



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Síntesis y escalado de precursores de núcleos centrales comunes de Prostaglandinas

Gonzalo Ciro Macias Sena

Tesis de Maestría

Presentada como uno de los requisitos para el título de

Magister en Química

Programa de Posgrado en Química de la Facultad de Química

Universidad de la República

Diciembre 2022

Síntesis y escalado de precursores de núcleos centrales comunes de Prostaglandinas

Tribunal:

Dr. Williams Porcal

Dr. Fernando Ferreira

Dra. Catherine Fagúndez

Dr. Eduardo Manta
(Director de Tesis)

Dr. Juan Carlos Ramos
(Director de Tesis)

A mi familia

Mamá, te la dedico acompañado de fuerzas y buenas energías para afrontar todo lo que se venga, te amo

Agradecimientos I

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia por el aguante a lo largo de este proceso, que tuvo sus puntos altos y bajos, durante el cual siempre recibí su apoyo incondicional que me ayudo a seguir adelante en todo momento.

También quiero agradecer a mis amigos y amigas que a lo largo de este tiempo estuvieron a mi lado, interesándose en cómo iba con la tesis y siempre dando para adelante con alguna palabra o gesto de aliento.

Por otro lado, quiero agradecer a todos mis compañeros del laboratorio de Química Fina, que hicieron que este proceso fuera más ameno gracias al hermoso ambiente de trabajo que se generó en todos estos años.

No quiero dejar de agradecer a todos los compañeros del LSO que también estuvieron bancándome la cabeza en varios de los momentos de crisis cuando estuve por ahí.

Por último, gracias Pipo y Eduardo por el apoyo como mis directores de tesis, sin lugar a dudas que este trabajo no hubiera sido posible sin ustedes. Gran parte del aprendizaje que se desprende de la realización de esta tesis es gracias a su guía y apoyo.

Agradecimientos II

Facultad de Química-Universidad de la Republica

ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación)

Universal Lab Ltda.

Síntesis y escalado de precursores de núcleos centrales comunes de Prostaglandinas

Gonzalo Ciro Macias Sena, Mag.

Programa de Posgrado en Química de la Facultad de Química

Universidad de la República

2022

Directores: Eduardo Manta, Dr. ; Juan Carlos Ramos, Dr.

Universidad de la República, Facultad de Química, Departamento de

Química Orgánica, ITP, Química Fina

Resumen

Las prostaglandinas (PG) son un grupo de compuestos naturales derivados de ácidos grasos poliinsaturados de veinte átomos de carbono (eicosanoides), que forman parte del conjunto de mediadores celulares denominados autacoides. Las PGs se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos de mamíferos. Dicha familia de compuestos se caracteriza por presentar en su esqueleto carbonado un anillo de ciclopentano, sustituido por una o varias funciones oxigenadas (las que determinan las distintas clases de PGs), y dos cadenas laterales funcionalizadas, generando así un amplio conjunto de estos mediadores (se describen hasta el momento más de 16). Estas variaciones estructurales, les confiere un amplio rango de propiedades biológicas diferentes.

Dentro de este grupo de compuestos, nuestro grupo de trabajo tiene especial interés por la $PGF_{2\alpha}$ y sus derivados. La $PGF_{2\alpha}$ (Figura A), es una de las prostaglandinas naturales y es utilizada clínicamente como inductor del parto, así como también como sustancia abortiva. La actividad deseada depende de las concentraciones utilizadas y el momento en el cual se administra la dosis. Si las dosis son pequeñas actúa estimulando la contracción uterina y por lo tanto ayudando en el momento del parto. Sin embargo, a

concentraciones más elevadas puede causar un aborto causado por la degradación del cuerpo lúteo y la consecuente no viabilidad del feto. Debido a dicha actividad sobre el cuerpo lúteo es que la prostaglandina natural y sus derivados son ampliamente utilizados en la industria veterinaria como controladores de la reproducción y sincronizadores del celo, inducción del parto, tratamiento de ciertas afecciones reproductivas, entre otras aplicaciones.

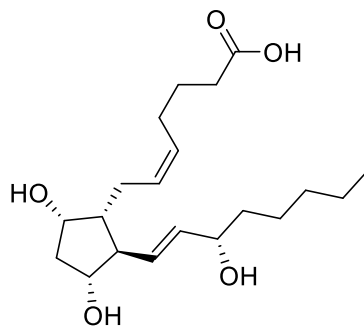


Figura A- Prostaglandina $F_{2\alpha}$

El trabajo desarrollado en esta tesis y el interés en la $PGF_{2\alpha}$ y sus derivados, surge de un proyecto ejecutado entre la Facultad de Química y una empresa privada (Universal Lab Ltda.) durante el cual se desarrolló la síntesis del derivado de la $PGF_{2\alpha}$, Delprostenate a partir del precursor $MEPF_2$ -Methyl a escala de multigramos, generando una transferencia tecnológica exitosa que permitió la comercialización del producto en el mercado local. El precursor $MEPF_2$ -Methyl fue suministrado por la empresa para el desarrollo del proyecto mencionado. Sin embargo, la disponibilidad de dicho precursor de alto valor agregado es escasa y así surge esta tesis para generar un desarrollo tecnológico a nivel local de este compuesto clave tanto para la síntesis del Delprostenate como para otros derivados de las Prostaglandinas, más específicamente de la $PGF_{2\alpha}$ (Figura B).

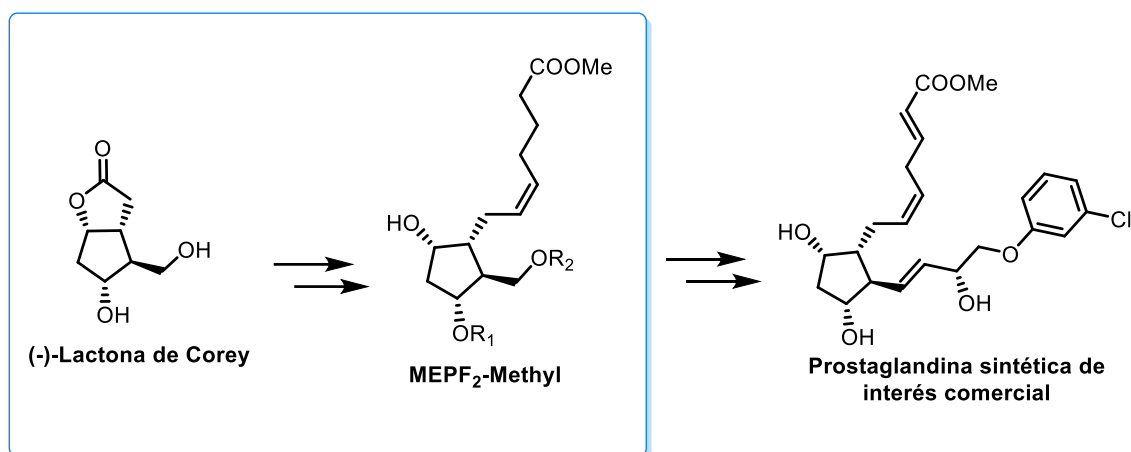


Figura B- Esquema de la propuesta del trabajo de la tesis

Con el objetivo de obtener el núcleo clave presente en el MEPF₂-Methyl a partir de la (-)-Lactona de Corey, se estudiaron en primera instancia distintas metodologías para la protección selectiva de los hidroxilos presentes de manera de diferenciarlos a la hora de realizar una síntesis posterior utilizando dicho núcleo clave.

Luego de haber obtenido el sistema con los hidroxilos correctamente protegidos se realizaron distintas pruebas para la reducción de la función lactona a lactol con el objetivo de utilizar este compuesto como sustrato de una olefinación del tipo Wittig para introducir la cadena lateral presente en las PG de interés.

Los estudios de la olefinación se realizaron sobre varios lactoles, utilizando variantes tanto en las sales de fosfonio como en las condiciones reportadas. Dicha olefinación resultó ser el paso clave en el proceso ya que los lactoles utilizados como sustrato resultaron no comportarse como se esperaba bajo varias de las condiciones ensayadas. Es por esto que también se realizaron otras metodologías con el objetivo de obtener el aldehído libre a partir del lactol y así utilizar como sustrato para la olefinación el aldehído per se.

Por otro lado, en vista del objetivo final de este trabajo, se presentan resultados de la aproximación al escalado de los pasos de la síntesis. Esto incluye, la reproducibilidad de las reacciones clave, la optimización de dichas reacciones a escala multigramos y las consideraciones claves a tener en cuenta al pensar en llevar una reacción a escala de producción.

Synthesis and scale-up of Prostaglandin common central core precursors

Gonzalo Ciro Macias Sena, Mag.

Graduate Program in Chemistry, Facultad de Química

Universidad de la República

2022

Directors: Eduardo Manta, Dr. ; Juan Carlos Ramos, Dr.

Universidad de la República, Facultad de Química, Departamento de
Química Orgánica, ITP, Química Fina

Abstract

Prostaglandins (PG) are long chain hydroxyunsaturated fatty acid derivatives, broadly distributed in mammal tissues. The structural variety in this family of compounds confers them a wide range of biological activities, which are in most cases unique and very different from each other.

Among this rich group of compounds, our interest lies on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ and its derivatives. This natural prostaglandin (Figure A) is currently used as a clinical labor inductor and as an abortifacient. The desired activity depends on the concentrations and the moment in which the dose is applied. If doses are small, it helps stimulating uterine contraction and therefore helping in the moment of labor. However, if concentrations are higher it may cause an abortion caused by the degradation of the corpus luteum and the consequent no viability of the fetus. Because of this luteolytic activity is that the natural prostaglandin and its derivatives are commonly used in the veterinary industry as reproduction controllers and estrus synchronizers, labor inducers, treatment of a variety of reproductive affections, etc.

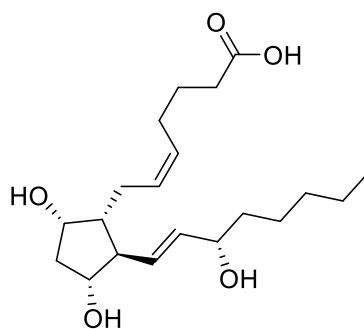


Figure A- Prostaglandin F_{2α}

This thesis work and the particular interest in the PGF_{2α} and its derivatives begins with a previous project between Facultad de Química and a private Company (Universal Lab Ltda.) in which a Synthesis of the PGF_{2α} derivative, Delprostenate, was developed. It was done using the precursor MEPF₂-Methyl as starting material and in a multigram scale, generating in that way a successful technological transference that allowed the commercialization of this compound in the local market. The MEPF₂-Methyl precursor was bought and given by Universal Lab Ltda. for the development of the mentioned project. However, the availability of this valued compound is limited and in that way, this work arises, as a way of a local technological development of the Synthesis of that key compound in the production of Delprostenate and other PG derivatives, more specifically PGF_{2α} analogues (Figure B).

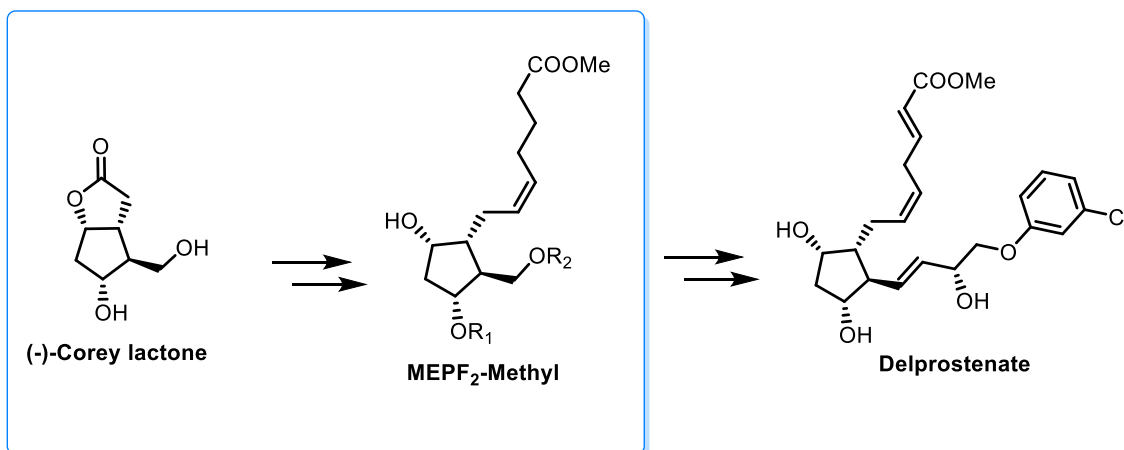


Figure B- Scheme of the thesis work proposal

Having in mind the goal of obtaining the key core of the MEPF₂-Methyl using the (-)-Corey lactone as the starting material, several methodologies for the selective hydroxyl protection were studied. The importance of this selectivity lies on the need of differentiating those hydroxyls when planning a posterior Synthesis using this key core.

Resumen en inglés

Once achieved the Synthesis of the compound with the hydroxyls protected as planned, several methodologies were tested in order to do the corresponding reduction of the lactone group to lactol. The objective was obtaining this compound as a substrate for a Wittig olefination, in order to introduce the side chain of the PG of interest.

Olefination studies were carried out using a variety of lactols, using different phosphonium salts and changing the reported conditions of this reaction. This olefinations turned out to be the key step of the entire Synthesis, because the lactols used as substrates for the olefination did not perform as expected. Because of that, there were also done alternative methodologies in order to obtain the free aldehyde function instead of the masked lactol as a substrate for the Wittig olefination.

Moreover, having in mind the final goal of this work, scale-up results of the Synthesis are shown. Showing in that way the reproducibility of the key reactions, the optimization in a multigram scale y the crucial considerations when thinking to take a Synthesis to a bigger scale.

Índice General

I. Introducción y Antecedentes	1
I.1. Introducción.....	2
I.2. Antecedentes.....	7
I.2.1. Actividad biológica y usos de prostaglandinas F y sus análogos.....	7
I.2.1.1. Prostaglandinas como agentes para la reducción de la presión intraocular en pacientes con Glaucoma e hipertensión ocular	7
I.2.1.2. Prostaglandinas como inductores del parto, abortivos y agentes controladores de hemorragias post parto	9
I.2.2. Ruta biosintética de las Prostaglandinas.....	12
I.2.3. Síntesis de Prostaglandinas y sus análogos	15
I.2.3.1. Lactona de Corey como principal núcleo común de síntesis de PG.....	15
I.2.3.1.1. Modificaciones de la estrategia general de Corey y algunas aplicaciones sintéticas.....	18
I.2.3.1.2. Estrategias sintéticas hacia la Lactona de Corey	24
I.2.3.1.3. Mejoras en la Síntesis de la lactona de Corey	28
I.2.3.1.4. Otros métodos relevantes para la síntesis de la Lactona de Corey	30
I.2.3.1.5. Uso de enzimas en la síntesis de la Lactona de Corey	32
I.2.3.2. Reacción aldólica asimétrica como estrategia principal para la síntesis de PG	34
I.2.3.2.1 Reacción aldólica diastereoselectiva inducida por el sustrato	34
I.2.3.2.2 Reacción aldólica de Mukaiyama diastereoselectiva	35
I.2.3.2.3 Reacción aldólica enantioselectiva catalizada por Prolina.....	36
I.2.3.3. Adición conjugada diastereoselectiva como estrategia principal para la síntesis de PG.....	39
I.2.3.3.1. Adición conjugada diastereoselectiva catalizada por metales de transición	42
I.2.3.4. Otras estrategias relevantes en la síntesis de PG.....	42
I.3. Referencias	43
II. Metodología y Objetivos.....	53
II.1. Metodología	54
II.2. Objetivos.....	55
II.2.1. Objetivos generales	55
II.2.2. Objetivos específicos	55
II.3. Referencias	55
III. Resultados y Discusión.....	56
III.1. Protección selectiva del alcohol primario presente en la (-)-lactona de Corey	57
III.2. Protección del alcohol secundario presente en 2	59
III.3. Desprotección del grupo protector <i>tert</i> -butil dimetil silil	60
III.4. Protección del alcohol primario presente en 4	61
III.5. Reducción del derivado de la (-)-lactona de Corey 5	64
III.6. Olefinación de Wittig.....	66

Índices

III.6.1. Síntesis del bromuro de (4-carboxibutil) trifenil fosfonio (9).....	66
II.6.2. Estudios de olefinación sobre el lactol objetivo 6.....	68
III.6.3. Estudios de olefinación sobre otros lactoles.....	79
III.6.3.1. Síntesis de los lactoles 15, 17 y 18.....	79
III.6.3.2. Olefinación de Wittig sobre los lactoles 15, 17 y 18.....	83
III.7. Rutas sintéticas alternativas exploradas.....	83
III.8. Referencias.....	87
IV. Conclusiones y Perspectivas.....	90
IV.1. Conclusiones.....	91
IV.2. Perspectivas.....	94
V. Parte Experimental.....	96
V.1. Materiales y métodos.....	97
V.2. Procedimientos de síntesis y caracterización de los compuestos.....	98
V.3. Referencias.....	117
VI. Espectros Seleccionados.....	118

Índice de Figuras

Figura 1.1. Estructura base de las prostaglandinas naturales.....	2
Figura 1.2. Estructura básica del anillo de cinco miembros presente en las PG.....	3
Figura 1.3. Estructuras de las PGJ y otros Prostanoides.....	4
Figura 1.4. Prostaglandina F _{2α}	5
Figura 1.5. Esquema de la propuesta del trabajo de la tesis.....	7
Figura 1.6. Esquema del ciclo estral del bovino.....	11
Figura 1.7. Esquema general de la Biosíntesis de los principales Prostanoides.....	13
Figura 1.8. Biosíntesis de las Ciclopentenona Prostaglandinas.....	14
Figura 1.9. Biosíntesis de PGC y PGB.....	14
Figura 1.10. Análisis retrosintético general de la estrategia de Corey para la síntesis de las distintas PG.....	16
Figura 1.11. Síntesis racémica original de Corey de las PGs.....	17
Figura 1.12. Síntesis asimétrica de PGs utilizando la Lactona de Corey.....	18
Figura 1.13. Primera síntesis del Delprostenate.....	19
Figura 1.14. Síntesis de la PGF _{2α} catalizada por oro.....	20
Figura 1.15. Síntesis de cloprostenol utilizando reducción estereoselectiva novedosa.....	21
Figura 1.16. Síntesis de tafluprost utilizando una olefinación de Julia como paso clave.....	22
Figura 1.17. Síntesis de PGF _{2α} mediante alquenilación descarboxilativa.....	22
Figura 1.18. Síntesis de 15-deoxi-Δ ^{12,14} -PGJ ₂ mediante la estrategia de Corey modificada.....	23
Figura 1.19. Resolución en la Síntesis de la Lactona de Corey.....	24
Figura 1.20. Resolución enzimática de la lactona de Corey diol.....	25
Figura 1.21. Síntesis enantioselectiva de la lactona de Corey utilizando reacción de Diels-Alder.....	26
Figura 1.22. Síntesis de la lactona de Corey a partir del norbornadieno.....	26

Figura 1.23. Síntesis de la Lactona de Corey mediante una Diels-Alder entre ciclopentadieno y diclorocetena	27
Figura 1.24. Resolución del intermediario 80 en la síntesis de la lactona de Corey	27
Figura 1.25. Síntesis asimétrica del intermediario 80 en la síntesis de la lactona de Corey.....	28
Figura 1.26. Síntesis one-pot del ácido de la lactona de Corey 86.....	28
Figura 1.27. Alternativa para la síntesis de la lactona de Corey a partir de la δ -lactona 88	29
Figura 1.28. Baeyer-Villiger organocatalizada para la introducción de la quiralidad	29
Figura 1.29. Estrategia para la síntesis del aldehído de Corey protegido	30
Figura 1.30. Síntesis de un derivado de la lactona de Corey con la cadena ω	30
Figura 1.31. Síntesis del diol de la Lactona de Corey en one-pot	32
Figura 1.32. Metátesis olefínica en la síntesis de derivados de la lactona de Corey	32
Figura 1.33- Enzimas en la síntesis de la Lactona de Corey y derivados.....	33
Figura 1.34- Aldólica diastereoselectiva inducida por sustrato en la síntesis de PG	34
Figura 1.35- Reacción de Mukaiyama para controlar diastereoselectividad en síntesis de PG.....	35
Figura 1.36-Síntesis de Aggarwal de la $\text{PGF}_{2\alpha}$	37
Figura 1.37- Metodología de Hayashi para la síntesis de la PGE_1	38
Figura 1.38-Síntesis organocatalítica del Beraprost.....	39
Figura 1.39- Síntesis de Enisoprost mediante la estrategia de acople de dos componentes.....	40
Figura 1.40- Estrategia de acople de dos y tres componentes	41
Figura 1.41- Síntesis de la PGD_2 mediante la estrategia de acople de tres componentes.....	42
Figura 1.42- Adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por Rodio	42
Figura 2.1- Estrategia sintética para la obtención del compuesto clave MEPF2-Methyl.....	54
Figura 3.1- Ruta sintética planteada hacia la síntesis del precursor clave MEPF2-Methyl.....	57
Figura 3.2- Esquema de Wittig en fase solida	70
Figura 3.3- Síntesis de la sal de fosfonio metilada 13	73
Figura 3.4- Ampliación del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de 14 en la zona de los protones olefínicos.....	78
Figura 3.5- Estrategia propuesta para la olefinación de Wittig con otros lactoles.....	79
Figura 3.6- Síntesis de los lactoles 15, 17 y 18	80
Figura 3.7- Reacción de Wittig sobre 15, 17 y 18.....	83
Figura 3.8- Estrategia de trabajo generando la formación del ditioacetal de lactol de interés 6.....	84
Figura 3.9- Acetilación del tioacetal 25	86
Figura 3.10- Formación de tioacetales a partir del lactol 15.....	86
Figura 3.11- Formación de tioacetales a partir del lactol 18.....	87
Figura 4.1- Síntesis del lactol 6 a partir de la (-)-lactona de Corey (1).....	91
Figura 4.2- Síntesis de la sal de fosfonio 9.....	92

Figura 4.3- Olefinación de Wittig sobre el lactol 6	92
Figura 4.4- Síntesis de los lactoles 15, 17 y 18	93
Figura 4.5- Tioacetales obtenidos a partir de los lactoles 6, 15 y 18	94

Índice de Tablas

Tabla 3.1- Optimización de la sililación de la (-)-lactona de Corey	58
Tabla 3.2- Protección del alcohol libre presente en 2 utilizando DHP	60
Tabla 3.3- Desprotección del alcohol primario sililado	61
Tabla 3.4- Optimización de la protección del hidroxilo libre presente en 4 utilizando DMP	61
Tabla 3.5- Optimización de la reducción controlada de la lactona 5	64
Tabla 3.6- Optimización de la síntesis de la sal de fosfonio 9	66
Tabla 3.7- Condiciones tradicionales de olefinación de Wittig ensayadas sobre el lactol 6	69
Tabla 3.8- Olefinación de Wittig sobre 6 utilizando una sal de fosfonio más simple	72
Tabla 3.9- Olefinación de Wittig sobre 6 utilizando la sal de fosfonio metilada 13.....	73
Tabla 3.10- Olefinación de Wittig sobre 6 utilizando metil sulfinil carbanión de sodio como base.....	74
Tabla 3.11- Optimización de la reacción de reducción de la lactona 3	81
Tabla 3.12- Reducción de la lactona 16 utilizando DIBAL-H como agente reductor	82
Tabla 3.13- Acetilación del lactol 17.....	83
Tabla 3.14- Condiciones de apertura del lactol 6.....	85

Índice de Espectros Seleccionados

Compuesto (2) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	119
Compuesto (8) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	120
Compuesto (3) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	121
Compuesto (4) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	122
Compuesto (5) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	123
Compuesto (6) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	124
Compuesto (9) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	125
Compuesto (12) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	126
Compuesto (13) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	127
Compuesto (11) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	128
Compuesto (14) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	129
Compuesto (7) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	130
Compuesto (16) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	131
Compuesto (18) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	132
Compuesto (17) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	133
Compuesto (15) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	134
Compuesto (18) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	135
Compuesto (25) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	136
Compuesto (24) ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN	137

Indices

Compuesto (26) ^1H -RMN y ^{13}C -RMN	138
Compuesto (27) ^1H -RMN y ^{13}C -RMN	139
Compuesto (29) ^1H -RMN y ^{13}C -RMN	140

Tabla de Abreviaturas

AE	Acetato de etilo
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
DHP	3,4-Dihidro-2H-pirano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfoxido
Hex	Hexanos
Im	Imidazol
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
NaHMDS	Hexametildisilazano de sodio
NBS	N-Bromosuccinimida
PG	Prostaglandinas
PPTS	<i>para</i> -toluensulfonato de piridinio
<i>p</i> TsOH	Acido <i>para</i> -toluensulfonico
q	Cuarteto
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
t	Triplete
T.A.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBSCI	Cloruro de dimetil- <i>tert</i> -butilsililo
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina

I. Introducción y Antecedentes

I.1. Introducción

Las prostaglandinas (PG) son un grupo de compuestos naturales derivados de ácidos grasos poliinsaturados de veinte átomos de carbono (eicosanoides), que forman parte del conjunto de mediadores celulares denominados autacoides. Las PGs se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos de mamíferos. Dicha familia de compuestos se caracteriza por presentar en su esqueleto carbonado un anillo de ciclopentano, sustituido por una o varias funciones oxigenadas (las que determinan las distintas clases de PGs), y dos cadenas laterales funcionalizadas, generando así un amplio conjunto de estos mediadores (se describen hasta el momento más de 16). Estas variaciones estructurales, les confiere un amplio rango de propiedades biológicas diferentes ^{1,2}

El término prostaglandinas fue empleado por primera vez en 1936 como referencia al grupo de sustancias biológicamente activas extraídas de vesículas seminales en humanos¹. Estos compuestos están presentes naturalmente tanto en humanos como en otros mamíferos y fueron identificados tanto en vesículas seminales como en glándulas vesiculares de varios mamíferos¹. A pesar de ser descubiertas en los años 30, las PG más comunes no fueron aisladas y sus estructuras elucidadas hasta 1957².

Las prostaglandinas naturales se caracterizan por tener un doble enlace en la cadena alquílica entre el C13 y C14, así como también un grupo hidroxilo en el C15. (Figura 1.1) Aunque, la mayoría de las PG naturales tienen sus cadenas laterales en posición *trans*³, también se han observado los isómeros *cis*⁴⁻⁶(*iso*-prostaglandinas) para algunas de las PG naturales, los cuales son formados por una ruta metabólica diferente.

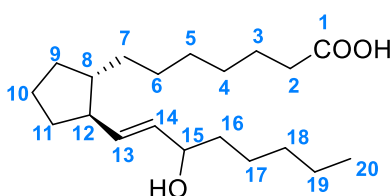


Figura 1.1- Estructura base de las prostaglandinas naturales

Las prostaglandinas se clasifican según la naturaleza del ciclo presente en su estructura. Las familias más comunes son designadas como PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF_α, PGF_β y PGG/PGH donde cada letra refiere a una funcionalización particular del

Introducción y Antecedentes

ciclo de cinco miembros^{2,7} (Figura 1.2). Cabe destacar que la diferencia para las PGG y PGH no se encuentra en la naturaleza del ciclo sino en la funcionalización del C15, a su vez, estos endoperóxidos son los precursores biosintéticos⁸⁻¹² de las demás PG. Otro aspecto importante de la nomenclatura es que el nombre de cada PG va seguido de un número que indica la cantidad de insaturaciones presentes, su posición y su estereoquímica. Por último, la clasificación dentro de las PGF entre α y β , refiere a la estereoquímica del hidroxilo presente en el carbono 9 (Figura 1.2).

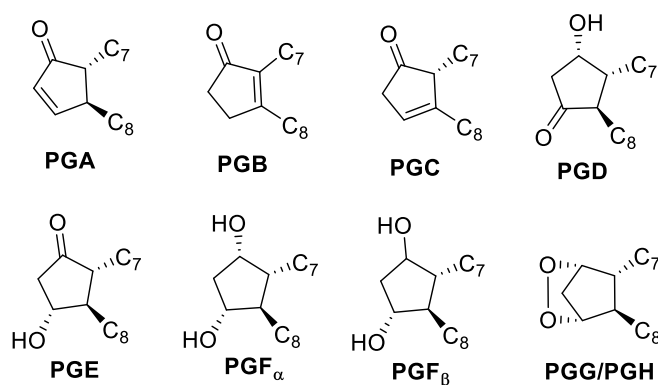


Figura 1.2- Estructura básica del anillo de cinco miembros presente en las PG

Por otro lado, también existe evidencia de la existencia *in vivo* de otros grupos de PG menos comunes, siendo los grupos de mayor importancia el de las PGJ^{13,14} y las PGI¹⁵⁻¹⁷. Las PGI tienen una estructura diferente a la observada para las demás PG, es por esto y por la diferencia en la biosíntesis respecto a las otras PG que se las clasifica como otro grupo, siendo la más común la PGI₂ llamada Prostaciclina¹⁸. Dentro del grupo de los Prostanoides se encuentran no solo las prostaglandinas y la Prostaciclina sino también otro grupo de compuestos llamados tromboxanos, que son biosintetizados también a partir de los endoperóxidos comunes para la biosíntesis de las prostaglandinas. Dentro de este último grupo de compuestos, los más comunes son el TxA₂ y TxB₂¹⁹⁻²⁵ (Figura 1.3).

Introducción y Antecedentes

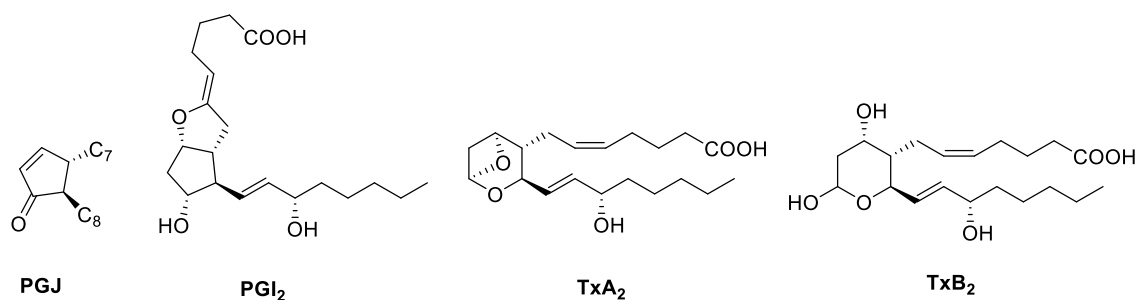


Figura 1.3- Estructuras de las PGJ y otros Prostanoides

Las diferencias estructurales entre las diferentes prostaglandinas explican sus distintas actividades biológicas, incluso en algunos casos una prostaglandina dada puede tener efectos opuestos dependiendo del tejido en el cual actúe. La habilidad de que una prostaglandina dada pueda estimular una reacción en un tejido e inhibirla en otro se debe al tipo de receptor al que la prostaglandina en cuestión se una.

El desafío en cuanto a la utilización de las PG naturales en la clínica radica justamente en su amplio rango de actividades, así como su inestabilidad metabólica, es por ello que el desarrollo de análogos es de vital importancia de manera de minimizar los efectos colaterales y aumentar la estabilidad para su correcta administración y acción deseada.

A lo largo de los años se ha trabajado mucho en el estudio de la relación entre la estructura y la actividad de las PG, de manera de poder diseñar análogos selectivos y con mejores actividades que sus correspondientes PG naturales.

Habiendo dicho esto, algunos de estos análogos han demostrado tener interesantes actividades prometedoras para su uso clínico, entre ellas, inductor del parto y abortivo²⁶⁻²⁹, vasodilatador^{30,31}, anti-inflamatorio³²⁻³⁴, antivirales^{35,36}, inhibidores de la secreción del ácido gástrico³⁷, broncodilatadores^{38,39}, como tratamiento para glaucoma e hipertensión ocular⁴⁰⁻⁴⁵, anticancerígena⁴⁶⁻⁵⁰, antiagregantes plaquetarios⁵¹, para tratar la disfunción eréctil^{52,53}, entre otros. De hecho, varios análogos de prostaglandinas han sido tan exitosos que se utilizan clínicamente hoy en día, tanto en humanos como en animales, para el tratamiento de distintas patologías.

Dentro de los análogos de uso clínico en humanos, se destacan los utilizados en el tratamiento para glaucoma e hipertensión ocular⁴⁰, siendo los más comunes el

Introducción y Antecedentes

Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, Tafluprost y Unoprostone. Por otro lado, también son utilizados clínicamente algunos análogos como inductores del parto, abortivos y para prevenir hemorragias post-parto⁵⁴ (Misoprostol^{55,56}, Dinoprostone⁵⁷⁻⁵⁹, Sulprostone^{60,61} y Carboprost^{62,63}), su uso y su consecuente efecto depende de la dosis utilizada y el momento del tratamiento. También cabe mencionar la importancia del uso de la Prostaciclina³⁰ y sus derivados (Iloprost⁶⁴, Treprostinil⁶⁵ y Beraprost⁶⁶⁻⁶⁸) como agentes antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores.

En cuanto a la clínica veterinaria, se destacan los utilizados para reproducción animal, particularmente los agentes luteolíticos empleados para la sincronización del celo^{69,70} (Dinoprost, Fenprostalene, Fluprostenol, Clorprostenol, Luprostiol y Delprostenate). Dichos compuestos son en su mayoría análogos de la prostaglandina natural F_{2α} (Dinoprost), siendo esta la inspiración para la generación de análogos más activos con la actividad luteolítica mencionada.

La potencial actividad luteolítica de la PGF_{2α} (Figura 1.4) y sus derivados, vuelve a estos compuestos de gran interés comercial principalmente para la industria veterinaria, son utilizados como controladores de la reproducción induciendo y sincronizando el celo en animales. Dicha estrategia es ampliamente utilizada en bovinos y ovinos, siendo de vital importancia para la explotación extensiva de estas especies. En Uruguay y en la región se utiliza comúnmente este método de manera de mejorar el porcentaje de preñez por procedimiento de inseminación en la industria lechera y cárnica, optimizando el retorno de la inversión. Uruguay es el octavo mayor exportador de productos cárnicos y el séptimo en productos lácteos a nivel mundial, es de importancia contar con estrategias que permitan la optimización de la producción mediante el control de la reproducción en los animales.

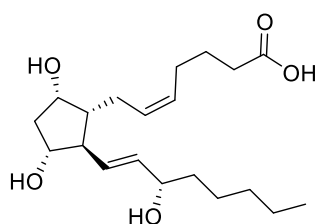


Figura 1.4- Prostaglandina F_{2α}

Introducción y Antecedentes

Debido a esta interesante actividad luteolítica de la prostaglandina natural es que se han buscado análogos sintéticos que aumenten dicha actividad haciendo su uso más eficiente. Es así que en 1979^{71,72} la empresa Ono Pharmaceutical introduce los primeros análogos sintéticos de la $\text{PGF}_{2\alpha}$. Algunos de los análogos sintetizados por dicha empresa presentaron actividades hasta 1200 veces la de la prostaglandina natural, basándose solamente en modificaciones en las cadenas laterales, siendo uno de los análogos de mayor potencia el **Delprostenate**. Además del aumento notable de actividad, algunos de los análogos poseen una mayor afinidad por los receptores luteales y una vida media en el organismo que hace optima su aplicación. Se demostró que es esencial para la actividad de la molécula la presencia del doble enlace en la cadena α , así como también la estereoquímica de todos sus centros quirales. Siguiendo con este razonamiento fue que Ono Pharmaceutical diseñó su estrategia de síntesis, estudiando la posibilidad de generar otro doble enlace en la cadena mencionada, así como también modificando la cadena ω .

El trabajo desarrollado en esta tesis y el interés en la $\text{PGF}_{2\alpha}$ y sus derivados, surge de un proyecto⁷³ ejecutado entre el Departamento de Química Orgánica de Facultad de Química y Universal Lab Ltda. durante el cual se desarrolló la síntesis del análogo sintetizado por primera vez por Ono Pharmaceutical, **Delprostenate**, a partir del precursor $\text{MEPF}_2\text{-Methyl}$ a escala de multigramos, generando una transferencia tecnológica exitosa que permitió la comercialización del producto en el mercado local. La disponibilidad del precursor de alto valor agregado ($\text{MEPF}_2\text{-Methyl}$) es escasa, surgiendo la oportunidad del estudio de factibilidad sintética del precursor Delprostenate como para otros derivados de las prostaglandinas, más específicamente de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Figura 1.5).

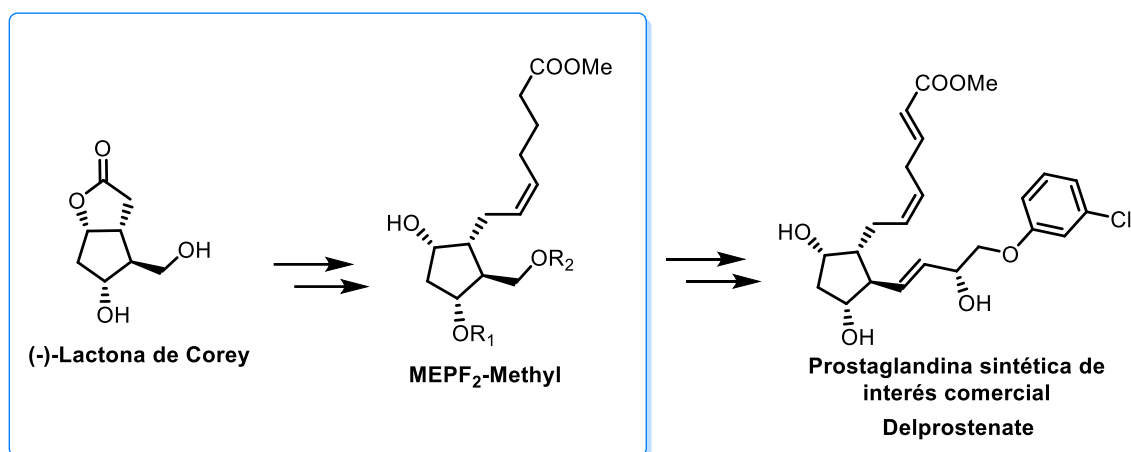


Figura 1.5- Esquema de la propuesta del trabajo de la tesis

I.2. Antecedentes

I.2.1. Actividad biológica y usos de prostaglandinas F y sus análogos

Dentro del vasto grupo que forman las prostaglandinas y sus análogos sintéticos, se han descubierto una amplia variedad de interesantes actividades biológicas. Sin embargo, por diversas razones solamente una pequeña parte de ellas han podido ser explotadas para su utilización a nivel clínico. Dicha gran variedad de actividades biológicas se encuentra referenciada en la sección de Introducción de la presente tesis. En esta sección se va a profundizar en las actividades biológicas relevantes dentro de la familia de las PGF (más específicamente PGF_{2α}), con especial énfasis en las formulaciones de prostaglandinas existentes disponibles comercialmente y más utilizadas, principalmente en Uruguay y la región.

I.2.1.1. Prostaglandinas como agentes para la reducción de la presión intraocular en pacientes con Glaucoma e hipertensión ocular

Dentro de los potenciales usos que tienen los derivados de la PGF_{2α} en humanos, la aplicación más importante es en el tratamiento de la hipertensión ocular y el Glaucoma.

La hipertensión ocular ocurre cuando la presión del interior del ojo (presión intraocular) es más alta de lo normal. Dicha presión se mide en milímetros de mercurio (mm Hg) y se considera normal cuando es menor de 21mm Hg. La causa principal de la

Introducción y Antecedentes

hipertensión ocular es un drenaje insuficiente del humor acuoso. Esto significa que entra demasiado líquido en el ojo, que no se consigue drenar, produciendo un aumento de la presión en el interior. La hipertensión ocular es el principal factor de riesgo para poder desarrollar un glaucoma, cabe destacar que en un paciente con hipertensión ocular el nervio óptico no está dañado mientras que en el glaucoma si lo está.⁷⁴

Glaucoma es un grupo de enfermedades que afectan el nervio óptico. La característica común es un daño progresivo del nervio óptico causado por una alta presión ocular, esto puede provocar visión borrosa permanente y puede resultar en ceguera, especialmente si no se trata adecuadamente. No existe cura para el Glaucoma, pero si se diagnostica a tiempo se puede prevenir una mayor pérdida de la visión, los tratamientos utilizados tienen como objetivo la disminución de la presión ocular.⁷⁵ La causa típica del Glaucoma es el aumento de la presión intraocular dada por los fluidos (humor acuoso) que se acumulan en el ojo y no drenan de manera adecuada. Hay dos tipos principales de glaucoma.⁷⁶

Glaucoma primario de ángulo abierto: Es el tipo más común de glaucoma, aproximadamente un 90% de las personas con glaucoma tienen este tipo. Las estructuras oculares parecen normales pero el fluido no drena de manera adecuada.⁷⁷

Glaucoma crónico o de ángulo cerrado: El 10% restante de las personas con glaucoma tienen este tipo. La característica en este caso es que el conducto normal de drenaje es más angosto y por lo tanto queda bloqueado, causando que el fluido en el ojo no pueda drenar correctamente.⁷⁸

Es posible desarrollar glaucoma, aunque la presión intraocular sea normal, este tipo es llamado glaucoma de tensión normal⁷⁹.

Los tratamientos para el glaucoma tienen como principal función la disminución de la presión intraocular, reduciendo de esta manera el riesgo de una disminución de la vista adicional. Es importante aclarar que cualquier pérdida de vista desarrollada anteriormente al inicio del tratamiento es permanente por lo que no será recuperada. El tratamiento de primera línea para el glaucoma es en general con gotas oftalmológicas, este tipo de medicamentos disminuyen la presión ocular ya sea

Introducción y Antecedentes

promoviendo el drenaje de los fluidos acumulados en el ojo o reduciendo la cantidad de fluido. Los análogos de prostaglandinas se encuentran dentro del grupo de medicamentos que disminuyen la presión ocular al promover el drenaje de los fluidos acumulados. Las formulaciones de prostaglandinas utilizadas son Xalatan (latanoprost), Travatan (travoprost), Lumigan (bimatoprost), Rescula (unoprostone), Saflutan (tafluprost)^{43-45,80-82}. Los efectos secundarios más comunes de estos medicamentos incluyen el oscurecimiento del color del ojo, el aumento en el crecimiento de las pestañas, visión borrosa, picazón y quemazón^{41,42,83}. En 2018 se introduce un nuevo medicamento análogo de la $PGF_{2\alpha}$ llamado Vyzulta (latanoprostene bunod) que funciona abriendo el camino uveoescleral⁸⁴ (como los demás análogos) pero además funciona dilatando los vasos sanguíneos mejorando el flujo sanguíneo hacia el nervio óptico, dado por la presencia de óxido nítrico en la molécula⁴⁰. Cabe destacar que el uso de prostaglandinas es el tratamiento de primera línea en este tipo de enfermedades, sin embargo, muchas veces es necesario complementar el tratamiento con otro fármaco de manera de potenciar el efecto generado⁸⁵⁻⁸⁷.

I.2.1.2. Prostaglandinas como inductores del parto, abortivos y agentes controladores de hemorragias post parto

Siguiendo con el uso de la $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos en humanos, nos encontramos con otra serie de aplicaciones relacionadas a la salud reproductiva, estas son la inducción del parto, la finalización de un embarazo y el control de hemorragias post parto. Cabe destacar que el uso de PG en el ámbito reproductivo es mucho más aplicado en animales ya que en humanos se han explorado otros tratamientos más efectivos. De cualquier manera, en primer lugar, la $PGF_{2\alpha}$ natural (Dinoprost) está aprobada para su uso como inductor del parto y como abortivo en el segundo trimestre y en segundo lugar un análogo llamado Carboprost se utiliza como tratamiento de tercera línea para prevenir hemorragias post parto y como abortivo en embarazos de entre 13 y 20 semanas.

El efecto deseado depende de la dosis aplicada y del momento en el que se aplique el tratamiento, de esta manera un mismo medicamento puede utilizarse tanto como abortivo, como inductor del parto y como tratamiento para hemorragias post parto.

Introducción y Antecedentes

La $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos poseen la capacidad de inducir la contracción uterina, haciendo que el cérvix se dilate, explicando de esta manera su uso como inductor del parto o como abortivo (causando la expulsión de la placenta) dependiendo del momento en el que se utilice. Si se aplican post parto, estos análogos también generan contracciones en el miometrio que resultan en una hemostasis en el lugar de placentación, siendo utilizados de esta manera para detener las hemorragias post parto.^{62,63,88-90}

Las aplicaciones mencionadas también aplican en el ámbito veterinario⁹¹, sumándole a los análogos mencionados otros que si fueron aprobados para su uso en dicho ámbito. Los análogos más comunes utilizados en este caso son Dinoprost tromethamine, Carboprost tromethamine, Fenprostalene, Fluprostenol, Clorprostenol, Luprostioli y Delprostenate⁶⁹.

Sin embargo, la aplicación más importante que tienen estos análogos es en la industria veterinaria como estrategia para el manejo reproductivo de los animales. La idea principal del uso de estos compuestos es para generar una sincronización del celo en el ganado y por lo tanto mediante estrategias de inseminación permitir a los productores una optimización de los índices de eficiencia reproductiva y por lo tanto de los ingresos económicos. Estos protocolos de sincronización utilizando análogos de la $PGF_{2\alpha}$ se basan en el efecto luteolítico de dichos compuestos. Se ha observado la capacidad de la PG exógena para causar una regresión del cuerpo lúteo presente en el ovario de hembras que están ciclando, además de la inducción de un estro fértil en un periodo de 2 a 5 días luego de la aplicación.^{26,28,92-100}

Para comprender el modo de acción de estos agentes luteolíticos, se debe entender cómo funciona el ciclo estral de los animales. Como ejemplo se desarrollara la explicación para bovinos que es en los que se utiliza generalmente dicha estrategia y cuya explicación resulta más relevante para este trabajo, aunque también es muy utilizada en ovinos, porcinos y equinos funcionando de manera muy similar¹⁰¹⁻¹⁰⁵. El ciclo estral se divide en cuatro etapas; estro, metaestro, diestro y proestro. En el Proestro hay ausencia de cuerpo lúteo funcional y es el momento de maduración del folículo ovulatorio, lo cual se refleja en un incremento de las concentraciones de

Introducción y Antecedentes

estradiol. El estro es el momento clave para la reproducción, donde el ejemplar se deja montar o cuando se debe realizar la inseminación correspondiente y su duración es de 12 a 24 horas. El metaestro marca el inicio de un nuevo ciclo ya que todos los niveles hormonales de la fase anterior comienzan a cambiar, esta fase se caracteriza por un aumento de Progesterona y es la fase en la cual se comienza a desarrollar el cuerpo lúteo luego de la ovulación en la etapa anterior. Esta etapa dura entre 4 a 5 días. El diestro es la etapa en donde el cuerpo lúteo completa su desarrollo, lo que genera altos niveles de progesterona y se prepara para recibir al embrión. Esta etapa es la más larga del ciclo y dura entre 12 a 14 días y en caso de no recibir embrión comienza nuevamente el ciclo en la etapa de Proestro (Figura 1.6).

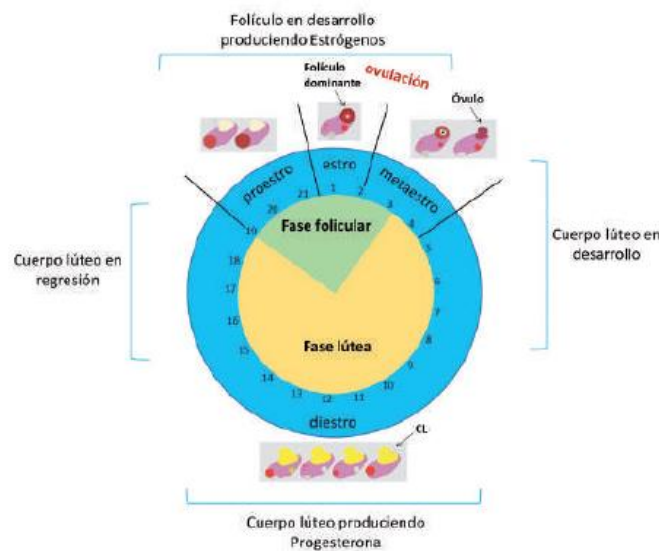


Figura 1.6- Esquema del ciclo estral del bovino¹⁰⁶

La actividad luteolítica de la $PGF_{2\alpha}$ y sus derivados es de vital importancia para poder generar la regresión del cuerpo lúteo mediante una aplicación de PG exógena en el momento deseado y por lo tanto disminuir drásticamente los niveles de progesterona. De esta manera, se induce en el momento deseado lo que ocurriría naturalmente en el ciclo estral^{107,108}, generando un nuevo comienzo del ciclo y por lo tanto generando una sincronización del estro y por lo tanto de la ovulación¹⁰⁹. Utilizando esta estrategia, se genera un estro fértil luego de 2 a 5 días a partir de la aplicación de la PG, optimizando de esta manera el momento para la reproducción del ganado y el porcentaje de animales en celo para una correcta inseminación^{70,110}. Una estrategia muy utilizada para asegurar una ovulación sincronizada de todo el ganado es realizar un tratamiento

Introducción y Antecedentes

con una doble aplicación del análogo de prostaglandina utilizado, separadas entre 11 a 14 días. De esta manera se asegura que la totalidad de los animales estarán en fase luteal y por lo tanto los estros comenzaran a manifestarse a partir de las 48hs de la segunda administración del análogo.¹¹¹⁻¹¹⁵

I.2.2. Ruta biosintética de las Prostaglandinas

Biosintéticamente los Prostanoides (prostaglandinas y Tromboxanos) encuentran su origen en el ácido Araquidónico (ARA), el cual es en primera instancia liberado intracelularmente de los fosfolípidos de la membrana plasmática por acción de la Fosfolipasa A₂¹¹⁶⁻¹²⁰. El ARA es secuencialmente convertido en los endoperoxidos PGG₂ y PGH₂ por las actividades ciclooxigenasa y peroxidasa de la enzima PGH sintasa^{8,9,11,12,21,121}. Existen dos formas de la PGH sintasa, por un lado, la COX-1 que es la forma constitutiva de la enzima y, por otro lado, una forma inducible COX-2. La expresión de la COX-2 es inducida por citoquinas pro inflamatorias, siendo el target más utilizado en el diseño de medicamentos anti inflamatorios no esteroidales¹²²⁻¹²⁸. Las prostaglandinas son sintetizadas por la acción de sintasas específicas que incluyen la PGE₂, PGD₂ y PGF_{2α} sintasa. De manera alternativa la PGH₂ puede ser transformada en Tromboxanos (TxA₂) o en Prostaciclina (PGI₂) mediante distintos rearrreglos (Figura 1.7)¹²⁹⁻¹³⁴.

Tanto las PGE y PGD son formadas por de un rearrreglo no oxidativo del grupo endoperóxido presente en las PGH. En el caso de las PGE se conoce que el mecanismo enzimático del rearrreglo es una migración 1.2 de hidruro mediada por GSH, cofactor necesario para dicha transformación. De cualquier manera, se sabe que el rearrreglo que da origen a las PGE se da a alta velocidad sin necesidad de la enzima¹³⁵⁻¹⁴².

En el caso de los derivados de la PGF₂, estos son sintetizados mediante una reducción neta de dos electrones. Hay tres mecanismos posibles para la formación de los derivados de la PGF₂, la primera opción es mediante una reducción directa de la PGH₂ mediada por una endoperóxido reductasa, la segunda es mediante una reducción de la PGD₂ por una 9-cetoreductasa y por último la reducción de la PGE₂ por una 11-cetoreductasa. Se ha aislado una PGF sintasa presente en varios tejidos, que posee

Introducción y Antecedentes

tanto la actividad 11-cetoreductasa como endoperóxido reductasa, presumiendo que estas serían los principales caminos de síntesis in vivo de las PGF¹⁴³⁻¹⁴⁷.

