



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**" FOSFORANOS EN LA SÍNTESIS DE  
Z - 3 - NONENOL, COMPONENTE DE LA  
FEROMONA DE LA MOSCA MEXICANA  
DE LA FRUTA. "**



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUÍMICA

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**Q U Í M I C O**  
P R E S E N T A :  
**AMPARO ORTEGA CARRIZO**



MEXICO, D. F.

1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



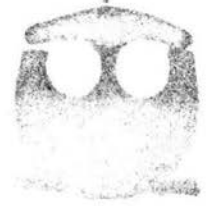
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

CLAS \_\_\_\_\_  
ADD \_\_\_\_\_  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROC 107-205



**JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA.**

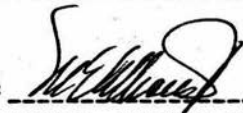
**PRESIDENTE:** DRA. MARTHA ALBORES VELASCO,  
**VOCAL:** Q. JOSE MARIA GARCIA SAIZ.  
**SECRETARIO:** DR. ANGEL GUZMAN SANCHEZ.  
**1er. SUPLENTE:** I. Q. JAIME MEDINA OROPEZA.  
**2do. SUPLENTE:** M. en C. ANA ADELA SANCHEZ MANDOZA.

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA .**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE QUIMICA. UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:** \_\_\_\_\_



**MARTHA ALBORES VELASCO.**

**SUSTENTANTE:** \_\_\_\_\_

  
**AMPARO ORTEGA CARRIZO.**

A MIS PADRES: MARTHA E ISSAC.

CON AMOR Y AGRADECIMIENTO, POR EL CARINO Y APOYO QUE SIEMPRE ME HAN  
BRINDADO.

A MIS HERMANOS: PEDRO Y LAURA.

A MIS SOBRINOS: OSCAR Y JOHNY.

A JUAN.

A MIS AMIGOS.

**A LA DRA. MARTHA ALBORES  
POR LA GRAN AYUDA Y ESTIMULO  
EN MI FORMACION, SU CONFIANZA.**

ESTE TRABAJO SE LLEVO A CABO CON EL  
EL PATROCINIO DE LA COMPANIA : DUPONT  
DE MEXICO S. A. DE C. V. A TRAVES DEL  
SEMINARIO ACADEMICO " FERNANDO OROZCO  
DONDE " .

## CONTENIDO.

- I.- INTRODUCCION.
- II.- ANTECEDENTES.
  - 1.- Feromona de la Mosca Mexicana de la fruta.
  - 2.- Mecanismo de la reacción de Wittig.
  - 3.- Estereoquímica.
  - 4.- Iluros de Fósforo.
  - 5.- Sales de Fosfonio.
  - 6.- Sales de Fosfonio de Haloalcoholes Protegidos.
  - 7.- Protección de alcoholes.
- III.- DISCUSION Y RESULTADOS.
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL.
- V.- CONCLUSIONES.
- VI.- BIBLIOGRAFIA



## INTRODUCCION.

El primer objetivo de este trabajo fue la síntesis de Z-3-nonen-1-ol, uno de los componentes de la feromona de la mosca mexicana de la fruta.

La síntesis de Z-3-nonen-1-ol a través de fosforanos, requiere de sales de fosfonio de alcoholes protegidos cuya obtención no se logró, por lo que en la primera parte del trabajo se estudian las causas de la desprotección de haloalcoholes protegidos con dihidropirano cuando se hace reaccionar con trifenilfosfina. En la segunda parte se estudió la obtención de sales de fosfonio de 3-halopropanoles protegidos con otros grupos protectores diferentes del cetil. En la tercera y última parte se sintetizó el Z-3-nonen-1-ol por una reacción de Wittig estereoselectiva.

Para la primera parte del trabajo se estableció como hipótesis que el P (V) desprotege los alcoholes que puedan coordinarse con el orbital apical vacío del fósforo en las sales de fosfonio donde sea posible la formación de un ciclo de 5 ó 6 miembros. Para probar la hipótesis anterior se sintetizaron cloro y bromoalcoholes de 3,4 y 5 átomos de carbono. Se protegieron con dihidropirano y se trataron con

trifenilfosfina. Las sales de fosfonio obtenidas se aislaron y se identificaron.

Se demostró que el 3-cloropropanol y el 4-clorobutanol protegidos con dihidropirano, así como sus correspondientes bromoalcoholes se desprotegen cuando se intenta formar la sal de fosfonio. No sucede lo mismo con los 5-halopentanoles protegidos. Estos experimentos, así como la descripción en la literatura de otras sales de fosfonio de alcoholes protegidos demostraron que en los haloalcoholes de 3 y 4 átomos de carbono, debe haber una interacción del orbital apical vacío del fósforo con el oxígeno del alcohol, lo que causa su desprotección.

Para evaluar la posibilidad de usar otros grupos protectores en la síntesis de Z-3-alquenoles se protegió el 3-bromopropanol con ácido fórmico, anhídrido acético y cloruro de tritilo. Se logró obtener el acetato y el formiato de la sal de fosfonio. Sin embargo del análisis en la literatura se concluyó que los iluros de fósforo reaccionan con ésteres, especialmente con el formiato; por lo que en la última etapa del trabajo se preparó el Z-3-nonen-1-ol por una reacción de Wittig a partir del 3-hidroxipropilfosfonio y hexanal.

## ANTECEDENTES.

Reciben el nombre de moscas de la fruta varias especies del género *Anastrepha* (Orden Diptera, Familia Trypetidae o Euribidae) que infestan a un gran número de frutales tropicales o subtropicales, silvestres o cultivados, alimentándose del fruto u ovopositando en él, lo que trae como consecuencia su caída prematura; en la mayoría de los casos las pérdidas son de gran importancia económica.

La especie *Anastrepha ludens* (Loew), mosca mexicana de la fruta, es la que reviste mayor importancia. Tiene 22 hospederos en México, principalmente cítricos y mangos, pero ataca además guayabas, zapote, ciruelas, anonas, granadas, etc. Se presenta en México y América Central, además ha aparecido ocasionalmente en Texas, donde ha podido ser controlada por aspersión de grandes cantidades de insecticidas.

Se han estimado pérdidas hasta de 10 % de la producción frutícola nacional, por ataque de la mosca mexicana de la fruta, siendo los cítricos y los mangos los más dañados. Ya que en la República Mexicana existen 845000 Ha. de cítricos y 78000 Ha. de otros cultivos, se ha considerado importante el estudio de diversos métodos de control de la Mosca Mexicana de la Fruta: además del control químico, se ha usado el control biológico por medio de

enemigos naturales. Mediante métodos físicos como el cavar fosas para acumular y destruir la fruta infestada o bien afectando al insecto en alguna fase de su vida utilizando rayos X, cambios bruscos de temperatura, etc, con el objeto de evitar su reproducción.

Los atractores que han sido usados para la detección de insectos son, entre otras, las primeras alternativas no tóxicas para la protección de plantas. Las feromonas de agregación y sobre todo las sexuales de los insectos, (1) proveen un método de manipulación del comportamiento y de control específico de especies. Los atractores volátiles son emitidos por glándulas abdominales de la palomilla hembra por medio de cilios que sirven como evaporadores; se difunden a grandes distancias, son recibidos por los sensores olfatorios en las antenas de palomilla macho de la misma especie, permitiendo al macho encontrar a la hembra y por lo tanto la reproducción. Hay varias técnicas para el uso de feromonas sexuales en el control de plagas. En la técnica de la captura, la feromona se usa para atraer a las palomillas macho a trampas pegajosas tratadas con feromonas sintéticas o el extracto de glándulas abdominales femeninas. Se sabe, sin embargo, que especialmente para insectos voladores debe exterminarse más del 90 % de insectos machos para producir una depresión de la población observable en la próxima generación. Esta técnica de captura directa (captura en masa) es por lo tanto de uso limitado en el control de pestes.

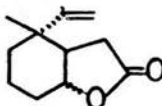
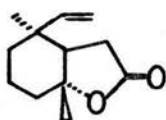
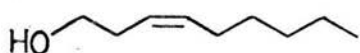
Considerablemente más prometedora es la técnica de monitoreo o prognosis, en este caso, como en la técnica de captura, se exponen trampas cebadas, que son ahora disponibles comercialmente y se registra el número de insectos atrapados en intervalos cortos. De esta manera se determina la densidad de población, el principio de infestación y los períodos de vuelo de los insectos que pueden variar considerablemente dependiendo de, por ejemplo, las condiciones del tiempo. La aspersión de insecticida puede calcularse exactamente y limitarse la dosis a la mínima necesaria. Con esta tecnología puede reducirse substancialmente, el uso de insecticidas y por lo tanto la carga tóxica al ambiente. Otra posibilidad para el uso de feromonas en la protección de plantas es la técnica de confusión. En este método el área infestada es " inundada " con feromona sintética formulada para desorientar a los insectos machos (los atractores sexuales son efectivos en concentraciones de microgramos).

En la actualidad se considera que el uso de feromonas de insectos es un complemento para lograr el " control integrado " de insectos, que es el uso combinado de métodos culturales, químicos y biológicos para lograr que los insectos no rebasen límites ecológicamente controlables.

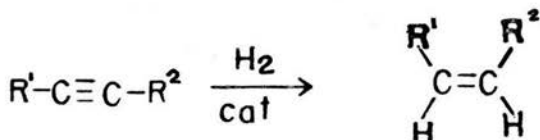
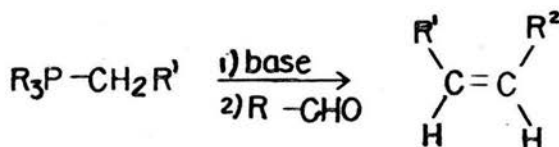
#### FEROMONA DE LA MOSCA MEXICANA DE LA FRUTA .

La feromona de la mosca mexicana de la fruta esta constituida por

cuatro componentes: Z-3-nonen-1-ol y Z,Z-3,6-nonadien-1-ol, y dos trans-lactonas epiméricas; anastrefina y epianastrefina, cuyas estructuras se muestran (3):



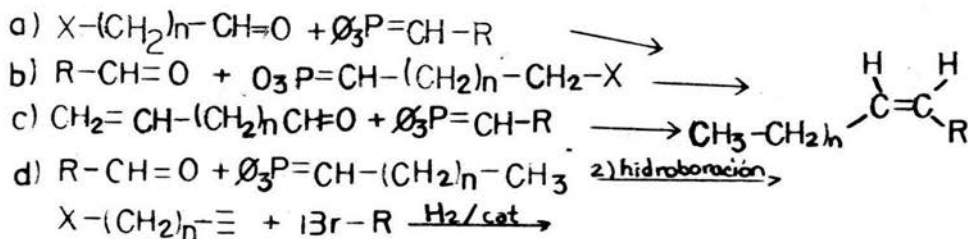
Para la síntesis de los alquenos que forman parte de las feromonas se requiere un alto grado de pureza estereoquímica, por lo que se han desarrollado diversos procedimientos estereoselectivos para este objeto, de los cuales dos grupos son los más ampliamente usados: la olefinación de Wittig, y la hidrogenación catalítica de acetilenos (4).



