



14
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS POR EL METODO DE
ACOPLAMIENTO DE TRES COMPONENTES.



EXAMENADO POR EL COMITÉ
DE LA FACULTAD DE QUIMICA

TESIS C. N.
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
JAIME ESCALANTE GARCIA

MEXICO, D. F.

1969



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Introducción	1
Generalidades	2
Discusión	9
Esquema de Síntesis	11 y 27
Parte Experimental	42
Conclusiones	70
Bibliografía	71

A B R E V I A T U R A S

AcOEt	Acetato de Etilo
pTsOH	Acido p-toluen sulfónico
nBuLi	n-Butil litio
↑ ↓	Calentamiento a reflujo
DBU	1,4-Diazobiciclo [5.4.0]undec-7-eno
DMAP	Dimetil Amino Piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E.M.	Espectro de Masas
e.e.	Exceso enantiomérico
HMPA	Hexametilfosforamida
I.R.	Infrarrojo
H ⁺	Medio ácido
MeOH	Metanol
Py	Piridina
PG	Prostaglandinas
R.M.N.	Resonancia Magnética Nuclear
T.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
U.V.	Ultravioleta
AIEN	Azobisisobutironitrilo

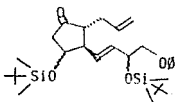
INTRODUCCION.

Las prostaglandinas son sustancias que han adquirido importancia en los últimos años, debido a que ejercen actividades biológicas muy diversas. Lo cual las ha colocado como compuestos con un potencial muy amplio en la terapéutica.

Las cantidades que usualmente se aíslan de fuentes naturales son muy pequeñas por lo tanto para efectuar estudios farmacológicos con las mismas, es necesario tener cantidades mayores, lo cual sólo se logra a través de los métodos sintéticos.

Existen varios métodos para efectuar la síntesis de prostaglandinas¹; dentro de éstos se encuentra el *Método de acoplamiento de tres componentes*², método que consiste en efectuar una adición 1,4 de tipo Michael³ y atrapar el enolato intermediario formado con un electrófilo; de esta manera es relativamente fácil introducir dos sustituyentes en las posiciones C-2 y C-3 de una ciclohexanona.

El objeto de esta tesis fué utilizar esta técnica para llegar a un producto intermediario (II), útil en la síntesis total de 16-fenoxiprostaglandinas⁴.



Intermediario (II).

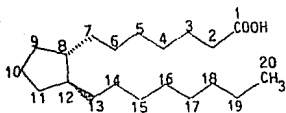
GENERALIDADES

Quizá sean las prostaglandinas los más curiosos derivados de los ácidos grasos. Esta familia de compuestos pueden considerarse como hormonas locales, puesto que ejercen su función en los mismos tejidos que las producen¹.

El primero en utilizar el nombre de prostaglandinas fué el fisiólogo sueco U.S. von Euler en los años 1930. y lo aplicó a una sustancia de carácter ácido y liposoluble encontrada en el plasma seminal, en la próstata y en las vesículas seminales^{1*}.

Las prostaglandinas tienen influencia en un gran número de procesos biológicos^{1*}: desde las contracciones del útero y el control de la presión de la sangre hasta la secreción de la pared estomacal². En los años 30's se creyó que la prostaglandina era una sustancia simple, secretada de modo característico por el tracto genital masculino, pero investigaciones posteriores han encontrado que hay diferentes prostaglandinas que actúan como reguladoras del metabolismo en cierto número de tejidos y por diversos caminos³.

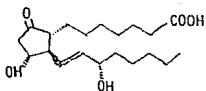
En la década de 1960, quedó establecido que todas las prostaglandinas eran variantes de un ácido carboxílico hipotético de 20 átomos de carbono, denominado *ácido prostanoico*(2).



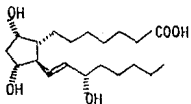
Acido Prostanico (2).

La investigación en ésta área se vió dificultada por el hecho de que las prostaglandinas están presentes en los tejidos en cantidades minúsculas.

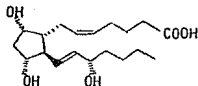
Las prostaglandinas mejor conocidas son las PGE, (3), PGF₁, (4), PGF₂, (5); éstas a su vez, son las precursoras de otras prostaglandinas biológicamente activas.



PGE₁ (3).



PGF₁ (4).

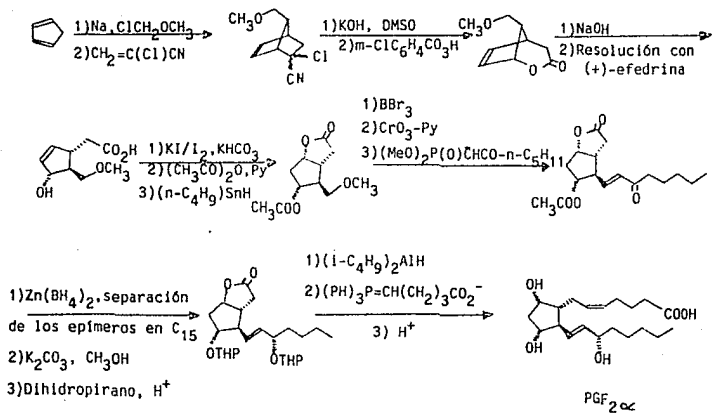


PGF₂. (5).

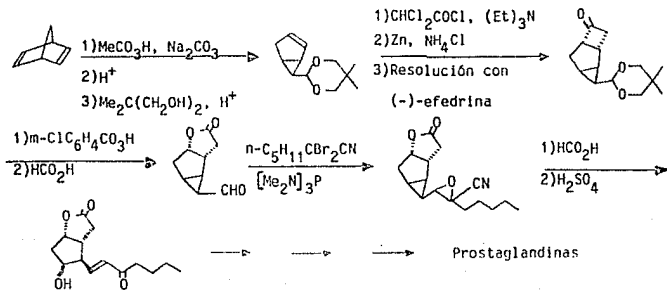
Las prostaglandinas difieren entre sí respecto a su actividad biológica; algunas como la PGE, antagonizan la acción de ciertas hormonas⁷, las prostaglandinas PGE₂ y PGF₂, han encontrado uso clínico para provocar el parto y el aborto terapéutico^{8,9}.

Después de la elucidación de su estructura en los años 1960s, ha surgido la necesidad de su síntesis química total en forma eficiente debido a que como se ha mencionado arriba las cantidades que usualmente se aíslan de fuentes naturales son muy pequeñas; al respecto existen en la literatura antes de 1982¹ más de 450 publicaciones sobre este tópico.

De las diferentes rutas sintéticas descritas en la literatura, la mayoría de las cuales son lineales o secuenciales, están la desarrollada por Corey y sus colaboradores², en 1969 (Esquema I), y la descrita por Just y sus colaboradores³, en 1967 (Esquema II).



Esquema I



Esquema II

Ambos métodos resolvieron inteligentemente los principales problemas en la síntesis, por ejemplo:

1) la estereoespecificidad de 4 ó 5 centros asimétricos en las series E y F,

2) la inserción estereoselectiva de los los dobles enlaces C_3-C_6 , $C_{13}-C_{14}$,

etc., etc. Ambas síntesis son secuenciales, en las cuales la estructura final se construyó paso a paso. La ruta de Corey involucra 17 pasos para la preparación de la PGF₂, a partir de ciclopentadieno, y 19 pasos para la síntesis de la PGE₁; de estos, cuatro pasos sintéticos se requieren para la formación de 5 enlaces C-C, mientras que los restantes 13 a 16 pasos constituyen transformaciones tal como oxidaciones, reducciones, protecciones y desprotecciones de grupos funcionales, etc., etc.

A pesar de que los métodos sintéticos mencionados son eficientes, es deseable tener otras rutas de síntesis más cortas que involucren pocos pasos para la obtención completa de las estructuras requeridas; en este contexto, una de las más importantes corresponde a la adición conjugada^{21, 22} sobre una ciclopentenona.

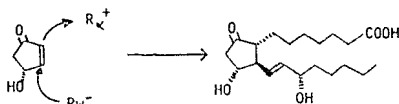
Obviamente el esqueleto del ácido prostanoico nos podría sugerir dos posibles rutas para este propósito:

1) La introducción de la cadena inferior (cadena W) a una 4-hidroxi-2-ciclopentanona, que ya posea la cadena superior (cadena α) (Esquema III) o



Esquema III.

2) La entrada consecutiva de la cadena α y W a ciclopentanonas (Esquema IV).



Esquema IV.

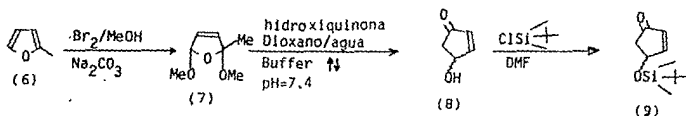
En la adición nucleofílica de la cadena W a 2-ciclopentanona (segunda ruta) la química organometálica juega un papel importante: sin embargo varios grupos de investigadores^{11,12} han observado que en este caso un "cuello de botella", esto es el atrape del enolato, reacción que usualmente no es muy eficiente. Al respecto Nozomi¹³ desarrolló

un método que consiste en un intercambio de litio o cobre por estaño en el contraión del enolato formado en la reacción de adición inicial, obteniéndose de esta manera buenos resultados.

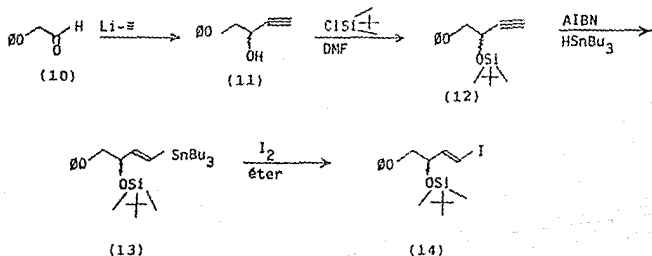
A pesar de que existe un amplio estudio sobre la adición conjugada para la síntesis de prostaglandinas, nosotros pensamos que se podía mejorar y decidimos investigar más a fondo este proceso.

DISCUSION

Para la obtención del producto intermediario (11), en la síntesis de prostaglandinas, se requirieron de tres componentes; el primero es la (1)-4-*t*-butildimetilsililoxi-ciclo-pent-2-enona (9), la cual se preparó a partir del 2-metilfurano mediante la secuencia de reacciones¹¹ que se muestra a continuación:



El segundo componente corresponde a la cadena (1)-3-*t*-butildimetilsililoxi-4-fenoxi-1-yodo-but-1(E)-eno (14), que se preparó mediante la secuencia de reacciones reportada en la literatura¹². Esquema V.



Esquema V

El tercer componente, agente atrapador del enolato (ver figura No.1), debido a que es un compuesto simple, se compró a Aldrich, excepto el yoduro de alilo que se preparó de acuerdo al método de Letsinger¹³ y el N-carbonilimidazol preparado por el método de Klee¹⁴.

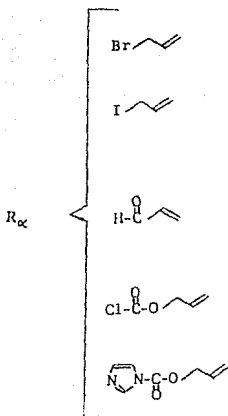
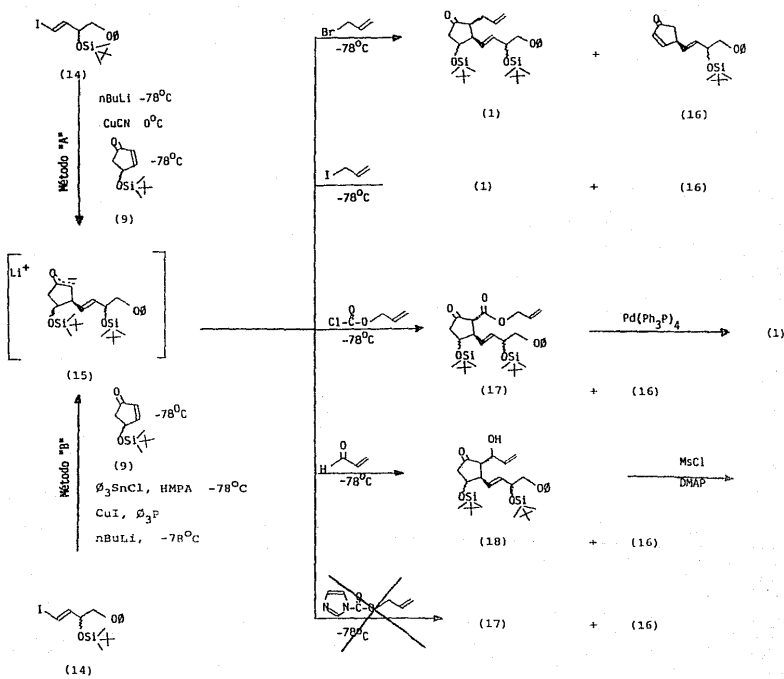


Figura No. 1

La ruta de síntesis del intermediario (1) se muestra en el esquema VI; el material de partida usado en dicha investigación fué ópticamente inactivo (mezcla racémica en 11 y 15).



