

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 112**

51 Int. Cl.:

C07C 45/61 (2006.01)
C07C 45/65 (2006.01)
C07C 49/647 (2006.01)
C07C 69/003 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2015 PCT/IB2015/055212**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005943**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2015 E 15819728 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3166918**

54 Título: **Adición del 1,4-conjugado asimétrico catalizado por metal de compuestos de vinilboro a 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituidos en 2 que producen prostaglandinas y análogos de prostaglandinas**

30 Prioridad:

10.07.2014 US 201462022797 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.09.2019

73 Titular/es:

**SCINOPHARM TAIWAN, LTD. (100.0%)
No.1, Nan-Ke 8th Road Southern Taiwan Science
Park
Shan-HuaTainan, 74144, TW**

72 Inventor/es:

**HENSCHKE, JULIAN PAUL;
WU, PING-YU;
WU, HSYUEH-LIANG y
WEN, WEN-HSIEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 724 112 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Adición del 1,4-conjugado asimétrico catalizado por metal de compuestos de vinilboro a 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituidos en 2 que producen prostaglandinas y análogos de prostaglandinas

Referencias cruzadas a aplicaciones relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional U.S. No. 62/022.797 presentada el 10 de julio de 2014.

Antecedentes de la invención

Las prostaglandinas naturales tienen una estructura química única con base en el ácido prostanoico (ácido 7-
 10 [(1S,2S)-2-octilciclopentil]heptanoico) y exhiben un amplio intervalo de actividades fisiológicas incluso cuando están presentes en cantidades extremadamente pequeñas. Se ha desarrollado una gran cantidad de prostaglandinas y fármacos basados en análogos de prostaglandinas para una variedad de indicaciones médicas. Por ejemplo, tafluprost (ZIOPTAN), travoprost (TRAVATAN) y bimatoprost (LUMIGAN) se usan por vía tópica (como gotas para los ojos) para tratar el glaucoma y la hipertensión ocular. Lubiprostone (AMITIZA) se usa en el manejo del estreñimiento crónico. La dinoprostona es una prostaglandina de origen natural (PGE₂) que se usa en la clínica para
 15 la inducción del trabajo de parto en humanos. Por lo tanto, dada la importancia farmacéutica de estos compuestos y sus análogos, se han desarrollado y divulgado numerosos procedimientos tanto en la academia como en la industria para la fabricación de prostaglandinas y análogos estructurales de las prostaglandinas.

Una metodología temprana útil para la síntesis del análogo de prostaglandina F_{2α} y la prostaglandina E₂ fue divulgado por E. J. Corey en 1969 (J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 5675-5676). Esta metodología se conoce como el
 20 *procedimiento Corey*, y la bien conocida *Corey lactona* -que a su vez requiere alrededor de 10 etapas sintéticas y contiene los tres centros estereoquímicos de prostaglandina E (PGE) ya existentes- es fundamental para el procedimiento Corey. Las cadenas laterales basadas en hidrocarburos ω y α se agregan secuencialmente por las reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons y Wittig (véase **Figura 1**). El procedimiento Corey y sus modificaciones y permutaciones más recientes son probablemente las metodologías sintéticas más utilizadas e informadas para la
 25 fabricación industrial de prostaglandinas y análogos de prostaglandinas. Las desventajas de esta metodología incluyen, sin embargo, el alto coste de la lactona Corey y la pesada purificación cromatográfica en columna que a menudo se requieren para eliminar los isómeros y/o impurezas no deseados.

Otra metodología que se puede usar para preparar prostaglandinas y sus análogos a veces se conoce como la metodología de dos componentes (J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 3643-3644 y J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 7827-
 30 7832). La característica clave de esta metodología es la instalación de la cadena lateral ω utilizando una reacción de adición de 1,4-conjugado de un organocobre de vinilo o reactivo de organocuprato a un sistema de ciclopentenona en el que ya está presente la cadena lateral α (véase **Figura 2**). Este procedimiento, que utiliza reactivos de organocobre, se refiere aquí como la metodología convencional de dos componentes. Hay muchos procedimientos conocidos para hacer ciclopentenonas sustituidas en la cadena lateral α que son útiles en la metodología
 35 convencional de dos componentes. La metodología convencional de dos componentes se ha utilizado para la síntesis de una variedad de prostaglandinas y sus análogos.

Frito, et. al. (J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 7827-7832), Lipshutz et al. (J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 2641-2643), Lipshutz, et. al. . (J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7440-7441) y Van Hijfte et al. (Tetrahedron 1992, 48, 6393-6402) han divulgado procedimientos para preparar prostaglandina E₁ (PGE₁) utilizando la metodología de dos
 40 componentes, en el que diversos organocupratos, como agentes de vinilación, se acoplaron con ciclopentenonas por adición de 1,4-conjugado bajo temperaturas criogénicas. Los reactivos de organoestaño, los reactivos de organolitio o los reactivos de organozirconio se requieren como precursores sintéticos de los compuestos organocobre mencionados anteriormente utilizados en el procedimiento.

La Patente U.S. No. 7.897.795 (la patente '795) y la Patente de U.S. No. 8.846.958 (la patente '958) que fueron divulgadas por el solicitante, describen la utilización de la metodología convencional de dos componentes (véase
 45 **Figura 2**) para las síntesis de ciertos análogos de la prostaglandina (por ejemplo, travoprost, bimatoprost y lubiprostone). En ciertos procedimientos descritos en la patente '795 y en la patente '958, un producto intermedio II 4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona sustituido en 2 reacciona con un cuprato de orden superior mediante adición de 1,4-conjugado para dar un compuesto I de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido. Este compuesto, I, puede modificarse y desprotegerse opcionalmente para proporcionar diversos análogos de prostaglandina E y
 50 prostaglandina F.

Sin embargo, el uso de una metodología de dos componentes está asociado con un número de limitaciones y desventajas que incluyen: la necesidad de temperaturas criogénicas (aproximadamente -50 a -78 °C) en la etapa de adición de 1,4-conjugado; el uso de compuestos organometálicos como precursores de los compuestos de
 55 organocobre, tales como los compuestos de organoestaño, que se consideran tóxicos y difíciles de purificar, o los compuestos de organozirconio, que son sensibles a la humedad y que pueden requerir temperaturas criogénicas para su preparación; el uso de compuestos de organolitio reactivos y difíciles de manejar para la preparación de los compuestos de organocobre; y la necesidad de etapas múltiples para la conversión de los materiales de partida de

alquino a través de los compuestos de organocobre requeridos. Además, el cianuro en algunos de los reactivos de cuprato es tóxico. Los cupratos no están disponibles comercialmente, debido en parte a su reactividad e inestabilidad bajo condiciones ambientales, incluida su sensibilidad al aire, lo que requiere su uso inmediato en la síntesis. La reactividad del cuprato está modulada, e incluso puede estar limitada, por la naturaleza electrónica de los sustituyentes en la estructura de carbono adyacente al átomo de cobre. De hecho, en algunos casos (por ejemplo, tafluprost; véase **Figura 4**), la reacción de adición de 1,4-conjugado deseada a ciclopentenonas sustituidas en la cadena lateral α no funciona. Adicionalmente, la sal de cobre utilizada para hacer los compuestos de organocobre se requiere en cantidades estequiométricas.

Dados los aspectos ineficientes y las dificultades operativas asociadas con el uso de los procedimientos convencionales en el campo al que se refiere la presente invención, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento más suave, menos tóxico, económico y fácil de usar para enantioselectivamente y diastereoselectivamente preparar análogos de prostaglandinas con buenos rendimientos. Sorprendentemente, la presente invención proporciona soluciones a este y otros problemas en el campo relevante al que pertenece la presente invención.

El documento WO 2010/104344 A2 divulga un procedimiento para preparar derivados de prostaglandina (4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido), en el que el 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido se prepara por adición de 1,4-conjugados de cupratos obtenidos después de la litación y adición de cobre a compuestos de vinilestannano.

David A. Evans et al.: "Studies directed toward the synthesis of prostaglandins. Useful boron-mediated olefin syntheses", J. Org. Chem., vol. 41, 1976, páginas 3947-3953, XP055251140 divulga el uso de vinilborantos para el acoplamiento C-C en 1,4-ciclopent-2-en-1,4-dioles.

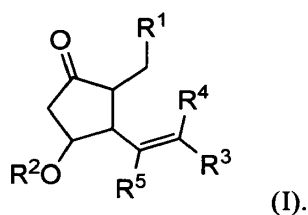
El documento US 2009/259058 A1 divulga la adición de 1,4-conjugados de vinilcupratos a andamios de ciclopent-2-enona, y en los que los vinilcupratos se obtienen de vinilestannanos después de la litación y el tratamiento con sales de cobre.

El documento WO 2012/048447 A1 divulga la adición de 1,4-conjugados de cupratos a los andamios de ciclopent-2-enona.

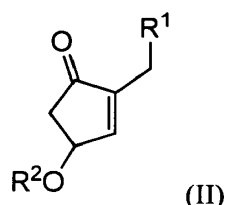
David A. Evans et al.: "Stereospecific olefin synthesis via boronic esters. Studies related to prostaglandin synthesis", Tetrahedron Letters, no. 8, 1976, páginas 1427-1430, XP000957068 divulga la formación de enlaces C-C en la posición 2 de ciclopentanos sustituidos con 1-alquilo.

Breve resumen de la invención

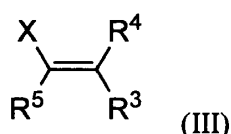
En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula I



El procedimiento incluye poner en contacto un compuesto 4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona sustituido en 2 de fórmula II



con un compuesto de fórmula III



en un disolvente en presencia de un aditivo metálico, opcionalmente en presencia de un aditivo básico, para dar el compuesto de fórmula I;

en la que

R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, alquenilo o alquinilo;

5 o R³ y R⁵ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos como vértices de anillo, en la que los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S;

o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos como vértices de anillo, en la que los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S,

10 y en la que cada uno de R¹, R³, R⁴ y R⁵ están opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, sililoxi, ariloxi, aciloxi, anillo heterocíclico, oxo, COOH, CONH₂, CONH alquilo C₁₋₄, C(O)OCH₂ arilo C₆₋₁₀, C(O)O arilo C₆₋₁₀ y C(O)O alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

15 X representa un grupo que contiene boro.

Diversos rasgos que caracterizan la invención se señalan con particularidad en las reivindicaciones adjuntas y que forman parte de la divulgación. Para una mejor comprensión de la invención, sus ventajas operativas y los objetos específicos alcanzados por su uso, debe hacerse referencia al dibujo y al material descriptivo en el que se ilustran y divulgan las realizaciones preferidas de la invención.

20 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el procedimiento Corey para la síntesis de prostaglandinas.

La Figura 2 muestra la metodología convencional de dos componentes para la síntesis de prostaglandinas.

25 La Figura 3 muestra la metodología mejorada de dos componentes para la síntesis de prostaglandinas y análogos de prostaglandinas como se describe por el presente solicitante.

La Figura 4 muestra algunas prostaglandinas y análogos de prostaglandinas de importancia industrial y farmacéutica.

La Figura 5 muestra la síntesis de dinoprost utilizando la presente invención.

La Figura 6 muestra la síntesis de tafluprost utilizando la presente invención.

30 Descripción detallada de la invención

I. General

35 La presente invención proporciona un novedoso procedimiento que utiliza una reacción de adición de 1,4-conjugado asimétrico catalizado por metal de compuestos de vinilboro y 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituidos en 2 para producir compuestos de 4-oxi-ciclopent-1-ona 2,3-disustituido que son precursores sintéticos útiles de prostaglandinas y análogos de prostaglandinas de importancia industrial y farmacológica. Este procedimiento utiliza reactivos menos tóxicos y más fáciles de manipular, y puede realizarse bajo condiciones de reacción más leves que el procedimiento convencional de dos componentes y es capaz de producir un intervalo diverso de precursores de prostaglandinas y de análogos de prostaglandinas de forma enantio- y diastereoselectiva con alto rendimiento.

II. Definiciones

40 Como se usa en el presente documento, el término "contactar" se refiere al procedimiento de poner en contacto al menos dos especies distintas, de tal manera que puedan reaccionar. Sin embargo, debe apreciarse que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos agregados o a partir de un producto intermedio de uno o más de los reactivos agregados que se pueden producir en la mezcla de reacción.

45 Como se usa en el presente documento, el término "aditivo metálico" se refiere a un catalizador o precatalizador que se usa en cantidades subestequiométricas en una reacción química. Un catalizador es una sustancia química que aumenta la tasa de una reacción química de uno o más reactivos. Debe apreciarse que, a diferencia de otros reactivos en la reacción química, la reacción no consume un catalizador. Un pre-catalizador es una sustancia química que en sí misma podría no ser químicamente activa, o es menos activa químicamente, en dicha reacción y

se convierte en la reacción en un catalizador por la acción de un aditivo. Adicionalmente, el término "subestequiométrico" se refiere a una cantidad que es menor que una cantidad estequiométrica. Por ejemplo, cuando 1 mol del compuesto II se combina con 1 mol o más del compuesto III, una cantidad subestequiométrica de un aditivo metálico es menor que aproximadamente 1 mol; en general, menos de aproximadamente 0,5 moles; en algunas realizaciones, menos de aproximadamente 0,1 moles; en realizaciones preferidas, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,0001 moles.

Como se usa en este documento, el término "básico" es un adjetivo que se refiere a una sustancia química que es una base. Un aditivo básico se refiere a un aditivo que es una base.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Los sustituyentes alquilo, así como otros sustituyentes hidrocarbonados, pueden contener designadores numéricos que indican el número de átomos de carbono en el sustituyente (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos), aunque tales designadores pueden omitirse. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo de la presente invención contienen de 1 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo puede contener 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6 o 5-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

Los términos "alqueno" y "alquino" se refieren a un grupo alquilo como se definió anteriormente, que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono (alqueno) o enlaces triples carbono-carbono (alquino), respectivamente. Para aquellos grupos que tienen un doble enlace carbono-carbono y un triple enlace carbono-carbono, se utiliza el término "alquino".

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo" están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" significa que incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser un anillo simple o anillos múltiples (hasta tres anillos) que se fusionan entre sí o se unen covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridines, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

El término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares). De manera similar, el término "ariloxialquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo a través de un enlace éter (-O-), por ejemplo, fenoxipropilo, fenoxipentilo y fenoxiheptilo.

Como se usa en el presente documento, el término "sililoxi" se refiere a una fracción que tiene la fórmula -OSiR₃, en la que cada R es independientemente un grupo alquilo o grupo arilo como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos sililoxi incluyen, pero no se limitan a, trimetilsililoxi, trietilsililoxi y (terc-butil)dimetilsililoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "aciloxi" se refiere a una fracción que tiene la fórmula -OC(O)R, en la que R es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo arilalquilo como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi y benziloxi.

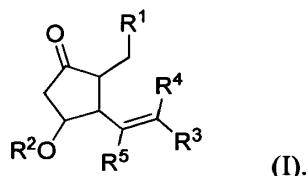
Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector" se refiere a una fracción que se forma para hacer que una fracción funcional no sea reactiva, o menos reactiva. El grupo protector se puede eliminar para restaurar la fracción funcional a su estado original. Diversos grupos protectores y reactivos protectores, incluidos los grupos protectores de hidroxilo, son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen compuestos que se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons. Nueva York, 2006.

El término "ligando de dieno" se refiere a un compuesto orgánico que contiene dos dobles enlaces carbono-carbono, que juntos forman un sistema de dieno, que puede coordinarse con las sales de rodio (I). El ligando dieno puede ser, pero no se limita a, norbornadieno, 1,5-ciclooctadieno, sistema biciclo[2.2.2]octa-2,5-dieno, sistema biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y sistema biciclo[2.2.0]octa-2,6-dieno.

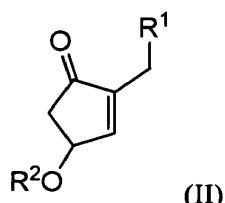
La presente invención se describirá ahora más específicamente con referencia a las siguientes realizaciones. Debe observarse que las siguientes descripciones de las realizaciones preferidas de esta invención se presentan en el presente documento únicamente con fines de ilustración y descripción; no pretende ser exhaustivo ni limitarse a la forma precisa divulgada. Los siguientes esquemas se proporcionan como realizaciones para ilustrar, pero no para limitar la presente invención.

III. Realizaciones de la invención

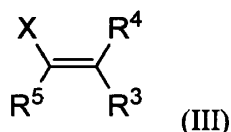
La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula I



10 El procedimiento incluye poner en contacto un compuesto 4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona sustituido en 2 de fórmula II



con un compuesto de fórmula III



15 en un disolvente en presencia de un aditivo metálico, opcionalmente en presencia de un aditivo básico, para dar el compuesto de fórmula I;

en la que

R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, alquenilo o alquinilo;

20 o R³ y R⁵ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, que tienen opcionalmente uno o dos heteroátomos como vértices de anillo, en la que los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S;

o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos como vértices de anillo, en la que los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S,

25 y en la que cada uno de R¹, R³, R⁴ y R⁵ están opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, sililoxi, ariloxi, aciloxi, anillo heterocíclico, oxo, COOH, CONH₂, CONH alquilo C₁₋₄, C(O)OCH₂ arilo C₆₋₁₀, C(O)O arilo C₆₋₁₀ y C(O)O alquilo C₁₋₄;

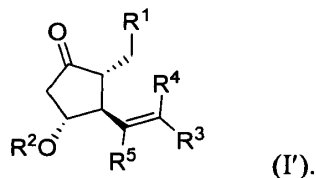
R² representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

30 X representa un grupo que contiene boro.

35 Sin desear estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que los productos de fórmula I se forman a través de una reacción de adición de 1,4-conjugado. El compuesto III que contiene boro es un compuesto de vinilboro, en el que el átomo de boro está presente en el radical X y se une covalentemente a uno de los átomos de carbono del doble enlace carbono-carbono del compuesto III. El procedimiento de la invención proporciona compuestos de fórmula I que pueden usarse para la preparación de prostaglandinas y análogos de prostaglandinas. Las prostaglandinas y los análogos de prostaglandinas incluyen, pero no se limitan a, compuestos de las series de prostaglandinas E (PGE) y prostaglandinas F (PGF) y sus análogos. Ejemplos de los compuestos de las series PGE y PGF (véase **Figura 4**) o análogos de estos incluyen, pero no están limitados a, travoprost (un análogo PGF_{2α}),

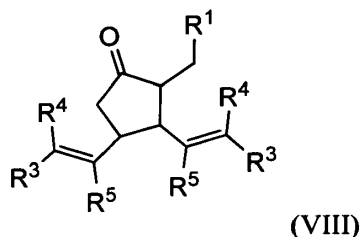
bimatoprost (un análogo PGF_{2α}), dinoprost (PGF_{2α}; véase también la **Figura 5**), dinoprostona (PGE₂), lubiprostona (un análogo de PGE), tafluprost (un análogo de PGF_{2α}; véase también la **Figura 6**), carboprost (un análogo de PGF_{2α}), alprostadil (PGE₁), latanoprost (un análogo de PGF_{2α}) y unoprostona (un análogo de PGF_α).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la fórmula I'

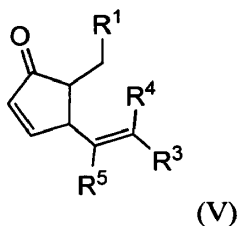


Las reacciones en el procedimiento de la invención se pueden llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada. En algunas realizaciones, la etapa de reacción de adición de 1,4-conjugado se puede realizar a temperatura ambiente (20-30 °C), bajo condiciones de enfriamiento (aproximadamente 0 °C) o bajo condiciones de calentamiento moderado (aproximadamente 50 °C). Ejemplos de instrumentos utilizados para proporcionar calor a la reacción incluyen, pero no se limitan a, equipos de calentamiento convencionales (tales como un baño de aceite, una camisa de calentamiento o una manta de calefacción) o reactores de microondas. Típicamente, no se requieren temperaturas bajo cero o criogénicas cuando se opera este procedimiento. En contraste, los procedimientos conocidos que implementan la metodología convencional de dos componentes usualmente requieren temperaturas criogénicas en la etapa correspondiente de la reacción de adición del 1,4-conjugado.

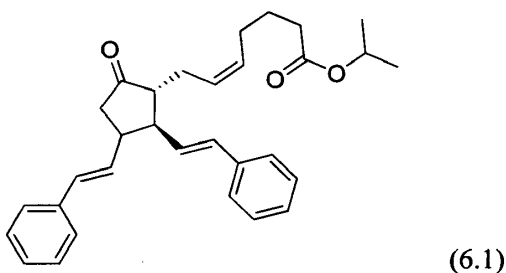
15 Las temperaturas de reacción, tales como aproximadamente 30 °C, pueden proporcionar rendimientos más altos de compuestos de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituídos que las temperaturas más altas, tales como 50 °C, 60 °C u 80 °C, porque a temperaturas más altas se pueden formar cantidades significativas de compuestos VIII 2,3,4-trisustituído-ciclopentan-1-ona. Por ejemplo, desde aproximadamente 3 % hasta aproximadamente 15 % (basado en 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituido en 2 II) de los compuestos VIII de productos secundarios pueden formarse en ciertos casos.



Sin desear estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que los compuestos VIII se forman a partir de los precursores reactivos V, que en sí mismos son productos de degradación de los compuestos I, y se forman por eliminación del sustituyente 4-oxi.



En apoyo de esto, cuando el producto de adición de 1,4-conjugado, prostaglandina E₂ análogo **10.1**, se sometió a las condiciones de adición de 1,4-conjugado estándar de esta invención ([RhCl(COD)]₂, KOH, 60 °C en presencia de ácido trans-2-fenilvinilborónico (**3.1**) durante un tiempo de reacción prolongado de 18 h, se formó el compuesto **6.1** como el producto de reacción principal.



Además de la temperatura de reacción, las cantidades de los compuestos **VIII** formados pueden depender de otros parámetros de reacción, tales como el tipo de aditivo básico, el disolvente de reacción y el tiempo de reacción (tal como cuando se aplican tiempos de reacción prolongados).

5 En general, para cada conjunto de sustratos **II** y **III** y el solvente de reacción y el aditivo básico, se selecciona una temperatura de reacción que proporciona el mayor rendimiento de compuestos **I** 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituidos y que no proporciona ninguno, o un nivel bajo, de los compuestos **VIII** 2,3,4-trisustituidos-ciclopentan-1-ona. Como ejemplos no limitantes, la **Tabla 1**, entradas 1-3 muestran que las temperaturas más bajas pueden proporcionar mayores rendimientos del compuesto **I** 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido para reacciones conducidas en metanol usando hidróxido de potasio como aditivo básico. Cuando se usó la irradiación de microondas (μw) y la temperatura de reacción se mantuvo a 50 °C, 40 °C o 30 °C, el nivel de 2,3,4-trisustituido-ciclopentan-1-ona **6.1** se redujo del 9 % al 3 % a 0 % de rendimiento, respectivamente. Mientras tanto, el compuesto de 2,3- disustituido-4,1-oxi-ciclopentan-1-ona deseado **10.1**, aumentó de 65 % a 73 % a 83 %, respectivamente.

10

(continuación)

Entrada	Equivalente en moles del compuesto de vinilbora 3.1a	Equivalente en moles de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2^{\text{a}}$	Base	Disolvente	Temp. ^b	Tiempo	% de rendimiento de 10.1 (% de rendimiento de 6.1)
9	1,5, 1,5	1,5	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	<i>i</i> -PrOH	25 °C	3 días	42 % (15 %)
10	1,5	1,5	KOH	<i>i</i> -PrOH	0 °C	3 días	88 % (0 %)
11	1,5	1,5	KHF ₂	<i>i</i> -PrOH	25 °C	3 días	(5 %)
12	1,5	1,5	NaOH	<i>i</i> -PrOH	25 °C	3 días	35 % (0 %)
13	1,5	1,5	K ₃ PO ₄	<i>i</i> -PrOH	25 °C	3 días	54 % (18 %)
14	1,5	1,5	KOH	<i>i</i> -PrOH	25 °C	3 días	(3 %) 70 %
15	1,5	1,5	KOH	MeOH	25 °C	3 días	80 % (3 %)
16	1,5	1,5	KOH	EtOH	25 °C	3 días	76 % (11 %)
17	1,5	1,5	KOH	<i>t</i> -BuOH	25 °C	3 días	58 % (0 %)
18	1,5	1,5	KOH	1:1 MeOH/H ₂ O	25 °C	3 días	61 % (0 %)
19	1,5	1,5	KHF ₂	MeOH	25 °C	3 días	75 % (0 %)
20	1,5	1,5	KHF ₂	1:1 MeOH/H ₂ O	25 °C	3 días	48 % (0 %)
21	1,5	1,5	KHF ₂	1,4-dioxano	25 °C	3 días	48 % (0 %)

^a Cuando dos valores aparecen separados por una coma, esto indica la adición en porciones del aditivo y/o reactivo. La coma correspondiente entre las unidades de tiempo en la columna para el tiempo indica el período de tiempo de reacción que sigue a cada una de las adiciones correspondientes de aditivo. ^b μw indica que la solución de reacción se irradió con microondas. La temperatura indicada (Temp.) Es la reportada por el reactor de microondas.

5 Se puede usar cualquier disolvente adecuado en la etapa de reacción de adición de 1,4-conjugado utilizando los compuestos de vinilboro. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, 1,4-dioxano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), diglima, acetonitrilo, N-metilpirrolidona (NMP), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), etilenglicol y combinaciones de los mismos. La etapa de reacción de adición de 1,4-conjugado que utiliza compuestos de vinilboro puede realizarse en solventes próticos o apróticos. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico. En algunas realizaciones, el disolvente prótico es un disolvente de alcohol. En algunas realizaciones, el disolvente de alcohol es metanol. El metanol no solo proporciona un buen medio para realizar la reacción de adición de 1,4-conjugado de esta invención, sino que también es barato, está disponible y es fácil de manejar y desechar en las escalas de fabricación.