En 1934 George Wittig publicó el método para sintetizar olefinas partiendo de compuestos carbonílicos. En este método el grupo carbonilo se reemplaza por una doble ligadura carbono-carbono, formándose así olefinas isoméricas. Esta reacción se lleva a cabo en

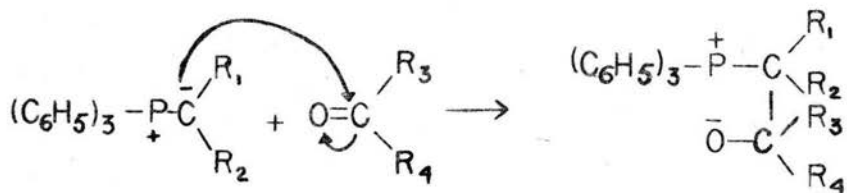
medio alcalino, bajo condiciones suaves y se ha usado ampliamente para preparar olefinas como carotenoides, esteroides y otros productos naturales.

Para la obtención de una olefina mediante la reacción de Wittig pueden emplearse cuatro enfoques diferentes: a) la reacción de aldehidos  $\omega$  sustituidos con alquiliden-trifenilfosforanos, b) la reacción de alquilidenfosforanos  $\omega$  sustituidos con aldehidos no sustituidos, c) la reacción de alquilidenfosforanos con alquenes insaturados y posterior hidroboração y d) olefinación de fosforanos insaturados y alcanales y posterior hidroboração.



#### MECANISMO DE LA REACCION DE WITTIG. (5)

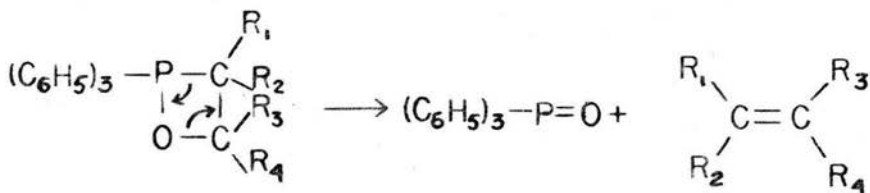
La parte medular de la síntesis la constituye el ataque nucleofílico de un iluro de fósforo al carbon de un grupo carbonilo:



Como consecuencia de la gran afinidad del fósforo por el oxígeno, se forma un enlace P-O dando así un anillo de 4 miembros (la betaina).



El cual se convierte en óxido de trifenilfosfina y una olefina.

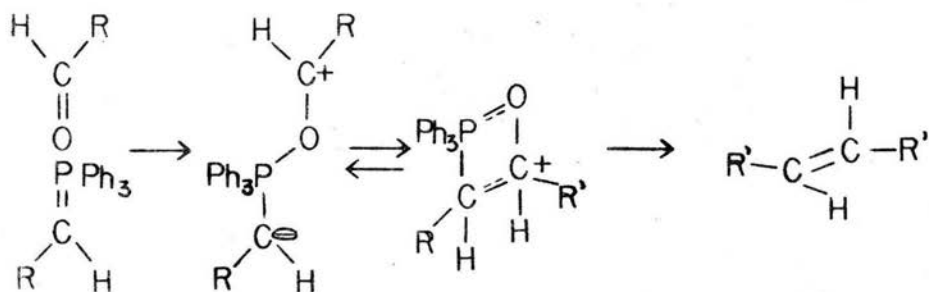


ESTEREOQUIMICA (5), (6), (7).

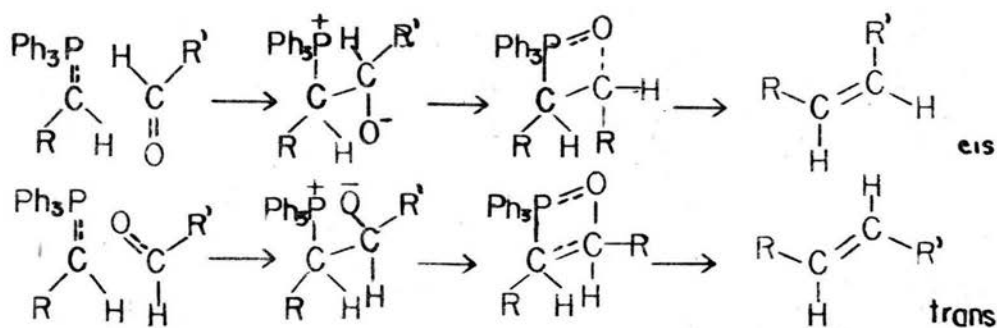
El análisis conformacional de la reacción de Wittig muestra, que si la reacción se llevara a cabo por ataque nucleofílico sobre el fósforo, daría como resultado la olefina *trans*, ya que el primer intermediario puede ser un ión bipolar I, reteniéndose la libertad de rotación de las uniones P-O y C-O. Por lo tanto, el giro de la unión P-O necesaria para la formación de un anillo de 4 miembros, va acompañada por el giro de la unión C-O, dando así la conformación más favorecida para la



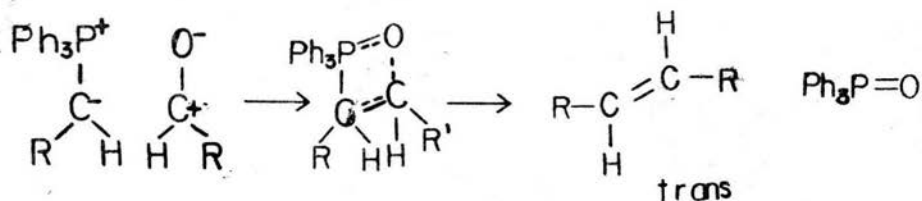
subsecuente ciclización, por lo tanto debe resultar predominantemente la olefina *trans*.



Por otro lado si se llevara a cabo el ataque electrofílico sobre el iluro de carbono puede dar ambos isómeros *cis* y *trans*. En este caso el curso estérico de la reacción depende de la orientación de los reactantes en el ataque inicial. Esta orientación se muestra a continuación:

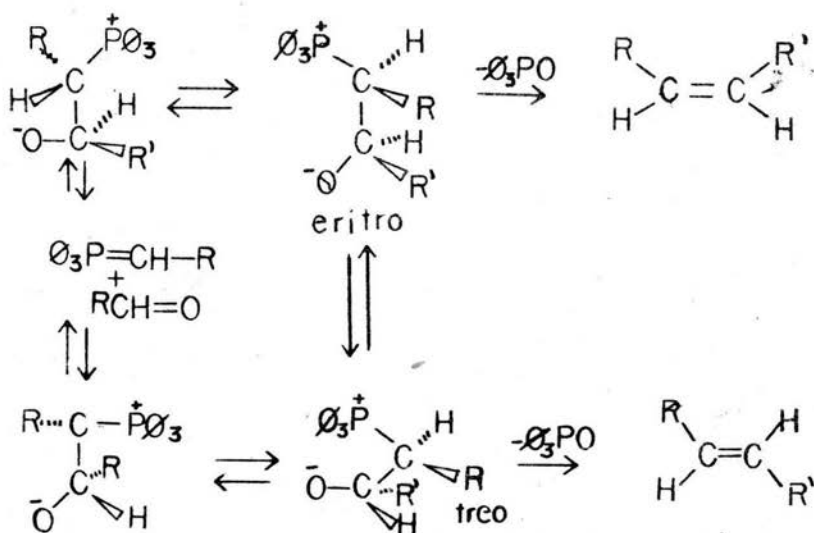


Una tercera alternativa podría ser la interacción antiparalela de los dipolos iluro y carbonilo.



Un estudio sistemático de la estereoquímica de la reacción de Wittig demuestra que puede tomar uno u otro curso estérico, dependiendo de las condiciones de reacción así como, de la estructura de los reactivos. Sin embargo, las reacciones en las que se emplean los iluros estabilizados, dan frecuentemente como producto principal el estereoisómero en el cual la función carbonílica está en posición *trans* con respecto al grupo mayor del átomo de carbono beta. Esta selectividad, se cree es debida, por lo menos en parte, a la descomposición rápida de la betaína, en la cual hay menos interferencia estérica entre el orbital  $\pi$  de la función carbonílica y el orbital  $\pi$  del doble enlace producido.

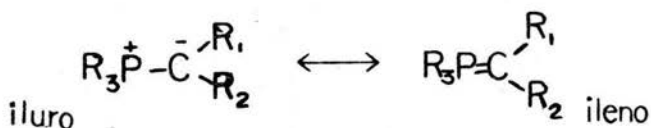
En reacciones de alquilideno fosforanos no estabilizados (8), (9) el porcentaje de la olefina *cis* aumenta cuando el medio está libre de sal en un disolvente no polar, medio aprótico. Se cree que esto se debe a las velocidades relativas de formación, disociación y descomposición de las betaínas intermedias.



Aunque estos intermediarios betaínicos pueden equilibrarse sin disociación por eliminación del protón  $\alpha$  al fósforo, este tipo de equilibrio solo es importante con un exceso de base, la equilibración gradualmente aumenta la proporción de la olefina *trans*. Las velocidades de descomposición de betaínas, se favorecen por la presencia de disolventes polares que facilitan la disociación de pares iónicos presentes en medios no polares y por ausencia de cationes metálicos disueltos (especialmente Li), que forma pares iónicos asociados o iones covalentes con la betaína. También se favorece la descomposición de la betaína por la presencia de grupos que estabilizan la olefina. Cuando hay sales de litio, la descomposición de la olefina se retarda, probablemente por asociación del catión con el alcóxido de la betaína. En estas condiciones, se equilibra la betaína y se forma el isómero *treo* más estable.

## ILUROS DE FOSFORO (5)

Los alquilidenfosforanos son considerados híbridos de resonancia de dos estructuras: el iluro y el ileno.



La reactividad de los iluros de fósforo está determinada por la distribución de la carga negativa en la molécula, la cual depende de la naturaleza de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$ . El carácter nucleofílico del iluro disminuye y su estabilidad aumenta, si el par de electrones del carbono  $\alpha$  del iluro se deslocaliza por los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$ .

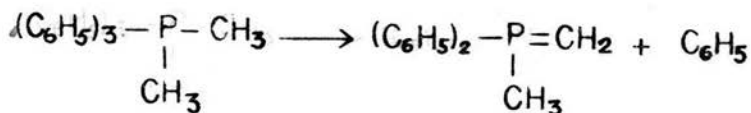
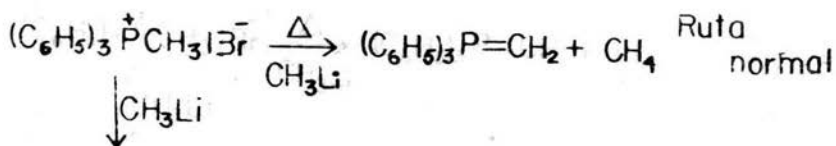
Los grupos R del fósforo también influyen en la reactividad del iluro. Los reactivos de Wittig pueden dividirse en dos grupos de acuerdo a su reactividad. El primer grupo incluye iluros de baja estabilidad y alta reactividad que tienen sustituyentes en el grupo alquilideno, que no se estabilizan con la carga negativa de la forma carbaniónica; estos reactivos son nucleofílicos y reaccionan rápidamente a baja temperatura con grupos carbonílicos y otros grupos polares. El segundo grupo incluye a los iluros de alta estabilidad, este grupo tiene sustituyentes en la parte del alquilideno que disminuyen su carácter nucleofílico.

