



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESTUDIO SOBRE LA SÍNTESIS DE ÉSTERES
ÓPTICAMENTE ACTIVOS DEL
2-CICLOPENTEN-1-OL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS
(QUÍMICA ORGÁNICA)

PRESENTA:
Q.I. ALFREDO VELÁSQUEZ MÁRQUEZ

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2001





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

RESIDENTE: DRA. MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO
LOCAL: DR. EDUARDO DÍAZ TORRES
SECRETARIO: DR. ROBERTO MARTÍNEZ
PRIMER SUPLENTE: M. EN C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET
SEGUNDO SUPLENTE: M. EN C. BALDOMERO ESQUIVEL RODRÍGUEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TRABAJO:

* INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM *

SUSTENTANTE:

Q. I. ALFREDO VELÁSQUEZ MÁRQUEZ

ASESOR:

DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa la Q. B. Xóchiti Villalobos Rodríguez por todo su apoyo y comprensión durante el desarrollo de éste trabajo.

Al Dr. Raymundo Cruz Almanza por la acertada dirección de éste trabajo y sobre todo por su apoyo en todo momento.

Al Dr. Carlos Damián Zea y al M. en C. Luis Rodolfo Carreón Sánchez por el apoyo brindado.

A todos mis compañeros y amigos por su apoyo y amistad.

DEDICATORIAS

A MIS HIJOS:

BIAANI ABIGAIL
ANÍBAL

A MIS PADRES:

MIGUEL VELÁSQUEZ GONZÁLEZ
CRISTINA MÁRQUEZ HERNÁNDEZ

A MIS HERMANOS:

NATALIA
CRISTINA
GERARDO
ANGEL
MARTHA PATRICIA
LAURA
XÓCHITL

RESUMEN

En el presente trabajo se logró establecer una metodología para la obtención del (R)-(+)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo con alto exceso enantiomérico; teniendo como paso clave, una reacción de transesterificación enzimática en la cual se empleó la lipasa de páncreas porcino (pancreasa) Sigma (TYPE II) que es sumamente barata, de fácil manejo y recuperable. Tal metodología se puede emplear para la obtención de ésteres análogos empleando un agente acilante diferente del anhídrido acético empleado. Así mismo, se desarrollaron las bases para establecer el mecanismo preferente de sustitución nucleofílica bimolecular en compuestos ciclopentenílicos con diferentes grupos salientes. Por otro lado, también se desarrolló la técnica para obtener con alta pureza química y óptica el L-(-) y el D-(-)-tartrato de isopropilo en forma cristalina, empleando como disolvente de cristalización la acetona.

ÍNDICE

OBJETIVOS.	1
INTRODUCCIÓN.	1
ESTRATEGIA DE TRABAJO.	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	17
<u>Primera parte:</u> Obtención del (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (3a-3b).	17
<u>Segunda parte:</u> Resolución racémica del (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (3a-3b).	21
Parte I. Reacción de Sharpless.	21
Parte II. Formación de diastereómeros.	25
Parte III. Resolución enzimática.	28
<u>Tercera parte:</u> Preparación de compuestos del tipo 11.	36
CONCLUSIONES.	40
PORTE EXPERIMENTAL.	41
APÉNDICE	50
BIBLIOGRAFÍA.	53

INTRODUCCIÓN

Unas de las sustancias de origen natural que presentan gran actividad biológica son las prostaglandinas, las cuales ejercen diversos efectos fisiológicos sobre una gran variedad de organismos mamíferos, por lo cual se les considera como potentes agentes farmacéuticos¹. Las prostaglandinas se caracterizan por tener un ciclo de cinco átomos de carbono y dos cadenas laterales en una de las cuales se encuentra un grupo ácido; de la misma manera que existe una gran variedad de moléculas a las cuales se les clasifica como prostaglandinas, de acuerdo a la nomenclatura general mostrada a continuación²:

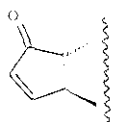


Donde:

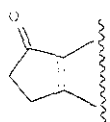
X denota la funcionalidad en el anillo

n denota el número de dobles enlaces en las cadenas laterales

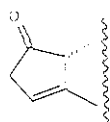
α denota la estereoquímica del grupo hidroxilo en C₂



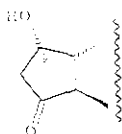
X = A



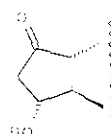
X = B



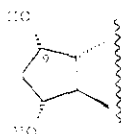
X = C



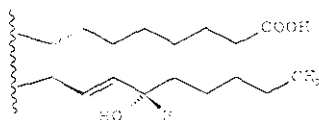
X = D



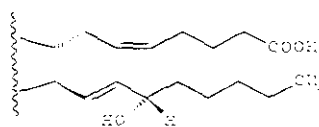
X = E



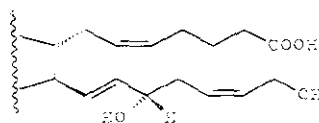
X = F



n = 1



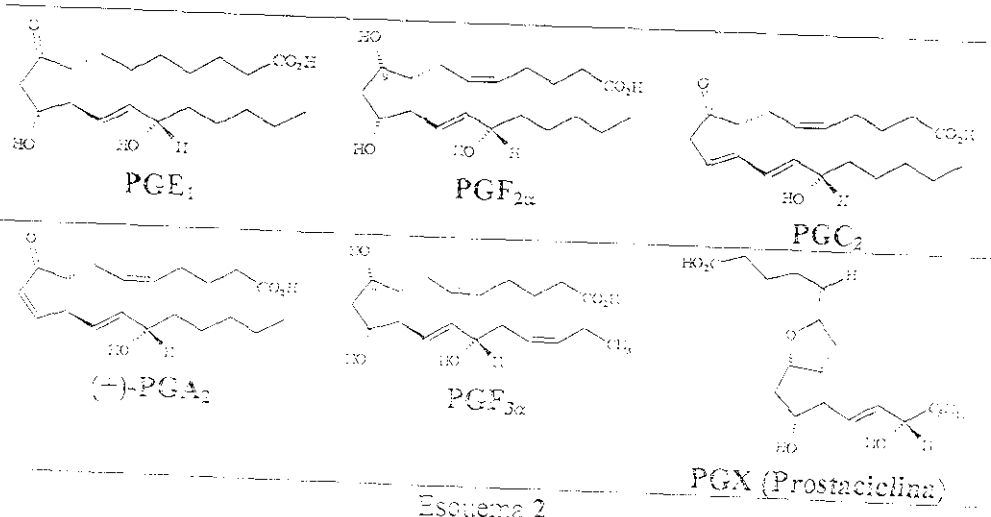
n = 2



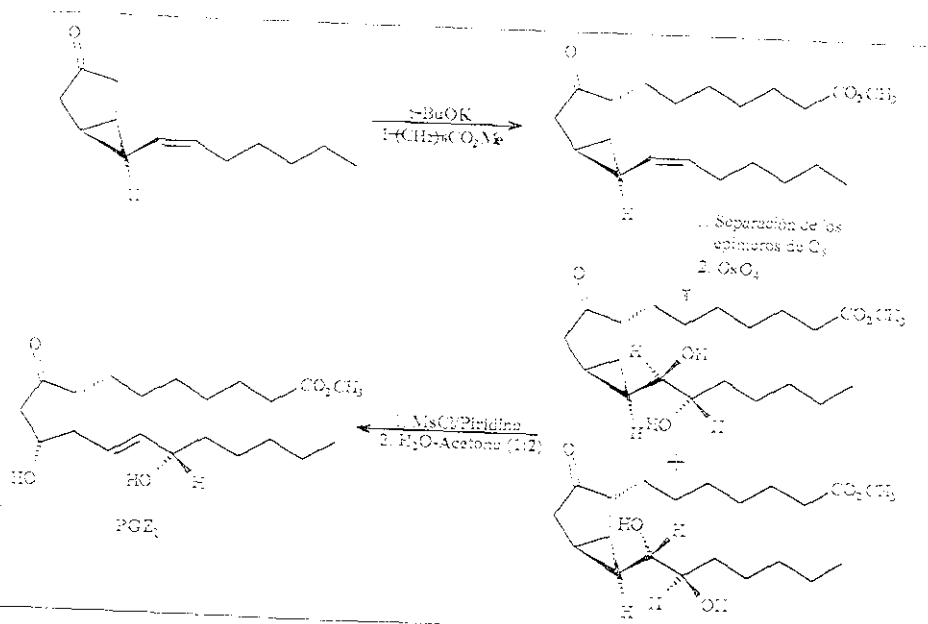
n = 3

Esquema 1

Algunos ejemplos de prostaglandinas se dan a continuación:



La síntesis de prostaglandinas y sus analogos se puede llevar a cabo por diferentes métodos; uno de ellos es vía intermediarios simétricos³, como se muestra en el ejemplo siguiente en el que se obtiene el éster metílico de la PGE₁^{3d}.



En vista de lo anterior, resultaría de singular importancia conocer el tipo de mecanismo que se presenta en un determinado sistema ciclopentenílico, debido a su aplicación potencial en síntesis orgánica. Por ello, los ésteres ópticamente activos del ciclopenten-1-ol que se obtengan en el presente trabajo, eventualmente se pueden emplear en la determinación del mecanismo preferente de sustitución nucleofílica en sistemas ciclopentenílicos, teniendo en cuenta la evidencia reportada para reacciones de sustitución nucleofílica en sistemas ciclohexenílicos y algunos sistemas ciclopentenílicos análogos al sistema 1 (Figura 1); esta evidencia, indica que se favorece el proceso regio y estereoselectivo *anti-S_N2'* bajo ciertas condiciones de ambiente estérico de los reactantes y del tipo de sustrato, disolvente, grupo saliente y nucleófilo.^{11,12,13,14}

ESTRATEGIA DE TRABAJO

El plan de trabajo propuesto para obtener ésteres ciclopentenílicos ópticamente activos se basa en obtener primeramente el (=)-2-ciclopenter-1-ol empleando la metodología desarrollada por Luche para la reducción altamente regioselectiva de tonas α,β -insaturadas presentes en anillos de diferente tamaño.¹⁵ En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos.

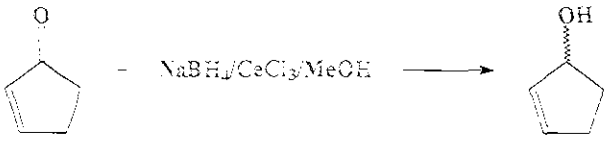
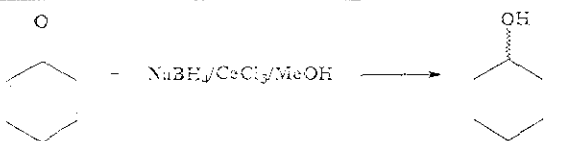
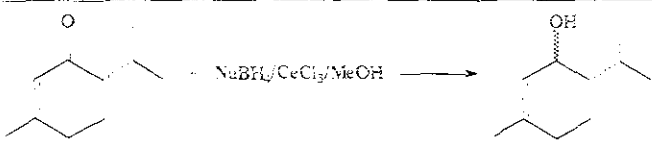
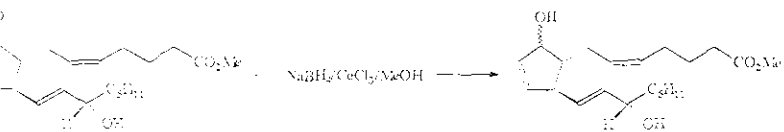
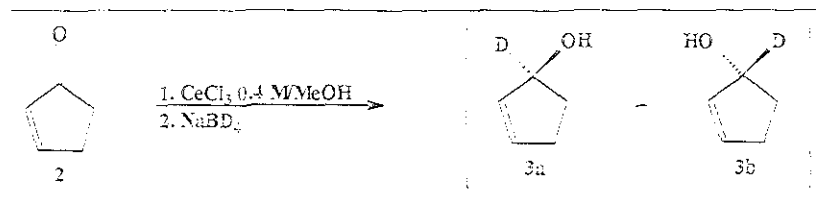
Reacción	Alcohol alílico: Alcohol saturado	Ref.
	97:3	15a
	99:trazas	15a
	100:0	15b
	100:0	15b

Tabla 1

La reacción que se propone es la que se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 8

De la reacción propuesta se obtendría una mezcla racémica de los alcoholes **3a** y **3b**; por lo que, el siguiente paso sería la resolución del racemato para lograr obtener uno de los alcoholes ya sea ópticamente puro o con un alto exceso enantiomérico (ee).

Para obtener uno de los alcoholes (**3a** ó **3b**) con alto ee, se propone llevar a cabo una resolución cinética empleando la metodología desarrollada por Sharpless,¹⁶ la cual ha demostrado ser muy eficaz en la resolución cinética de alcoholes alílicos racémicos presentes, tanto en sistemas lineales, como en sistemas cíclicos.^{16, 17} En esta metodología se emplea el hidropéroxido de *tert*-butilo (TBHP) como agente oxidante, tetraisopropóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$) como catalizador, el diclorometano como solvente y un diéster derivado del ácido (+) ó (-)-tartárico como auxiliar quiral. En la tabla 2 se dan algunos ejemplos en los cuales el alcohol alílico que reacciona en menor proporción se recupera con alto exceso enantiomérico, cuando se emplea el (+)-tartrato de diisopropilo ((+)-DIPT); o bien, el (-)-tartrato de dietilo ((-)-DET).

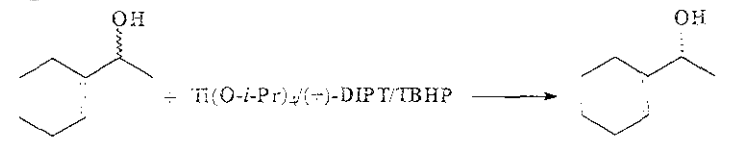
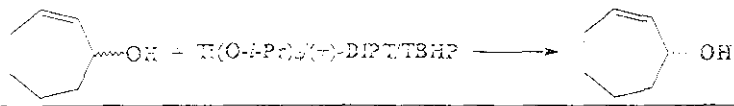
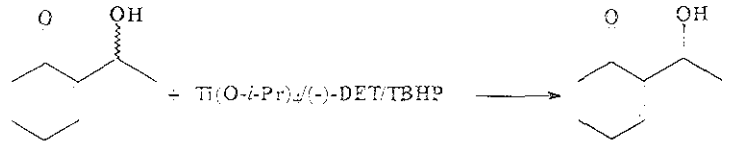
Reacción	Ee	Ref.
	96 %	17 b
	80 %	17 b
	88 %	17 c

Tabla 2

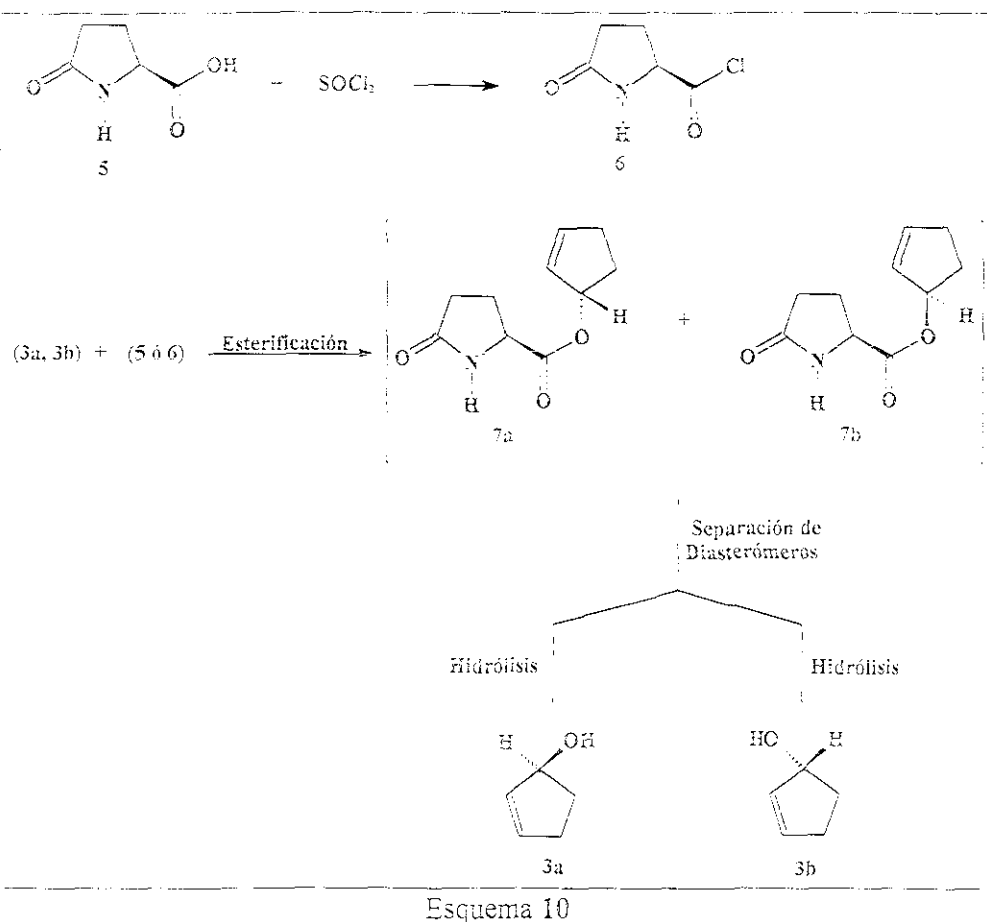
En el presente trabajo, se propuso llevar a cabo la reacción que se muestra en el esquema 9 en la cual se emplea el (-)-DIPT como auxiliar quiral, esperando recuperar el alcohol que reacciona en menor proporción con un alto ee y el correspondiente éxido del alcohol que reacciona en mayor proporción, también con un alto ee. Cabe mencionar, que sobre el producto epoxidado podría, posteriormente realizarse una inversión del grupo funcional epoxi al grupo alqueno¹⁸ para obtener el correspondiente alcohol con ee.

