



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

SÍNTESIS DE ISOFLAVONOIDES

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. EVIN HAZAEL GRANADOS COVARRUBIAS



TUTOR: Dr. Luis Ángel Maldonado Ganiel

Agosto de 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

La presente tesis fue realizada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel y con apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) mediante una beca para estudios de doctorado.

In Memoriam

Por ser las dos mujeres que forjaron mi vida...

*- A mi adorada madre **Zeferina**: no hay día que no te extrañe y te recuerde.*

*- A mi hermanita **Atzimba Guadalupe**: hace tan poco que te fuiste y no sabes cuanto ya te echo de menos.*

DEDICATORIA

A la persona que me ayudo a realizar mi sueño: mi adorada esposa Andrea Margarita.

A mis más grandes tesoros, mis adoradas hijas: Anna Ileri y Sara Ximena. No hay palabras que puedan describir el amor, afecto y cariño que les profeso.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Roberto Granados Magaña y Zeferina Covarrubias Damian †, a mis hermanos Jesús Rene, Atzimba Guadalupe †, Roberto Cesar y Yadira Eréndira por apoyarme y brindarme siempre su cariño. A mis sobrinos Nereida Yunúen, Edgar Iván, Blanca Gabriela, Kenia Andrea, Fernanda Valeria por su afecto.

A la UNAM, por darme la oportunidad de estudiar y compartir, un poco de mis conocimientos en sus aulas.

Al Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel por el apoyo incondicional y total para mi persona y familia. Por sus incontables asesorías, por compartir sus conocimientos y experiencias; y permitirme participar en una de sus extraordinarias ideas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante el periodo en que se realizó el presente trabajo.

A mis compañeros de laboratorio: Ángel Tlapanco, Leticia León y Ana Luisa Silva por todo el conocimiento, paciencia y amistad incondicional que me brindaron.

A mis amigos del laboratorio Alejandra León, Ángeles Cano, Ivann Zaragoza, Holber Zuleta, Miguel A. Sánchez, Mario A. Carrillo, Armando Luján; por su compañía, lealtad y amistad.

Al Dr. José Alfredo Vásquez por sus valiosos consejos y su enorme interés en el desarrollo de esta tesis. Por todo su conocimiento y experiencia transmitida a mi persona.

Al Dr. Guillermo Delgado por todo el apoyo incondicional y desinteresado para este proyecto. Por todos aquellos momentos para escuchar e impulsarme sin importar día u hora mi agradecimiento mas profundo y sincero.

Al Dr. Luis Demetrio Miranda por todo el apoyo y la confianza brindada. Luis, este espacio es insuficiente para describir todo tu ayuda para conmigo.

Se agradece enormemente a los técnicos académicos del Instituto de Química, UNAM por el soporte técnico ofrecido: Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Beatriz Quiroz, Eréndira García, Roció Patiño, Javier Pérez, Luis Velasco, Simón Ortega, Héctor Ríos.

Al Jurado por sus atinadas correcciones y contribuciones.

De este trabajo hasta el momento se han publicado dos artículos:

Granados-Covarrubias, Evin H.; Maldonado, Luis A. A Wacker-Cook Synthesis of Isoflavones: Formononetine. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50 1542-1545.

Granados-Covarrubias, Evin H.; Maldonado, Luis A. Protected Cyanohydrins in the Synthesis of Rotenoids: (\pm)-Munduserone and (\pm)-*cis*-12a-Hydroxymunduserone. *The Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 74, 5097-5099.

Presentado en los siguientes congresos *:

LXII Congreso Mexicano de Química. Síntesis de la dihidroformononetina y formononetina. Guadalajara, Jalisco, México. Septiembre 22-26 de 2007.

Ninth Tetrahedron Symposium “Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry”.

A Wacker- Cook Synthesis of Isoflavonoids. Berkeley, California, EUA. Julio 22-25 de 2008.

* Con apoyo económico del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, UNAM.

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE	I
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
INTRODUCCIÓN	V
OBJETIVOS	X
CAPITULO I: SÍNTESIS DE ISOFLAVONAS E ISOFLAVANONAS	1
I. ANTECEDENTES	2
I.1 Métodos Sintéticos	3
a) Formilación o metilación de desoxibenzoínas	3
b) Acoplamientos organometálicos	4
c) Adición 1,3 dipolar	6
II. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO	7
III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	8
a) Síntesis de materias primas	8
b) Obtención de la dihidroformononetina	31
c) Obtención de la formononetina	38
CAPITULO II: SÍNTESIS DE ROTENOIDES	41
I. ANTECEDENTES	42
I.1. Métodos Sintéticos	44
a) A partir del ácido tefrósico	44

b) Uso de enaminas	46
c) A partir de isoflavonas	46
d) Transposición de Claisen	48
e) Vía radicalica	49
II. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO	50
III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	51
a) Síntesis de materias primas	51
c) Obtención de la <i>cis-12a</i> -hidroximunduserona	63
d) Obtención de la munduserona	67
e) Obtención de la deshidromunduserona	70
IV. DISCUSIÓN MECANÍSTICA	72
CAPITULO III: APLICACIÓN DEL PROCESO WACKER: SÍNTESIS	
DE ISOFLAVONAS Y DESHIDROROTENOIDES	78
I. ANTECEDENTES	79
I.1 MODIFICACIÓN DE COOK A LA OXIDACIÓN DE WACKER	84
II. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	87
a) Obtención de la formononetina	90
b) Obtención de la deshidromunduserona	94
CONCLUSIONES	97
CAPITULO IV: PARTE EXPERIMENTAL	99
ANEXO: Publicaciones realizadas de la tesis	128

RESUMEN

En el presente trabajo, se muestran los resultados del estudio encaminado a la síntesis de isoflavonoides de origen natural. Esta metodología, como se muestra a continuación es convergente, novedosa y de aplicación general siendo el paso clave, la reacción de Michael entre el anión de una cianohidrina protegida y nitro compuestos α,β insaturados apropiados.

Este estudio puede dividirse en tres partes:

- 1^a - Síntesis de isoflavanonas e isoflavonas: síntesis total de la formononetina y dihidroformononetina.
- 2^a - Síntesis de rotenoides: síntesis totales de la *cis-12a*-hidroximunduserona, deshidromunduserona y munduserona.
- 3^a - Síntesis de isoflavonas y deshidrorotenoides: aplicación de la reacción de Wacker–Cook.

Aunque los rendimientos de la primera parte son moderados, los resultados de la segunda nos indican la versatilidad de esta metodología. Por otro lado, los resultados en la última parte muestran la aplicación del método de Wacker–Cook hacia la síntesis de estos compuestos naturales.

ABSTRACT

In this work, we report the results of our study toward the syntheses of natural isoflavonoids. This methodology, as will be seen is convergent, novel and of general applicability and use as key step, the Michael addition between the anion of a protected cyanohydrin and α,β unsaturated nitro compounds.

This work has been divided in three parts:

1st - Syntheses of isoflavanones and isoflavones: exemplified by the total synthesis of formononetine and dehydroformononetine.

2nd - Rotenoid syntheses: total synthesis of *cis*-12a-hydroxymunduserone, dehydromunduserone, and formal synthesis of munduserone.

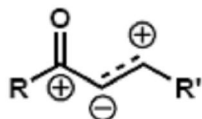
3rd - Syntheses of isoflavones and dehydrorotenoids: Wacker–Cook modification.

Although total yields in the first part are modest, the results obtained in the second part show the versatility of this methodology. Finally, the results obtained in the last part show the utility of the Wacker-Cook process for the synthesis of these natural products.

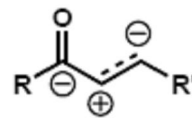
INTRODUCCIÓN

UMPOLUNG

Introducido por D. Seebach y E. J. Corey en la década de los 70, el termino umpolung (del alemán= reversión de la polaridad) puede definirse como el proceso donde la reactividad de un grupo funcional es invertida. ^a



Reactividad normal



Reactividad Invertida “umpolung”

Esto es, si la reactividad normal del grupo carbonilo es como electrófilo, su posición α es susceptible a formar aniones (posee protones ácidos) y la posición alejada β es de carácter electrofílico (si existe una doble ligadura conjugada), entonces en la reactividad invertida tendremos por un lado al anión acilo, la posición α ahora se comportara como un α electrófilo y la posición β será un homoenolato.

En el caso del anión acilo, al cual compete esta tesis la referencia obligada es el trabajo de Seebach y Corey con los ditianos.^a Es un trabajo extenso, además de ser el primero en estudiarse a detalle. Sin embargo, la etapa de remoción del ditiano es un poco elaborada. Otro ejemplo, pero de principios del siglo pasado es la condensación benzoínica por Lapworth.^b

Por otro lado, el uso de los aniones de cianohidrinas protegidas de aldehídos como equivalentes sintéticos del carbanión acilo, se ha empleado con éxito en nuestro laboratorio, para sintetizar una variedad de compuestos de origen natural.

(a) a) Seebach, D. Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231. b) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.

(b) Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1903**, 83, 995.

En la presente tesis se presenta una nueva metodología, sobre la adición de aniones de cianohidrinadas protegidas a aceptores de Michael apropiados, en este caso particular a nitro compuestos α,β insaturados. Esta metodología es lo suficientemente robusta que permite obtener desde isoflavonoides sencillos tales como isoflavanonas e isoflavonas (Capítulo I), así como también isoflavonoides más complejos como lo son los rotenoides (Capítulo II).

Con esta metodología se ha podido acceder de manera simple y eficiente a la síntesis total de cuatro productos naturales, y hasta donde sabemos a la primera síntesis total reportada y por lo tanto la más corta de la *cis-12a-hidroxiunduserona* (**70**). Es importante hacer notar que, los intermediarios claves para acceder a los productos finales reúnen las características idóneas para ser sometidos a las condiciones de oxidación de Wacker y reducir así, el número de pasos significativamente, mediante una serie sucesiva de reacciones mismas que ocurren en un mismo matraz (Capítulo III).

Los isoflavonoides representan una subclase grande y distintiva de los flavonoides, con amplia distribución en el reino vegetal, siendo la familia *Leguminosae* sub-familia *Papilionaceae*, donde más frecuentemente se encuentran;¹ sin embargo también se han encontrado en musgos y corales.^{2c, 3} En mamíferos se les halla como metabolitos,⁴ debido a la ingesta de alimentos que los contienen: como los frijoles, la soya, la col y los granos. Estos compuestos fenólicos poseen en su esqueleto base al heterociclo oxigenado 3-fenil cromano constituido por quince átomos de carbonos (Figura 1).

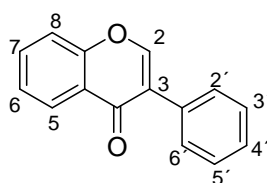


Figura 1. Esqueleto base de los isoflavonoides

Debido al número y complejidad de sustituyentes sobre el sistema básico, a diferentes grados de oxidación en el esqueleto y a la presencia de anillos heterocíclicos extras, los isoflavonoides presentan una variedad estructural sorprendentemente grande (Figura 2). Algunos ejemplos de ello son: la biochanin A **1**, la neotenona **2**, la rotenona **3** y la (-) gliceollina I **4**. Estos metabolitos secundarios se clasifican en catorce grupos,¹ siendo los más representativos los siguientes:

- a) Isoflavonas.
- b) Isoflavanonas.

(1) *The Flavonoids: advances in research since 1986*. Harborne, J. B., Ed.; Chapman & Hall, London, 1994. Pp: 118,120 y 154.

(2) a) Anhut, S.; Zinsmeister, H. D.; Mues, R.; Barz, W.; Mackenbrock, K.; Koster, J.; Markham, K. R. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1073-1075. b) Webby, R. F.; Markham, K. R.; Lewis-Smith, R. I. *Biochemical Systematics and Ecology* **1996**, *24*, 469-475. c) Iwashina, T. *J. Plant Res.* **2000**, *113*, 287-299.

(3) Jiménez-González, L.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 125-154.

(4) Heinonen, S. M.; Whl, K.; Adlercreutz, H. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 6802-6809.

c) Rotenoides.

d) Pterocarpanos.

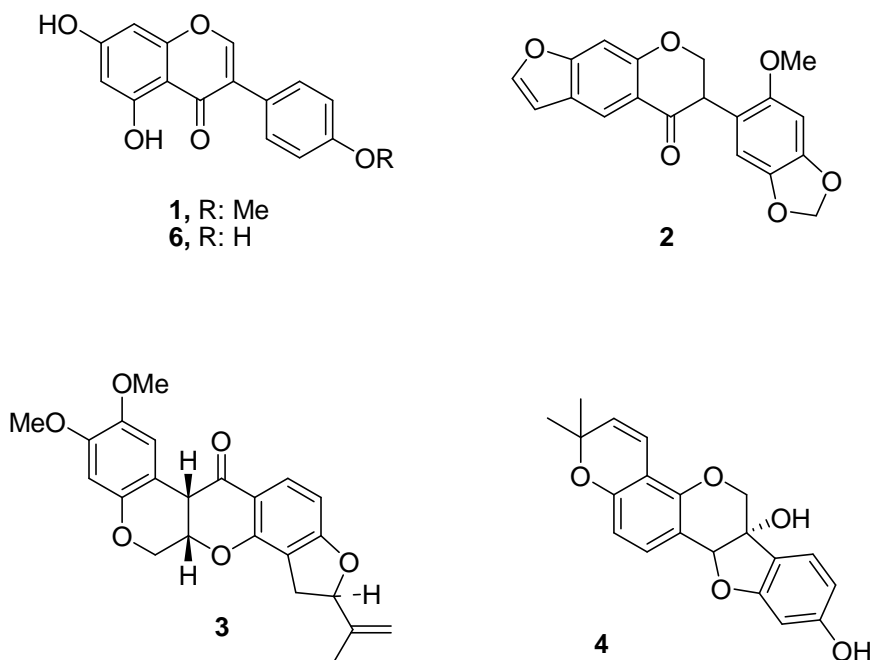


Figura 2. Variedad estructural de los isoflavonoides

Durante las últimas dos décadas, pocos metabolitos secundarios han recibido atención por parte de bioquímicos, patólogos, investigadores médicos y dietistas como los isoflavonoides.⁵ La actividad biológica atribuible a los isoflavonoides es muy amplia y diversa:^{5,6}

- Efecto estrogénico en mamíferos.
- Acciones antimicrobianas e insecticidas.
- Capacidad antioxidante.
- Efecto en la síntesis de proteínas.

(5) Reynaud, J.; Guilet, D.; Terreux, R.; Lussignol, M.; Walchshofer, N. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 504-515.

(6) a) Boland, G. M.; Donnelly, D. M. X. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 241. b) *Flavonoids in health and disease*. Rice-Evans, C. A.; Packer, L., Ed.; Marcel Dekker, New York, USA, 2003. Pp: 55–57, 97–99, 169.

- Reducción de enfermedades cardiovasculares y cáncer.⁷

- Mejoran la capacidad de memoria (factor neurotrófico que realza la memoria).⁸

(7) Raynal, N. J.-M.; Momparler, L.; Charbonneau, M.; Momparler, R. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 3-7.

(8) a) Maher, P. *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, *476*, 139-144. b) Maher, P. *Free Radicals Res.* **2006**, *40*, 1105-1111. c) Maher, P.; Akaishi, T.; Abe, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16568-16573.

OBJETIVOS

General

Desarrollar un método de aplicación general para la síntesis de isoflavonoides y aplicarlo a la síntesis de productos naturales que contengan este sistema.

Específicos

- Desarrollar una nueva ruta sintética de isoflavonoides mediante el uso de aniones de cianohidrininas protegidas.
- Sintetizar isoflavanonas de origen natural como intermediarios potenciales de isoflavonas.
- Aplicar esta metodología para la síntesis de isoflavonoides naturales estructuralmente más complejos, como los rotenoides.
- Aplicar la metodología de Wacker–Cook para la síntesis de los isoflavonoides anteriormente mencionados.

CAPÍTULO I

SÍNTESIS DE ISOFLAVONAS E ISOFLAVANONAS

ANTECEDENTES

Las isoflavonas representan el grupo más grande de isoflavonoides naturales siendo la biochanina A **1**, la daidzeína **5**, la genisteína **6** y la formononetina **7** (Figuras 2 y 3) las más frecuentemente encontradas.

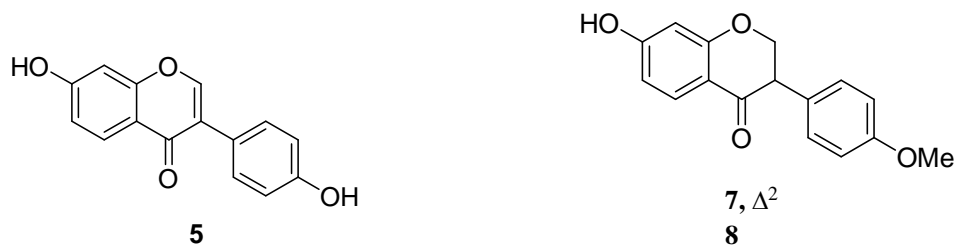


Figura 3. Isoflavonas e isoflavanonas de origen natural

Estas isoflavonas, son las que presentan el tipo de sustitución más sencillo, aunque también se les encuentra en forma de *O*-glucósidos, principalmente en la posición C₇. Es importante recalcar, que la actividad estrogénica del extracto de *Cimifuga racemosa* reportada por Jarry es generalmente acreditada a la presencia de la formononetina **7**.⁹

Por otra parte, las isoflavanonas son más raras que las primeras.¹ Sin embargo, comparten el mismo esqueleto con las isoflavonas siendo la única diferencia el grado de oxidación entre el enlace C₂ – C₃ (2,3-dihydroisoflavonas). Algunos ejemplos de isoflavanonas son la neotenona **2** y la dihidroformononetina **8**.

(9) Jarry, H.; Harnischfeger, G.; Dueker, E. *Planta Medica* **1985**, *4*, 316-319.

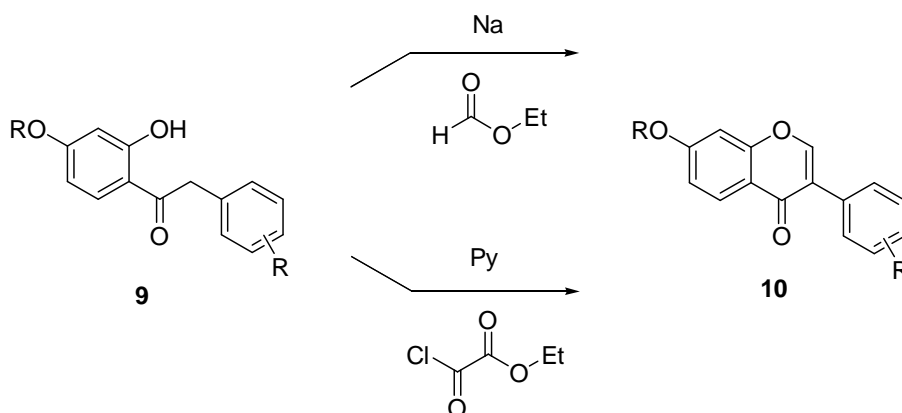
MÉTODOS SINTÉTICOS

Las síntesis previas de estos compuestos podríamos clasificarlas en tres tipos:

- Formilación o metilación de desoxibenzoínas
- Acoplamiento organometálicos
- Adición dipolar [1,3]

a) Formilación o metilación de desoxibenzoínas. Como se muestra en el Esquema 1 los métodos clásicos de síntesis de isoflavonas **10** desarrollados por Späth y Venkataraman consisten en la formilación-ciclización de una desoxibenzoína apropiadamente sustituida **9**, promovida por una base.^{10,11}

Por otro lado, en la modificación de Baker en lugar de un grupo formilo se introduce un grupo carboetoxicarbonilo, lo que produce una 2-carboetoxiisoflavona que debe ser hidrolizada y descarboxilada.¹²



Esquema 1. Métodos clásicos para la obtención de isoflavonas

(10) Späth, E.; Lederer, E. *Chem. Ber.* **1930**, 63,743-748.

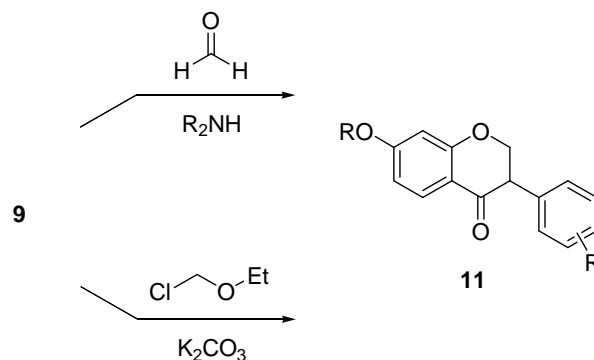
(11) a) Joshi, P.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, 513-514. b) Harbhajan, M.; Venkataraman, K.; Harcharan, R. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1120-1122. c) Harbhajan, M.; Harcharan, R.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1769-1771.

(12) a) Baker, W.; Chadderton, J.; Harborne, J. B.; Ollis, W. D. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1852- 1860. b) Baker, W.; Harborne, J. B.; Ollis, W. D. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1860-1864.

Nótese que a partir de un esqueleto base de catorce átomos de carbono únicamente se adiciona un átomo de carbono.

Estos métodos, con más de 70 años de haber sido publicados, continúan vigentes y son hasta la fecha los más usados. La desventaja es que su aplicabilidad es limitada, ya que está condicionado a la obtención de la desoxibenzoína **9** y aunado a esto los rendimientos son bajos. Cabe mencionar en este apartado algunos métodos relacionados que por su analogía con los primeros se citarán aquí, como los trabajos de Gandhidasan y Jain (vía una reacción de Mannich).^{13,14}

En estas aproximaciones la desoxibenzoína **9** se metilena y no se formula por lo que se obtienen isoflavanonas, fácilmente convertibles en isoflavonas por deshidrogenación (Esquema 2):



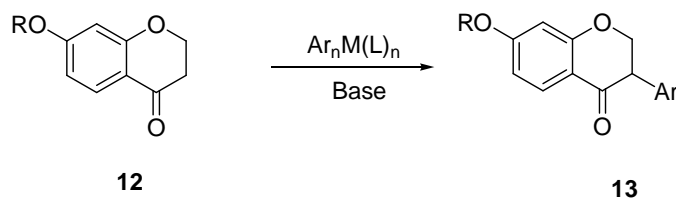
Esquema 2. Modificación para la obtención de isoflavanonas

b) Acoplamiento organometálicos. Barton y Donnelly a finales de la década de los 90, describieron una estrategia organometálica (Esquema 3) que consiste en la arilación en C₃ de una 4-cromanona **12**, mediante el uso de metales como el Bi y el Sn entre otros:¹⁵

(13) Gandhidasan, R.; Neelakantan, S.; Raman P. V. *Synthesis* **1982**, 1110.

(14) Jain, A.C.; Mehta, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 215-220.

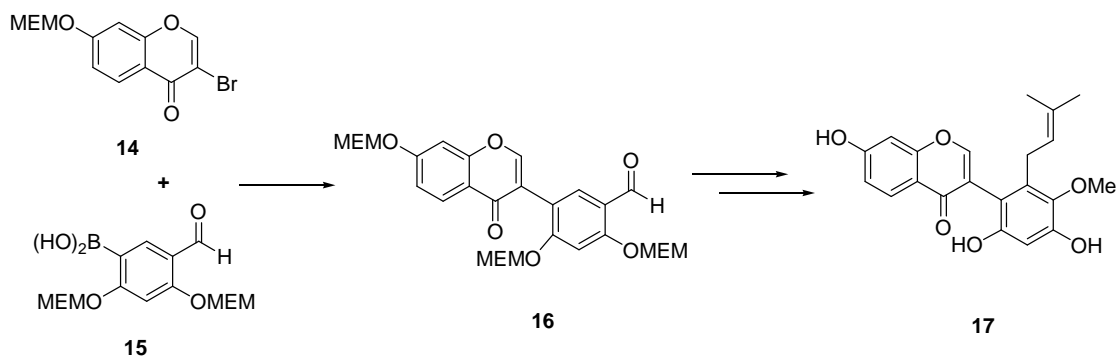
(15) a) Barton, D. H. R.; Donnelly, D. M. X.; Finet, J. P.; Stenson, P. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6387-6396. b) Donnelly, D. M. X.; Finet, J. P.; Stenson, P. H. *Heterocycles* **1989**, *28*, 15-18. c) Donnelly, D. M. X.; Finet, J. P.; Rattigan, B. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1729-1735.



Esquema 3. Obtención de isoflavonas mediante acoplamientos organometálicos

La reacción es muy limpia y la isoflavanona **13** se forma durante el acoplamiento de los dos bloques de nueve y seis átomos de carbono respectivamente.

Por otra parte, dado el desarrollo de nuevos catalizadores y su impacto en la síntesis de productos naturales, es importante señalar el papel de los metales de transición, específicamente el del Pd.¹⁶ Una aplicación reciente es la síntesis total de la kwakhurina **17** por Ito a través de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura (Esquema 4), entre el 3-bromo cromano **14** y el ácido borónico **15**.¹⁷ Una vez formada la isoflavona **16**, la aplicación de una serie sucesiva de pasos convencionales conducen a la síntesis del producto natural **17**:



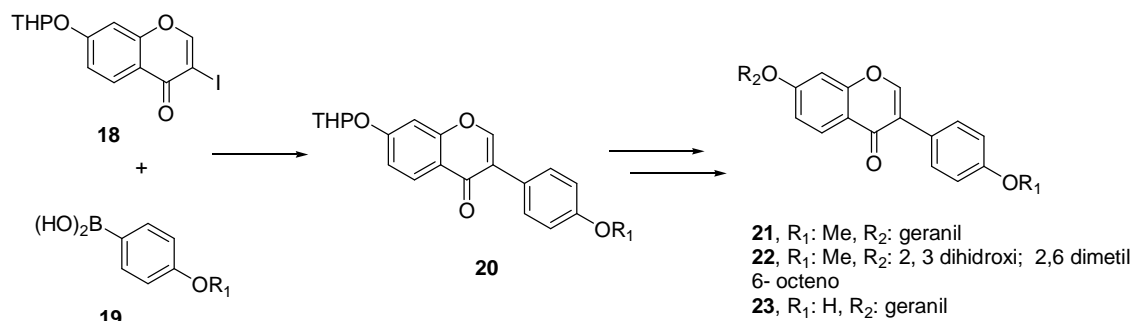
Esquema 4. Obtención de la isoflavona kwakhurina vía el acoplamiento Suzuki-Miyaura

Otros ejemplos más recientes utilizando este mismo acoplamiento fue él usado por Felpin para la síntesis de las isoflavonas geraniladas tales como: 7-O-geranil formononetina **21**,¹⁸ la griffonianona D **22** y la conravina D **23** (Esquema 5):

(16) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

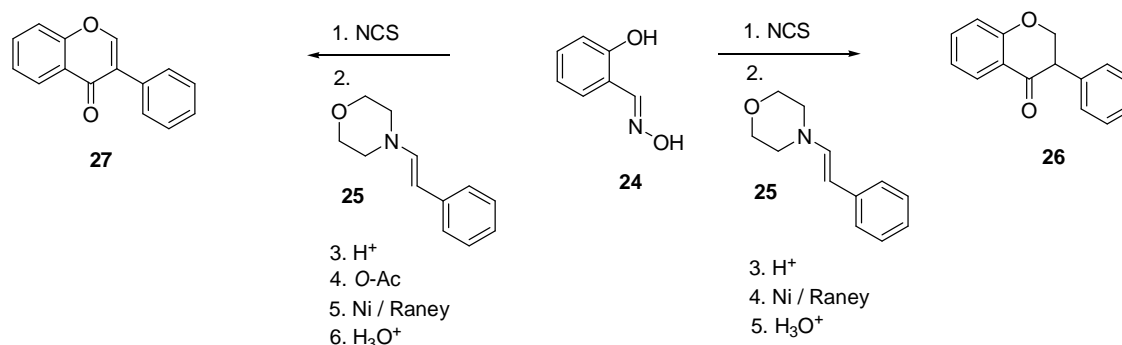
(17) Ito, F.; Iwasaki, M.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Higuchi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 674-681

(18) Felpin, F. X.; Lory, C.; Sow, H.; Acherar, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3010-3016.



Esquema 5. Isoflavonas geraniladas obtenidas por acoplamientos Suzuki-Miyaura

c) **Adición dipolar [1,3].** Thomsen ha informado de otros métodos en donde hace uso de una herramienta poderosa como lo es la adición dipolar [1,3].¹⁹ En esta estrategia convergente se introducen los quince átomos de carbono necesarios desde la primera reacción (Esquema 6) que ocurre entre el dipolo resultante del oxido de nitrilo derivado de la oxima **24** y la olefina **25**:



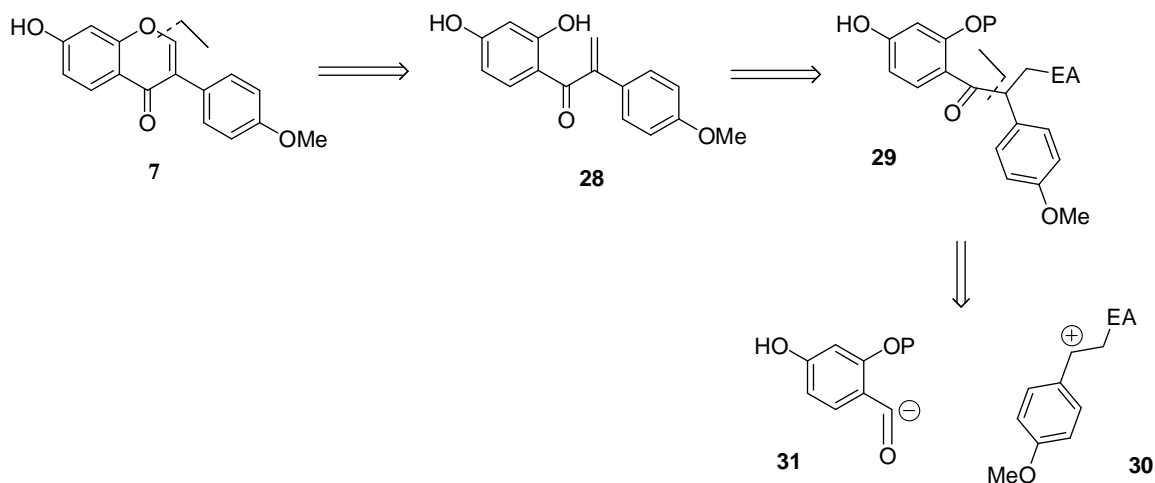
Esquema 6. Uso de dipolos [1,3] en la obtención de isoflavonoides

Esta ruta sintética es muy versátil ya que a partir del aducto inicial se pueden obtener tanto el esqueleto base de la isoflavanona **26** o mediante una reacción adicional, el esqueleto de la isoflavona **27**.

(19) Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Acta Chem. Scand. Serie B* **1988**, *42*, 303-308.

ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

En la etapa inicial de este proyecto se planeó la síntesis de algunos isoflavonoides sencillos, como la formononetina **7** de acuerdo al Esquema 7:



Esquema 7. Análisis retrosintético de la formononetina 7

En el esquema anterior se muestra el análisis retrosintético para este metabolito donde la primera disección se realiza entre el O₁ y el C₂, para dar paso a la α metilen desoxibenzoína **28** que a su vez proviene de la cetona **29**, la cual posee en la posición β un grupo fácilmente eliminable además de que es electroatractor (EA). La segunda disección ocurre entre el carbonilo y el carbono α para dar paso así a los sintones **30** y **31**. El equivalente sintético del anión acilo provendría de la cianohidrina protegida **32**, y el del carbocatión bencílico es el β nitroestireno **33** (Figura 4).

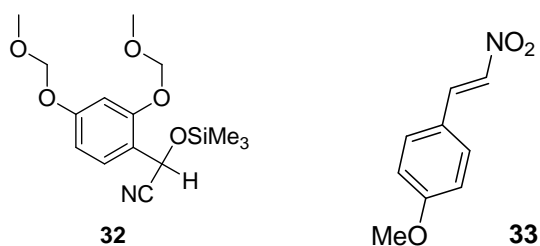
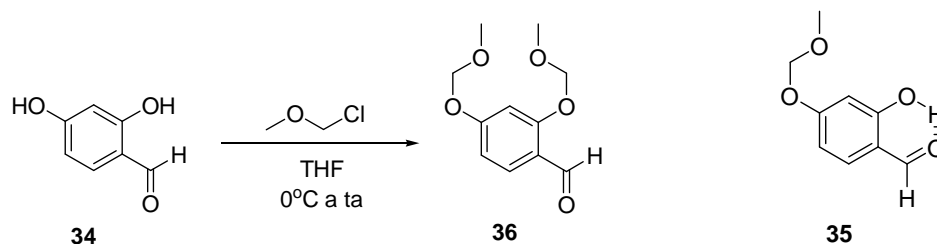


Figura 4. Equivalentes sintéticos

Síntesis de materias primas

Obtención del aldehído diprotegido 36: De acuerdo al Esquema 8, el compuesto comercialmente disponible 2,4 dihidroxibenzaldehído **34** se protegió con el cloruro de metoximetilo (MOM-Cl). Fueron necesarios 8.8 equivalentes del reactivo protector para que el rendimiento sea del 92%, ya que si se usa un número menor de equivalentes, la bisprotección no es eficiente obteniéndose mezclas con el producto monoprotegido **35**. El compuesto resultante es un sólido blanquecino, que se caracterizó por las señales que presenta en RMN-¹H*: en 5.28 y 5.22, señales simples con 2H cada uno, además otras dos señales simples en 3.52 y 3.48 con 3H cada uno. Por otro lado su espectro de IR no muestra la señal típica de -OH en ≈3400.



Esquema 8. Reacción de mono y bisprotección del salicilaldehído 34

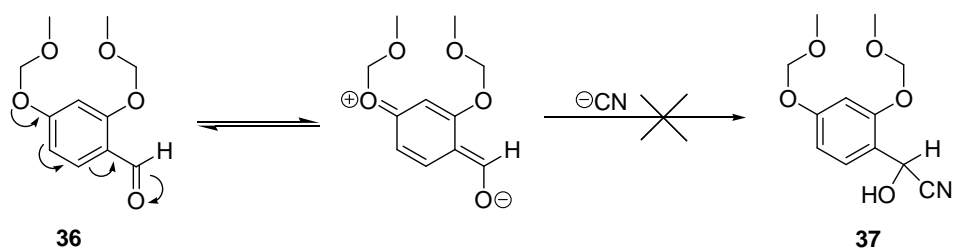
Experimentos para la obtención de la cianohidrina 37: Los aldehídos y cetonas forman cianohidrininas ó α -hidroxinitrilos al sufrir una reacción de adición del ion cianuro según lo descrito por Winckler y Lapworth.²⁰

La preparación de **37** a partir de **36** fue un proceso difícil puesto que la presencia de los

* Para las discusiones siguientes se convendrá que los desplazamientos químicos (δ) en Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN-¹H) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (RMN-¹³C) se encuentran en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se encuentran en Hertz (Hz). Así mismo, las absorciones en el Infrarrojo (IR) están en cm^{-1} . La Espectrometría de masas (EM) indican el ión molecular y la relación masa/carga (m/z), aun cuando esto no siempre se indique para una mayor claridad en la exposición. Las técnicas que se indican representan aquellas para las que se obtuvieron los rendimientos optimizados.

grupos electrodonadores -OR en *orto* y *para*, disminuyen el carácter electrofílico del -CHO

(Esquema 9):



Esquema 9. Efectos electrónicos desactivantes del -CHO

Esto se comprobó después de varios intentos fallidos para preparar **37** por los métodos clásicos como la preparación del compuesto de adición bisulfítico o la formación de HCN *in situ*, o por los métodos de obtención de cianohidrinas *O*-sililadas con Me₃SiCN descritos por Evans, Hayashi y Kobayashi.²¹ También se intentó el método de Ogiku con ácidos de Lewis.²² Desafortunadamente, con ninguna de estas metodologías se tuvo éxito ya que solamente se recuperó la materia de partida, excepto en el último caso que se obtuvo el aldehído monoprotectado **35**.

Obtención de la cianohidrina 32: Finalmente, se logró obtener **32** en un solo paso utilizando el método de Greenlee y Hangauer (Esquema 10).²³ En este método se usa un éter corona adecuado para hacer disponible el anión cianuro en un medio aprótico e *in situ* se logra la protección. Se obtuvo como producto único un aceite amarillo pálido el cual a

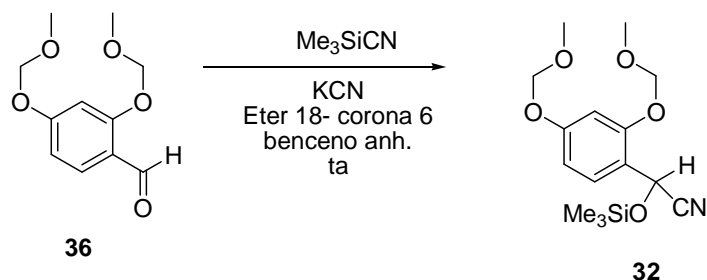
(20) a) Winckler, F. L. *Liebigs Ann. Chem.* **1832**, 4, 242-247. b) Winckler, F. L. *Liebigs Ann. Chem.* **1836**, 18, 310-319. c) Winckler, F. L. *Liebigs Ann. Chem.* **1836**, 18, 319-327. d) Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1903**, 83, 995-1005.

(21) a) Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Carroll, G. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 55-56. b) Hayashi, M.; Matsuda, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 3135-3140. c) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 537-540.

(22) Ogiku, T.; Yoshida, S.; Ohmizu, H.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4585-4590.

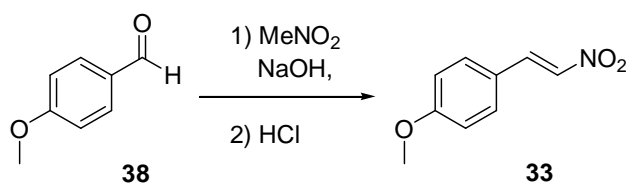
(23) Greenlee, W. J.; Hangauer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4559-4562.

pesar de ser muy lábil a la acidez natural de la gel de sílice, se purificó por cromatografía flash (90%). La purificación cromatográfica debe hacerse lo mas rápido posible pues de lo contrario se obtiene el aldehído de partida **36**. Esta susceptibilidad de **32** a los ambientes ácidos se observó también con el CDCl_3 usado normalmente como disolvente para adquirir el espectro de RMN- ^1H por lo que se tuvo que usar C_6D_6 . En este espectro, el CH bencílico aparece a campo alto a 5.77, y los 9H del éter de silicio se encuentran en 0.08 ppm.