La formación de la PGI₂ a partir de la PGH₂ involucra en primer lugar una ruptura heterolítica del endoperóxido seguido de una ciclación por el oxígeno en el carbono 6 para formar el nuevo ciclo. De manera similar, la formación del TxA₂ a partir de la PGH₂ comienza con una ciclación por el oxígeno electropositivo en el carbono 11 seguido de una ruptura del grupo 9,11-endoperóxido.^{23,138,148-150}

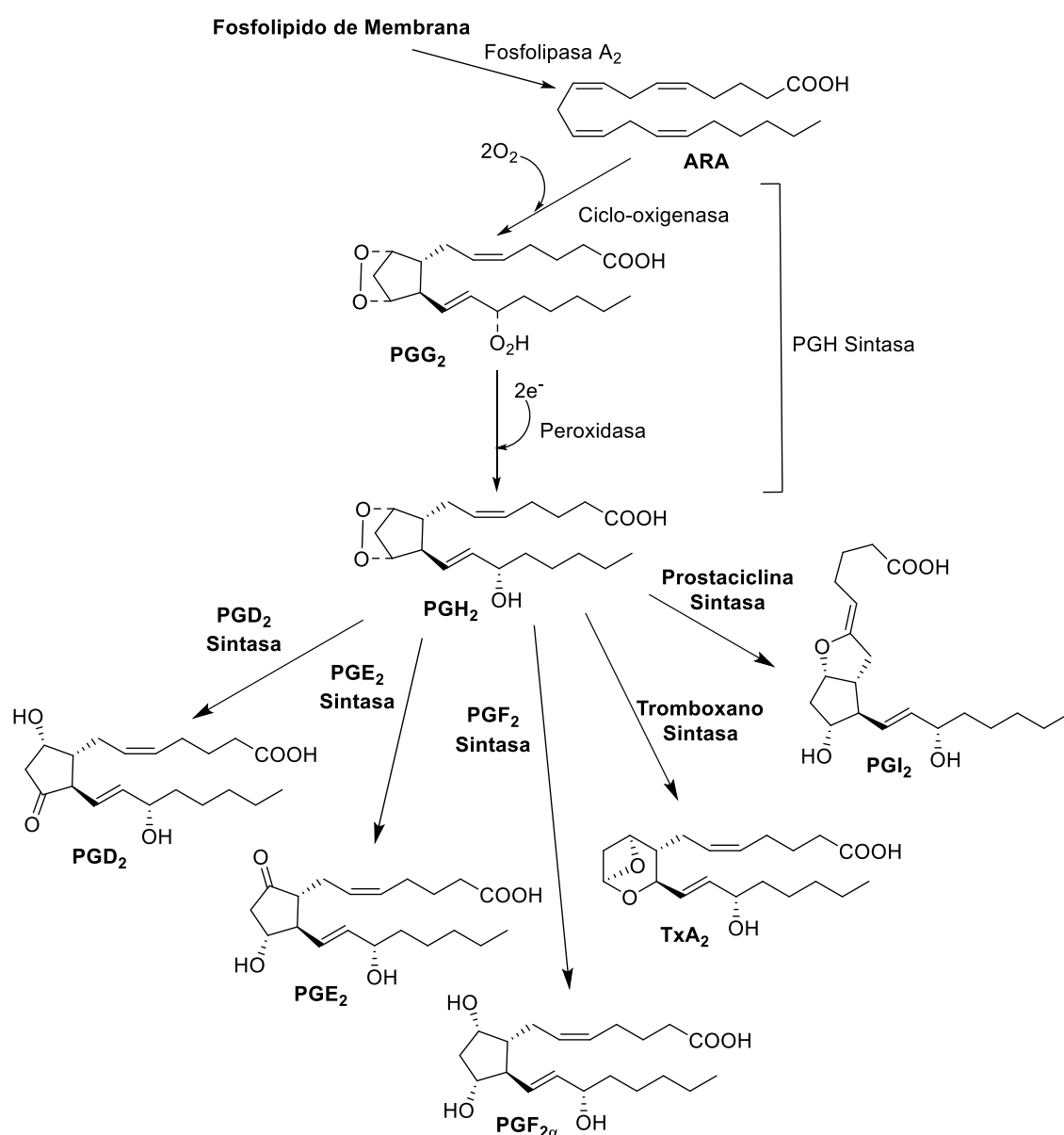


Figura 1.7- Esquema general de la biosíntesis de los principales Prostanoides

Introducción y Antecedentes

La formación de la PGI_2 a partir de la PGH_2 involucra en primer lugar una ruptura heterolítica del endoperóxido seguido de una ciclación por el oxígeno en el carbono 6 para formar el nuevo ciclo. De manera similar, la formación del TxA_2 a partir de la PGH_2 comienza con una ciclación por el oxígeno electropositivo en el carbono 11 seguido de una ruptura del grupo 9,11-endoperóxido.^{23,138,148-150}

Por otro lado, tenemos a las ciclopentenonas PGA y PGJ que se caracterizan por tener en su estructura un sistema carbonílico α,β -insaturado cíclico de cinco miembros. Las PGA_2 , PGA_1 y la PGJ_2 son formadas mediante una deshidratación en el anillo presente en las PGE_2 , PGE_1 y PGD_2 respectivamente (Figura 1.8). Por último, la PGA_2 puede ser transformada in vivo en la PGC_2 mediante una isomerización del doble enlace que luego de sufrir una segunda isomerización da un compuesto más estable llamado PGB_2 (Figura 1.9).^{138,151-154}

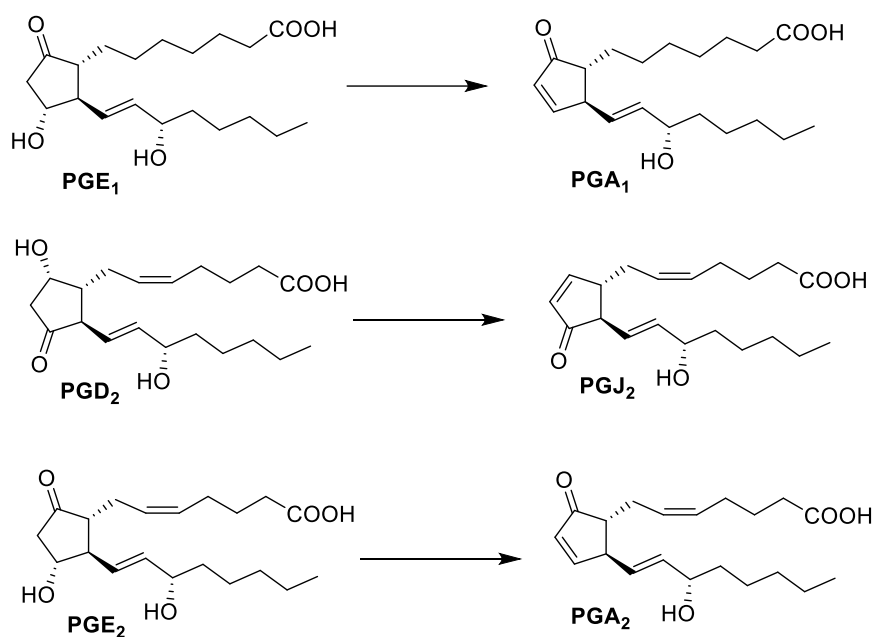


Figura 1.8- Biosíntesis de las ciclopentenonas prostaglandinas

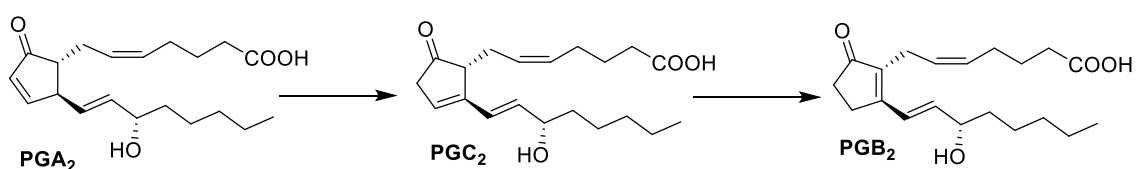


Figura 1.9- Biosíntesis de PGC y PGB

I.2.3. Síntesis de prostaglandinas y sus análogos

En esta sección se abordarán las estrategias generales de síntesis de los núcleos claves de las distintas prostaglandinas y sus análogos, profundizando especialmente en la familia de las PGF y sus derivados sintéticos más importantes.

La síntesis de PG presenta varios desafíos, entre ellos la gran cantidad de centros quirales definidos en la molécula y por otro lado la gran sensibilidad de algunos de los grupos funcionales presentes. Los problemas en la estabilidad de los grupos funcionales generalmente radican en la posible eliminación del hidroxilo lábil presente en el anillo ciclopentano bajo condiciones ácidas o básicas. Otras transformaciones no deseadas son la oxidación o epimerización de los hidroxilos, oxidación del carbono β en la cadena α o del carbono terminal presente en la cadena ω . Estas características no solo vuelven a las PG un reto sintético, sino que también hace pensar la necesidad de generar análogos de manera de minimizar tanto las posibles inestabilidades químicas como metabólicas.

Desde el descubrimiento de las PG en 1930 se han desarrollado un gran número de estrategias sintéticas con el fin de obtener las prostaglandinas, siendo las primeras síntesis totales reportadas por Corey en los años 60¹⁵⁵⁻¹⁵⁹. En los primeros años las síntesis totales tendían a ser racémicas, en las cuales se incluía o no un paso de resolución para obtener el compuesto enantioméricamente puro. Luego, acompañando el desarrollo de la química sintética, se fueron desarrollando y adaptando una gran variedad de estrategias para la síntesis total enantioselectiva de estos compuestos. Dentro de gran variedad de estrategias existentes, esta revisión bibliográfica se va a centrar en las más importantes y más utilizadas a lo largo de los años.

I.2.3.1. Lactona de Corey como principal núcleo común de síntesis de PG

El uso de la Lactona de Corey como estrategia para la síntesis total de las distintas prostaglandinas es uno de los métodos más utilizados y más generales para obtener estos compuestos. Dicha estrategia permite obtener a partir de un precursor común toda la familia existente de prostaglandinas de manera enantioméricamente pura.

Introducción y Antecedentes

Dicho precursor se ha logrado sintetizar a escala industrial y es el material de partida en la síntesis de varios análogos de prostaglandinas comercialmente relevantes. Originalmente, la estrategia de Corey fue utilizar un esqueleto de biciclohepteno para corregir la estereoquímica relativa, este biciclo puede ser fácilmente obtenido mediante una reacción de Diels-Alder. En segunda instancia tanto la cadena α como la ω pueden ser introducidas una vez obtenida la lactona de Corey que es preparada a partir del biciclohepteno obtenido previamente (Figura 1.10).

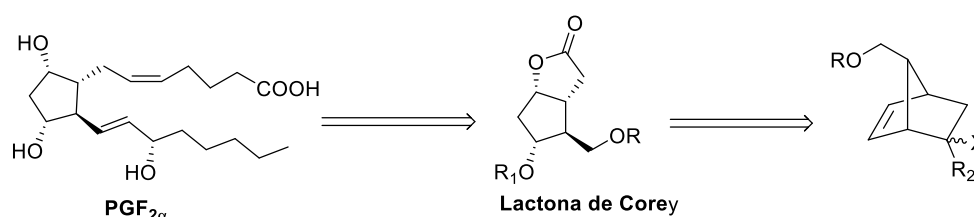


Figura 1.10- Análisis retrosintético general de la estrategia de Corey para la síntesis de las distintas PG

Esta estrategia fue la utilizada en la primer síntesis total racémica de las PGF_{2α} y PGE₂.¹⁶⁰ Una reacción de Diels-Alder estereoselectiva catalizada por cobre fue utilizada como paso clave para la obtención del esqueleto biciclohepteno y de esta manera controlar la estereoquímica. El biciclo resultante **2** fue tratado con hidróxido de potasio para generar la función cetona que luego es convertida en la lactona **4** mediante una oxidación de Baeyer-Villiger. Una vez hidrolizada la lactona se realiza una iodolactonización que da el compuesto **5** con un nuevo centro quiral en el C-9. La lactona de Corey objetivo **6** es obtenida luego de una deshalogenación con tributilestano, seguido de una acetilación del hidroxilo libre. Una vez obtenida la lactona clave los siguientes pasos de reacción tienen como objetivo introducir las cadenas laterales α y ω . En primer lugar, la cadena ω fue introducida mediante una serie de tres reacciones, la desprotección del metoxilo, una oxidación del alcohol a aldehído utilizando el reactivo de Collins y por último una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons con el fosfonato correspondiente. La cetona α,β -insaturada **8** es luego reducida con borohidruro de zinc seguido de un intercambio del grupo protector acetato por tetrahidropirano. En cuanto a la cadena α , en primer lugar, se realiza una reducción de la lactona hacia lactol utilizando DIBAL-H seguido de la olefinación de Wittig. La PGF_{2α} **11** racémica es obtenida por la simple desprotección de los grupos

Introducción y Antecedentes

protectores en medio ácido mientras que para obtener la PGE₂ **12** se realiza primero una oxidación suave del hidroxilo libre en el anillo seguido de la desprotección de los grupos protectores (Figura 1.11).

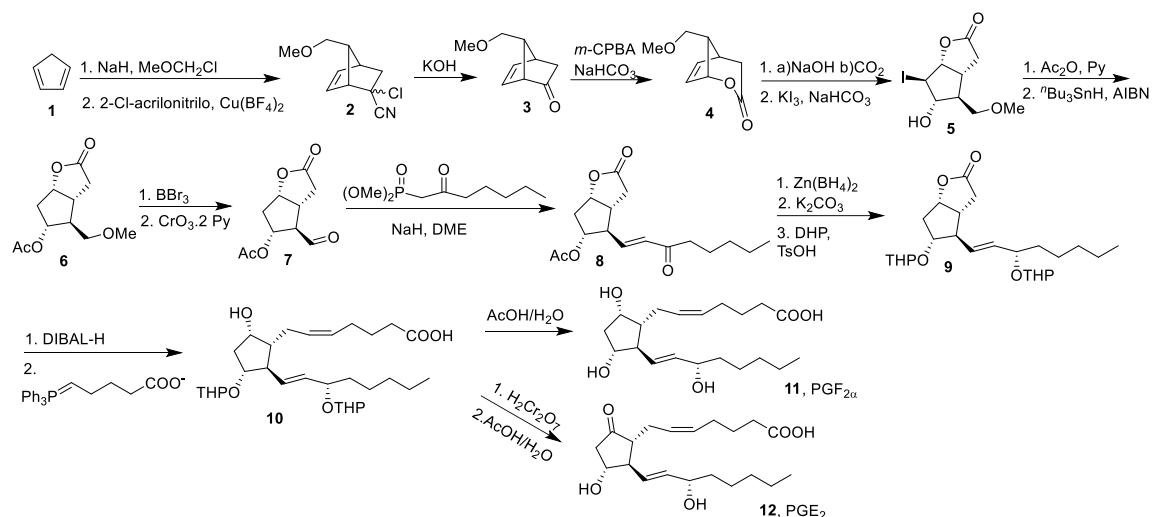


Figura 1.11-Síntesis racémica original de Corey de las PGs

Utilizando el núcleo presente en la lactona de Corey se han diseñado síntesis asimétricas para la gran mayoría de las prostaglandinas. Las primeras síntesis enantioselectivas de la PGA, PGB y PGC, PGE₂ y PGF_{2α} fueron reportadas por Corey entre 1970 y 1975¹⁶¹⁻¹⁶⁷. En 1977 fue lograda la primera síntesis de la PGI₂ utilizando esta estrategia por el grupo de Whittaker^{168,169}. Luego, en 1986 fue sintetizada la PGD₂ utilizando la lactona de Corey quiral por el grupo de Shibasaki¹⁷⁰. Por último en los años 2000 fue lograda la primera síntesis enantioselectiva de la PGJ₂ utilizando la metodología de Corey, por el grupo de Zanoni¹⁷¹ (Figura 1.12).

Introducción y Antecedentes

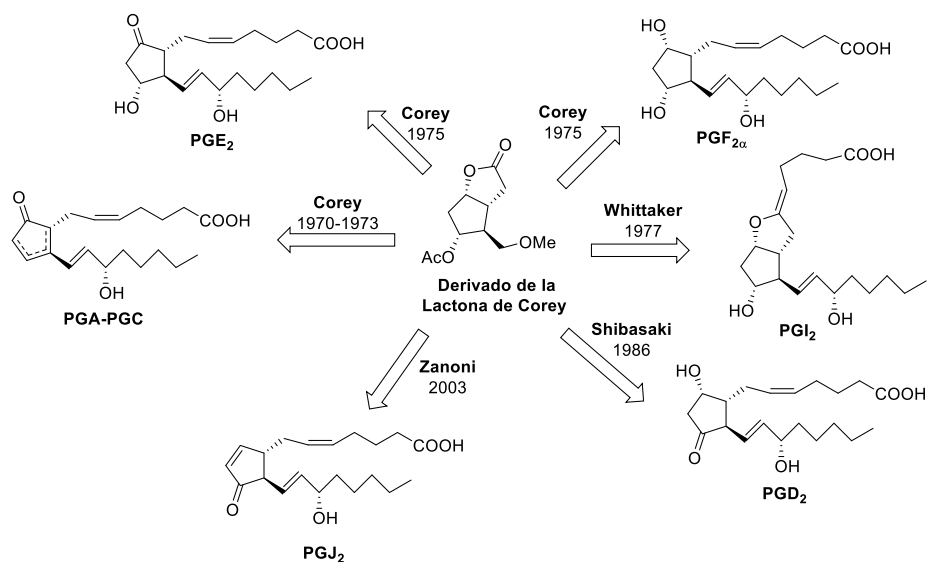


Figura 1.12- Síntesis asimétrica de PGs utilizando la Lactona de Corey

I.2.3.1.1. Modificaciones de la estrategia general de Corey y algunas aplicaciones sintéticas

La lactona de Corey ha sido utilizada también en la síntesis de varios análogos de prostaglandinas importantes como por ejemplo el carboprost¹⁷², sulprostone¹⁷³, latanoprost^{174,175}, bimatoprost¹⁷⁶ y delprostenate⁷¹. Como primer ejemplo de síntesis de un análogo de una prostaglandina natural utilizando esta metodología y por la relevancia en el trabajo de esta tesis, se desarrollará la síntesis del delprostenate.

- Síntesis del Delprostenate

El Delprostenate es un análogo sintético de la PGF_{2α}, es un agente luteolítico aproximadamente 200 veces más potente que la PG natural y fue sintetizado por primera vez por Ono Pharmaceuticals. La síntesis comienza a partir de un derivado disponible de la lactona de Corey **13**. En primer lugar, este derivado es tratado con 2-metoxipropeno para proteger el alcohol primario libre, seguido de una reducción con DIBAL-H de la función lactona obteniendo el lactol **15**. La correspondiente olefinación de Wittig utilizando como base metilsulfinil carbanión en DMSO y como sal de fosfonio el bromuro de 4-carboxibutil trifenilfosfonio permite obtener la olefina 5-*cis* con el ácido carboxílico libre, que es convertido en el éster correspondiente **17** mediante una metilación con yoduro de metilo. Luego de una protección del hidroxilo libre en el C9 con un grupo acetato, se realiza la desprotección selectiva del grupo metoxiisopropil

Introducción y Antecedentes

en el C13 utilizando una solución 0.5N de HCl a baja temperatura. El alcohol **19** obtenido es sometido a una oxidación de Parikh-Doering, el aldehído resultante **20** es sometido a una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons y la enona **21** resultante es reducida con borohidruro de sodio para dar el alcohol alílico **22**, separado de su isómero por cromatografía. Una desacetilación del compuesto **22**, seguido de una protección con dihidropirano resulta en el compuesto **24** tris THP. Este compuesto es convertido en el Delprostenate mediante una secuencia de tres reacciones. En primer lugar, una selenación para obtener el correspondiente fenilselenilester **25**, luego una eliminación oxidativa del grupo selenuro para obtener la olefina *trans* y por último una desprotección total de los grupos THP para obtener el compuesto deseado **27** (Figura 1.13).

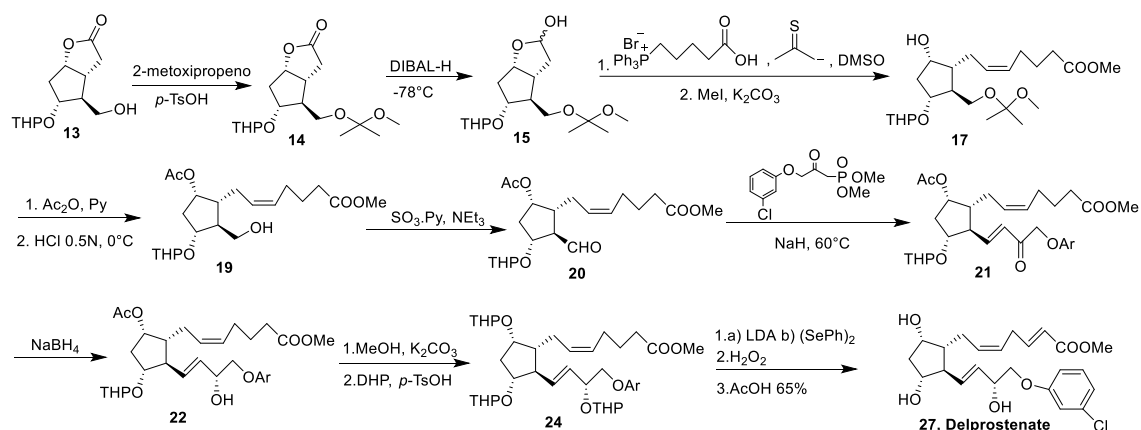


Figura 1.13-Primera síntesis del Delprostenate

En cuanto a la síntesis del Delprostenate, se ejecutó un proyecto⁷³ entre Facultad de Química y una empresa privada (Laboratorio Universal Ltda.) mediante el cual, con apoyo de Ono Pharmaceuticals, se desarrolló localmente una síntesis a partir del compuesto **17** (MEPF₂-Metil) que mediante unos pocos cambios en la secuencia sintética logra generar mayor efectividad y permite el desarrollo local del compuesto para ser utilizado en el mercado local. En relación a dicha síntesis, se realizaron varias modificaciones que permitieron la obtención del compuesto de interés en tan solo 9 pasos de reacción a partir del compuesto clave **17** y con un rendimiento cercano al 39 %. Las modificaciones realizadas y su optimización se encuentran protegidas por confidencialidad por lo cual no serán tratadas en el presente documento.

Introducción y Antecedentes

La estrategia original de Corey tiene algunos puntos débiles que fueron abordados y solucionados a lo largo de los años. Uno de esos problemas, es la falta de control estereoquímico de la reducción de la enona conjugada. Por otro lado, también hay que tratar con cuidado la formación de la olefina *trans* necesaria en la cadena ω , siendo deseable poder contar con otras estrategias que permitan la introducción de la olefina deseada de manera estereoespecífica y con una economía atómica superior.

Una de las alternativas planteadas para la formación estereoespecífica del doble enlace *trans* en la cadena ω fue reportada en una síntesis asimétrica de la PGF_{2 α} en 2009, en la cual se utiliza un rearrreglo estereoselectivo de Meyer-Schuster catalizado por oro¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. La mencionada síntesis utiliza como material de partida un derivado del aldehído de Corey protegido con TBS en el alcohol secundario **28** que es tratado en primer lugar con 1-heptino en presencia de butil litio para obtener el alcohol propargílico **29**. Una vez obtenido el compuesto **29**, este es tratado con una cantidad catalítica del catalizador de oro para dar el compuesto **30** en un 86% de rendimiento y obteniendo el estereoisómero E como único producto. La cetona α,β insaturada resultante es reducida utilizando (-)-DIPCl de manera de obtener el alcohol alílico deseado como único isómero, que es tratado en un paso siguiente utilizando TBSCl obteniendo el compuesto protegido **31**. Por último, la cadena alfa es introducida mediante una olefinación de Wittig y la PG **32** es obtenida luego de la desprotección de los hidroxilos (Figura 1.14).

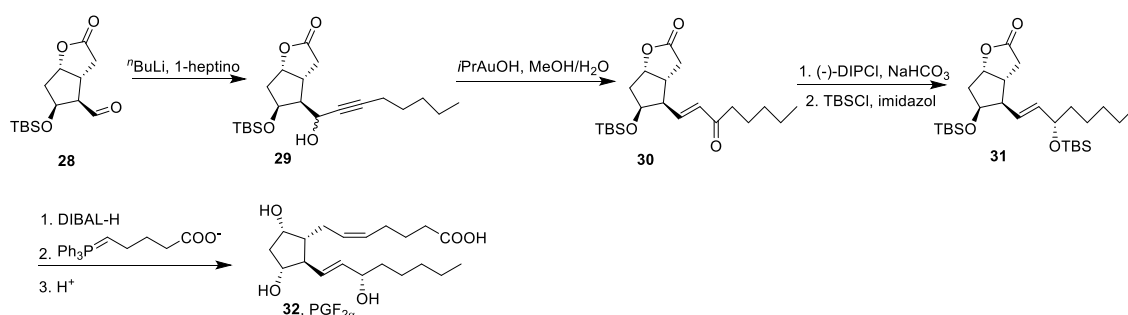


Figura 1.14- Síntesis de la PGF_{2 α} catalizada por oro

Otra metodología utilizada para el control estereoquímico de la reducción de la enona conjugada en la cadena ω fue reportado en 2015 para la síntesis asimétrica del cloprostenoil¹⁸⁰. Para dicha síntesis utilizan como estrategia una reducción con oxazaborolidinas [(R)-Me-CBS] en presencia de complejos borano-THF para mejorar la

Introducción y Antecedentes

selectividad de la reacción de reducción. Mediante el uso estos reactivos, generaron un procedimiento que permite la reducción de la enona a temperatura ambiente logrando una excelente diastereoselectividad (98:2) luego de una recristalización del producto. El resto de la ruta sintética no tiene grandes variaciones respecto a las estrategias clásicas para la síntesis de estos derivados (Figura 1.15).

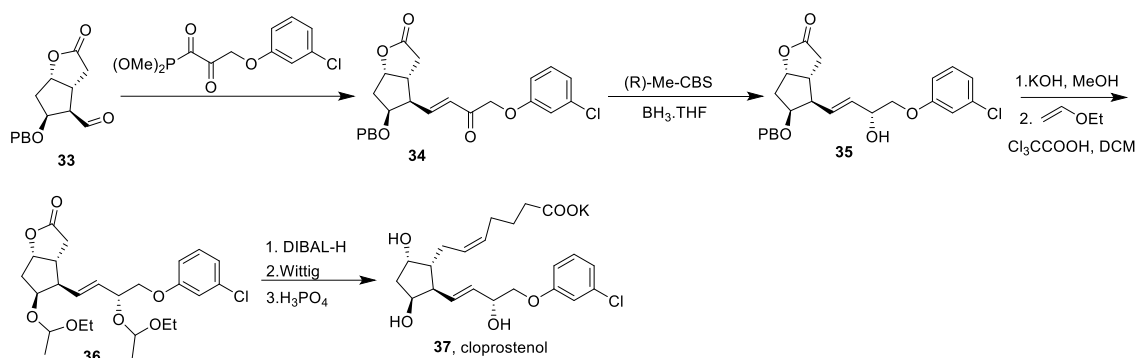


Figura 1.15- Síntesis de cloprostamol utilizando reducción estereoselectiva novedosa

Otro método utilizado para la formación estereoselectiva de la olefina *trans* en la cadena ω fue reportado en 2017 en una síntesis asimétrica y convergente del tafluprost¹⁸¹. El paso clave es una olefinación de Julia que aparte de generar la olefina *trans* de manera selectiva, evita la epimerización en el C12 generalmente inevitable utilizando como estrategia la olefinación de HWE. Esta síntesis parte de la fenilsulfona **39**, un precursor avanzado que ya contiene la cadena α y es sintetizado a partir del derivado de la lactona de Corey **38** en 4 pasos de reacción¹⁸². El tratamiento de **39** con el aldehído correspondiente bajo condiciones de olefinación de Julia da como producto la olefina *trans* como único producto. El compuesto resultante **41** es convertido en la cetona α,β insaturada correspondiente en tres pasos. La función CF_2 es introducida mediante una fluoración electrofílica utilizando deoxo-fluor y por último el tafluprost ópticamente puro **44** es obtenido mediante la hidrólisis del éster terminal seguido de la esterificación del ácido con ioduro de isopropilo (Figura 1.16).

Introducción y Antecedentes

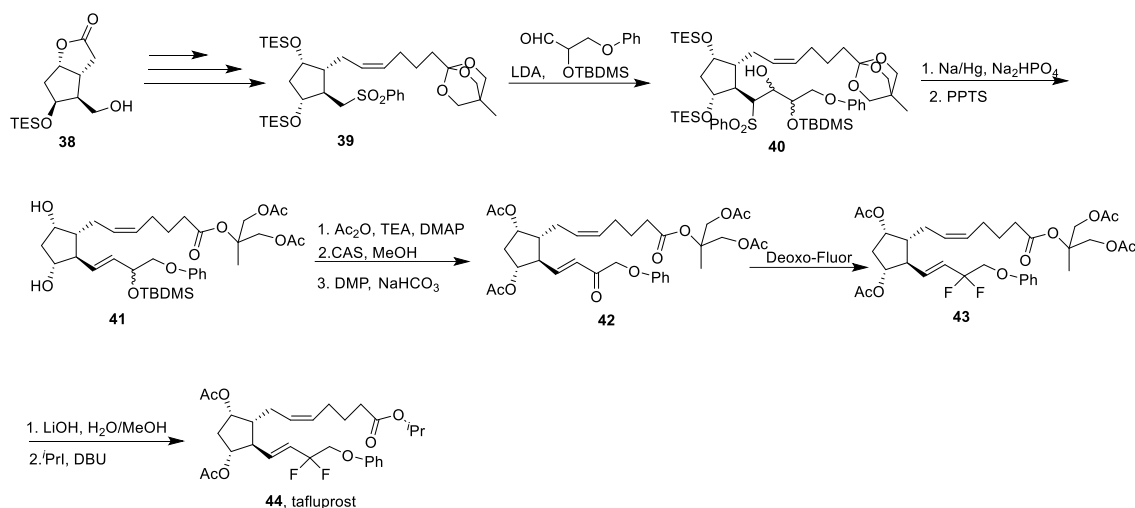


Figura 1.16- Síntesis de tafluprost utilizando una olefinación de Julia como paso clave

En cuanto a las modificaciones de la estrategia original de Corey también se han abordado algunos de los problemas utilizando enzimas para los pasos claves, ya sea para la reducción estereoselectiva o para la introducción de la quiralidad al sintetizar la lactona de Corey¹⁸³. Por otro lado, una de las modificaciones más grandes de la estrategia de Corey fue introducida por Baran en 2017¹⁸⁴. En este artículo se sintetiza la PGF_{2α} a partir de un derivado comercial de la lactona de Corey utilizando como reacción clave un acople cruzado descarboxilativo para introducir las dos cadenas laterales utilizando las especies alquilenzinc con la geometría adecuada en el doble enlace. De esta manera se logra obtener la PGF_{2α} en 4 pasos de reacción a partir de la lactona de Corey (Figura 1.17).

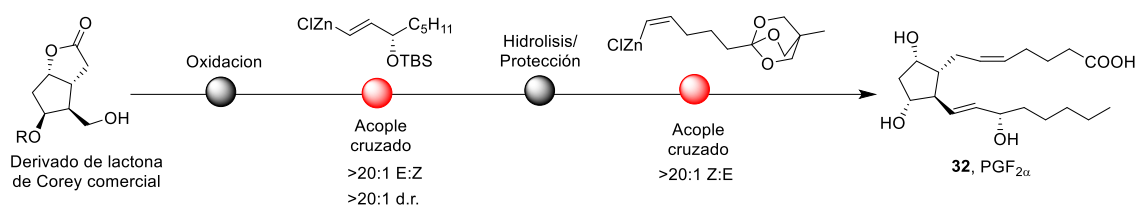


Figura 1.17- Síntesis de PGF_{2α} mediante alquencilación descarboxilativa

Por último, la siguiente síntesis se muestra como ejemplo de la estrategia de Corey modificada para la síntesis de otra familia de PG.

- Síntesis de 15-deoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂

La 15-deoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ es un miembro de las ciclopentenona prostaglandinas y se lo considera un compuesto interesante debido a su único mecanismo de acción que le

Introducción y Antecedentes

permite actuar como factor de regulación en la iniciación de la inflamación, inhibición de la replicación en virus, etc. La síntesis presentada fue publicada por Vostrikov en 2014 y utiliza como material de partida la lactona de Corey como diol **45**¹⁸⁵. El diol es convertido en la lactona totalmente protegida **46** mediante la protección selectiva del alcohol primario como TBDPS y luego el alcohol primario como THP. La reducción con DIBAL-H de la función lactona seguida de la correspondiente olefinación de Wittig, permite obtener el ácido carboxílico **47**. Este es transformado en el alcohol **48** en 3 pasos y luego oxidado al aldehído **49** que es sometido a una olefinación de HWE utilizando el fosfonato adecuado para obtener la enona **50**. Sobre **50** se realiza una adición conjugada 1,4 de etanotiol para obtener el aducto **51** que es reducido con NaBH₄ y luego acetilado. El compuesto resultante **52** es oxidado con H₂O₂ bajo condiciones catalíticas utilizando una sal de Mo (VI) para dar la sulfona **53**. La desprotección del THP de **53** seguido de una oxidación del alcohol resultante con PCC permite obtener la cetona **54**. En presencia de DBU y a temperatura ambiente se logra obtener el compuesto deseado **55** mediante la eliminación de los grupos salientes correspondientes (Figura 1.18).

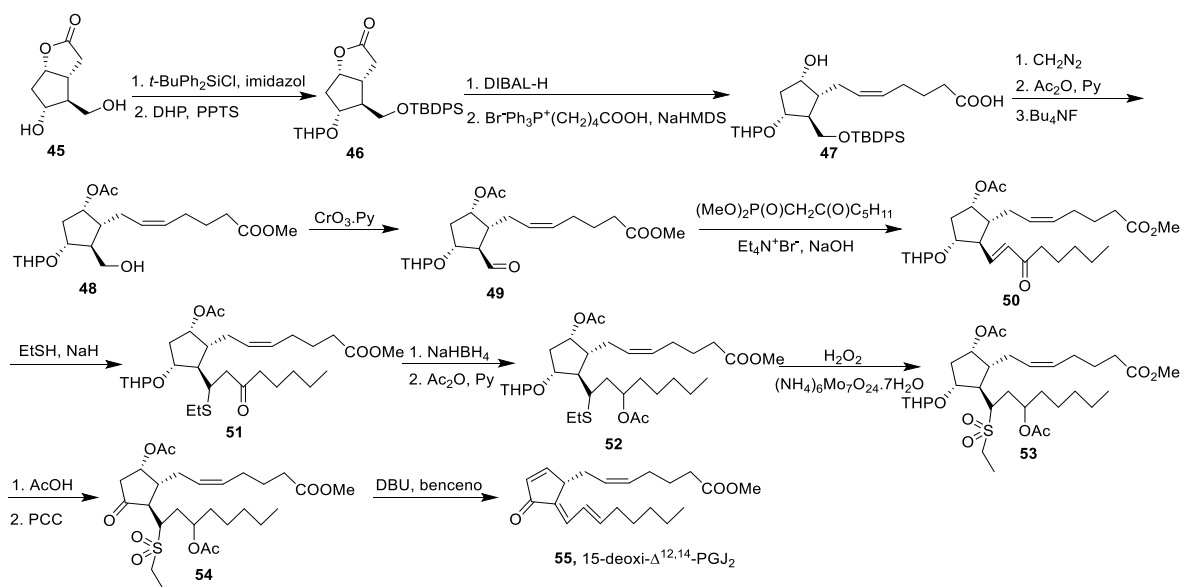


Figura 1.18- Síntesis de 15-deoxi- $\Delta^{12,14}$ -PG₂ mediante la estrategia de Corey modificada

I.2.3.1.2. Estrategias sintéticas hacia la Lactona de Corey

Desde la primera síntesis de la Lactona de Corey, esta se ha utilizado como un núcleo de suma importancia en la síntesis de varios productos naturales de alta relevancia. Su uso más conocido es como ya se ha explicado, en la síntesis total de prostaglandinas y sus análogos. Dada su gran importancia en la síntesis de PG es relevante conocer las diferentes maneras existentes de obtener dicho núcleo y como han evolucionado esas estrategias a lo largo de los años.

La primera síntesis de la Lactona de Corey se realizó utilizando una reacción de Diels-Alder como estrategia para generar el biciclo clave¹⁵⁸. Esta síntesis es racémica, fue explicada anteriormente y se muestra en la Figura 1.11. A partir de dicha síntesis, las primeras modificaciones se realizaron con el objetivo de realizar una resolución de sales diastereoméricas luego de obtener el sistema bicíclico mediante la reacción de Diels-Alder. Uno de los primeros métodos reportados de resolución utiliza efedrina para obtener el ácido carboxílico **62** enantioméricamente puro luego de una resolución de sales diastereoméricas a partir del ácido carboxílico obtenido luego de la oxidación de Baeyer-Villiger y una posterior hidrólisis¹⁸⁶. Este ácido carboxílico enantioméricamente puro es convertido en la lactona de Corey **6** mediante una iodolactonización, una acetilación y por último una deshalogenación con tributilestaño (Figura 1.19).

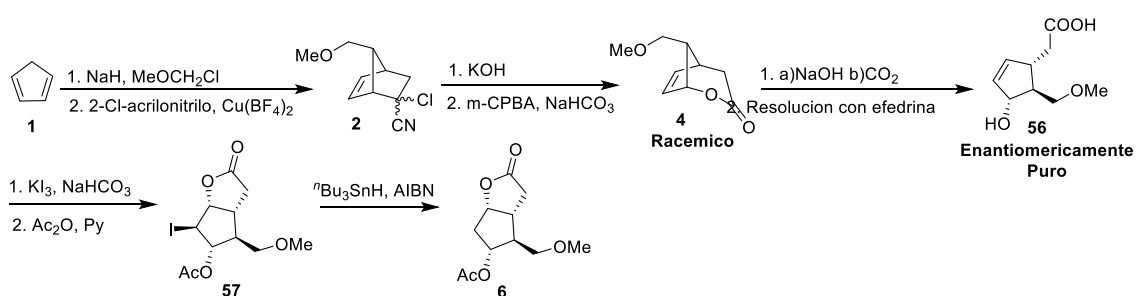


Figura 1.19- Resolución en la Síntesis de la Lactona de Corey

En cuanto a los métodos de resolución, también se han reportado algunas variantes que implican el uso de enzimas^{187,188}, generalmente lipasas que toman como sustrato el diol de la lactona de Corey **45** reaccionando solamente con uno de los enantiómeros, pudiendo separar por métodos convencionales el isómero de interés

Introducción y Antecedentes

del restante. El principal método utilizado consiste en la acetilación selectiva de uno de los hidroxilos libres correspondiente a uno de los enantiómeros de la lactona de Corey (Figura 1.20).

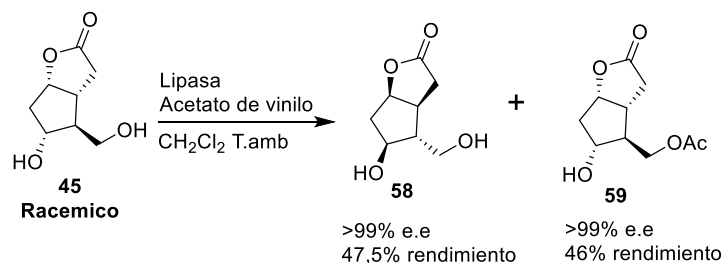


Figura 1.20- Resolución enzimática de la lactona de Corey diol

A partir de la síntesis de Corey, los principales avances hacia una síntesis asimétrica fueron en la incorporación de auxiliares quirales en la reacción de Diels-Alder, tales como ácidos de Lewis quirales, o la utilización de algunos de los materiales de partida quirales¹⁸⁹. La reacción de Diels-Alder utilizada por Corey en la primera síntesis fue tomada como una de las estrategias principales para la obtención de la Lactona objetivo. Con el fin de tener mejores rendimientos, mayor estereoselectividad y mayores excesos enantioméricos, esta estrategia fue modificada en los aspectos mencionados muchas veces a lo largo de los años^{164,190-192}.

Como ejemplo de algunas de estas modificaciones se muestra una de las primeras síntesis enantioselectivas de la lactona de Corey utilizando este método. Cabe destacar que una de las modificaciones en esta síntesis es en el uso de un dieno y dienofilo con otros sustituyentes (**60** y **61** respectivamente) que mediante su voluminosidad y la coordinación que permiten con el catalizador ayudan a obtener mejores resultados en cuanto a la selectividad lograda. En este caso el catalizador utilizado en la reacción de Diels-Alder es el ácido de Lewis quiral **62** sin embargo otro de los más utilizados en este tipo de protocolos son de la forma del catalizador **63**. Una vez obtenido el aducto **64** de la reacción de Diels-Alder este es convertido en la lactona **68** siguiendo la siguiente secuencia. En primer lugar **64** es tratado con una solución acuosa de hidróxido de litio y peróxido de hidrogeno para dar el ácido correspondiente que es transformado al éster etílico **65**. La desprotonación en α al éster seguido de la reacción con disulfuro de metilo da lugar al compuesto **66** que es transformado al ácido

Introducción y Antecedentes

correspondiente que es sometido a una descarboxilación oxidativa para dar la cetona **67**. Esta cetona es convertida en el derivado de la lactona de Corey correspondiente **68** mediante la secuencia de pasos clásica de la estrategia de Corey original (Figura 1.21).

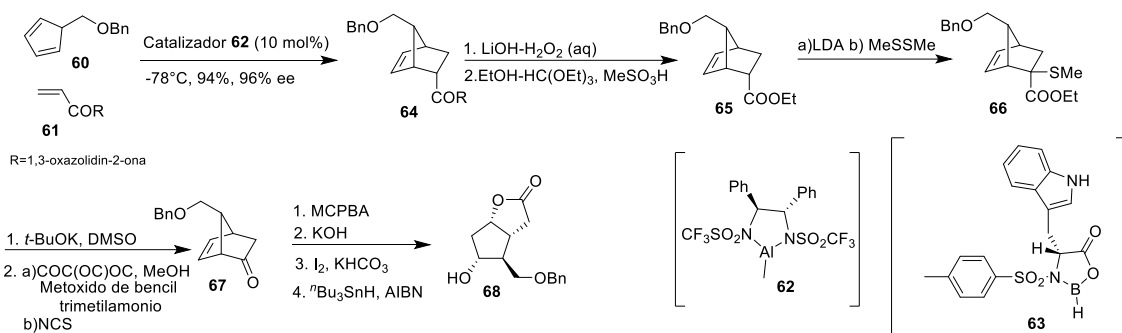


Figura 1.21- Síntesis enantioselectiva de la lactona de Corey utilizando reacción de Diels-Alder

Otra estrategia que ha sido ampliamente utilizada para la obtención de la lactona de Corey se muestra en la figura 1.22. Esta consiste en utilizar como material de partida el norbornadieno **69**, el cual es sometido a una reacción de Prins, una oxidación de Jones y por último una apertura del ciclopropano con HCl para dar **72**^{165,193}. Este es sometido a una oxidación de Baeyer-Villiger seguido de una reducción del carboxilo y una protección del alcohol libre para dar el compuesto **74**^{194,195}. Otra ruta para obtener el compuesto **74** a partir del **72** consiste en la protección del grupo cetona, una reducción con boranos del ácido carboxílico, la remoción del grupo protector y una oxidación de Baeyer-Villiger. Por último, la lactona **74** es convertida en la correspondiente lactona de Corey **75**. Esta estrategia da como resultado la lactona de Corey racémica, pero pueden obtenerse intermediarios ópticamente activos mediante una resolución de cualquiera de los compuestos que contienen un ácido carboxílico utilizando aminas ópticamente activas como pueden ser la efedrina, quinina o (-)-1-feniletil amina.

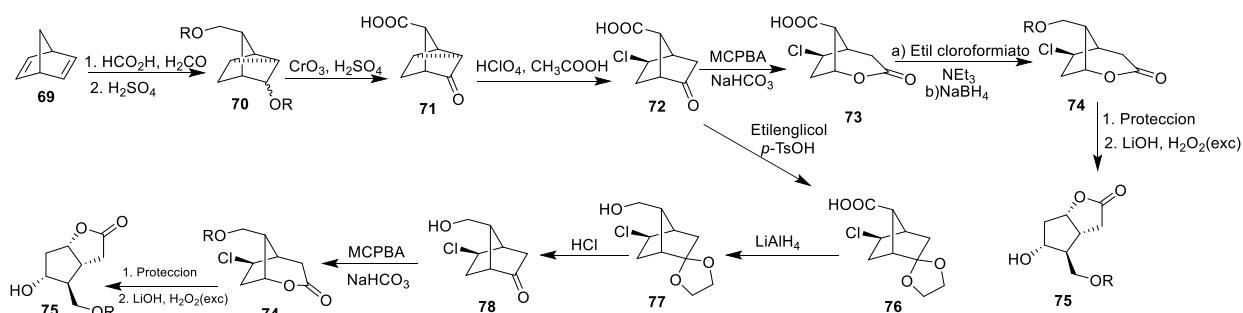


Figura 1.22- Síntesis de la lactona de Corey a partir del norbornadieno

Introducción y Antecedentes

Una ruta distinta que permite la obtención de la lactona de Corey racémica se muestra en la figura 1.23 y se basa en la cicloadición del ciclopentadieno **1** con la diclorocetena para obtener el aducto **79**¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Luego una deshalogenación total seguido de una oxidación de Baeyer-Villiger permite obtener el compuesto **80**. Una vez obtenido este compuesto se realiza una reacción de Prins *cis* regioespecífica que da como producto la lactona acetilada **81**^{199,200}. Por último, esta es sometida a una hidrólisis para obtener el diol de la lactona de Corey racémico **45**.

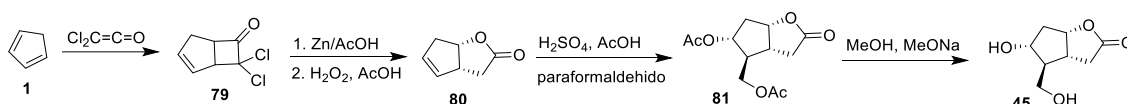


Figura 1.23-Síntesis de la Lactona de Corey mediante una Diels-Alder entre ciclopentadieno y diclorocetena

Paralelamente se desarrolló un método para obtener la lactona de Corey enantioméricamente pura mediante la resolución de sales diastereoméricas a partir de la lactona racémica **80**. Los protocolos desarrollados implican en primer lugar la transformación del racemato de **80** en el ácido carboxílico mediante una hidrólisis básica seguida de una acidificación a pH 3.5-4 y una posterior extracción. Una vez obtenido **82** se lo hace reaccionar con (+)- α -metil bencilamina y la sal diastereomérica deseada **83** se separa, se trata con base para remover la amina, luego es tratado con ácido y por último se extrae para obtener el compuesto **80** ópticamente puro^{161,201} (Figura 1.24).

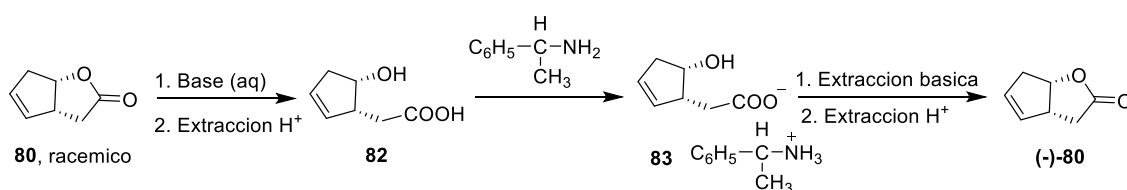


Figura 1.24- Resolución del intermediario **80** en la síntesis de la lactona de Corey

La obtención de la lactona ópticamente activa (-)-**80** también fue lograda mediante una estrategia de síntesis asimétrica a partir del ciclopentadieno. Esta síntesis consiste en la formación del dieno **84** que es sometido a una reducción asimétrica utilizando un borano quiral que es seguidamente oxidado con peróxido de hidrógeno²⁰¹. El

Introducción y Antecedentes

hidroxiéster (-)-**85** es mesilado y por ultimo tratado con hidróxido de sodio y peróxido de hidrogeno en THF para dar la lactona deseada ópticamente pura¹⁹⁷ (Figura 1.25).

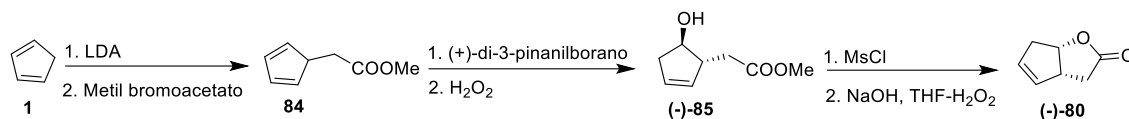


Figura 1.25- Síntesis asimétrica del intermediario **80** en la síntesis de la lactona de Corey

I.2.3.1.3. Mejoras en la Síntesis de la lactona de Corey

Aunque las rutas presentadas anteriormente permiten sintetizar la lactona de Corey tanto a escala de laboratorio como industrial con buenos rendimientos, se han desarrollado varias mejoras con el objetivo de reducir el número de pasos de síntesis, simplificar las rutas sintéticas, generar síntesis one-pot, cambiar reactivos o disolventes y utilizar algunas reacciones novedosas estereoselectivas para algunos de los pasos de síntesis.

En primer lugar, se ha desarrollado un proceso one-pot para la síntesis del ácido de la lactona de Corey **86** a partir de la lactona **72**, en el cual se logra en primera instancia la oxidación de Baeyer-Villiger seguido de la apertura de la δ -lactona **73** para terminar con el cierre hacia la γ -lactona deseada **86**. Esta transformación ocurre utilizando como reactivo persulfato de potasio en presencia de bromuro de 4-butil amonio como catalizador de transferencia de fase²⁰² (Figura 1.26).

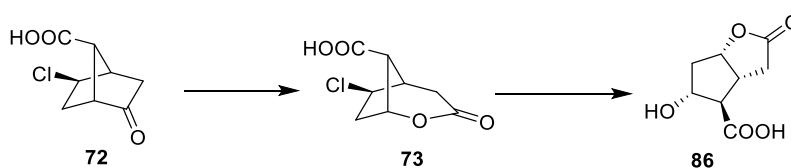


Figura 1.26- Síntesis one-pot del ácido de la lactona de Corey **86**

Una alternativa para la formación de tanto diol de la lactona de Corey **45** como su derivado protegido **87** a partir de la δ -lactona **88** es mostrada en la Figura 1.27. Realizando una metanólisis en medio ácido de la lactona **88** se obtiene cuantitativamente el cloroéster **89** que es sometido a una hidrólisis básica para dar la lactona deseada **45**. Por otro lado, realizando la metanólisis acida sobre la lactona **90** se obtiene también el correspondiente benzoato cloroéster **91**. Una vez protegido el alcohol secundario se realiza la hidrólisis de los ésteres en medio básico para obtener

Introducción y Antecedentes

el derivado deseado **87**²⁰³. De esta manera se logra obtener derivados de la lactona de Corey de una manera eficiente como alternativa al uso de bases con grandes excesos de peróxido para realizar esta transformación.

