

**DEDICATORIA:**

A mis padres

**AGRADECIMIENTOS:**

A Baldomero Esquivel, gracias por tu asesoría  
A Rodolfo Álvarez sin tu apoyo este trabajo no se habría realizado  
A Adjaci y Yesenia, muchas gracias por vuestra amistad



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Durante el desarrollo de esta tesis se recibió una beca de la Dirección General de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGEP), sin la cual la presente investigación no hubiera sido posible.

## **JURADO**

Presidente	Dr. Alfonso Romo de Vivar
Vocal	Dr. Eugene Bratoeff Tittf
Secretario	Dr. Manuel Jiménez Estrada
Primer Suplente	M. en C. J. M. Méndez Stivalet
Segundo Suplente	Dr. Guillermo Penieres Carrillo

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-9 del M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez del Instituto de Química, UNAM.

Sustentante:

---

Q. Luisa Sánchez Sanchidrián

Asesor:

---

M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez

# INDICE

Resumen	iv
Abstract	v
Abreviaciones	vi
1-INTRODUCCIÓN	1
2-ANTECEDENTES	5
3-OBJETIVOS	15
3.1-Objetivo general	16
3.2-Objetivos específicos	16
4-RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1-RUTA A	19
4.1.1-Monoprotección del 1,5-pentanodiol con DHP	19
4.1.2-Oxidación del alcohol [20] al aldehído [19]	20
4.1.3-Cambio de grupo protector: de THP a TBDMS [38 y 39]	21
4.1.4-Reacción de Grignard [18]	22
4.1.5-Trasposición de Claisen: obtención del éster $\gamma,\delta$ -(E) insaturado [17]	23
4.1.6-Reducción del éster al aldehído [16] con DIBAL	25
4.1.7-Reducción exhaustiva al alcohol [42]	26
4.1.8-Obtención del aldehído [16]	27
4.1.9-Síntesis del éter de enol [15] mediante la reacción de Wittig	28

4.1.10-Síntesis del éter de enol [15] mediante la reacción de Wittig-Horner	30
4.1.11-Obtención del éster metílico [36] a partir del éter de enol	32
4.1.12-Desprotección del THP, obtención de [14]	32
4.1.13-Hidrólisis del éster metílico al ácido [37]	33
4.1.14-Oxidación del hidroxilo de [37] al aldehído [9]	34
4.2-RUTA B	35
4.2.1-Mesilación y carbonatación de [42]	35
4.3-RUTA C	37
4.3.1-Ruta de la $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona [24]	37
5- PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	40
Procedimientos experimentales generales	41
5.1- Síntesis del 5-(2-tetrahidropiranoxi)-1-pentanol [20]	43
5.2- Síntesis del 5-(2-tetrahidropiranoxi)-pentanal [19]	43
5.3- Síntesis del 3-hidroxi-2-metil-7-(2-tetrahidropiranoxi)-1-hepteno [18]	44
5.4- Síntesis del 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-nonenoato de etilo [17]	45
5.5- Síntesis del 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-nonenal [16] con DIBAL	46
5.6- Síntesis del 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-non-4-(E)-en-1-ol [42]	47
5.7- Síntesis del 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-nonenal [16]	48
5.8- Síntesis del 5-metil-1-metoxi-10-(2-tetrahidropiranoxi)-1,5-(E)-decadieno [15]-Wittig	48
5.9- Síntesis del 5-metil-1-metoxi-10-(2-tetrahidropiranoxi)-1,5-(E)-decadieno [15]-Wittig-Horner	50

5.10- Síntesis del 5-metil-10-(2-tetrahidropiranoxi)-5-(E)-decenoato de metilo [36]	51
5.11- Síntesis de 10-hidroxi-5-metil-5-(E)-decenoato de metilo [14]	52
5.12- Síntesis del ácido 10-hidroxi-5-metil-5-(E)-decenoico [37]	53
5.13- Síntesis del ácido 5-metil-10-oxo-5-(E)-decenoico [9]	53
5.14- Síntesis del 1-bromo-4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-noneno [23]	54
5.15- Síntesis del ácido 5-metil-10-(2-tetrahidropiranoxi)-5-(E)-decenoico [22]	55
5.16- Síntesis de la 1-cloro-1-(fenilsulfinil)-5-metil-10-(2-tetrahidropiranoxi)-dec-5-(E)-en-2-ona [24]	56
5.17- Síntesis del 5-(ter-butildimetilsililoxi)-1-pentanol [38]	57
5.18- Síntesis del 5-(ter-butildimetilsililoxi)-pentanal [39]	57
6-CONCLUSIONES	59
7-PERSPECTIVAS	61
8-ESPECTROS	63
8.1-Espectros de [17]	
Espectro de RMN-H (CDCl <sub>3</sub> ) de 300 MHz y COSY (CDCl <sub>3</sub> ) de 200 MHz.	
Espectro de RMN-C (CDCl <sub>3</sub> ) de 75 MHz, DEPT	
Espectro de IR (pel.)	
Espectro de EM-IE	
8.2-Espectros de [9]	
Espectro de RMN-H: 300 MHz (CDCl <sub>3</sub> )	
Espectro de IR (pel.)	
Espectro de EM-IE	

## RESUMEN

Los drimanos son un pequeño grupo de sesquiterpenos aislados de diversas fuentes naturales que presentan una amplia gama de actividades biológicas (antialimentaria, antifúngica, antibacteriana, citotóxica, fitotóxica, etc). Esto último ha estimulado enormemente el desarrollo de rutas sintéticas puesto que en la mayoría de los casos se obtienen muy pequeñas cantidades de producto bioactivo a partir de las fuentes naturales.

El propósito de este trabajo es proponer una nueva estrategia para la síntesis de drimanos basada en una ciclización tándem de un radical acilo.

La molécula objetivo fue el **ácido 5-metil-10-oxo-5-(E)-decenoico** [9]. Se partió del 1,5-pentanodiol [21], que fue monoprotectido con DHP y oxidado hasta el aldehído correspondiente [19] que, después de adicionarle bromuro de isopropenilmagnesio [34] dio el alcohol alílico 3-hidroxi-2-metil-7-(2-tetrahidropiranoxi)-1-hepteno [18]. Este último fue sometido a una reacción de trasposición de Claisen-Johnson para dar el correspondiente éster  $\gamma,\delta$ -(E)-insaturado [17], un intermediario muy importante en este trabajo puesto que a partir de él se evaluaron diferentes sendas de la ruta sintética (**A**, **B**, **C**). En la senda **A**, que fue la que dio mejor resultado, para homologar la cadena se sintetizó el aldehído 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-nonenal [16] a partir de [17] y se realizó con el primero una reacción de Wittig-Horner gracias a la que se obtuvo el éter de enol 5-metil-1-metoxi-10-(2-tetrahidropiranoxi)-1,5-decadieno [15] que fue transformado en [9] con facilidad. La senda **B** transcurre a través del bromuro [23] que fue carbonatado sin éxito. Por último, la senda **C** implica la síntesis de una  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil-cetona [24] con el objetivo de homologar la cadena de [17] pero no se obtuvieron resultados satisfactorios.

## ABSTRACT

Drimanes are a small group of sesquiterpenes isolated from several natural sources. These compounds present a wide variety of biological activities (antifeedant, antifungal, antibacterial, cytotoxic, phytotoxic, etc). This fact has greatly stimulated the development of synthetic routes because in most cases only small amounts of material are available from natural sources.

The aim of this work is to propose a new strategy towards drimane synthesis based in a tandem cyclisation of an acyl radical.

The target molecule was the **10-hydroxy-5-methyl-10-oxo-5-(E)-decenoic acid** [9]. The starting compound was 1,5-pentanodiol [21] which was monoprotected with DHP and oxidized to the corresponding aldehyde [19] which yielded the allylic alcohol 3-hydroxy-2-methyl-7-(2-tetrahydropyranoxy)-1-heptene [18] after addition of isopropenilmagnesium bromide. Compound [18] underwent a Claisen-Johnson rearrangement to afford the correspondent  $\gamma,\delta$ -(E)-unsaturated ester [17], an important intermediate in this work because different paths (**A**, **B**, **C**) of the synthetic route were examined starting from [17]. In path **A**, which gave the best results, and in order to homologate the chain, the aldehyde 4-methyl-9-(2-tetrahydropyranoxy)-4-(E)-nonenal [16] was synthesized from [17] and a Wittig-Horner reaction was performed with it. Enol ether 5-methyl-1-methoxy-10-(2-tetrahydropyranoxy)-1,5-decadiene [15] was obtained and easily transformed in [9]. Path **B** passed through the bromide [23] which was unsuccessfully carbonated. Finally, path **C** involved de synthesis of the  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -sulfinyl-ketone [24] in order to homologate the chain of [17] but the results were no satisfactory.

# ***ABREVIACIONES***

RMN-H: Resonancia Magnética de Hidrógeno ( $^1\text{H}$ )

RMN-C: Resonancia Magnética de Carbono ( $^{13}\text{C}$ )

DEPT: Distorsionless enhancement by polarization transfer

COSY: Correlated spectroscopy

IR: Espectro de infrarrojo

Pel.: película

EM-IE: Espectrometría de masas de impacto electrónico

EM-FAB: Espectrometría de masas de bombardeo de átomos rápidos

st: elongación

$\text{M}^+$ : ión molecular

pb: pico base

$\text{d}^{\text{nte}}$ : disolvente

$\text{d}^{\text{ón}}$  sat. ac.: disolución saturada acuosa

s: singulete

d: doblete

t: triplete

c: cuarteto

q: quinteto

m: multiplete

dd: doble de dobles

dt: doblete de tripletes

td: triplete de dobletes

tc: triplete de cuartetos

T: temperatura

TA: temperatura ambiente

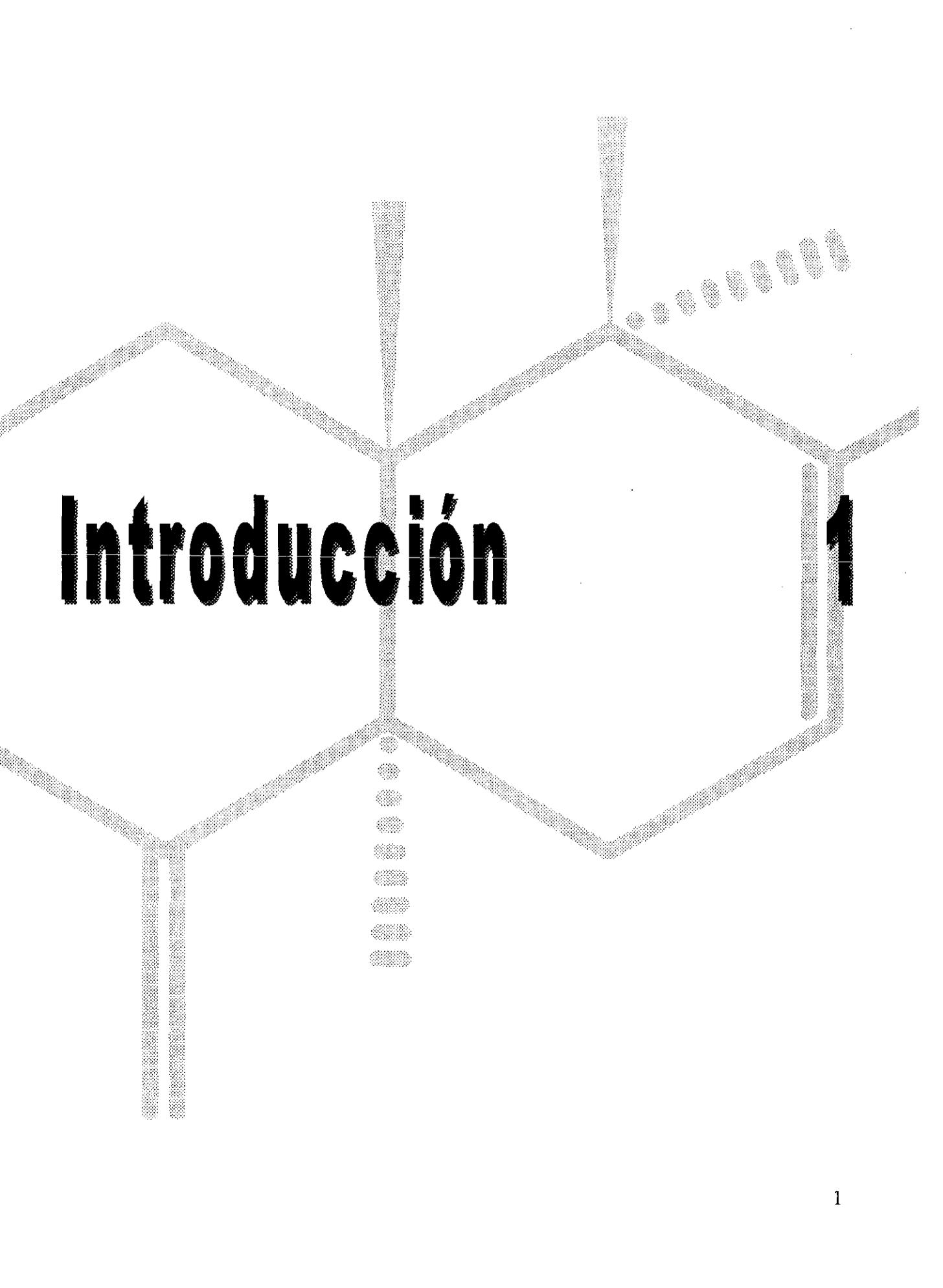
Rdmto: rendimiento

DHP: 3,4-dihidro-2H-pirano

THP: tetrahidropirano

AIBN: aza bis isobutironitrilo

PCC: clorocromato de piridinio  
DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio  
TBDMS: t-butildimetilsililo  
TBDMSCl: cloruro de t-butildimetilsililo  
DMAP: 4-dimetilaminopiridina  
Et<sub>3</sub>N: trietilamina  
LDA: diisopropil amiduro de litio  
PTSA: ácido p-toluensulfónico  
PPTS: p-toluensulfonato de piridinio  
MsCl: cloruro de mesilo  
TsCl: cloruro de tosilo  
1,2-DBE: 1,2-dibromoetano  
THF: tetrahidrofurano  
Fig.: Figura  
PM: Peso molecular  
eq: equivalentes  
CCD: cromatografía en capa delgada



# Introducción

1

# Introducción

1

Los drimanos<sup>1,2</sup> [1] y [2] son un pequeño grupo de sesquiterpenos aislados de diversas fuentes naturales. Se propuso el nombre de drimano para el hidrocarburo saturado que se muestra en la Fig. 1

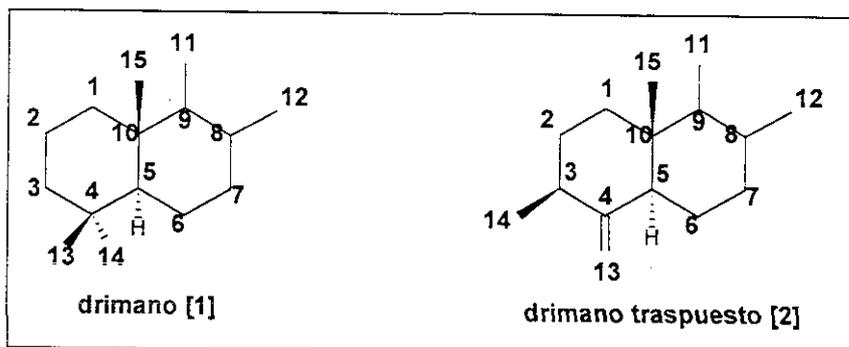


Fig 1: Los átomos de C-11 y C-12 están muy a menudo oxidados. Hay pocos ejemplos de drimanos traspuestos [2] conocidos, éstos se caracterizan porque ha habido una migración de metilo del C-4 al C-3.

En 1948 Appel *et al.* aislaron el primer alcohol sesquiterpénico, el drimenol [8], de la corteza de *Drymis winteri*. La mayor parte de los drimanos conocidos hasta la fecha han sido aislados de la corteza de árboles de la familia Cannellaceae, que consiste en nueve especies, agrupadas en cuatro géneros de los cuales *Winterana* y *Cinnamodendron* son endémicos de Sudamérica, *Warburgia* de África del Este y *Cinnamosma* de Madagascar. Algunos drimanos han sido aislados de especies relacionadas botánicamente.

Los drimanos no están limitados a las plantas superiores, también han sido aislados de algunos hongos, de moluscos de la subclase opisthobranchia (éstos han perdido su concha durante la evolución y los drimanos que poseen parecen estar involucrados en un mecanismo químico de defensa contra depredadores), de nudibranchios y de esponjas.

<sup>1</sup> Jansen, B.J.M., de Groot, A., *Natural Products Reports*, 309, (1991)

<sup>2</sup> Isao Kubo. Antifungal mechanism of Poligodial.

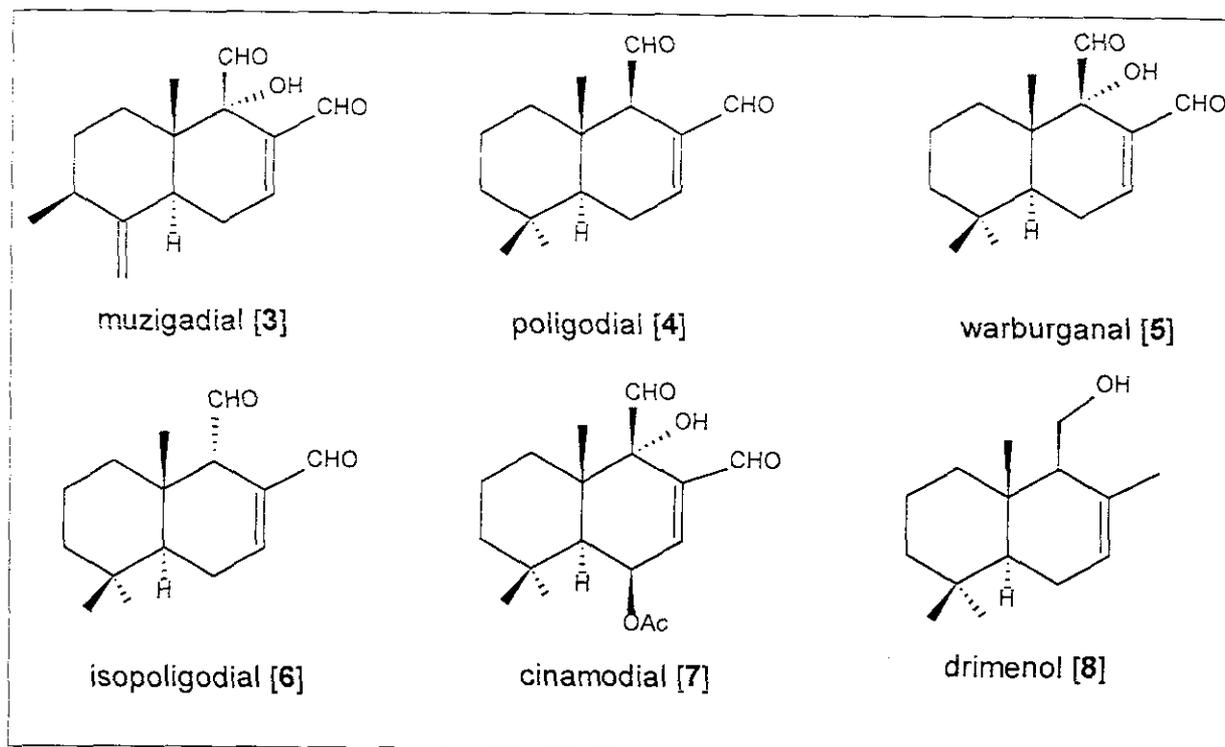


Fig. 2: Algunos ejemplos de drimanos

Algunos ejemplos de drimanos se muestran en la Fig. 2

La importancia de los drimanos radica en su amplia actividad biológica. Desde la antigüedad se han usado plantas que contienen drimanos, en especial en África del Este, para curar enfermedades, en la protección de cosechas o como condimentos. Los drimanos activos se caracterizan por su sabor picante y por ser irritantes de la piel y, desde un punto de vista químico por ser dialdehidos: en la estructura está presente un enal y un 9-β-aldehído. Se les ha encontrado actividad antibacteriana, antifúngica (contra *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, entre otros), antialimentaria (contra *Spodoptera littoralis* y *S. exempta*, dos gusanos plaga de África del este, y *S. frugiperda*), actividad reguladora del crecimiento de las plantas, actividad citotóxica, fitotóxica, piscicida y moluscicida (contra *Biomphalaria pfeifferi* y *B. glabratus*, causantes de la esquistosomiasis).

Es importante señalar que la fuente natural de estos interesantes productos es muy limitada, por ello en los últimos 20 años se ha invertido mucho esfuerzo en la síntesis de algunos de estos compuestos. Cualquier estudio que contribuya al desarrollo de nuevas estrategias sintéticas debe

de ser considerado necesario e importante, es por eso que el objetivo de este trabajo se versó en explorar nuevas posibilidades dentro de la síntesis de drimanos. En distintas síntesis de drimanos se han usado precursores tipo [10]-decalinas funcionalizadas- como compuestos clave de partida. Lo que se propuso aquí fue plantear una ruta sintética para llegar al compuesto [9] a partir del cual se puede generar la decalina [10] (vía una anillación tandem de radicales libres) y de ella diferentes drimanos. Fig. 3.

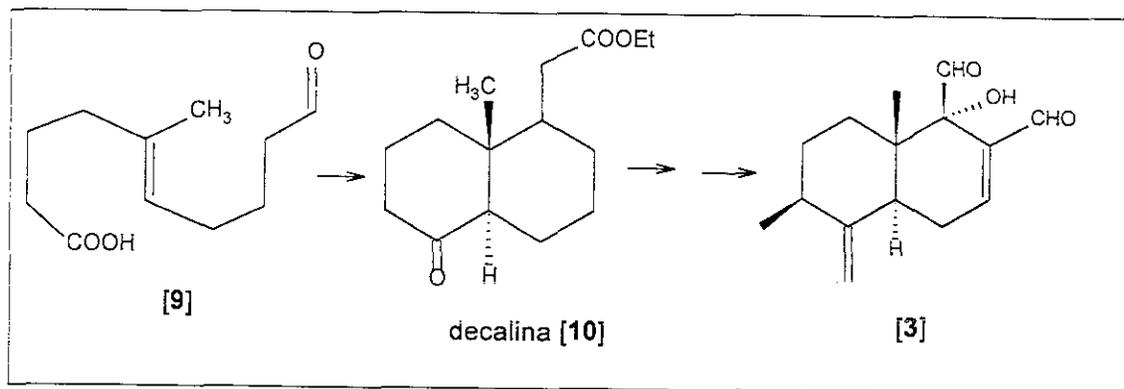
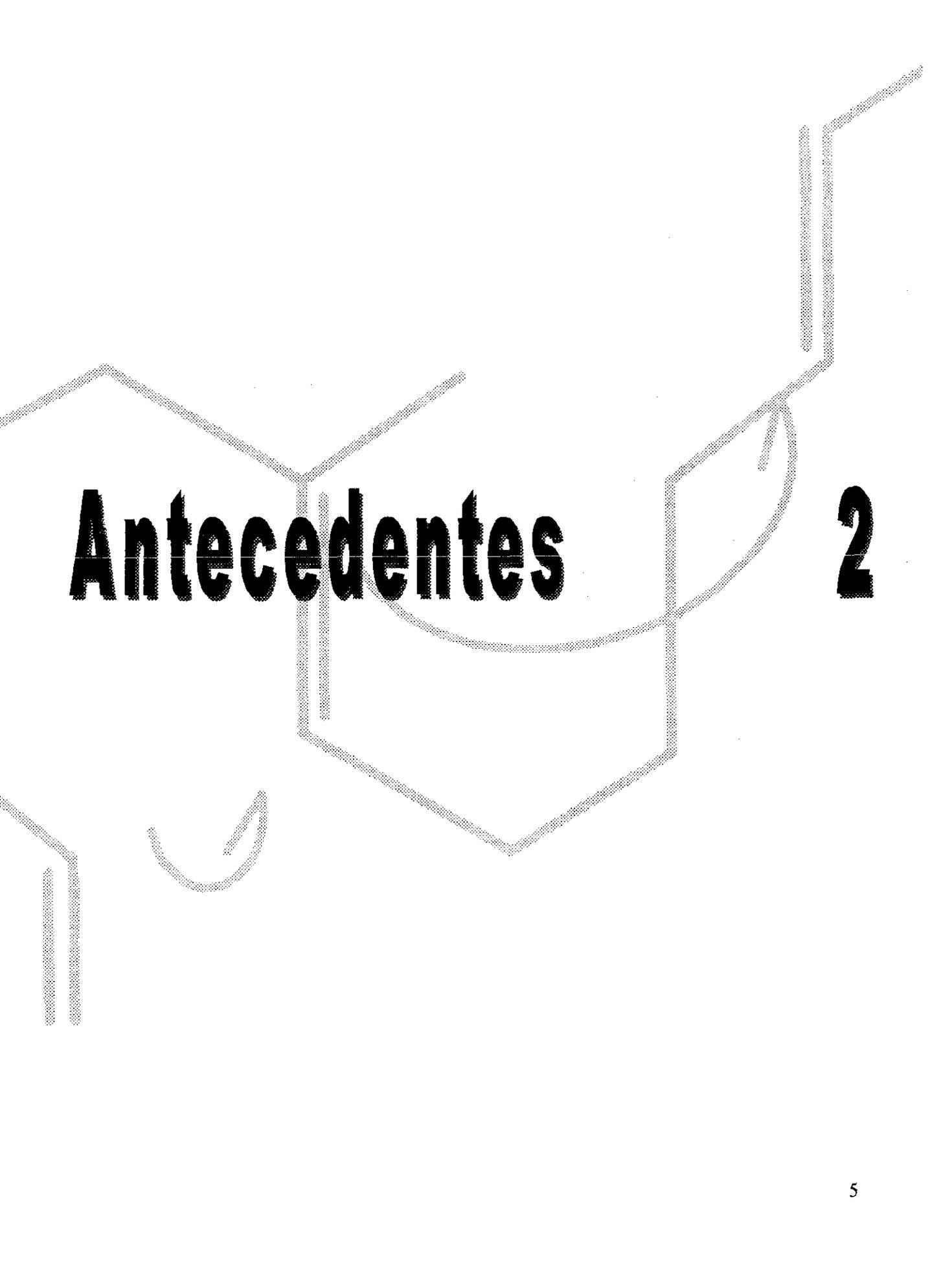


Fig. 3



# Antecedentes

2

# Antecedentes

# 2

La actividad biológica de los drimanos ha estimulado enormemente el desarrollo de rutas sintéticas generales para este tipo de compuestos. La síntesis total es una necesidad ya que en la mayoría de los casos sólo se consiguen muy pequeñas cantidades del material a partir de fuentes naturales. De las síntesis de drimanos se han producido muchos intermediarios que han permitido estudiar los grupos funcionales responsables de la actividad y que pueden llevar al descubrimiento de compuestos biológicamente activos simples con posibilidad de desarrollo comercial. La síntesis se ha llevado a cabo a partir de la transformación de otros productos naturales o por síntesis total<sup>3</sup>.