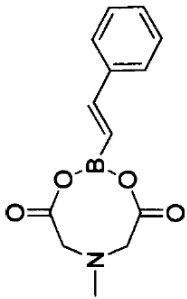
15 Cualquier compuesto de boro adecuado puede usarse en el procedimiento de la invención. Los ejemplos de compuestos de vinilboro adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos vinilboroicos, vinil boroxinas, ésteres vinilboroicos (por ejemplo, ésteres pinacolborónicos y ésteres catecolborónicos), trivinilboranos, dialquilvinilboranos, boratos de ácido vinílico N-imino diacético, B-vinil-9-BBN compuestos, boratos de viniltriol, sales de trifluorovinilborato y sales de tetravinilborato. Preferiblemente, el compuesto de vinilboro es un ácido vinilboroico o una sal de viniltrifluoroborato. Es decir, el grupo X que contiene boro del compuesto de fórmula III se selecciona del grupo que consiste en B(OH)₂ (un ácido vinilboroico); B(OR)₂ (un éster vinilboroico) en el que R es un grupo alquilo o un grupo arilo; BR₂ (un dialquilvinilborano) en el que R es un grupo alquilo; BR₂ (un trivinilborano) en el que R es un grupo vinilo; un grupo 9-borabicyclo [3.3.1]nonano (9-BBN); BR₂ en el que R es un grupo carboxilato; BR en el que R es un grupo carboxilato bidentado; BR₂ en el que R es un grupo ariloxi; BR en el que R es un grupo ariloxi bidentado; BF₃M (una sal de viniltrifluoroborato) en el que M es un ión metálico, BF₃M en el que M es un ión amonio o fosfonio, BR₃M (una sal de trialquilvinilborato) en el que R es un grupo alquilo y M es un ion metálico o un ion amonio o fosfonio, y BR₃M (una sal de tetravinilborato) en el que R es un grupo vinilo y en el que M es un ion metálico o es un ion amonio o fosfonio.

30 La **Tabla 2**, entradas 1-5 muestra que el mismo radical 2-fenilvinilo puede administrarse a 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituido en **2** en la reacción de adición del 1,4-conjugado mediante el ácido vinilboroico **3.1** (entrada 1), viniltrifluoroborato de potasio **3.1a** (entrada 2), vinilboronato de catecol **3.1b** (entrada 3), vinilboronato de pinacol **3.1c** (entrada 4) y vinilboronato de ácido N-metilimino diacético **3.1d** (entrada 5), para proporcionar el análogo protegido de de Prostaglandina E₂ **10.1**.

Tabla 2

Entrada	Compuesto de vinilbora 3 (equivalente en moles ^b)	Equivalente en moles de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2^{\text{b}}$	Disolvente	Tiempo	% de rendimiento de 10.1
	<p>Reaction scheme: Compound 2 (a chiral boronate ester with a vinyl group) reacts with compound 3 (an alkene with a phenyl group) in the presence of $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, KOH, at 30 °C under microwave irradiation for a certain time to yield product 10.1 (a chiral boronate ester with a phenyl group).</p>				
1	$(\text{HO})_2\text{B}$ (1,5, 0,5) 3.1 (1,5, 0,5)	1,5, 1,5	MeOH	5 h, 1 h	96 %
2	KF_3B (1,5, 0,5) 3.1a (1,5, 0,5)	1,5, 1,5	MeOH	3 h, 2 h	48 %
3	$\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_2$ (1,5, 0,5) 3.1b (1,5, 0,5)	1,5, 1,5	MeOH	3 h, 2 h	28 %
4	$\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_2$ (1,5, 0,5) 3.1c (1,5, 0,5)	1,5, 1,5	MeOH	3 h, 2 h	58 %

(continuación)

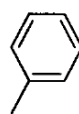
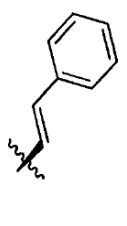
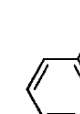
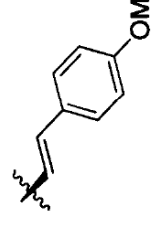
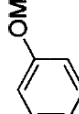
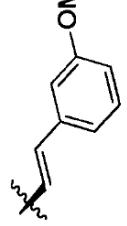
Entrada	Compuesto de vinilboro 3 (equivalente en moles ^b)	Equivalente en moles de [RhCl(COD)] ₂ ^b	Disolvente	Tiempo	% de rendimiento de 10.1
5	 3.1d (1,5)	1,5	MeOH/H ₂ O (3/10)	6 h	12 %

^a μ w indica que la solución de reacción se irradió con microondas. La temperatura indicada es la reportada por el reactor de microondas. La coma correspondiente entre las unidades de tiempo en la columna para el período de tiempo de reacción que sigue a cada una de las adiciones correspondientes de aditivo. ^b Cuando dos valores aparecen separados por una coma, esto indica la adición en porciones del aditivo y/o reactivo.

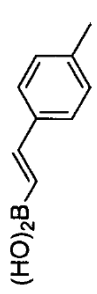
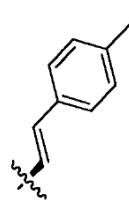
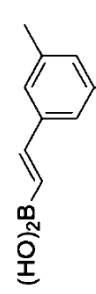
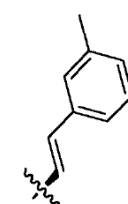
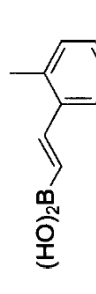
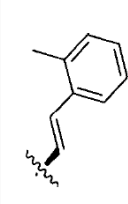
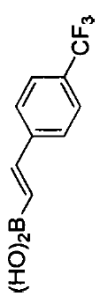
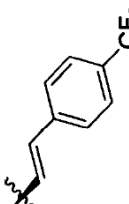
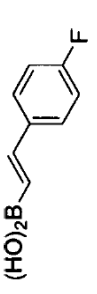
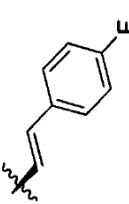
5 Los compuestos de vinilboro III mencionados anteriormente son fáciles de preparar utilizando los procedimientos descritos en la literatura y a menudo se pueden aislar como sólidos, que a veces son cristalinos. Además, los compuestos de vinilboro III generalmente son estables al aire y la humedad (es decir, tolerantes al agua) y tienen una larga vida útil, a diferencia de los compuestos de vinilcuprato correspondientes utilizados en la metodología convencional de dos componentes que a menudo se deben usar inmediatamente o poco después de la preparación. Los compuestos de vinilboro III pueden manipularse fácilmente en el laboratorio o en la planta de fabricación, y pueden adquirirse en fuentes comerciales o prepararse internamente y luego almacenarse bajo condiciones ambientales hasta que sea necesario. Además, estos compuestos de vinilboro generalmente se consideran "no tóxicos", lo que es adecuado para aplicaciones industriales y farmacéuticas. El uso de los compuestos de vinilboro III en la presente invención es una mejora significativa con respecto al uso de compuestos de vinilcobre (vinilcupratos) del procedimiento convencional de dos componentes.

15 Sorprendentemente, la reacción de adición de 1,4-conjugado de esta invención puede funcionar durante un intervalo estructuralmente diverso de compuestos de vinilboro de fórmula III. Como se resume en la **Tabla 3**, entradas 1-8, se obtuvieron altos rendimientos de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido 10 (análogos protegidos de prostaglandina E₂) utilizando el compuesto de 4-sililoxi-ciclopent-1-ona sustituido en 2 de fórmula 2 y ácidos vinilboroicos 3, en la que R⁴ y R⁵ son H y R³ es fenilo (**3.1**, entrada 1), 4-metoxifenilo (**3.2**, entrada 2), 3-metoxifenilo (**3.12**, entrada 3), 4-metilfenilo (**3.3**, entrada 4), 3-metilfenilo (**3.4**, entrada 5), 2-metilfenilo (**3.11**, entrada 6), 4-trifluorometilfenilo (**3.14**, entrada 7) o 4-fluorofenilo (**3.13**, entrada 8). Además, cuando R⁴ es H y R³ y R⁵ forman un anillo carbocíclico (es decir, **3.20**; entrada 9) se obtuvo el correspondiente compuesto de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula **10.20**. Adicionalmente, los ácidos vinilboroicos no aromáticos **3.6** (entrada 10), **3.5** (entrada 11), **3.16** (entrada 12) y **3.15** (entrada 13) generalmente proporcionaron rendimientos de buenos a altos de los correspondientes compuestos de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituidos de fórmula **10.6**, **10.5**, **10.16** y **10.15** (análogos de la prostaglandina E₂).


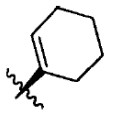



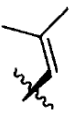

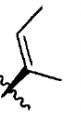



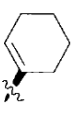
Tabla 3

Entrada	Compuesto de vinilbora 3 (equivalente en moles ^b)	[RhCl(COD)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Tiempo	10 (% de rendimiento)
1	 3.1 1,5, 0,5	1,5, 1,5	5 h, 1 h	 10.1 (96 %)
2	 3.2 1,5, 0,5	1,5, 1,5	5 h, 1 h	 10.2 (93 %)
3	 3.12 1,5, 0,5	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.12 (93 %)

(continuación)

Entrada	Compuesto de vinilbora 3 (equivalente en moles ^b)	[RhCl(COD)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Tiempo	10 (% de rendimiento)
4	 3.3 1,5, 0,5	1,5, 1,5	5 h, 1 h	 10.3 (95 %)
5	 3.4 1,5, 0,5	1,5, 1,5	5 h, 1 h	 10.4 (98 %)
6	 3.11 1,5, 0,5	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.11 (88 %)
7	 3.14 1,5, 0,5	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.14 (80 %)
8	 3.13 1,5, 0,5	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.13 (92 %)

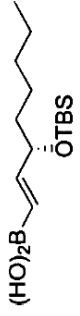
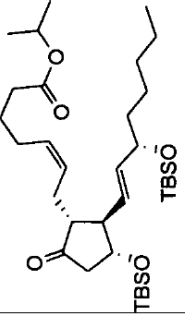
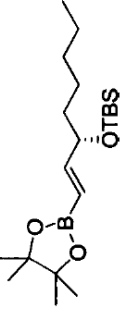
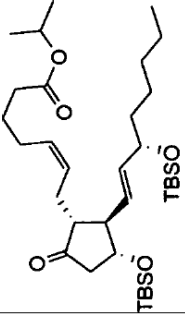
(continuación)

Entrada	Compuesto de vinilboro 3 (equivalente en moles ^b)	[RhCl(COD)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Tiempo	10 (% de rendimiento)
9	(HO) ₂ B  3.20 1,5, 0,5	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.20 (38 %)
10	(HO) ₂ B  3.6 1,5, 0,5	1,5, 1,5	5 h, 1 h	 10.6 (93 %)
11	(HO) ₂ B  3.5 1,5, 0,5	1,5, 1,5	5 h, 1 h	 10.5 (99 %)
12	(HO) ₂ B  3.16 1,5, 0,5	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.16 (37 %)
13	(HO) ₂ B  3.15 1,5, 0,5	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.15 (76 %)
14	(HO) ₂ B  3.20 1,5, 0,5	1,5, 1,5	5 h, 1 h	 10.20 (38 %)

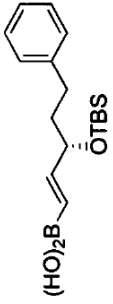
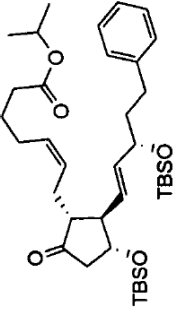
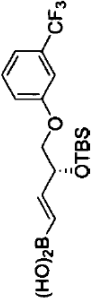
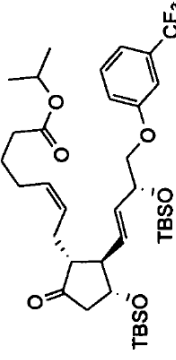
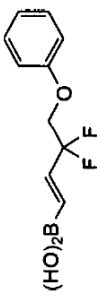
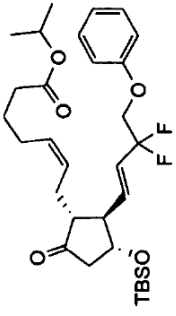
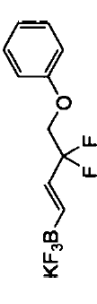
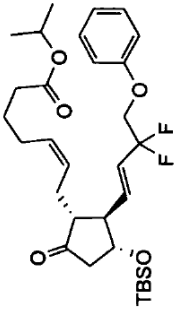
^a μ w indica que la solución de reacción se irradió con microondas. La temperatura indicada es la reportada por el reactor de microondas. ^b Cuando dos valores aparecen separados por una coma, esto indica la adición en porciones del aditivo y/o reactivo. La coma correspondiente entre las unidades de tiempo en la columna para el tiempo indica el período de reacción que sigue a cada una de las adiciones correspondientes de aditivo.

La aplicabilidad del procedimiento de la invención a la síntesis de precursores de prostaglandinas y análogos de prostaglandinas de importancia farmacéutica se demuestra mediante los ejemplos no limitantes resumidos en la **Tabla 4**. La reacción de adición de 1,4-conjugado del compuesto 4-oxiciclopent-2-en-1-ona sustituido en 2 de fórmula **2** y ácidos vinilbóricoicos **3.9a** (entrada 1), **3.17** (entrada 3), **3.18** (entrada 4) o **3.7** (entrada 5) proporcionaron compuestos de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituidos de fórmula **10.9a**, **10.17**, **10.18** y **10.7** (análogos de prostaglandina E₂), respectivamente. Tales compuestos son conocidos e informados como precursores sintéticos de dinoprost, bimatoprost, travoprost y tafluprost, respectivamente, que son en sí mismos análogos de la prostaglandina F_{2α} que se utilizan para inducir el parto o en el tratamiento de la enfermedad. Véase, por ejemplo, la patente '795 para el uso de análogos protegidos de prostaglandina E₂ **10.17** y **10.18** para la síntesis de los análogos de prostaglandinas F_{2α} bimatoprost y travoprost, respectivamente. De manera similar, el vinil pinacolboronato **2.9a** (entrada 2), el trifluoroborato de vinil potasio **3.7a** (entrada 6) o el pinacolboronato de vinilo **2.19** (entrada 7) se pueden usar en la reacción de adición del 1,4-conjugado para proporcionar compuestos de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituidos de fórmula **10.9a**, **10.7** y **10.19**, que son conocidos y reportados como precursores sintéticos de los análogos de la prostaglandina F_{2α} dinoprost y tafluprost, y el derivado de la prostaglandina E₁ lubiprostona, respectivamente. Véase, por ejemplo, la patente '958 para el uso del análogo protegido de prostaglandina E₂ **10.19** para la síntesis de lubiprostona.

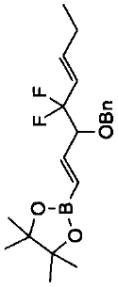
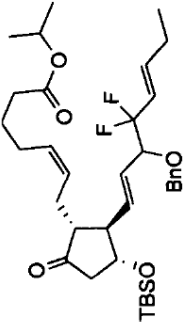
Tabla 4

Entrada	Compuesto de vinilboro 3 (equivalente en moles ^b)	[RhCl(CO D)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Tiempo	10 (% de rendimiento)
1	 3.9a 1,5, 1	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 10.9a (98 %)
2	 2.9a 1,5, 0,5, 0,5, 0,5	1,5, 1,5, 1,5, 1,5	3 h, 2 h, 2 h, 2 h	 10.9a (67 %)

(continuación)

Entrada	Compuesto de vinilboro 3 (equivalente en moles ^b)	[RhC(CO D)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Tiempo	10 (% de rendimiento)
3	 <p>3.17 1,5, 0,5</p>	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 <p>10.17 (64 %)</p>
4	 <p>3.18 1,5, 0,5</p>	1,5, 1,5	3 h, 2 h	 <p>10.18 (65 %)</p>
5	 <p>3.7 1,5, 1,5</p>	1,5, 1,5	3 h, 3 h	 <p>10.7 (67 %)</p>
6	 <p>3.7a 1,5, 1,5</p>	1,5, 1,5	6 h, 7 h	 <p>10.7 (62 %)</p>

(continuación)

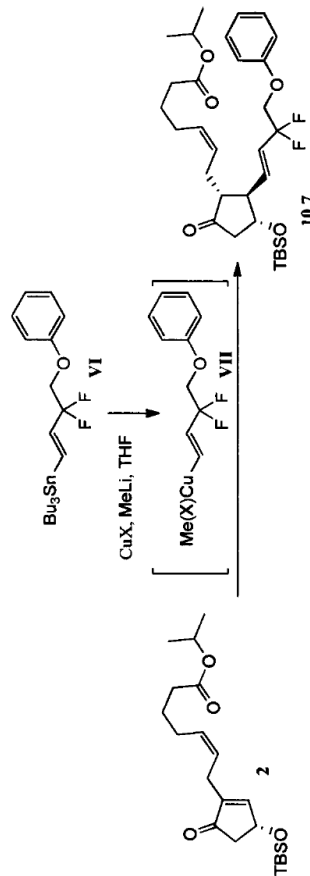
Entrada	Compuesto de vinilboro 3 (equivalente en moles ^b)	[RhCl(CO D)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Tiempo	10 (% de rendimiento)
7	 2.19 1,5, 1,5	1,5, 1	3 h, 2 h	 10.19 (27 %)

^a μw indica que la solución de reacción se irradió con microondas. La temperatura indicada es la reportada por el reactor de microondas. ^b Cuando dos valores aparecen separados por una coma, esto indica la adición en porciones del aditivo y/o reactivo. La coma correspondiente entre las unidades de tiempo en la columna para el tiempo indica el período de tiempo de reacción que sigue a cada una de las adiciones correspondientes de aditivo.

Es notable que, mientras que fallaron múltiples intentos para preparar el compuesto de 4-oxiciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula **10.7**, útil para preparar tafluprost, utilizando la metodología convencional de dos componentes utilizando el correspondiente vinilcuprato **VII** y el compuesto de 4-sililoxi-ciclopent-2-en-1-ona sustituido en 2 compuesto **2** (véase **Tabla 5**), tanto el ácido vinilbórico 3.7 (**Tabla 4**, entrada 5) como el trifluoroborato de vinil potasio **3.7a** (entrada 6) podrían usarse para producir el compuesto de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula **10.7**, útil en la síntesis de tafluprost como se describe en la Figura 6, con buen rendimiento. Los compuestos de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituidos de fórmula **10.9a** y **10.7** se convirtieron adicionalmente (como se describe en la sección de ejemplos en este documento) en los análogos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ dinoprost (véase, **Figura 5**) o tafluprost (véase, **Figura 6**), respectivamente, que demuestran la aplicabilidad y utilidad de la presente invención a la preparación de precursores de fármacos de prostaglandina.

Tabla 5

	1	2	3
Entrada	1	2	3
CuX (equivalente en moles con respecto a VI)	CuCN, 1	CuI, 1,1	CuI, 1,1
MeLi (equivalente en moles con respecto a VI)	2,2	1	1,5
Temp. para la síntesis de VII	-5°C durante 1,5 h	-5°C durante 1,5 h	-5 °C durante 1,5 h
Aditivo para la reacción de VII y 2	ninguno	TMSI	TMSI
Temp. para la reacción de VII y 2	-55 °C durante 2 h	-55 °C durante 2 h	-55 °C durante 2 h
Resultados	No se detectó 10.7 . Se recuperó 2 sin reaccionar.	No se detectó 10.7 . Se recuperó 2 sin reaccionar.	No se detectó 10.7 . Se recuperó 2 sin reaccionar.



La reacción de los compuestos de vinilbora **III** con los compuestos de 4-oxociclopent-2-en-1-ona sustituidos en 2 de fórmula **II** en la etapa de reacción de adición de 1,4-conjugado solo requiere cantidades catalíticas (es decir, subestequiométricas) del aditivo metálico (por ejemplo, un compuesto de rodio, un compuesto de cobalto, un compuesto de níquel o combinaciones de los mismos). Por ejemplo, típicamente 3 por ciento en moles del dímero de rodio, $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$, con respecto a la cantidad en moles de compuestos de 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituidos en 2 de la fórmula **II** es suficiente para dar como resultado la conversión de alto rendimiento de los compuestos de 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituidos en 2 de fórmula **II** y los compuestos de vinilbora **III** a compuestos de 4-oxiciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula **I**. Por el contrario, la química organocobre convencional de la metodología de dos componentes requiere cantidades estequiométricas del metal de transición, Cu(I) y, en algunos casos, Zr(IV) y los metales Li(I) , y comúnmente Sn(IV) , todo en cantidades estequiométricas. En la invención aquí descrita, el boro convenientemente ocupa el lugar de los metales Cu(I) , Sn(IV) o Zr(IV) y/o Li(I) de la metodología convencional de dos componentes y, por lo tanto, reduce la cantidad de metales de transición y otros metales necesarios para hacer compuestos precursores de prostaglandinas de fórmula **I**.

En algunas realizaciones de la presente invención, el aditivo de compuesto de rodio usado en la etapa de reacción de adición de 1,4-conjugado de los compuestos de vinilbora **III** al compuesto de fórmula **II** es un precatalizador o catalizador que se usa en cantidades subestequiométricas e incluye, pero no se limita a compuestos de rodio (**I**) seleccionados del grupo $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ (es decir, dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (**I**)); $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$; $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ con un aditivo de ligando dieno; $[\text{RhCl}(\text{norbornadieno})]_2$; y $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ (es decir, dímero de hidroxil(1,5-ciclooctadieno)rodio (**I**)). El 1,5-ciclooctadieno a menudo se abrevia como COD, y por lo tanto $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ se abrevia como $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$. En ciertas realizaciones, el aditivo de rodio es el dímero de rodio $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ o el dímero de rodio $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$.

La cantidad del aditivo metálico es preferiblemente típicamente menor que 50 por ciento en moles con respecto a la cantidad en moles del compuesto de fórmula **II**, tal como menor o igual a 12 por ciento en moles con respecto a la cantidad en moles del compuesto de fórmula **II**, o menor que 10 por ciento en moles con respecto a la cantidad en moles del compuesto de fórmula **II**, o menor o igual a 6 por ciento en moles con respecto a la cantidad en moles del compuesto de fórmula **II**, o menor o igual a 5 por ciento en moles con respecto a la cantidad molar del compuesto de fórmula **II**.

Cualquier aditivo básico adecuado puede usarse en el procedimiento de la invención. Ejemplos de aditivos básicos adecuados utilizados en la etapa de reacción de adición del 1,4-conjugado incluyen, pero no se limitan a, KHF_2 , $t\text{-BuOLi}$, $t\text{-BuONa}$, $t\text{-BuOK}$, K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , CsOH , KF , CsF , NaHCO_3 , KH_2PO_4 , 1,3-diaminopropano, $t\text{-BuNH}_2$, $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, piperidina, Et_3N , 2,6-lutidina y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el aditivo básico es un hidróxido. En realizaciones particulares, el hidróxido es hidróxido de potasio. Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que el aditivo básico actúa sobre el aditivo metálico para convertirlo de un precatalizador en un catalizador activo, aunque el aditivo básico también puede desempeñar otras funciones en la reacción. Por ejemplo, se ha informado que las sales de cloruro de rodio (**I**) son convertidas por compuesto de hidróxido en hidróxidos de rodio (**I**) en hidróxidos, y que estos últimos compuestos son catalíticamente activos y pueden catalizar las reacciones de adición de compuestos de vinilbora a compuestos olefínicos activados, tales como compuestos carbonílicos α,β -insaturados (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 5052-5058). La cantidad del aditivo básico es preferiblemente equimolar con respecto al aditivo metálico, o mayor que equimolar con respecto al aditivo metálico.

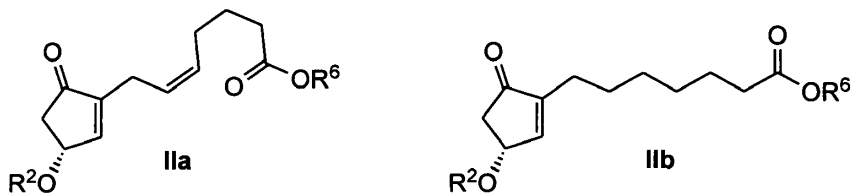
Diversas combinaciones de diferentes solventes, aditivos básicos y temperaturas de reacción pueden dar como resultado rendimientos significativamente diferentes de compuestos de 4-oxociclopentan-1-ona 2,3-disustituidos de fórmula **I** y niveles de los productos de degradación 2,3,4-trisustituido-ciclopentan-1-ona de fórmula **VIII**. Una persona experta en la técnica entenderá que para cada compuesto 4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona sustituido en 2 de fórmula **II** y compuesto de vinilbora **III**, la optimización de la cantidad relativa y el tipo de aditivo básico, la cantidad relativa y el tipo de aditivo metálico, la cantidad relativa y el tipo de solvente y la temperatura de reacción podrían requerirse para identificar las condiciones que proporcionan los mejores rendimientos de los compuestos de 4-oxiciclopentan-1-ona 2,3-disustituidos de fórmula **I**.

En algunas realizaciones, el rendimiento de la reacción de los compuestos de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituidos de fórmula **I** se puede aumentar mediante la adición en porciones de los compuestos de vinilbora de fórmula **III** y/o la adición en porciones del aditivo metálico. Por ejemplo, la **Tabla 1**, entradas 4-7 muestra que diferentes permutaciones de la cantidad total y el número y las cantidades de cada adición en porciones de ácido borónico **3.1** y $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ dieron como resultado diferentes rendimientos del compuesto de 4-oxiciclopentan-1-ona 2,3-disustituido **10.1**.