Esquema VI

Como se podrá ver en el esquema VI, para llegar al Intermediario (1), existen dos rutas de síntesis posibles:

La primera en ser estudiada fué la que se señala como Método "A", en la cual a partir de 2 equivalentes del compuesto (14) n-BuLi a -78°C seguida de CuCN a 0°C se obtuvo el complejo organocuprato, el cual se hizo reaccionar con la enona (9) a -78°C para así obtener el enolato (15) y éste se atrapó con bromuro de alilo a 78°C para obtener el producto (1) en un rendimiento de 2.8%.

Cuando el enolato (15) se atrapó con yoduro de alilo a -78°C en un medio más polar (por la adición de HMPA) dió un 18% de rendimiento del producto (1). Esto se explica por el hecho de que el éter y en menor grado el THF, son disolventes preferidos para la reacción de adición conjugada, pero nó lo son para las reacciones de atrapamiento del enolato; por esta razón algunas veces es necesario adicionar un disolvente más polar por ejemplo HMPA, o aun reemplazar el disolvente inicial por uno más polar, propio para las reacciones de atrapamiento.

En ambos casos su espectro de I.R. del compuesto (1) mostró en 3020 cm^{-1} una señal que nos indica la presencia de H-C=C; en 1740 cm^{-1} una banda fuerte del grupo carbonilo de la ciclopentanona y en 840 cm^{-1} una señal fuerte del estiramiento $\text{CH}_2\text{-Si}$.

Su espectro de RMN mostró en 0.05 y 0.1 ppm dos singuletes que integran para 6H cada uno, y se asignaron para los metilos unidos al Si; en 0.87 y 0.91 ppm dos singuletes que integran para 9H cada uno y se asignaron para los metilos del terbutilo; de 1.8 a 2.8 ppm se observó un multiplete que integró para 6H y fueron asignados a la posición C-1', C-2, C-3, y C-5; en 3.80ppm un doblete, con $J=6$ Hz, e integró para 2H de la posición C-4"; en 4.05ppm un multiplete que integró para 1H que se asignó a la posición C-4; la base del alcohol protegido en C-3" aparece como multiplete de 4.38 a 4.7 ppm; en 5 ppm hay un doblete ancho con $J=13.5$ Hz que integró para 2H gem del C-3'; de 5.57 a 5.95 ppm un multiplete que integró para 3H, que fueron asignados a las posiciones C-2', C-1", C-2"; y de 6.78 a 7.45 ppm un multiplete que integró para 5H, asignados al anillo aromático.

Su espectro de masas dió un ión molecular $m/z=548$ (100, MNH^+), correspondiente al peso molecular del compuesto (1) más amonio; otros iones significativos fueron:

$m/z=437$ (6, $(C_{21}H_{31}O_2Si)^+$), 399 (65, $(C_{21}H_{31}O_2Si)^+$),
305 (68, $(C_{14}H_{21}O_2Si)^+$), 267 (80, $(C_{14}H_{21}O_2)^+$).

La segunda ruta de síntesis en ser estudiada fué la que se señala en el esquema VI como Método "B", en la cual a partir de 1 equivalente del derivado yodado (14), $nBuLi$, CuI y Bu_3P todo a $-78^\circ C$ dio el organocuprato correspondiente, el

cual se hizo reaccionar con la enona (9), HMPA y cloruro de trifenil estaño, para así obtener el enolato de estaño, el cual se atrapó con bromuro de alilo a -78°C para dar el producto (11) en un 5.08% de rendimiento. Cuando el enolato (15) es atrapado con yoduro de alilo en iguales condiciones, el rendimiento fué de 2%. En ambos casos sus espectros de I.R. y RMN coincidieron con los obtenidos anteriormente.

Debido a que los rendimientos para la obtención del enolato (15) por el método "A" son más altos, comparados con los del método "B", en las subsecuentes reacciones se siguió el primero para su obtención, aún cuando por éste método se usan dos equivalentes de la cadena (4)-3-*t*-butildimetilsililoxi-4-fenoxi-1-yodo-but-1(E)eno (14).

Para la obtención del compuesto (17), se partió de (14), el cual se hizo reaccionar con $n\text{-BuLi}$ a -78°C y CuCN a 0°C para obtener el complejo organocuprato, el cual se hizo reaccionar con la enona (9) a -78°C para obtener el enolato (15) y éste se atrapó con cloroformiato de alilo para dar el compuesto (17) en un 24.3% de rendimiento. Su espectro de I.R. mostró en 3020 cm^{-1} una señal que nos indica la presencia de H-C=C ; en 1760 y 1730 cm^{-1} dos señales fuertes características de los grupos carbonílicos presentes en la molécula.

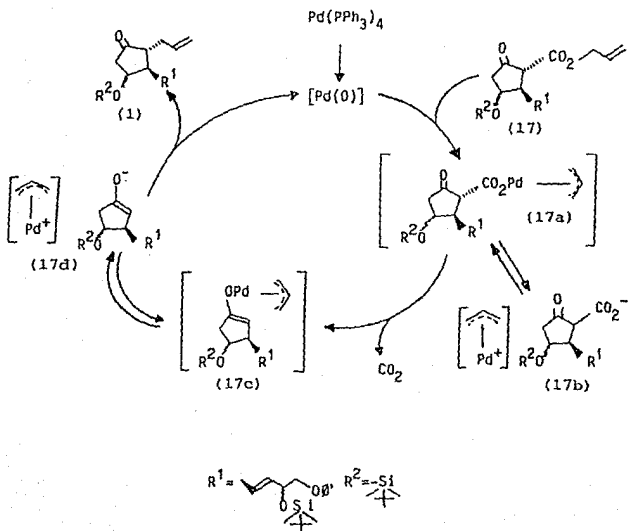
Su espectro de RMN mostró en 0.1 ppm un singulete que integra para 12H, que se asignaron a los metilos unidos al silicio; en 0.94 ppm un singulete que integra para 18H que se asignaron a los metilos del terbutilo; de 1.95 a 1.92ppm un multiplete asignado a C-2', C-5, C-3 e integran para 5H; un multiplete de 3.1 a 3.3 ppm que corresponde a 1H de la posición C-2; en 3.66 ppm aparece un doblete, con $J=6\text{Hz}$, que integró para 2H de la posición C-4"; la señal de la base del alcohol de C-4 aparece como multiplete de 3.95 a 4.2 ppm; de 4.4 a 4.7 ppm aparece un multiplete que integra para 1H el cual fué asignado al C-3"; los dos protones olefinicos del C-4' aparecen como multiplete de 5.1 a 5.5 ppm; de 5.68 a 6.15 ppm aparece un multiplete que integra para 3H, se asignaron a C-3', C-1", C-2"; de 6.78 a 7.45 ppm un multiplete que integra para los 5H aromáticos.

Su espectro de masas dio un ión molecular $m/z=574$ (M^+), correspondiente al peso molecular del compuesto (17); otros iones significativos fueron:

$m/z= 559$ ($C_{19}H_{27}O_3Si_2$) $^+$, 517 (28, $(C_{17}H_{25}O_3Si_2)^+$),
467 [4, $(C_{14}H_{21}O_3Si_2)^+$], 459 [6, $(C_{14}H_{23}O_3Si_2)^+$],
385 [9, $(C_{11}H_{19}O_3Si)^+$], 335 [22, $(C_{10}H_{17}O_3Si)^+$].

El compuesto (17) se sometió a una transposición des-carboxilativa para obtener (11); esta reacción se llevó a cabo por la adición catalítica de tetrakis (trifenilfosfina)

paladio (0) a 25°C, via el complejo π -alilpaladio(II)-enolato, como se muestra en el esquema VII.



Descarboxilación via complejo-enolato π -alilpaladio (II).¹⁷

Esquema VII.

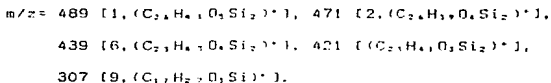
El rendimiento del compuesto (1) fué de 75%. Sus espectros de I.R. y RMN coincidieron con los obtenidos anteriormente.

Para la obtención del producto (18) se hicieron reaccionar dos equivalentes de (14), n-BuLi, a -78°C y CuCN a 0°C . para obtener el complejo organocuprato, al cual se le adicionó la enona (9) a -78°C para obtener el enolato (15) y éste fué atrapado con acroleína para dar el compuesto (18) en un rendimiento del 23 %. Su espectro de I.R. mostró en 3580 cm^{-1} una señal ancha que indica la presencia del grupo O-H; en 1730 cm^{-1} una banda característica del grupo carbonilo y en 840 cm^{-1} una señal fuerte del estiramiento $\text{CH}_2\text{-Si}$.

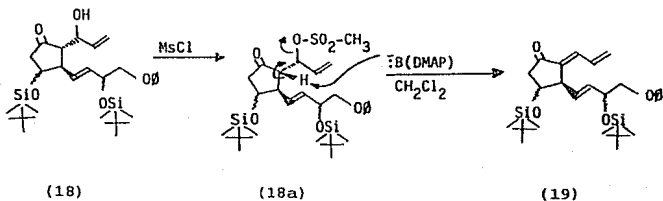
Su espectro de RMN mostró en 0.05 y 0.1 ppm dos singuletes que integran para 6H cada uno y se asignaron a los metilos unidos al Si; en 0.87 y 0.91 ppm dos singuletes que integran para 9H cada uno y se asignaron a los metilos del terbutilo; de 2.9 a 1.86 ppm apareció un multiplete que integra para 5H. y fueron asignados a las posiciones C-1', C-2, C-5 y C-3; el protón del OH aparece en 3.28 ppm como singulete ancho e intercambia con D_2O ; los dos protones del átomo C-4" aparece como doblete en 3.88 ppm y con $J=6\text{Hz}$; de 4.0 a 4.25 ppm aparece un multiplete que integra para 1H y fué asignado al C-4; la base del alcohol protegido (C-3) aparece como multiplete de 4.4 a 4.6 ppm; de 5.1 a 5.43 ppm

aparece un multiplete que integra para 2H del átomo C-3'; los protones de los átomos de carbono C-2', C-1" y C-2" aparecen como multiplete de 5.5 a 6.35 ppm; y de 6.8 a 7.45 ppm un multiplete que integra para 5H aromáticos.

Su espectro de masas dio un ión molecular $m/z = 546$ (M^+) correspondiente al peso molecular del compuesto; otros iones significativos fueron los siguientes:



La deshidratación del alcohol (18) se llevó a cabo formando primero el éster sulfónico con cloruro de mesilo, como se muestra en el esquema VIII, y éste se hizo reaccionar *in situ* con DMAP en cloruro de metileno, para obtener el producto (19) en un 68% de rendimiento.



Esquema VIII.

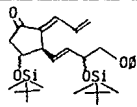
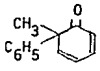
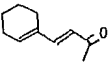
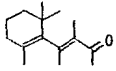
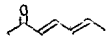
Su espectro de I.R. de la dienona (19) mostró en 3020 cm^{-1} una banda débil que indica la presencia de $\text{H-C}\equiv\text{C}$, en 1715 cm^{-1} una banda media característica del grupo carbonilo conjugado; en 1630 cm^{-1} una señal para dobles enlaces conjugados ; en 990 cm^{-1} una banda media para dobles enlaces gem y en 840 cm^{-1} una banda fuerte para el estiramiento CH_2-Si .

Su espectro de RMN mostró en 0.2 ppm un singulete que integró para 12 H de los metilos unidos al silicio; los protones del terbutilo aparecen en 1.0 ppm como singulete; los dos protones del átomo C-5 aparecen como multiplete de 2.2 a 2.85 ppm ; de 3.5 a 3.8 ppm aparece un multiplete que integra para 1H asignado al átomo C-3; en 3.91 ppm aparece un doblete con $J=6\text{Hz}$ e integra para 2H debido al átomo C-4; la base del alcohol protegido (C-4) aparece como multiplete de 4.22 a 4.2 ppm; la otra base del alcohol protegido (C-3) aparece como cuarteto con $J=5.4\text{Hz}$ en 4.6 ppm; de 5.5 a 6.8 ppm aparece un multiplete que integra para 4H olefinicos; de 6.28 a 6.85 ppm hay otro multiplete que integró para 1H asignado a un C-olefinico; y de 6.85 a 7.55 ppm aparece un multiplete que integra para 6H, asignados a los 5H aromáticos y 1H olefinico.