PREPARACIÓN DEL (=)-2 CICLOPENTEN-1-OL (3a-3b).

En un matraz de bóla de 200 ml, equipado con agitador magnético, termómetro y atmósfera de argón, se colocaron, con ayuda de una jeringa, 15.22 ml de una disolución 0.4 M de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en metanol (6.09 mmol de CeCl_3) y 0.51 ml de la 2-ciclopenten-1-ona (2) (0.5 g, 6.09 mmol). Se bajó la temperatura hasta 5°C con una mezcla de hielo-sal y se deja en agitación durante 10 min. al cabo de los cuales se adicionaron en pequeñas porciones 0.23039 g de NaBH_4 (6.09 mmol) con agitación constante y se mantuvo la temperatura de la mezcla entre -5° y 0°C , hasta la total adición del reactivo. Una vez que se adicionó todo el NaBH_4 se retiró el baño de hielo-sal y se dejó en agitación por espacio de 10 min.; por CG se observó un 100 % de conversión, con una relación alcohol vinílico-alcohol saturado de $>99:1$. Posteriormente, se suspendió la reacción por adición de agua y se agregó éter etílico hasta que ya no se observó formación de un precipitado blanco en la fase acuosa, se adicionó HCl al 5 % en agua hasta que se obtuvo un pH de 3.0 en la fase acuosa y se extrajo varias veces con éter hasta que por CG ya no se observó producto en el extracto etéreo, se juntaron todos los extractos, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó todo el disolvente en el rotavapor; por CG se analizó una muestra del concentrado, si existía metanol se adicionaba más éter y se lavaba con agua, hasta que en la fase etérea no existía metanol, finalmente se secaron los extractos con Na_2SO_4 anhidro y concentraron en el rotavapor. El (=)-2-ciclopenten-1-ol (3a-3b) se obtuvo como un líquido, ligeramente amarillo y viscoso con un rendimiento del 60-65 % y una pureza mayor del 97 % (por CG).

PREPARACIÓN DEL (=)-2 CICLOPENTEN-1-DEUTER-1-OL (12a-12b)

En un matraz de bóla de 200 ml, equipado con agitador magnético y termómetro, se colocaron bajo atmósfera de argón, 60.9 ml de una disolución 0.4 M de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en metanol (6.09 mmol de CeCl_3) y con ayuda de una jeringa, se adicionaron 0.51 ml de la 2-ciclopenten-1-ona (2) (0.5 g, 6.09 mmol). Se bajó la temperatura hasta -5°C con una mezcla de hielo-sal y se dejó en agitación durante 10 min al cabo de los cuales se adicionaron en pequeñas porciones 0.25456 g de NaBD_4 (6.09 mmol) con agitación constante y trató de que la temperatura de la mezcla se mantuviera entre -5° y 0°C , hasta la total adición del reactivo. Una vez que se adicionó todo el NaBD_4 se retiró el baño de hielo-sal y se dejó en agitación por espacio de 10 min; por CG se observó un 100 % de conversión, con una relación alcohol vinílico-alcohol saturado de $>99:1$. Posteriormente, se suspendió la reacción por adición de



Como se observa en el esquema anterior, para la obtención de la mezcla diastereomérica se hace reaccionar el ácido L-(-)-piroglutámico (**5**) o el cloruro de acilo (**6**) con el racemato **3a-3b**; posteriormente, se lleva a cabo la separación de los diastereómeros **7a** y **7b** por cromatografía o alguna otra técnica de separación; y finalmente, se realizaría una hidrólisis ácida o básica a cada diastereómero por separado para obtener los correspondientes alcoholes **3a** y **3b** con ee.

Si los resultados de la resolución química no son satisfactorios, entonces se procedería a emplear una resolución enzimática. La resolución enzimática, en solventes orgánicos, de mezclas racémicas es una metodología relativamente nueva^{20,21} por lo que existen pocos reportes de resolución de alcoholes alifáticos

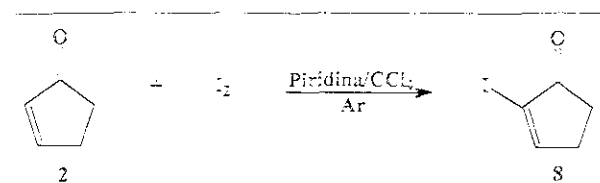
esentes en sistemas cíclicos; no obstante, en la tabla 3 se dan algunos de los ejemplos encontrados en la literatura.

Reacción		ref.
<p>$n = 1, 2, 3$</p>	<p>NOVO SP-435 Hexano</p> <p>e. e. > 95 %</p>	<p>e. e. > 97 %</p> <p>20e</p>
	<p>NOVO SP-435 Hexano</p> <p>e. e. 16 %</p>	<p>e. e. 12 %</p> <p>20e</p>
	<p>Lipase PS Tolueno</p> <p>e. e. > 99 %</p>	<p>e. e. > 99 %</p> <p>20f</p>
	<p>Lipase PS Tolueno</p> <p>e. e. 96 %</p>	<p>e. e. 96 %</p> <p>20g</p>

Tabla 3

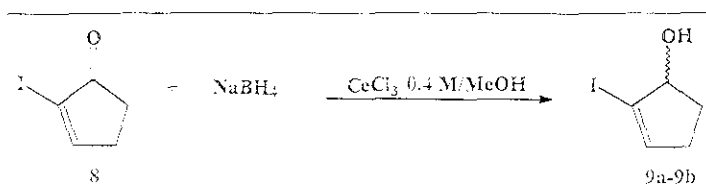
Como se observa en los ejemplos anteriores, para obtener productos con altos rendimientos es necesaria la presencia de un grupo voluminoso en la posición 2,^{20e} por lo cual, se deberá obtener el (=)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a-9b) para posteriormente someterlo a la resolución enzimática.

La obtención del (=)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a-9b) implica dos reacciones, siendo inicialmente como materia prima la 2-ciclopenten-1-ona (2). La primera reacción consiste en una halogenación directa en la posición 2 empleando la metodología desarrollada por Johnson,²² en la cual se utiliza I₂ como agente halogenante, una mezcla de piridina-tetracloruro de carbono 1:1 como disolvente y atmósfera de argón.



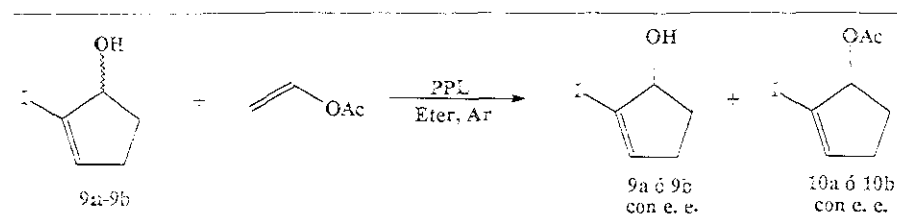
Esquema 11

La siguiente reacción consiste en reducir regioselectivamente el grupo carbonilo empleando la metodología de Luche.¹⁵



Esquema 12

Una vez obtenido el (=)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a-9b), el siguiente paso correspondería a la resolución racémica por medio de una transesterificación asimétrica. Cabe mencionar, en este punto, que en base a la bibliografía^{20e),f),g)} dos lipasas podrían dar los resultados deseados. La lipasa NOVO SP-435, es una lipasa portada en resina acrílica producida por un organismo huésped, el *Aspergillus niger*, después de transferirle el código genético para la lipasa B de la *Candida antarctica*, dicha lipasa NOVO SP-435, ya había sido utilizada con el (=)-2-iodo-2-ciclopenten-1-ol, como se observa en la tabla 3, obteniéndose buenos rendimientos (ee 97 % en el acetato y ee > 95 en el alcohol recuperado); no obstante, esta lipasa no se encontraba en existencia en el laboratorio, por lo que no se pudo utilizar. La otra opción era emplear la lipasa PS (Amano), la cual, como se muestra en la tabla 3, ya se había empleado para la resolución del (=)-2-bromo-3-metil-2-ciclopenten-1-ol obteniéndose buenos resultados (96 % de ee del acetato y 96 % de ee del alcohol recuperado); sin embargo, tampoco se encontraba en existencia en el laboratorio por lo cual se propuso emplear la lipasa de páncreas porcino (PPL) SIGMA (TYPE II) para realizar la transesterificación de acuerdo a la reacción que se muestra en el esquema siguiente:



Una vez que se obtenga uno de los alcoholes y un acetato con ee., se procedería a eliminar el yodo por una reacción de metalación.

Como se muestra en la tabla 4 ya existían antecedentes sobre el uso de esta pasa en la transesterificación de alcoholes racémicos para obtener ésteres con ee.; sin embargo la PPL no se había empleado en la resolución de alcoholes alílicos cíclicos.

Reacción	Ref.
<p style="text-align: center;">X = hexil, decil, tetradecil, 1-metil-2-hidroxipropilo (anti)</p>	30a
	30b
	30c
	30b

Tabla 4

Otra de las razones por las cuales se eligió la PPL, es debido a que se encuentra comercialmente disponible a un bajo costo, no requiere cofactores para su actividad y tiene una amplia especificidad por el sustrato. Adicionalmente a esto, la PPL se puede emplear como catalizador en disolventes orgánicos en un amplio intervalo de temperatura; se ha observado que conforme la temperatura se incrementa de 25 °C a

60 °C la transesterificación enzimática se acelera en más de siete veces. Además, esta enzima no pierde su actividad catalítica después de cada transesterificación a 25 °C (por lo que puede emplearse repetidamente) y pierde menos de un cuarto de su actividad inicial si la reacción se lleva a cabo a 60 °C.^{30a, 31}

En este punto, cabe mencionar que al trabajar con enzimas en medio orgánico se deben de tomar en cuenta ciertas reglas³³ como son:

a) se prefieren los disolventes hidrofóbicos sobre los hidrofílicos (no obstante, algunas enzimas mantienen su actividad catalítica aún en los disolventes orgánicos más hidrofílicos);

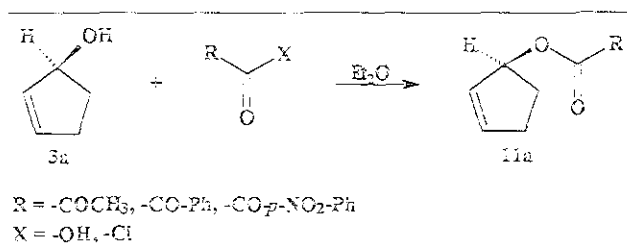
b) algunas enzimas requieren de la adición externa de agua sobre el disolvente orgánico seco;

c) las enzimas en polvo se preparan a partir de disoluciones con el pH óptimo para la actividad enzimática; y

d) dado que las enzimas son insolubles en casi todos los disolventes orgánicos, las partículas de la enzima deben ser lo suficientemente pequeñas y sus suspensiones deben ser continuamente agitadas con objeto de minimizar las limitaciones difusionales.

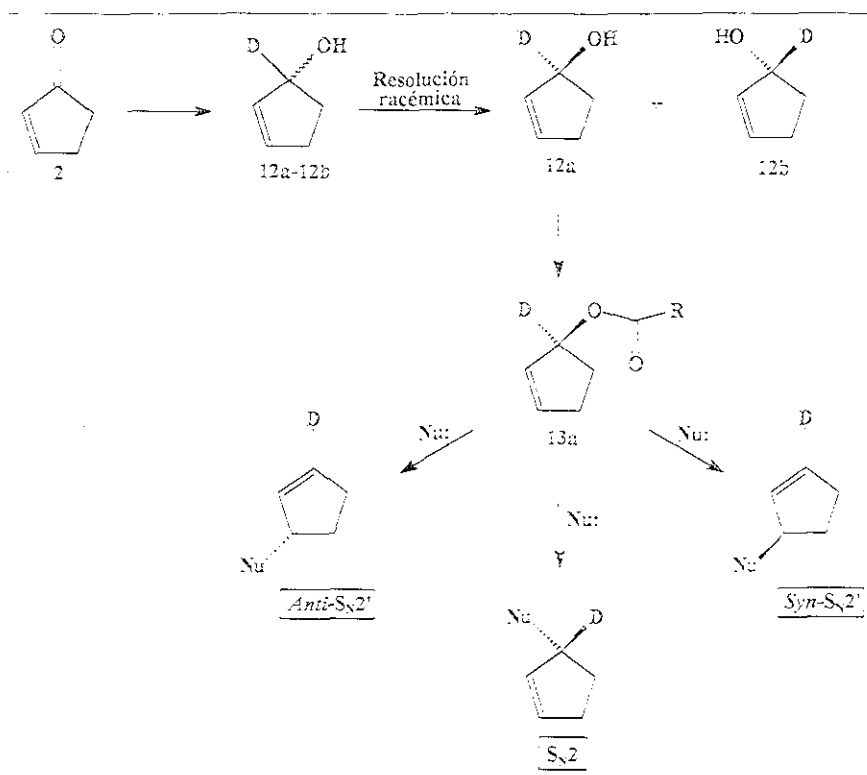
Tomando en cuenta las reglas anteriores, se decidió emplear un disolvente orgánico hidrofóbico, por lo que, se eligió el éter etílico; el cual, ya había sido empleado en conjunto con la PPL.^{30a}

Ya teniendo uno de los alcoholes (**3a** o **3b**) ópticamente activo, se procedería a la preparación de los ésteres por medio de una reacción sencilla de esterificación entre el alcohol y un ácido carboxílico²³ o su correspondiente halogenuro de acilo.²⁴ Por lo anterior, se propuso llevar a cabo la reacción de esterificación entre **3a** o **3b** con diferentes ácidos carboxílicos o sus correspondientes halogenuros como agentes acilantes, empleando como catalizador la 4-dimetilaminopiridina (DMAp)^{23b, d)} y éter como disolvente. La reacción propuesta se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 14

Adicionalmente, los ésteres ópticamente activos se pueden emplear en el estudio del mecanismo de sustitución nucleofílica que se presenta en sistemas ciclopentenílicos del tipo 1 basándose en el siguiente esquema:



Esquema 15

Como se observa en el esquema, la reducción de la 2-ciclopenten-1-ona (2) con aBD_2 es una parte fundamental para el presente estudio, ya que a la vez de reducir el

grupo carbonilo, se estaría deuterando la posición 1 del anillo con lo cual quedaría marcada dicha posición. El objetivo de marcar la posición 1 es el determinar si la reacción sobre el sustrato **13a** procedió por un mecanismo S_N2 simple o por el mecanismo S_N2' ; ya que, si en el espectro de RMN 1H del producto de sustitución se observan señales pertenecientes a dos hidrógenos vinílicos es debido a que la reacción procedió, sin lugar a dudas, por un mecanismo S_N2 . Por otro lado, si en el espectro se observa una señal perteneciente a un hidrógeno vinílico y una señal perteneciente al hidrógeno del carbono que soporta al nucleófilo entrante, entonces se tendrá la seguridad de que la reacción procedió por un mecanismo S_N2' . Por otro lado, se podría determinar si la reacción de sustitución procedió por el mecanismo *syn*- S_N2' o *anti*- S_N2' . Para ello, se tendrá que analizar el producto de la reacción para establecer si tiene en su carbono quiral configuración **S** o **R**; ya que, dicha configuración dependerá de si el ataque se llevó a cabo en la posición *syn* o *anti* con respecto al grupo saliente, como se muestra en el Esquema 15.