En algunas realizaciones de la presente invención, el R^2 del compuesto de fórmula **I** y el compuesto de fórmula **II** es un grupo protector de hidroxilo. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiraniilo (THP), metoximetilo (MOM), [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM), trialkilsililo, triarilsililo, diarilalkilsililo, bencilo, p-metoxibencilo (PMB), alquilcarbonilo, arilcarbonilo y alilo. En ciertas realizaciones, el grupo

protector de hidroxilo es un grupo trialquilsililo. En algunas realizaciones, el trialquilsililo es terc-butildimetilsililo (TBS).

5 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituido en 2 de fórmula II es **IIa** o **IIb** en donde R^2 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo definido como anteriormente y R^6 es un radical seleccionado del grupo que incluye H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo y bencilo.

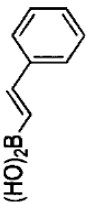
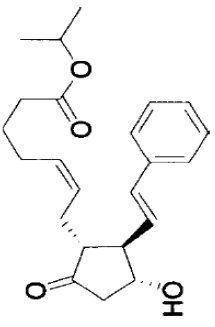


10 En realizaciones adicionales de la presente invención, el compuesto 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituido en 2 de fórmula II es **IIaa** en donde R^2 es hidrógeno y R^6 es isopropilo (véase **Tabla 6**, entrada 4). En otras realizaciones de la presente invención (véase **Tabla 6**), el compuesto 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituido en 2 de fórmula II se selecciona del grupo **IIba** donde R^2 es terc-butildimetilsililo (TBS) y R^6 es metilo (entrada 1), **IIbb** donde R^2 es tetrahidropirranilo (THP) y R^6 es metilo (entrada 2), y **IIbc** donde R^2 es alilo y R^6 es metilo (entrada 3).

Tabla 6

Entrada		IIa o IIb (R ² , R ⁶)	Compuesto de vinilboro III (equivalente en moles ^b)	[RhCl(COD)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Base	Tiempo	Rendimiento compuesto Ia o Ib
1	IIba (TBS, metilo)	(HO) ₂ B-CH=CH-Ph 3.1 1,5, 0,5	1,5, 1,5	0,2	3 h, 2 h	 53 % Iba	
2	IIbb (THP, metilo)	(HO) ₂ B-CH=CH-Ph 3.1 1,5, 1,0	1,5, 1,5	0,2	3 h, 2 h	 31 % Ibb	
3	IIbc (alilo, metilo)	(HO) ₂ B-CH=CH-Ph 3.1 1,5, 0,5	1,5, 1,5	0,2	5 h, 1 h	 2 % Ibc	

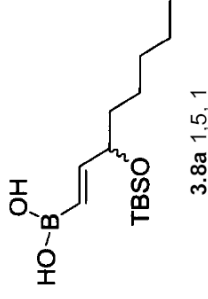
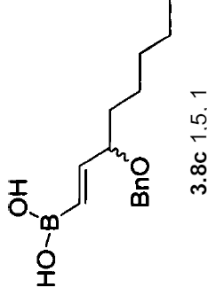
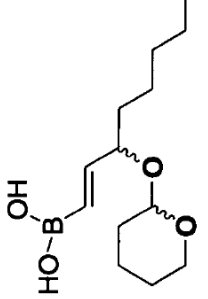
(continuación)

Entrada	Ila o Iib (R ² , R ⁶)	Compuesto de vinilboro III (equivalente en moles ^b)	[RhCl(COD)] ₂ (equivalente en moles ^b)	Base	Tiempo	Rendimiento compuesto Ia o Ib
4	Ilaa (H, isopropilo)	 3.1 1,5, 0,5	1,5, 1,5	0,2	5 h, 1 h	 39 % Iaa

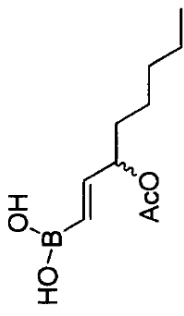
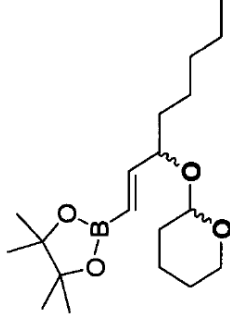
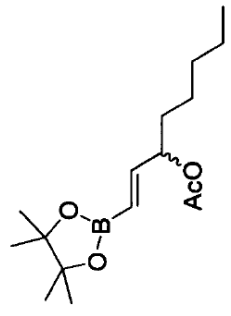
^a μw indica que la solución de reacción se irradió con microondas. La temperatura indicada es la reportada por el reactor de microondas. ^b Cuando dos valores aparecen separados por una coma, esto indica la adición en porciones del aditivo y/o reactivo. La coma correspondiente entre las unidades de tiempo en la columna para el tiempo indica el período de tiempo de reacción que sigue a cada una de las adiciones correspondientes de aditivo.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, los radicales R³, R⁴ y/o R⁵ del compuesto de fórmula I y el
compuesto de fórmula III poseen uno o más grupos hidroxilo. En algunas realizaciones, los grupos hidroxilo
mencionados anteriormente pueden estar protegidos. El grupo protector de hidroxilo adecuado incluye, pero no se
limita a, tetrahidropirano (THP), metoximetilo (MOM), [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM), trialquilsililo, triarilsililo,
10 diarilalquilsililo, bencilo, 4-metoxibencilo (PMB), alquilcarbonilo, arilcarbonilo y alilo. En ciertas realizaciones, el
grupo protector es un grupo trialquilsililo. En algunas realizaciones, el trialquilsililo es terc-butildimetilsililo (TBS). La
Tabla 7, entradas 1-8, muestra cuatro derivados diferentes del ácido vinilbórico protegido con hidroxilo **3.8a** (terc-
butildimetilsililo protegido; entrada 1), **3.8c** (bencilo protegido; entrada 2), **3.8e** (tetrahidropirano protegido; entrada
3), y **3.8b** (acetilo protegido; entrada 4), y cuatro derivados diferentes de pinacol vinilboronato protegidos con
hidroxilo **2.8a** (terc-butildimetilsililo protegido; entrada 8), **2.8c** (bencilo protegido; entrada 7), **2.8e** (tetrahidropirano
10 protegido; entrada 5) y **2.8b** (acetilo protegido; entrada 6). En algunas realizaciones, el grupo hidroxilo mencionado
anteriormente puede permanecer desprotegido, como en el ejemplo de la **Tabla 7**, entrada 9 (como en el ácido
vinilbórico **2.8**).

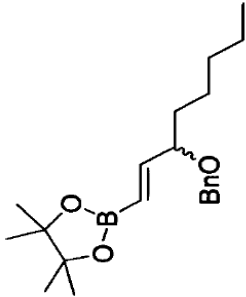
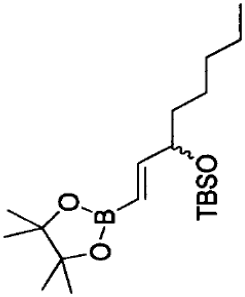
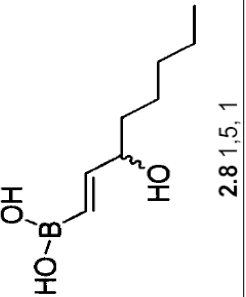
Tabla 7

Entrada	Equivalente en moles de vinilbora a	Equivalente en moles de [RhCl(ζO D)]a	Temp. b	Tiempo	Producto R 10 (% de rendimiento)
1	 <p>3.8a 1,5, 1</p>	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R = TBS 10.8a 98 %
2	 <p>3.8c 1,5, 1</p>	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R=Bn 10.8c 50 %
3	 <p>3.8e 1,5, 1</p>	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R = THP 10.8e 63 %

(continuación)

Entrada	Equivalente en moles del compuesto de vinilboro a	Equivalente en moles de [RhCl(ζO D)] a	Temp. b	Tiempo	Producto R 10 (% de rendimiento)
4	 <p>3.8b 1,5, 1</p>	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R = Ac 10.8b 24 %
5	 <p>2.8e 1,5, 1</p>	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R = THP 10.8e 63 %
6	 <p>2.8b 1,5, 1</p>	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R=Ac 10.8b 17 %

(continuación)

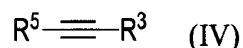
Entrada	Equivalente en moles del compuesto de vinilboro a	Equivalente en moles de [RhCl (ΣO D)] a	Temp. ^b	Tiempo	Producto R 10 (% de rendimiento)
7	 2.8c 1,5, 1	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R = Bn 10.8c 36 %
8	 2.8a 1,5, 0,5, 0,5, 0,5	1,5, 1,5, 1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h, 2 h, 2 h	R = TBS 10.8a 67 %
9	 2.8 1,5, 1	1,5, 1,5	30 °C (μw)	3 h, 2 h	R = H 10.8 40 %

^a Cuando dos o más valores aparecen separados por una coma, esto indica la adición en porciones del aditivo y/o reactivo. La coma correspondiente entre las unidades de tiempo en la columna para el tiempo indica el período de tiempo de reacción que sigue a cada una de las adiciones correspondientes de aditivo. ^b μw indica que la solución de reacción se irradió con microondas. La temperatura indicada es la reportada por el reactor de microondas.

Los compuestos de vinilboro de fórmula III que son útiles en esta invención se pueden preparar por procedimientos descritos en la literatura (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5766-5767; Angew. Chem. 2003, 42, 3399-3404; J. Org. Chem. 2001, 66, 5359-5365; Angew. Chem. 2012, 51, 9385-9388; Org. Lett. 2012, 14, 6104-6107; Org. Lett. 2010, 12, 2004-2007).

Por ejemplo, cuando R⁴ es H, un procedimiento comprende

a) poner en contacto el compuesto alquino de fórmula IV



con un reactivo de organoboro; y

b) convertir el producto de la etapa a) para obtener III. Alternativamente, los compuestos de vinilboro de fórmula III pueden prepararse usando haluros de vinilo como materiales de partida, y los procedimientos para esta transformación son conocidos en la técnica.

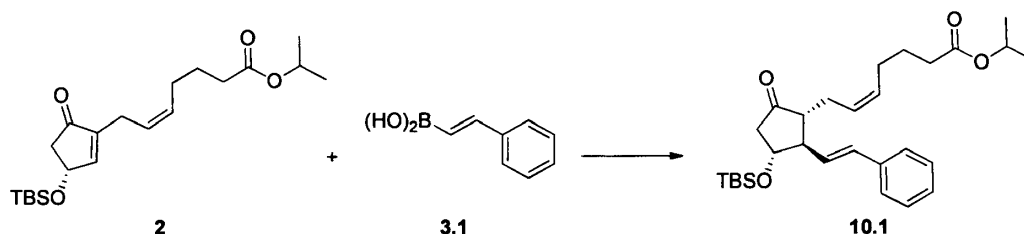
El reactivo de organoborón mencionado anteriormente es un compuesto hidrobórico y se selecciona del grupo que consiste en un complejo de éter de borano, tal como BH₃·THF o BH₃·OEt₂; un complejo de sulfuro de borano, tal como BH₃·SMe₂; 9-borabicyclo[3.3.1]nonano; dímero de 9-borabicyclo [3.3.1]nonano; pinacolborano; catecolborano; un dialquilborano tal como dicalohexilborano, disiamilborano, diisopinocanfolborano o di(isopropilprenil)borano; y complejos de bases de Lewis de mono- y dicloroborano o mono- y dibromoborano tales como BHCl₂·dioxano, BH₂Cl·OEt₂, BH₂Cl·SMe₂, BHBBr₂·dioxano, BH₂Br·OEt₂ o BH₂Br·SMe₂. Los compuestos de vinilboro de fórmula III que son útiles en esta invención incluyen ácidos vinilbóricoicos, ésteres vinilbóricoicos, boronatos de ácido vinil N-imino diacético, vinil triorganoboranos (por ejemplo, vinil trialquilboranos), compuestos de B-órgano-9-BBN de vinilo (por ejemplo, compuestos de B-alquil-9-BBN de vinilo), sales de viniltrifluoroborato y sales de tetravinilborato. En ciertas realizaciones, el compuesto de vinilboro es un ácido vinilbóricoico o una sal de viniltrifluoroborato.

Los compuestos de 4-oxi-ciclopent-2-en-1-onas sustituidos en 2 de fórmula II útiles en el procedimiento de la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica, incluidos los descritos en la Patente U.S. Nº 7.897.795, Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 1905-1916 y Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7411-7415.

Si bien se proporciona una guía en los ejemplos a continuación, un experto en la técnica apreciará que el procedimiento descrito en este documento funcionará bajo una variedad de condiciones relacionadas con la temperatura y el solvente o solventes utilizados (discutidos anteriormente), así como el tiempo de reacción, y la concentración de reactivos en la mezcla de reacción. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no deben considerarse como limitantes de ninguna manera.

IV. Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

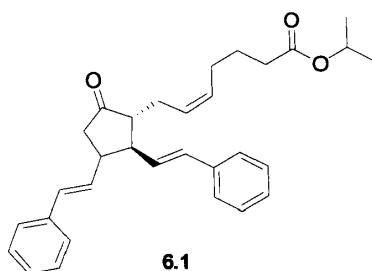


Una solución de (Z)-7-[(3R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxociclopent-1-enil]-hept-5-enoato de isopropilo (**2**) (57 mg, 0,15 mmol), ácido trans-2-fenilvinilbóricoico (**3.1**) (33 mg, 0,22 mmol), [RhCl(1,5-ciclooctadieno)]₂ (1,1 mg, 2,2 μmol) y KOH acuoso (9,5 μl, KOH acuoso 3,0 M, 29 μmmol) en MeOH (1,0 ml) se agitó bajo irradiación de microondas (CEM, Discover S; Milestone, Startsynth; la temperatura se fijó a 30 °C). Después de 5 horas, se agregaron ácido trans-2-fenilvinilbóricoico (**3.1**) (11 mg, 74 μmol) y [RhCl(1,5-ciclooctadieno)]₂ (1,1 mg, 2,4 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. y se concentró directamente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando **10.1** (70 mg, 96 %).

[α]_D²⁷ -57,4 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,20 (d, J= 6,2 Hz, 6H), 1,59-1,69 (m, 2H), 2,05 (dd, J= 7,1, 14,1 Hz, 2H), 2,16-2,26 (m, 4H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,58-2,73 (m, 2H), 4,13 (dd, J= 8,4, 16,0 Hz, 1H), 4,97 (septeto, J= 6,2 Hz, 1H), 5,32-5,46 (m, 2H), 6,05 (dd, J= 8,6, 15,8 Hz, 1H), 6,50 (d,

$J=15,8$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,27-7,37 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ -4,8 (CH_3), -4,7 (CH_3), 18,1 (C), 21,8 (CH_3), 24,8 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,7 (CH), 26,7 (CH_2), 34,1 (CH_2), 47,6 (CH_2), 54,1 (CH), 54,4 (CH), 67,4 (CH), 73,0 (CH), 126,1 (CH), 126,5 (CH), 127,4 (CH), 128,6 (CH), 129,8 (CH), 131,0 (CH), 132,9 (CH), 137,1 (C), 173,1 (C), 214,7 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+ = 485,3081$, encontrado 485,3064; FTIR (KBr, puro) 2935, 2861, 1736, 1593, 1459, 1372, 1250, 1107, 838, 745 cm^{-1} .

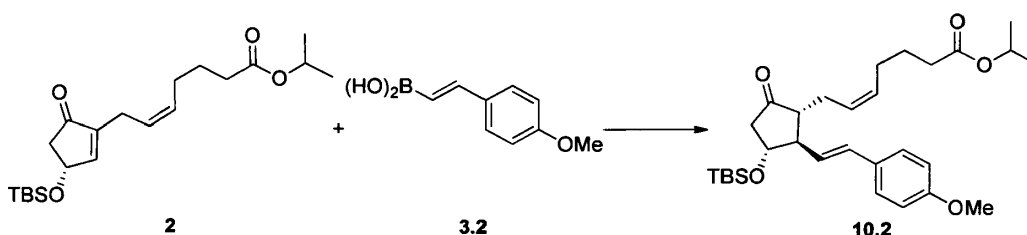
Ejemplo 2 - Síntesis de (Z)-7-[(1R,2R)-5-oxo-2,3-diestiril-ciclopent-3-enil]-hept-5-enoato de isopropilo (6.1)



El estándar de producto de degradación **6.1** se puede preparar utilizando el siguiente procedimiento: Una solución de **10.1** (16 mg, 33 μmol), ácido trans-2-fenilvinilborico (**3.1**) (9,2 mg, 62 μmol), $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ (1,1 mg, 2,25 μmol , 5,6 % en moles) y KOH acuoso (9,5 μl , KOH acuoso 3,0 M, 28,5 μmol) en MeOH (1 ml) se agitó a 60 $^\circ\text{C}$. Después de 12 horas, la mezcla se concentró directamente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título **6.1** (13 mg, 86 %).

$[\alpha]^{24}\text{D} -149,5$ (c 0,46, CHCl_3); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20 (d, $J=6,4$, 6H), 1,58-1,72 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,13-2,34 (m, 4H), 2,36-2,58 (m, 3H), 2,64-2,85 (m, 2H), 4,97 (septeto, $J=6,4$ Hz, 1H), 5,31-5,50 (m, 2H), 6,06-6,22 (m, 2H), 6,43 (dd, $J=11,6$, 16,0 Hz, 2H), 7,17-7,36 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8 (CH_3), 24,8 (CH_2), 25,0 (CH_2), 26,7 (CH_2), 30,9 (CH_2), 34,1 (CH_2), 44,4 (CH), 51,7 (CH), 55,5 (CH), 67,4 (CH), 77,2 (CH), 126,18 (CH), 126,22 (CH), 126,5 (CH), 127,4 (CH), 127,5 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 130,3 (CH), 131,0 (CH), 131,2 (CH), 132,5 (CH), 137,0 (C), 173,1 (C), 216,7 (C); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_3 + \text{H}]^+ = 457,2737$, encontrado 457,2738; FTIR (KBr, puro) 3446, 2975, 1730, 1640, 1443, 1375, 1217, 1164, 1102, 963 cm^{-1} .

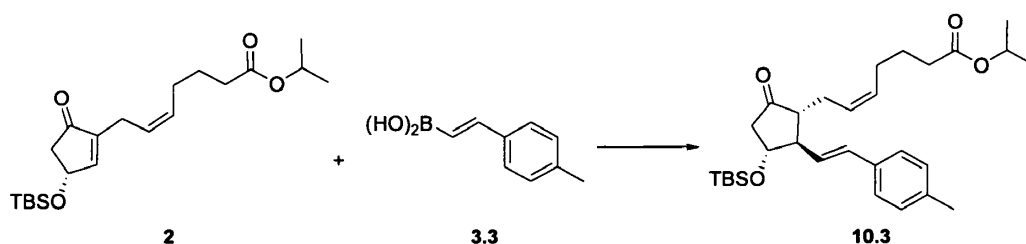
Ejemplo 3 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.2)



Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando ácido trans-2-(4-metoxi-fenil)-vinilborico (**3.2**). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) produciendo (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (**10.2**, 72 mg, 93 %).

$[\alpha]^{22}\text{D} -50,6$ (c 1,00, CHCl_3); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,00 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,20 (d, $J=6,3$ Hz, 6H), 1,60-1,68 (m, 2H), 2,05 (dd, $J=7,0$, 14,1 Hz, 2H), 2,14-2,25 (m, 4H), 2,36-2,39 (m, 2H), 2,55-2,71 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,09 (dd, $J=8,5$, 15,8 Hz, 1H), 4,97 (septeto, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,32-5,45 (m, 2H), 5,89 (dd, $J=8,4$, 15,6 Hz, 1H), 6,44 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ -4,8 (CH_3), -4,6 (CH_3), 18,0 (C), 21,8 (CH_3), 24,8 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,7 (CH_3), 26,6 (CH_2), 34,1 (CH_2), 47,6 (CH_2), 54,1 (CH), 54,4 (CH), 55,2 (CH_3), 67,4 (CH), 73,1 (CH), 114,0 (CH), 126,5 (CH), 127,2 (CH), 127,5 (CH), 129,9 (C), 130,9 (CH), 132,3 (CH), 159,0 (C), 173,1 (C), 214,9 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si} + \text{H}]^+ = 515,3187$, encontrado 515,3182; FTIR (KBr, puro) 2939, 2863, 1737, 1604, 1512, 1463, 1371, 1246, 1166, 1109 cm^{-1} .

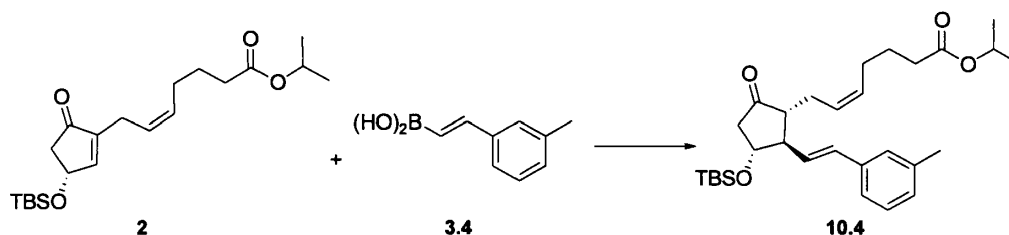
Ejemplo 4 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-(2-p-toluil-vinil)-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.3)



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando ácido trans-2-p-toluidil-vinilboricoico (**3.3**). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-(2-p-toluidil-vinil)-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (**10.3**, 71 mg, 95 %).

10 $[\alpha]_D^{23}$ -40,2 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,64 (quintet, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (dd, J = 7,3, 14,2 Hz, 2H), 2,13-2,26 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 8,0, 15,6 Hz, 1H), 4,97 (septeto, J = 6,2 Hz, 1H), 5,31-5,45 (m, 2H), 5,98 (dd, J = 8,7, 15,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ -4,8 (CH₃), -4,7 (CH₃), 18,0 (C), 21,1 (CH₃), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,0 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,6 (CH₂), 34,1 (CH₂), 47,6 (CH₂), 54,1 (CH), 54,4 (CH), 67,3 (CH), 73,0 (CH), 126,0 (CH), 126,5 (CH), 128,7 (CH), 129,3 (C), 130,9 (CH), 132,7 (CH), 134,3 (C), 137,1 (C), 173,1 (C), 214,8 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₀H₄₆O₄Si + H]⁺ = 499,3238, encontrado 499,3244; FTIR (KBr, puro) 2938, 2863, 1737, 1509, 1463, 1372, 1250, 1110, 964, 841 cm⁻¹.

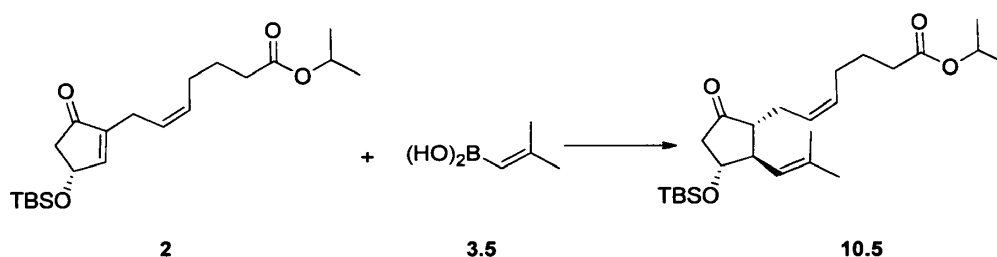
15 **Ejemplo 5 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-(2-m-toluidil-vinil)-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.4)**



20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando ácido trans-2-m-toluidil-vinilboricoico (**3.4**). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-(2-m-toluidil-vinil)-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (**10.4**, 73 mg, 98 %).

25 $[\alpha]_D^{23}$ -51,1 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,65 (quintet, J = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (dd, J = 7,0, 14,2 Hz, 2H), 2,15-2,26 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,58-2,73 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 8,4, 16,0 Hz, 1H), 4,97 (septeto, J = 6,4 Hz, 1H), 5,32-5,46 (m, 2H), 6,03 (dd, J = 8,6, 15,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,8, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ -4,8 (CH₃), -4,6 (CH₃), 18,0 (C), 21,4 (CH₃), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,7 (CH₂), 34,1 (CH₂), 47,6 (CH₂), 54,1 (CH), 54,3 (CH), 67,4 (CH), 73,1 (CH), 123,2 (CH), 126,5 (CH), 126,9 (CH), 128,2 (CH), 128,5 (CH), 129,5 (CH), 131,0 (CH), 133,0 (CH), 137,0 (C), 138,1 (C), 173,1 (C), 214,8 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₀H₄₆O₄Si + H]⁺ = 499,3238, encontrado 499,3242; FTIR (KBr, puro) 2939, 2863, 1737, 1600, 1463, 1375, 1253, 1112, 971, 884 cm⁻¹.

30 **Ejemplo 6 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(2-metil-prop-1-enil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.5)**



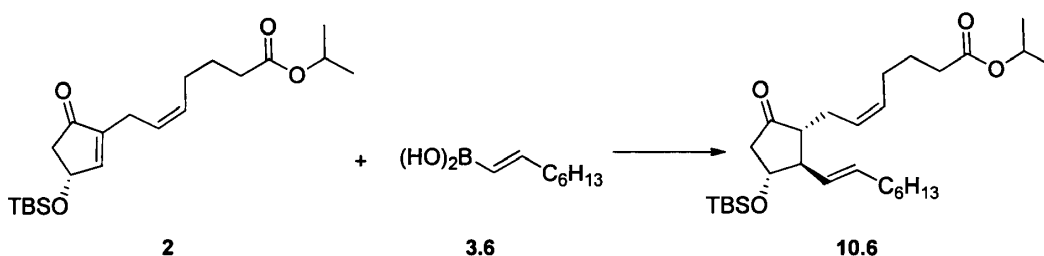
35

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando ácido 2-metil-propenilborónico (**3.5**). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando (*Z*)-7-[(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-(2-metil-prop-1-enil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (**10.5**, 65 mg, 99 %).