En el espectro de U.V. del compuesto (19) se observaron dos bandas, una en 221nm y la otra en 268nm; la primera de ellas es debida a los dobles enlaces y la segunda absorción

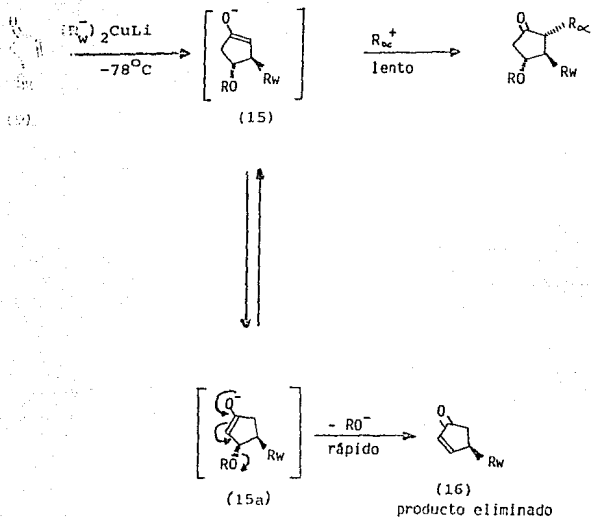
es debida al grupo carbonilo presente en la molécula. Debido a que el compuesto (19) es altamente inestable, no pudimos obtener su espectro de masas; pero comparando los valores de I.R. y U.V. de éste con otros compuestos similares reportados en la literatura, (tabla 1) se pudo comprobar la estructura del compuesto (19).

Tabla No. 1

Compuesto	I.R. (cm ⁻¹)	máx.(mp)	log ε	Referencia
 (19)	C=O 1715 C=C 1630	=C-C= 221 C=O 268	4.06 4.21	
 (39)	C=O 1715 C=C 1636	298 382	3.56 2.146	(30)
 (40)		281	4.31	(31)
 (41)		278 228	3.65 4.06	(31)
 (42)	1670 1640	C=C 279	3.99	(32)

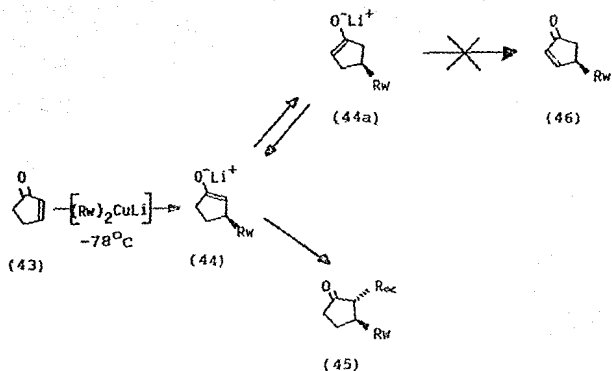
Al compuesto (19) se le redujo selectivamente uno de los dobles enlaces, con hidruro de trifenil estaño, obteniéndose el producto (1) en un rendimiento del 65%, cuyas constantes espectroscópicas coinciden con las obtenidas anteriormente.

Como se muestra en el esquema VI, la reacción del enolato (15) con el agente atrapador N-Carbonilalilimidazol no dió el compuesto esperado (17), siendo el producto de eliminación en la posición C-11 (16), el único producto aislado. Esta substancia se obtuvo en todos los casos, cuando se atrapó el enolato con los otros electrófilos; el porcentaje obtenido de éste varía con el tipo de agente atrapador. Así, se obtiene desde un 50%, cuando el enolato es atrapado con yoduro de alilo, hasta un 65% cuando es atrapado con N-carbonilalilimidazol. Por lo tanto, los bajos rendimientos obtenidos al atrapar el enolato, son debidos a los equilibrios que se presentan en la reacción principal (Esquema IX), ya que como lo menciona Noyori¹⁸, esto es debido a que el sistema de reacción es de naturaleza compleja, en el cual ambos equilibrios están presentes, siendo la transferencia del protón mucho más rápida que la reacción de alquilación, aún a temperaturas de -78°C. Además de esto, la presencia de sales de cobre y otros ligantes podrían retardar la alquilación con haluros orgánicos.



Esquema IX.
(Equilibrio de intermediarios en la adición del cuprato)

Este problema no se presenta en cetonas no sustituidas en la posición 11, como se puede ver en el Esquema X. Sin embargo, en caso de que exista equilibrio entre (44) y (44a), éste no puede dar lugar al producto eliminado (46), como en el caso anterior, incluso a temperaturas de $-40^\circ C^*$.



Esquema X.

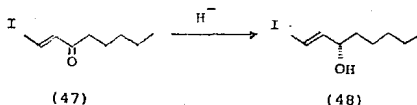
Los datos espectroscópicos del producto (16) (4-[3'' -*t*-butildimetilsililoxi-4'-fenoxi-1'(E)enil]ciclopent-2-eno) se muestran en la parte experimental.

En el I.R. aparece una señal fuerte en 1703 cm^{-1} que se asignó al grupo carbonilo; en RMN aparece un singlete en 0.1 ppm que integra para 6H de los metilos unidos al silicio, en 0.9 ppm otro singlete que integra para 9H de los metilos del *ter*butilo; de 2.0 a 2.6 ppm aparecen los protones de C-5 y C-4; en 3.9 ppm aparece un triplete con $J=6\text{ Hz}$ que integra para 2H del átomo C-4'; la base del alcohol

protegido (C-3') aparece como multiplete en 4.5 ppm; los protones olefinicos de C-1' y C-2' aparecen de 5.6 a 5.98 ppm como multiplete; en 6.2 ppm aparece un doble de dobles con $J=7\text{Hz}$ e integra para 1H asignado al C-3; de 6.78 a 7.45 ppm aparece un multiplete que se asignaron a los 5H aromaticos; y en 7.5 ppm aparece un multiplete para 1H del C-2. El espectro de masas nos dió un ión molecular (M^+) de 358 que corresponde al peso molecular del compuesto. 16

Analizando los requerimientos estructurales para la síntesis de 16-fenoxiprostaglandinas, en donde el grupo hidroxil en C-15 está en posición alfa (S), se investigó un método de síntesis del compuesto 3(R)-*t*-butildimetilsiloxi-4-fenoxi-1-yodo-but-1(E)-eno (44) con estas características a partir de material comercialmente disponible como lo es el D-manitol.

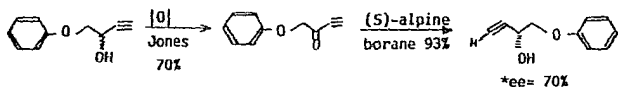
Al respecto Corey y Beanes ¹⁷, así como el grupo Syntex[®] han obtenido una sustancia similar a partir de la reducción de la yodovinilcetona (47) con hidruro (Esquema XI) en sólo 10% de rendimiento:



Esquema 11.

Noyori²¹ encontró un método muy superior a los anteriores usando una reducción asimétrica con un reactivo quiral como el BINAL-H, obteniendo un 96% de e.e. y rendimiento químico de >95%.

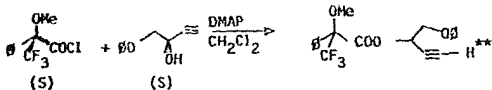
En cuanto a la síntesis de (14) en forma quiral, se ha investigado un método* (Esquema XII):



Esquema XII.

como se puede ver, aún cuando los rendimientos son buenos (93%) y el número de pasos que involucra para su síntesis es corto, el producto tiene un e.e. muy bajo*, de tal forma que

* El ee se obtuvo por ESR, haciendo reaccionar el alcohol con el cloruro del ácido (S)-MPTA ((-)-α-Metoxi-α-trifluorometilacético):



y por ¹H-EPR a 300 MHz se observó la separación del protón H**, mostrando por integración en 2.6 ppm un doblete (25%) y en 2.53 ppm un doblete (15%), y por tanto un ee de 70%.

hay que hacer una serie de recristalizaciones para poder aumentarlo.

Así pues, la ruta de síntesis que nosotros seguimos se muestra en el esquema XIII, en donde a partir del D-manitol (20), se formó el acetal con 2-metoxipropeno, catalizada con ácido p-TsOH, obteniéndose el compuesto (21) en 95% de rendimiento. El espectro de I.R. de (21) mostró en 3540 cm^{-1} una banda ancha característica del O-H; su espectro de RMN mostró en 1.42 y 1.48 ppm dos singuletes que integraron para 6H cada uno debido a los metilos; en 2.85 ppm un doblete con $J=8\text{Hz}$ que integró para 2H del O-H, además intercambiables con D_2O , y de 3.5 a 4.4 ppm un multiplete para los protones sobrantes.

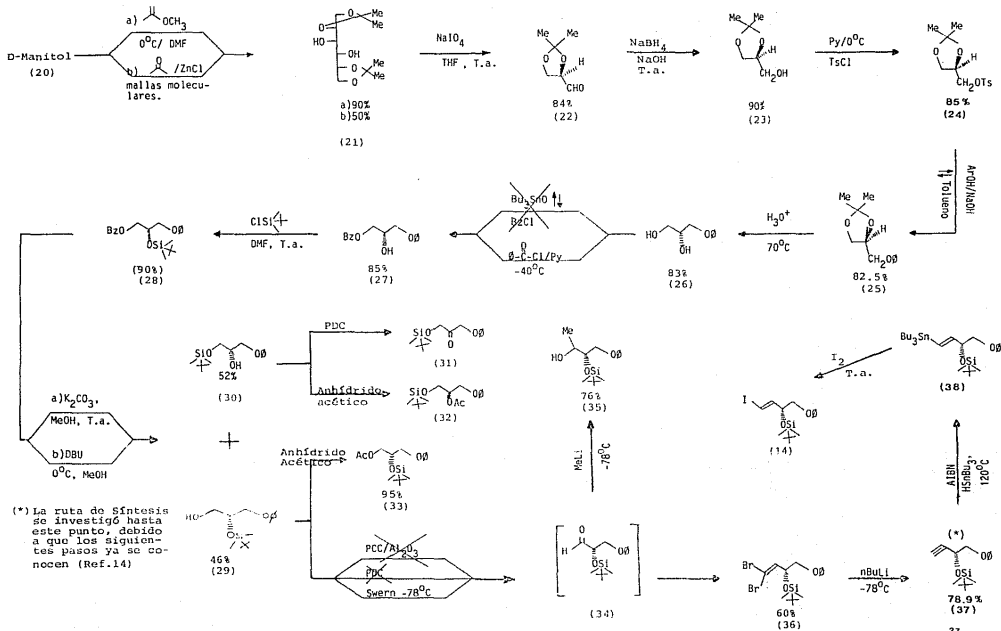
La ruptura del bis-acetonido del D-manitol (21), seguido de la reducción del grupo aldehído para dar el producto (23), puede efectuarse por dos caminos:

1) oxidando con $\text{Pb}(\text{Ac})_2$, seguida de reducción con *Ni-Raney*²² y

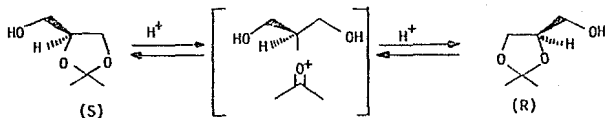
2) oxidando con peryodato de sodio y reduciendo posteriormente con NaBH_4 ²³.

Se eligió el segundo método debido a que los resultados que se han obtenido con el primer método varían dependiendo de la calidad del *Ni-Raney* utilizado; para el segundo

Esquema XIII



método, debe de considerarse que no se trabaje bajo condiciones ácidas, debido a que esto podría dar origen a racemización, ya que como se puede ver en el Esquema XIV se presentan dos equilibrios entre el isómero S y el R.



Esquema XIV.

El aldehído (22), que se obtuvo en 84% de rendimiento, es inestable a temperatura ambiente, por lo que se purificó una pequeña cantidad para la determinación de sus constantes espectroscópicas y el restante se procedió a reducirlo inmediatamente como se indica arriba. El espectro de I.R. del aldehído (22) mostró en 3460 cm^{-1} una banda ancha debida a la presencia del grupo $\text{H}-\text{C}=\text{O}$, y en 1740 cm^{-1} una banda media característica del grupo carbonilo del aldehído; su espectro de RMN mostró en 1.4 y 1.5 ppm dos singuletos que integran para 3H cada uno, de los metilos; de 3.7 a 4.5 ppm un multiplete que integró para 3H asignados a los átomos C-2 y C-3,

y el protón del aldehído aparece como doblete con $J=1.5\text{Hz}$ en 9.75 ppm .