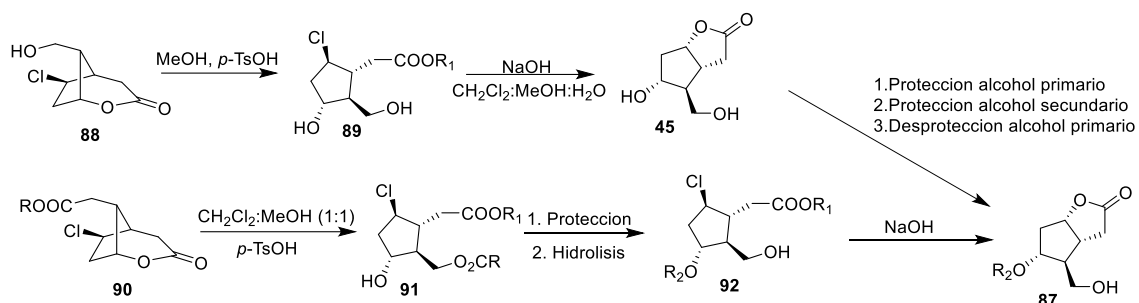


Figura 1.27- Alternativa para la síntesis de la lactona de Corey a partir de la δ -lactona **88**

En cuanto a la síntesis de la lactona de Corey utilizando la ruta de la ciclobutanona racémica **79** se ha logrado introducir la quiralidad mediante una reacción de Baeyer-Villiger organometálica catalizada por el ácido fosfórico quiral (**S**)-**94**. La lactona (-)-**93** se obtiene con un exceso enantiomérico mayor al 97% y un rendimiento de 60%. Por último, para obtener la lactona de Corey **45**, se realiza una deshalogenación total seguido de una reacción de Prins regioselectiva utilizando paraformaldehído en ácido fórmico en presencia de ácido sulfúrico como catalizador y por último una hidrólisis^{204,205} (Figura 1.28).

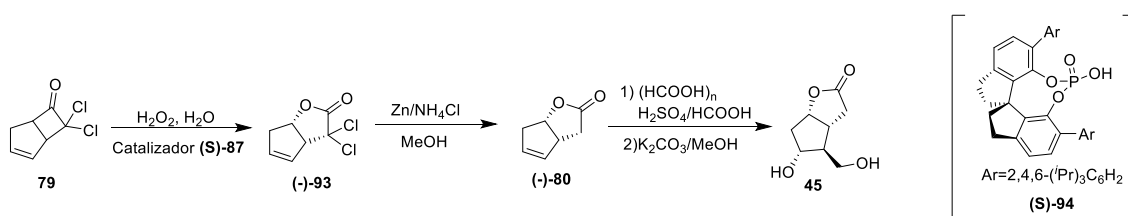


Figura 1.28- Baeyer-Villiger organocatalizada para la introducción de la quiralidad

Otra de las mejoras en la estrategia de obtener la lactona de Corey como núcleo para la síntesis de PGs consiste en obtener directamente el aldehído de Corey protegido, pudiendo trabajar en primera instancia en la cadena α y luego mediante la desprotección del aldehído continuar con la síntesis de la cadena ω . Un ejemplo de esta metodología se muestra en la figura 1.29 donde a partir de la lactona **74** en pocos pasos de reacción ya se obtiene el aldehído de Corey protegido. En primer lugar, la lactona **74** es oxidada para obtener el compuesto **95** que es sometido a una alcoholólisis

Introducción y Antecedentes

en medio ácido, favoreciendo la apertura de la lactona, utilizando dioles o tioles para obtener el correspondiente aldehído protegido **96**. Por último, se realiza una hidrólisis básica del éster para obtener la lactona deseada **97** con el aldehído protegido como acetal²⁰⁶.

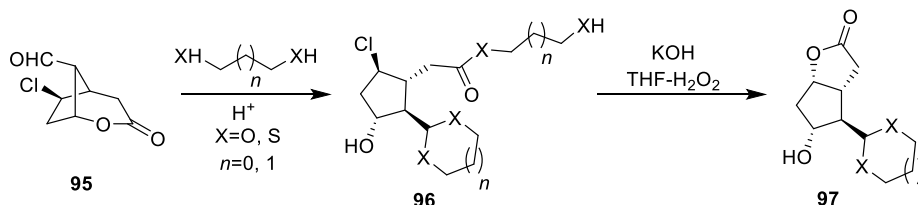


Figura 1.29- Estrategia para la síntesis del aldehído de Corey protegido

Por otro lado, también se ha desarrollado la estrategia inversa en la cual primero se genera la cadena ω para luego abrir la lactona y trabajar sobre la cadena α . En la figura 1.30 se muestra una aplicación de dicha estrategia, en la cual a partir de la lactona **95** se obtiene un derivado de la lactona de Corey con la cadena ω ya anexada. En primer lugar, se realiza una olefinación de HWE sobre **95** de manera de generar la cadena ω presente en la enona **98**. Esta estrategia tiene una ventaja sobre la utilización del aldehído de Corey ya que si se fuera a realizar la olefinación sobre este compuesto se necesita proteger el alcohol secundario previamente^{193,207-209}. Por último, una vez generada la enona deseada se realiza la apertura de la δ -lactona seguido de la formación de la γ -lactona objetivo **99**.

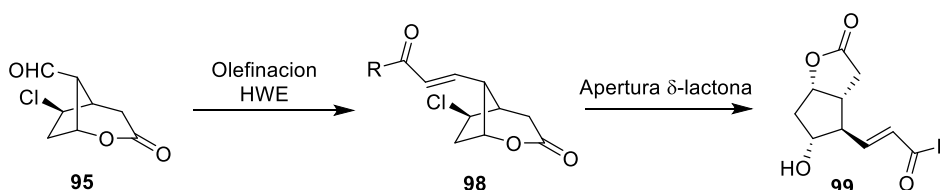


Figura 1.30- Síntesis de un derivado de la lactona de Corey con la cadena ω

I.2.3.1.4. Otros métodos relevantes para la síntesis de la Lactona de Corey

Se han desarrollado muchos otros métodos novedosos con el objetivo de obtener la lactona de Corey. Algunas de las ideas se centraron en obtener otros análogos de la lactona de Corey más versátiles, otras implican el uso de otras metodologías como por ejemplo el empleo de rearrreglos o ciclaciones de manera de obtener en menos pasos y

Introducción y Antecedentes

de manera más efectiva la lactona objetivo y también se han empleado otras metodologías modernas para dicho objetivo²¹⁰⁻²¹⁶. En esta sección se va a profundizar en dos métodos novedosos para la obtención de la lactona de Corey que implican por un lado una síntesis one-pot y por otro lado una metátesis olefínica como estrategia para generar el esqueleto cíclico.

En primer lugar, en la figura 1.31 se muestra uno de los métodos más novedosos fue publicado en 2020 e implica una síntesis one-pot utilizando como estrategia clave una reacción domino Michael/Michael. En primer lugar, esta estrategia implica una reacción de Michael asimétrica entre **100** y **101** que luego mediante una reacción de Michael intramolecular forma el compuesto clave **102**, que ya posee los centros quirales contiguos y los grupos funcionales necesarios para generar el esqueleto de la lactona de Corey. Esta reacción domino se realiza en presencia de la amina quiral (**R**)-**103** como catalizador, *p*-nitro fenol e isopropanol. Una vez obtenido el núcleo clave presente en **102**, las siguientes transformaciones implican una reducción diastereoselectiva de la cetona utilizando un hidruro voluminoso, la reducción del aldehído, la ciclación para formar la lactona deseada y finalmente la conversión del enlace Si-Ph en Si-F que es en última instancia oxidado a C-OH manteniendo su configuración absoluta. De esta manera se logra la síntesis one-pot de la lactona de Corey **45**, obteniéndola como un único isómero (>99% ee), en 152 minutos, partiendo de materiales racémicos comercialmente disponibles, utilizando solamente un catalizador quiral y en un 50% de rendimiento global. Con el objetivo de realizar la comparación, los autores también realizaron la síntesis en 5 pasos con 4 purificaciones obteniendo un rendimiento global de 58%. Cabe destacar también que el compuesto **102** se puede utilizar como tal aprovechando el aldehído para sintetizar la cadena ω y en segunda instancia continuar hacia la formación de la γ -lactona^{217,218}.

Introducción y Antecedentes

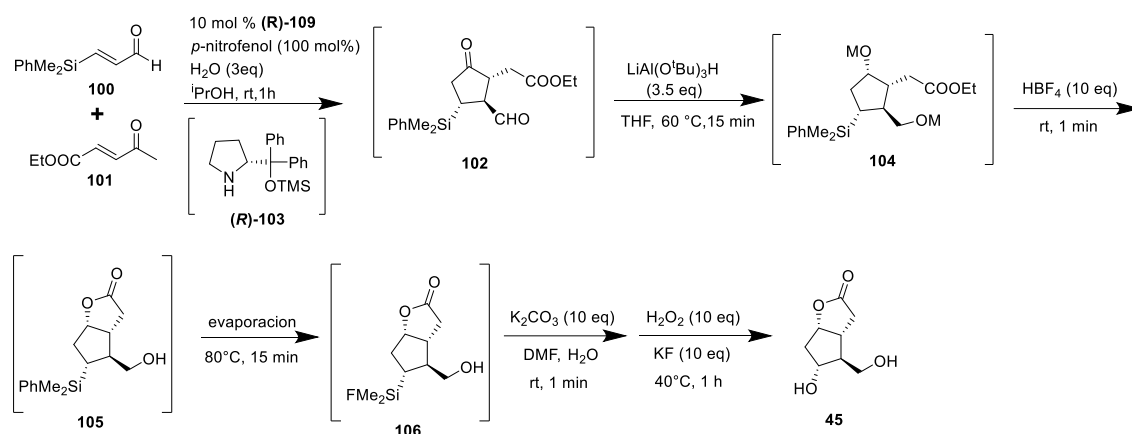


Figura 1.31- Síntesis del diol de la Lactona de Corey en one-pot

Otra ruta sintética interesante hacia los derivados de la lactona de Corey es presentada en la figura 1.32. Dicha ruta tiene como primera reacción clave una metátesis con cierre de anillo (RCM) sobre el dialqueno **107** en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación **108**, dando de esta manera como producto el ciclopenteno **109**. En segundo lugar, el tratamiento de **109** con mesil azida seguido de una desacetilación permite obtener el diazo acetato **110** en 52% de rendimiento. El último paso clave para obtener el derivado (-)-**80** de la lactona de Corey consiste en una inserción C-H enantioselectiva en presencia de un catalizador quiral de rodio que permite obtenerlo en un 73% de rendimiento y con un exceso enantiomérico de un 91%.²¹⁹

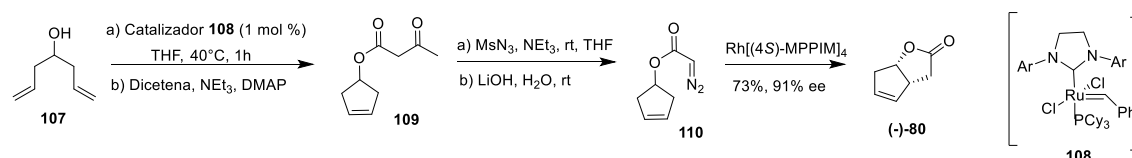


Figura 1.32- Metátesis olefínica en la síntesis de derivados de la lactona de Corey

I.2.3.1.5. Uso de enzimas en la síntesis de la Lactona de Corey

El uso de enzimas en la síntesis de la lactona de Corey se ha centrado en un principio como estrategia para la resolución de enantiómeros de la lactona de Corey o de alguno de los intermediarios claves para dicha síntesis. Sin embargo, también se han reportado algunas pocas aplicaciones en las cuales se utilizan para ciertos pasos claves de la síntesis de manera de introducir la quiralidad.

Introducción y Antecedentes

Los métodos desarrollados con la finalidad de realizar una resolución enzimática de los distintos racematos de interés implican por excelencia el uso de lipasas. Estos métodos fueron en un principio enfocados solamente en acetilaciones selectivas del diol de la lactona de Corey utilizando como ya fue explicado y se muestra en la figura 1.20. Sin embargo, la aplicabilidad de estas enzimas fue tomando protagonismo en todas las etapas de la síntesis, aplicándolas como estrategia de resolución no solo en los derivados finales de la lactona de Corey sino también en distintos compuestos claves de las distintas rutas sintéticas desarrolladas²²⁰⁻²³⁰. En la figura 1.33 se muestran algunos otros ejemplos de la utilización de lipasas y otras enzimas para la resolución de distintos racematos con fines sintéticos.

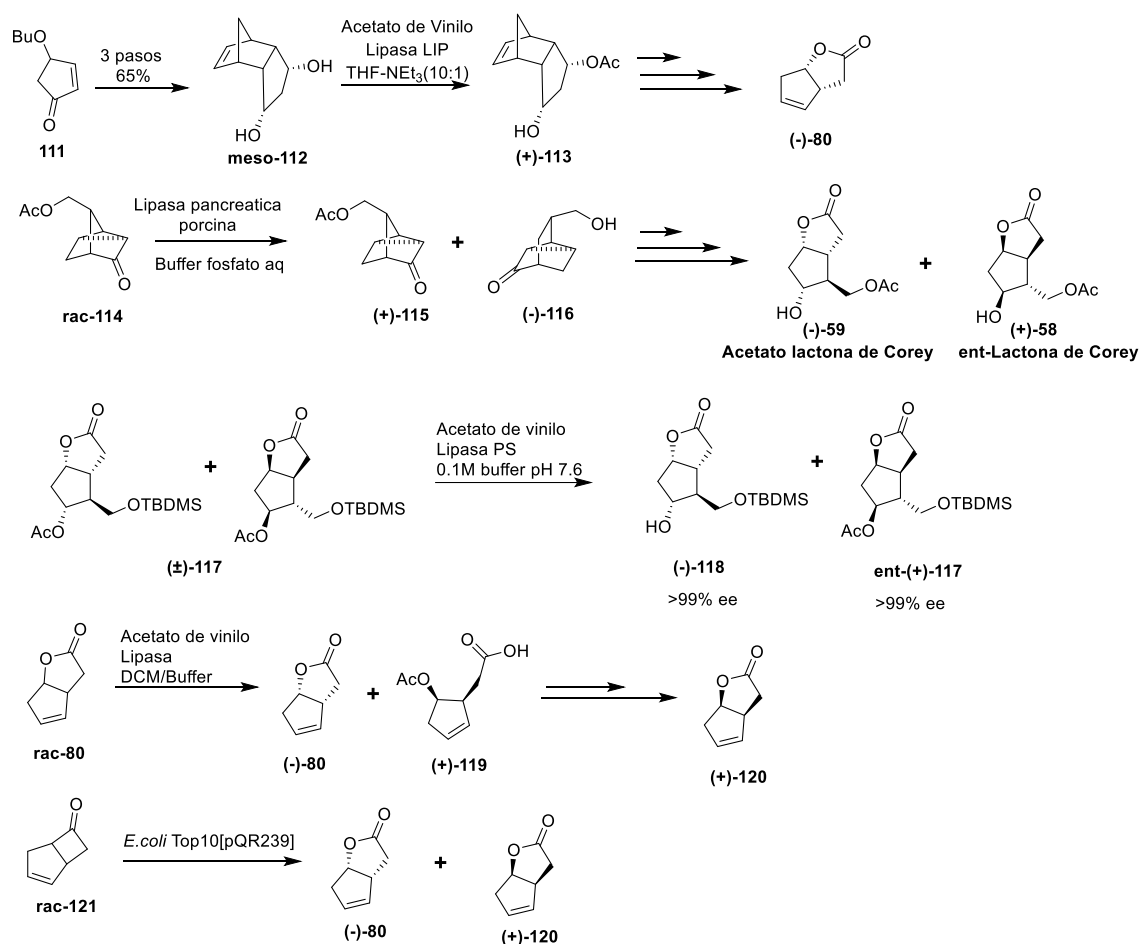


Figura 1.33- Enzimas en la síntesis de la Lactona de Corey y derivados

I.2.3.2. Reacción aldólica asimétrica como estrategia principal para la síntesis de PG

Uno de los retos más grandes en la síntesis de PG es la enorme dificultad en el control de la estereoselectividad. Las reacciones aldólicas son utilizadas con el fin de generar nuevos enlaces C-C de manera controlada, dando paso a una nueva manera de generar rutas sintéticas tanto diastereoselectivas como enantioselectivas de distintas PG y sus análogos.

I.2.3.2.1 Reacción aldólica diastereoselectiva inducida por el sustrato

Como ejemplo de esta estrategia utilizando las propiedades del sustrato para generar un control de la diastereoselectividad, se puede apreciar en la figura 1.34 la síntesis de un análogo del isoprostanoide E₂ reportada en 2014 por el grupo de Kobayashi. Dicha síntesis parte del compuesto quiral **122**, el cual es sometido a un rearrreglo de Eschenmoser-Claisen, una reducción, una reacción de Corey-Fuchs, una alquilación, una bromohidrinación y por ultimo una oxidación con PCC para dar la bromo ciclopentanona **126** sustrato para la reacción aldólica. La reacción aldólica diastereoselectiva clave implica un proceso one-pot que consiste en una secuencia de dos pasos, en primer lugar, la formación del enolato utilizando ^tBuLi/ZnI₂ seguido de la reacción con el epoxialdehído **128**. El producto resultante **129** es convertido en el isoprostanoide deseado en una secuencia de 6 pasos que implican una mesilación seguida de una deshidratación, una reducción del acetileno hacia la olefina *cis*, una remoción del grupo TBS y por ultimo una oxidación de dos pasos²³¹.

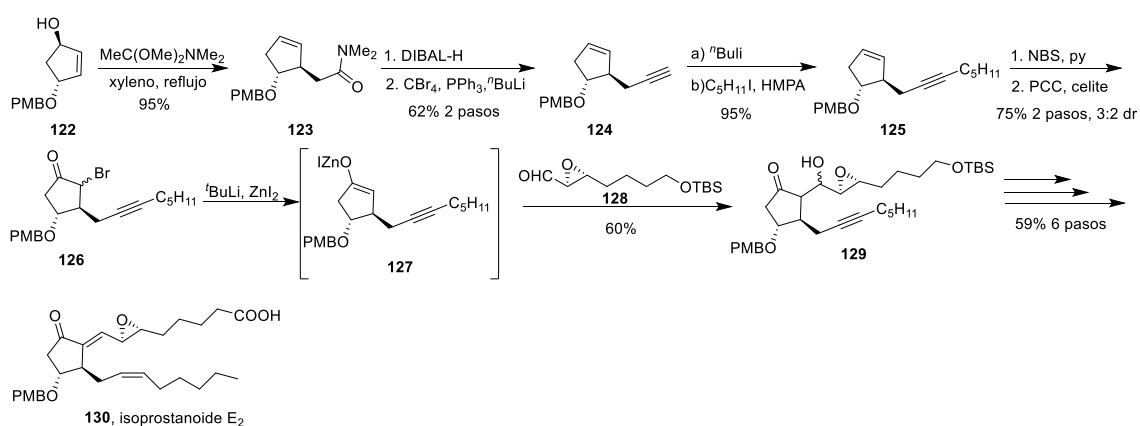


Figura 1.34- Aldólica diastereoselectiva inducida por sustrato en la síntesis de PG

I.2.3.2.2 Reacción aldólica de Mukaiyama diastereoselectiva

Una mejor manera para el control de la diastereoselectividad en la reacción aldólica es la implementación de la reacción de Mukaiyama. Un ejemplo muy elegante del uso de esta reacción se puede apreciar en la síntesis del (16S)-iloprost realizada en el 2012 por el grupo de Chandrasekhar²³². Dicha ruta parte de la cetona **131**, que es preparada por una condensación entre el glioxal y el dicarboxilato de dimetil-1,3-acetona seguido de la protección selectiva del producto obtenido como acetal. Una vez obtenida la cetona **131**, esta es convertida en el enolato quiral utilizando el complejo de Litio **132** y atrapado utilizando TESCl. Una vez obtenido el silil enol éter, este es sometido directamente a la reacción de Mukaiyama con benzilglioxaldehído en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El producto deseado **133** es obtenido en un 75% de rendimiento como una mezcla de diastéromeros 4:1 y la buena enantioselectividad observada (92% ee) se debe a la inducción dada por la amina quiral utilizada. Luego, una reducción con borohiduro de sodio seguido de una hidrogenación permite obtener el triol **134** en un rendimiento de 77%. **134** es tratado con periodato de sodio sufriendo una ruptura oxidativa para dar el aldehído deseado **135** que es sometido a una olefinación de Julia utilizando la sulfona **136** que es preparada a partir de D-glucosa en varios pasos de reacción. El diastéromero esperado **137** es obtenido como un único producto en un rendimiento de 57% y es seguidamente desprotegido para obtener la cetona **138**. El producto deseado **139** es obtenido luego de una olefinación de Wittig sobre la cetona **138** (Figura 1.35).

Introducción y Antecedentes

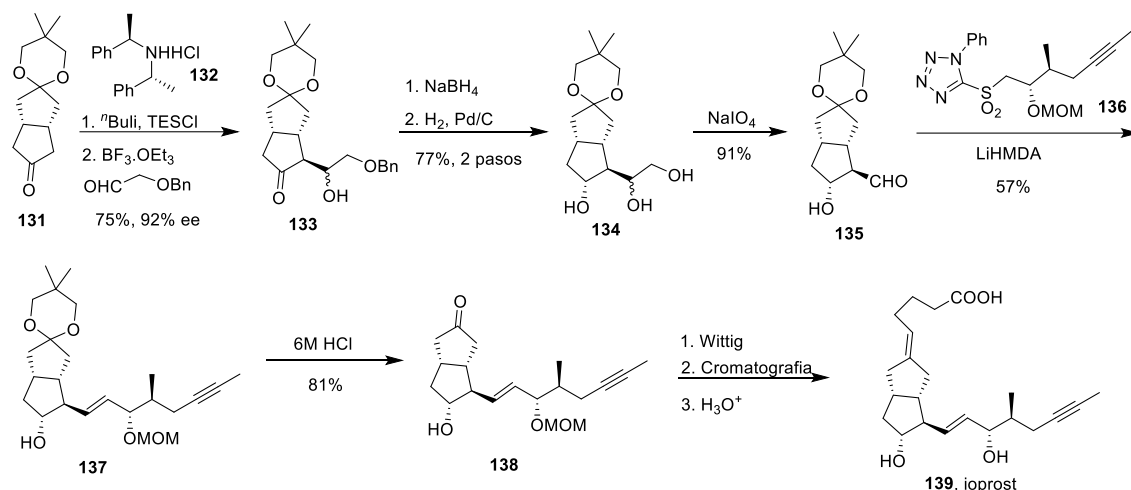


Figura 1.35- Reacción de Mukaiyama para controlar diastereoselectividad en síntesis de PG

I.2.3.2.3 Reacción aldólica enantioselectiva catalizada por Prolina

A pesar de que los métodos mencionados anteriormente obtienen buenos resultados en cuanto a la diastereoselectividad, en ambos fue necesario el uso de un reactivo quiral de manera estequiométrica. Por lo tanto, una reacción aldólica organocatalítica estéreo controlada sería el método de preferencia ya que permite obtener el producto deseado de una manera eficiente y predecible. En esta línea, fue reportado por Aggarwal en 2012 un método novedoso para la síntesis de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ en solamente 7 pasos de reacción²³³. Dicho método tiene como etapa clave una reacción aldólica en la cual ocurre la dimerización del succinil aldehído en presencia de prolina y $[\text{Bn}_2\text{NH}_2][\text{OCOCF}_3]/[\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2][\text{OCOCF}_3]$ como catalizadores para poder obtener el intermediario clave novedoso de la síntesis, el enal **142**. Dicha reacción necesitó un gran trabajo de optimización ya que en un principio utilizando solo prolina como catalizador los productos observados fueron solamente oligómeros. Sin embargo, al agregar $[\text{Bn}_2\text{NH}_2][\text{OCOCF}_3]$ o $[\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2][\text{OCOCF}_3]$ como co-catalizador y ajustar las cantidades relativas de ambos catalizadores, descubrieron que se podía acelerar la cinética de la segunda reacción aldólica que seguida de una deshidratación permite obtener la estructura de ciclopentenona deseada. El exceso enantiomérico obtenido en dicha reacción es de un 98% y se obtiene con un 30% de rendimiento en condiciones escalables. A pesar de ser un bajo rendimiento, se logra obtener un compuesto clave enantioméricamente puro, en un paso de reacción, a partir de

Introducción y Antecedentes

materiales de partida sencillos que permiten la síntesis de varias PG de interés en pocos pasos de reacción.

En cuanto a la síntesis reportada de la $\text{PGF}_{2\alpha}$, una vez obtenido el enal deseado **142** se procede a su metilación y luego se realiza una adición conjugada con el vinil cuprato **144** que utilizando TMSCl permite obtener el silil enol éter **145**. Una ozonolisis seguida de una reducción permite obtener **146** en una escala de multigramos. Luego de una desprotección del acetal y del silil éter en medio ácido, obteniendo el lactol **147**, la $\text{PGF}_{2\alpha}$ es obtenida luego de la correspondiente olefinación de Wittig (Figura 1.36). Siendo una estrategia tan exitosa para la síntesis de PG los autores decidieron extender la aplicabilidad de esta metodología sintetizando varias a partir del enal **142**. Con este objetivo se reportaron la síntesis del Alprostadil (6 pasos), Bimatoprost (5 pasos), Latanoprost (6 pasos) y del metabolito $\Delta^{12}\text{-PGJ}_3$ (10 pasos)²³⁴⁻²³⁷.

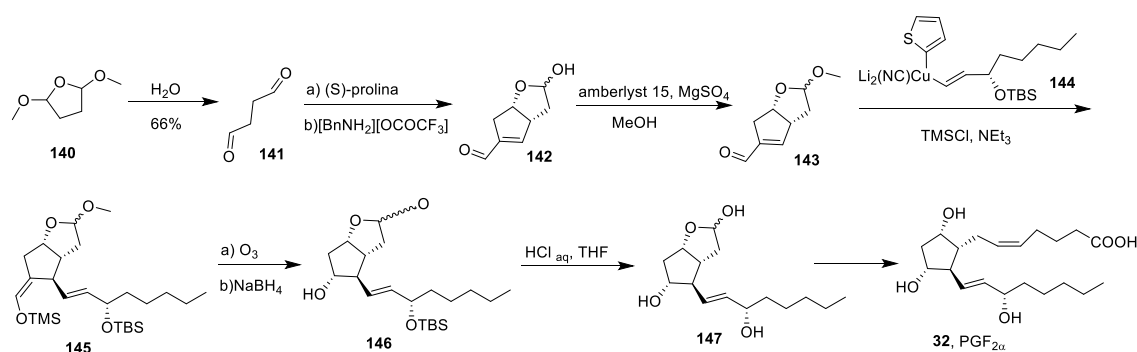


Figura 1.36-Síntesis de Aggarwal de la $\text{PGF}_{2\alpha}$

Casi paralelamente al desarrollo realizada por Aggarwal, en 2013 fue desarrollada por el grupo de Hayashi una estrategia organocatalítica que utiliza un prolinol silil éter como catalizador en una reacción Michael domino y una Henry intramolecular.

Utilizando esta estrategia, como se muestra en la figura 1.37, se sintetizó el metil éster de la PGE_1 en una secuencia de reacciones muy ingeniosas que permiten realizarla solamente en 3 etapas con un rendimiento global del 14%^{238,239}. En primer lugar, en la primera etapa one-pot mediante una cicloadición [3+2] formal se obtiene el compuesto **148** cuya cadena lateral ω es alargada mediante el uso de una reacción de HWE estándar. La molécula objetivo **149** es obtenida en un 81% de rendimiento global en tres reacciones, pero en una sola etapa. Luego la cetona α,β -insaturada es reducida utilizando (-)-DIPCl para obtener el correspondiente alcohol alílico **150** en un

Introducción y Antecedentes

68% de rendimiento y una diastereoselectividad 96:4. A partir del compuesto **150** se logran sintetizar el análogo de la PGA₁ **151** y el análogo de la PGE₁ **152** en la misma reacción one-pot. En primer lugar, la deshidratación utilizando Al₂O₃ seguida de una reacción oxidativa de Nef en medio básico, permite obtener la enona conjugada que luego de ser epimerizada en la cadena α a la posición *trans*, da como producto el análogo de la PGA₁ **151**. Por último, una epoxidación nucleofílica de la enona seguido de una apertura reductiva del epóxido en presencia de Zn da como resultado el metil éster de la PGE₁ **152** deseado.

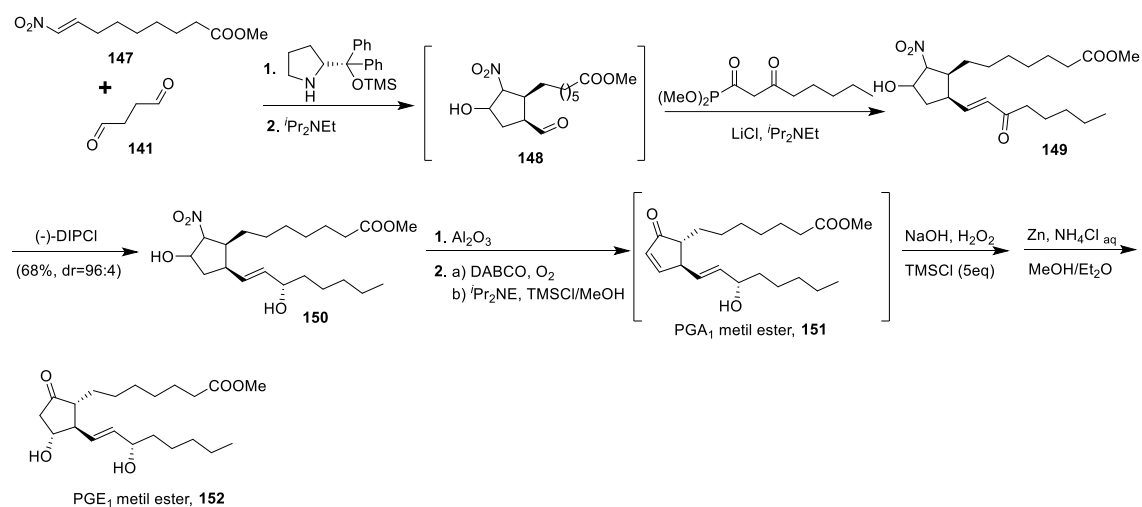


Figura 1.37- Metodología de Hayashi para la síntesis de la PGE₁

En 2017, esta metodología fue aplicada para la síntesis del Beraprost, un análogo relevante farmacológicamente de la Prostaciclina²⁴⁰. El esqueleto base del ciclopentano se sintetizó utilizando la misma Michael domino organocatalítica usando como catalizador el mismo prolinol silil éter. Por otro lado, el núcleo de benzofurano es sintetizado mediante una sustitución nucleofílica aromática intramolecular. La cadena alquílica del aromático es introducida mediante una reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por paladio. Por último, la introducción de la cadena lateral es realizada mediante la estrategia clásica que consiste en una olefinación de HWE, una reducción estereoselectiva utilizando (-)-DIPCl y una hidrólisis básica del éster metílico (Figura 1.38). Mediante esta estrategia se logró sintetizar el Beraprost en 17 pasos con un rendimiento del 5.2%, mejorando de manera significativa la eficiencia de la síntesis respecto a la síntesis enantioselectiva original.

Introducción y Antecedentes

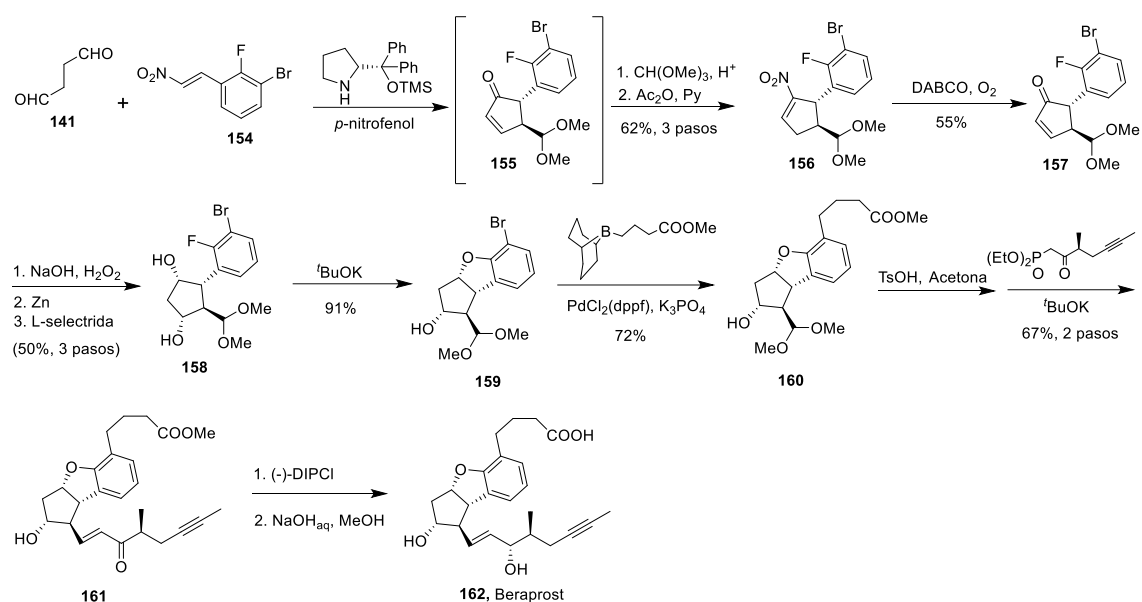


Figura 1.38-Síntesis organocatalítica del Beraprost

1.2.3.3. Adición conjugada diastereoselectiva como estrategia principal para la síntesis de PG

La adición conjugada como estrategia para la síntesis de PG fue junto a la estrategia de Corey una de las primeras rutas exploradas, surgiendo así dos rutas básicas que consisten en un acople de dos y tres componentes.

De acuerdo a la estrategia de acople con dos componentes, la ciclopentenona de cinco miembros es sintetizada en primer lugar conteniendo una de las cadenas laterales y la cadena restante es introducida mediante una adición nucleofílica. Esta estrategia fue introducida por primera vez por el grupo de Sih²⁴¹ en 1975 en la síntesis racémica de la PGE₁ (Figura 1.40). Fue tal la importancia de dicha estrategia que fue utilizada para la producción industrial de algunos análogos de PG como el Enisoprost²⁴² y el Misoprostol²⁴³ así como también para la síntesis de otros derivados tales como en Rioprostil²⁴⁴ y el Enprostil²⁴⁵.

Como un ejemplo de la aplicabilidad de la estrategia mencionada se muestra en la figura 1.39 la síntesis del Enisoprost. En primer lugar, el compuesto **163** es sometido a una ozonólisis para dar como producto mayoritario el compuesto **164** en un 50% de rendimiento el cual reacciona con cloruro de 2-furanil magnesio dando como producto el furanil carbinol **165**. El compuesto **165** es refluado en dioxano en presencia de

Introducción y Antecedentes

cloruro de zinc para dar una mezcla de los compuestos **166a** y **166b**, esta mezcla se hace reaccionar con yoduro de metilo y carbonato de potasio para obtener como producto solamente **166b**. El compuesto **167** es obtenido al hacer reaccionar el compuesto **166b** con tricloroacetaldehído en presencia de trietil amina que luego es sililado en presencia de cloro etil silano para obtener la ciclopentenona clave **168**. Por otro lado, la cadena lateral ω es preparada a partir del compuesto **169** mediante una reacción con bromuro de propargilo en presencia de magnesio y bromuro de zinc seguido de una sililación del alcohol resultante. La reacción de **170** con el reactivo de Schwartz seguido de un quench con iodo da como producto el *trans*-vinil yoduro **171**. Por último, el acople buscado de los compuestos **171** y **168** es logrado utilizando butil litio y un cianocuprato de litio que luego de una desprotección con PPTS en presencia de acetona permite obtener el compuesto deseado **172**.

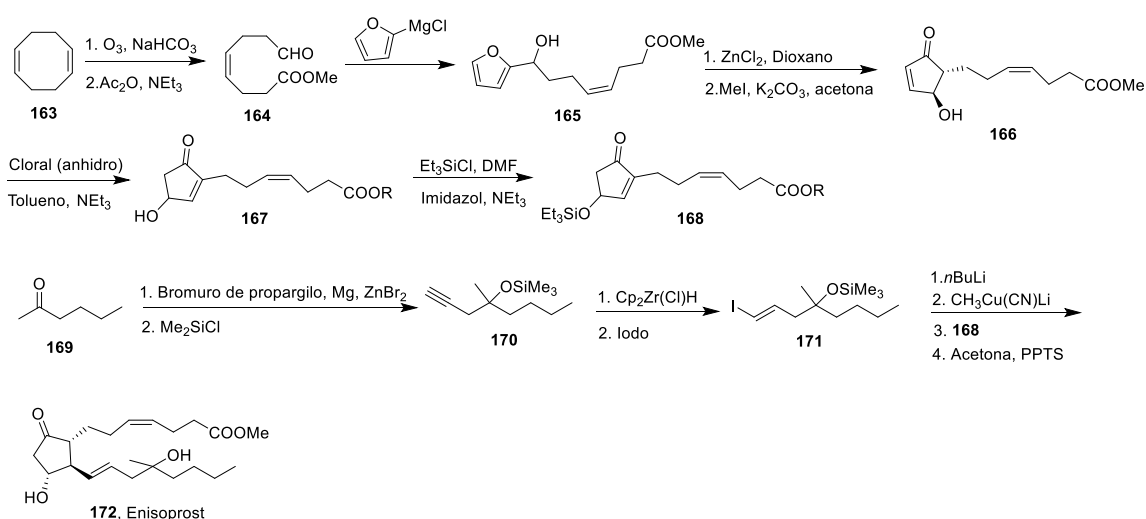


Figura 1.39- Síntesis de Enisoprost mediante la estrategia de acople de dos componentes

En cuanto al acople de tres componentes, la estrategia consiste en una reacción de Michael diastereoselectiva en la cadena ω de la ciclopentenona utilizando un organocuprato seguido de una captura electrofílica con la cadena α . Dicha estrategia fue propuesta originalmente por Stork^{246,247} en 1975 utilizada en la síntesis de la $PGF_{2\alpha}$ y fue desarrollada y optimizada por Noyori²⁴⁸⁻²⁵² para la síntesis de distintas prostaglandinas en los años 1980-1986 (PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ y PGI_2). También se han desarrollado alternativas enantioselectivas de la mencionada estrategia como por ejemplo la utilizada por Feringa^{253,254} en 2001 para la síntesis del metil éster de la PGE_1 ,

Introducción y Antecedentes

la cual implica el uso de una fosforamidita quiral como catalizador para la reacción domino Michael/Aldolica (Figura 1.40). Por otro lado, en 1989 el grupo de Danishefsky^{255,256} desarrollo una estrategia inversa en la cual se utiliza una versión electrofílica de la cadena ω y una nucleofílica de la cadena α .

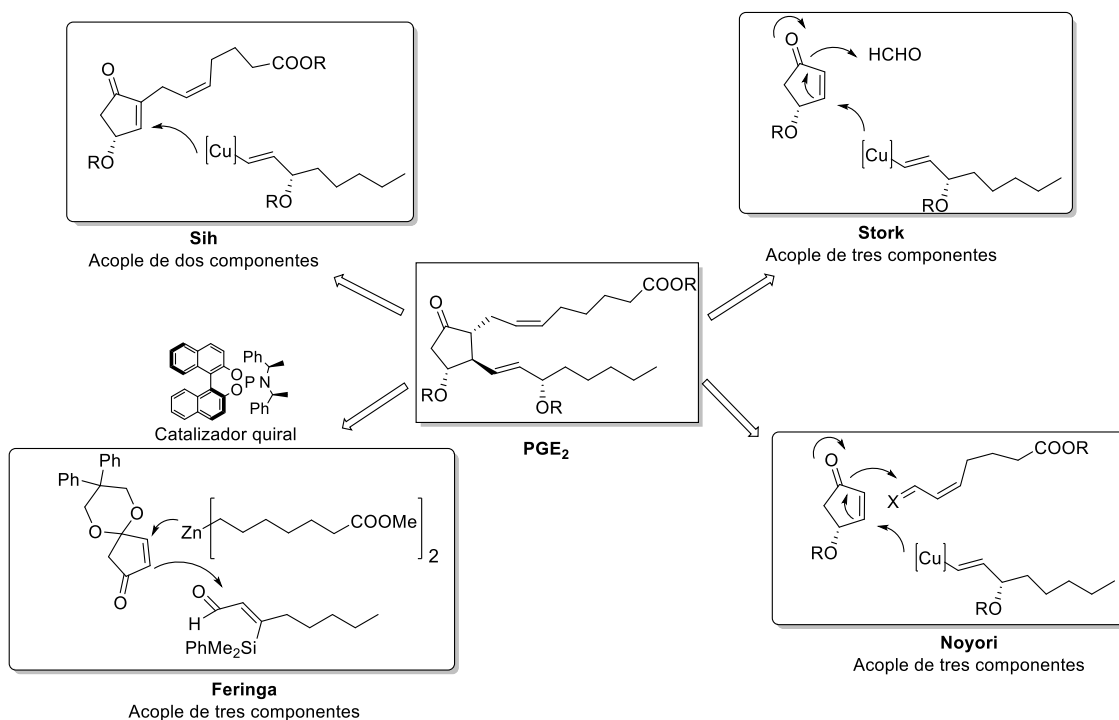


Figura 1.40- Estrategia de acople de dos y tres componentes

Como un ejemplo sintético de la aplicabilidad de la estrategia de acople de tres componentes se muestra en la figura 1.41 la síntesis de la PGD₂ realizada por Suzuki²⁵⁷ en 1984. El primer paso de esta secuencia consiste en el acople de los compuestos **173**, **174** y **175** para dar el aldol **176** como una mezcla de diastereómeros en un 65% de rendimiento. En segundo lugar, se convierte el aldol en un tio benzoato para luego realizar una reducción con exceso de hidruro de tributilestaño y di-tert-butil peróxido dando como producto la cetona acetilénica **177**. Una reducción estereoselectiva sobre **177** utilizando DIBAL-H modificado con 2,6-di-*t*-butil-4-metil fenol²⁵⁸, seguido de una hidrogenación parcial utilizando catalizador de Lindlar permite obtener el compuesto deseado **178**. Para culminar la síntesis, se protege el alcohol en la posición 9 con DHP, se realiza la desprotección del grupo sililado, se convierte el éster metílico en el correspondiente ácido carboxílico y por último se realiza una oxidación de Jones que permite obtener la PGD₂ enantioméricamente pura.

Introducción y Antecedentes

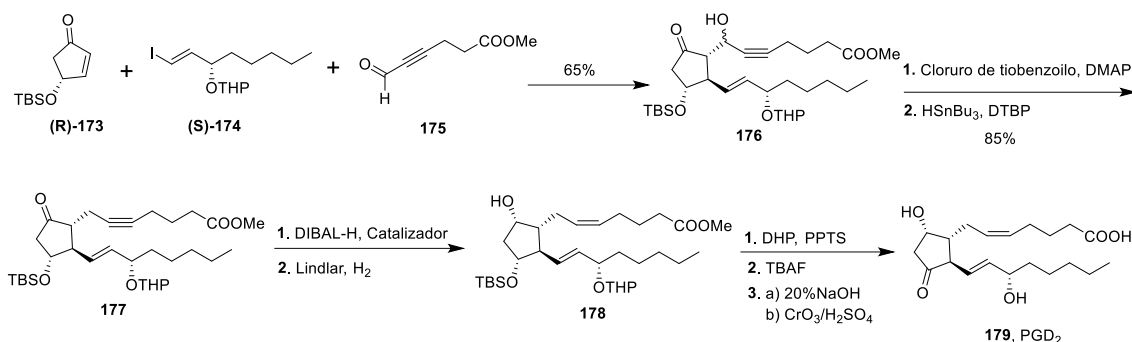


Figura 1.41- Síntesis de la PGD₂ mediante la estrategia de acople de tres componentes

I.2.3.3.1. Adición conjugada diastereoselectiva catalizada por metales de transición

Una de las principales modificaciones de esta estrategia de adición conjugada fue introducida por el grupo de Wu donde se utilizó un compuesto de Rodio para catalizar la adición conjugada de un ácido borónico a una enona con una excelente regio y estéreo selectividad²⁵⁹. El uso de rutenio como catalizador permitió evitar varios de los problemas que normalmente podían ocurrir en dicha estrategia de adición, como la isomerización o β -eliminación del aldol formado. Mediante dicha modificación se logró la síntesis de varios análogos de prostaglandinas a partir de la enona quiral **180** como por ejemplo el análogo de la PGE₂ **182** utilizando el ácido borónico **181** y un análogo del tafluprost **184** utilizando el ácido borónico **183** (figura 1.42).

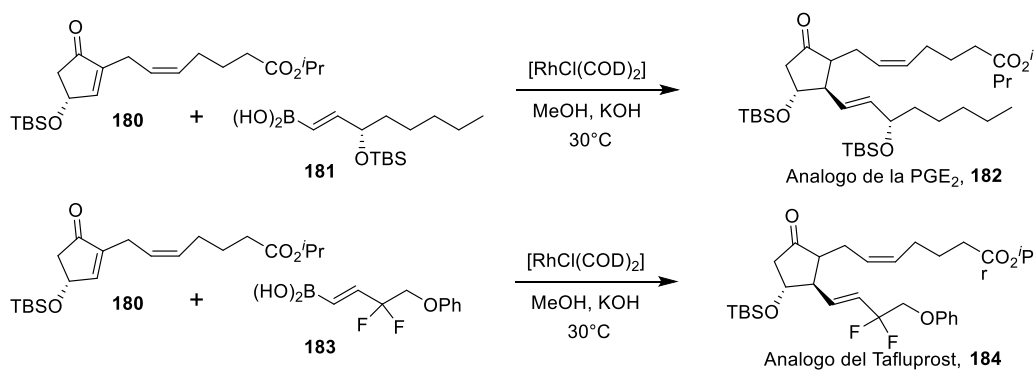


Figura 1.42- Adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por Rodio

I.2.3.4. Otras estrategias relevantes en la síntesis de PG

Siendo la síntesis de prostaglandinas una temática tan estudiada, a lo largo de los años se han desarrollado diversas modificaciones utilizando estrategias más modernas para

Introducción y Antecedentes

resolver ciertas problemáticas encontradas en las estrategias más clásicas. Los principales objetivos de estas nuevas modificaciones son en general la introducción de la quiralidad de manera enantioselectiva, la incorporación de las cadenas laterales de manera directa y estereoespecífica, así como la formación del anillo de cinco miembros con algunos de los centros quirales ya definidos. En relación a lo mencionado se listan a continuación algunas de las estrategias desarrolladas para abordar dichos desafíos.

- Alquilación asimétrica inducida por auxiliares quirales²⁶⁰ y su versión enantioselectiva mediante la alquilación de Tsuji-Trost^{261,262} como estrategia para introducir las cadenas laterales con la estereoquímica definida.
- Ciclación asimétrica como estrategia para la construcción del anillo ciclopentano. Los métodos más relevantes reportados son ciclaciones diastereoselectivas catalizadas por metales de transición^{262,263}, en cascada inducidas por el sustrato e inserciones C-H enantioselectivas²⁶⁴.
- Metátesis olefínica diastereoselectiva como estrategia para enlargar las cadenas laterales conservando la estereoquímica y para generar los esqueletos bicíclicos y tricíclicos en algunos análogos relevantes²⁶⁵⁻²⁷¹.
- Hidrogenación diastereoselectiva inducida por auxiliares quirales y sus variantes enantioselectivas como por ejemplo la hidrogenación de Noyori, como estrategia para la introducción de los centros quirales^{272,273}.

Sin embargo, en cuanto a la factibilidad y la producción de prostaglandinas sintéticas hoy en día, los métodos más clásicos abordados en la presente sección siguen siendo los preferidos. Particularmente, la estrategia original propuesta por Corey sigue siendo una de las más utilizada para el escalado de los procesos sintéticos de las distintas prostaglandinas o derivados comerciales. En relación a lo mencionado, en el trabajo desarrollado en esta tesis, la estrategia de Corey es la estrategia principal en la cual se basa la ruta sintética planteada.

I.3. Referencias

- (1) von Euler, U. S. *The Journal of Physiology* **1936**, *88*, 213.
- (2) Bergström, S.; American Association for the Advancement of Science: 1967.

Introducción y Antecedentes

- (3) Nugteren, D. H.; Van Dorp, D. A.; BergstrÖM, S.; Hamberg, M.; Samuelsson, B. *Nature* **1966**, *212*, 38.
- (4) Morrow, J. D.; Awad, J. A.; Boss, H. J.; Blair, I. A.; Roberts, L. J. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1992**, *89*, 10721.
- (5) Morrow, J. D.; Awad, J. A.; Kato, T.; Takahashi, K.; Badr, K. F.; Roberts, L. J., 2nd; Burk, R. F. *The Journal of Clinical Investigation* **1992**, *90*, 2502.
- (6) Morrow, J. D.; Minton, T. A.; Mukundan, C. R.; Campbell, M. D.; Zackert, W. E.; Daniel, V. C.; Badr, K. F.; Blair, I. A.; Roberts, L. J., 2nd *Journal of Biological Chemistry* **1994**, *269*, 4317.
- (7) Nelson, N. A. *Journal of medicinal chemistry* **1974**, *17*, 911.
- (8) Samuelsson, B. *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87*, 3011.
- (9) Hamberg, M.; Samuelsson, B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1973**, *70*, 899.
- (10) Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1974**, *71*, 3824.
- (11) Hamberg, M.; Svensson, J.; Wakabayashi, T.; Samuelsson, B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1974**, *71*, 345.
- (12) Nugteren, D. H.; Hazelhof, E. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* **1973**, *326*, 448.
- (13) Haberl, C.; Hültner, L.; Flügel, A.; Falk, M.; Geuenich, S.; Wilmanns, W.; Denzlinger, C. *Mediators of inflammation* **1998**, *7*, 79.
- (14) Hirata, Y.; Hayashi, H.; Ito, S.; Kikawa, Y.; Ishibashi, M.; Sudo, M.; Miyazaki, H.; Fukushima, M.; Narumiya, S.; Hayaishi, O. *Journal of Biological Chemistry* **1988**, *263*, 16619.
- (15) Gryglewski, R. J. *Pharmacological Reports* **2008**, *60*, 3.
- (16) Johnson, R. A.; Morton, D. R.; Kinner, J. H.; Gorman, R. R.; McGuire, J. C.; Sun, F. F.; Whittaker, N.; Bunting, S.; Salmon, J.; Moncada, S. *Prostaglandins* **1976**, *12*, 915.
- (17) Moncada, S.; Gryglewski, R. J.; Bunting, S.; Vane, J. R. *Prostaglandins* **1976**, *12*, 715.
- (18) McAdam, B.; Catella-Lawson, F.; Mardini, I.; Kapoor, S.; Lawson, J.; FitzGerald, G. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, *96*, 272.
- (19) Svensson, J.; Strandberg, K.; Tuvemo, T.; Hamberg, M. *Prostaglandins* **1977**, *14*, 425.
- (20) Svensson, J.; Hamberg, M.; Samuelsson, B. *Acta Physiologica Scandinavica* **1976**, *98*, 285.
- (21) Svensson, J.; Hamberg, M.; Samuelsson, B. *Acta Physiologica Scandinavica* **1975**, *94*, 222.
- (22) Nugteren, D. H. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* **1975**, *380*, 299.
- (23) Needleman, P.; Minkes, M.; Raz, A. *Science* **1976**, *193*, 163.
- (24) Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1975**, *72*, 2994.
- (25) Hamberg, M.; Samuelsson, B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1974**, *71*, 3400.
- (26) Currie, W.; Thorburn, G. *Journal of Endocrinology* **1977**, *73*, 263.
- (27) Currie, W.; Wong, M.; Cox, R.; Thorburn, G.; Klopper, A.; Gardner, J. **1973**.
- (28) Currie, W. B. *Prostaglandins* **1975**, *9*, 867.
- (29) Samper, J. C.; Jensen, S.; Sergeant, J.; Estrada, A. *Journal of Equine Veterinary Science* **2002**, *22*, 320.
- (30) Kadowitz, P. J.; Chapnick, B. M.; Feigen, L. P.; Hyman, A. L.; Nelson, P. K.; Spannhake, E. W. *Journal of Applied Physiology* **1978**, *45*, 408.