Esquema 10. Obtención de la *O*-silil cianohidrina

Obtención del nitroestireno **33:** Para el caso de este compuesto, se partió del *p*-anisaldehído **38** comercialmente disponible, utilizando la técnica descrita en la literatura y mediante una reacción de Henry (Esquema 11) se logró obtener al compuesto deseado **33** en un 80% de rendimiento:²⁴

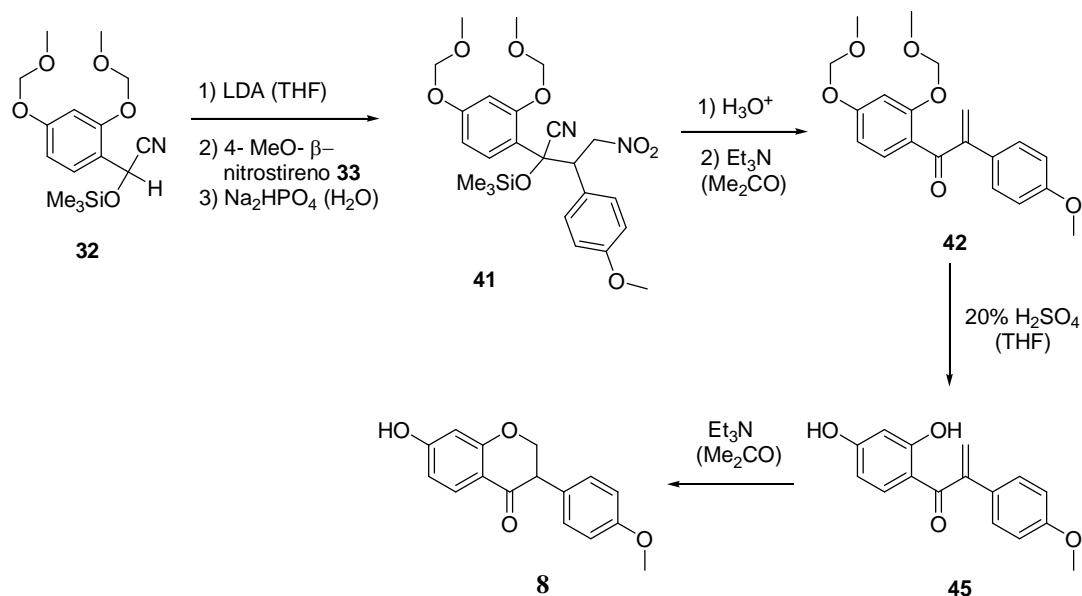


Esquema 11. Obtención de β nitroestireno vía la reacción de Henry

(24) *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fifth Edition, Longman Scientific and Technical, 1989, Pp: 1035.

Síntesis totales de la dihidroformonetina **8 y formononetina **7****

Para la aplicación de nuestra metodología, el primer objetivo fue la isoflavanona dihidroformonetina **8**, la cual en principio puede prepararse utilizando la α metilen desoxibenzoína **45** (Esquema 12), misma que es obtenida por un método de aplicación general desarrollado en nuestro laboratorio para obtener α metilen cetonas.²⁵



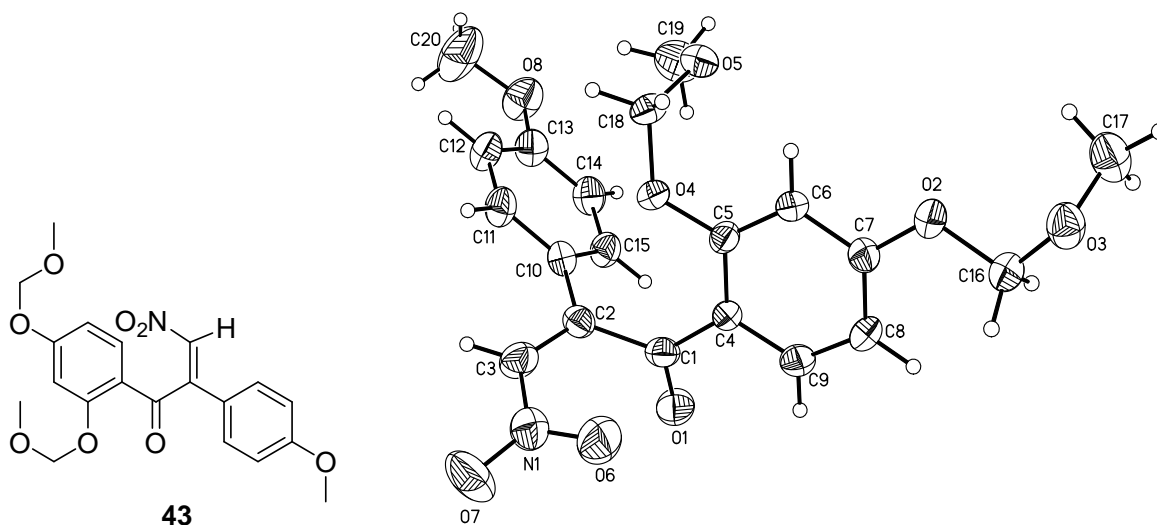
Esquema 12. Ruta de síntesis original para isoflavanonas

El primer paso y el determinante para el proyecto, fue la adición conjugada del anión de la cianohidrina protegida **32** al 4-metoxi- β nitroestireno **33**, para generar el aducto **41** que contiene los dieciséis carbonos que posee el producto natural. Este aducto, sin purificación se sometió a condiciones de hidrólisis suaves (H_2SO_4 al 5%, THF, reflujo), seguido de reacciones de deshidrocianación y deshidronitrosación (Et_3N , acetona) obteniéndose en un 49% de rendimiento una mezcla de dos compuestos en relación 1:1.

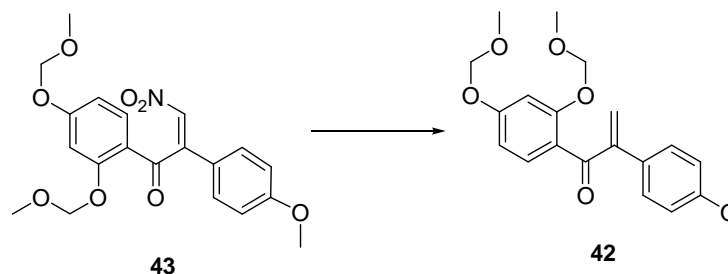
El compuesto menos polar resultó ser un aceite amarillo pálido que por las señales en RMN- ^1H nos indica la presencia de 2H vinílicos (señales simples en 5.86 y 5.59 ppm).

Además, la presencia del sistema ABX del anillo A y del sistema AA'BB' del anillo B indican que el acoplamiento de los dos fragmentos y las reacciones sucesivas procedieron normalmente. Por otro lado se mantienen las señales correspondientes a la bisprotección (señales simples en 5.18 y 5.03 correspondientes a los dos metilenos, y en 3.48 y 3.36 señales simples asignados a los dos grupos metoxilos). En el espectro de IR se observa la banda de carbonilo correspondiente a la enona en 1656. Así, con esta información espectroscópica se asignó la estructura **42** esperada a este compuesto.

Por otra parte, el compuesto más polar es un sólido verde-amarillo, punto de fusión de 158-160°C. Sus datos espectroscópicos fueron un tanto inesperados ya que en el espectro de RMN-¹H solo se observa una señal simple para 1H vinílico a 7.36 ppm, mientras que los sistemas de los hidrógenos aromáticos de los anillos A y B se conservaron al igual que las correspondientes a las protecciones. El espectro de IR nos indica las señales características de un grupo nitro en 1596 y de un grupo C=O en 1645. Con estos datos y con el peso molecular de 406 determinado por EM, se asignó la estructura **43** a este compuesto. La asignación de la configuración (Z) en la olefina fue establecida por un experimento cycleNOE, e inequívocamente confirmada por difracción de rayos X. (Figura 5).



Puesto que en principio **43** puede convertirse en **42** (Esquema 13), se exploraron algunas posibilidades para lograr la transformación. Esta transformación era necesaria, ya que en caso de tener éxito **43** se reincorporaría a nuestro esquema de síntesis original: enriqueciendo al máximo la cantidad de **42** disponible.



Esquema 13. Obtención de 42 a partir de 43 utilizando reacciones químicas sencillas

Las estrategias a seguir fueron:

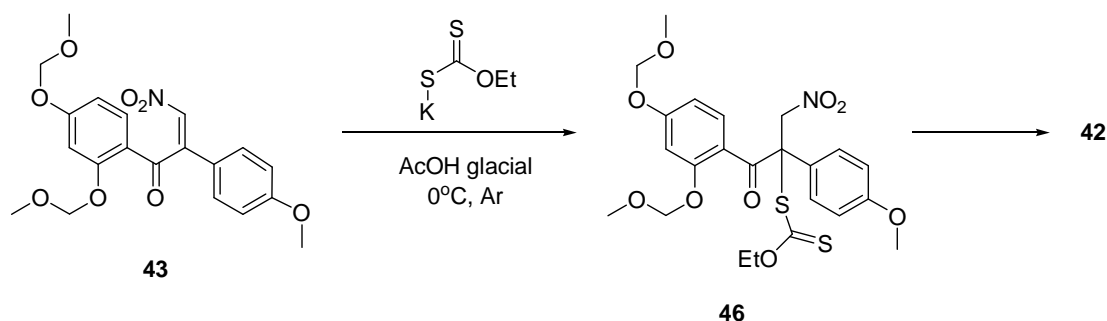
I.- Reacción de adición de la sal de *O*-etil xantato y posterior eliminación radicalaria del grupo NO₂.

II.- Saturación de la nitro-olefina con NaBH₄ y eliminación (catalizada con base) del grupo NO₂.

I.- Reacción de adición de la sal de *O*-etil xantato

Recientemente Zard informó la conversión de β nitro olefinas a β nitro xantatos mediante una reacción de adición conjugada.²⁶ La posterior eliminación radicalica de dióxido de nitrógeno (·NO₂) se lleva a cabo utilizando peróxido de dilaurilo (DLP). Al aplicar la primera parte de esta metodología a la β nitro olefina **43** (Esquema 14) se esperaba obtener el aducto de adición **46** dado que el grupo nitro es un mejor electroattractor que el grupo carbonilo.

(26) Ouvry, G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2907-2909.



Esquema 14. Aplicación de la metodología descrita por Zard

Sin embargo la adición de la sal de xantato no se llevó a cabo bajo las condiciones descritas por Zard. Se realizaron entonces algunas modificaciones que se muestran en la

Tabla I:

Disolvente	Número de Equivalentes del <i>O</i> -etil xantato	Temperatura
AcOH	2	0°C a temperatura ambiente
AcOH/ MeCN	2	0°C a temperatura ambiente
	4	0°C a temperatura ambiente
		Temperatura ambiente
	8	Temperatura ambiente
Reflujo		

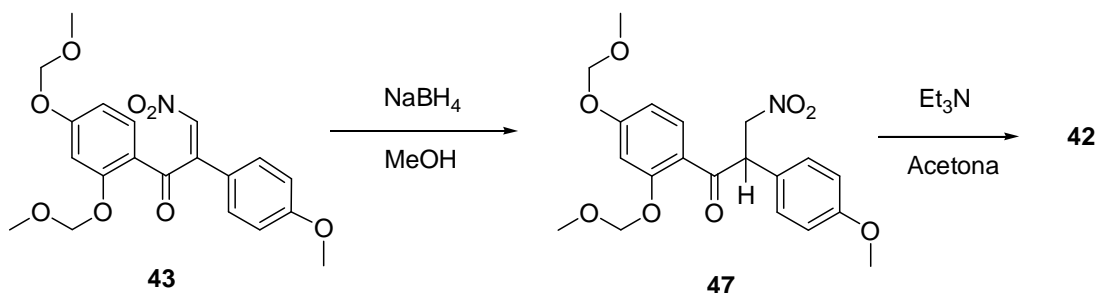
Tabla I. Modificaciones a la metodología descrita por Zard

Estos cambios se realizaron en las siguientes variantes:

- Se usó el acetonitrilo como disolvente para mejorar la solubilidad de la sal de *O*-etil xantato; se aumentó el número de equivalentes del *O*-etil xantato, la temperatura y se prolongó el tiempo de reacción, pero con ninguna de estas variantes se logró la adición y únicamente se recuperó la materia prima.

II.- Reacción con NaBH₄

La siguiente estrategia que se intentó fue reducir la olefina **43** con NaBH₄ (a pesar del riesgo de la posible reducción del grupo carbonilo), de esta forma se accedería a la β nitro cetona **47** (Esquema 15).



Esquema 15. Uso de NaBH₄ y la posible obtención de 42

La β nitro cetona **47**, se sometería entonces a las condiciones de deshidronitrosación ya establecidas en nuestro laboratorio para obtener **42**.²⁵ Sin embargo, después de varios intentos (Tabla II), la reducción no se llevó a cabo.

Disolvente	Número de Equivalentes de NaBH ₄	Temperatura
MeOH	1	0°C a temperatura ambiente
		Temperatura ambiente
	2	Temperatura ambiente
		Reflujo
	4	Temperatura ambiente
		Reflujo

Tabla II. Modificaciones a las condiciones de reducción con NaBH₄

El incremento en el número de equivalentes de hidruro no tuvo éxito, ya sea a temperatura ambiente o incluso después de someter a reflujo la mezcla de reacción, recuperándose en su totalidad el material de partida.

Quizás la falta de reactividad de este compuesto, pueda explicarse si se analiza a detalle la estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X (Figura 6).

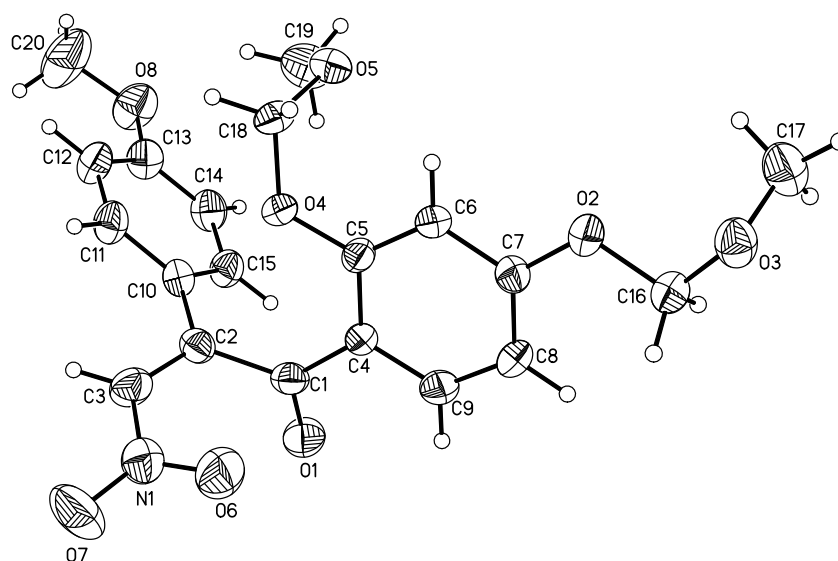
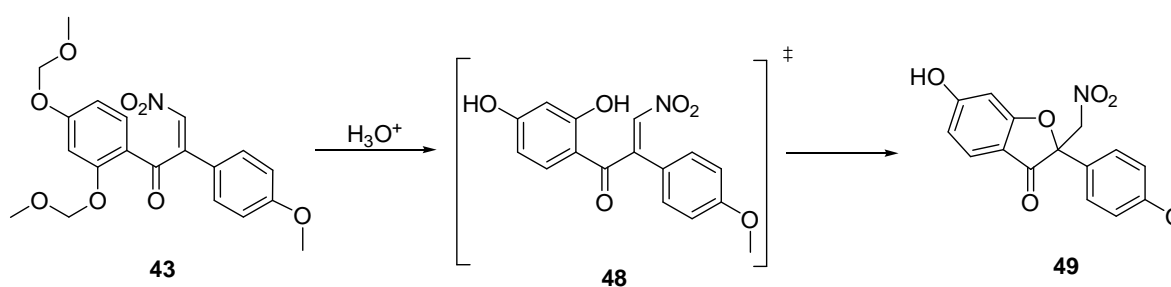


Figura 6. Difracción de rayos X de **43**

La posición más electrofílica de la olefina es el C-2, ya que se encuentra en β respecto al grupo más electroatractor (NO_2). Sin embargo esta posición se encuentra demasiado congestionada ya que por la cara *si* (del C-2) se encuentra el anillo aromático con sus protecciones, mientras que por la cara *re* se encuentra el grupo $\text{C}=\text{O}$. De esta manera el ataque de cualquier nucleófilo, sin importar su tamaño ejemplificado en esta tesis con el xantato (voluminoso) o hidruro (pequeño) sobre esta olefina es difícil que llegue a ocurrir.

Remoción de los grupo MOM: ciclización intramolecular

Es además interesante señalar que hasta ahora la única reacción que presenta **43** es de tipo intramolecular ya que, al someter al derivado nitrado a condiciones ácidas para remover los grupo MOM (Esquema 16) se obtiene un sólido blanquecino, con punto de fusión de 177-178°C que posee un R_f idéntico a la materia prima. Este cambio de color indicó que había ocurrido alguna transformación química, ya que la nitro-enona de partida es verde amarilla y esto se pudo determinar por sus datos espectroscópicos.



Esquema 16. Reacción intramolecular de la β nitro enona **43**

Su espectro de IR muestra las bandas debidas a un grupo $-OH$ (3178), un grupo nitro (1611) y un grupo $C=O$ (1675). En los datos de $RMN-^1H$ se encuentra un fenol libre a 9.98 además de un sistema AB ($J_{AB} = 14.4$) en 5.37 correspondiente a 2H, además de un peso molecular de 315 gr/mol determinado por el respectivo ion molecular en EM. Con estos datos se descarta la estructura esperada **48** por la ausencia del posible hidrogeno quelatado y del hidrogeno vinílico en aproximadamente 7.36. Los datos anteriores nos permitieron proponer la estructura **49** para este compuesto, ya que el isómero **50** alternativo que también pudiera considerarse no cumple con los requisitos espectroscópicos antes señalados, solamente comparte el mismo peso molecular (Figura 7).

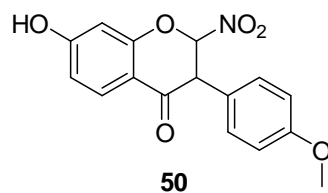


Figura 7. Isómero alternativo de la ciclización

Así, este compuesto hipotético no tiene el sistema AB presente ni tampoco un metileno en el espectro de RMN-¹³C en 88.4 ppm. Finalmente la estructura del compuesto **49** se logró establecer inequívocamente mediante el análisis de difracción de rayos X como muestra la Figura 8.

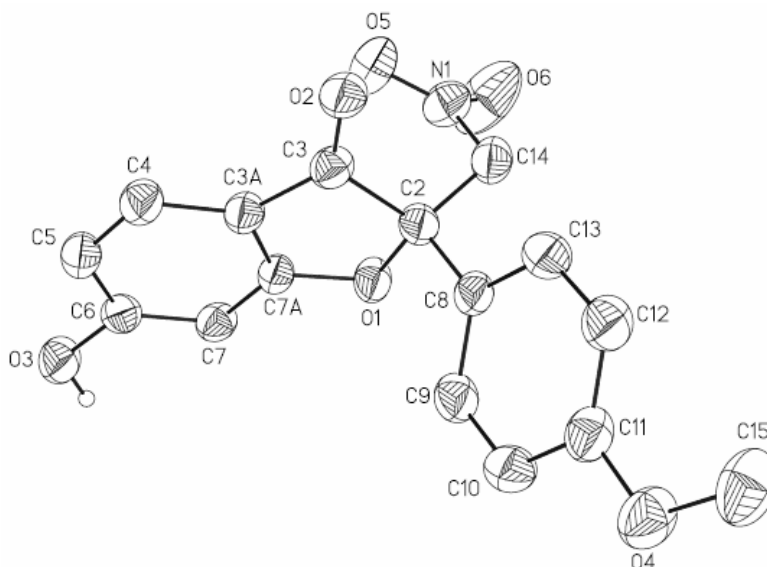


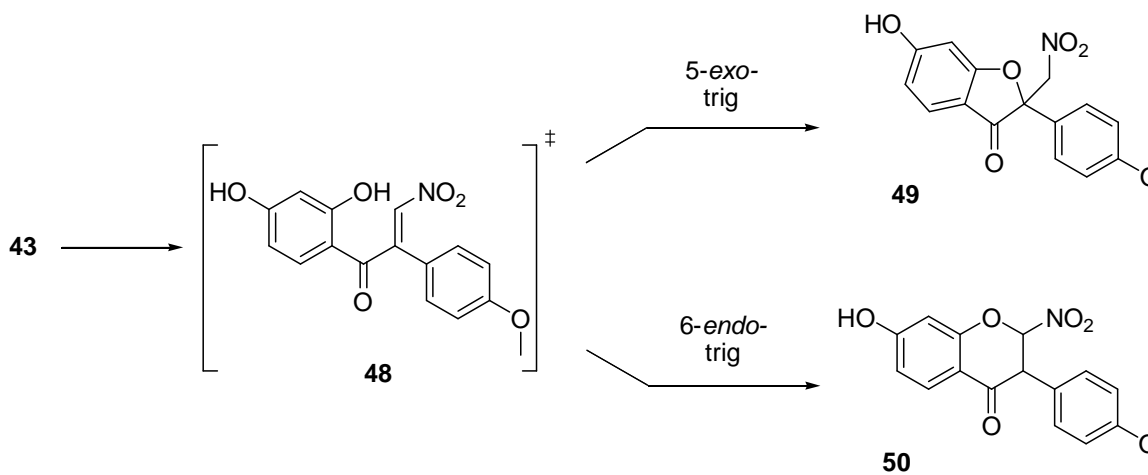
Figura 8. Difracción de rayos X de 49

La ciclización regioselectiva hacia el anillo de 5 *versus* el anillo de 6 puede explicarse también con ayuda de la estructura provista por difracción de rayos X de su precursor **43** por las siguientes consideraciones:

- a) Proximidad: la cercanía entre el O-4 y el C-2 para dar el anillo de 5 miembros (2.731 Å) es más próxima que aquella entre el O-4 y el C-3, anillo de 6 miembros (3.546 Å).

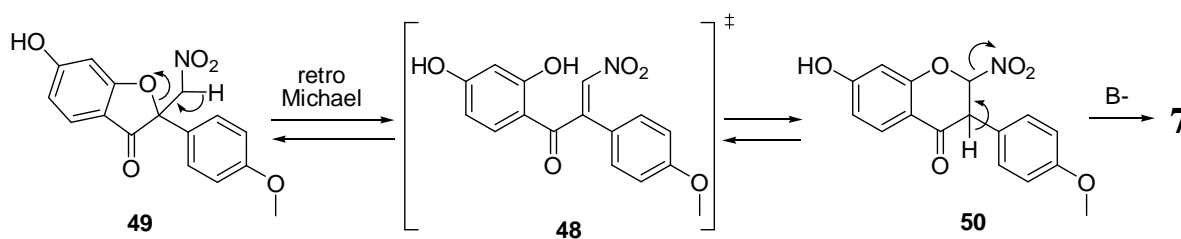
b) Reactividad Química: es más electrofílico el C-2, puesto que el C-3 soporta al NO₂, discutido anteriormente.

c) Reglas de Baldwin: aunque empíricas, estas reglas nos ayudan a explicar este comportamiento (Esquema 17), ya que en general se favorece la ciclización 5-*exo*-trig sobre la 6-*endo*-trig.²⁷



Esquema 17. Regioselectividad durante la ciclización: aplicación de las reglas de Baldwin

Se evaluó entonces la posibilidad de reincorporar el compuesto 49 al esquema de síntesis original de acuerdo al Esquema 18:



Esquema 18. Reacción retro Michael y Michael hacia la síntesis de la formononetina 7

La hipótesis era que se podría introducir una reacción de retro Michael sobre 49 para dar el intermediario acíclico 48 que podría tener entonces la alternativa de dar 50 y este convertirse en 7 por eliminación de HNO₂.

(27) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

Para llevar a cabo la reacción de retro Michael se pensó en utilizar DBU como base, ya que sería lo suficientemente fuerte para desprotonar los hidrógenos ácidos, promover la apertura del anillo y optimistamente inducir la eliminación del HNO₂ para dar directamente la formononetina **7**. Desafortunadamente la reacción de retro Michael no ocurrió bajo estas condiciones recuperándose al compuesto **49**.

Con estos resultados parciales nada favorables para nuestros fines sintéticos, se buscó entonces explicar la generación de **43** y de ser posible evitar su formación, ya que con los experimentos realizados sobre él, su posible incorporación al plan de síntesis y utilidad estaba descartada.

Generación de 43

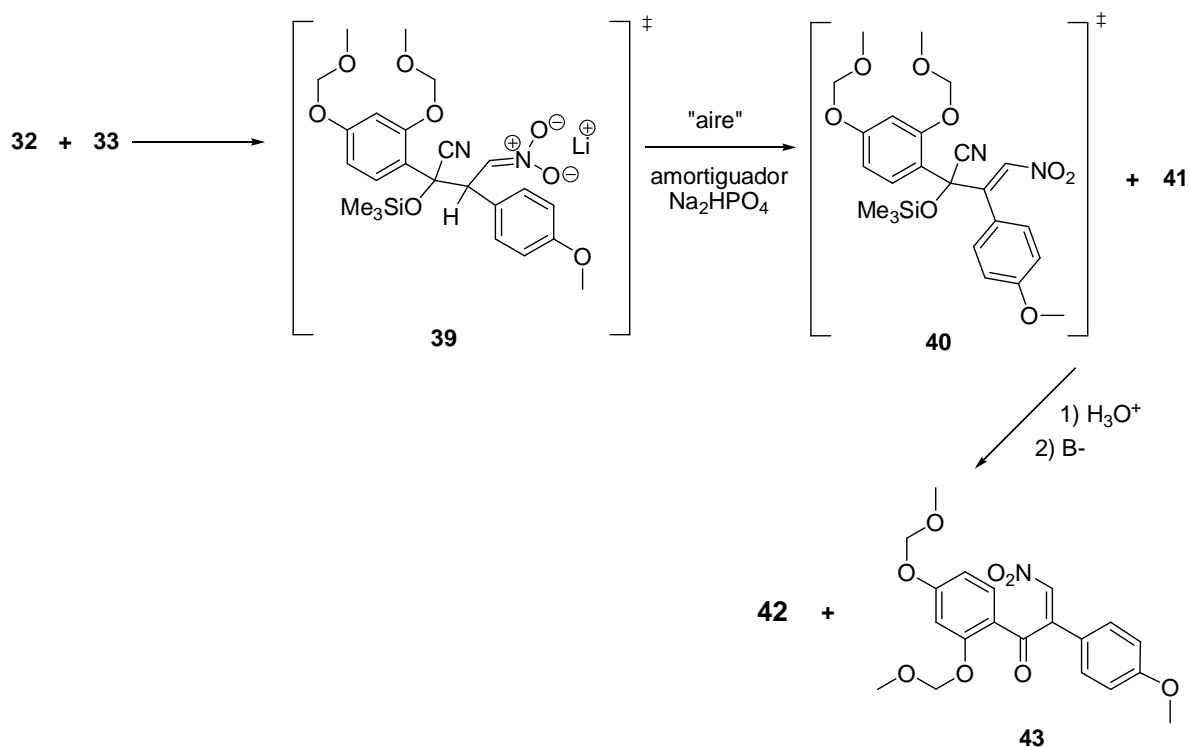
Para explicar la obtención inesperada de **43** bajo las condiciones ya descritas, se plantearon dos hipótesis:

- a) La oxidación con aire del intermediario de adición de Michael o
- b) Los efectos electrónicos en éste intermediario

A continuación se discuten estas hipótesis dentro del contexto del mecanismo de reacción que da lugar a la formación de **43**.

a) Hipótesis: La oxidación con aire

El nitronato de litio **39** es el primer intermediario que se forma durante la adición conjugada de la cianohidrina protegida **32** al β nitroestireno **33** (Esquema 19):

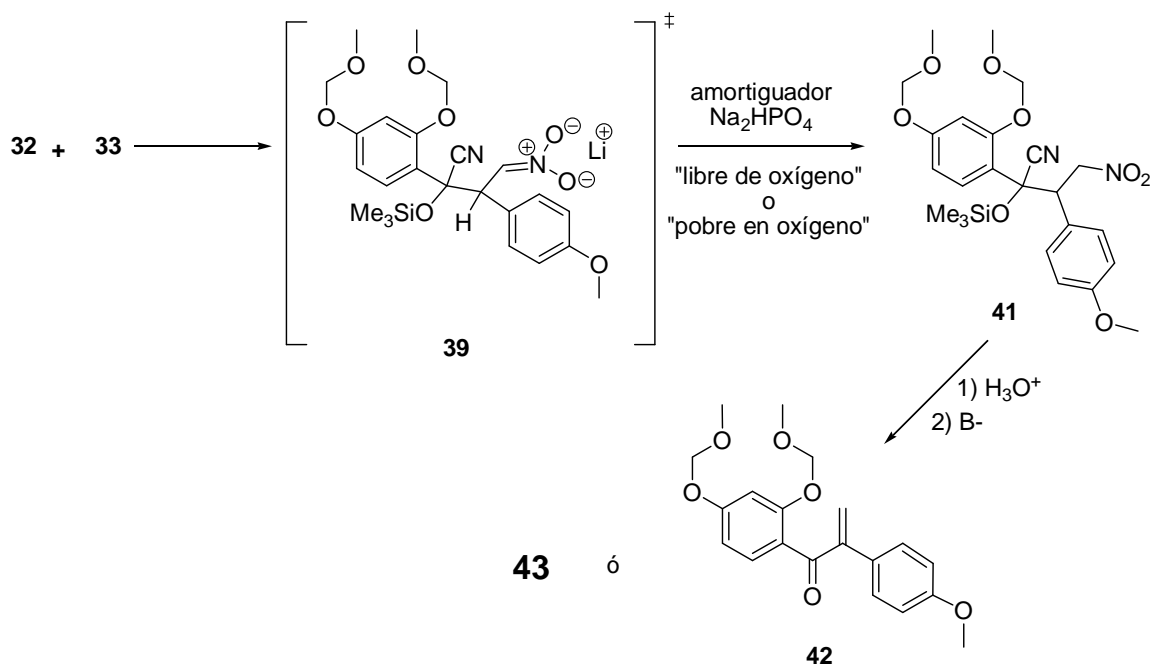


Esquema 19. Adición de Michael inicial y serie de reacciones que conducen a la mezcla de 42 y 43

Para detener la reacción, el sistema se abre a la atmósfera para adicionar una solución amortiguadora de Na_2HPO_4 . Según esta hipótesis habría la posibilidad que al introducirse aire al sistema ocurriera el proceso de oxidación (**39**→**40**) el cual supusimos era incompleto, pues parte del nitronato era protonado por la solución amortiguadora antes de ser oxidado. De esta manera quedaba explicado la obtención de las dos enonas **42** y **43** en esta reacción.

A fin de apoyar o descartar esta hipótesis se realizaron dos experimentos idénticos al original que solo diferían en la etapa de detener la reacción (Esquema 20). En el primer experimento, que podríamos llamarlo “libre de oxígeno”, el sistema nunca se abrió a la atmósfera y la solución amortiguadora agregada se saturó previamente de argón.

En el segundo experimento, “rico en oxígeno”, para detener la reacción el sistema se abrió a la atmósfera y la solución amortiguadora agregada se saturó previamente con oxígeno.



Esquema 20. Experimentos “libres o ricos en oxígeno”

En ambos casos las etapas finales del trabajo de reacción (hidrólisis ácida, tratamiento básico y purificación cromatográfica) se hicieron de la misma forma que el experimento original.

Para el primer experimento nuestras expectativas eran que se debería eliminar ó al menos reducir la formación de **43** y para el segundo experimento se debería incrementar en alguna medida, la formación del mismo compuesto **43**.

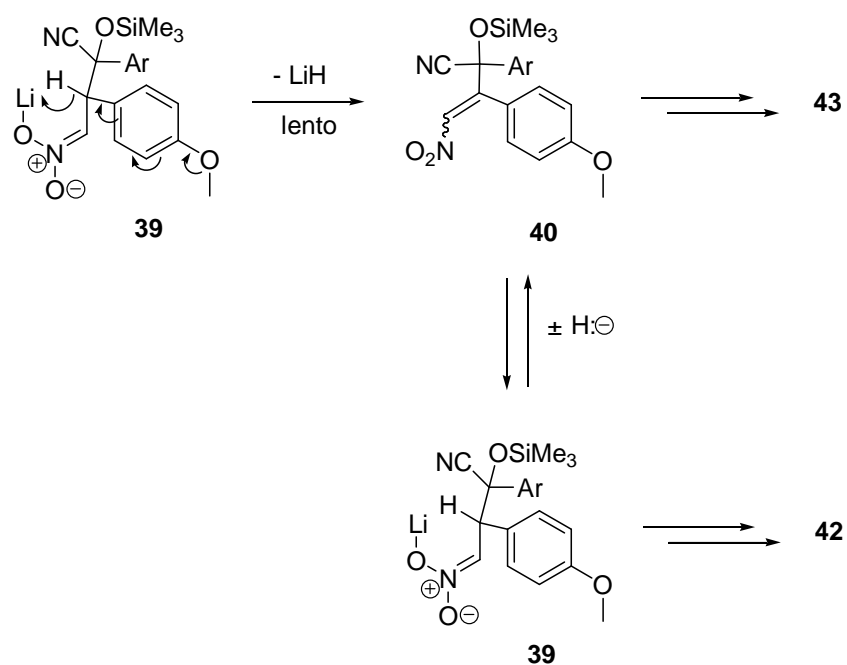
Sin embargo y para nuestra sorpresa ambos experimentos resultaron idénticos al original tanto en rendimiento combinado de las enona **42** y **43** ($\approx 50\%$) como de la relación entre ellas (1:1). Cabe señalar que estos experimentos se realizaron por duplicado con los mismos resultados ya señalados.

La interpretación de estos resultados es que el oxígeno introducido al final de la reacción no promueve la oxidación del nitronato (**39**→**40**), pero además que muy probablemente la mezcla **39/40** ya se encuentra presente antes de agregar la solución amortiguadora. Dicho

de otra manera, **40** se forma en el medio de reacción sin la ayuda de agentes externos que se pudieran haber introducido inadvertidamente.

b) Hipótesis : Los efectos electrónicos

La presencia del grupo electrodonador metoxilo en la posición *para* del fragmento correspondiente al nitroestireno probablemente explique la obtención del subproducto **43** (Esquema 21):



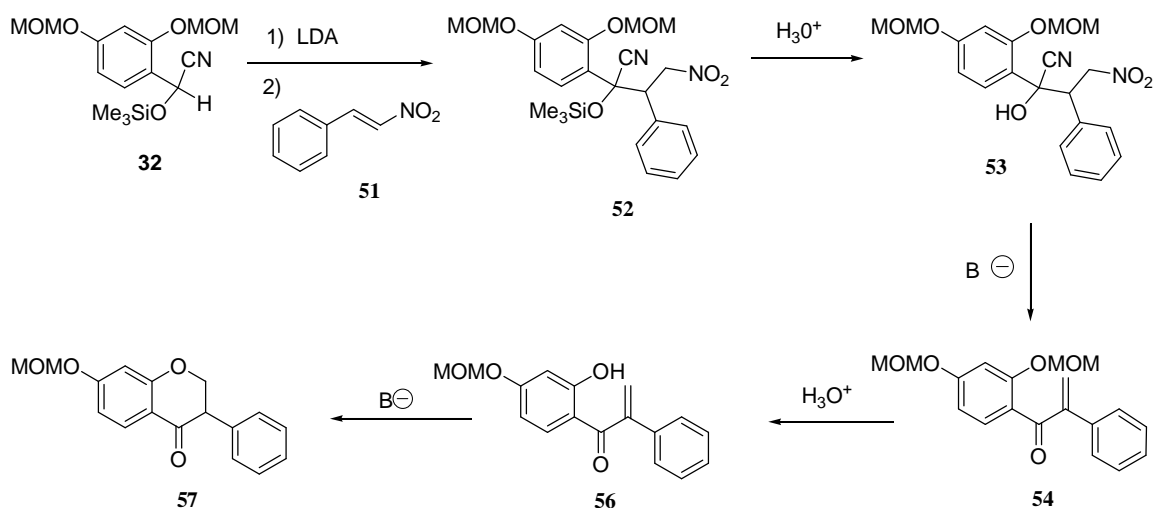
Esquema 21. Transferencia intramolecular de H⁻ : formación de 42 y 43

La propuesta es que una vez que se forme el aducto **39** (nitronato de Li), ocurra una transferencia intramolecular del hidruro (H⁻) bencílico al catión Li⁺, promovida por el grupo metoxilo (-OMe).

Para explicar la relación 1:1 de **42** y **43**: tan pronto como se formara la nitro cianohidrina insaturada **40** automáticamente se convertiría en otro aceptor de hidruro muy competitivo,

estableciéndose un equilibrio rápido con **39** que se conserva hasta que la reacción se detiene.

La estrategia experimental para corroborar la necesidad del grupo -OMe en *para* en el fragmento β -nitroestirénico consistió en preparar un modelo que no poseyera grupos electrodonadores (ED) en las posiciones *orto* ó *para* (Esquema 22). El fragmento correspondiente a la cianohidrina protegida se mantuvo sin cambio para comparar directamente estos resultados con aquellos obtenidos en el Esquema 12 (pág. 11).



Esquema 22. Síntesis del compuesto modelo, no posee grupos ED en *orto* o *para*

Si la hipótesis resultaba correcta, con esta secuencia de síntesis se obtendría únicamente la α -metileno desoxibenzoína **54**, es decir el compuesto “anormal” **55** (Figura 9) no se produciría.

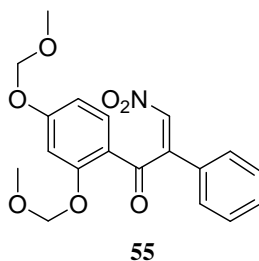


Figura 9. β nitroenona 55

Una vez que se llevó a cabo la secuencia sintética del Esquema 22 se obtuvo la α metileno desoxibenzoína diprotectada **54**. Sin embargo, este compuesto resultó muy lábil lo que nos obligó a la conversión inmediata al monoprotectado **56** y su espontánea ciclización hacia **57** ocurre de acuerdo a lo descrito en la literatura.¹⁴

Es importante resaltar que durante el acoplamiento de **32** y **51** no se produce el compuesto análogo **55**, lo que apoya nuestra propuesta mecanística: grupos electro donadores en *orto* o *para* en el fragmento β nitroestirénico son los que promueven la eliminación del hidruro después de efectuarse la adición de Michael. Por supuesto nuestra propuesta mecanística es incompleta, ya que habría que demostrar todavía si efectivamente es el catión Li^+ el aceptor inicial del hidruro o alguna otra especie no determinada.