De las diferentes síntesis aparecidas se puede hacer una vasta clasificación según el material de partida y/o los tipos de reacción. La síntesis se ha realizado mediante la transformación de otros productos naturales o por síntesis total. El esqueleto de decalina se ha formado por métodos como: ciclización biomimética de poliolefinas, anillaciones de Robinson, cicloadiciones de Diels-Alder, entre otros. Algunos ejemplos se muestran a continuación:

- *Síntesis de drimanos por transformación de productos naturales:* Drimanos ópticamente activos han sido preparados a partir de productos naturales como, por ejemplo, el ácido abiético [11] o la royleanona [12], Fig. 4:

Los átomos de carbono que no se encuentran en la estructura final son eliminados vía ozonólisis en la mayoría de los casos.

---

<sup>3</sup> JANSEN, B.J.M., DE GROOT, A.; *Natural Products Reports*, 319, (1991)

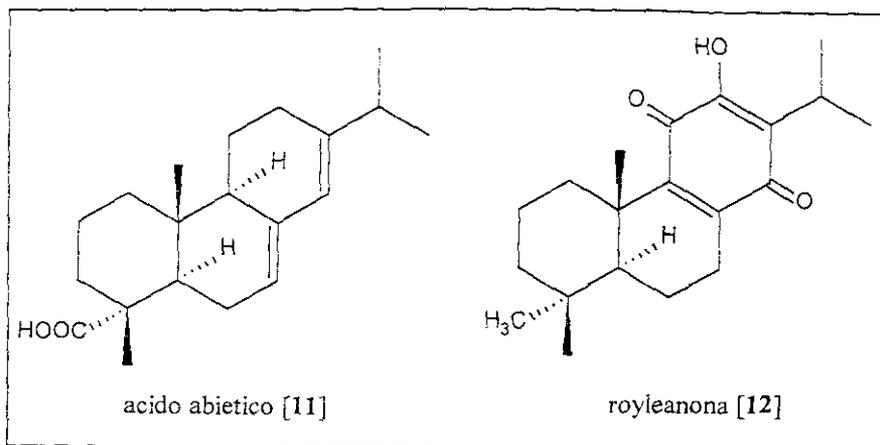


Fig. 4: Ejemplos de productos naturales usados como precursores en síntesis de drimanos.

- *Síntesis de drimanos por ciclización biomimética de poliolefinas*: La ciclización de polienos acíclicos constituye una ruta sintética elegante para la síntesis de sesquiterpenos, Fig. 5.

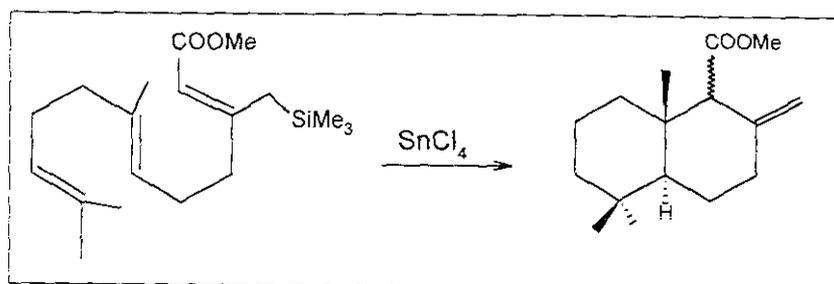
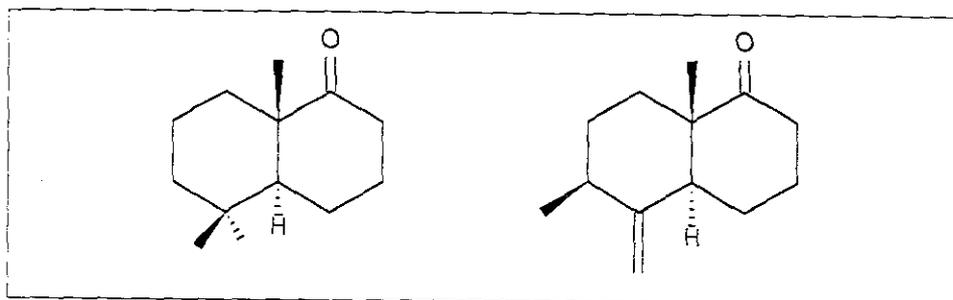


Fig. 5: Ejemplo de ciclización biomimética.

- *Síntesis de drimanos vía trans-decalonas*: Las trans-decalonas utilizadas normalmente son obtenidas vía ciclización de Robinson. (Figura 6)



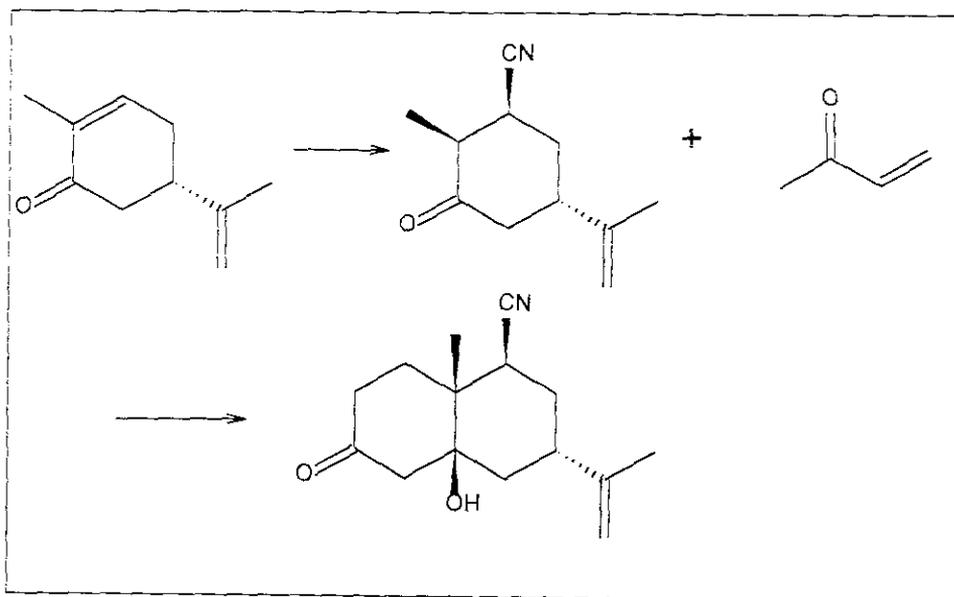


Fig. 6: Ejemplos de trans-decalonas usadas en la síntesis de drimanos y de una ciclización de Robinson<sup>4</sup>

- *Síntesis de drimanos por reacción de Diels-Alder*: Se han usado reacciones de Diels-Alder para construir la decalina. Fig. 7.

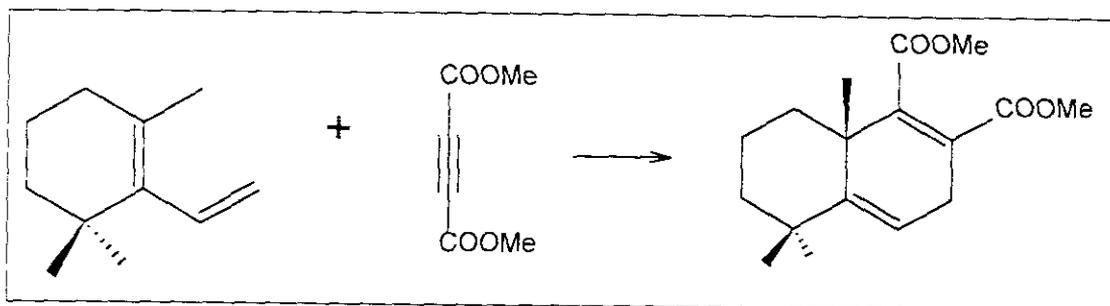


Fig.7: Ejemplo de ciclización de Diels-Alder para formar una decalina.

La mayoría de las estrategias utilizadas en síntesis se basan en reacciones de ciclización vía carbaniones. Lo que se propuso en este trabajo es justamente una nueva estrategia sintética para llegar a una decalina [10] a partir de un intermediario tipo [9] -molécula objetivo de esta tesis-

<sup>4</sup> Ae. DE GROOT, B.J.M. JANSEN, et al., *Pure & Appl. Chem.*, 66, 2053, (1994)

que puede ciclarse después de hacer las transformaciones químicas pertinentes, mediante una reacción tándem intramolecular de un radical acilo [13] sobre un doble enlace sustituido adecuadamente. El radical generado puede ciclarse consecutivamente al adicionarse al doble enlace de una olefina para dar una decalina funcionalizada [10], que puede ser muy útil para la preparación de drimanos y de otros productos naturales (ver Figura 8).

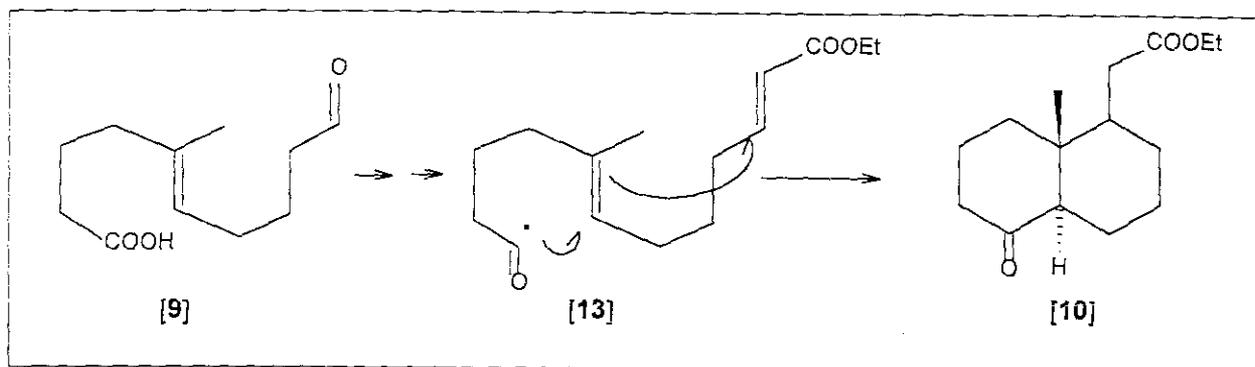


Fig. 8: Ciclización tándem radicalaria desde [9] a la decalina [10] vía un radical acilo [13].

Las reacciones intramoleculares vía radicales libres para la obtención de anillos de 6 miembros están siendo utilizadas cada vez con más frecuencia<sup>5,6</sup> por lo que esta alternativa luce interesante para la síntesis de drimanos.

La preparación del precursor [9] se llevó a cabo siguiendo protocolos establecidos en la bibliografía, utilizando como producto de partida el 1,5-pentanodiol [21], un compuesto comercial. Además se evaluaron diferentes rutas que llevaran a [9] con el fin de optimizar su síntesis.

La primera estrategia sintética (*ruta A*), se muestra en la figura 9:

<sup>5</sup> JASPERCE, C.P., CURRAN, D.P., *Chem. Rev.*, **91**, 1237, (1991)

<sup>6</sup> BOGER, D.L., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4003 (1990)

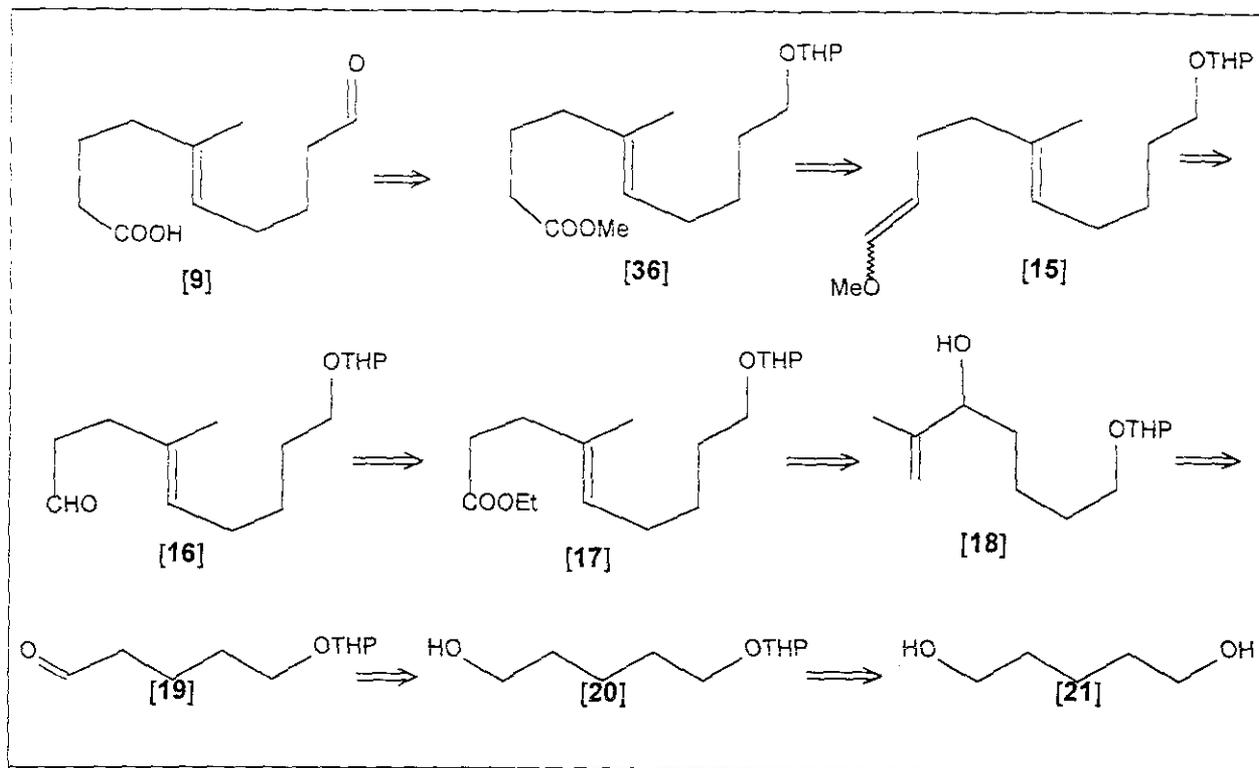


Fig. 9: Ruta A.

Pareció interesante explorar otras dos rutas, *rutas B* y *C*, que permitieran homologar la cadena de [17] a [9] por una vía más corta (Fig. 10 y 11):

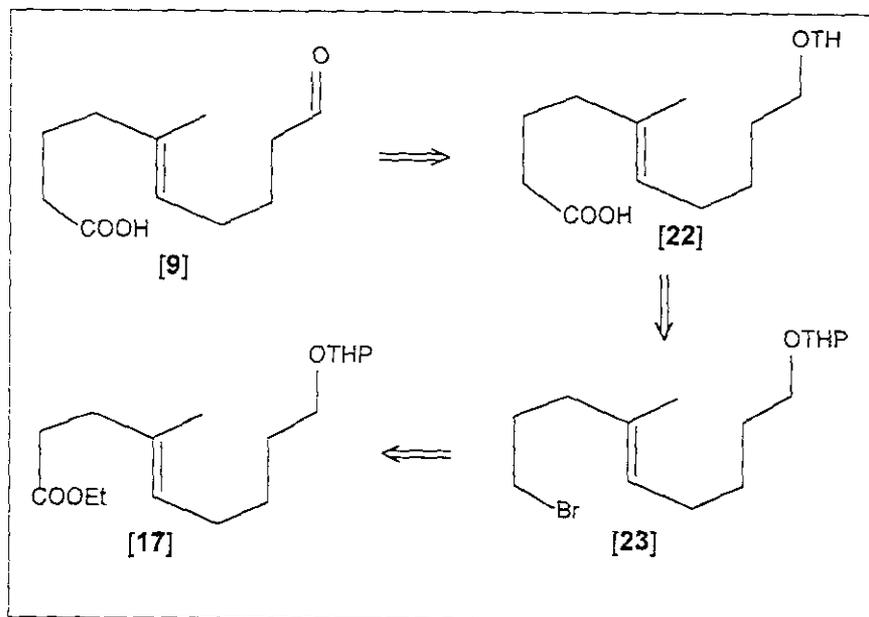


Fig. 10: Ruta B.

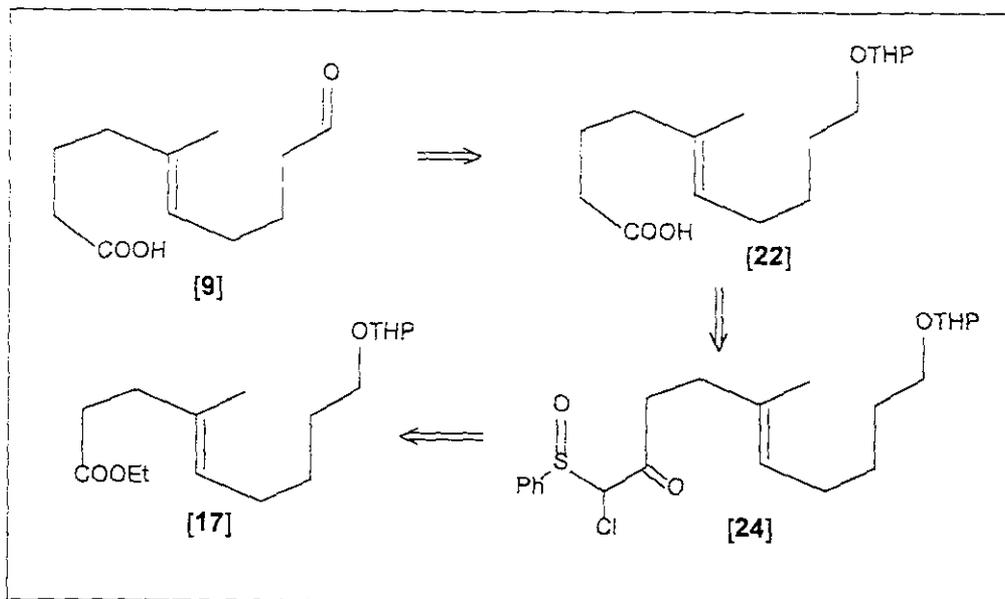


Fig. 11: Ruta C.

Como puede observarse [17] es un intermediario clave en este trabajo. [17] posee un doble enlace *E* que es necesario para una eventual ciclización tándem de la estructura, como se mostró en la Fig. 8. Se puede generar un éster  $\gamma,\delta$ -(*E*)-trisustituido [27] utilizando la reacción de transposición de Claisen-Johnson<sup>7, 18</sup> partiendo de un alcohol alílico [26] y ortoacetato de etilo [25]. Esta reacción es un proceso pericíclico, lo que permite controlar que la configuración del doble enlace sea *E*, como se muestra en las figuras. 12<sup>18</sup> y 18:

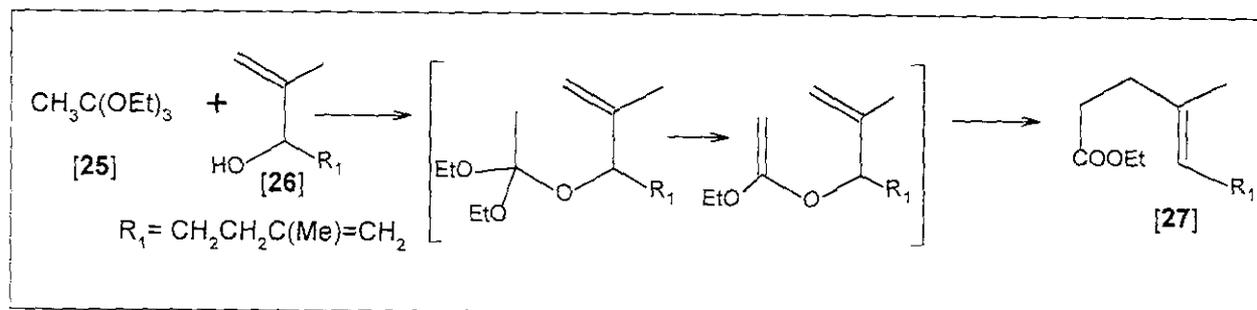


Fig. 12: Reacción de transposición de Claisen-Johnson

<sup>7</sup> TRUST, R. I., *et al.*, *Organic Synthesis*, **53**, 116

Volviendo a la figura 9 donde se ilustra la *Ruta A*, el alcohol alílico necesario para realizar la reacción de Claisen en este trabajo, [18], se generó a partir de una reacción de Grignard entre el aldehído correspondiente [19] y el magnesiano del 2-bromopropeno<sup>17</sup>[34].

Las reacciones para transformar el compuesto de partida, el 1,5-pentanodiol, [21] en [19] son conocidas y se discutirán más extensamente en el capítulo de *Resultados y Discusión*.

Se escogió el grupo protector THP para monoproteger el 1,5-pentanodiol por ser éste resistente al medio básico y a los nucleófilos, y lábil al medio ácido, teniendo en cuenta que se preveía el uso de bases fuertes en distintas etapas de la síntesis.

Lo que cabe destacar de las rutas *A*, *B* y *C* es lo siguiente:

➤ *Ruta A*: (Fig. 9)

Se pensó en hacer reaccionar el aldehído [16] obtenido de la reducción parcial con DIBAL del éster [17] con el metoximetilentrifenilfosforano [28] para generar mediante una reacción de Wittig el compuesto [15]<sup>24</sup>. (Fig. 14)

Puesto que se trataba de un fosforano no estabilizado<sup>8</sup> se contempló la posibilidad de estudiar paralelamente la reacción de Wittig-Horner, que utiliza el anión del óxido de metoximetil(difenil)fosfonio [29] como especie reactiva, siendo ésta más estable que el fosforano correspondiente<sup>26</sup> [28]. (Fig. 13)

---

<sup>8</sup> LEO A. PAQUETE, *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, p. 3363, Ed Wiley, 1999.

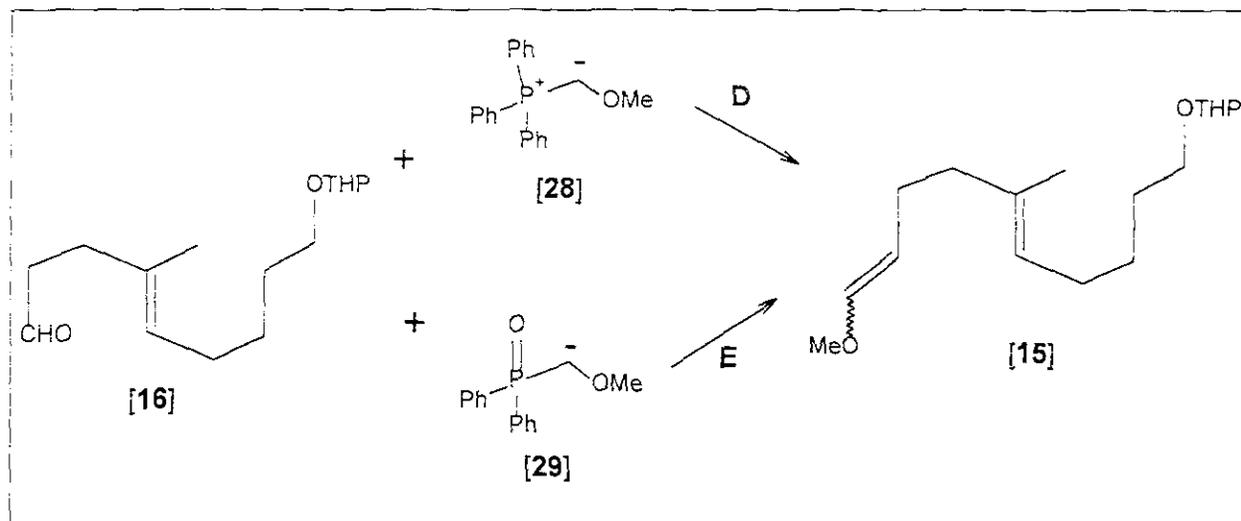


Fig. 13: En la senda D se muestra la reacción de Wittig y en la E la variación de Wittig-Horner

A partir del [15] y por oxidación con PCC<sup>14</sup> se podría generar el éster metílico [36], así pues, habíamos aumentado en un átomo de carbono la cadena del compuesto [17].

Las transformaciones siguientes consistirían en la desprotección del hidroxilo y oxidación parcial de éste, más la hidrólisis del éster metílico [36] para formar el ácido correspondiente. Concluidas estas reacciones llegaríamos a [9], nuestro compuesto objetivo.

➤ Ruta B: (Fig 10)

Partiendo del éster [17], y después de una reducción exhaustiva y una mesilación del alcohol generado, se podría preparar el bromuro [23]. En principio cabe esperar que los bromuros primarios puedan ser transformados en reactivos de Grignard con relativa facilidad<sup>9</sup>. Luego de hacer reaccionar éste último con dióxido de carbono se puede obtener el ácido correspondiente<sup>10,35</sup>. Siguiendo este camino con el bromuro [23] podríamos transformarlo en el compuesto [22], que puede ser transformado en la molécula objetivo [9] sin problemas.

<sup>9</sup> SMITH, *Organic Synthesis*.

<sup>10</sup> JERRY MARCH, *Advanced Organic Chemistry*, 3th Edition, p. 826, John-Wiley (1985)

➤ *Ruta C:* (Fig. 11)

Esta nos pareció especialmente atractiva puesto que presenta la posibilidad de transformar [17] en [22] en tan solo dos etapas.

Se trata de una reacción que permite homologar en un carbono la cadena de un éster<sup>38</sup> (en el ejemplo de la figura 14 el benzoato de metilo [30]) o una lactona<sup>11</sup> pasando por una  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona ([32] en éste caso). Se obtiene como producto final un ácido ([33]). Esta reacción también permite obtener ésteres y amidas.