Los iluros de fósforo se preparan por tratamiento de las sales

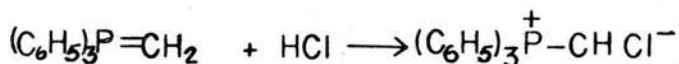
de fosfonio correspondientes con una base fuerte, en éter anhidro, bajo una atmósfera de gas inerte. Las bases más comunes son compuestos organometálicos. La reacción generalmente ocurre a bajas temperaturas y la formación de un iluro puede seguirse por su intensa coloración amarilla o roja. Una variación de este método consiste en la preparación del iluro en amoniaco líquido con amiduro de sodio como base y después sustituyendo el amoniaco por éter etílico o tetrahidrofurano. El iluro generalmente precipita en forma de cristales y puede secarse al aire.

Otro método para la preparación de iluros es emplear alcóxidos de metales alcalinos como aceptores de protones usando como disolvente el correspondiente alcohol.

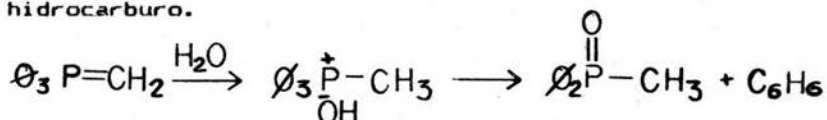
Se han propuesto dos mecanismos para la formación del iluro por interacción de compuestos organometálicos con sales de fosfonio (10), uno de ellos propone que la base elimina el protón del carbono  $\alpha$ , el otro mecanismo propone la adición del compuesto organometálico al fósforo formando así un intermediario del fósforo pentavalente, que posteriormente se transforma en el iluro y un hidrocarburo ejemplo:



Los reactivos de Wittig tienen propiedades básicas, todos los iluros reaccionan con los ácidos para dar una sal de fosfonio.



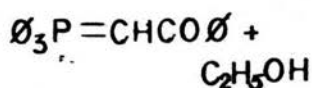
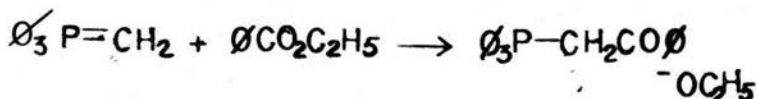
Por hidrólisis los iluros dan hidróxidos de fosfonio y un hidrocarburo.



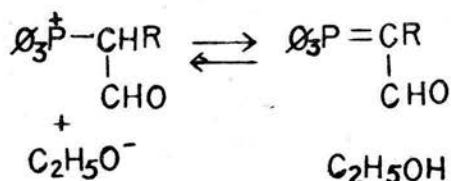
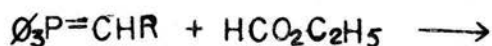
La adición de haluros de alquilo a un iluro, da haluros de fosfonio.



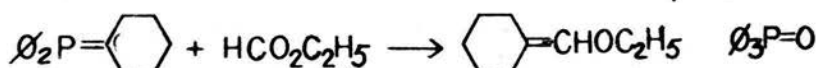
Los ésteres carboxílicos reaccionan con los iluros dando como productos alcóxidos de fosfonio.



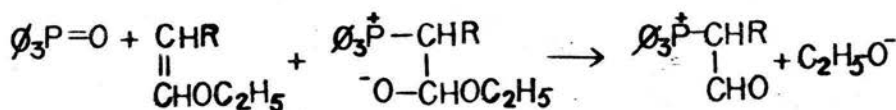
Los ésteres fórmicos se comportan como aldehidos y como ésteres, los fosforanos reaccionan con ellos dando diferentes productos dependiendo de las condiciones que se usen. Si agregamos a un exceso de formiato un iluro da la reacción normal de los ésteres, ejemplo:



De otra manera si la adición es inversa, los productos de la reacción de Wittig serían un éter de enol y óxido de trifenilfosfina (11).



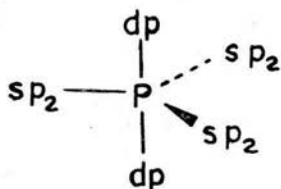
Una explicación de estos diferentes resultados puede ser la posibilidad de que haya una solvatación del fósforo positivo por exceso de éster fórmico en el primer caso el ataque nucleofílico del oxígeno sobre el fósforo no es posible (12).



#### SALES DE FOSFONIO.

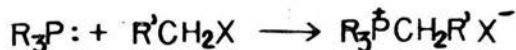
Las sales de fosfonio que se requieren para formar los iluros son compuestos iónicos  $\text{R}_4\text{P}^+\text{X}^-$  donde el fósforo se encuentra con valencia V. La hibridación que se presenta en la mayoría de los compuestos de fósforo (V) parece ser una bipiramide trigonal, donde están

hibridizados los orbitales  $s$ ,  $p$  y  $d_z$ , para formar tres orbitales  $sp_2$  y dos orbitales  $dp$ .



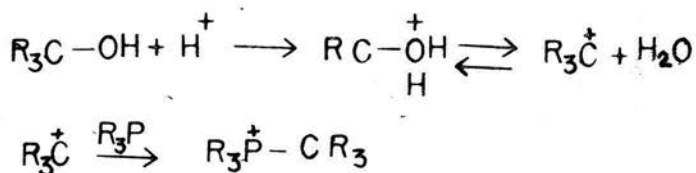
Los datos espectroscópicos indican que los enlaces apicales son más largos que los radiales. Se espera que los compuestos en los cuales el átomo de fósforo tiene carga positiva, utilizan más fácilmente sus orbitales  $d$ .

Las sales de fosfonio típicamente son sólidos cristalinos de alto punto de fusión para la formación de una sal de fosfonio es necesario tener un haluro de alquilo y una fosfina.



Esta reacción puede llevarse a cabo en una gran variedad de disolventes, pero el benceno es el más comúnmente usado; la reacción tiene lugar rápidamente con halogenuros primarios y muchos secundarios. Con halogenuros terciarios la sustitución con fosfinas terciarias no tiene lugar, por lo que puede prepararse del alcohol correspondiente bajo condiciones ácidas, es decir:





La reactividad de los halogenuros está en el orden siguiente:  
Yoduro > Bromuro > Cloruro.

La formación de estas sales ocurre fácilmente si el R del haluro de alquilo es pequeño y disminuye considerablemente su formación cuando aumenta el tamaño del sustituyente.

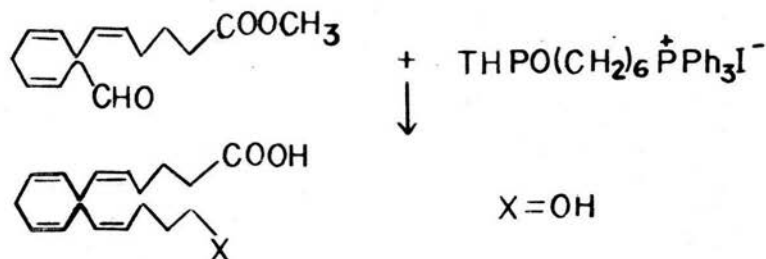
#### SALES DE FOSFONIO DE HALOALCOHOLES PROTEGIDOS.

Las sales de fosfonio de haloalcoholes protegidos han sido ampliamente usadas en síntesis orgánica. En 1981, Bestman publicó un artículo (13) proponiendo estas sales como sintones para compuestos bis-olefinicos. En este artículo se discute ampliamente la preparación y caracterización de sales de fosfonio de 6,7,8 y 9 tetrahidropiranyl-oxi-bromohexano, heptano, octano y nonano. La preparación de estas sales se lleva a cabo por calentamiento por 2 ó 3 días en acetonitrilo ó dimetilformamida, obteniéndose como aceites. Estas sales se usaron para obtener feromonas de Lepidópteros. Así mismo en 1982 (14), utiliza la sal de fosfonio del

6-tetrahidropiranyl-oxi-bromohexano para la síntesis de Z-6, E-11-hexadecadienol. Aunque aquí no se describen las características espectroscópicas del compuesto, se dan datos de análisis elemental, por lo que esto demuestra que se trata de la sal de fosfonio del alcohol protegido.

En 1983 Camps, publicó un artículo (15) sobre análogos fluorados de feromonas sexuales de insectos. Para la síntesis del acetato de Z-9,Z-11,fluorotetradecadienilo, se utilizó el derivado tetrahidropiránilico del iluro del 9-hidroxinonilfosfonio con fluoroaldehído, también se mencionan las sales de fosfona de 7 y 8-tetrahidropiranyl-oxi-bromo heptano y octano.

En este mismo año Corey, publicó un estudio sobre la movilidad conformacional del ácido araquidónico. Para la síntesis de este ácido se utiliza la sal de fosfonio del 6-tetrahidropiranyl-oxi-vodohexano.



Tomihisa, O., en el mismo año, publicó un artículo (16) sobre la síntesis de intermediarios en la biosíntesis de Brefeldina A. La sal

de fosfonio del 6-tetrahidropiranyl-oxi-yodoheptano se prepara por calentamiento del 6-tetrahidropiranyl-oxi-yodoheptano y trifenilfosfina agregando carbonato de potasio, obteniéndose la sal en un rendimiento del 78 % . Estos datos evidencian que no hay problema en la obtención de sales de fosfonio de haloalcoholes de 6, 7, 8 y 9 átomos de carbono protegidos con DHP.

En 1984, Voaden publicó un artículo (17) para la síntesis de acetatos de nonenilo, donde la sal de fosfonio del 5-tetrahidropiranyl-oxi-yodopentano es un intermediario de la síntesis del acetato de Z-7-metil-5-nonenol, esta sal se obtiene a partir del 5-tetrahidropiranyl-oxi-yodopentano tratado con trifenilfosfina en acetonitrilo dando así la sal de fosfonio del alcohol protegido. El producto en Hexametiltosforamida (HMPA) se trata con n-butilitio en hexano dando así el Z-tetrahidro-2-[(7-metil-5-nonenil)oxil]-2H-pirano, que a su vez este se calienta 1 hr. a 50°C con cloruro de acetilo y ácido acético para dar el acetato del Z-7-metil-5-nonenilo.

En la obtención la sal de fosfonio del 4-tetrahidropiranyl-oxi-yodobutano, las evidencias que se presentan no son satisfactorias ya que según Voaden (18) utiliza como materia prima esta sal para la síntesis del acetato de E-7-metil-4-nonenol, en la cual se utilizan dos moles de n-butil-litio para la formación del iluro, lo cual sugiere que se trata de la sal del alcohol sin

proteger. Stork en 1982, publicó un artículo (16) donde la sal de fosfonio antes mencionada es un intermediario para la síntesis de 9-oxialil-3,7-nonadien-2-ona, pero no se menciona ninguna característica del compuesto.

Aunque la sal de fosfonio del 3-bromopropanol protegido también está descrita en la literatura (19), las evidencias que se presentan en el artículo no son suficientes para demostrar que se trata de esta sal puesto que no se describen sus características espectroscópicas y para la formación del iluro de la sal se requieren 2 moles de butil-litio .