Una vez aclarado el mecanismo de formación de **43**, para continuar con el proyecto de síntesis se hacía necesario encontrar condiciones de reacción que evitaran su formación. Es ampliamente conocido que de los cationes alcalinos, el de Li es el que forma los compuestos con mayor carácter covalente en la unión Z-Li (Z= C, O, N, etc.) y precisamente por esta propiedad es que se propuso un estado de transición de seis miembros para la transferencia intramolecular de hidruro al Li^+ (pág. 23). Sin embargo, los otros cationes alcalinos son más proclives a formar uniones iónicas con otros átomos lo que hace imposible formar estados de transición como el propuesto para el Li, por lo que pareció razonable estudiar la reacción **32+33** usando bases con otros cationes alcalinos.

La elección de la base no fue difícil, ya que se disponía del antecedente del uso del NaH en estas reacciones aunque nosotros preferimos el KH por ser una base más fuerte que el NaH.²⁸

(28) Stork G.; Maldonado L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5286- 5287.

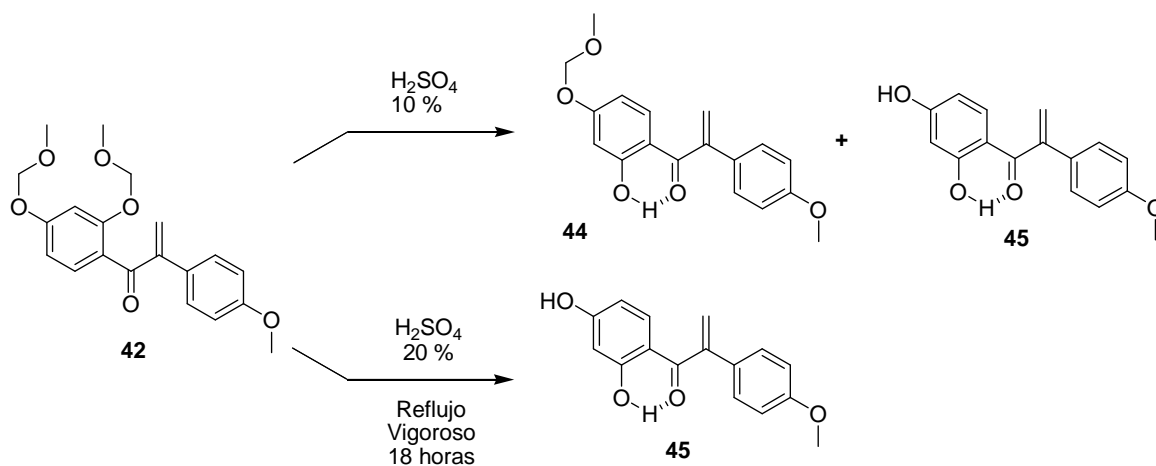
La nueva metodología tuvo entonces algunas variaciones experimentales, aunque hay que hacer la aclaración que estas corresponden únicamente a la etapa de la adición conjugada del anión de la cianohidrina protegida **32** al β nitroestireno **33**. Las reacciones subsiguientes de desprotección no tuvieron ninguna variación, y se logró obtener únicamente **42** con un rendimiento del 65% sin trazas de **43** u otro subproducto. El rendimiento para **42** después de las tres reacciones es del 65% vs. el 25% utilizando LDA (Tabla III).

Base	Número de Equiv.	Disolvente	Temp.	Tiempo Generación Anión	Tiempo Adición Conjugada	Rendimiento de 42 y 43 (%)
iPr ₂ NLi	1.1	THF	-74°C	40 min	40 min	25 y 25
KH	3.0	Glima(DME)	0°C	40 min	40 min	65 y 0

Tabla III. Variaciones experimentales para la etapa de la adición conjugada

Es importante señalar que el experimento anterior con KH aparte de evitar la formación del compuesto no deseado **43**, se puede tomar como evidencia indirecta de la participación del catión Li⁺ como aceptor del hidruro en la reacción con iPr₂NLi.

Con la obtención exclusiva de **42**, se procedió a continuar con nuestro esquema de síntesis original y para ello el siguiente paso consistió en la obtención de **45** utilizando nuestras condiciones estandarizadas con H₂SO₄ al 10%, como se indica en el Esquema 23.

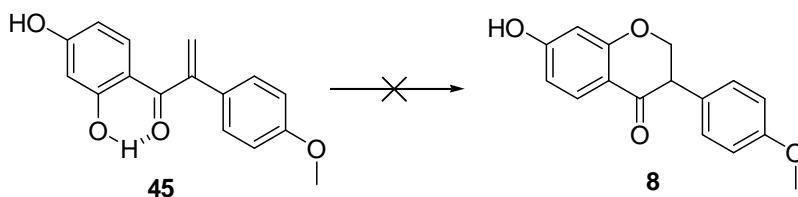


Esquema 23. Remoción del grupo –MOM en el compuesto 42

Sin embargo además de **45** se obtuvo un compuesto menos polar como un aceite amarillento que conserva el mismo patrón de sustitución de los anillos A y B aunque todavía conserva una de las protecciones originales. Puesto que este compuesto muestra en RMN-¹H una señal para un -OH fenólico quelatado (12.5 ppm), se le asignó la estructura **44**. Aunque ambos productos se pudieron separar por cromatografía en columna de sílice y el compuesto monoprotegido **44** se sometió nuevamente a las condiciones de hidrólisis ácida estándar para obtener cantidades adicionales de **45**, el encontrar condiciones de hidrólisis mas eficientes para lograr la conversión **42**→**45** en un solo paso resultaban convenientes.

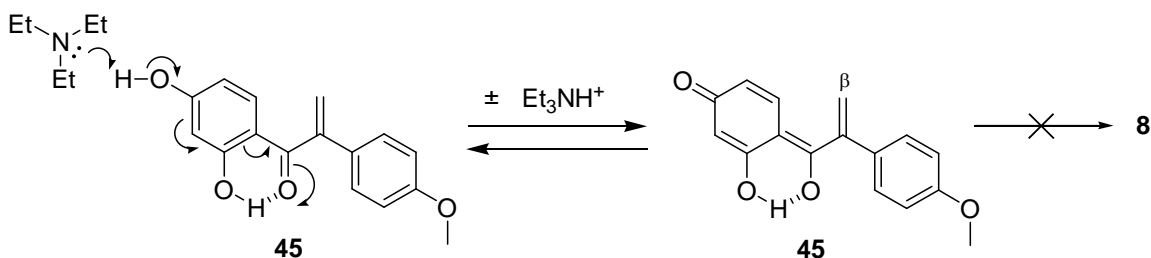
Eventualmente se encontró (Esquema 23) que esto es posible si se aumenta la concentración del ácido y se prolonga el tiempo de reacción bajo un reflujo vigoroso obteniéndose exclusivamente **45** en 90% de rendimiento.

A continuación se intentó el paso de la ciclización en medio básico suave de la enona didesprotegida **45**, mas esto no se logró. El uso de condiciones de reacción más fuertes (reflujo vigoroso y tiempos de reacción más largos) tampoco lograron la transformación deseada (Esquema 24) y solamente se recuperó la enona de partida:



Esquema 24. Intento de ciclización bajo condiciones básicas suaves

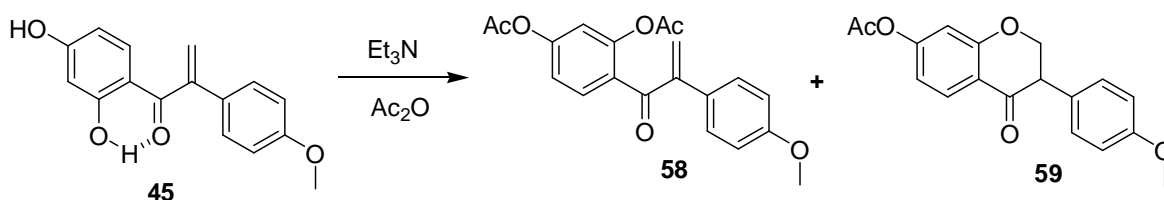
Puesto que el progreso de la reacción se monitorea por cpf se observa la rápida desaparición de **45**, pensando que el -OH de la posición *para* al carbonilo es desprotonado inicialmente y el fenóxido resultante, al estar deslocalizado con el C=O a través del anillo aromático impide la ciclización del fenóxido *orto* con el sistema enónico (Esquema 25):



Esquema 25. Efecto de la base en la ciclización.

Se pensó bloquear el -OH en *para* con un grupo protector que fuera fácilmente removible y además no interfiriera en la síntesis, y para ello se escogió un grupo éster como el acetato que nos garantizaba los requerimientos anteriores. Nótese que esta estrategia necesita de la acetilación quimioselectiva del -OH *para* en presencia del *orto* y aunque no siempre es posible lograr este tipo de quimioselectividad, el hecho que el -OH *orto* estuviera quelatado nos daba algún margen de posibilidad de éxito.

Por otra parte si como eran nuestra expectativas, el -OH en *para* se acetilaría primero, las mismas condiciones básicas de acetilación podrían promover la ciclización de la *orto* hidroxienona *para*-acetilada obteniéndose directamente **59** (Esquema 26):



Esquema 26. Reacción de acetilación de la enona 45

Hechas estas consideraciones el compuesto **45** se trató con 1.1 Eq. de Ac_2O y 3 eq. de Et_3N en CH_2Cl_2 obteniéndose una mezcla de dos compuestos. El menos polar y menos abundante (18%) es un aceite amarillo que muestra en $\text{RMN-}^1\text{H}$ los protones vinílicos en 6.04 y 5.61 como señales simples que integran cada una para 1H, pero además hay dos señales simples en 2.3 y 2.19 que integran para 3H cada uno que corresponden sin lugar a dudas a grupos acilos por lo que se le asignó la estructura **58**.

El compuesto más polar es un sólido blanquecino (75% de rendimiento), y presenta en su espectro de RMN-¹H en CDCl₃ una señal doble en 4.6 (2H) y una señal triple en 3.92 (1H) característicos de las isoflavonas, además de una señal simple en 2.3 que integra para 3H correspondiente a un grupo acilo. Si el espectro de RMN-¹H de este compuesto se adquiere en acetona d₆, permite que las señales se resuelvan. Y así, la señal cuasi doble se convierte en un doble de dobles (dd) mientras que la señal triple se convierte en un señal doble de dobles dobleteado (ddd). Estos datos nos permitieron asignar la estructura de isoflavanona acetilada **59** a este compuesto por lo que nuestras expectativas en esta reacción resultaron correctas.

Puesto que ambos productos **58** y **59** deben tener como precursor común a **60a** (Figura 10), en un intento por evitar la formación del derivado acíclico diesterificado, se pensó en cambiar el agente acilante por otro estéricamente mas demandante como el benzoílo. De esta forma la benzoilación del análogo **60b** debería ser más lenta que la acetilación de **60a**, lo que se traduciría en una disminución de la proporción obtenida del derivado dibenzoilado :

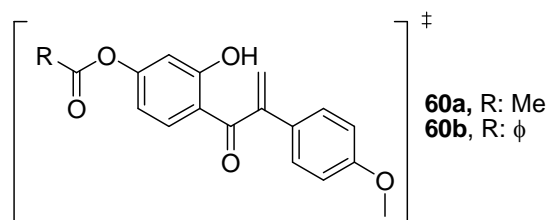
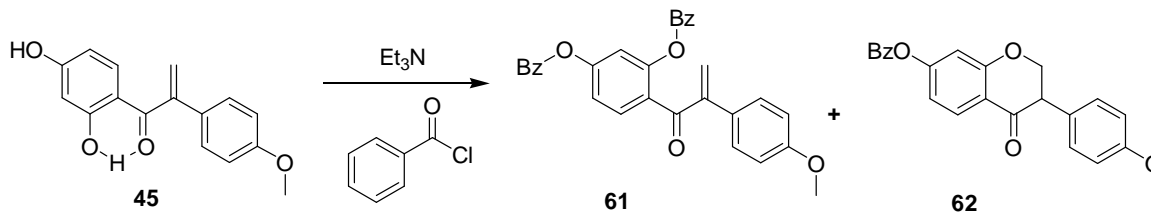


Figura 10. Precursor en la etapa de esterificación

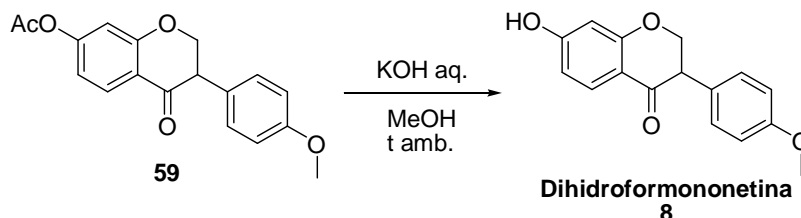
Sin embargo y en contra de nuestras expectativas se siguió obteniendo la misma mezcla de productos e incluso la proporción de derivado dibenzoilado resulto ligeramente superior (20%) a la obtenida de producto diacetilado del primer experimento (Esquema 27).



Esquema 27. Reacción de benzoilación de la enona 45

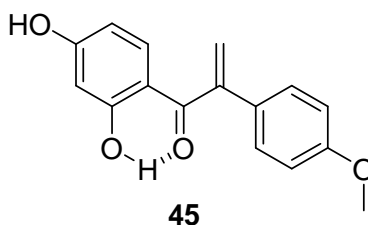
Para continuar con la síntesis se decidió utilizar el derivado acetilado ya que el rendimiento de **59** había sido ligeramente superior, pero sobre todo por la mayor simplicidad de los espectros de RMN-¹H en la región de los hidrógenos aromáticos que se esperaba en cualquier intermediario con el grupo acetilo.

Para la conversión de la isoflavanona acetilada **59** en la dihidroformononetina **8** (Esquema 28) bastaría una sencilla reacción de hidrólisis básica (saponificación), por lo que **59** se sometió a las siguientes condiciones clásicas:

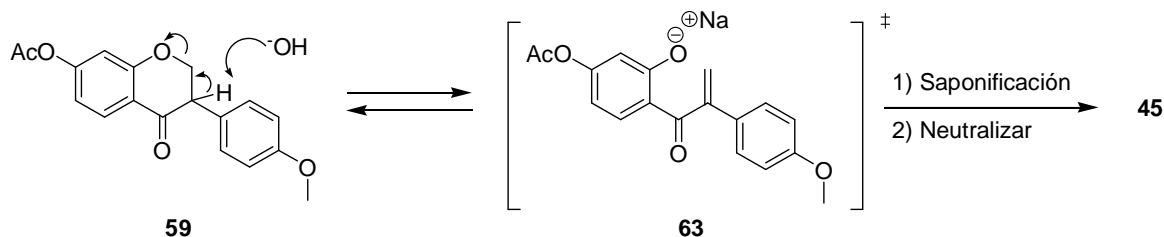


Esquema 28. Hidrólisis básica de la isoflavanona acetilada 59

Se obtuvo un solo producto como un aceite amarillo pálido lo cual resultó inesperado, ya que en general las isoflavanonas son compuestos sólidos. Desafortunadamente el análisis espectroscópico de este compuesto mostró que se había obtenido **45** es decir nuestro material de partida enónico difenólico (pág. 28).



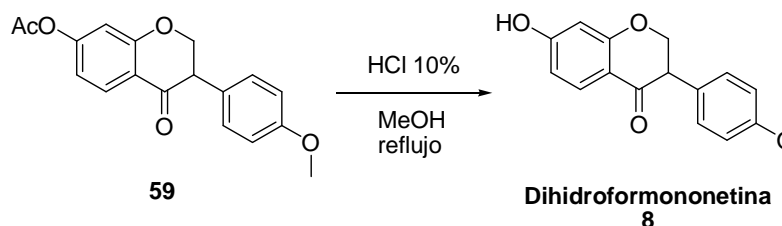
Ya *a posteriori*, la explicación de la formación de **45** a partir de **59** no resultó difícil, pues dada la presencia del hidrógeno ácido en el C-3 de la isoflavanona seguramente la base promueve su remoción con la consecuente apertura del heterociclo (Esquema 29):



Esquema 29. Apertura del anillo heterocíclico catalizada por base

Inicialmente se realizaron diferentes ensayos para evitar esta reacción lateral no considerada en nuestro plan, como la disminución en el número de equivalentes de la base y el cambio de la base (NaOH), observándose un comportamiento similar es decir un porcentaje mayoritario de **45** y mínimo ($\approx 10\%$) de la dihidroformononetina **8**. Por lo tanto se busco otra alternativa para conseguir esta conversión.

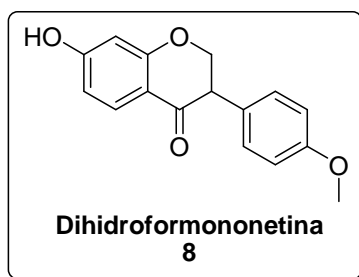
Puesto que la ruptura de un éster puede ocurrir tanto en medio básico como ácido, lógicamente nuestro siguiente intento de obtener **8** a partir de **59** consistió en usar condiciones ácidas (Esquema 30), por lo que el compuesto **59** se trato con una solución metanólica de HCl al 10%.



Esquema 30. Hidrólisis acida de la isoflavanona acetilada 59

La metanólisis de **59** ocurre de manera fácil y rápida obteniéndose como producto único de reacción (80% de rendimiento) un sólido blanquecino cuyo espectro de RMN- ^1H

muestra la desaparición del grupo acetilo. Los datos espectroscópicos y el punto de fusión de la dihidroformononetina sintética así obtenida corresponden a los reportados en la literatura para este producto natural.²⁹



Autores	RMN-¹H	RMN-¹³C	Punto de Fusión (°C)
Gottlieb et al	(60 MHz, acetona- d ₆) δ: 9.23 (-OH), 7.75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.23 (sistema AA'), 6.88 (sistema BB'), 6.6 (dd, <i>J</i> = 8, 3 Hz, 1H), 6.4 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.9 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)	No se reporta	(EtOH): 185-188
Este trabajo	(300 MHz, CDCl ₃ + DMSO - d ₆) δ: 9.92 (-OH, 0.7H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.7, Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7, Hz, 2H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.5 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)	(75 MHz, CDCl ₃ + DMSO- d ₆) δ: 190.4, 164.3, 162.9, 158.3, 129.0, 128.9, 127.2, 113.6, 113.4, 110.5, 102.2, 71.2, 54.6, 50.5	(EtOH): 189- 191

Los datos de IR y EM de el producto natural y el producto sintético coinciden a la perfección. Una contribución de este trabajo son los datos de ¹³C, ya que hasta donde conocemos aún no se ha descrito.

Aunque se había logrado la síntesis total de **8** a partir de **45**, el hecho de que parte del

(29) a) Oliveira, A.; Madruga, M.; Gottlieb, O. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 593-595. b) Felpin, F.X.; Lory, C.; Sow, H.; Acherar, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3010-3016.

material sintético se hubiera desperdiciado por la formación concurrente del compuesto diacetilado (**58**) durante la “acetilación ciclizante” hacia **59** nos llevó a considerar otra ruta que no presentara esta desventaja.

Se decidió entonces reestudiar la hidrólisis ácida de **42** con la intención de encontrar condiciones experimentales que permitieran liberar exclusivamente el grupo fenol en *orto*. La ventaja de esta nueva ruta es que se evitaría la secuencia de desprotección total-acetilación, ciclización con la consecuente reducción en el número de pasos de la síntesis.

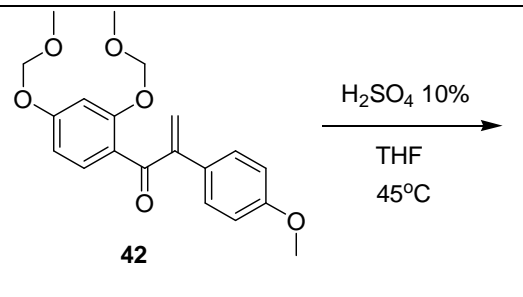
Como se recordará (pág. 27, Esquema 23) la hidrólisis ácida de **42** en condiciones suaves produce el compuesto deseado **44** mezclado con **45** (totalmente desprotegido). Nuestro reto consistió entonces en obtener **44** libre de **45** y para ello se variaron las condiciones indicadas en el Esquema 23 como se muestra en las Tablas IV y V. En el primer caso los experimentos se llevaron a temperatura ambiente, mientras que en el segundo se realizaron a 45°C. En ambos casos los resultados son similares ya que cuando se alcanza una conversión del 70% de **44** empieza a formarse el producto totalmente desprotegido (10-15%).

Sustrato	5-30 ^a minutos	1 Hora	2-8 ^a Horas	10 Horas
<p style="text-align: center;">42</p>	<p>44 (10 %)</p> <p>+</p> <p>42 (85 %)</p>	<p>44 (20 %)</p> <p>+</p> <p>42 (70 %)</p>	<p>44 (40 %)</p> <p>+</p> <p>42 (50 %)</p>	<p>44 (70 %)</p> <p>+</p> <p>45 (15 %)</p>

^a Sin cambio en este intervalo de tiempo

Tabla IV. Remoción del grupo –MOM en posición *orto* bajo condiciones suaves

Las diferencias de tiempo para llegar a este punto son diferentes por las diferencias de temperatura en cada tipo de experimento (a mayor temperatura mas rápido se empieza a formar **45**).

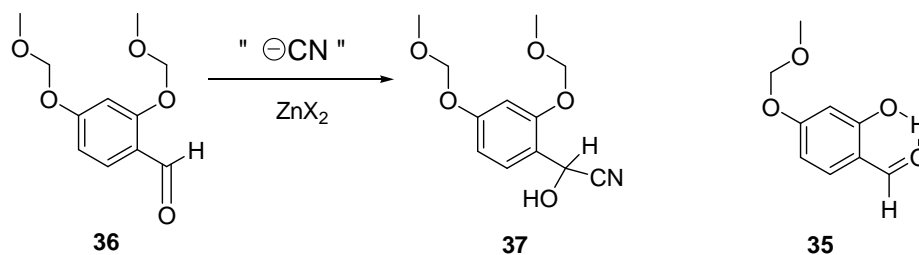
Sustrato	10 minutos	20-60 ^a minutos	4 Horas	6 Horas
 <p>42</p>	<p>44 (15%)</p> <p>+</p> <p>42 (80%)</p>	<p>44 (20%)</p> <p>+</p> <p>42 (70%)</p>	<p>44 (35%)</p> <p>+</p> <p>42 (50%)</p>	<p>44 (70%)</p> <p>+</p> <p>45 (10%)</p>

^a Sin cambio en este intervalo de tiempo

Tabla V. Remoción del grupo –MOM en posición *orto* bajo condiciones suaves

Finalmente se hicieron otros experimentos utilizando un ácido más diluido (solución al 5% de H₂SO₄) pero una vez mas los resultados fueron muy similares a los antes descritos, por lo que se concluye que no hay un control eficiente en la desprotección de la enona **42**.

Ahora bien, durante los intentos de formación de la cianohidrina **37** a partir del aldehído diprotegido **36** (pág. 9), se probó un método que utiliza ácidos de Lewis (ZnX₂)²² y aunque no se logró obtener la cianohidrina **37**, sí se obtuvo el aldehído monoprotegido **35** (Esquema 31):



Esquema 31. Método para la formación de cianohidrina vía ácidos de Lewis

Probablemente este resultado se debe a que las sales de zinc rompen este tipo de protecciones en *orto* a un carbonilo, *vía* el intermediario **36** (Figura 11):

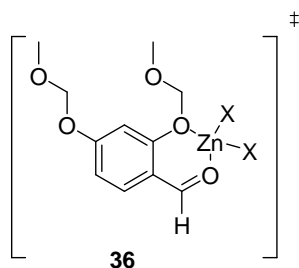
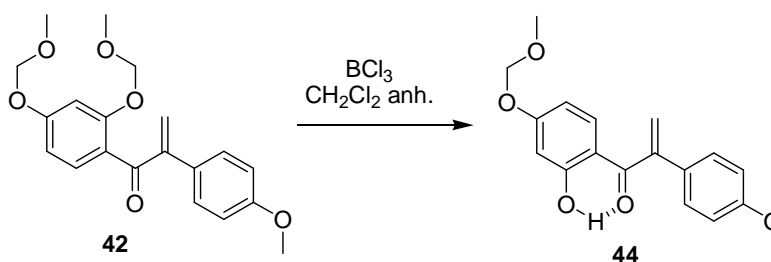


Figura 11. Intermediario cíclico de seis miembros para remover el grupo -MOM

Puesto que **42** posee la misma funcionalidad carbonílica en *orto* que el compuesto **36**, se pensó en realizar una reacción similar y de esta manera tener control en la remoción selectiva del grupo protector en *orto*. Sin embargo esto no ocurrió, ya que la reacción procede de manera muy lenta y no fue sino hasta pasadas 72 horas en que se empezó a observar por TLC la obtención de mezclas complejas de productos que no contienen a **44**. También se usaron cantidades estequiométricas de ZnI_2 con resultados similares, al igual que cuando se calentó la mezcla de reacción por periodos breves de tiempo.

Un tercer intento consistió en usar BCl_3 debido a que las reacciones de desmetilación en *orto* a grupos carbonilos usando este compuesto son bastante conocidas, por lo que se pensó en utilizar esta reacción (Esquema 32) para la transformación que nos interesaba:³⁰



Esquema 32. Remoción selectiva del grupo -MOM en posición *orto* utilizando BCl_3

(30) Marion, F.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Hollander, I.; Mallon, R.; Kim, S. C.; Roll, D. M.; Feldberg, L.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 321-324.

Puesto que la α -metilen desoxibenzoína **42** posee grupos metoximetilo en *orto* y *para*, había el riesgo de que hubiese remoción del grupo protector en ambas posiciones debido a su inherente labilidad, por lo que se necesitó hacer una serie de experimentos para encontrar las condiciones ideales y los resultados se muestran en la Tabla VI.

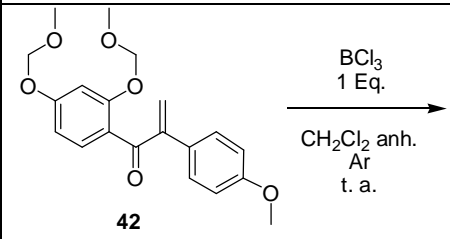
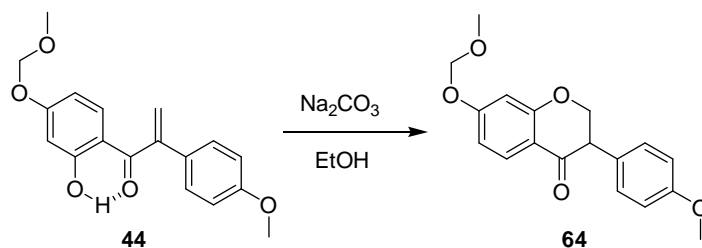
Sustrato	Tiempo					
	Minutos				Horas	
	5	10	15	30	1	2
 <p>42</p>	44	44	44	44	44	44
	89 %	85 %	78 %	68 %	25 %	10 %
	+	+	+	+	+	+
	42	42	42	45	45	45
	8 %	<i>trazas</i>	<i>trazas</i>	25 %	70 %	80 %

Tabla VI. Avance de reacción en la remoción del grupo –MOM con BCl₃

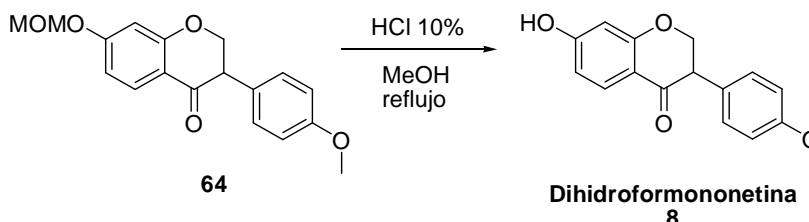
Las condiciones optimas fueron por lo tanto usar 1 eq. de BCl₃ a temperatura ambiente durante 5-10 minutos.

Habiendo resuelto el problema de la obtención eficiente de **44**, el paso siguiente fue la reacción de ciclización (Esquema 33) para lo cual se utilizó Na₂CO₃ como base y EtOH como disolvente. Ésta conversión es cuantitativa y se puede realizar en solo 20 minutos obteniéndose **64** como un sólido blanquecino. Al igual que su análogo acetilado **60** el patrón de las señales de su espectro de RMN-¹H se repite ya que los protones en C-2 aparecen en 4.62 como un ddd ($J = 7.8, 6.0$), y para los protones en C-3 aparece en 3.87 como un dd ($J = 7.8, 6.0$). El rendimiento con el Na₂CO₃ es comparable al del método de la Et₃N/acetona, aunque en este último caso son necesarias 72 horas para la ciclización.



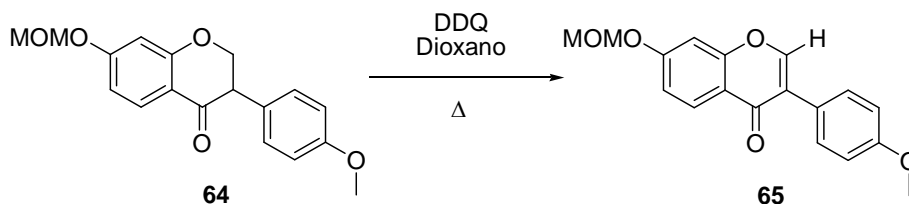
Esquema 33. Reacción de ciclización de la enona monoprottegida 44

Para la remoción del grupo metoxi-metilo se utilizaron las condiciones ya descritas en el Esquema 30 (pág. 31) obteniéndose la dihidroformononetina **8** en 76% de rendimiento.



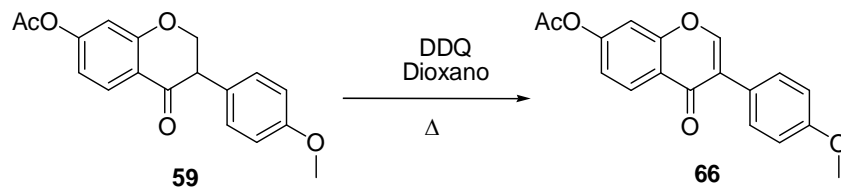
Esquema 34. Síntesis de la dihidroformononetina 8

Por otro lado como el objetivo de este proyecto consistía también en la síntesis de isoflavonas, la dihidroformononetina protegida **64** se deshidrogenó a la formononetina protegida **65** en 73% de rendimiento. El uso de la DDQ era el método a elegir,^{29a} ya que otros agentes dehidrogenantes como el ϕ -S-Cl o ϕ -Se-Cl necesitan al menos dos pasos para el proceso de oxidación. El compuesto **65** se obtuvo como un sólido blanquecino que presenta en RMN-¹H una señal simple característica del protón vinílico en 7.92 y que corresponde al hidrogeno en posición el C-2:



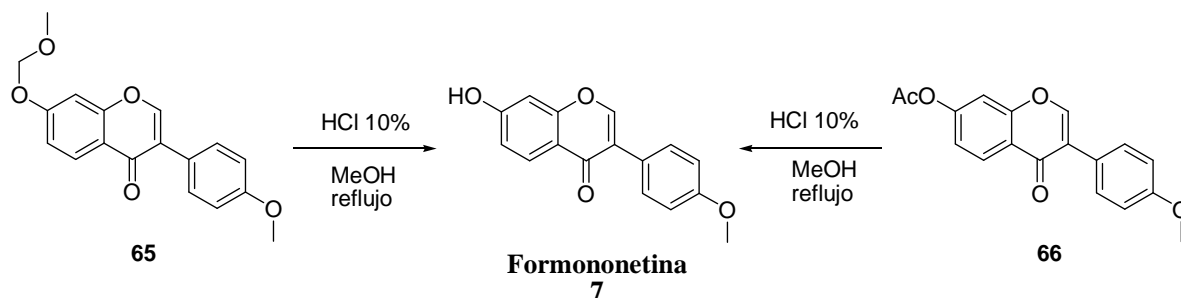
Esquema 35. Reacción de deshidrogenación para obtener la isoflavona 65

De igual manera el compuesto análogo **59** también fue sometido a estas condiciones de oxidación (Esquema 36), lográndose la conversión deseada con un rendimiento del 78% :



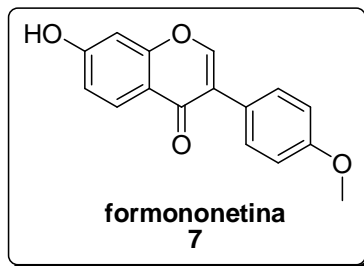
Esquema 36. Reacción de deshidrogenación del análogo 59

Las etapas finales para la obtención de la formononetina **7**, consistieron en la remoción de los grupos –MOM y –Ac (Esquema 37), para lo cual se usaron las condiciones ya mencionadas anteriormente:



Esquema 36. Hidrólisis ácida para obtener el producto natural 7

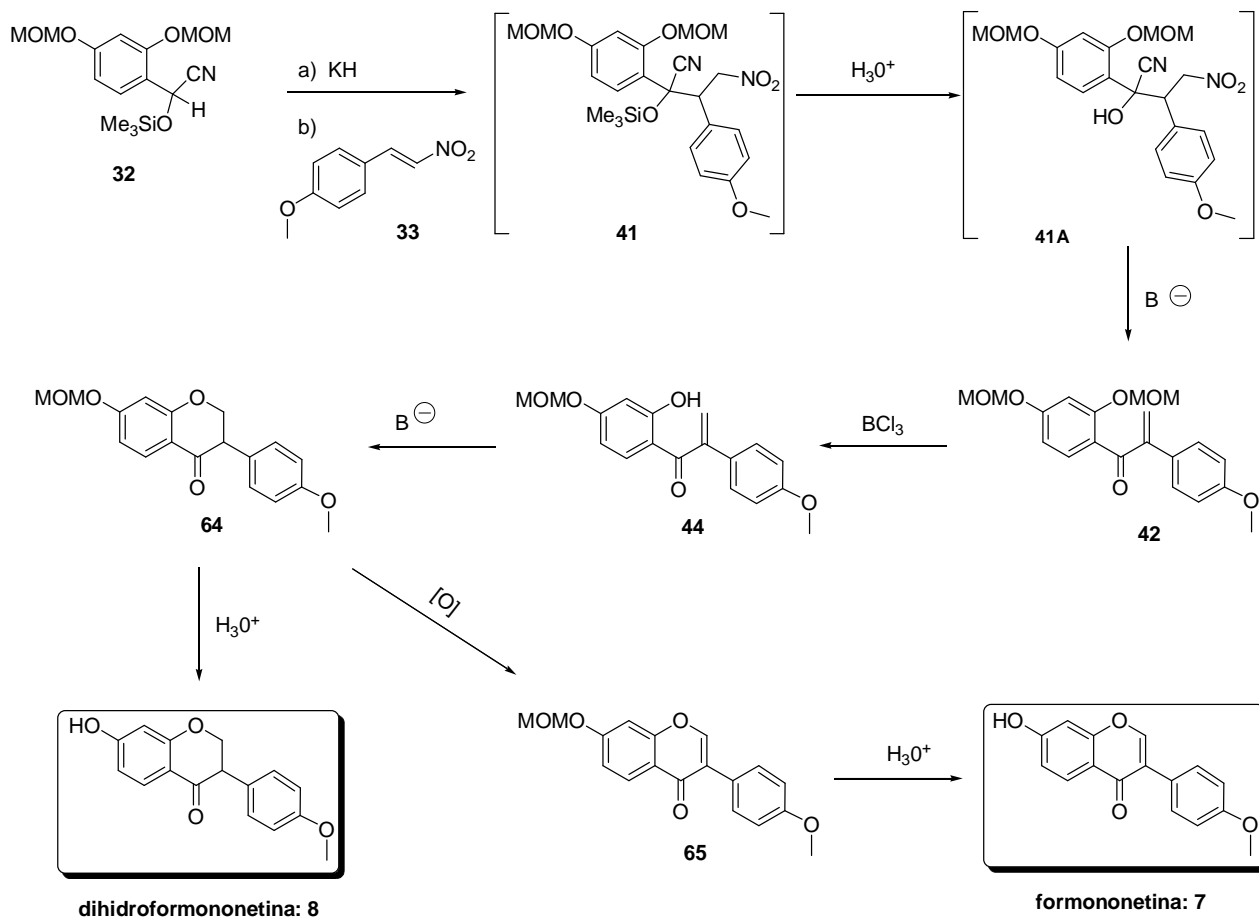
Ambos rendimientos fueron similares a los antes descritos siendo de 84% a partir de **65** y 74% a partir de **66**. Al igual que para la dihidroformononetina, los datos espectroscópicos y el punto de fusión de la formononetina sintética **7** concuerdan con los informados en la literatura:^{11c, 29b}



Autores	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C	Punto de Fusión (°C)
Felpin et al	(250 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.8 (-OH), 8.34 (s,1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.49–7.54 (m, 2H), 6.88–7.01 (m, 4H), 3.80 (s, 3H)	(62.5 MHz DMSO-d ₆) δ: 174.6, 162.6, 158.9, 157.4, 153.1, 130.0, 127.3, 124.2, 123.1, 116.6, 115.1, 113.6, 102.1, 55.1	(EtOH): 261-263, 254-256 ^{11c}
Este trabajo	(300 MHz, CD ₃ OD + DMSO-d ₆) δ: 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H), 6.903- 6.823 (m, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)	(75 MHz, CDCl ₃ + DMSO-d ₆) δ: 176.9, 164, 160.6, 159.1, 154.2, 131.1, 128.2, 125.3, 125, 117.9, 116.1, 114.5, 103, 55.5	(EtOH): 257

Al igual que en el ejemplo anterior (página 32), los datos de IR y EM de el producto natural y el producto sintético coinciden a la perfección.

Después de las diferentes optimizaciones realizadas a nuestro esquema sintético original, el esquema sintético final quedo como se muestra a continuación:



Esquema 38. Ruta sintética final optimizada

Se obtiene la isoflavonona dihidroformonnetina **8** en seis pasos de reacción con un rendimiento global del 30%.

Por otro lados, se obtiene la isoflavona formonnetina **7** en siete pasos de reacción con un rendimiento del 23.4%.