Ejemplos de ésta reacción se encuentran en la bibliografía<sup>38</sup>, como el que se ilustra en el siguiente esquema (Fig. 14):

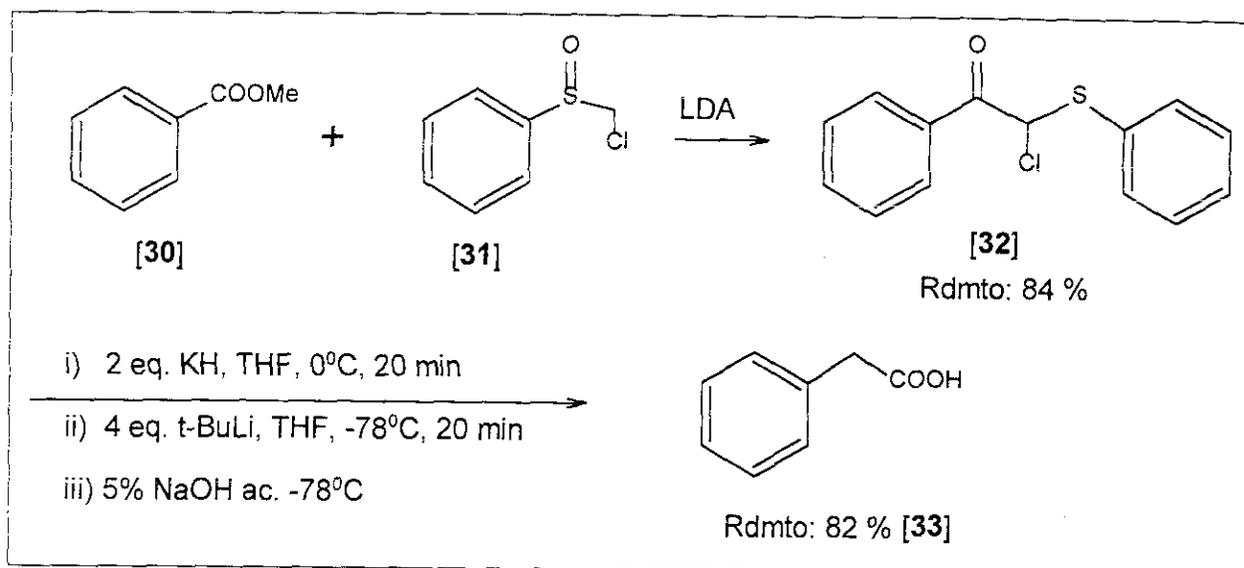


Fig. 14: Ejemplo de la reacción de homologación de un éster [30] a ácido [33] vía la  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona [32]

Con base a esto se planeó aplicar esta reacción con el éster [17], como se propuso en la figura 11 (*Ruta C*).

<sup>11</sup> SATOH, T., KURIHARA, T., *Tetrahedron Letters*, 39, 9215, (1998)

# Objetivos

3

# Objetivos

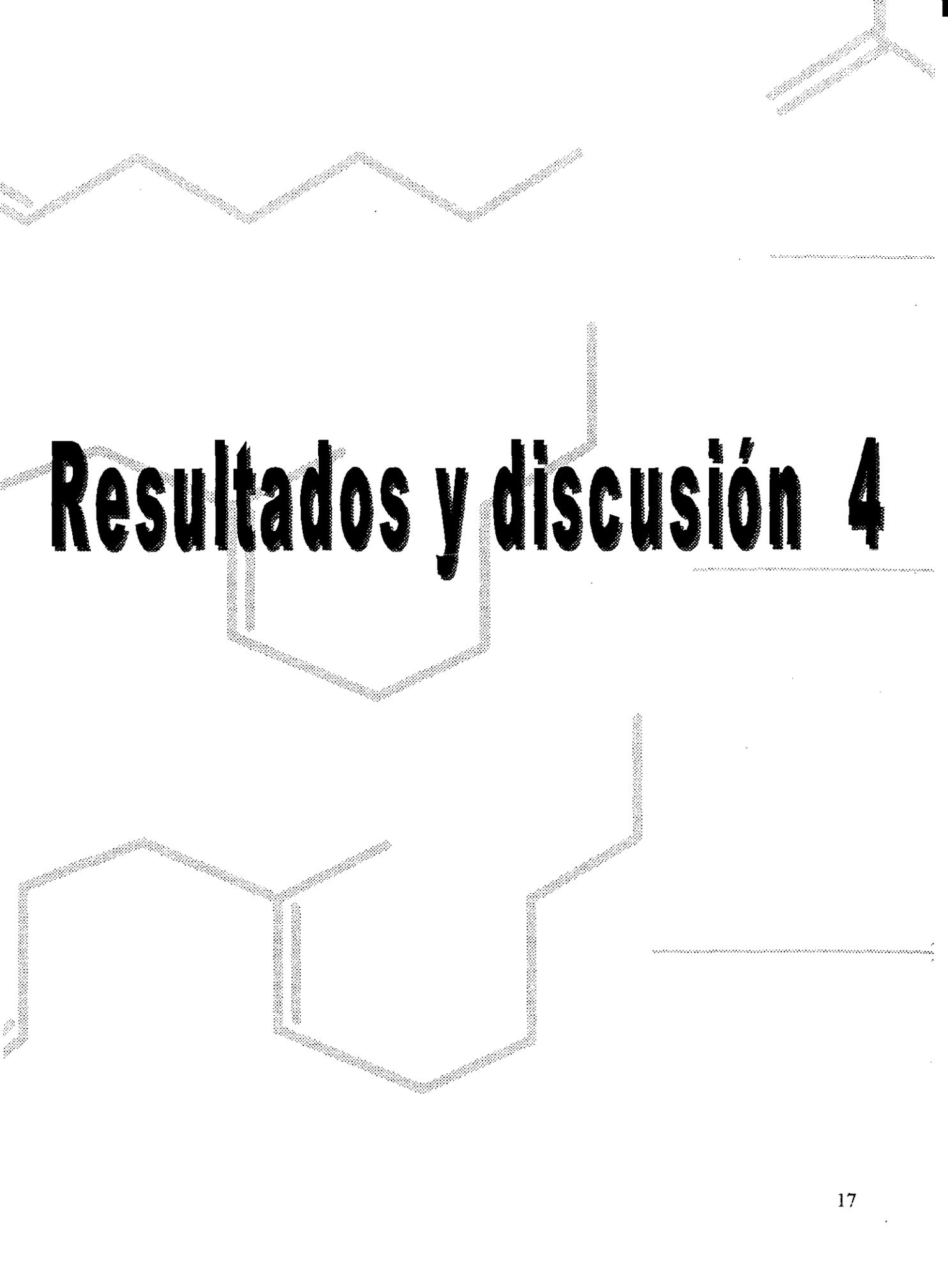
# 3

## *3.1-OBJETIVO GENERAL*

- Plantear una nueva estrategia sintética para la formación de drimanos en la que se genera un intermediario [9] que puede ser transformado en una decalina funcionalizada [10] después de funcionalizarlo adecuadamente, mediante a una reacción de ciclización radicalaria “tándem” intramolecular.

## *3.2-OBJETIVOS ESPECÍFICOS*

- Sintetizar el ácido 5-metil-10-oxo-5-(E)-decenóico [9].
- Optimizar la ruta sintética evaluando diferentes vías alternativas.



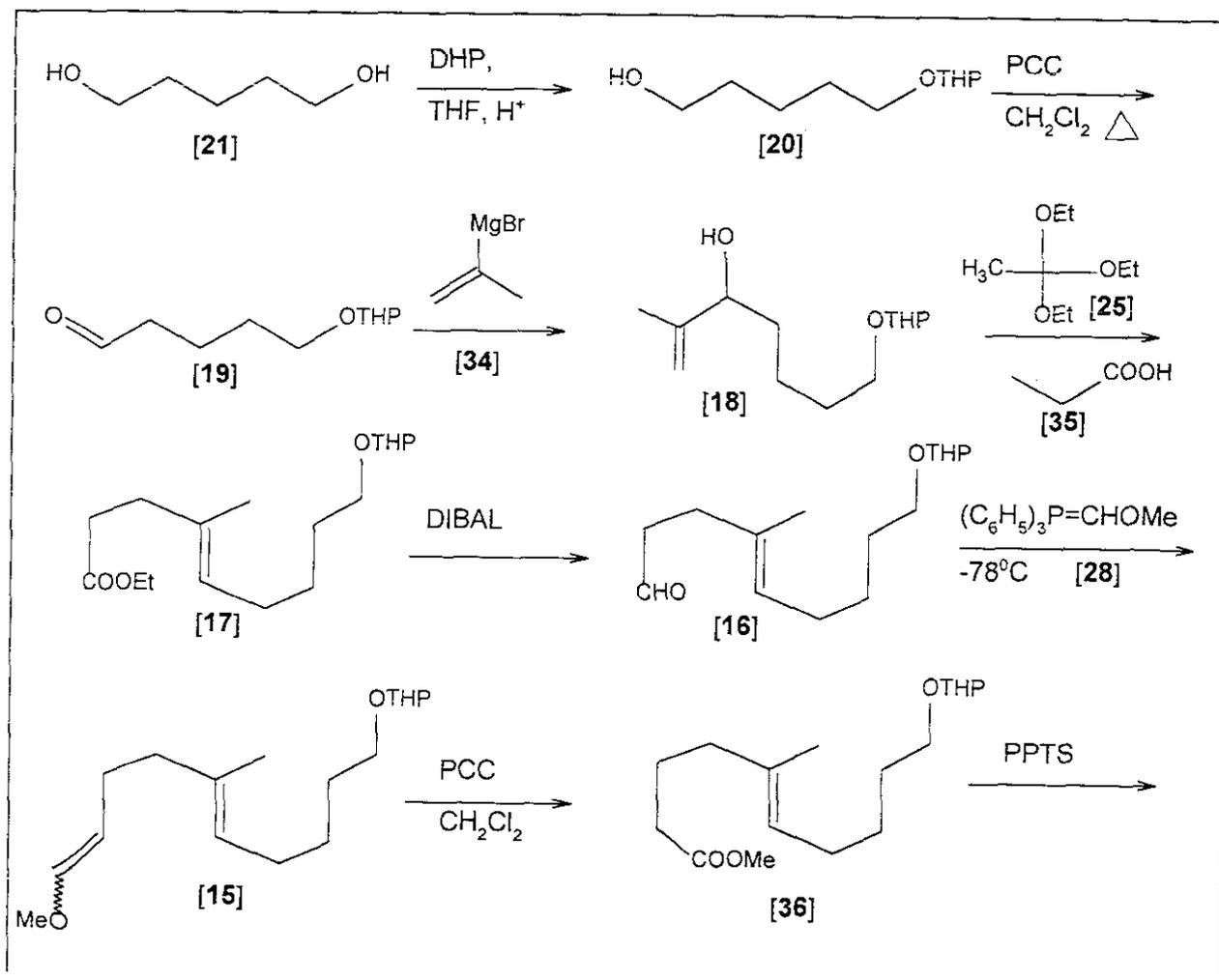
# Resultados y discusión 4

# Resultados y discusión 4

Como se presentó en el capítulo *Antecedentes*, se propusieron 3 alternativas para sintetizar [9], *A*, *B* y *C*. Las etapas para generar el compuesto intermediario [17] son las mismas para las 3 rutas. Se comenzará la discusión con la ruta *A*, la *B* y la *C* se discutirán posteriormente.

## 4.1- RUTA A

Se discutirá a continuación la *Ruta A* que conduce a la síntesis de la molécula objetivo [9] partiendo del 1,5-pentanodiol [21] (Fig. 15).



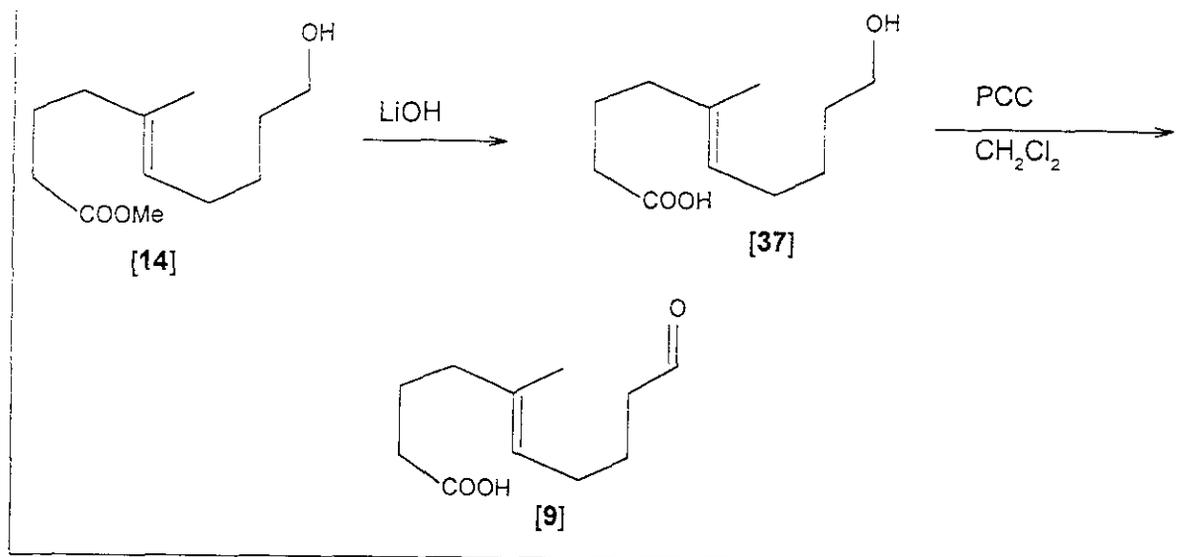


Fig. 15: Ruta A para la síntesis de [9]

#### 4.1.1- MONOPROTECCIÓN DEL 1,5-PENTANODIOL CON DHP

Se partió del 1,5-pentanodiol [21] y se realizó la monoprotección del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP), adaptando un método descrito en la literatura<sup>12</sup>. Se escogió este grupo protector por ser resistente al medio básico y a los nucleófilos, siendo lábil al medio ácido. Se hizo reaccionar [21] con 1 equivalente de dihidropirano (DHP) en presencia de ácido p-toluensulfónico y como resultado se obtuvo el producto monoprotegido, 5-(-2-tetrahidropiranoxi)-1-pentanol [20], con un rendimiento del 40%, un 30% del diprotegido y se recuperó con este mismo porcentaje la materia prima remanente. El producto diprotegido puede desprotegerse fácilmente y junto con la materia prima volverse a incorporar al ciclo reactivo.

Se caracterizó [20] por espectroscopia. En el espectro de IR se observó una banda ancha para el hidroxilo en 3410 cm<sup>-1</sup>. En el espectro de RMN-H se aprecia una señal en 4.57 ppm, (*m*, 1H) correspondiente al protón anomérico del THP, señal que se presentó en todos los compuestos de la ruta sintética que poseían dicho protón. El multiplete que se observa entre 3.3 y 4 ppm, (*m*, 6H) se atribuyó a los dos protones geminales al hidroxilo y a los 2 pares de protones geminales a los oxígenos del acetal. En el espectro de EM-IE se observó el ión molecular en 187 siendo el

<sup>12</sup> KOZLUK, T., *et al.*, *Tetrahedron*, 37, 1875 (1981)

pico base la señal de 85, correspondiente al fragmento del THP ( $C_5H_9O$ ), el 3,4,5-tetrahidropirilo, presente en todos los compuestos de la ruta sintética que conservan el THP.

#### 4.1.2- OXIDACIÓN DEL ALCOHOL [20] AL ALDEHIDO [19]

A continuación se procedió a la oxidación del grupo hidroxilo de [20] al aldehido correspondiente. Para ello se escogió como agente oxidante clorocromato de piridinio (PCC). Comparando este reactivo con el de Collins ( $CrO_3/HCl$ ) cabe mencionar algunas ventajas del primero: es un reactivo estable, fácil y seguro de sintetizar, capaz de convertir alcoholes primarios exclusivamente a aldehidos con gran eficiencia; el reactivo de Collins, en cambio, es inestable, higroscópico, se prepara siguiendo un procedimiento peligroso y muestra poca selectividad en la oxidación de alcoholes primarios a aldehidos. Además, éste último debe usarse con un exceso de 5 ó 6 equivalentes, lo que genera más residuos de Cr, mientras que con el PCC se usan 1.5-2 equivalentes en el procedimiento típico<sup>13</sup>.

Así pues se procedió a la oxidación del alcohol [20] usando 2 equivalentes de PCC<sup>14</sup>. La purificación del producto resultante 5-(-2-tetrahidropiranoxi)-pentanal [19] fue difícil porque es inestable y volátil. Se obtuvo [19] con un 54.8% de rendimiento.

En el espectro de IR de este aldehido se observó la señal para el carbonilo correspondiente en  $1726\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN-H se observó en 9.77 ppm una señal triple ( $J=1.7\text{ Hz}$ , 1H) que corresponde al protón del aldehido. Un multiplete en 4.57 ppm (1H) se asignó al protón anomérico del THP. Un triplete de dobletes en 2.5 ppm (2H) fue asignado a los protones del metileno  $\alpha$  al carbonilo del aldehido, los cuales se acoplaron con el protón del aldehido ( $J=1.5\text{ Hz}$ ) y con el  $CH_2$  vecino ( $J=7.06\text{ Hz}$ ). En el espectro de EM-IE se observó el ión molecular  $M^+$  en 186 y como pico base el fragmento característico del THP en 85.

Considerando que el PCC tiene un carácter ligeramente ácido<sup>14</sup> se pensó que tal vez eso podría estar afectando al grupo protector THP abatiendo el rendimiento, por ello se hizo un

---

<sup>13</sup> MILOS HUDLICKY, *Oxidations in organic chemistry*. ACS Monograph 186, (1990), pag. 118

<sup>14</sup> PIANCATELLI, G., *et al.*, *Synthesis*, 245 (1982)

experimento en donde se le añadió acetato de sodio al medio de reacción<sup>15</sup>. Los resultados mostraron ser más desfavorables, por lo que se conservó el método que no usa acetato de sodio.

#### 4.1.3- CAMBIO DE GRUPO PROTECTOR: DE THP [20] A TBDMS [38 Y 39]

La reacción de oxidación de [20] a [19] presentó un rendimiento más bajo de lo normal para ese tipo de oxidaciones por lo que se decidió probar con otro grupo protector diferente al THP y se escogió el t-butildimetilsililo (TBDMS) porque también cumple el requisito de resistir al medio básico.

Así pues, se procedió a la monoprotección del 1,5-pentanodiol [21] con cloruro de ter-butildimetilsililo<sup>16</sup>, en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y Et<sub>3</sub>N. Se obtuvo el 5-(ter-butildimetilsililoxi)-1-pentanol [38] con un 36% de rendimiento (Fig. 16).

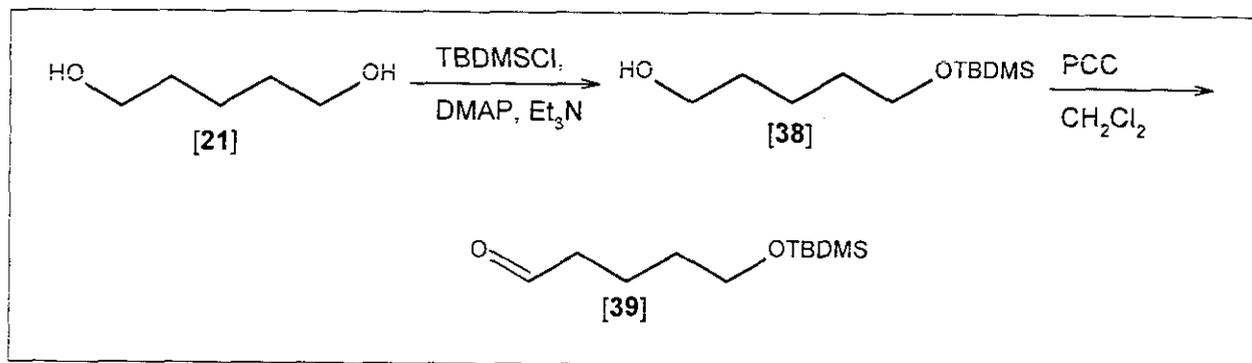


Fig. 16: Esquema que muestra el uso del grupo protector TBDMS.

Se oxidó [38] con PCC y se obtuvo el 5-(ter-butildimetilsililoxi)-pentanal [39] con un 43% de rendimiento por lo que se prefirió seguir con la primera ruta sintética mediante la cual se había alcanzado un rendimiento del 54.8% en la oxidación y del 40% en la monoprotección.

Se caracterizó [39] por RMN-H. Se observó una señal en 9.7 ppm, (*t*, *J*=1.78 Hz, 1H) correspondiente al H del aldehído. En 3.66 hay un triplete (*J*=6.12 Hz) correspondiente a los 2 H

<sup>15</sup> COREY, E. J., *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 31, 2647 (1975)

<sup>16</sup> CHAUDHARY, S.K., *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2, 99, (1979)

geminales al grupo TBDMS. En 2.4 ppm se observó la señal de los H vecinales al carbonilo (*td*,  $J=7.14$  y  $1.7$  Hz, 2H). En 0.89 ppm, *s*, 9H correspondiente a los tres metilos del ter-butilo y en 0.049 ppm, *s*, 6H, correspondiente los dos metilos del TBDMS unidos al Si.

#### 4.1.4- REACCIÓN DE GRIGNARD [18]

El objeto de sintetizar el aldehído [19] es realizar sobre este grupo funcional una primera elongación de la cadena, haciéndolo reaccionar con el bromuro de 2-propenilmagnesio [34], para obtener como producto el alcohol alílico [18]. Para la preparación del reactivo de Grignard vinílico [34] se siguió el procedimiento descrito por Normant<sup>17</sup>. Se hizo reaccionar el 2-bromopropeno [40] con Mg usándose I<sub>2</sub> como iniciador. A continuación se hizo reaccionar el bromuro de 2-propenilmagnesio [34] recién preparado y el aldehído [19], obteniéndose el 3-hidroxi-2-metil-7-(2-tetrahidropiranoxi)-1-hepteno [18] con un 51.1% de rendimiento. (Fig. 17)

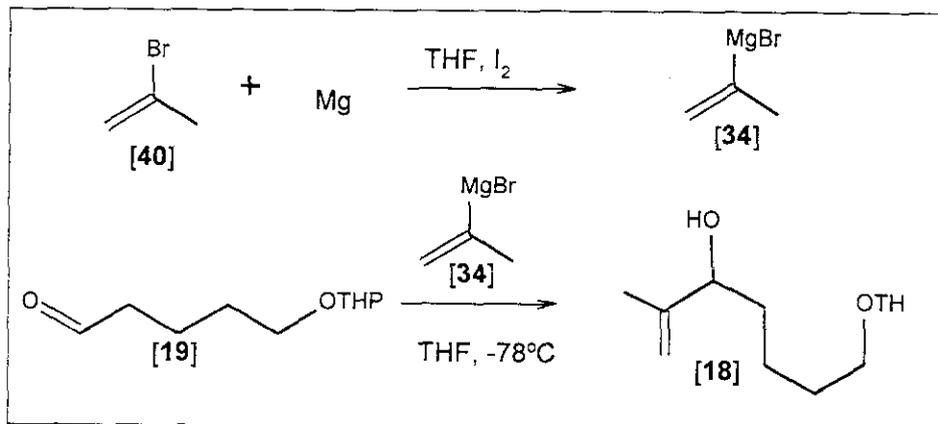


Fig. 17: Reacción de Grignard

Se confirmó la estructura a partir de sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR se observó una banda ancha en  $3465\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo hidroxilo y en  $1650\text{ cm}^{-1}$  se encontró la banda correspondiente a la elongación del doble enlace. Por otro lado, en el espectro de RMN-H se observaron dos señales: una en 4.94 y otra en 4.83 ppm, ambas multipletes, una para cada H vinílico. En 4.57 ppm, (*m*, 1H) aparece la señal característica del H anomérico del THP y en

<sup>17</sup> NORMANT, H., *Bull. Soc. Chim. France*, 2, 728, (1957)

4.07 ppm la del H alílico geminal al OH ( $t$ ,  $J= 6.02$  Hz, 1H). En el espectro de EM-IE se observaron los picos correspondientes al ión molecular, en 228, y el pico base en 85, característico de la fragmentación del THP.

#### 4.1.5- TRASPOSICIÓN DE CLAISEN [17]

Siguiendo el procedimiento descrito por Johnson<sup>18</sup>, el alcohol alílico [18] se transformó en el éster [17],  $\gamma,\delta$ -insaturado, haciéndolo reaccionar con ortoacetato de trietilo [25] y cantidades catalíticas de ácido propiónico [35], tal y como se mostró en la figura 15. Esta reacción es una versión de la trasposición de Claisen, por eso también es conocida como trasposición de Claisen-Johnson. De los dos isómeros posibles que pueden obtenerse, *E* y *Z*, en esta reacción de trasposición se obtiene mayoritariamente el *E* debido a la conformación que tiene que adoptar la cadena en el estado de transición para abatir el impedimento estérico tal y como se muestra en la figura 18:

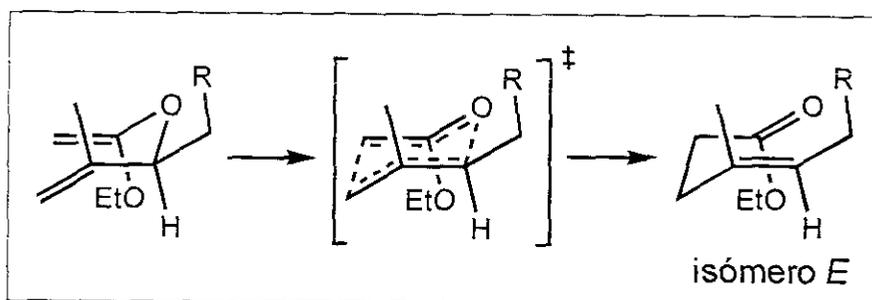


Fig. 18 : El sustituyente con la cadena R queda preferentemente en posición ecuatorial, definiendo la estereoquímica del producto

Después de purificación por columna se obtuvo el 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(*E*)-nonenoato de etilo [17] (Fig. 19) con un rendimiento del 85.8%.

<sup>18</sup> JOHNSON, W.S., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 741, (1970)

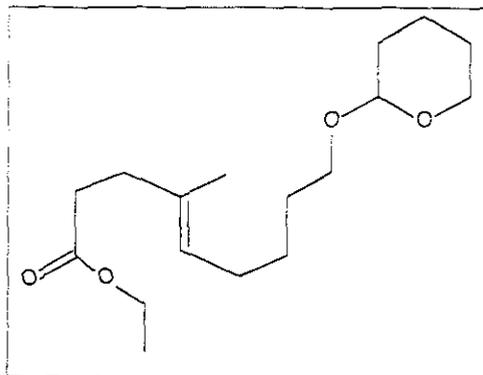


Fig.19: Éster [17]

En el espectro de IR se observó una banda en  $1737\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al carbonilo del éster metílico. En RMN-H se observó un triplete de cuartetos en 5.15 ppm correspondiente al protón vinílico que se acopla con el  $\text{CH}_2$  vecino ( $J=7.1\text{ Hz}$ ) y con el  $\text{CH}_3$  vinílico ( $J=1.24\text{ Hz}$ ), señal que se repitió en los demás compuestos que conservaron dicho protón. Se atribuyó este desplazamiento al correspondiente para el isómero *E* a partir de los datos encontrados en la literatura<sup>6</sup> de la molécula [41] (fig. 20), similar a [17] en lo que respecta a la isomería *E* del doble enlace, y cuyo protón vinílico destacado en negrita, aparece con un desplazamiento de 5.22 ppm:

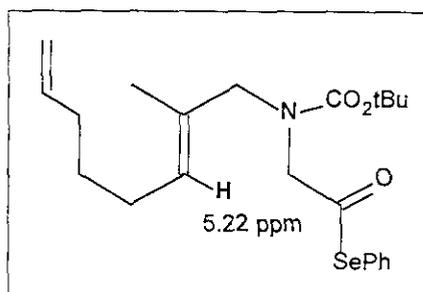


Fig.20: Compuesto [41]

En 4.5 ppm está el multiplete característico del protón anomérico del THP. El cuarteto en 4.12 ppm ( $J=7.14\text{ Hz}$ ) se atribuyó al  $\text{CH}_2$  del éster. En 1.58 ppm se observó un singulete que corresponde al metilo vinílico y en 1.25 ppm está el triplete ( $J=7.12\text{ Hz}$ ) del  $\text{CH}_3$  del éster.