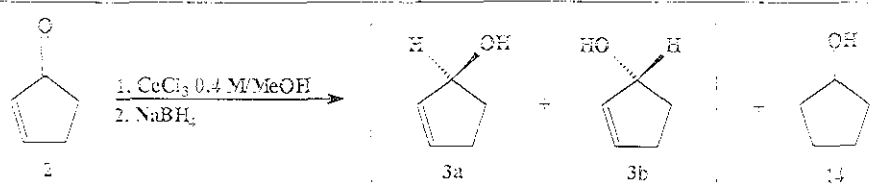
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados que se describen en este trabajo se dividieron en cuatro partes principales:

1. Obtención del (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (3a-3b).
2. Resolución del (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (3a-3b).
3. Preparación de Ésteres Ciclopentenílicos.

Primera parte: Obtención del (\pm)-ciclopenten-1-ol (3a-3b).

En la primera reacción que se llevó a cabo se empleó el NaBH_4 ; tal que, el reductor regioselectivo usado en la reducción de la 2-ciclopenten-1-ona fue el hidruro de sodio-cloruro cérico-metano: $[\text{NaBH}_4:\text{CeCl}_3:\text{MeOH}]$.¹⁸



Esquema 16

Por cromatografía de gases (CG) se observó la formación de dos productos en relación de 97:3, lo cual coincide con lo reportado; es decir, el (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (3a-3b) que se encuentra en un 97 % y el ciclopentanol (alcohol saturado) 14 en un 3 %. La reacción se suspendió cuando se tuvo un 100 % de conversión. Después de neutralizar el exceso de NaBH_4 con agua, extraer con éter e intentar eliminar el disolvente en el rotavapor con ligero calentamiento, se obtiene un extracto concentrado con un peso aproximadamente 20 veces más de lo esperado.

Analizando una muestra por CG se observó que, además de los dos productos se tenía una gran cantidad de MeOH , por lo cual se intentó eliminar el MeOH empleando diferentes técnicas, así como variantes de las mismas, obteniéndose en todos los casos resultados poco favorables, los cuales se resumen en la tabla 5.

Técnica:	Resultado:
Evaporación con vacío sin calentamiento.	Mezcla producto-metanol 1:1.
Destilación fraccionada con atmósfera de N ₂ .	Casi total descomposición del producto.
Destilación bulbo a bulbo con vacío y calentamiento.	Casi total descomposición del producto.
Cromatografía en columna con malla 200-325 en hexano-éter (1:1).	Pequeñas cantidades (10%) de producto con impurezas.
Cromatografía en placa preparativa con hexano-éter (1:1).	Pequeñas cantidades (5%) de producto con impurezas.

Tabla 5

Cabe mencionar que, mediante la purificación por cromatografía en placa preparativa se logró obtener el producto como un líquido transparente ligeramente amarillo y de olor característico en cantidad suficiente para proceder a su identificación empleando las técnicas espectrométricas de IR, RMN ¹³C, RMN ¹H y MS, lo cual nos confirmó que efectivamente se había obtenido el producto deseado ya que las señales coincidían con las reportadas en la bibliografía²⁵ para el (=)-2-penteno-1-ol (3a-3b). Las características espectroscópicas del producto se detallan en el apéndice.

En vista de que el producto al parecer formaba una mezcla azeotrópica con metanol, se consultó en la bibliografía²⁶ para encontrar información al respecto, pero no se encontró reporte de tal mezcla azeotrópica; por lo que se propuso determinar si efectivamente se formaba dicha mezcla; para lo cual, se preparó más extracto concentrado y se procedió a realizarle una destilación fraccionada en columna calentando hasta que iniciara la destilación; de aquí, se obtuvo como resultado, que efectivamente el producto formaba una mezcla azeotrópica con el metanol, puesto que, al analizar por CG cada una de las fracciones de la destilación, se determinó que existía una relación metanol-producto de 85:15 en cada fracción y que el azeótropo destilaba a 59-60°C.

Basándose en los resultados obtenidos, se optó por cambiar el disolvente de la reacción, aún a costa de modificar la relación 97:3 entre el alcohol alílico y el alcohol saturado. Los diferentes disolventes que se emplearon fueron alcohol etílico,

hidrofurano, éter etílico y agua. Los resultados que finalmente se obtuvieron de la modificación, no fueron satisfactorios, tal como se muestra en la tabla 5.

Disolvente	Resultado
Alcohol etílico.	Se obtuvieron resultados similares a los obtenidos con el metanol.
Tetrahidrofurano (THF)	No existía la formación de productos hasta que se adicionaron unas gotas de metanol obteniéndose el alcohol 3a-3b y el alcohol 13 en relación 1:1
Éter etílico.	Se obtuvieron los mismos resultados que con el THF.
Agua.	No hubo reacción y solo se recuperó la materia prima

Tabla 6

Cabe mencionar que cuando se obtuvieron los dos alcoholes en relación 1:1, se pudo aislar el alcohol alílico, pero no se obtuvieron los resultados deseados ya que la separación fue muy difícil dado que por cromatografía en placa solo se observaba una mancha que correspondía al alcohol alílico y por CG la diferencia en el tiempo de retención era muy pequeña lo que indicaba que sería muy difícil separar los productos por cromatografía en columna o placa preparativa. Al intentar una destilación fraccionada, se observó por CG que las diferentes fracciones contenían ambos productos; por lo cual, se descartó esta metodología.

En vista de los resultados poco alentadores al cambiar de disolvente, se decidió utilizar nuevamente el metanol como disolvente, pero en este caso se trabajó de diferente forma para lograr aislar el alcohol alílico. En conclusión se encontró que las mejores condiciones para la obtención y aislamiento del alcohol alílico eran las siguientes:

1. Se adicionó el NaBH_4 en pequeñas porciones cuidando que la temperatura siempre se mantuviera entre -5° y 0°C ya que de esta forma se inhibió la formación de alcohol saturado mejorando la relación alcohol alílico-alcohol saturado hasta $>99:1$ (por CG).

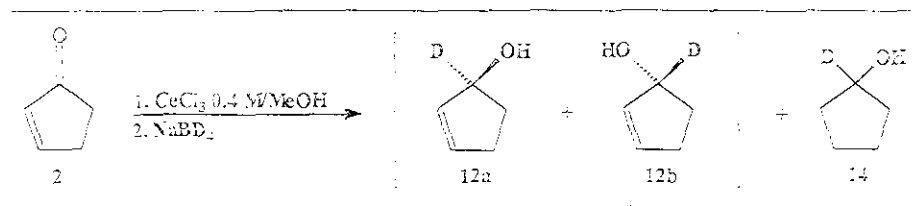
2. La reacción se suspendió por adición de agua y se agregó éter etílico hasta que ya no se observó formación de precipitado en la fase acuosa.

3. Se adicionó HCl 5% hasta tener un pH de 3.0 en la fase acuosa y se extrajo las veces con éter hasta que por CG ya no se observó producto en el extracto orgánico; se juntaron todos los extractos y se eliminó todo el disolvente en el rotavapor.

4. Por CG se analizó una muestra del concentrado, y si existía metanol, se adicionaba más éter y se lavaba con agua hasta que en la fase etérea ya no existía metanol.

5. Nuevamente se eliminó el disolvente y se obtuvo el producto deseado con rendimientos del 60-65 % y una pureza mayor del 97 % (por CG).

Una vez que se tuvieron las condiciones adecuadas para llevar a cabo la reducción de la 2-ciclopenten-1-ona **2**, se procedió a repetir la reacción empleando en este caso el NaBD₂ como agente reductor para, eventualmente, emplear el alcohol deuterado en el estudio del mecanismo de sustitución nucleofílica. La reacción propuesta para obtener el alcohol deuterado se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 17

El resultado obtenido para esta reacción fue satisfactorio, ya que se logró aislar el producto con 60 % de rendimiento total y una pureza mayor al 97 % (por CG), además de que no se detectó la formación de otro producto. El análisis espectroscópico confirmó que el producto obtenido era el (±)-2-ciclopenten-1-ol deuterado en el carbono 1 (**12a-12b**). Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Después de haber obtenido los productos **3a-3b** y **12a-12b** con rendimientos aceptables, el siguiente paso consistió en obtener uno de los alcoholes con ee; para lo cual, se trabajó con el racemato **3a-3b**.

Segunda parte: Resolución del (\pm)-2-ciclopenten-1-ol.

Los resultados obtenidos para la resolución racémica del (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (a-3b) se dividieron en tres partes principales que corresponden a las tres diferentes acciones que se intentaron para llevar a cabo dicha resolución:

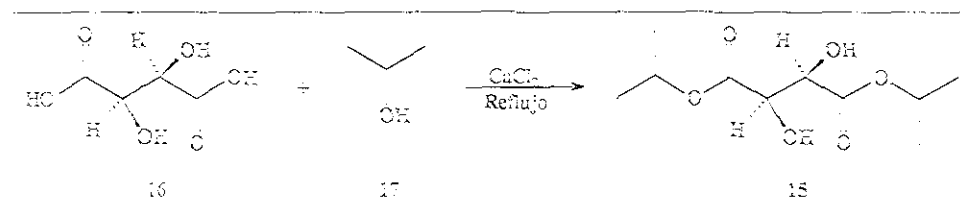
- I. Reacción de Sharpless.
- II. Formación de diastereómeros.
- III. Resolución enzimática.

Parte I. Reacción de Sharpless.

Para llevar a cabo la reacción de epoxidación selectiva se decidió emplear el L-(+)-tartarato de diisopropilo (15) ya que basándose en la bibliografía es el que da una mayor enantioselectividad en dicha reacción en comparación con los metil-, *n*-propil-, butil- y *t*-butil-ésteres del ácido (+) o (-) tartárico.^{29b} Por lo anterior se procedió a la preparación del L-(+)-DIPT puesto que no se tenía en existencia en el laboratorio.

Síntesis del L-(+)-tartarato de diisopropilo (L-(+)-DIPT) (15).

La reacción que se llevó a cabo para la preparación del L-(+)-DIPT (15) fue una simple reacción de esterificación, ya reportada,²⁷ en la cual se emplea como materia prima el ácido L-(+)-tartárico (16) y el *iso*-propanol (17) como disolvente y reactivo al mismo tiempo; la reacción, se llevó a cabo en atmósfera de argón y calentamiento de flujo



Esquema 18

La reacción se monitoreó continuamente por CG, observándose además de las señales correspondientes al ácido y al alcohol, la aparición de una pequeña señal, debida posiblemente al producto; por lo que, se dejó a reflujo hasta completar 8 h.; sin

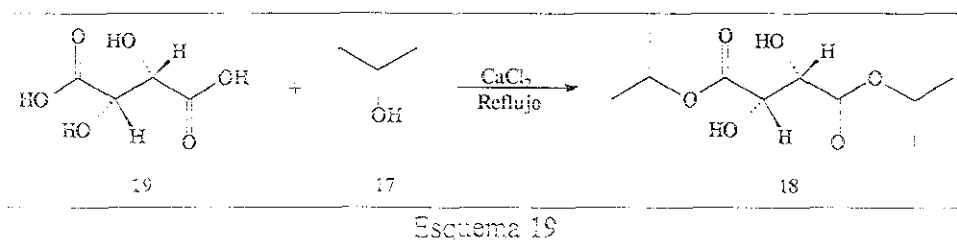
embargo, no se presentó ningún cambio en las intensidades de las señales. Debido a lo anterior, se decidió adicionarle CaCl_2 anhidro al matraz de reacción con el objeto de desplazar el equilibrio de la reacción hacia el producto deseado. Después de adicionar CaCl_2 , se observó por CG que la señal del posible producto aumentó considerablemente su intensidad a costa de la intensidad de las señales del ácido L-tartárico (16) y del isopropanol (17). La reacción se monitoreó constantemente y al poco de 1.5 h. ya no se observó incremento en la intensidad de la señal del posible producto por lo que se decidió adicionarle más CaCl_2 , observándose un incremento en la intensidad de la señal del posible producto hasta un punto en el cual no había incremento en la intensidad; no obstante, si se adicionaba más CaCl_2 se formaba más producto, incrementándose la relación producto-ácido. La reacción se suspendió cuando la relación producto-ácido fue de 98:2. El producto se purificó obteniéndose en una pureza química mayor del 98 % (por CG), una pureza óptica del 98 % ($[\alpha]_D^{25} = +7.542^\circ$, lit. $[\alpha]_D^{25} = -17.9^\circ$) y un rendimiento del 90-95 %; posteriormente, el análisis espectroscópico del producto confirmó que se había obtenido el compuesto deseado, ya que sus señales coincidían con las reportadas²⁸ para el L-(+)-DIPT (15). Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Algo interesante que surgió de esta reacción fue el hecho de que el L-(+)-DIPT (15) no era un sólido a temperatura ambiente; sin embargo, durante la purificación del producto se encontró que éste formaba un sólido de aspecto cristalino al emplear acetona como disolvente. Así, para cristalizar el L-(+)-DIPT (15), se calienta el producto y se le adiciona un 5 % de acetona anhidra con relación al peso del éster (15), se agita y posteriormente se enfría lentamente observándose la formación de pequeños cristales transparentes e incoloros, los cuales se licúan fácilmente a temperatura ambiente en un recipiente abierto; no obstante, a temperatura ambiente y en un recipiente cerrado, permanecen por tiempo indefinido sin licuarse; lo anterior, hace suponer que se requiere de acetona en la estructura cristalina.

Con el L-(+)-DIPT (15) puro, se procedió a llevar a cabo la reacción de oxidación del racemato empleando la metodología de Sharpless.^{19,20} No obstante, cabe mencionar que también se preparó el D-(-)-DIPT (18) para emplearlo también en la segunda reacción de oxidación²² si fuese necesario.

Síntesis del D-(-)-tartrato de diisopropilo (D-(-)-DIPT) (18).