CAPITULO II

ROTENOIDES

ANTECEDENTES

Los rotenoides son una clase de isoflavonoides que se caracterizan por la presencia en su estructura del sistema cromano [3,4- b] cromanona. Su nombre proviene de la rotenona **3**, ya que éste fue el primer compuesto conocido con este novedoso sistema heterocíclico.³¹ El precursor biogénico de estos metabolitos es una 2'-metoxi isoflavona **67** que mediante una ciclización oxidativa construye el anillo B faltante para dar **68** (Figura 12):¹

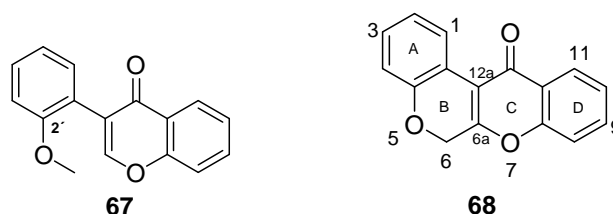


Figura 12. Precursor biogénico **67** y esqueleto base **68** de los rotenoides

Un número importante de estos metabolitos secundarios contienen además un sustituyente isoprenoide que generalmente forma un anillo adicional: el anillo E. Farmacológicamente los rotenoides se caracterizan por su actividad insecticida, piscicida y antiviral.⁶

Esta clase de compuestos están convenientemente subdivididos en tres grupos, de acuerdo al nivel de oxidación en el sistema anular del rotenoide:

- a) Rotenoides
- b) *12a*-hidroxirotenoides o rotenolonas
- c) Deshidrorotenoides

En el primer grupo, las configuraciones absolutas generalmente son las mismas que las de la rotenona (*S*)-*6a* y (*S*)-*12a* (**3**) (Figura 13), aunque también se han encontrado en la naturaleza las configuraciones opuestas. Por otro lado en esta subdivisión, la fusión de los

(31) *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*. Dewick, P. M., Ed.; John Wiley and sons, 2002. Pp: 155-156.

B/C es *cis*, que representa la estereoquímica termodinámicamente más favorecida.

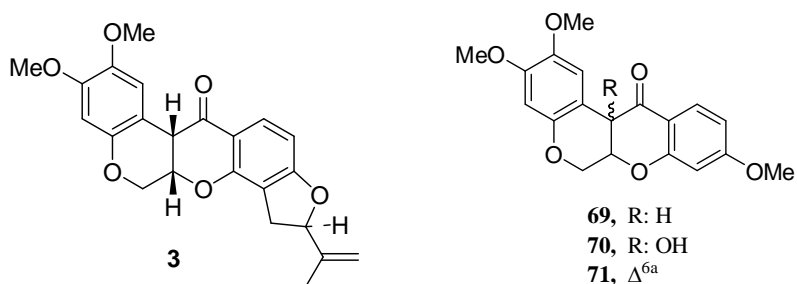


Figura 13. La rotenona **3** y otros rotenoides

Por lo que se refiere al segundo tipo ejemplificado por **70**, se conocen las fusiones *cis* y *trans* debido a que ambas son termodinámicamente favorecidas. Es importante resaltar que mediante el desplazamiento químico en RMN-¹H del H-1 se puede conocer el tipo de fusión en esta subdivisión. Si la fusión es *trans* el H-1 se encuentra en la región de 7.6- 8.0; mientras que para la fusión *cis* éste hidrógeno se encuentra a campo más alto (6.4- 6.8).

La munduserona **69**, es el rotenoide más simple aislado en la naturaleza y es el principal insecticida aislado de la raíz de *Mundulea sericea*. Fue aislada en 1960 por Ollis quien determinó su composición química, su estructura y realizó su síntesis.³² Por otra parte, la 12a-hidroximunduserona **70**, se aisló en 1977 por Kalra del fruto de *Pachyrrhizus erosus* determinando su composición química y su estructura por su conversión a la deshidromunduserona **71**.^{33a}

(32) a) Finch, N.; Ollis, W. D. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 176. b) Herbert, J. R.; Ollis, W. D.; Russell, R. C. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 177.

(33) a) Kalra, A. J.; Krishnamurti, M.; Nath, M. *Indian J. Chem.* **1977**, 15B, 1084-1086. b) Dagne, E.; Yenesew, A.; Waterman, P.G. *Phytochemistry* **1989**, 28, 3207-3210.

MÉTODOS SINTÉTICOS

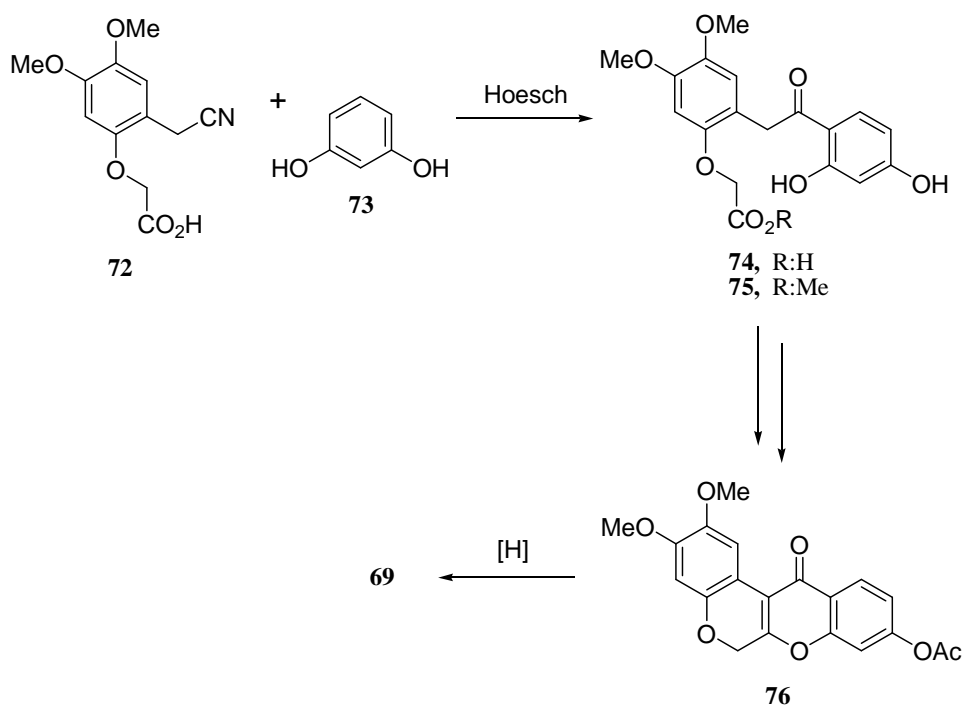
La presencia del anillo adicional B en estos metabolitos secundarios hace que sus síntesis totales no sean triviales por lo que es hasta las décadas de los 60 y 70 cuando se comenzaron a realizar diversas aproximaciones a este tipo de sistemas. A partir de entonces el interés hacia estos productos naturales se ha incrementado y en la actualidad podemos considerar que hay cinco diferentes aproximaciones hacia ellos:

- a) A partir del ácido tefrósico
- b) Uso de enaminas
- c) A partir de isoflavonas
- d) Transposición de Claisen
- e) Ciclizaciones radicálicas

a) A partir del ácido tefrósico

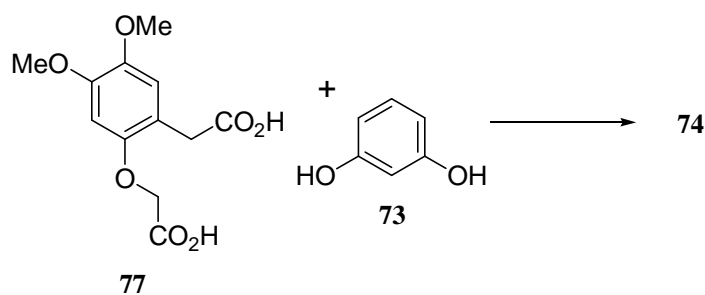
El ácido tefrósico **74** usado como intermediario clave, se preparó por una reacción de Hoesch entre el nitrilo **72** y el resorcinol **73**.

La primera aproximación a un rotenoide utilizando esta ruta se debe a Ollis y colaboradores quienes la usaron para la síntesis de la munduserona (Esquema 39).^{32b} Por una secuencia de varios pasos se obtuvo el análogo acetilado de la deshidromunduserona **76** que finalmente se convirtió en el producto natural.



Esquema 39. Síntesis de rotenoides a través del ácido tefrósico 74

Una aproximación similar fue desarrollada por Nakatani donde la única variación fue en la forma de obtención del ácido tefrósico,³⁴ que en lugar de usar la reacción de Hoesch utiliza una reacción de acilación entre el resorcinol y el ácido dérrico 77 (Esquema 40), esta síntesis formal de la munduserona se muestra a continuación:

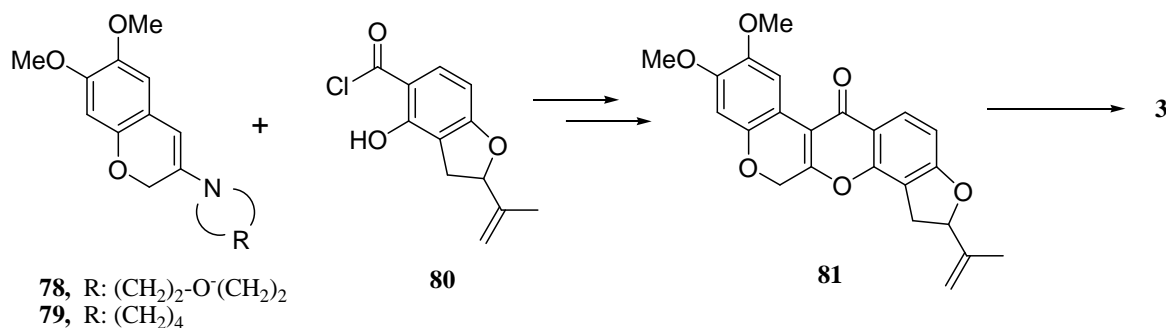


Esquema 40. Síntesis de rotenoides mediante una reacción de acilación del compuesto 73

(34) Nakatani, N.; Matsui, M. *Agr. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 769-772.

b) Uso de enaminas

La síntesis total de la rotenona **3** por Miyano es el ejemplo clásico de esta ruta, siendo un logro muy importante por la época en la que fue realizada.³⁵



Esquema 41. Síntesis de la rotenona **3** por Miyano

Inicialmente Miyano intentó realizar el acoplamiento entre la enamina morfolínica **78** y el cloruro del ácido *l*-tubaico **80** pero sin éxito, y no fue sino hasta que utilizó la enamina pirrolidinica **79** que se pudo lograr dicha condensación.³⁶ Después de varias etapas se obtuvo en 14.6% de rendimiento la deshidrorotenona **81** cuya conversión a la rotenona **3** ya la había informado el propio Miyano años atrás.³⁷

c) A partir de isoflavonas

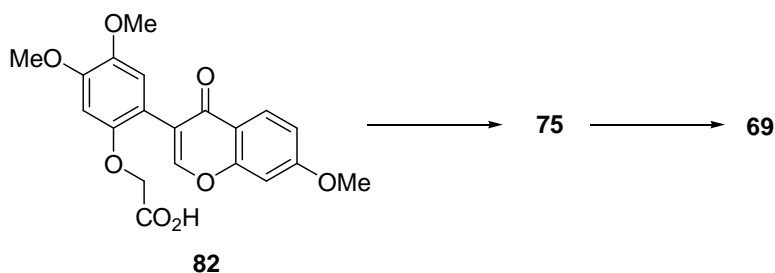
En esta aproximación Fukui y Chandrashekar utilizaron la isoflavona **82** y mediante una degradación lograron acceder al éster metílico del ácido tefrósico **75**. A partir de este intermediario llegan a la deshidromunduserona **71**, convertible en munduserona **69** por secuencias ya conocidas.³⁸

(35) Miyano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3958-3962.

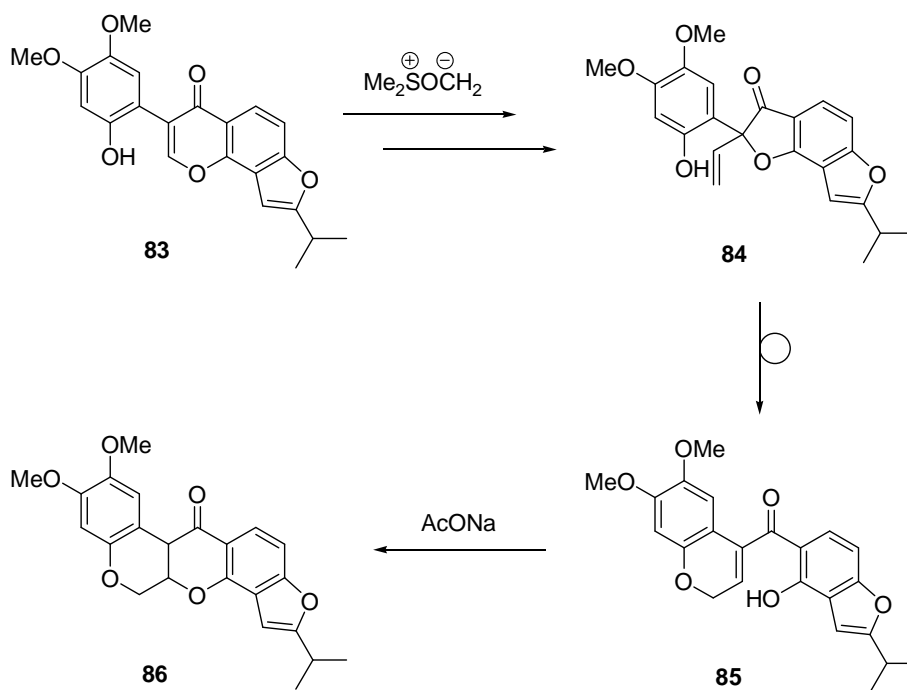
(36) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.

(37) Miyano, M.; Matsui, M. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2044-2052.

(38) a) Fukui, K.; Nakayama, M.; Harano, T. *Experientia* **1967**, *23*, 613-614. b) Chandrashekar, V.; Krishnamurti, M.; Seshadri, T. R. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2505-2511.

Esquema 42. Obtención de la munduserona **69** a partir de la isoflavona **82**

En otro estudio dentro de este grupo, Crombie informó la síntesis de la isorotenona **86** a partir de la isoflavona **83** usando el metiluro de dimetil sulfoxonio (Esquema 43).³⁹

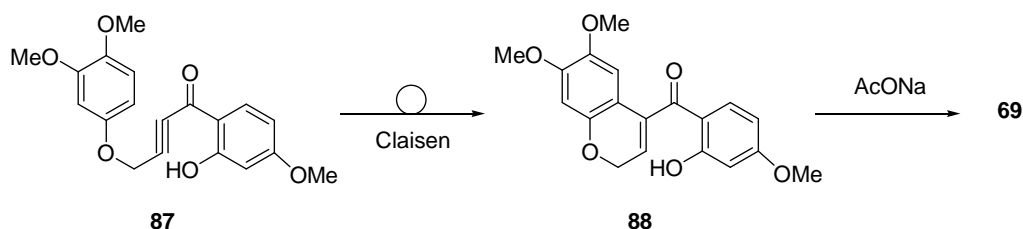
Esquema 43. Síntesis de la isorotenona **86** por Crombie

Una vez que ocurre la adición de Michael y después de algunos pasos, se logra obtener la vinil coumaranona **84**, que al calentarse en piridina es isomerizada a la enona **85**. La ciclización posterior a la isorotenona **86** se hizo con AcONa/EtOH .

(39) Crombie, L.; Freeman, P. W.; Whiting, D. A. *Chem. Commun.* **1970**, 563.

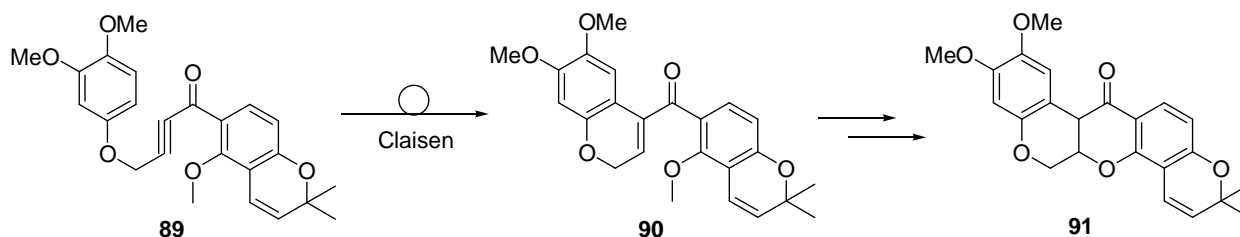
d) Transposición de Claisen

Una cuarta aproximación desarrollada por Omokawa utiliza la transposición de Claisen térmica sobre intermediarios acetilénicos para formar el anillo B de la munduserona **69** (Esquema 44).⁴⁰ Al igual que en la síntesis de la isorotenona **86** de Crombie, el paso final consiste en la ciclización catalizada por AcONa obteniéndose la munduserona **69** en un rendimiento global del 16.7%.



Esquema 44. Síntesis de la munduserona a través de una transposición térmica de Claisen

Recientemente Pastine y Sames utilizaron una metodología similar en una aproximación hacia la (\pm)-deguelina **91**.⁴¹ La reacción clave consiste precisamente en una transposición de Claisen, aunque ahora es mediada por un catalizador de platino (PtCl_2) en condiciones más suaves (Esquema 45):



Esquema 45. Síntesis de la (\pm)-deguelina 91 por Sames

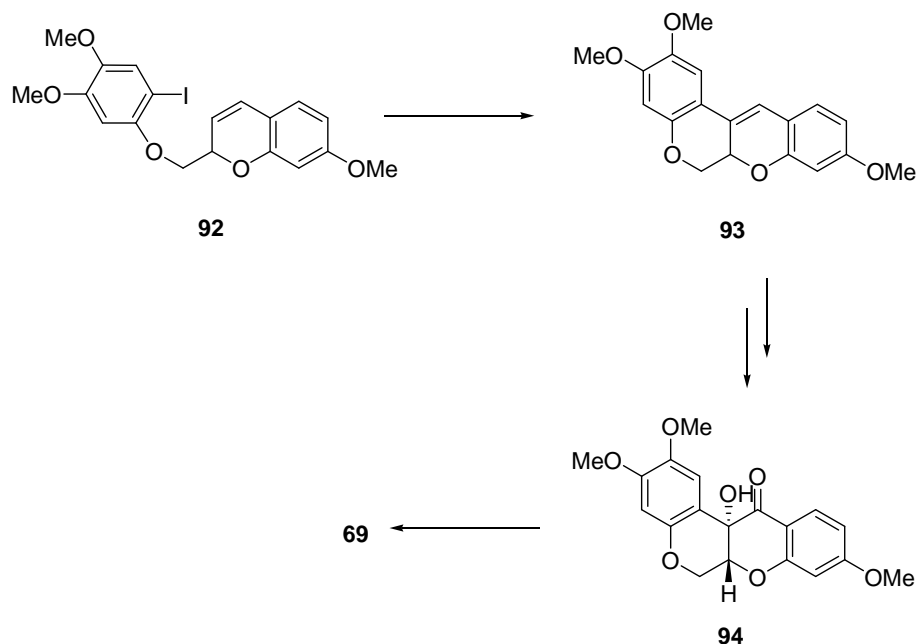
Aunque el plan de síntesis para la obtención de la enona **90** se puede considerar igual al método de Omokawa, el uso del metal de transición para catalizar la transposición de Claisen es muy original y el rendimiento es superior (91%).

(40) a) Omokawa, H.; Yamashita, K. *Agr. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 195-196. b) Omokawa, H.; Yamashita, K. *Agr. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 1717-1721.

(41) Pastine, S. J.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4053-4055.

e) Vía radicalica

La ciclización de **92** catalizada por Pd produce la olefina **93** en buen rendimiento que a través de una serie de reacciones se puede convertir en la munduserona **69** vía la *trans*-12*a*-hidroximunduserona **94** (Esquema 46):⁴²



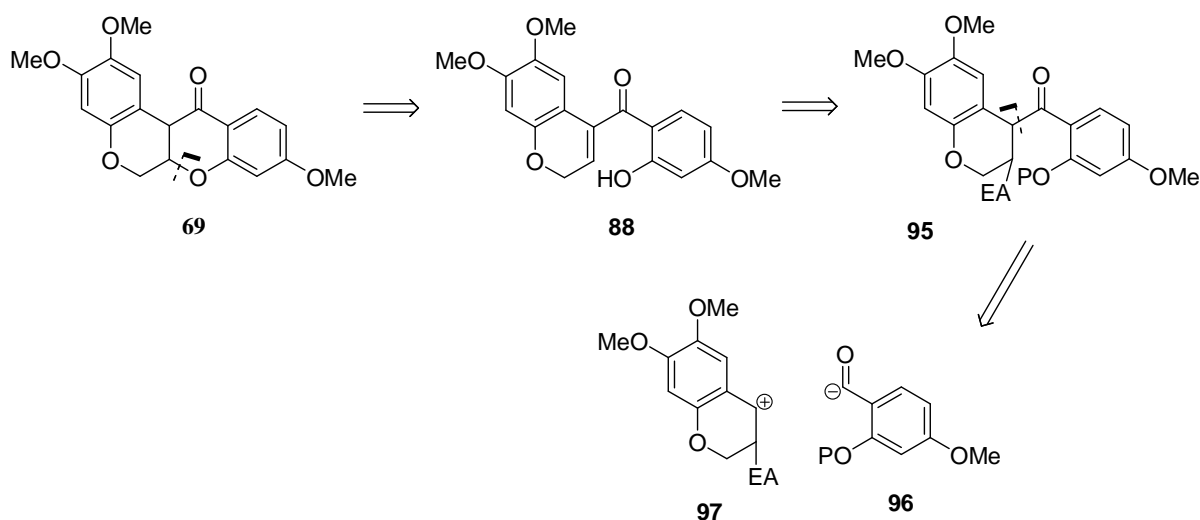
Esquema 46. Ciclización radicalica hacia la síntesis de rotenoides.

Aunque formalmente la ciclización inicial parece una reacción de Heck intramolecular, un análisis detallado del mecanismo muestra que estereoquímicamente no es posible la eliminación del PdH en el intermediario, por lo que se ha sugerido un mecanismo *vía* radicales libres para esta transformación.

(42) a) Amos, P.A.; Whiting, D.A. *Chem. Commun.* **1987**, 510-511. b) Ahmad- Junan, S.A.; Amos, P.A.; Whiting, D.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 539-545. c) Van Aardt, T. G.; Van Rensburg, H.; Ferreira, D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11773-11786. d) Boehlow, T. R.; Harburn, J. J.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3111-3118.

ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

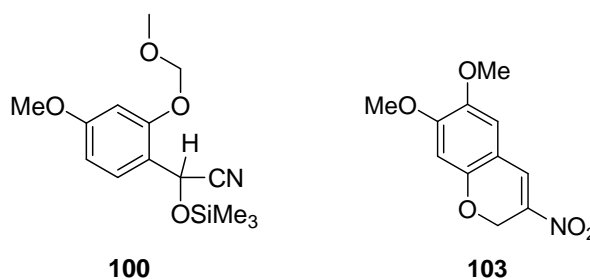
La segunda etapa de nuestro proyecto se enfocó hacia la síntesis de isoflavonoides algo más complejos que los de la primera parte, eligiéndose a los rotenoides y entre ellos a la munduserona **69** por ser el rotenoide mas simple que se conoce.



Esquema 47. Análisis retrosintético de la munduserona 69

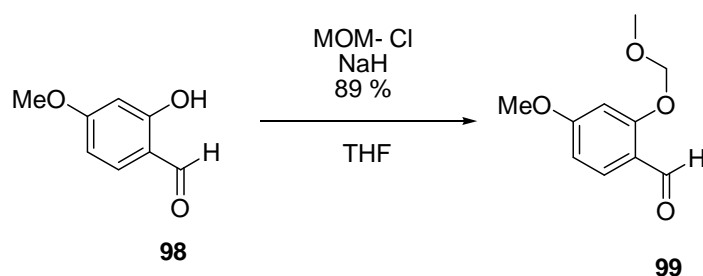
En el Esquema 47 se muestra el análisis retrosintético utilizado para la munduserona **69** que es similar al empleado para el caso de la formononetina. La primera disección se realiza entre el O-7 y el C-6a, para dar paso a la hidroxienona **88**, la cual a su vez proviene de la cetona **95**, que en la posición β contiene un grupo fácilmente eliminable. La segunda disección ocurre entre el carbonilo y su carbono α para dar paso así a los sintones **96** y **97**.

En nuestro caso el equivalente sintético del anión acilo es el anión de la cianohidrina protegida **100**, y el de **97** es el nitrocompuesto **103**.



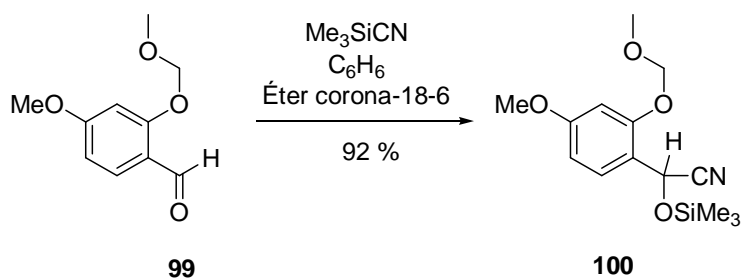
Síntesis de las materias primas

Obtención del aldehído protegido 99: De acuerdo al Esquema 48, el 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído **98** comercialmente disponible se protegió con el MOM-Cl en 89% de rendimiento. El compuesto resultante es un sólido blanquecino que se caracterizó por las señales típicas que presenta en RMN-¹H: señales simples en 5.2 y 3.52 que integran para dos y tres hidrógenos respectivamente. Son necesarios cuatro equivalentes del reactivo protector para alcanzar el rendimiento indicado pues si se utiliza un menor número de equivalentes, la protección no es eficiente, obteniéndose mezclas de compuestos que incluyen al aldehído de partida **98**:



Esquema 48. Protección del aldehído 98

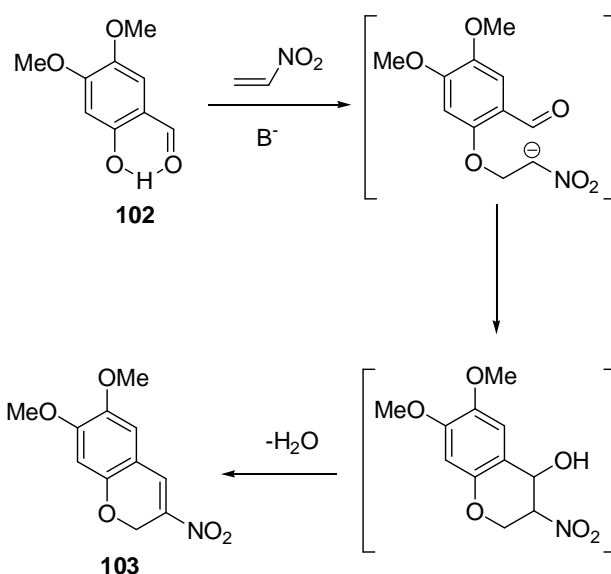
Obtención de la cianohidrina 100: El aldehído protegido resultante de la etapa anterior se sometió a las condiciones de ciano-*O*-sililación ya descritas en la pagina 9, para obtener la cianohidrina protegida deseada **100** con un rendimiento del 92.2%:



Esquema 49. Obtención de la cianohidrina 100

Se obtiene como producto único un aceite amarillo pálido que al igual que su análogo **32** (pág. 9) es muy lábil a la acidez de la gel de sílice por lo que su purificación cromatográfica tiene que realizarse rápidamente. También en este caso el espectro de RMN-¹H se tuvo que adquirir en C₆D₆ para evitar su descomposición catalizada por ácidos provenientes del CDCl₃. El espectro de RMN-¹H del compuesto **100** ya no muestra la señal correspondiente al aldehído precursor mostrando en su lugar una señal simple a campo alto en 5.79, además de los 9H del éter de silicio en 0.09 ppm.

Obtención del 3-nitrocromeno **103**: Aunque este compuesto es conocido y según la literatura se prepara en buen rendimiento (72%) a partir de materias primas relativamente fáciles de adquirir, en nuestro caso el reunir cantidades suficientes de ella para nuestros experimentos, resultó uno de los problemas más críticos a los que nos enfrentamos.⁴³ El método de síntesis informado para **103** consiste en la condensación entre el dimetoxibenzaldehído **102** y el nitroetileno e involucra tres reacciones consecutivas: una *O*-adición de Michael, una nitroaldolización (reacción de Henry) y una deshidratación.

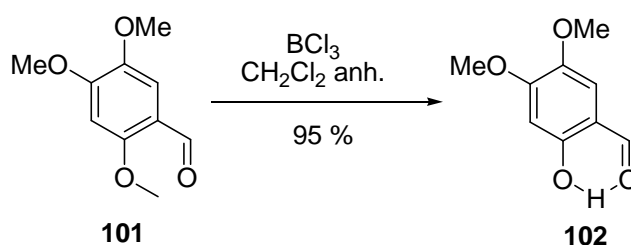


Esquema 50. Obtención del 3-nitrocromeno **103** por el método de Guillaumet

(43) Neirabeyeh, M. A.; Koussini, R.; Guillaumet, G. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 783-788.

Los catalizadores mas eficientes para esta transformación son aminas secundarias lo que probablemente signifique que en el proceso hay la formación de intermediarios imínicos.

Por lo que se refiere al sustrato **102**, su preparación también se encuentra descrita en la literatura por *orto*-desprotección quimioselectiva del 2,4,5-trimetoxibenzaldehído con BBr_3 y dada la experiencia con este tipo de transformaciones (págs. 35-36) y al hecho de que disponíamos de suficiente materia prima no tuvimos ningún problema para reproducirlo.³⁰ De hecho en lugar de BBr_3 se utilizó BCl_3 con igual eficacia y con la ventaja de su menor costo, de acuerdo al Esquema 51:



Esquema 51. Desmetilación quimioselectiva de **101**

La reacción es sencilla, se utiliza 1 Eq. de BCl_3 y se obtiene en buen rendimiento (95%) el derivado del salicilaldehído **102**. Es un sólido amarillo y presenta en su espectro de RMN- ^1H un alcohol quelatado en 11.4, y como es de esperarse en este tipo de sistemas el H del aldehído se observa a campo alto a 9.7; se presentan además una serie de señales simples: correspondientes al sistema aromático en 6.9 y 6.47 y los correspondientes a los dos grupos metoxilos restantes en 3.93 y 3.88. En IR aparece la señal correspondiente al grupo -OH en 3300.

Con respecto al nitroetileno, que en realidad es el fragmento que representa el mayor problema de esta síntesis, sus principales desventajas como reactivo son que polimeriza con

mucha facilidad lo que hace que se deba preparar inmediatamente antes de usarlo, su relativa volatilidad y el elevado costo de su precursor el 2-nitroetanol.

Para preparar el nitroetileno, la deshidratación del 2-nitroetanol se hizo con anhídrido ftálico a alta temperatura, mientras se destilaba el producto a presión reducida tal y como se encuentra descrito.⁴⁴ Sin embargo, dadas las limitadas cantidades del 2-nitroetanol que disponíamos y en consecuencia de producto obtenido, en nuestro caso el recipiente colector del Kugelrohr donde se reunía el nitroetileno se lavó con CH_2Cl_2 y la solución se conservó sobre Na_2SO_4 anhidro en el congelador mientras llegaba el momento de agregarlo al medio de reacción.

Para formar el 3-nitrocromeno **103**, inicialmente se siguieron las condiciones descritas por Neirabeyeh y colaboradores que usa $n\text{Bu}_2\text{NH}$ como base y CHCl_3 como disolvente y aunque se obtuvo el compuesto deseado **103** los rendimientos nunca excedieron el 10%,⁴³ a pesar de que en algunos experimentos el número de equivalentes de nitroetileno agregado fue del orden de 10.

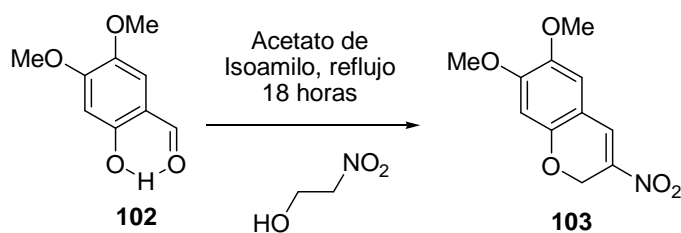
Posteriormente las condiciones de reacción se cambiaron por las descritas por Dauzonne y Royer que tiene la ventaja sobre el primer método que no requiere de nitroetileno preformado, sino que este es generado *in situ* en el medio de reacción a partir del 2-nitroetanol precursor.⁴⁵ En estas nuevas condiciones el disolvente es el acetato de isoamilo y el catalizador-agente deshidratante es el clorhidrato de la $n\text{Bu}_2\text{NH}$. Hay que hacer la aclaración que si bien este método se usó para diferentes salicilaldehídos, hasta donde sabemos no se ha usado para el caso de **102** de manera que no existen datos contra qué comparar. De cualquier forma los rendimientos obtenidos de **103** por el nuevo procedi-

(44) Buckey, G. D.; Scaife, C. W. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1471.

(45) Dauzonne, D.; Royer, R. *Synthesis* **1984**, 348-349.

miento no fueron mucho mejores que los anteriores ($\approx 15\%$) aunque por razones desconocidas, en un par de ocasiones los rendimientos se incrementaron hasta en un 55%.

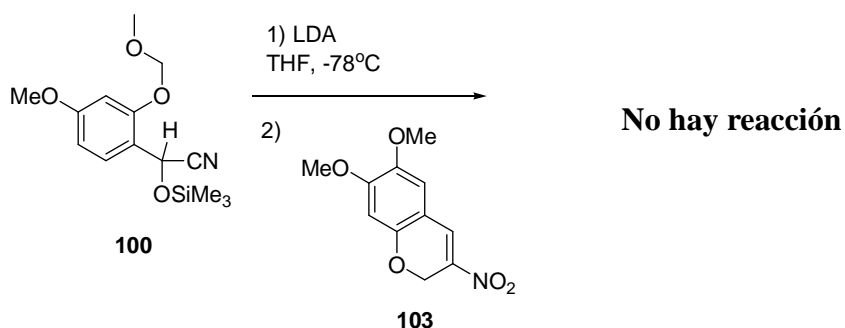
Finalmente hay que señalar que a pesar de los bajos rendimientos obtenidos de **103**, por ambos procedimientos es posible recuperar y reciclar el aldehído de partida **102** no utilizado, si bien la gran cantidad de material polimérico en el medio de reacción lo hacen tedioso y complicado (Esquema 52):



Esquema 52. Obtención del 3-nitrocromeno 103 optimizado por el método de Dauzonne

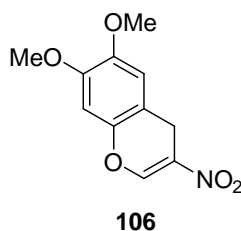
**Síntesis Total de la munduserona 69, *cis*-12a hidroximunduserona 70 y
deshidromunduserona 71**

Una vez que se dispuso de las materias primas adecuadas, se procedió a seguir la metodología empleada en la síntesis de la formononetina **7** siendo la munduserona **69** nuestro primer objetivo. El primer paso y el determinante para la síntesis total, es la adición conjugada del anión de la cianohidrina protegida **100** al 3-nitro cromeno **103** (Esquema 53):



Esquema 53. Primer intento de acoplamiento

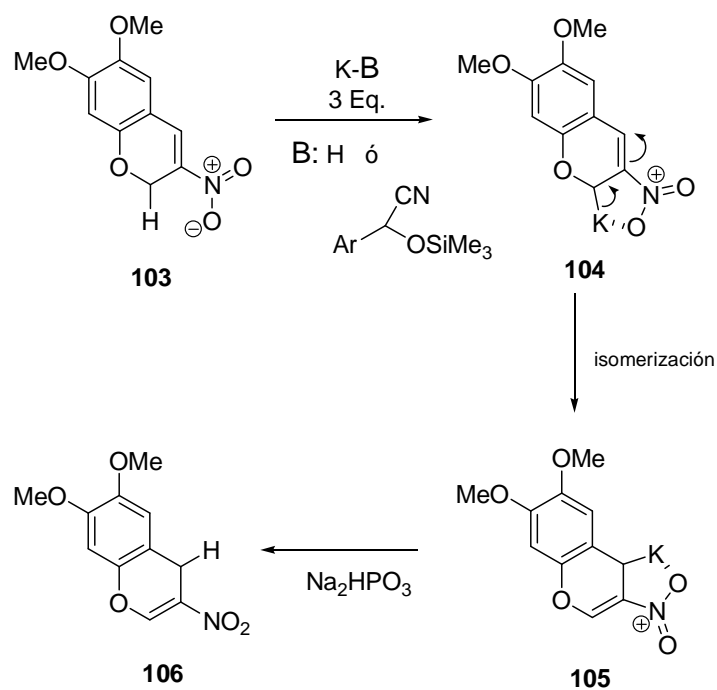
Dado los resultados exitosos previos que se habían obtenido con KH como base y glima como disolvente (págs. 26-27) nuestro primer intento para efectuar esta condensación utilizó estas condiciones, pero se obtuvo una mezcla de productos dentro de las cuales se pudo aislar y caracterizar al 3-nitro-4H-cromeno **106** isómero estructural de **103**:



La elucidación estructural de este compuesto fue relativamente simple, ya que al comparar su espectro de RMN-¹H con el de **103** se observan los siguientes cambios en la porción heterocíclica. Mientras que en **103** el CH₂ y el CH se encuentran en 5.22 y 7.76, en **106** aparecen en 4.83 y 6.41, es decir, en **103** esas señales se encuentran a campos más

bajos que en **106**. Estos corrimientos de los desplazamientos químicos resultan lógicos, ya que en **103** el CH₂ se encuentra flanqueado por un oxígeno y una doble ligadura, combinación que es mas eficiente para desplazar a campos bajos (y desprotege mas a estos protones), que la combinación doble ligadura-anillo aromático que flanquean al CH₂ de **106**. Por lo que se refiere al protón vinílico, en **103** se encuentra dentro de la corriente diamagnética del anillo aromático y se sabe que este fenómeno origina corrimientos a menor campo. Este fenómeno no se encuentra presente para el protón vinílico de **106**. Por otro lado vale la pena hacer notar que aunque ambos isómeros poseen al grupo -H₂C-C(NO₂)=CH-, solo en **106** el valor de la constante de acoplamiento (*J*) entre el protón vinílico y el CH₂ alílico es suficientemente grande (*J* = 4.2) para poder ser observada fácilmente.

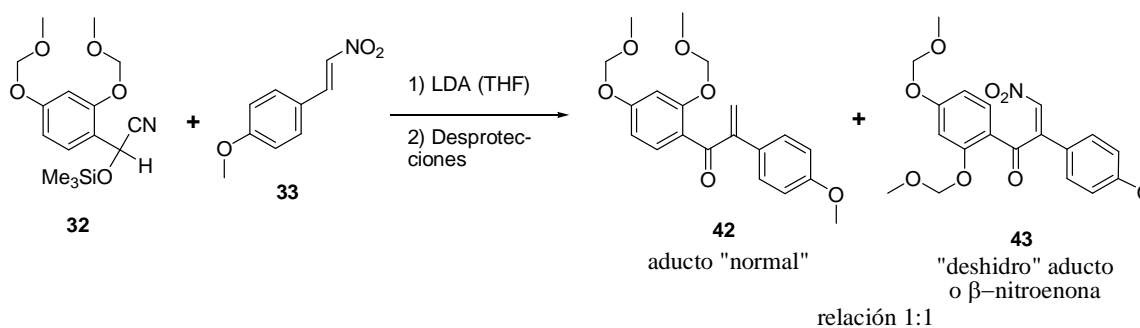
La isomerización de **103**→**106** debe ser un proceso catalizado por base, ya sea el KH ó bien el carbanión potásico de la cianohidrina protegida (Esquema 54).