El alcohol (23) producto de la reducción con borohidruro de sodio, se obtuvo con 73% de rendimiento, después de destilarlo a presión reducida. Mostró en I.R. dos bandas anchas en 3600 y 3470 cm^{-1} debida a los O-H. En RMN mostró dos singuletes en 1.38 y 1.4 ppm que integraron para 3H cada uno, debidos a los metilos; el protón del alcohol aparece como singulte en 2.45 ppm e intercambia con D_2O ; de 3.4 a 4.4 ppm aparece un multiplete que integró para 5H debidos a los C-1, C-2 y C-3; mostró una $[\alpha]_D = +11.4^\circ$.

El alcohol (23) se transformó en el éster del ácido *p*-toluensulfónico (24) en un 85% de rendimiento por el tratamiento con cloruro de *p*-toluensulfonato. El I.R. de esta substancia mostró una banda débil en 3020 cm^{-1} debida a la presencia del grupo H-C=C ; en 1370 cm^{-1} una señal fuerte debida a la presencia del éster sulfónico. En RMN mostró dos singuletes en 1.38 y 1.48 ppm que integran para 3H cada uno debido a los metilos; el metilo del tosilo aparece en 2.5 ppm como singulete; de 3.6 a 4.5 ppm aparece un multiplete que integra para 5H asignados a los protones de C-4, C-5 y C-1'; en 7.4 y 7.86 ppm hay dos dobletes con $J=8\text{Hz}$ que integran para 4H de los aromáticos. Su $[\alpha]_D = -5.14^\circ$.

Como se muestra en el Esquema XIII, para la obtención del fenoximetildioxolano (25), se partió del éster del ácido

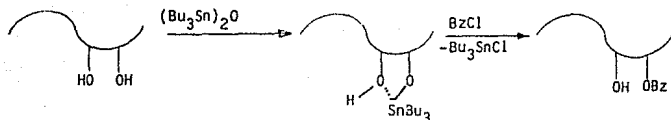
p-toluen sulfónico el cual mediante una reacción de sustitución nucleofílica con fenol en medio básico se obtuvieron unos cristales blancos en un 82.5% de rendimiento del producto (25) cuyo punto de fusión es de 27° a 30°C.

Su espectro de I.R. mostró en 3020 cm⁻¹ una banda débil debida a la presencia de la doble ligadura y en 690cm⁻¹ una señal fuerte de aromático monosustituido. Por RMN se observó en 1.4 y 1.49 ppm dos singuletes que integran para 3H cada uno de los metilos; de 3.72 a 4.28 ppm un multiplete que integra para 4H de C-5 y C-1'; la señal del protón C-4 aparece como multiplete en 4.45 ppm y de 7 a 7.3 ppm un multiplete que integra para 5H aromáticos. Su $[\alpha]_D = +4.88^\circ$.

La hidrólisis de (25) se hizo con HCl 1N a 70°C para obtener el diol (26) en 83% de rendimiento (cristales de p.f. 65°C) cuyo espectro de I.R. mostró en 3590 cm⁻¹ una banda ancha debida al grupo O-H libre, en 3420 cm⁻¹ una banda ancha del O-H asociado; y en 690 cm⁻¹ una banda fuerte del aromático monosustituido. Por RMN se observaron dos singuletes anchos en 2.87 y 3.31 ppm de los dos O-H y que además se intercambian con D₂O; de 3.6 a 4.23 ppm aparece un multiplete que integra para 5H de C-1, C-2 y C-3; los protones aromáticos aparecen como multiplete de 6.97 a 7.3 ppm. Su $[\alpha]_D = -8.74^\circ$.

La benzilación selectiva del diol (26) para obtener el compuesto (27) (Esquema XIII), se intentó por dos caminos,

el primero de ellos vía una esterilización? parcial del diol con $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ y subsecuente ataque electrofílico con el cloruro de bencilo (ver Esquema XV). Sin embargo el pro-



Esquema XV.

ducto nunca se obtuvo, por lo que se usó el método de benzilación directa con cloruro de bencilo en piridina a temperaturas bajas (-40°C), ya que si la reacción se llevaba a temperaturas mayores se corría el riesgo de que se dibenzilara. De esta manera se obtuvo el producto (27) en un 85% de rendimiento, el cual es un producto cristalino de color blanco de punto de fusión 79°C y cuyo espectro de I.R. mostró en 3590 cm^{-1} una banda débil debida al grupo O-H de la molécula; en 1720 cm^{-1} una banda fuerte debida al carbonilo del ester benzoico, la banda del aromático monosustituido apareció en 690 cm^{-1} . Por RMN se observó un singulete ancho que intercambia con D_2O en 3.07 ppm del O-H; en 4.5 ppm un multiplete que integra para 1H del C-2; los protones de C-3

dán un doblete con $J=4\text{Hz}$ y aparecen en 4.1 ppm; en 4.53 ppm aparece un doblete con $J=4\text{Hz}$ que integra para 2H del C-1 y de 6.8 a 8.3 ppm aparecen como multiplete los 10H aromáticos. Su $[\alpha]_D = +10.2^\circ$.

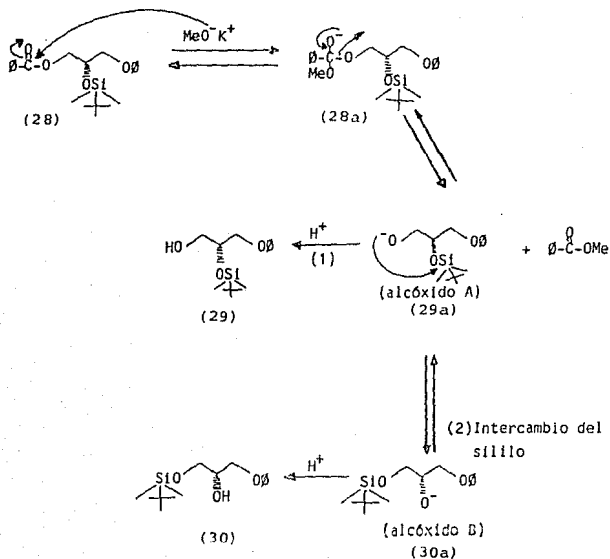
El grupo oxidrónico libre del compuesto (27) se silió en DMF a temperatura ambiente para dar el compuesto (28) en 90% de rendimiento. El espectro de I.R. de (28) mostró en 3020 cm^{-1} una banda débil debida a la presencia del doble enlace, en 1720 cm^{-1} aparece la señal del grupo carbonilo, en 1415 y 840 cm^{-1} aparecen dos bandas medianas del grupo silió. Su espectro de RMN mostró dos singuletos en 0.11 y 0.89 ppm de los metilos del silió; de 3.8 a 4.6 ppm un multiplete que integra para 5H de C-1, C-2 y C-3; y de 5.7 a 8.2 ppm aparecen los 10H aromáticos. Su espectro de masas dió un ión molecular $m/z = 386$ (M^+) correspondiente al peso molecular; otros iones significativos fueron:

$m/z = 329$ ($21, (C_{15}H_{21}O_2Si)^+$), 179 ($22, (C_8H_{11}O_2Si)^+$),
 151 ($14, (C_8H_9OSi)^+$) y 105 ($100, (C_6H_9O)^+$).

Su $[\alpha]_D = +4.67^\circ$.

Para la obtención del alcohol (29) se hizo la reacción de transesterificación (alcoholisis) del producto (28) bajo catálisis básica con carbonato de potasio. Como se podrá ver en el Esquema XIII, dicha reacción dió origen además del alcohol primario (29) (producto deseado), al alcohol secundario (30), en rendimientos del 46% y 52% respectivamente.

Los resultados fueron los mismos aún cuando se usaron condiciones más suaves (DBN a 0°C). La explicación del origen del alcohol secundario (30) se observa en el mecanismo que a continuación se presenta en el Esquema XVI:



Esquema XVI.

Como se podrá ver en el mecanismo, al alcóxido "A" formado le pueden suceder dos cosas:

(1): Que se protona para obtener el alcohol primario (29) o

(2): Que intercambie el grupo silito para dar el alcóxido "B" y éste protonarse para dar origen al alcohol secundario (30).

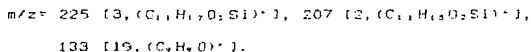
El alcohol (29) mostró en I.R. una banda débil en 3570 cm^{-1} del grupo oxhidrilo; en 1490 cm^{-1} una banda fuerte del grupo CH_2 ; en 640 cm^{-1} la señal del grupo silito y en 690 cm^{-1} el aromático monosustituido. Su espectro de RMN mostró en 0.15 y 0.9 ppm dos singletes de los metilos del silito; el O-H aparece como singlete ancho en 1.97 ppm e intercambia con D_2O ; de 3.5 a 4.3 ppm aparece un multiplete que integra para 5H asignados a C-1, C-2 y C-3; los 5H aromáticos aparecen como multiplete de 6.75 a 7.45 ppm. El espectro de masas mostró un ión molecular $m/z=262$ (M^+) correspondiente al peso molecular del compuesto; otros iones significativos fueron:

$m/z= 225$ (34, $(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si})^+$), 207 (17, $(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si})^+$),
151 (24, $(\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2)^+$), 133 (85, $(\text{C}_7\text{H}_9\text{O})^+$).

Su $[\alpha]_D^{25} = -25.15^\circ$.

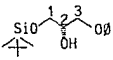

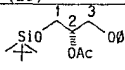
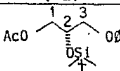
El alcohol (30) mostró en I.R. una banda mediana en 3570 cm^{-1} del O-H, en 1490 cm^{-1} una banda fuerte del grupo

EH_2 , en 640 cm^{-1} la señal del sililo y en 690 cm^{-1} una señal fuerte del aromático monosustituido. En el espectro de RMN se observaron dos singuletes, uno en 0.1 ppm que integró para 6H de los metilos unidos al silicio y el otro en 1.0 ppm de los 9H de los metilos del terbutilo; el protón del alcohol da origen a un multiplete en 2.62 ppm e intercambia con D_2O ; de 3.72 a 4.25 ppm aparece un multiplete que integró para 5H de C-1, C-2 y C-3; los protones aromáticos aparecen como multiplete de 6.79 a 7.45 ppm . Su espectro de masas mostró un ión molecular: $m/z = 300$ (77 , MNH^+), correspondiente al peso molecular del alcohol más amonio. Otros iones significativos son:



Como se podrá ver, tanto por I.R., RMN, o Masas, no se pueden diferenciar con cierta seguridad los dos alcoholes; para ello, se procedió a acetilar con anhídrido acético a ambos alcoholes (Esquema No. XIII) con rendimientos del 95% cada uno, logrando con esto que los desplazamientos químicos en RMN de los protones en la base de los grupos hidroxilo fueran distintos, dependiendo de la posición del grupo acetilo, ya que éste es un desprotector y hace que los protones mencionados se vayan a menor campo, pero de manera diferente en cada caso. Los resultados se resumen en la tabla No.2.

Tabla No. 2

Compuesto	Desplazamientos Químicos		
	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)
 (30)	Aparecen como multiplete de 3.72 a 4.25 ppm		
 (29)	Aparecen como multiplete de 3.5 a 4.3 ppm		
 (32)	4.15ppm (d, J=6, 2H)	5.18ppm (quintuplete, J=6, 1H)	3.85ppm (d, J=6, 2H)
 (33)	Aparecen como multiplete de 3.8 a 4.4 ppm		

El alcohol secundario (30) se oxidó con PDC como se muestra en el Esquema XIII, obteniéndose la cetona (31) cuyo espectro de I.R. mostró en 3020 cm^{-1} una banda debida a la presencia de la doble ligadura $\text{C}=\text{C}$; en 1740 cm^{-1} una banda fuerte del grupo carbonilo; en 840 cm^{-1} la señal del sililo y en 690 cm^{-1} la señal del aromático monosustituido. Su espectro de RMN mostró en 0.08 ppm un singulete que integró para 6H de los metilos unidos al silicio. en 0.9 ppm apare-

con los 9H de los metilos del *terbutilo*, en 4.4 ppm aparece un singulete que integró para 2H del C-3 y en 4.78 ppm los 2H del C-1 aparecen como singulete; los 5H aromáticos aparecen como multiplete de 6.78 a 7.45 ppm.