El espectro de RMN- $\text{C}^{13}$  dio los siguientes resultados: en 173.44 ppm se observa la señal del carbono cuaternario (según el DEPT) que se asignó al carbonilo del éster. El metileno en 34 ppm se atribuyó al que se encuentra  $\alpha$  al carbonilo, el carbono anomérico del THP se observó en

98.8 ppm, y los carbonos del doble enlace se encuentran a 133.4 (cuaternario) y 125.25 ppm. El metilo vinílico se atribuyó a la señal observada en 15.8 ppm y la de 14.2 ppm al metilo del éster (el valor esperado es de 14.4ppm<sup>34</sup>).

También se realizó un experimento COSY que permitió definir con mayor claridad cuáles son los protones que se están acoplando, lo que facilita la asignación de algunas señales. Se observa un acoplamiento fuerte entre el cuarteto (5.15 ppm,  $J=7.24$  Hz) que aparece en 2 ppm y el protón vinílico ( $J=7.1$  Hz) lo que me permite asignar inequívocamente la señal de 2 ppm al metileno  $\alpha$  al carbono que sustenta el protón vinílico.

Por otro lado, se observa un fuerte acoplamiento en el multiplete de 2.3 ppm con él mismo, lo que indica que los dos metilenos que son el origen de esta señal se están acoplando. Esto estaría de acuerdo con la asignación de este multiplete al metileno  $\alpha$  al carbonilo del éster y a su metileno vecino, alílico a su vez.

Se aprecian muy claramente los dos acoplamientos del protón vinílico (5.15 ppm): con el metileno en 2 ppm ( $J=7.1$  Hz), lo que genera un triplete, y con el metilo vinílico ( $J=1.24$  Hz), lo que genera el triplete de cuartetos.

En el EM-IE se observaron los siguientes picos: el del ión molecular en 298 y el pico base en 85, característico de la fragmentación del THP.

Los espectros de este compuesto están incluidos en el capítulo *Espectros*.

#### **4.1.6- REDUCCIÓN SELECTIVA DEL ÉSTER A ALDEHIDO CON DIBAL**

De acuerdo con el esquema sintético propuesto en la ruta A había que reducir el éster [17] selectivamente a aldehído para poder realizar a continuación una reacción de Wittig, con el propósito de homologar la cadena. El DIBAL fue el reactivo de elección puesto que es el más usado para reducir selectivamente ésteres a aldehídos, controlando la estequiometría (se usa 1 equivalente) y la temperatura ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) evitando así una eventual reducción posterior del aldehído

hasta el alcohol. Se siguió el procedimiento descrito en la literatura<sup>19,20</sup>. Así pues se hizo reaccionar el éster [17] con DIBAL en las siguientes condiciones:

Eq de DIBAL (d <sup>6n</sup> 1M)	D <sup>nte</sup>	Reacción	Rendimiento teórico <sup>i</sup>
1.25	hexano	<b>F</b>	11.76
1.8	hexano	<b>G</b>	16.66
10.8	hexano	<b>H</b>	18.4
1.25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>I</b>	46.6

<sup>i</sup>: se refiere a la conversión a aldehído estimada calculada a partir del valor de las integrales en el espectro de resonancia: (Integral protón del aldehído/ Integral del protón anomérico del THP)•100

En las 4 reacciones se analizó el espectro de RMN-H de la mezcla de reacción para observar la relación de la señal del protón del aldehído [16] formado [4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-nonenal], y que se observa en 9.7 ppm con relación a otras señales como la de 4.5 ppm, característica del protón anomérico del THP y la de 4.1 ppm, cuarteto de 2 protones, correspondiente al metileno del éster. Este análisis sirvió para calcular el número de equivalentes que se iban a adicionar de DIBAL, con el propósito de obtener un grado de conversión adecuado. En las reacciones **F**, **G**, y **H** no se obtuvo un resultado satisfactorio por lo que se decidió cambiar el disolvente de la reacción de hexano a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**I**).

Finalmente, como todavía se detectó éster y el aldehído fue difícil de purificar, se consideró probar otra manera de reducir el grupo éster a aldehído ya que los resultados con DIBAL no fueron tan satisfactorios como se esperaba.

#### 4.1.7- REDUCCIÓN EXHAUSTIVA A ALCOHOL [42]

Se decidió cambiar la estrategia de reducción de [17] por la que se ilustra en la figura 21:

<sup>19</sup> SZANTAY, C., *et al.*, *J. Org. Chem.*, **31**, 1447, (1966)

<sup>20</sup> WUTS, P.G., *et al.*, *J. Org. Chem.*, **53**, (1988)

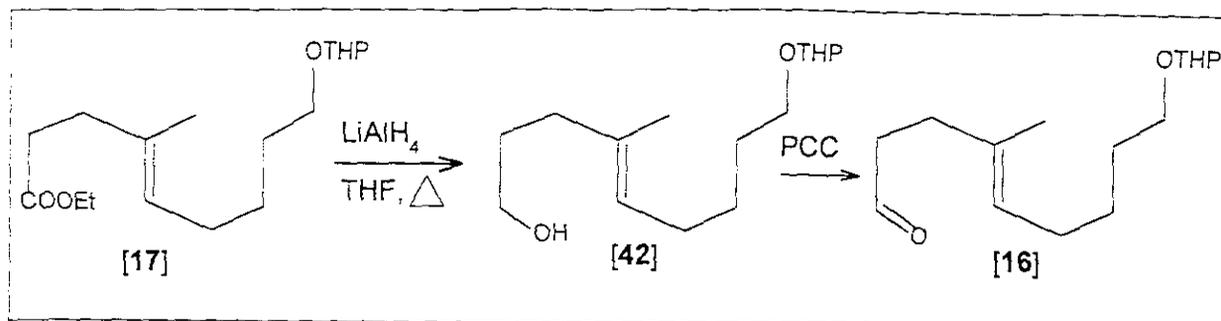


Fig. 21: Reducción exhaustiva de [17] y oxidación a [16] del alcohol resultante [42].

Se realizó la reducción exhaustiva del éster [17] al 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-non-4-(E)-en-1-ol [42] con LiAlH<sub>4</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la literatura<sup>21,22</sup>. Es una reacción que procedió sin problemas y se obtuvo el producto [42] con un 94-100% de rendimiento.

En el espectro de IR se observó una banda en 3410 cm<sup>-1</sup> correspondiente al grupo hidroxilo. En el espectro de RMN-H se observó la señal en 5.15 ppm, (*tc*, 1H) correspondiente al mismo protón vinílico que se encuentra también en el éster [17]. El multiplete en 4.5 ppm es la señal característica del protón anomérico del THP. En 3.6 ppm aparece un triplete (2H) que concuerda con la señal esperada para el metileno geminal al hidroxilo. En el EM-IE se observaron dos picos: el del ión molecular en 256 y el pico base en 85, que dan los compuestos que tienen el grupo protector THP.

#### 4.1.8- OBTENCIÓN DEL ALDEHIDO [16] PARA LA REACCIÓN DE WITTIG

A continuación se hizo reaccionar el alcohol [42] con PCC<sup>14</sup> para llegar al aldehido correspondiente. Se obtuvo el 4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-nonenal [16] con un 73% de rendimiento, siendo el rendimiento global de las dos etapas del 69%, por lo tanto se adoptó esta ruta para transformar [17] en [16], y se abandonó la primera propuesta con DIBAL.

<sup>21</sup> BRUCE MOFFET, R., *Organic Synthesis*, 4, 834, (1963)

<sup>22</sup> NYSTROM, R., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1197, (1947)

En el espectro de IR se observó una banda en  $1725\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al carbonilo. En el espectro de RMN-H se observó un triplete en 9.79 ppm que se asignó al protón del aldehído, el cual se acopla con el metileno vecino ( $J=1.78\text{ Hz}$ ). El triplete de cuartetos en 5.2 ppm, ( $J=7.22$  y  $1.28\text{ Hz}$ ) es la señal característica del protón vinílico. En 4.6 ppm está, como cabe esperarse, el multiplete del protón anomérico del THP. En 2.35 ppm, ( $J=6.85\text{ Hz}$ , 2H) se observa el triplete del metileno vecino al aldehído y en 1.59 ppm el singulete (3H) característico del metilo vinílico. En el EM-IE se observaron los siguientes picos: el del ión molecular en 254, y el pico base en 85, como se esperaba puesto que [16] tiene el grupo protector THP.

#### 4.1.9- SÍNTESIS DEL ÉTER DE ENOL [15] MEDIANTE LA REACCIÓN DE WITTIG

Se hizo reaccionar el aldehído [16] con metoximetilentrifenilfosforano [28], con el propósito de homologar la cadena, siendo el producto un éter de enol [15] que posteriormente pudiera ser convertido al éster metílico [36].

El iluro [28] se sintetizó a partir de la sal de fosfonio correspondiente [45] -que se formó con bromometilmetiléter [43] y trifenilfosfina [44]<sup>23</sup> (rendimiento del 65%)- y base, tal y como puede verse en la figura 22:

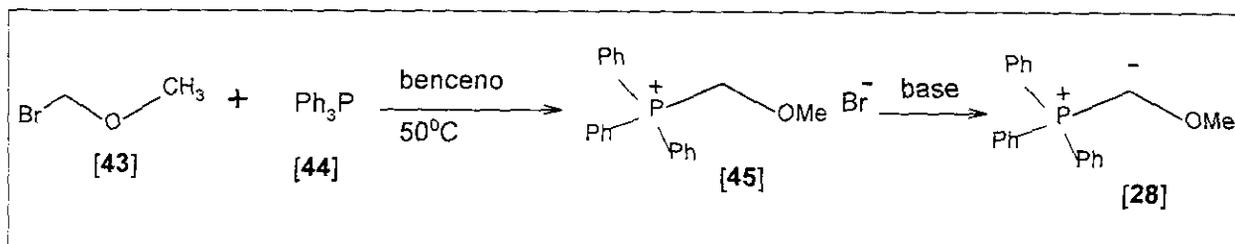


Fig. 22: Síntesis del metoximetilentrifenilfosforano [28]

No hay datos comparativos suficientes que definan el mejor método para generar [28]<sup>27</sup> por eso se hizo la reacción variando diferentes condiciones para optimizar el rendimiento, así pues, se

<sup>23</sup> WITTIG, G., SCHLOSSER, M., *Chem. Ber.*, 94, 1373, (1961)

modificó la base utilizada para formar el iluro. La reacción de [28] con el aldehído se realizó en todos los casos a a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Base	T de formación del iluro [28]	Rdmto [15]
PhLi <sup>24</sup>	TA	40%
t-BuOK <sup>25</sup>	0 <sup>o</sup> C	23.4%

El producto de la reacción fue una mezcla de isómeros *Z* y *E*: en el caso de la ruta sintética que se plantea en esta tesis este hecho no era trascendente puesto que la siguiente etapa consistía en una reacción de oxidación en la que iba a desaparecer esta isomería.

Se purificó el 5-metil-1-metoxi-10-(2-tetrahidropiranoxi)-1,5-(*E*)-decadieno [15] por cromatografía en columna y se caracterizó por espectroscopía: en el espectro de IR se observa una banda en  $1655\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al doble enlace. En el espectro de RMN-H se observaron 5 señales correspondientes a protones vinílicos: en 6.3 ppm, (*d*,  $J=12.68\text{ Hz}$ , 0.5H) y en 4.7 ppm, (*d*,  $J=12.68\text{ Hz}$ , 0.5H,) –ambas señales correspondientes al isómero *E*- y, en 5.85 ppm, (*dt*,  $J=6.22\text{ y }1.54\text{ Hz}$ , 0.5H) y en 4.3 ppm, (*dd*,  $J=13.36\text{ y }6.95\text{ Hz}$ , 0.5H) –ambas señales correspondientes al isómero *Z*. A partir de los valores de la integral se concluyó que se forma aproximadamente un 50% de cada isómero. La quinta señal se observó en 5.1 ppm (*tc*,  $J=7.14\text{ y }1.38\text{ Hz}$ , 1H) característica de protón vinílico que se venía repitiendo en la serie de compuestos. El multiplete en 4.5 ppm, (1H), es el correspondiente al protón anomérico del THP. En 3.57 y 3.49 ppm se observan dos singuletes, correspondientes a los 6 protones de los metilos de los metiléteres de enol *Z* y *E* y el singulete en 1.59 ppm se atribuyó a los 6 protones de los metilos vinílicos (del *Z* y del *E*). En el EM-IE se observaron los picos del ión molecular en 282, el pico base en 85, del grupo protector THP.

<sup>24</sup> JOHNSON, W., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 6653, (1983)

<sup>25</sup> NEWTON, R.F., *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 823, (1982)

#### 4.1.10-SÍNTESIS DEL ÉTER DE ENOL [15] MEDIANTE LA REACCIÓN DE WITTIG-HORNER

En la reacción de Wittig descrita tenemos, por un lado, un aldehído enolizable y, por otro, un iluro no estabilizado (con una carga negativa adyacente a un átomo de O –que lo convierte en una base más dura, por lo tanto con una naturaleza más ávida de protones que nucleofílica)<sup>26</sup> y que además se descompone a 25<sup>0</sup>C<sup>27</sup>, por lo que pareció conveniente probar la reacción de Wittig-Horner, una alternativa a la reacción de Wittig. La especie reactiva, el anión del óxido de metoximetil(difenil)fosfonio [29], está estabilizada por el grupo P(O) ya que el grupo fosforilo provoca de una deslocalización de la carga negativa<sup>28</sup>. Por otro lado, el compuesto [29] presenta menor impedimento estérico<sup>31</sup> que [28] y además es más nucleofílico<sup>29</sup> según se ha demostrado experimentalmente al reaccionar con cetonas inertes frente a [28]. Para hacer la reacción se siguió el protocolo descrito por Earnshaw<sup>26,30</sup>.

Así pues se hizo reaccionar el aldehído [16] con el carbanión [29], generado a partir de óxido de metoximetil(difenil)fosfonio [46] y LDA. El óxido de metoximetil(difenil)fosfonio [46] se prepara a partir del bromuro de metoximetil(trifenil)fosfonio [45] y NaOH<sup>26</sup>, con un rendimiento del 46%, como se ilustra en la figura 23.

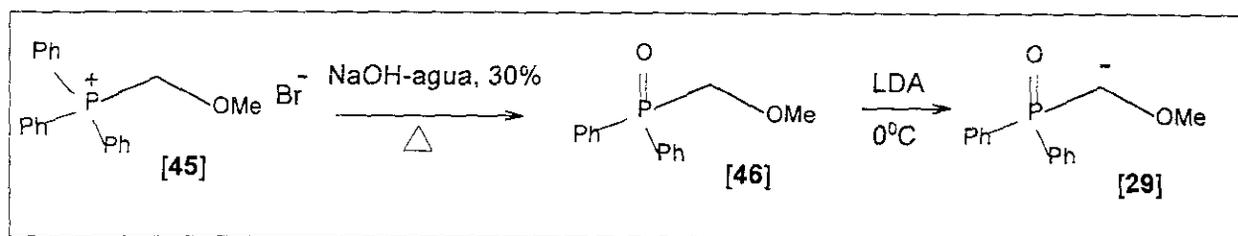


Fig. 23: Síntesis del óxido de metoximetil(difenil)fosfonio [46]

<sup>26</sup> EARNSHAW, C., et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3099, (1979)

<sup>27</sup> LEO A. PAQUETTE, *Enciclopedia of Organic Compounds*, Ed John-Wiley, p. 3363 (1995)

<sup>28</sup> WADSWORTH, Jr., *Organic Reactions*, 25, 73, (1977)

<sup>29</sup> WADSWORTH, Jr., *Organic Reactions*, 25, 124, (1977)

<sup>30</sup> NEMOTO et al., *J. Org. Chem.*, 51, 5311, (1986)

Se caracterizó el óxido de metoximetil(difenil)fosfonio [46] por RMN-H: se observaron dos multipletes en la región de los protones aromáticos, 10H (Ph<sub>2</sub>PO). En 4.2 ppm se aprecia el doblete (2H) del metileno y en 3.4 ppm el singulete (3H) del metilo. El espectro es consistente con el que se describe en la literatura para este compuesto<sup>26</sup>.

En la mayoría de los casos la formación del alqueno no ocurre espontáneamente en la reacción de Wittig-Horner por ello debe completarse la reacción tratando el aducto generado [47] con NaH<sup>31</sup> (ver Fig. 24).

El rendimiento de esta etapa para el 5-metil-1-metoxi-10-(2-tetrahidropiranoxi)-1,5-(E)-decadieno [15] fue del 54%, superior al de la reacción de Wittig, por lo que se adoptó esta reacción en la secuencia de síntesis. Se caracterizó el producto por espectroscopía, coincidiendo los resultados con los que ya se tenían para [15].

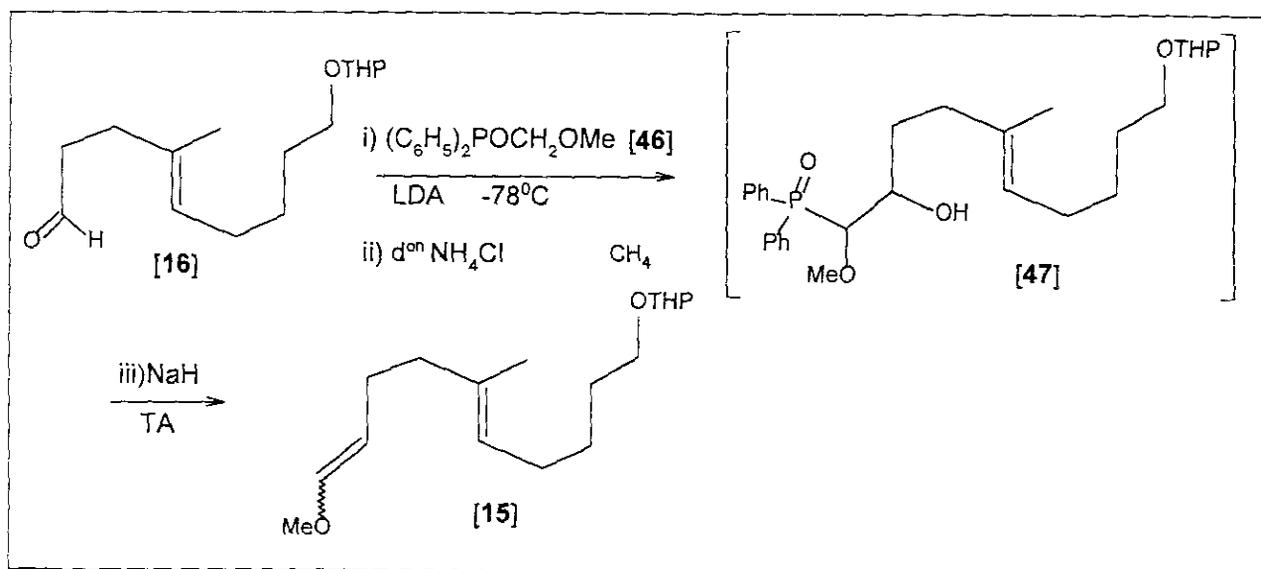


Fig. 24: Formación del [15] mediante la reacción de Wittig-Horner.

<sup>31</sup> LEO A. PAQUETTE, *Enciclopedia of Organic Compounds*, Ed John-Wiley, p. 3360 (1995)

#### 4.1.11- OBTENCIÓN DEL ÉSTER METÍLICO [36]

Se continuó con la oxidación del éter de enol [15] al éster metílico correspondiente, [36], usando PCC como reactivo<sup>14</sup>.

Se obtuvo el 5-metil-10-(2-tetrahidropiranoxi)-5-(E)-decenoato de metilo [36] con un 52% de rendimiento. Se caracterizó espectroscópicamente: en el espectro de IR apareció una banda en  $1740\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al carbonilo del éster metílico. En el espectro de RMN-H se observó en 5.1 ppm el triplete de cuartetos ( $J=7.14$  y  $1.3$  Hz) correspondiente al protón vinílico así como el multiplete en 4.57 ppm del protón anomérico del THP. En 3.6 ppm aprecia un singulete que se asignó al metilo del éster. En 2.3 ppm se observó el triplete ( $J=7.47$  Hz) correspondiente al metileno  $\alpha$  al carbonilo del éster. En 1.57 ppm está el singulete correspondiente al metilo vinílico. En el EM-IE se observó el pico del ión molecular en 298 y el pico base en 85, del grupo protector THP.

#### 4.1.12- DESPROTECCIÓN DEL THP [14]

Las siguientes etapas consistieron en la desprotección del hidroxilo protegido con THP para poderlo oxidar a aldehído (y así poder homologar la cadena en un posterior trabajo como se muestra en el capítulo *Perspectivas*), y en la hidrólisis del éster metílico para transformarlo en el ácido correspondiente.

Para la desprotección del hidroxilo se escogió un método que utiliza p-toluensulfonato de piridinio<sup>32</sup> (PPTS, Fig 25), por considerarse éste un agente suave:

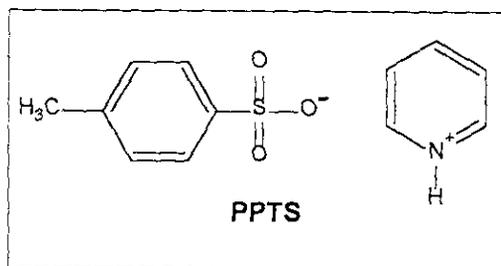


Fig 25: p-toluensulfonato de piridinio

<sup>32</sup> MIYASHITA, N., et al., *J. Org. Chem.*, **42**, 3772, (1977)

Se hizo reaccionar el compuesto [36] con PPTS, se determinó el fin de la reacción por placa y sólo se observó un único producto que presentó una espectroscopía consistente con el 10-hidroxi-5-metil-5-(E)-decenoato de metilo [14]. El rendimiento fue de  $\approx 100\%$ .

En el espectro de IR se observó una banda en  $3382\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al hidroxilo y en  $1739\text{ cm}^{-1}$  se aprecia la señal del carbonilo del éster. En el espectro de RMN-H se observó una señal en 5.12 ppm, característica del protón vinílico. El triplete en 2.26 ppm, ( $J=7.5\text{ Hz}$ ) se asignó al metileno  $\alpha$  al carbonilo. En 3.66 ppm (3H) se aprecia el singulete característico del metilo del éster. En el EM-IE se observó el pico del del ión molecular en 214, y el pico base en 95 (fragmento  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}$ , fig. 26).

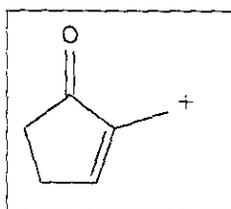


Fig. 26: Fragmento que se atribuyó al pico base de [14] con PM 95,  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}$ .

#### 4.1.13- HIDRÓLISIS DEL ÉSTER METÍLICO PARA GENERAL EL ÁCIDO [37]

La hidrólisis del éster metílico [14] se realizó con LiOH. Se hizo reaccionar [14] con una disolución 0.15N de LiOH en THF- $\text{H}_2\text{O}$ <sup>33</sup>. Se obtuvo un único producto que se atribuyó por análisis espectroscópico al ácido 10-hidroxi-5-metil-5-(E)-decenóico [37]. El rendimiento de la reacción fue de  $\approx 100\%$ .

Los resultados de los análisis espectroscópicos fueron los siguientes: en el espectro de IR se observó una banda ancha en  $3394\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a los dos hidroxilos presentes en la molécula, el del alcohol y el del ácido. En  $1709.34\text{ cm}^{-1}$  se aprecia la señal del  $\text{C}=\text{O}$ . En el espectro de RMN-H se observó la señal esperada para el protón vinílico en 5.1 ppm, (*tc*,  $J=6.58$  y 1.28 Hz). En 3.68 ppm se aprecia un triplete ( $J=6.4\text{ Hz}$ ) correspondiente a los dos protones

<sup>33</sup> DAYAL, B., *et al.*, *Steroids*, 55, 233, (1990)

geminales a la función hidroxílica. El triplete en 2.3 ppm ( $J=7.39$  Hz) se atribuyó a los dos protones  $\alpha$  al ácido. En 1.58 ppm se aprecia el singulete del metilo vinílico. No se observó intercambio con  $D_2O$ . En el EM-IE se observó el pico del del ión molecular en 200, y el pico base en 95 ( $C_6H_7O$ ).

#### **4.1.14- OXIDACIÓN DEL GRUPO FUNCIONAL HIDROXILO DE [37] AL ALDEHIDO [9].**

Se hizo reaccionar el compuesto [37] con PCC para oxidar la función hidroxílica presente en la estructura y obtener así el ácido **5-metil-10-oxo-5-(E)-decenoico** [9], molécula objetivo de esta tesis, por el método usual<sup>14</sup>.

Después de tratar la mezcla de reacción se recupera muy poco producto, sin embargo por placa se había visto un avance muy satisfactorio de la oxidación: había aparecido un producto mayoritario, [9], y muy pocos productos secundarios. Pareciera que el aldehído es inestable y probablemente se descompuso al realizar la cromatografía en columna con gel de sílice.

El análisis espectroscópico de [9] mostró los siguientes resultados: en el espectro de IR se observó una banda ancha en  $3398\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al hidroxilo del ácido y dos bandas en la zona de los carbonilos, una en  $1726\text{ cm}^{-1}$  del carbonilo del aldehído y otra en  $1711\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al  $C=O$  del ácido. En el espectro de RMN-H se observó un triplete en 9.76 ppm, ( $J= 1.65$  Hz), del protón del aldehído. En 5.11 ppm se aprecia la señal característica del protón vinílico. El triplete de dobletes en 2.44 ppm ( $J=7.41$  y  $1.65$  Hz) se atribuyó al metileno en  $\alpha$  al aldehído, que se acopla con el  $CH_2$  adyacente y con el protón del aldehído. En 2.32 ppm está el triplete ( $J= 7.68$  Hz) correspondiente al metileno en  $\alpha$  al carbonilo del ácido. En el EM-IE se observó el pico del ión molecular en 198, y el pico base en 57. Los espectros de este compuesto están incluidos en el capítulo *Espectros*.

## 4.2- RUTA B

Como se mencionó en el capítulo de *Antecedentes*, y con el fin de acortar el número de etapas de la ruta sintética y aumentar el rendimiento de la misma, se propuso estudiar la **Ruta B** (Fig. 27) para la síntesis de [9], que implica una reacción de carbonatación y parte del alcohol [42], compuesto intermediario de la **Ruta A**, y que se genera a partir del éster [17].