Introducción y Antecedentes

- (31) Strand, J. C.; Miller, M. P.; McGiff, J. C. *European Journal of Pharmacology* **1974**, *26*, 151.
- (32) Ricote, M.; Li, A. C.; Willson, T. M.; Kelly, C. J.; Glass, C. K. *Nature* **1998**, *391*, 79.
- (33) Jiang, C.; Ting, A. T.; Seed, B. *Nature* **1998**, *391*, 82.
- (34) Sakata, D.; Yao, C.; Narumiya, S. *Journal of pharmacological sciences* **2010**, 0912160328.
- (35) Santoro, M.; Benedetto, A.; Carruba, G.; Garaci, E.; Jaffe, B. *Science* **1980**, *209*, 1032.
- (36) Santoro, M. G. *Trends in microbiology* **1997**, *5*, 276.
- (37) Lippmann, W. *Experientia* **1973**, *29*, 990.
- (38) Yamaguchi, T.; Sakai, K.; Yusa, T.; Yamazaki, M. *Prostaglandins* **1980**, *20*, 521.
- (39) Strandberg, K.; Hedqvist, P. *Acta Physiologica Scandinavica* **1977**, *100*, 172.
- (40) Netland, P. A.; Tanna, A. *Glaucoma medical therapy: principles and management*; Kugler Publications, 2020.
- (41) Stottlemeyer, L. V.; Polnariiev, A. In *Side Effects of Drugs Annual*; Ray, S. D., Ed.; Elsevier: 2016; Vol. 38, p 503.
- (42) Stottlemeyer, L. V.; Dzurinko, V. L. In *Side Effects of Drugs Annual*; Ray, S. D., Ed.; Elsevier: 2018; Vol. 40, p 595.
- (43) Sethi, H. S.; Dhawan, M.; Naik, M. P.; Gupta, V. S. *Astrocyte* **2015**, *2*, 126.
- (44) Alexander, C. L.; Miller, S. J.; Abel, S. R. *Annals of Pharmacotherapy* **2002**, *36*, 504.
- (45) Horsley, M. B.; Chen, T. C. *Seminars in Ophthalmology* **2011**, *26*, 285.
- (46) Bregman, M. D.; Funk, C.; Fukushima, M. *Cancer Research* **1986**, *46*, 2740.
- (47) Hegde, S.; Kaushal, N.; Ravindra, K. C.; Chiaro, C.; Hafer, K. T.; Gandhi, U. H.; Thompson, J. T.; Van Den Heuvel, J. P.; Kennett, M. J.; Hankey, P. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2011**, *118*, 6909.
- (48) Kudva, A. K.; Kaushal, N.; Mohinta, S.; Kennett, M. J.; August, A.; Paulson, R. F.; Prabhu, K. S. *PLoS One* **2013**, *8*, e80622.
- (49) Fukushima, M.; Kato, T.; Ueda, R.; Ota, K.; Narumiya, S.; Hayaishi, O. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1982**, *105*, 956.
- (50) Kikuchi, Y.; Kita, T.; Miyauchi, M.; Hirata, J.; Sasa, H.; Nagata, I.; Fukushima, M. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **1992**, *118*, 453.
- (51) Whittle, B. J. R.; Monacada, S.; Mullane, K.; Vane, J. R. *Prostaglandins* **1983**, *25*, 205.
- (52) Khan, M. A.; Thompson, C. S.; Sullivan, M. E.; Jeremy, J. Y.; Mikhailidis, D. P.; Morgan, R. J. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* **1999**, *60*, 169.
- (53) Muneer, A.; Kalsi, J.; Nazareth, I.; Arya, M. *BMJ : British Medical Journal* **2014**, *348*, g129.
- (54) Shehata, H. In *Basic Science in Obstetrics and Gynaecology (Fourth Edition)*; Bennett, P., Williamson, C., Eds.; Churchill Livingstone: 2010, p 259.
- (55) Alfirevic, Z.; Weeks, A. *Cochrane database of systematic reviews* **2006**.
- (56) Goldberg, A. B.; Greenberg, M. B.; Darney, P. D. *New England Journal of Medicine* **2001**, *344*, 38.
- (57) Gregson, S.; Waterstone, M.; Norman, I.; Murrells, T. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* **2005**, *112*, 438.
- (58) Rath, W. **2005**.
- (59) Dällenbach, P.; Boulvain, M.; Viardot, C.; Irion, O. *American journal of obstetrics and gynecology* **2003**, *188*, 162.
- (60) de Boer, M. A.; van Gemund, N.; Scherjon, S. A.; Kanhai, H. H. H. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **2001**, *99*, 244.

Introducción y Antecedentes

- (61) Schmitz, T.; Tararbit, K.; Dupont, C.; Rudigoz, R.-C.; Bouvier-Colle, M.-H.; Deneux-Tharaux, C.; for the Pithagore, g. *Obstetrics & Gynecology* **2011**, 118.
- (62) Vallera, C.; Choi, L. O.; Cha, C. M.; Hong, R. W. *Anesthesiology Clinics* **2017**, 35, 207.
- (63) Wang, L.; Jiang, H.-m.; Yang, R.-r. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **2020**, 19, 899.
- (64) Krause, W.; Kraus, T. *European Journal of Clinical Pharmacology* **1986**, 30, 61.
- (65) McLaughlin, V. V.; Gaine, S. P.; Barst, R. J.; Oudiz, R. J.; Bourge, R. C.; Frost, A.; Robbins, I. M.; Tapson, V. F.; McGoon, M. D.; Badesch, D. B.; Sigman, J.; Roscigno, R.; Blackburn, S. D.; Arneson, C.; Rubin, L. J.; Rich, S.; Treprostinil Study, G. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **2003**, 41.
- (66) Melian, E. B.; Goa, K. L. *Drugs* **2002**, 62, 107.
- (67) Barst Robyn, J.; McGoon, M.; McLaughlin, V.; Tapson, V.; Oudiz, R.; Shapiro, S.; Robbins Ivan, M.; Channick, R.; Badesch, D.; Rayburn Barry, K.; Flinchbaugh, R.; Sigman, J.; Arneson, C.; Jeffs, R.; null, n. *Journal of the American College of Cardiology* **2003**, 41, 2119.
- (68) Galiè, N.; Humbert, M.; Vachiéry, J.-L.; Vizza, C.; Kneussl, M.; Manes, A.; Sitbon, O.; Torbicki, A.; Delcroix, M.; Naeije, R.; Hoeper, M.; Chaouat, A.; Morand, S.; Besse, B.; Simonneau, G.; null, n. *Journal of the American College of Cardiology* **2002**, 39, 1496.
- (69) Scott, K. A.; Qureshi, M. H.; Cox, P. B.; Marshall, C. M.; Bellaire, B. C.; Wilcox, M.; Stuart, B. A. R.; Njardarson, J. T. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, 63, 15449.
- (70) Blanc, J.; Moraes, J.; Ferraris, A. *XXII Jornadas Uruguayas de Buiatría* **1994**.
- (71) Hayashi, M.; Arai, Y.; Wakatsuka, H.; Kawamura, M.; Konishi, Y.; Tsuda, T.; Matsumoto, K. *Journal of medicinal chemistry* **1980**, 23, 525.
- (72) Hayashi, M.; Miyake, H.; Kori, S.; Tanouchi, T.; Wakatsuka, H.; Arai, Y.; Yamato, T.; Kajiwar, I.; Konishi, Y. *Journal of medicinal chemistry* **1980**, 23, 519.
- (73) ALI_1_2012_1_3221, 2012.
- (74) Argus, W. A. *Ophthalmology* **1995**, 102, 1810.
- (75) Heijl, A.; Bengtsson, B.; Hyman, L.; Leske, M. C. *Ophthalmology* **2009**, 116, 2271.
- (76) McMonnies, C. W. *Journal of Optometry* **2017**, 10, 71.
- (77) Quigley, H. A. *New England Journal of Medicine* **1993**, 328, 1097.
- (78) Quigley, H. A.; Sanchez, R. M.; Dunkelberger, G. R.; L'Hernault, N. L.; Baginski, T. A. *Investigative ophthalmology & visual science* **1987**, 28, 913.
- (79) Group, C. N.-T. G. S. *Ophthalmology* **2001**, 108, 247.
- (80) Kulkarni, A.; Barton, K. In *Glaucoma (Second Edition)*; Shaarawy, T. M., Sherwood, M. B., Hitchings, R. A., Crowston, J. G., Eds.; W.B. Saunders: 2015, p 410.
- (81) Stamper, R. L.; Lieberman, M. F.; Drake, M. V. In *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas (Eighth Edition)*; Stamper, R. L., Lieberman, M. F., Drake, M. V., Eds.; Mosby: Edinburgh, 2009, p 359.
- (82) Swymer, C.; Neville, M. W. *Annals of pharmacotherapy* **2012**, 46, 1506.
- (83) Holló, G. *Expert Opinion on Drug Safety* **2007**, 6, 45.
- (84) Pfeiffer, N.; Thieme, H. In *Glaucoma (Second Edition)*; Shaarawy, T. M., Sherwood, M. B., Hitchings, R. A., Crowston, J. G., Eds.; W.B. Saunders: 2015, p 542.
- (85) Tabet, R.; Stewart, W. C.; Feldman, R.; Konstas, A. G. *Survey of ophthalmology* **2008**, 53, S85.
- (86) Hoy, S. M. *Drugs* **2015**, 75, 1807.
- (87) Holló, G.; Vuorinen, J.; Tuominen, J.; Huttunen, T.; Ropo, A.; Pfeiffer, N. *Advances in Therapy* **2014**, 31, 932.
- (88) Bennegård, B.; Hahlin, M.; Wennberg, E.; Norém, H. *Fertility and Sterility* **1991**, 56, 1070.
- (89) Núñez, J. A. **1975**.

Introducción y Antecedentes

- (90) Karim, S. M. M.; Filshie, G. M. *The Lancet* **1970**, 295, 157.
- (91) Briles, E. C.; Evans, L. E. *Iowa State University Veterinarian* **1982**, 44, 5.
- (92) Murugavel, K.; Yániz, J. L.; Santolaria, P.; López-Béjar, M.; López-Gatius, F. *Theriogenology* **2003**, 60, 583.
- (93) Murugavel, K.; Yániz, J.; Santolaria, P.; López-Béjar, M.; López-Gatius, F. *JOURNAL OF APPLIED RESEARCH IN VETERINARY MEDICINE* **2003**, 1, 51.
- (94) Korzekwa, A. J.; Jaroszewski, J. J.; Woclawek-Potocka, I.; Bah, M. M.; Skarzynski, D. J. *Reproduction in Domestic Animals* **2008**, 43, 464.
- (95) Rodríguez Blanquet, J. *Agrociencia-Sitio en Reparación* **2003**, 7, 92.
- (96) Dudhatra, G.; Mody, S.; Patel, H.; Modi, C.; Chukewar, A.; Kumar, A.; Awale, M. *Veterinary World* **2012**, 5, 378.
- (97) Okon, B.; Ibom, L.; Basse, A.; Okon, F. *Global Journal of Agricultural Sciences* **2016**, 15, 27.
- (98) Cooper, M.; Walpole, A. *Prostaglandins & Reproduction. SMM Karim, ed* **1975**.
- (99) Cooper, M. J.; Hammond, D.; Schultz, R. H. In *Practical Applications of Prostaglandins and their Synthesis Inhibitors*; Karim, S. M. M., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1979, p 189.
- (100) McCracken, J. A.; Glew, M. E.; Scaramuzza, R. J. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1970**, 30, 544.
- (101) Menjón, R.; Marcos, M. **2019**.
- (102) Douglas, R. H.; Ginther, O. J. *Journal of Animal Science* **1973**, 37, 990.
- (103) Keisler, D. H. In *Current Therapy in Large Animal Theriogenology (Second Edition)*; Youngquist, R. S., Threlfall, W. R., Eds.; W.B. Saunders: Saint Louis, 2007, p 649.
- (104) De Rensis, F.; Saleri, R.; Tummaruk, P.; Techakumphu, M.; Kirkwood, R. *Theriogenology* **2012**, 77, 1.
- (105) Coffman, E. A.; Pinto, C. R. *Journal of Equine Veterinary Science* **2016**, 40, 34.
- (106) Carvajal, A.; Martínez, M. E.; Tapia, M. *Informativo INIA Remehue* **2020**.
- (107) Thorburn, G. D.; Challis, J. R. *Physiological Reviews* **1979**, 59, 863.
- (108) Thorburn, G. *Reproduction, Fertility and Development* **1991**, 3, 277.
- (109) Bradecamp, E. A. In *Current Therapy in Equine Reproduction*; Samper, J. C., Pycock, J. F., McKinnon, A. O., Eds.; W.B. Saunders: Saint Louis, 2007, p 22.
- (110) Larocca, C.; Lago, I.; Fernández, Í. I.; Rosés, G.; Lanza, R.; Armand Ugón, P.; Boggio Devincenzi, J. C. *Revista Científica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia* **1970**, 15.
- (111) Butler, H. *Taurus* **2001**, 10, 16.
- (112) Durán del Campo, A.; Cash Stirling, R. In *Resúmenes del III Congreso Nacional de Veterinaria. Montevideo Noviembre 1982*, p 345.
- (113) Correa Vaz, M. N. **2005**.
- (114) Olivera, J.; Dighiero, M.; Oliveira, G. *XXXI Jornadas Uruguayas de Buiatría* **2003**.
- (115) Silvera, R. D. d.; Soler Sienna, D. **2013**.
- (116) Lands, W. E. *Annual review of nutrition* **1991**, 11, 41.
- (117) Van den Bosch, H. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes* **1980**, 604, 191.
- (118) Samuelsson, B. *Progress in Biochemical Pharmacology* **1967**, 3, 59.
- (119) Kunze, H.; Vogt, W. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1971**, 180, 123.
- (120) Bhakuni, D.; Rawat, D. *Bioactive marine natural products* **2005**, 1.
- (121) Cebrián-Prats, A.; González-Lafont, À.; Lluch, J. M. *ACS Omega* **2019**, 4, 2063.
- (122) DeWitt, D. L.; Smith, W. L. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1988**, 85, 1412.

Introducción y Antecedentes

- (123) Michael Garavito, R.; Malkowski, M. G.; DeWitt, D. L. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* **2002**, 68-69, 129.
- (124) Smith, W. L.; Garavito, R. M.; DeWitt, D. L. *Journal of Biological Chemistry* **1996**, 271, 33157.
- (125) Wang, D.; DuBois, R. N. *Gut* **2006**, 55, 115.
- (126) Davidge, S. T. *Circulation Research* **2001**, 89, 650.
- (127) Kulmacz, R. J.; van der Donk, W. A.; Tsai, A.-L. *Progress in Lipid Research* **2003**, 42, 377.
- (128) Williams, C. S.; DuBois, R. N. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **1996**, 270, G393.
- (129) Bergström, S.; Danielsson, H.; Klenberg, D.; Samuelsson, B. *Journal of Biological Chemistry* **1964**, 239, PC4006.
- (130) Van Dorp, D. A.; Beerthuis, R.; Nugteren, D.; Vonkeman, H. *Nature* **1964**, 203, 839.
- (131) Van Dorp, D.; Beerthuis, R.; Nugteren, D.; Vonkeman, H. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* **1964**, 90, 204.
- (132) Piper, P. J. *Postgraduate medical journal* **1977**, 53, 643.
- (133) Samuelsson, B.; Goldyne, M.; Granström, E.; Hamberg, M.; Hammarström, S.; Malmsten, C. *Annual Review of Biochemistry* **1978**, 47, 997.
- (134) Park, J. Y.; Pillinger, M. H.; Abramson, S. B. *Clinical Immunology* **2006**, 119, 229.
- (135) Sih, C. J.; Takeguchi, C.; Kohno, E. *Biochemistry* **1971**, 10, 2372.
- (136) Hamberg, M.; Samuelsson, B. *Journal of Biological Chemistry* **1967**, 242, 5336.
- (137) Jakobsson, P.-J.; Thorén, S.; Morgenstern, R.; Samuelsson, B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, 96, 7220.
- (138) FitzGerald, G.; Ricciotti, E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2011**, 31, 986.
- (139) Christ-Hazelhof, E.; Nugteren, D. In *Methods in enzymology*; Elsevier: 1982; Vol. 86, p 77.
- (140) Ogino, N.; Miyamoto, T.; Yamamoto, S.; Hayaishi, O. *Journal of Biological Chemistry* **1977**, 252, 890.
- (141) Ohuchi, K.; Watanabe, M.; Yoshizawa, K.; Tsurufuji, S.; Fujiki, H.; Suganuma, M.; Sugimura, T.; Levine, L. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism* **1985**, 834, 42.
- (142) Urade, Y.; Hayaishi, O. In *Vitamins & Hormones*; Academic Press: 2000; Vol. 58, p 89.
- (143) Änggård, E.; Samuelsson, B. *Journal of Biological Chemistry* **1965**, 240, 3518.
- (144) Watanabe, T.; Nakao, A.; Emerling, D.; Hashimoto, Y.; Tsukamoto, K.; Horie, Y.; Kinoshita, M.; Kurokawa, K. *Journal of Biological Chemistry* **1994**, 269, 17619.
- (145) Hayashi, H.; Fujii, Y.; Watanabe, K.; Urade, Y.; Hayaishi, O. *Journal of Biological Chemistry* **1989**, 264, 1036.
- (146) Urade, Y.; Watanabe, K.; Hayaishi, O. *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling* **1995**, 12, 257.
- (147) Komoto, J.; Yamada, T.; Watanabe, K.; Woodward, D. F.; Takusagawa, F. *Biochemistry* **2006**, 45, 1987.
- (148) Tanabe, T.; Ullrich, V. *Journal of lipid mediators and cell signalling* **1995**, 12, 243.
- (149) Pace-Asciak, C.; Smith, W. In *The enzymes*; Elsevier: 1983; Vol. 16, p 543.
- (150) Granström, E.; Diczfalusy, U.; Hamberg, M. In *New Comprehensive Biochemistry*; Pace-Asciak, C., Granström, E., Eds.; Elsevier: 1983; Vol. 5, p 45.
- (151) Amin, M. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* **1989**, 64, 45.
- (152) Jonsson Jr, H. T.; Powers, R. E. *Progress in lipid research* **1981**, 20, 787.
- (153) Straus, D. S.; Glass, C. K. *Medicinal research reviews* **2001**, 21, 185.

Introducción y Antecedentes

- (154) DeTitta, G. *Science* **1976**, *191*, 1271.
- (155) Corey, E.; Cheng, X. *New York* **1989**.
- (156) Corey, E. J.; Andersen, N. H.; Carlson, R. M.; Paust, J.; Vedejs, E.; Vlattas, I.; Winter, R. E. K. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 3245.
- (157) Corey, E. J.; Vlattas, I.; Andersen, N. H.; Harding, K. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 3247.
- (158) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91*, 5675.
- (159) Corey, E. J. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1971**, *180*, 24.
- (160) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91*, 5675.
- (161) Corey, E. J.; Mann, J. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 6832.
- (162) Corey, E. J.; Moinet, G. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 7185.
- (163) Corey, E. J.; Moinet, G. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 6831.
- (164) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 6908.
- (165) Bindra, J. S.; Grodski, A.; Schaaf, T. K.; Corey, E. J. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 7522.
- (166) Schaaf, T. K.; Corey, E. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 2921.
- (167) Corey, E. J.; Terashima, S.; Ramwell, P. W.; Jessup, R.; Weinshenker, N. M.; Floyd, D. M.; Crosby, G. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 3043.
- (168) Whittaker, N. *Tetrahedron Letters* **1977**, *18*, 2805.
- (169) Johnson, R. A.; Lincoln, F. H.; Thompson, J. L.; Nidy, E. G.; Mizsak, S. A.; Axen, U. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 4182.
- (170) Ogawa, Y.; Nunomoto, M.; Shibasaki, M. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 1625.
- (171) Zaroni, G.; Porta, A.; De Toma, Q.; Castronovo, F.; Vidari, G. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 6437.
- (172) Yankee, E. W.; Axen, U.; Bundy, G. L. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 5865.
- (173) Schaaf, T. K.; Bindra, J. S.; Egger, J. F.; Plattner, J. J.; Nelson, A. J.; Johnson, M. R.; Constantine, J. W.; Hess, H.-J.; Elger, W. *Journal of Medicinal Chemistry* **1981**, *24*, 1353.
- (174) Nair, S. K.; Henegar, K. E. In *Modern Drug Synthesis* 2010, p 329.
- (175) Vijendhar, K.; Srinivas, B.; Boodida, S. *Journal of Chemical Sciences* **2015**, *127*, 2023.
- (176) Harikrishna, M.; Mohan, H. R.; Dubey, P. K.; Shankar, M.; Subbaraju, G. V. *Synthetic Communications* **2012**, *42*, 1288.
- (177) Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Porta, A.; D'Alfonso, A.; Zaroni, G.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 3665.
- (178) Ramón, R. S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1767.
- (179) Gaillard, S.; Slawin, A. M.; Nolan, S. P. *Chemical communications* **2010**, *46*, 2742.
- (180) Chen, Y.; Yan, H.; Chen, H.-X.; Weng, J.; Lu, G. *Chirality* **2015**, *27*, 392.
- (181) Krupa, M.; Chodyński, M.; Ostaszewska, A.; Cmoch, P.; Dams, I. *Molecules* **2017**, *22*.
- (182) Martynow, J. G.; Józwiak, J.; Szelejowski, W.; Achmatowicz, O.; Kutner, A.; Wiśniewski, K.; Winiarski, J.; Zegrocka-Stendel, O.; Gołębiowski, P.; WILEY-VCH Verlag Weinheim: 2007.
- (183) Zhu, K.; Jiang, M.; Ye, B.; Zhang, G.; Li, W.; Tang, P.; Huang, Z.; Chen, F. **2021**.

Introducción y Antecedentes

- (184) Edwards, J. T.; Merchant, R. R.; McClymont, K. S.; Knouse, K. W.; Qin, T.; Malins, L. R.; Vokits, B.; Shaw, S. A.; Bao, D.-H.; Wei, F.-L. *Nature* **2017**, *545*, 213.
- (185) Vostrikov, N. S.; Lobko, I. F.; Miftakhov, M. S. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 5622.
- (186) Corey, E. J.; Schaaf, T. K.; Huber, W.; Koelliker, U.; Weinshenker, N. M. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 397.
- (187) Takano, S.; Sugahara, T.; Google Patents: 1993.
- (188) Sugahara, T.; Satoh, I.; Yamada, O.; TAKANO, S. *Chemical and pharmaceutical bulletin* **1991**, *39*, 2758.
- (189) Miyaji, K.; Ohara, Y.; Takahashi, Y.; Tsuruda, T.; Arai, K. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 4557.
- (190) Corey, E. J. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 1650.
- (191) Corey, E. J.; Imai, N.; Pikul, S. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 7517.
- (192) Corey, E. J.; Loh, T. P. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 8966.
- (193) Beeley, N. R. A.; Peel, R.; Sutherland, J. K.; Holohan, J. J.; Mallion, K. B.; Sependa, G. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 411.
- (194) Peel, R.; Sutherland, J. K. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1974**, 151.
- (195) Deng, T.; Mao, W.; Tao, C.; Li, Q. **2015**.
- (196) Grieco, P. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 2363.
- (197) Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87*, 5257.
- (198) Žák, B.; Veselý, I.; Neumitka, K.; Paleček, J. *Collection of Czechoslovak chemical communications* **1991**, *56*, 1690.
- (199) Tömösközi, I.; Gruber, L.; Baitz-Gács, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10345.
- (200) Tömösközi, I.; Gruber, L.; Kovács, G.; Székely, I.; Simonidesz, V. *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 4639.
- (201) Partridge, J. J.; Chadha, N. K.; Uskokovic, M. R. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 7171.
- (202) Sun, H.; Gong, Y.; Hou, Y.; He, G. A. In *International Patent Application* 2010.
- (203) Tănase, C.; Drăghici, C. *Rev. Roum. Chim* **2014**, *59*, 845.
- (204) Zhu, K.; Hu, S.; Liu, M.; Peng, H.; Chen, F. E. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2019**, *58*, 9923.
- (205) Zhu, K.; Hu, S.; Liu, M.; Peng, H.; Chen, F. E. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2019**, *58*, 17502.
- (206) Delong, M. A.; Amburgey Jr, J. S.; Wos, J. A.; De, B.; Soper, D. L.; Google Patents: 2002.
- (207) Beck, G. *Drugs Fut.* **1987**, *12*, 1101.
- (208) Bartmann, W.; Beck, G.; Jähne, G.; Lerch, U.; Wess, G. *Liebigs Annalen der Chemie* **1987**, *1987*, 321.
- (209) Tănase, C. I.; Cocu, F.; Drăghici, C.; Hanganu, A.; Pintilie, L.; Maganu, M.; Munteanu, C. V. A.; Shova, S. *New Journal of Chemistry* **2019**, *43*, 7582.
- (210) Augustyns, B. t.; Maulide, N.; Markó, I. E. *Tetrahedron letters* **2005**, *46*, 3895.
- (211) RajanBabu, T. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 4522.
- (212) Gimazetdinov, A. M.; Khalfitdinova, L. A.; Miftakhov, M. S. *Mendeleev Communications* **2013**, *23*, 321.
- (213) Depré, D.; Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6797.
- (214) Miyaji, K.; Ohara, Y.; Miyauchi, Y.; Tsuruda, T.; Arai, K. *Tetrahedron letters* **1993**, *34*, 5597.

Introducción y Antecedentes

- (215) Davini, E.; Iavarone, C.; Mataloni, F.; Trogolo, C. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 2089.
- (216) Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chemical reviews* **2007**, *107*, 3286.
- (217) Umekubo, N.; Hayashi, Y. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020*, 6221.
- (218) Umekubo, N.; Suga, Y.; Hayashi, Y. *Chemical science* **2020**, *11*, 1205.
- (219) Doyle, M. P.; Catino, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 925.
- (220) Nakashima, H.; Sato, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1999**, *1999*, 1754.
- (221) Gais, H.-J.; Bondarev, O.; Hetzer, R. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 6279.
- (222) Asami, M.; Inoue, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11725.
- (223) Bhuniya, D.; DattaGupta, A.; Singh, V. K. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 6108.
- (224) Kumaraguru, T.; Babita, P.; Sheelu, G.; Lavanya, K.; Fadnavis, N. W. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17*, 1526.
- (225) Chang, C.-T.; Jacobo, S. H.; Powell, W. S.; Lawson, J. A.; FitzGerald, G. A.; Pratico, D.; Rokach, J. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 6325.
- (226) Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1996**, *1996*, 319.
- (227) Veselý, I.; Paleček, J.; Stibor, I. *Collection of Czechoslovak chemical communications* **1992**, *57*, 357.
- (228) Alphan, V.; Archelas, A.; Furstoss, R. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 3663.
- (229) Baldwin, C. V. F.; Wohlgemuth, R.; Woodley, J. M. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 660.
- (230) Konturek, S. J.; Brzozowski, T.; Drozdowicz, D.; Krzyżek, E.; Garlicki, J.; Majka, J.; Dembinski, A.; Stachura, J.; Amon, I. *European Journal of Pharmacology* **1991**, *195*, 347.
- (231) Kawashima, H.; Kobayashi, Y. *Organic Letters* **2014**, *16*, 2598.
- (232) Chandrasekhar, S.; Sridhar, C.; Srihari, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 388.
- (233) Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2012**, *489*, 278.
- (234) Prévost, S.; Thai, K.; Schützenmeister, N.; Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V. K. *Organic Letters* **2015**, *17*, 504.
- (235) Pešs, A.; Gandhamsetty, N.; Smith, J. R.; Mailhol, D.; Silvi, M.; Watson, A. J. A.; Perez-Powell, I.; Prévost, S.; Schützenmeister, N.; Moore, P. R.; Aggarwal, V. K. *Chemistry – A European Journal* **2018**, *24*, 9542.
- (236) Baars, H.; Classen, M. J.; Aggarwal, V. K. *Organic Letters* **2017**, *19*, 6008.
- (237) Bennett, S. H.; Coulthard, G.; Aggarwal, V. K. *The Chemical Record* **2020**, *20*, 936.
- (238) Hayashi, Y.; Umemiya, S. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 3450.
- (239) Hayashi, Y. *Accounts of Chemical Research* **2021**, *54*, 1385.
- (240) Umemiya, S.; Sakamoto, D.; Kawachi, G.; Hayashi, Y. *Organic letters* **2017**, *19*, 1112.
- (241) Sih, C. J.; Price, P.; Sood, R.; Salomon, R. G.; Peruzzotti, G.; Casey, M. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 3643.
- (242) Dygos, J. H.; Adamek, J. P.; Babiak, K. A.; Behling, J. R.; Medich, J. R.; Ng, J. S.; Wieczorek, J. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 2549.
- (243) Collins, P. W.; Dajani, E. Z.; Driskill, D. R.; Bruhn, M. S.; Jung, C. J.; Pappo, R. *Journal of Medicinal Chemistry* **1977**, *20*, 1152.
- (244) Kluender, H.; Corey, P. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **1989**, *24*, 1.
- (245) Lee, Y. S.; Nam, K. H.; Jung, S. H.; Park, H. *Synthesis* **1994**, *1994*, 792.
- (246) Stork, G.; Isobe, M. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 4745.

Introducción y Antecedentes

- (247) Stork, G.; Isobe, M. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 6260.
- (248) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 3348.
- (249) Suzuki, M.; Kawagishi, T.; Suzuki, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 4057.
- (250) Suzuki, M.; Kawagishi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 5563.
- (251) Morita, Y.; Suzuki, M.; Noyori, R. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 1785.
- (252) Suzuki, M.; Morita, Y.; Koyano, H.; Koga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809.
- (253) Arnold, L. A.; Naasz, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5841.
- (254) Arnold, L. A.; Naasz, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 7244.
- (255) Danishefsky, S. J.; Paz Cabal, M.; Chow, K. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 3456.
- (256) Chow, K.; Danishefsky, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 6016.
- (257) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *Tetrahedron letters* **1984**, *25*, 1383.
- (258) Iguchi, S.; Nakai, H.; Hayashi, M.; Yamamoto, H.; Maruoka, K. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1981**, *54*, 3033.
- (259) Syu, J.-F.; Wang, Y.-T.; Liu, K.-C.; Wu, P.-Y.; Henschke, J. P.; Wu, H.-L. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 10832.
- (260) Nicolaou, K.; Pulukuri, K. K.; Yu, R.; Rigol, S.; Heretsch, P.; Grove, C. I.; Hale, C. R.; ElMarrouni, A. *Chemistry—A European Journal* **2016**, *22*, 8559.
- (261) Nicolaou, K.; Heretsch, P.; ElMarrouni, A.; Hale, C. R.; Pulukuri, K. K.; Kudva, A. K.; Narayan, V.; Prabhu, K. S. *Angewandte Chemie* **2014**, *126*, 10611.
- (262) Kim, N.-J.; Moon, H.; Park, T.; Yun, H.; Jung, J.-W.; Chang, D.-J.; Kim, D.-D.; Suh, Y.-G. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 7458.
- (263) Vázquez-Romero, A.; Cárdenas, L.; Blasi, E.; Verdager, X.; Riera, A. *Organic Letters* **2009**, *11*, 3104.
- (264) Huang, K.-H.; Huang, C.-C.; Isobe, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 1571.
- (265) Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. *Chemical reviews* **2009**, *109*, 6809.
- (266) Sheddan, N. A.; Arion, V. B.; Mulzer, J. *Tetrahedron letters* **2006**, *47*, 6689.
- (267) Sheddan, N. A.; Mulzer, J. *Organic Letters* **2006**, *8*, 3101.
- (268) Nicolaou, K.; Pulukuri, K. K.; Rigol, S.; Peitsinis, Z.; Yu, R.; Kishigami, S.; Cen, N.; Aujay, M.; Sandoval, J.; Zepeda, N. *The Journal of organic chemistry* **2018**, *84*, 365.
- (269) Kesava Reddy, N.; Vijaykumar, B. V. D.; Chandrasekhar, S. *Organic letters* **2012**, *14*, 299.
- (270) Patel, P.; Lee, G.-J.; Kim, S.; Grant, G. E.; Powell, W. S.; Rokach, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 7213.
- (271) Liu, X.; Tian, C.; Jiao, X.; Li, X.; Yang, H.; Yao, Y.; Xie, P. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14*, 7715.
- (272) Żurawiński, R.; Mikina, M.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2794.
- (273) Singh, G.; Meyer, A.; Aubé, J. *The Journal of organic chemistry* **2014**, *79*, 452.

II. Metodología y Objetivos

II.1. Metodología

En base a lo expuesto en la sección de antecedentes en relación a la importancia de las técnicas para el control de la reproducción en el ganado, la importancia del uso de los análogos de la $PGF_{2\alpha}$ con este fin y el antecedente de nuestro laboratorio en relación al Delprostenate y su comercialización en el mercado local, se desarrolla este trabajo de tesis como oportunidad para el estudio de la factibilidad del proceso completo de síntesis de dicho producto.

En relación a esto, tomando como base la estrategia de síntesis de Corey¹ y la síntesis reportada del Delprostenate², se plantea en primer lugar como ruta general para la síntesis del compuesto clave MEPF₂-Methyl una secuencia de 7 pasos de reacción a partir de la (-)-lactona de Corey. Dicha secuencia consiste en una serie de protecciones y desprotecciones selectivas de los grupos hidroxilo presentes en la lactona de Corey, seguido de una reducción controlada de la función lactona presente en el compuesto **C** para culminar con una olefinación de Wittig que permita incorporar a la molécula la cadena lateral α (Figura 2.1). Es importante destacar, tal como fue mencionado en la sección de introducción y antecedentes, que es necesario optimizar la reacción de olefinación con el objetivo de obtener el isómero *Z* como producto mayoritario ya que dicha característica es esencial para la actividad de los análogos de PG generados a partir de este compuesto.

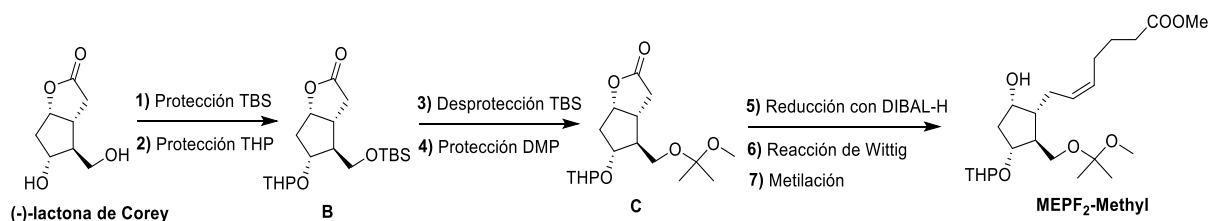


Figura 2.1- Estrategia sintética para la obtención del compuesto clave MEPF₂-Methyl

En cuanto a la selección del diol de la lactona de Corey como material de partida, podrían utilizarse otros derivados protegidos disponibles comercialmente, sin embargo, estos

Metodología y Objetivos

tienen un costo mucho mayor que no justifica su utilización en este caso, ya que es posible sintetizar en el laboratorio el derivado protegido deseado.

II.2. Objetivos

II.2.1. Objetivos generales

Se plantea como objetivo general el estudio de la factibilidad de la síntesis del compuesto MEPF₂-Methyl, clave en la síntesis del Delprostenate y otros análogos de la PGF_{2α}, con la intención de independizar el proceso de síntesis a escala de estos análogos, del suministro externo del mencionado precursor.

II.2.2. Objetivos específicos

Teniendo en cuenta la importancia del compuesto MEPF₂-Methyl en los procesos de síntesis mencionados, se plantean como objetivos específicos de este trabajo los siguientes:

- Síntesis del precursor MEPF₂-Methyl a escala de miligramos a partir de la (-)-lactona de Corey
- Optimización y aproximación al escalado de la síntesis del compuesto clave MEPF₂-Methyl
- Estudio de la selectividad de la olefinación de Wittig con el objetivo de obtener el isómero Z deseado
- Explorar alternativas sintéticas para la obtención de la (-)-lactona de Corey para su uso como precursor en la síntesis de los derivados de interés

II.3. Referencias

(1) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91*, 5675.

(2) Hayashi, M.; Arai, Y.; Wakatsuka, H.; Kawamura, M.; Konishi, Y.; Tsuda, T.; Matsumoto, K. *Journal of medicinal chemistry* **1980**, *23*, 525.

III. Resultados y Discusión

Resultados y Discusión

La presentación de los resultados experimentales en esta tesis se dividirá en secciones, las cuales presentarán los resultados de cada reacción realizada individualmente, incluyendo su optimización y los estudios de escalado de las mismas. En la figura 3.1 se muestra la ruta sintética objetivo planteada, mostrando los compuestos de interés.

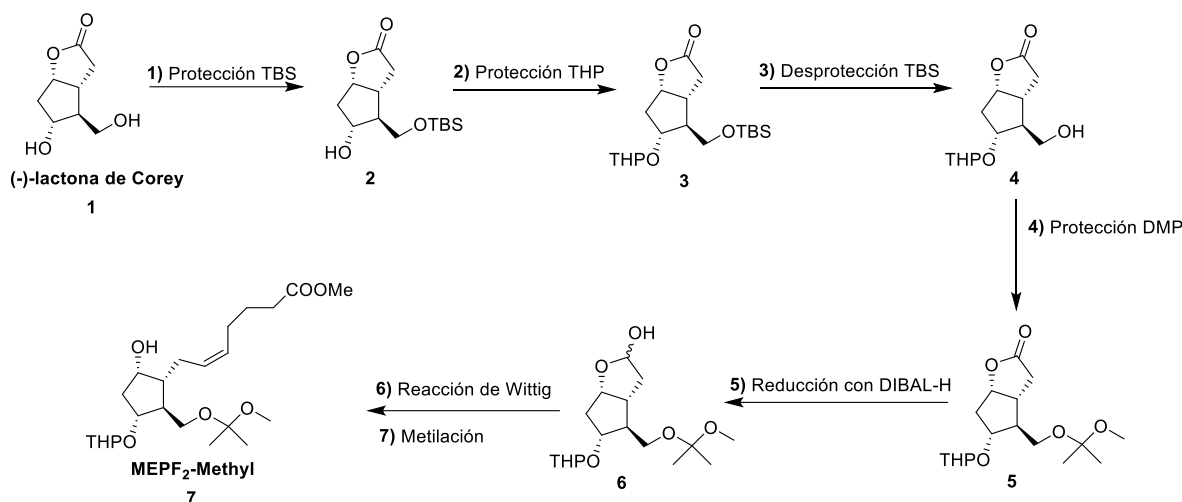


Figura 3.1- Ruta sintética planteada hacia la síntesis del precursor clave MEPF₂-Methyl

III.1. Protección selectiva del alcohol primario presente en la (-)-lactona de Corey

El primer desafío en la síntesis del precursor clave MEPF₂-Methyl (7), fue la obtención de un derivado de la (-)-lactona de Corey protegida de manera ortogonal, ya que es necesario para la transformación del precursor clave en análogos de prostaglandinas relevantes la presencia de grupos protectores que puedan removerse en un medio ácido diferencial. En este caso, los grupos protectores deseados en el derivado en la lactona de Corey final (compuesto 5) son un metoxi isopropilideno en el alcohol primario y un grupo tetrahidropirano en el alcohol secundario. Sin embargo, para que esto sea posible es necesario proteger de manera selectiva el alcohol primario con otro grupo protector antes de realizar la protección del alcohol secundario, para este caso se seleccionó como alternativa la protección con un agente sililante. El objetivo de la utilización de un agente sililante frente a otros agentes protectores que podrían utilizarse en este caso, radica en los antecedentes del comportamiento de la lactona de Corey frente a dichas condiciones,

Resultados y Discusión

así como también en la facilidad de generar la desprotección del grupo sililado bajo condiciones totalmente selectivas.

Las condiciones ensayadas para la sililación del alcohol primario presente en la (-)- lactona de Corey (compuesto **1**) se muestran en la tabla 3.1.

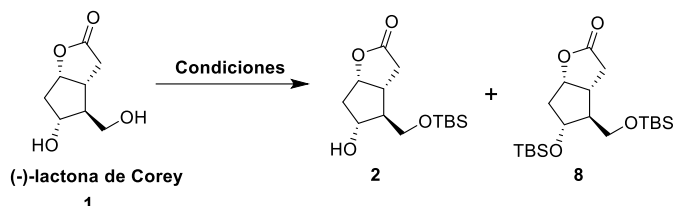


Tabla 3.1- Optimización de la sililación de la (-)-lactona de Corey

#	Condiciones	Temp. (°C)	[1] (M)	Tiempo	Rendimiento
1	TBSCI (1.1 eq), NEt ₃ (2.2 eq), CH ₂ Cl ₂ seco	0 → 20	0.58	24 h	29 % (2)
2	TBSCI (1.1 eq), Imidazol (2.2 eq), CH ₂ Cl ₂ seco	0 → 20	0.58	24 h	57 % (2)
3	TBSCI (1.1 eq), NEt ₃ (2.2 eq), DMF	0 → 20	0.58	24 h	45% (2)
4	TBSCI (1.1 eq), Imidazol (2.2 eq), DMF	0 → 20	0.58	24 h	60 % (2)
5	TBSCI (1.1 eq), Imidazol (2.2 eq), DMF	0 → 100	0.58	24 h	55 % (2)
6	TBSCI (2 eq), Imidazol (3 eq), DMF	0 → 20	0.58	4 h	88 % (2)
7 ^a	TBSCI (2 eq), Imidazol (3 eq), DMF	0 → 20	0.58	4 h	36 % (2) + 50% (8)
8 ^b	TBSCI (1.2 eq), Imidazol (1.5 eq), DMF, DMAP	0 → 20	1.1	5 h	68 % (2)
9 ^b	TBSCI (1.7 eq), Imidazol (1.5 eq), DMF, DMAP	0 → 20	1.1	3 h	73 % (2) + 10% (8)
10 ^b	TBSCI (1.5 eq), Imidazol (1.5 eq), DMF, DMAP	0 → 20	1.1	3 h	70 % (2)
11 ^b	TBSCI (1.6 eq), Imidazol (1.5 eq), DMF, DMAP	0 → 20	1.1	3 h	88 % (2)

^aEscala 2.9 mmol ^bEscala 17.4 mmol

Resultados y Discusión

En primer lugar, se ensayaron diferentes condiciones, variando la base utilizada y el disolvente.^{1,2} como se puede ver en las entradas 1 a 4, obteniendo los mejores resultados utilizando imidazol como base y DMF como disolvente. Hasta ese momento, el principal problema de la reacción era la baja conversión y la consecuente recuperación del material de partida. Al someter el sistema a calentamiento y/o agregar más equivalentes de sililante y base el perfil de la reacción no cambia por lo tanto no se logra alcanzar un mayor rendimiento. En este caso, el trabajo de optimización se centró en los equivalentes de sililante utilizados desde el inicio de la reacción. Como se puede ver en la entrada 6, al aumentar los equivalentes de sililante, el rendimiento mejora sustancialmente, pero al replicar dichas condiciones en una mayor escala (entrada 7), el rendimiento cae notablemente pudiendo observar como producto principal el compuesto di-sililado (**8**). Llegado a este punto, es clara la necesidad de controlar los equivalentes del sililante de manera de obtener un buen rendimiento del compuesto **2** minimizando la obtención del subproducto **8** (no deseado). Con estos resultados, como se muestra en las entradas 8 a 11, se lograron optimizar los equivalentes necesarios del agente sililante, logrando obtener el compuesto deseado (**2**) con un excelente rendimiento (entrada 11). También, es necesario aclarar que al realizar la reacción más concentrada y en presencia de DMAP como catalizador, los tiempos de reacción mostraron ser sensiblemente menores, permitiendo observar la desaparición completa del material de partida. La optimización esquematizada en las entradas 8 a 11 se realizó en una escala que permita obtener entre 3-5 gramos del producto deseado.

III.2. Protección del alcohol secundario presente en **2**

Una vez optimizada la obtención de **2**, se procedió a estudiar la protección del alcohol libre, utilizando como agente protector el 3,4-dihidro-2H-pirano³ (DHP). En este caso, como se muestra en la tabla 3.2, la reacción no presentó mayores inconvenientes, pudiendo obtener el compuesto deseado (**3**) simplemente optimizando la cantidad de *para*-toluensulfonato de piridinio (PPTS)⁴ utilizado (entradas 1 a 3). La reacción resultó perfectamente escalable, pudiendo trabajar en una escala que permita obtener en el

Resultados y Discusión

entorno de 9 gramos del producto deseado con un excelente rendimiento (entrada 4). Se intentó además comprobar la robustez del procedimiento al trabajar con el crudo de la reacción anterior (entradas 5 y 6) con el objetivo de minimizar las purificaciones, sin embargo, en el tiempo habitual de reacción solo se observa una conversión cercana al 50 % y el rendimiento alcanzado luego de aproximadamente 24 horas es bastante menor que el obtenido al realizar la reacción con el compuesto **2** puro, sumado a que se observan por TLC productos de descomposición que dificultarían una posterior purificación.

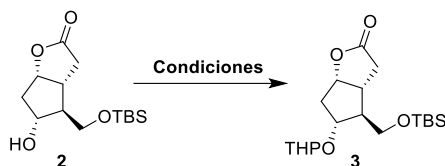


Tabla 3.2- Protección del alcohol libre presente en **2** utilizando DHP

#	Condiciones	Tiempo	Rendimiento
1	DHP (1.5 eq), PPTS (0.05 eq), CH ₂ Cl ₂ seco, 20°C	4 h	64%
2	DHP (1.5 eq), PPTS (0.08 eq), CH ₂ Cl ₂ seco, 20°C	2 h	78%
3	DHP (1.5 eq), PPTS (0.11 eq), CH ₂ Cl ₂ seco, 20°C	2 h	91%
4 ^a	DHP (1.5 eq), PPTS (0.11 eq), CH ₂ Cl ₂ seco, 20°C	3 h	92%
5	DHP (1.5 eq), PPTS (0.11 eq), CH ₂ Cl ₂ seco, 20°C	4 h	50%
6	DHP (1.5 eq), PPTS (0.11 eq), CH ₂ Cl ₂ seco, 20°C	24 h	76%

^aEscala 15.1 mmol

III.3. Desprotección del grupo protector *tert*-butil dimetil silil

Luego de obtener el compuesto di-prottegido (**3**), es momento de realizar la desprotección del hidroxilo sililado para en una segunda instancia realizar la protección con el grupo que se desea tener en la molécula final. Para este paso simplemente se ensayaron las condiciones clásicas de desprotección de estos grupos protectores⁵, pudiendo obtener el compuesto deseado (**4**) con un excelente rendimiento, bajo condiciones reproducibles y escalables que permitieron obtener alrededor de 5 gramos del compuesto de interés (entrada 2). Para este caso, se probó también la reacción utilizando el crudo de la reacción de protección anterior, obteniendo excelentes resultados (entrada 3), permitiendo de esta manera la eliminación de la purificación luego de la reacción de protección con DHP.

Resultados y Discusión

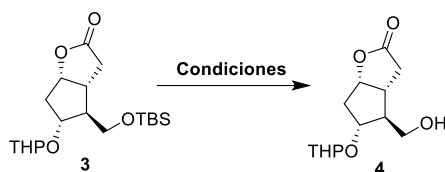


Tabla 3.3- Desprotección del alcohol primario sililado

#	Condiciones	Tiempo	Rendimiento
1	TBAF 1M en THF (1 eq), THF, 0 → 20°C	1 h	87%
2 ^a	TBAF 1M en THF (1 eq), THF, 0 → 20°C	2 h	96%
3	TBAF 1M en THF (1 eq), THF, 0 → 20°C	1 h	98%

^aEscala 26.5 mmol

III.4. Protección del alcohol primario presente en 4

Llegado el momento de introducir el grupo metoxi isopropilideno en la estructura se presentaron algunos problemas, por lo que la optimización de dicha reacción fue abordada en diferentes etapas (tabla 3.4). Estos problemas eran esperables, dada la experiencia que tenía nuestro equipo de trabajo con este grupo en la síntesis del Desprotenato.

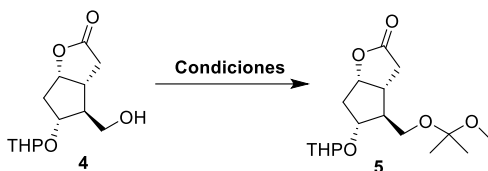


Tabla 3.4- Optimización de la protección del hidroxilo libre presente en 4 utilizando DMP

#	Condiciones	[4] (M)	Tiempo	Work up	Rendimiento
1	DMP, <i>p</i> -TsOH (cat)	0.11	1 h	-	Descomposición
2	DMP, PPTS (cat)	0.11	5 h	-	NR
3	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (cat)	0.06	1h	NaHCO ₃ sat.	Descomposición luego de <i>work up</i>
4	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (cat)	0.06	1h	NaHCO ₃ (sólido)	Descomposición luego de <i>work up</i>
5	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (cat)	0.06	1h	H ₂ O	Descomposición luego de <i>work up</i>
6	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (cat)	0.06	1h	Et ₃ N, NaCl sat.	Mezcla luego de <i>work up</i> (63%)

Resultados y Discusión

7	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (cat)	0.06	1h	Et ₃ N	70%
8	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), <i>p</i> -TsOH (cat)	0.06	1h	Et ₃ N	Descomposición
9	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (0.1 eq)	0.06	1h	Et ₃ N	80%
10	DMP:CH ₂ Cl ₂ (2:1), PPTS (0.1 eq)	0.04	5h	Et ₃ N	40%
11	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:2), PPTS (0.1 eq)	0.04	5h	Et ₃ N	50%
12	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (0.1 eq)	0.04	5h	Et ₃ N	85%
13	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (0.1 eq)	0.10	3h	Et ₃ N	85%
14 ^a	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (0.1 eq)	0.15	3h	Et ₃ N	83%
15	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (0.1 eq)	0.20	3h	Et ₃ N	73%
16	DMP:CH ₂ Cl ₂ (1:1), PPTS (0.1 eq)	0.40	3h	Et ₃ N	65%
17	2-metoxi propeno (3 eq), CH ₂ Cl ₂ seco, <i>p</i> -TsOH (cat)	1.50	5h	Et ₃ N	51%

^aEscala 10.2 mmol

En primer lugar, ensayando las condiciones clásicas para la introducción de estos grupos protectores^{6,7}, solamente se observó la descomposición del material de partida (entrada 1). Pensando en la posibilidad de que el ácido *para*-toluensulfónico fuera muy fuerte y pudiera catalizar la desprotección del grupo tetrahidropirano se decidió trabajar con PPTS como catalizador de la reacción. Sin embargo, muy probablemente debido a problemas de solubilidad del PPTS, utilizando como disolvente solamente DMP no se logra visualizar el producto de interés (entrada 2). Con esto en consideración, se trabajó con una mezcla DMP:CH₂Cl₂ (1:1) como disolvente y cantidades catalíticas de PPTS, pudiendo observar por TLC en muy poco tiempo de reacción la evolución casi completa hacia un producto mayoritario. Sin embargo, una vez realizado el procedimiento de *work up* tradicional utilizando en primer lugar un lavado con una solución saturada de NaHCO₃, luego un lavado con agua y por último una extracción con acetato de etilo, se observa por TLC un

Resultados y Discusión

cambio drástico del perfil de la reacción donde no se observa el presunto producto detectado previamente al *work up* (entrada 3). Asumiendo que el mencionado *work up* resulta en una descomposición del producto de interés, se ensayan variaciones del mismo. (entradas 4 a 7) con el objetivo de poder aislar el producto mayoritario identificado por TLC. De esta manera se logra obtener el producto deseado en un buen rendimiento realizando como *work up* simplemente la adición de una alícuota de Et₃N necesaria para la neutralización del medio ácido y evaporando luego el exceso de disolvente (entrada 7). Con estos resultados, se prueba la reacción bajo las condiciones de la entrada 7 pero utilizando *p*-TsOH en lugar de PPTS, pudiendo observar el producto de interés, pero en una mezcla con productos de descomposición (entrada 8). Este último resultado, apoya lo explicado anteriormente de que la presencia del *p*-TsOH podría ser el responsable de catalizar la desprotección de ambos grupos protectores.