5 $[\alpha]_D^{23}$ -68,2 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,63-1,68 (m, 5H), 1,74 (s, 3H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 3,95 (dd, *J* = 8,0, 15,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,00 (septeto, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,30-5,43 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ -5,0 (CH₃), 18,0 (C), 18,7 (CH₃), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,0 (CH₂), 25,6 (CH₃), 25,8 (CH₃), 26,5 (CH₂), 34,1 (CH₂), 47,6 (CH₂), 49,4 (CH), 55,2 (CH), 67,4 (CH), 73,6 (CH), 125,4 (CH), 127,0 (CH), 130,4 (CH), 135,4 (C), 173,1 (C), 215,6 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₂₅H₄₄O₄Si + H]⁺ = 437,3082, encontrado 437,3096; FTIR (KBr, puro) 2937, 2855, 1738, 1463, 1373, 1248, 1150, 1108, 880, 834 cm⁻¹.

Ejemplo 7 - Síntesis de (*Z*)-7-[(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-(*trans*-oct-1-enil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.6**)**

15



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando ácido *trans*-oct-1-enilborónico (**3.6**). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando (*Z*)-7-[(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-(*trans*-oct-1-enil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (**10.6**, 69 mg, 93 %).

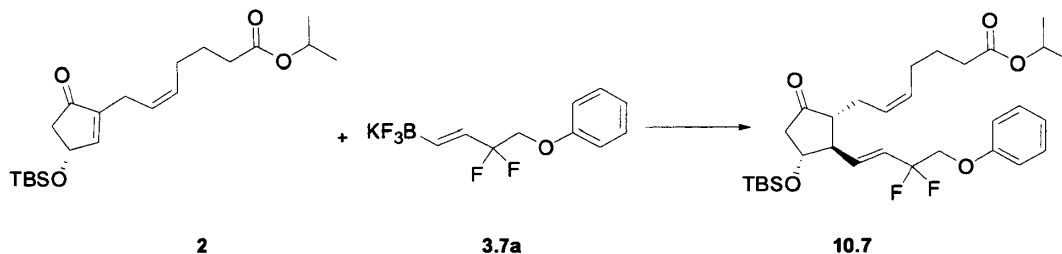
20

25 $[\alpha]_D^{23}$ -54,5 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,02 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,26-1,36 (m, 10H), 1,62-1,69 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 5H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,26-2,43 (m, 3H), 2,61 (ddd, *J* = 1,1, 7,14, 18,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 8,0, 15,6 Hz, 1H), 4,99 (septeto, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 8,4, 15,2 Hz, 1H), 5,30-5,42 (m, 2H), 5,50-5,58 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ -4,7 (CH₃), 14,1 (CH₃), 18,1 (C), 21,8 (CH₃), 22,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,9 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,6 (CH₂), 28,9 (CH₂), 29,3 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,1 (CH₂), 47,6 (CH₂), 53,5 (CH), 54,2 (CH), 67,3 (CH), 73,1 (CH), 126,8 (CH), 129,6 (CH), 130,6 (CH), 134,0 (CH), 173,1 (C), 215,3 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₂₉H₅₂O₄Si + H]⁺ = 493,3708, encontrado 493,3702; FTIR (KBr, puro) 2930, 2860, 1739, 1462, 1371, 1250, 1111, 968, 839, 775 cm⁻¹.

25

Ejemplo 8 - Síntesis de (*Z*)-7-[(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-(*trans*-3,3-difluoro-4-fenoxy-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.7**)**

30



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando *trans*-3,3-difluoro-4-fenoxy-but-1-eniltrifluoroborato de potasio (**3.7a**). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando (*Z*)-7-[(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-(*trans*-3,3-difluoro-4-fenoxy-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (**10.7**, 52 mg, 61 %).

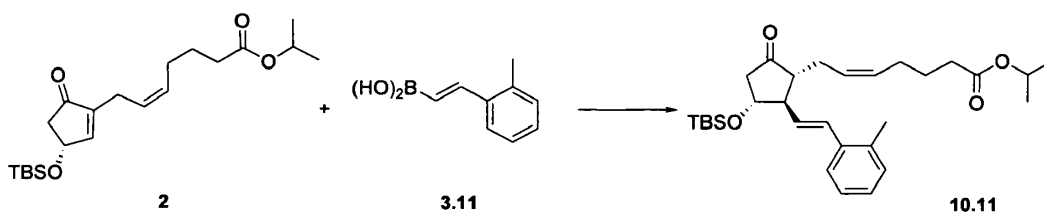
35

40 $[\alpha]_D^{24}$ -45,0 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 0,03 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,58-1,63 (m, 2H), 2,01 (dd, *J* = 7,2, 14,4 Hz, 2H), 2,11-2,22 (m, 4H), 2,35-2,38 (m, 2H), 2,57 (dd, *J* = 8,7, 20,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 1,0, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 8,4, 16,2 Hz, 1H), 4,16-4,21 (m, 2H), 4,98 (septeto, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,28-5,32 (m, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 5,85-5,91 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,4, 8,0 Hz, 2H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ -4,8 (CH₃), -4,7 (CH₃), 18,0 (C), 21,8 (CH₃),

40

24,7 (CH₂), 25,0 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,6 (CH₂), 34,0 (CH₂), 47,4 (CH₂), 53,0 (CH), 53,8 (CH), 67,4 (CH), 69,4 (t, *J* = 35,0 Hz, CH₂), 72,3 (CH), 114,7 (CH), 117,9 (t, *J* = 238,5 Hz, C), 121,8 (CH), 125,5 (t, *J* = 24,8 Hz, CH), 126,0 (CH), 129,6 (CH), 131,4 (CH), 136,9 (t, *J* = 9,0 Hz, CH), 157,9 (C), 173,0 (C), 213,6 (C); HRMS (ESI-QTOF): calculado para [C₃₁H₄₆F₂O₅Si + NH₄]⁺ = 586,3421, encontrado 582,3406; FTIR (KBr, puro) 2939, 2863, 1737, 1592, 1490, 1463, 1375, 1307, 1250, 1158 cm⁻¹.

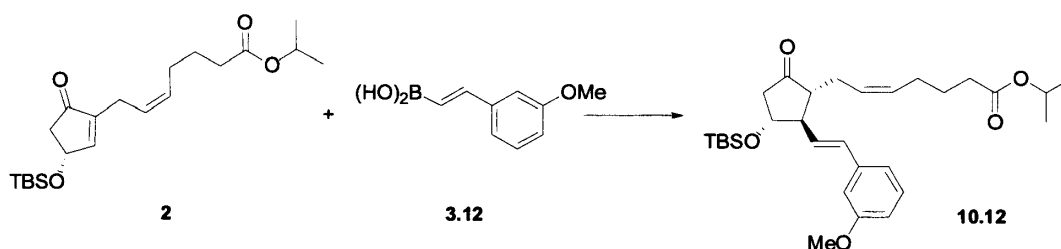
Ejemplo 9 - Síntesis de 7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((*E*)-2-metilestiril)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropilo (10.11)



10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido trans-2-*o*-toluilo-vinilborico (3.11), la mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título 10.11 (66 mg, 88 %).

15 $[\alpha]_D^{25}$ -53,4 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,03 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,65 (cuintet, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,07 (dd, *J* = 6,4, 14,0 Hz, 2H), 2,13-2,30 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,60-2,72 (m, 2H), 4,15 (dd, *J* = 8,6, 15,8 Hz, 1H), 4,97 (septeto, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,32-5,47 (m, 2H), 5,93 (dd, *J* = 8,6, 15,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,38-7,44 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,72 (CH₃), -4,65 (CH₃), 18,0 (C), 19,7 (CH₃), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,7 (CH₂), 34,0 (CH₂), 47,6 (CH₂), 54,4 (CH), 54,5 (CH), 67,3 (CH), 73,0 (CH), 125,5 (CH), 126,1 (CH), 126,6 (CH), 127,3 (CH), 130,2 (CH), 130,7 (CH), 130,9 (CH), 131,2 (CH), 135,1 (C), 136,2 (C), 173,0 (C), 214,7 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₀H₄₆O₄Si + H]⁺ = 499,3238, encontrado 499,3234; FTIR (KBr, puro) 3454, 2948, 1737, 1647, 1462, 1375, 1253, 1107, 969, 880 cm⁻¹.

Ejemplo 10 Síntesis de 7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((*E*)-3-metoxiestiril)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropilo (10.12)

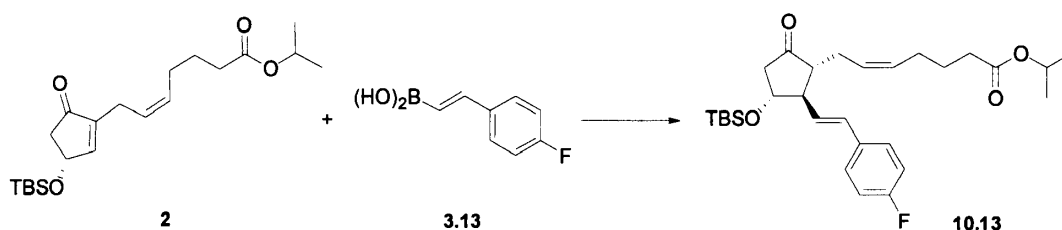


25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido trans-2-(3-metoxifenil) -vinilborico (3.12), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando El compuesto del título 10.12 (72 mg, 93 %).

30 $[\alpha]_D^{25}$ -65,1 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,69-1,70 (m, 2H), 2,05 (dd, *J* = 7,1, 14,1 Hz, 2H), 2,13-2,27 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,53-2,80 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,12 (dd, *J* = 8,6, 15,8 Hz, 1H), 4,97 (septeto, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,29-5,48 (m, 2H), 6,04 (dd, *J* = 8,6, 15,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,8 (CH₃), -4,7 (CH₃), 18,0 (C), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,6 (CH₂), 34,0 (CH₂), 47,5 (CH₂), 54,0 (CH), 54,3 (CH), 55,1 (CH₃), 67,3 (CH), 73,0 (CH), 111,6 (CH), 112,8 (CH), 118,8 (CH), 126,4 (CH), 129,5 (CH), 130,1 (CH), 131,0 (CH), 132,7 (CH), 138,5 (C), 159,8 (C), 173,0 (C), 214,6 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₀H₄₆O₅Si + H]⁺ = 515,3187, encontrado 515,3172; FTIR (KBr, puro) 2945, 2862, 1737, 1666, 1590, 1463, 1375, 1257, 1156, 1108 cm⁻¹.

Ejemplo 11 - Síntesis de 7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((*E*)-4-fluoroestiril)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropilo (10.13)

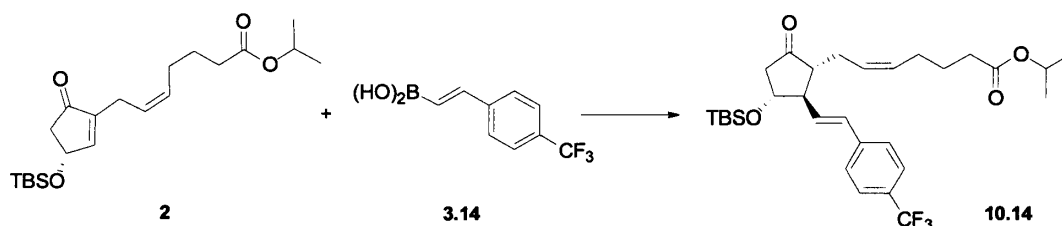
40



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido trans-2-(4-fluorometil-fenil) - vinilborico (**3.13**), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) que proporciona el compuesto del título **10.13** (69 mg, 92 %).

- 5 $[\alpha]^{30}_D -44,7$ (c 1,00, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ -0,01 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,64 (quintet, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,04 (dd, $J = 7,1, 14,2$ Hz, 2H), 2,12-2,28 (m, 4H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,54-2,74 (m, 2H), 4,11 (dd, $J = 8,6, 15,8$ Hz, 1H), 4,96 (septeto, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,27-5,46 (m, 2H), 5,95 (dd, $J = 8,6, 15,7$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,6, 8,7$ Hz, 2H), 7,26-7,34 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ -4,8 (CH_3), -4,7 (CH_3), 18,0 (C), 21,8 (CH_3), 24,8 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,6 (CH_3), 26,6 (CH_2), 34,1 (CH_2), 47,5 (CH_2), 54,1 (CH), 54,3 (CH), 67,4 (CH), 72,9 (CH), 115,5 (d, $J = 21,0$ Hz, CH), 126,5 (CH), 127,5 (d, $J = 8,0$ Hz, CH), 129,5 (CH), 131,0 (CH), 131,7 (CH), 133,2 (d, $J = 3,0$ Hz, C), 162,2 (d, $J = 245,0$ Hz, C), 173,0 (C), 214,5 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{FO}_4\text{Si} + \text{H}]^+ = 503,2987$, encontrado 503,2970; FTIR (KBr, puro) 2939, 1737, 1603, 1463, 1373, 1232, 1154, 1111, 845, 777 cm^{-1} .

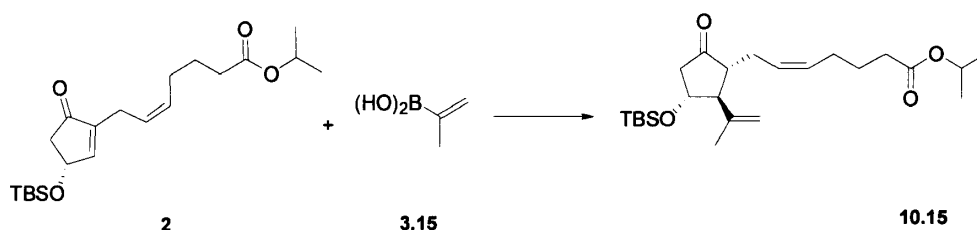
- 15 **Ejemplo 12 - Síntesis de 7-((1R,2R,3R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2-((*E*)-4-(trifluorometil)estiril)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropilo (**10.14**)**



- 20 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó ácido trans-2-(4-trifluorometil-fenil) - vinilborico (**3.14**), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) que proporciona el compuesto del título **10.14** (66 mg, 80 %).

- 25 $[\alpha]^{29}_D -40,4$ (c 1,00, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ -0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,18 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,64 (quintet, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,04 (dd, $J = 7,2, 14,5$ Hz, 2H), 2,14-2,28 (m, 4H), 2,35-2,43 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 2H), 4,13 (dd, $J = 8,7, 15,9$ Hz, 1H), 4,96 (septeto, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,25-5,52 (m, 2H), 6,16 (dd, $J = 8,6, 15,7$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ -4,7 (CH_3), 18,0 (C), 21,8 (CH_3), 24,8 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,6 (CH_3), 26,6 (CH_2), 34,0 (CH_2), 47,5 (CH_2), 54,2 (CH), 54,3 (CH), 67,4 (CH), 72,8 (CH), 124,2 (q, $J = 270,2$ Hz, C), 125,6 (q, $J = 4,0$ Hz, CH), 126,2 (CH), 126,4 (CH), 129,2 (q, $J = 33,0$ Hz, C), 131,1 (CH), 131,7 (CH), 132,6 (CH), 140,4 (C), 173,0 (C), 214,1 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+ = 553,2955$, encontrado 553,2936; FTIR (KBr, puro) 2941, 2866, 1739, 1617, 1464, 1373, 1252, 1163, 1118, 840, 777 cm^{-1} .

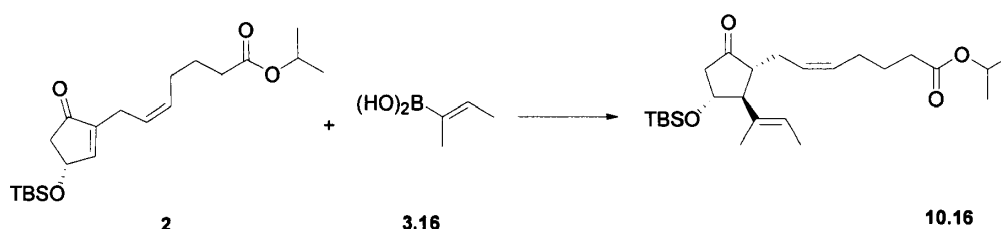
- 30 **Ejemplo 13 - Síntesis de 7-((1R,2S,3R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropilo (**10.15**)**



- 35 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido prop-1-en-2-ilborónico (**3.15**), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título **10.15** (48 mg, 76 %).

5
 $[\alpha]^{25}_D$ -85,4 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,016 (s, 3H), 0,024 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,58-1,69 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,10-2,27 (m, 3H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,50 (dd, J = 8,3, 12,0 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 7,1, 18,4 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 8,2, 15,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,99 (septeto, J = 6,2 Hz, 1H), 5,28-5,44 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,9 (CH₃), -4,8 (CH₃), 18,0 (C), 19,6 (CH₃), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,3 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,6 (CH₂), 34,1 (CH₂), 47,7 (CH₂), 52,2 (CH), 57,7 (CH), 67,4 (CH), 71,3 (CH), 114,2 (CH₂), 126,5 (CH), 130,8 (CH), 142,4 (C), 173,1 (C), 215,2 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₂₄H₄₂O₄Si + H]⁺ = 423,2925, encontrado 423,2927; FTIR (KBr, puro) 3421, 2950, 2862, 1738, 1636, 1376, 1253, 1107, 888, 837, 786 cm⁻¹.

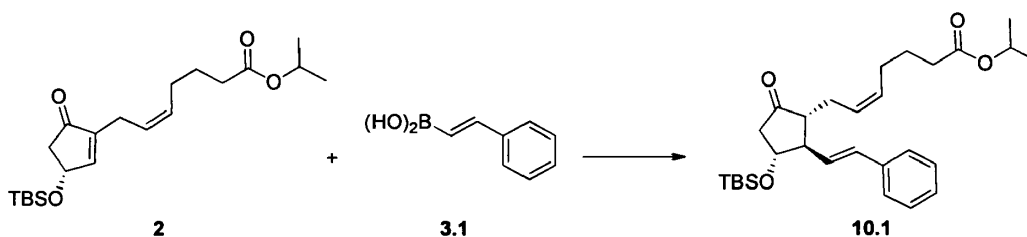
10 **Ejemplo 14 Síntesis de 7-((1R,2S,3R)-2-((E)-but-2-en-2-il)-3-((tertbutildimetilsilil)oxi)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropilo (10.16)**



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó ácido (Z) -but-2-en-2-ilborónico (**3.16**), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título **10.16** (24 mg, 37 %).

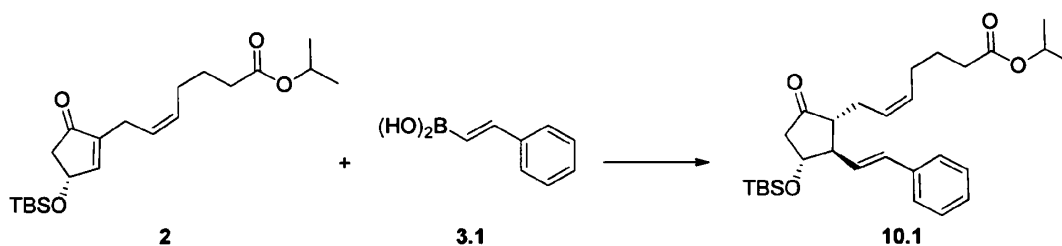
20 $[\alpha]^{25}_D$ -43,6 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ -0,01 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,54-1,71 (m, 8H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,10-2,31 (m, 6H), 2,59-2,72 (m, 1H), 3,04 (dd, J=8,8, 12,4 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 4,99 (septeto, J= 6,0 Hz, 1H), 5,29-5,42 (m, 2H), 5,48-5,55 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -5,0 (CH₃), -4,9 (CH₃), 13,4 (CH₃), 17,9 (C), 18,7 (CH₃), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 24,9 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,4 (CH₂), 34,1 (CH₂), 47,7 (CH₂), 50,7 (CH), 51,7 (CH), 67,4 (CH), 70,0 (CH), 125,0 (CH), 126,6 (CH), 130,6 (CH), 131,4 (C), 173,1 (C), 215,4 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₂₅H₄₄O₄Si + H]⁺ = 437,3081, encontrado 437,3087; FTIR (KBr, puro) 3452, 2938, 1736, 1667, 1461, 1373, 1250, 1108, 972, 838 cm⁻¹.

25 **Ejemplo 15 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)**



30 Una solución de **2** (57 mg, 0,15 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborónico (**3.1**) (33 mg, 0,22 mmol), [RhCl(1,5-ciclooctadieno)]₂ (1,1 mg, 2,2 μmol) y t-BuOK acuoso (20 μl, t-BuOK acuoso 1,5 M, 30 μmol) en dioxano (1,0 ml) a 60 °C durante 4 días usando calentamiento convencional (manta de calentamiento) y luego la mezcla de reacción se concentró directamente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando **10.1** (39 mg, 54 %).

Ejemplo 16 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)



Una solución de **2** (57 mg, 0,15 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborico (**3.1**) (33 mg, 0,22 mmol), [RhCl(1,5-ciclooctadieno)]₂ (1,1 mg, 2,2 μmol) y t-BuOK acuoso (20 μl, t-BuOK acuoso 1,5 M, 30 μmol) en isopropanol (1,0 ml) se agitó a 60 °C durante 3 días usando calentamiento convencional (manta de calentamiento) y luego la mezcla de reacción se concentró directamente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando **10.1** (43 mg, 59 %).

Ejemplo 17 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Una solución de **2** (57 mg, 0,15 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborico (**3.1**) (33 mg, 0,22 mmol), [RhCl(1,5-ciclooctadieno)]₂ (1,1 mg, 2,2 μmol) y KOH acuoso (9,5 μl, KOH acuoso 3,0 M, 29 μmmol) en isopropanol (1,0 ml) a 25 °C durante 3 días y luego la mezcla de reacción se concentró directamente al vacío. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ¹H RMN que mostró un rendimiento del 70 % de **10.1** y una recuperación del 22 % de **2**.

Ejemplo 18 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó usando KHF₂ acuoso (0,3 ml, KHF₂ acuoso 3,0 M, 0,9 mmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego por espectroscopia de ¹H RMN que mostró un rendimiento del 74 % de **10.1** y una recuperación del 18 % de **2**.

Ejemplo 19 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando NaOH acuoso (9,5 μl, NaOH acuoso 3,0 M, 29 μmmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ¹H RMN que mostró un rendimiento del 35 % de **10.1** y una recuperación del 70 % de **2**.

Ejemplo 20 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando LiOH acuoso (9,5 μl, LiOH acuoso 3,0 M, 29 μmmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ¹H RMN que mostró un rendimiento del 25 % de **10.1** y una recuperación del 65 % de **2**.

Ejemplo 21 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando CsOH acuoso (9,5 μl, CsOH acuoso 3,0 M, 29 μmmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ¹H RMN que mostró un rendimiento del 22 % de **10.1** y una recuperación del 77 % de **2**.

Ejemplo 22 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando K₂CO₃ acuoso (0,3 ml, K₂CO₃ acuoso 3,0 M, 0,9 mmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego por espectroscopia de ¹H RMN que mostró un rendimiento del 13 % de **10.1** y una recuperación del 60 % de **2**.

Ejemplo 23 Síntesis (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando K₃PO₄ acuoso (0,6 ml, K₃PO₄ acuoso 1,5 M, 0,9 mmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ¹H RMN que mostró un rendimiento del 54 % de **10.1** y una recuperación del 26 % de **2**.

Ejemplo 24 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, el compuesto del título se sintetizó utilizando diclorobis(norbornadieno)diodio (1,0 mg, 2,2 μ moles) como el aditivo metálico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 35 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

5 Ejemplo 25 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, el compuesto del título se sintetizó utilizando $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (0,9 mg, 2,3 μ moles) como aditivo metálico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 29 % de **10.1** y una recuperación del 69 % de **2**.

10 Ejemplo 26 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando t-BuOH (0,8 ml) como disolvente. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 58 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

15 Ejemplo 27 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando EtOH (0,8 ml) como disolvente. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 75 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

20 Ejemplo 28 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando MeOH (0,8 ml) como disolvente. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 80 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

25 Ejemplo 29 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando MeOH-H₂O (0,8 ml, 1: 1 v/v) como disolvente. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 61 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

30 Ejemplo 30 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, el compuesto del título se sintetizó utilizando dioxano (0,8 ml) como disolvente. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 48 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

35 Ejemplo 31 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, el compuesto del título se sintetizó utilizando K₃PO₄ (0,6 ml, K₃PO₄ acuoso 1,5 M 0,9 mmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 60 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

40 Ejemplo 32 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, el compuesto del título se sintetizó utilizando t-BuNH₂ (0,95 ml, 9,0 mmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 50 % de **10.1** y una recuperación del 50 % de **2**.

45 Ejemplo 33 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, el compuesto del título se sintetizó utilizando piperidina (0,89 ml, 9,0 mmol) como el aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 28 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

Ejemplo 34 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

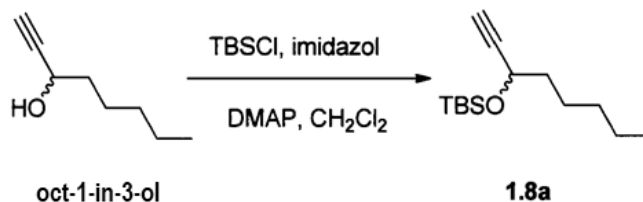
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó utilizando 1,3-diaminopropano (0,8 ml, 9,6 mmol) como aditivo básico. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 42 % de **10.1** y una recuperación del 38 % de **2**.

Ejemplo 35 Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

10 Una solución de **2** (57 mg, 0,15 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborico (**3.1**) (33 mg, 0,22 mmol) y $[\text{RhOH}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ (1,0 mg, 2,2 μmol) en MeOH (1,0 ml) se agitó durante 6 horas bajo irradiación de microondas mientras la temperatura se ajustó hasta 30 °C, y luego la mezcla de reacción se concentró directamente al vacío. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 29 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

Ejemplo 36 - Síntesis de (Z)-7-[(2R,3R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-2-estiril-ciclopentil]-hept-5-enoato de isopropilo (10.1)

15 Una solución de **2** (57 mg, 0,15 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborico (**3.1**) (33 mg, 0,22 mmol) y $[\text{RhOH}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ (1,0 mg, 2,2 μmol) en MeOH (1 ml) se agitó a 50 °C durante 3 días usando calentamiento convencional (manta de calentamiento) y luego la mezcla de reacción se concentró directamente al vacío. La mezcla de producto crudo se analizó luego mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 47 % de **10.1** y una recuperación del 2 % de **2**.