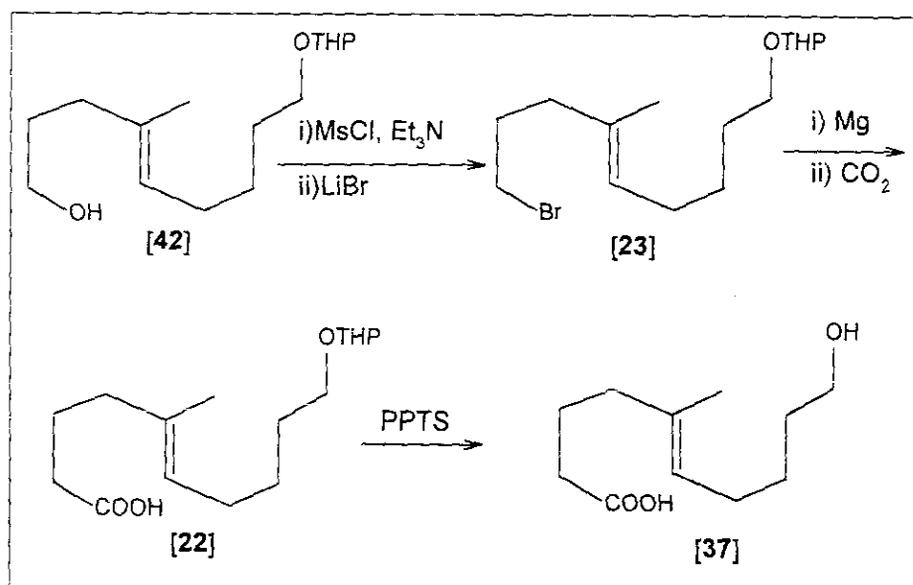


Fig. 27: Ruta B, donde se muestra la reacción de carbonatación

### 4.2.1- MESILACIÓN Y CARBONATACIÓN DE [42]

Se propuso bromar el alcohol [42], pasando por el mesilato, para después transformar el bromuro [23] en un reactivo de Grignard que al reaccionar con  $\text{CO}_2$  proporcionaría el ácido carboxílico [22], que puede ser convertido fácilmente en [37], tal y como se muestra en la figura 23.

Una vez concluidas las reacciones de mesilación y bromación se obtuvo [23] con un rendimiento del 50.4%. Se caracterizó el 1-bromo-4-metil-9-(2-tetrahidropiranoxi)-4-(E)-noneno [23] por las siguientes técnicas espectroscópicas: En el espectro de RMN-H se observa en 5.1 ppm el triplete de cuartetos ( $J=7.14, 1.38$  Hz) característico del protón vinílico. También se distingue la señal del protón que está sobre el carbono anomérico en 4.57 ppm. En 3.37 ppm

se observa un triplete que se asignó al metileno en  $\alpha$  al bromuro. El desplazamiento hallado en las tablas<sup>34</sup> para este metileno es de 3.35 ppm. En EM-IE se observó  $M^+$  en 319 y otra señal de intensidad ligeramente inferior en  $M^++2$ , característica de los compuestos bromados.

A continuación se intentó generar el derivado de Grignard del bromuro [23] pero no se consiguió aislar el producto [22] después de haber añadido  $CO_2$  (en forma de hielo seco) a la mezcla de reacción, según el procedimiento descrito<sup>35,36</sup>. Probablemente la reacción no tuvo éxito porque no se consiguió sintetizar el reactivo de Grignard: siempre quedó Mg sin reaccionar. Aunque los bromuros primarios son los más favorecidos para este tipo de reacciones tal vez [23] tenga una cadena muy larga que se acomode en el espacio de forma que ofrezca impedimento estérico y haga a este bromuro poco reactivo. Se intentó activar el Mg con  $I_2$  y también siguiendo el método de acarreamiento<sup>37</sup>, que emplea 1,2-dibromoetano (1,2-DBE) – indicado para bromuros poco reactivos. En ambos casos el resultado fue negativo.

---

<sup>34</sup> PRETSCH et al., *Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos*, Ed. Springer-Verlag Ibérica (1998), traducción de la 3ª edición alemana

<sup>35</sup> GILMAN, H., et al., *Organic Synthesis*, I, 361

<sup>36</sup> PUNTAMBEKER, S.V., et al., *Organic Synthesis*, I, 524

<sup>37</sup> PEARSON, D.E., et al., *J. Org. Chem.*, 24, (1959)

## 4.3- RUTA C

Paralelamente se propuso otra ruta muy atractiva para homologar en un carbono el éster [17], que suponía menos etapas y que permitiría pasar del éster [17] al ácido [22]<sup>38,39</sup> en dos pasos: uno que consiste en la formación de la  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona [24] y otro que consiste en una serie de reacciones que se hacen sobre [24] en un solo matraz. A este camino se lo denominó *Ruta C* y es el que se muestra en la figura 28.

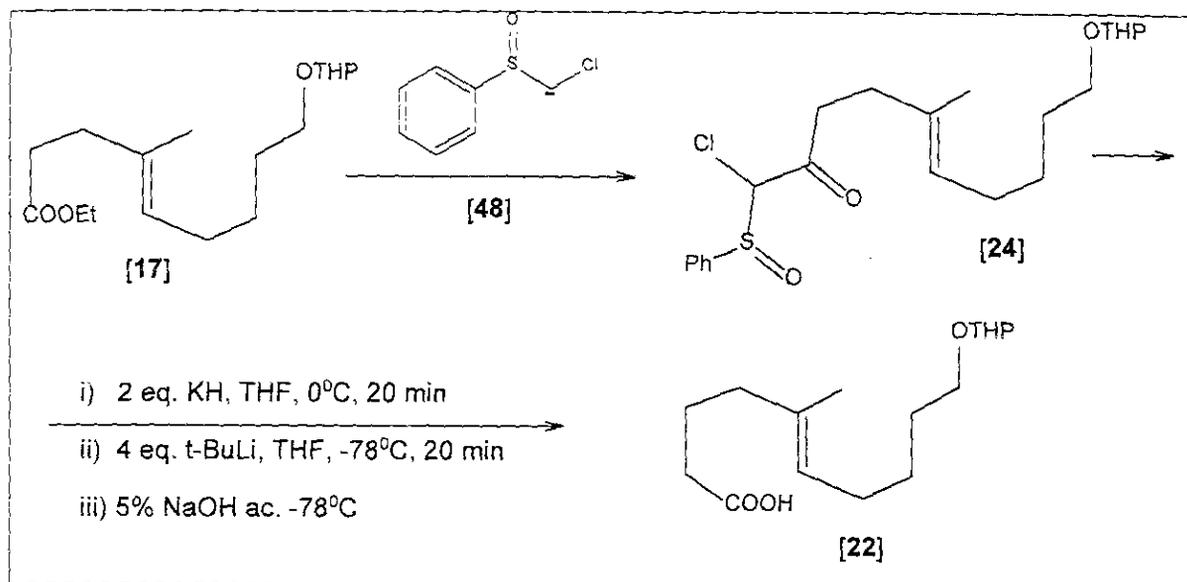


Fig. 28: *Ruta C*, pasando por la  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona<sup>38</sup>

4.3.1-RUTA DE LA  $\alpha$ -CLORO- $\alpha$ -SULFINIL CETONA [24]

El clorometilfenil sulfóxido [31] se sintetiza a partir de metilfenil sulfóxido [49] y cloruro de tosilo (TsCl)<sup>40</sup>, y el anión [48] se forma a partir de [31] y LDA, como se esquematiza en la figura 29.

<sup>38</sup> SATOH, T., *et al.*, *Tetrahedron*, **53**, 7843, (1997)

<sup>39</sup> SATOH, T., *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 133, (1994)

<sup>40</sup> HOJO, M., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4496, (1968)

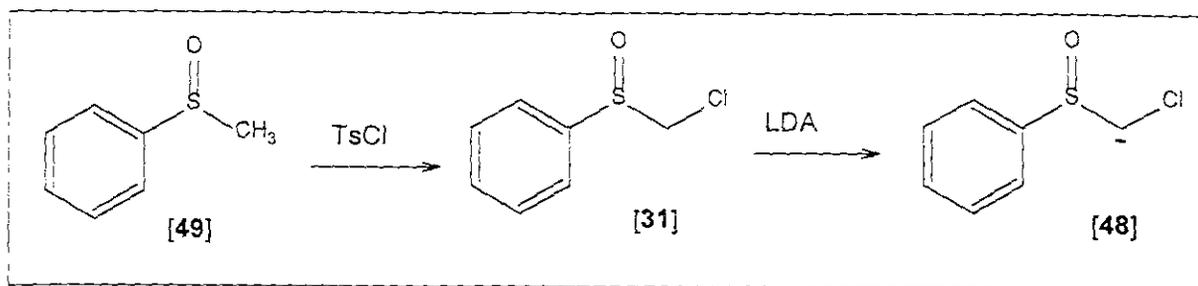


Fig. 29: Formación del anión del clorometilfenil sulfóxido.

Se caracterizó el clorometilfenil sulfóxido por RMN-H y el espectro resultó consistente con el descrito en la literatura para este compuesto<sup>40</sup>.

Se hizo reaccionar [48] con el éster [17] para dar la 1-cloro-1-(fenilsulfinil)-5-metil-10-(2-tetrahidropiranoxi)-dec-5-(E)-en-2-ona<sup>41</sup> [24] como una mezcla de dos diastereómeros, que se caracterizó por espectroscopía. El rendimiento fue del 25%.

El análisis espectroscópico de [24] mostró lo siguiente: en el espectro de RMN-H se observó un multiplete en 7.5-7.78 ppm, de los H del anillo bencénico, en 5.02 ppm y en 5.00 ppm se observan dos singuletes correspondientes a los protones geminales al Cl, que tienen en  $\alpha$  un grupo sulfóxido y en  $\alpha'$  un carbonilo (aparecen dos señales porque hay dos diastereómeros); en 5.11 ppm aparece la señal correspondiente al H vinílico y en 4.57 ppm, la señal característica del H anomérico del THP.

Los  $\alpha$ -clorosulfóxidos [24] dan carbenoides [51] por tratamiento con *t*-BuLi vía una reacción de intercambio de ligante del grupo sulfinilo, como se muestra en la figura 30.

Así pues, se hizo reaccionar [24] con NaH para formar el enolato y luego con *t*-BuLi para generar el carbenoide [51]. Luego se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de NaOH para generar el ácido carboxílico [22]. El crudo de reacción resultó ser una mezcla de productos cuyo análisis cromatográfico determinó que [22] no se formó.

<sup>41</sup> SATOH, T., *et al.*, *Tetrahedron*, 51, 703, (1995)

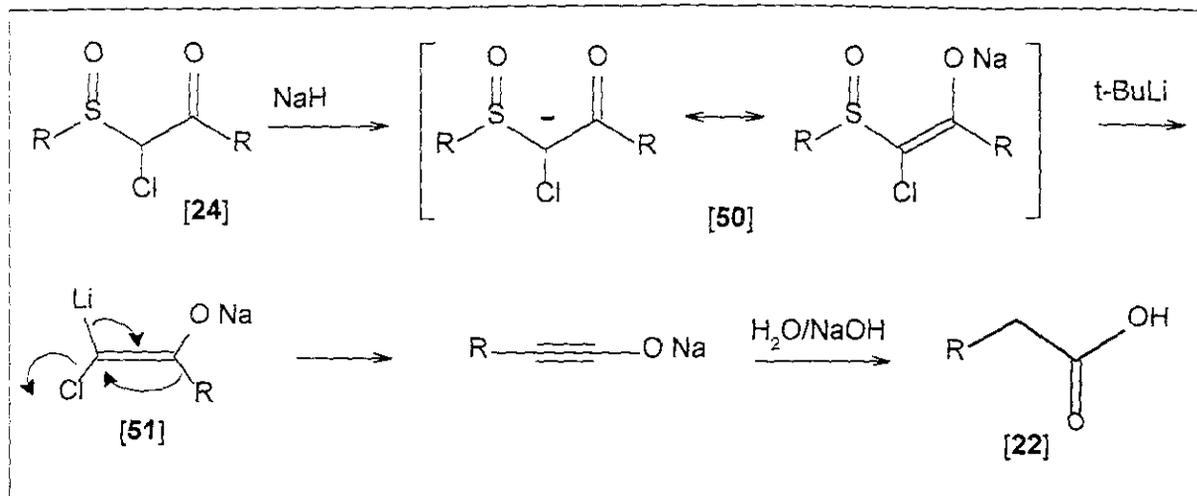
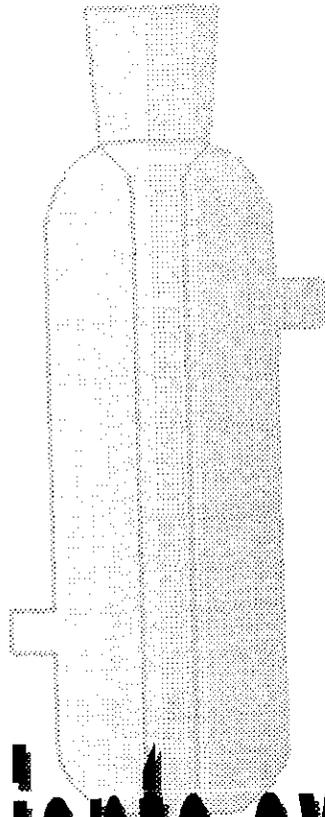
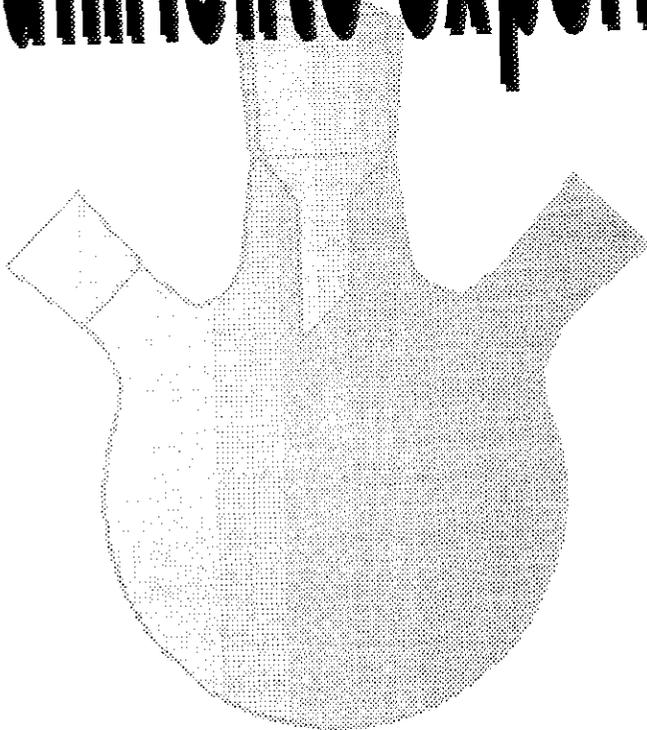


Fig. 30: Generación del carbenoide [51] y formación del producto final [22].



# Procedimiento experimental 5



## **PROCEDIMIENTOS**

## **EXPERIMENTALES**

### **GENERALES**

Para la purificación de los reactivos y disolventes se siguieron las técnicas descritas en la literatura: tal y como se especificaba en la referencia correspondiente a cada reacción, o según las técnicas descritas en el libro Purification of laboratory chemicals, Douglas Perrin, Ed. Oxford-Pergamon (1980).

Los reactivos líquidos se destilaron para su purificación a presión atmosférica o a presión reducida (con bomba de alto vacío), según el caso. Los reactivos sólidos que necesitaban estar anhidros se secaron con el aparato de Abder-Halden o calentandolos a presión reducida.

Cuando se requirió, los productos de reacción líquidos se secaron con benceno anhidro con la ayuda de una trampa Dean-Stark.

Para secar el THF se reflujo sobre  $\text{CaH}_2$  y posteriormente sobre Na/benzofenona hasta proporcionar el color azul intenso característico. El éter etílico se secó de la misma manera cuando fue necesario.

Las aminas se secaron reflujiéndolas sobre KOH. En el caso de la diisopropilamina usada en la preparación de LDA, además se destiló de Na.

El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se secó reflujiéndolo sobre  $\text{CaH}_2$ .

El benceno se reflujo sobre  $\text{CaH}_2$ .

La acetona se dejó durante la noche sobre malla molecular y se destiló.

El n-BuLi, el t-BuLi y el PhLi se valoraron con ácido difenilacético en THF y atm de Ar.

El gel de sílice utilizado para cromatografía en columna es del tipo 230-400.

$-78^\circ\text{C}$  es la temperatura a la que se encuentra un baño de hielo seco y acetona.  $-65^\circ\text{C}$  es la temperatura a la que se encuentra un baño de hielo seco y isopropil éter.

Cuando se menciona “al vacío” se hace referencia al rotavapor.

Los aparatos utilizados para la obtención de los diferentes espectros son los siguientes:

**IR:** Nicolet 55-XFT y Pekin-Elmer 283 B

**RMN-H y RMN-C:** Varian Gemini (200MHz), Varian Unity (300 MHz) y Jeol Eclipse (300MHz). Se usó TMS como estándar interno de referencia. Las unidades son  $\delta$  (ppm).

**EM-IE:** Hewlet Packard 5895 B

# Procedimiento experimental 5

## 5.1- SÍNTESIS DEL 5-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-1-PENTANOL [20]

A una solución de 18 g (173 mmol) de 1,5-pentanodiol [21] y 1.71 g (9 mmol, 0.05 eq) de ácido p-toluensulfónico (PTSA) en 16.6 ml de THF anhidro se añadieron gota a gota, con ayuda de un dosificador, 15.7 ml (173 mmol, 1 eq) de dihidropirano (DHP) recién destilado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3.5 h y luego se eliminó el THF y la mayor parte del DHP en el rotavapor. Se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice. Se eluyó con una mezcla 4:1 hexano-acetato de etilo hasta que bajó el diol y luego se aumentó la polaridad a 1:1 hexano-acetato de etilo obteniéndose 13 g (40% rdmt) del producto monoprotegido [20].

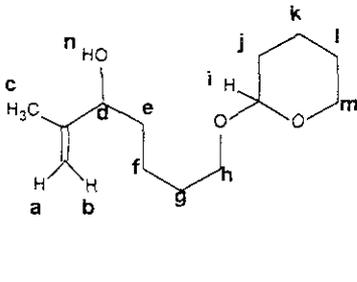
<p><b>C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>; PM=188 g/mol</b></p> <p><b>IR (pel., CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 3410 (OH); 1200, 1136, 1121, 1075 y 1029 (C-O-C, cetal)</p> <p><b>RMN-H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm):</b> 4.57, <i>m</i>, 1H, <b>a</b>; 3.69, <i>t</i> (<i>J</i>=6.28 Hz), 2H, <b>j</b>; entre 3.3-4, <i>m</i>, 4H, <b>e f</b>; entre 1-2, <i>m</i>, 12H, <b>b c d g h i</b>.</p> <p><b>EM-IE:</b> 187 M<sup>+</sup>-1 (1%); 85, pb (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O)</p>	<p style="text-align: center;"><b>[20]</b></p>
--	--

## 5.2- SÍNTESIS DEL 5-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-PENTANAL [19]

A una suspensión de 13.4 g (62.23 mmol, 2 eq) de clorocromato de piridinio (PCC) en 81.9 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se añadieron 5.85 g (31.11 mmol) del alcohol [20] disueltos en 7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Se conectó el matraz a un refrigerante y se dejó a reflujo por 2h, con agitación. A continuación se percoló el crudo de reacción con una mezcla 9:1 hexano-acetato de etilo, para eliminar el residuo marrón formado (productos de reducción del agente oxidante).



La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con éter, los extractos orgánicos combinados se secaron con  $MgSO_4$  y se concentraron en el rotavapor para proporcionar un aceite que fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (95% hexano-5% acetona) para dar 420 mg (51.1% rdmtto) del alcohol alílico [18].

<p><b><math>C_{13}H_{24}O_3</math>; PM=228 g/mol</b></p> <p><b>IR (pel., <math>CHCl_3</math>, <math>cm^{-1}</math>):</b> 3465 (-OH); 1650 (C=C, st); 1135, 1119, 1075 y 1031 (C-O-C, cetal)</p> <p><b>RMN-H (200 MHz, <math>CDCl_3</math>, <math>\delta</math> en ppm):</b> 4.94, <i>m</i>, 1H, <b>b</b>; 4.83, <i>m</i>, 1H, <b>a</b>; 4.57, <i>m</i>, 1H, <b>i</b>; 4.07, <i>t</i> (<math>J= 6.02</math> Hz), 1H, <b>d</b>; entre 3.3-4, <i>m</i>, 4H, <b>m h</b>; 1.72, <i>s</i>, 3H,<b>c</b>; entre 1-2, <i>m</i>, 12H, <b>j k l g f e</b>.</p> <p><b>EM-IE:</b> 228 <math>M^+</math> (1%); 85, pb (<math>C_3H_9O</math>)</p>	 <p style="text-align: center;"><b>[18]</b></p>
---	---

#### 5.4- SÍNTESIS DEL 4-METIL-9-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-4-(E)-NONENOATO DE ETILO [17]

Se colocaron 420 mg (1.8 mmol, 10 eq) del alcohol alílico [18] (previamente secado con benceno anhidro) en un matraz conectado a una trampa Dean-Stark y a un refrigerante y se asicionaron 3.3 ml (18 mmol) de ortoacetato de trietilo [25] y 8  $\mu$ l (0.1188 mmol, 0.066 eq) de ácido propiónico [35], ambos recién destilados. Se puso la mezcla a reflujo con agitación hasta que destilaron unos 0.21 ml de EtOH. A continuación se retiró la trampa Dean-Stark y se mantuvo el reflujo siguiendo la reacción por placa hasta que no se observó más materia prima. Posteriormente se destilaron unos 2 ml de ortoacetato de trietilo [25] y se procedió a cromatografiar por columna (97% hexano-3% acetato de etilo) el residuo obtenido, obteniéndose 460.23 mg (85.8% rdmtto) del éster [17].

Los espectros de este compuesto se muestran en el capítulo *Espectros*.

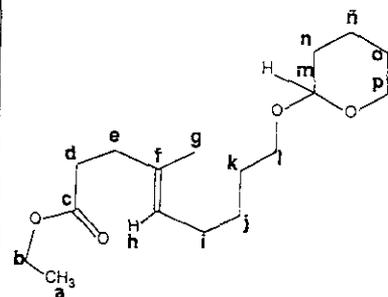
$C_{17}H_{30}O_4$ ; PM=298 g/mol

IR (pel.,  $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ): 1737 (C=O); 1200, 1140, 1120, 1073 y 1033 (C-O-C, cetal)

RMN-H (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 5.15, *tc* ( $J=7.1$ , 1.24 Hz), **h**; 4.5, *m*, **m**; 4.11, *c* ( $J=7.14$  Hz) **b**; entre 3.3-4, *m*, 4H, **p l**; 2.3, *m*, 4H, **d e**; 2, *c* ( $J=7.24$  Hz), 2H, **i**; 1.6, *s*, 3H, **g**; 1.24, *t* ( $J=7.12$  Hz), 3H, **a**; entre 1-2, *m*, 10H, **j k n ñ o**.

RMN-C (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 173.44, *s*, **c**; 133.4 (*s*) y 125.25 (*d*), **f y h** respectivamente; 98.8, *d*, **m**; 67.48, 62.25 y 60.17, todas *t*, **b l p** (indistinguibles); 34, *t*, **d**; 33, 30, 29, 27, 26, 25, 19, todas *t*, **e i j k n ñ o** (indistinguibles); 15.8, *c*, **g**; 14.2, *c*, **a**.

EM-IE: 298  $M^+$  (1%); 85, pb ( $C_5H_9O$ )



[17]

### 5.5- SÍNTESIS DEL 4-METIL-9-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-4-(E)-NONENAL [16] CON DIBAL.

La reacción de reducción del éster [17] a aldehído con DIBAL se realizó bajo diferentes condiciones (F G H e I), como se menciona en el apartado 4.1.6 del capítulo *Resultados y discusión*. Se modificó el número de equivalentes de DIBAL, o el disolvente (hexano o  $CH_2Cl_2$ ). A continuación se va a describir únicamente la reacción I. En las reacciones F G y H se siguió una metodología similar.

Se colocaron 50 mg (0.16 mmol) del éster [17] (previamente secado con benceno anhidro) disueltos en 1 ml de  $CH_2Cl_2$  seco en un matraz de 2 bocas, bajo atmósfera de Ar y a  $-78^{\circ}C$ . A continuación se añadieron gota a gota 0.2 ml (0.2mmol) de una disolución 1M de DIBAL en  $CH_2Cl_2$ . Se mantuvo la agitación por 2 h a la misma temperatura y se detuvo la reacción añadiendo 1ml de  $d^{6n}$  sat. ac. de  $NH_4Cl$ . Se extrajo 3 veces con éter, los extractos orgánicos

combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron en el rotavapor para proporcionar un aceite que fue enviado a RMN-H 200 MHz. Los resultados espectroscópicos se discutieron en el capítulo de *Resultados y discusión*.

### 5.6- SÍNTESIS DEL 4-METIL-9-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-NON-4-(E)-EN-1-OL [42]

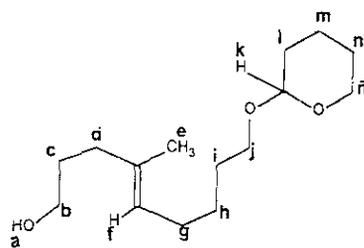
Se añadieron gota a gota 500 mg (1.6 mmol) del éster [17] disueltos en 2 ml de THF anhidro, a una suspensión de 30 mg ( $8 \cdot 10^{-4}$  mol, 0.5 eq) de  $\text{LiAlH}_4$  y 2 ml de THF contenidos en un matraz de dos bocas conectado a un refrigerante. La mezcla se llevó a reflujo y se siguió por CCD. Fue necesario añadir una punta de espátula de  $\text{LiAlH}_4$  para completar la conversión del éster. Se detuvo la reacción añadiéndole primeramente 5 ml de AcOEt y a continuación unos ml de una  $d^{6n}$  ac. sat. de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hasta obtener una suspensión lechosa. Posteriormente se realizaron tres extracciones con AcOEt y los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite que fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (85% hexano-15% acetato de etilo). Se obtuvieron 385 mg (94% rdmtto) del alcohol [42].

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ ; PM=256 g/mol

IR (pel.,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 (-OH); 1201, 1137, 1120, 1072 y 1031 (C-O-C, cetal)

RMN-H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm): 5.15, *tc* ( $J=7.18$ , 1.32 Hz), *f*; 4.5, *m*, *k*; entre 3.3-4, *m*, 4H, *n̄ j*; 3.6, *t*, ( $J=6.5$  Hz), 2H, *b*; 2.04, *m*, 4H, *d g*; entre 1-2, *m*, 12H, *c h i l m n*; 1.61, *s*, 3H, *e*.