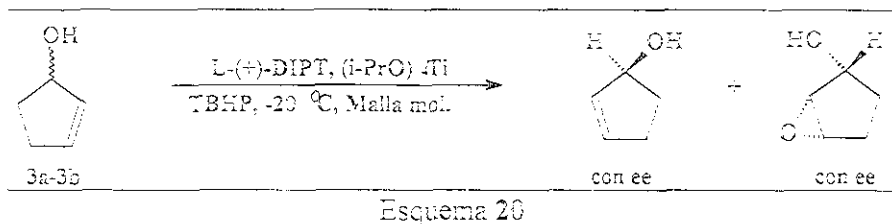
La preparación del D-(-)-DIPT (18), se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que las empleadas para la obtención del L-(+)-DIPT (15), empleando para este caso el ácido D-(-)-tartárico (19) como sustrato, tal como se muestra en el esquema siguiente:



De esta reacción se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en la preparación del L-(+)-DIPT (15). La reacción se suspendió cuando la relación producto-sustrato fue de 98:2. El producto se purificó obteniéndose con una pureza química mayor del 98 % (por CG), una pureza óptica del 98 % ($[\alpha]_D^{25} = +16.67^\circ$) y un rendimiento del 90-95 %; posteriormente, el análisis espectroscópico del producto, confirmó que se había obtenido el compuesto deseado, puesto que sus señales coincidían con las reportadas²⁸ para el D-(-)-DIPT (18). Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Reacción de epoxidación del (±)-ciclopenten-1-ol (3a-3b).

Se preparó una disolución al 60 % de hidropéroxido de *tert*-butilo (TBHP) en clorometano, se destiló el tetra-isopropóxido de titanio IV [(*i*-PrO)₄Ti] y se empleó L-(+)-DIPT (15) obtenido anteriormente.



La reacción se llevó a cabo colocando malla molecular de 4 Å (aprox. 20 % soado en el sustrato) y diclorometano en un matraz acondicionado con agitador magnético y enfriando a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$; posteriormente, se adicionaron consecutivamente el L-DIPT (15) y el $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}$, la mezcla de reacción se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y finalmente se adicionó el agente oxidante (TBHP).

Los resultados obtenidos de esta reacción no fueron satisfactorios. Por un lado, debido a que no se podía seguir el avance de la reacción por CG, ya que el $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}$ retenía mucho tiempo ocultando las señales de los reactantes y de los productos; no obstante, por placa solo se observaron dos manchas, una debida a la materia prima y la al posible producto, de aquí que se suspendió la reacción cuando ya no se observó algún cambio en el tamaño de las manchas. Por otro lado, la purificación del producto (óxido) y del alcohol que no reaccionó se dificultó mucho debido a la presencia del TBHP y del $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}$ los cuales no se podían observar por placa. Por lo anterior, no se logró purificar el producto por cromatografía en columna ya que todas las fracciones contenían TBHP (olor característico), igualmente no se logró la purificación por destilación bulbo a bulbo, donde se observó la descomposición de las sustancias secadas; esto es, por placa se observó una gran cantidad de productos.

La reacción de epoxidación se realizó varias veces más, intentándose diferentes condiciones de reacción; así como, diversas formas de purificación; no obstante, los resultados de la reacción en todos los casos fueron muy similares y tampoco se logró purificar ni el epóxido, ni el alcohol que no reaccionó, obteniéndose únicamente pequeñas cantidades de alcohol con impurezas como se muestra en la tabla siguiente:

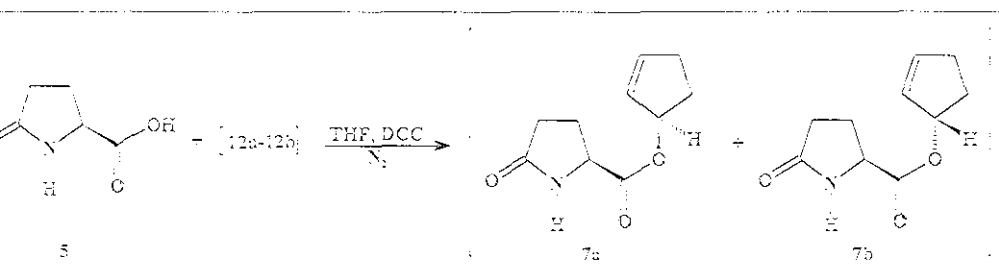
Método de purificación:	Resultado:
Evaporación bulbo a bulbo con vacío.	No hubo separación de los dos productos mayoritarios.
Evaporación con corriente de Ar.	No hubo separación de los dos productos mayoritarios.
Destilación bulbo a bulbo en atmósfera de Ar y baja presión.	Descomposición de los productos mayoritarios.
Cromatografía en columna con malla 20-325 en hexano-éter (7:1).	Pequeñas cantidades de producto con impurezas.
Cromatografía en placa preparativa en hexano-éter (7:1).	Pequeñas cantidades de producto con impurezas.

Tabla 7

Debido a los resultados obtenidos, se decidió emplear otra metodología para la resolución de la mezcla racémica. La metodología empleada fue la propuesta anteriormente en la estrategia de trabajo, y que consiste en preparar los correspondientes ésteres diastereoméricos de los alcoholes **3a** y **3b**, empleando el cloruro del ácido L-(-)-piroglutámico (**6**) como agente acilante; para posteriormente, separar los diastereómeros por alguno de los métodos empleados comúnmente.

Parte II. Formación de diastereómeros.

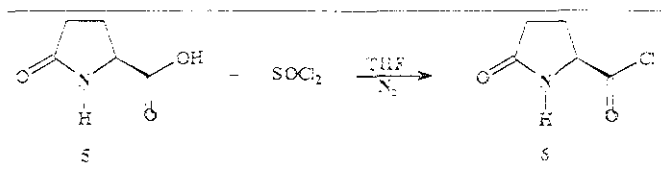
Tal como se planteó en la estrategia de trabajo, la otra opción para la resolución del racemato (**3a-3b**) consistía en la obtención de la mezcla diastereomérica (**7a-7b**); para lo cual, se llevó a cabo, primeramente, la reacción entre el ácido L-(-)-piroglutámico y el racemato (**3a-3b**) empleando THF como disolvente, DCC como activador y bajo atmósfera de nitrógeno.



Esquema 2i

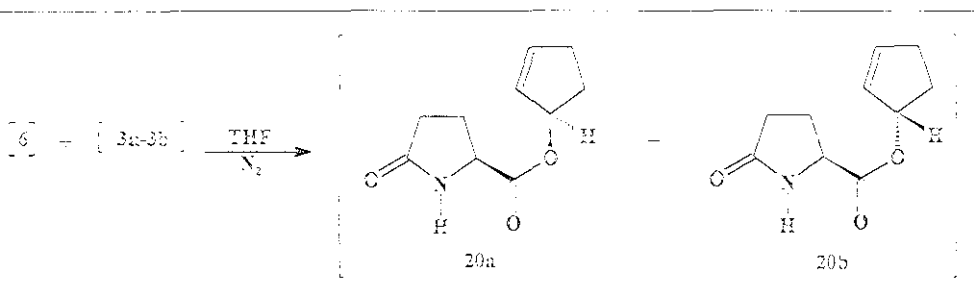
Al monitorear el avance de la reacción (por CG) a los 30 min. se observó que la reacción no procedía; por lo cual, se dejó reaccionando durante 12 h.; sin embargo, por CG no se observó ningún cambio en la intensidad de las señales correspondientes al alcohol y al ácido. Esta reacción no procedió, independientemente del tiempo de reacción empleado, de la temperatura y del empleo de piridina o benceno como solventes.

Por lo anterior, se decidió, preparar el cloruro del ácido L-(+)-piroglutámico²⁰ haciendo reaccionar el ácido con cloruro de tionilo (SOCl₂) en THF como solvente y bajo atmósfera de N₂.



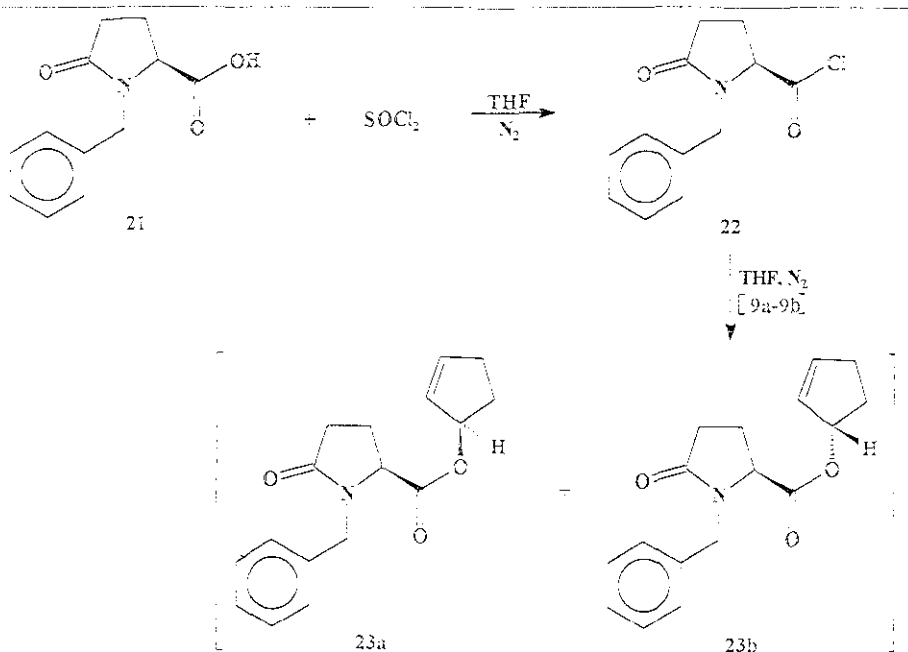
Esquema 22

Por CG se observó la total desaparición de la señal perteneciente al ácido por lo que se supuso que si se había obtenido el cloruro (aún sin observar una señal para él), por lo que se procedió a adicionar *in situ* la mezcla racémica (3a-3b) para la formación del par de diastéromeros 7a y 7b.



Esquema 23

Cuando se monitoreó la reacción por CG, se observó que solo existía una pequeña señal del alcohol (aprox. 3 %) y que había aparecido una nueva señal (aprox. 97 %), la cual se atribuyó al producto esperado. Por lo anterior, se decidió suspender la reacción adicionando trietilamina (Et_3N) y agua, posteriormente se extrajo con éter y se lavó con agua, se concentró el extracto etéreo y al analizar una muestra del concentrado en el C.G., se observó que solo existían las señales correspondientes al alcohol y al ácido, por lo que se concluyó que el producto se había hidrolizado durante la purificación, debido posiblemente a la presencia de cierta cantidad de HCl que no fue capturado por la Et_3N ; o bien, que el clorhidrato de trietilamina es lo suficientemente ácido para hidrolizar el producto. A pesar de modificar en varias ocasiones el trabajo sobre la mezcla de reacción, no se pudo aislar el producto y solo se pudo recuperar el alcohol y el ácido. Basándose en lo anterior, se sugirió que el producto (mezcla diastereomérica) debía de ser fácilmente hidrolizable, por lo que se optó por emplear el ácido *N*-bencil-L-(-)-piroglutámico (21) para llevar a cabo la reacción que se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 24

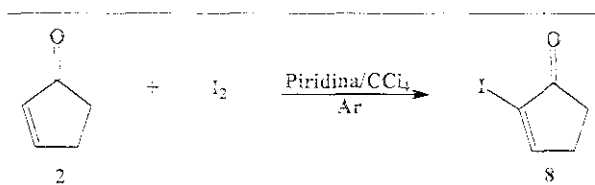
La reacción se llevó a cabo empleando THF como disolvente en atmósfera de nitrógeno. Los resultados obtenidos de esta reacción fueron similares a los obtenidos al emplear el ácido L-(-)-piroglutámico (**5**). Así mismo, se llevaron a cabo todas las variantes empleadas anteriormente obteniéndose los mismos resultados.

Dado que, los productos obtenidos con el ácido L-(+)-piroglutámico (**5**) y con el derivado N-bencilado (**21**) son aparentemente susceptibles a hidrolizarse con facilidad, no resulta conveniente su empleo, ya que resulta indispensable separar primero los diastereómeros para posteriormente llevar a cabo las correspondientes reacciones de hidrólisis. Por tal motivo, se decidió emplear una metodología alternativa para la resolución de la mezcla racémica, tal metodología es conocida como resolución cinética de racematos, que como su nombre lo indica, requiere del uso de enzimas para llevar a cabo una reacción enantioselectiva de acilación en la cual, los productos obtienen con altos ee.

Parte III. Resolución enzimática.

Como se menciona en la estrategia de trabajo, para obtener productos con altos rendimientos es necesaria la presencia de un grupo voluminoso en la posición 2;^{30e} por lo cual, se decidió obtener el (\pm)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (**9a-9b**) para posteriormente someterlo a la resolución enzimática.

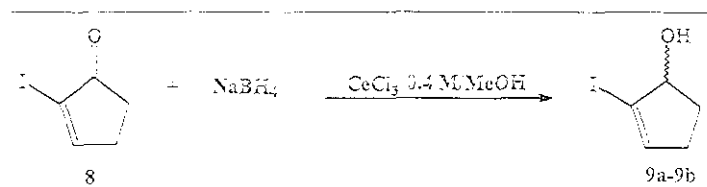
Para obtener el (\pm)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (**9a-9b**) lo primero que se hizo fue una reacción de halogenación directa en la posición 2 de la 2-ciclopenten-1-ona empleando I_2 como agente halogenante, una mezcla de piridina-tetracloruro de carbono como disolvente y atmósfera de argón.



Esquema 25

De esta reacción se obtuvieron buenos resultados ya que se logró obtener el producto deseado con un rendimiento del 70 % (lit.³² 63 %) con una pureza superior al 90 % (por CG). El análisis de los espectros confirmó que se había obtenido la 2-yodo-2-ciclopenten-1-ona (**8**). Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

La siguiente reacción consiste en reducir regioselectivamente el grupo carbonilo empleando la metodología de Luche.¹⁸

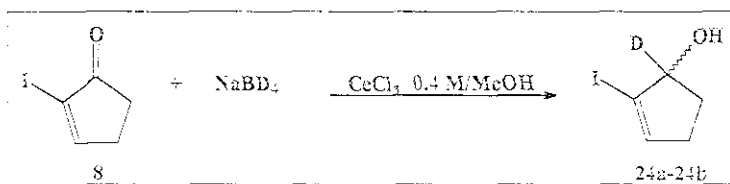


Esquema 26

Los resultados obtenidos de esta reacción fueron muy satisfactorios, ya que, se observa por CG, que la reacción se lleva a cabo de manera cuantitativa, obteniéndose el producto sólido, incoloro de p. f. 65 °C con un rendimiento de producto aislado de

% y una pureza mayor al 99 % (por CG). El análisis de los espectros confirmó que el producto obtenido era el compuesto deseado ya que las señales correspondían al (=)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a-9b). Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

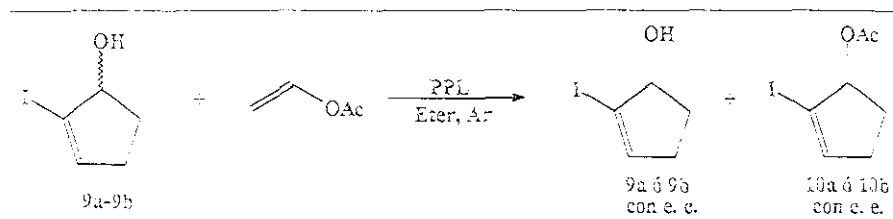
Cabe mencionar que también se llevó a cabo la reacción de reducción de la 2-iodo-2-ciclopenten-1-ona (8) empleando el NaBD_4 .