Esquema 54. Isomerización del 3-nitro cromeno al 3-nitro 4H cromeno

La metalación de **103** asistida por el grupo nitro debe generar **104** cuya isomerización a **105** y protonación al final de la reacción conduciría a **106**. Aunque se hicieron algunas variaciones experimentales como la adición “inversa” (adición del carbanión a **103**) tampoco se tuvo éxito en el acoplamiento por lo que se tuvo que abandonar el uso de esta base para la transformación buscada.

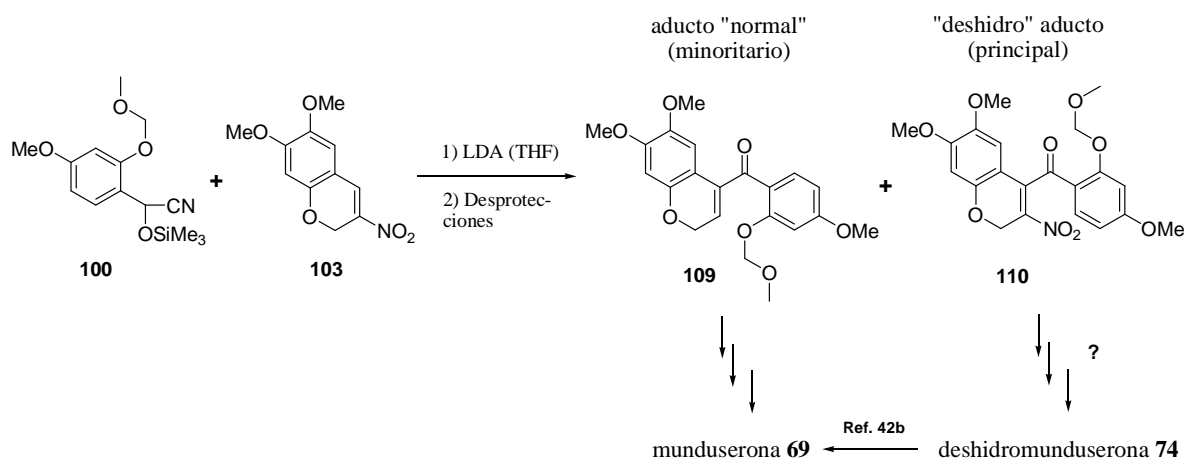
Por lo tanto nos vimos forzados a considerar el uso de bases de litio para esta condensación a pesar del peligro existente de las migraciones de hidruro que sabíamos deberían de ocurrir durante este proceso. En efecto, como se recordará, este fenómeno se presentó durante el acoplamiento con bases de litio de **32** y **33** en la síntesis de la formononetina (págs. 11-13) debido a la presencia del grupo *p*-metoxi en **33** (Esquema 55).



Esquema 55. Migración de hidruro promovida por litio

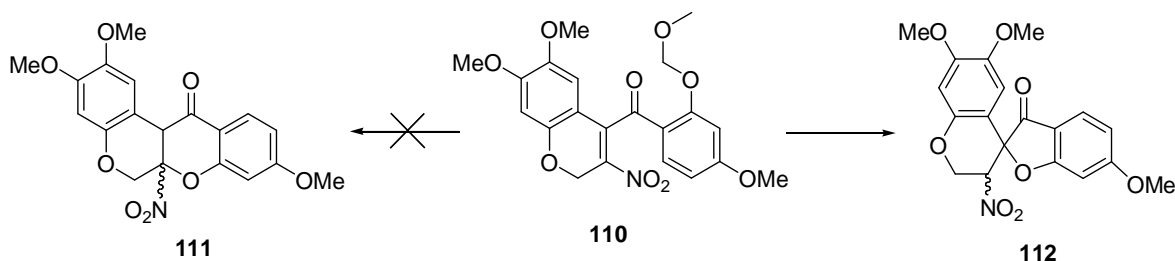
En el caso de la munduserona que nos ocupa, el sustrato β -nitroestirénico **103** posee además del grupo *p*-metoxi al sistema β -nitro etilénico, otro sustituyente oxigenado en *orto* a la misma cadena (el oxígeno heterocíclico) por lo que de acuerdo al mecanismo por el que ocurre la migración de hidruro, uno debe esperar que en **103** esta propiedad se encuentre aumentada, en comparación con **33**. Esto significa que *a priori* se puede predecir que la condensación entre **100** y **103** con bases de litio debe producir en mayor proporción el

deshidro” aducto* correspondiente que no es el intermediario mas adecuado para una síntesis de la munduserona.



Esquema 56. Posibles productos del acoplamiento entre 100 y 103

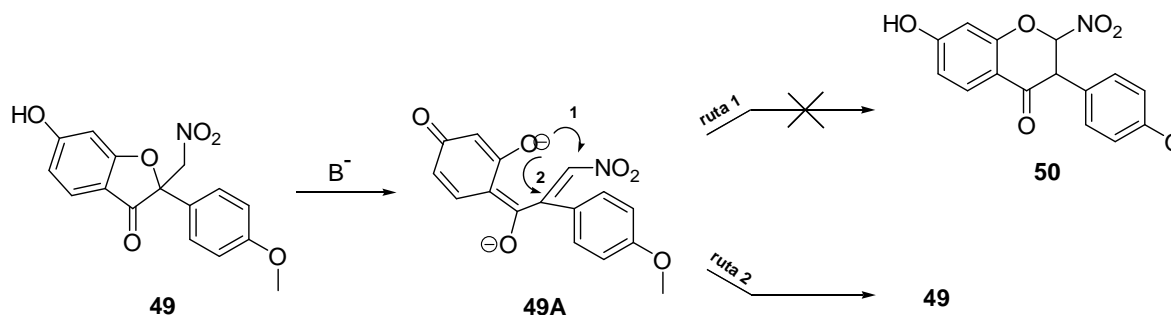
Por lo tanto en este punto nos enfrentamos de nuevo al dilema ya considerado (pág. 13) de cómo incluir al “deshidro” aducto dentro del esquema sintético. Los antecedentes no nos eran favorables (págs. 13-20) pues basados en lo observado para el “deshidro” aducto **43** de la serie de la formononetina, uno esperaría que para la serie rotenoide, el “deshidro” aducto hipotético **110** resultará también inerte al NaBH_4 y al anión etil xantato. De la misma forma un tratamiento ácido probablemente produciría la espirocumaranona **112** y no la cromanona requerida **111** (Esquema 57).



Esquema 57. Posibilidades de ciclización tipo Michael del “deshidro” aducto 110

* En este Capítulo II, para fines prácticos y de diferenciación se menciona el termino “deshidro” aducto como una analogía a la β -nitroenona correspondiente. Si bien en el Capítulo I fue aislado, identificado e incluso cristalizado el compuesto **43**, en este Capítulo el compuesto análogo **110** solo es parte de nuestra propuesta mecanística que se explicara a detalle mas adelante.

Sin embargo, nos pareció que los intentos básicos para isomerizar la cumaranona **49** en la cromanona **50** valían la pena ser reevaluados por un factor que no se había tomado en cuenta en aquella ocasión. Como se recordará (páginas 17-20) la cumaranona **49** posee un grupo fenólico libre en *para* al grupo carbonilo y en nuestra opinión pudo haber interferido en el proceso de isomerización. Es decir que aunque el medio básico hubiera abierto la nitro-cumaranona por la reacción de retro Michael, la reciclización para dar el anillo de seis miembros no podría ocurrir debido a la donación electrónica del fenolato **49A** (que con toda seguridad también se debe haber formado) hacia el grupo carbonilo a través del sistema aromático. Como este impedimento no existe para la reformación del anillo de cinco miembros, el resultado final es como si no hubiera ocurrido ninguna transformación.



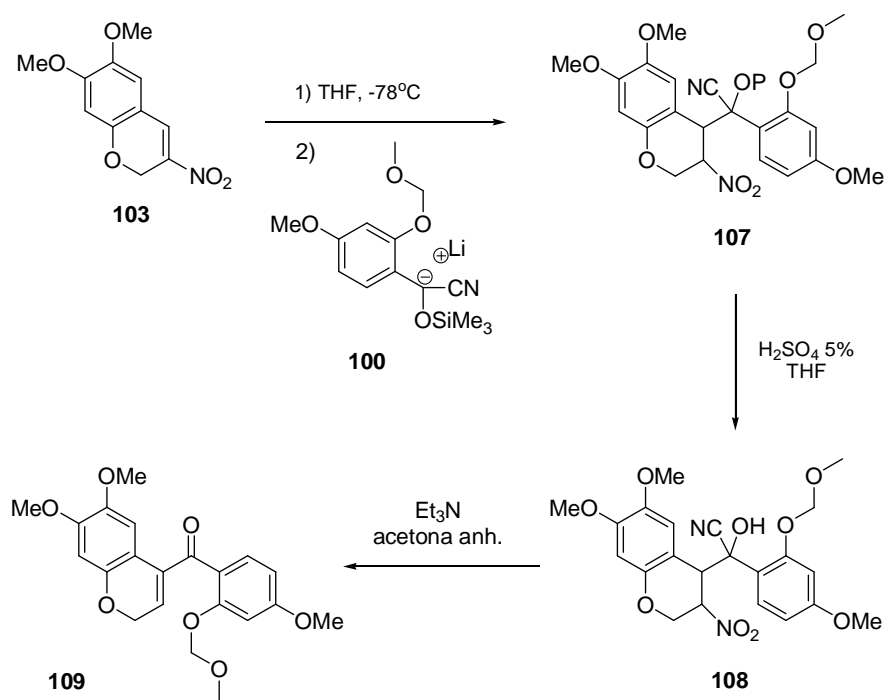
Esquema 58. Apertura→reciclización de la cumaranona 49

Basados en lo anterior nos pareció que debíamos intentar de nuevo esta isomerización pero sobre una cumaranona sin grupos fenólicos libres y la espirocumaranona hipotética **112** era el sustrato ideal para nuestro proyecto de síntesis en el campo de los rotenoides.

Hechas estas consideraciones y puesto que además no disponíamos de otra alternativa para efectuar la condensación entre **100** y **103**, decidimos usar LDA como base para llevar a cabo este acoplamiento con la expectativa que después de las desprotecciones obligadas sobre la mezcla de aductos obtenidos se podrían separar los aductos “normal” y “deshidro”, al igual que como se pudo en la serie de la formononetina.

Por un lado el aducto “normal” se convertiría en la munduserona **69**, mientras que el “deshidro” aducto se convertiría en la espirocumaranona **112** sobre la cual se intentaría la isomerización a la cromanona **111**. En caso de tener éxito, la conversión cromanona **111**→deshidromunduserona **71** estaría a la mano y como esta última ya ha sido transformada a munduserona **69** se habría conseguido una síntesis formal de ella.^{42b} Como se verá a continuación, la realidad química o la casualidad procedieron mucho mas allá de nuestra expectativas.

Para efectuar la condensación entre **100** y **103** se utilizaron las mismas condiciones que en la serie de la formononetina aunque se optó por una adición inversa (adición del carbanión de litio **100** al nitrocromeno **103**) en lugar de la adición normal (adición del nitrocromeno **103** al carbanión de litio **100**). La razón de este cambio en el orden de adición de los reactantes, se debió a la observación hecha durante los experimentos con KH que se obtenía menos isomerización del nitrocromeno **103** cuando se usaba la adición inversa.



Esquema 59. Procedimiento de la adición inversa

La reacción se trabajó de la forma usual agregando la solución amortiguadora de fosfato y el crudo de reacción se sometió a las reacciones de desprotección consecutivas en medio ácido y básico. La purificación cromatográfica del material desprotegido así obtenido permitió separar dos productos además de material de partida **103** y aldehído **99** (proveniente de la cianohidrina protegida **100**).

El compuesto menos polar obtenido en 21% de rendimiento, es un aceite amarillo pálido, muy inestable cuyo espectro de IR muestra una banda en 1655 (C=O α,β insaturado). El espectro de RMN- ^1H presenta los protones de un sistema aromático 1,2,4-trisustituido (sistema ABX) como señales dobles en 7.53 ($J = 8.4$) y 6.7 ($J = 2.4$) y una señal doble de dobles en 6.6 ($J = 8.5, 2.4$) similar al correspondiente al anillo A de la serie de la formononetina y por otro lado un anillo aromático 1,2,4,5-tetrasustituido (señales simples en 7.13 y 6.48) lo que nos indica el acoplamiento exitoso de nuestros fragmentos **100** (anillo aromático trisustituido) y **103** (anillo tetrasustituido). Además de una señal triple en 6.08 ($J = 4.2$) correspondiente a un protón vinílico y un doblete en 4.76 ($J = 4.2$) de un metileno que por su desplazamiento químico debe estar flanqueado por un oxígeno y una doble ligadura, se observa también en 5.02 una señal simple que corresponde al metileno del grupo -MOM seguido a campo alto por cuatro señales simples correspondientes a los metoxilos restantes. Se le asignó la estructura **109** que corresponde a la enona esperada es decir, representa el aducto “normal” del acoplamiento.

El compuesto mas polar obtenido en 26% de rendimiento es un sólido naranja pálido, muy estable cuyo espectro de IR muestra bandas en 3448 (-OH) y 1676 (C=O). Su espectro de RMN- ^1H muestra la presencia de un anillo aromático 1,2,4,5- tetrasustituido (singuletes en 6.48 y 6.62) y otro anillo bencénico 1,2,4-trisustituido con señales dobles en 7.79 ($J = 9$)

y 6.41 ($J = 2.7$) y una doble de dobles en 6.62 ($J = 8.9, 2.7$) que demuestra inequívocamente un patrón similar al de **109**. Estos datos junto con las señales simples en 3.95, 3.91 y 3.81 correspondientes a tres metoxilos indican que ocurrió el acoplamiento entre los fragmentos **100** y **103**. El “puente” a través del cual están unidos estos dos anillos aromáticos se logró determinar por las señales faltantes del espectro de RMN- ^1H . En 4.58, 4.47 y 4.69 se observan las señales de un sistema ABX con $J_{AB} = 12$, $J_{AX} = 2.5$ y $J_{BX} = 1.2$. Por su desplazamiento químico, este sistema debe estar unido a oxígenos:

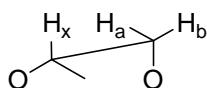
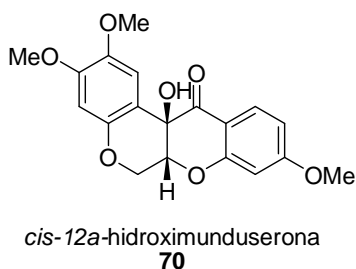


Figura 14. Sistema ABX para el compuesto **70**

Como este compuesto posee diecinueve átomos de carbono (calculado por su espectro de RMN- ^{13}C) y hasta ahora hemos podido justificar diecisiete de ellos (doce de dos anillos bencénicos, mas tres metoxilos y dos del sistema ABX recién descrito) los dos carbonos faltantes deben sostener los grupos $\text{C}=\text{O}$ y $-\text{OH}$ que muestra el espectro de IR. Con estos datos se propone la estructura **70** para este compuesto que corresponde con el producto natural *cis*-12a- hidroximunduserona.³²



La estereoquímica *cis* de la fusión de anillos B-C se determinó por el desplazamiento químico del hidrogeno aromático en C-1 (6.62). Como se hizo notar con anterioridad (pág.

43), si la fusión fuera *trans* el desplazamiento químico del protón en C-1 estaría a menor campo (7.6- 8.0).

Adicionalmente, la fusión *cis* de los anillo B y C también se pudo establecer por un experimento Cycle-nOe (Figura 15), ya que al irradiar la señal de 5.47 (O-H) se incrementaron las intensidades de la señal simple de 6.62 (H-1 aromático) y la doble de dobles de 4.69 (H-6a); lo que indica la relación *cis* entre el -OH y el H-6a. De igual forma cuando se irradia la señal de 4.69 (H-6a) se incrementan las señales del -OH y las correspondientes al metileno de la posición 6.

Por el experimento anterior es probable que el H-6 con desplazamiento químico de 4.47 se encuentre en el mismo plano que el H-6a.

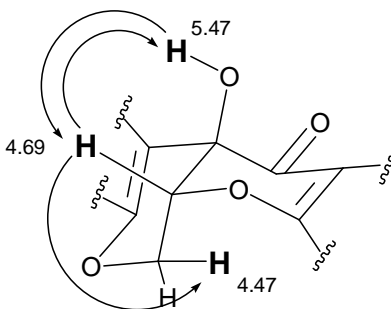
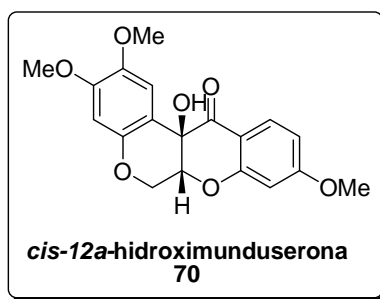


Figura 15. Relaciones espaciales obtenidas por Cycle- nOe para **70**

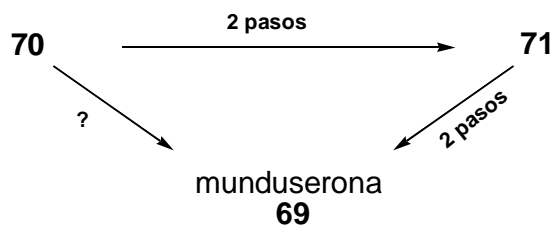
Finalmente, la comparación de los datos espectroscópicos de la *cis*-12a-hidroximunduserona natural con los adquiridos para nuestro producto sintético resultaron idénticas.³²



Autores	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C	Punto de Fusión (°C)
Kalra et al	(CCl ₄) δ: 8.13 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.6 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4.7 (m, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)	No se reporta	(CHCl ₃ -MeOH): 185-188
Este Trabajo	(300 MHz, acetona-d ₆) δ: 7.79 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 8.85, 2.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 0.6H, -OH), 4.69 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 12, 2.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 12, 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)	(75 MHz, acetona-d ₆) δ: 191.7, 167.5, 163.1, 152.5, 149.7, 144.6, 129.6, 112.7, 112.3, 111.4, 109.8, 101.9, 101.2, 77, 68.5, 64.6, 56.8, 56.2, 55.9	(CH ₂ Cl ₂ -EtOH): 184- 186

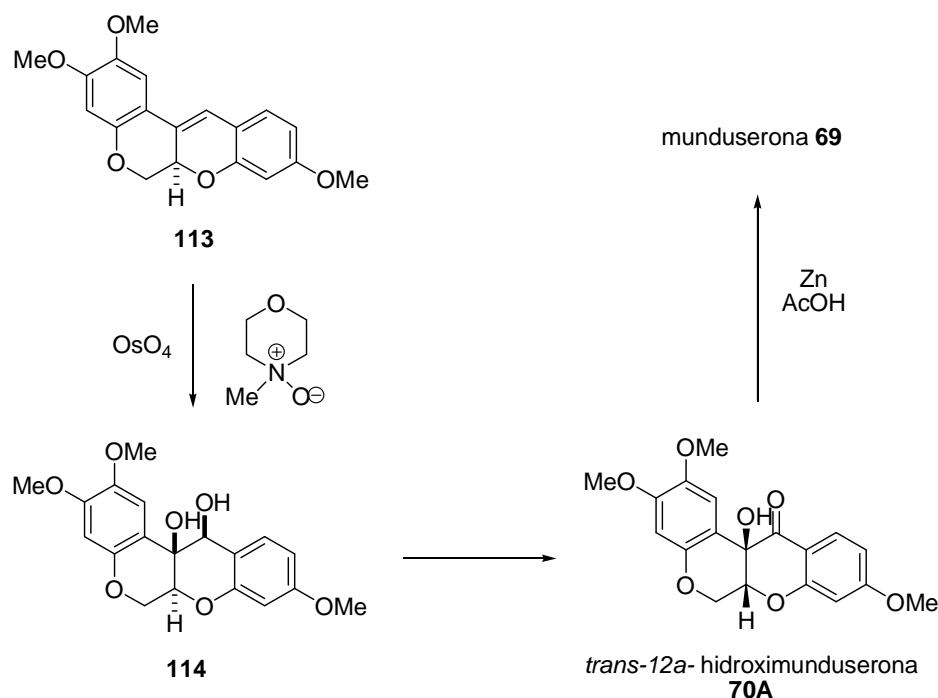
Resulta importante señalar que hasta donde sabemos, la *cis*-12*a*-hidroximunduserona **70** no se ha preparado en el laboratorio, por lo que la que aquí se describe representa una síntesis total excepcionalmente corta de este producto natural.

Por otro lado la *cis*-12*a*-hidroximunduserona **70** natural se ha podido convertir en la deshidromunduserona **71** vía la pirolisis de su acetato,³³ y puesto que como ya se ha comentado (pág. 46) **71** es convertible en munduserona **69**;³⁸ nuestra síntesis total de **70** representa también una síntesis total formal aunque algo larga de la munduserona **69** (Esquema 60).



Esquema 60

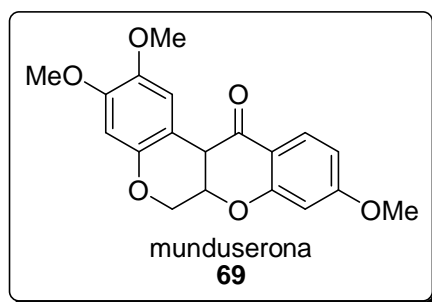
Por lo tanto consideramos que sería útil e importante hacer más breve y directa la conversión **70**→**69** y afortunadamente fue posible hacerlo en un solo paso con Zn en AcOH caliente en un aceptable 71% de rendimiento. Es importante señalar que esta transformación no se encuentra descrita en la literatura para **70**, aunque sí para su isómero *trans* **70A** en rendimiento no determinado ($\approx 20\%$ para tres pasos, uno de los cuales es la reducción con Zn en AcOH) (Esquema 61).^{42b}



Esquema 61. Síntesis total de la munduserona 69 por Whiting

Nótese que con nuestra conversión directa **70**→**69** antes descrita, se logró una síntesis total (no formal) también muy corta de la munduserona **69** a partir del acoplamiento de **100** y **103** (dos pasos, 20% de rendimiento global). Aunque es obvio que sería muy conveniente elevar su rendimiento, por razones de tiempo no fue posible realizar el estudio correspondiente en esta tesis.

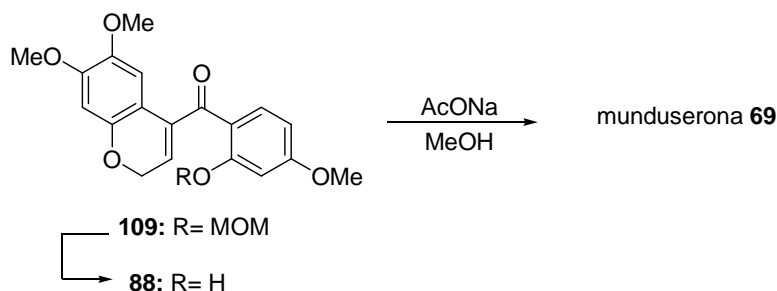
Los datos de RMN-¹H y de ¹³C de la munduserona **69** natural y sintética se muestran a continuación, y se comparan con los descritos en la literatura:^{31, 42b}



Autores	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C	Punto de Fusión (°C)
Whiting et al	(250 MHz) δ: 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 3.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	No se reporta	(EtOH): 172 ³¹
Este trabajo	(300 MHz, CD ₃ Cl) δ: 7.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 4.9 (dt o td, <i>J</i> = 12.0, 4.2, 3.0 Hz, 1 H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.0 Hz, 1 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 3.84 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H)	(75 MHz, CDCl ₃) δ: 189.2, 166.5, 162.7, 149.5, 147.4, 143.9, 129.3, 112.7, 110.6, 110.4, 104.7, 101.0, 100.6, 72.4, 66.2, 56.3, 55.8, 55.6, 44.5.	(CH ₂ Cl ₂ -MeOH): 169- 170

Con respecto al aducto “normal” **112** este compuesto también es adecuado para sintetizar la munduserona **69** según indica el Esquema 62. Hay que señalar que si bien la ciclización **88**→**69** se encuentra descrita en la literatura,³⁹⁻⁴¹ los datos espectroscópicos de **88** no se mencionan en estas referencias. Por lo tanto, nos pareció doblemente importante efectuar

las conversiones señaladas en el Esquema 62 ya que nos permitiría por un lado sintetizar de otra forma la munduserona **69** en dos pasos (tres pasos desde el acoplamiento **100+103**) y por otro lado, con la preparación de la hidroxienona **88** como intermediario, se podrían adquirir y reunir sus datos espectroscópicos faltantes.



Esquema 62. Síntesis de la munduserona a partir de 88.

Para la ruptura del grupo protector –MOM en **109** se decidió utilizar el método que nos dio un buen resultado en la serie de la formononetina (HCl metanólico al 10%), pero inesperadamente no se obtuvo **88** sino directamente la munduserona **69** en 86% de rendimiento. Evidentemente, una vez que se formó **88**, el medio ácido cataliza rápidamente su ciclización a la munduserona **69** por lo que no fue posible cumplir con la segunda meta que nos habíamos fijado (obtener los datos espectroscópicos de **88**). Por supuesto esto resultó irrelevante dada la simplificación lograda (un paso menos) en el planteamiento original de la síntesis.

Aunque los resultados obtenidos hasta este momento cumplían con creces los objetivos buscados en esta parte de la tesis, resultaba obvio investigar también la condensación entre **100** y **103** pero bajo condiciones de adición “normal” (adición del nitrocromeno **103** al carbanión de **100** a -70°C). ¿Resultarían mejores, peores o iguales los rendimientos obtenidos? ¿Se obtendrían más, menos o los mismos productos? Eran algunas de las

preguntas que se plantearon. Por otro lado siendo que las condiciones experimentales de una adición “normal” son menos complicadas que las de una adición “inversa”, desde el punto de vista práctico también era importante realizar este estudio.

Por lo tanto se repitió de nuevo la condensación de **100** y **103** pero bajo el protocolo de adición “normal” y después de las desprotecciones usuales y la purificación/separación correspondiente, se obtuvieron de nuevo las dos fracciones cromatográficas del experimento de adición “inversa”. La fracción menos polar obtenida en un 10% de rendimiento fue rápidamente identificada como la enona protegida **109** (aducto “normal”) por las comparaciones usuales (R_f , espectroscopía de IR, RMN- ^1H , etc.) con los obtenidos para la misma muestra pero del experimento de adición “inversa”.

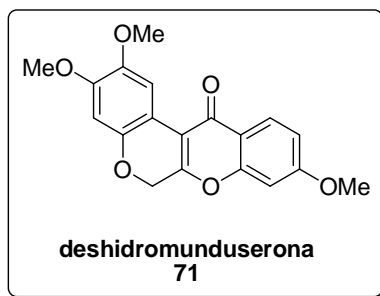
Sin embargo, la fracción más polar obtenida en $\approx 33\%$ de rendimiento y cuyo R_f correspondía con el de la *cis-12a*-hidroximunduserona **70**, mostró ser una mezcla de **70** con otro compuesto minoritario por el análisis de su espectro RMN- ^1H . Aunque la purificación del compuesto desconocido minoritario resultó muy difícil, después de innumerables pruebas con diferentes eluyentes se encontró que la mezcla $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$ 99:1 (tres elusiones) permitía su separación por cpf preparativa. El compuesto desconocido, menos polar en el eluyente antes señalado se obtuvo en 9% de rendimiento total, mientras que la *cis-12a*-hidroximunduserona **70** mas polar se obtuvo en 20% de rendimiento total y fue caracterizada espectroscópicamente.

El compuesto desconocido es un sólido blanco, punto de fusión: 209- 210 °C que presenta en el espectro de IR una banda intensa de C=O en 1630. A pesar de la baja frecuencia a la que se encuentra este carbonilo se pudo identificar como tal por la intensidad de la

absorción y por su señal de campo bajo en el espectro de RMN-¹³C en 174.2. El espectro de RMN-¹H muestra 5H aromáticos en 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9$, 1H), 7.0 (dd, $J = 9, 2.4$, 1H), 6.84 (d, $J = 2.4$, 1H) y 6.55 (s, 1H). Las señales en 8.45 y 6.55 corresponden a los dos protones aromáticos del sistema bencénico 1,2,4,5-tetrasustituido del anillo A, mientras que las señales en 8.19, 7.0 y 6.84 forman el sistema bencénico 1,2,4-trisustituido del anillo D, es decir, la estructura de este compuesto también es resultado del acoplamiento de los fragmentos **100** y **103**. Esto se ve confirmado por los tres grupos metoxilo presentes que provienen de los fragmentos mencionados en 3.95, 3.91 y 3.87.

Finalmente en 5.0 se observa una señal simple que integra para dos protones. Este último dato nos indica la presencia de un metileno, probablemente vecino a un oxígeno y por otro lado a un átomo de carbono sin protones (por la falta de multiplicidad), mismo que es confirmado por la señal de RMN-¹³C en 64.8.

Dada la característica tetracíclica del esqueleto rotenoide se propuso la estructura **71** a este compuesto que corresponde a la deshidromunduserona. Esto se pudo confirmar por comparación de los datos anteriores con los informados en la literatura y también por comparación directa con una muestra autentica preparada inequívocamente según se indica en la tercera parte de esta tesis (pág. 94).³⁴



Autores	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C	Punto de Fusión (°C)
Matsui et al	(CDCl ₃) δ: 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.01 (q, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)	No se reporta	(CH ₂ Cl ₂ -MeOH): 210- 211 ³⁴
Este trabajo	(300 MHz, acetona- d ₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.0 (dd, <i>J</i> = 9, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)	(75 MHz, acetona-d ₆) δ: 174.2, 163.9, 156.6, 156.5, 149, 146.2, 144.1, 127.6, 118.6, 114.5, 111.9, 110.5, 110, 100.4, 100.2, 64.8, 56.3, 55.9, 55.8	(CH ₂ Cl ₂ -MeOH): 209- 210

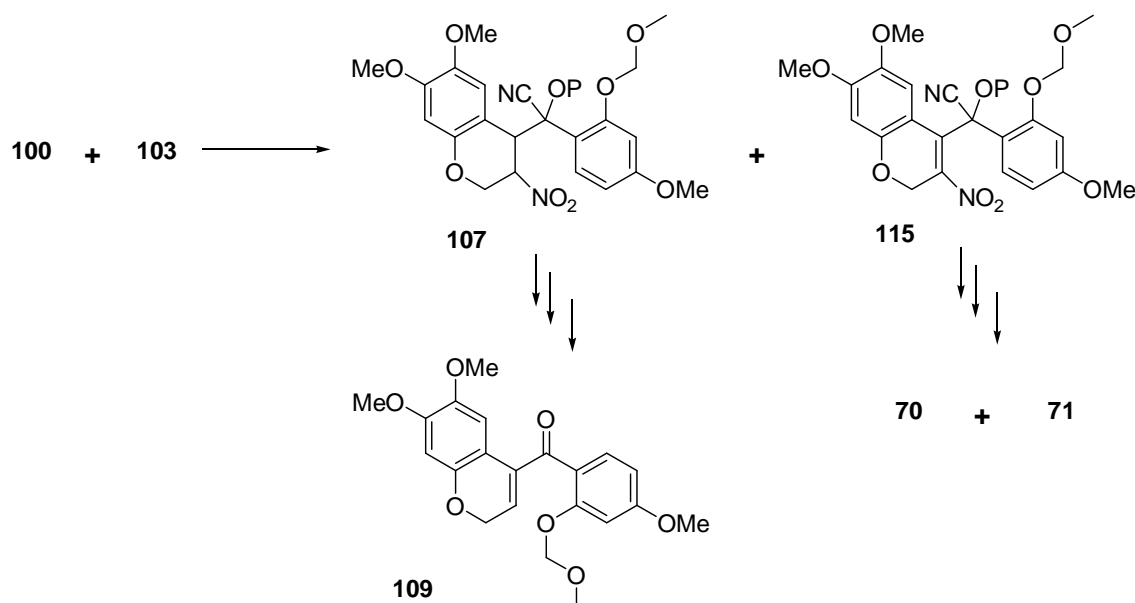
Los datos de RMN-¹³C y de EM (baja y alta resolución) para **71** que no se han descrito en la literatura, confirman la estructura propuesta.

El experimento de adición “normal” se realizó en tres ocasiones con resultados parecidos por lo que se puede concluir que el método a elegir es el de la adición inversa (menor distribución de productos en rendimientos globales superiores). De acuerdo a lo ya mencionado en paginas anteriores, la obtención de **71** representa una síntesis total formal de la munduserona **69** aunque claramente ineficiente, ya que es el compuesto obtenido en menor rendimiento y todavía requiere de cuando menos dos pasos adicionales para acceder a la munduserona **69**. Por otro lado también se debe de resaltar el hecho que en resumen los tres compuestos obtenidos son convertibles en la munduserona **69** a través de dos síntesis totales y una total formal. Finalmente dado lo inesperado de los compuestos obtenidos hay que mencionar que no fue posible investigar la conversión de la deshidroespiro-nitroenona hipotética **112** en la deshidromunduserona **71**, por lo que habrá que esperar el momento adecuado en el futuro para realizarlo.

DISCUSIÓN MECANÍSTICA

Aparte de la rica e inesperada química encontrada durante la condensación de **100** y **103** que nos permitió sintetizar rápidamente la munduserona (dos síntesis totales de dos pasos cada una y una síntesis total formal de cuatro pasos) y la *cis*-12*a*-hidroximunduserona (primera síntesis de un paso), la explicación mecanística de los procesos involucrados aunque sea especulativa, es no menos interesante. Puesto que los objetivos de la presente tesis son sintéticos y no mecanísticos, no se han realizado estudios específicos con este fin, aunque algunas observaciones laterales que se hicieron durante el desarrollo de las síntesis, permiten proponer algunas propuestas mecanísticas independientemente que su demostración rigurosa requerirá quizás de muchos experimentos apropiados.

En primer lugar es necesario mencionar que los estados de oxidación de la enona protegida **109** y los productos **70** y **71** corresponden con los de los aductos hipotéticos **107** (aducto “normal”) y **115** (“deshidro” aducto) respectivamente, resulta razonable proponerlos como los candidatos ideales de partida para la propuesta mecanística.



Esquema 63. Propuesta mecanística para la formación de los aductos “normal” y “deshidro”

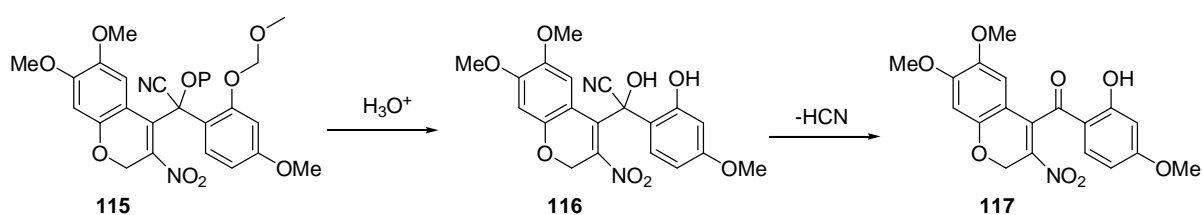
Estos aductos no se han tratado de aislar, pero dados los antecedentes de nuestros estudios en este campo, se deben haber formado inicialmente.

Es importante hacer notar que dados los rendimientos obtenidos de **109**, **70** y **71** en los diferentes experimentos realizados, se puede deducir que el “deshidro” aducto **115** se formó en preferencia al aducto “normal” **107** en una relación que varía de $\approx 3:2$ (adición inversa) a $3:1$ (adición normal). Cualitativamente esta preferencia está de acuerdo con lo esperado para el sustrato nitrocromeno **103** cuyos grupos electrodonadores *orto* y *para* al fragmento nitro olefínico deben favorecer la migración de hidruro requerida según se discutió en las páginas 23 y 58.

Por lo que se refiere al aducto “normal” su conversión en **109** es muy simple y no requiere de explicaciones especiales por lo que nos enfocaremos exclusivamente a la conversión menos obvia de **115** \rightarrow **70** + **71**.

Una observación inicial importante que se hizo durante estas transformaciones, es que los productos **70** y **71** que provienen de **115**, aparecen en el medio de reacción desde la etapa de la desprotección ácida y no después del tratamiento básico. Esto se logró determinar por cpf cualitativa durante el seguimiento de la transformación ácida y, aunque en el experimento inicial de adición “inversa” pasó inadvertido pues no se disponía de muestras de referencia, a partir del segundo experimento y hasta el último se ha podido confirmar esta observación. Nótese que a pesar de este hecho, no es posible suprimir el tratamiento básico pues este es necesario para la formación de la enona **109** a partir de la nitrocianohidrina **107** (aducto “normal”).

De acuerdo con la observación anterior, nuestra hipótesis inicial fue que las condiciones ácidas utilizadas en la desprotección de la cianohidrina *O*-sililada **115** habían sido suficientemente vigorosas como para remover simultáneamente el grupo –MOM y que la cianohidrina fenólica **116** resultante se convertiría espontáneamente en la nitro-enona aromática correspondiente **117** (Esquema 64). Aunque nuestra experiencia para remover grupos –MOM indicaba que se necesitan condiciones mas vigorosas que las usadas por nosotros, en este momento no le dimos ninguna importancia a este hecho.

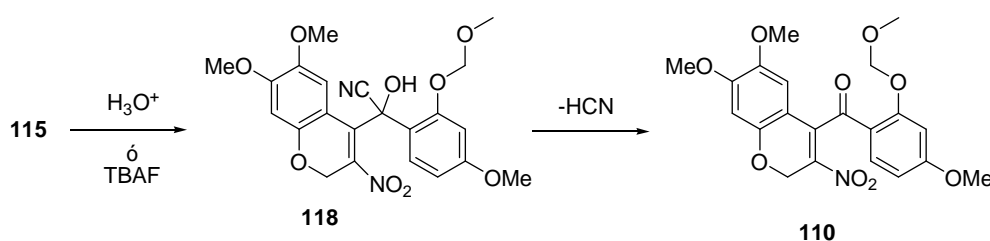


Esquema 64. Propuesta mecanística de la formación de la nitro enona 117

Por otro lado aunque es usual que se necesiten condiciones básicas para convertir una cianohidrina en el compuesto carbonílico correspondiente, la naturaleza electrónica de este último también es importante para la estabilidad de su cianohidrina. Esto se debe a que la formación de una cianohidrina a partir de un compuesto carbonílico es un proceso en equilibrio y, así como es muy difícil formar la cianohidrina de una cetona doblemente insaturada (como en el caso de **117**), igualmente la reacción inversa (pérdida de HCN) debe ser un proceso extremadamente rápido. Por lo tanto la propuesta de la deshidrocianación de **116** en condiciones ácidas o neutras no es del todo inusual.