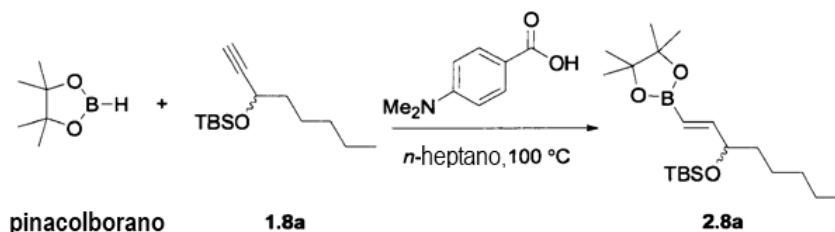
Ejemplo 37 Síntesis de terc-butil-(1-etinil-hexiloxi) -dimetil-silano (1.8a)

25 A una solución de oct-1-in-3-ol (11,574 ml, 76,1 mmol), imidazol (10,4 g, 153 mmol) y DMAP (0,929 g, 7,60 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0-5 °C se añadió gota a gota una solución de TBSCl (17,2 g, 114 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla de reacción (suspensión blanca) se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml) y NH_4Cl saturado acuoso (300 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía de columna (eluyendo con 1:20 (v/v) de EtOAc-n-heptano) proporcionó el compuesto del título **1.8a** en forma de un líquido incoloro (18,11 g, 99 %).

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,35 (td, $J=6,4, 2,0$ Hz, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 4H), 0,91-0,86 (m, 12H), 0,04 (s, 3H), 0,02 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 85,8, 71,8, 62,8, 38,5, 31,4, 25,8 ($\text{CH}_2 \times 3$), 24,8, 22,6, 18,2, 14,0, -4,6, -5,1; FTIR (KBr, puro) 3312, 2956, 2930, 2858, 1716, 1642, 1471, 1463, 1362, 1341, 1253, 1144, 1119, 1005, 969 cm^{-1} .

Ejemplo 38 - Síntesis de 2-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-oct-1-enil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.8a)

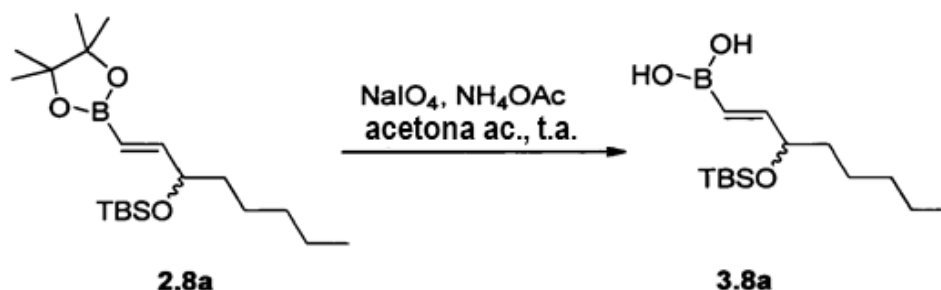
35



5 A n-heptano (10.0 ml) se le añadió terc-butil-(1-etinilhexoxi)-dimetil-silano (2,48 g, 10,3 mmol), 5 % en moles de ácido 4-(dimetilamino) benzoico (83 mg, 0,50 mmol) y pinacolborano (4,5 ml, 30 mmol; aceite puro) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La solución se calentó en un baño a 100 °C durante 5,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y solución saturada acuosa de NH₄Cl (40 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro (2,5 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la mezcla cruda que se purificó por cromatografía de columna (50 g de SiO₂; eluyendo con n-heptano (200 ml) y luego 1:50 (v/v) MTBE-n-heptano (750 ml)) para dar el compuesto del título (2,85 g, 7,74 mmol, 75 % rendimiento).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,37 (1H, dd, J=18,0, 5,6), 5,43 (1H, dd, J=18,0, 1,2), 4,11 (1H, m), 1,48 (2H, m), 1,29 (6H, m), 1,28 (12H, s), 0,90 (9H, s), 0,88 (3H, m), 0,04 (3H, s), 0,03 (3H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 156,2, 116,2, 83,0 (C ×2), 74,1, 37,5, 31,9, 25,9 (CH₂ ×3), 24,8 (CH ×2), 24,7 (CH ×3), 22,6, 18,2, 14,0, -4,4, -4,9; FTIR (KBr, puro) 2956, 2929, 2857, 1715, 1642, 1463, 1471, 1362, 1339, 1255, 1165, 1087 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₂₀H₄₁BO₃Si + OH]⁻ = 385,2951, encontrado 385,2961.

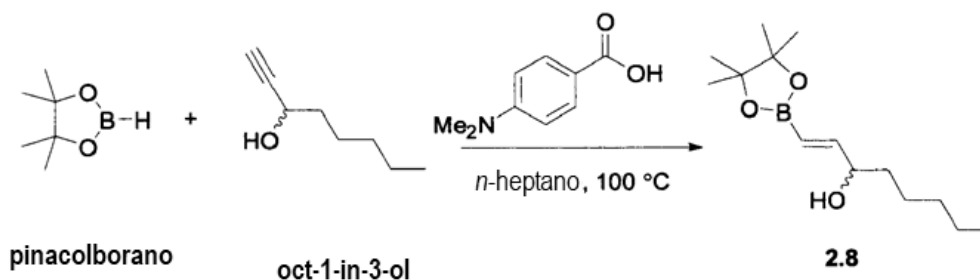
Ejemplo 39 - Síntesis del ácido (E)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oct-1-en-1-il)borónico (3.8a)



20 A una solución de -2-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-oct-1-enil]-4,4,5,5 tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (**2.8a**, 0,99 g, 2,69 mmol) en acetona y agua (150 ml, 2: 1 v/v) se añadió NaIO₄ (1,80 g, 8,42 mmol; **3,1** equiv.) y NH₄OAc (0,63 g, 8,17 mmol; **3,0** equiv.). La solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró bajo presión reducida para eliminar la acetona. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ (2,0 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido borónico del título **3.8a** (820 mg, cuant.).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,57 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=17,8, 5,0), 5,58 (1H, dd, J=18,0, 1,2), 4,16 (1H, m), 1,39 (2H, m), 1,37 (6H, m), 0,84 (9H, s), 0,83 (3H, m), 0,01 (3H, s), -0,01 (3H, s); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 152,1, 122,4, 74,0, 37,2, 31,2, 25,7 (CH ×3), 24,2, 22,0, 17,9, 13,8, -4,4, -4,9; FTIR (KBr, puro) 2956, 2929, 2857, 1636, 1472, 1463, 1348, 1286, 1255, 1118, 1088, 1004, 966 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₁₄H₃₁BO₃Si - H]⁻ = 285,2063, encontrado 285,2082.

Ejemplo 40 - Síntesis de 1-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-oct-1-en-3-ol (2.8)

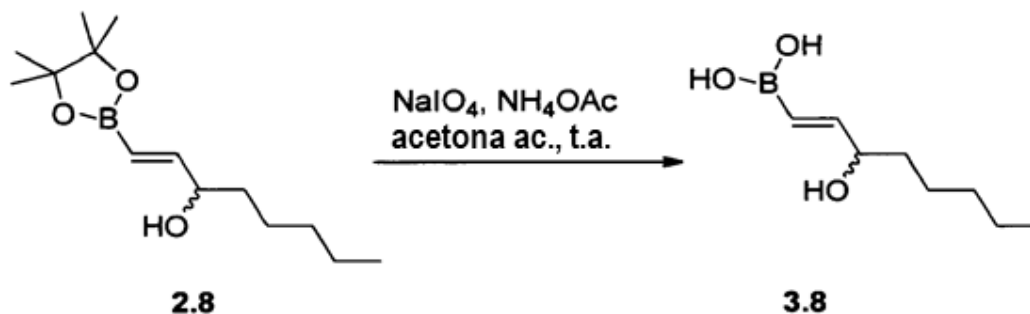


A n-heptano (10,0 ml) se le añadió octi-1-in-3-ol (1,5 g, 11,0 mmol), 5 % en moles de ácido 4-(dimetilamino) benzoico (94 mg, 0,55 mmol) y pinacolborano (6,8 ml, 45 mmol; aceite puro) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La solución se calentó en un baño a 100 °C durante 24 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución saturada acuosa de NH₄Cl (60 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro (3,0 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la mezcla cruda que se purificó por cromatografía de columna (80 g de SiO₂; eluyendo con 1:20 (v/v) de MTBE-n-heptano (250 ml) y luego 1:10 (750 ml) para dar el compuesto del título (2,8, 1,06 g, 7,74 mmol, rendimiento del 38 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (1H, dd, J=18,0, 5,2), 5,60 (1H, dd, J=18,4, 1,2), 4,12 (1H, m), 1,93 (1H, s), 1,52 (2H, m), 1,30 (6H, m), 1,28 (12H, s), 0,88 (3H, m); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 155,4, 117,1, 83,2 (CH ×2), 73,6, 36,5, 31,7, 24,9 (CH ×2), 24,7 (CH ×3), 22,5, 14,0; HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₁₄H₂₇BO₃ + OH]⁺= 271,2086, encontrado 271,2106.

Ejemplo 41 - Síntesis del ácido (E) -(3-hidroxi)oct-1-en-1-il)borónico (3.8)

15



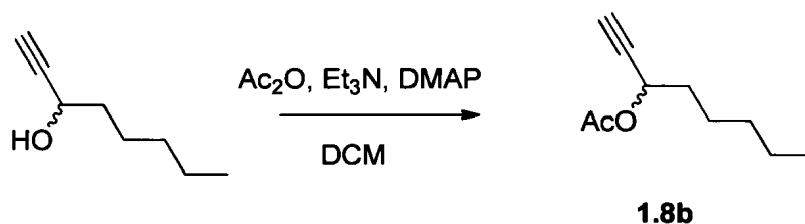
A una solución de **2.8** (1,17 g, 4,6 mmol) en acetona y agua (180 ml, 2:1 v/v) se añadió NaIO₄ (3,05 g, 14,3 mmol) y NH₄OAc (1,06 g, 13,8 mmol). La solución turbia resultante se agitó a 40 °C durante 20 horas y se concentró bajo presión reducida para eliminar la acetona. El residuo se diluyó con EtOAc (60 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron sobre MgSO₄ (2,5 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**3.8**). 443 mg, 56 %.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,55 (s, 2H), 6,39 (dd, J= 18,0, 5,2 Hz, 1H), 5,42 (dd, J= 18,0, 1,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 153,8, 122,4, 72,5, 37,2, 31,8, 25,1, 22,6, 14,4; HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₈H₁₇BO₃ - H]⁻= 171,1198, encontrado 171,1210.

25

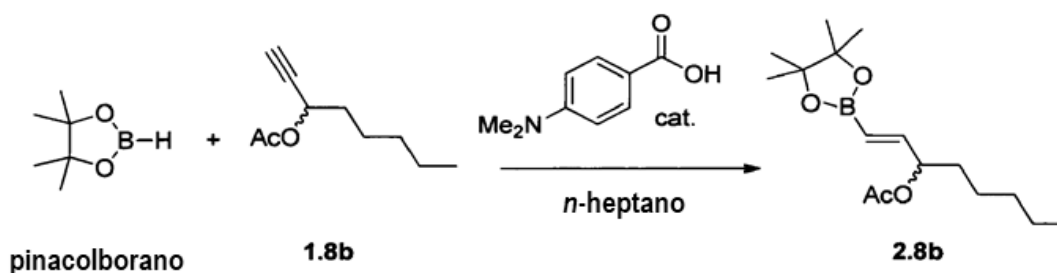
Ejemplo 42 - Síntesis de acetato de oct-1-in-3-ilo (1.8b)



Un matraz se cargó con 4-dimetilaminopiridina (610 mg, 4,9930 mmol), oct-1-in-3-ol (7,3 ml, 50 mmol) y diclorometano (100 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió trietilamina (20,9 ml, 150 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido acético (7,09 ml, 75 mmol) en 3 ml de diclorometano. La solución se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó en gel de sílice (eluyendo con 1:25 (v/v) de MTBE-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (**1.8b**, 8,21 g, 97,6 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,30 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 2,43 (d, ,1H), 2,04 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H), 1,28-1,27 (m, 4H), 0,86-0,84 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 169,7, 81,2, 73,4, 63,7, 34,5, 31,2, 24,5, 22,4, 20,9, 13,9.

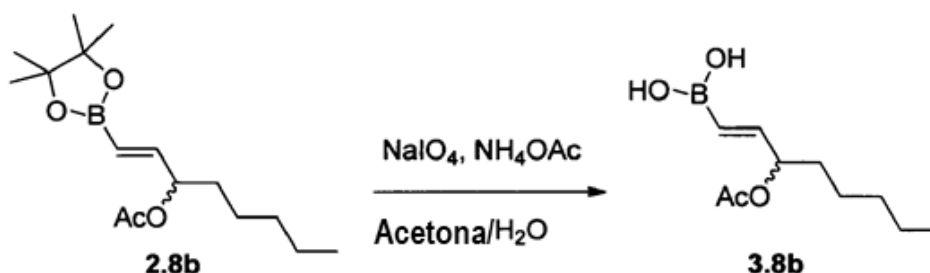
Ejemplo 43 - Síntesis del acetato de (E)-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oct-1-en-3-ilo (**2.8b**)



Para secar el n-heptano (15 ml) se añadió acetato de oct-1-in-3-ilo (2,5 g, 15 mmol), ácido 4-dimetilaminobenzoico (120 mg, 0,74 mmol) y pinacolborano (6,47 ml, 43,3 mmol) bajo N₂. La solución se calentó hasta 90-100 °C. Una vez que se completó la reacción y se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y NH₄Cl acuoso al 10 % (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla de reacción cruda se purificó en gel de sílice (eluyendo con 1:25 (v/v) de MTBE-n-heptano con Et₃N al 1 %) para proporcionar el compuesto del título (**2.8b**, 1,23 g, rendimiento del 27,9 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,38 (dd, *J*= 18,4, 5,2 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J*= 17,2, 1,2 Hz, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 17H), 0,90-0,86 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 170,3, 150,3, 83,3 (C x2), 75,0, 33,8, 31,6, 24,8, 24,7 (CH₃ x4), 22,5, 21,1, 14,0 (la señal de ipso carbono (unida a B) no se observó debido a la baja intensidad) .

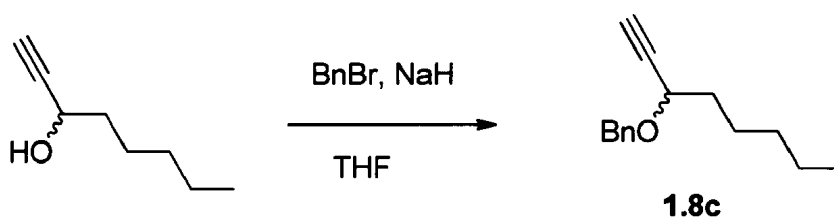
Ejemplo 44 - Síntesis del ácido (E)-1-(3-acetoxioct-1-en-1-il) borónico (**3.8b**)



A una solución de **2.8b** (950 mg, 3,2 mmol) en acetona/H₂O (3/1, v/v) (142 mL) se le añadió peryodato de sodio (2.13 g, 9.96 mmol) y acetato de amonio (742 mg, 9.63 mmol). La solución turbia resultante se agitó a 40 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se colocó bajo presión reducida para eliminar la acetona. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla de reacción cruda se purificó en gel de sílice (eluyendo con 1: 4 (v/v) acetona-n-heptano) para proporcionar el compuesto del título (**3.8b**, 507 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,34 (dd, *J*= 18, 5,2 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J*= 18,4, 1,6 Hz, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,3-1,26 (m, 6H), 0,88-0,84 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170,1, 147,2, 75,2, 33,9, 31,4, 24,7, 22,4, 21,3, 14,3 (la señal de ipso carbono (unida a B) no se observó debido a la baja intensidad); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₁₀H₁₉BO₄ - H]⁻= 213,1304, encontrado 213,1316.

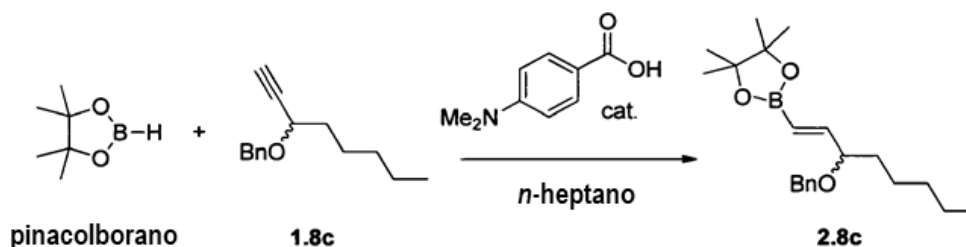
Ejemplo 45 - Síntesis de {[(1-pentilprop-2-inil) oxil] metil}benceno (**1.8c**)



Un matraz se cargó con oct-1-in-3-ol (6 g, 47.544 mmol) y THF (60 ml). La solución se enfrió a 0-5 °C y luego se añadió NaH al 60 % (2,9 g, 73 mmol). A la mezcla se le añadió BnBr (6 ml, 50,45 mmol) gota a gota y luego se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó mediante la adición de 30 ml de H₂O a 0-15 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y la mezcla de reacción cruda se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc-n-heptano al 0-20 % (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (**1.8c**). 10,27 g, 47,5 mmol, rendimiento del 99,9 %.

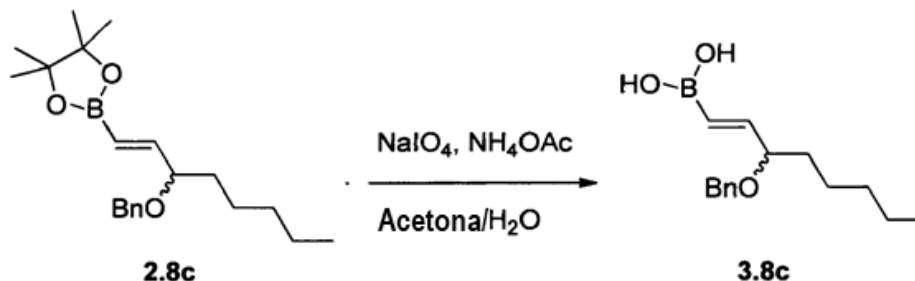
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,28 (m, 5H), 4,84 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 4,54 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 2,49 (d, *J*= 2 Hz, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 4H), 0,93-0,92 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 137,9, 128,4 (CH ×2), 128,0 (CH ×2), 127,7, 83,1, 73,7, 70,5, 68,5, 35,6, 31,5, 24,9, 22,5, 14,0.

Ejemplo 46 - Síntesis de (E)-2-[3-(benziloxi)oct-1-en-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**2.8c**)



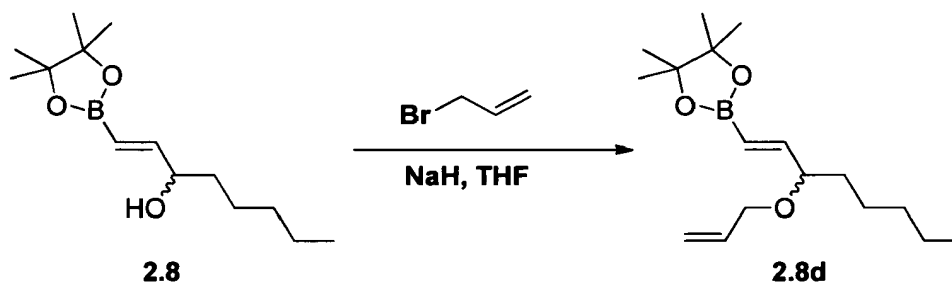
Para secar el n-heptano (15 ml) se agregaron **1.8c** (2,18 g, 10,1 mmol), ácido 4-dimetilaminobenzoico (0,0906 g, 0,548 mmol) y pinacolborano (5 ml, 33,4 mmol) bajo N₂. La solución se calentó hasta 90-100 °C. Una vez que se completó la reacción y se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y NH₄Cl acuoso al 10 % (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla de reacción cruda se purificó en gel de sílice (eluyendo con 1:30 (v/v) de EtOAc-n-heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (**2.8c**, 2,75). g, 79,2 % de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,28 (m, 5H), 6,53 (dd, *J*= 18, 6,8 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J*= 18,4, 0,8 Hz, 1H), 4,62 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 1,65-1,26 (m, 20H), 0,90-0,97 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 153,6, 138,8, 128,3 (CH ×2), 127,7 (CH ×2), 127,4, 83,3 (C ×2), 81,3, 70,5, 35,1, 31,8, 25,0, 24,8 (CH₃ ×4), 22,6, 14,1 (la señal de ipso carbono (unida a B) no se observó debido a la baja intensidad).

Ejemplo 47 - Síntesis del ácido (E)-[3-(benciloxi) oct-1-en-1-il]borónico (3.8c)

5 A una solución de **2.8c** (1,2 g, 3,5 mmol) en acetona/H₂O (3/1, v/v) (150 ml) se le añadió peryodato de sodio (1,8 g, 8,4 mmol) y acetato de amonio (0,67 g, 8,7 mmol). La solución turbia resultante se agitó a 40 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se colocó bajo presión reducida para eliminar la acetona. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla de reacción cruda se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 35 % de acetona-n-heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (**3.8c**, 0,7 g, 80 % de rendimiento).

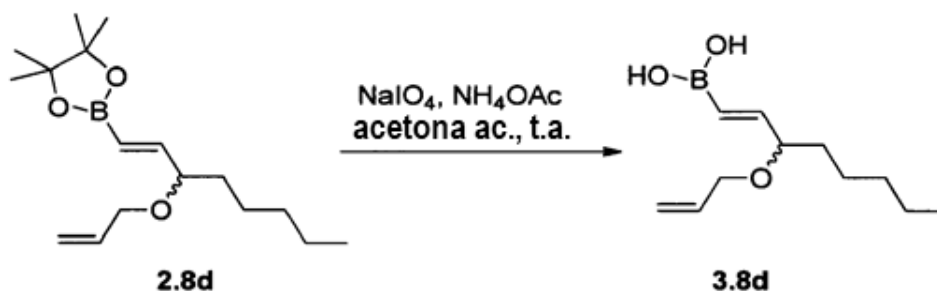
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,68 (s, 2H), 7,37-7,26 (m, 5H), 6,33 (dd, *J* = 18, 6,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 1,55-1,20 (m, 8H), 0,86-0,83 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 150,0, 139,3, 128,6, 127,9 (CH ×2), 127,7 (CH ×2), 81,1, 69,9, 35,1, 31,7, 24,9, 22,5, 14,4 (la señal de ipso carbono (unida a B) no se observó debido a la baja intensidad); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₁₅H₂₃BO₃ - H]⁻ = 261,1667, encontrado 261,1681.

Ejemplo 48 - Síntesis de (E)-2-[3-(aliloxi)oct-1-en-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.8d)

20 A una solución de **2.8** (1,3 g, 5,1 mmol) en THF (13 ml) se agregó una suspensión de NaH prelavado (0,8 g, 20 mmol) en THF (10 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos y se añadió bromuro de alilo (2,0 ml, 23 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ (2,0 g). Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (40 g de SiO₂; eluyendo con 1:20 (v/v) de MTBE-n-heptano (500 ml) para dar el compuesto del título (**2.8d**, 861 mg, 2,93 mmol, 57 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (dd, *J* = 18,0, 6,4 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 18,0, 0,8 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 17,2, 3,6 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 17,2, 3,6 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,28 (s, 12H), 0,88 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 153,5, 135,1, 119,5, 116,5, 83,2 (CH ×2), 81,3, 69,6, 35,0, 31,8, 25,0, 24,8 (CH ×4), 22,5, 14,0.

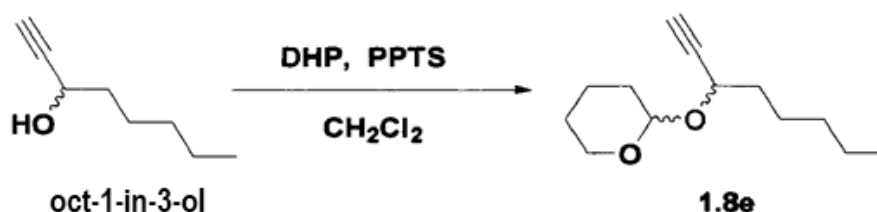
Ejemplo 49 - Síntesis del ácido (E)-[3-(aliloxi)oct-1-en-1-il]borónico (3.8d)



A una solución de **2.8d** (1,1 g, 3,7 mmol) en acetona y agua (150 ml, 2: 1 v/v) se agregó NaIO_4 (2,6 g, 12,0 mmol) y NH_4OAc (0,9 g, 11,1 mmol). La solución turbia resultante se agitó a 40 °C durante 24 horas y se concentró bajo presión reducida para eliminar la acetona. El residuo se diluyó con EtOAc (60 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 (2,0 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la mezcla cruda que se purificó por cromatografía de columna (30 g de SiO_2 ; eluyendo con 1:10 (v/v) MTBE-n-heptano (100 ml) luego 1: 3 (400 ml) para dar el compuesto del título (**3.8d**, 679 mg, 3,2 mmol, 86 % de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,64 (s, 2H), 6,24 (dd, $J=18,0, 7,2$ Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,46 (d, $J= 18,0$, 1H), 5,21 (dd, $J= 17,2, 3,6$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J= 10,4, 1,6$ Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,84 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 149,4, 135,5, 125,9, 115,6, 80,7, 68,4, 34,6, 31,2, 24,4, 22,0, 13,8; HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BO}_3 - \text{H}]^- = 211,1511$, encontrado 211,1527.