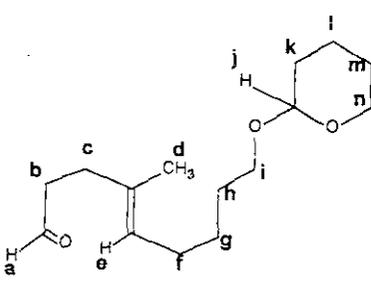
EM-IE: 256  $\text{M}^+$  (4%); 85 pb ( $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ )



[42]

### 5.7- SÍNTESIS DEL 4-METIL-9-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-4-(E)-NONENAL [16]

A una suspensión de 914 mg (4.2 mmol, 2 eq) de PCC en 11.35 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se le añadieron 543 mg (2.12 mmol) del alcohol [42] disueltos en 5.7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se conectó el matraz a un refrigerante y se dejó a reflujo 30 min con agitación. A continuación se percoló la mezcla de reacción para eliminar el residuo marrón formado (producto de reducción del agente oxidante) usando como eluyente una mezcla 9:1 hexano-acetato de etilo. Se obtuvieron 391 mg (73% rdmt) del aldehído [16].

<p><b>C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>; PM=254 g/mol</b></p> <p><b>IR (pel., CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 1725 (C=O); 1201, 1136, 1120, 1075 y 1032 (C-O-C, cetal)</p> <p><b>RMN-H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm):</b> 9.79, <i>t</i> (J=1.78 Hz), 1H, a; 5.2, <i>tc</i> (J=7.22 y 1.28 Hz), 1H, e; 4.6, <i>m</i>, 1H, j; entre 3.3-4, <i>m</i>, 4H, n i; 2.56, <i>t</i> (J=6.5 Hz), 2H, b; 2.35, <i>t</i> (J=6.85 Hz), 2H, c; 2.05, <i>c</i> (J=7.04 Hz), 2H, f; 1.59, <i>s</i>, 3H, d; entre 1-2, <i>m</i>, 10H, g h k l m.</p> <p><b>EM-IE:</b> 254 M<sup>+</sup> (2%); 85, pb (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O)</p>	 <p style="text-align: center;">[16]</p>
--	---

### 5.8- SÍNTESIS DEL 5-METIL-1-METOXI-10-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-1,5-(E)-DECADIENO [15] MEDIANTE LA REACCIÓN DE WITTIG.

#### ➤ Síntesis del bromuro de metoximetil(trifenil)fosfonio [45]

Se colocaron 2.6 g (9.88 mmol, 1 eq) de trifetilfosfina [44], 0.85 ml (10.4 mmol) de bromometilmetiléter [43] y 6.25 ml de benceno anhidro en un matraz conectado a un refrigerante de aire. Se mantuvo el matraz en un baño de agua a 50<sup>0</sup>C durante 2 h. Transcurrido

ese tiempo se retiró el benceno con la bomba de alto vacío y se recrystalizó el sólido obtenido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  para dar 2.6 g (65% rdmt) de bromuro de metoximetil(trifenil)fosfonio [45].

### ➤ Síntesis del éter de enol [15]

El fosforano se generó de dos maneras diferentes: en un caso se utilizó n-BuLi como base (**Método A**) y en otro t-BuOK (**Método B**).

#### Método A

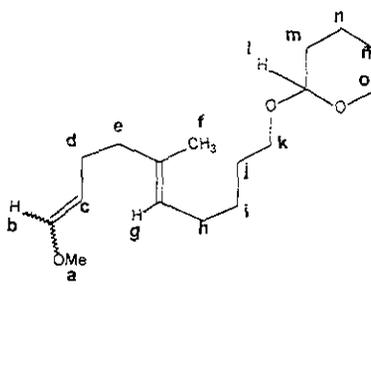
Se preparó una suspensión de 335 mg ( $8.65 \cdot 10^{-4}$  mol) de bromuro de metoximetil(trifenil)fosfonio [45] en 1.6 ml de THF anhidro en un matraz Schlenk, bajo atmósfera de Ar y, agitando, se añadieron gota a gota 0.78 ml ( $8.65 \cdot 10^{-4}$  mol, 1 eq) de una d<sup>ón</sup> 1.10 M de PhLi para formar el iluro [28]. Se dejó reaccionar por 30 min a temperatura ambiente, y se observó la aparición de color rojo intenso. A continuación se enfrió la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  y se añadieron gota a gota 200 mg ( $7.87 \cdot 10^{-4}$  mol, 0.9 eq) del aldehído [16] (previamente secados con benceno anhidro) disueltos en 1 ml de THF. La reacción se mantuvo por 30 min a la misma temperatura y luego 1.5 h a temperatura ambiente.

A continuación se interrumpió la reacción con 2 ml de una d<sup>ón</sup> acuosa de NaCl y se realizaron 3 extracciones con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron en el rotavapor para proporcionar un aceite que fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (97.5% hexano-2.5% acetato de etilo) para proporcionar 58 mg (40% rdmt) del éter de enol [15] como una mezcla 1:1 de isómeros *E* y *Z*.

#### Método B

Se colocaron 57 mg ( $5.4 \cdot 10^{-4}$  mol) de ter-butóxido de potasio en 1.7 ml de THF anhidro y a  $0^\circ\text{C}$  en un matraz Schlenck bajo atm. de Ar. Se añadieron 209 mg ( $5.4 \cdot 10^{-4}$  mol, 1 eq) de bromuro de metoximetil(trifenil)fosfonio [45] y se dejó la mezcla en agitación por 30 min a esa temperatura, observándose la aparición de una coloración naranja intensa. A continuación se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  y se añadieron gota a gota 130 mg ( $5.15 \cdot 10^{-4}$  mol, 0.95 eq) del aldehído [16] (previamente secado con benceno anhidro) disueltos en 1 ml de THF. Se dejó reaccionar por 30 min a  $-78^\circ\text{C}$ , luego 1h a temperatura ambiente. Posteriormente se procedió como en el **Método**

A obteniéndose en este caso 34 mg (23.4% rdmt) del éter de enol [15] como una mezcla 1:1 de isómeros *E* y *Z*.

<p><b>C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>; PM=282 g/mol</b></p> <p><b>IR (pel., CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 1655 (C=C st); 1208, 1137, 1117, 1075 y 1033 (C-O-C, cetal)</p> <p><b>RMN-H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm):</b> 6.3, <i>d</i> (J=12.68Hz), <b>b</b> (<i>E</i>); 5.85, <i>dt</i> (J=6.22, 1.54 Hz), <b>b</b> (<i>Z</i>); 4.7, <i>d</i> (J=12.68), <b>c</b> (<i>E</i>); 4.3, <i>dd</i> (J=13.36, 6.95 Hz), <b>c</b> (<i>Z</i>); 5.1, <i>tc</i> (J=7.14, 1.38 Hz), <b>g</b>; 4.5, <i>m</i>, <b>i</b>; 3.57, <i>s</i>, <b>a</b> (<i>Z</i> o <i>E</i>); 3.49, <i>s</i>, <b>a</b> (<i>Z</i> o <i>E</i>); entre 3.3-4, <i>m</i>, <b>k o</b>; entre 2-2.2, <i>m</i>, <b>d e h</b>; 1.59, <i>s</i>, <b>f</b>; entre 1-1.9, <i>m</i>, <b>i j m n ñ</b>.</p> <p><b>EM-IE:</b> 282 M<sup>+</sup> (13%); 85, pb (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O)</p>	 <p style="text-align: center;">[15]</p>
---	--

### 5.9- SÍNTESIS DEL 5-METIL-1-METOXI-10-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-1,5-(*E*)-DECADIENO [15] MEDIANTE LA REACCIÓN DE WITTIG-HORNER.

#### ➤ Síntesis del óxido de metoximetil(difenil)fosfina [46]

Se pusieron a reflujo 2.4g (6.2 mmol) de bromuro de metoximetil(trifenil)fosfonio [45] en 4 ml de una d<sup>ón</sup> al 30% de NaOH por 1h. La mezcla de reacción se extrajo por tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente al vacío. El sólido obtenido se recrystalizó de AcOEt obteniéndose 0.840 g (46% rdmt) de óxido de metoximetil(difenil)fosfina [46].

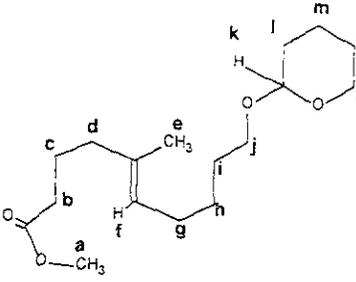
#### ➤ Síntesis del éter de enol [15]

A una solución de 423.68 mg (1.72 mmol, 1 eq) de óxido de metoximetil(difenil)fosfina [46] en 10 ml de THF anhidro bajo atmósfera de Ar, se añadieron gota a gota 3.35 ml (1.72 mmol) de

una solución 0.514 M de LDA [preparada de diisopropilamina anhidra (0.74ml, 5.3 mmol) en 6 ml de THF y n-BuLi (5.3 mmol, 3.58 ml de una solución 1.487 M de n-BuLi en hexano), a  $-78^{\circ}\text{C}$ ] a  $0^{\circ}\text{C}$ , con agitación. Después de 10 min la mezcla de reacción se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota una solución de 437 mg (1.72 mmol) del aldehído [16] (previamente secado con benceno anhidro) en 3.8 ml de THF. La mezcla se mantuvo a  $0^{\circ}\text{C}$  por 15 min con agitación y a continuación se llevó a temperatura ambiente. La reacción se detuvo adicionando 20 ml de una d<sup>ón</sup> ac. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo tres veces con éter. El combinado de las fases etéreas se concentró al vacío después de lavarlo con  $\text{NaCl}$  y secarlo con  $\text{MgSO}_4$ . Se redisolvió el residuo resultante en 35 ml de THF y se añadieron 99 mg (4.12 mmol) de  $\text{NaH}$ . Se continuó la agitación por 20 h a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con unos ml de una d<sup>ón</sup> ac. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y fue extraída por 3 veces con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío obteniéndose un aceite que fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (97.5% hexano-2.5% acetato de etilo), obteniéndose 257 mg (53.6% rdmt) del éter de enol [15] como una mezcla 1:1 de isómeros *E* y *Z*.

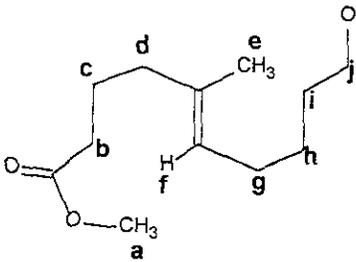
### **5.10- SÍNTESIS DEL 5-METIL-10-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-5-(E)-DECENOATO DE METILO [36]**

A una suspensión de 414 mg (1.9 mmol, 2 eq) de PCC en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se le añadieron 271 mg (0.96 mmol) del éter de enol [15] disueltos en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se dejó reaccionar por 4h a temperatura ambiente más 4h a reflujo. A continuación se percoló la mezcla de reacción con éter para eliminar el residuo marrón formado y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (97.5% hexano-2.5% acetato de etilo). Se obtuvieron 150 mg (52% rdmt) del éster metílico [36].

<p><b>C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>; PM=298 g/mol</b></p> <p><b>IR (pel., CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 1740 (C=O); 1201, 1138, 1120, 1075 y 1033 (C-O-C, cetal)</p> <p><b>RMN-H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm):</b> 5.16, <i>tc</i> (J=7.14, 1.3 Hz), 1H, <b>f</b>; 4.57, <i>m</i>, 1H, <b>k</b>; entre 3.3-4, <i>m</i>, 4H, <b>j ñ</b>; 3.66, <i>s</i>, 3H, <b>a</b>; 2.27, <i>t</i> (J=7.47 Hz), 2H, <b>b</b>; 2.01, <i>c</i> (J=7.04 Hz), 2H, <b>g</b>; 1.8, <i>m</i>, 2H, <b>d</b>; 1.57, <i>s</i>, 3H, <b>e</b>; entre 1-2, <i>m</i>, 12H, <b>chilmn</b>.</p> <p><b>EM-IE:</b> 298 M<sup>+</sup> (1%); 85, pb (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O)</p>	 <p style="text-align: center;"><b>[36]</b></p>
--	--

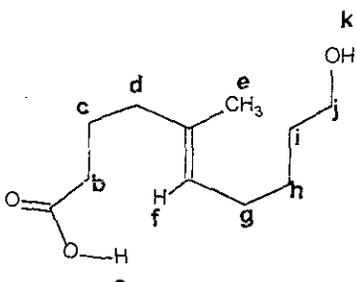
### 5.11- SÍNTESIS DE 10-HIDROXI-5-METIL-5-(E)-DECENOATO DE METILO [14]

Se colocaron 3.84 ml de EtOH, 1.2 g (4.8 mmol, 10 eq) de p-toluensulfonato de piridinio (PPTS) y 144 mg (0.48 mmol) del éster metílico [36] en un matraz conectado a un refrigerante. Se agitó la mezcla a 55<sup>o</sup>C por 1h, se evaporó el disolvente con la bomba de alto vacío y se cromatografió el residuo en una columna empacada con gel de sílice (50% hexano-50% acetato de etilo) para obtener 100 mg (100% rdmt) del compuesto [14].

<p><b>C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>; PM=214 g/mol</b></p> <p><b>IR (pel., CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 3382 (-OH); 1739 (C=O)</p> <p><b>RMN-H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm):</b> 5.12, <i>tc</i> (J=7.18 y 1.26 Hz), <b>f</b>; 3.66, <i>s</i>, 3H, <b>a</b>; 3.64 ppm, <i>t</i>, (J=6.4 Hz), 2H, <b>j</b>; 2.26 ppm, <i>t</i>, 2H, <b>b</b>; 1.99 ppm, <i>m</i>, 4H, <b>g d</b>; 1.57 ppm, <i>s</i>, 3H, <b>e</b>; entre 1-2 ppm, <i>m</i>, 6H, <b>ch i</b>.</p> <p><b>EM-IE:</b> 214 M<sup>+</sup> (3%); 95 pb (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O).</p>	 <p style="text-align: center;"><b>[14]</b></p>
---	---

### 5.12- SÍNTESIS DEL ÁCIDO 10-HIDROXI-5-METIL-5-(E)-DECENOICO [37]

100 mg (0.46 mmol) del compuesto [14] se colocaron en un matraz al cual se añadieron 15.6 ml de una disolución 0.15 N de LiOH [preparada con 98mg (2.34 mmol, 5 eq) de LiOH y 15.6 ml de THF-H<sub>2</sub>O/2.5:1] a temperatura ambiente. Se dejó reaccionar toda la noche y posteriormente se le añadió aproximadamente 1 ml de HCl-10%, hasta pH=1. Se realizaron 3 extracciones con éter, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío, obteniéndose 100 mg (100% rdmt) del producto [37].

<p><b>C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>; PM=200 g/mol</b></p> <p><b>IR (pel., CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 3394 (COOH, OH); 1709 (C=O)</p> <p><b>RMN-H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm):</b> 5.1, <i>tc</i> (J=6.58, 1.28 Hz), 1H, <i>f</i>; 3.68, <i>t</i> (6.4 Hz), 2H, <i>j</i>; 2.3, <i>t</i> (J=7.39 Hz), 2H, <i>b</i>; 2.01, <i>c</i> (J=6.94 Hz), 2H, <i>g</i>; 1.7, <i>m</i>, 2H, <i>d</i>; 1.58, <i>s</i>, 3H, <i>e</i>; entre 1-1.5, <i>m</i>, 6H, <i>c h i</i>.</p> <p><b>EM-IE:</b> 200 M<sup>+</sup> (2%); 95, pb (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O)</p>	 <p style="text-align: center;">[37]</p>
--	--

### 5.13- SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5-METIL-10-OXO-5-(E)-DECENOICO [9]

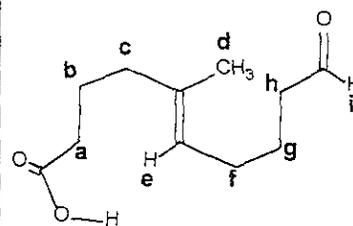
A una suspensión de 215.6 mg (1 mmol, 2 eq) de PCC en 2.67 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se le añadieron 100 mg (0.5 mmol) del compuesto [37] disueltos en 5.7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se dejó a temperatura ambiente 45 min con agitación. Pasado este tiempo se percoló la mezcla de reacción para eliminar el residuo marrón formado (1:1 hexano-acetato de etilo). Posteriormente se cromatografió en columna empacada con gel de sílice (80% hex-20% acetato de etilo) pero se logró recuperar tan solo una pequeña cantidad del aldehído formado [9], por lo cual se presume que es inestable.

$C_{11}H_{18}O_3$ ; PM=198 g/mol

IR (pel.,  $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ): 3398 (COOH); 1726 (C=O del aldehído), 1711 (C=O del ácido)

RMN-H (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 9.76, *t* ( $J=1.65$  Hz), 1H, **i**; 5.11, *tc* ( $J=7.14$  y 1.38 Hz), 1H, **e**; 2.44, *td* ( $J=7.41$  y 1.65 Hz), 2H, **h**; 2.32, *t* ( $J=7.68$  Hz), 2H, **a**; 2.03, *m*, 4H, **c f**; 1.58, *s*, 3H, **d**; entre 1-2, *m*, 4H, **b g**.

EM-IE: 198  $M^+$  (5%); 57, pb



[9]

#### 5.14- SÍNTESIS DEL 1-BROMO-4-METIL-9-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-4-(E)-NONENO [23]

Para sintetizar el bromuro [23] a partir del alcohol [42] se procedió primero a mesilar este último para después bromar el mesilato obtenido.

Se pusieron en un matraz 200 mg (0.78 mmol) del alcohol [42], 2.5 ml de  $CH_2Cl_2$  seco y 129  $\mu$ l (0.93 mmol) de trietilamina, todo a  $0^\circ C$ . A continuación se añadieron gota a gota 72  $\mu$ l (0.93 mmol) de cloruro de mesilo. La reacción se mantuvo en agitación 15 min y posteriormente se retiró la  $Et_3N$ , el  $MsCl$  y el  $CH_2Cl_2$  con la bomba de alto vacío. El residuo obtenido (único producto de reacción) se atribuyó al mesilato.

Para proceder a la bromación del mesilato se redisolvió el residuo anterior en 4 ml de acetona anhidra y se añadieron 340 mg (3.9 mmol) de  $LiBr$ . La mezcla se puso a reflujo por 1h, con agitación. El disolvente se evaporó con el rotavapor y el residuo se cromatografió por columna (85% hexano-15% acetato de etilo) obteniéndose 125 mg (50.4 % rdmtto de las dos etapas) del bromuro [23].



destilado en 0.3 ml de THF, a un ritmo de 1gota/15s. Se puso la mezcla a reflujo y se observó desprendimiento de etileno pero como después de 6 h el Mg permanecía prácticamente intacto se le añadió otro equivalente de 1,2-DBE y la mezcla de reacción se puso de color negro. No se consiguió aislar en ningún caso el ácido esperado [22].

### 5.16- SÍNTESIS DE LA 1-CLORO-1-(FENILSULFINIL)-5-METIL-10-(2-TETRAHIDORPIRANOXI)-DEC-5-(E)-EN-2-ONA [24]

#### ➤ Síntesis del clorometil fenil sulfóxido [31]

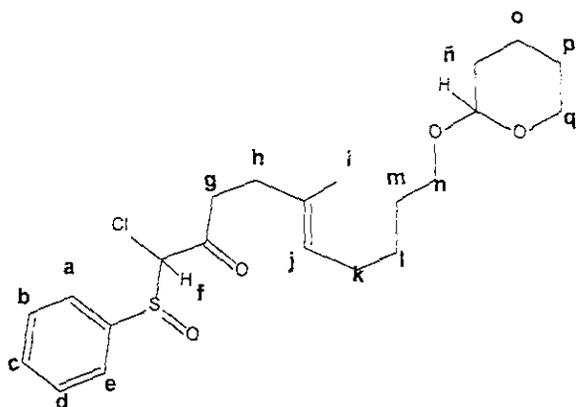
En un matraz que contenía 1g (7.3 mmol) de metilfenil sulfóxido [49] se añadieron 1.2g (6.4 mmol) de cloruro de tosilo, y 1.15 ml de piridina como disolvente. La reacción se mantuvo entre 45 y 50°C por 3 h. Transcurrido este tiempo se acidificó con HCl-10% hasta pH=2 y se realizaron 6 extracciones con hexano, para eliminar el clorometil fenil sulfuro formado, y 3 extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en el rotavapor. Se purificó el aceite por cromatografía en columna (80% hexano-20% AcOEt), obteniéndose 80 mg (8% rdmt) de clorometil fenil sulfóxido [31].

#### ➤ Síntesis de la $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona [24]

Para sintetizar la  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona se añadió una solución de clorometil fenil sulfóxido [31] (117.2 g, 0.67 mmol, 1 eq, en 0.7 ml de THF anhidro) gota a gota y con agitación a una d<sup>ón</sup> de LDA 0.4M (3.35 ml, 1.34 mmol, 2 eq) que se encontraba a -65°C (baño de hielo seco e isopropil éter). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Posteriormente se añadieron 200 mg (0.67 mmol) del éster [5] disueltos en 1 ml de THF y se continuó la agitación por 30 min a -65°C. La reacción se detuvo adicionando unos ml de una d<sup>ón</sup> sat. ac. de NH<sub>4</sub>Cl y se realizaron 3 extracciones con éter. Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. Se purificó el aceite por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (85% hexano-15% AcOEt), obteniéndose 107 mg (25% rdmt) de la  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -sulfinil cetona [24].

$C_{22}H_{31}ClO_4S$ ; PM=426.5 g/mol

RMN-H (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): entre 7.5-7.8, *m*, 5H, **a b c d e**; 5.12, *t* ( $J=7.06$  Hz), 1H, **j**; en 5.02 y 5.00, dos *s*, correspondientes a **f**, cada singulete para un diastereómero; 4.57, *m*, 1H, **n̄**; entre 3-4, *m*, 4H, **n r**; 2.2, *m*, 4H, **g h**; 2.01, *c* ( $J=7.32$  Hz), 2H, **k**; 1.58, *s*, 3H, **i**; entre 1-2, *m*, 10H, **l m o p q**.



[24]

### 5.17- SÍNTESIS DEL 5-(*ter*-BUTILDIMETILSILILOXI)-1-PENTANOL [38]

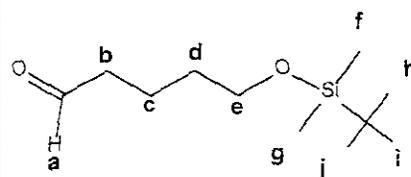
A una disolución de 1g (9.6 mmol) del diol [21] en 5 ml de  $CH_2Cl_2$ , se le añadieron gota a gota 1.44 g (9.6 mmol) de TBDMSCl en 1.47 ml (10.5 mmol, 1.01 eq) de  $Et_3N$  y 47 mg (0.384 mmol, 0.04 eq) de DMAP. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente por 4h. Se realizaron extracciones con  $NaHCO_3$ , se lavó la fase orgánica con HCl 5%, luego con  $d^{6n}$  ac. sat. de NaCl hasta pH neutro. Se secaron las fases orgánicas combinadas con  $MgSO_4$  y después de purificar el aceite obtenido por columna empacada con gel de sílice se obtuvieron 0.724 mg (36% rdmt) del alcohol monoprotegido [38].

### 5.18- SÍNTESIS DEL 5-(*ter*-BUTILDIMETILSILILOXI)-PENTANAL [39]

Para oxidar el alcohol monoprotegido con TBDMS se procedió de igual forma que con el alcohol monoprotegido con THP [19], como se expuso en el apartado 5.2 de este capítulo, pero en este caso a temperatura ambiente. Se obtuvieron, partiendo de 700 mg (3.2 mmol) de alcohol [38], 299 mg del aldehído [39] (43% rdmt).

$C_{11}H_{24}O_2Si$ ; PM=216.23 g/mol

RMN-H (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 9.77, *t* ( $J=1.78$  Hz), 1H, **a**; 3.62, *t* ( $J=6.12$  Hz), 2H, **e**; 2.46, *td* ( $J=7.14, 1.7$  Hz), 2H, **b**; entre 1.5-1.8, *m*, 4H, **c d**; 0.89, *s*, 9H, **h i j**; 0.04, *s*, 6H, **f g**.



[39]

# Conclusiones

6

COPIA ENERO 1967  
DE LA BIBLIOTECA

# Conclusiones

# 6

- Se sintetizó el **ácido 5-metil-10-oxo-5-(E)-decenoico** [9] a partir del cual, y haciendo las modificaciones pertinentes como se discutirá en el capítulo siguiente, se puede llevar a cabo una ciclización tándem de un radical acilo dando lugar a la decalina funcionalizada [10], precursora de drimanos, tal y como se muestra en la Figura 8.
- De las 3 rutas que se evaluaron, *A*, *B* y *C* (Figuras 15, 27 y 28 respectivamente), la ruta *A* fue la que nos llevó a la obtención de la molécula objetivo [9]. Las rutas *B* y *C* condujeron a resultados desfavorables.



# Perspectivas 7

# Perspectivas

# 7

Como continuación de este trabajo se proyecta continuar con la síntesis de la decalina funcionalizada [10] siguiendo el esquema sintético que se ilustra en la Figura 31:

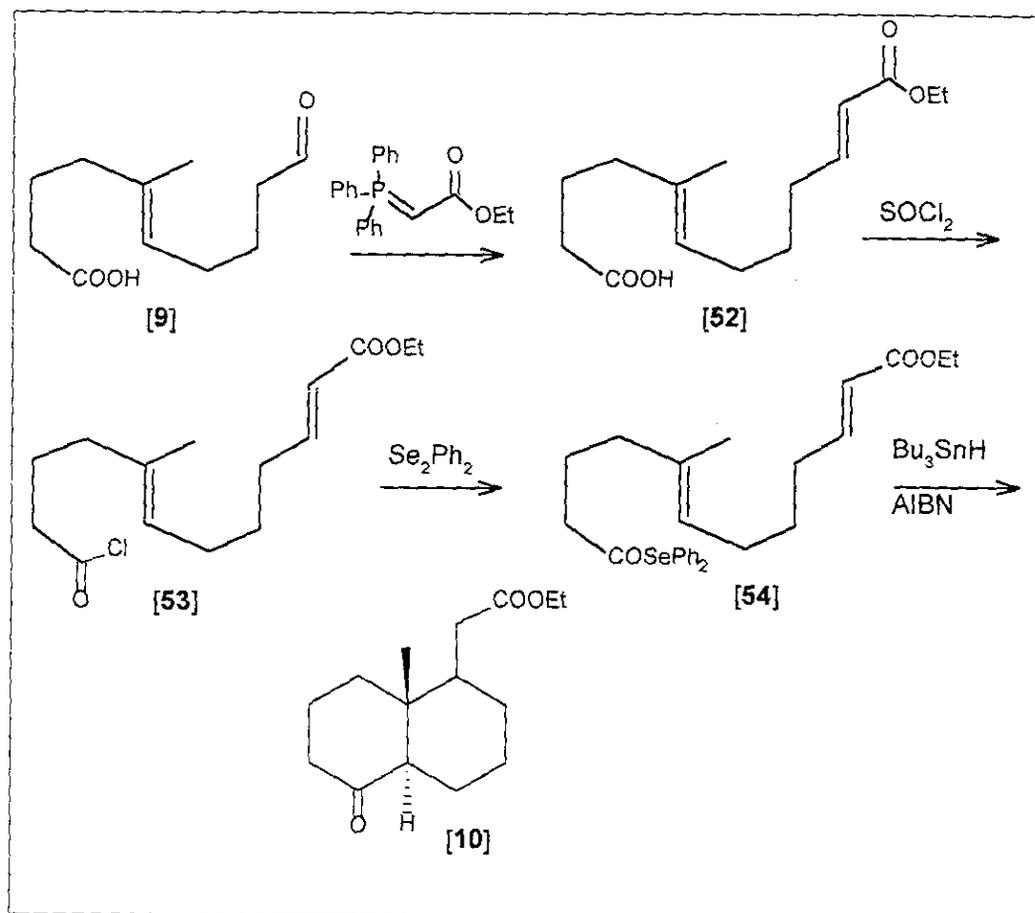


Fig. 31: Ruta sintética propuesta para transformar [9] en [10]

Según este esquema [9] se transformaría en el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado [52] mediante una reacción de Wittig. Luego se formaría el cloruro de ácido [53] que nos permitiría sintetizar el éster de selenio correspondiente [54]. Este éster es un precursor de un radical acilo [13] que nos conduciría a [10] mediante una reacción de ciclización tándem radicalaria, como se mostró en la figura 8.