Una vez optimizado el proceso del *work up* y aislado e identificado el producto deseado (compuesto 5), se centran los esfuerzos en intentar mejorar el rendimiento obtenido, así como también en estudiar los cambios de concentración de la reacción con el objetivo de disminuir el uso de disolvente pensando en el escalado de la reacción (entradas 9 a 16). El primer cambio realizado, que permitió aumentar el rendimiento de la reacción fue cuantificar la cantidad de PPTS a utilizar, ya que anteriormente se utilizaba en cantidades catalíticas, como se puede ver en la entrada 9 respecto a la entrada 7. Por otro lado, los intentos en cambiar la proporción de los disolventes utilizados (entradas 10 y 11) solamente tuvieron como consecuencia caídas drásticas en el rendimiento, por lo que parece necesario para el correcto desempeño de la reacción una mezcla cercana a 1:1. También se muestra en las entradas 12 a 16 los cambios realizados en cuanto a la concentración de la mezcla de reacción. En este punto, se logró disminuir el uso de disolventes drásticamente, manteniendo el rendimiento y obteniendo un procedimiento reproducible (entrada 14) que fue utilizado para sintetizar aproximadamente 6 gramos del producto deseado (compuesto 5).

Resultados y Discusión

Por último, en la entrada 17 se muestran los resultados de aplicar la técnica reportada para este compuesto⁸, la cual utiliza otro reactivo (2-metoxi propeno) para introducir el grupo protector, en lugar del DMP. Los resultados obtenidos fueron bastante inferiores a los obtenidos en los demás experimentos exitosos, obteniendo una mezcla de compuestos (incluyendo material de partida), que luego de una purificación compleja permite obtener el compuesto deseado solamente con un rendimiento del 51%.

III.5. Reducción del derivado de la (-)-lactona de Corey 5

Llegado a este punto, el desafío sintético fue obtener el lactol deseado (compuesto **6**) sin sobre-reducción de la lactona. Para ello es fundamental en primer lugar el control de la temperatura, en este caso se trabajó controlando que la temperatura del baño de hexanos utilizado fuera menor a -75°C , sabiendo que lo ideal sería controlar la temperatura del medio de reacción. Por otra parte, también se utilizó como agente reductor el hidruro de diisobutil aluminio, uno de los hidruros más utilizados para este tipo de reacciones con el objetivo de lograr una reducción controlada del sistema.

La técnica utilizada surge de una modificación de la reportada por Hayashi et.al. en 1980⁸, en la cual la principal diferencia es el cambio de disolvente (tolueno por THF) y la concentración de la solución de agente reductor, debido a la solución de DIBAL-H disponible en el laboratorio. En la siguiente tabla (tabla 3.5) se muestran los resultados obtenidos de la reacción de reducción con el objetivo de obtener el lactol objetivo (**6**).

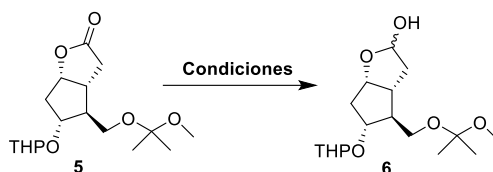


Tabla 3.5- Optimización de la reducción controlada de la lactona **5**

#	Condiciones	[5] (M)	Tiempo	Rendimiento
1	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (1.3 eq), -78°C	0.15	4 h	NR
2	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (3 eq), -78°C	0.15	4 h	NR
3	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (6 eq), -78°C	0.15	4 h	50%
4	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (9 eq), -78°C	0.15	1 h	75%
5 ^a	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (9 eq), -78°C	0.15	1 h	70%

Resultados y Discusión

6	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (2 eq), -78°C	1.0	20 min	85%
7	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (1.5 eq), -78°C	1.0	20 min	92%
8^b	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (1.5 eq), -78°C	1.0	20 min	90%

^aEscala 8.2 mmol ^bEscala 8.8 mmol

Las primeras pruebas fueron realizadas tomando como referencia la concentración aproximada reportada para la mezcla de reacción. Sin embargo, como se puede ver en las condiciones de las entradas 1 a 5 (la entrada 5 corresponde al escalado de la reacción), la reacción requiere de un gran exceso del agente reductor para completarse. Esto, genera problemas en el *work up* teniendo que ser muy cuidadoso a la hora de destruir el exceso de agente reductor y, por otro lado, la eficiencia de la extracción líquido-líquido del crudo de reacción se ve claramente afectada, lo que se puede apreciar en mayor medida en el escalado de la reacción. El principal problema de la extracción es la presencia de los aluminatos en el medio de reacción debido al exceso de agente reductor utilizado, lo que genera emulsiones muy difíciles de trabajar al momento del *work up*. Teniendo presente que la gran demanda de agente reductor pueda ser un problema de la dilución de la mezcla de reacción, se decide cambiar esta variable con el objetivo de disminuir los equivalentes a utilizar de DIBAL-H (entradas 6 a 8). En primer lugar, se puede apreciar un cambio drástico en los equivalentes de agente reductor necesarios, obteniendo resultados excelentes en muy poco tiempo de reacción, resultado reproducible y escalable para obtener aproximadamente 5 gramos del lactol **6** (entrada 8). Por otro lado, el cambio en la concentración y los equivalentes utilizados permitieron un cambio en el método de *work up*, pudiendo sustituir la extracción líquido-líquido del crudo de reacción por un lavado con agua y una filtración del sólido obtenido, que es lavado con acetato de etilo para obtener en la fase orgánica el compuesto de interés.

Por último, se realizaron una serie de pruebas (tanto diluida como concentrada) utilizando el crudo de la reacción de protección anterior con el objetivo de evaluar la necesidad de una purificación previa. Sin embargo, al enfriar la mezcla de reacción a -78°C la misma solidifica, no permite una agitación correcta y por lo tanto no reacciona por más que se le agregue la cantidad necesaria de agente reductor. Este comportamiento puede deberse a

Resultados y Discusión

los residuos de PPTS que puedan quedar en el crudo de reacción luego de la neutralización con Et₃N.

Vale la pena destacar que en ninguno de los casos se observaron productos de sobre reducción, incluso en los experimentos realizados utilizando un gran exceso de agente reductor. Para verificar esto, se realizó paralelamente la reacción utilizando LiAlH₄ de manera de identificar dichos productos.

III.6. Olefinación de Wittig

Luego de obtener el lactol **6**, solamente resta introducir la cadena lateral deseada mediante la reacción de Wittig, utilizando la sal de fosfonio adecuada. Por lo tanto, en esta sección se discutirá en primer lugar la síntesis de la sal de fosfonio (III.6.1), luego los experimentos de olefinación con el lactol de interés utilizando tanto la sal deseada como otras sales de fosfonio (III.6.2) y por último se mostrarán las alternativas ensayadas utilizando otros lactoles (III.6.3).

III.6.1. Síntesis del bromuro de (4-carboxibutil) trifenil fosfonio (**9**)

En primer lugar, fue necesario realizar una optimización de la síntesis de la sal de fosfonio indicada para introducir correctamente la cadena lateral deseada. Con este fin, la sal de fosfonio **9** reportada para este tipo de olefinaciones tiene un grupo ácido carboxílico que sería metilado en una etapa posterior a la reacción de olefinación. A pesar de que la mencionada sal de fosfonio se encuentra disponible comercialmente, se piensa en su síntesis con el objetivo de reducir los costos del procedimiento sintético.

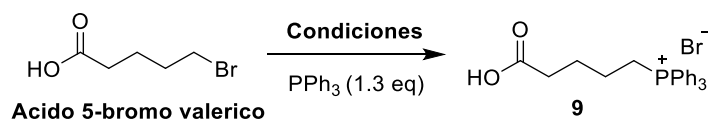


Tabla 3.6- Optimización de la síntesis de la sal de fosfonio **9**

#	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	Tolueno	Reflujo (111 °C)	48 h	NR
2	MeCN	Reflujo (82°C)	24 h	Trazas
3	MeCN seco	Reflujo (82°C)	24 h	48%
4	Tolueno seco	Reflujo (111 °C)	24 h	61%

Resultados y Discusión

5	Sin disolvente	100°C	40 min	60%
6^a	Sin disolvente	100°C	2 h	94%
7^a	Sin disolvente	100 °C	5 h	97%
8	Sin disolvente	100 °C (MW)	5 min	62%
9	Sin disolvente	100 °C (MW)	10 min	72%
10	Sin disolvente	100 °C (MW)	15 min	82%
11	Sin disolvente	100 °C (MW)	20 min	88%
12^b	Sin disolvente	100 °C (MW)	30 min	97%
13	Sin disolvente	150 °C (MW)	20 min	99%

^aEscala 16.6 mmol ^bEscala 11.1 mmol

Se muestran en la tabla 3.6 todas las condiciones ensayadas para la síntesis de la sal de fosfonio deseada. En primera instancia se probaron las condiciones clásicas para la síntesis de este tipo de sales, que implican el calentamiento a reflujo del bromo valérico en presencia de trifenil fosfina. Los disolventes más utilizados para la síntesis de esta sal de fosfonio en particular son tolueno y acetonitrilo por lo tanto fueron las condiciones⁹⁻¹² ensayadas en primer lugar (entradas 1 a 4). Sin embargo, al intentar reproducir estas condiciones, no se logra aislar el producto o se logra en muy bajas cantidades. Se obtiene un crudo de reacción luego de evaporar el disolvente que es un sólido amorfo y pegajoso muy difícil de trabajar que al lavar para intentar precipitar la sal de fosfonio no da ningún resultado (entradas 1 y 2). Al utilizar disolventes secos (entrada 3 y 4), la situación cambia, así como el aspecto del crudo de reacción. Obteniendo de esta manera un crudo de reacción sólido, el cual es lavado con varias porciones de éter y hexanos para obtener el producto deseado como un sólido finamente dividido. Los rendimientos obtenidos no son los deseados por lo que se decide explorar la reacción sin disolvente¹³, ya que de acuerdo a los reportes presentes en la literatura, está comprobado que dichas condiciones mejoran el desempeño de este tipo de reacciones, con el objetivo de recuperar el 100% del producto obtenido del crudo de la reacción. Se llevó a cabo la síntesis sin disolvente utilizando calentamiento convencional (entradas 5 a 7) de manera de optimizar el tiempo de reacción para lograr el mejor rendimiento posible. En estos casos, el crudo de reacción resulta un sólido que es lavado sucesivamente con porciones de éter etílico para poder recuperar el compuesto de interés como un sólido finamente dividido. Una vez

Resultados y Discusión

recuperado todo el compuesto de interés, se lava con hexanos, éter etílico, se filtra a vacío y se seca en estufa a vacío a 60 °C hasta peso constante. Con el mencionado protocolo se logra una síntesis muy eficiente de la sal de fosfonio **9** con un excelente rendimiento (entradas 6 y 7), eliminando el uso de disolventes, mejorando los tiempos y rendimientos reportados. De esta manera se optimizó un procedimiento reproducible para el escalado de la reacción, obteniendo aproximadamente 6 gramos del compuesto de interés (entradas 6 y 7), manteniendo la pureza y el rendimiento observado a menor escala.

Teniendo en cuenta los reportes de literatura que dicen que el uso de calentamiento por microondas para las síntesis de sales de fosfonio permite obtener mejores resultados¹⁴ que los obtenidos utilizando calentamiento convencional, se decidió testear el comportamiento de la síntesis de la sal de fosfonio **9** en dichas condiciones. Las entradas 8 a 13 muestran los resultados obtenidos utilizando calentamiento por microondas. Bajo estas condiciones, se logró obtener el compuesto deseado en excelentes rendimientos (del mismo orden que los obtenidos utilizando calentamiento convencional) pero disminuyendo el tiempo de reacción notablemente. El uso de microondas como fuente de calentamiento para el escalado de la reacción, implicaría un equipamiento sofisticado y de alto costo para su síntesis. Sin embargo, también se podría trabajar realizando la síntesis en varios lotes más pequeños utilizando el equipo disponible y de esta manera lograr obtener las cantidades de sal de fosfonio necesarias. Con el equipo disponible en el laboratorio (Anton Paar, Monowave 300) se pudo trabajar en una escala que permitió obtener en el entorno de 3 gramos de producto en un solo lote de reacción (entrada 12).

II.6.2. Estudios de olefinación sobre el lactol objetivo 6

Luego de contar con la sal de fosfonio adecuada para incorporar la cadena lateral deseada al lactol de interés mediante la olefinación de Wittig, se procede a estudiar el comportamiento del sistema frente a dicha reacción.

En cuanto a las condiciones ensayadas para la olefinación, es necesario destacar la necesidad de obtener como producto mayoritario la olefina Z en el producto de interés (**7**), ya que como se expuso en secciones anteriores, es el isómero necesario para la

Resultados y Discusión

actividad deseada en los análogos de PG que se pueden sintetizar a partir de dicho compuesto. Con este objetivo y sabiendo la dificultad que conlleva la obtención de la olefina Z, se procede con los experimentos teniendo en cuenta la información presente en la literatura, para los cuales se utilizan distintas bases de sodio o potasio, siendo estas las adecuadas para generar el tipo de selectividad deseada¹⁵⁻²⁰. Los primeros resultados obtenidos son mostrados en la tabla 3.7.

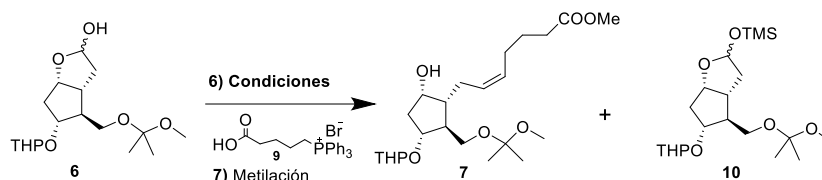


Tabla 3.7- Condiciones tradicionales de olefinación de Wittig ensayadas sobre el lactol 6

#	Condiciones	Eq. Sal	Temp.	Tiempo	Rend.
1	THF seco, K ₂ CO ₃ (8 eq), 18-C-6	4	Reflujo	12 h	NR
2	THF seco, <i>t</i> -BuOK (12 eq)	6	T.amb. → Reflujo	12 h	NR
3	THF seco, NaH (6 eq)	3	T.amb. → Reflujo	5 h	NR
4	DMSO seco, NaH (6 eq)	3	T.amb. → 140°C	12 h	NR
5	DMSO seco, NaH (10 eq)	5	T.amb. → 60°C	24 h	NR
6	THF seco, NaHMDS 2M (9.1 eq)	4.5	T.amb. → Reflujo	5 h	10 (trazas)
7	THF seco, NaHMDS 2M (30 eq)	6	T.amb. → Reflujo	5 h	10 (trazas)
8	THF seco, NaHMDS 2M (13.5 eq), isopropóxido de Ti (1.5 eq)	4.5	T.amb. → Reflujo	5 h	10 (trazas)
9	THF seco, LDA 2M en THF (9 eq)	4	T.amb. → 60°C	6h	NR

Tal como se puede observar en los resultados mostrados, el lactol de interés resultó un compuesto muy poco reactivo frente a las condiciones de olefinación ensayadas. Al aumentar la cantidad de equivalentes de sal de fosfonio para tener un exceso de iluro en

Resultados y Discusión

En primera instancia se sintetiza la sal de fosfonio, utilizando microondas como fuente de calentamiento y exceso del ácido 5-bromo valérico, de manera que esta quede unida al soporte polimérico. Posteriormente el iluro se forma al tratar la sal de fosfonio soportada con exceso de NaH. Una vez obtenido el iluro, que también se encontrara unido a la resina se procede a realizar la reacción de Wittig propiamente dicha, con el lactol de interés **6** (figura 3.2). Tanto la formación de la sal de fosfonio como la del iluro es verificada por el aumento del peso en seco de la resina luego de realizadas cada una de las operaciones mencionadas.

Se realizaron varias pruebas utilizando la metodología explicada anteriormente. Variando las condiciones en la formación de la sal de fosfonio (MW, calentamiento convencional), la cantidad de bromuro y NaH a utilizar (10, 15, 20 eq), el tiempo en la formación del iluro (1, 5, 24 hs), la temperatura de reacción (50, 60 °C) y el disolvente a utilizar (THF, THF/DMSO). Sin embargo, ninguna de las modificaciones realizadas permitió la obtención del compuesto de interés.

Este tipo de compuestos son muy poco reactivos debido a la gran estabilidad del hemiacetal que se forma enmascarando el aldehído presente en la molécula. Esta puede ser una explicación a la reactividad observada en las pruebas realizadas. Por otro lado, puede ser necesario la utilización de una base más fuerte para favorecer la correcta formación del iluro y en consecuencia el medio de reacción para la reacción con el sustrato.

Con estos resultados, en primer lugar, se busca intentar realizar la olefinación de Wittig con una sal de fosfonio más sencilla para verificar si efectivamente el problema es la reactividad del lactol. Para dichas pruebas, se utiliza el bromuro de metil trifenil fosfonio comercial y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.8. Las bases utilizadas en los experimentos realizados fueron seleccionadas de acuerdo a los resultados obtenidos con el aldehído comercial al replicar las condiciones de la tabla 3.7, así como de reportes bibliográficos en los que se utilizan lactoles como sustrato para la olefinación^{23,24}.

Resultados y Discusión

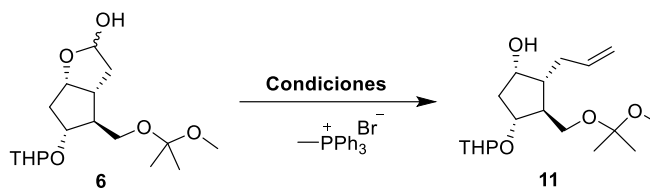


Tabla 3.8- Olefinación de Wittig sobre **6** utilizando una sal de fosfonio más simple

#	Condiciones	Eq. Sal	Temp.	Tiempo	Rend.
1	THF seco, <i>t</i> -BuOK (6 eq)	3	T.amb. → Reflujo	12 h	NR
2	THF seco, <i>t</i> -BuOK (12 eq)	4	T.amb. → Reflujo	12 h	NR
3	THF seco, NaHMDS 2M (9.1 eq)	4.5	T.amb. → Reflujo	5 h	10 %
4	THF seco, NaHMDS 2M (18 eq)	6	T.amb. → Reflujo	5 h	20 %

En base a los resultados obtenidos se pueden sacar algunas hipótesis respecto a la performance de la reacción de Wittig con el lactol de interés. En primer lugar, parecería claro que el compuesto **6** es muy poco reactivo frente a la reacción de olefinación independientemente de la sal de fosfonio a utilizar. Por más que utilizando una sal de fosfonio más simple, se logra aislar el producto esperado, los resultados no son buenos y cambiando las distintas variables no se logra mejorar el rendimiento. Nuevamente, las condiciones probadas con el lactol de interés se testearon con anisaldehído como modelo, obteniendo excelentes resultados, por lo cual la formación del iluro no sería un problema. Por otro lado, por más que el iluro se forma sin problemas utilizando bases más débiles, parece evidente la necesidad de un medio básico fuerte para fomentar la reactividad del lactol de interés.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos hasta el momento con el lactol **6**, tanto con la sal de fosfonio sintetizada como con la sal de fosfonio modelo, y considerando la posibilidad de que el ácido carboxílico presente en la sal de fosfonio **9** pueda generar un problema a la hora de reaccionar con el lactol de interés, se sintetiza en primer lugar la sal de fosfonio con el éster correspondiente **13**. Los protocolos reportados para a metilación directa de la sal de fosfonio no dan los resultados esperados por lo que se metila en

Resultados y Discusión

primer lugar el ácido 5-bromo valérico y luego se forma la sal de fosfonio deseada tal como se muestra en la figura 3.3^{25,26}.

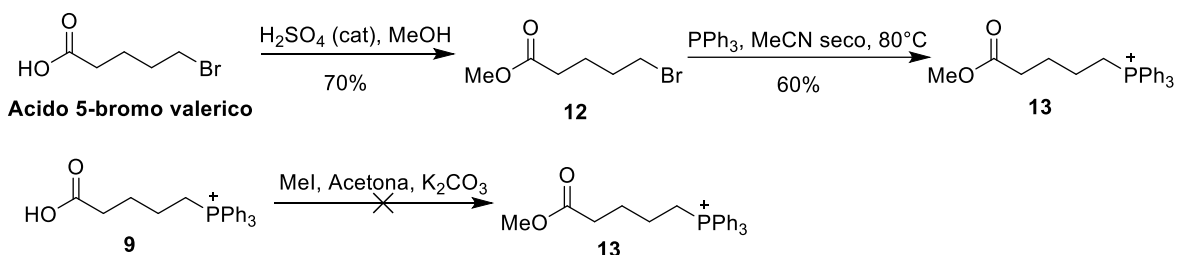


Figura 3.3- Síntesis de la sal de fosfonio metilada **13**

Visto que las únicas condiciones que resultaron en un cambio en el perfil de la reacción de Wittig fueron utilizando NaHMDS como base, se decide extrapolar dichas condiciones a la reacción utilizando la sal de fosfonio **13**. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.9, pudiéndose ver como en ninguno de los casos se observa la reactividad esperada. La sal de fosfonio **13** resulto un sólido muy higroscópico difícil de manipular, por lo que dicha característica puede haber contribuido a la inactivación del mismo a la hora de reaccionar. Las olefinaciones de este tipo en general son realizadas utilizando la sal de fosfonio **9** y luego se realiza la metilación en un segundo paso de reacción, lo que permite inferir acerca de los problemas que conlleva trabajar con la sal de fosfonio **13**. Por lo demás, el lactol **6** no muestra ningún tipo de reactividad y pasadas las 5 horas de reacción se comienzan a ver productos de descomposición bajo las condiciones ensayadas.

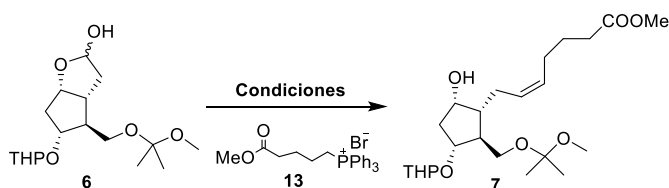


Tabla 3.9- Olefinación de Wittig sobre **6** utilizando la sal de fosfonio metilada **13**

#	Condiciones	Eq. Sal ^a	Temp.	Tiempo	Rend.
1	THF seco, NaHMDS 2M (9.1 eq)	4.5	20 °C → Reflujo	5 h	NR
2	THF seco, NaHMDS 2M (24 eq)	6	20 °C → Reflujo	5 h	NR

^aLa sal de fosfonio utilizada se encuentra impurificada con PPh₃ y la proporción de la misma fue calculada por ¹H-RMN

Resultados y Discusión

Sin haber tenido éxito aún en obtener el compuesto deseado **7**, los esfuerzos se centraron en el uso del metil sulfinil carbanión (dmsil anión) como base para generar el iluro. El dmsil anión corresponde a la desprotonación del dimetil sulfóxido en presencia de una base, generando una base fuerte que tiene diversas aplicaciones sintéticas²⁷⁻³⁶. Dicha base es relativamente utilizada para olefinaciones utilizando este tipo de lactoles como sustrato y es de hecho la utilizada en el artículo en el cual se reporta la molécula objetivo⁸ (**7**). Siendo el hidruro de sodio la base mayormente utilizada y la que da mejores resultados en la preparación de las soluciones de dmsil anión, ésta fue la seleccionada para el trabajo realizado durante esta tesis. El dmsil sodio es preparado experimentalmente a partir de una suspensión de NaH en un exceso de DMSO seco, la misma es calentada entre 65-75°C bajo atmósfera de argón hasta que cese el desprendimiento de H₂ (aproximadamente 1 hora)³⁶. Las soluciones de dmsil sodio son sensibles al calentamiento y al aire, descomponiéndose muy rápidamente sobre los 85°C. En teoría, las soluciones son estables y solamente pierden un 8% de actividad por semana al mantenerse a temperatura ambiente^{37,38}.

En cuanto a la reacción de Wittig sobre el lactol **6** utilizando dmsil sodio como base, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.10.

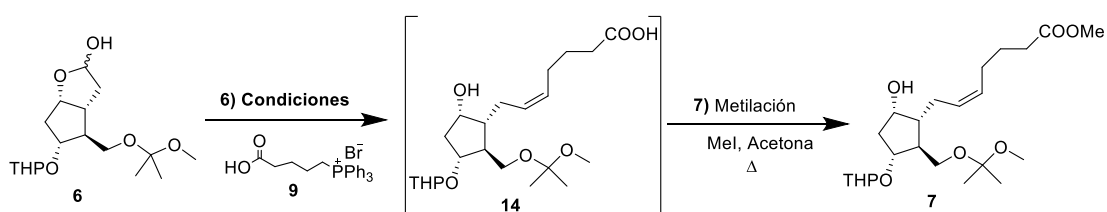


Tabla 3.10- Olefinación de Wittig sobre **6** utilizando metil sulfinil carbanión de sodio como base

#	Condiciones ^a	Eq. Sal	[6] ^b (M)	Temp. (°C)	Tiempo	Rend. ^c
1	DMSO seco, NaH (0.03 eq)	3.5	0.3	20 → 55	6 h	Desc.
2	DMSO seco, NaH (0.07 eq), Dmsil sodio (6 eq)	3	0.2	20 → 55	6 h	NR
3	DMSO seco, NaH (0.14 eq), Dmsil sodio (7.4 eq)	3	0.5	20 → 55	12 h	NR

Resultados y Discusión

4	DMSO seco, NaH (0.25 eq), Dimsil sodio 0.95 M (6.7 eq)	2.2	0.3	20 → 55	2 h	54%
5	DMSO seco, NaH (0.25 eq), Dimsil sodio 0.95 M (6.7 eq)	2.2	0.3	20 → 55	6 h	NR
6	DMSO seco, NaH (0.25 eq), Dimsil sodio 0.95 M (12 eq)	4.1	0.3	20 → 55	6 h	NR
7	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (6.7 eq)	2.2	0.3	20 → 55	6 h	NR
8	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (4.2 eq)	2.2	0.3	20 → 55	6 h	NR
9	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (5 eq)	2.2	0.3	20 → 55	6 h	30%
10	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (10 eq)	4.2	0.3	20 → 55	6 h	10%
11	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (3.3 eq)	2.2	0.3	20 → 55	6 h	NR
12	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (5 eq)	2.2	0.3	20 → 55	6 h	20%
13	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (3.3 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	NR
14	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (5 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	NR
15	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.5 M (6.7 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	NR
16	DMSO seco, NaH (0.72 eq), Dimsil sodio 1.3 M (6.7 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	NR
17	DMSO seco, NaH (0.18 eq), Dimsil sodio 0.6 M (6.7 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	10%
18	DMSO seco, NaH (0.92 eq), Dimsil sodio 3.4 M (6.7 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	10%
19	DMSO seco, NaH (0.21 eq), Dimsil sodio 0.75 M (5 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	20%
20	DMSO seco, NaH (0.21 eq), Dimsil sodio 0.75 M (6.7 eq)	2.2	0.4	20 → 55	6 h	NR
21	DMSO seco, NaH (0.21 eq), Dimsil sodio 0.75 M (10 eq)	4.4	0.4	20 → 55	6 h	NR

^aLos equivalentes de NaH se informan en relación a la cantidad de DMSO utilizado

^bSin tener en cuenta el volumen del dimsil sodio utilizado

^cLos rendimientos informados corresponden a **7** (luego de la metilación)

Resultados y Discusión

Las primeras aproximaciones al uso del dimsil sodio como base implicaron el uso del NaH como suspensión 60% como tal sin realizar ningún tipo de lavado del sólido (entradas 1 a 3). En ninguno de los casos se observó el producto de interés, recuperando en la mayoría de los casos el material de partida intacto. La descomposición observada en la entrada 1 puede deberse a que en este caso se utilizó un gran exceso de dimsil anión, utilizando todo el volumen generado. La proporción utilizada del carbanión para estos casos fue estimada en relación a la molaridad reportada en los artículos que se utilizaron como referencia^{32,39,40}.

Tomando en consideración los resultados anteriores se procede a evaluar con mayor detalle la formación del dimsil sodio. Todos los experimentos a partir de la entrada 4 corresponden a la formación del carbanión luego de lavar la suspensión de NaH con THF seco, hexanos seco o una mezcla de ambos con el fin de remover el aceite presente de la mejor manera posible. Si bien los lavados con hexanos seco parecen lograr un mejor aspecto del NaH, los resultados obtenidos resultan indiferentes al disolvente utilizado para realizar los lavados. Por otro lado, también se comienza a determinar la concentración de la solución de dimsil sodio para todos los experimentos realizados, para ello se realiza una valoración de la solución utilizando como reactivo salicilaldehído fenilhidrazona⁴¹.

El mejor resultado obtenido (entrada 4), para el cual se observó la desaparición casi totalmente del material de partida por TLC, fue imposible de reproducir. Los intentos de realizar la reacción bajo las mismas condiciones no llevaron en ninguno de los casos a la obtención del producto deseado (entrada 5). Se trabajó también con un mayor exceso de equivalentes de iluro, sin detectar cambios en el perfil de la reacción (entrada 6). Los principales cambios observados en las distintas pruebas fueron en el aspecto y color del dimsil sodio, generando en algunos casos un cambio en el color rojo característico del iluro deseado.

Por otro lado, los experimentos realizados utilizando una solución del dimsil sodio un poco más diluida (entradas 7 a 15), generaron resultados erráticos e irreproducibles. Se trabajó

Resultados y Discusión

variando la concentración del lactol, variando los equivalentes de carbanión utilizados y aumentando los equivalentes de iluro, logrando obtener el producto de interés en algunos casos, pero sin poder volver a reproducir los resultados obtenidos. Dichos resultados fueron relativamente erráticos dificultando la racionalización del comportamiento de la reacción en las condiciones dadas.

También, se realizaron algunas pruebas con soluciones del carbanión mucho más concentradas (entradas 16 y 18) con el objetivo de descartar que el problema de la baja reactividad fuera una causa de la dilución de la mezcla de reacción. Estas condiciones se repitieron varias veces con el objetivo de sacar una conclusión al respecto y nuevamente los resultados fueron cambiantes, por lo que podríamos concluir que la concentración de la solución preparada de dimsil sodio no sería el problema.

Por último, siendo las condiciones mostradas en la entrada 19, las mejores para la reacción con el aldehído comercial modelo utilizado, se realizaron algunas pruebas para ver si este comportamiento se podía trasladar al lactol de interés, sin embargo, nuevamente los resultados obtenidos no muestran una coherencia con lo esperado (entradas 19 a 21).

Cabe destacar que tanto en los experimentos que permitieron la obtención del producto deseado como en los que no, se testeó la reactividad del dimsil anión (y por lo tanto del iluro) frente a un aldehído comercial observando en todos los casos el producto de la reacción de Wittig correspondiente. Respalda la hipótesis de la baja reactividad del lactol de interés. También, al ser un compuesto mucho más complejo que el aldehído utilizado como modelo, puede que los cambios en la solución del dimsil sodio o del iluro inactiven de alguna manera al lactol objetivo ya sea por la presencia de un exceso de NaH o de productos de descomposición en la solución, pero que sin embargo no afecten la performance de la reacción frente al aldehído comercial.

Por lo tanto, como se puede observar a lo largo de la tabla, los resultados obtenidos fueron totalmente erráticos e irreproducibles. Por más que se estudiaron todas las variables posibles de la reacción, no se llegó a un protocolo reproducible a la hora de

Resultados y Discusión

obtener el compuesto deseado (**7**). La principal variante entre los distintos experimentos realizados fue el aspecto de la solución del dimsil sodio, en la cual generalmente se observaba mucha cantidad de NaH. En cuanto a la irreproducibilidad de la solución de dimsil sodio, se piensa que, al no poder controlar la temperatura interna de la reacción, ocurra un gran cambio de temperatura que no se está detectando y esto haga que la solución se descomponga rápidamente arrojando resultados erráticos en las distintas pruebas realizadas.

Se estudió también la selectividad de la olefinación por ^1H -RMN utilizando el producto de la reacción de Wittig antes de realizar la metilación (**14**) ya que en el espectro de dicho compuesto (a diferencia del espectro de **7**) se logran resolver las señales de los protones olefínicos correspondientes al producto minoritario. De esta manera, como se muestra en la figura 3.4, a partir de las integraciones, se puede sacar un porcentaje aproximado del isómero minoritario (*E*) obtenido respecto al deseado (*Z*), resultando en un 92 % del compuesto deseado.

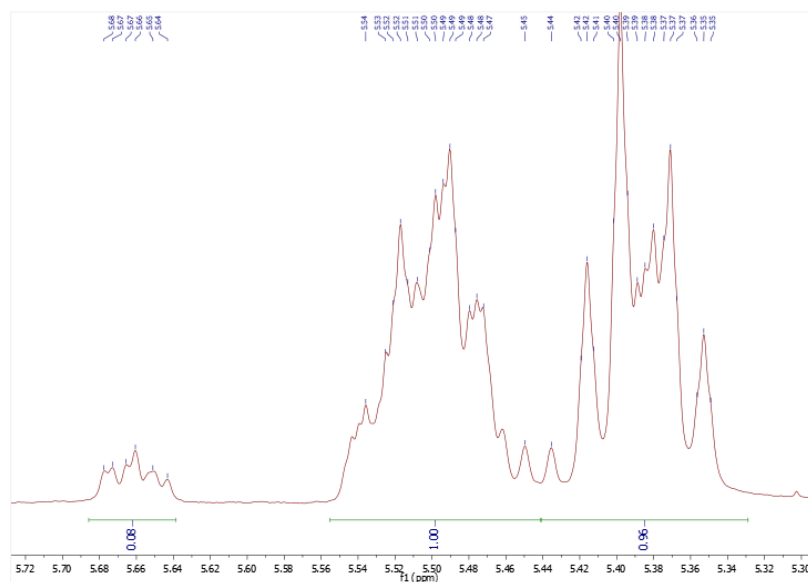


Figura 3.4- Ampliación del espectro de ^1H -RMN de **14** en la zona de los protones olefínicos.

III.6.3. Estudios de olefinación sobre otros lactoles

Aprovechando los distintos compuestos obtenidos durante la síntesis, se plantea como objetivo sintetizar otros lactoles derivados con el fin de estudiar el comportamiento de los mismos frente a las condiciones de olefinación (figura 3.5) respecto a los resultados obtenidos utilizando el lactol **6**.

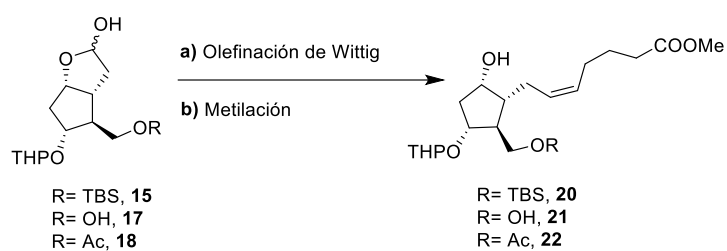


Figura 3.5- Estrategia propuesta para la olefinación de Wittig con otros lactoles

III.6.3.1. Síntesis de los lactoles **15**, **17** y **18**

Teniendo presente el objetivo mencionado anteriormente se sintetizaron otros tres lactoles distintos siguiendo el esquema mostrado en la figura 3.6.

Resultados y Discusión

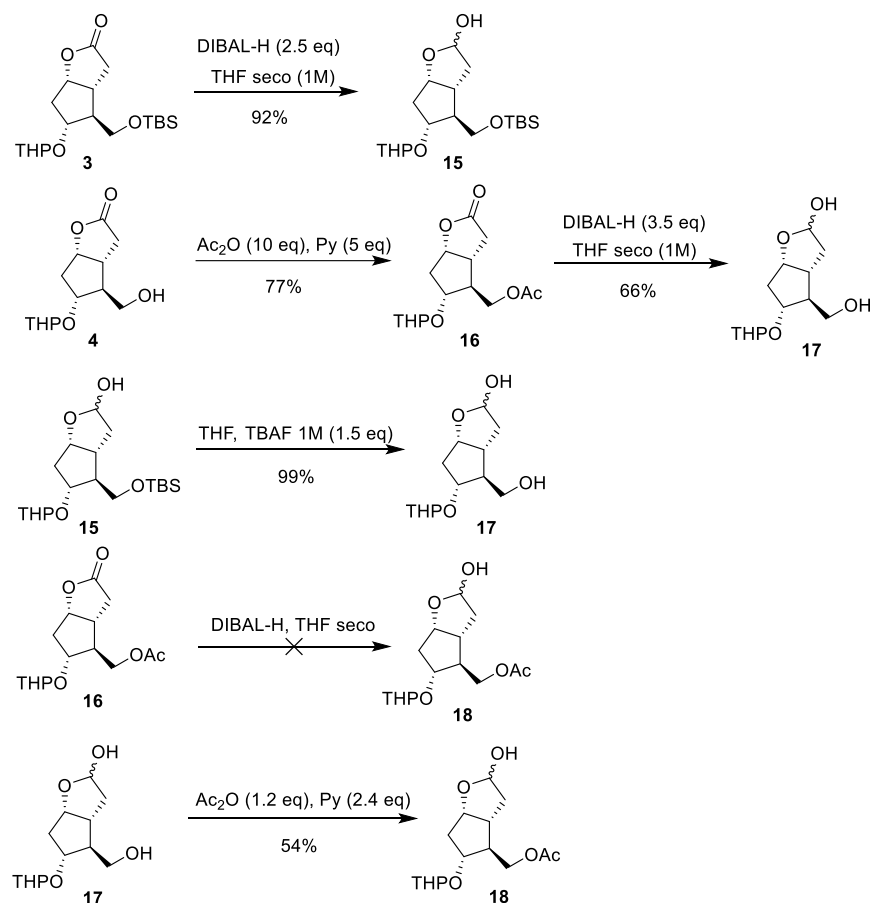


Figura 3.6- Síntesis de los lactoles **15**, **17** y **18**

En primer lugar, la síntesis del lactol **15** se realiza sin mayores dificultades a partir de la lactona **3**, realizando una reducción controlada utilizando DIBAL-H como agente reductor. En la optimización de esta reacción, se tomaron como punto de partida las condiciones optimizadas para la reducción de la lactona **5** (1.5 equivalentes de DIBAL-H), sin embargo, en este caso se necesitó 1 equivalente más para lograr los resultados buscados (Tabla 3.11). Vale la pena mencionar que al utilizar un mayor exceso de agente reductor (entrada 2) se comienzan a observar productos de sobre reducción lo que disminuye el rendimiento de la reacción y utilizando dos equivalentes (entrada 4) se observa por TLC, incluso luego de varias horas, material de partida sin reaccionar. Por otro lado, las condiciones óptimas para esta reacción (entrada 3) permiten utilizar el crudo de la reacción anterior sin cambios en los resultados obtenidos, así como el escalado de la misma.

Resultados y Discusión

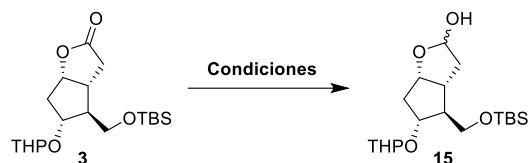


Tabla 3.11- Optimización de la reacción de reducción de la lactona **3**

#	Condiciones	[3] M	Tiempo	Rendimiento
1	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (1.5 eq), -78°C	1	3 h	60 %
2	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (3 eq), -78°C	1	30 min	80 %
3	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (2.5 eq), -78°C	1	30 min	92 %
4	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (2 eq), -78°C	1	3 h	75 %

En cuanto a la síntesis del lactol **17**, se ensayaron dos rutas alternativas (figura 3.3). La primera ruta implica la acetilación de la lactona **4** y luego la reducción con DIBAL-H para obtener el producto deseado. En primer lugar, el objetivo de esta ruta era obtener el lactol **18**, sin embargo, incluso utilizando 1 equivalente de agente reductor se obtuvo una mezcla con el lactol **17**, por lo tanto, se decidió utilizar un exceso de DIBAL-H para obtener como único producto el lactol **17** (tabla 3.12). Sin embargo, mas allá de que el perfil de la reacción observado por TCL muestra la conversión total del material de partida hacia el lactol **17** (entrada 4) casi sin presencia de productos de descomposición, dicho compuesto es difícil de recuperar luego del *work up*, lo cual puede explicar la diferencia entre el rendimiento obtenido y el perfil observado durante la reacción. La segunda ruta implica simplemente una reacción de desprotección del lactol **15** para dar el compuesto deseado con un excelente rendimiento. Teniendo en cuenta que ambas rutas parten en primera instancia del compuesto **3**, los rendimientos globales para la obtención de **17** a partir del mismo son de 50 y 89 % respectivamente, mostrando claramente la mayor eficiencia de la segunda ruta planteada.

Resultados y Discusión

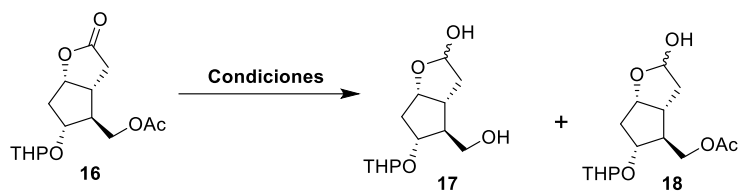
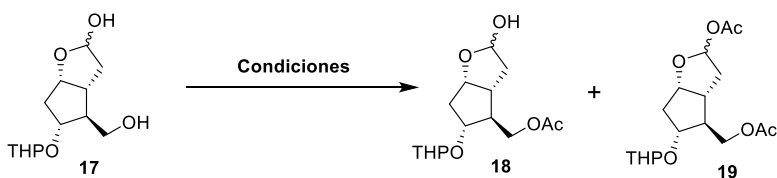


Tabla 3.12- Reducción de la lactona **16** utilizando DIBAL-H como agente reductor

#	Condiciones	[3] (M)	Tiempo	Rendimiento
1	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (1 eq), -78°C	1	20 min	50 % 17 + 40 % 18
2	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (3 eq), -78°C	1	1 h	60 % 17 + 20 % 18
3	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (4.5 eq), -78°C	1	1 h	60 % 17
4	THF seco, DIBAL-H 1M en THF (4 eq), -78°C	1	1 h	66% 17

En tercer lugar, debido a la imposibilidad de obtener el lactol **18** a partir de la reducción de la cetona **16**, como se explicó anteriormente y se muestra en la tabla 3.11, se procede al estudio de la acetilación del lactol **17** con el objetivo de obtener el compuesto mono acetilado **18** (tabla 3.13). Sin embargo, por más que se intentaron controlar los equivalentes de anhídrido acético utilizados con el objetivo de obtener como producto únicamente **18**, en todos los casos se obtiene una cantidad comparable del compuesto di acetilado **19**. Incluso utilizando 1.2 equivalente de anhídrido acético (entrada 3) se observa una gran cantidad del di acetilado, recuperando incluso materia de partida sin reaccionar. Cabe destacar que, al aumentar el tiempo de reacción, esta evoluciona muy lentamente hacia el compuesto di acetilado.



Resultados y Discusión

Tabla 3.13- Acetilación del lactol **17**

#	Condiciones	Tiempo	Rendimiento
1	Ac ₂ O (1.5 eq), Py (3 eq)	20 min	40 % 18 + 40 % 19
2	Ac ₂ O (2.2 eq), Py (3 eq)	1 h	40 % 18 + 50 % 19
3	Ac ₂ O (1.2 eq), Py (2.4 eq)	1 h	54 % 18 + 40 % 19

III.6.3.2. Olefinación de Wittig sobre los lactoles **15**, **17** y **18**

Una vez sintetizados los distintos lactoles, se procede a ensayar las condiciones de olefinación. Se toman como referencia las mejores condiciones obtenidas trabajando con el aldehído comercial, utilizando el dimsil sodio como base para la formación del iluro y con la sal de fosfonio **9** (figura 3.7).

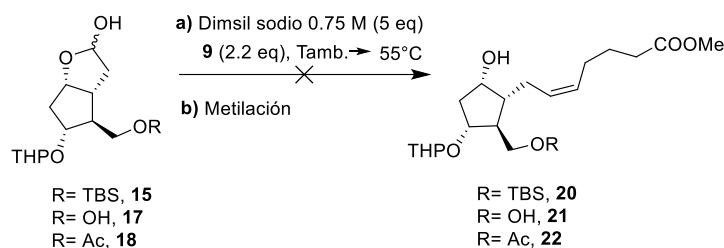


Figura 3.7- Reacción de Wittig sobre **15**, **17** y **18**.

La reacción de Wittig no dio los resultados deseado ya que para ninguno de los lactoles se pudo observar el producto de interés. El lactol **17** resulto bastante sensible a las condiciones de reacción, observándose productos de descomposición en las condiciones ensayadas al poco tiempo de iniciada la reacción. En cuanto al lactol **15**, no se observa ningún cambio en el perfil de la reacción, recuperando el material de partida incluso luego de varias horas. Por último, para el lactol **18**, en las condiciones dadas se recupera el compuesto desacetilado **17**, el cual se comienza a descomponer con el tiempo.

III.7. Rutas sintéticas alternativas exploradas

Teniendo en consideración la baja reactividad de los lactoles sintetizados, se propone como alternativa la posibilidad de generar los ditioacetales⁴²⁻⁴⁴ a partir de los mismos para

Resultados y Discusión

en segunda instancia poder trabajar con los aldehídos libres frente a la reacción de olefinación de Wittig (figura 3.8). Se muestra en la figura el esquema de síntesis a partir del lactol **6** ya que es el que tiene el grupo protector deseado en el compuesto final, sin embargo, dicho esquema es análogo para los lactoles **15** y **18**.

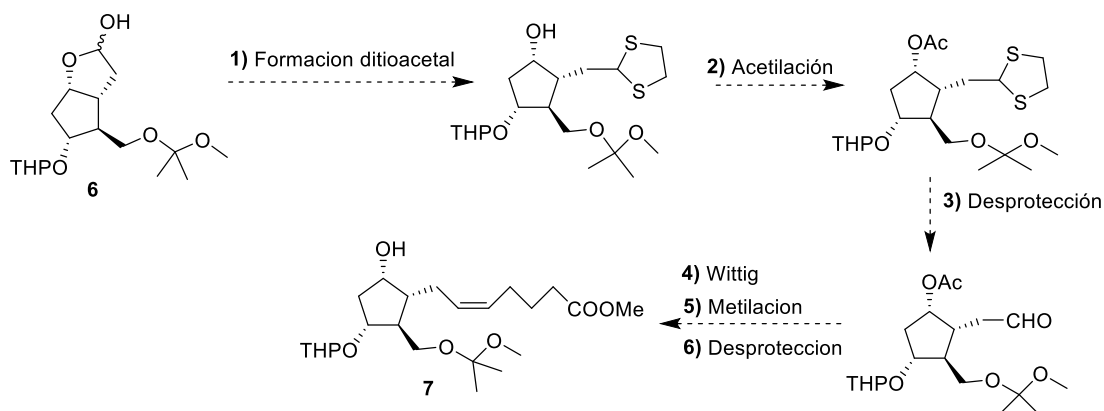


Figura 3.8- Estrategia de trabajo generando la formación del ditionoacetel de lactol de interés **6**

Los resultados obtenidos en la reacción de formación del ditionoacetel no resultaron en la obtención del producto deseado. En primer lugar, el grupo metoxi isopropilideno es removido en las condiciones acidas de reacción independientemente de los equivalentes de ácido utilizados. En segundo lugar, el ditionoacetel deseado no se forma utilizando pocos equivalentes del ácido de Lewis sino que requiere de un exceso y para este caso, también se observa la remoción del grupo tetrahidropirano, obteniendo el ditionoacetel **23**, cuya estructura no se logró identificar totalmente (entradas 1 y 5). También, utilizando otros ácidos como catalizadores se observa como producto mayoritario el ditionoacetel desprotegido, pero en menor rendimiento ya que se comienzan a visualizar productos de descomposición (entradas 2 a 4). Por otro lado, ajustando los equivalentes de $ZnCl_2$, con el objetivo de no generar la desprotección del otro hidroxilo, se obtienen los tioacetales **24** y **25**, por lo que hay que controlar los equivalentes minuciosamente para no obtener el compuesto totalmente desprotegido (entradas 6 a 8). Por último, también se debe tener cuidado con el tiempo de reacción (entrada 9), ya que para un número de equivalentes determinado, la reacción evoluciona hacia el tioacetel desprotegido **24** (tabla 3.14).

Resultados y Discusión

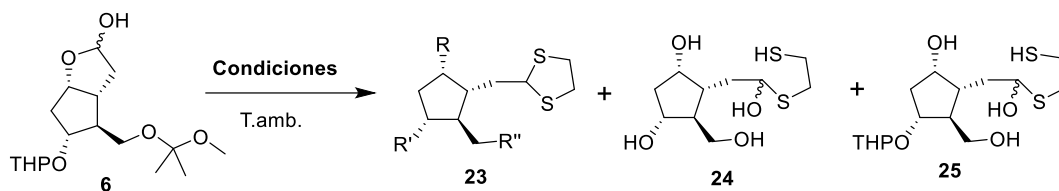


Tabla 3.14- Condiciones de apertura del lactol **6**

#	Condiciones	Tiempo	Rendimiento
1	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), ZnCl ₂ (4 eq)	2 h	60 % 23
2	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (4 eq), BF ₃ .OEt (cat)	1 h	20% 23
3	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), PPTS (cat)	1 h	30% 23
4	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), <i>p</i> -TsOH (cat)	1 h	20% 23
5	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), ZnCl ₂ (3 eq)	1 h	57 % 23
6	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), ZnCl ₂ (1 eq)	2 h	50 % 25 + 30% 24
7	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), ZnCl ₂ (1.5 eq)	2 h	54 % 25 +30% 24
8	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), ZnCl ₂ (2 eq)	1 h	40 % 24
9	CH ₂ Cl ₂ seco, 1,2-etanoditiol (3 eq), ZnCl ₂ (1.5 eq)	7 h	60 % 24

A pesar de no haber logrado obtener el ditionoacetato deseado, se sigue adelante con el compuesto **25**, sometiéndolo a condiciones de acetilación con el objetivo de obtener el compuesto totalmente protegido para poder seguir adelante con la ruta sintética planteada. El único producto obtenido al someter a **25** a las condiciones de acetilación resulta en el compuesto di acetilado **26** (figura 3.9), en lugar del compuesto deseado con los hidroxilos protegidos. Por lo tanto, dicho compuesto no resulta adecuado para proseguir con la estrategia planteada.

Resultados y Discusión

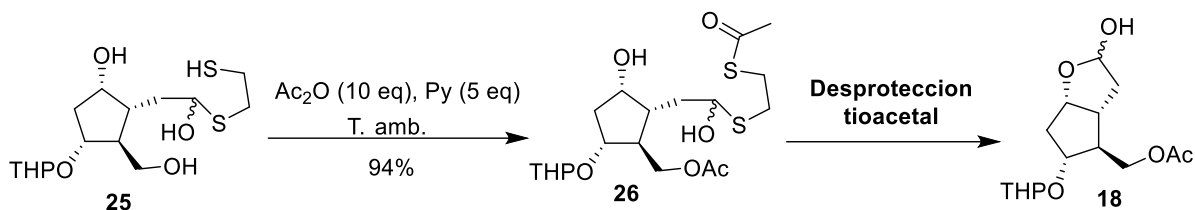


Figura 3.9- Acetilación del tioacetal **25**

Con el objetivo de verificar que durante la formación de **26** no se logra acetilar el otro hidroxilo deseado, se realizaron algunas pruebas de desprotección del tioacetal⁴⁵⁻⁴⁷, obteniendo como producto el lactol **18** y otros lactoles análogos que surgen de la desprotección del acetato en las condiciones de reacción (Figura 3.9). Este resultado indica claramente que el hidroxilo se encuentra desprotegido ya que de otra manera no se formaría el lactol al remover el tioacetal.