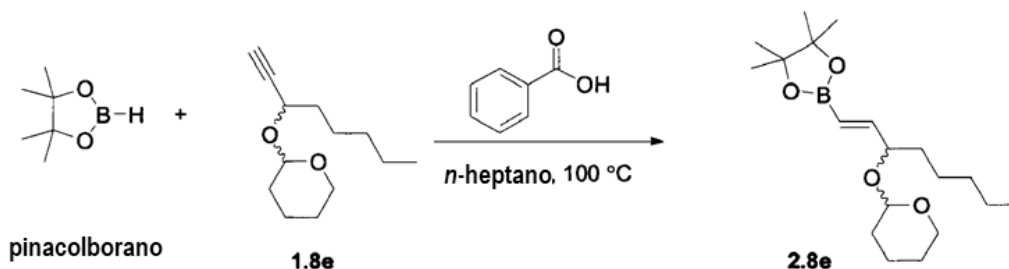
Ejemplo 50 - Síntesis de 2-(oct-1-in-3-iloxi) tetrahidro-2H-pirano (**1.8e**)



A una solución de oct-1-in-3-ol (11,6 ml, 76,2 mmol), DHP (13,9 ml, 152 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0-5 °C se añadió PPTS (950 mg, 3,78 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de diluir con CH_2Cl_2 (100 ml), se añadió NH_4Cl saturado acuoso (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (100 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía de columna (eluyendo con 1:20 (v/v) de EtOAc-n-heptano) proporcionó el compuesto del título como una mezcla de cuatro diastereoisómeros como un líquido incoloro (**1.8e**, 14,22 g, 89 % como una mezcla diastereomérica).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,98-4,74 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 4,05-3,77 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 6H), 1,35-1,28 (m, 4H), 0,91-0,84 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 98,2, 95,5, 84,0, 83,0, 73,1, 72,5, 67,1, 64,7, 62,3, 62,2, 35,6, 35,5, 31,5 ($\times 2$), 30,5 ($\times 2$), 25,5, 25,4, 25,0, 24,7, 22,5 ($\times 2$), 19,3, 19,1, 14,0 ($\times 2$).

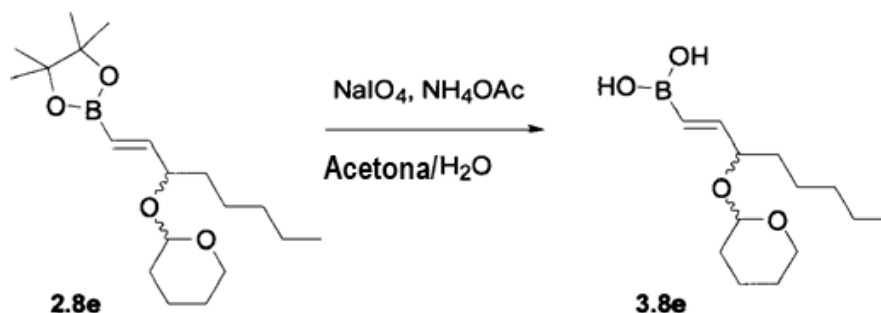
Ejemplo 51 - Síntesis de (E) -2- [3-(tetrahidro-2H-piranoxi) oct-1-en-1-il] -4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**2.8e**)



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38, pero utilizando el compuesto **1.8e** (2,02 g, 9,59 mmol) y ácido benzoico (79 mg, 0,49 mmol), el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:20 (v/v) MTBE -n-heptano) que proporcionó **2.8e** (2,31 g, 71 % como una mezcla diastereomérica).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,63 (dd, $J = 18,2, 5,4$ Hz, 0,5 H), 6,42 (dd, $J = 18,0, 6,4$ Hz, 0,5H), 5,69 (dd, $J = 18,0, 1,6$ Hz, 0,5H), 5,57 (dd, $J = 18,0, 0,8$ Hz, 0,5H), 4,73 (t, $J = 3,6$ Hz, 0,5H), 4,61 (t, $J = 3,4$ Hz, 0,5H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,65-1,27 (m, 24H), 0,90-0,86 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 153,9, 153,2, 119,9 (br), 96,8, 95,7, 83,2, 83,1, 77,3, 77,1, 62,3, 62,1, 35,3, 33,8, 31,9, 31,8, 30,7, 25,5, 25,4, 25,1, 24,79, 24,75, 24,71, 24,67, 24,5, 22,5, 19,6, 19,3, 14,0.

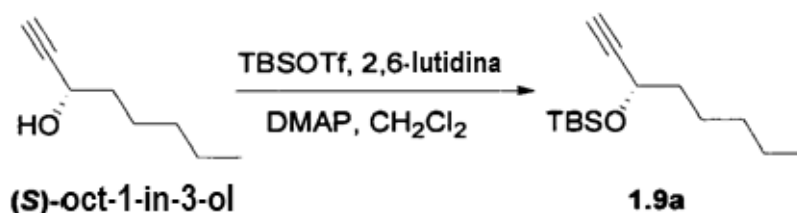
10 **Ejemplo 52 - Síntesis del ácido (E)-[3-(tetrahidro-2H-piranoxi)oct-1-en-1-il]borónico (3.8e)**



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, pero utilizando el compuesto **2.8e** (950 mg, 2,80 mmol), el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:10 (v/v) EtOAc-n-heptano) proporcionando **3.8e** (495). mg, 69 % como mezcla diastereomérica).

- 20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,40 (dd, $J = 18,0, 5,6$ Hz, 0,5H), 6,21 (dd, $J = 18,0, 6,8$ Hz, 0,5H), 6,45 (t, $J = 18,4$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 0,5H), 4,51 (d, $J = 3,6$ Hz, 0,5H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 6H), 1,26-1,24 (m, 6H), 0,87-0,84 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 150,74, 149,5, 126,7, 123,8, 97,1, 95,1, 78,0, 77,1, 61,9, 61,7, 35,4, 34,2, 31,81, 31,74, 31,68, 30,98, 30,84, 28,9, 25,62, 25,57, 25,1, 24,5, 22,5, 19,7, 19,6, 14,4; HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BO}_4 - \text{H}]^- = 255,1773$, encontrado 255,1785.

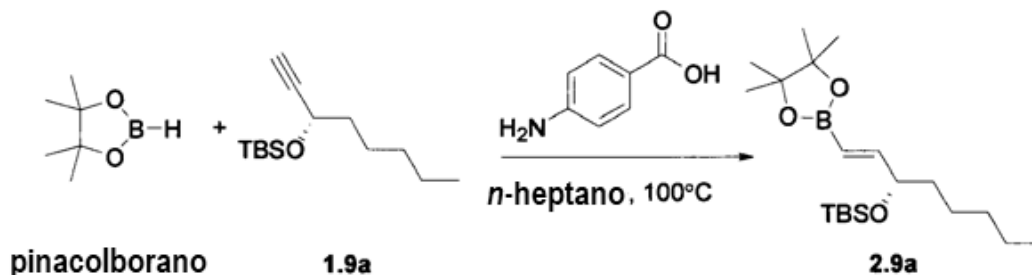
Ejemplo 53 - Síntesis de (S)-tert-butildimetil (oct-1-in-3-ilo)xilano (1.9a)



- 25 A una solución de (S)-oct-1-in-3-ol (5,08 g, 40,3 mmol), 2,6-lutidina (8,49 g, 79,2 mmol) y DMAP (0,506 g, 4,14 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) a 0-5 $^\circ\text{C}$ se añadió gota a gota una solución de TBSOTf (15,8 g, 59,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). La mezcla de reacción (solución de color amarillo claro) se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó

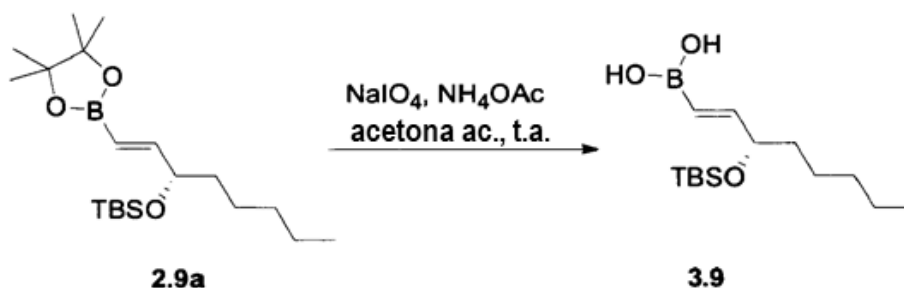
durante 16 horas. Después de añadir NH_4Cl saturado acuoso (50 ml), se recolectó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 (3,0 g), se filtraron y se concentraron. La cromatografía de columna (eluyendo con n-heptano y luego 1:20 (v/v) EtOAc-n-heptano) produjo **1.9a** como un líquido incoloro (8,52 g, 88,0 %).

5 **Ejemplo 54 - Síntesis de (S, E)-tertbutildimetil {[1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) oct-1-en-3-il]oxi} silano (2.9a)**



10 A n-heptano (20.0 ml) se le agregaron **1.9a** (4,9 g, 20,0 mmol), 5 % en moles de ácido 4-(dimetilamino)benzoico (170 mg, 1,0 mmol) y pinacolborano (9,2 ml, 62 mmoles; aceite puro) bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La solución se calentó en un baño a 100 °C durante 5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y solución saturada acuosa de NH_4Cl (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro (3,0 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el **2.9a** crudo que fue purificado por cromatografía de columna (100 g de SiO_2 ; eluyendo con n-heptano (400 ml) y luego 1:30 (v/v) MTBE-n-heptano (900 ml)) para dar el compuesto del título (**2.9a**, 6,83 g, 18,5 mmol, 91 % de rendimiento).

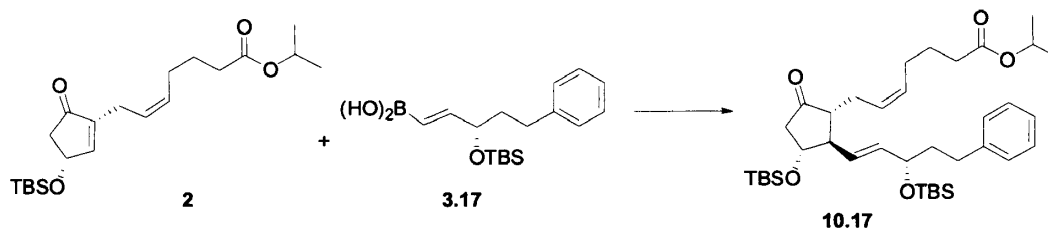
15 **Ejemplo 55 - Síntesis del ácido (S, E)-{3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]oct-1-en-1-il}borónico (3.9)**



20 A una solución de **2.9a** (9,29 g, 25,2 mmol) en acetona y agua (540 ml, 2: 1 v/v) se agregó NaIO_4 (15,0 g, 70,13 mmol) y NH_4OAc (5,15 g, 66,80 mmol). La solución turbia resultante se agitó a 40 °C durante 20 horas y se concentró bajo presión reducida para eliminar la acetona. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO_4 (5,0 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**3.9**, 3,86 g, 13,5 mmol, 53,5 %).

25 $[\alpha]_D^{20} = -1,26$ (c 1.0, MeOH); HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{BO}_3\text{Si} - \text{H}] = 285,2063$, encontrado 285,2078.

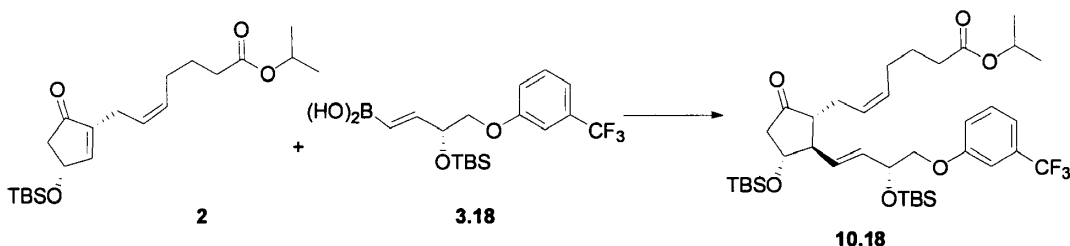
30 **Ejemplo 56 - Síntesis de 7-((1R,2R,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-2-{(E)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-5-fenilpent-1-en-1-il})-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropilo (10.17)**



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido (S,E)-{3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-5-fenilpent-1-en-1-il}borónico (**3.17**, 72,0 mg, 0,225 mmol). La mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título **10.17** (63 mg, 64 %).

10 $[\alpha]_D^{29} -35,9$ (c 1,00, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ 0,03 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,57-1,72 (m, 3H), 1,74-1,89 (m, 2H), 1,92-2,11 (m, 3H), 2,11-2,43 (m, 4H), 2,52 (dt, $J = 7,6, 10,8$ Hz, 1H), 2,56-2,74 (m, 3H), 4,08 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,99 (septeto, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,28-5,47 (m, 2H), 5,50-5,68 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,24-7,32 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ -4,7 (CH₃), -4,63 (CH₃), -4,59 (CH₃), -4,2 (CH₃), 18,0 (C), 18,2 (C), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,3 (CH₂), 25,8 (CH₃), 25,9 (CH₃), 26,7 (CH₂), 31,6 (CH₂), 34,1 (CH₂), 40,2 (CH₂), 47,7 (CH₂), 52,7 (CH), 53,9 (CH), 67,4 (CH), 72,1 (CH), 73,3 (CH), 125,7 (CH), 126,6 (CH), 128,27 (CH), 128,33 (CH), 129,2 (CH), 130,9 (CH), 135,9 (CH), 142,3 (C), 173,1 (C), 215,3 (C); HRMS (ESI): calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}_2 + \text{NH}_4]^+ = 674,4631$, encontrado 674,4631; FTIR (KBr, puro) 3465, 2950, 2859, 1736, 1630, 1462, 1376, 1252, 1103, 1020, 834 cm^{-1} .

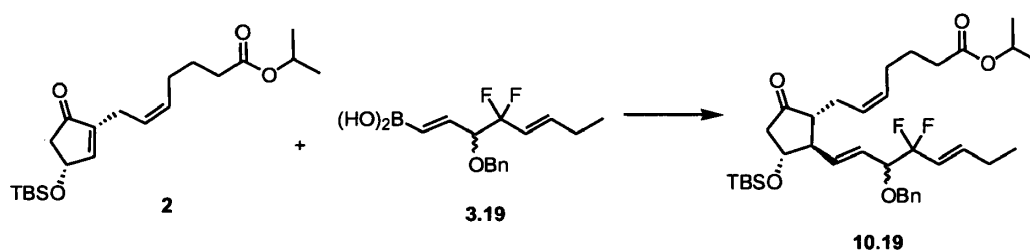
15 **Ejemplo 57 Síntesis de 7-((1R,2R,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-((E)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-en-1-il)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropilo (10.18)**



20 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó el ácido (R,E)-{3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]but-1-en-1-il} borónico (**3.17**, 88 mg, 0,225 mmol), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título **10.18** (71 mg, 65 %).

25 $[\alpha]_D^{29} -35,6$ (c 1,00, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ 0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,100 (s, 3H), 0,104 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,58-1,72 (m, 3H), 1,92-2,11 (m, 2H), 2,12-2,45 (m, 4H), 2,52 (dt, $J = 7,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 2H), 4,07 (q, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,50-4,62 (m, 1H), 4,98 (septeto, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,25-5,45 (m, 2H), 5,65-5,82 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ -4,5 (CH₃), -4,6 (CH₃), -4,7 (CH₃), 18,0 (C), 18,3 (C), 21,8 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 25,7 (CH₃), 25,8 (CH₃), 26,7 (CH₂), 30,9 (CH₃), 34,1 (CH₂), 47,6 (CH₂), 53,1 (CH), 54,1 (CH), 67,4 (CH), 70,9 (CH), 72,6 (CH₂), 72,9 (CH), 111,0 (q, $J = 4,0$ Hz, CH), 117,5 (q, $J = 4,0$ Hz, CH), 123,9 (q, $J = 271,0$ Hz, C), 126,5 (CH), 130,0 (CH), 130,9 (CH), 131,5 (CH), 131,9 (q, $J = 32,2$ Hz, C), 132,3 (CH), 158,9 (C), 173,0 (C), 214,7 (C); HRMS (ESI): calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{F}_3\text{O}_6\text{Si}_2 + \text{NH}_4]^+ = 744,4297$, encontrado 744,4297; FTIR (KBr, puro) 2945, 2862, 1737, 1602, 1457, 1330, 1249, 1167, 1123, 839 cm^{-1} .

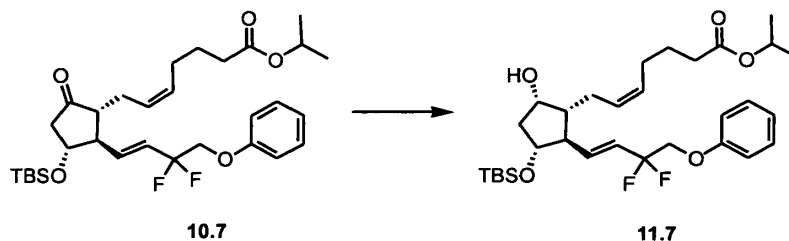
35 **Ejemplo 58 - Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(1E,5E)-3-(benciloxi)-4,4-difluoroocta-1,5-dien-1-il]-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (10.19)**



Siguendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-((1E, 5E) -3-(benciloxi) -4,4-difluoroocta-1,5-dien-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,19, 85 mg, 0,225 mmol), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando (Z)-7-
 5 -{(1R,2R,3R)-2-[(1E,5E)-3-(benciloxi)-4,4-difluoroocta-1,5-dien-1-il]-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-oxociclopentil}hept-5-enoato de isopropilo (**10.19**, 27 mg, 28 % como un par de diastereoisómeros).

$[\alpha]_D^{25}$ -51,8 (c 0,33, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,035 (s, 1,5 H), 0,044 (s, 1,5H), 0,052 (s, 1,5H), 0,065 (s, 1,5H), 0,88 (s, 9H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,62-1,70 (m, 1H), 2,01-2,16 (m, 6H), 2,16-2,30 (m, 2H), 2,28-2,43 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,93-4,15 (m, 2H), 4,51 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,53 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,67 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,68 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,98 (septeto, J = 6,4 Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 2H), 5,52-5,68 (m, 2H), 5,69-5,82 (m, 1H), 6,11-6,23 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 6H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,87 (CH₃), -4,74 (CH₃), -4,67 (CH₃), -4,52 (CH₃), 12,7 (CH₃), 18,0 (C), 21,8 (CH₃), 24,79 (CH₂), 24,81 (CH₂), 25,0 (CH₂), 25,2 (CH₂), 25,72 (CH₃), 25,74 (CH₃), 26,63 (CH₂), 26,66 (CH₂), 34,05 (CH₂), 34,06 (CH₂), 47,7 (CH₂), 53,1 (CH), 53,2 (CH), 53,75 (CH), 53,82 (CH), 67,4 (CH), 71,3 (CH₂), 71,5 (CH₂), 72,8 (CH), 73,0 (CH), 81,0 (q, J = 31,0 Hz, CH), 121,5 (q, J = 25,3 Hz, CH), 126,2 (CH), 126,3 (CH), 126,4 (CH), 127,7 (CH), 127,80 (CH), 127,84 (CH), 128,37 (CH), 128,41 (CH), 131,2 (CH), 131,3 (CH), 136,8 (CH), 137,2 (CH), 137,5 (C), 137,6 (C), 138,9 (q, J = 8,7 Hz, CH), 173,09 (C), 173,12 (C), 214,5 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₆H₅₄F₂O₅Si + Na]⁺ = 655,3601, encontrado 655,3620; FTIR (KBr, puro) 3460, 2938, 2867, 1738, 1630, 1461, 1377, 1253, 1214, 1109, 974, 873 cm⁻¹.

Ejemplo 59 - Síntesis de 7-[(1R,2R,3R,5S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-[(*E*)-3,3-difluoro-4-fenoxibut-1-en-1-il]-5-hidroxociclopentil]hept-5-enoato de (Z)-isopropilo (11.7)

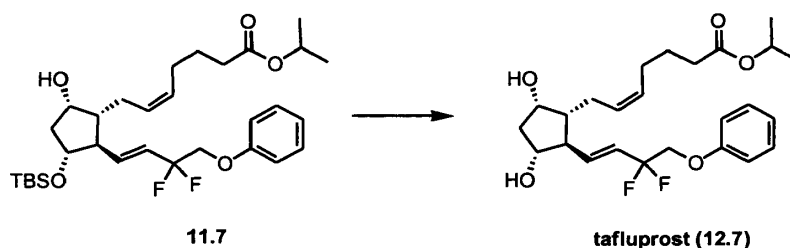


A una solución de THF (15 ml) del compuesto **10.7** obtenido en el Ejemplo 8 (1,42 g, 2,51 mmol) se le añadió una solución de L-Selectride® (3,45 ml, 1,0 M en THF, 3,45 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 40 minutos y luego se añadió NH₄Cl(ac) saturado acuso (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un producto crudo aceitoso, que se purificó mediante cromatografía de columna (eluyendo con 1: 8 (v/v) EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **11.7** (1,34 g, 94 %)

$[\alpha]_D^{26}$ -9,4 (c 0,11, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,027 (s, 3H), 0,034 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,65 (quintet, J = 7,5 Hz, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 2,03-2,18 (m, 4H), 2,20-2,46 (m, 5H), 4,02 (quintet, J = 3,5 Hz, 1H), 4,06-4,32 (m, 3H), 4,99 (septeto, J = 6,2 Hz, 1H), 5,28-5,59 (m, 2H), 5,76 (dt, J = 11,1, 15,6 Hz, 1H), 6,14 (ddt, J = 2,4, 9,3, 15,7 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,9 (CH₃), -4,7 (CH₃), 17,9 (C), 21,8 (CH₃), 24,9 (CH₂), 25,7 (CH₃), 26,1 (CH₂), 26,6 (CH₂), 34,1 (CH₂), 43,4 (CH₂), 50,4 (CH), 55,7 (CH), 67,4 (CH), 69,5 (t, J = 35,0 Hz, C), 73,5 (CH), 78,5 (CH), 114,7 (CH), 118,1 (t, J = 239,0 Hz, C), 121,7 (CH), 123,6 (t, J = 25,0 Hz, CH), 128,8 (CH), 129,5 (CH), 129,8 (CH), 138,6 (t, J = 9,0 Hz, CH), 158,0 (C), 173,2 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₁H₄₈F₂O₅Si + H]⁺ = 567,3312, encontrado 567,3316; FTIR (KBr, puro) 3451, 2954, 2879, 1724, 1595, 1498, 1463, 1375, 1301, 1246, 1101 cm⁻¹.

Ejemplo 60 - Síntesis de tafluprost (7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(*E*)-3,3-difluoro-4-fenoxibut-1-en-1-il]-3,5-dihidroxociclopentil]hept-5-enoato de (Z)-isopropilo; 12.7)

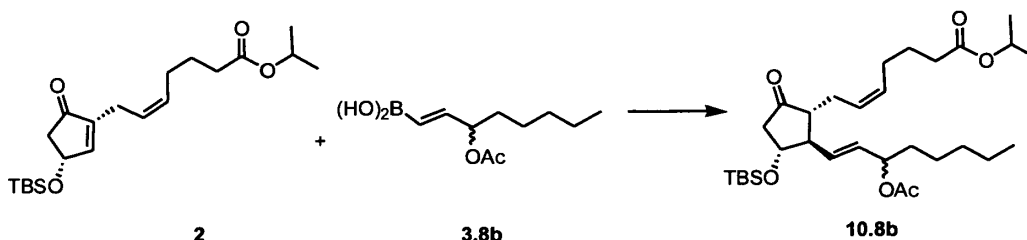
40



A una solución de THF (7 ml) del compuesto **11.7** obtenido en el Ejemplo 59 (2,11 g, 3,73 mmol) se añadió n-Bu₄NF (4,5 ml, 1,0 M en THF, 4,5 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente en 30 min y se agitó durante otras 3 h. Se añadió NH₄Cl(ac) saturado acuoso para inactivar la reacción y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna (hexano/EtOAc = 1: 5) para proporcionar el compuesto del título tafluprost (**12.7**, 1,52 g, 90 %).

$[\alpha]_D^{25}$ 21,6 (c 1,00, CHCl₃); ¹H RMN (600 MHz): δ 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,58-1,69 (m, 3H), 1,85 (dt, J = 1,2, 14,4 Hz, 1H), 2,03-2,14 (m, 6H), 2,26 (dt, J = 3,0, 7,4 Hz, 2H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,47 (dt, J = 4,2, 9,6 Hz, 1H), 4,00-4,04 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 3H), 5,00 (septeto, J = 6,3 Hz, 1H), 5,33-5,43 (m, 2H), 5,80 (dt, J = 11,1, 15,7 Hz, 1H), 6,10 (ddt, J = 2,3, 9,1, 15,7 Hz, 1H), 6,91-6,92 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H); ¹³C RMN (150 MHz): δ 21,80 (CH₃), 21,82 (CH₃), 24,8 (CH₂), 25,7 (CH₂), 26,6 (CH₂), 34,0 (CH₂), 43,0 (CH₂), 50,5 (CH), 55,8 (CH), 67,7 (CH), 69,3 (t, J = 34,5 Hz, CH₂), 73,3 (CH), 78,0 (CH), 114,8 (CH), 118,2 (t, J = 240,0 Hz, C), 121,8 (CH), 123,6 (t, J = 24,8 Hz, CH), 128,6 (CH), 129,6 (CH), 130,1 (CH), 138,6 (t, J = 8,3 Hz, CH), 158,0 (C), 173,4 (C); ¹⁹F RMN (564 MHz): δ -103,4 (d, J = 255,2 Hz), -104,1 (d, J = 255,5 Hz); HRMS (ESI-QTOF): calculado para [C₂₅H₃₄F₂O₅+ H]⁺ = 453,2447, encontrado 453,2449; FTIR (KBr, puro) 3410, 2929, 1720, 1593, 1494, 1376, 1247, 1156, 1103, 1052 cm⁻¹.