# Espectros

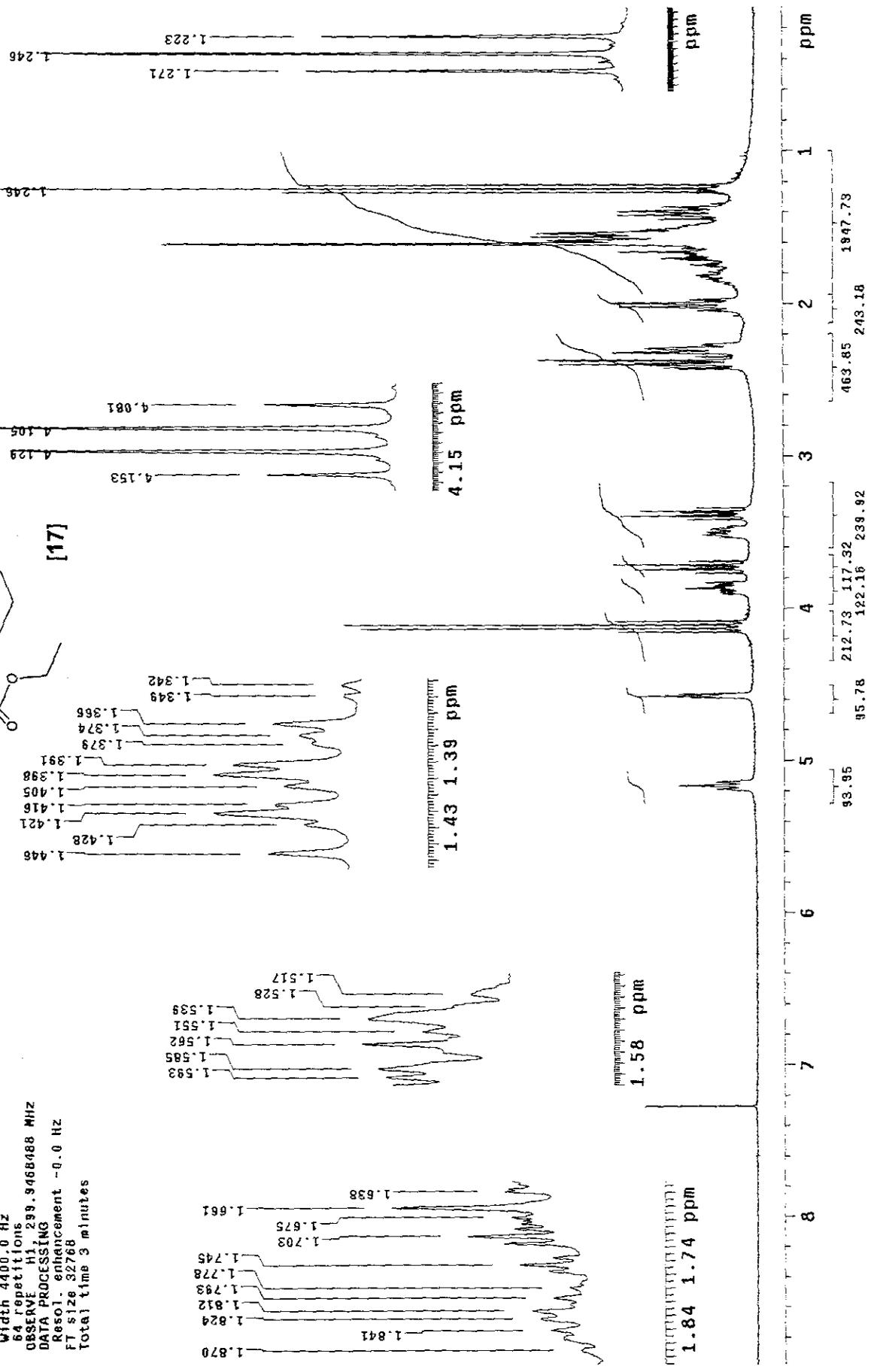
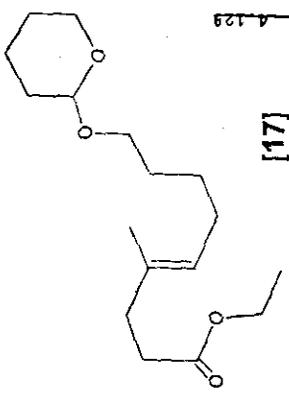
8

5.0

4.5

11-10-V1  
AAH

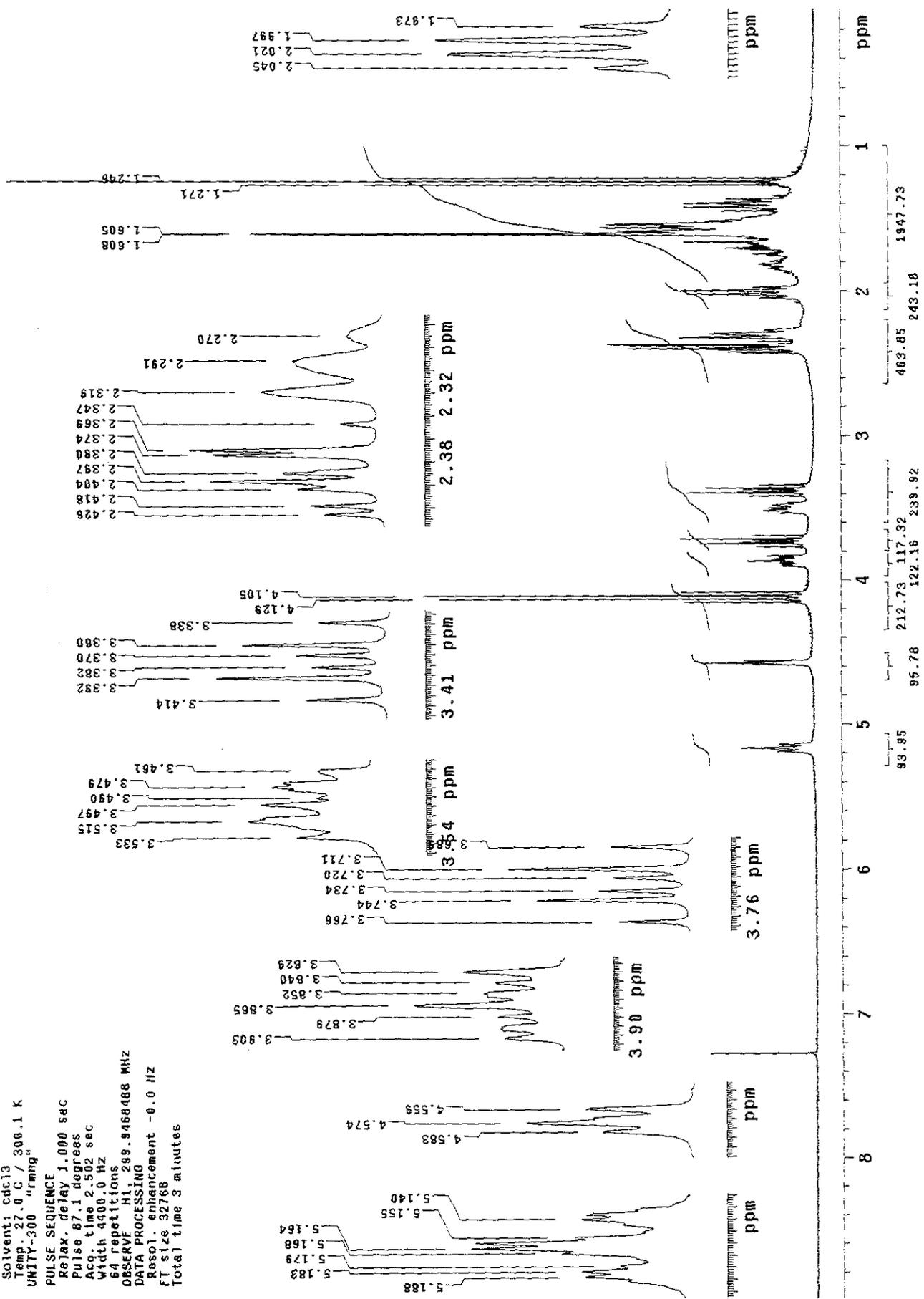
Solvent: cdcl3  
Temp: 27.0 C / 300.1 K  
UNITY-300 "rnmg"  
PULSE SEQUENCE  
Relax delay 1.000 sec  
Pulse 97.1 degrees  
Acq. time 2.502 sec  
Width 4400.0 Hz  
64 repetitions  
OBSERVE H1, 299.9466488 MHz  
DATA PROCESSING  
Resol. enhancement -0.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 3 minutes

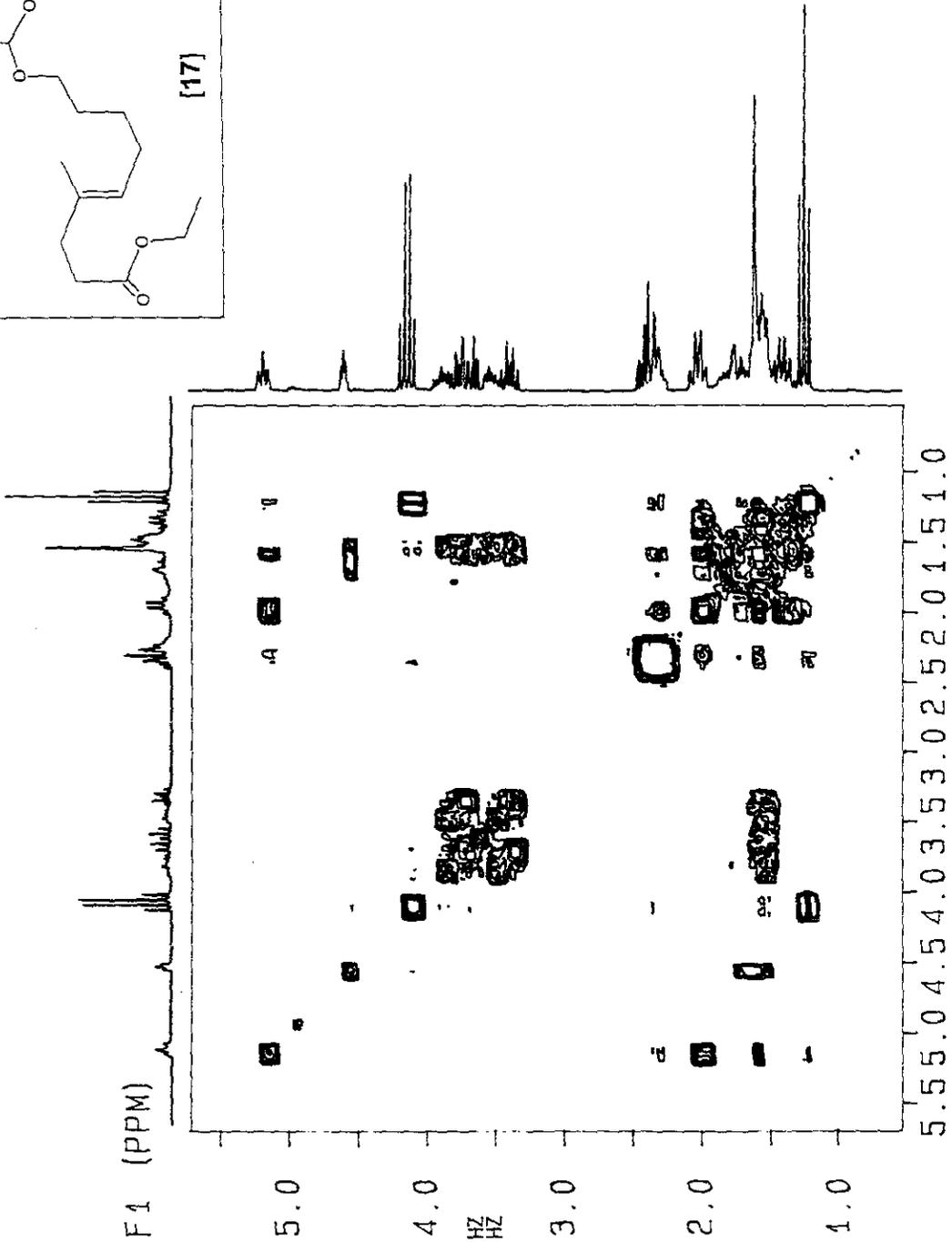
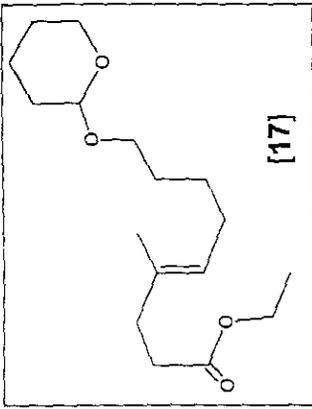


ESPECTRO DE RMN-1H (300 MHz, CDCl3) DE [17]

AAH

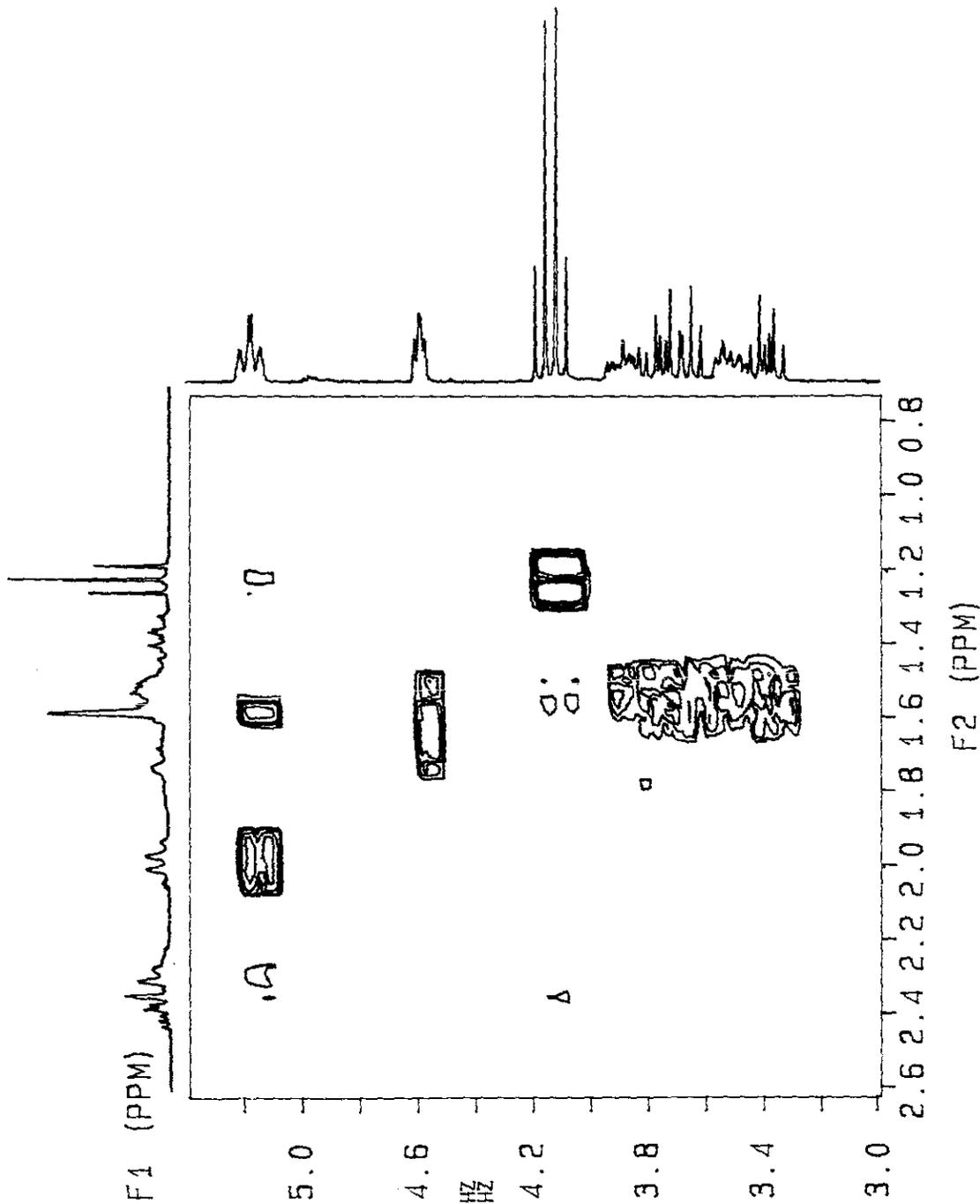
Solvent: cdcl3  
 Temp. 27.0 C / 300.1 K  
 UNITY-500 "rnm"  
 PULSE SEQUENCE  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 87.1 degrees  
 Acq. time 2.502 sec  
 Width 4400.0 Hz  
 64 repetitions  
 OBSERVE H1, 299.9468468 MHz  
 DATA PROCESSING  
 Resol. enhancement -0.0 Hz  
 FT size 32768  
 Total time 3 minutes





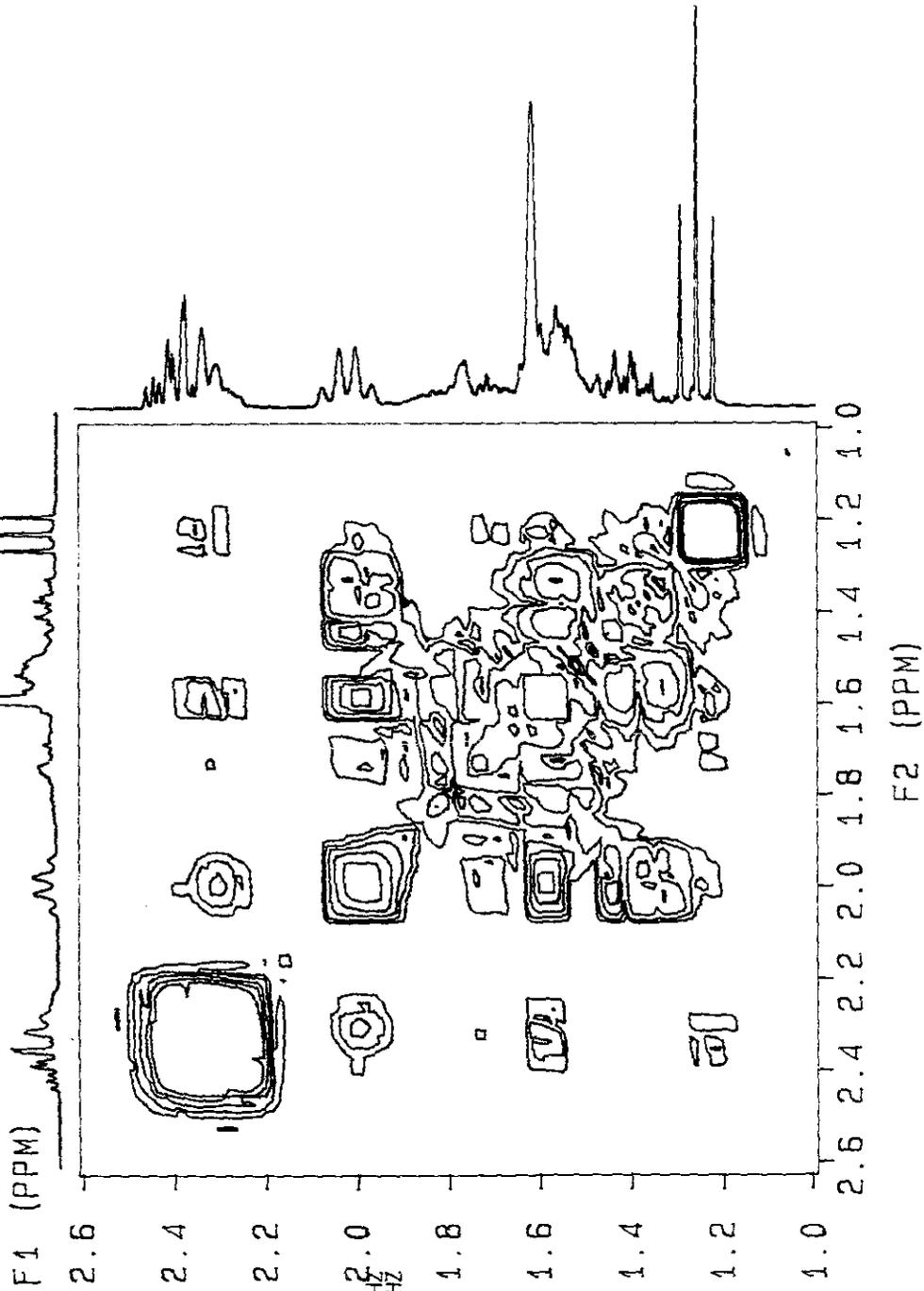
MC. B. ESQUIVEL  
 LUISA SANCHEZ  
 CLAISEN 200MHZ  
 AP6  
 EXP7 PULSE SEQUENCE: COSY  
 DATE 09-26-01  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE COSY  
  
 COSY PULSE SEQUENCE  
 OBSERVE PROTON  
 FREQUENCY 199.975 MHZ  
 1D SPECTRAL WIDTH (F2) 1742.5 HZ  
 2D SPECTRAL WIDTH (F1) 1742.5 HZ  
 ACQ. TIME 0.294 SEC  
 RELAXATION DELAY 1.0 SEC  
 PULSE WIDTH 90 DEGREES  
 FIRST PULSE 90 DEGREES  
 AMBIENT TEMPERATURE  
 NO. REPEATITIONS 16  
 NO. INCREMENTS 128  
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION  
 DATA PROCESSING  
 PSEUDO-ECHO SHAPED  
 FT. SIZE 1K X 1K  
 TOTAL TIME 51.1 MINUTES

ESPECTRO DE RMN-<sup>1</sup>H COSY (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)DE [17]



MC. B. ESQUIVEL  
 LUISA SANCHEZ  
 CLAUSEN 200MHZ  
 APP7 PULSE SEQUENCE: COSY  
 DATE 09-26-01  
 SOLVENT CDCl3  
 FILE COSY

COSY PULSE SEQUENCE  
 OBSERVE PROTON  
 FREQUENCY 199.975 MHZ  
 1D SPECTRAL WIDTH (F2) 1742.5 HZ  
 2D SPECTRAL WIDTH (F1) 1742.5 HZ  
 ACQ. TIME 0.294 SEC  
 RELAXATION DELAY 1.0 SEC  
 PULSE WIDTH 90 DEGREES  
 FIRST PULSE 90 DEGREES  
 AMBIENT TEMPERATURE  
 NO. REPEATITIONS 16  
 NO. INCREMENTS 128  
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION  
 DATA PROCESSING  
 PSEUDO-ECHO SHAPED  
 FT. SIZE 1K X 1K  
 TOTAL TIME 51.1 MINUTES

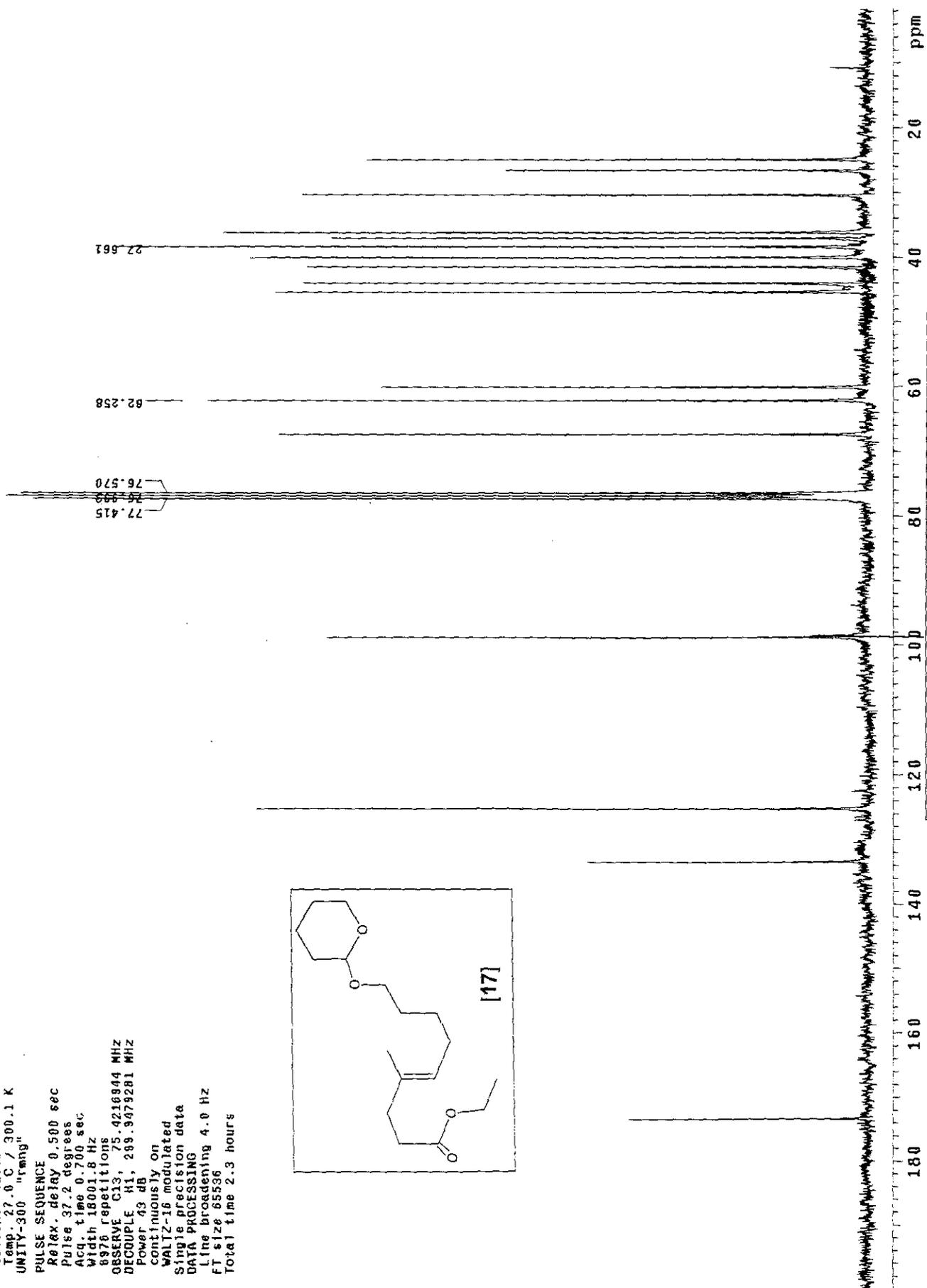
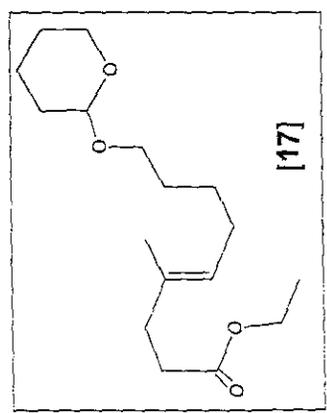