En 1984, trabajos de este laboratorio (20) en la obtención de sales de fosfonio de 3-haloalcoles protegidos con DHP que se requieren para la síntesis de  $\Delta$ -3-alquenoles, demostraron que se elimina el grupo protector 2-tetrahidropiránlico por tratamiento del alcohol protegido con trifenilfosfina; sucedió lo mismo cuando el cetal de 3-cloropropionaldehído se hizo reaccionar con la trifenilfosfina; el aldehído se desprotege dando lugar a productos no identificados.

#### PROTECCION DE ALCOHOLES (21).

Debido a la reactividad de los alcoholes, se ha visto la necesidad de proteger este grupo, puesto que en ocasiones se necesita llevar a cabo reacciones químicas en otra parte de la molécula. La protección

de los grupos hidroxilos ha tenido gran aplicación en la química de esteroides, azúcares (incluyendo nucleósidos y nucleótidos) y glicéridos. Existe un gran número de grupos protectores, pero los que más comunmente se usan son: éteres, cetales y ésteres.

En los últimos años la selección de grupos protectores de alcoholes cada vez se ha hecho más sofisticada y en algunos casos se escoge un grupo protector para alguna reacción específica. Existen tres factores importantes para elegir un grupo protector: a) facilidad de introducción, b) estabilidad bajo las condiciones de reacción requeridas y c) facilidad de eliminación.

Eteres.

Eteres metílicos.- La metilación de grupos hidroxílicos de carbohidratos y otros alcoholes se han efectuado con sulfato de metilos y solución acuosa de NaOH ó con Ioduro de metilo y óxido de plata; más recientemente el uso del sulfato de metilo en combinación con BaO y NaOH en Dimetilformamida ó Dimetilsulfóxido.

Eteres t-butílicos.- Este grupo protector ha sido usado en la química de los péptidos para proteger el grupo hidroxilo de los aminoácidos (serina, treonina y 4-hidroxiprolina), un t-butiléster puede prepararse en alto rendimiento por tratamiento de una solución ó suspensión del alcohol correspondiente en diclorometano con un exceso de isobutileno en presencia de un catalizador ácido, a temperatura

ambiente. Los butiléteres son estables a los álcalis y para quitarlos se requieren condiciones ácidas muy drásticas.

Eteres bencílicos.- Este grupo se ha empleado en azúcares, nucleósidos, glicerol y aminoácidos. Se obtiene calentando el alcohol con cloruro de bencilo e hidróxido de potasio. Estos ésteres son resistentes a las bases, a la hidrólisis ácida, y al hidruro de litio.

Eteres de tritilo.- Este grupo se ha usado para la protección de alcoholes primarios de azúcares, nucleósidos glicéridos y esteroides. Los éteres tritílicos se preparan haciendo reaccionar al alcohol con cloruro de tritilo en solución de piridina, a temperatura ambiente. Estos éteres son resistentes a los álcalis y a otros nucleófilos, pero no resisten la acción de los ácidos débiles.

Eteres de trimetilsililo.- El grupo trimetilsililo ha sido empleado para la protección del grupo hidroxilo de carbohidratos. Este grupo se introduce y remueve fácilmente. Se obtiene poniendo: a) el alcohol con trimetilclorosilano en presencia de una base b) con hexametildisilazano c) hexametildisilazano en presencia de un ácido. Para remover este grupo, se calienta a reflujo una solución del alcohol protegido en alcohol acuoso.

### Cetales.

Eteres de tetrahidropiraniolo.- El sistema acetal tetrahidropiraniolo ha sido ampliamente usado como un grupo protector para hidroxilos de esteroides, nucleótidos, azúcares y péptidos. Estos éteres se han preparado en ausencia o presencia de disolventes. Se ha usado una gran variedad de disolventes que incluyen cloroformo, éter, acetato de etilo, dioxano y dimetilformamida. Los catalizadores ácidos más empleados son cloruro de fosforilo, cloruro de hidrógeno y ácido p-toluensulfónico. Se requiere un exceso de 2,3-dihidro-4H-pirano y la reacción ocurre a temperatura ambiente generalmente. Estos éteres son resistentes a las bases, reactivos de Grignard, hidruros de litio y aluminio, agentes alquilantes y acilantes. Sin embargo estos éteres se eliminan fácilmente en medio ácido, en condiciones suaves.

### Esteres.

Acetatos.- Los acetatos han sido usados más frecuentemente que otros ésteres para la protección del grupo hidroxilo de esteroides, azúcares, nucleósidos y otros compuestos. La acetilación se lleva a cabo con anhídrido acético en solución de piridina u otra amina terciaria, a temperatura ambiente, también se ha mezclado anhídrido acético con acetato de sodio, utilizando un catalizador ácido tal como  $ZnCl_2$ ,  $HCl$ ,  $H_2SO_4$  y  $HClO_4$ . Para eliminar el grupo acetilo se usa una solución básica de  $NH_3$  / MeOH y metanólisis con el ión metóxido.

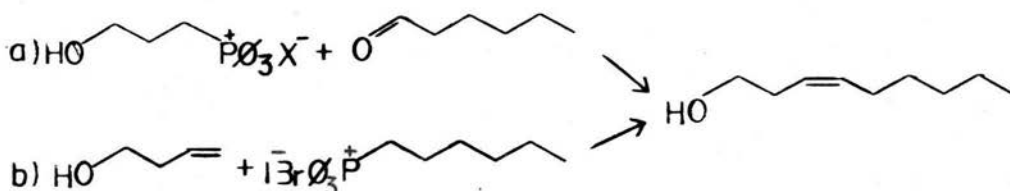
**Benzoatos.**- después del acetilo, el benzoilo es el que más se usa para la protección de alcoholes especialmente en azúcares. La benzoilación se efectúa generalmente por tratamiento del alcohol con cloruro de benzoilo en solución de piridina. La desbenzoilación se lleva a cabo bajo las mismas condiciones básicas usadas para la desacetilación, pero ocurre más lentamente.

**Formiatos.**- la ventaja de este grupo protector sobre los demás grupos ésteres es que la desformilación se lleva a cabo selectivamente en presencia de otros grupos ésteres. La formilación se puede hacer con ácido fórmico al 90 % ; ácido fórmico al 70 % con una pequeña cantidad de ácido perclórico, ácido fórmico/ anhídrido acético en solución de piridina y también con anhídridos fórmico y acético en solución de piridina. El grupo formilo puede eliminarse con  $\text{KHC}_2\text{O}_4$  /  $\text{NeOH}$  ac. ó con otros reactivos básicos suaves tal como  $\text{NH}_3$  /  $\text{MeOH}$  dil.



## RESULTADOS Y DISCUSION.

Este trabajo es parte de un proyecto amplio sobre síntesis de la feromona de la mosca mexicana de la fruta; uno de los componentes de esta feromona es el 7-3-nonen-1-ol. El objetivo inicial de este trabajo fue usar fosforanos para la síntesis de este componente. Existe dos alternativas para la síntesis de olefinas de configuración *cis* (4): la hidrogenación de acetilenos y la olefinación de Wittig, que fue la que se utilizó en este trabajo. Para obtener el 7-3-nonen-1-ol, mediante la reacción de Wittig, se previeron dos opciones que se muestran en el esquema:



El 3-bromopropanol puede obtenerse a partir del 1,3-propilenglicol, que es un producto comercial de bajo costo, mientras que el 3-hidroxiopropanol no es fácilmente asequible. Se seleccionó por lo tanto la primera opción.

Por otro lado, la estereoquímica de la reacción de Wittig puede tomar cualquier curso estérico dependiendo de las condiciones de la

reacción así como de la estructura de los reactivos. Para reacciones de alquilidénfosforanos no estabilizados, el porcentaje de olefina *cis* aumenta cuando el medio está libre de sal, en un disolvente no polar. La presencia del OH en el sustrato requiere de dos moles de butil-litio, aumentando así, la cantidad de cationes en el medio, lo que probablemente daría por resultado una disminución de la estereoselectividad.

Por las razones anteriores se propuso la protección del 3-cloropropanol con DHP y la preparación posterior de la sal de fosfonio correspondiente.

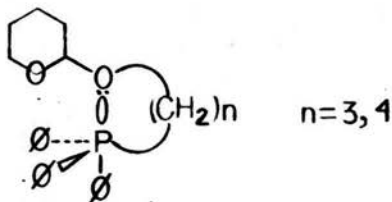
El uso de las sales de fosfonio de alcoholes protegidos, con DHP, está ampliamente descrita en la literatura; sin embargo, en estudios preliminares paralelos a este trabajo, se había preparado ya el 3-cloro, 3-bromo, 3-yodopropanol protegido y se había intentado la preparación de la sal de fosfonio del alcohol protegido, que está descrita en la literatura. Estos primeros experimentos dieron como resultado la evidencia de que los alcoholes, al ser tratados con trifenilfosfina, sufrían desprotección como lo demostró el análisis espectroscópico de los componentes obtenidos. Comparando estos datos con los de la literatura, se llegó a la conclusión de que la sal de fosfonio descrita (19) no es la del alcohol protegido: los autores no describen las evidencias espectroscópicas y para efectuar la reacción de Wittig con deca-2,4-dien-6,8-diinal, usan dos moles de butil-litio.

Cuando en la literatura se describe la sal de fosfonio del 4-yodo y 4-bromobutanoles protegidos (17) (18): los autores tampoco describen las características espectroscópicas de las sales obtenidas y también usan dos moles de butil-litio para efectuar la reacción de Wittig.

Los datos en la literatura sugirieron que, los autores, obtuvieron también las sales de fosfonio desproteídas. Se decidió por lo tanto estudiar en primer lugar, la causa de la desprotección de alcoholes y después, estudiar la posibilidad de usar otros grupos protectores en la síntesis de 2-3-nonen-1-ol y por último sintetizar el 2-3-nonen-1-ol de acuerdo con los resultados de estudios anteriores.

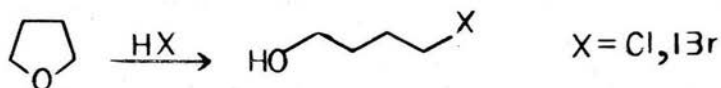
1.- Desprotección de 3-haloalcoholes protegidos por tratamiento con trifenilfosfina.

Para esta parte del trabajo se propuso como hipótesis, que el P (V) desprotege, los alcoholes que puedan coordinarse con el orbital apical vacío del fósforo en las sales de fosfonio donde sea posible la formación de un ciclo de 5 ó 6 miembros como se muestra en el esquema:



Para probar la hipótesis anterior, se sintetizaron cloro y bromoalcoholes de 3, 4 y 5 átomos de carbono. El 3-bromopropanol se sintetizó partiendo del 1,3-propanodiol y HBr por el método de Bogert (22). Se obtuvo el producto de punto de ebullición 65-70°C/ 15 mmHg y un espectro de IR que muestra en 3400  $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha de OH y en 650, 600 bandas de C-Br. La RMP muestra un triplete en 3,75 ppm correspondiente a los dos protones unidos al carbono base del alcohol, en 3.5 un triplete para los dos protones del carbono unido al Br, en 3.0 hay un singulete que desaparece con agua deuterada, que es característico del protón del alcohol.