Esquema 27

De esta reacción se obtuvieron resultados similares a los obtenidos con el NaBH_4 ya que, la reacción se lleva a cabo de manera cuantitativa, obteniéndose un producto sólido, incoloro de p. f. 65°C con un rendimiento de producto aislado de % y una pureza mayor al 99 % (por CG). El análisis de los espectros confirmó que el producto obtenido era el compuesto deseado ya que las señales correspondían al (=)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (24a-24b) deuterado en la posición 1. Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Una vez obtenido el (=)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a-9b), el siguiente paso corresponde a la resolución racémica por medio de una reacción de transesterificación asimétrica empleando la lipasa de páncreas porcino (PPL) SIGMA (TYPE II) de acuerdo a la reacción que se muestra en el esquema 28.

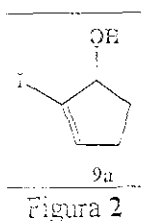


Esquema 28

La reacción se llevó a cabo empleando la enzima en polvo completamente seca (seco a vacío durante 24 h.), no se adicionó agua de manera externa y la reacción se

vó a cabo en atmósfera de argón con agitación vigorosa constante. Para esta reacción se empleó el acetato de vinilo como agente acilante.

Los resultados obtenidos de esta reacción fueron satisfactorios. La reacción se suspendió a las 18 h., una vez que se había alcanzado un 52.5 % de conversión (porcentaje). De la mezcla de reacción se eliminó la enzima por filtración, se lavó con éter, el grado se concentró y se purificó por columna cromatográfica empleando sílica de malla 230-400, eluyendo con CH_2Cl_2 bidestilado. De la purificación se obtuvieron dos productos, el primero de ellos fue un sólido incoloro de p. f. 64-65 °C con una pureza > 99 %; el análisis de los espectros permitió concluir que se trataba del alcohol que debía reaccionado en menor proporción; de tal forma que una muestra de este producto, se analizó para determinar su rotación específica y dado que el valor obtenido de $[\alpha]_D^{25}$ fue negativo (-20.21°), se concluyó que el alcohol obtenido era el (-)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a) (las características espectroscópicas se encuentran en el apéndice), con un 70 % de ee y se propuso que la estructura del producto era la mostrada en la figura 2, ya que concuerda con lo descrito.^{30c}



El otro producto se obtuvo como un líquido incoloro, de olor característico con una pureza de > 98 %; el análisis de los espectros permitió concluir que se trataba del acetato de 2-yodo-2-ciclopenten-1-ilo, dado que las señales coincidían correctamente con las reportadas.^{30c} Este acetato se obtuvo con un rendimiento del 58.04 % (sobre la base de un 52.5 % de conversión). Las características espectroscópicas del producto muestran en el apéndice. Conociendo la configuración del alcohol (10a) que reaccionó en menor cantidad, fue fácil suponer la configuración que debía de tener el acetato; de aquí, que la estructura propuesta es la que corresponde al (R)-(-)-acetato de 2-yodo-2-ciclopenten-1-ilo (10b). Por lo anterior, resultaba lógico suponer que el acetato 10b también tenía un exceso enantiomérico; sin embargo, no se determinó su rotación específica.

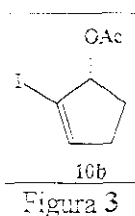
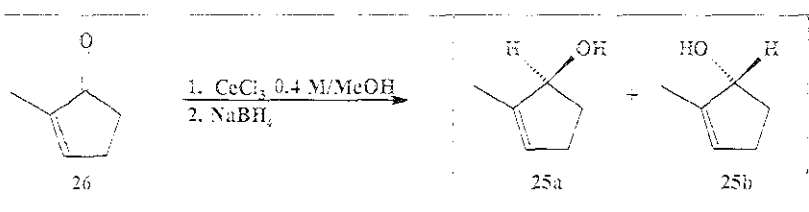


Figura 3

Debido a los resultados obtenidos con el (\pm)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a-9b), decidió probar un nuevo sustrato en la resolución enzimática. Este nuevo sustrato es el (\pm)-2-metil-2-ciclopenten-1-ol (25a-25b) que contiene el grupo ciclopenténico con un grupo metilo en la posición 2, el cual se esperaba que fuese lo suficientemente luminoso para llevar a cabo selectivamente la reacción de transesterificación. El (\pm)-2-metil-2-ciclopenten-1-ol (25a-25b) se obtiene directamente de la reducción de la 2-metil-2-ciclopenten-1-ona (26) con NaBH_4 , como se muestra en el siguiente esquema:



Para llevar a cabo la reacción, se colocó la 2-metil-2-ciclopenten-1-ona (26) en un matraz de bola bajo atmósfera inerte y se le adicionó el $\text{CeCl}_3 \cdot 0.4 \text{ [M]}$ en metanol, se enfrió la mezcla hasta -5°C y se procedió a adicionarle el NaBH_4 tratando de que la temperatura no se elevara a más de 0°C ; al terminar de adicionar el NaBH_4 , se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se monitoreó por placa y por CG, observándose por ambos métodos la formación de un producto único. La reacción se terminó adicionando una pequeña cantidad de acetona para neutralizar el NaBH_4 ; en exceso, se agregó HCl al 5.0 % en agua hasta alcanzar un pH de 3.0, se extrajo con éter y se cromatógrafió una muestra por placa y por CG, observándose que ya no se tenía producto y que en su lugar se tenía un nuevo compuesto que tenía una diferente movilidad en CG, además por placa se observó que era menos polar que la materia prima; por lo que se pensó que posiblemente el producto en la presencia del HCl había sufrido la reacción de deshidratación dando el 2-metilciclopentadieno (27) cuya estructura se muestra en la figura siguiente:

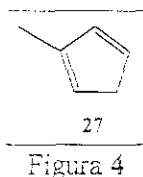
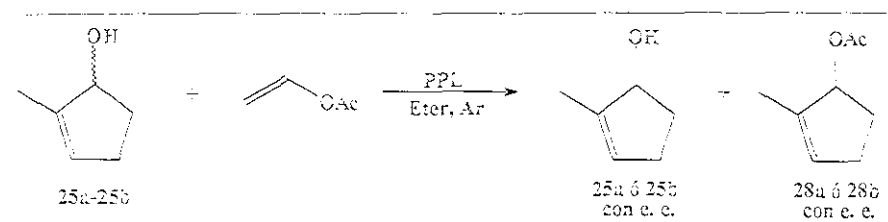


Figura 4

No obstante que no se pudo comprobar la deshidratación del (=)-2-metil-2-ciclopenten-1-ol (**25a-25b**), ya que no se logró aislar el producto **27**, debido a que se descompuso rápidamente cuando se trató de eliminar el disolvente en el rotavapor, se realizó otra reacción bajo las mismas condiciones que la anterior; solo que en este caso, después de suspender la reacción por adición de acetona, se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente y el concentrado se purificó por columna, obteniéndose el producto como un líquido incoloro algo viscoso, en un rendimiento del 70 % y con una pureza > 97 % (por CG). El análisis espectroscópico confirmó que se había obtenido el alcohol deseado, ya que las señales observadas correspondían a las reportadas para el (=)-2-metil-2-ciclopenten-1-ol (**25a-25b**). Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Una vez que se obtuvo el (=)-2-metil-2-ciclopenten-1-ol (**25a-25b**), se procedió a la obtención de uno de los alcoholes **25a** o **25b** con ese por medio de una reacción de solución enzimática de racematos. Dicha reacción se llevó a cabo empleando la PPL (GMA type II) como catalizador, acetato de vinilo como agente acilante, éter anhidro como disolvente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción que se propuso es la que se muestra en el esquema siguiente:



El resultado obtenido de esta reacción, aparentemente fue favorable ya que al adicionar el acetato de vinilo se monitoreó la reacción por medio de placa y CG observándose por ambos métodos, que se formaba un producto único; es conveniente mencionar que conforme avanzaba la reacción, la formación de producto cada vez era más lenta hasta que, cuando se tuvo un 46 % de conversión (por CG) se decidió suspender la reacción porque la formación de producto no era significativa. Se

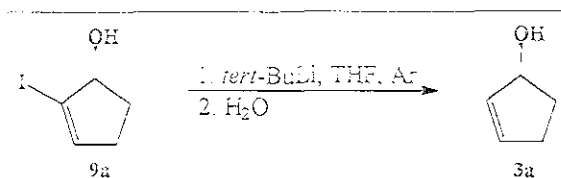
pendió la reacción. El producto se purificó por medio de una columna cromatográfica empleando el CH_2Cl_2 bidestilado como eluyente y alúmina neutra de la 70-230, con objeto de evitar una posible deshidratación del alcohol que reaccionó en menor cantidad (**25a** ó **25b**). De la columna cromatográfica se lograron dos compuestos; uno de los cuales era el alcohol que reaccionó en menor cantidad y que se obtuvo con un 60.5 % de rendimiento, con una pureza > 99.0 % (por CG). Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

El otro compuesto se obtuvo como un líquido transparente, ligeramente amarillo, con un rendimiento de 56 % y una pureza > 98 % (por CG); el análisis espectroscópico confirmó que este segundo producto era el acetato (**28a** ó **28b**) del alcohol que reaccionó en mayor proporción. Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Es conveniente mencionar que no se realizó ningún análisis de rotación específica, ni al alcohol recuperado, ni al acetato de 2-metil-2-ciclopenten-1-ilo, dado que el objetivo de estas dos últimas reacciones (reducción y resolución) solo era comprobar si resultaba posible llevar a cabo la reacción de transesterificación empleando en lugar del yodo, el grupo metilo en el (\pm)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (**9a**); ya que, en el esquema 6 de la introducción, el sustituyente R_1 es una de las ramas laterales, la cual se puede obtener a partir del 2-yodo-2-ciclopenten-1-ol por medio de una reacción de alquilación empleando un nucleófilo adecuado. Basándose lo observado en la última reacción, se concluyó que si se lleva a cabo la reacción, que no se determinó con que grado de selectividad.

Retomando los resultados obtenidos con el alcohol **9a**, del cual solo se obtuvo un ee medianamente bueno, se consideró suficiente el ee para proseguir con el presente trabajo ya que solo se requiere tener uno de los alcoholes con ee. Por lo anterior, el siguiente paso consistió en eliminar el yodo de la posición 2 en el alcohol **9a** para obtener el (S)-2-ciclopenten-1-ol **3a**.

Con objeto de eliminar el yodo del compuesto **9a**, se decidió emplear la metodología reportada^{30g} para la eliminación del bromo en el (S)-(-)-2-bromo-3-metilciclopenten-1-ol, en la cual se emplea el *t*-BuLi como agente metalante y THF como solvente. De tal forma que, la reacción propuesta se muestra en el esquema siguiente:

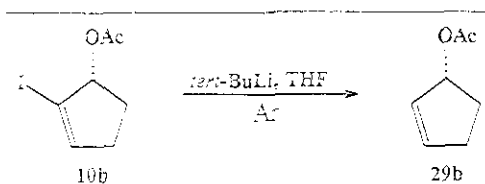


Esquema 31

La reacción se llevó a cabo empleando una relación molar sustrato-reactivo de 2, se dejó en agitación a temperatura ambiente, monitoreándose por CG donde se observó la formación de un producto mayoritario que tenía el mismo tiempo de retención que el (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (**3a-3b**) obtenido por reducción directa de la 2-ciclopenten-1-ona (**2**) con NaBH₄. De aquí, que se decidió suspender la reacción adicionando agua, se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró.

Posteriormente, se purificó el producto mayoritario por cromatografía en columna empleando CH₂Cl₂ bidestilado como eluyente y sílica de malla 230-400. De esta purificación por columna se logró obtener el producto mayoritario como un líquido incoloro ligeramente amarillo y de olor característico, con un rendimiento del 60 % y una pureza > 98% (por CG), una muestra de este producto se analizó por espectroscopia empleando las técnicas de IR, RMN ¹³C y RMN ¹H y se le determinó la rotación específica [α]_D de -21.04°, con lo cual se pudo confirmar que el producto obtenido era el (S)-(-)-2-ciclopenten-1-ol (**3a**) con un 69.5 % de ee. Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de metalación, empleando en esta ocasión el (R)-(-)-acetato de 2-yodo-2-ciclopenten-1-ilo (**10b**) como sustrato y el *t*-BuLi como agente metalante; esto, con objeto de obtener el (R)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo (**29b**). La reacción propuesta fue la siguiente:



Esquema 32

La reacción se llevó a cabo adicionando un ligero exceso (~2.5%) de *t*-BuLi a temperatura ambiente y monitoreando por CG donde se observó la aparición de un producto único, al cabo de 3 h ya no se observó incremento en la señal correspondiente al producto, por lo que se suspendió la reacción adicionando agua, se trajo con éter, se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El producto se purificó por cromatografía en columna empleando CH₂Cl₂ bidestilado como eluyente. Se logró obtener un líquido incoloro de olor característico, con un rendimiento del 25 % y una pureza mayor de 95 % (por CG), una muestra de este producto se analizó para determinar su rotación específica $[\alpha]_D^{25} = +19.49$. El análisis espectroscópico de IR, RMN ¹³C y RMN ¹H, confirmó que efectivamente se había eliminado el yodo y dado que la reacción de metalación no implica un cambio en la estereoquímica del carbono quiral, se puede asumir que el producto obtenido era el (*R*)-(+)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo (**29b**) con un 68% de ee. Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

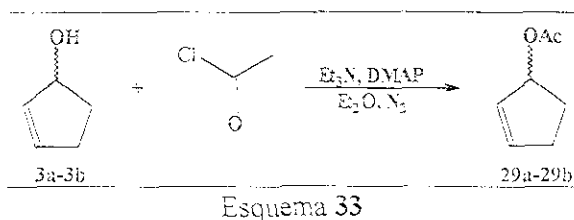
Basándose en los resultados obtenidos se puede decir que si se logró la meta propuesta para esta parte, que era la de obtener uno de los alcoholes **3a** o **3b** con un exceso enantiomérico. Cabe señalar, que el ee del alcohol **9a**, producto de la solución enzimática solo fue medianamente bueno; teniendo en cuenta que, no se optimizaron las condiciones de reacción para tener mejores rendimientos. Aún así, se procedió a cumplir con el principal objetivo del presente trabajo que es la obtención de estereoisómeros del 2-ciclopenten-1-ol.

tercera parte: Preparación de compuestos del tipo 11.

Como se puede apreciar, el primero de los compuestos del tipo 11, que se obtuvo fue el (R)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo (**29b**); no obstante, se obtuvo en muy pequeñas cantidades ya que el rendimiento de la reacción de metalación fue muy bajo (5 %), por lo cual, se propuso obtener los ésteres ciclopentenílicos a partir del alcohol **3a**, ya que este se obtuvo con un rendimiento medianamente bueno (60 %). No obstante, para encontrar las condiciones adecuadas para la preparación de compuestos del tipo 11, se propuso llevar a cabo primeramente reacciones modelo en las cuales se empleó el (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (**3a-3b**) como sustrato y diferentes agentes acilantes.

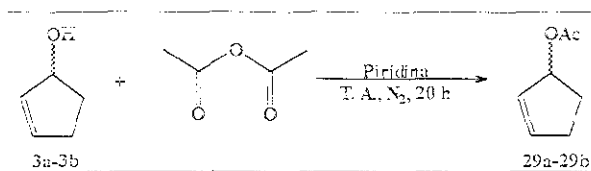
Síntesis del (\pm)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo (29a-29b).

En la primera reacción que se propuso se empleó el cloruro de acetilo como agente acilante empleando éter anhidro como disolvente y DMAP como catalizador; además, se adicionó trietilamina para capturar el HCl liberado.^{24c} De esta forma, la primera reacción que se propuso fue la que se muestra en el esquema siguiente:



El resultado de esta reacción no fue satisfactorio ya que, por placa se observó que al agregar el cloruro de acetilo se formaba una gran cantidad de productos de los cuales no podía distinguirse alguno que fuera mayoritario. El mismo resultado se obtuvo al modificar algunas de las condiciones de reacción como la temperatura, velocidad de adición del reactivo y tiempo de reacción. Por lo anterior, se descartó esta técnica.