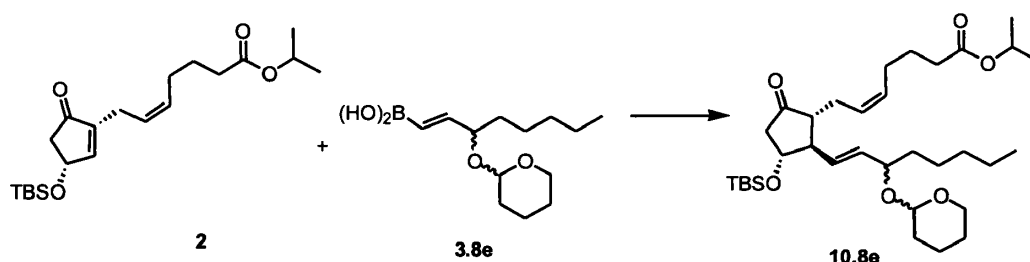
Ejemplo 61 - Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-((E)-3-acetoxioct-1-en-1-il)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi])-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (10.8b**)**



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó ácido (E)-3-acetoxioct-1-en-1-il)borónico (**3.8b**, 48 mg, 0,225 mmol), la mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) que proporciona (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-((E)-3-acetoxioct-1-en-1-il)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi])-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (**10.8b**, 20 mg, 24 % como un par de diastereoisómeros).

$[\alpha]_D^{24}$ -94,2 (c 0,23, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,046 (s, 3H), 0,054 (s, 3H), 0,82-0,92 (m, 12H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,26-1,36 (m, 7H), 1,60-1,70 (m, 3H), 1,98-2,09 (m, 6H), 2,14 (qd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 2,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29-2,52 (m, 3H), 2,63 (dd, J = 7,2, 18,3 Hz, 1H), 4,015 (q, J = 8,4 Hz, 0,5H), 4,023 (q, J = 8,4 Hz, 0,5H), 4,99 (septeto, J = 6,2 Hz, 1H), 5,21-5,34 (m, 2H), 5,35-5,45 (m, 1H), 5,47-5,65 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,81 (CH₃), -4,80 (CH₃), -4,7 (CH₃), -4,6 (CH₃), 13,99 (CH₃), 18,0 (C), 21,3(CH₃), 21,9(CH₃), 22,50 (CH₂), 22,52 (CH₂), 24,8 (CH₂), 25,0 (CH₂), 25,1 (CH₂), 26,6 (CH₂), 26,7 (CH₂), 30,9 (CH₂), 31,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 34,06 (CH₂), 34,08 (CH₂), 34,5 (CH₂), 34,6 (CH₂), 47,6 (CH₂), 53,3 (CH), 53,3 (CH), 53,94 (CH), 53,3,96 (CH), 67,4 (CH), 72,72 (CH), 72,74 (CH), 74,2 (CH), 74,3 (CH), 126,47 (CH), 126,53 (CH), 130,9 (CH), 131,0 (CH), 131,77 (CH), 131,84 (CH), 133,17 (CH), 133,24 (CH), 170,15 (C), 170,19 (C), 173,1 (C), 214,6 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₁H₅₄O₆Si + NH₄]⁺ = 568,4028, encontrado 568,4047; FTIR (KBr, puro) 3442, 2932, 2861, 1737, 1641, 1378, 1237, 1107, 963, 838 cm⁻¹.

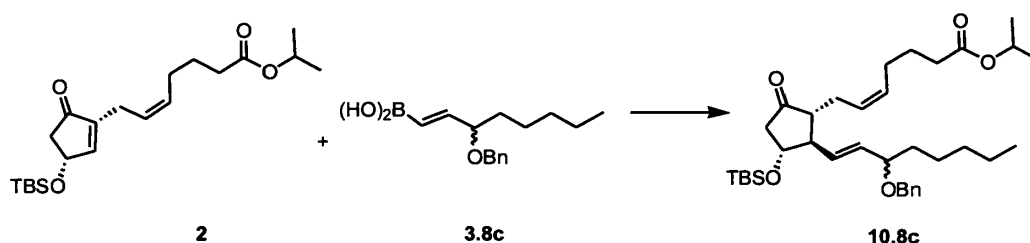
Ejemplo 62 Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi])-5-oxo-2-((E)-3-[(*tetra*hidro-2H-piran-2-il)oxi]oct-1-en-1-il)ciclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (10.8e**)**



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido (E)-3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi) oct-1-en-1-il)borónico (**3.8e**, 58 mg, 0,225 mmol), la mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) para proporcionar (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-oxo-2-((E)-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]oct-1-en-1-il)ciclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (**10.8e**) (56 mg, 63 % como mezcla diastereomérica).

10 $[\alpha]_D^{24}$ -62,9 (c 0,36, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,03 (s, 1,5H), 0,04 (s, 1,5H), 0,05 (s, 1,5H), 0,06 (s, 1,5H), 0,79-0,94 (m, 12H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,28-1,34 (m, 5H), 1,36-1,72 (m, 10H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,03-2,19 (m, 4H), 2,21-2,40 (m, 4H), 2,45-2,71 (m, 2H), 3,33-3,53 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,99 (septeto, J = 6,3 Hz, 1H), 5,28-5,43 (m, 2H), 5,48-5,66 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,8 (CH₃), -4,7 (CH₃), -4,6 (CH₃), -4,5 (CH₃), 14,1 (CH₃), 17,95 (C), 18,0 (C), 19,42 (CH₂), 19,49 (CH₂), 19,51 (CH₂), 21,9 (CH₃), 22,6 (CH₂), 24,7 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,9 (CH₂), 25,1 (CH₂), 25,2 (CH₂), 25,3 (CH₂), 25,4 (CH₂), 25,5 (CH₂), 25,6 (CH₂), 25,75 (CH₃), 25,77 (CH₃), 26,7 (CH₂), 30,79 (CH₂), 30,82 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,9 (CH₂), 34,09 (CH₂), 34,11 (CH₂), 34,6 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,1 (CH₂), 47,7 (CH₂), 52,7 (CH), 52,9 (CH), 53,1 (CH), 53,8 (CH), 53,9 (CH), 62,0 (CH₂), 62,3 (CH₂), 67,38 (CH), 67,41 (CH), 73,09 (CH), 73,13 (CH), 73,3 (CH), 75,7 (CH), 76,5 (CH), 77,1 (CH), 94,8 (CH), 97,0 (CH), 97,3 (CH), 126,56 (CH), 126,62 (CH), 126,7 (CH), 130,2 (CH), 130,3 (CH), 130,85 (CH), 130,91 (CH), 132,8 (CH), 133,8 (CH), 134,2 (CH), 134,8 (C), 173,0 (C), 173,09 (C), 173,12 (C), 214,8 (C), 215,3 (C), 215,4 (C); HRMS (ESI): calculado para [C₃₄H₆₀O₆Si + Na]⁺ = 615,4051, encontrado 615,4063; FTIR (KBr, puro) 3424, 2937, 2862, 1737, 1638, 1463, 1375, 1248, 1113, 1020 cm⁻¹.

20 **Ejemplo 63 - Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-((E)-3-benciloxi-1-en-1-il)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (**10.8c**)**



25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido (E)-3-(benciloxi) oct-1-en-1-il)borónico (**3.8c**, 59 mg, 0,225 mmol), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con acetona-hexanos = 1:80) que proporcionó (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-((E)-3-(benciloxi)oct-1-en-1-il)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (**10.8c**) (44 mg, 50 % como un par de diastereoisómeros).

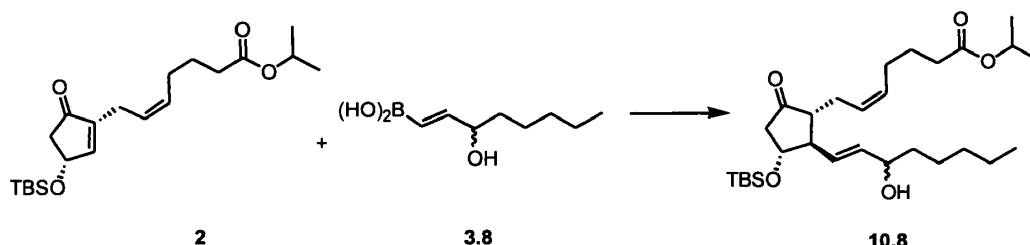
30 **Diastereómero 1:** $[\alpha]_D^{24}$ -60,4 (c 0,63, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,83-0,96 (m, 12H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,26-1,53 (m, 7H), 1,60-1,73 (m, 3H), 2,02-2,11 (m, 3H), 2,12-2,27 (m, 3H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,54 (dt, J = 7,6, 11,4 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 6,9, 18,2 Hz, 1H), 3,76 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,99 (septeto, J = 6,2 Hz, 1H), 5,29-5,48 (m, 2H), 5,49-5,64 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 5H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,7 (CH₃), -4,5 (CH₃), 14,1 (CH₃), 18,0 (C), 21,9 (CH₃), 22,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 25,3 (CH₂), 25,8 (CH₃), 26,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 34,1 (CH₂), 36,0 (CH₂), 47,7 (CH₂), 53,0 (CH), 53,9 (CH), 67,4 (CH), 70,3 (CH₂), 73,2 (CH), 79,9 (CH), 126,6 (CH), 127,4 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 131,0 (CH), 132,3 (CH), 134,2 (CH), 138,9 (C), 173,0 (C), 214,9 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₃₆H₅₈O₅Si + Na]⁺ = 621,3946, encontrado 621,3961; FTIR (KBr, puro) 3448, 2932, 2862, 1736, 1461, 1370, 1246, 1105, 974, 837 cm⁻¹.

40 **Diastereómero 2:** $[\alpha]_D^{24}$ -37,2 (c 0,9, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz): δ 0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,81-0,91 (m, 12H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,24-1,58 (m, 7H), 1,62-1,72 (m, 3H), 2,04-2,26 (m, 6H), 2,32-2,60 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 7,0, 18,3 Hz, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 4,08 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,98 (septeto, J = 6,3 Hz, 1H), 5,30-5,46 (m, 2H), 5,49-5,62 (m, 2H), 7,23-7,37 (m, 5H); ¹³C RMN (100 MHz): δ -4,7 (CH₃), -4,5 (CH₃), 14,1 (CH₃), 18,0 (C), 21,9 (CH₃), 22,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 25,3 (CH₂), 25,8 (CH₃), 26,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 34,1 (CH₂), 35,9 (CH₂), 47,7 (CH₂), 53,2 (CH), 54,0 (CH), 67,4 (CH), 70,1 (CH₂), 73,0 (CH), 79,7

(CH), 126,5 (CH), 127,4 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 131,1 (CH), 132,6 (CH), 134,2 (CH), 138,8 (C), 173,1 (C), 214,8 (C); FTIR (KBr, puro) 3443, 2931, 2853, 1736, 1459, 1373, 1246, 1106, 972, 836 cm^{-1} .

Ejemplo 64 - Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-((*E*)-3-hidroxiocet-1-en-1-il)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (10.8)

5



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se usó ácido (*E*)-3-hidroxiocet-1-en-1-il) borónico (**3.8**, 39 mg, 0,225 mmol), la mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) que proporcionó (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-((*E*)-3-hidroxiocet-1-en-1-il)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (**10.8**, 31 mg, 40 % como un par de diastereoisómeros).

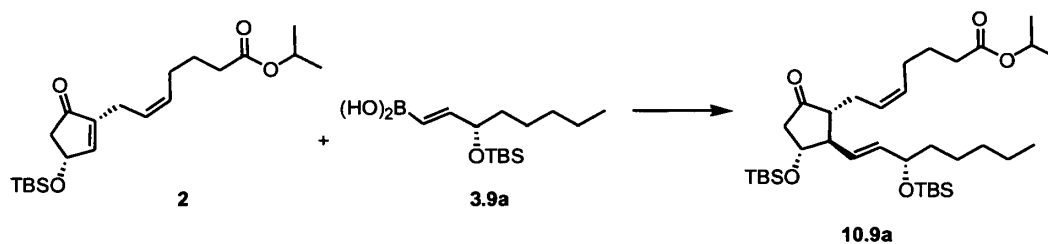
10

$[\alpha]_D^{24}$ -60,7 (c 0,6, CHCl_3); ^1H RMN (400 MHz): δ 0,03-0,05 (m, 6H), 0,83-0,91 (m, 12H), 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,25-1,34 (m, 4H), 1,34-1,58 (m, 3H), 1,58-1,72 (m, 3H), 1,98-2,20 (m, 5H), 2,22-2,52 (m, 5H), 2,58-2,68 (m, 1H), 4,02 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,05-4,17 (m, 1H), 4,99 (septeto, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,28-5,44 (m, 2H), 5,45-5,68 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz): δ -4,72 (CH_3), -4,66 (CH_3), -4,58 (CH_3), 14,0 (CH_3), 18,0 (C), 18,1 (C), 21,8 (CH_3), 22,6 (CH_2), 24,8 (CH_2), 24,9 (CH_2), 25,0 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,3 (CH_2), 25,7 (CH_3), 26,7 (CH_2), 31,77 (CH_2), 31,82 (CH_2), 34,04 (CH_2), 34,09 (CH_2), 37,3 (CH_2), 37,4 (CH_2), 47,62 (CH_2), 47,64 (CH_2), 52,8 (CH), 53,1 (CH), 53,8 (CH), 54,1 (CH), 67,55 (CH), 67,60 (CH), 72,56 (CH), 72,62 (CH), 72,92 (CH), 73,13 (CH), 126,6 (CH), 126,7 (CH), 130,2 (CH), 130,4 (CH), 130,9 (CH), 136,3 (CH), 137,0 (CH), 173,3 (C), 173,4 (C), 214,9 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si} + \text{NH}_4]^+$ = 526,3922, encontrado 526,3924; FTIR (KBr, puro) 3446, 2934, 2861, 1736, 1461, 1374, 1250, 1110, 968, 838 cm^{-1} .

15

20

Ejemplo 65 - Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-((*S,E*)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]oct-1-en-1-il)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (10.9a)



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto en una escala mayor utilizando **2** (0,30 g, 0,79 mmol) y ácido (*S,E*)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]oct-1-en-1-il)borónico (**3.9**, 0,34 g, 1,19 mmol), la mezcla cruda de la reacción se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título (**10.9a**, 0,48 g, 98 %).

25

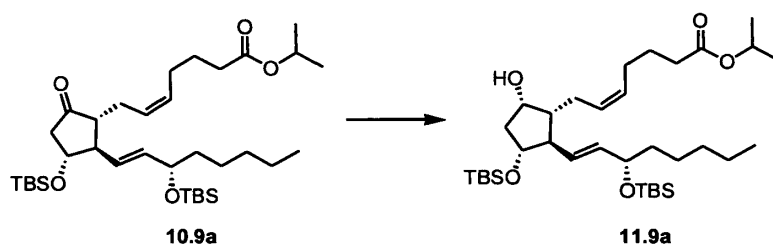
$[\alpha]_D^{26}$ -29,6 (c 1,00, CHCl_3); ^1H RMN (400 MHz): δ 0,02 (s, 3H), 0,043 (s, 3H), 0,049 (s, 3H), 0,052 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,23-1,35 (m, 8H), 1,35-1,52 (m, 3H), 1,66 (quintet, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,98-2,10 (m, 3H), 2,15 (dd, $J = 8,4, 18,2$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,27-2,53 (m, 3H), 2,63 (ddd, $J = 1,1, 7,0, 18,2$ Hz, 1H), 3,98-4,13 (m, 2H), 4,99 (septeto, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,27-5,44 (m, 2H), 5,45-5,63 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz): δ -4,71 (CH_3), -4,65 (CH_3), -4,59 (CH_3), -4,3 (CH_3), 14,0 (CH_3), 18,0 (C), 18,2 (C), 21,8 (CH_3), 22,6 (CH_2), 24,8 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,2 (CH_2), 25,8 (CH_3), 25,9 (CH_3), 26,7 (CH_2), 31,9 (CH_2), 34,1 (CH_2), 38,6 (CH_2), 47,7 (CH_2), 52,7 (CH), 53,9 (CH), 67,4 (CH), 72,6 (CH), 73,3 (CH), 126,6 (CH), 128,6 (CH), 130,8 (CH), 136,5 (CH), 173,1 (C), 215,4 (C); HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{Si}_2 + \text{NH}_4]^+$ = 640,4787, encontrado 640,4775; FTIR (KBr, puro) 2937, 2861, 1738, 1577, 1467, 1371, 1250, 1107, 835, 774 cm^{-1} .

30

35

Ejemplo 66 - Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-((*S,E*)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]oct-1-en-1-il)-5-hidroxociclopentil)hept-5-enoato de isopropilo (11.9a)

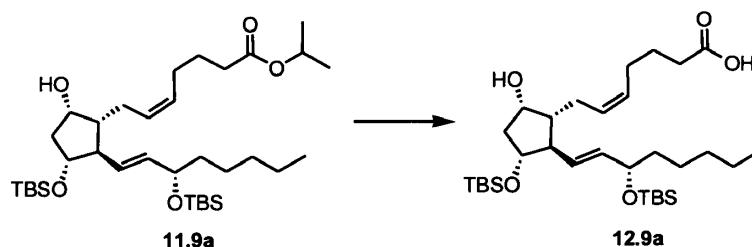
40



A una solución de THF (6,4 ml) de **10.9a** (80 mg, 0,13 mmol) se agregó una solución de L-Selectride® (0,15 ml, 1,0 M en THF, 0,15 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos y se concentró directamente a temperatura ambiente para dar un residuo que se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1: 8 (v/v) EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (**11.9a** %, 61 mg, 76 %).

$[\alpha]_D^{23}$ -6,3 (c 1,00, CHCl_3); ^1H RMN (400 MHz): δ 0,01 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,046 (s, 3H), 0,049 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,24-1,52 (m, 10H), 1,67 (quintet, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,72-1,92 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 3H), 2,22-2,39 (m, 4H), 2,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,96-4,15 (m, 3H), 4,99 (septeto, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,26-5,52 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz): δ -4,9 (CH_3), -4,8 (CH_3), -4,6 (CH_3), -4,3 (CH_3), 14,0 (CH_3), 17,8 (C), 18,2 (C), 21,8 (CH_3), 22,6 (CH_2), 25,0 (CH_2), 25,8 (CH_3), 25,9 (CH_3), 26,6 (CH_2), 26,7 (CH_2), 31,8 (CH_2), 34,1 (CH_2), 38,6 (CH_2), 42,9 (CH_2), 51,8 (CH), 56,4 (CH), 67,3 (CH), 73,2 (CH), 74,7 (CH), 80,0 (CH), 129,2 (CH), 129,5 (CH), 130,8 (CH), 134,4 (CH), 173,2 (C); LRMS (ESI): calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_2] = 624,5$, encontrado 624,5; HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_2 + \text{H}]^+ = 625,4678$, encontrado 625,4676; FTIR (KBr, puro) 3433, 2936, 1722, 1636, 1457, 1250, 1088, 832, 659, 503 cm^{-1} .

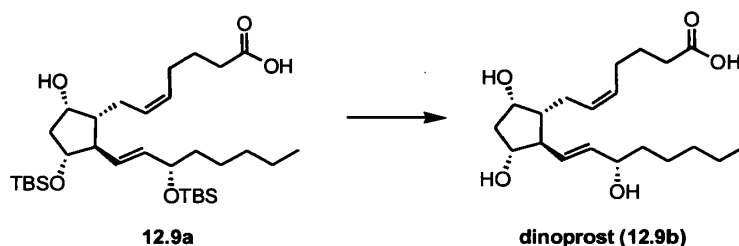
Ejemplo 67 - Síntesis ácido (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-[(*S,E*)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]oct-1-en-1-il]-5-hidroxiciclopentil)hept-5-enoico (12.9a**)**



A una solución del compuesto **11.9a** (1,70 g, 2,7 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOMe-MeOH al 25 % (9,3 ml, 41 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó hasta que se alcanzó la conversión completa como se indica por TLC (1: 4 EtOAc-n-heptano). Se añadió NaOH acuoso al 10 % (10 ml) y la mezcla se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió un 10 % de ácido cítrico acuoso (60 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO_4 (4,0 g), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante una purificación en columna sobre gel de sílice (51 g de gel de sílice; eluyendo con 1:2 (v/v) de EtOAc-n-heptano (800 ml)) para dar el compuesto del título **12.9a** (1,42 g, 2,44 mmol, 90 % de rendimiento).

$[\alpha]_D^{20}$ +12,09 (c 1,0, CH_2Cl_2); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,52-5,44 (m, 2H), 5,40-5,32 (m, 2H), 4,14 (s, 1H, br), 4,06 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 4H), 2,27-2,19 (m, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,50-1,10 (m, 3H), 1,27 (m, 7H), 0,89 (m, 21H), 0,07-0,03 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 179,1, 134,4, 130,7, 129,6, 129,0, 80,0, 74,7, 73,2, 56,4, 51,8, 42,8, 38,5, 33,4, 31,8, 26,6, 26,5, 25,9 ($\times 3$), 25,8 ($\times 3$), 25,0, 24,6, 22,6, 18,2, 17,8, 14,0, -4,3, -4,6, -4,8, -4,9; HRMS (ESI-QTOF) calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}_2 + \text{Na}]^+ = 605,4028$, encontrado 605,4018; FTIR (KBr, puro) 2955, 2928, 2856, 1710, 1472, 1463, 1361, 1251, 1082, 870, 835 cm^{-1} .

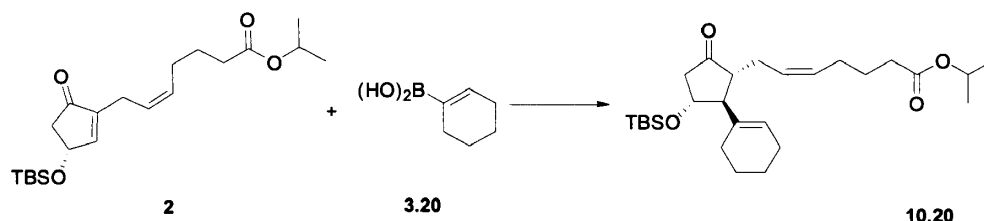
Ejemplo 68 - Síntesis de dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$; **12.9)**



Se añadió HCl acuoso (3 N, 6,3 ml, 19 mmol) a una solución agitada del compuesto **12.9a** (1,1 g, 1,9 mmol) en THF (19 ml) a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la solución de reacción se neutralizó con una solución sat. aq. NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado acuoso (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (33 g de gel de sílice; se eluyó con 1:20 (v/v) MeOH- CH₂Cl₂ (300 ml) y luego 1:5 (500 ml) para dar dinoprost como un aceite incoloro (**12.9**, 595 mg, 89 %).

[α]_D²⁰ +23,7 (c 0,50, THF); ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 5,55-5,43 (m, 3H), 5,38-5,31 (m, 1H), 4,10 (td, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 3,83 (ddd, J = 7,6, 5,6, 5,2 Hz, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,51-1,29 (m, 6H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, MeOD): δ 178,5, 136,6, 134,3, 130,5, 130,4, 77,9, 74,1, 72,3, 56,2, 50,9, 44,4, 38,5, 35,0, 33,1, 27,8, 26,5, 26,3 (x2), 23,9, 14,6; HRMS (ESI-QTOF) calculado para [C₂₀H₃₄O₅ + Na]⁺ = 377,2298, encontrado 377,2298; FTIR (KBr, puro) 3346, 3006, 2954, 2930, 2858, 1708, 1550, 1456, 1409, 1237, 1081, 1053, 1025, 969 cm⁻¹.

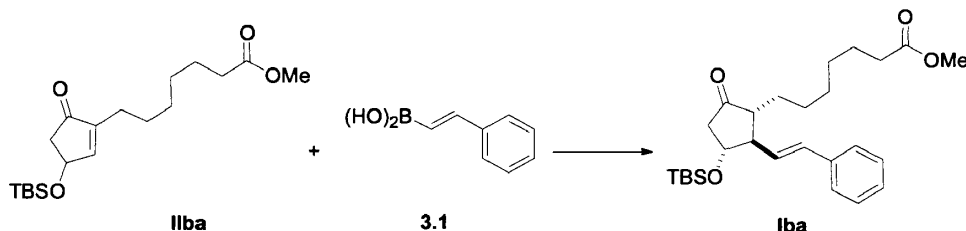
Ejemplo 69 - Síntesis de (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-5-oxociclohexil)hept-5-enoato de isopropilo (10.20)



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico (28 mg, 0,225 mmol). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) de acetona-hexanos) produciendo el compuesto del título (**10.20**, 26 mg, 38 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,02 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,58-1,70 (m, 6H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 4H), 2,09-2,31 (m, 6H), 2,38 (dd, J = 8,5, 12,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 7,2, 18,5 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (septeto, J = 6,2 Hz, 1H), 5,29-5,52 (m, 2H), 5,45-5,60 (m, 1H); HRMS (ESI-TOF) calculado para [C₂₇H₄₆O₄Si + H]⁺ = 463,3238, encontrado 463,3240.

Ejemplo 70 - Síntesis de (E)-7-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2-estirilciclohexil)heptanoato de metilo (Iba)



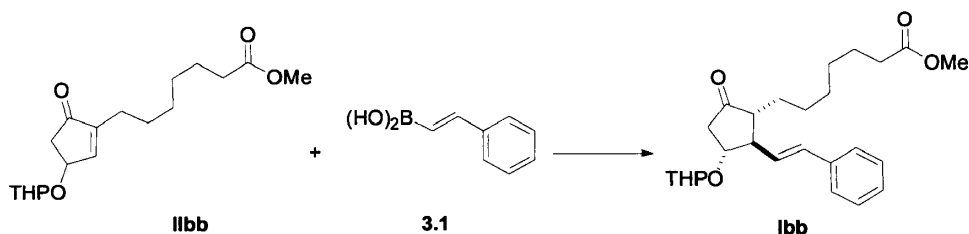
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando 7-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-oxociclohex-1-en-1-il)heptanoato de metilo (**IIba**, 53 mg, 0,15 mmol). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) de acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título (**Iba**, 36 mg, 53 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,22-1,33 (m, 6H), 1,35-1,48 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 3H), 2,54-2,73 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,11 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 6,05 (dd, J =

8,6, 15,8 Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[C_{27}H_{42}O_4Si + H]^+ = 459,2925$, encontrado 459,2930.