Después de que se caracterizó al alcohol (29) se procedió a oxidarlo para obtener el aldehído (34) (Esquema XIII). SE intentó oxidarlo con PDC y PCC/ Al_2O_3 , observándose por cromatografía en capa fina que se descomponía, bajo estas condiciones. El aldehído (34) se pudo obtener efectuando la oxidación mediante la llamada reacción de Swern^{23,24}, que se lleva a cabo con cloruro de oxalilo, DMSO y trietil amina a temperatura de -60°C.

El aldehído (34) no se caracterizó debido a su inestabilidad. sin embargo antes de continuar con la síntesis, el aldehído (34) se hizo reaccionar *in situ* con MeLi para asegurarse de que se había formado efectivamente por la reacción de Swern; de esta forma se obtuvo el compuesto (35) en un 76% de rendimiento a partir del alcohol. Su espectro de RMN mostró en 0.11 ppm un singulete que integró para 6H de los metilos unidos al silicio, en 0.95ppm otro singulete que integró para 9H de los metilos del *terbutilo*; de 1.13 a 1.47 ppm aparece un multiplete que integra para 3H del metilo, el protón del alcohol aparece de 2.1 a 2.4 ppm como multiplete e intercambia con D_2O ; los protones de los carbonos C-1, C-2

y C-3 aparecen como multiplete de 3.6 a 4.3 ppm y los 5H aromáticos dan origen a un multiplete de 6.78 a 7.45 ppm

Una vez comprobado de que se formaba el aldehído mediante la reacción de Swern, se procedió a continuar con la síntesis del compuesto deseado (36).

Para la obtención de la dibromoolefina (36), se partió del alcohol (29) el cual se transformó en el aldehído (34) y en *in situ* se sometió a una reacción de Wittig con una mezcla de 4 equivalentes de trifenil fosfina y 2 equivalentes de tetrabromuro de carbono en cloruro de metileno²², obteniéndose la dibromoolefina (36) en un 60% de rendimiento. El espectro, en I.R. de (36) mostró la presencia de la doble ligadura en 3020 cm⁻¹, en 840 cm⁻¹ una banda fuerte de los grupos sililos y en 690 cm⁻¹ el aromático monosustituido. En el espectro de RMN se observa un singulete en 0.15 ppm que integra para 6H de los metilos unidos al silicio. Los metilos del *terbutilo* aparecen en 0.9 ppm como singulete; en 3.95 ppm aparece un doblete con J=6Hz que integró para 2H del C-4; en 4.7 ppm aparece un multiplete que integra para 1H del átomo C-3; en 6.5 ppm aparece un doblete con J=9Hz que integra para 1H asignado al C-2 y los 5H aromáticos aparecen de 6.78 a 7.45 ppm como multiplete. El espectro de masas mostró un ión molecular en 434 (M)⁺ correspondiente al peso molecular. otros iones significativos son:

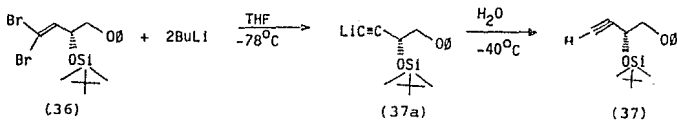
$m/z=379$ [0.09, (C₁₂H₁₅O₂SiBr₂)⁺].

299 [4, (C₁₂H₁₅O₂SiPr)⁺], 219 [5, (C₁₂H₁₅O₂Si)⁺].

205 [4, (C₈H₉O₂SiBr)⁺], 151 [100, (C₈H₉O₂Si)⁺]

Su [α]_D = -27.63°.

La transformación de la dibromolefina (36) al correspondiente acetileno terminal (37) se hizo por tratamiento de (36) con dos equivalentes de n-BuLi en THF a -78°C²², resultando la formación rápida del derivado litiado y este por hidrólisis produce el acetileno terminal (37) con rendimiento de 78.9% (Esquema No. XVII).



Esquema XVII.

Su espectro de I.R. mostró en 3300 cm⁻¹ una banda fuerte debida al grupo acetileno presente en la molécula; en 3020 cm⁻¹ una señal débil de la doble ligadura; en 2120 cm⁻¹ una banda débil del estiramiento C≡C; en 840 cm⁻¹ la presencia

del grupo sililo y en 690 cm^{-1} en aromático monosustituido. En el espectro de RMN se observó un desplazamiento en 0.15 y 0.25 ppm dos singuletes que integran para 3H de cada uno de los metilos unidos al silicio; en 0.9 ppm otro singulete de los protones del terbutilo; en protón del acetileno aparece en 2.41 ppm como doblete con $J=3\text{Hz}$; los dos protones del C-4 aparecen como doblete con $J=6\text{Hz}$ en 4.05 ppm; la base del alcohol protegido aparece en 4.7 ppm como triplete dobleteado con $J=4\text{Hz}$ y los protones aromáticos aparecen de 6.78 a 7.45 ppm como multiplete. En espectro de masas mostró un ión molecular en 276 (M^+) correspondiente al peso molecular; otros iones importantes son:

$$m/z=219 (49, (C_{12}H_{15}O_2Si)^+), 151 (100, (C_{12}H_{11}OSi)^+)$$

Su $[\alpha]_D = -42.88^\circ$, que comparando con el obtenido por el método descrito anteriormente* ($[\alpha]_D = -44.36^\circ$).

De acuerdo con el valor de la rotación se obtuvo una pureza óptica de :

Isómero (R) = 97.4%

Isómero (S) = 2.6%

Cálculo de la pureza óptica:

$[\alpha]_D = -44.36^\circ$ rotación antes obtenida

e.e. = 96% (98% del isómero R y 2% del isómero S)

$$\text{Porcentaje de pureza óptica} = \frac{[\alpha]_{\text{observado}}}{[\alpha]_{\text{teórica}}} \times 100$$

por lo tanto:

$$98\% = \frac{[-44.36^\circ]}{[\alpha]_{D_25}^{25}} \times 100$$

$$[\alpha]_{D_25}^{25} = \frac{-44.36^\circ}{98\%} \times 100 = -45.26^\circ$$

Por lo que el porcentaje de pureza óptica del compuesto sintetizado es de:

$$\% \text{pureza óptica} = \frac{-45.58^\circ}{-45.26^\circ} \times 100 = 94.74 \%$$

La investigación de la síntesis de la cadena (R)-3-t-butildimetilsililoxi-4-(fenoxi-1-yodo-but-1(E)-eno, como se señala en el esquema XIII, sólo se llegó hasta este punto debido a que los siguientes pasos ya se conocen¹¹.

PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, empleando como fase estacionaria sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck con 2% de Radelin Phosphor usando como reveladores radiaciones ultravioletas, vapores de yodo y sulfato de cerio (5 g de $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$, 10g de $H_2NO_{12}O_{10} \cdot P$, 200 g de H_2SO_4 y afirmando a 1 litro).

La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna, empleando sílice de malla 70-220 y 230-400 de Merck, destilaciones, cristalizaciones y cromatografía en capa fina usando como adsorbente sílice G.F. tipo 60 de Merck.

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 1420, usando como disolvente cloroformo y la absorción del poliestireno a 1601 cm^{-1} como referencia. Las unidades de I.R. están representadas en cm^{-1} ; las letras *m*, *f*, y *d* se refieren a las intensidades de las bandas, que significan *mediana*, *fuerte* y *débil* respectivamente. Los espectros de resonancia magnética nuclear (1H -RMN) se determinaron en un espectrofotómetro analítico Varian EM-390, usando como referencia interna tetrametilsilano, y como disolvente cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos de las señales están expresados en partes por millón (ppm) y los acoplamientos (J) en Hertz.

Los espectros de masas se determinaron en un espectrofotómetro Varian MAT-311A, y sólo sirvieron para la verificación de la estructura química de los compuestos.

Los espectros de ultravioleta (U.V.) se determinaron en un espectrofotómetro de U.V. Perkin-Elmer modelo 402, usando como disolvente metanol.

Las rotaciones ópticas (α) se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141.

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos con un aparato de punto de fusión MEL-TEMP y están corregidos, y reportados en grados centígrados.

El sulfato de magnesio empleado en todos los casos fue anhidro.

Los análisis elementales se realizaron en Micro-Tech Laboratories Inc., en Skokie, Illinois U.S.A.

La materia prima *1-(1)-4-t-butildimetilsililoxociclopent-2-enona* y los compuestos obtenidos se usaron como mezcla de isómeros ópticos (*rac di*) excepto en la síntesis del *3(R)-t-butildimetilsililoxi-4-fenoxi-1-oxo-but-1(E)-eno*.

(2R, 3R, 4R)-2-(1,1-dimetil-3-oxo-4-t-butildimetilsililoxi-4-fenoxibut-1(E)-enil)-4-t-butildimetilsililoxociclopentanona
(1)

Método A:

Bajo atmósfera de N_2 y con agitación magnética, se

disolvieron 0.808 g (2 mmol) de (\pm)-3-*t*-butildimetilsililoxi-4-fenoxi-1-yodo-but-1(E)-eno (14) en 5 ml de éter anhidro. A esta solución enfriada a -78°C se adicionaron 1.42 ml (2 mmol) de *n*-BuLi 1.4 M. gota a gota. La mezcla se agitó durante 20 minutos a esta temperatura. Se adicionaron 0.089 g (1 mmol) de CuCN, y se dejó que la temperatura subiera gradualmente hasta 0°C (se disolvió toda el CuCN). Se enfrió nuevamente a -78°C y se adicionaron 0.212 g (1 mmol) de (\pm)-4-*t*-butildimetilsiloxiciclopent-2-enona (9), 2.17 ml (12.5 mmol) de HMPA y 0.385 g (1 mmol) de cloruro de trifetilestaño. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas a -65°C . Finalmente se adicionaron 0.43 ml (5 mmol) de bromuro de alilo. Se dejó reaccionar por 1.5 horas y se trabajó vertiéndola sobre 5ml de solución saturada de NH_4Cl ; se estrajo con éter (5x4ml), los extractos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 170 g Hex/AcOEt 100:0 \rightarrow 90:10), obteniéndose 0.015 g (2.8%) del producto (1) cuyas características espectroscópicas son:

I.R. (cm^{-1}): 3020m (H-C-C), 1740f (>C=O), 1600f

(C=C), 840f (CH_2 -Si- CH_2).

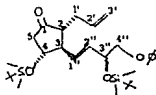
$^1\text{H-RMN}$: 0.05 ppm (s, 6H, CH_3 -Si)

0.1 ppm (s, 6H, CH_2 -Si)

0.87 ppm (s, 9H, CH_3 -C-Si)

0.91 ppm (s, 9H, CH₃-C-Si)
 1.8-2.3 ppm [m, 6H, H-C(1'), H-C(2),
 H-C(3) y H-C(5)].
 3.83 ppm [d, J=6Hz, 2H, H-C(4'')]
 4.05 ppm [m, 1H, H-C(4)]
 4.33-4.7 ppm [m, 1H, H-C(3'')]
 5 ppm [d, ancho, J=13.5Hz, 2H, H-C(3')]
 5.57-5.95 ppm [m, 3H, H-C-(2'), H-C(1''),
 H-C(2'')].
 6.78-7.45 ppm (m, 5H, Aromáticos)

E.M. : m/z = 548 (100, MNH.⁺), 437 (6), 416
 (96), 399 (66), 305 (68), 284 (82), 267
 (80).



(1)

Metodo B:

Bajo atmósfera de N₂ y con agitación magnética, se
 disolvieron 0.404 g (1 mmol) de (±)3-*t*-butildimetilsililoxi-
 4-fenoxi-1-yodo-but-1(E)-eno (14) en 4ml de éter anhidro. A
 esta solución enfriada a -78°C se adicionaron gota a gota
 0.71 ml (1 mmol) de *n*-BuLi 1.4M; al cabo de 30 minutos se

adicionó una solución de 0.19 g (1 mmol) de yoduro cuproso y 0.65 ml (2.6 mmol) de tributillfosfina en 3 ml de éter anhidro manteniendo la temperatura a -78°C ; la reacción se agitó por 1.5 horas y se añadió 0.212 g (1 mmol) de (±)4-t-butildimetilsililoxi-ciclopent-2-enona (9), 2.17 ml (12.5 mmol) de HMPA y 0.385 g (1 mmol) de cloruro de trifeníl estaño. La mezcla se agitó por 0.5 horas a -60°C . Finalmente se adicionaron 0.43 ml (5 mmol) de bromuro de alilo, y se dejó agitando 1.5 horas más a -60°C . Se vertió sobre 5 ml de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con éter (5x4 ml), los extractos etéreos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 150 g, Hex/ AcOEt , 100:0 \rightarrow 90:10), obteniéndose 0.027 g (5.08%) del Producto (1) cuyas características espectroscópicas coinciden con las obtenidas en el caso anterior.