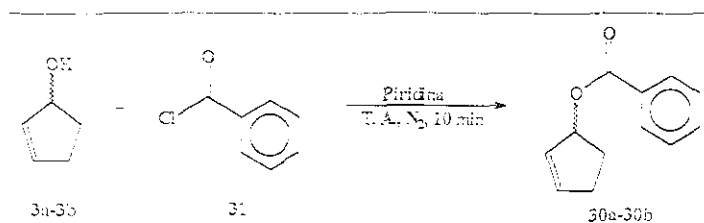
El siguiente intento se realizó empleando, en lugar del cloruro de acetilo, el anhídrido acético. No obstante, que de esta reacción sí se obtuvo el producto deseado, el rendimiento fue muy bajo (< 20 %) por lo que, se decidió probar otra metodología; para lo cual, se propuso utilizar el anhídrido acético como agente acilante; solo que esta vez, se empleó piridina como disolvente y como catalizador.^{24f} La reacción propuesta se muestra en el esquema siguiente:



La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente por 20 durante las cuales se monitoreó la reacción por CG observándose la aparición de la señal debida, posiblemente, al producto acetilado. La reacción se suspendió cuando ya no se observó cambio significativo en la intensidad de la señal correspondiente al posible producto. Se adicionó agua, se extrajo con acetato de etilo, lavó con H_2SO_4 al 5 % en agua, se neutralizó con $NaHCO_3$ concentrado, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró con vacío sin calentamiento. El producto mayoritario se purificó por cromatografía en columna empleando CH_2Cl_2 comouyente y sílica de malla 230-400. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillo de olor característico con un 91 % de rendimiento y una pureza mayor del 98 %. El análisis espectroscópico confirmó que el producto obtenido era el (±)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo (29a-29b), ya que las señales coincidían con las reportadas en la bibliografía. Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Síntesis del (±)-benzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (30a-30b).

Dado que la síntesis del producto acetilado se había realizado con éxito empleando la piridina como disolvente y catalizador, se decidió utilizar las mismas condiciones para la obtención del (±)-benzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (30a-30b): empleando en este caso, el cloruro de benzoilo (31) como agente acilante. La reacción propuesta se muestra en el esquema siguiente:

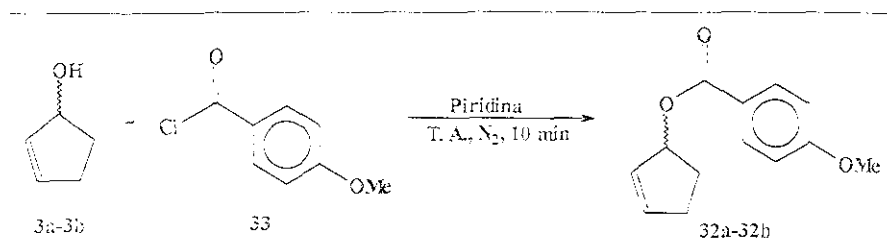


La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente por 10 min. Se observó que al adicionar el cloruro de benzoilo se desprendió calor y se

Se obtenía inmediatamente un precipitado blanco que fue atribuido al cloruro de hidrógeno. Por CG y por placa se observó la aparición de un producto mayoritario, al cabo de 10 min no se observó cambio significativo en la formación del producto; por lo que, se suspendió la reacción por la adición de agua, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2SO_4 al 5 % en agua, se neutralizó con NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto mayoritario del concentrado se purificó por cromatografía en columna preparativa empleando CH_2Cl_2 como eluyente. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillo de olor característico con un 84 % de rendimiento y una pureza mayor del 98 %. El análisis espectroscópico confirmó que el producto obtenido era el (=)-benzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**30a-30b**), ya que las señales coincidían con las reportadas. Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

Síntesis del (=)-4-metoxibenzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**32a-32b**).

La obtención del (=)-4 metoxibenzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**32a-32b**), se realizó utilizando las mismas condiciones que las empleadas en la obtención del (=)-benzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**30a-30b**); empleando en este caso, el cloruro de *p*-anisililo (**33**) como agente acilante. La reacción propuesta se muestra en el esquema siguiente:

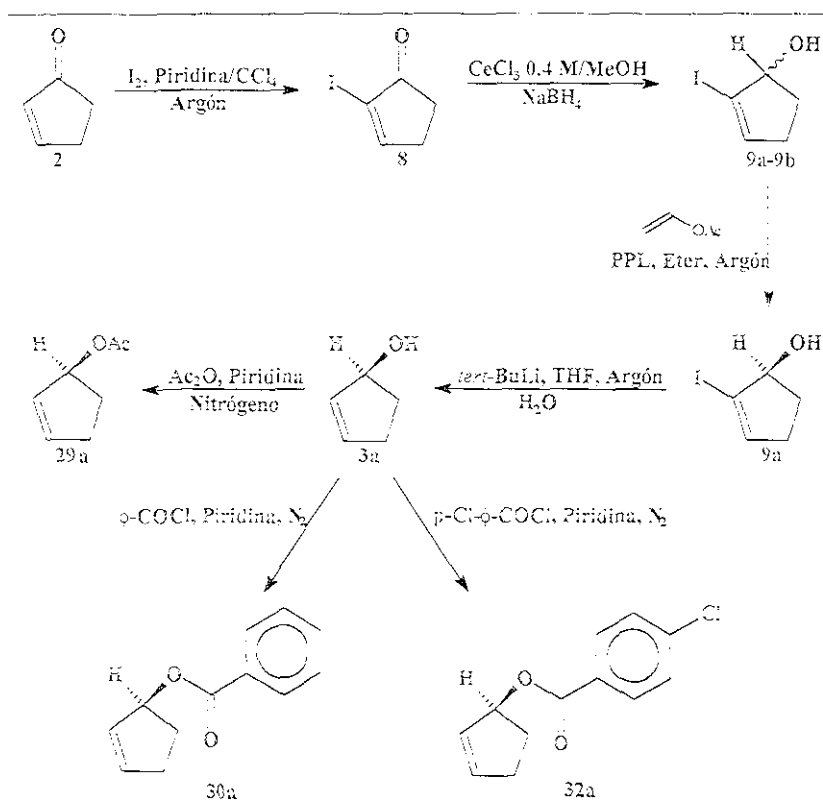


Esquema 36

La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente por 30 min. Se observó que al adicionar el cloruro de *p*-anisililo (**33**) se desprendió calor y se obtenía inmediatamente un precipitado blanco que fue atribuido al cloruro de hidrógeno. Por CG y por placa se observó la aparición de un producto mayoritario, al cabo de 10 min, no se observó cambio significativo en la formación del producto; por lo que, se suspendió la reacción por la adición de agua, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2SO_4 al 5 % en agua, se neutralizó con NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto mayoritario del concentrado se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de Hexano-Acetato de etilo 4:1 como eluyente y sílica de malla 230-400. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillo de olor característico con

82 % de rendimiento y una pureza mayor del 97 %. El análisis espectroscópico confirmó que el producto obtenido era el (\pm)-4-metoxibenzoato de 2-ciclopenten-1-ol (32b), ya que las señales coincidían con las reportadas. Las características espectroscópicas del producto se muestran en el apéndice.

En este punto se suspendió el trabajo de investigación; sin embargo, cabe mencionar que ya se tenía la metodología para la obtención de ésteres ópticamente puros del 2-ciclopenten-1-ol, la cual se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 37

CONCLUSIONES

Se desarrolló la metodología para obtener el (S)-(-)-2-ciclopenten-1-ol (**3a**) con un ee de 70%, y el (R)-(+)-acetato de 2-ciclopente-1-ilo (**29b**) con un 68% de ee; teniendo como paso clave, una reacción de transesterificación enzimática en la cual se empleó la lipasa de páncreas porcino (pancreasa) SIGMA (TYPE II) que es sumamente barata, de fácil manejo y recuperable.

Se desarrolló la metodología para obtener el (\pm)-2-ciclopenten-1-ol y el (\pm)-2-ciclopenten-1-deuter-1-ol con un rendimiento total de 60-65%.

Se desarrolló la metodología para obtener el (\pm)-acetato de 2-ciclopente-1-ilo (**29a-29b**), el (\pm)-benzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**30a-30b**) y el (\pm)-4-metoxibenzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**32a-32b**), con excelentes rendimientos.

Se desarrolló la técnica para poder obtener el L-(+)-tartrato de diisopropilo (**15**) y el D-(-)-tartrato de diisopropilo (**15**) con altos rendimientos y una pureza óptica mayor del 98 %; los cuales posteriormente, se puede cristalizar empleando como disolvente de cristalización la acetona.

Se desarrolló la metodología para la obtención de ésteres ópticamente activos del 2-ciclopenten-1-ol, como se muestra en el esquema 37.

Se establecieron las bases para establecer el mecanismo preferente de sustitución nucleofílica bimolecular en compuestos ciclopentenílicos del tipo 11.

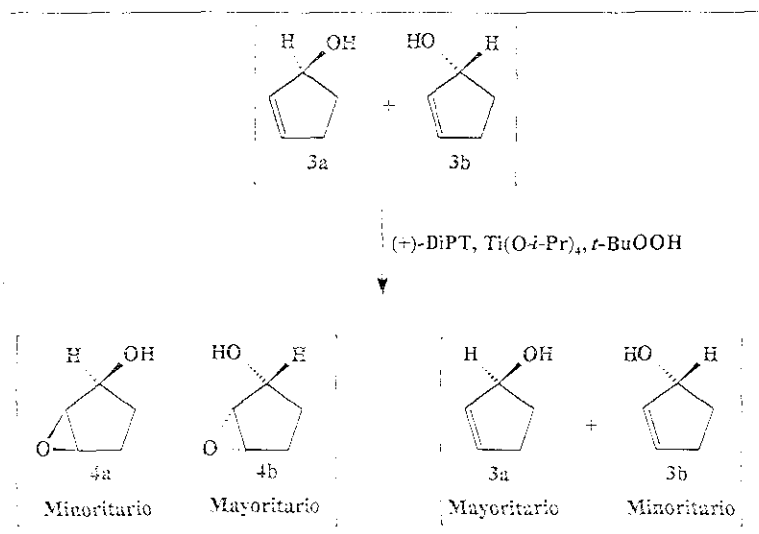
PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos fueron caracterizados empleando las técnicas espectroscópicas, infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y de ^{13}C y espectrometría de masas (EM). Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher Johns y se reportan en grados centígrados no corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se realizaron en espectrómetros Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz para ^1H y Varian VXR 300S que opera a 300 MHz de radiofrecuencia para ^1H y 75 MHz de radiofrecuencia para ^{13}C usando como disolvente el deuterocloroformo (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales presentan los siguiente: s = señal simple, d = señal doble, t = señal triple, c = señal cuádruple, m = señal múltiple, dd = señal doble de doble, sa = señal ancha. Las determinaciones las realizaron la M. en C. Isabel Chávez Uribe, la Q. Virginia Gómez Morales y el M. en C. Ruben Gaviño Ramírez.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en los espectrofotómetros Perkin Elmer 283B y Nicolet 55XFT. Las determinaciones las hicieron la Q. F. B. Socio Patiño Maya, la M. en C. Claudia A. Contreras Celedón y el Q. F. B. Hugo Ramírez Pérez.

Los espectros de masas se registraron en un equipo Jeol JMS-AX 505HA. Las determinaciones fueron realizadas por el M. en C. Francisco Javier Pérez Flores y el M. en C. Luis Velasco Ibarra.

El THF y el éter etílico se secaron y destilaron con sodio metálico, se destilaron, CH_2Cl_2 se empleó bidestilado y los demás disolventes empleados se destilaron en columna fraccionada antes de emplearse; etc. El curso de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios 60 Merck F-25 con indicador de fluorescencia o cromatografía de gases empleando un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5890 SERIES II utilizando helio como gas de arrastre. Algunos de los productos fueron purificados por cromatografía en columna empleando gel de sílice de malla 230-400 (Merck) o cromatografía en placa preparativa empleando cromatoplacas. Como reveladores se empleó una disolución de ácido fosfomolibdico 10 % en etanol y/o vapores de I_2 y/o luz ultravioleta.



Esquema 9

En el caso de que, al emplear la metodología de Sharpless no se recupere el alcohol que reaccionó en menor cantidad con ee aceptable, se podría realizar una segunda reacción de epoxidación¹⁹ sobre el alcohol que se recuperó, empleando en este caso el (-)-DiPT, con objeto de obtener un epóxido con alto ee; dado que, en esta segunda reacción de epoxidación, la formación de uno de los epóxidos se vería favorecida por el reactivo quiral empleado y por la ley de acción de masas. Una vez obtenido uno de los epóxidos con alto exceso enantiomérico, se procedería a la correspondiente conversión del grupo funcional epoxi al grupo alqueno para tener uno de los alcoholes con ee.

No obstante, si aún empleando una segunda reacción de epoxidación, no se obtiene uno de los alcoholes con ee, se descartaría la metodología de Sharpless y se procedería a la resolución del racemato, por medio de la preparación de una mezcla diastereomérica de dos ésteres derivados de los alcoholes que forman el racemato.

Para la obtención de los diastereómeros se propuso emplear el ácido L-(-)-glutámico o su halogenuro, y hacerlos reaccionar con la mezcla racémica para obtener los correspondientes ésteres diastereoméricos; para ello, se propuso la siguiente secuencia de reacciones.

na y se agregó éter etílico hasta que ya no se observó formación de un precipitado blanco en la fase acuosa, se adicionó HCl al 5% hasta tener un pH de 3.0 en la fase acuosa y se extrajo varias veces con éter hasta que por CG ya no se observó producto en el extracto etéreo, se juntaron todos los extractos, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó todo el disolvente en el rotavapor; por CG se analizó una muestra del concentrado, si existía metanol se adicionaba más éter y se lavaba con agua, hasta que la fase etérea no existía metanol, finalmente se secaron los extractos con Na_2SO_4 anhidro y concentraron en el rotavapor para obtener el producto (=)-2-ciclopenten-1-iter-1-ol (12a-12b) como un líquido, ligeramente amarillo y viscoso con un rendimiento del 60-65 % y una pureza mayor del 97 % (por CG).

PREPARACIÓN DEL L-(+)-TARTRATO DE DIISOPROPILO (L-(+)-DIPT) (15).

En un matraz de bola de dos bocas con 100.0 ml de capacidad, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, se colocó un agitador magnético y se purgó con nitrógeno para tener atmósfera inerte; se colocaron 2 g de ácido L-(-)-tartárico (16) (0.3255 mmol) y 2.5142 g de cloruro de calcio anhidro (22.6533 mmol, 70 % de peso con respecto al ácido). Posteriormente, se agregaron con una jeringa 10 ml de propanol anhidro (7.85 g, 130.6252 mmol), se puso en agitación y se elevó la temperatura hasta 85° C para que inicie el reflujo. Se monitoreó la reacción por CG cada 30 min. y cuando ya no se observó cambio en la intensidad de la señal correspondiente al producto se adicionó más CaCl_2 anhidro al matraz de reacción con el objeto de desplazar el equilibrio de la reacción hacia el producto deseado. La reacción se suspendió por adición de agua cuando la relación producto-ácido fue de 1:2, se extrajo con éter etílico, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó todo el disolvente en el rotavapor obteniendo el L-(-)-tartrato de diisopropilo (15) como un líquido incoloro, de olor característico en un rendimiento del 95 %, una pureza mayor del 98 % (por CG) y una pureza óptica del 99 %.

PREPARACIÓN DEL D-(-)-TARTRATO DE DIISOPROPILO (D-(-)-DIPT) (18).