El 4-clorobutanol y 4-bromobutanol se sintetizaron a partir de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico o bromhídrico por el método de Starr y Hixon (23) como se muestra:



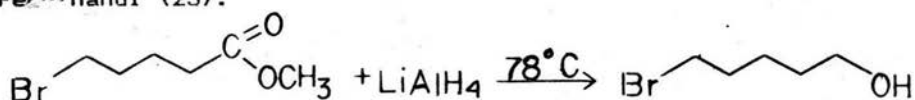
El tiempo de reacción es más corto para el bromobutanol que para el clorobutanol (5 y 15 horas respectivamente), el rendimiento para el clorobutanol es 55 % y 41 % para el bromobutanol. de estos rendimientos se puede decir que son aceptables ya que en la literatura coinciden con lo obtenido. Las características observadas para los compuestos anteriores son las siguientes: el 4-bromobutanol de punto de ebullición de 64-65 °C/ 5 mm Hg, con un espectro de IR en

3330  $\text{cm}^{-1}$  hay una banda ancha de OH, en 1060 banda de C-O y en 640, 570 bandas correspondientes a la unión C-Br. En la RMP encontramos un triplete en 3.65 ppm para los dos protones unidos al carbono base del oxígeno del alcohol, un triplete 3.55 de los protones unidos al Br, un singulete en 2.7 del protón del alcohol y un multiplete en 1.8 correspondiente a los protones restantes.

El 4-clorobutanol tiene un punto de ebullición de 72-76° C/ 14 mm Hg. Su espectro de IR muestra en 3330  $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha de OH, en 1050 banda de C-O y en 710, 640 hay dos bandas de C-Cl. En la RMP encontramos un singulete en 4.5 ppm del protón del alcohol, en 3.7 hay un triplete para los protones unidos al oxígeno del OH, en 3.6 hay un triplete de los protones unidos al Cl y en 1.85 hay un multiplete de los protones restantes.

El 5-cloropentanol se obtuvo por el método de Possaner (24), que consiste en el tratamiento del 1,5-pentanodiol con una mol de HCl gaseoso, calentándose dos horas a reflujo, el producto así obtenido muestra las siguientes características: punto de ebullición 81-87° C/ 12 mmHg, IR en  $\text{cm}^{-1}$  indica en 3350 una banda ancha de OH, en 1050 una banda de C-O y en 740, 650 bandas de C-Cl. En la RMP en ppm encontramos en 3.5 un triplete de los protones unidos al cloro, en 2.6 un singulete que corresponde al protón del alcohol, en 1.8 un quintuplete de los protones  $\beta$  al alcohol y en 1.5 un multiplete para los cuatro protones restantes.

El 5-bromopentanol se obtuvo por reducción del 5-bromovalerianato de metilo con hidruro de litio y aluminio a  $-78^{\circ}$  C por el método de Ferdinandi (25).



Es interesante hacer notar que de la revisión en la literatura, no se encontró un método que describa la preparación de este compuesto. Solo se encontró la síntesis del 4-bromopentanol por el método de Perkin (26).

El producto de la reducción se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente. Se obtuvo un espectro de IR en  $\text{cm}^{-1}$  en 3330 una banda ancha de OH en 1050 hay banda de C-O y en 630, 575 bandas de C-Br. En la RMP (ppm) nos da las siguientes señales, en 3.6 hay un triplete para los dos protones  $\beta$  al bromo, en 1.8 un singulete para el protón del alcohol, en 1.55 un quintuplete para los 4 protones restantes.

El bromovalerianato de metilo se obtuvo por metilación del ácido 5-bromovalérico con metanol y ácido sulfúrico. Su espectro de IR muestra en  $1730 \text{ cm}^{-1}$  banda de carbonilo de éster, en 1240-1170 banda de C-O en 630, 575 banda de C-Br.

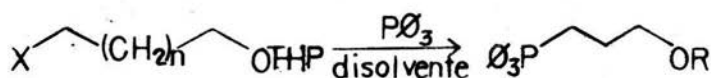
Los alcoholes obtenidos se protegieron con dihidropirano por el método de J.H Van Boon (27), utilizando ac. p-toluensulfónico como

catalizador, los resultados se enlistan a continuación:

$\text{X}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{OH} \xrightarrow[\text{H}]{\text{DHP}} \text{X}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{OTHP}$					
n	X	t Hr.	p. de eb./ ( mm Hg )	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP $\delta$ (ppm) ( OCH O )
2	Cl	2	110°C / 10	1120-1030	4.45 (s,H)
2	Cl	2	85-87°C / 5	1130-1030	4.6 (s,H)
3	Br	4	85-87°C / 5	1130-1025	4.5 (s,H)
3	Br	2	-----	1130-1030	4.55 (s,H)

como puede verse los cetales obtenidos muestran en el IR la desaparición de la banda de OH y la aparición de bandas multiples en 1133-1030 cm<sup>-1</sup> de C-O-C; así como en la RMP, el protón del grupo cetal que aparece muy desplazado, entre 4.6 y 4.45 ppm.

El resultado del tratamiento de los haloalcoholes protegidos con trifenilfosfina para evaluar la permanencia o desaparición del grupo protector, se muestra la siguiente tabla:



n	X	Disolvente	t Hr.	R	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP (ppm)
2	Cl	Benceno	36	H	3350 (OH), 745,720 (C-P)	-----
2	Cl	Benceno	159	H	3350 (OH), 740,720 (C-P)	3.6 (m,4H) CH <sub>2</sub> OH 3.5 (t,2H) CH <sub>2</sub> P, 3.35 (s,H), OH.
2	Cl	Dioxano	90	H	3350 (OH),	-----
2	Cl	CH <sub>3</sub> CN	96	H	3350 (OH), 740,720 (C-P)	-----
2	Br	Benceno	44	H	3350 (OH), 740,710 (C-P)	4.1 (t,2H) CH <sub>2</sub> OH 3.75 (t,2H) CH <sub>2</sub> P 2.3 (s,H) OH.
3	Cl	Benceno	168	THP	Se recuperó materia prima	
3	Cl	CH <sub>3</sub> CN	144	THP	Se recuperó materia prima	
3	Br	Benceno	45	THP	3350 (OH), 740,720 (C-P)	3.6 (m,2H) CH <sub>2</sub> OH 3.36 (m,2H) CH <sub>2</sub> P 2.3(m,7H) OH, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> .

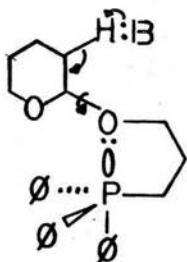


Como se puede ver, las características espectroscópicas de la sal que resulta del tratamiento de los 4-halobutanoles protegidos, al igual que los 3-halopropanoles protegidos con trifenilfosfina, en el benceno, dioxano y acetonitrilo, muestran la desaparición del grupo cetal: el IR muestra en 3350 banda ancha de OH y la desaparición del grupo de señales en 1130-1030, así como la desaparición del protón del cetal en la RMP.

La reacción de trifenilfosfina con el 5-tetrahidropiranyl-oxi-cloropentanol es muy difícil. En largos tiempos de reacción, es decir en 168 y 144 hr., en benceno y acetonitrilo respectivamente, se recupera materia prima. En el caso del 5-bromotetrahidropiranyl-oxi-bromopentano, también reacciona con dificultad, en nuestras manos, sólo se pudo obtener pequeñas cantidades de la sal sin proteger, sin embargo esto puede deberse a los largos tiempos de reacción. En la literatura, sin embargo está descrito que puede obtenerse en la sal de fosfonio del 5-tetrahidropiranyl-oxi-yodopentano, cuando se hace la reacción a reflujo en acetonitrilo por 36 horas.

Todos los datos, junto con los descritos en la literatura sobre el uso de las sales de fosfonio en síntesis orgánica, demuestran la obtención de las sales de 6,7,8,9 y 10 (13), átomos de carbono, sin desprotección. Estos datos apoyan la hipótesis inicial de esta parte del trabajo, es decir, que las sales de fosfonio de 3 átomos de

carbono que tienen el oxígeno del cetal a una distancia suficiente para formar un anillo de 5 miembros con el orbital apical del fósforo.



Esta interacción P-O facilita la eliminación del protón con la subsecuente salida de la sal del alcohol desprotegido. Las sales de fosfonio de los halobutanoles, a su vez, pueden adquirir una conformación tal que el P (V) de la sal interacciona con el oxígeno del cetal. No sucede lo mismo con sales de alcoholes superiores que forman anillos de 7, 8 y 9 miembros, por lo que en esos alcoholes no hay desprotección.

2.- Estudio de la formación de sales de fosfonio de 3-halopropanoles protegidos con diferentes grupos protectores.

Para evaluar la posibilidad de usar otros grupos protectores en la síntesis de Z-3-alquenoles, se protegió el 3-bromopropanol con ácido fórmico, anhídrido acético y cloruro de tritilo para dar los correspondientes derivados:

$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} + \text{grupo protector} \longrightarrow \text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR}$			
Grupo protector	R	Rendimiento	Punto de ebullición.
$\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{CHO}$	55 %	64-66 °C/ 10 mm Hg.
$\text{CH}_3\text{COBr}$	$\text{COCH}_3$	50.5 %	43-45 °C/ 25 mm Hg.
$\phi_3\text{CCl}$	$\text{C}\phi_3$	80.3 %	-----

El formiato de 3-bromopropilo se obtuvo por el método de R.J. Ringold (28), que consiste en el tratamiento del alcohol con un exceso de ácido fórmico a 60°C y su posterior neutralización con  $\text{NaHCO}_3$ , obteniéndose así un producto de punto de eb. 64-66°C/10 mmHg. Con un espectro un espectro de IR que muestra en 1720  $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha de éster, en 1160 una banda de C-O y en 650 y 590 bandas de C-Br. En la RMP encontramos un sinquete en 8.0 ppm para el protón del formiato, en 4.25 un triplete para los dos protones unidos al carbonilo, en 3.45 hay un triplete correspondiente a los dos protones unidos al Br y en 2.2 un multiplete para los dos protones restantes.

El acetato del 3-bromopropilo se obtuvo por calentamiento a reflujo del 1,3-propanodiol con bromuro de acetilo, obteniéndose así un producto de punto de ebullición 43-45°C / 25 mmHg. que muestra en el espectro de IR una banda en 1735  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo carbonilo, en 1230 una banda para el C-O y en 630-600 bandas para C-Br. En la

RMP hay triplete en 4.15 para los protones unidos al carbonilo, en 3.35 un triplete para los dos protones unidos al Br, en 2.25 un quintuplete para los dos protones centrales, en 2.0 un singulete para los protones del metilo unido al carbonilo.

El éter tritítico del 3-bromopropanol obtenido a partir de cloruro de tritilo y 3-bromopropanol (29), tiene un punto de fusión de 58-60°C, así como la espectroscopia de IR muestra en 2850  $\text{cm}^{-1}$  una banda para el metileno unido al oxígeno, en 1220, 1140 bandas para el C-O-O y en 690, 620 bandas para el C-Br, en la RMP hay un triplete en 7.3 ppm para los 15 protones aromáticos, en 3.5 hay un triplete que corresponde a los dos protones unidos al oxígeno, en 3.24 hay un triplete que corresponde a los dos protones unidos al Br, en 2.15 un multiplete para los protones restantes.