Una segunda prueba, utilizando yoduro de alilo como agente atrapador, incrementó el rendimiento en el caso del Método A de 2.8% a 18% y para el Método B disminuyó de 5.08% a 2%. En ambos casos las constantes espectroscópicas coinciden con las ya obtenidas anteriormente.

(2R, 3R, 4R)-2-ailoxicarbonil-3-[3'-(t-butildimetilsililoxi-4'-fenoxybut-1'(E)enil)]-4-t-butildimetilsililoxi-ciclopentanona (17):

Bajo atmósfera de N_2 y agitación magnética, se disolvieron 0.808 g (2 mmol) de (±)3-t-butildimetilsililoxi-4-

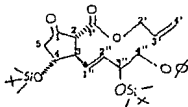
fenoxi-1-yodo-but-1(E)-eno (16) en 4 ml de éter anhidro a -78°C. A esta solución se le adicionaron 1.41 ml (2 mmol) de n-BuLi 1.4M gota a gota; al cabo de 25 minutos a esta temperatura, se adicionaron 0.089 g (1 mmol) de CuCN y se dejó que la temperatura subiera gradualmente hasta 0°C (se disolvió todo el CuCN). Se enfrió nuevamente a -78°C y se adicionaron 0.211 g (1 mmol) de la (±)4-t-butildimetilsililoxi-clopent-2-enona (9) y 1.73 ml (10 mmol) de HMPA; al cabo de 25 minutos se agregaron 0.53 ml (10mmol) de cloroformato de alilo. Se dejó reaccionar por 3 horas a -78°C y 1 hora a -60°C. Se vertió sobre 5 ml de solución saturada de NH₄Cl; se extrajo con éter (5X4 ml), los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 170 g. Hex/AcOEt, 100:0 --> 90:10). Se obtuvieron 0.14 g (24.39%) del producto (17), cuyas constantes espectroscópicas son:

I.R. (cm⁻¹): 3020m (H-C=C), 1760 (>C=O), 1730f (>C=O),
 1600m (C=C), 840f (CH₂-Si-CH₃).

¹H-RMN : 0.1 ppm (s, 12H, CH₃-Si)
 0.94 ppm (s, 18H, CH₃-C-Si)
 1.95-2.92 ppm (m, 5H, H-C(2'), H-C(5),
 H-C(3)1.
 3.1-3.3 ppm (m, 1H, H-C(2)1

3.85 ppm [d, J=6Hz, 2H, H-C(4'')]
 3.95-4.2 ppm [m, 1H, H-C(4)]
 4.7-4.7 ppm [m, 1H, H-C(3'')]
 5.1-5.5 ppm [m, 2H, H-C(4')]
 5.68-6.15 ppm [m, 3H, H-C(3'), H-C(1''),
 H-C(2'')]
 6.78-7.45 ppm (m, 5H, aromáticos).

E.M. m/z 574 (M⁺), 517 (28), 467 (4), 459
 (6), 385 (9), 335(22), 185 (45), 151
 (40), 73 (100).



(17)

(2R,3R*,4R*)-2-allyl-3-[3''ξ-t-butildimetilsililoxi-4''-fenoibut-1''(E)enil]-4-t-butildimetilsililoxiciclopentanona (1):*

Bajo atmósfera de N₂ y con agitación magnética se disolvieron 0.08g (0.139 mmol) de (2R*,3R*,4R*)-2-allyloxycarbonil-3-[3''ξ-t-butildimetilsililoxi-4''-fenoibut-1''(E)enil]-4-t-butildimetilsililoxiciclopentanona (17) en 1 ml de DMF anhidro. En seguida se adicionaron 0.01 g (0.009 mmol) de tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0). La reacción se agitó a 25°C durante 1.5 horas (comatografía en capa fina

(Hex/AcOEt 90:10), al cabo de las cuales se vertió sobre 2 ml de solución saturada de NaCl, se extrajo con benceno (5x2 ml), los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 20 g Hex/AcOEt, 100:0 --> 90:10), obteniéndose 0.055 g (75%) del producto (1) cuyas constantes espectroscópicas coinciden con las obtenidas anteriormente.

(2R*, 3R*, 4R*)-2-(1'-hidroxi-1'-propenil)-3-(3"-t-butildimetilsililoxi-4"-fenoxibut-1"(E)enil)-4-t-butildimetilsililoxiciclopentanona (18):

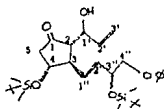
Bajo atmósfera de N₂ y agitación magnética, se disolvieron 0.808 g (2 mmol) de (2)3-t-butildimetilsililoxi-4-fenoxi-1-yodo-but-1(E)-eno (14) en 5 ml de éter anhidro. La solución se enfrió a -78°C y se le adicionaron 1.42 ml (2 mmol) de n-BuLi 1.4M gota a gota; se dejó agitando a -78°C, en seguida se adicionaron 0.089 g (1 mmol) de CuCN y se dejó que la temperatura subiera gradualmente hasta 0°C (se disolvió todo el CuCN). Se enfrió nuevamente a -78°C y se adicionaron 0.212 g (1 mmol) de la (+)-4-t-butildimetilsililoxiciclopent-2-enona (9); se dejó reaccionar por 25 minutos y finalmente se agregaron 0.2 ml (3 mmol) de 2-propenal (acroleína), recientemente destilada. Se dejó reaccionar por 1.5 horas a -78°C. La reacción se trabajó vertiéndola sobre 5 ml de solución saturada de NH₄Cl y 1 ml de NH₄OH; se extrajo

con éter (5x5 ml), los extractos etéreos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 170g. Hex/AcOEt, 95:5 --> 85:15), obteniéndose 0.13 g (23%) del producto (18) cuyas constantes espectroscópicas son las siguientes:

I.R. (cm⁻¹): 3580m (O-H), 3400m (O-H conjugada al carbonilo), 3020m (H-C=C), 1730f (>C=O), 1600f (C=C), 840f (CH₃-Si-CH₃) (CH₃-Si-CH₃).

¹H-RMN : 0.05 ppm (s, 6H, CH₃-Si)
0.1 ppm (s, 6H, CH₃-Si)
0.87 ppm (s, 9H, CH₃-C-Si)
0.91 ppm (s, 9H, CH₃-C-Si)
1.86-2.9 ppm [m, 5H, H-C(1'), H-C(2), H-C(5), H-C(3)]
3.28 ppm (s, ancho, 1H, -OH, intercambiable con D₂O)
3.88 ppm [d, J=6Hz, 2H-C(4'')]
4.0-4.25 ppm [m, 1H, H-C(4)]
4.4-4.6 ppm [m, 1H, H-C(3'')]
5.1-5.543 ppm [m, 2H, H-C(3')]
5.5-6.35 ppm [m, 3H, H-C(2'), -C(1''), H-C(2'')]
6.8-7.45 ppm (m, 5H aromáticos)

E.M. : m/z = 546 (M⁺), 489 (1), 471 (2), 439
 (6), 307 (9), 181 (37), 179 (66), 151
 (73), 75 (86), 73 (100).



(18)

(2R, 3R*, 4R*)-2-propeniliden-3-(3''t-butildimetilsililoxi-4''-fenoxi-1''(E)enil)-4-t-butildimetilsililoxociclopentano* (19):

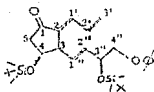
Bajo atmósfera de N₂ y agitación magnética, se disolvieron 0.065 g (0.119 mmol) de (2R*, 3R*, 4R*)-2-(1'-hidroxil-1'-propenil)-3-(3''t-butildimetilsililoxi-4''-fenoxibut-1''(E)enil)-4-t-butildimetilsililoxociclopentano (18), 0.04 mg (0.17 mmol) de dimetilamino piridina en 7 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0°C y se le adicionaron gota a gota 0.01 ml (0.13 mmol) de cloruro de mesilo. Se dejó reaccionar por 6 horas. Se evaporó el CH₂Cl₂ a presión reducida y el residuo se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (375 ml). La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno (3X5 ml). Los extractos orgánicos se secan (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 15 g, Hex/AcOEt, 100:0 --> 98:2). Se obtuvieron 0.034 g (67.7%) del

producto (19), cuyas constantes espectroscópicas son las siguientes:

I.R. (cm⁻¹): 3020d (H-C=C), 1715m (>C=O), 1630m (C=C conjugado), 1600m (C=C), 990m (>C=CH₂), 840f (CH₂-Si-CH₂).

¹H-RMN : 0.2 ppm (s, 12H, CH₃-Si)
 1.0 ppm (s, 18H, CH₃-C-Si)
 2.2-2.65 ppm [m, 2H, H-C(5)]
 3.58-3.8 ppm [m, 1H, H-C(3)]
 3.91 ppm [d, J=6Hz, 2H H-C(4'')]
 4.22-4.42 ppm [m, 1H, H-C(4)]
 4.6 ppm [q, J=5.4Hz, 1H, H-C(3'')]
 5.5-6.28 ppm [m, 4H, H-C(olefinicos)]
 6.28-6.85 ppm [m, 1H, H-C(olefinicos)]
 6.95-7.55 ppm [m, 6H, H-Aromáticos y H-C(olefinicos)].

U.V.	$\lambda_{m\text{ax}}$	log E	E ^{1%}
	221 nm	4.06	11 481.5
	268 nm	4.21	15 218.1



(19)

(2R,3R*,4R*)-2-allyl-3-[3"ξ-t-butildimetilsililoxi-4"fenoxibut-1"(E)enil]-4-t-butildimetilsililoxiciclopentanona (1):*

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, adaptado con refrigerante y agitación magnética se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno 0.02 g (0.037 mmol) de (2R*,3R*,4R*)-2-propeniliden-3-[3"ξ t-butildimetilsililoxi-4"-fenoxi-1"(E)-enil]-4-t-butildimetilsililoxiciclopentanona (19) y 0.026 g (0.075 mmol) de hidruro de trifenilestaño en 6 ml de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex:AcOEt, 96:4); se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 12 g, Hex). Se obtuvieron 13 mg (64.8% del producto (1), cuyas constantes espectroscópicas coinciden con las del compuesto obtenido anteriormente.

4-[3"ξ-t-butildimetilsililoxi-4'-fenoxi-1'(E)enil]-ciclopent-2-enona (16):

I.R. (cm⁻¹): 3020 (H-C=C), 1703 (C=O), 1600 (C=C),

1390 (CH₂), 1250 (Si-CH₃),

¹H-RMN : 0.1 ppm (s, 6H, CH₃-Si)

0.94 ppm (s, 9H, CH₃-C-Si)

2.0-2.6 ppm [m, 3H, H-C(5), H-C(4)]

3.9 ppm [t, J=6Hz, 2H, H-C(4')]

4.5 ppm [m, 1H, H-C(3')]

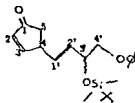
5.6-5.90 ppm [m, 2H, H-C(1'), H-C(2')]

6.2 ppm [dd, J=7Hz, 1H, H-C(2)]

6.78-7.45 ppm (m, 5H aromáticos)

7.5 ppm (m, 1H, H-C(3))

E.M. : m/z = 358 (M⁺), 251 (15), 207 (19), 181 (17), 179 (63), 151 (97), 133 (19), 75 (48), 73 (100).



(16)

1,2:5,6-Di-O-isopropilidano-D-Manitol (21):

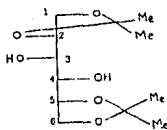
9.1 g (50 mmol) de D-manitol (20) se disolvieron en 200 ml de DMF anhidro. En esta solución se suspendieron 0.5 g de drierita, y con agitación magnética se adicionaron 9.6 ml (100 mmol) de 2-metoxipropeno a 0°C, seguida de 0.1 g (0.561 mmol) de ácido pTsoH. Después de 0.5 horas de reacción, se le volvieron a agregar 1.5 ml (15.6 mmol) de 2-metoxipropeno. Esta adición se repitió dos veces, (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, MeOH:CHCl₃, 20:80), hasta agotar el D-Manitol. Se le adicionaron 2.5 g (23.5 mmol) de Na₂CO₃ y se agitó por 1 hora, al cabo de las cuales se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 250

g. MeOH:CHCl₃, 0:100 → 10:90). Se obtuvieron 13 g (95%) del producto puro (21), cuyas características espectroscópicas son las siguientes:

Punto de fusión 118-120°C (Lit.^{2*} 122°C).