En un matraz de bola de dos bocas con 100.0 ml de capacidad, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, se colocó un agitador magnético y se purgó con nitrógeno para tener atmósfera inerte; se colocaron 2 g de ácido D-(-)-tartárico (19) (0.3255 mmol) y 2.5142 g de cloruro de calcio anhidro (22.6533 mmol, 70 % de peso con respecto al ácido). Posteriormente, se agregaron con una jeringa 10 ml de

propanol anhidro (7.85 g, 130.6252 mmol), se puso en agitación y se elevó la temperatura hasta 85° C para que inicie el reflujo. Se monitoreó la reacción por CG cada 30 min. y cuando ya no se observó cambio en la intensidad de la señal correspondiente al producto se adicionó más CaCl_2 anhidro al matraz de reacción con el objeto de desplazar el equilibrio de la reacción hacia el producto deseado. La reacción se suspendió por adición de agua cuando la relación producto-ácido fue de 1:2, se extrajo con éter etílico, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó todo el disolvente en el rotavapor, obteniendo el D-(-)-tartrato de diisopropilo (8) como un líquido incoloro, de olor característico en un rendimiento del 95 %, una pureza mayor del 98 % (por CG) y una pureza óptica del 99 %.

PREPARACIÓN DE LA 2-YODO-2-CICLOPENTEN-1-ONA (8)

En un matraz de bola de tres bocas equipado con agitador magnético, embudo de adición y termómetro, se colocó 1.0 g de 2-ciclopenten-1-ona (2) (12.18 mmol) con atmósfera de argón y se le adicionó 40 ml de una mezcla de tetracloruro de carbonodinitrógeno (1:1), se bajó la temperatura hasta 0°C, se puso en agitación y se procedió a adicionar gota a gota una disolución de yodo, la cual se preparó disolviendo 3.7095 g de I_2 (14.616 mmol, 20% de exceso con base al sustrato) en 40 ml de una mezcla de CH_2Cl_2 -Py (1:1). Durante la adición la temperatura se mantuvo a 0°C y al terminar la adición se permitió que se alcanzara la temperatura ambiente, dejándose en agitación por espacio de 24 h.; al cabo de las cuales se suspendió la reacción diluyendo la mezcla de reacción con éter etílico, se lavó con agua, con HCl 1.0 N, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20 % y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente, se eliminó el disolvente en el rotavapor y el producto mayoritario se purificó por recristalización en una mezcla de éter-hexano (1:1) obteniéndose la 2-yodo-2-ciclopenten-1-ona (8) como un sólido incoloro con p. f. -72°C (lit. 71°C) con un rendimiento del 70 % y una pureza > 97 % (por CG).

PREPARACIÓN DEL (±)-2-IODO-2 CICLOPENTEN-1-OL (9a-9b).

En un matraz de bola de 200 ml, equipado con agitador magnético y termómetro, se colocaron bajo atmósfera de argón, 1 g de 2-yodo-2-ciclopenten-1-ona (4.8078 mmol), se le agregaron 48.0 ml de una disolución 0.4 M de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en etanol (4.8078 mmol de CeCl_3). Se bajó la temperatura hasta -5° C con una mezcla hielo-sal y se dejó en agitación durante 10 min al cabo de los cuales se adicionaron pequeñas porciones 0.18188 g de NaBH_4 (4.8078 mmol) con agitación constante y

trató de que la temperatura de la mezcla se mantuviera entre -5° y 0° C, hasta la adición del reactivo. Una vez que se adicionó el NaBH_4 se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por espacio de 30 min; por CG se observó un 100 % de conversión sin alcohol saturado. Posteriormente, se suspendió la reacción por adición de acetona para neutralizar el exceso de NaBH_4 , se agregó éter etílico hasta que ya no se observó formación de un precipitado blanco en la fase acuosa, se adicionó HCl al 5 % hasta tener un pH de 3.0 en la fase acuosa, se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó con NaSO_4 anhidro y se eliminó todo el disolvente en el rotavapor obteniendo un sólido en forma de escamas ligeramente amarillo que se purificó por recristalización en hexano. De la recristalización se obtuvo el (\pm)-2-iodo-2-ciclopenten-1-ol (**9a-9b**), como un sólido blanco en forma de escamas de p. f. 65° C con un rendimiento del 99 % y una pureza $>99\%$ (por CG).

PREPARACIÓN DEL (\pm)-2-iodo-2-ciclopenten-1-deuter-1-ol (24a-24b).

En un matraz de bola de 200 ml., equipado con agitador magnético y termómetro, se colocaron bajo atmósfera de argón, 1 g de 2-iodo-2-ciclopenten-1-ona (4.8078 mmol), se le agregaron 48.0 ml de una disolución 0.4 M de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en etanol (4.8078 mmol de CeCl_3). Se bajó la temperatura hasta -5° C con una mezcla hielo-sal y se dejó en agitación durante 10 min al cabo de los cuales se adicionaron pequeñas porciones 0.20096 g de NaBD_4 (4.8078 mmol) con agitación constante y trató de que la temperatura de la mezcla se mantuviera entre -5° y 0° C, hasta la adición del reactivo. Una vez adicionó el NaBH_4 se retiró el baño de hielo-sal y se dejó en agitación por espacio de 30 min; por CG se observó un 100 % de conversión sin alcohol saturado. Posteriormente, se suspendió la reacción por adición de acetona para neutralizar el exceso de NaBH_4 , se agregó éter etílico hasta que ya no se observó formación de un precipitado blanco en la fase acuosa, se adicionó HCl 5 % hasta tener un pH de 3.0 en la fase acuosa, se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó con NaSO_4 anhidro y se eliminó todo el disolvente en el rotavapor obteniendo un sólido en forma de escamas ligeramente amarillo que se purificó por recristalización en hexano. De la recristalización se obtienen el (\pm)-2-iodo-2-ciclopenten-1-deuter-1-ol (**24a-24b**) como un sólido blanco en forma de escamas de p. f. 65° C con un rendimiento del 99 % y una pureza $>99\%$ (por CG).

RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA DEL (=)-2-YODO-2-CICLOPENTEN-1-OL (9a-9b)

En un matraz de bola de 25 ml equipado con agitador magnético, se colocó 1.0 ml de (=)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a-9b) (4.7616 mmol) bajo atmósfera de argón, se le agregó 10.0 ml de éter etílico anhidro, se puso en agitación y se le adicionaron 526.6 mg de acetato de vinilo (491.917 mg, 5.7140 mmol); posteriormente se le agregaron 3.3 mg de pancreasa Sigma Type II (33.33 % con respecto al sustrato). La reacción se mantuvo en agitación por 18 h, al cabo de las cuales se observó por CG aproximadamente un 52 % de conversión. Posteriormente, se suspendió la reacción eliminando la enzima por filtración, se lavó con éter etílico y el filtrado se concentró en el rotavapor. Se purificaron los compuestos mayoritarios por cromatografía en columna empleando gel de sílica de malla 230-400 y CH_2Cl_2 bidestilado como eluyente.

Uno de los compuestos obtenidos de la purificación fue el (S)-(-)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (9a) con un 99.85 % de rendimiento (en base a un 52.5 % de conversión), con una pureza > 99.0 % (por CG) y un exceso enantiomérico del 70 % con una rotación específica $[\alpha]_D^{25} = -20.21^\circ$.

El otro compuesto obtenido de la purificación por columna, fue el R-(-)-acetato de 2-yodo-2-ciclopenten-1-ilo (10b) con un 58.04 % de rendimiento (en base a un 52.5 % de conversión), una pureza > 98 % (por CG).

PREPARACIÓN DEL (=)-2-METIL-2-CICLOPENTEN-1-OL (25a-25b).

En un matraz de bola de 200 ml, equipado con agitador magnético y termómetro, se colocaron bajo atmósfera de argón, 52.0 ml de una disolución 0.4 M de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en metanol (5.20 mmol de CeCl_3) y con ayuda de una jeringa, se le adicionaron 0.597 ml de la 2-metil-2-ciclopenten-1-ona (26) (0.5855 g, 5.20 mmol). Se bajó la temperatura hasta -5°C con una mezcla de hielo-sal y se dejó en agitación durante 10 min al cabo de los cuales se adicionaron en pequeñas porciones 0.19672 g de NaBH_4 (5.20 mmol) con agitación constante y se trató de que la temperatura de la mezcla se mantuviera entre -5° y 0°C , hasta la total adición del reactivo. Una vez adicionado el NaBH_4 se retiró el baño de hielo-sal y se dejó en agitación por espacio de 30 min a temperatura ambiente; por CG, se observó un 100 % de conversión sin alcohol saturado. Posteriormente se suspendió la reacción adicionando acetona para neutralizar el exceso de NaBH_4 , se agregó éter etílico hasta que ya no se observó formación de un precipitado blanco en la fase acuosa y se extrajo varias veces con éter

asta que por CG ya no se observó producto en el extracto etéreo, se juntaron todos los extractos, se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó todo el disolvente en el rotavapor. El concentrado se purificó por columna empleando sílica de malla 230-400 y CH_2Cl_2 bidestilado como eluyente. El (\pm)-2-metil-2-ciclopenten-1-ol (**25a-25b**) se obtuvo como un líquido, ligeramente amarillo y viscoso con un rendimiento del 75 % y una pureza mayor del 98 % (por CG).

9) RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA DEL (\pm)-2-METIL-2-CICLOPENTEN-1-OL (25a-25b)

En un matraz de bola de 25 ml equipado con agitador magnético, se colocó 1.0 g de (\pm)-2-metil-2-ciclopenten-1-ol (**25a-25b**) (10.204 mmol) bajo atmósfera de argón, se le agregó 10.0 ml de éter etílico anhidro, se puso en agitación y se le adicionaron 1.28 ml de acetato de vinilo (1.054 g, 12.245 mmol); posteriormente se le agregaron 6.3 mg de pancreasa Sigma Type II (33.33 % con respecto al sustrato). La reacción se mantuvo en agitación por 18 h. al cabo de las cuales se observó por CG aproximadamente un 46 % de conversión. Posteriormente, se suspendió la reacción eliminando la enzima por filtración, se lavó con éter etílico y el filtrado se concentró en rotavapor. Se purificaron los compuestos mayoritarios por cromatografía en columna empleando alúmina neutra de malla 70-230 y CH_2Cl_2 bidestilado como eluyente.

Uno de los compuestos obtenidos de la purificación fue el 2-metil-2-ciclopenten-1-ol con un 60.5 % de rendimiento (en base a un 46 % de conversión), con una pureza > 99.0 % (por C. G).

El otro compuesto obtenido de la purificación por columna, fue el acetato de 2-metil-2-ciclopenten-1-ilo con un 56.7 % de rendimiento, una pureza > 98 % (por CG).

1) METALACIÓN DEL (S)-(-)-2-YODO-2-CICLOPENTEN-1-OL (9a)

En un matraz de bola de 25 ml adaptado con agitador magnético, se colocaron 100 mg de (S)-(-)-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (**9a**) (0.4761 mmol) y se adicionaron 10.0 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón y se puso en agitación y se bajó la temperatura a -30°C ; posteriormente se adicionaron, con ayuda de una jeringa, 577.0 μl de *t*-BuLi 1.65 M en THF (61.0 mg, 0.9522 mmol), se dejó en agitación por 30 min, monitoreando la reacción por CG, donde se observó que se había formado un producto cuyo tiempo de retención coincidía con el del (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (**3a-3b**). La

reacción se suspendió dejando que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y adicionando inmediatamente agua, se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Posteriormente, se intentó purificar el producto mayoritario por cromatografía en columna empleando CH_2Cl_2 bidestilado como eluyente y sílica de malla 230-400. De la purificación por columna se logró obtener el (S)-(-)-2-ciclopenten-1-ol (**3a**) como un líquido transparente ligeramente amarillo y de olor característico, en un 60 % de rendimiento, una pureza > 98 % (por CG) con una rotación específica $[\alpha]_D^{25} = -21.04^\circ$ correspondiente a un 69.5% de ee.

2) METALACIÓN DEL R-(+)-ACETATO DE 2-YODO-2-CICLOPENTEN-1-ILO (**10b**).

En un matraz de bola de 25 ml adaptado con agitador magnético, se colocaron 100 mg de (R)-acetato de 2-yodo-2-ciclopenten-1-ilo (**10b**) (0.1983 mmol) y se adicionaron 10.0 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón y se puso en agitación y se dejó bajo la temperatura a -30°C ; posteriormente se adicionaron, con ayuda de una jeringa, 240.4 μl de *t*-BuLi 1.65 M en THF (25.4 mg, 0.3967 mmol), se dejó en agitación por 30 min, monitoreando la reacción por CG, donde se observó que se había formado un producto cuyo tiempo de retención coincidía con el del (=)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo. La reacción se suspendió dejando que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y adicionando inmediatamente agua, se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Posteriormente, se intentó purificar el producto mayoritario por cromatografía en columna empleando CH_2Cl_2 bidestilado como eluyente y sílica de malla 230-400. De la purificación por columna se logró obtener el (R)-(-)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo (**29b**) con un 25 % de rendimiento, como un líquido incoloro de olor característico, una pureza mayor de 95 % (por CG) y rotación específica $[\alpha]_D^{25} = +19.49$ correspondiente a un 68 % de ee.

3) PREPARACIÓN DEL (=)-ACETATO DE 2-CICLOPENTEN-1-ILO (**29a-29b**).

En un matraz de bola de 50 ml equipado con agitador magnético se colocaron bajo atmósfera de argón y temperatura ambiente 0.250 g de (=)-2-ciclopenten-1-ol (**3a**) (2.972 mmol) y se agregaron 2.0 ml de piridina anhidra, se pone en agitación y se adicionan lentamente y por medio de una jeringa 0.294 ml de anhídrido acético (1.206 mmol). La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 20 h; al cabo de las cuales, suspende adicionando agua, se extrae con acetato de etilo, se

va con H_2SO_4 al 5 % en agua, se neutralizó con NaHCO_3 concentrado, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró con vacío sin calentamiento. El producto mayoritario del concentrado se purificó por cromatografía en columna empleando CH_2Cl_2 como eluyente y sílica de malla 230-400. El (\pm)-acetato de 2-ciclopenten-1-ilo (**29a-29b**) se obtuvo como un producto líquido, ligeramente amarillo de olor característico con un 91 % de rendimiento y una pureza mayor del 98 % (por CG).

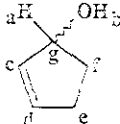
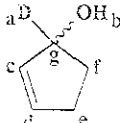
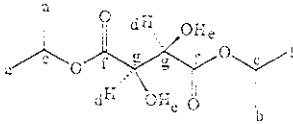
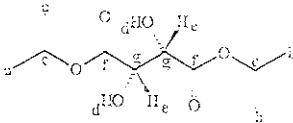
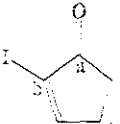
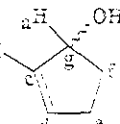
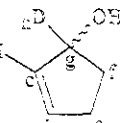
PREPARACIÓN DEL (\pm)-BENZOATO DE 2-CICLOPENTEN-1-ILO (**30a-30b**)

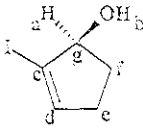
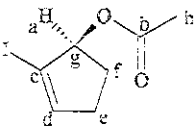
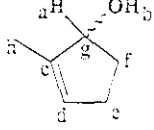
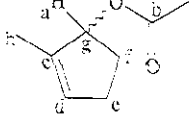
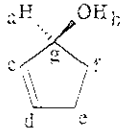
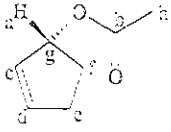
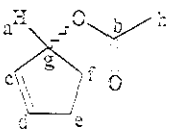
En un matraz de bola de 50 ml equipado con agitador magnético se colocaron bajo atmósfera de argón y temperatura ambiente 0.250 g de (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (**3a**) (2.972 mmol) y se agregaron 2.0 ml de piridina anhidra, se puso en agitación y se le adicionaron lentamente y por medio de una jeringa 0.362 ml de cloruro de benzoilo (**31**) (0.43865 g, 3.1206 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 10 min; al cabo de los cuales, se suspendió la reacción adicionando agua, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2SO_4 al 5 % en agua, se neutraliza con NaHCO_3 , se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra. El producto mayoritario del concentrado se purificó por cromatografía en placa preparativa empleando CH_2Cl_2 bidestilado como eluyente. El (\pm)-benzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**30a-30b**) se obtuvo como un líquido ligeramente amarillo, de olor característico con un 84 % de rendimiento y una pureza mayor del 98 % (por CG).