En relación a la estrategia propuesta, se probaron las condiciones de obtención del tioacetal **25** utilizando como material de partida los lactoles **15** y **18**.

En cuanto al lactol **15**, utilizando un exceso de ZnCl_2 se obtiene el ditioacetal **23** (de manera análoga a lo mostrado en la tabla 3.14) y utilizando 1 equivalente se obtiene nuevamente como producto mayoritario **23**, sin embargo, se logra aislar una pequeña cantidad del tioacetal **27** (figura 3.10). El bajo rendimiento de dicha reacción y la imposibilidad de ajustar los equivalentes para obtener el compuesto deseado con un mayor rendimiento llevan a la decisión de no continuar explorando dicha ruta sintética.

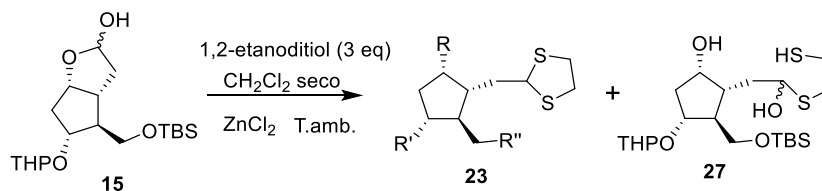


Figura 3.10- Formación de tioacetales a partir del lactol **15**

Por otro lado, al someter al lactol **18** a las condiciones de formación del ditioacetal deseado, se obtienen los siguientes resultados. Al tratarlo con un exceso de ZnCl_2 se obtiene observa el ditioacetal **23** junto con otros productos de descomposición. Por otro

Resultados y Discusión

lado, al utilizar 1 equivalente del ácido de Lewis, se obtiene una mezcla de los tioacetales **28** y **29** en un rendimiento menor al 40% (figura 3.11). Al igual que lo ocurrido con el lactol **15**, se decide no continuar explorando dicha alternativa.

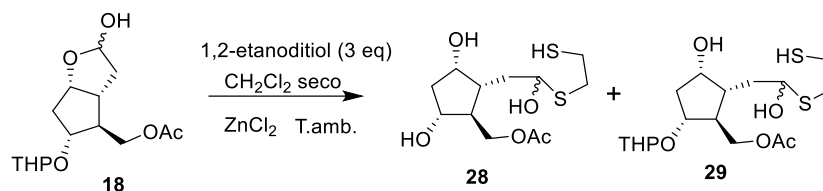


Figura 3.11- Formación de tioacetales a partir del lactol **18**

De esta manera se concluye el trabajo realizado, sintetizando los lactoles mostrados a lo largo del capítulo de manera exitosa, siendo el principal problema de este trabajo la performance de los mismos bajo las condiciones ensayadas de olefinación.

En cuanto al último objetivo planteado respecto al estudio de metodologías alternativas para la síntesis de la lactona de Corey, se decidió no abordar el mismo a lo largo del trabajo realizado en esta tesis.

III.8. Referencias

- (1) Harikrishna, M.; Mohan, H. R.; Dubey, P.; Shankar, M.; Subbaraju, G. V. *Synthetic communications* **2012**, *42*, 1288.
- (2) Loza, V. V.; Vostrikov, N. S.; Miftakhov, M. S. *Mendeleev Communications* **2012**, *22*, 125.
- (3) Vostrikov, N.; Lobko, I.; Ishimova, D.; Miftakhov, M. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2015**, *51*, 1.
- (4) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42*, 3772.
- (5) Dey, S.; Gadakh, S.; Sudalai, A. **2019**.
- (6) Fukuyama, Y.; Tori, M.; Wakamatsu, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3557.
- (7) KATAGIRI, N.; HANEDA, T.; WATANABE, N.; HAYASAKA, E.; KANEKO, C. *Chemical and pharmaceutical bulletin* **1988**, *36*, 3867.
- (8) Hayashi, M.; Arai, Y.; Wakatsuka, H.; Kawamura, M.; Konishi, Y.; Tsuda, T.; Matsumoto, K. *Journal of medicinal chemistry* **1980**, *23*, 525.
- (9) Henry-Riyad, H.; Tidwell, T. T. *Canadian journal of chemistry* **2003**, *81*, 697.
- (10) Hurem, D.; Dudding, T. *RSC Advances* **2014**, *4*, 15552.
- (11) Wu, D.-Y.; Li, F.-S.; Xia, J.-Y.; Mao, N.-W.; Yao, H.-L. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* **2007**, *63*, o4532.
- (12) Zhu, Z.; Luo, J.; Zhao, X. *Organic letters* **2017**, *19*, 4940.

Resultados y Discusión

- (13) Romanov, S. R.; Aksunova, A. f. F.; Islamov, D. R.; Dobrynin, A. B.; Krivolapov, D. B.; Kataeva, O. N.; Bakhtiyarova, Y. V.; Gnezdilov, O. I.; Galkina, I. V.; Galkin, V. I. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2016**, *191*, 1637.
- (14) Cvengros, J.; Toma, S.; Marque, S.; Loupy, A. *Canadian journal of chemistry* **2004**, *82*, 1365.
- (15) Brovetto, M.; Seoane, G. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 5776.
- (16) Feng, Z.; Hellberg, M. R.; Sharif, N. A.; McLaughlin, M. A.; Williams, G. W.; Scott, D.; Wallace, T. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2009**, *17*, 576.
- (17) Terinek, M.; Kozmík, V.; Paleček, J. *Collection of Czechoslovak chemical communications* **1997**, *62*, 1325.
- (18) Zhu, K.; Hu, S.; Liu, M.; Peng, H.; Chen, F. *Angew. Chem. Int. Ed* **2019**, *58*.
- (19) Vostrikov, N.; Lobko, I.; Miftakhov, M. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 5622.
- (20) Dolence, E. K.; Morita, H.; Watt, D. S.; Fitz, T. *Tetrahedron letters* **1987**, *28*, 43.
- (21) Westman, J. *Organic Letters* **2001**, *3*, 3745.
- (22) Castro, D.; Boiani, L.; Benitez, D.; Hernandez, P.; Merlino, A.; Gil, C.; Olea-Azar, C.; Gonzalez, M.; Cerecetto, H.; Porcal, W. *European journal of medicinal chemistry* **2009**, *44*, 5055.
- (23) Collins, P. W.; Djuric, S. W. *Chemical reviews* **1993**, *93*, 1533.
- (24) Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chemical reviews* **2007**, *107*, 3286.
- (25) Longworth, M.; Connor, M.; Banister, S. D.; Kassiou, M. *ACS Chemical Neuroscience* **2017**, *8*, 1673.
- (26) Fauq, A. H.; Kache, R.; Khan, M. A.; Vega, I. E. *Bioconjugate chemistry* **2006**, *17*, 248.
- (27) Corey, E.-J.; Chaykovsky, M. *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87*, 1345.
- (28) Kaiser, E. M.; Beard, R. D.; Hauser, C. R. *Journal of Organometallic Chemistry* **1973**, *59*, 53.
- (29) Parente, J. P.; Cardon, P.; Leroy, Y.; Montreuil, J.; Fournet, B.; Ricart, G. *Carbohydrate research* **1985**, *141*, 41.
- (30) Nanba, Y.; Shinohara, R.; Morita, M.; Kobayashi, Y. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2017**, *15*, 8614.
- (31) Greenwald, R.; Chaykovsky, M.; Corey, E. *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28*, 1128.
- (32) Corey, E.; Chaykovsky, M. *Journal of the American Chemical Society* **1962**, *84*, 866.
- (33) Chaykovsky, M.; Corey, E. *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28*, 254.
- (34) Ragno, D.; Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Giovannini, P. P.; Massi, A. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 1937.
- (35) Bortolini, O.; Fantin, G.; Ferretti, V.; Fogagnolo, M.; Giovannini, P. P.; Massi, A.; Pacifico, S.; Ragno, D. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 3244.
- (36) Mondal, M. *Synlett* **2005**, *2005*, 2697.
- (37) Sjöberg, K. *Tetrahedron Letters* **1966**, *7*, 6383.
- (38) Price, C. C.; Yukuta, T. *The Journal of Organic Chemistry* **1969**, *34*, 2503.
- (39) Bernini, R.; Davini, E.; Iavarone, C.; Trogolo, C. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 4600.
- (40) Grieco, P. A.; Pogonowski, C. S.; Burke, S. D.; Nishizawa, M.; Miyashita, M.; Masaki, Y.; Wang, C.; Majetich, G. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 4111.
- (41) Love, B. E.; Jones, E. G. *The Journal of organic chemistry* **1999**, *64*, 3755.

Resultados y Discusión

- (42) Hayashi, M.; Motosawa, K.; Satoh, A.; Shibuya, M.; Ogasawara, K.; Iwabuchi, Y. *Heterocycles* **2009**, *77*, 855.
- (43) Kuwahara, S.; Shibata, Y.; Hiramatsu, A. *Liebigs Annalen der Chemie* **1992**, *1992*, 993.
- (44) Paquette, L. A.; Bulman-Page, P. C.; Pansegrau, P. D.; Wiedeman, P. E. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 1450.
- (45) Wu, J.-Z.; Gao, J.; Ren, G.-B.; Zhen, Z.-B.; Zhang, Y.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 289.
- (46) Williams, D. R.; Jass, P. A.; Tse, H. A.; Gaston, R. D. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 4552.
- (47) Kwon, M. S.; Sim, S. H.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10179.

IV. Conclusiones y Perspectivas

IV.1. Conclusiones

En primer lugar, se lograron optimizar y escalar las primeras cinco reacciones de la ruta sintética planteada como objetivo en esta tesis, obteniendo resultados excelentes (figura 4.1). De esta manera se pudo obtener el lactol deseado (**6**) a partir de la (-)-lactona de Corey (**1**) en cinco pasos de reacción con un rendimiento global de 60 %, trabajando en una escala que permitió obtener 5 gramos de **6**.

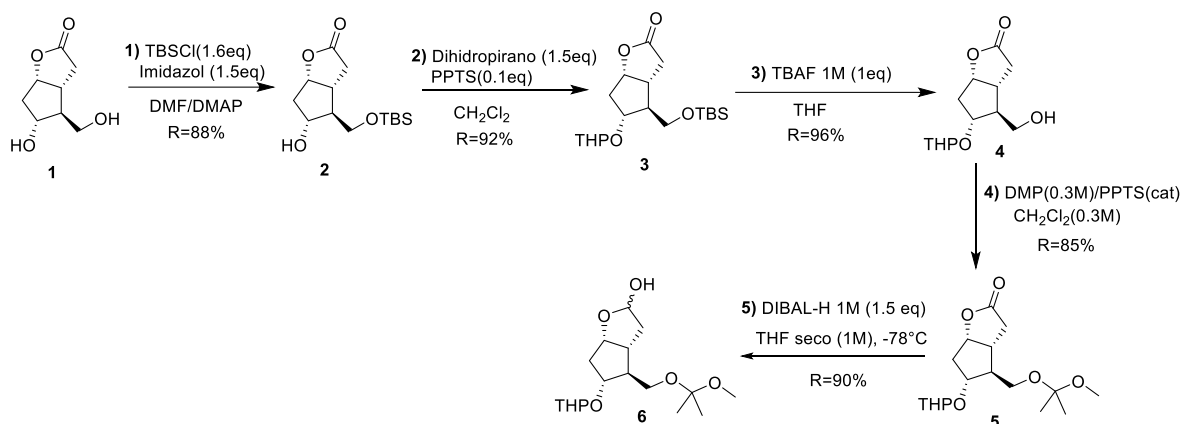


Figura 4.1- Síntesis del lactol **6** a partir de la (-)-lactona de Corey (**1**)

Se logró una optimización minuciosa del procedimiento de síntesis de la sal de fosfonio **9**, necesaria para introducir la cadena lateral en el compuesto de interés. En este punto, se logró obtener el compuesto deseado a través de una técnica sin disolvente, utilizando calentamiento convencional, y que en solamente 2 horas permite obtener el compuesto **9** con un 92% de rendimiento (figura 4.2a). Esta reacción se logró mejorar aún más utilizando microondas como fuente de calentamiento, logrando disminuir notablemente el tiempo de reacción (figura 4.2b). Ambos procedimientos resultan en una sustancial mejora de aquellas síntesis reportadas hasta el momento para este compuesto.

Conclusiones y Perspectivas

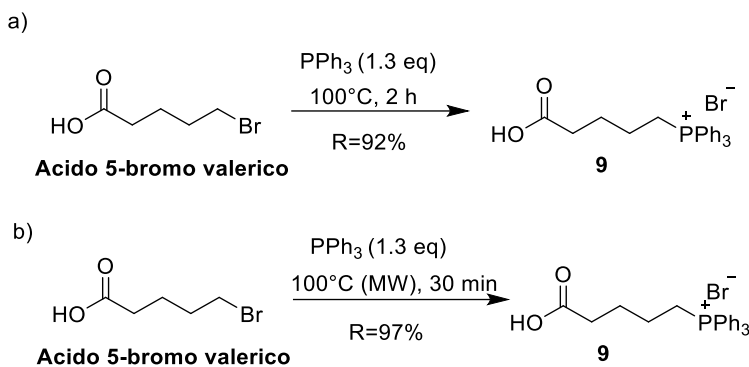


Figura 4.2- Síntesis de la sal de fosfonio **9**

Finalmente se logró, obtener el compuesto objetivo del trabajo el MEPF2-Methyl (compuesto **7**) a escala de miligramos, obteniendo el isómero Z deseado en un 92% aproximadamente, cumpliendo con los requisitos necesarios para el mismo. (figura 4.3). Sin embargo, los resultados obtenidos para dicha reacción no fueron reproducibles a escala de gramos, por lo que no se pudo obtener un protocolo de síntesis robusto que permitiera plantear el escalado de la misma.

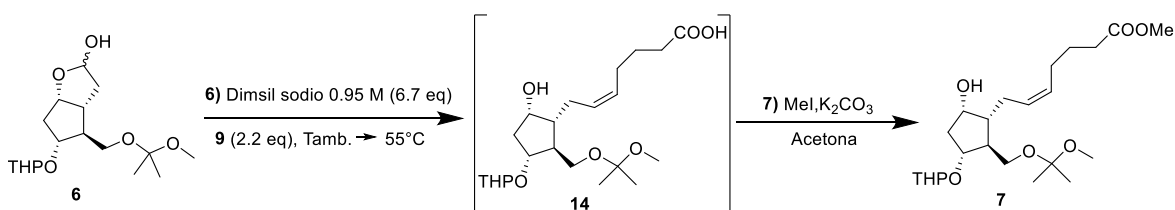


Figura 4.3- Olefinación de Wittig sobre el lactol **6**

También, se sintetizaron otros tres lactoles a partir de alguno de los compuestos obtenidos en la síntesis del lactol **6**, con el objetivo de evaluar la reactividad de los mismos frente a la reacción de olefinación. Dichos lactoles se obtuvieron a partir de la (-)-lactona de Corey (**1**) según se muestra en la figura 4.4. Sin embargo, con ninguno de los lactoles obtenidos se pudo obtener el producto deseado bajo las condiciones de olefinación ensayadas.

Conclusiones y Perspectivas

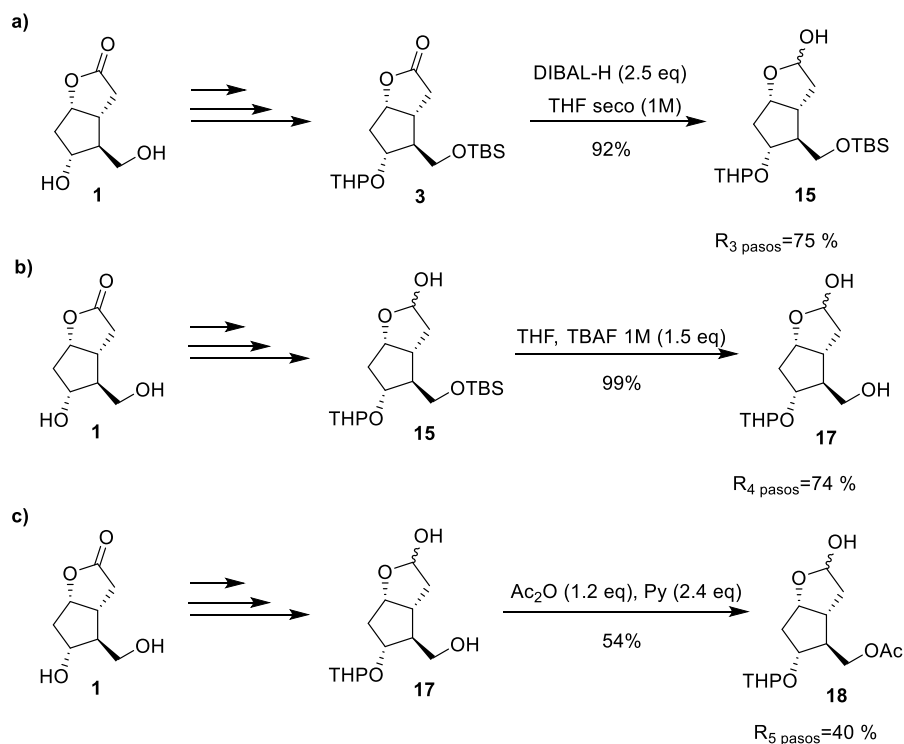


Figura 4.4- Síntesis de los lactoles **15**, **17** y **18**

Por último, respecto a la ruta explorada hacia la obtención de los ditioacetales de los lactoles de interés, con el fin de poder trabajar luego con el aldehído libre como sustrato para la reacción de Wittig, no fue posible obtener los productos de interés. Al trabajar con el lactol **6**, se pudo obtener el tioacetal **25** que al intentar acetilar totalmente no dio los resultados esperados por lo que no se pudo avanzar con dicha estrategia. En cuanto a los lactoles **15** y **18**, se obtuvieron los tioacetales correspondientes con rendimientos muy bajos, lo cual no permitió explorar dicha ruta sintética en profundidad (figura 4.5).

Conclusiones y Perspectivas

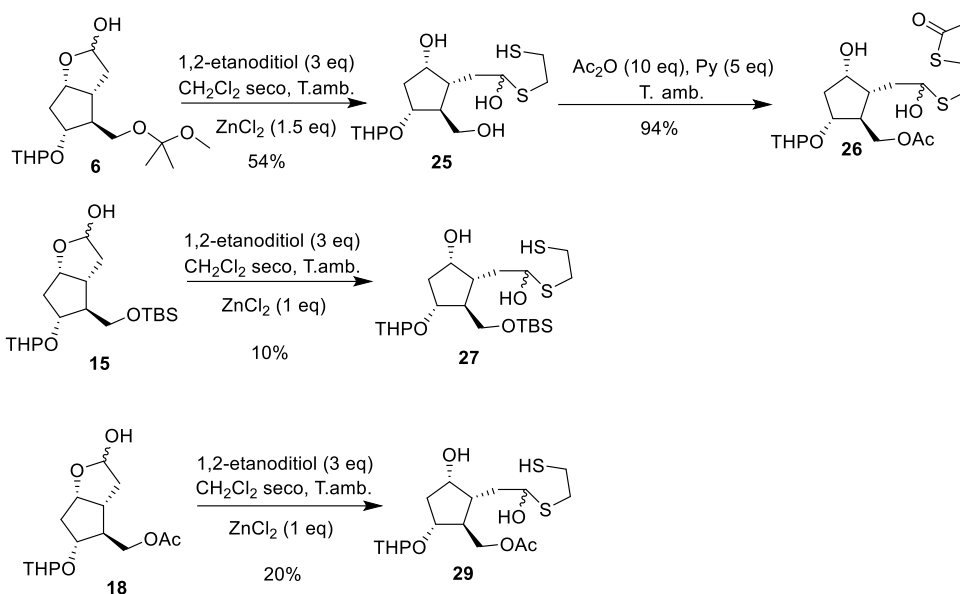


Figura 4.5- Tioacetales obtenidos a partir de los lactoles **6**, **15** y **18**.

IV.2. Perspectivas

El trabajo desarrollado hasta el momento nos permite avanzar hacia la síntesis del intermediario deseado MEPF2-Methyl, planteando un proceso que consiste en tres grandes bloques: obtención del lactol, preparación de la sal de fosfonio y reacción final de acoplamiento.

El trabajo desarrollado durante el primer bloque, la preparación del lactol **6** a escala de gramos, nos permite seguir avanzando en esta línea de trabajo en las etapas posteriores hacia el escalado final a nivel de producción. En este sentido será necesario estudiar la posibilidad de disminuir el número de etapas de purificación, así como también trabajar en la optimización de las cantidades de reactivo utilizadas.

Los datos obtenidos hasta el momento nos permiten por un lado conocer el comportamiento de los compuestos intermedios y finales con miras al escalado final, así como también realizar un estudio económico y de posibles proveedores de alguno de ellos que nos permita disminuir alguno de los pasos.

Conclusiones y Perspectivas

Con respecto a la sal de fosfonio, se logró un excelente procedimiento, que nos permitirá su producción y almacenamiento (incluso en etapas paralelas de producción) para disponer de él en el acoplamiento final. Solo resta un estudio económico y de proveedores para estudiar su adquisición o su síntesis en el proceso.

Con respecto a la reacción final, será necesario seguir trabajando para lograr condiciones de reacción escalables en el proceso. En función de los resultados alcanzados hasta el momento, se profundizará en la ruta del dimsil anión, procurando lograr racionalizar los resultados obtenidos y optimizar la reacción de olefinación. Por otro lado, también se estudiará la existencia en el mercado mundial de proveedores de este producto con los cuales se pueda alcanzar un acuerdo comercial para el suministro de dicho reactivo (estudiando sus costos por supuesto), como una alternativa para eliminar una variable en el proceso de optimización de la reacción.

En último lugar, como parte del trabajo futuro se plantea abordar el desafío de explorar distintas metodologías sintéticas para obtener la lactona de Corey, con el objetivo de evaluar los costos económicos en cuanto a la importación de la misma.

V. Parte Experimental

Parte Experimental

V.1. Materiales y métodos

Los reactivos utilizados tienen procedencia comercial (Aldrich, Fluka, Across, Baker y Chem-Impex). La (-)-lactona de Corey, enantioméricamente pura (99.76%), fue adquirida en Henan Tianfu Chemical Co. Ltda.

Todos los disolventes utilizados fueron destilados previo a su uso. El tetrahidrofurano, dietiléter y tolueno anhidros fueron destilados sobre sodio en presencia de benzofenona. El diclorometano anhidro fue destilado sobre pentóxido de fósforo. Otros disolventes anhidros fueron secados y purificados según bibliografía^{1,2}.

Todas las reacciones que requerían de condiciones anhidras se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón utilizando las técnicas estándar de eliminación de aire y humedad.

El avance de las reacciones se examinó por cromatografía en capa fina analítica (TLC), utilizando como fase estacionaria Sílica-gel 60, Merck o Fluka, con indicador fluorescente (254nm) en placas comerciales de 0.20 mm de espesor (Kieselgel HF254). Algunos de los métodos de revelado empleados fueron: i) exposición a la luz ultravioleta (254nm); ii) exposición a vapores de yodo; iii) asperjado y posterior calentamiento de la placa con reveladores como anisaldehído, permanganato de potasio y vainillina.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria Sílica Gel para cromatografía “flash” (Merck, grado 60, 230-400 mesh; Fluka, grado 60, 220-240 mesh).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de H^1 y C^{13} de los compuestos se realizaron en un equipo Bruker Avance DPX-400 (a 400 y 100 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos de H^1 (δ) se expresaron en ppm utilizando tetrametilsilano como referencia interna (0.00 ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz. Los desplazamientos químicos de C^{13} (δ) se expresaron en ppm y son referidos a la línea central del triplete correspondiente al $CDCl_3$ (77.00 ppm).

Parte Experimental

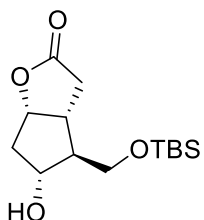
Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un equipo Perkin-Elmer 1310 y en un espectrofotómetro Shimadzu FT-IR 8101A, en film sobre pastillas de clouro de sodio comerciales con el disolvente indicado. Las frecuencias de absorción se indicaron en cm^{-1} .

Los espectros de masa (EM) se realizaron en un espectrómetro de masas Shimadzu GC-MS QP 1100 EX y en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5980II acoplado a un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5971. La ionización de las muestras se realizó por impacto electrónico (70eV).

Los puntos de fusión se determinaron con un equipo de punto de fusión capilar Gallenkamp y los valores no fueron corregidos.

Las medidas de rotación óptica se realizaron en un polarímetro digital Jasco modelo P-2000, utilizando celdas de 1 o 2 mL según el caso correspondiente. La concentración es expresada en g/100 mL.

V.2. Procedimientos de síntesis y caracterización de los compuestos



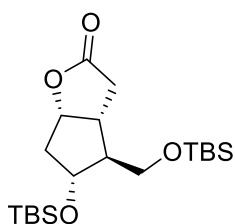
(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-((*tert*-Butil dimetilsililoxy) metil)-5-hidroxihexahidro-2Hciclopentan[b]furan-2-ona (2)

A una solución de **1** (3 g, 0.017 mol) en DMF (11 mL) a temperatura ambiente se le agrega imidazol (1.8 g, 0.026 mol) y DMAP. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se agita durante 15 minutos, luego se le agrega una solución de TBSCl (4.2 g, 0.028 mol) en DMF (7 mL) y se deja al sistema alcanzar la temperatura ambiente lentamente. Una vez verificada la conversión completa de la reacción por TLC (aproximadamente 4 horas) se le agrega H₂O y AcOEt y se agita la mezcla durante 10 minutos. Se separan las fases, la fase acuosa se extrae con AcOEt dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, solución

Parte Experimental

saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. El crudo obtenido es purificado por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **2** como un sólido, P.F. (61-65°C), (4.3 g, 88%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.91 (td, J=6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J=10.1, 6.1 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=18.0, 9.9 Hz, 1H), 2.59 (ddt, J=9.7, 7.3, 2.4 Hz, 1H), 2.51 (dd, J=18.0, 9.6 Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 176.9, 83.7, 75.8, 64.1, 55.2, 40.9, 39.8, 35.3, 25.9, 18.2, -5.5. **IR (NaCl, cm⁻¹):** 3479, 2954, 2928, 2890, 2852, 1732, 1412, 1360, 1258, 1090, 885, 775. **MS: m/z (%)** = 229 (7), 211 (6), 183 (7), 167 (11), 137 (45), 109 (14), 105 (9), 95 (7), 93 (7), 91 (11), 81 (27), 77 (9), 75 (100), 73 (16), 67 (9). **[α]²⁵_D** -12.4 (c 0.8, CH₂Cl₂). **Análisis elemental:** 58.04 % C (calc 58.70, |δ|=0.66), 9.13 %H (calc 9.15, |δ|=0.02).



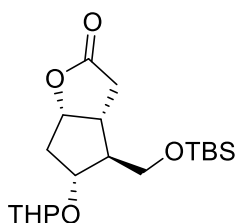
(3aR, 4S, 5R, 6aS)-5-(*tert*-butil dimetilsililoxi)-4-[(*tert*-butil dimetilsililoxi) metil]hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (8)

Este compuesto es obtenido como subproducto de la reacción de sililación reportada anteriormente, en un 8 % aproximadamente. P.F. (100-104°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.87 (td, J=7.1, 2.2 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.51 (dd, J=10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J=10.3, 5.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=17.7, 10.6 Hz, 1H), 2.62 (ddt, J=9.9, 7.4, 5.3 Hz, 1H), 2.47 (dd, J=17.7, 2.7 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 0.83 (s, 18H), 0.01 (s, 12H). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 177.4, 84.1, 74.6, 62.4, 56.8, 41.1, 39.1, 35.6, 26.1, 18.2, -5.1. **IR (NaCl, cm⁻¹):** 2929, 2885, 2854, 1755, 1412, 1359, 1251, 1122, 885, 775, 667. **MS: m/z (%)** = 343 (33), 313 (2), 299 (2), 281 (1), 251 (3), 235

Parte Experimental

(4), 211 (36), 193 (47), 167 (16), 147 (76), 137 (26), 115 (18), 109 (7), 93 (16), 91 (26), 89 (33), 75 (59), 73 (100), 59 (12), 45 (4) $[\alpha]^{25}_D$ -27.3 (c 0.7, CH₂Cl₂).

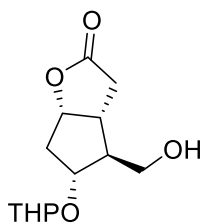


(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-[(*tert*-Butil dimetilsililoxi) metil]-5[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi] hexahidro-2H-ciclopentan[b]furan-2-ona (**3**)

A una solución de **2** (4.3 g, 0.015 mol) en CH₂Cl₂ (52 mL) previamente tratado con Na₂SO₄, se le agrega 3,4-dihidro-2H-pirano (2.1 mL) gota a gota, PPTS³ (0.4 g, 0.002 mol) y se deja agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (verificado por TLC, aproximadamente 3 horas) la mezcla se lava con H₂O y la fase orgánica resultante se extrae con CH₂Cl₂ dos veces. Por último, las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. El crudo obtenido es purificado por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **3** como un sólido, P.F. (85-90°C), (5.1 g, 92%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.94 (m, 1H), 4.65 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.82-3.57 (m, 4H), 2.78-2.33 (m, 3H), 2.03 (m, 3H), 1.73-1.48 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.9, 98.5, 84.5, 79.8, 63.5, 62.2, 55.0, 39.8, 36.8, 35.7, 30.7, 25.8, 25.4, 19.4, 18.2, -5.5. IR (NaCl, cm⁻¹): 2953, 2930, 2883, 2854, 1774, 1471, 1389, 1256, 1176, 1119, 1026, 837, 777. MS: m/z (%) = 285 (1), 269 (1), 229 (3), 159 (20), 137 (8), 115 (3), 103 (3), 89 (8), 85 (100), 75 (20), 73 (14), 67 (10), 57 (7), 43 (6). $[\alpha]^{25}_D$ -22.5 (c 0.3, CH₂Cl₂). Análisis elemental: 61.76 % C (calc 61.58 %, $|\delta|$ =0.18), 9.44 %H (calc 9.25 %, $|\delta|$ =0.19)

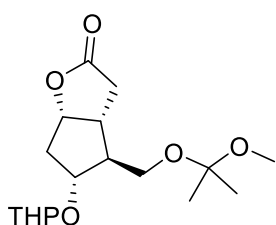
Parte Experimental



(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-(hidroxi metil)-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi] hexahidro-2H-ciclopentan[b]furan-2-ona (4)

Una solución de **3** (9.8 g, 0.026 mol) en THF (38 mL) se enfría a 0°C y sobre esta se le agrega gota a gota una solución 1M de TBAF en THF (26 mL). La mezcla de reacción se deja agitar durante 10 minutos y luego se deja llegar a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (aproximadamente 1 hora), se evapora el THF a presión reducida, se retoma el crudo en CH₂Cl₂ y se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **4** como un aceite (6.4 g, 96%).

¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm) = 4.94 (tdd, J= 6.6, 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.68 (dt, J= 7.6, 3.3 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.74-1.44 (m, 6H). ¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm) = 176.5, 97.8, 84.1, 79.8, 62.2, 61.6, 55.6, 39.2, 36.2, 35.3, 30.7, 25.4, 19.1. IR (NaCl, cm⁻¹): 3437, 2943, 2873, 1759, 1653, 1354, 1199, 1182, 1134, 1076, 1024, 869, 812. MS: m/z (%) = 238 (3), 201 (1), 172 (6), 155 (5), 137 (32), 125 (3), 109 (8), 101 (7), 95 (7), 91 (9), 85 (100), 81 (10), 79 (7). [α]²⁵_D -37.9 (c 0.1, CH₂Cl₂). Análisis elemental: 58.43 % C (calc 60.92 %, |δ|=2.49), 7.99 %H (calc 7.87 %, |δ|=0.12)

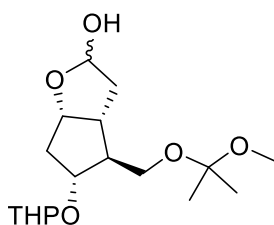


(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-[(2-metoxipropan-2-il)oxi] metil]-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi] hexahidro-2H-ciclopentan[b]furan-2-ona (5)

Parte Experimental

Una solución de **4** (6 g, 0.023 mol) en CH₂Cl₂ (78 mL) y DMP (78 mL) se enfría a 0°C y una vez alcanzada la temperatura se le agrega el PPTS (0.4 g, 0.002 mol). Se deja agitando la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y luego se deja llegar a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (aproximadamente 4 horas) se agrega NEt₃ (3 mL) y se evapora la mezcla de reacción a presión reducida. El crudo se retoma en CH₂Cl₂ y se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **5** como un aceite (6.5 g, 85%).

¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 4.91 (ddt, J=9.6, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.65-1.30 (m, 6H), 1.22 (s, 6H). ¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 176.9, 99.9, 96.8, 84.2, 79.2, 61.9, 61.1, 52.5, 48.4, 40.5, 36.4, 35.8, 30.8, 25.5, 24.6, 19.4. IR (NaCl, cm⁻¹): 3536, 2944, 2872, 1764, 1647, 1440, 1354, 1199, 1157, 1116, 956, 880. MS: m/z (%) = 238 (3), 201 (1), 172 (6), 155 (5), 137 (32), 119 (1), 109 (8), 101 (7), 95 (7), 91 (9), 85 (100), 81 (10), 79 (8). [α]_D²⁵ -41.2 (c 0.2, CH₂Cl₂). Análisis elemental: 58.43 % C (calc 62.18 %, |δ|=3.75), 7.96 %H (calc 8.59 %, |δ|=0.63)



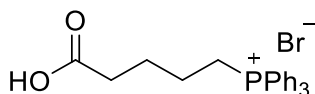
(3*aR*, 4*S*, 5*R*, 6*aS*)-4-(((2-metoxipropan-2-il) oxi) metil)-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi] hexahidro-2H-ciclopentan[b]furan-2-ol (**6**)

Una solución de **5** (5 g, 0.015 mol) en THF seco (15 mL) bajo atmosfera de argón se enfría a -78 °C, luego se le adiciona una solución de DIBAL-H 1M en THF (23 mL) gota a gota y se deja agitando a -78 °C hasta verificar una conversión completa de la reacción por TLC. Una vez finalizada la reacción, se agrega MeOH y se deja alcanzar la temperatura ambiente. Luego se trasvasa la mezcla de reacción a un matraz, se le agrega H₂O y se deja agitando

Parte Experimental

hasta que el gel presente en la solución se vuelva un sólido cristalino. Por último, se filtra la mezcla a vacío y el sólido se lava repetidamente con porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **6** como un aceite (4.5 g, 90%).

¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 6.01-5.86 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.95-1.43 (m, 9H), 1.25 (s, 6H). **¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm)** = 99.6, 97.8, 96.08, 81.4, 79.7, 61.7, 60.8, 51.8, 48.2, 43.4, 42.8, 37.4, 31.1, 25.5, 24.6, 19.8. **IR (NaCl, cm⁻¹):** 3417, 2943, 1635, 1442, 1367, 1211, 1151, 1120, 912, 844. **MS: m/z (%)** = 257 (1), 239 (1), 213 (2), 197 (1), 171 (1), 155 (2), 139 (7), 121 (4), 109 (2), 101 (3), 85 (69), 73 (100), 67 (11), 57 (8), 43 (13). **[α]²⁵_D** -15.9 (c 0.4, CH₂Cl₂). **Análisis elemental:** 60.30 % C (calc 61.80 %, |δ|=1.50), 8.85 %H (calc 9.15 %, |δ|=0.30)

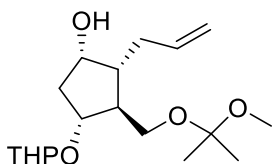


Bromuro de (4-carboxibutil) trifenil fosfonio (**9**)

Se colocan en un balón de reacción una mezcla de trifenil fosfina (5.6 g, 0.021 mol) y ácido 5-bromo valérico (3 g, 0.016 mol) y se calienta en un baño de aceite a 100°C teniendo especial cuidado de que la agitación no se detenga. Una vez transcurrido el tiempo estipulado para el que solidifica completamente la reacción (2-3 horas), se lleva a temperatura ambiente y el crudo de reacción sólido se lava con hexanos y éter etílico para obtener el compuesto de interés. El compuesto de interés se filtra a vacío, se lava con hexanos, éter y se seca a vacío a 60°C hasta peso constante. De esta manera se obtiene la sal de fosfonio **9** como un sólido con pureza espectroscópica por RMN (6.4 g, 90%). P.F. (207-209°C)

Parte Experimental

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.8 (m, 15H), 3.60 (m, 2H), 2.73 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 174.5, 135.2, 135.1, 133.6, 133.3, 130.6, 130.3, 118.3, 117.4, 40.3, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 33.2, 25.5, 25.3, 22.6, 22.1, 21.7, 21.5. $^{31}\text{P-RMN}$ (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 24.6 IR (NaCl, cm^{-1}): 3419, 2088, 1643, 1438, 1112. MS: m/z (%) = 341(1), 327 (2), 281 (3), 263 (19), 262 (100), 261 (20), 207 (5), 183 (79), 152 (16), 108 (51), 51 (8).



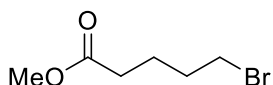
(1S, 2R, 3S, 4R)-2-allyl-3-(((2-metoxipropan-2-il) oxi) metil)-4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi] ciclopentan-1-ol (**11**)

A una suspensión de bromuro de metil trifenilfosfonio (324 mg, 0.909 mmol) en THF seco (1.5 mL) a temperatura ambiente, se le agrega gota a gota una solución de NaHMDS 2M en THF (1.4 mL, 2.73 mmol). Se agita la solución del iluro durante 1 hora a temperatura ambiente e inmediatamente se agrega una solución del lactol **6** (50 mg, 0.152 mmol) en THF seco (0.5 mL). Luego, se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y en segunda instancia se calienta a reflujo. Una vez observado por TLC que la reacción no muestra ningún cambio en el perfil, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se le agrega H_2O y K_2CO_3 . Luego, se le agrega una mezcla de AE:Et₂O (1:1) y la fase acuosa se extrae dos veces más. Por último, las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **11** como un aceite (13 mg, 20%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.81 (m, 1H), 4.98 (dt, $J= 10.1, 1.9$ Hz, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 3.13 (s, 3H),

Parte Experimental

2.38 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 6H), 1.25 (m, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 137.7, 115.3, 99.8, 96.5, 80.4, 75.1, 62.4, 61.1, 50.7, 48.6, 47.4, 39.9, 33.9, 30.9, 25.4, 24.4, 19.3. IR (NaCl, cm^{-1}): 3469, 2939, 1633, 1438, 1379, 1211, 1134, 1078, 972. MS: m/z (%) = 255 (1), 211 (1), 171 (1), 153 (1), 137 (3), 119 (3), 101 (5), 85 (67), 73 (100), 67 (13), 57 (7), 43 (12). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +45.1$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

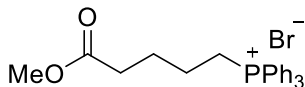


5-bromo pentanoato de metilo (12)

A una solución del ácido 5-bromo valérico (1 g, 0.0055 mol) en MeOH (70 mL) en un baño a 0°C, se le agrega gota a gota H_2SO_4 concentrado (0.3 mL). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo, se evapora el metanol a presión reducida y el crudo de reacción se toma en CH_2Cl_2 . Este se lava con una solución saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa resultante es extraída con CH_2Cl_2 tres veces. Por último, las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **12** como un aceite (740 mg, 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.54 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 173.2, 51.4, 32.9, 32.8, 31.9, 23.4. IR (NaCl, cm^{-1}): 2951, 1732, 1435, 1257, 1205. MS: m/z (%) = 195 (1), 165 (12), 163 (12), 137 (10), 135 (11), 115 (65), 87 (90), 83 (41), 73 (40), 59 (38), 55 (100), 41 (13).

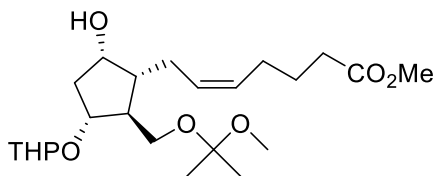
Parte Experimental



Bromuro de (5-metoxi-5-oxopentil) trifenil fosfonio (**13**)

Una solución de **12** (700 mg, 3.59 mmol) en MeCN (18 mL), en presencia de PPh₃ (1.9 g, 7.18 mmol) es calentada a reflujo durante 16 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se evapora el MeCN a presión reducida y el sólido obtenido es secado en estufa a vacío a 60°C hasta peso constante. El sólido obtenido se lava con hexanos y éter etílico, se filtra a vacío y se vuelve a secar a vacío hasta peso constante. De esta manera se obtiene la sal de fosfonio **13** impurificada con PPh₃ (960 mg, 60%). P.F. (174-179 °C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.65 (m, 15H), 3.73 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.29 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.64 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 173.5, 137.2, 135.1, 133.6, 130.5, 128.5, 118.6, 117.8, 51.6, 33.1, 25.3, 22.8, 21.9. IR (NaCl, cm⁻¹): 3064, 1634, 1435, 1112, 1053, 740, 692. MS: m/z (%) = 264 (2), 263 (20), 262 (100), 185 (7), 184 (20), 183 (75), 152 (14), 108 (50), 107 (20), 51 (6).



(Z)-7-((1R, 2S, 3R, 5S)-5-hidroxi-2-(((2-metoxipropan-2-il) oxi) metil)-3-((tetrahydro-2H-piran-2-il) oxi) ciclopentil} hept-5-enoato de metilo (**7**)

A una solución de bromuro de (4-carboxibutil) trifenil fosfonio (597 mg, 1.351 mmol) en DMSO seco (1.3 mL) bajo atmósfera de argón, se le agrega una solución de metilsulfínil carbanión de sodio en DMSO seco* (4.3 mL) gota a gota de manera de mantener la temperatura entre 20 y 25 °C. Una vez obtenida la solución roja característica correspondiente al iluro, se agrega sobre esta una solución de **6** (200 mg, 0.606 mmol) en DMSO seco (0.8 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1 hora y

Parte Experimental

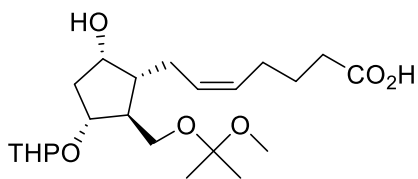
luego a 55°C hasta observar por TLC la desaparición del material de partida. Luego se vuelca la mezcla de reacción sobre agua fría conteniendo K_2CO_3 y se extrae con $Et_2O:AcOEt$ (1:1) tres veces. A la fase acuosa se le agrega Et_2O , hielo y se acidifica hasta pH 5 mediante el agregado de ácido oxálico. La fase etérea se separa y la fase acuosa se extrae con Et_2O . Por último, las fases etéreas combinadas se lavan con agua, solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 , se filtra, se agrega K_2CO_3 (250 mg, 1.8 mmol) y se evapora a presión reducida.

La mitad del crudo obtenido es retomado en acetona (2 mL), se le agrega MeI^4 (0.2 mL) y la mezcla se refluja durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se evapora a presión reducida el disolvente y el exceso de MeI y se le agrega una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla es extraída con Et_2O dos veces y las fases etéreas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **7** como un aceite (70 mg, 54%).

*Preparada a partir de 5 mL de DMSO seco y 508 mg de NaH 60%

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.50 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.73 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.11 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 1.70 (m, 3H), 1.54 (m, 5H), 1.32 (s, 6H). **^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** = 174.1, 129.5, 129.2, 99.7, 96.9, 80.9, 74.9, 62.7, 61.8, 51.4, 50.7, 48.6, 47.9, 40.9, 33.5, 31.2, 27.2, 26.6, 25.4, 24.9, 24.4, 19.7. **IR (NaCl, cm^{-1}):** 3525, 2943, 1740, 1437, 1379, 1211, 1153, 1076, 858. **MS: m/z (%)** = 355 (1), 312 (1), 281 (1), 272 (2), 253 (2), 236 (3), 219 (2), 206 (2), 180 (1), 159 (2), 143 (3), 131 (2), 121 (2), 109 (2), 85 (76), 73 (100), 67 (12), 43 (10). **$[\alpha]^{25}_D$** +39.3 (c 0.2, CH_2Cl_2). **Análisis elemental:** 62.98 % C (calc 64.46 %, $|\delta|$ =1.48), 9.51 %H (calc 9.41 %, $|\delta|$ =0.10)

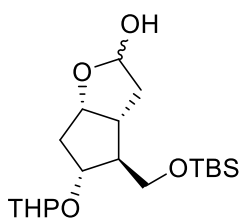
Parte Experimental



Acido (Z)-7-((1R, 2S, 3R, 5S)-5-hidroxi-2-(((2-metoxipropan-2-il) oxil) metil]-3-[[tetrahidro-2H-piran-2-il) oxil] ciclopentil] hept-5-enoico (14)

Este compuesto es aislado de la reacción de Wittig utilizando el lactol **6**, realizando una purificación por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) de la otra mitad el crudo que no es sometida a la reacción de metilación. De esta manera se obtiene **14** como un aceite (77 mg, 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.49 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.63-1.47 (m, 5H), 1.33 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 178.1, 132.1, 129.1, 100.1, 96.9, 80.7, 75.0, 62.7, 61.8, 50.7, 48.5, 47.9, 40.8, 33.4, 31.2, 27.1, 26.5, 25.4, 24.7, 24.4, 19.7. IR (NaCl, cm^{-1}): 3408, 2941, 1712, 1438, 1354, 1120, 1022, 902, 866, 752. MS: m/z (%) = 355 (1), 341 (1), 281 (3), 278 (39), 277 (100), 207 (5), 201 (13), 199 (24), 183 (15), 152 (14), 77 (22), 73 (5), 51 (13). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +38.1$ (c 0.1, CH_2Cl_2).



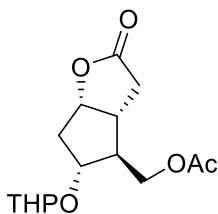
(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-((tert-butildimetil sililoxil) metil]-5-[[tetrahidro-2H-piran-2-il) oxil] hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol (15)

Una solución de **3** (2.5 g, 0.007 mol) en THF seco (6.7 mL) bajo atmosfera de argón se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, luego se le adiciona una solución de DIBAL-H 1M en THF (16.9 mL) gota a

Parte Experimental

gota y se deja agitando a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta verificar una conversión completa de la reacción por TLC. Una vez finalizada la reacción, se agrega MeOH y se deja alcanzar la temperatura ambiente. Luego se trasvasa la mezcla de reacción a un matraz, se le agrega H_2O y se deja agitando hasta que el gel presente en la solución se vuelva un sólido cristalino. Por último, se filtra la mezcla a vacío y el sólido se lava repetidamente con porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **15** como un aceite (2.3 g, 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 5.82 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 99.2, 95.9, 80.6, 76.9, 62.7, 61.6, 53.8, 42.7, 41.9, 37.4, 31.0, 26.1, 25.5, 19.6, 18.3, -5.1. IR (NaCl, cm^{-1}): 3412, 2987, 2935, 1471, 1354, 1219, 939, 867, 667. MS: m/z (%) = 287 (1), 281 (1), 269 (1), 251 (1), 213 (6), 207 (2), 195 (2), 169 (2), 159 (16), 139 (4), 121 (7), 109 (6), 85 (100), 75 (21), 73(15), 67 (12), 57 (9), 43 (8). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -13.4$ (c 0.3, CH_2Cl_2).



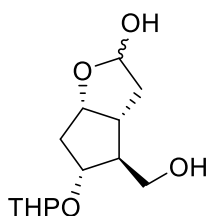
(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-[(acetoxi) metil]-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxil] hexahidro-2H-ciclopentan[b]furan-2-ona (**16**)

A una solución de **4** (1 g, 0.004 mol) en piridina (3.2 mL) se le agrega gota a gota anhídrido acético (1.9 mL) a 0°C . Una vez finalizado el agregado, se agita a temperatura ambiente hasta observar por TLC la desaparición del material de partida (1 hora aproximadamente). Luego se le agrega a la mezcla de reacción H_2O y AcOEt y se separan las fases. La fase

Parte Experimental

orgánica se lava con HCl 1%, solución saturada de NaHCO₃, H₂O y solución saturada de NaCl. Por último, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **16** como un aceite (710 mg, 77%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.99 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.54 (m, 4H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.6, 170.8, 97.5, 83.6, 79.7, 64.1, 62.2, 51.5, 40.2, 39.4, 36.3, 35.4, 30.5, 25.3, 20.8, 19.1. IR (NaCl, cm⁻¹): 2935, 2872, 1766, 1735, 1365, 1236, 1132, 1078, 914, 813. MS: m/z (%) = 280 (1), 214 (2), 197 (27), 137 (34), 119 (2), 109 (8), 101 (4), 95 (6), 91 (11), 85 (100), 81 (6), 79 (5), 67 (16), 57 (10), 43 (39). [α]²⁵_D -41.4 (c 0.2, CH₂Cl₂).



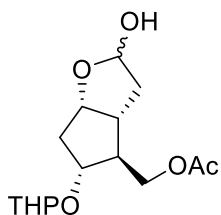
(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-(hidroximetil)-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi] hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol (**17**)

Una solución de **15** (800 mg, 2.14 mmol) en THF (3 mL) se enfría a 0°C y sobre esta se le agrega gota a gota una solución 1M de TBAF en THF (3.1 mL). La mezcla de reacción se deja agitar durante 10 minutos y luego se deja llegar a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (aproximadamente 9 horas), se evapora el THF a presión reducida, se retoma el crudo en CH₂Cl₂ y se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **17** como un aceite (550 mg, 99%).

¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 5.84 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1.44 (m, 5H). ¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ

Parte Experimental

(ppm) = 99.2, 96.1, 80.3, 77.4, 61.9, 61.1, 54.1, 42.8, 42.1, 37.2, 31.0, 25.3, 19.6. IR (NaCl, cm^{-1}): 3567, 3055, 2941, 1651, 1442, 1323, 1261, 1182, 1070, 977, 867, 810. MS: m/z (%) = 173 (1), 157 (4), 139 (14), 121 (9), 105 (5), 93 (12), 85 (100), 79 (14), 67 (24), 57 (15), 55 (12). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -20.7$ (c 0.2, CH_2Cl_2).



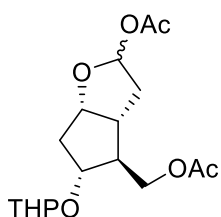
(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-[(acetoxi) metil]-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxil] hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol (**18**)

A una solución de **17** (550 mg, 2.13 mmol) en piridina (0.4 mL) se le agrega gota a gota anhídrido acético (0.2 mL) a 0°C. Una vez finalizado el agregado, se agita a temperatura ambiente hasta observar por TLC la desaparición del material de partida (1 hora aproximadamente). Luego se le agrega a la mezcla de reacción H_2O y AcOEt y se separan las fases. La fase orgánica se lava con HCl 1%, solución saturada de NaHCO_3 , H_2O y solución saturada de NaCl. Luego, las fases acuosas se extraen sucesivamente con AcOEt tres veces y, por último, las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **18** como un aceite (340 mg, 54%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 5.91 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 2H), 3.86-3.63 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (m, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.46 (m, 5H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 171.3, 99.1, 96.1, 81.3, 79.5, 77.4, 64.7, 61.8, 50.4, 42.8, 42.2, 37.2, 30.9, 25.5, 21.1, 19.6. IR (NaCl, cm^{-1}): 3427, 2943, 2872, 1732, 1442, 1361, 1242, 1130, 1022, 812, 734. MS: m/z (%) =

Parte Experimental

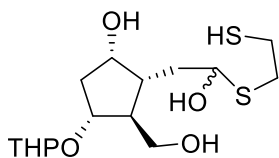
215 (1), 199 (11), 181 (4), 139 (8), 121 (18), 109 (3), 95 (6), 93 (14), 85 (100), 79 (12), 67 (18), 57 (12), 55 (9). $[\alpha]^{25}_D$ -20.6 (c 0.2, CH₂Cl₂).