I.R. (cm⁻¹) : 3540d ancho (-OH), 1380 y 1370 doblete en dimetilo gem f (-CH₂), 1070f (C-O), 850 (-C-C-),
 $\begin{matrix} \text{I} & \text{I} \\ \text{C} & \text{C} \\ \text{O} & \text{O} \end{matrix}$

¹H-RMN : 1.42 ppm (s, 6H, H-Me)
 1.48 ppm (s, 6H, H-Me)
 2.85 ppm (d, J=8Hz, 2H, -OH, intercambiable con D₂O).
 3.5-4.4 ppm (m, 8H, H-sobrantes)



(21)

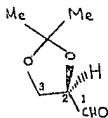
2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehida (22):

Bajo atmósfera de N₂ y con agitación magnética, se disolvieron 5.868 g (22.4 mmol) de 1,2:5,6-Di-O-isopropi-

lideno-D-manitol (21) en 75 ml de THF; a esta solución se le adicionó una suspensión de 5.264 g (24.6 mmol) de peryodato de sodio en 10 ml de agua y 15 ml de THF. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se adicionaron 100 ml de éter, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida, para dar 4.9 g de un aceite incoloro de (22), que representa un rendimiento del 84.2% y cuyas características espectroscópicas son las siguientes:

I.R. (cm^{-1}): 3460m ancho (HC=O), 1740m ($>\text{C=O}$), 1380 y 1370 doblete en dimetilos gem f ($-\text{CH}_3$), 1075f (C-O).

$^1\text{H-RMN}$: 1.4 ppm (s, 3H, H-Me)
 1.5 ppm (s, 3H, H-Me)
 3.7-4.5 ppm (m, 3H, H-C(2), H-C(3))
 9.75 ppm (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H, $-\text{CHO}$)



(22)

2,3-O-isopropilideno-D-glicerol (23):

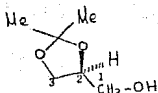
Bajo atmósfera de N_2 y con agitación magnética se disolvieron 1.704 g (13.1 mmol) de 2,3-O-isopropilideno-D-

gliceraldehído (22) en 25 ml de THF. La solución se enfrió a 0°C y se le adicionaron gota a gota una solución de 0.55 g (14.6 mmol) de NaBH₄ en 10 ml de NaOH al 4%. La reacción se agitó durante 0.5 horas a 0°C y 1.5 horas a 25 °C. Se agregó NH₄Cl sólido hasta obtener un pH de 8; se evaporó a presión reducida, el residuo se saturó con NaCl sólido y se extrajo con AcOEt (10X10 ml); los extractos orgánicos se lavaron con solución acuosa de NaOH al 5%, se separaron con (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por destilación a presión reducida (80-90°C/20 mmHg), obteniéndose 1.2 g (73%) del producto (23) cuyas constantes espectroscópicas son:

I.R (cm⁻¹): 3600m ancho (-OH), 3470m ancho (-OH), 1380 y 1370 doblete en dimetilos gem f (-CH₂), 1075f (C-O).

¹H-RMN : 1.38 ppm (s, 3H, H-CH₃)
1.45 ppm (s, 3H, H-CH₃)
2.45 ppm (s, ancho, 1H, -OH, intercambiable con D₂O)
3.4-4.4 ppm (m, 5H, H-C(1), H-C(2), H-C(3))

[α]_D = +11.4° (c=0.51, MeOH) (Lit.^{7*} +11.3° c=0.5175, MeOH).



(23)

2,2-dimetil-4(R)-tosiloximetilidioxolano (24):

13 g (98.4 mmol) de 2,3-O-isopropilideno-D-glicerol (23) se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 53.7 ml de piridina. La solución se enfrió a 0°C y se le adicionaron en fracciones de 3g a intervalos de tiempo de 20 minutos 18,874 g (99 mmol) de cloruro de p-toluensulfonilo (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex:Acetona 70:30). Después de agotar la materia prima (16 horas), se diluyó con 200 ml de éter, se lavó con HCl 1N (2X100 ml) y agua (1X100 ml) hasta que la fase acuosa tuviera un pH de 6; finalmente se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (1X50 ml); se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 250 g, Hex/Acetona, 95:5 ---> 95:15). Se obtuvieron 22.8 g (85%) del producto (24), cuyas constantes espectroscópicas son:

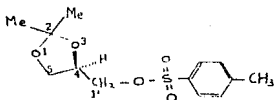
I.R. (cm⁻¹): 3020d (H-C=C), 1600d (C=C), 1370f (R-SO₂OR'), 1380d (-CH₂), 1175f (>S=O).

980m ($\nu_{\text{S=O}}$), 840 y 810m (aromático disustituido en posición *para*).

$^1\text{H-RMN}$: 1.38 ppm (s, 3H, H-Me)
1.48 ppm (s, 3H, H-Me)
2.45 ppm (s, 3H, H-Me tosililo)
3.6-4.5 ppm [m, 5H, H-C(4), H-C(5), H-C(1')]
7.4 y 7.86 ppm (2d, J=8, 4H aromáticos)

$[\alpha]_D^{25} = -5.14^\circ$ (c=1.037, MeOH) (Lit.²² -4.5° , c=1.0,

EtOH).



2,2-dimetil-4(R)-fenoximetilidioxolano (25):

A una solución de 2.16 g (20 mmol) de fenol en 3 ml de 2-metoxietanol, se le adicionaron 0.8g (20 mmol) de NaOH disueltos en 1.5 ml de agua. La reacción se agitó magnéticamente durante 20 minutos. En seguida se agregaron 1.5 g (5.2 mmol) del 2,2-dimetil-4(R)-tosiloximetilidioxolano (24) y se calentó a reflujo por 24 horas, (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex/Acetona 70:30), después de agotada la materia prima se le adicionaron 30 ml de NaOH

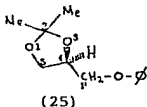
acuosa al 10% y se extrajo con éter (5X30 ml); los extractos etéreos se lavaron con agua (2X10 ml), se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 50 g, Hex/AcOEt 100:0 --- 85:15). Se obtuvieron 0.9 g (32.5%) de (25), cuyas constantes espectroscópicas son:

Punto de fusión 27-30°C.

I.R. (cm⁻¹): 3020d (H-C=C), 1600f (C=C), 1490f (CH₂),
1380f (-CH₃), 1050f (C-O), 690f
(aromático monosustituido).

¹H-RMN : 1.4 ppm (s, 3H, H-Me)
1.49 ppm (s, 3H, H-Me)
3.72-4.28 ppm [m, 4H, H-C(5), H-C(1')]
4.45 ppm [m, 1H, H-C(4)]
6.8-7.48 ppm (m, 5H, aromáticos)

[α]_D = +4.88° (c=1.005, MeOH)



3-fenoxipropano-1,2(R)diol (26):

En un matraz de fondo redondo de 25 ml y con agitación magnética se colocaron bajo atmósfera de N₂ 0.9 g (4.3 mmol)

de 2,2-dimetil-4(R)-fenoxydimetildioxolano (25) y 10 ml de HCl 1N. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 1 hora, (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex/Acetona, 70:30); se dejó enfriar y se extrajo con CH_2Cl_2 (5X8 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y evaporaron a presión reducida. El producto (26) se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , Hex/Acetona, 95:5 --> 80:20). Se obtuvieron 0.6 g (82.5%) del producto (26). Para las constantes espectroscópicas se recristalizó de Hex: CH_2Cl_2 , y son las siguientes:

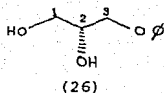
Punto de fusión 65°C.

I.R. (cm^{-1}): 3590m ancha (-OH libre), 3420m ancha (-OH asociado), 3020d (H-C=C), 1600f (C=C), 1490m (CH_2), 690f (aromático monosustituido).

$^1\text{H-RMN}$: 2.87 ppm (s, ancho, 1H, OH(C-2), intercambiable con D_2O)
3.31 ppm (s, ancho, 1H, OH(C-1), intercambiable con D_2O)
3.6-4.23 ppm (m, 5H, H-C(1), H-C(2), H-C(3)); 6.6-7.45 ppm (m, 5H, aromáticos).

$[\alpha]_D^{25} = -8.74^\circ$ (c=0.515, MeOH)

Microanálisis: Calculado para C_9H_{12} : %C=64.27 %H=7.19
Encontrado: %C=64.28 %H=7.20



2(R)-1-benzoi loxi-3-fenoxi propan-2-ol (27):

0.08 g (0.5 mmol) de 3-fenoxipropano-1,2(R)-diol (26) se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 10 ml de CH_2Cl_2 . La solución se enfrió a -40°C y se le adicionaron gota a gota 0.055 ml (0.5 mmol) de cloruro de benzofilo y 0.042 ml (0.52 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura y después a -20°C durante 0.5 horas más, (el avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex/Acetona, 80:20); la reacción se vertió sobre 5 ml de HCl al 5% y hielo, se extrajo con éter (5X5ml), los extractos se lavaron con 5 ml de solución saturada de NaHCO_3 , se secaron (MgSO_4) y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 25 g, Hex/Acetona, 95:5 ---> 85:15). Se obtuvieron 0.108 g (30%) del producto (27). Para las constantes espectroscópicas se recrystalizó de Hex/ CH_2Cl_2 y son las siguientes: Punto de fusión 79°C .

I.R. (cm^{-1}): 3590d (-OH), 3020d (H-C=C), 1720f (>C=O),
1600m (C=C), 1490m (CH_2), 1270 y 1170f

(-CO₂), 690m (aromático monosustituido).

¹H-RMN : 3.07 ppm (s, ancho, 1H, -OH,
intercambiable con D₂O)

4.5 ppm (m, 1H, H-C(2))

4.1 ppm (d, J=4Hz, 2H, H-C(3))

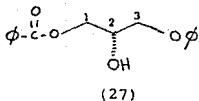
4.53 ppm (d, J=4Hz, 2H, H-C(1))

6.8-8.3 ppm (m, 10H, aromáticos)

[α]_D = +10.2° (c=1.0, MeOH)

Microanálisis: Calculado para C₁₇H₁₈O₃: %C=70.57 %H=5.92

Encontrado: %C=70.63 %H=5.94



1-benzoyloxi-2(R)-t-butildimetilsililoxi-3-fenoxipropano (28):

0.03 g (0.11 mmol) de 2(R)-1-benzoyloxi-3-fenoxipropano-2-ol (27) se disolvieron bajo atmósfera de N₂ y con agitación magnética en 0.05 ml de DMF. A esta solución se le adicionaron 0.018 g (0.275 mmol) de imidazol y 0.019 g (0.15 mmol) de cloruro de t-butildimetilsililo. La reacción se dejó agitando a 25°C durante 1.5 horas. (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex/Acetona 80:20).

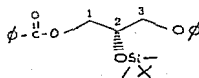
Se vertió sobre 5 ml de agua, se extrajo con benceno (4X3 ml); los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 15 g, Hex/Acetona, 100:0 ---> 90:10). Se obtuvieron 0.038 g (90%) del producto (28), cuyas características espectroscópicas son:

I.R. (cm⁻¹): 3020d (H-C=C), 1720f (>C=O), 1600f (C=C),
 1490f (CH₂), 1450m (CH₂-Si), 1270 y
 1170m (-CO₂), 840m (CH₂-Si-CH₂)
 690f (aromáticos monosustituido).

¹H-RMN : 0.11 ppm (s, 6H, CH₂-Si)
 0.88 ppm (s, 9H, CH₃-C-Si)
 3.8-4.6 ppm [m, 5H, H-C(1), H-C(2),
 H-C(3)]
 6.7- 8.2 ppm (m, 10H, aromáticos)

E.M. : m/z= 386 (M⁺), 330 (5), 329 (21),
 208(3), 207 (17), 179 (22), 151 (14),
 152 (2), 105 (100).