Ejemplo 71 - Síntesis de (E)-7-{5-oxo-2-estiril-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]ciclopentil}heptanoato de metilo (Ibb)

5



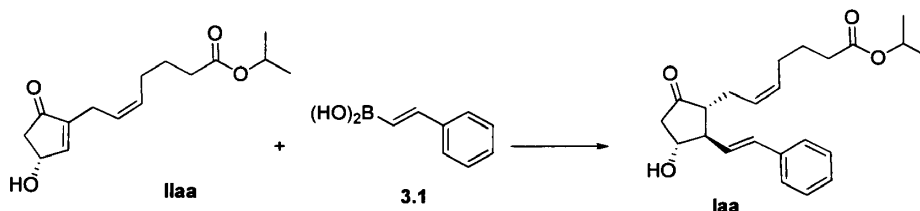
Seguindo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando 7- {5-oxo-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]ciclopent-1-en-1-il}heptanoato de metilo (**Ibb**, 49 mg, 0,15 mmol). La mezcla de producto crudo se purificó luego por cromatografía de columna (eluyendo con 1:80 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título (**Ibb**, 20 mg, 31 %) como una mezcla 1:1 de isómeros diastereoisómeros en el centro de carbono acetal.

10

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,21-1,36 (m, 6H), 1,38-1,82 (m, 9H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,17 (dd, $J = 8,8, 18,4$ Hz, 1H), 2,26 (td, $J = 1,5, 7,5$ Hz, 2H), 2,36 (dd, $J = 9,0, 18,7$ Hz, 1H), 2,64-2,87 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,77-3,88 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 8,6$ Hz, 0,5 H), 4,27 (q, $J = 8,7$ Hz, 0,5 H), 4,68-4,77 (m, 1H), 6,09-6,23 (m, 1H), 6,50-6,63 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 4H); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[C_{26}H_{36}O_5 + Na]^+ = 451,2455$, encontrado 451,2459.

15

Ejemplo 72 - Síntesis de (Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-((E)-estiril)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (Iaa)



20

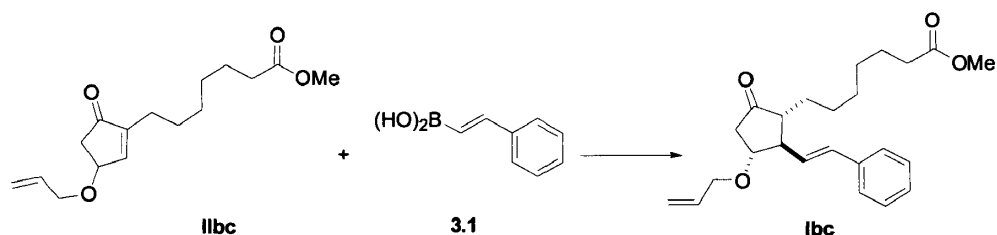
Una solución de (R,Z)-7-(3-hidroxi-5-oxociclopent-1-en-1-il) hept-5-enoato de isopropilo (**Iaa**, 50 mg, 0,19 mmol), **3.1** (45 mg, 0,22 mmol), $[RhCl(1,5\text{-ciclooctadieno})]_2$ (1,4 mg, 2,8 μ mol) y KOH acuoso (11,9 μ l, KOH acuoso 3,0 M, 36 μ mmol) en MeOH (1,0 ml) se agitó bajo irradiación de microondas (CEM, Discover S; Milestone, Startsynth; la temperatura se fijó a 30 °C). El residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 1:20 (v/v) acetona-hexanos) proporcionando el compuesto del título (**Iaa**, 27 mg, 39 %).

25

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,94 (br, 1H), 2,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,32-2,54 (m, 4H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 4,48 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,96 (septeto, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,25-5,45 (m, 2H), 6,34 (dd, $J = 7,9, 16,1$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 4H); HRMS (EI) calculado para $[C_{23}H_{30}O_4]^+ = 370,2139$, encontrado 370,2141.

30

Ejemplo 73 - Síntesis de (E)-7-[3-(aliloxi)-5-oxo-2-estirilciclopentil]heptanoato de metilo (Ibc)

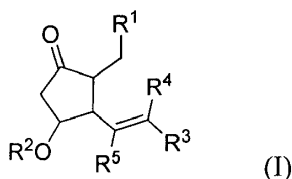


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó utilizando 7- [3-(aliloxi)-5-oxociclopent-1-en-1-il]heptanoato de metilo (**IIbc**, 42 mg, 0,15 mmol). La mezcla de producto crudo se filtró a través de una columna de gel de sílice y luego se analizó mediante espectroscopia de ^1H RMN que mostró un rendimiento del 2 % del compuesto del título **Ibc**.

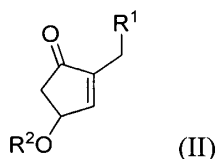
- 5 HRMS (ESI-TOF) calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4 + \text{H}]^+ = 385.2373$, encontrado 385,2375.

REIVINDICACIONES

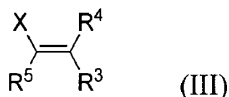
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula I



5 el procedimiento comprende poner en contacto un compuesto 4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona sustituido en 2 de fórmula II



con un compuesto de fórmula III



en un disolvente con un aditivo metálico, opcionalmente en presencia de un aditivo básico,

10 para dar el compuesto de fórmula I;

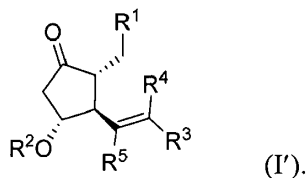
en la que

15 R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, alqueno o alquinilo; o R³ y R⁵ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos como vértices de anillo, en la que los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos como vértices de anillo, en la que los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S, y en la que cada uno de R¹, R³, R⁴ y R⁵ están opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, sililoxi, ariloxi, aciloxi, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, oxo, COOH, CONH₂, CONH alquilo C₁₋₄, C(O)OCH₂ arilo C₆₋₁₀, C(O)O arilo C₆₋₁₀ y C(O)O alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

X representa un grupo que contiene boro.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es



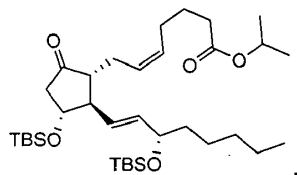
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R³ es alquilo, arilo, arilalquilo o ariloxialquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, sililoxi, ariloxi aciloxi, tetrahidropirranilo (THP), trifluorometilo y flúor.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, 1,4-dioxano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), diglima, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), etilenglicol y combinaciones de los mismos, preferiblemente metanol.

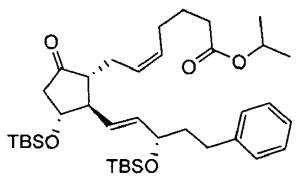
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aditivo metálico se selecciona del grupo que consiste en compuestos de rodio, compuestos de cobalto, compuestos de níquel y combinaciones de los mismos,

preferiblemente, en el que el compuesto de rodio es un compuesto de rodio (I) seleccionado del grupo que consiste en $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadiene})]_2$, $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$, $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ con un aditivo ligando dieno, $[\text{RhCl}(\text{norbomadieno})]_2$, $[\text{RhOH}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ y combinaciones de los mismos, en particular en el que el compuesto de rodio (I) se selecciona del grupo que consiste en $[\text{RhCl}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$ y $[\text{RhOH}(\text{1,5-ciclooctadieno})]_2$.

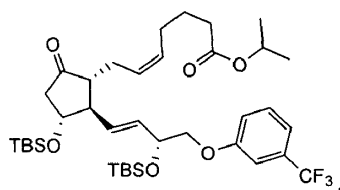
- 5 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aditivo básico se selecciona del grupo que consiste en K KHF₂, *t*-BuOLi, *t*-BuONa, *t*-BuOK, K₃PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃, LiOH, NaOH, KOH, CsOH, KF, CsF, NaHCO₃, KH₂PO₄, 1,3-diaminopropano, *t*-BuNH₂, *i*-Pr₂NH, piperidina, Et₃N, 2,6-lutidina y combinaciones de los mismos, preferiblemente KOH.
- 10 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el grupo protector de hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiraniilo (THP), metoximetilo (MOM), [2-(trimetilsilil) etoxi]metilo (SEM), trialkilsililo, triarilsililo, diarilalkilsililo, bencilo, 4-metoxibencilo (PMB), alquilcarbonilo, arilcarbonilo y alilo, preferiblemente terc-butildimetilsililo (TBS).
- 15 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el grupo X que contiene boro se selecciona del grupo que consiste en B(OH)₂, B(OR)₂ en el que R es un grupo alquilo o un grupo arilo, BR₂ en el que R es un grupo alquilo, BR₂ en el que R es un grupo vinilo, BR₂ en el que R es un grupo carboxilato, BR en el que R es un grupo carboxilato bidentado, BR₂ en el que R es un grupo ariloxi, BR en el que R es un grupo ariloxi bidentado, un grupo 9-borabicyclo (3.3.1) nonano (9-BBN), BF₃M en el que M es un ion metálico, BF₃M en el que M es un ion amonio o fosfonio, y BR₃M en el que R es un grupo vinilo y en el que M es un ion metálico o es un ión amonio o fosfonio, preferiblemente en el que el grupo X que contiene boro se selecciona del grupo que consiste en B(OH)₂ y BF₃M en el que M es un ion metálico.
- 20 9. El procedimiento de la reivindicación 1 se realiza a una temperatura de 0 a 80 °C.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aditivo metálico se usa en cantidades subestequiométricas
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aditivo básico se usa en cantidades subestequiométricas.
- 25 12. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además convertir el compuesto de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula I en travoprost, bimatoprost, lubiprostona, dinoprost, dinoprostona, tafluprost, carboprost, alprostadiil, latanoprost o isopropilo de unoprostona.
13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de 4-oxi-ciclopentan-1-ona 2,3-disustituido de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula 10.9a.



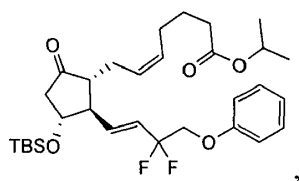
- 30 el compuesto de fórmula 10.17



el compuesto de fórmula 10.18.



el compuesto de fórmula 10.7



y el compuesto de fórmula **10.19**

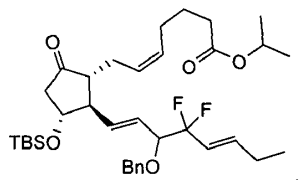
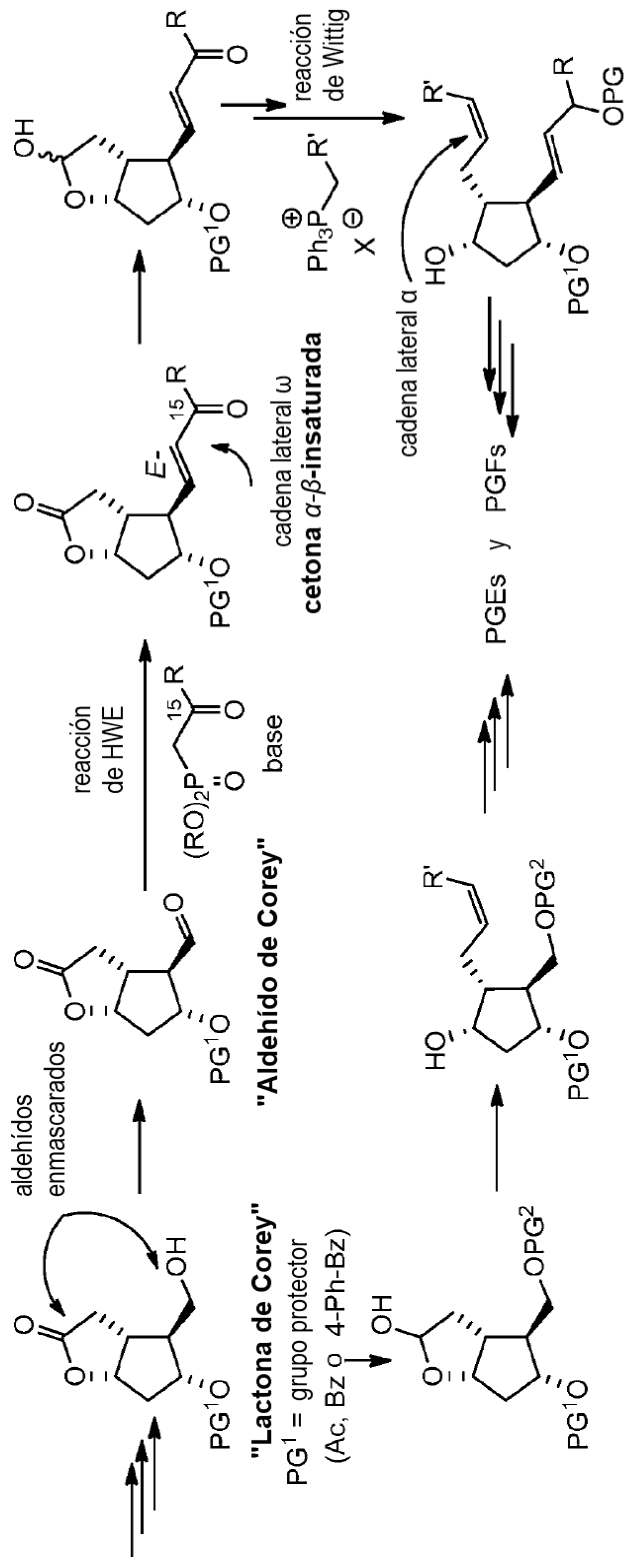
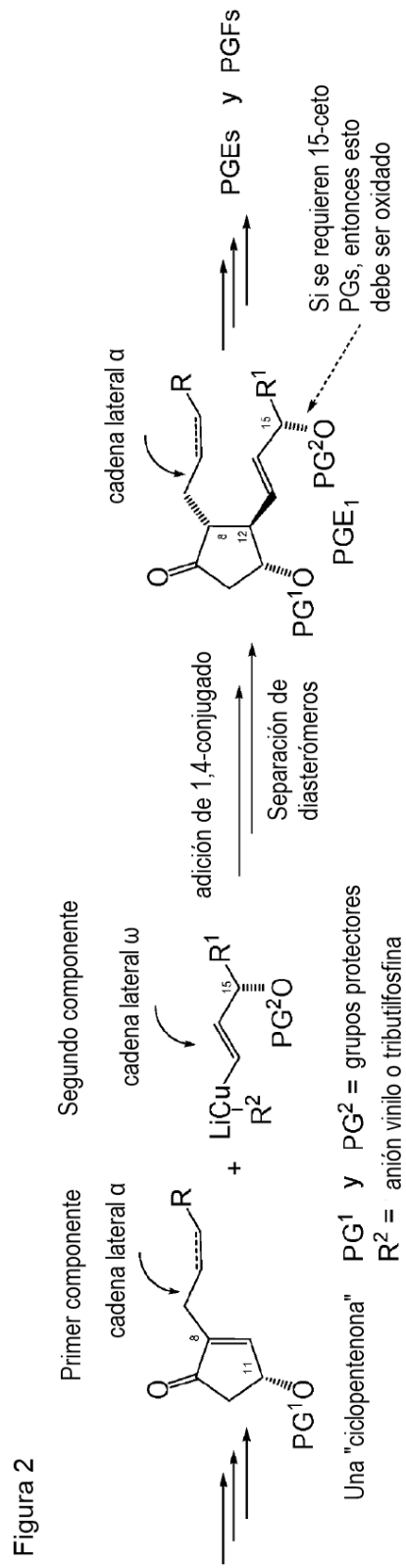


Figura 1





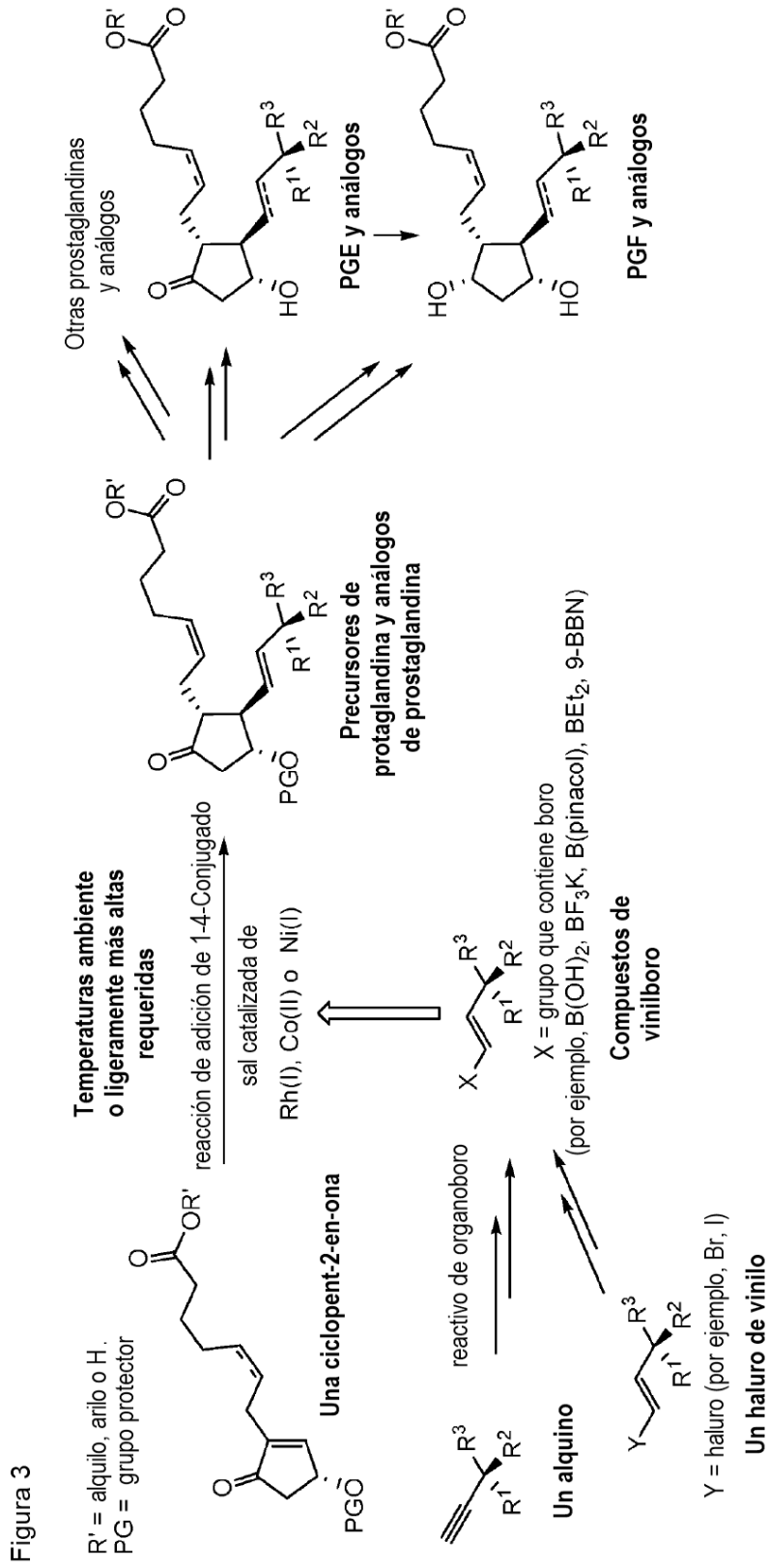


Figura 4

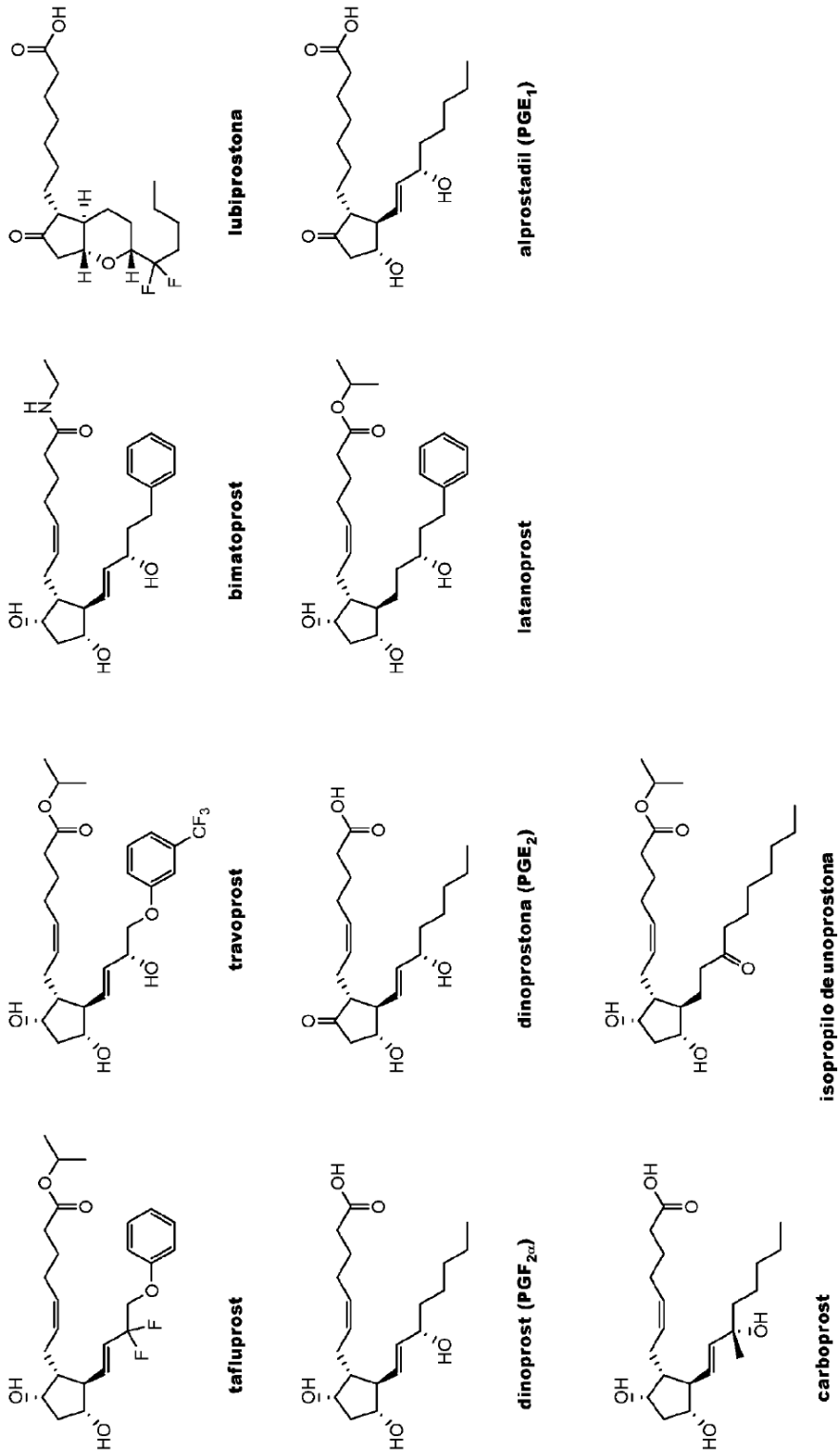


Figura 5

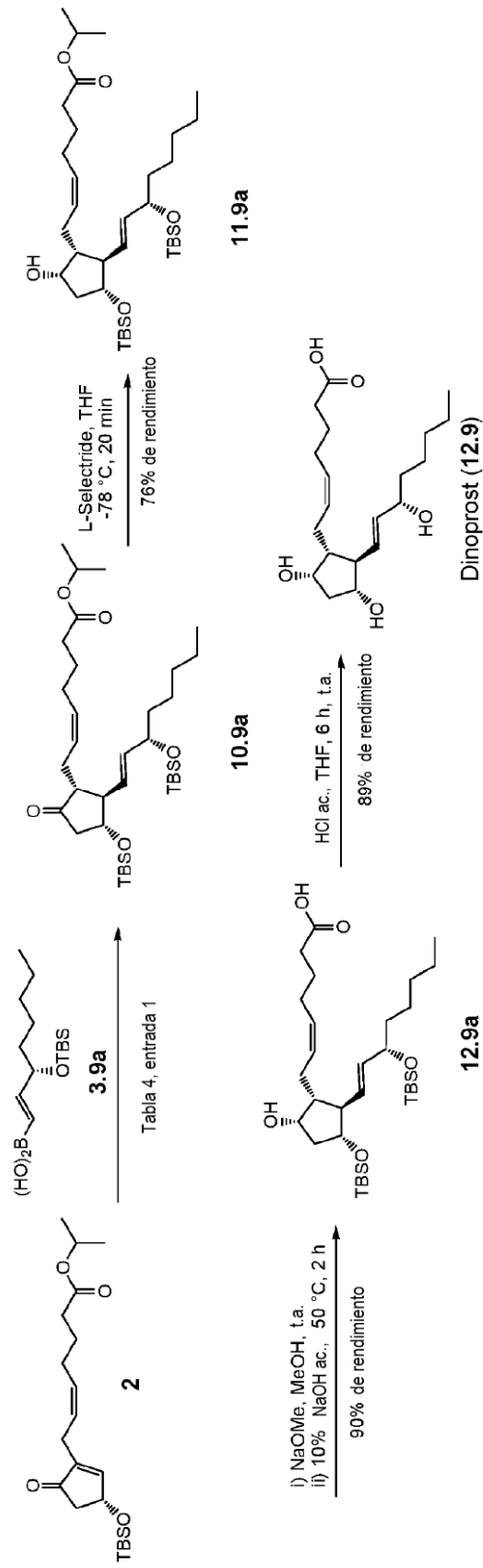


Figura 6