La tabla muestra los resultados obtenidos del tratamiento de los haloalcoholes protegidos con trifenilfosfina.

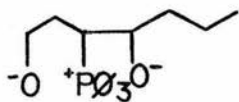
$\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR} \xrightarrow[\text{disolvente}]{\text{P}\phi_3} [\phi_3\text{P}^+\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR}^2]\text{X}^-$				
X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tiempo (hr)	Disolvente
Br	formiato	CHO	144	Benceno
Br	tritilo	OH	48	Benceno
Br	acetato	COCH <sub>3</sub>	37	Benceno
Br	acetato	COCH <sub>3</sub>	37	Dioxano

Como puede verse de los resultados anteriores, el formiato y el acetato, resisten en algunas condiciones el tratamiento con trifenilfosfina en benceno, dioxano y acetonitrilo. El éter tritílico si se desprotege al formar la sal de fosfonio. Ya que el formiato puede desorotegarse posteriormente con facilidad, se pensó en la posibilidad de llevar a cabo la reacción de Wittig con este grupo protector. Sin embargo, del análisis de la literatura, se concluyó que los iluros de fósforo reaccionan con ésteres, especialmente con el formiato; esto daría como resultado una reacción intramolecular que disminuiría mucho el rendimiento del alcohol requerido.

De los resultados obtenidos se decidió preparar el 1-3-nonen-1-ol con la sal del alcohol sin proteger.

### 3.- Síntesis de Z-3-nonen-1-ol.

Para la síntesis del alquenol se utilizó el método de Taniguchi (30), utilizando butil-litio como base, a  $-78^{\circ}\text{C}$  y elevando la temperatura gradualmente. De esta manera se obtuvo el Z-3-nonen-1-ol de punto de eb.  $97-107^{\circ}\text{C}/20\text{ mmHg}$ . En el IR en  $3330\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha para el grupo OH, en  $3030$  banda pequeña para  $\text{H-C=}$ , en  $1050$  hay una banda para el C-O del alcohol primario. En la RHP hay una señal compleja en  $5.5\text{ ppm}$  para los dos protones vinílicos, en  $3.6$  hay un triplete para los dos protones unidos al oxígeno del alcohol, en  $2.25$  un quintuplete que corresponde a los dos protones  $\beta$  al OH, en  $2.6$  un singulete para el protón de alcohol, en  $2.0$  un quintuplete para los otros dos protones unidos a los protones alílicos, en  $1.3$  hay un multiplete que integra para seis protones metilénicos y en  $0.9$  un triplete para los tres protones del metilo. La estereoquímica del producto de la reacción de Wittig es predominantemente *cis*, en este caso se obtuvo del análisis por cromatografía  $82\%$  de *cis* y  $18\%$  de *trans*. El uso de feromonas requiere de cantidades muy pequeñas ( $500\text{ ng}$ . por hora) por lo que no es necesario sintetizarlas en grandes cantidades, sin embargo, el rendimiento de la reacción no fue alto y además se obtuvo del medio de reacción trifenilfosfina como subproducto. Estos resultados sugieren también la interacción del oxígeno del alcohol con el fósforo en la sal de fosfonio lo que haría probablemente la reacción menos fácil; además la formación del intermediario que se muestra, podría dar lugar a subproductos.



Probablemente esto será objeto de investigaciones posteriores.

## PARTE EXPERIMENTAL.

### Síntesis de 3-bromopropanol (22).

En un matraz de 2 bocas con trampa de  $\text{CaCl}_2$  y agitación, se saturaron 7 g. (0.0921 moles) de 1,3-proplilenglicol con HBr gaseoso controlando la temperatura de  $-5^\circ$  a  $10^\circ\text{C}$ , hasta la formación de un sólido color naranja de punto de fusión  $50^\circ\text{C}$ . Se supendió la adición de HBr y se calentó el sólido obtenido 5 horas en baño de agua, se extrajo el producto con éter, la fase eterea se lavó con solución de NaOH al 10 % hasta pH neutro, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se evaporó el disolvente en el rotavapor y el producto obtenido se purificó por destilación a presión reducida obteniéndose así 5.0204 g. (39.22 % de rendimiento) de p.eb.  $65-70^\circ\text{C}$  a 15 mm Hg.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3400 (OH), 1450 (C-C), 1050 (C-O), 600,650 (C-Br).

RMP  $\delta$  (ppm) 3.75 (t, 2H),  $\text{CH}_2\text{O}$ ; 3.5 (t, 2H),  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 3.0 (s,H); 2.0 (m,2H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

### Síntesis de formiato de 3-bromopropilo (28).

Se colocó una mezcla de 2.4031 g. (0.01728 moles) en 49.79 ml (1.3198 moles) de ácido fórmico al 98 % en un matraz de 2 bocas provisto de un refrigerante, un termómetro y agitación, se calentó la mezcla a  $60^\circ\text{C}$  durante 20 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con éter, se lavó con agua y después con solución



de NaOH al 10 % hasta pH neutro, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se evaporó el éter y se destiló el producto a presión reducida, obteniéndose 1.576 g. (54.58% de rendimiento) de p.eb. 64-66°C/ 10 mmHg.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1720 (C=O), 1160 (C-O), 590,650 (C-Br).

RMP  $\delta$  (ppm) 8.0 (s,H),  $\text{OCOH}$ ; 4.25 (t,2H),  $\text{OCOCH}_2$ ; 3.45 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 2.2 (m,2H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Preparación de sal de fosfonio del formiato de 3-bromopropilo.

Se disolvieron 1.4963 g. (0.00571 moles) de trifenilfosfina, en 6 ml. de benceno seco y se agregó 0.95357 g. de formiato de 3-bromopropilo, se puso la reacción a reflujo por 48 hr. Se filtró la sal obtenida y se lavó varias veces con benceno caliente hasta que la cromatografía en capa fina indicó la ausencia de trifenilfosfina, se secó el producto obteniéndose 0.9612 g. de (39 % de rendimiento) de punto de fusión 234-236°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1710 (C=O), 1440 (C-C), 1110 (P-Ph), 760-720 (P-C). La RMP  $\delta$  (ppm) 7.8 (s,H),  $\text{OCOH}$ ; 7.6 (m,15H),  $\text{OCOCH}_2$ ; 4.35 (t,2H),  $\text{OCOCH}_2$ ; 3.8 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 1.9 (m,2H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Síntesis de 3-bromopropil-tritil-éter (29).

En un matraz bola de 100 ml. provisto de un refrigerante y una trampa de humedad, se hizo reaccionar una mezcla de 1.4676 g. ( $5.26 \times 10^{-3}$  moles) de cloruro de tritilo en un 20 % de exceso, 0.61 g. ( $4.39 \times 10^{-3}$  moles) de 3-bromopropanol y 0.75 ml. de piridina en 40 ml. de benceno seco y a reflujo por 16 hr. Se filtró la sal de piridonio que

se formó y se evaporó el disolvente en el rotavapor precipitando así un sólido blanco de punto de fusión de 125-130°C. El líquido del filtrado se pasó por una columna de alumina neutra para eliminar la sal de piridonio, obteniéndose 1.3433 g. (80.34 % de rendimiento) de sal de fosfonio de punto de fusión de 58-60°C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2850 ( $\text{OCH}_2$ ), 1210, 1140 (COC), 690, 620 (CBr).

RMP  $\delta$  (ppm) 7.3 (m, 15H), Ar-H ; 3.51 (t, 2H),  $\text{COCH}_2$  ; 2.15 (m, 2H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Sal de fosfonio del 3-bromopropil-tritil-éter.

Se disolvieron 0.5 g. ( $1.31 \times 10^{-3}$  moles) de 3-bromopropil-tritil-éter en 5 ml. de benceno seco y se agregaron 0.3438 g. de ( $1.3122 \times 10^{-3}$  moles) de trifenilfosfina en un matraz bola de 25 ml. provisto de un refrigerante y trampa de humedad, la mezcla se puso a reflujo por 50 hr. precipitando 0.1960 g. (23.22 % de rendimiento) de sal de fosfonio del 3-bromopropanol de punto de fusión 175-178°C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3325 (OH), 1110 (C-O), 740, 720 (P-C).

RMP  $\delta$  (ppm) 7.7 (m, 15H), Ar-H ; 3.9-3.7 (m, 5H),  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{P}$  ; 2.0-1.6 (m, 2H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Síntesis de 4-clorobutanol. (23)

En un matraz bola de 3 bocas provisto de un refrigerante, termómetro y una entrada para gases, se pusieron 22.15 g. (25 ml. 0.3071 moles) de tetrahydrofurano, el cual se calentó hasta su punto de ebullición

(55-56°C), se burbujeó HCl gaseoso dentro del líquido, lentamente, la temperatura aumentó lenta y después rápidamente hasta que llegó a 95°C ( después de 15 hr.), donde se mantuvo constante, en ese momento se detuvo la reacción . Se evaporó en el rotavapor el exceso de HCl. El producto obtenido se neutralizó con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % , se extrajo con éter, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por destilación a presión reducida obteniéndose así 18.3142 g. de producto (54.91 % de rendimiento ) con punto de ebullición de 72-76°C/ 14 mm Hg.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3330 (OH), 1050 (C-O), 710,640 (C-Cl).

RMP δ (ppm) 4.5 (s, H), OH; 3.7 (t,2H), OCH<sub>2</sub>; 3.6 (t,2H), ClCH<sub>2</sub>;

Protección de 4-clorobutanol con DHP (27).

En un matraz bola de 3 bocas, con agitación, embudo de adición, con globo de nitrógeno y termómetro, se disolvieron 5.4285 g. (0.05 moles) de 4-clorobutanol y 4.62 g. (0.055 moles) éter tetrahidropiránico en 60 ml. de éter seco, se enfrió con hielo y se agregó una pequeña cantidad de ac.p-toluensulfónico como catalizador. Se agregó lentamente dihidropirano 0°C, cuando terminó la adición se dejó agitando la muestra por dos horas a temperatura ambiente. Después de que la cromatografía en capa fina indicó la ausencia de materia prima, se neutralizó el ac.p-toluensulfónico con solución saturada de NaOH, se lavó 3 veces con agua y se extrajo con éter, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>anh. se evaporó el disolvente en el rotavapor y se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose así 7.174

g. de producto (74.73 % de rendimiento) de punto de ebullición 111°C/  
10 mm Hg.

IR (KBR)  $\text{cm}^{-1}$  1120-1030 (CDC), 720,650 (CCl).

RMP  $\delta$  (ppm) 4.5 (s,H), CH; 3.7 (m,4H),  $\text{CH}_2\text{OCHOCH}_2$ ; 3.5 (señal  
compleja,2H)  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ; 1.8 (banda ancha, 10H).

Reacción de trifenilfosfina con el éter-tetrahidropiránico del  
4-clorobutanol.