[α]_D = +4.87° (c=1.017, MeOH)



(28)

2(R)-t-butildimetilsililoxi-3-fenoxipropanol (29):

0.2 g (0.518 mmol) de 1-benzosiloxi-2(R)-t-butildimetilsililoxi-3-fenoxipropano (28) se disolvieron bajo atmósfera de N_2 y con agitación magnética en 1 ml de metanol anhidro; en seguida se adicionaron 0.143 g (1.036 mmol) de K_2CO_3 en polvo. La mezcla se agitó durante 0.5 horas, (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex/Acetona 80:20). Se vertió sobre 1 ml de agua y se extrajo con éter (5x2 ml); los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en columna (SiO_2 , 20 g, Hex/Acetona 100:0 \rightarrow 95:5). Se obtuvieron 0.066 g (46%) del producto (29), cuyas características espectroscópicas son:

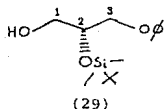
I.R. (cm^{-1}): 3570d (-OH), 3020d (H-C=C), 1600f (C=C),
1490f (CH_2), 1380d (CH_2), 1075-1000f
(- CH_2 -OH)840f (CH_2 -Si- CH_2), 690f
(aromático).

1H -RMN : 0.15 ppm (s, 6H, CH_3 -Si)
0.9 ppm (s, 9H, CH_3 -C-Si)
1.97 ppm (s, ancho, 1H, -OH,
intercambiable con D_2O)
3.5-4.3 ppm (m, 5H, H-C(1), H-C(2),
H-C(3))
6.8-7.5 ppm (m, 5H, aromáticos)

E.M. : m/z= 282 (M^+), 226 (5), 225 (34), 208

(3), 207 (17), 151 (24), 133 (85), 131
(55), 105 (70), 73 (52).

$[\alpha]_D^{25} = -25.15^\circ$ ($c=1.01$, MeOH).



3(R)-t-butildimetilsililoxi-1,1-dibromo-3-fenoxibut-1-eno (36):

En un matraz de 25 ml de 3 bocas, adaptado con termómetro y con agitación magnética, se colocaron bajo atmósfera de N_2 0.174 ml (2 mmol) de cloruro de oxalilo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno anhidro. La solución se enfrió a $-78^\circ C$ y se le agregaron gota a gota 0.149 ml (2.1 mmol) de DMSO; la mezcla se agitó por 0.3 horas, al cabo de las cuales se le adicionó gota a gota 0.282 g (1 mmol) de 2(R)-t-butildimetilsililoxi-3-fenoxipropanol (29) disueltos en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro; después de 2 horas de reacción a $-60^\circ C$, se le agregó gota a gota 0.515 ml (3.7 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó durante 0.5 horas. Por separado, en otro matraz, se preparó el reactivo de Wittig:

1.05 g (4 mmol) de trifenilfosfina disueltos en 2 ml de cloruro de metileno anhidro se le adicionaron 0.664 g (2

umol) de tetrabromuro de carbono a 0°C. El reactivo preparado de esta manera se adicionó al matraz de reacción que está a -60°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y se permitió que la temperatura subiera paulatinamente hasta -10°C; se agitó por 0.5 horas más a esta temperatura y 2.5 horas más a 0°C. (La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, Hex/Acetona 90:10). Se vertió sobre 10 ml de solución saturada de NH_4Cl ; se extrajo con éter (7X5 ml); los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida.

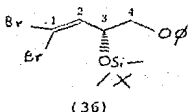
El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 30g, Hex/Acetona 100:0 \rightarrow 98:2). Se obtuvieron 0.261 g (60%) del producto (36), cuyas constantes espectroscópicas son las siguientes:

I.R. (cm^{-1}): 3020d (H-C-H), 1600r (C=C), 1490f (-CH₂-),
1360d (-CH₂-), 1110f (éter fenoxi), 840f
(CH₂-Si-CH₂), 890m (aromático
monosustituido).

¹H-RMN : 0.15 ppm (s, 6H, CH₃-Si)
0.9 ppm (s, 9H, CH₃-C-Si)
3.95 ppm (d, J=6Hz, 2H, H-C(4))
4.7 ppm (m, 1H, H-C(3))
6.5 ppm (d, J=9Hz, 1H, H-C(2))
6.8-7.46 ppm (m, 5H, aromático).

E.M. : m/z: 434 (M⁺), 321 (0.04), 379 (0.09),
 302 (2), 301 (4), 300 (2), 299 (4), 219
 (5), 205 (4), 179 (17), 151 (100), 73
 (29).

$[\alpha]_D = -27.83^\circ$ (c=0.865, MeOH).



3(R)-t-butildimetilsililoxi-4-fenoxibutino (37):

0.06 g (0.137 mmol) de 3(R)-t-butildimetilsililoxi-1,1-dibromo-3-fenoxibut-1-eno (36) se disolvieron bajo atmósfera de N₂ y con agitación magnética en 5ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -76°C y se le adicionaron gota a gota 0.275 ml (0.412 mmol) de n-BuLi. La mezcla se agitó a -76°C durante 0.5 horas y después se dejó que la temperatura subiera gradualmente hasta 0°C. A esta temperatura se agitó por 1 hora y en seguida 2 horas a 25°C. (la reacción se siguió por cromatografía en capa fina Hex/Acetona 99:1). La reacción se vertió sobre 1 ml de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter (6X1 ml); los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 25

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

g. Hex/Acetona 100:0 --- 99:1. Se obtuvieron 0.05 g (78.9%) del producto 17, y cuyas constantes espectroscópicas son:

I.R. (cm⁻¹): 3300 (H₂O), 3000 (H-C=C), 1600 (C=C),
1490 (C-CH₃), 1300 (CH₃), 1120 muy
3960 (C=C), 1110 (éter fenoxi), 840
(CH₃-Si-CH₃), 690 (aromático
monosustituido).

¹H-RMN: 0.15 ppm (s, 3H, CH₃-Si)
0.25 ppm (s, 3H, CH₃-Si)
0.9 ppm (s, 9H, CH₃-C-Si)
2.41 ppm (d, J=8Hz, 1H, H-2(1))
4.05 ppm (d, J=6Hz, 2H, H-C(4))
4.7 ppm (t, dobleteado, J=4Hz, 1H, H-
C(3)).
6.5-7.5 ppm (m, 5H, aromáticos).

E.M.: m/z 270 (M⁺), 220 (9), 219 (49), 179
(19), 152 (14), 151 (100), 75 (27), 73
(21).

[α]_D²⁰ = -42.86° (c=1.054, MeOH).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Como se podrá ver en el transcurso de la tesis, se investigaron diversos métodos para la obtención del producto intermedio *1(1)*: *(2S,3R,4E)-2-(3-((E)-4-t-butildimetilsililoxiciclopentano)-4-fenoxibut-1-eno)-3-((E)-4-t-butildimetilsililoxiciclopentano)-4-fenoxibut-1-eno*, en la síntesis total de prostaglandinas, que fué uno de los objetivos planteados al inicio de la tesis.

Así mismo se usó el método de acoplamiento de tres componentes para la obtención de dicho intermedio.

Se demostró que la adición conjugada de compuestos organometálicos, sobre cetonas alfa-beta insaturadas provee de un uso extremadamente importante para la obtención de una gran variedad de compuestos orgánicos.

Finalmente se logró investigar una ruta de síntesis de la cadena *3(R)-t-butildimetilsililoxi-4-fenoxi-1-oxo-but-1(E)-eno*, ópticamente activo a partir de material comercialmente disponible, como lo es el D-Manitol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-(a)A.Mitra. *The Synthesis of Prostaglandins*. U.S.A.
(1977).Ed.John Wiley and Sons.
(b)J.S.Bindra. *Prostaglandin Synthesis*. U.S.A.
(1977).Ed.Academic Press.
- 2.-(a)R.Noyori and M.Suzuki, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*
23, 847 (1984).
(b)R.J.K.Taylor, *Synthesis*, 364 (1985).
(c)M.Suzuki, et al. *Isr.J.Chem.***24**, 118 (1984).
(d)F.Luo and E.Negishi, *Tetrahedron Lett.***26**, 2177
(1985).
(e)N.Suzuki, T.Suzuki, T.Kawagishi and R.Noyori,
Tetrahedron Lett. **21**, 1347 (1980).
(f)M.Suzuki, A.Yanagisawa, and R.Noyori, *J.Am.Chem.*
Soc. **107**, 3348 (1985).
(g)T.Tanaka, et al, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5575
(1985).
(h)A.Hazato, et al. *Chem.Pharm.Bull.* **33**, 1815 (1985).
- 3.-E.D.Bergman, D.Ginsborg, R.Pappo. *Organic Reactions*
10, 179 (1959).
- 4.-Información Privada.
- 5.-(a)J.R.Vane, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **22**, 741 (1983).
(b)B.Samuelsson, *Ibid.* **22**, 805 (1983).
(c)S.Bergstrom, *Ibid.* **22**, 858 (1983).

- 6.-(a)B.Caldwell y H.R.Bherman. *Prostaglandinas en procesos reproductores*. Clinicas Médicas de Norteamérica (traducción al español). Ed. Interamericana, S.A. (1981)
- (b)S.M.Karim, et al, Effect of orally administered prostaglandin E₂ and its 15-methyl analogues on gastric secretion. *Br.Med.J.* 1:143 (1973).
- (c)S.M.Karim, et al, Introduction of labor with prostaglandin F_{2α}. *J.Obstet.Gynecology Br. Commonw.* 76, 769 (1969).
- 7.-A.L.Lehninger. *Bioquímica*. Ed. Omega, Barcelona 1980.
- 8.-P.Crabbè. *Prostaglandin Research*. U.S.A. (1977) Ed. Academic Press.
- 9.-E.J.Corey, N.M.Weinshenker, T.K.Schaat, W.Hubber, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5675 (1969).
- 10.-(a)G.Just and C.Simonovitch, *Tetrahedron Lett.* 2093 (1967).
- (b)G.Just, et al, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5084 (1969).
- 11.-(a)J.W.Patterson, J.H.Fried, *J. Org. Chem.* 39, 2506 (1974)
- (b)R.Dave, K.G.Untch. *ibid.* 44, 3755 (1979).
- 12.-(a)M.Suzuki, et al, *Tetrahedron Lett.* 23, 4057 (1982).
- (b)M.Suzuki, et al, *ibid.* 23 5563 (1982).

- (c) T. Tanaka, et al, *ibid.* 24 4103 (1983).
- (d) M. Suzuki, et al, *ibid.* 25 1383 (1984).
- 13.-(a) J. A. Hirsch and A. J. Szur, *J. Het. Chem.* 9, 523
(1972)
- (b) M. B. Floyd, *J. Org. Chem.* 43, 1641 (1978).
- 14.-S. M. L. Chen, R. E. Schaub and C. V. Grudzinskas,
J. Org. Chem. 43, 3450 (1978).
- 15.-R. L. Letsinger and J. G. Traynham, *J. Am. Chem. Soc.* 70,
2818 (1948)
- 16.-W. Klee and H. Bremer, *Helv. Chim. Acta.* 44, 2151
(1961).
- 17.-T. Tsuda, et al, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 6381 (1980).
- 18.-R. Noyori, *Prostaglandin Synthesis*, 10. Part 9.
- 19.-E. J. Corey, D. J. Boanes, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7210
(1972).
- 20.-A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *ibid.* 94, 7827
(1972).
- 21.-R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*
101, 5843 (1979).
- 22.-W. L. Nelson, J. E. Wennerstrom, and S. R. SanKar,
J. Org. Chem. 42, 1006 (1977).
- 23.-B. T. Golding, P. V. Ioannou, *Synthesis* 1977, 429.
- 24.-T. Ogawa and M. Matsui, *Tetrahedron* 37, 2363 (1981).
- 25.-D. Svern and K. Omura, *Tetrahedron* 34, 1651 (1978).

- 26.-R. E. Ireland and D.W.Norbeck, *J.Org.Chem.* 50, 2198
(1985).
- 27.-E.J.Corey and P.L.Fuchs, *Tetrahedron Lett.* 3769
(1972).
- 28.-J.S.Elder, J.Mann, and E.B.Walsh, *Tetrahedron.* 41,
3117 (1985).
- 29.-J.J.Baldwin, et al,*J.Org.Chem.* 43, 4876 (1978).
- 30.-K.Alder, F.H.Flock and H.Lessenich, *Chem.Ber.* 90,
1709 (1957).
- 31.-Advances in clinical Chemistry, 3, 157 (1960).
- 32.-G.Büchi and N.C.Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2318
(1957).
- 33.-(a)H.O.House. *Modern Synthetic Reactions.* Ed. W.A.,
Benjamin 1972.
- (b)J.C.Stowell, *Carbanions in Organic Synthesis.*
Ed. John Wiley and Sons, 1979.
- (c)N.L.Allinger. *Química Orgánica.* Vol.2. Ed.
Reverté, 1971.
- (d)A.I.Scott. *Interpretation of the Ultraviolet
Spectra of Natural Products.* 1964.