(3aR, 4S, 5R, 6aS)-2-acetoxi-4-[(acetoxi) metil]-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi] hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano (19)

Este compuesto se obtiene como subproducto en la reacción de acetilación de **17**, aproximadamente en un 40%.

¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 6.21 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.42 (m, 5H). ¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 170.8, 170.1, 99.6, 96.1, 81.9, 77.8, 64.6, 61.2, 50.6, 42.1, 38.7, 36.7, 30.9, 25.4, 21.6, 21.1, 19.6, 19.4. IR (NaCl, cm⁻¹): 2943, 1732, 1440, 1375, 1236, 1222, 1031, 972, 914, 867. MS: m/z (%) = 254 (1), 182 (7), 139 (3), 122 (28), 109 (3), 104 (5), 101 (7), 94 (25), 93 (25), 91 (14), 85 (100), 78 (23), 67 (22), 57 (18), 43 (47). $[\alpha]^{25}_D$ -68.1 (c 0.2, CH₂Cl₂).

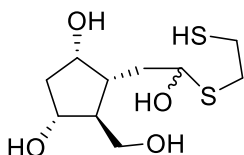


(1S, 2R, 3S, 4R)-2-[2-hidroxi-2-((2-mercaptoetil) tio) etil]-3-(hidroximetil)-4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi] ciclopentan-1-ol (25)

Parte Experimental

A una solución de **6** (220 mg, 0.67 mmol) en CH₂Cl₂ seco (22 mL), se le agrega 1,2-etanoditiol (0.17 mL) y ZnCl₂ (136 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en presencia de tamices moleculares hasta observar por TLC la desaparición del material de partida. Una vez finalizada la reacción se le agrega H₂O y AcOEt y la mezcla se filtra utilizando celite, lavando con varias porciones de AcOEt. Por último, se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **25** como un aceite (126 mg, 54%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.54 (m, 1H), 4.71-4.51 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.30 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.55 (m, 6H), 1.25(s, 1H). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 99.4, 85.4, 82.1, 80.2, 64.2, 62.8, 52.6, 42.3, 39.1, 37.1, 35.5, 30.1, 25.3, 25.1, 20.5. **IR (NaCl, cm⁻¹):** 3446, 2914, 1772, 1722, 1440, 1352, 1136, 1037. **MS: m/z (%)** = 241 (3), 223 (1), 157 (23), 139 (5), 121 (4), 105 (2), 93 (7), 85 (100), 79 (6), 67 (9), 57 (6), 43 (7). **[α]²⁵_D** -96.2 (c 0.2, CH₂Cl₂).



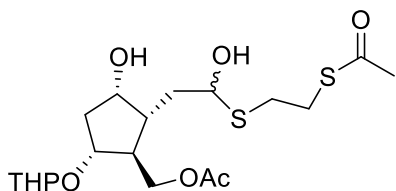
(1R, 3S, 4R, 5S)-4-[2-hidroxi-2-((2-mercaptoetil) tio) etil]-5-(hidroximetil) ciclopentano-1,3-diol (24)

El tioacetal **24** se obtiene como subproducto en la formación del tioacetal **25**, en un 30 % de rendimiento aproximadamente.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.57 (dd, J=7.0, 3.8 Hz, 1H), 4.63 (dt, J=6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.83 (m, 5H), 2.29 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 1.67 (m, 5H), 1.25 (s, 1H). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 85.8, 81.7, 77.7, 64.8, 55.7, 43.3, 39.7, 39.6, 35.4, 25.2. **IR (NaCl, cm⁻¹):** 3396, 2927, 1749, 1436, 1261, 1083, 1026. **MS: m/z (%)** = 157 (100), 139 (18), 121 (29), 109 (16), 103 (10), 95 (22), 93

Parte Experimental

(84), 91 (32), 81 (23), 79 (32), 77 (12), 67 (18), 61 (13), 55 (21), 43 (12). $[\alpha]^{25}_D$ -141.5 (c 0.1, CH₂Cl₂).

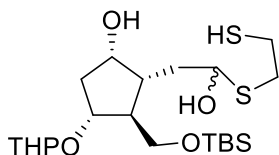


(1S, 2R, 3S, 4R)-3-acetoxi-2-[(2-(tioacetil) etil) tio-2-hidroxi-etil]-4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi] ciclopentan-1-ol (**26**)

A una solución de **25** (65 mg, 0.19 mmol) en piridina (0.15 mL), se le agrega anhídrido acético (0.1 mL) a 0°C. Una vez finalizado el agregado, se agita a temperatura ambiente hasta observar por TLC la desaparición del material de partida (2 horas aproximadamente). Luego se le agrega a la mezcla de reacción H₂O y AcOEt y se separan las fases. La fase orgánica se lava con HCl 1%, solución saturada de NaHCO₃, H₂O y solución saturada de NaCl. Por último, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **26** como un aceite (74 mg, 94%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.57 (dt, J=7.5, 4.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 195.4, 171.1, 97.7, 85.5, 81.1, 80.8, 64.5, 62.2, 50.1, 43.5, 39.1, 36.6, 31.1, 30.6, 29.7, 25.4, 20.9, 19.4, 19.1. IR (NaCl, cm⁻¹): 2941, 1739, 1693, 1440, 1354, 1240, 1134, 1078, 1024. MS: m/z (%) = 283 (5), 265 (2), 199 (16), 181 (4), 139 (2), 121 (10), 105 (2), 103 (3), 95 (2), 93 (8), 91 (4), 85 (100), 79 (6), 67 (10), 57 (6), 43 (27). $[\alpha]^{25}_D$ -161.1 (c 0.2, CH₂Cl₂).

Parte Experimental

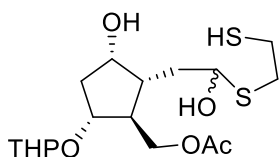


(1R, 3S, 4R, 5S)-2-[2-hidroxi-2-((2-mercaptoetil) tio) etil]-3-[(*tert*-butildimetil sililoxi) metil] 4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi] ciclopentan-1-ol (**27**)

A una solución de **15** (100 mg, 0.269 mmol) en CH₂Cl₂ seco (9 mL), se le agrega 1,2-etanoditiol (0.07 mL) y ZnCl₂ (37 mg, 0.269 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en presencia de tamices moleculares hasta observar por TLC la desaparición del material de partida. Una vez finalizada la reacción se le agrega H₂O y AcOEt y la mezcla se filtra utilizando celite, lavando con varias porciones de AcOEt. Por último, se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **27** como un aceite (12 mg, 10%).

¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 5.45 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.54 (dt, J=18.2, 3.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.77 (m, 5H), 2.23 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.47 (m, 5H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H). **¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm)** = 97.5, 84.8, 81.8, 81.2, 63.8, 62.4, 53.2, 43.4, 43.1, 35.9, 31.4, 30.9, 26.3, 21.5, 18.3, -5.1. **IR (NaCl, cm⁻¹)**: 3441, 2937, 2854, 1440, 1257, 1078, 1035, 837. **MS: m/z (%)** = 197 (5), 167 (3), 159 (19), 141 (6), 137 (2), 131 (3), 121 (6), 105 (6), 103 (5), 101 (3), 93 (5), 91 (5), 85 (100), 79 (5), 75 (23), 73 (12), 67 (16), 57 (12), 43 (11). **[α]_D²⁵** -29.1 (c 0.1, CH₂Cl₂).

Parte Experimental

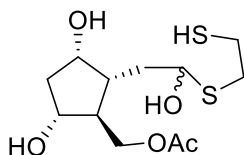


(1R, 3S, 4R, 5S)-2-[2-hidroxi-2-((2-mercaptoetil) tio) etil]-3-[acetoxi] metil] 4- [[tetrahidro-2H-piran-2-il] oxi] ciclopentan-1-ol (**29**)

A una solución de **18** (70 mg, 0.233 mmol) en CH₂Cl₂ seco (7.8 mL), se le agrega 1,2-etanoditiol (0.06 mL) y ZnCl₂ (32 mg, 0.233 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en presencia de tamices moleculares hasta observar por TLC la desaparición del material de partida. Una vez finalizada la reacción se le agrega H₂O y AcOEt y la mezcla se filtra utilizando celite, lavando con varias porciones de AcOEt. Por último, se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica flash, hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto **29** como un aceite (9 mg, 20%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.53 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.53 (m, 4H). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 171.1, 97.6, 85.6, 80.9, 77.3, 64.5, 62.2, 50.2, 43.5, 39.1, 36.3, 35.3, 30.7, 25.3, 20.9, 19.4, 19.1. **IR (NaCl, cm⁻¹):** 3466, 2970, 1741, 1440, 1363, 1201, 1134, 1035, 974. **MS: m/z (%)** = 182 (6), 139 (3), 122 (27), 121 (11), 109 (3), 103 (5), 94 (27), 93 (27), 91 (16), 85 (100), 81(13), 78 (23), 67 (25), 57 (20), 55 (10), 43 (58), 41 (18). **[α]²⁵_D** -87.3 (c 0.2, CH₂Cl₂).

Parte Experimental



(1R, 3S, 4R, 5S)-4-[2-hidroxi-2-((2-mercaptoetil) tio) etil]-5-[acetoxi (metil) ciclopentano-1,3-diol (28)

El tioacetal **28** es obtenido como un producto no deseado en la reacción de formación del tioacetal **29**, con un rendimiento aproximado del 20%.

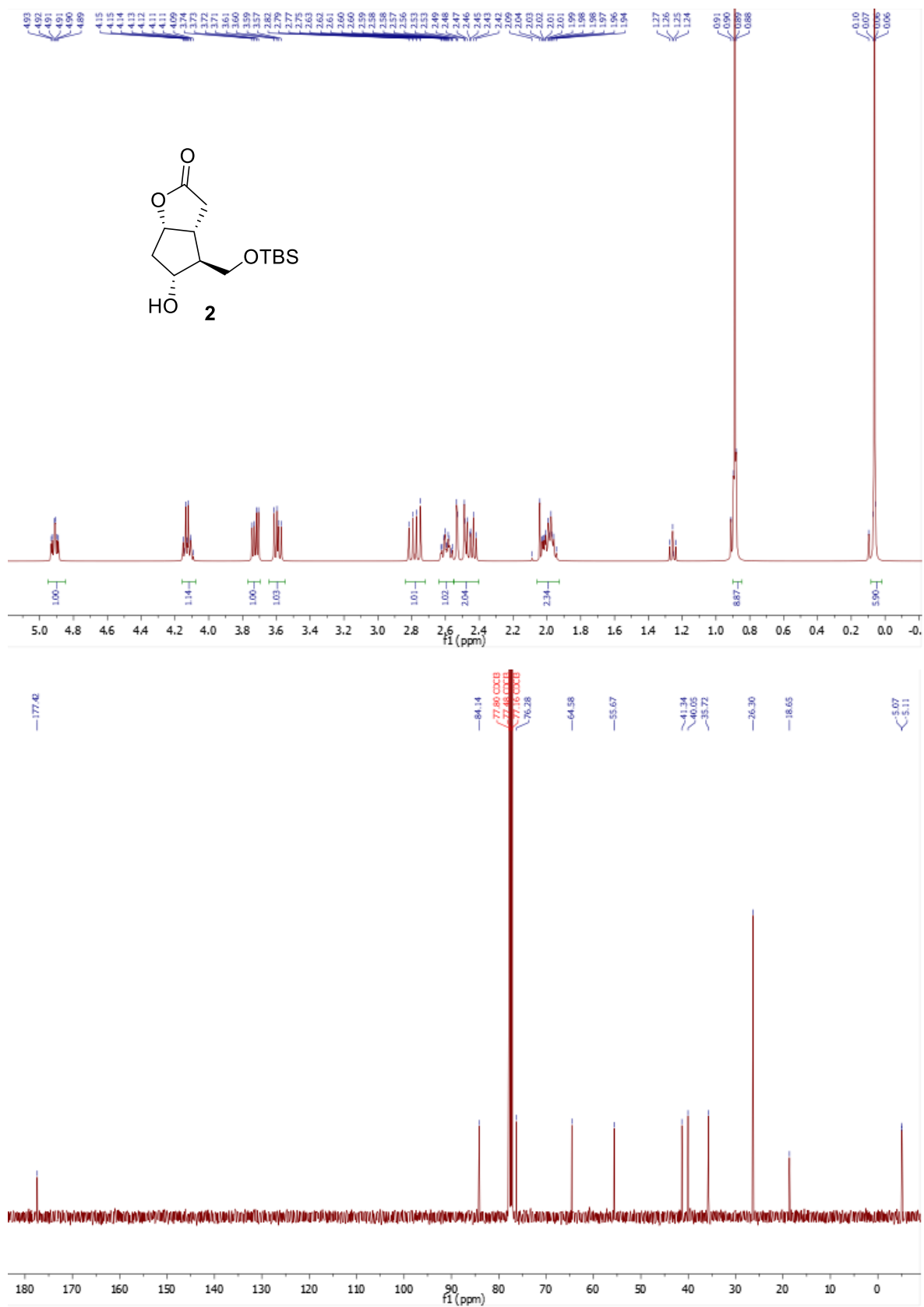
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.58 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 2.86 (m, 5H), 2.41 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.92 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.7, 85.5, 81.9, 75.9, 64.7, 53.4, 43.9, 39.6, 39.4, 35.4, 25.2, 20.9. IR (NaCl, cm^{-1}): 3445, 2939, 1735, 1448, 1245, 1069, 925. MS: m/z (%) = 199 (62), 181 (28), 139 (15), 121 (100), 109 (11), 103 (18), 97 (6), 95(18), 93 (95), 91 (33), 81 (22), 79 (43), 77 (16), 67 921), 61 (20), 55 (21), 47 (5), 43 (86), 41 (14). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -81.2$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

V.3. Referencias

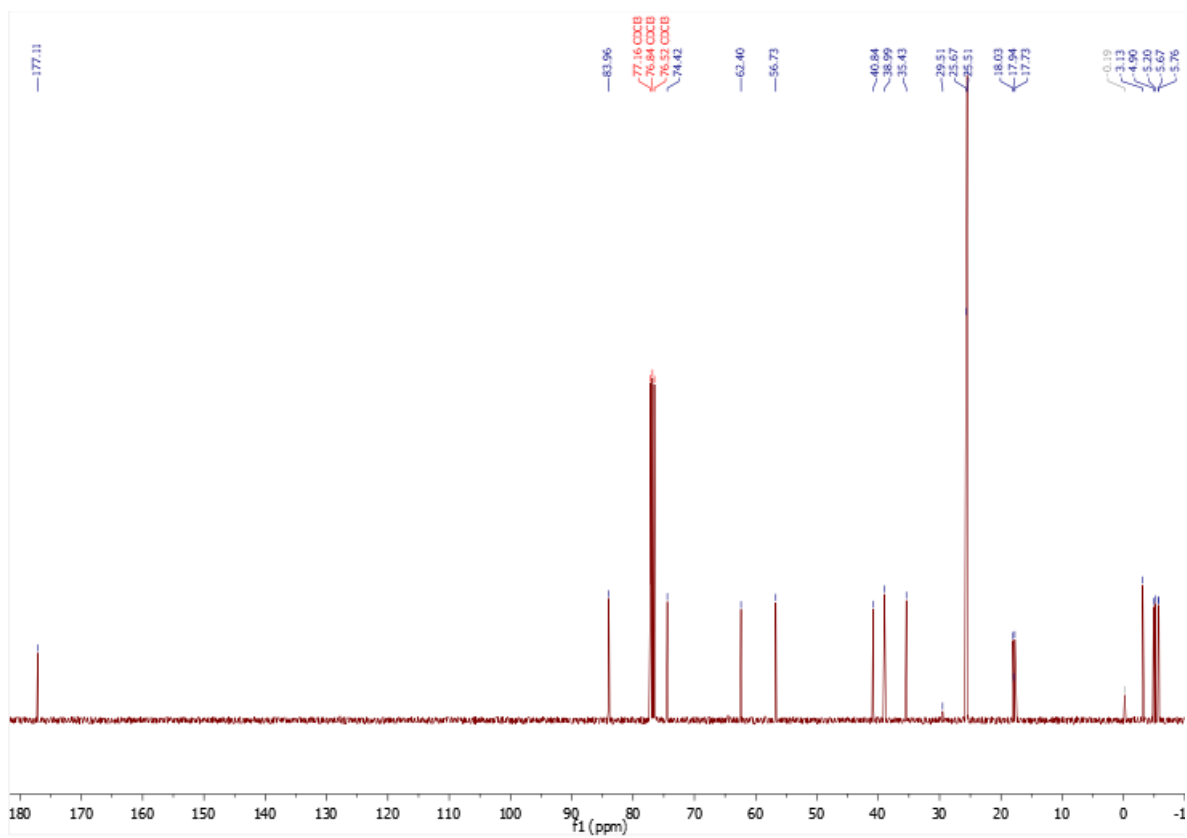
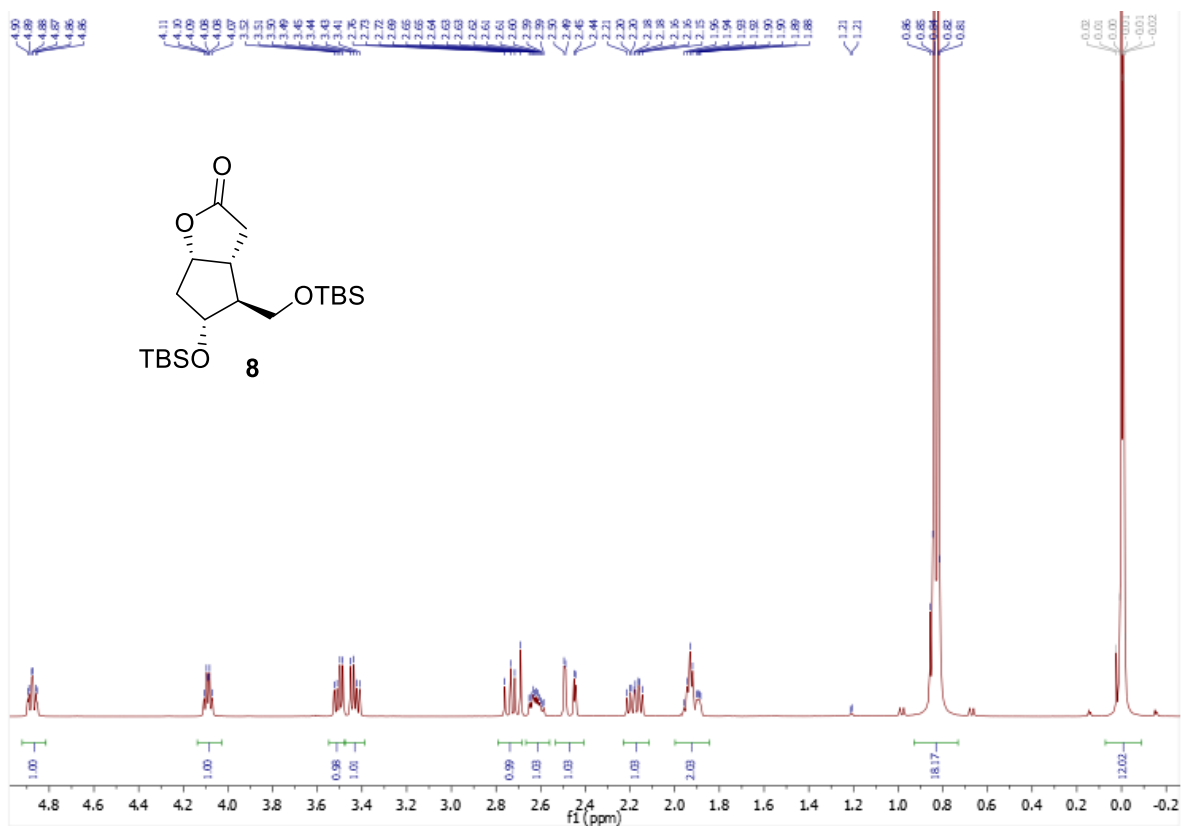
- (1) Armarego, W. L. *Purification of laboratory chemicals*; Butterworth-Heinemann, 2017.
- (2) Williams, D. B. G.; Lawton, M. *The Journal of organic chemistry* **2010**, 75, 8351.
- (3) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, 42, 3772.
- (4) King, H. S.; Hartman, W. *Organic Syntheses* **1933**, 60.

VI. Espectros Seleccionados

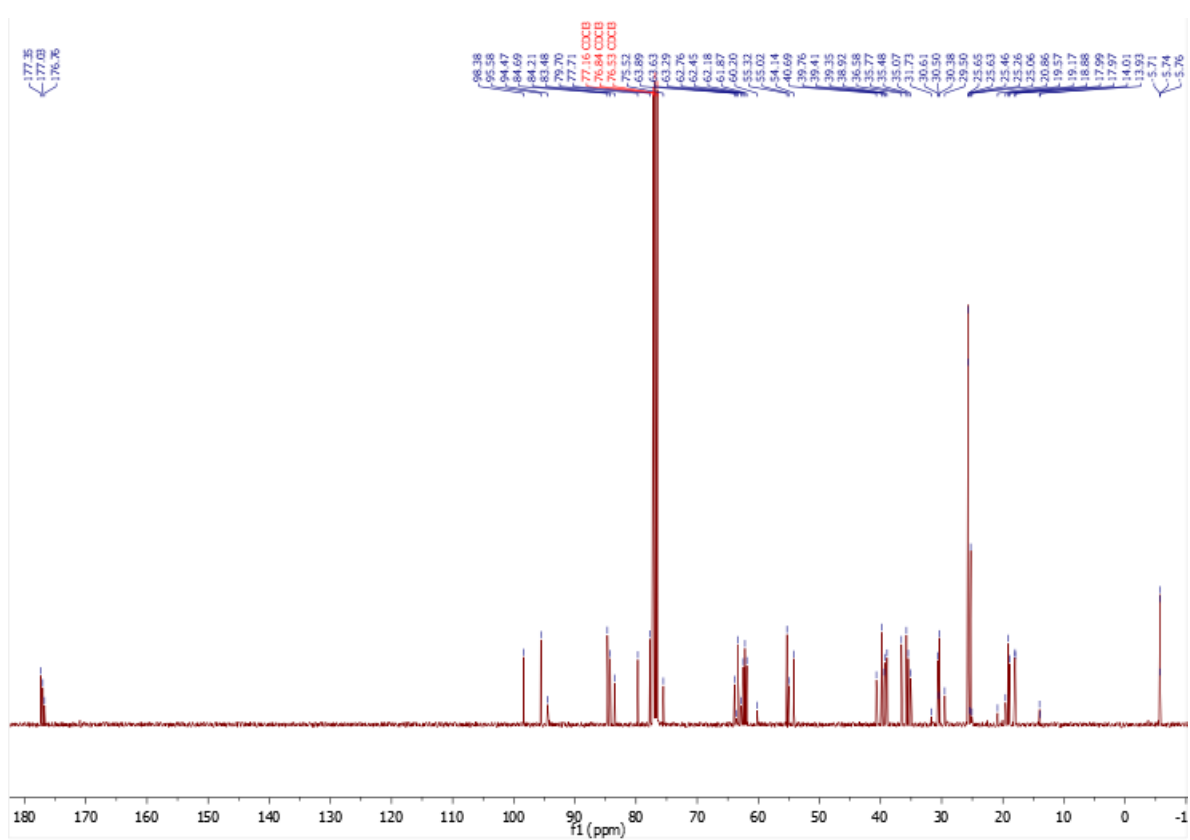
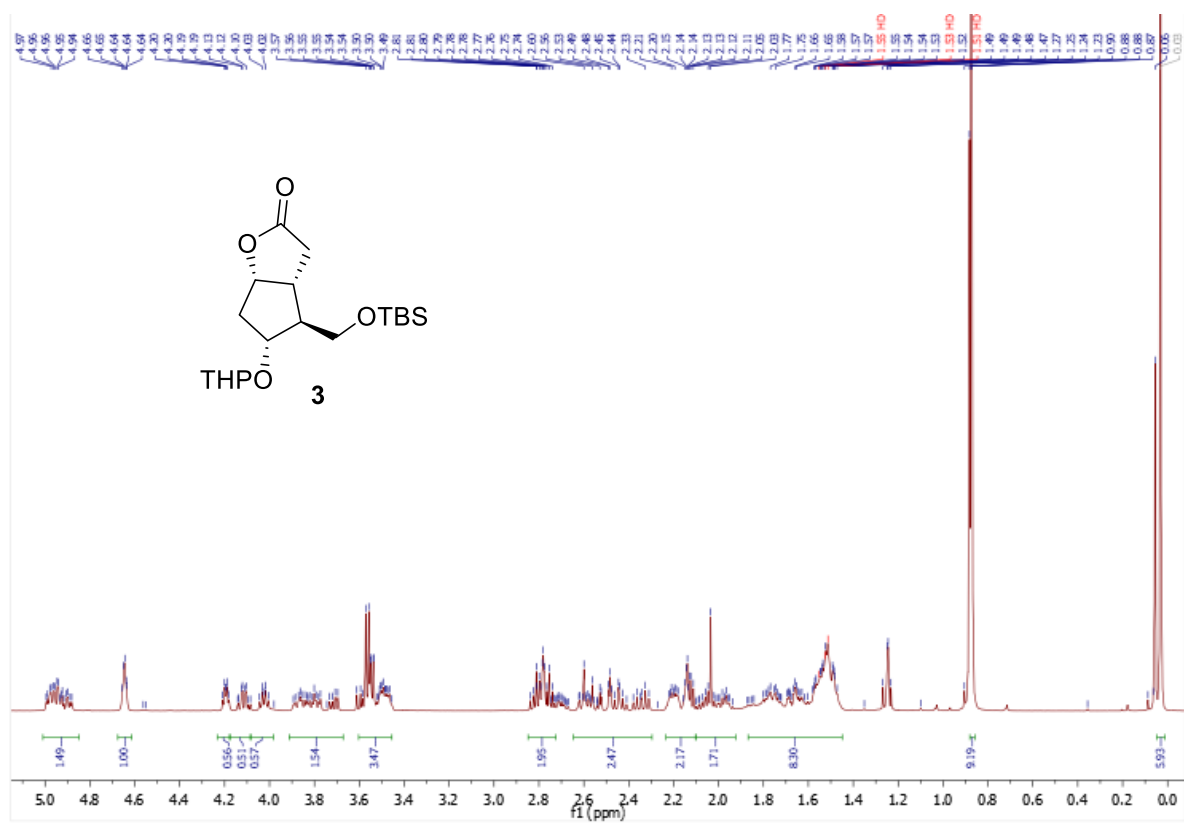
Espectros seleccionados



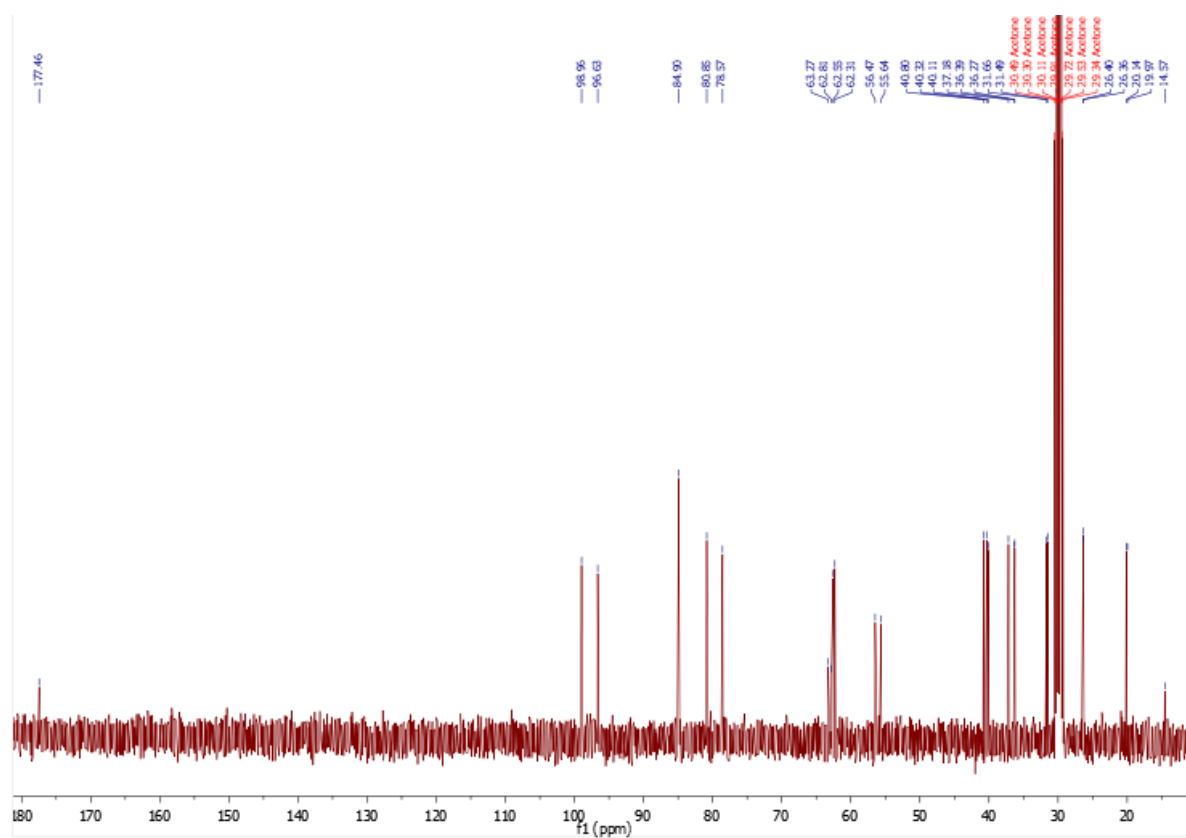
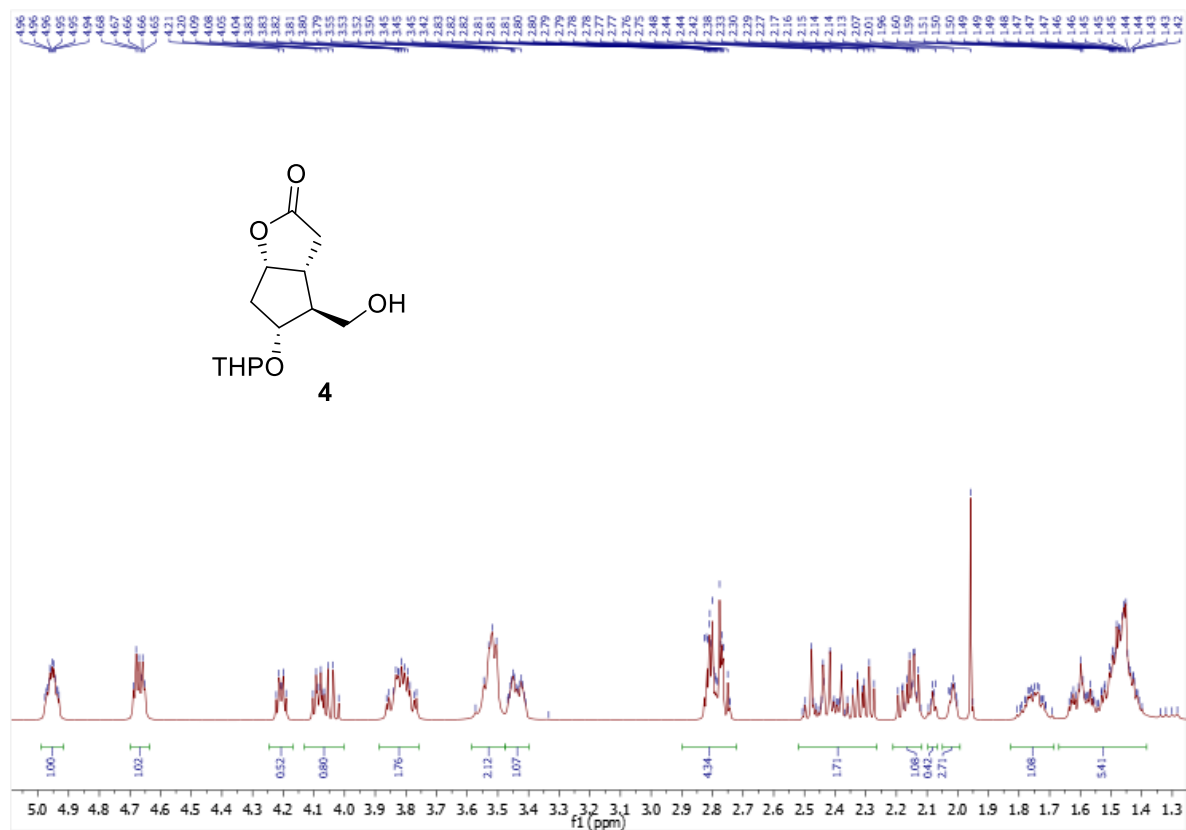
Espectros seleccionados



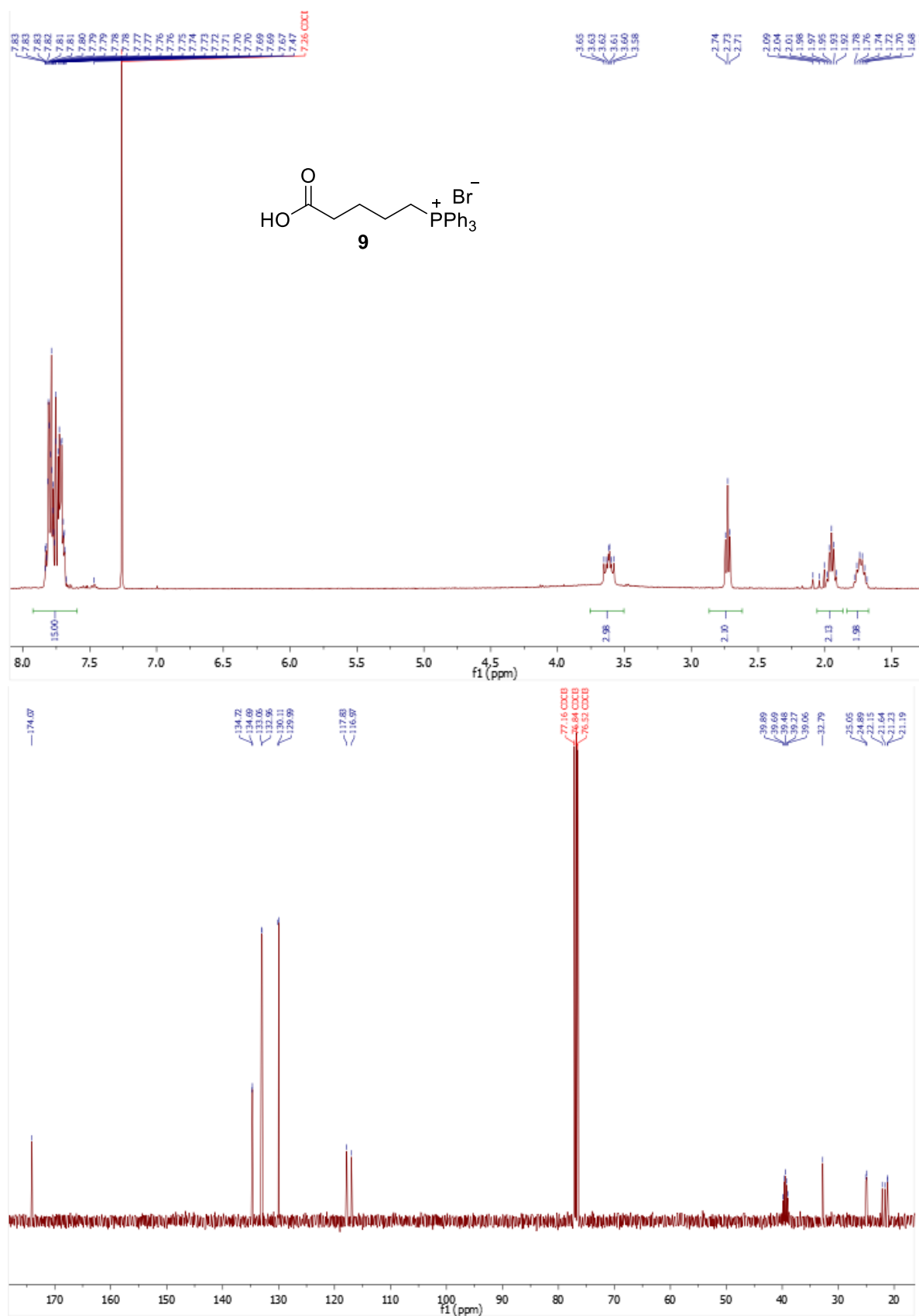
Espectros seleccionados



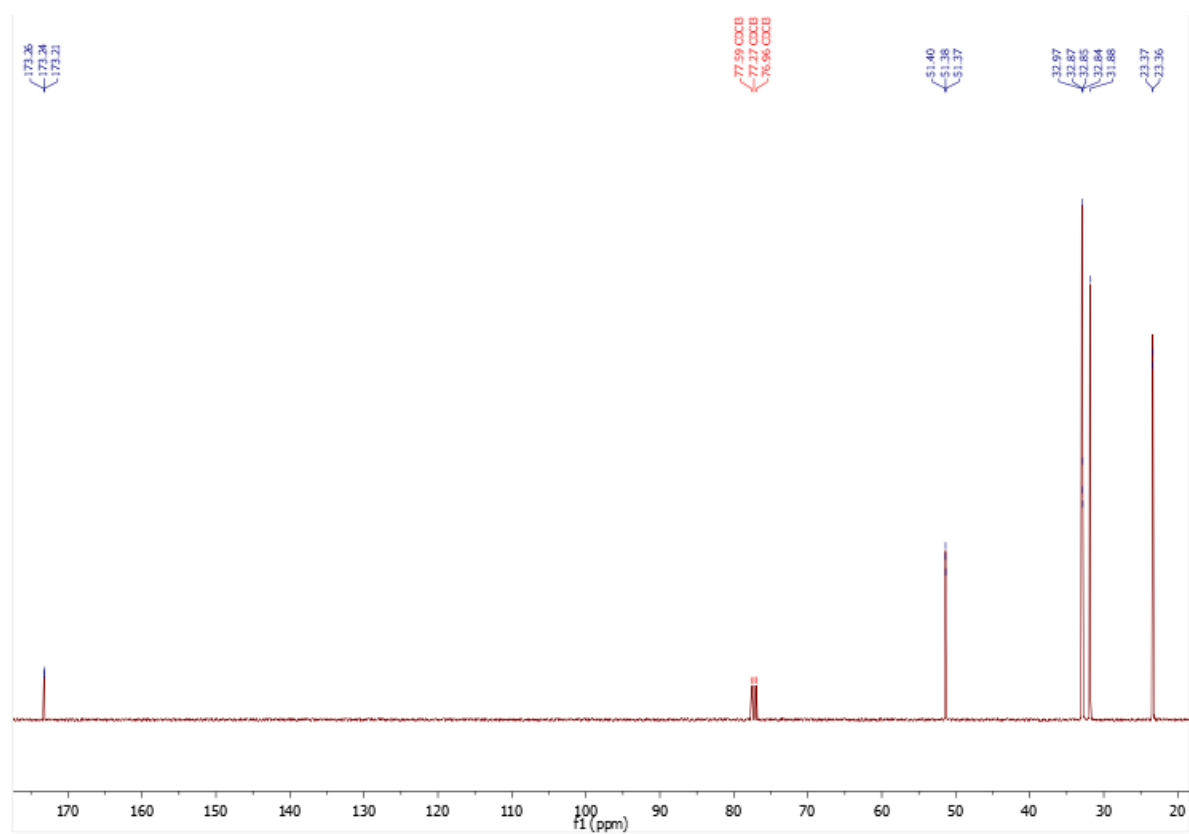
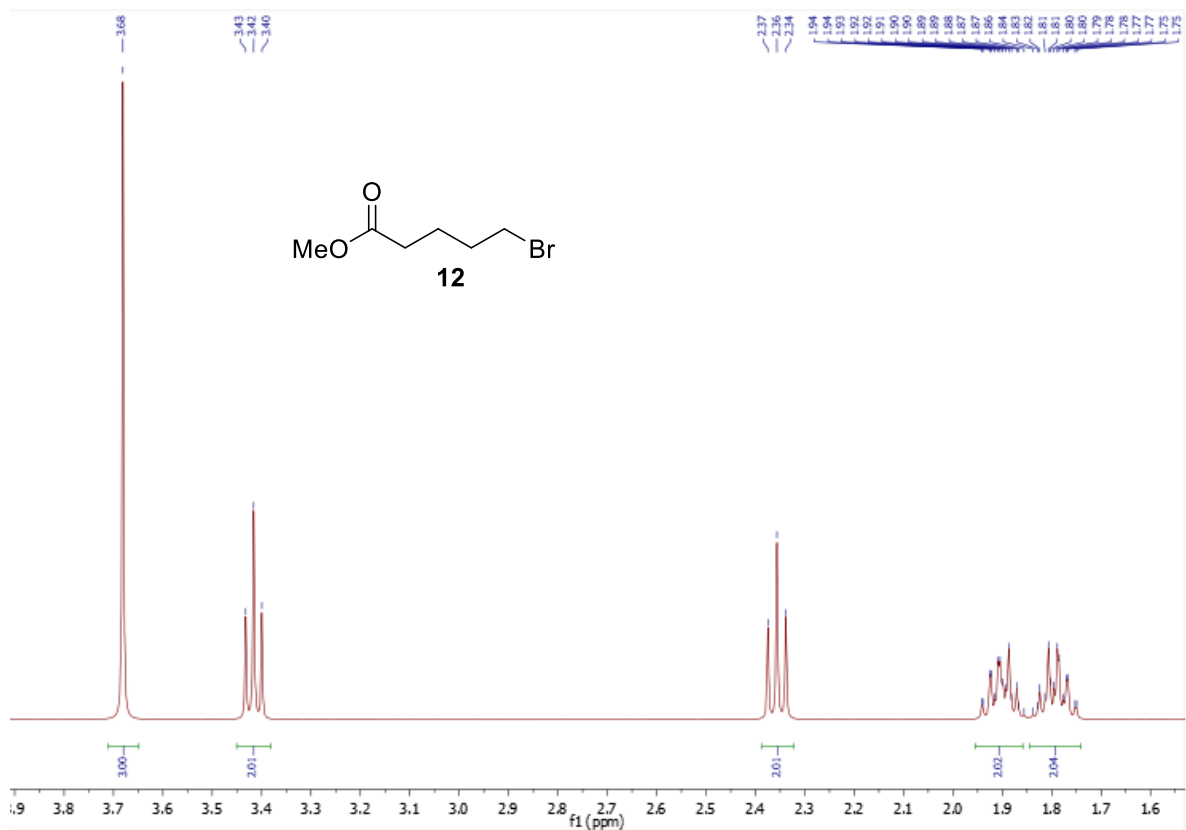
Espectros seleccionados



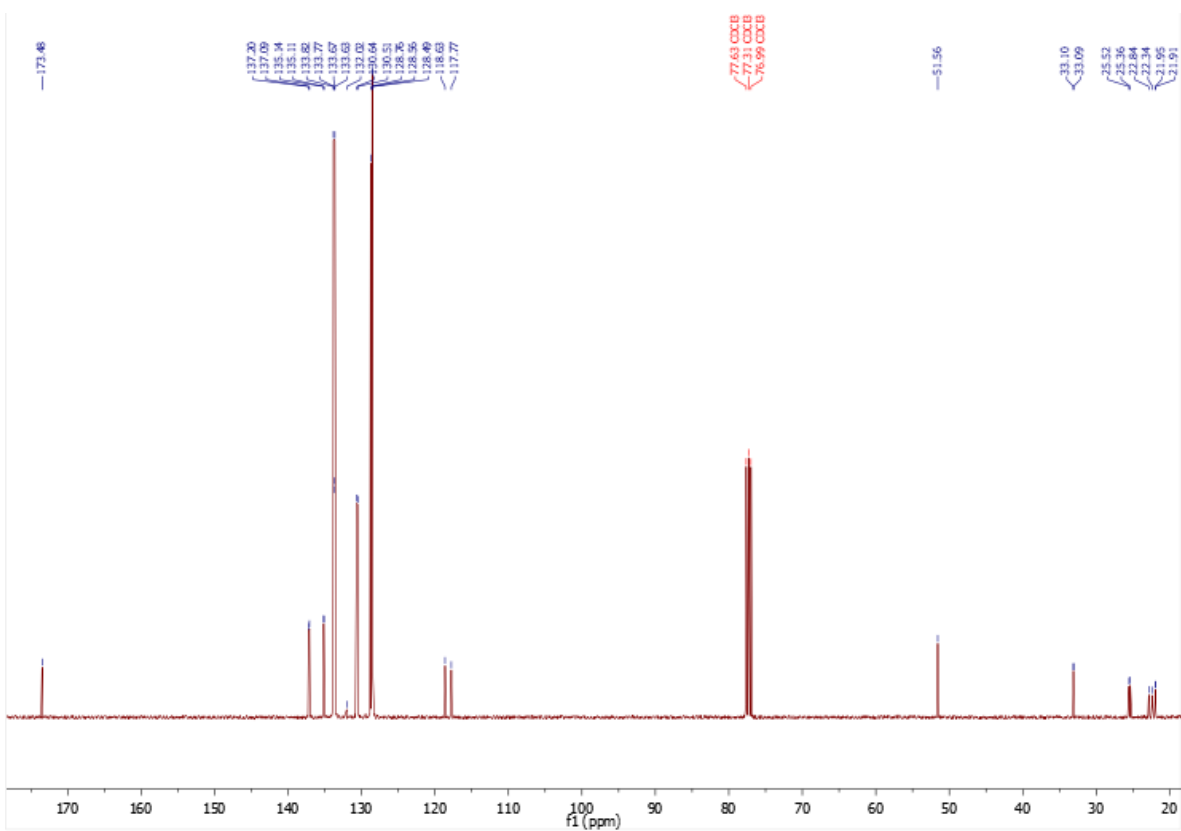
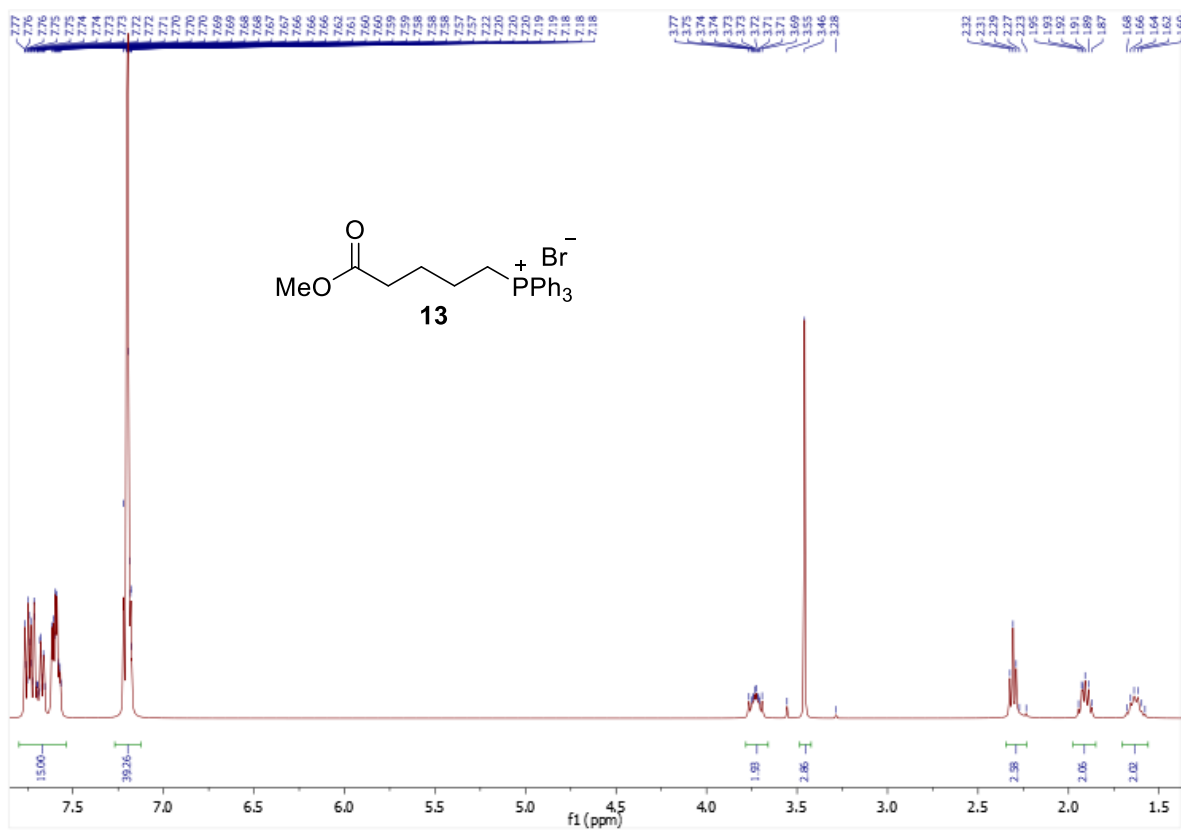
Espectros seleccionados