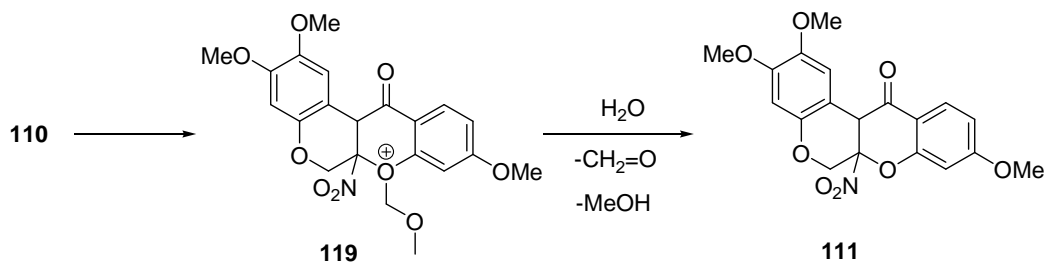
Antes de continuar con las etapas siguientes de nuestra propuesta mecanística, en este punto nos pareció que se podría intentar atrapar al fenol protegido de **118** si la desprotección de la cianohidrina *O*-sililada **115** se realizaba con el ión fluoruro. Estas

condiciones neutras evitarían la hidrólisis del grupo –MOM bloqueándose las etapas de ciclización subsecuentes. La reacción de desprotección se hizo entonces con fluoruro de tetra-n-butil amonio (TBAF) en THF, pero para nuestra sorpresa se siguieron obteniendo los mismos productos de ciclización avanzada, después del tratamiento básico. Este experimento se realizó por duplicado con un frasco recién abierto de TBAF comercial con idéntico resultado. Por lo tanto tuvimos que regresar a la etapa de desprotección para incluir esta nueva observación y nuestra propuesta se muestra en el Esquema 65:



Esquema 65. Preservación del grupo-MOM utilizando TBAF sobre 115

A continuación el oxígeno fenólico protegido **110** se ciclaría por un proceso 6-*endo*-trig para dar el anillo de cromanona **119** que perdería el grupo –MOM, ya sea en condiciones ácidas o neutras para dar **111** según el Esquema 66.



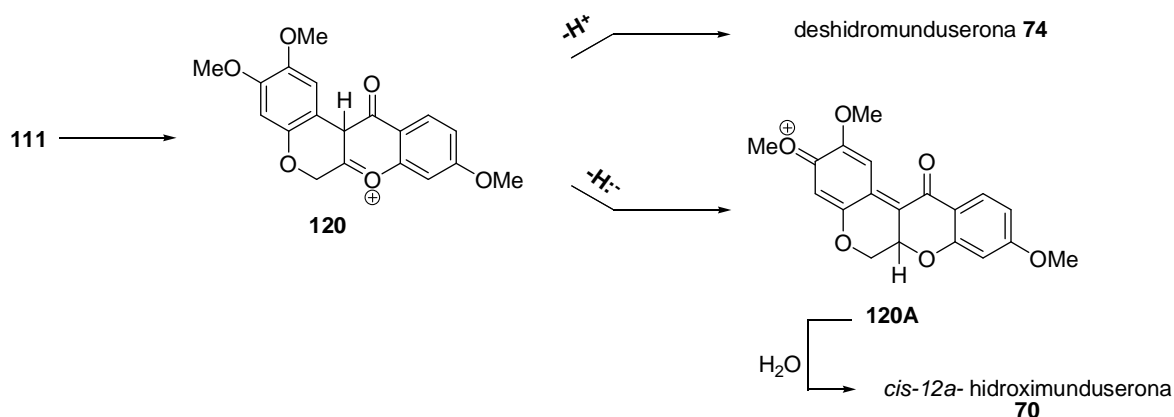
Esquema 66. Formación de 111 por un proceso 6-*endo*-trig

En el caso de las condiciones neutras con TBAF en THF el agua sería suministrada por el contenido de humedad en el reactivo comercial ($\approx 5\%$).

La formación de la nitro-cromanona **111** tiene sin embargo el problema del antecedente que la ciclización ácida del análogo **43** produce una nitro-cumaranona y no una nitro-

cromona (pág. 17). Para justificar la diferencia en las ciclizaciones de **110** y **43**, se propone que, hay una disminución en la electrofilicidad del extremo nitro olefínico α al carbonilo debido a la suma de los efectos electrodonadores de los grupos oxigenados en *orto* y *para*. En efecto la $\delta (+)$ de la posición β al grupo $-\text{NO}_2$ (α al carbonilo) es neutralizada por dichos grupos electrodonadores lo que hace mas favorable la formación del anillo de seis miembros. Nótese que tanto en **110** como en su análogo **43** no debe haber un cambio de reactividad apreciable en el carbonilo pues ambos siguen teniendo el mismo tipo de sustitución (sustituyentes electrodonadores en *orto* y *para*).

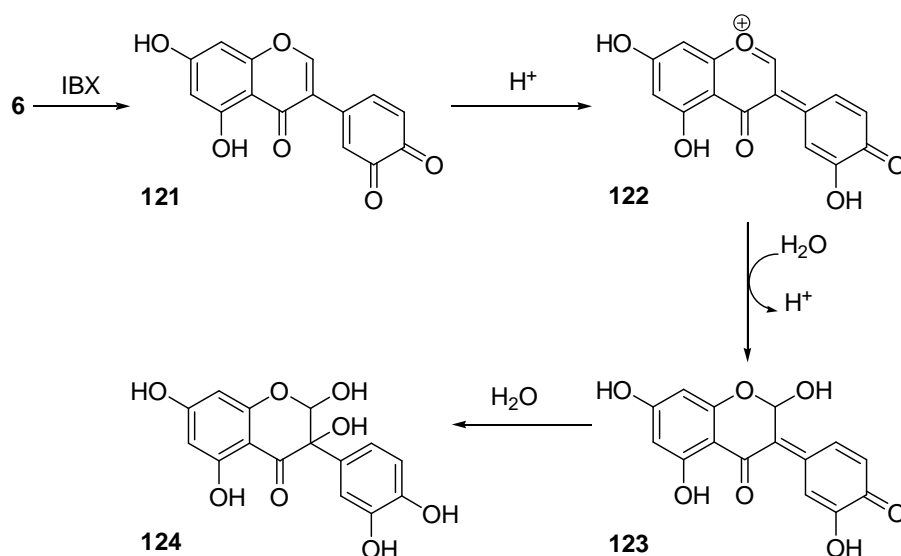
Una vez formada la nitro-cromanona **111** el oxígeno heterocíclico expulsa al grupo $-\text{NO}_2$ formando el catión oxonio **120** que por un lado perdería un protón para dar la deshidromunduserona (condiciones de adición normales) o bien daría el catión oxonio isomérico deslocalizado por una migración de 1,2 de hidruro promovida, una vez mas, por la suma de los efectos electrodonadores de los sustituyentes en *orto* y *para*. Finalmente, la adición de agua a este nuevo catión daría entonces la *cis*-12a-hidroximunduserona **70**, obtenida en los dos tipos de orden de adición (Esquema 67).



Esquema 67. Catión oxonio clave para la formación de los productos obtenidos

La formación de la deshidromunduserona en condiciones de adición normales es aun inexplicable, ya que en nuestra opinión el orden de adición de los reactantes parece ser independiente de la naturaleza de los productos obtenidos. De cualquier forma con la excepción anterior, todas las observaciones conocidas parecen encajar con la propuesta mecanística que aquí se presenta.

Finalmente, resulta interesante mencionar que recientemente se han sugerido reacciones de hidratación de estructuras *p*-quinoides (como **122**) para explicar la estabilización, hasta 48 horas, de isoflavonas quinónicas en medios biológicos según el Esquema 68.⁵⁵



Esquema 68. Hidratación y estabilización de quinonas en isoflavonas

La catecol quinona de la genisteína **121** provee un sistema que facilita su protonación, y su ácido conjugado está estabilizado como el ión oxonio **122** que posee un alto grado de conjugación. Este ión sufre hidrataciones subsecuentes hasta el producto dihidratado **124**. Esta reacción y su correspondiente estabilización (sobrevive la especie **124**) puede aplicarse a materiales que contengan fragmentos quinónicos.

Creemos que de alguna forma estos estudios apoyan la propuesta de esta tesis.

(46) Zhang, Q.; Tu, T.; d'Avignon, D. A.; Gross, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1067-1076.

CAPITULO III

APLICACIÓN DEL PROCESO WACKER:

SÍNTESIS DE ISOFLAVONAS

Y DESHIDROROTENOIDES

ANTECEDENTES

En todos los procesos donde interviene el paladio (II) con olefinas, una vez que ésta es activada y reacciona, se forma Pd (0) como resultado de una de la eliminación reductiva. Si un proceso es catalítico, entonces es necesario algún procedimiento para oxidar el Pd (0) hacia Pd (II) en presencia de los reactivos y productos. Se han desarrollado muchos sistemas con este propósito, desde el clásico O₂/ CuCl₂ hasta los recientes de benzoquinona. La elección del agente reoxidante es usualmente dictado por la estabilidad de los reactivos y productos hacia la oxidación. Una característica de los complejos olefina-Pd (II) es que tienen un buen comportamiento electrofílico en la reacciones donde el nucleófilo (Nu-) contiene oxígeno: como el agua (H₂O), los alcoholes (ROH) y los carboxilatos (RCO₂H).⁴⁷

PROCESO WACKER

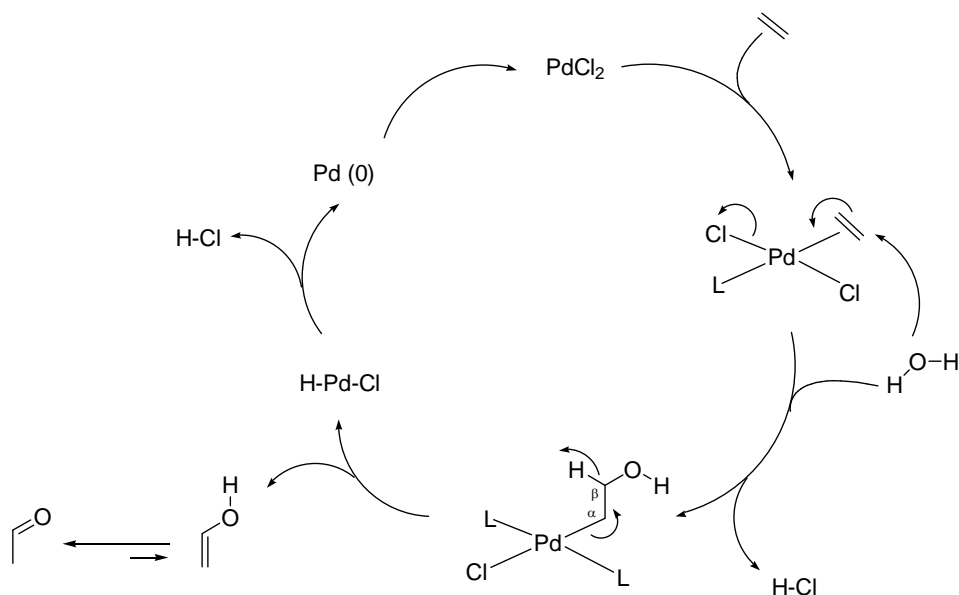
Es un proceso industrial importante y de los primeros que se desarrollaron donde el Pd (II) cataliza la “oxidación” del etileno al acetaldehído del cual se obtienen 4x10⁶ toneladas al año. La reacción consume PdCl₂ y como es de esperar deposita Pd(0). Debido a que el PdCl₂ es muy caro para utilizarlo en cantidades estequiométricas, la clave de este proceso es la catálisis ya que permite al Pd ser reciclado casi indefinidamente.⁴⁸ J. Smidt de la compañía Wacker Chemie descubrió a finales de los 50`s que es posible interceptar el Pd(0) antes de que se precipite usando CuCl₂, el cual reoxida el Pd (0) a Pd (II) y él se reduce a CuCl. Como este es sensible al aire, entonces se reoxida a CuCl₂.⁴⁹

(47) *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Hegedus, L.S. University Science Books. 1994. Págs.: 203-206.

(48) *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Crabtree, R.H. Third edition. John Wiley and sons. 2001. Págs.: 207-211.

(49) a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Ruttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182. b) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, J. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93-102.

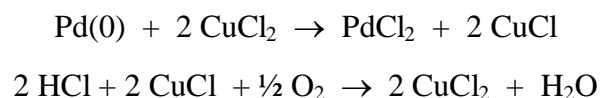
El conjunto de reacciones resultante son una solución elegante y simple al problema ejemplificado con la oxidación del etileno (Esquema 69)



Esquema 69. Proceso Wacker: obtención del acetaldehído a partir del etileno

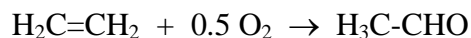
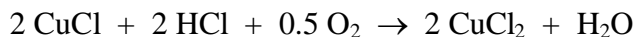
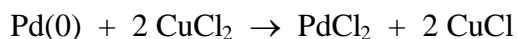
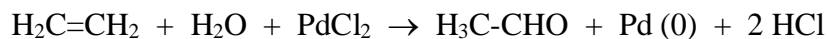
En un primer paso ocurre la formación del complejo coordinado Pd-olefina, que sufre la adición oxidativa *anti* de una molécula de agua. La estereoquímica de la adición de agua fue demostrada por Bäckvall usando etileno deuterado en sus experimentos.⁵⁰ La posterior β eliminación de hidruro produce el *enol* que rápidamente se equilibra a su forma carbonílica dando el acetaldehído. La eliminación reductiva de HCl en el clorohidruro de paladio produce Pd (0) que se reoxida y se reinicia el ciclo.

El paso final de regeneración a Pd (II) es el siguiente:



El proceso global se lleva a cabo en HCl acuoso, Pd (II) catalítico, CuCl_2 y presión de oxígeno y se resume en las siguientes reacciones.

(50) Bäckvall, J.E.; Åkerman, B.; Ljunggren, S.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411-2416.



La aplicación de este proceso industrial en síntesis orgánica, se debe a Tsuji que utilizó alquenos terminales como sustratos para obtener metil cetonas.⁵¹ Algo importante de mencionar en estas reacciones es que la sal de Pd se usa en una relación molar 1:1 y el medio de reacción se mantiene acuoso.

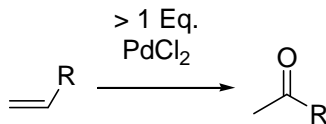
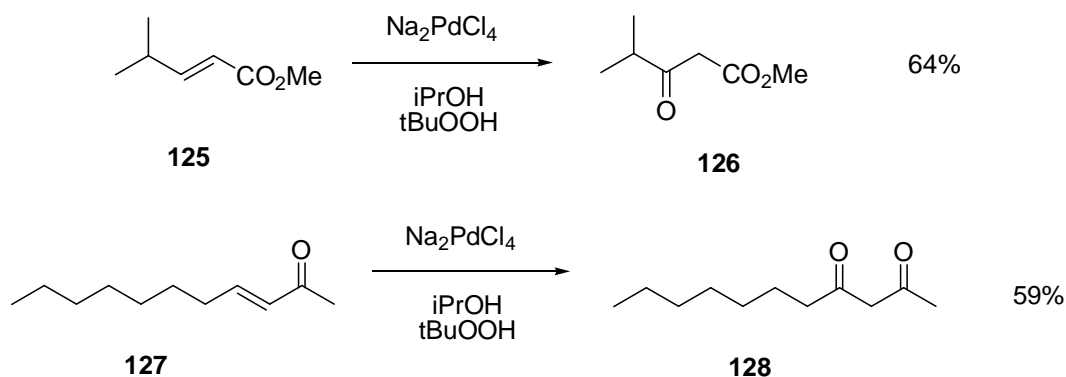


Figura 12. Obtención de metil cetonas por Tsuji

La reacción es específica para olefinas monosustituidas y 1,2-disustituidas ya que se coordinan más fuertemente con el metal que las tri y tetrasustituidas. Para el caso de las olefinas monosustituidas, como es de esperar el ataque ocurre siempre en el carbono secundario (Markovnikov) y los aldehídos que serían los resultantes del ataque *anti*-Markovnikov a la posición terminal no se observan.

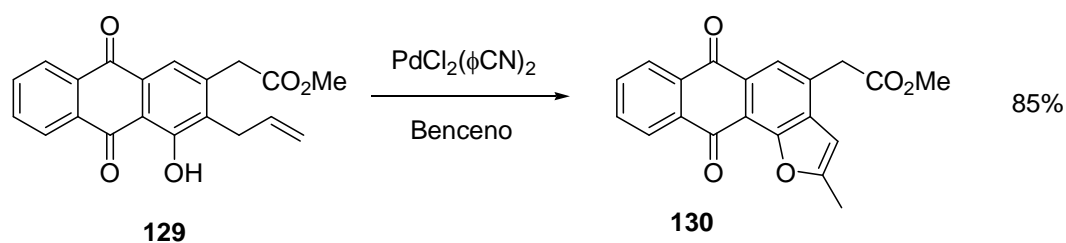
Las cetonas y ésteres α,β insaturados (*i.e.* **125** y **127**), son fácilmente convertidos al compuesto β carbonílico correspondiente (**126** y **128**) en condiciones especiales aunque las cantidades de sal de paladio empleadas son nuevamente equimolares como se ejemplifica en el Esquema 70:^{51b}

(51) a) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-384. b) Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1980**, 257-260.



Esquema 70. Preparación de compuestos 1,3 dicarbonílicos utilizando el proceso Wacker

En presencia de Pd (II), los alcoholes y fenoles pueden adicionarse fácilmente a las olefinas de manera intramolecular y así obtener heterociclos oxigenados. Por ejemplo, Pearlman usó este tipo de reacción para obtener el benzofurano **130**.⁵² Este proceso a pesar de ser multietapas, se realiza en una sola operación donde el fenol ataca a la metil cetona proveniente de la oxidación de Wacker en la porción alílica de **129** y la posterior deshidratación conduce al producto final en buen rendimiento (Esquema 71). Ésta fue una reacción clave en la síntesis total de la aklavinona:



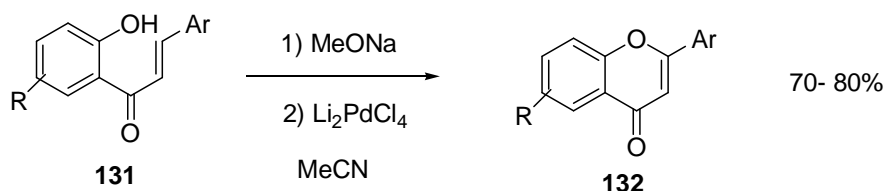
Esquema 71. Formación del intermediario clave 130

Por otra parte, en una reacción muy relacionada a la que nosotros realizamos en esta sección, Kasahara utilizó una aproximación para la síntesis de flavonas (Esquema 72).⁵³ El proceso puede ocurrir a través de un intermediario 1,3 dicarbonílico o bien a través de la

(52) Pearlman, B. A.; McNamara, J. M.; Hasan, I.; Hatakeyama, S.; Sekizaki, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4248- 4251.

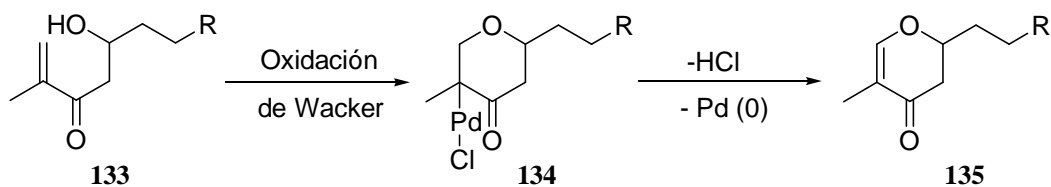
(53) Kasahara, A.; Izumi, T.; Ooshima, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2526- 2528.

propuesta totalmente diferente de Cook que involucra un proceso en tandem y que discutiremos mas adelante.⁵⁴



Esquema 72. Síntesis de flavonas por Kasahara

Finalmente, Gouverneur y colaboradores realizan una aproximación hacia la síntesis de dihidro-4-piranos mediante el proceso Wacker.⁵⁵ Si bien sus rendimientos son variados (52-86%) y en general la reacción procede, sin embargo esta metodología no tolera la presencia de un sustituyente sobre el carbono adyacente (posición α) al grupo carbonilo y su propuesta mecanística es similar a la descrita por Cook.



Esquema 73. Síntesis de Gouverneur

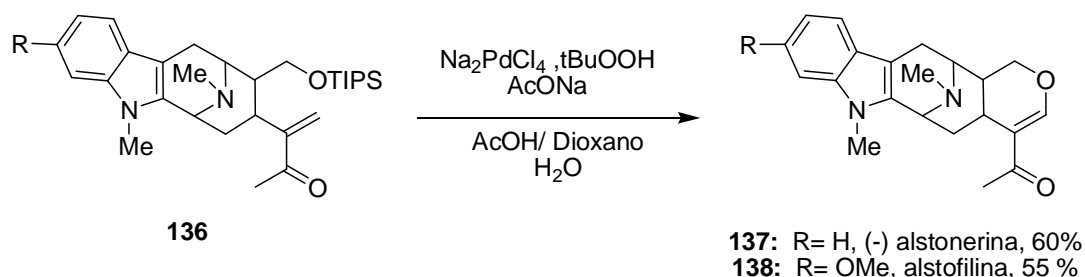
(54) a) Liao, X.; Zhou, H.; Wearing, X.Z.; Ma, J.: Cook, J.M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3501-3504. b) Liao, X.; Zhou, H.; Yu, J.; Cook, J.M. *J.Org. Chem.* **2006**, 71, 8884-8890.

(55) Reiter, M.; Ropp, S.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 91-94.

MODIFICACIÓN DE COOK A LA OXIDACIÓN DE WACKER

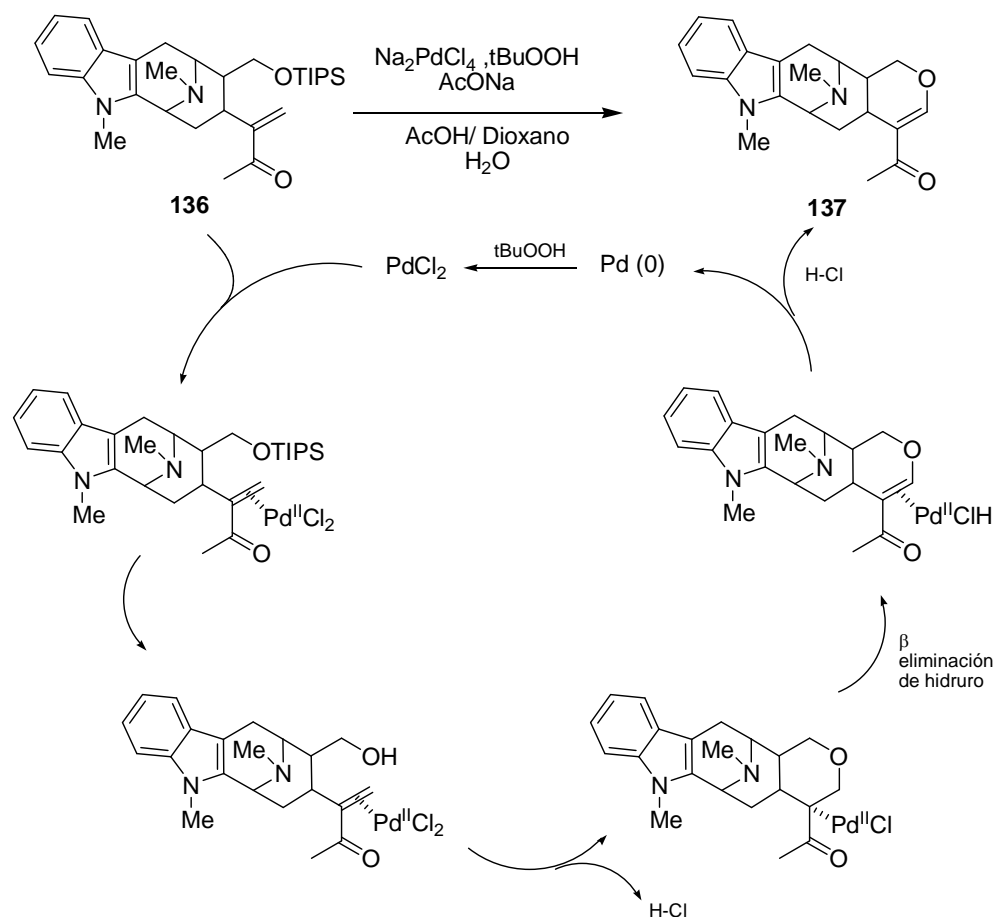
Recientemente Cook y colaboradores en un extenso estudio en la síntesis de alcaloides mono y bisindólicos aislados de la especie *Alstonia*, aplicaron la metodología desarrollada previamente por Tsuji para la conversión **136**→**137**. Sin embargo los rendimientos fueron muy pobres por lo que fue necesario hacer variaciones experimentales para incrementarlos y hacer práctica esta conversión que era clave para la síntesis total de la (-) alstonerina **137** y alstofilina **138**. Las condiciones que resultaron óptimas para sus propósitos utilizan el Na_2PdCl_4 como inductor de la ciclización, el tBuOOH como oxidante y condiciones ácidas suaves (AcOH) amortiguadas con AcONa.

Los rendimientos obtenidos si bien no fueron espectaculares ($\approx 65\%$) son razonablemente buenos si tomamos en cuenta la complejidad y relativa sensibilidad de los sustratos (Esquema 74):



Esquema 74. Síntesis de alcaloides mono y bisindólicos por Cook

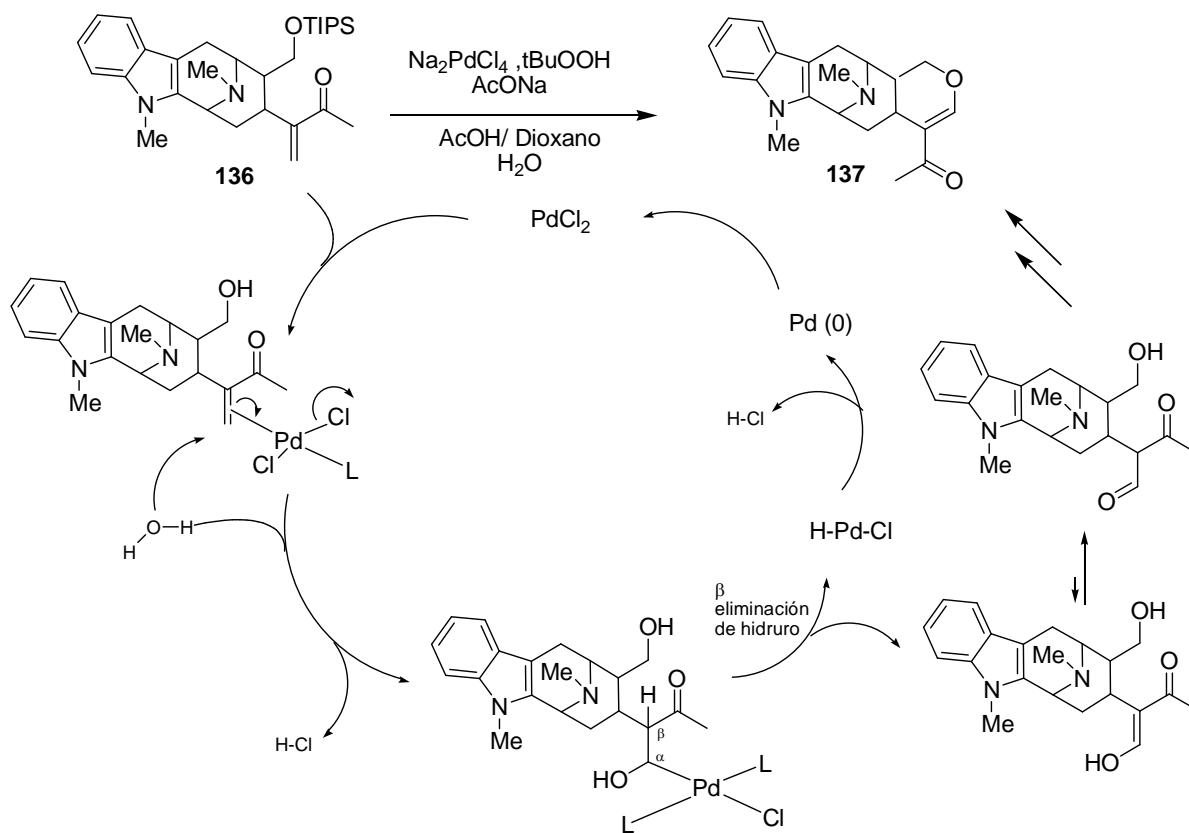
Nótese que esta conversión en tandem involucra la desprotección- ciclización- oxidación de **136** para dar **137** o **138** en un solo paso. Cook propone un mecanismo diferente al de Tsuji, pues según él la formación del compuesto 1,3 dicarbonílico es poco probable en estas condiciones (Esquema 75):



Esquema 75. Propuesta mecanística de Cook para sus productos de oxidación

El primer paso es la coordinación de la olefina con el complejo de Pd (II), seguido de la desprotección del éter de silicio para desnudar al alcohol y así promover el ataque de este nucleófilo para obtener el anillo de tetrahidropirano. La posterior β eliminación de hidruro conduce a los productos naturales **137** o **138**.

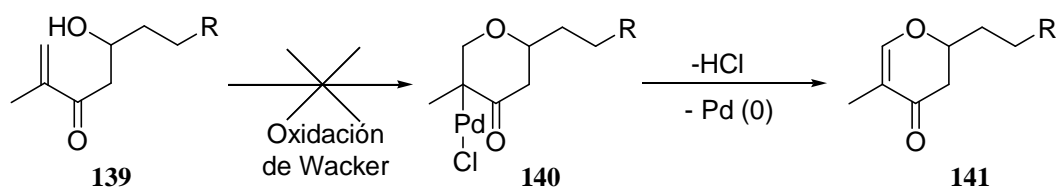
Sin embargo, el mecanismo de Smidt y Tsuji también puede ajustarse a esta transformación y se obtendrían los mismos productos. El compuesto 1,3 dicarbonílico (producto Wacker) se formaría primero y procede inmediatamente a la construcción del anillo de dihidropirano, el cual es producto del ataque nucleofílico del alcohol primario al aldehído terminal y su posterior deshidratación (Esquema 76):



Esquema 76. Propuesta mecánica de Smidt y Tsuji para los productos Cook de oxidación

La tercera parte de nuestro proyecto consistió en la aplicación del proceso Wacker dirigida hacia la síntesis de isoflavonoides. Como se mencionó en la introducción de esta tercera parte, Kasahara y colaboradores utilizaron un proceso mediado por Pd (II) para obtener flavonas en buen rendimiento a partir de las sales de sodio de *O*-hidroxichalconas (Esquema 72, pág. 83).⁵³ La aplicación obvia de esta reacción al caso de las isoflavonas no se menciona por estos autores a pesar de la estrecha relación química y biogénica de estos dos sistemas heterocíclicos.

Por otro lado también en esta introducción (Esquema 73, pág. 83) se hace referencia a un método de síntesis de dihidro-4-piranas utilizando las condiciones clásicas de la oxidación de Wacker sobre cetoles insaturados. El método resultó razonablemente general, pero se encontró que el sustrato **139** fue el único que se recuperó inalterado (Esquema 77).



Esquema 77. Falla del proceso Wacker sobre cetoles insaturados

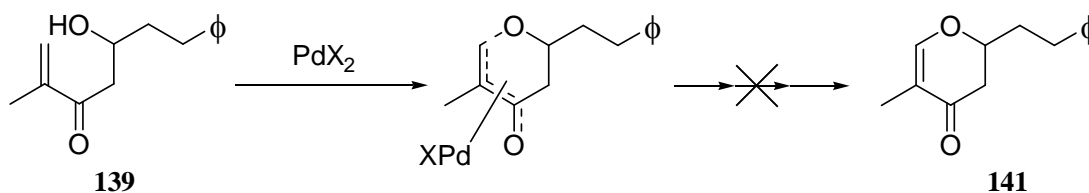
Los autores mencionan que posiblemente el intermediario σ del Pd (II) que resultaría del proceso de ciclización se encuentra muy impedido (el Pd voluminoso sobre un carbono cuaternario) lo que evitaría su formación.

De acuerdo con estos antecedentes nos pareció difícil de explicar el éxito de los sustratos de Cook en una reacción de ciclización oxidante análoga a la de Wacker que por definición requiere pasar por el intermediario σ de Pd (II) estéricamente impedido. Una hipótesis que se nos ocurrió, es que quizás existen factores adicionales además del estérico y que

casualmente con los sustratos de Cook hubieran sido más determinantes para el desarrollo satisfactorio de la ciclización oxidante.

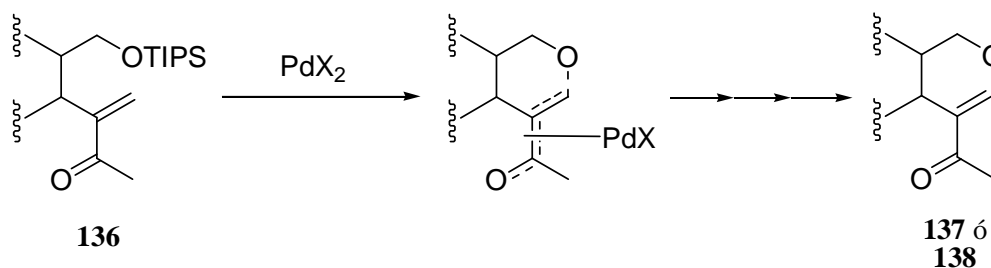
En particular se nos ocurrió que si bien en función de la doble ligadura aislada, las ciclizaciones de **139** (hipotética) y **136** (real) son del tipo 6-*endo*-trig; si tomamos en cuenta al sistema enónico completo, la ciclización de **139** continua siendo 6-*endo*-trig (Esquema 78), y para **136** ahora es 6-*exo*-trig (Esquema 79). Aparentemente, esto no es importante ya que ambos tipos de ciclización son permitidos por las reglas de Baldwin, pero en realidad no debe ser así pues en el caso *exo* se logra una mejor alineación nucleófilo-electrófilo que en el caso *endo*.²⁷ Además, es evidente que en el caso *endo* deben existir más tensiones anulares en el estado de transición por ocurrir todos los cambios de hibridación de los átomos involucrados dentro de un anillo de seis miembros, lo que no ocurre en el caso *exo*.

a) Ciclización 6-*endo*-trig (Gouverneur)



Esquema 78. Ciclización fallida *endo*

b) Ciclización 6-*exo*-trig (Cook)



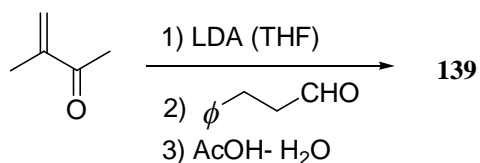
Esquema 79. Ciclización exitosa *exo*

Por lo tanto nuestra explicación es que en el ejemplo de Gouverneur se suman los dos efectos negativos para que la reacción de ciclización no ocurra (estérico y tensión anular), mientras que para los casos exitosos de Cook ambos efectos se neutralizan.

En la comparación anterior no hemos querido incluir los ejemplos de Kasahara (ciclizaciones 6-*endo*-trig) pues no existe el problema estérico para el complejo σ de Pd.⁵³ Además, en ese caso se dan las condiciones electrónicas ideales para que ocurra fácilmente la ciclización, ya que una vez que se inserta el Pd (II) en la doble ligadura, el catión bencílico que se desarrolla en β al grupo carbonilo debe ser atacado rápidamente por el fenolato sódico en *orto*.

Como las condiciones de reacción utilizadas por Gouverneur y Cook son diferentes, para demostrar si nuestra hipótesis era ó no correcta se hacía necesario probar las condiciones de Cook sobre el ejemplo negativo de Gouverneur. Si no había ciclización oxidante nuestra hipótesis podría ser correcta, mientras que si ocurría la ciclización oxidante habría que descartarla y buscar otra explicación, por ejemplo, que las condiciones de Cook generan especies de Pd (II) con baja demanda estérica que permiten formar el complejo σ de Pd (II).

Aunque la preparación del sustrato **139** es muy simple (condensación aldólica entre el enolato de la 3-metil-3-buten-2-ona y el dihidrocinamaldehído), no disponíamos de ninguno de los reactantes (Esquema 80), por lo que dirigimos nuestra atención hacia las α -metilen desoxibenzoínas **42**, **44** y **45** que se habían preparado en la primera parte de esta tesis.

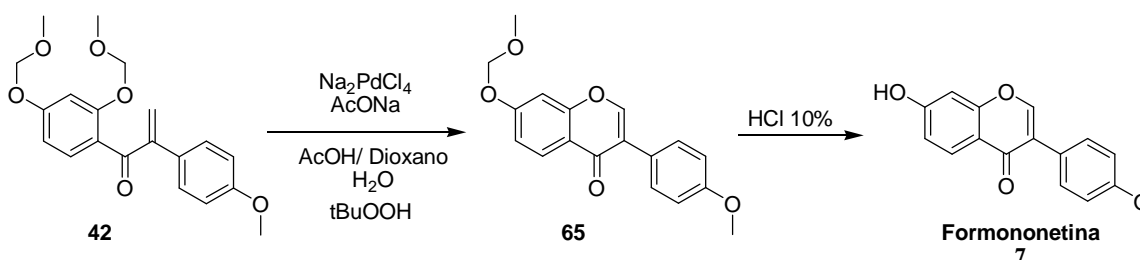


Esquema 80. Preparación del cetol 139

De hecho no fue necesario pensar mucho para llegar a la conclusión que resultaba más ventajoso usar nuestros sustratos **42**, **44** y **45** en lugar de **139** de Gouverneur, para probar las condiciones de Cook; pues además de su disponibilidad, cualquiera que fuera el resultado que se obtuviera de estos experimentos nos beneficiaría. Si la reacción no ocurría tendríamos razón en nuestra hipótesis, y si ocurría habríamos encontrado una nueva síntesis de isoflavonas.