MC. B. ESQUITVEL  
 LUISA SANCHEZ  
 CLATSEN 200MHZ  
 APB  
 EXP7 PULSE SEQUENCE: COSY  
 DATE 08-26-01  
 SOLVENT CIOCl3  
 FILE COSY

COSY PULSE SEQUENCE  
 OBSERVE PROTON  
 FREQUENCY 199.975 MHZ  
 10 SPECTRAL WIDTH (F2) 1742.5 HZ  
 20 SPECTRAL WIDTH (F1) 1742.5 HZ  
 ACQ. TIME 0.29

AAH

Solvent: cdcl3  
Temp. 27.0 C / 300.1 K  
UNITY-300 "rwing"  
PULSE SEQUENCE  
Relax. delay 0.500 sec  
Pulse 37.2 degrees  
Acq. time 0.700 sec  
Width 18001.8 Hz  
6976 repetitions  
OBSERVE C13, 75.4216944 MHz  
DECOUPLE H1, 289.9479281 MHz  
Power 43 dB,  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
Single precision data  
DATA PROCESSING  
Line broadening 4.0 Hz  
FT size 65536  
Total time 2.3 hours

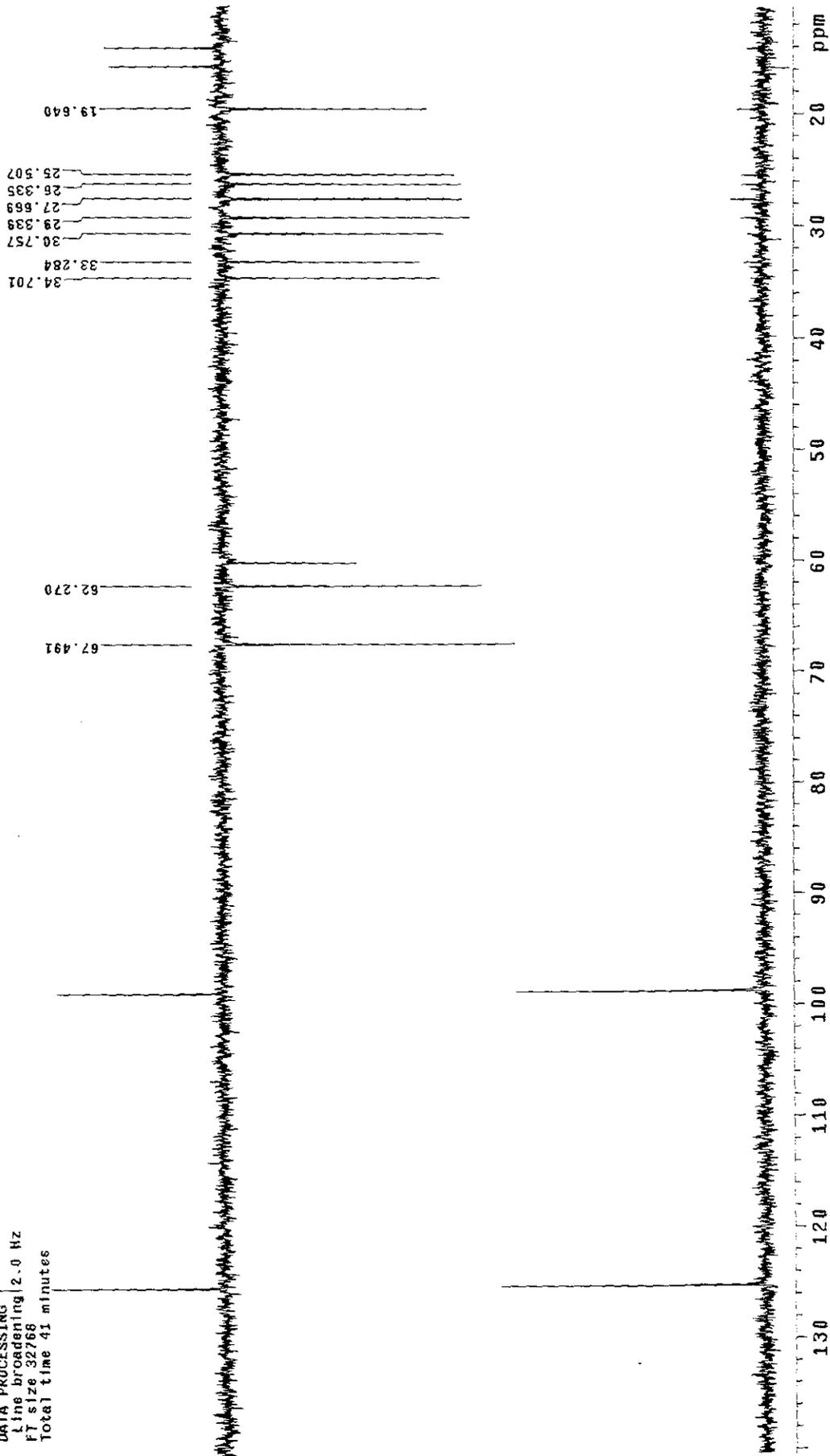


ESPECTRO DE RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DE [17]

21-IX-01

AAH

Solvent: cd3cood  
Temp. 27.0 C / 300.1 K  
UNITY-300 "rnmg"  
PULSE SEQUENCE: dept  
Relax. delay 0.500 sec  
Pulse 105.6 degrees  
Acq. time 0.6982 sec  
Width 17346.1 Hz  
1024 repetitions  
OBSERVE CH, 29.4216938 MHz  
DECOUPLE H1, 29.9473413 MHz  
Power 43 dB  
on during acquisition  
off during delay  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 2.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 41 minutes



00000000

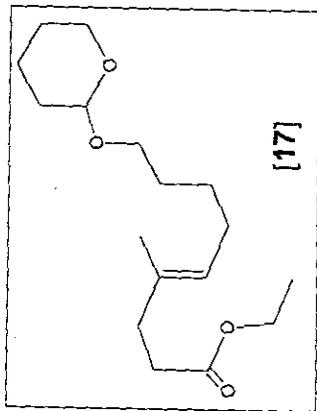
67.4912	-48.8953
62.2695	-42.4532
60.178	-23.034
34.7012	-36.1504
33.2835	-32.8626
30.7569	-36.0069
29.3392	-40.7968
27.6688	-40.206
26.3353	-39.5059
25.5071	-38.6583
19.6398	-34.5537
15.8919	18.9367
14.2356	19.8066

Index	1	173.443
Ireq ppm	2	133.441
	3	125.254
	4	98.8073
	5	77.4225
	6	77
	7	76.5703
	8	67.4875
	9	62.2579
	10	60.1748
	11	34.6965
	12	33.2762
	13	30.7633
	14	29.3357
	15	27.6605
	16	26.3349
	17	25.4973
	18	19.6412
	19	15.8828
	20	14.2222
Intensity		50.2949
		60.8549
		131.152
		122.163
		158.963
		162
		160.701
		127.474
		139.858
		93.0258
		133.169
		129.582
		123.3
		130.905
		160.152
		117.705
		137.063
		124.75
		82.0227
		102.368

98  
96  
94  
92  
90  
88  
86  
84  
82  
80  
78  
76  
74  
72  
70  
68  
66  
64  
62  
60  
58  
56  
54  
52  
50  
48  
46  
44  
42

%Transmittance

Instituto de Quimica UNAM  
Dr. B. Esquivel CLAISEN 1  
Pelicula  
10-07-00  
RPM



[17]

4000

3000

2000

1000

Wavenumbers (cm<sup>-1</sup>)

ESPECTRO DE IR (pel.) DE [17]

876.18

1448.65

1547.74

1370.91

1256.79

1200.48

1073.85

1120.42

1140.69

1156.17

1033.20

1737.07

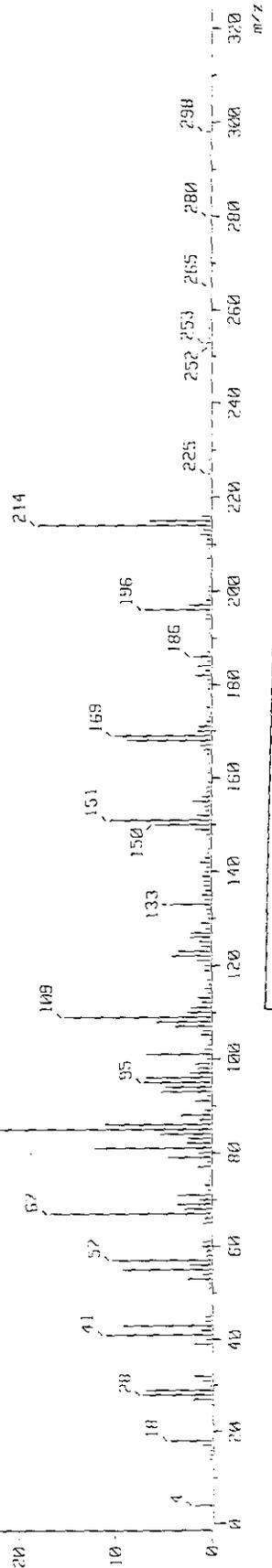
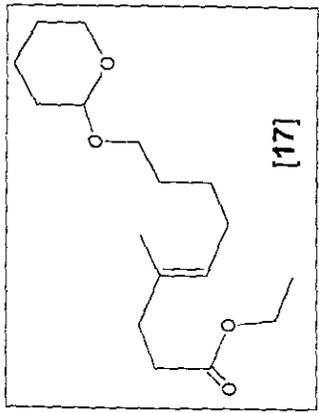
2864.64

2938.72

Data : Dr-Esquivel-Baldomero-043 Date : 27-Jan-98 16:32  
 Sample: claisen I  
 Note :  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 1.18 min Scan# : (31,50)  
 HP : m/z 95,0000 Int. : 1599.98  
 Output m/z range : 0.0000 to 325.2226  
 16776360  
 1000

Temp : 304.6 deg.C

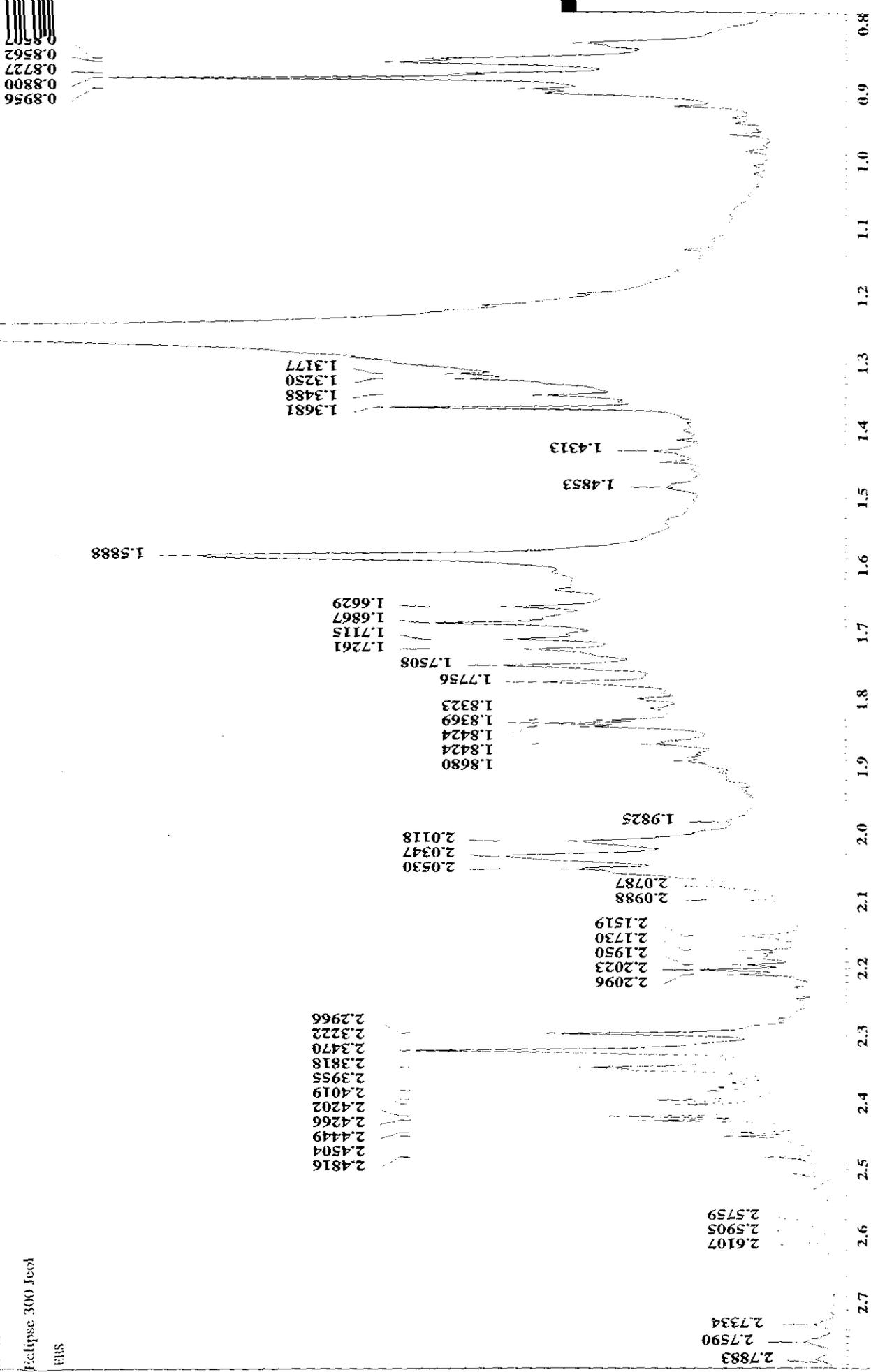
Cut Level : 0.00 %



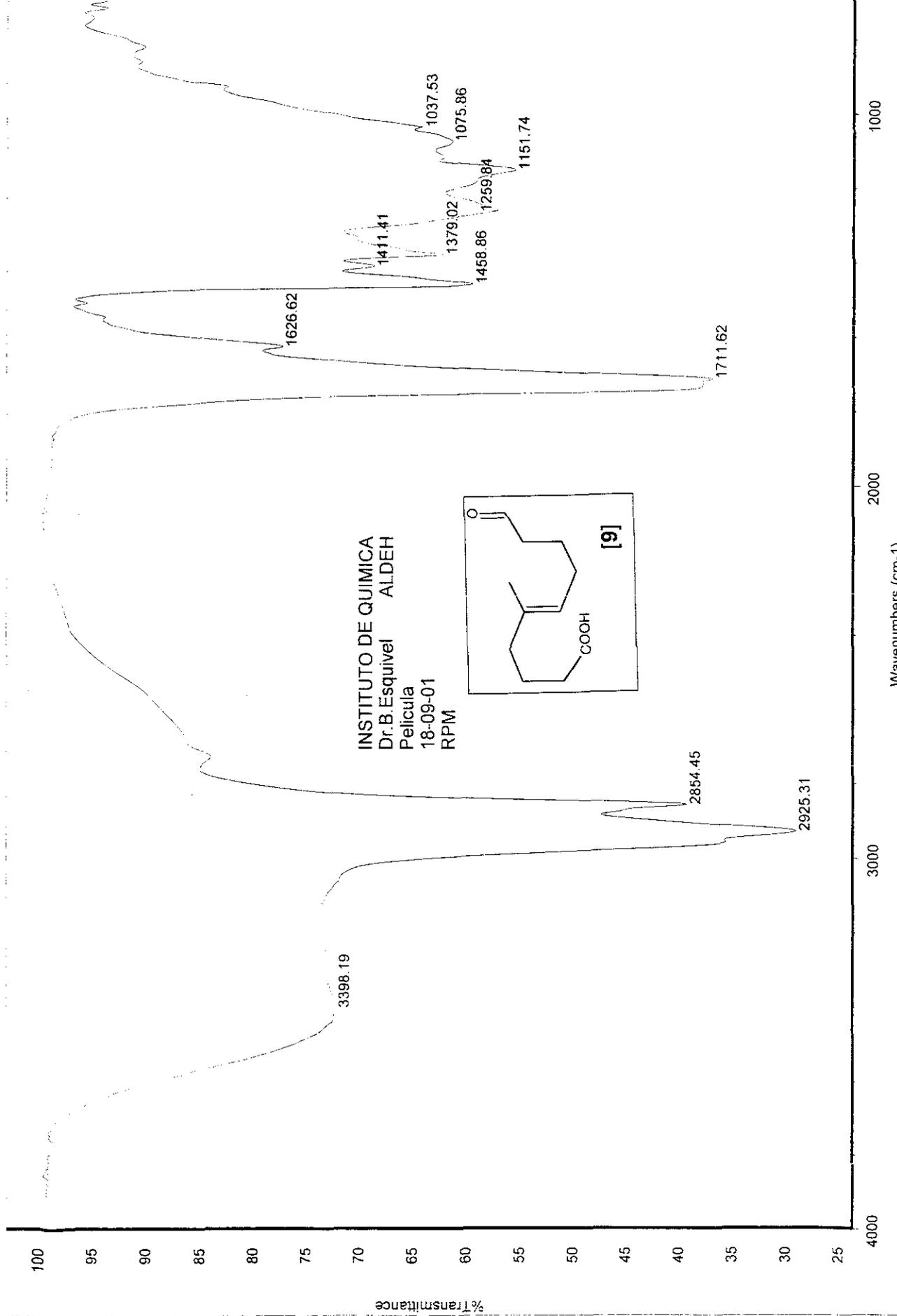
ESPECTRO DE EM-IE DE [17]



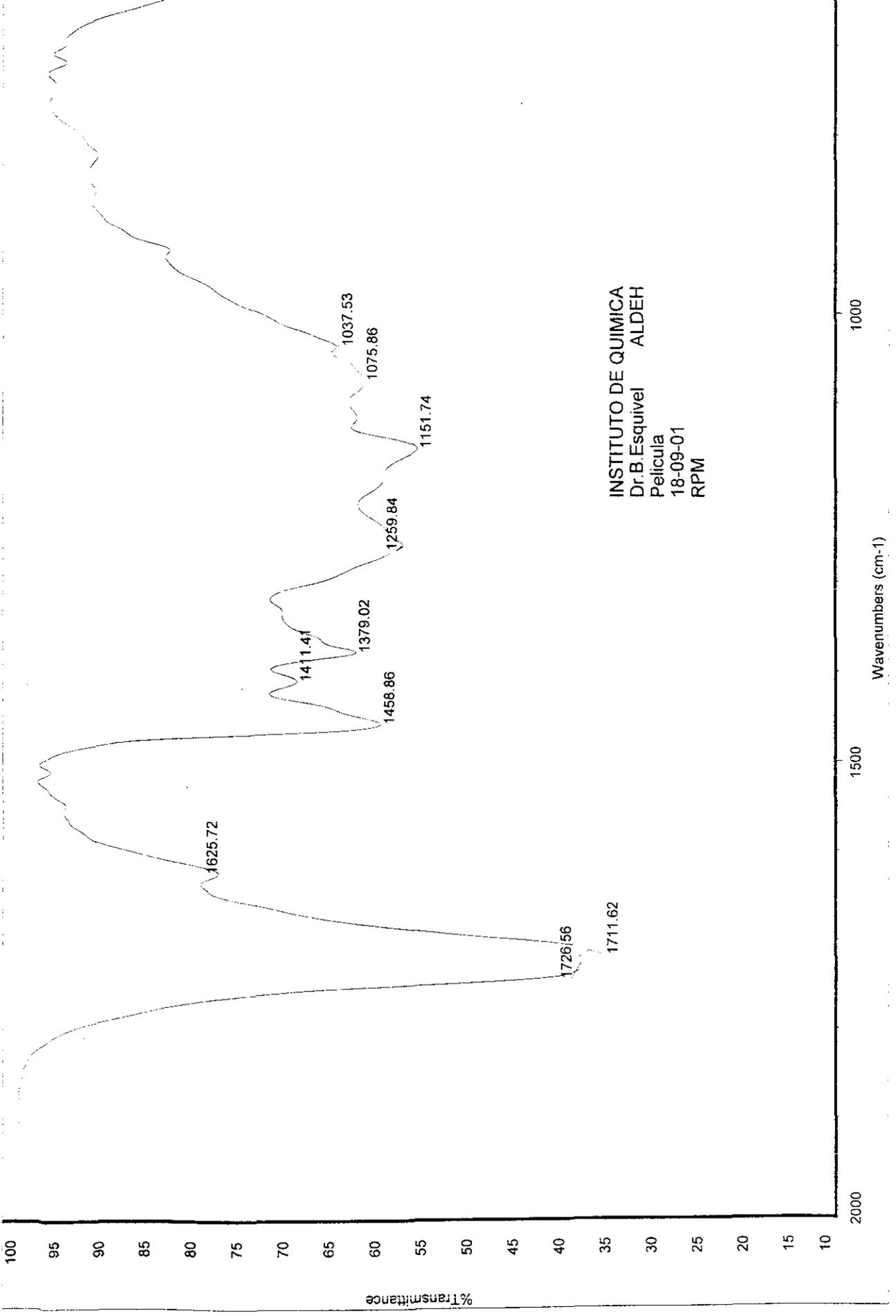
X : parts per Million :  $\tau$



1. AUSA  
ALDEH 300 MHz  
CDCl<sub>3</sub>  
Fidipsc 300 Iccl  
EHS



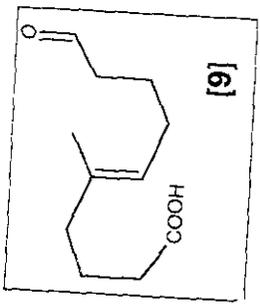
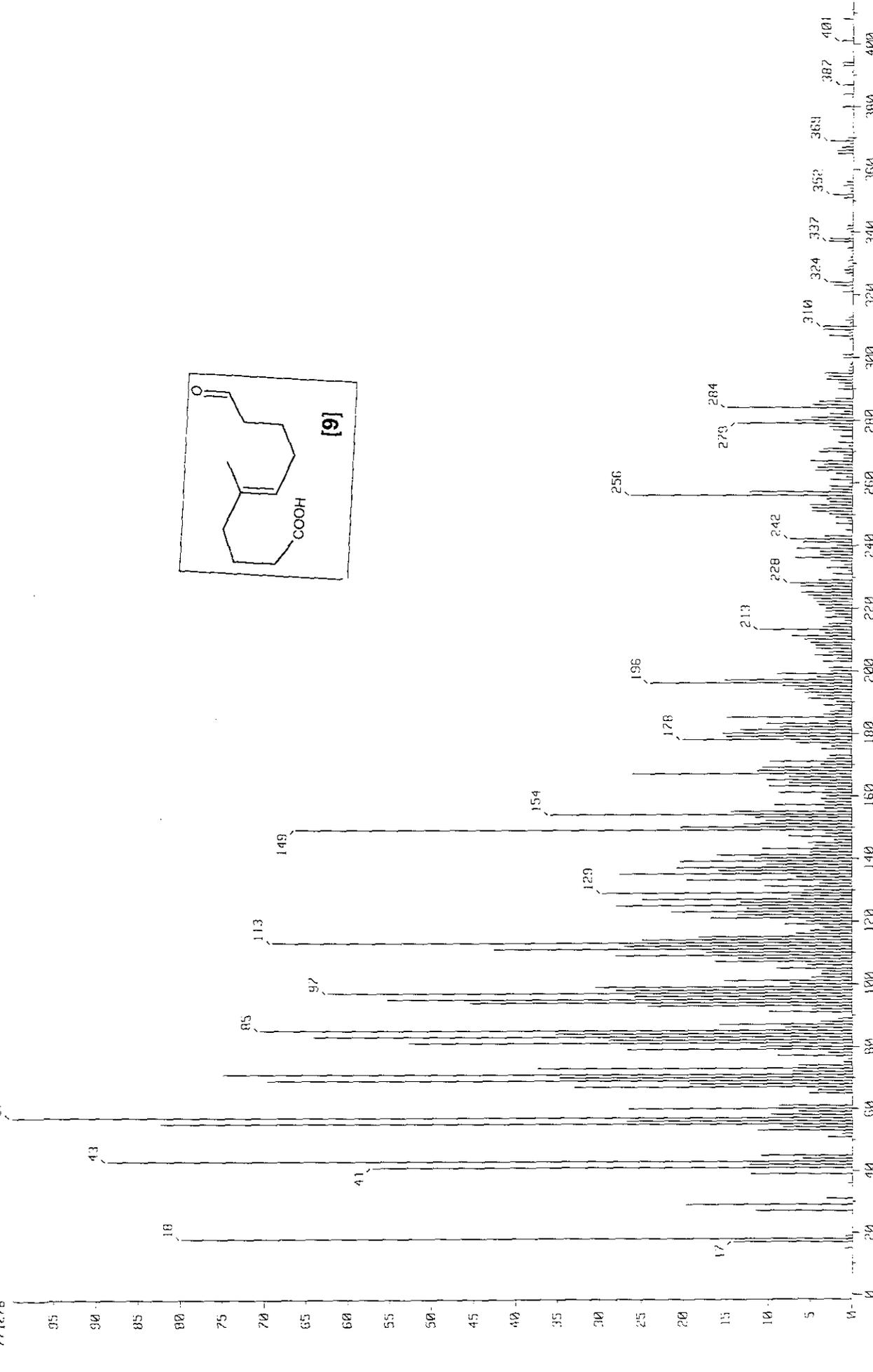
ESPECTRO DE IR (pel.) DE [9]



INSTITUTO DE QUIMICA  
Dr. B. Esquivel ALDEH  
Película  
18-09-01  
RPM

711278

Spectrum Type : Normal Ion [M<sup>+</sup>-Linosar]  
Scan# : (7,64)-(4,15)  
RT : 1.03 min  
BP : m/z 57-60000  
Output m/z range : 0.0000 to 420.1700  
Ion Mode : EI+  
Temp : 36.1 deg.C  
Cut Level : 0.00 %



ESPECTRO DE EM-IE DE [9]