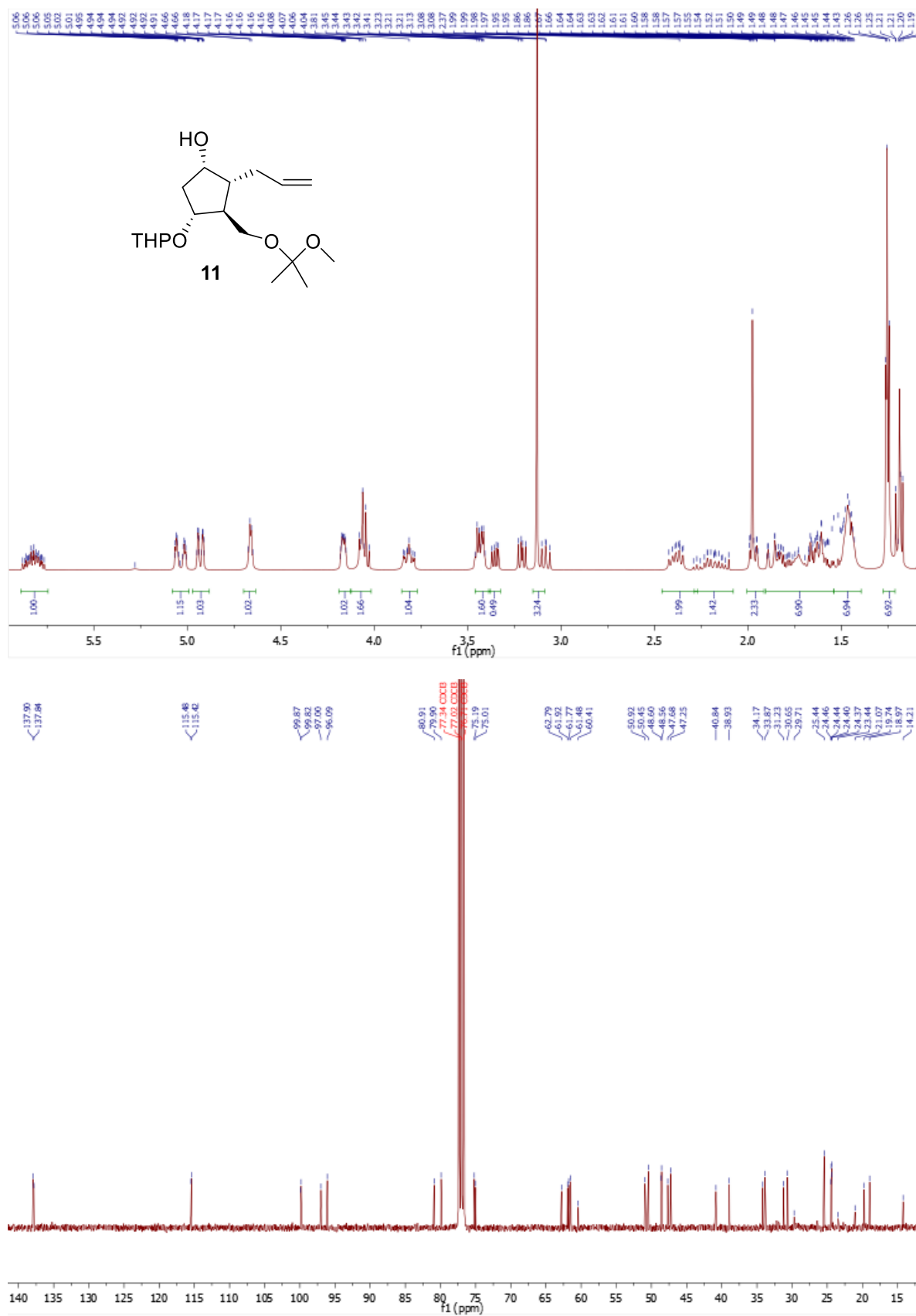
Espectros seleccionados



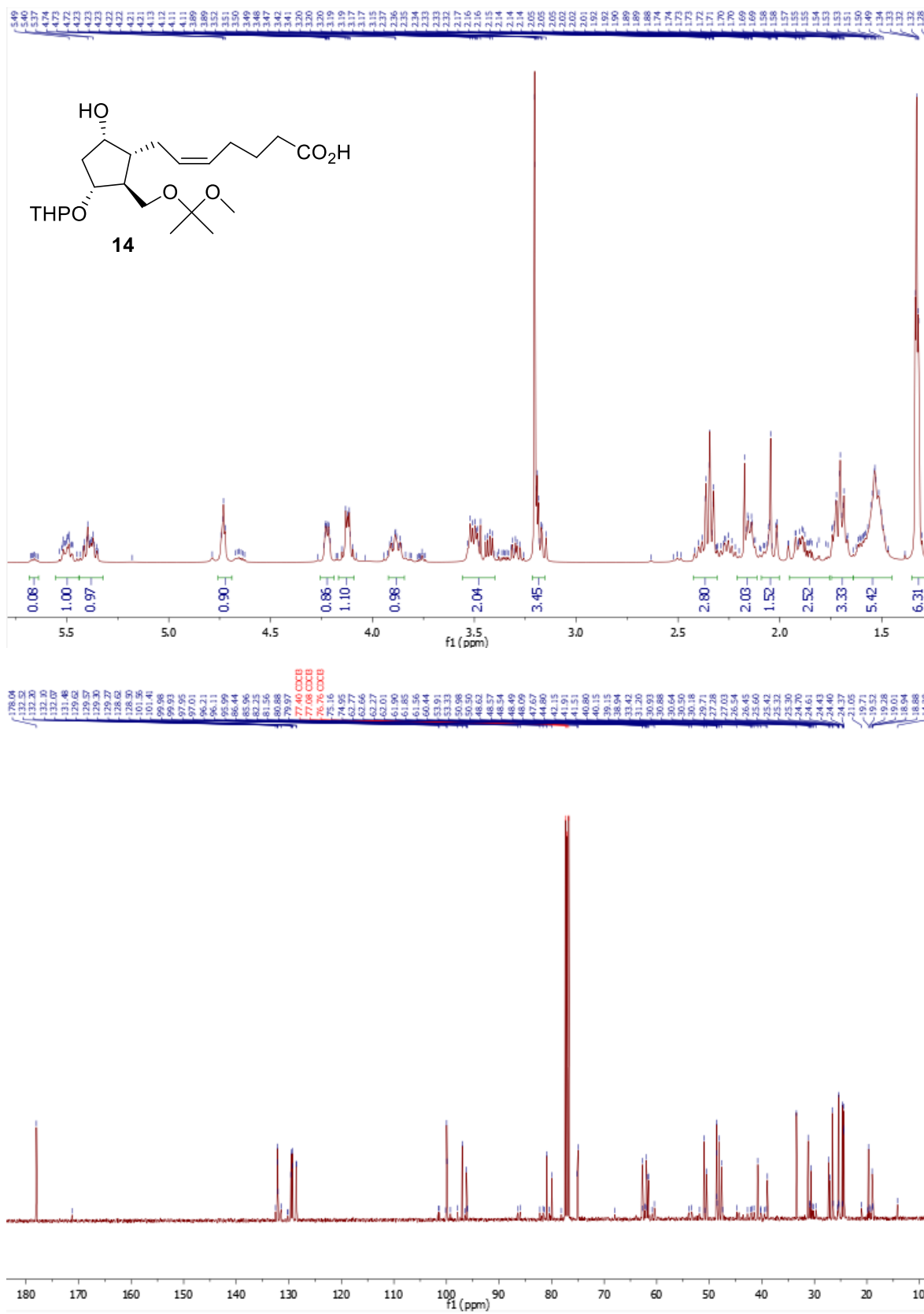
Espectros seleccionados



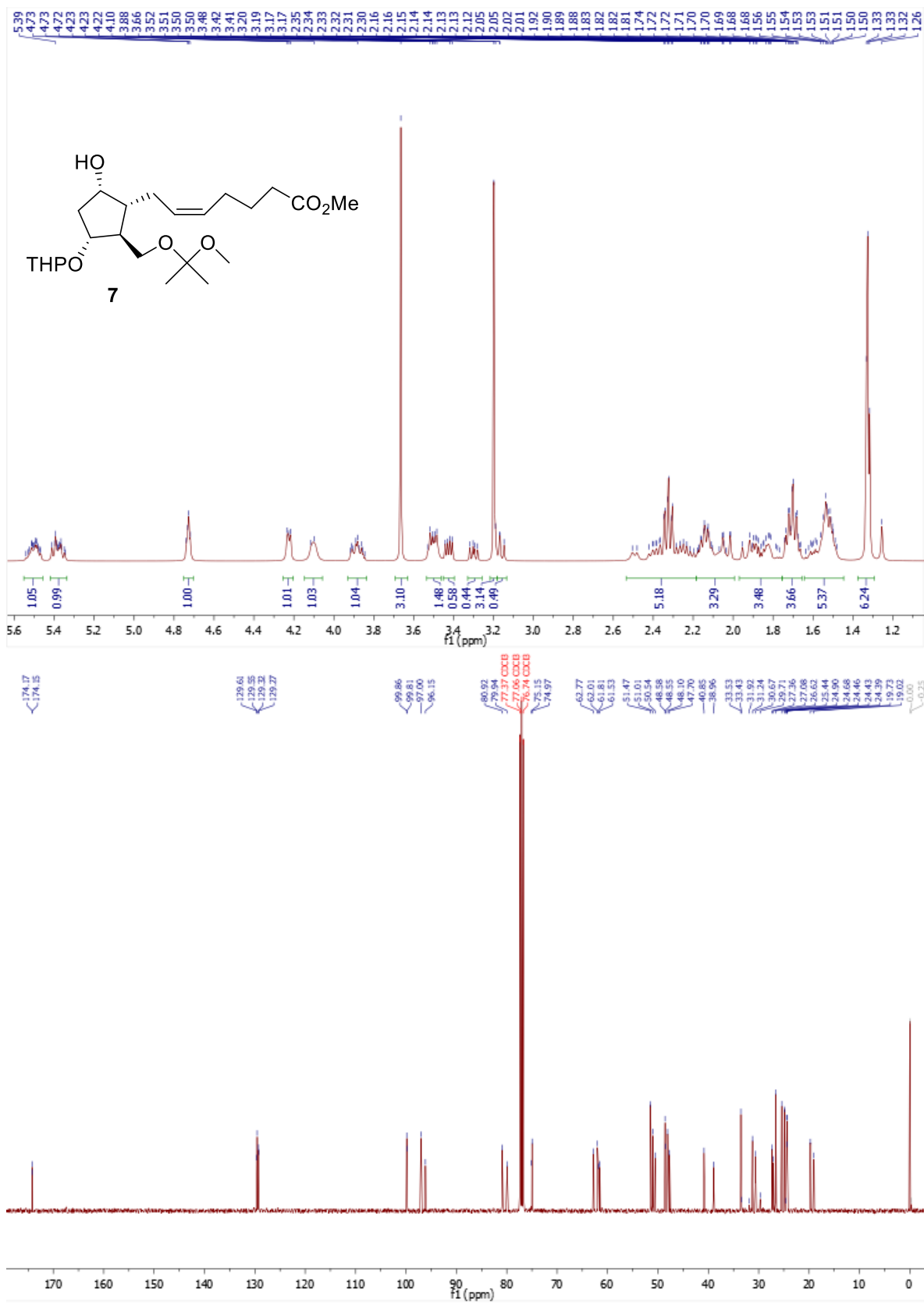
Espectros seleccionados



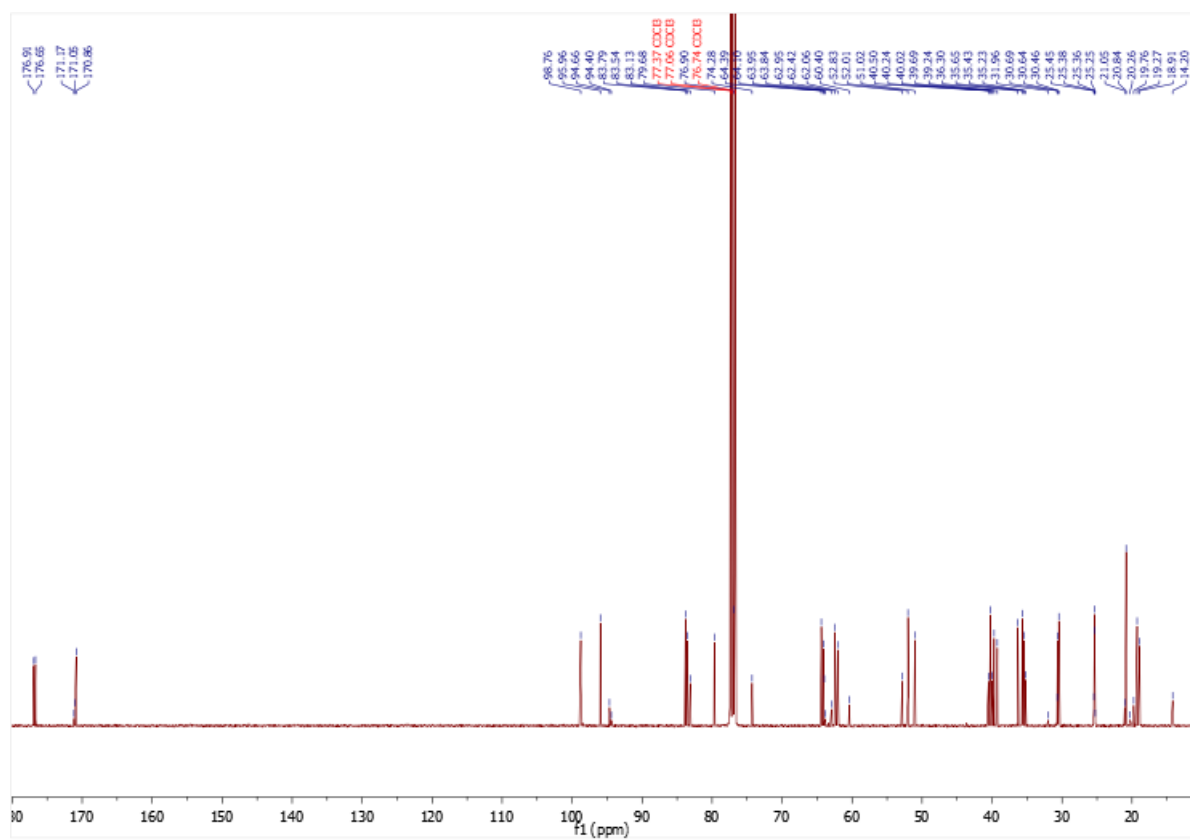
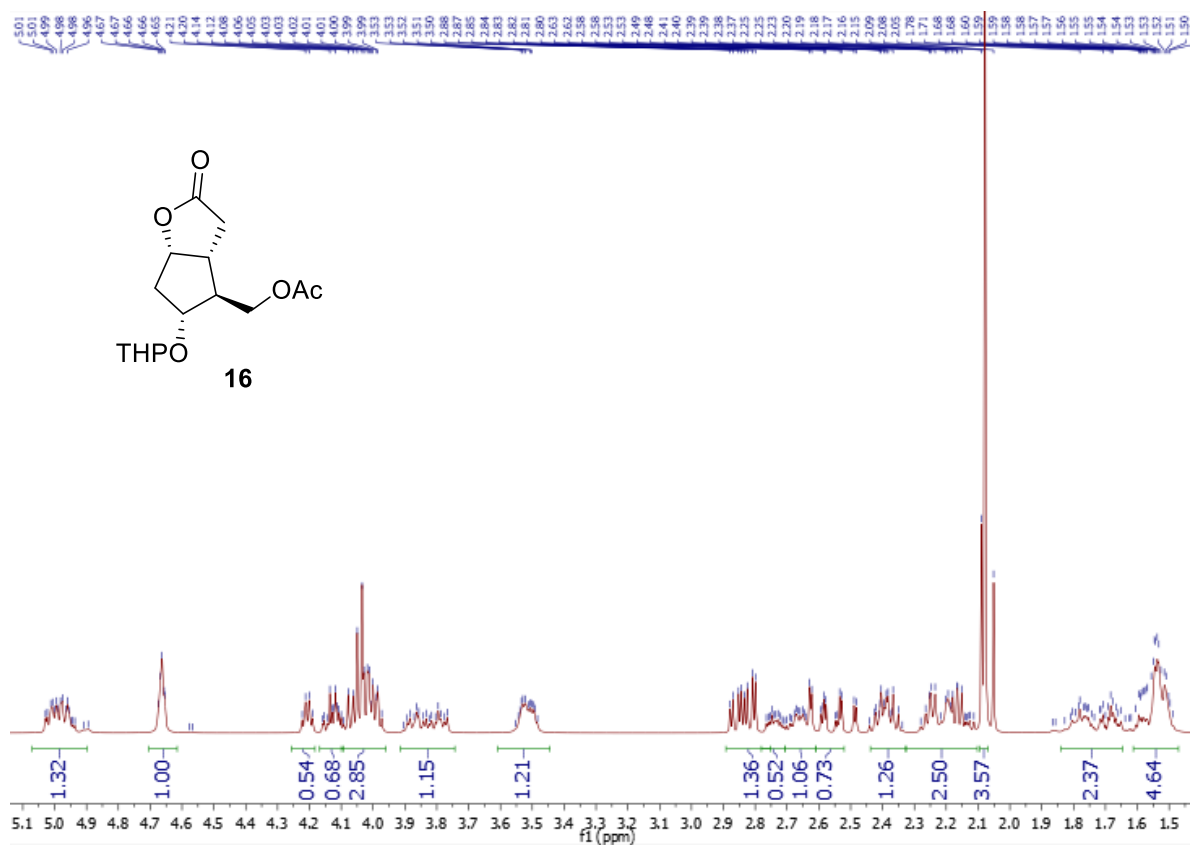
Espectros seleccionados



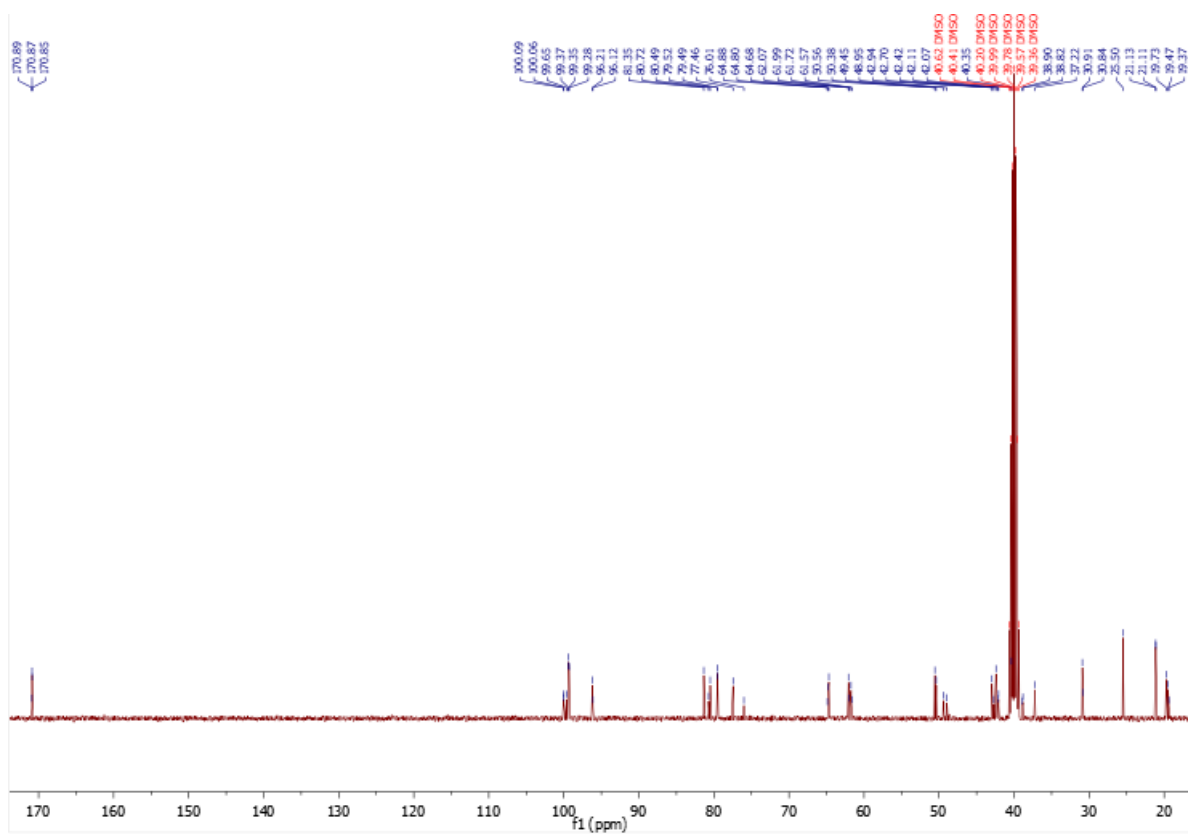
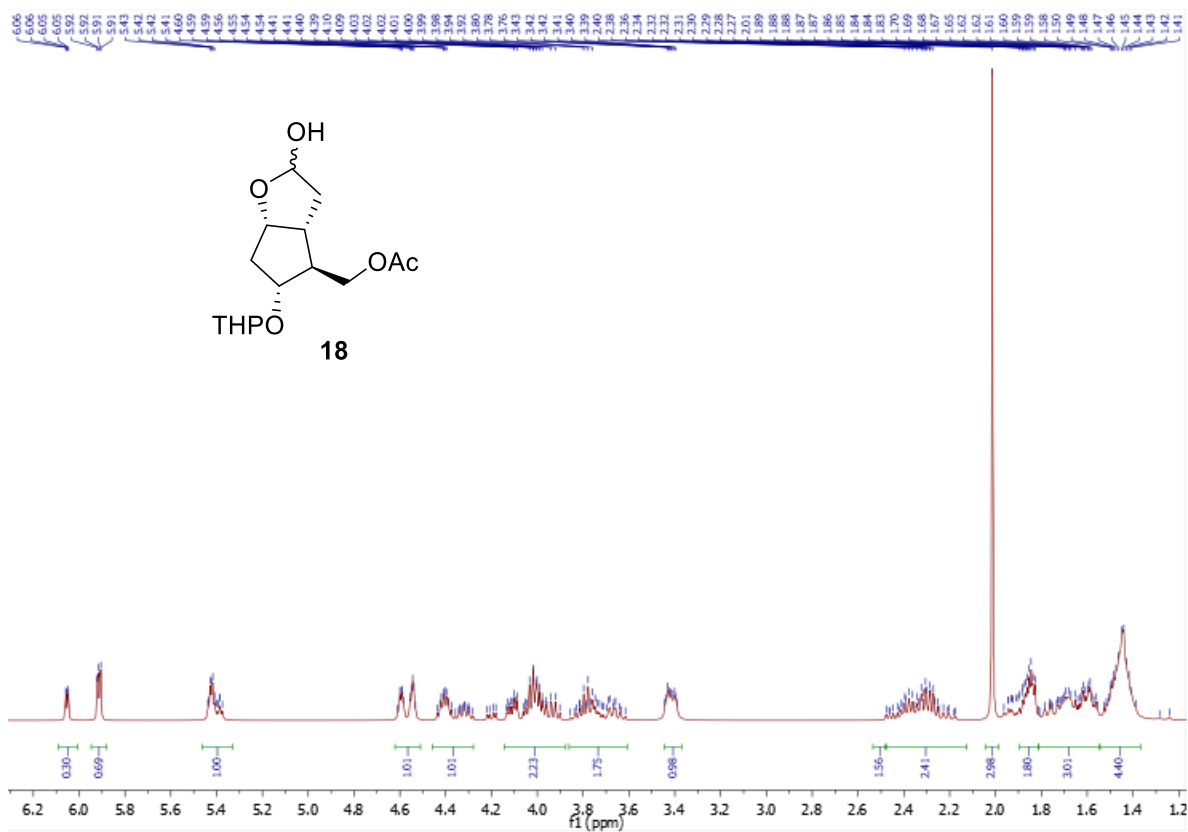
Espectros seleccionados



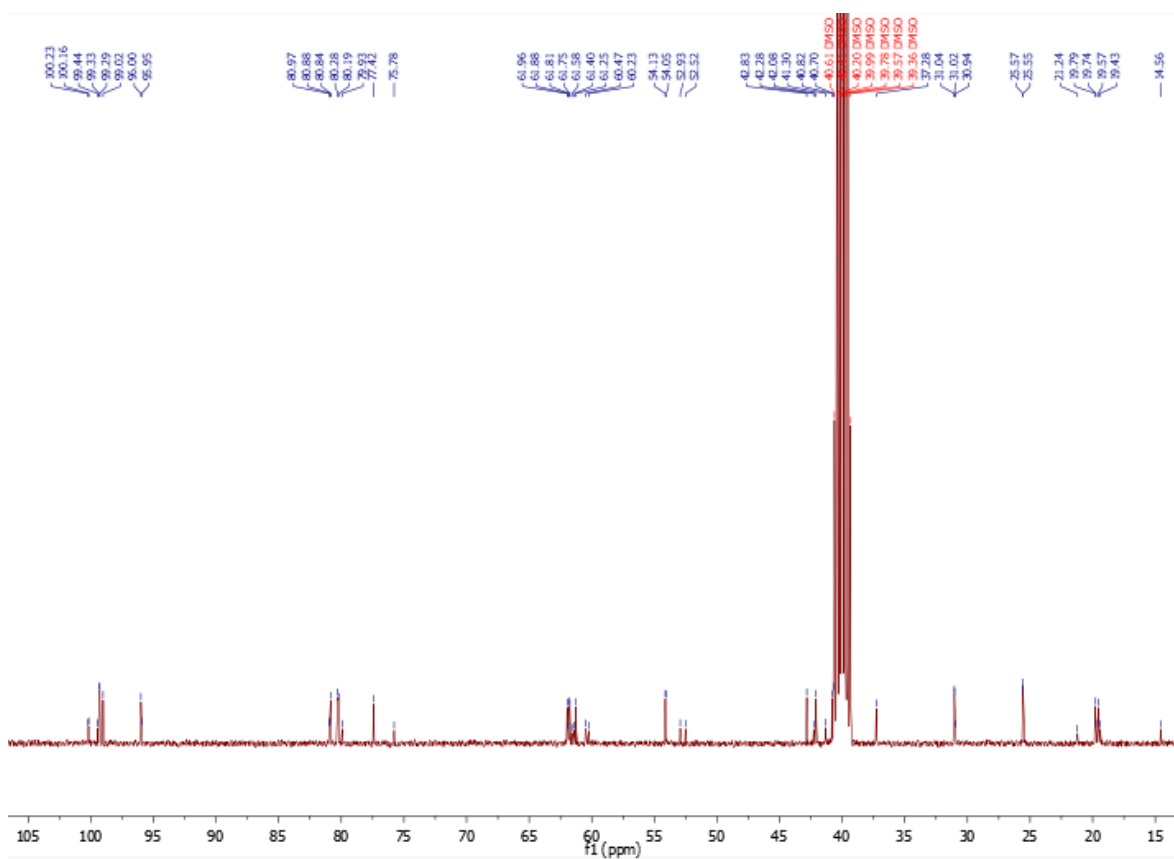
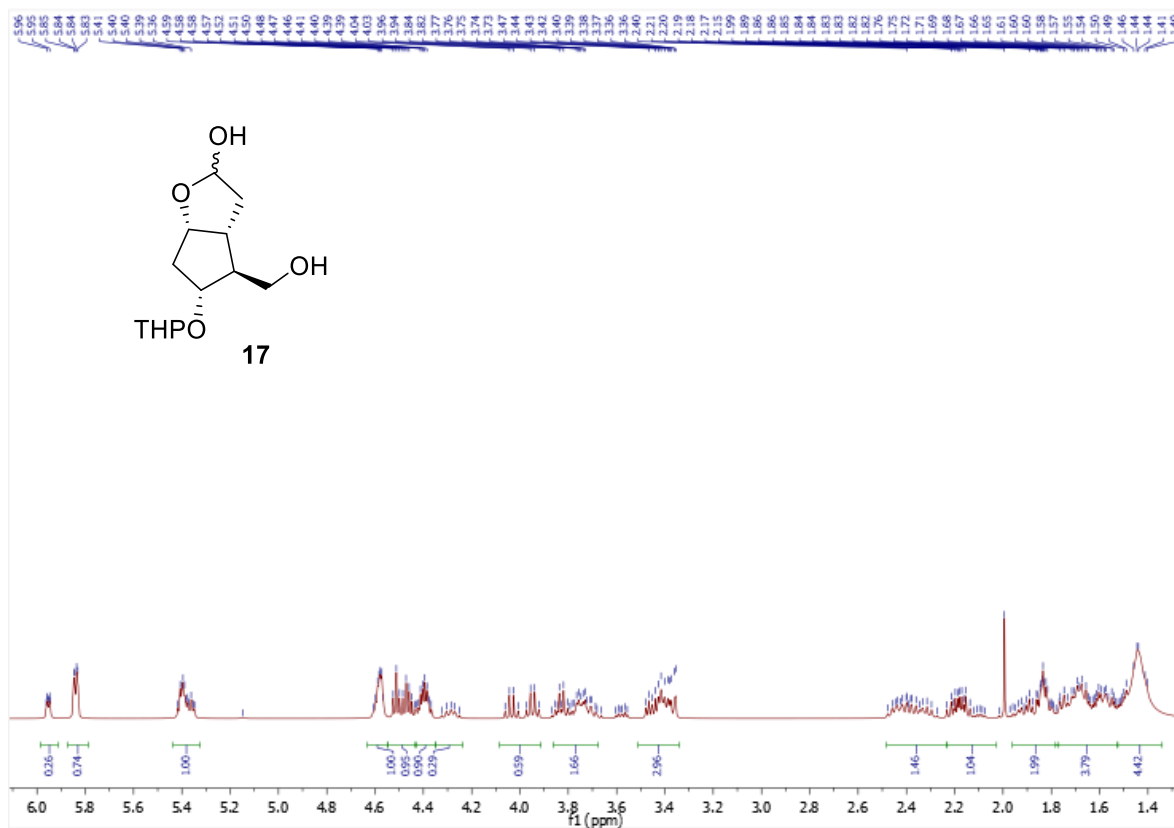
Espectros seleccionados



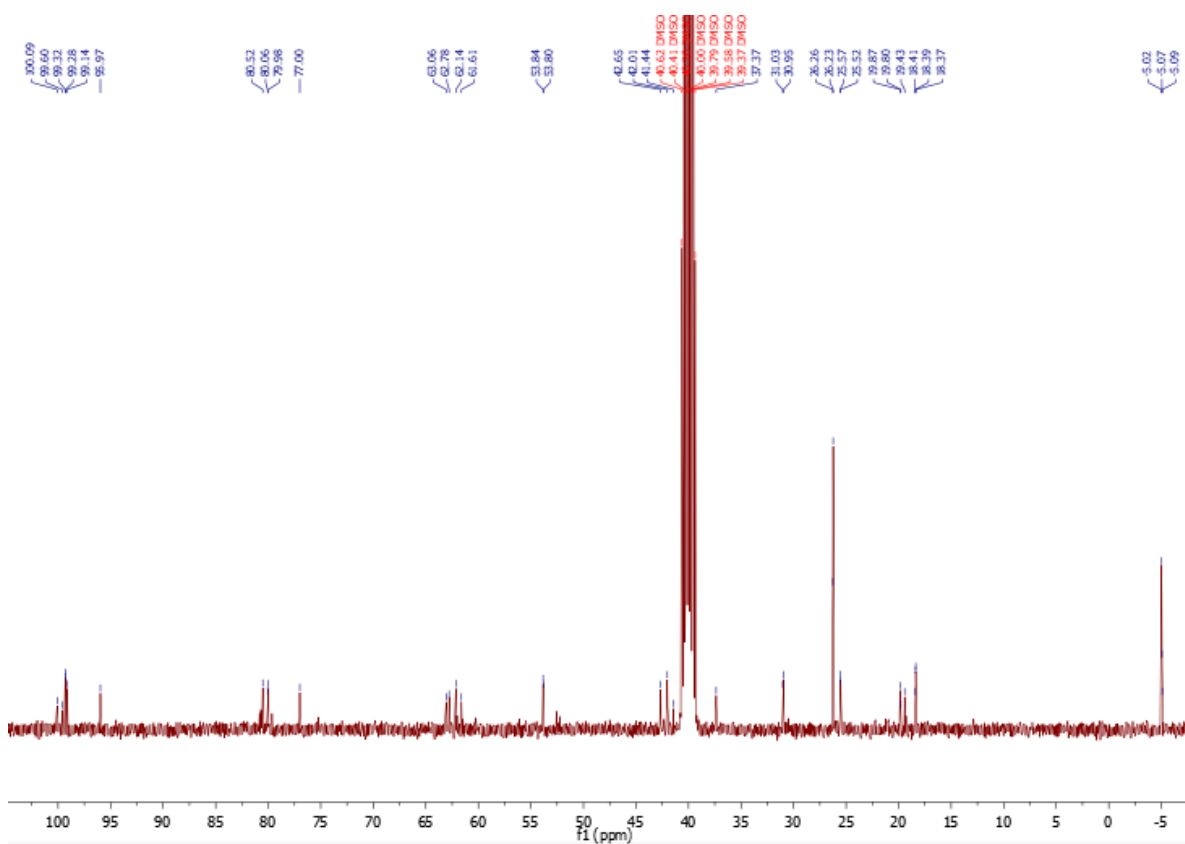
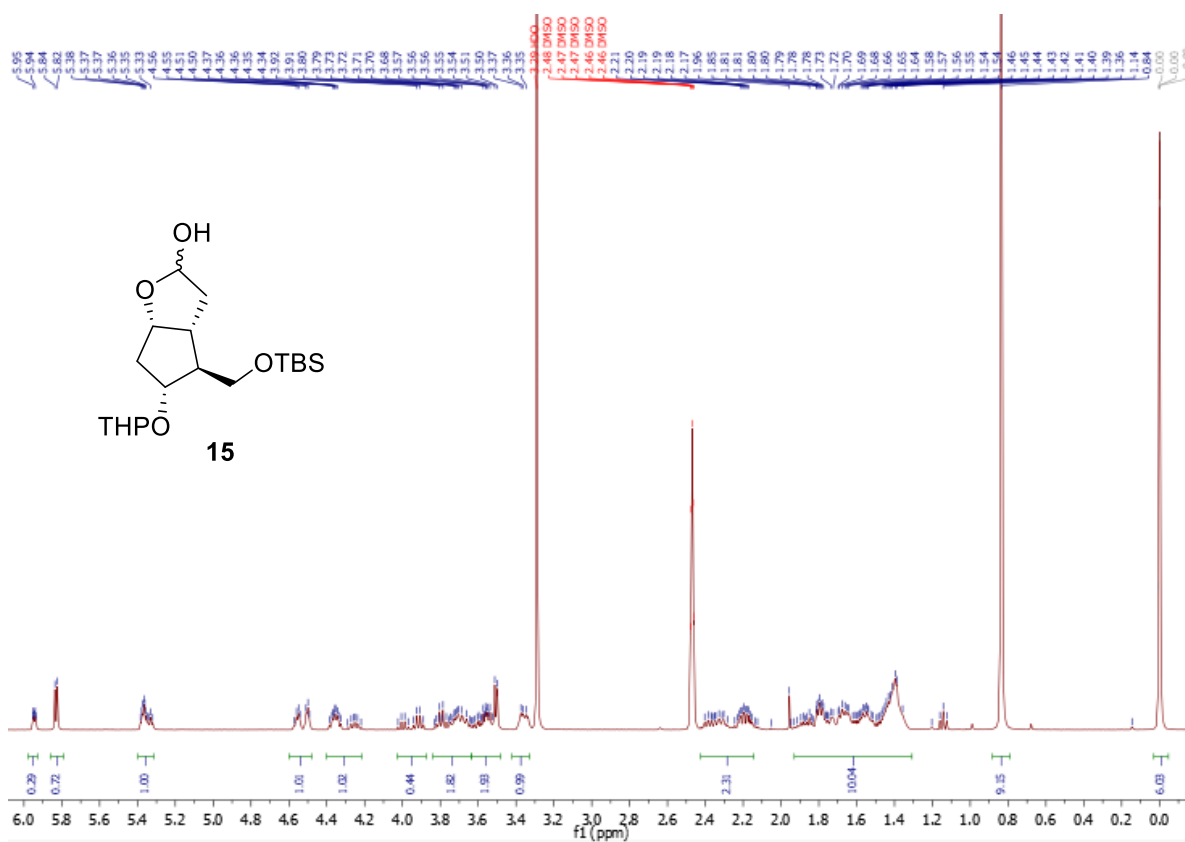
Espectros seleccionados



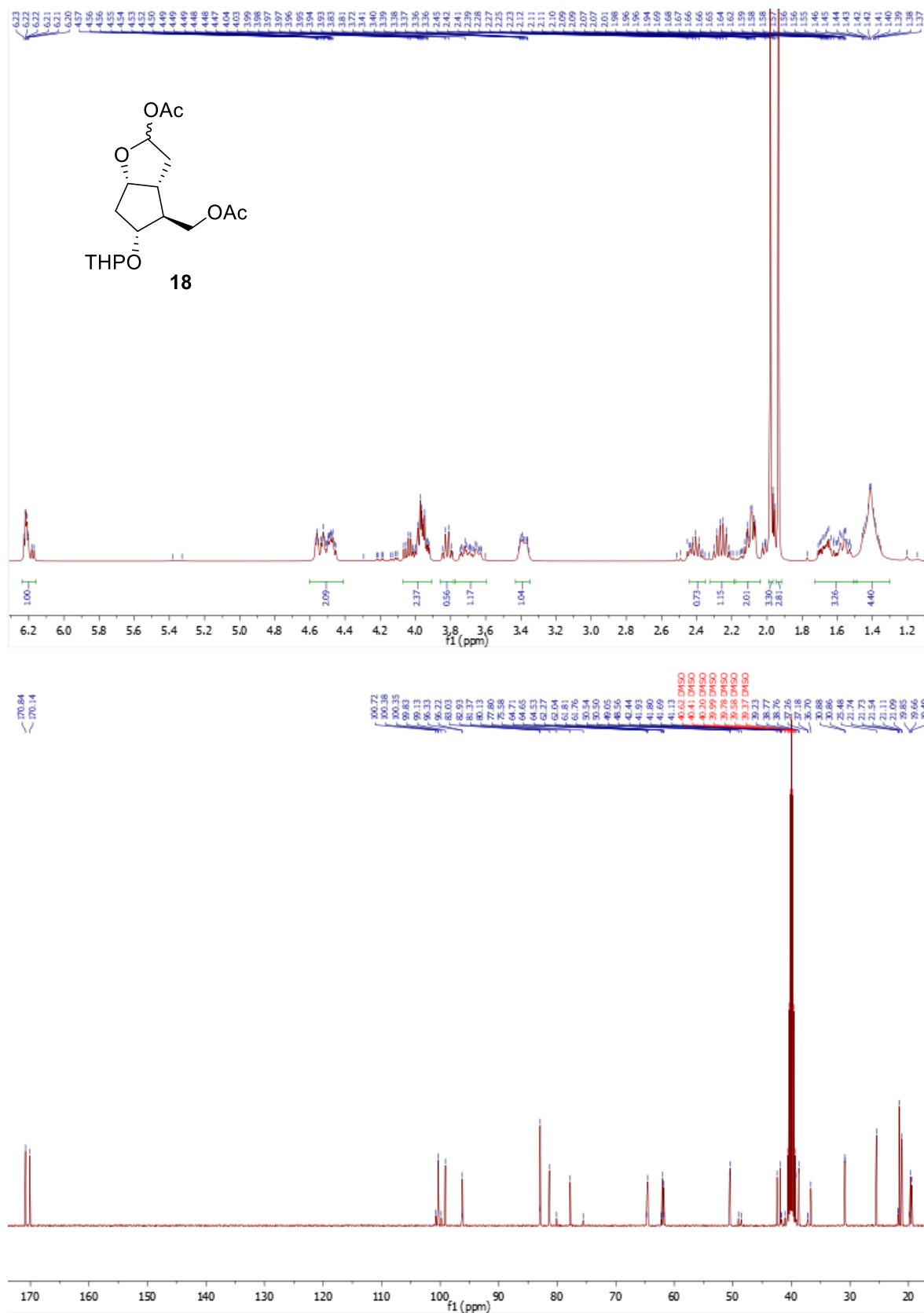
Espectros seleccionados



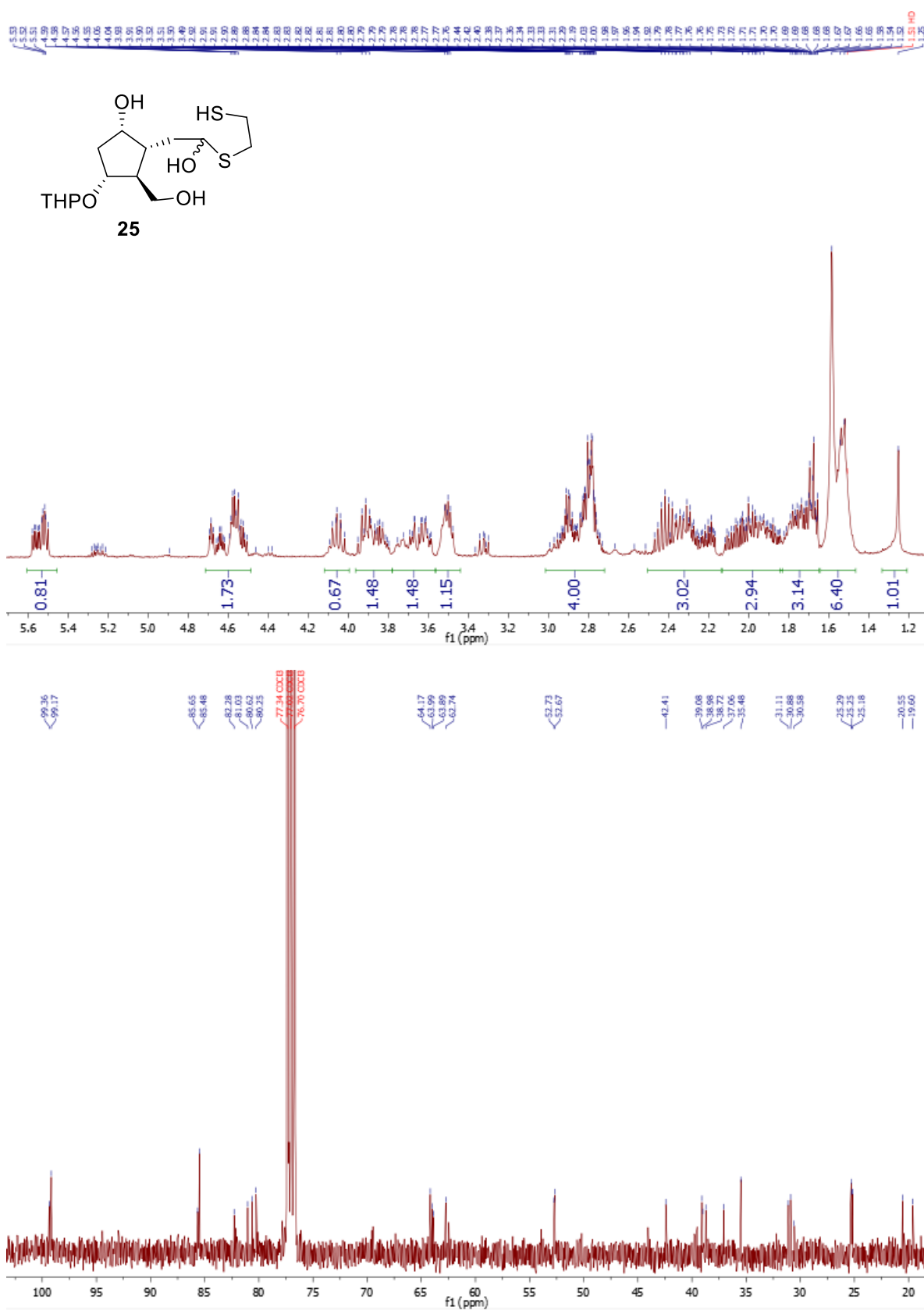
Espectros seleccionados



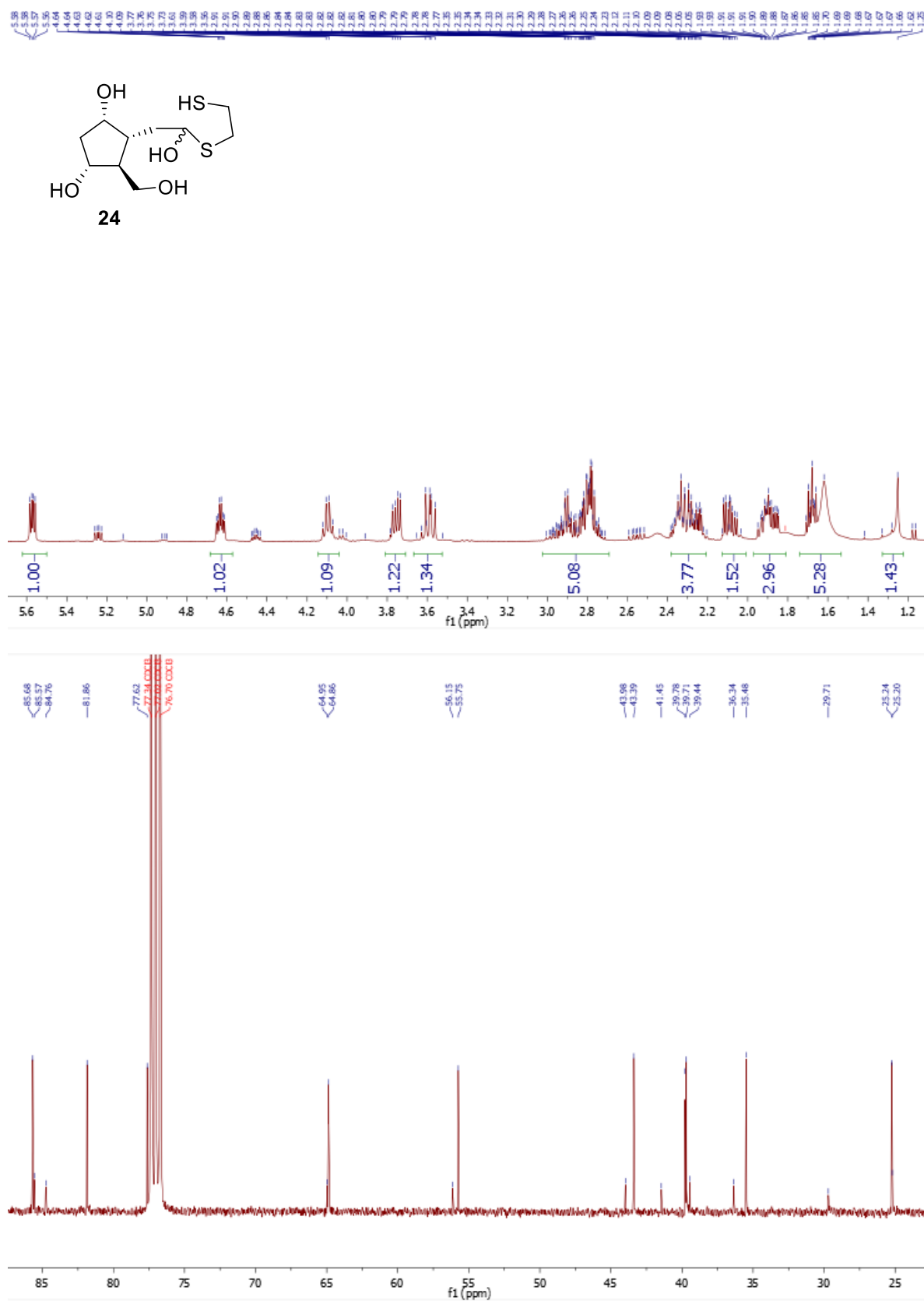
Espectros seleccionados



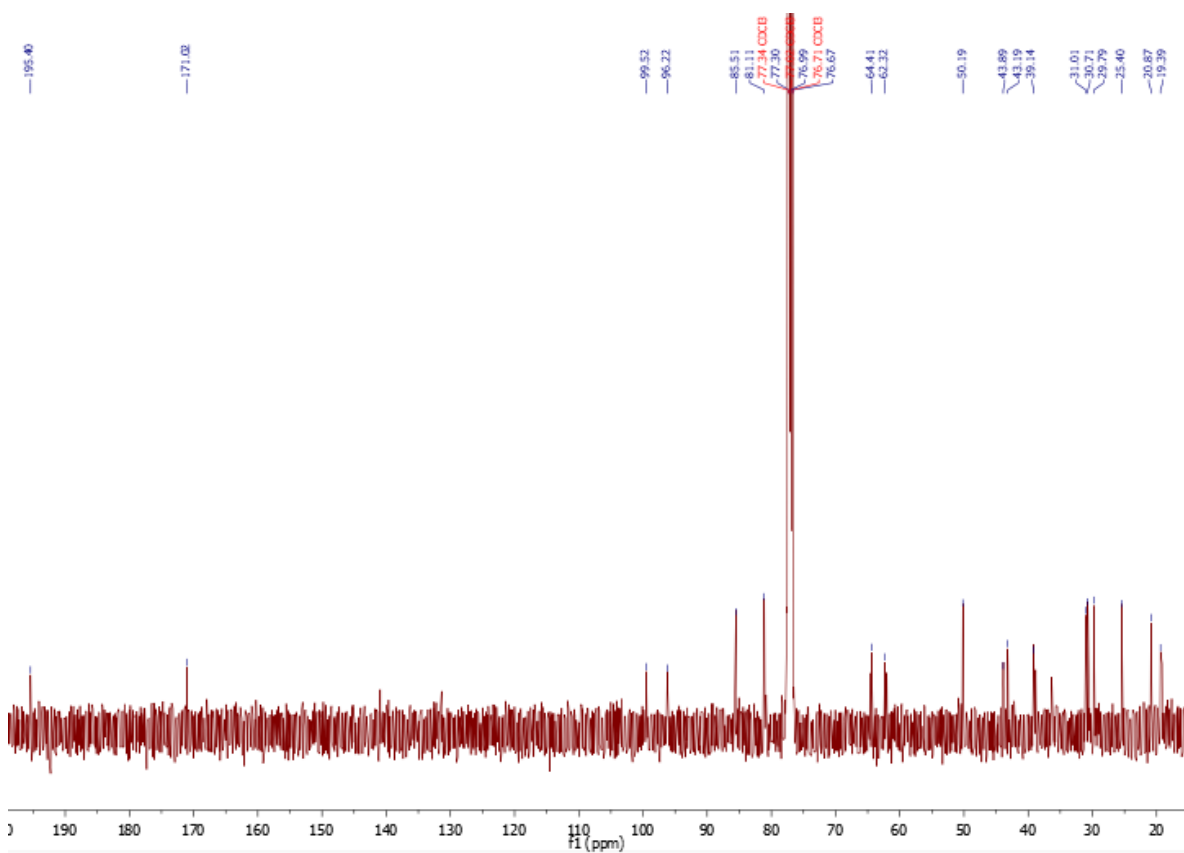
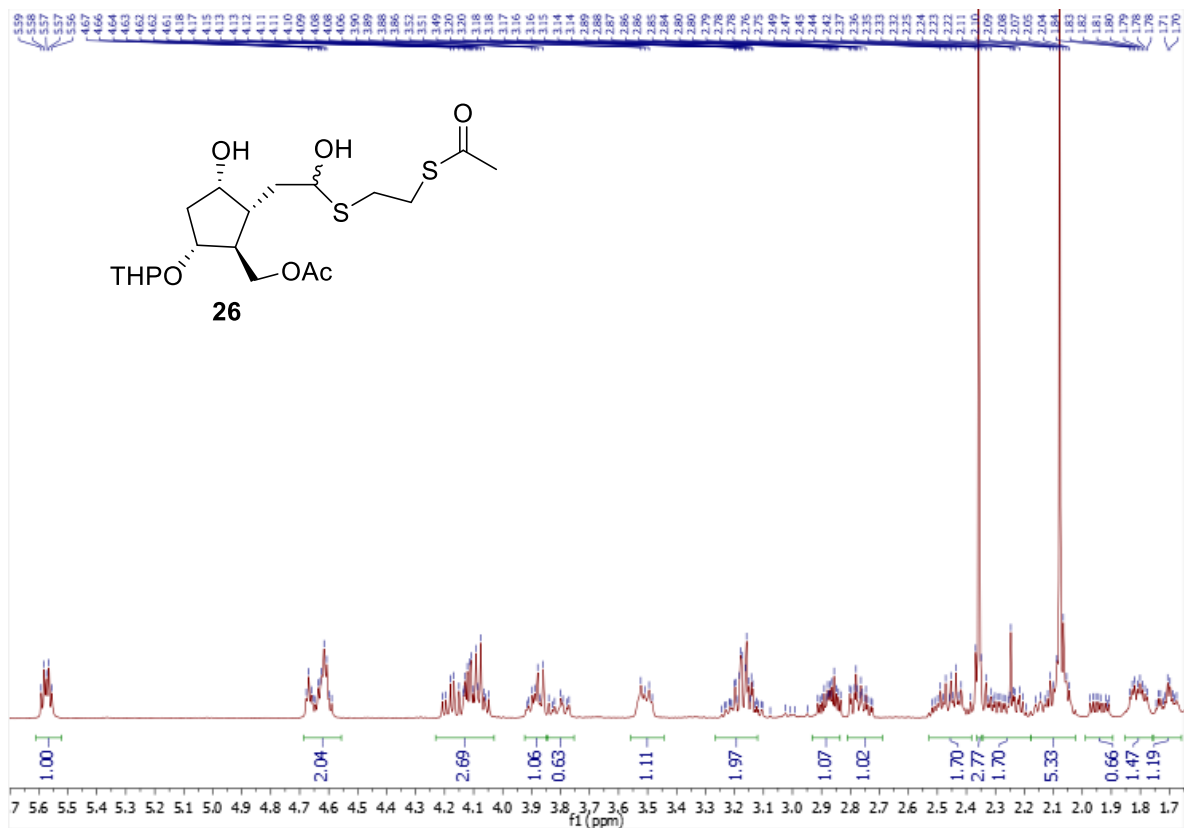
Espectros seleccionados



Espectros seleccionados



Espectros seleccionados



Espectros seleccionados