Síntesis Total de la formononetina **7**

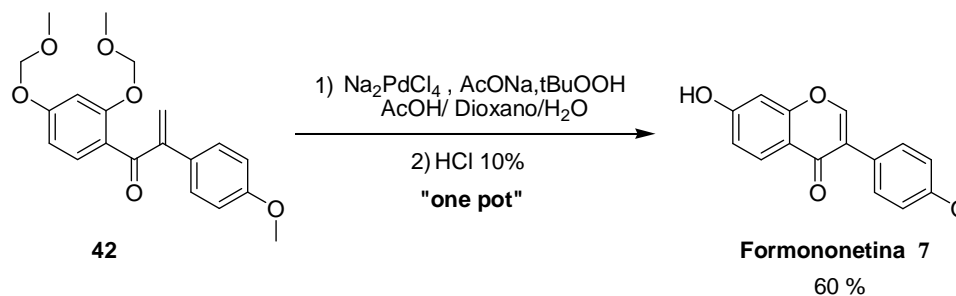
En primer lugar se aplicó la metodología de Wacker-Cook a la enona **42**, ya que posee características similares a los sustratos empleados por el grupo de Cook: una enona α -mono sustituida y una función oxigenada protegida, alejada del carbono α de la doble ligadura por una cadena de tres átomos de carbono. El grupo protector en ambos casos es fácilmente removible en las condiciones acuosas y ligeramente ácidas del medio de reacción (Esquema 81).



Esquema 81. Aplicación de la metodología Wacker–Cook a enonas α -mono sustituidas

Afortunadamente, **42** se comportó de manera por demás satisfactoria en el proceso Wacker-Cook, produciendo la isoflavona **65** en un 62% de rendimiento idéntico espectroscópicamente con el producto obtenido previamente por nosotros según se indicó en la primera parte de esta tesis (pág. 39). A continuación, la remoción del grupo metoximetilo se llevó a cabo en rendimiento cuantitativo usando una solución de HCl al 10% para dar la formononetina **7**.

Debido a que el proceso de Wacker-Cook se lleva a cabo en un medio acuoso, las condiciones de ciclización-oxidación y la desprotección son lo suficientemente compatibles para hacer que todo el proceso ocurra en un solo matraz de reacción (Esquema 82).



Esquema 82. Proceso Wacker-Cook en un mismo matraz

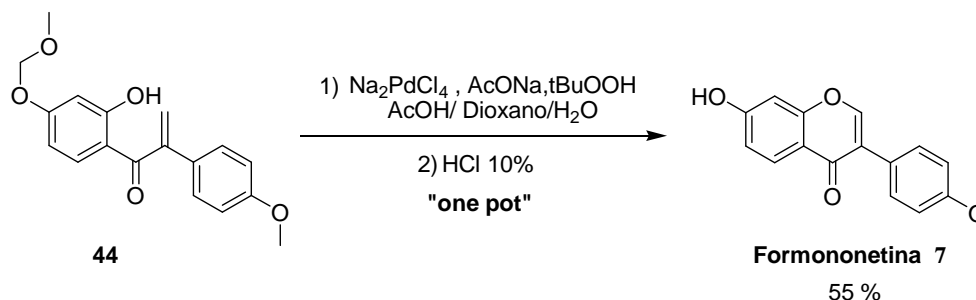
Por lo tanto, una vez que se consumió toda la materia prima con la concurrente formación de **65** (según mostró el análisis por cpf), a la mezcla de reacción se le agrega HCl 10% (acuoso), para lograr la desprotección. El proceso se realizó sin contratiempo obteniéndose la formononetina **7** en un rendimiento igualmente aceptable de 60%.

La síntesis de la formononetina **7**, basada en la ciclización-oxidación de Wacker-Cook resulta superior a la informada en la primera parte de esta tesis, ya que si bien los rendimientos son similares (60% vs. 54%) aquella requirió cuatro pasos (desprotección en *orto*, ciclización, oxidación y desprotección en *para*) mientras que ésta se realiza en un proceso consecutivo en el mismo matraz.

Generalización

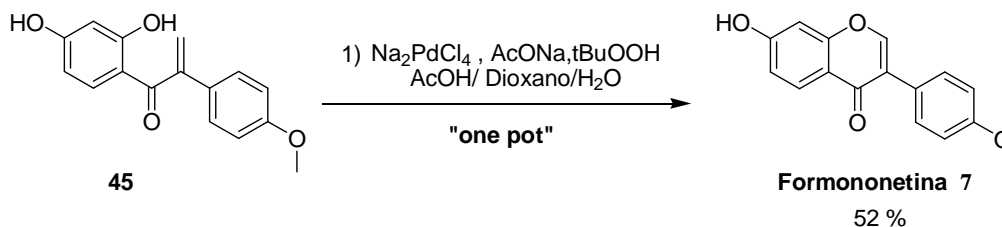
El siguiente sustrato que se sometió a las condiciones de Wacker-Cook fue la enona **44**. Este sustrato nos parecía interesante de probar pues al no estar protegido el -OH fenólico en *orto*, la ciclización-oxidación podría ocurrir más rápido que para el caso de **42** y quizás esto se pudiera manifestar también en un incremento en el rendimiento. Por otro lado, nos

preocupaba si el -OH fenólico no sería oxidado antes de participar en la reacción de ciclización-oxidación, evitándose la formación de la isoflavona. Se sometió entonces la enona monoprottegida **44** (Esquema 83) a las condiciones de reacción consecutivas en el mismo matraz ("one pot") lográndose un comportamiento y rendimiento (55%) similares a los observados para la enona diprottegida **42**.



Esquema 83. Generalización del método de Wacker-Cook para isoflavonas

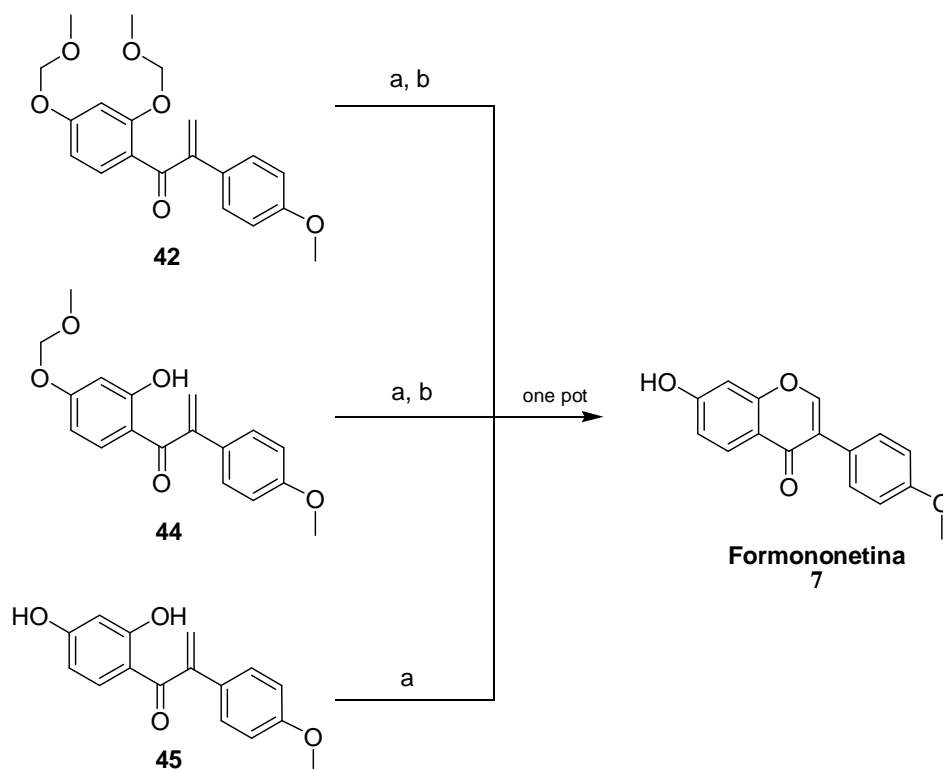
Finalmente, en esta serie decidimos usar también como sustrato a la enona **45** ya que podríamos averiguar si grupos fenólicos libres, independientes a lo mínimo necesario para que la reacción de isoflavonación ocurriera, serían ó no estables en el medio de reacción oxidante. Este aspecto es muy importante para la eventual síntesis de hidroxisoflavonas que son muy comunes como productos naturales. Para las condiciones de reacción usadas sobre **45** la única variación que se hizo respecto a los experimentos anteriores, fue omitir la última adición de HCl al 10% ya que no hay grupo protector por remover. Una vez mas el comportamiento de la enona **45** fue idéntico, al de los casos anteriores obteniéndose la formononetina en 52% de rendimiento.



Esquema 84. Estabilidad de los grupos fenólicos a las condiciones de oxidación de Wacker-Cook

Es importante resaltar que los grupos fenólicos libres son bastante estables a las condiciones de Wacker- Cook y que no interfieran en la reacción de isoflavonación puesto que es común que lo hagan en las condiciones básicas de los métodos clásicos de síntesis de isoflavonas (ver Esquemas 24 y 25). Desde este punto de vista el método que aquí se encontró podría ser ventajoso para la síntesis de isoflavonas polihidroxiladas.

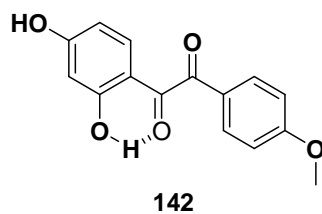
Los resultados anteriores se resumen en el Esquema 85.



Reactivos y condiciones: (a) Na_2PdCl_4 , AcONa, tBuOOH, AcOH/ Dioxano/ H_2O . (b) HCl 10%.

Esquema 85. Aplicación del método Wacker-Cook a las α metilen desoxibenzoínas 42, 44 y 45

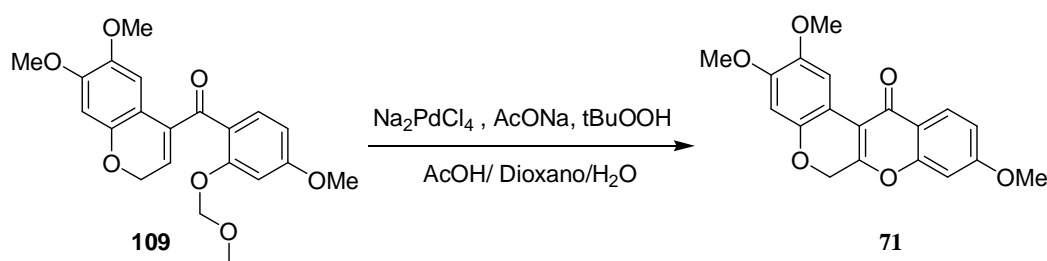
Para concluir esta sección es importante mencionar que en todos los experimentos anteriores se pudo aislar en bajo rendimiento ($\approx 5\%$) a un subproducto al que se le asignó la estructura **142**. Su espectro de RMN- ^1H muestra una señal simple en 11.8 que corresponde a un -OH quelatado, conservándose el patrón de sustitución de los anillos A y B.



Se puede proponer que su formación proviene de la degradación del anillo de pirano de la formononetina **7** ó del metileno del sustrato, pero no tenemos argumentos suficientes para profundizar en el tema.

Síntesis Total de la Deshidromunduserona **71**

La transformación final que se hizo en este apartado fue la obtención de un deshidro-rotenoide partiendo de la enona **109**. Al igual que **42**, el sustrato **109** posee las características presentes en los sustratos de Cook: un sistema carbonílico α, β insaturado, α sustituido y una función oxigenada protegida separada del extremo α de la enona por tres átomos de carbono. El grupo protector cumple con el requisito de ser relativamente lábil a las condiciones de reacción (Esquema 86).



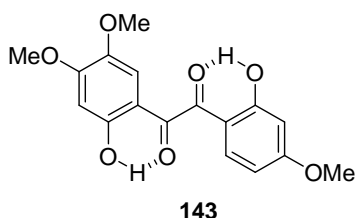
Esquema 86. Aplicación del proceso Wacker–Cook para obtener la deshidromunduserona **71**

Debido a que aparte del grupo protector que se pierde para formar el anillo de pirano no existe ninguna protección adicional por remover, la etapa de adición de HCl al 10% no es necesaria. Por lo demás se siguieron las condiciones usuales de Cook, el proceso en tandem volvió a ser reproducible. Del seguimiento por cpf se observa la desaparición de la materia prima **109**, de la etapa de purificación/separación subsecuente se obtiene una fracción polar

que presenta un R_f idéntico al de la deshidromunduserona **71**; sin embargo por RMN- ^1H se observa una mezcla de dos compuestos: la esperada deshidromunduserona **71** (por lo tanto una síntesis formal de la munduserona **69**) en una relación mayoritaria con otro compuesto. El aislamiento del compuesto desconocido en esta mezcla resultó no tan difícil, ya que al igual que en la mezcla de **70** y **71** (pág. 69) se utilizó la mezcla benceno: metanol (99:1) y tres eluciones, lo que nos permitió una óptima separación por cpf preparativa.

Sorpresivamente, a diferencia de los sustratos de Cook y de las α -metilen desoxibenzoínas **42**, **44** y **45**, la transformación de **109** fue mucho más rápida (dos horas) y el rendimiento ligeramente superior (65%). Si se usan tiempos prolongados después de las dos horas se empieza a formar un compuesto menos polar siendo la reacción completa a las catorce horas.

Este último producto (goma blanquecina) presenta en RMN- ^1H los sistemas de acoplamiento típicos de los anillos A y D y además dos señales simples en 11.88 y en 11.87 intercambiables con D_2O que se han asignado a dos $-\text{OH}$ fenólicos quelatados. Por otro lado en ^{13}C se encuentran dos señales de carbonilos en 194.4 y 193.7. La presencia de los grupos $-\text{OH}$ fenólicos se corroboró por la banda en 3397 en su espectro de IR. Con estos datos se asignó la estructura **143** a este compuesto y que viene siendo un análogo de **142** obtenido como subproducto en la síntesis de la formononetina **7** (pág. 94).



Como conclusión se puede decir que se encontró un nuevo método de síntesis de isoflavonas y que aunque sólo se usó para sintetizar la formononetina **7** y la deshidro-

munduserona **71** (y formalmente la munduserona **69**), todo hace suponer que posee un potencial muy amplio.

Por lo que respecta a las razones por las que las condiciones de Cook (pero no las de Wacker) son aplicables a enonas α -sustituidas, primero se tendrá que probar al sustrato “incomodo” de Gouverneur y de ahí proponer nuevas hipótesis, que quizás deriven en otros hallazgos como afortunadamente nos ocurrió a nosotros.

CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología de aplicación general para la síntesis de isoflavonoides:
 - Se sintetizó la isoflavona formononetina en 23.4% de rendimiento global después de siete pasos.
 - Se sintetizó la isoflavanona dihydroformononetina en 30% de rendimiento total después de seis pasos de reacción.
- Se aplicó la metodología anterior para la síntesis de rotenoides que son isoflavonoides mas complejos:
 - Se sintetizó la rotenolona *cis-12a*-hidroximunduserona en 28% de rendimiento después de tres pasos (primer reporte de síntesis total de este producto natural) y la enona **109** (20% de rendimiento) que es un precursor para la síntesis del rotenoide munduserona.
 - Se completó la síntesis total de la munduserona partiendo de la enona **109** en 86% de rendimiento.
 - Se realizó una nueva síntesis total de la munduserona a través de la rotenolona *cis-12a*-hidroximunduserona con un rendimiento del 70.5%. Esta transformación es mucho más corta (un paso) que las descritas en la literatura (cuatro pasos).
 - Se realizó una síntesis formal de la munduserona a través de la deshidromunduserona.
 - En resumen: dos síntesis totales, y una formal para la munduserona. Además de una síntesis total completamente nueva de la rotenolona *cis-12a*-hidroximunduserona.

- Se aplicó la modificación de Cook al proceso Wacker para la síntesis de isoflavonoides:
 - o Se sintetizó la isoflavona formononetina por tres rutas diferentes con rendimientos del 50-56 % en el paso clave de Wacker-Cook. El rendimiento total es de 23-26%, para cinco pasos.
 - o Se sintetizó la deshidromunduserona (síntesis formal de la munduserona) en 64% de rendimiento durante el paso clave de Wacker-Cook.

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados fueron adquiridos comercialmente y la mayoría fueron utilizados sin purificación adicional.

El avance de las reacciones fue rastreado por cromatografía en capa fina (cpf) usando cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/ UV₂₅₄) y detectado con radiación ultravioleta proveniente de una lámpara Mineral Light y/o revelado con vapores de yodo.

La purificación de las diversas materias primas, intermediarios aislados así como productos finales se llevó a cabo por destilación, recristalización o cromatografía en columna rápida (flash) y se empleó gel de sílice Merck 60 (malla 230- 400 ASTM).

El THF, el éter y el benceno se secaron con sodio en presencia de benzofenona y después de destilados se almacenaron sobre alambre de sodio recién preparado y atmósfera de argón. La purificación de otros disolventes comunes tales como CH₂Cl₂, THF, éter etílico, acetona, hexano y acetato de etilo, se realizó por destilación. El secado de aminas tales como diisopropilamina y trietilamina se hizo por destilación sobre CaH₂ o BaO y se almacenaron sobre malla molecular 4Å y atmósfera de argón.

La labilidad de algunos compuestos al medio ácido, se protegió con una solución amortiguadora (buffer) recién preparada de manera *ex profeso* (solución Na₂HPO₄ 1 M, tamponada con HNO₃ 1 M). Esta solución es la que se utiliza en aquellos procesos donde se indique y/o requiera del uso de ésta solución.

Los puntos de fusión fueron medidos en una aparato Fischer- Johns y no están corregidos.

Los espectros de Infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750 por medio de las técnicas de pastilla de KBr y/o película en celdas de NaCl según sea el caso. Las frecuencias están especificadas en cm⁻¹.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C se determinaron en los equipos Varian Gemini de 200 MHz., Jeol Eclipse de 300 MHz. y Jeol Innova de 500 MHz.

(experimentos de cycleNOE), usando CDCl_3 o el disolvente deuterado indicado según sea el caso, utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s= señal simple o singulete

d= señal doble o doblete

t= señal triple o triplete

m= señal múltiple o multiplete

dd= señal doble de doble

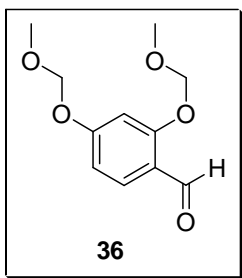
ddd= señal doble de doble de doble.

Los espectros de Masas de baja resolución se determinaron en un espectrómetro Jeol MS-AX505HA por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y los de alta resolución en un espectrómetro JMS-SX102A por la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB^+) a menos que se indique lo contrario. Solo se dan los valores de m/z de los picos más importantes con sus correspondientes intensidades relativas (entre paréntesis).

Los datos de difracción de rayos X se obtuvieron en un equipo Bruker Smart APEX AXS CCD.

Las técnicas que se indican a continuación representan aquellas para las que se obtuvieron los rendimientos más altos.

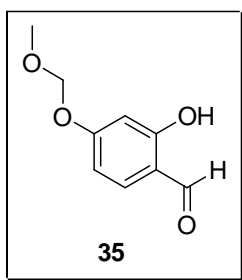
Reacción de protección del 2, 4 dihidroxibenzaldehído



2,4-bis-metoximetoxi-benzaldehído 36. En un matraz bola de 50 mL se coloca 1 g de dispersión de NaH en aceite mineral al 50%, se lava 2-3 veces con hexano destilado para eliminar el aceite y el residuo (ca 21 mmol, 4 eq. de NaH) se suspende en 25 mL de THF anhidro. Se enfría en un baño de hielo y se agrega gota a gota, con jeringa una solución

de 1 g (5.2 mmol, 1 eq.) del 2,4-dihidrobenzaldehído en THF (5 mL). Después de 30 minutos, a la solución rosa se le adiciona lentamente 3.48 mL (45 mmol, 8.8 eq.) del MOM-Cl. Se retira del baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, a la solución ligeramente café se le agrega lentamente 15 mL de la solución buffer pH 7.3.

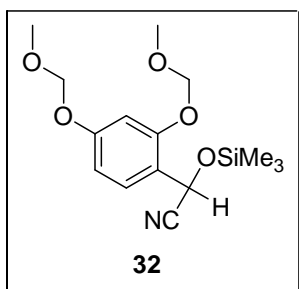
Se evaporó el disolvente, se diluyó con solución saturada de NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía columna (hexano/AcOEt 95:5) obteniéndose 1.41 g de **36** (86 %) como un sólido blanquecino amorfo: **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.35 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.48 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 188.2, 163.5, 161.2, 130.1, 120.1, 109.4, 102.6, 94.6, 94.1, 56.5, 56.3. **EM-IE** (m/z): 266 (M⁺), 181 (14), 166 (15), 45 (100). **IR** (KBr): 1675, 1601, 1261, 1160, 1113, 1071, 1008.



2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzaldehido 35. **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ: 11.37 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.5 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.48 (s, 3H).

Formación de la cianohidrina protegida²³

En un matraz bola de 25 mL, se coloca una mezcla de 0.438 g (1.94 mmol, 1 eq.) del aldehído diprotectado **36**, 0.02 g de KCN y 0.02 g del éter 18-corona-6; se purga el sistema con argón y se adicionan 6 mL de benceno anhidro. La mezcla de reacción inicial es ligeramente ámbar, y posteriormente verdosa y al agregar 0.39 g (3.0 mmol, 1.54 eq.) de Me₃SiCN se torna incolora, además de generarse gas en pequeña cantidad. Después de 16 horas, se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente. Se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 0.58 g (92.2 %) de un aceite incoloro. (Nota: La separación en columna debe realizarse tan rápido como sea posible). Es importante mencionar que el crudo de reacción obtenido es un aceite rojizo y posee un alto grado de pureza (confirmado por RMN-¹H), de manera que se puede usar el producto crudo para las reacciones subsecuentes.



2-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-2-trimetilsililoxi acetonitrilo

32. RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ : 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 0.08 (s, 9H).

RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ : 159.7, 155.1, 128.8, 119.6, 119.3,

109.4, 103.3, 94.4, 94.3, 58.8, 55.9, 55.6, -0.4. **EM-IE** (m/z): 325 (M⁺), 299 (17), 254 (21), 239 (100), 209 (30), 45 (60). **EM-AR**: m/z estimado para C₁₅H₂₃O₅NSi (M⁺) 325.1346; observado 325.1345. **IR** (película): 1612, 1503, 1256, 1157, 1079, 1011.

Reacción de acoplamiento entre la cianohidrina protegida 32 y el β nitroestireno 33

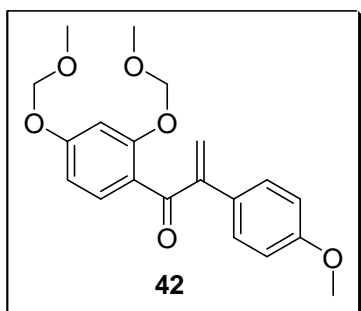
MÉTODO A: UTILIZANDO KH COMO BASE

Adición conjugada: En un matraz bola de 25 mL, se coloca 0.105 g de una suspensión al 30% de KH en aceite mineral (0.92 mmol, 3.06 eq. de KH) y se lava con hexano anhidro (2x5 mL). Se purga el sistema con argón y se adicionan 3 mL de dimetoxietano (DME) anhidro y se adiciona lentamente una solución de la cianohidrina **32** (0.1 g, 0.30 mmol) en 0.8 mL de DME. Al final de la adición la suspensión es de color naranja debido a la formación del anión de la cianohidrina protegida. Después de 40 minutos se adiciona gota a gota una solución del 4-metoxi- β nitroestireno **33** (0.055 g, 0.30 mmol, 1 eq.) en 1 ml de DME, obteniéndose después de 40 minutos adicionales de reacción, una mezcla de color ladrillo. Se abre el sistema a la atmósfera y se agregan 6 mL de la solución buffer pH 7.3. Se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.11 g de un aceite rojizo que sin purificar se utiliza para las reacciones de desprotección.

Hidrólisis: En un matraz bola de 25 mL, el producto crudo anterior se disuelve en 5 mL de THF, se agregan 5 mL de una solución acuosa al 5% de H₂SO₄ y se calienta a la temperatura de reflujo del THF. Después de 14 horas, se enfría, se evapora el disolvente y se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.095 g de un aceite ámbar.

Deshidrocianación y deshidronitrosación: Obtención de 42. En un matraz bola de 25 mL se disuelve el crudo obtenido en el paso anterior en 4 mL de acetona anhidra recién

destilada. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se agregan 0.2 mL de Et₃N anhidra recién destilada. La solución inicial rojiza se ennegrece a medida que se adiciona la Et₃N. Después de 12 horas, se evapora el disolvente y se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite rojizo. Se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85: 15), obteniéndose 0.071 g de la enona **42** como un aceite amarillento (65% de rendimiento global).



1-(2,4-bis(metoximetoxi)-fenil)-2-(4-metoxifenil)prop-2-

en-1-ona 42. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.59(s, 1 H), 5.18 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H),

3.48 (s, 3H), 3.36 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, acetona-d₆) δ : 196.7, 162, 160.5, 158.1, 151.4, 132.3, 130.6, 129.5, 124.5, 119.9, 114.3, 109.4, 104.1, 95.3, 95, 56.4, 56.3, 55.4. **EM-IE** (m/z): 358 (M⁺), 313 (10), 225 (20), 83 (97), 45 (100). **EM-AR**: m/z estimado para C₂₀H₂₂O₆ [M⁺] 359.1495; observado 359.1495. **IR** (película): 1656, 1604, 1512, 1251, 1156, 1078 1007.

MÉTODO B: UTILIZANDO LDA COMO BASE

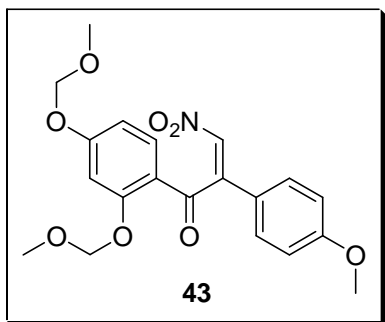
Adición conjugada: En un matraz bola de 25 mL, se coloca 0.297 g (2.9 mmol, 1.1 eq.) de diisopropilamina, se purga con argón y se diluye con 5 mL de THF anhidro. Se enfría esta solución a -78°C y se agrega 1.98 mL (2.9 mmol, 1.1 eq.) de una solución 1.48 M de nBuLi. Después de 30 minutos, se adiciona gota a gota una solución de 0.87 g (2.67 mmol)

de la cianohidrina **32** en 3 mL de THF adquiriendo la solución un color amarillo pálido. Pasados 30 minutos, se agregan 0.48 g (2.67 mmol) del β nitroestireno **33** disuelto en 3 mL de THF y se deja 30 minutos mas en agitación manteniéndose a -78°C . Pasado este tiempo, se retira el baño de enfriamiento y se atempera la reacción. Se abre el sistema a la atmósfera y se agregan 6 mL de la solución buffer pH 7.3. Se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1.036 g de una goma ámbar. Al igual que en el experimento anterior, el crudo se utiliza para las siguientes etapas sin purificar.

Hidrólisis: En un matraz bola de 50 mL, se disuelve el crudo anterior en 10 mL de THF y se agregan 10 mL de una solución acuosa al 5% de H_2SO_4 . La mezcla de reacción agitada se calienta a la temperatura de reflujo del THF y después de 14 horas, se enfría y se evapora el disolvente. Se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.874 g de un aceite ámbar.

Deshidrocianación y deshidronitrosación: Obtención de 42 y 43. En un matraz bola de 25 mL se disuelve el producto de hidrólisis ácida anterior en 10 mL de acetona anhidra recién destilada. Se agita a temperatura ambiente y se agregan 2.0 mL de Et_3N anhidra recién destilada. También en este caso la solución inicial es rojiza, pero se ennegrece a medida que se adiciona la Et_3N . Después de 12 horas, se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite rojizo que se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/ AcOEt 85:15), para obtener 0.181 g

(25% de rendimiento total) de un aceite amarillento, correspondiente a la enona **42** y 0.203 g (25% de rendimiento total) de un sólido verde amarillento correspondiente a la β nitro enona **43**.



(Z)-1-(2,4-bis (metoximetoxi)fenil)-2-(4-metoxifenil)-3-

nitroprop-2-en-1-ona 43. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.36 (s,

1H), 6.89 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.8 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H),

6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.81 (s,

3H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 189.1, 163.4, 162.3, 158.8,

153.8, 132.8, 130.6, 129.4, 122.8, 119.1, 114.7, 109.5, 102.3, 94.1, 94, 56.4, 56.1, 55.4.

EM-IE (m/z): 403 (M⁺), 312 (42), 225 (56), 45 (100). **EM-AR**: m/z estimado para

C₂₀H₂₂NO₈ (M⁺) 404.1345, observado 404.1342. **IR** (KBr): 2958, 1645, 1596, 1504, 1333,

1290, 1255, 1182, 1157, 1132, 1083, 1003. **Punto de fusión** (etanol-hexano): 158-160 °C;

agujas amarillas. **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.13 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9$ Hz,

2H), 7.35 (s, 1H), 6.9 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.8 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.5$ Hz,

1H), 5.19 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.1 (s, 3H). La configuración de la

olefina fue establecida por los experimentos CycleNOE y NOESY: Se irradia la señal de

7.35 ppm y se incrementa la intensidad del doble en 7.42 y la correspondiente a 6.9 ppm.

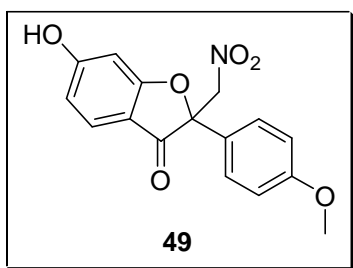
De esta manera se establece la geometría de la doble ligadura como (Z). Esta fue

confirmada inequívocamente por estudios de difracción de rayos X: Fórmula empírica:

C₂₀H₂₁NO₈, Peso molecular: 403.36. Sistema de cristal: monoclinico, prismas amarillos.

Reacción de ciclización intramolecular de 43: obtención de (±) 49

En un matraz bola de 25 mL se disuelve 0.1 g (0.248 mmol.) de la β nitroenona **43** en 8 mL de THF, se agregan 8 mL de H₂SO₄ acuoso al 10% y la mezcla en agitación se calienta a reflujo. Después de 24 horas, se enfría la mezcla de reacción, se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente. Se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) obteniéndose 0.070 g de **49** (90%) como un sólido blanquecino.



6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-2-(nitrometil) benzofuran-3-

(2H)-ona 49. RMN-¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ: 9.97 (s,

1H), 7.53 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d,

J = 9 Hz, 2H), 6.7 (dd, *J* = 9, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.8

Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). Intercambio

D₂O δ: 9.97 (-OH, 0H). **RMN-¹³C** (75 MHz, acetona-d₆) δ: 194.8, 174.1, 167.9, 161.2,

127.1, 127, 126.4, 115, 113.3, 112.9, 99.4, 88.4, 79.2, 55.6. **EM-IE** (m/z): 315 (M⁺), 269

(100), 137 (80), 133 (97). **EM-AR**: m/z estimado para C₁₆H₁₄O₆N (M⁺¹) 316.0821;

observado 316.0829. **IR** (KBr): 3178, 2928, 1675, 1611, 1557, 1306, 1255, 1169, 1029.

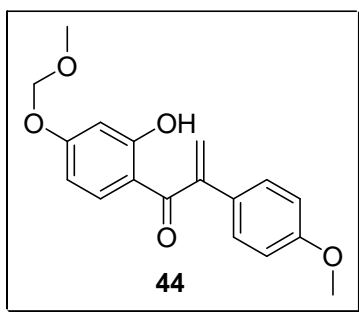
Punto de fusión (etanol-hexano): 177-178 °C; agujas incoloras. Difracción de rayos X:

Formula empírica: C₁₆H₁₄NO₆. Peso molecular: 315.08 Sistema de cristal: monoclinico,

prismas incoloros.

Reacción de desprotección quimioselectiva: obtención de 44 ²⁸

En un matraz bola de 10 mL se disuelve bajo atmósfera de argón 0.1 g (0.28 mmol) de la enona diprottegida **42** en 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro con agitación y a temperatura ambiente, se agregan lentamente 0.125 mL (0.28 mmol) de una solución 1 M de BCl₃ en CH₂Cl₂. Después de 10 minutos se agregan 5 mL de agua destilada, se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos adicionales y se extrae con CH₂Cl₂/solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente. El residuo de color verdoso se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85: 15), obteniéndose 0.078 g (89 %) de un aceite amarillo pálido.



1-(2-hidroxi-4-(metoximetoxi) fenil)- 2 -(4-metoxi-fenil) prop -2-en-1-ona 44. RMN-¹H (300 MHz, acetona d₆) δ:

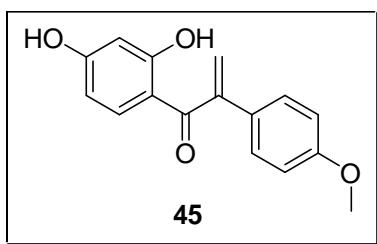
12.5 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.4 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.37(s, 1 H), 5.28 (s,

2H), 3.8 (s, 3H), 3.44 (s, 3H). Intercambio D₂O δ: 12.52 (-OH, 0.1H). RMN-¹³C (75 MHz, acetona d₆) δ: 203, 166.7, 165.1, 161, 147.4, 135.9, 129.9, 128.5, 115.8, 115, 114.7, 109.1, 104.1, 94.8, 56.5, 55.6. **EM-IE** (m/z): 314 (M⁺), 269 (36), 181 (100), 150 (46), 45 (80). **EM-AR** : m/z estimado para C₁₈H₁₈O₅ (M⁺) 314.1154; observado 314.1150. **IR** (película): 3419, 1624, 1512, 1252, 117.

Reacción de desprotección total: obtención de 45

En un matraz bola de 25 mL se coloca 0.1 g (0.279 mmol.) de la enona diprottegida **42** en 8 mL de THF destilado y se agregan 8 mL de H₂SO₄ acuoso al 20%. La mezcla de reacción

se coloca en agitación a reflujo vigoroso. Después de 14 horas, se enfría la mezcla de reacción, se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 0.080 g de **45** (cuantitativo).



1-(2,4-dihidroxi- fenil)-2-(4-metoxi- fenil)prop-2-en-1-

ona) 45. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 12.58 (s, 1H),

7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d,

J = 9 Hz, 2H), 6.4 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.7,

2.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.36(s, 1H), 3.8 (s, 3H). Intercambio D₂O: δ: 12.58 (-OH, OH).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 201.8, 166.1, 163.3, 159.9, 146.4, 135.7, 129.1, 127.7,

115.6, 114.2, 114, 107.8, 103.4, 55.3. **EM-IE** (m/z): 270 (M⁺), 137 (100), 83 (27). **EM-**

AR: m/z estimado para C₁₆H₁₄O₄ (M⁺) 270.0892; observado 270.0890. **IR** (película): 3358,

1608, 1512, 1445, 1252, 1232, 1180, 1031.

Reacción de ciclización: obtención de la 7-metoxi-metilen dihidroformononetina 64

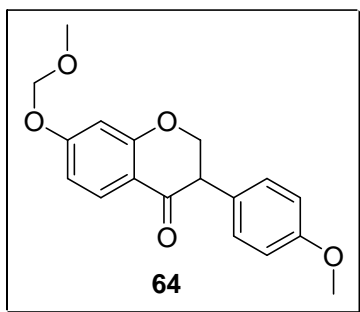
MÉTODO A

En un matraz bola de 25 mL se disuelve 0.042 g (0.133 mmol.) de la hidroxienona **44** en 5 mL de acetona anhidra recién destilada. Se agrega 1.5 mL de Et₃N y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 48 horas. Se agrega otra cantidad similar de Et₃N y se continua la agitación a temperatura ambiente hasta 5 días que es el tiempo necesario para completar la reacción (cpf). Se evapora el disolvente y se diluye con solución saturada de

NaCl, se acidula con HCl al 5% hasta pH neutro (aprox. 3–4 gotas) y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 0.042 g de **64** (cuantitativo) en forma de cristales blanquecinos.

MÉTODO B

En un matraz bola de 25 mL se coloca 0.071 g (0.226 mmol.) de la hidroxienona **44** y 0.4 g de K₂CO₃ anhidro en polvo y 10 mL de EtOH. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 20 minutos. Se agregan 10 mL de agua destilada, se acidula con HCl al 5% hasta pH neutro y se evapora el disolvente orgánico. Se extrae con CH₂Cl₂, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 0.070 g (cuantitativo) en forma de cristales blanquecinos.

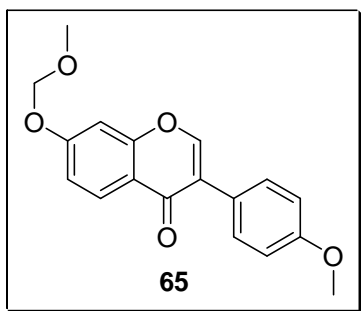


2,3-dihidro-7-(metoximetoxi)-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona, 7-(metoximetilen)-dihidroformononetina **64.**

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.62 (ddd, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.1, 163.4, 163.2, 159, 129.5, 129.4, 127.2, 115.6, 114.2, 111.1, 103.3, 94, 71.9, 56.3, 55.2, 51.1. **EM-IE** (m/z): 314 (M⁺), 134 (100). **EM-AR**: m/z estimado para C₁₈H₁₉O₅ (M⁺) 315.1232; observado 315.1236. **IR** (KBr): 1679, 1609, 1244, 1157, 1114, 1028. **Punto de fusión** (EtOH): 84 °C, cristales amorfos incoloros.

Reacción de oxidación: obtención de la isoflavona 65

En un matraz bola de 10 mL se disuelven 0.054 g (0.173 mmol) de la isoflavanona **64** y 0.051 g (0.225 mmol) de DDQ en polvo en 5 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agita y calienta a reflujo. Después de 48 horas se enfría, se evapora el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) recuperándose la materia prima que no reaccionó. Se aumenta la polaridad del eluyente a hexano/AcOEt, 8:2 obteniéndose 0.035 g (65%) de **65** en forma de agujas incoloras.



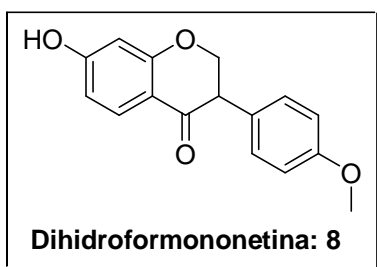
7-(metoximetoxi)-3-(4-metoxifenil)-4H-croman-4-ona, 7-(metoximetilen) formononetina 65. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.84 (s, 3H),

3.51 (s, 3H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.8, 161.4, 159.5, 157.6, 152.2, 130.1, 127.8, 124.8, 124.1, 119.1, 115.4, 113.9, 103, 94.3, 56.3, 55.1. EM-IE (m/z): 312 (M⁺), 135 (25), 83 (100). EM-AR: m/z estimado para C₁₈H₁₇O₅ (M⁺¹) 313.1076; observado 313.1070. IR (KBr): 1633, 1605, 1443, 1247, 1187, 1153, 1076, 1024. Punto de fusión (EtOH): 140-141 °C.