En un matraz bola provisto de un refrigerante y trampa de humedad, se  
disolvieron 1.925 g. (0.01 moles) de éter-tetrahidropiránico del  
4-clorobutanol y 2.62 g. (0.01 moles) de trifenilfosfina en 8.5 ml de  
benceno seco, la mezcla se puso a reflujo por 36 hr. obteniéndose un  
sólido café soluble se purificó el producto pasándolo por una columna  
de sílica gel (40-70 mallas), utilizado como eluyente cloroformo,  
separándose así la trifenilfosfina que quedó como impureza; la sal de  
fosfonio se sacó de la columna con metanol, se evaporó el disolvente,  
obteniéndose un sólido transparente de color café, que corresponde a  
la sal de fosfonio del 4-clorobutanol.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (OH), 745,720 (C-P), 1435 (C-C), 1110 (P-Ph).

1a. variación (tiempo).

Se disolvieron 0.9625 g. (0.005 moles) del éter-tetrahidropiránico  
del 4-clorobutanol y 1.31 g. (0.005 moles) de trifenilfosfina en 5  
ml. de benceno seco, se ponen a reflujo por 159 hr., formándose  
nuevamente un sólido café soluble en metanol y cloroformo, se lavó  
varias veces con benceno caliente para eliminar la trifenilfosfina,

obteniéndose la sal de fosfonio del 4-clorobutanol.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (OH), 740,720 (C-P), 1435 (C-C), 1110 (P-Ph).

El producto anterior se purificó por filtración en una columna de sílica gel (40-70 mallas) utilizando como eluyente cloroformo, obteniéndose así un sólido transparente de color café.

RMP  $\delta$  (ppm) 7.7 (m,15H), ArH; 3.6 (señal compleja, 4H),  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{P}$ : 3.35 (s,H),OH; 2.8 (banda ancha, 4H)  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

2a. variación (tiempo y disolvente).

Se disolvieron 0.9625 g. (0.005 moles) de 4-tetrahidropiraniol-oxi-clorobutano y 1.31 g. (0.005 moles) de trifenilfosfina en 5 ml. de dioxano seco, la mezcla se puso a reflujo por 90 hr. Se evaporó el disolvente y se lavó con dioxano para eliminar la trifenilfosfina, se obtuvo un sólido café.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (OH); 1110 (P-Ph); 720,740 (C-P).

3a. variación (tiempo y disolvente).

Se disolvieron 0.7513 g. (0.00390 moles) de 4-tetrahidropiraniol-oxi-clorobutano y 1.0225 g. (0.00390 moles) de trifenilfosfina en 8 ml. de acetonitrilo seco, se puso la mezcla a reflujo por 96 hr. precipitando nuevamente un sólido café correspondiente a la sal de fosfonio del 4-clorobutanol.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (OH); 1110 (P-Ph); 740, 690 (C-P) .

Síntesis de 4-Bromobutanol (23).

En un matraz bola de 3 bocas, provisto de un refrigerante, termómetro y una entrada de gas, se pusieron 6 g. (6.8 ml, 0.0833 moles) de

tetrahidrofurano. Se calentó hasta su punto de ebullición 55-60 °C, se le burbujeó HBr gaseoso, la temperatura aumentó lenta y después más rápidamente hasta alcanzar 92°C (después de 5 horas), donde se mantuvo constante. Se evaporó el exceso de ácido en el rotavapor, el producto obtenido se extrajo con éter, se lavó 2 veces con agua, se neutralizó con solución de NaOH al 10 %, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se evaporó el disolvente en el rotavapor y se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose 5.2358 g. de producto (41.06 % de rendimiento) con punto de ebullición 64-66°C/5 mmHg. IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr) 3330 (OH), 1440 (C-C), 1060 (C-O), 640,570 (C-Br). RMP δ (ppm) 3.65 (t,2H), CH<sub>2</sub>OH; 3.55 (t,2H), CH<sub>2</sub>Br; 2.7 (s,H) OH; 1.8 (m,4H) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

#### Protección de 4-bromobutanol con DHP.

En un matraz bola de 3 bocas seco con agitación, provisto de un refrigerante, termómetro, embudo de adición y un globo de nitrógeno, se disolvieron 2.4862 g. de 4-bromobutanol en 60 ml. de éter seco y una pequeña cantidad de ac. p-toluensulfónico como catalizador. Se adicionó dihidropirano lentamente a temperatura ambiente, se dejó agitar 6 hr., se puso a reflujo, hasta que la cromatografía en capa fina indicó la ausencia de materia prima (aproximadamente 2 hr.), se neutralizó el ac.p-toluensulfónico con solución saturada de NaOH, se lavó 2 veces con agua, se extrajo con éter el producto, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Se purificó por destilación a presión reducida obteniéndose 2.4262 g. de producto

producto (63 % de rendimiento) con punto de ebullición 85-87°C/5 mmHg.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr) 1130-1030 (COC), 640,570 (C-Br).

RMP  $\delta$  (ppm) 4.6 (s,H)  $\text{CH}$ ; 3.8 (m,4H),  $\text{CH}_2\text{OCHOCH}_2$ ; 3.5 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 1.8 (banda ancha, 10H).

Reacción de trifenilfosfina con el éter tetrahidropiránilico del 4-bromobutanol.

En un matraz bola de 25 ml. provisto de un refrigerante y una trampa de humedad, se disolvieron 0.7063 g. (0.002980 moles) de éter tetrahidropiránilico y 0.7063 g (0.002980 moles) de trifenilfosfina en 5 ml. de benceno, el bromuro se convirtió en sal de fosfonio por calentamiento bajo reflujo de 44 hr. El producto se lavó con benceno caliente hasta ausencia de trifenilfosfina, obteniéndose 0.360 g. de sal de fosfonio del 4-bromobutanol de punto de fusión 219-220°C (24.2 % de rendimiento).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (OH), 1430 (C-C), 1090 (P-Ph), 740,710 (C-P).

RMP  $\delta$  (ppm) 7.75 (m, 15H), AR-H; 4.1 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; 3.75 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{P}$ ; 2.3 (s.H), OH; 2.0-1.6 (m,4H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Síntesis de 5-cloropentanol (24).

En un matraz bola de 3 bocas con agitación, provisto de termómetro, refrigerante y una entrada de gas. Se calentaron a 110°C, 6 g. (0.0576 moles) de 1,5-pentanodiol. Se burbujeó HCl gaseoso por 2 hr, hasta la obtención del producto que se extrajo con éter, se lavó 3

veces con agua, se neutralizó con solución de NaOH al 10 %, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose 4.979 g. de producto (71 % de rendimiento) con punto de ebullición  $81-87^\circ\text{C}/12$  mmHg. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (OH), 1050 (C-O), 740,650 (C-Cl). RMP  $\delta$  (ppm) 3.6 (t,2H),  $\text{HOCH}_2$ ; 3.5 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ; 2.6 (s,H), OH 1.8 (q,2H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ; 1.55 (m,4H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Protección de 5-cloropentanol con DHP.

En un matraz seco de 3 bocas con agitación provisto de un refrigerante con globo de nitrógeno, termómetro y embudo de adición, se disolvieron 2.246 g. (0.01833 moles) de 5-cloropentanol en 30 ml. de éter seco y una pequeña cantidad de ac.p-toluensulfónico, a los cuales se les adicionaron 1.844 g. (0.01833 moles) de dihidropirano a temperatura ambiente, después de la adición se dejó agitando 2 hr., se calentó a reflujo hasta que la cromatografía en capa fina indicó ausencia de materia prima, esto es después de 2 hr. Se neutralizó el ácido con sol. saturada de NaOH, se extrajo con éter y se lavó 2 veces con agua destilada, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se evaporó el disolvente, se purificó por destilación obteniéndose 3.0135 g. (79.6% de rendimiento) de producto de punto de ebullición  $85-87^\circ\text{C}/5$ mmHg. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr) 1130-1025 (COC), 740,650(C-Cl). RMP  $\delta$  (ppm) 4.5 (s,H), OCHO; 3.5 (t,2H)  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ; 3.75 (m,4H),  $\text{CH}_2\text{OCHOCH}_2$ ; 1.6 (m,12H).



Formación de la sal de fosfonio del 5-tetrahidropiranyl-oxi-cloropentano.

En un matraz bola de 25 ml. se puso una mezcla de 0.999 g. (0.0484 moles) de 5-tetrahidropiranyl-oxi-cloropentano y 1.268 g. (0.00484 moles) de trifenilfosfina en 5 ml. de benceno, la mezcla se puso por 168 hr. Se evaporó el disolvente y a la mezcla restante se le hizo cromatografía en capa fina encontrándose trifenilfosfina y 5-tetrahidropiranyl-oxi-cloropentano.

1a. variación (disolvente).

Se pusieron en un matraz bola una mezcla de 0.5 g. (0.00242 moles) de 5-tetrahidropiranyl-oxi-cloropentano y 0.635 g. (0.00242 moles) de trifenilfosfina en 4 ml. de acetonitrilo a reflujo por 144 hr. Se evaporó el disolvente y se le hizo cromatografía en capa fina, encontrándose nuevamente trifenilfosfina y 5-tetrahidropiranyl-oxi-cloropentano.

Síntesis de metil-5-bromovalerianato.

En un matraz de 3 bocas con agitación, provisto de un refrigerante, un termómetro y trampa de humedad. Se pusieron 10.1618 g, (0.06 moles) de ácido 5-bromoaléico en benceno, 40 ml. de metanol y una pequeña cantidad de ac.p-toluensulfónico como catalizador, la mezcla anterior se dejó por 16 horas a reflujo, se neutralizó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 5 % , se evaporó el disolvente de la fase obteniéndose 10.11 g. de producto (92.41 % de rendimiento).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1730 (C=O), 1240-1170 (C-O).

#### Síntesis de 5-bromopentanol (25).

En un matraz de 3 bocas de 250 ml. provisto de refrigerante con globo de nitrógeno, embudo de adición y termómetro, se pusieron 1.2031 g. (0.031613 moles) de  $\text{LiAlH}_4$  en 50 ml. de THF anh., se enfrió a  $-60^\circ\text{C}$ ., 10.11 g. (0.05184 moles) de metil-5-bromovalerato se disolvieron en 50 ml. de THF anh. y se adicionó lentamente a  $-55^\circ\text{C}$ ., después de la adición la reacción se dejó a  $-60^\circ\text{C}$ ., se llevó la reacción lentamente hasta  $-10^\circ\text{C}$  y en  $0^\circ\text{C}$  se le agregaron 100 ml. de ácido sulfúrico 2 N. Se extrajo el producto con éter, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna usando hexano como eluyente, obteniéndose 0.3074 g. de producto puro. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3330 (OH), 1050 (C-O), 630, 575 (C-Br). RMP  $\delta$  (ppm) 3.6 (t, 2H)  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; 3.4 (t, 2H)  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 1.9 (q, 2H),  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 1.8 (s, H), OH; 1.55 (q, 4H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

#### Protección de 5-bromopentanol con DHP.

En un matraz seco de 25 ml. con agitación, provisto de un refrigerante y un tapón, se disolvieron 0.2874 g. (0.001903 moles) de 5-bromopentanol y una pequeña cantidad de ac.p-toluensulfónico como catalizador en 15 ml. de THF seco, la mezcla se enfrió con baño de hielo y se le agregaron 0.191 g. (0.002283 moles) de dihidropirano, después de la adición, se dejó agitando hasta que la cromatografía en capa fina indicó la ausencia de materia prima (2hr.). Se neutralizó el ácido con NaOH sólido y unas gotas de agua. Se extrajo con éter y se lavó 2 veces con agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se

evaporó el disolvente obteniéndose 0.3808 g. (80.85 % de rendimiento) de producto.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1130-1030 (COC), 640,580 (C-Br).