PREPARACIÓN DEL (\pm)-4-METOXIBENZOATO DE 2-CICLOPENTEN-1-ILO (**32a-32b**).

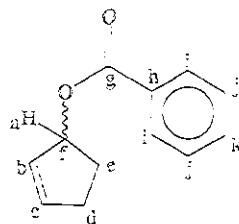
En un matraz de bola de 50 ml equipado con agitador magnético se colocaron bajo atmósfera de argón y temperatura ambiente 0.250 g de (\pm)-2-ciclopenten-1-ol (**3a**) (2.972 mmol) y se agregaron 1.5 ml de piridina anhidra, se puso en agitación y se le adicionaron lentamente y por medio de una jeringa 0.53235 g de cloruro de *para*-metoxibenzoilo (**33**) (3.1206 mmol) disueltos en 1.0 ml de piridina anhidra. La reacción se mantuvo en en agitación a temperatura ambiente por 10 min; al cabo de los cuales, se suspendió la reacción adicionando agua, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2SO_4 al 5 % en agua, se neutralizó con NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto mayoritario del concentrado se purificó por cromatografía en placa preparativa empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo 4:1 como eluyente. El (\pm)-benzoato de 2-ciclopenten-1-ilo (**32a-32b**) se obtuvo como un líquido incoloro, de olor característico con un 84 % de rendimiento y una pureza mayor del 98 % (por CG).

APÉNDICE

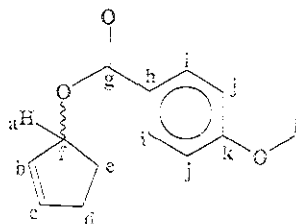
H δ	RMN ^{13}C δ	IR cm^{-1}	EM m/z	Compuesto
96 (m, 1H _d)	135.00 (C _d)	3384 (ancho, OH)	84.00	 <p>3a-3b</p>
81 (m, 1H _e)	133.22 (C _e)	2925		
85 (m, 1H _d)	77.43 (C _g)	2853		
44 (m, 1H _f , trans OH)	33.17 (C _f)	1712		
18 (m, 2H _e , 1H _b)	30.89 (C _e)	1083		
63 (m, 1H _f , cis OH)				
96 (m, 1H _d)	135.00 (C _d)	3384 (ancho, OH)	85.00	 <p>12a-12b</p>
81 (m, 1H _e)	133.22 (C _e)	2925		
44 (m, 1H _f , trans OH)	77.43 (C _g)	2853		
18 (m, 2H _e , 1H _b)	33.17 (C _f)	1712		
63 (m, 1H _f , cis OH)	30.89 (C _e)	1083		
pp, 2H _c)	171.15 (C _f)	3480 (ancho, O-H)	234.00	 <p>15</p>
2H _d)	72.00 (C _d)	2983		
2H _e)	70.49 (C _e)	1740		
1, 6H _a)	21.75 (C _a)	1271		
2, 6H _b)	21.67 (C _b)	1165		
pp, 2H _c)	171.15 (C _f)	3480 (ancho, O-H)	234.00	 <p>18</p>
2H _d)	72.00 (C _d)	2983		
2H _e)	70.49 (C _e)	1740		
1, 6H _a)	21.75 (C _a)	1271		
2, 6H _b)	21.67 (C _b)	1165		
71 (m, 1H _d)	204.0 (C _d)	3056	208.00	 <p>8</p>
76 (m, 2H _e)	169.55 (C _b)	2930		
50 (m, 2H _d)	102.94 (C _e)	1705 (C=O)		
	31.28 (C _f)	1565		
	30.95 (C _d)	1003		
95 (m, 1H _d)	142.62 (C _g)	3198 (ancho, OH)	210.00	 <p>9a-9b</p>
1H _b)	100.23 (C _e)	2918		
85 (m, 2H _e , 1H _f , trans OH)	82.28 (C _d)	1505		
1H _b)	32.75 (C _b)	1437		
81 (m, 1H _e , cis OH)	31.45 (C _e)	1074		
96 (m, 1H _d)	142.70 (C _g)	3202 (ancho, OH)	211.00	 <p>24a-24b</p>
85 (m, 2H _e , 1H _f , trans OH)	100.12 (C _e)	2934		
1H _b)	82.32 (C _d)	2849		
81 (m, 1H _e , cis OH)	32.77 (C _e)	1607		
	31.32 (C _e)	1304		
		1161		

24 (m, 1H _d)	142.62 (C _d)	3198 (anacha. O-H)	210.00	
1H _a)	100.23 (C _c)	1605		
25 (m, 2H _e , 1H _f trans OH)	82.28 (C _d)	1457		
1H _b)	32.75 (C _f)	1074		
31 (m, 1H _f cis OH)	31.45 (C _e)			9a
1H _d)		2922		
1H _a)		1733 (C=O)		
25 (m, 2H _e , 1H _f trans OAc)		1242		
3H _b)		1026		
30 (m, 1H _f cis OAc)		974		10b
		833		
49 (m, 1H _d)	141.72 (C _d)	3342 (anacha. OH)	98.00	
55 (m, 1H _d)	128.09 (C _d)	2938		
68 (m, 2H _e , 1H _f trans OH)	79.92 (C _d)	2850		
76 (m, 3H _a)	33.98 (C _f)	1451		
83 (m, 1H _f cis OH)	29.67 (C _e)	1059		
1H _b)	13.50 (C _b)			25a-25b
53 (m, 1H _d)		2922	252.00	
55 (m, 1H _d)		1733 (C=O)		
60 (m, 2H _e , 1H _f trans OH)		1242		
3H _a)		1026		
70 (m, 1H _f cis OH)		974		
3H _b)		833		28a-28b
96 (m, 1H _d)	135.00 (C _d)	3384 (anacha. OH)	84.00	
81 (m, 1H _c)	133.22 (C _c)	2925		
85 (m, 1H _a)	77.43 (C _d)	2853		
94 (m, 1H _f trans OH)	33.17 (C _f)	1712		
98 (m, 2H _e)	30.89 (C _e)	1083		
1H _b)				
99 (m, 1H _f cis OH)				3a
1H _d)	170.80 (C _b)	2945	126.00	
1H _c)	137.41 (C _d)	1732 (C=O)		
1H _a)	129.12 (C _e)	1251		
1H _f trans OH)	80.32 (C _g)	1032		
2H _c)	30.91 (C _f)			
3H _b)	29.60 (C _e)			
1H _f cis OH)	21.11 (C _b)			
1H _d)	170.80 (C _b)	2945	126.00	
1H _c)	137.41 (C _d)	1732 (C=O)		
1H _a)	129.12 (C _e)	1251		
1H _f trans OH)	80.32 (C _g)	1032		
2H _c)	30.91 (C _f)			
3H _b)	29.60 (C _e)			
1H _f cis OH)	21.11 (C _b)			

2H _l)	162.31 (C _g)	3062	188.00
1H _k)	137.60 (2C _i)	1716 (C=O)	
2H _j)	134.42 (C _k)	1272	
1H _c)	132.74 (2C _j)	1114	
1H _b , 1H _a)	130.40 (C _h)	1027	
2 (m, 1H _e , trans OH)	129.43 (C _e)	711	
3 (m, 2H _d)	128.82 (C _s)		
96 (m, 1H _e , cis OH)	81.10 (C _e)		
	30.91 (C _e)		
	30.00 (C _d)		
J = 9.0 Hz, 2H _l)	166.12 (C _g)	2937	218.00
J = 9.0 Hz, 2H _j)	163.14 (C _i)	1712 (C=O)	
1H _c)	137.30 (C _k)	1604	
1H _a , 1H _b)	131.41 (C _j)	1101	
3H _l)	129.45 (C _s)		
10 (m, 2H _d , 1H _e , trans O-CO)	122.96 (C _i)		
1H _e , cis O-CO)	113.40 (C _e)		
	80.61 (C _s)		
	55.22 (C _h)		
	31.10 (C _e)		
	29.87 (C _d)		



30a-30b



32a-32b

BIBLIOGRAFÍA

- a) Bergstrom, S; Sjovali, J. *Acta Chem. Scand.*, 1960, 14, 1693. y referencias ahí citadas.
- b) Samuelsson, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 1878, y referencias ahí citadas.
- Nelson, N. A.; *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 911.
- a) Just, G.; Simonovitch, C.; *Tet. Lett.*, 1967, 2093.
- b) Schneider, W. P.; Axen, U.; Lincoln, F. H.; Pike, J. E.; Thompson, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5895; 1969, 91, 5372.
- c) Just, G.; Simonovitch, C.; Schneider, W. P.; Axen, U.; Spero, G. B.; Pike, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5364.
- d) Axen, U.; Lincoln, F. H.; Thompson, J. L.; *Chem. Commun.*, 1969, 303.
- e) Oda, O.; Sakai, K.; *Tet. Lett.*, 1975, 3705.
Oda, O.; Kojima, K.; Sakai, K.; *Tet. Lett.*, 1975, 3709.
Sakai, K.; Ide, J.; Oda, O.; *Tet. Lett.*, 1975, 3021.
- a) Corey, E. J.; Andersen, N. H.; Carison, R. M.; Paust, J.; Vedejs, E.; Viattas, I.; Winter, R. E. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 3245.
- b) Corey, E. J.; Viattas, I.; Harding, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 535.
Corey, E. J. in "Prostaglandins", *Annals of the New York Academy of Sciences*; Ramwell, P. & Shaw, J. E. (ed.) 1971, 180, 24.
- c) Stork, G.; Kraus, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 6747.
- d) Corey, E. J.; Fleet, W. J.; Kato, M.; *Tet. Lett.*, 1973, 3963.
- e) Strike, D. P.; Smith, H.; *Tet. Lett.*, 1970, 4943.
- a) De Clercq, P.; Vandewalle, M.; *Bull. Soc. Chem. Belg.*, 1974, 83, 305.
- b) Van Hooland, J.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; *Tet. Lett.*, 1974, 4343.
- c) De Clercq, P.; Coen, R.; Van Hoof, E.; Vandewalle, M.; *Tet.*, 1976, 32, 2747.
- a) Stork, G.; Raucher, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1583.
- b) Stork, G.; Takahashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 1275.
- a) Woodward, R. B.; Gosteli, J.; Ernest, I.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6853.
- b) Corey, E. J.; Snider, B. B.; *Tet. Lett.*, 1973, 3091.
- c) Kienzle, F.; Holland, G. W.; Jernow, J. L.; Swob, S.; *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 3440.

- a) Stork, G.; White, W. N. J., *Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4609.
 b) Jefford, C. W.; Sweeney, A.; Delay, F., *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 2214.
 c) Kirmse, W.; Scheidt, F.; Vater, H. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3945.
 d) Gallina, C.; Ciattini, P. G. J., *Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1035.
 e) Magid, R. M.; Fruchey, O. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2107.
 f) Bäckvall, J. E.; Vågberg, J. O.; Genêt, J. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 159.
- a) Borden, W. T.; Corey, E. J., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 313.
 b) Takahasi, T. T.; Satoh, J. V., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 69.
 c) Staroscik, J.; Rickborn, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3046.
 d) Liotta, C. L., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 523.
 e) Stork, G.; Schoofs, A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5081.
- a) Stork, G.; Kreft, A. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3850, 3851.
 b) Oritani, T.; Overton, K. H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 454.
 c) Bach, R. D.; Wolber, G. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1352
 d) Stöhren, W. D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 613 [*Angew. Chem.*, *95*, 642].
- a) Magid, R. M., *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1901-1930, pp. 1901-1910 y referencias allí citadas.
 b) Hirabe, T.; Nojima, M.; Kusabayashi, S., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4084.
 c) Bordwell, F. G.; Clemens, A. H.; Cheng, J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1773.
- Corey, E. J.; Boaz, N. W., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3063.
- Grieco, P. A., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2591, 5005.
- Chapleo; Finch; Roberts; Woolley; Newton; Selby, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1847.
- a) Luche, J. J., *Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2226.
 b) Luche, J.; Rodríguez, L.; Crabbé, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 601.
 c) Luche, J.; Gemai, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454.

Sharpless, K.; Katsuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5974.

- a) Sharpless, K.; Katsuki, T.; Rossiter, B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 464.
- b) Sharpless, K.; Katsuki, T.; Martin, V.; Woodard, S.; Yamada, Y.; Ikeda, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 6237.
- c) Markó, I.; Bailey, M.; Staton, I.; Ashton, P.; Ollis, W., *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, 2, 495.
- d) Höft, E.; Hamann, H.; Kunath, A.; Rüffer, L., *Tetrahedron Asymmetry*, 1992, 3, 507.

- a) Sonnet, P. H., *Tetrahedron*, 1980, 36, 575-586, y referencias ahí citadas.
- b) Kauuffman, T.; Bisling, M., *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 293.
- c) Shibasaki, M.; Mase, T.; Ikegami, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 2090.
- d) Jones, T. H.; Hight, R. J.; Don, A. W.; Blum, M. S., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 2712.
- e) Corey, E. J.; Su, W., *J. Am. Chem., Soc.*, 1987, 109, 7534.

Brown, S. M.; Davies, S. G.; de Sousa, J. A. A., *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, 2, 511.

- a) Klíbanov, A. M.; Scoilar, M. P.; Kirchner, G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 7072.
- b) Wang, Y.; Lalonde, J. J.; Momongan, M.; Bergbreiter, D. E.; Wong, C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 7200.
- c) Klíbanov, A. M.; Zaks, A., *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 8017.
- d) Klíbanov, A. M., *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23, 114 y referencias ahí citadas.
- e) Johnson, C. R.; Sakaguchi, H., *Synlett*, 1992, 813.
- f) Takano, S.; Suzuki, M.; Ogasawara, K., *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, 4, 1043.
- g) Zhou, X.; De Clercq, P. J., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 6, 1551.
- h) Orranius, C.; Norin, T.; Hult, K.; Carrea, G., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 6, 3023.

Davies, H. G.; Green, R. H.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M., "Biotransformation in Comparative Organic Chemistry", Academic Press 1989, pp. 181 y referencias ahí citadas.

Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P.; Uskokovic, M. R., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 917.

Kabanov, A. M., *Trends Biochem. Sci.*, 1989, 14, 141.

a) Haslam, E., *Tetrahedron*, 1980, 36, 2409, y referencias ahí citadas.

b) Kim, S.; Kim, Y. C.; Lee, J. I., *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 3365.

c) Nakajima, N; Hamada, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O., *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 4645.

a) *Org. Syn. Coll.*, 1973, 5, 1, 258. C.

b) Lambert, J. B.; Wang, G.; Finzel, R. B.; Teramura, D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 7838.

Maecker, A.; Geuß, R., *Chem. Ber.*, 1973, 106, 976.

a) Claxton, G., "Physical and Azeotropic Data" The National Benzole and Allied Products Association., 1958.

b) Horsley, L. H., "Azeotropic Data-III" Advances in Chemistry Series 116. American Chemical Society, 1973.

Austin, P. C., *J. Chem. Soc.*, 1928, 130, 1825, 1831.

Aldrich spectroscopic data: FT-NMR 1(1), 1042B, 1042C; FT-IR 1(1) 664A, 664B.

Silverman, R. B.; Levy, M. A., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 815.