RMP  $\delta$  (ppm) 4.55 (s,H), OCHO ; 3.75 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 3.4 (t,4H)  $\text{H}_2\text{COCHOCH}_2$ ; 2.6 (señal compleja, 12H).

Formación de la sal de fosfonio del 5-tetrahidropiranyl-oxi-bromopentano.

En un matraz bola de 25 ml. con agitación, provisto de un refrigerante y trampa de humedad, se disolvieron 0.274 g. de 5-tetrahidropiranyl-oxi-bromopentano y (0.001096 moles) de trifenilfosfina en 5 ml. de benceno seco, se pusieron por 45 horas a reflujo, obteniéndose un sólido color café.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1130-1110 (COC), 735,690 (C-P).

RMP  $\delta$  (ppm) 7.5 (banda ancha, 15 H), Ar-H ; 3.5 (m,2H),  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; 3.35 (2H),  $\text{CH}_2\text{F}$ ; 1.85-1.3 (m,6H)  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Síntesis de acetato de  $\gamma$ -bromopropilo.

En un matraz bola de 3 bocas con agitación, provisto de un refrigerante, embudo de adición y trampa de humedad y termómetro, se pusieron 5 g. (0.065 moles) de 1,3-propanodiol, se le agregaron lentamente 9.96 g. (0.081 moles) de bromuro de acetilo, recién destilado, después de la adición se dejó la mezcla 20 hr. a  $0^\circ\text{C}$ , después de este tiempo la mezcla se puso 1 hr a reflujo, se destiló el producto, obteniéndose 6.0021 g. (54.45 % de rendimiento) de



producto de punto de ebullición 43-45°C/ 25 mmHg.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1735 (C=O), 1230 (C-Br), 630,600 (C-Br).

RMP  $\delta$  (ppm) 4.15 (t,2H),  $\text{COOCH}_2$ ; 3.35 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{Br}$ ; 2.25 (q,2H),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ; 2.0 (s,3H),  $\text{CH}_3$ .

Preparación de la sal de fosfonio del acetato de 3-bromopropilo.

a.- En un matraz bola de 25 ml. con agitación, provisto de un refrigerante y trampa  $\text{CaCl}_2$  se disolvieron 0.3065 g. (0.00169 moles) de 3-bromopropilacetato y 0.443 g. (0.00169 moles) de trifenilfosfina en 7 ml. de dioxano y se pusieron a reflujo por 37 hr. precipitando una sal blanca, se lavó varias veces con dioxano, se secó al vacío obteniéndose así 0.5105 g. (83.06 % de rendimiento) de sal de punto de fusión de 158-160°C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1740 (C=O), 1240 (C-O), 1110 (P-Ph), 740,720 (C-P).

RMP  $\delta$  (ppm) 7.8 (s,15H), Ar-H; 4.45 (t,2H),  $\text{CH}_2\text{COO}$ ; 3.9 (señal compleja,2H),  $\text{CH}_2\text{P}$ ; 2.0 (s,5H)  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ .

b.- En un matraz bola de 25 ml. con agitación, provisto de un refrigerante y trampa de humedad, se disolvieron 0.4625 g. (0.00255 moles) de acetato de 3-bromopropilo y 0.6694 g. (0.00255 moles) de trifenilfosfina en 7 ml. de benceno seco, la mezcla se puso por 37 horas a reflujo precipitando una sal de color blanco, la cual se lavó con benceno para eliminar la trifenilfosfina, la sal se secó al vacío obteniéndose 0.7205 g. (77.68 % de rendimiento) de sal de punto de fusión 183-186°C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1730 (C=O), 1600 (Ar-C-C), 1240 (C-O), 1110 (P-Ph), 740,720 (C-P).

RMP  $\delta$  (ppm) 7.7 (s,15H), ArH ; 4.3(t,2H)  $\text{CH}_2\text{COO}$  ; 3.9 (señal compleja,2H),  $\text{CH}_2\text{P}$ ; 2.0 (s,5H),  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ .

Síntesis de Z-nonen-1-ol (30).

En un matraz bola de 3 bocas de 250 ml., provisto de un refrigerante, termómetro y tapón de hule. Se pusieron 11.41 g. (0.030 moles) de 3-hidroxiopropilfosfonio en 100 ml. de THF seco y 46.31ml.(0.60 moles) de butillitio 1.3 M, se calentaron bajo atmosfera de  $\text{N}_2$  por dos horas, formandose así el iluro de fosfóro de color rojo intenso. El iluro se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se le agregaron lentamente 3.612 g. (0.0361 moles) de hexanal recién destilado, después de la adición la mezcla se dejó toda la noche con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y la capa de THF se separó, la fase acuosa se extrajo tres veces con éter, se mezclaron la fase eterea y la de THF, y se lavaron sucesivamente con soluciones al 10 % de HCl y  $\text{NaHSO}_3$  y agua, se secó con  $\text{NaSO}_4$  anh., se evaporó el disolvente, se enfrió la mezcla en baño de hielo, se le agregó hexano para precipitar el óxido de trifenilfosfina, se filtró el óxido y se destiló el producto a presión reducida, obteniéndose 1.629 g. (38.09 % de rendimiento) de producto de punto de ebullición  $80-90^\circ\text{C}/20$  mm Hg. Para obtener un producto de alta pureza, se hizo una filtración en silica gel utilizando hexano como eluyente y así se obtuvo 1.6103 grams de producto puro. La estereoquímica del producto se ha descrito que es

predominantemente *cis*, en este caso se obtuvo por análisis de cromatografía de gases 82 % del producto *cis* y 18 % de producto *trans*.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3330 (OH), 3030 (H-C=), 1460 (C-C), 1050 (C-O).

RMP  $\delta$  (ppm) 5.5 (m, 2H), CH=CH; 3.6 (t, 2H), HOCH<sub>2</sub>; 2.25 (q, 2H), HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 2,6 (s, H), OH; 2.0 (q, 2H), CH<sub>2</sub>CH=CH; 1.3 (m, 6H), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 0.9 (t, 3H), CH<sub>3</sub>.

### CONCLUSIONES.

- Los haloalcoholes de 3 y 4 átomos de carbono se desprotegen por tratamiento con trifenilfosfina, por lo que no pueden usarse para la obtención de alcoholes olefinicos protegidos por reacción de Wittig.

- Al tratar los  $\omega$ -cloro y bromo halopentanoles protegidos durante largos tiempos de reacción con trifenilfosfina en benceno y acetonitrilo, se recupera una gran parte de materia prima. Sin embargo está descrita la formación de la sal del yodopentanol protegido, lo que quiere decir que estos alcoholes no tienen la conformación adecuada para la interacción de P (V) con el oxígeno del cetal.

- Los resultados del trabajo sugieren la interacción del orbital apical vacío del fósforo con el oxígeno del cetal de la protección, para formar un anillo de 5 6 6 miembros, lo que facilita la desprotección de alcoholes de 3 6 4 átomos de carbono protegidos con DHP.

- Los ésteres (formiato y acetato) del 3-bromopropilo resisten el tratamiento con trifenilfosfina y producen la sal de fosfonio del éster correspondiente. Estos ésteres no se pueden emplear en la obtención de alcoholes olefinicos por reacción de Wittig, ya que los

ésteres reaccionan con iluros de fósforo.

- Se obtuvo el 2-3-nonen-1-ol usando el fosforano del 3-hidroxi-propil-trifenil-fosfonio con hexanal obteniéndose una relación *cis-trans* de 82:18. El rendimiento de la reacción es bajo, por lo que para producción industrial se recomienda estudiar otras posibilidades.



## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Beroza, M. et. al: Toxic Appl. Pharmacol. 31, 421 (1975).
- 2.- Bestmann, H.J., Vostrowsky, D. Chemistry of Insect Pheromones en Chemie der Pflanzenschutz-und Schädlings- bekämpfungsmittel. Wegler, R. editor. Springer-Verlag. 1981.
- 3.- Battiste, M.A.,Strekowski, L., Vanderbilt, D.A., Visnick, M., King, R. K. Tet.Lett. 24, 2611 (1983).
- 4.- Rossi, R. Synthesis, 817 (1977).
- 5.- Maercker, A., Organic Reactions. 14, 270-490 (1965).
- 6.- Bergelson, L.D., Shemyakyn, M. M. Tetrahedron 19, 149-159 (1963).
- 7.- House, H.O. Modern Synthetic Reactions. W. A. Benjamin, Inc. New. York, Amsterdam. 1972.
- 8.- Schlosser, M. Angew Chem. Intern. Ed. Engl. 5 , 667 (1966).
- 9.- House, H.O. J. Org. Chem. 29, 3327 (1964).
- 10.- Seyferth,H., Hughes. J. Am. Chem. Soc. 14, 1764 (1962).
- 11.- Pommer and Wittig. Ger. pat. 1,047,763 (to BASF) (Chem. Zentr., 1959, 13577).
- 12.- Bestmann and Arnason, Chem.Ber. 95, 1513 (1962).
- 13.- Bestmann, H. J., Koschätzky,K.H. Liebigs Ann. Chem. 9, 1705-20 (1981).

- 14.- Bestmann, H.J., Koschatzky, k.H. *Libing Ann Chem.* **8**, 1478-94 (1982).
- 15.- Camps, F., Coll, J., Fabrias, G., Guerrero, A. *Experientia* **40** (9),933-934 (1984).
- 16.- Tomihisa, O., Masayuki, S. *Heterocycles* **21** (8), 1567-76 (1983).
- 17.- Voaden, D.J., Schwarz, M., *J.Agric.Food. Chem.* **32**, 769-773 (1984).
- 18.- Stork, G. Atwal,K.S. *Tetrahedron Lett.* **23** (20), 2073-2076, (1982).
- 19.- Bohlman, F., Bornowski, H., Herbst, P. *Chem. Ber.* **93**, 1931 (1960).
- 20.- Sánchez, S. P. Tesis de Maestría ( en preparación ) , 1988.
- 21.- Mc, Omie J.F.W. *Protective Groups in Organic Chemistry.* Plenum Press (1973).
- 22.- Bogert, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 763 (1924).
- 23.- Starr, D., Hixon, R.M. *Org. Syn.Coll.* **2** , 571 (1943).
- 24.- Possaner. *Monatsh.* **24** , 353. (1921)
- 25.- Ferdinandi, E. S. et. al. *Can J. Chem.* **49**, 1070, (1971).
- 26.- Perkin,. *Chem Ber.* **19**, 2569. (1886)
- 27.- Van Boom, J.H. *Synthesis*, 169 (1973).
- 28.- Ringold, H.J., Löken, B., Rosenkranz, G. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 816 (1956).
- 29.- Mirrington, R.N. *J.O.C.* **37**, 2877 (1972).
- 30.- Taniguchi, A., Mathai,I.M., Miller, S.I. *Tet.* **22**, 867 (1966).