Preparación de la dihidroformononetina 8: reacción de desprotección

En un matraz bola de 10 mL se disuelve 0.050 g (0.185 mmol.) de la isoflavanona metoximetilada **64** en 2.5 mL de metanol. Se agita, se agregan 2.5 mL de HCl metanólico al 10%. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo. Después de 1 minuto ya se observa ≈60% de avance de reacción y después de 5 minutos el consumo de la materia

prima es total. Se enfría y se adiciona lentamente una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro. Se evapora el disolvente a presión reducida, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 0.036 g. (83.7 %) del producto natural **8** en forma de un sólido blanquecino.

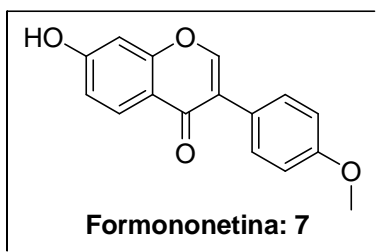


RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃ + DMSO- d₆) δ: 9.92 (-OH, 0.7H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.7, Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7, Hz, 2H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz 1H), 6.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.5 (ddd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). Intercambio

D₂O δ: 9.9 (0.1H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃ + DMSO- d₆) δ: 190.4, 164.3, 162.9, 158.3, 129.0, 128.9, 127.2, 113.6, 113.4, 110.5, 102.2, 71.2, 54.6, 50.5. **EM-IE** (m/z): 270 (M⁺), 134 (100). **IR** (KBr): 3349, 1668, 1608, 1472, 1247, 1154, 1119, 1022. **Punto de fusión** (EtOH): 189-191 °C, agujas incoloras. Literatura: 185-188 °C.²⁹

Preparación de la formononetina 7: reacción de desprotección

Se aplicó la misma metodología descrita para la isoflavanona dihidroformononetina **8** en el apartado anterior. A partir de 0.050 g de la isoflavona metoximetilada **65** se obtuvieron 0.036 g (84%) de la isoflavona natural **7**.

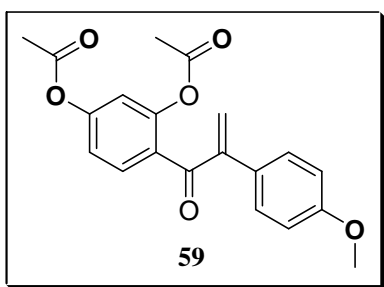


RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD + DMSO-d₆) δ: 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 6.903-6.823 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃ + DMSO- d₆) δ: 176.9, 164,

160.6, 159.1, 154.2, 131.1, 128.2, 125.3, 125, 117.9, 116.1, 114.5, 103, 55.5. **EM-IE** (m/z): 269 (M^+), 268 (M^+), 132 (62). **IR** (KBr): 1622, 1583, 1446, 1266, 1246, 1177, 1024. **Punto de Fusión** (EtOH): 254-256 °C, agujas incoloras. Literatura: 257 °C. ^{11c}

Obtención de la 7- acetil dihidroformononetina y análogos

En un matraz bola de 15 mL se disuelve 0.1 g (0.37 mmol, 1 eq.) de la enona didesprotegida **45** en 7 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se adiciona lentamente 0.15 mL (1.1 mmol, 3 eq.) de Et_3N anhidra. Pasados 20 minutos, se agregan 0.038 mL (0.4 mmol, 1.1 eq.) de anhídrido acético y después de 18 horas se observa el consumo parcial ($\approx 40\%$) de la enona. Se agregan 6 eq. más de Et_3N anhidra y se continúa agitando por 14 horas más. Se evapora el disolvente y la Et_3N residual, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85:15) obteniéndose 0.0235 g (18%) del compuesto menos polar que corresponde a **59** y 0.0866 g (75%) del compuesto mas polar correspondiente a la isoflavanona acetilada **60**.

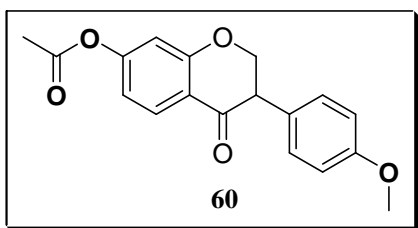


1-(2,4-bis(acetoxy)fenil)-2-(4-metoxifenil)prop- 2 -en-1-

ona 59. RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.19 (s,

3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 195.2, 168.9, 168.3, 159.8, 153.5, 150.1, 148.1, 132.1, 128.8, 122.6, 118.8, 117, 113.9, 55.2, 21.1, 20.8. **EM-IE** (m/z): 354 (M^+), 312 (70),

270 (100), 179 (33), 137 (95), 43 (45). **IR** (película): 2936, 1770, 1606, 1512, 1369, 1195, 1016, 839.

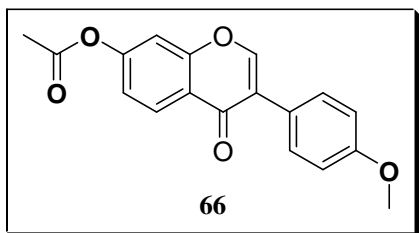


2,3-dihidro-7-(acetil)-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona, 7-(acetil) dihidroformononetina 60. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.8 (dd, *J* = 9, 2.4, 2.1

Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.92 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.3 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.3, 168.5, 162.4, 159.2, 156.4, 129.6, 129.2, 126.6, 118.8, 115.6, 114.3, 110.8, 71.9, 55.2, 51.2, 21.1. **EM-IE** (m/z): 312 (M⁺), 134 (100), 83 (17), 43 (23). **IR** (KBr): 2924, 1758, 1682, 1612, 1514, 1242, 1198, 1022, 813. **Punto de fusión** (EtOH): 152 °C, agujas blanquecinas. Literatura: 149-151 °C.²⁹

Reacción de oxidación: obtención de la isoflavona 66

En un matraz bola de 25 mL se disuelve 0.054 g (0.173 mmol, 1 eq.) de la isoflavanona **60** y 0.051 g (0.225 mmol, 1.3 eq.) de DDQ, en 10 mL de dioxano anhidro y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. A las 60 horas se observa el consumo de ≈90% de la isoflavanona acetilada. Se enfría y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 0.0375 g (74 %) de **66** como un sólido blanquecino amorfo y recuperándose 5 mg de materia prima.



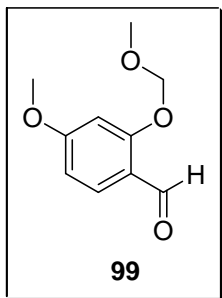
7-(acetil)-3-(4-metoxifenil)-4H-croman-4-ona, 7-(acetil) formononetina 66. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.5 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.3 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz,

1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 175.7, 168.5, 159.7, 156.6, 154.3, 152.5, 130.1, 127.8, 125.1, 123.7, 122.3, 119.4, 114, 110.8, 55.3, 21.1. **EM-IE** (m/z): 310 (M⁺), 268 (100), 132 (38), 43 (13). **IR** (KBr): 2966, 1763, 1643, 1617, 1216, 1174, 1025, 887, 811. **Punto de fusión** (EtOH): 168-170 °C, agujas incoloras. Literatura: 170 °C. ^{11c}

Reacción de protección del 4-metoxi salicilaldehído

En un matraz bola de 50 mL se coloca 0.78 g de dispersión de NaH en aceite mineral al 50%, se lava 2-3 veces con hexano destilado para eliminar el aceite y el residuo (ca 21 mmol, 3 eq. de NaH) se suspende en 20 mL de THF anhidro. Se enfría en un baño de hielo y se agrega gota a gota, con jeringa una solución de 0.6 g (3.9 mmol, 1 eq.) del 4-metoxi, salicilaldehído en 3 mL de THF. Después de 2 minutos se formó una suspensión coloidal blanquecina que no se logra homogenizar por la adición de otros 5 mL de THF anhidro. Después de 30 minutos se adiciona lentamente 1.2 mL (15.7 mmol, 4 eq) del MOM-Cl obteniéndose una solución homogénea. Se retira del baño de enfriamiento y después de 60 minutos a temperatura ambiente. la solución final es ligeramente blanquecina. Se agrega lentamente 13 mL de la solución buffer pH 7.0 y se evapora el disolvente. Se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con Acetato de Etilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 0.68 g de **99** (89%) como un sólido blanquecino amorfo.

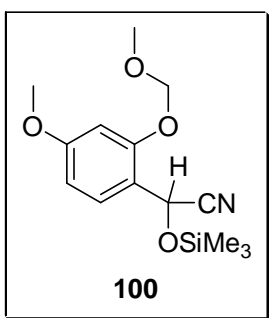
4-metoxi-2-(metoxi-metoxi)-benzaldehído 99. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.3 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.7 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.6, 2.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 3 H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 188.2, 165.9, 161.4,



130.2, 119.4, 107.7, 100.5, 94.6, 56.4, 55.6. **EM-IE** (m/z): 196 (M^+), 165 (23), 151 (25), 136 (35), 45 (100). **IR** (KBr): 2581, 1666, 1599, 1473, 1399, 1253, 1154, 985. **Punto de fusión:** 59-60 °C. Literatura: 62-62.5 °C. ^{42c,d}

Formación de la cianohidrina protegida 100 ²³

En un matraz bola de 25 mL, se coloca 0.438 g (1.94 mmol.) del aldehído monoprotegido **99**, 0.02 g de KCN y 0.02 g del éter 18-corona-6. Se purga el sistema con argón y se adicionan 6 mL de benceno anhidro. La mezcla de reacción inicial es ligeramente ámbar, posteriormente se hace verdosa y al agregar 0.39 g (3.0 mmol) de Me_3SiCN se torna incolora, además de generarse gas en pequeña cantidad. El consumo del aldehído diprotegido es total después de 16 horas. Se evapora el disolvente, Se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter etílico. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 0.58 g (92.2%) de un aceite incoloro.

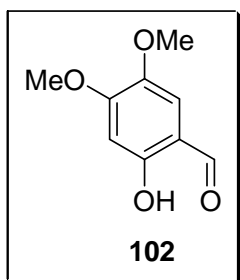


2-(2- (metoxi- metoxi), 4- metoxi- fenil)-2-(trimetil- sililoxi) acetonitrilo 100. **RMN-¹H** (300 MHz, C_6D_6) δ : 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 0.09 (s, 9H). **RMN-¹³C** (75 MHz, C_6D_6) δ : 162.1, 155.2, 128.8, 119.7, 118.3, 106.7, 101.6,

94.4, 58.8, 55.9, 54.9, -0.4. **EM-IE** (m/z): 295 (M^+), 209 (100), 45 (12). **EM-AR:** m/z estimado para $C_{14}H_{21}O_4NSi$ (M^+) 295.1240; observado 295.1243. **IR** (película): 1613, 1506, 1258, 1158, 1079.

Reacción de desmetilación: Obtención del 4,5 dimetoxi-salicilaldehído 102²⁸

En un matraz bola de 250 mL se disuelve 1.5 g (7.65 mmol, 1 eq.) del 2,4,5-trimetoxi-benzaldehído en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se enfría en un baño de hielo y se adiciona lentamente 11.5 mL (11.5 mmol, 1.5 eq.) de BCl₃ (1.0 M en CH₂Cl₂). La mezcla de reacción es verdosa, se retira del baño de enfriamiento y se calienta a temperatura de reflujo. Después de 14 horas, el consumo del aldehído de partida es total. Se enfría, se agregan lentamente 100 mL de agua destilada y se agita durante 30 minutos adicionales. Se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85:15) obteniéndose 1.32 g de **102** (95%) como un sólido amarillo.



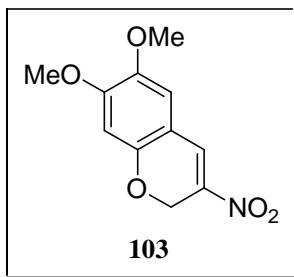
2-hidroxi-4,5-dimetoxi-benzaldehído 102. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.4 (s, 1H, -OH), 9.7 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3 H). Intercambio D₂O= δ: 11.39 (OH. -OH).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 193.9, 159.3, 157.2, 142.9, 113.1,

112.8, 100.1, 56.4, 56.3. **EM-IE** (m/z): 182 (M⁺), 167 (62), 139 (15), 111 (15). **IR** (KBr): 3300, 1628, 1507, 1443, 1341, 1249, 1145, 996.

Condensación del 2-hidroxi-4,5-dimetoxi-benzaldehído 102 y el 2-nitroetanol⁴³

Se siguió la metodología de la literatura aunque el rendimiento obtenido fue bajo (20-25%) comparado con el 72% reportado.⁴³ Sin embargo, el compuesto presenta todas y cada una de las propiedades espectroscópicas reportadas.



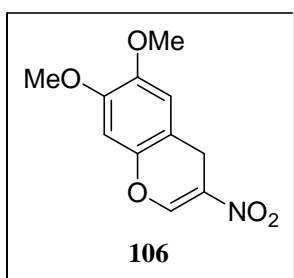
6,7-dimetoxi-3-nitro-2H-cromeno 103. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 154.1, 151.1, 144.9, 135.9, 130.0, 111.4, 109.9, 100.3, 63.0, 56.4, 56.2. EM-IE (m/z): 237 (M⁺, 100), 220 (30), 191 (55), 147 (43), 83 (65). IR (KBr): 3451, 2934, 1612, 1561, 1510, 1273, 1244, 1147, 1082, 1013.

Reacción de acoplamiento entre la cianohidrina protegida 100 y el

3-nitrocromeno 103

MÉTODO A: KH COMO BASE; ADICIÓN NORMAL

Se siguió la metodología indicada en la página 104, usando el mismo número de equivalentes de los reactantes. Sin embargo, solamente se obtuvo el compuesto **106**, isómero de **103**.



6,7-dimetoxi-3-nitro-4H-cromeno 106. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 6.81 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). IR (KBr): 3431, 2929, 1618, 1512, 1279, 1196, 1159, 1042.

MÉTODO B: LDA COMO BASE; ADICIÓN NORMAL

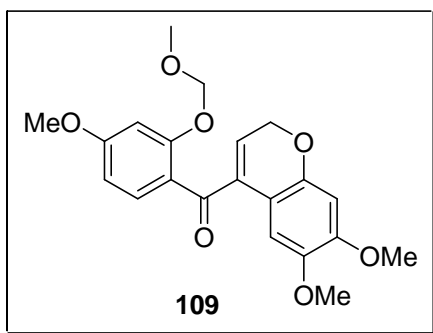
Adición conjugada: En un matraz bola de 25 mL se disuelve 0.149 g (1.48 mmol, 1.3 eq.) de diisopropilamina, en 5 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón. Se enfría a -78 °C y se agrega con agitación 1.0 ml (1.48 mmol, 1.3 eq.) de nBuLi (solución 1.48 M en hexano). Después de 30 minutos se adiciona una solución de 0.336 g (1.14 mmol) de la

cianohidrina **100** en 3 ml de THF obteniéndose una solución amarilla pálida. Pasados 15 minutos, se agrega una solución de 0.27 g (1.14 mmol) del 3-nitrocromeno **103** en 3 ml de THF. La solución roja intensa obtenida se agitó durante 40 minutos. Se abre el sistema a la atmósfera y se agregan 6 mL de la solución buffer pH 7.3. Se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.476 g de un aceite rojo. El crudo así obtenido se utilizó para las siguientes etapas sin purificar.

Hidrólisis: El crudo anterior se disolvió en 5 mL de THF en un matraz bola de 25 mL y se agregó 5 mL de una solución acuosa al 5% de H₂SO₄. La mezcla de reacción agitada se calienta a la temperatura de reflujo del THF. Después de 14 horas, se enfría, se evapora el disolvente y se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.325 g de una goma roja.

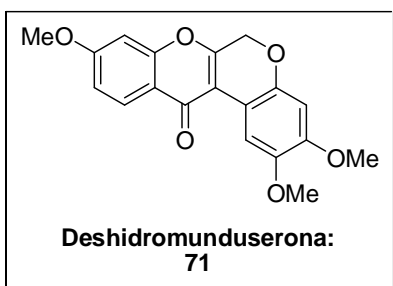
Deshidrocianación y deshidronitrosación: Obtención de 112, 70 y 71. En un matraz bola de 25 mL se disuelve el aducto obtenido en el paso anterior en 10 ml de acetona anhidra recién destilada. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se agregan 0.7 mL de Et₃N anhidra y recién destilada. La solución inicial es rojiza, pero se ennegrece a medida que se adiciona la Et₃N. Después de 12 horas, se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite rojizo viscoso que se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1) para dar 0.044 g (10%) de un aceite amarillento, correspondiente a la enona **109** y una fracción más polar (sólido amarillo) que corresponde a una mezcla de **70** y **71**. Esta mezcla se separó por cpf preparativa (benceno/metanol, 99:1, tres eluciones) obteniéndose 0.035 g

(9 %) de un sólido cristalino correspondiente a la deshidromunduserona **71** y 0.082 gr (20 %) de un sólido cristalino mas polar que corresponde a la *cis*-12*a*-hidroximunduserona **70**.



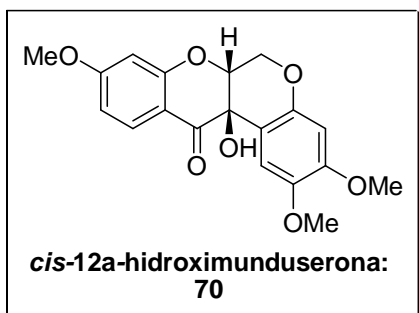
(4-metoxi-2-(metoximetoxi)fenil) (6,7-dimetoxi-2H-cromen-4-il)metanona 109. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.7 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.6 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.76 (d,

J = 4.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 193.9, 163.8, 158, 149.9, 148.7, 143.4, 136.8, 132.2, 126.2, 122.3, 112.4, 108.8, 106.8, 101.6, 100.9, 100.4, 94.9, 64.8, 56.2, 55.9, 55.5. **EM-IE** (*m/z*): 386 (M⁺), 341 (56), 190 (25), 178 (46), 151 (38), 57 (100). **EM-AR**: *m/z* estimado para C₂₁H₂₂O₇ (M⁺) 386.1366; observado 386.1364. **IR** (película): 1655, 1603, 1508, 1462, 1262, 1157, 1035.



Deshidromunduserona 71. **RMN-¹H** (300 MHz, acetona- d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.0 (dd, *J* = 9, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, acetona-d₆) δ: 174.2, 163.9, 156.6, 156.5, 149, 146.2, 144.1, 127.6, 118.6, 114.5, 111.9, 110.5, 110, 100.4, 100.2, 64.8, 56.3, 55.9, 55.8. **EM-IE** (*m/z*): 340 (M⁺, 100), 324 (18), 293 (20), 149 (13). **EM-AR**: *m/z* estimado para C₁₉H₁₆O₆ (M⁺) 340.0947; observado 340.0951. **IR** (KBr): 2926, 1632, 1606, 1508, 1445, 1287, 1161, 1103, 1046, 793. **Punto de fusión**: 209- 210 °C. Literatura: 210 °C.³³



cis-12a-hidroximunduserona 70. RMN-¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ: 7.79 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.85, 2.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 0.6H, -OH), 4.69 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12, 2.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 12, 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H). Intercambio D₂O: δ: 5.5 (-OH, 0.1 H). RMN-¹³C (75 MHz, acetona-d₆) δ: 191.7, 167.5, 163.1, 152.5, 149.7, 144.6, 129.6, 112.7, 112.3, 111.4, 109.8, 101.9, 101.2, 77, 68.5, 64.6, 56.8, 56.2, 55.9. **EM-IE** (m/z): 358 (M⁺), 208 (100), 151 (12). **EM-AR**: m/z estimado para C₁₉H₁₈O₇ (M⁺) 358.1053; observado 358.1053. **IR** (KBr): 3448, 1676, 1610, 1509, 1259, 1200, 1162, 1104, 1035. **Punto de fusión**: 284-286 °C. RMN-¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ: 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 0.6H, -OH), 4.69 (dd, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 12, 1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.6 (s, 3H). **Cycle NOE**: Se irradia la señal de 5.47 ppm (OH) y se incrementa la intensidad del singulete de 6.62 ppm correspondiente al H-1, y las señales de 4.69 ppm (H-6a) lo que establece la relación *cis* entre el OH y el H-6a. Cuando se irradia la señal de 4.69 ppm (H-6a) la señal del OH incrementa su intensidad y las señales correspondientes al metileno de la posición 6. Es probable que el H-6 en 4.46 se encuentra en el mismo plano que el H-6a.

MÉTODO C: LDA COMO BASE; ADICIÓN INVERSA

Adición conjugada: En un matraz bola de 25 mL, se disuelve 0.17 g (1.7 mmol, 1.3 eq.) de diisopropilamina en 5 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón. Se enfría a -78 °C y

con agitación se agrega 1.2 mL (1.7 mmol, 1.3 eq.) de nBuLi (solución 1.48 M en hexano). Después de 30 minutos, se adiciona una solución de 0.386 g (1.3 mmol) de la cianohidrina **100** en 3 ml de THF obteniéndose una solución amarilla pálida. Pasados 15 minutos se agrega gota a gota y *vía* cánula, a una solución enfriada a -78 °C del 3-nitrocromeno **103** (0.31 g, 1.3 mmol) en 3 mL de THF. La solución roja intensa obtenida se agitó durante 40 minutos. Se abre el sistema a la atmósfera y se agregan 6 mL de la solución buffer pH 7.3. Se evapora el disolvente, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite rojo que se utilizó para la siguientes etapas sin purificar. Estas reacciones subsecuentes se hicieron siguiendo las metodologías descritas en el apartado del método **B** (página 119) y no se repetirán.

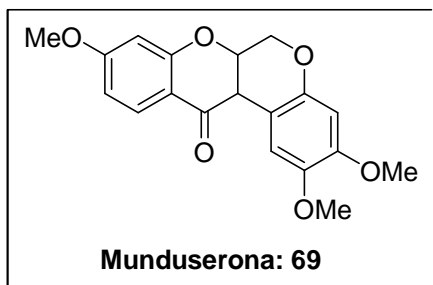
Por este método únicamente se obtuvieron dos productos: el compuesto menos polar correspondiente a la enona **109** (0.131 g, 21%) y el compuesto más polar **70**, (0.163 g, 28%). La dehidromunduserona **71** no se obtuvo en estas condiciones.

SÍNTESIS TOTAL DE LA MUNDUSERONA

MÉTODO A: A PARTIR DE LA ENONA 109

En un matraz bola de 10 mL se disuelve 0.03 g (0.07 mmol) de la enona protegida **109** en 1.5 mL de MeOH absoluto y se adiciona 1.5 mL de HCl metanólico al 10%. La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo por 120 minutos. Se enfría y se agrega lentamente una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro. Se evapora el disolvente a presión reducida y se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y el residuo (0.028 g) se purifica

mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85:15) obteniéndose 0.023 g (86 %) del producto natural en forma de un sólido blanquecino.



Munduserona 69. **RMN-¹H** (300 MHz, CD₃Cl) δ : 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.57 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.9 (dt o td, $J = 12.0, 4.2, 3.0$ Hz, 1 H), 4.62 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1 H), 4.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J = 4.2$

Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 189.2, 166.5, 162.7, 149.5, 147.4, 143.9, 129.3, 112.7, 110.6, 110.4, 104.7, 101.0, 100.6, 72.4, 66.2, 56.3, 55.8, 55.6, 44.5. **EM-IE** (m/z): 342 (53), 192 (100), 83 (45). **EM-AR** (IE): m/z estimado para C₁₉H₁₈O₆ (M⁺) 342.1103; observado 342.1107. **IR** (KBr): 2939, 1675, 1615, 1516, 1452, 1277, 1159. **Punto de Fusión:** 169-170 °C, agujas blanquecinas. Literatura: 171-172 °C. ^{42b}

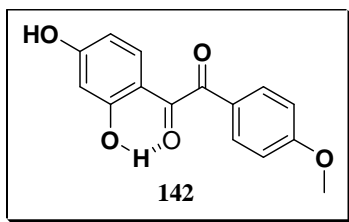
MÉTODO B: A PARTIR DE 70

En un matraz bola de 25 mL se disuelve 0.15 g (0.427 mmol, 1 eq.) de la *cis*-12a-hidroximunduserona **70** en 15 ml de AcOH glacial, y se agrega 3.0 g (45 mmol) de Zn en polvo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación vigorosa durante 45 minutos. Se enfría, se filtra y se lavan el matraz y el sólido filtrado con abundante CH₂Cl₂ (\approx 40 mL). Se evapora el CH₂Cl₂ a la presión reducida de la trampa de agua y el AcOH con ayuda de la bomba de alto vacío. El residuo se disuelve en 25 mL de CH₂Cl₂, se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y con solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 85:15) obteniéndose 0.103 g (70.5%) de **69**

como un sólido blanquecino. Este rendimiento es superior al reportado previamente por Amos (20 %), partiendo de la *trans*-12*a*-hidroximunduserona (dos pasos).^{42b}

Obtención de la formononetina 7 por la reacción de Wacker-Cook

Método general ejemplificado con 44: En un matraz bola de 25 mL se colocan 0.08 g (0.254 mmol, 1 eq.) de la enona monoprotegida **44**, 0.089 g de Na₂PdCl₄ y 0.02 g (0.254 mmol, 1 eq.) de acetato de sodio. Se agrega 5.4 mL de tBuOH, 1.8 mL de ácido acético, 5.4 mL de agua destilada y 0.05 mL de TBHP (hidroperóxido de terbutilo) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C. Después de 18 horas el consumo de la enona **44** es casi total (≈ 90%), se enfría a temperatura ambiente y se adiciona agua-hielo (3 mL) y 3 mL de HCl al 10%. La mezcla de reacción se vuelve a calentar durante 6 horas, tiempo necesario para la remoción del grupo protector. Se enfría y se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃. Se evapora el disolvente a presión reducida, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:2) obteniéndose la **formononetina 7** (32 mg, 53.4%) y 5 mg de un compuesto nuevo **142**, además de 2 mg de materia prima. La reacción anterior se hizo también en dioxano con rendimiento similar, aunque la etapa de hidrólisis (remoción del grupo –MOM) es de 10 horas. En los tres casos (enonas **42**, **44** y **45**) se obtuvo **142** como subproducto en una relación ≈10:1 con la formononetina **7**.



1-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)etano-1,2-diona
142. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.8 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H),

6.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

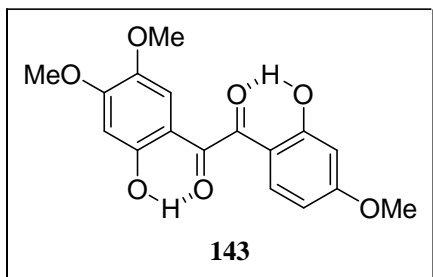
Obtención de la deshidromunduserona 71 por la reacción de Wacker-Cook:

En un matraz bola de 25 mL se colocan 0.03 g (0.07 mmol, 1 eq.) de la enona **109**, 0.027 g (0.09 mmol, 1.2 eq.) de Na_2PdCl_4 y 0.006 g (0.07 mmol, 1 eq.) de AcONa. Se agrega 2.0 mL de tBuOH, 1.2 mL de ácido acético, 2.0 mL de agua destilada y 0.03 mL de TBHP (hidroperóxido de terbutilo) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C. Después de 2 horas se observa el consumo casi total ($\approx 99\%$) de la enona **109** y su conversión a la deshidromunduserona **71**. Se enfría la reacción, se agrega agua-hielo (2 mL) y se neutraliza con solución saturada de NaHCO_3 . Se evapora el disolvente a presión reducida, se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cpf placa preparativa usando el sistema eluyente benceno/MeOH, 99:1 obteniéndose la deshidromunduserona **71** (0.017 mg, 65%).

NOTA: En este experimento, es importante el control del tiempo de reacción, ya que después de 2 horas se empieza a formar el compuesto menos polar **143** (ver la siguiente técnica experimental).

Preparación del compuesto 1,2 dicarbonílico 143: Este experimento se hizo igual que el anterior pero usando un tiempo de reacción largo. Se emplearon las siguientes cantidades de reactivos: 0.02 g (0.052 mmol, 1 eq.) de la enona **109**, 0.018 g (0.062 mmol, 1.2 eq.) del Na_2PdCl_4 y 0.004 gr (0.052 mmol, 1 eq.) de acetato de sodio, 1.5 mL de tBuOH, 0.8 mL de ácido acético, 1.5 mL de agua destilada y 0.02 mL de TBHP. Después de 14 horas a 80°C, se observó la degradación de la deshidromunduserona **71** obteniéndose, después de trabajar la reacción como se indica en la técnica anterior, 0.011 g (64%) de **140**. NOTA: Tanto **109**

como **143** poseen el mismo Rf en diferentes mezclas de hexano/AcOEt por lo que para el monitoreo de esta reacción se debe de usar como eluyente una mezcla de benceno/MeOH, 99:1.



1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenil)-2-(2-hidroxi-4-meto-xifenil)etano-1,2-diona 143. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.88 (s, 1H, -OH), 11.87 (s, 1H, -OH), 7.44 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.54 (s, 1H),

6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 9, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). Intercambio D₂O: δ: 11.8 (-OH, 0.1 H), 11.8 (-OH, 0.1 H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 194.4, 193.7, 167.8, 166.9, 162.2, 158.6, 142.7, 134.1, 111.6, 110.9, 108.9, 108.7, 101.2, 100.7, 56.49, 56.46, 55.8. **EM-IE** (m/z): 332 (M⁺), 181 (100), 151 (82). **IR** (película): 3397, 2924, 1616, 1510, 1461, 1374, 1208, 1020, 848.

ANEXO:

Publicaciones realizadas de la tesis



A Wacker–Cook synthesis of isoflavones: formononetine

Evin H. Granados-Covarrubias, Luis A. Maldonado *

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México 04510, D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 October 2008

Revised 6 January 2009

Accepted 9 January 2009

Available online 14 January 2009

ABSTRACT

A total synthesis of the isoflavone formononetine **1** by an oxidative Pd-mediated cyclization of α -methylenedeoxybenzoins **4a–c** is described. Substrates **4a–c** were rapidly assembled using ‘protected cyanohydrin’ chemistry.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The flavonoids are a group of natural products with interesting medicinal and biological properties, for example, antioxidant, enzymatic, estrogenic, insecticidal, and antimicrobial activities.¹ Recently, the antileukemic activity of genistein, the major isoflavone constituent of soy beans, has been reported and fisetin, a tetrahydroxyflavone present in strawberries and other foods, has been proposed as an oral neurotrophic factor that sustains and enhances memory.^{2,3} Therefore, and despite the large number of available methods, the development of new synthetic procedures to efficiently prepare these compounds in the laboratory is an important issue.⁴

During their extensive studies concerning the syntheses of complex indole alkaloids of the macroline/sarpagine type, Cook and co-workers examined the conversion **I**→**II** and found that the involved deprotection–cyclization–oxidation steps can be done in a single operation with a palladium(II) complex (Na_2PdCl_4) and an oxidant (*t*-BuOOH) in a buffered (AcOH–NaOAc) aqueous dioxane or *t*-BuOH media (Scheme 1).⁵

We wish to report that this elegant Wacker–Cook tandem conversion can be extended to the synthesis of isoflavones from α -methylenedeoxybenzoins. Our results are not trivial since α -substituted α,β -unsaturated ketols are known⁶ to be inert to the standard Wacker oxidation and, in our case, phenol intermediates can potentially be oxidized under these conditions.

To address this issue, we chose the simple isoflavone formononetine **1** which, in principle, can be prepared by this approach from an appropriately *ortho* substituted α -methylenedeoxybenzoins **4**, and this substrate can, in turn, be obtained by a method reported some time ago from our laboratory⁷ as indicated in the retrosynthetic analysis of Scheme 2.

Conjugate addition of the lithium salt of the O-silyl protected cyanohydrin **2**⁸ to commercially available (*E*)-4-methoxy- β -nitrostyrene gave a mixture of compounds which without purification was submitted successively to a mild acid treatment (5% aqueous H_2SO_4) to cleave the silyl ether, and a base treatment (Et_3N in ac-

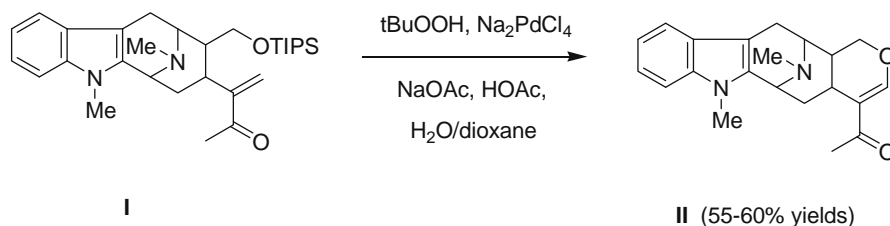
tone) to remove HCN and HNO_2 in the intermediate β -nitro cyanohydrin **3** ($\text{R} = \text{H}$). However, to our surprise a 1:1 mixture of the expected α -methylene deoxybenzoins **4a** and nitroenone **5** was obtained in 50% yield, which were separated by column chromatography and fully characterized by spectroscopy (Scheme 3).⁹

Since this ratio remained unchanged regardless if the workup is performed under the rigorous exclusion of air or if oxygen is introduced on purpose, air dehydrogenation of the nitronate adduct can be discarded as an explanation for the formation of **5**. On the other hand, if in the above reaction (*E*)-4-methoxy- β -nitrostyrene is substituted for (*E*)- β -nitrostyrene, after work up and deprotections only the ‘normal’ product **6** is obtained in 60% yield. The above experiments seem to point out that formation of β -nitroenone **5** involves, after lithium nitronate adduct formation, an intramolecular slow methoxy-assisted benzylic hydride transfer mechanism with the covalent lithium cation as the hydride acceptor, perhaps through a cyclic six-membered intermediate, as depicted in Scheme 4. To explain, the constant 1:1 ratio of **4a** and **5** in the aforementioned experiments, we propose that, as soon as protected nitroenone is formed, replaces lithium cation as hydride acceptor establishing a fast equilibrium with lithium nitronate adduct, which is preserved until quenching.

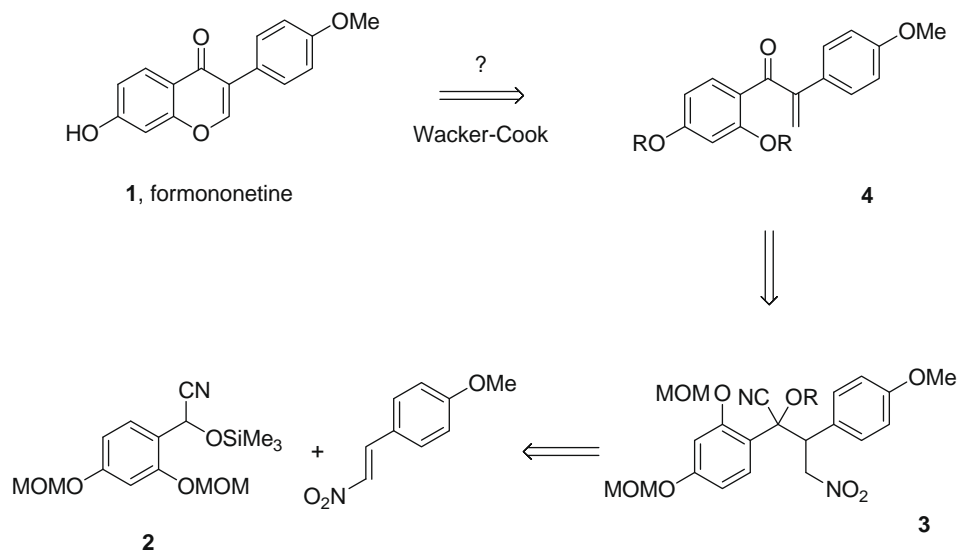
Since **5** is, in principle convertible into **4a**, we first explored some reactions on **5**, but without success.¹⁰ Hence we turned our attention to the modification of reaction conditions to avoid formation of **5** and determined that exchanging the lithium base for more ionic sodium or potassium bases was an attractive, reasonable alternative. From our point of view, sodium or potassium nitronate adducts could not give analogous cyclic intermediates for favorable intramolecular hydride transfers as lithium cation did, and we were pleased to find that with KH as base, the reaction proceeded without incident affording the ‘normal’ Michael adduct **3** ($\text{R} = \text{SiMe}_3$, not isolated) as evidenced by the exclusive isolation (65% overall yield) of **4a** under these conditions. Finally, from **4a**, the analogous α -methylene deoxybenzoins **4b** and **4c** were obtained by the standard reactions indicated in Scheme 5.

With substrates **4a–c** in hand, they were subjected to the Cook modification of the Wacker oxidation in separate experiments to give

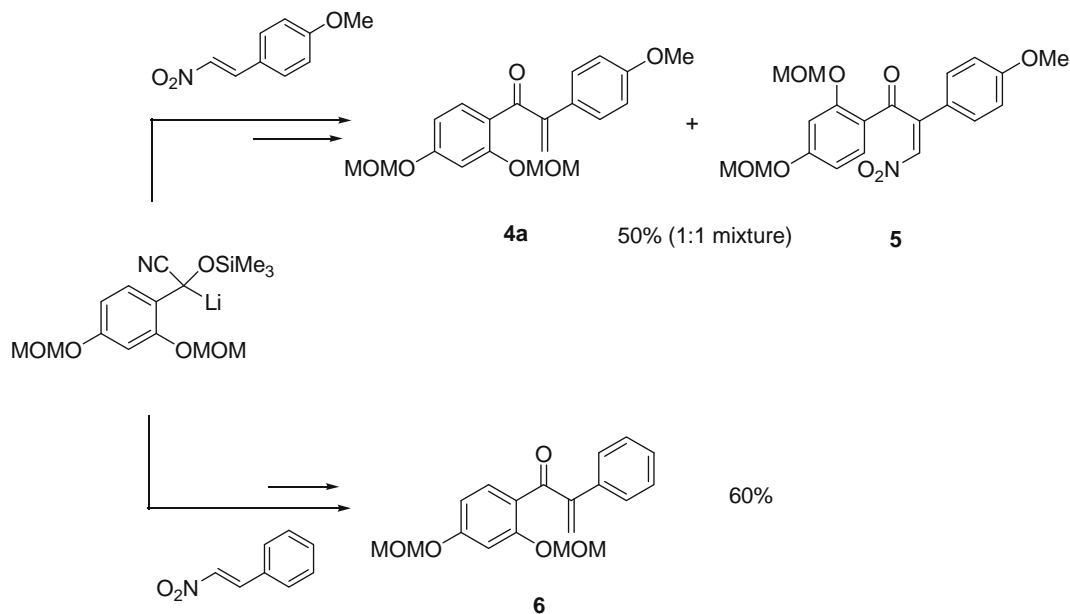
* Corresponding author. Tel.: +52 55 5622 4428; fax: +52 55 5616 2217.
E-mail address: lammg@servidor.unam.mx (L.A. Maldonado).



Scheme 1. The Wacker–Cook cyclization–oxidation of alkaloid δ -oxy- α -methylene ketones.



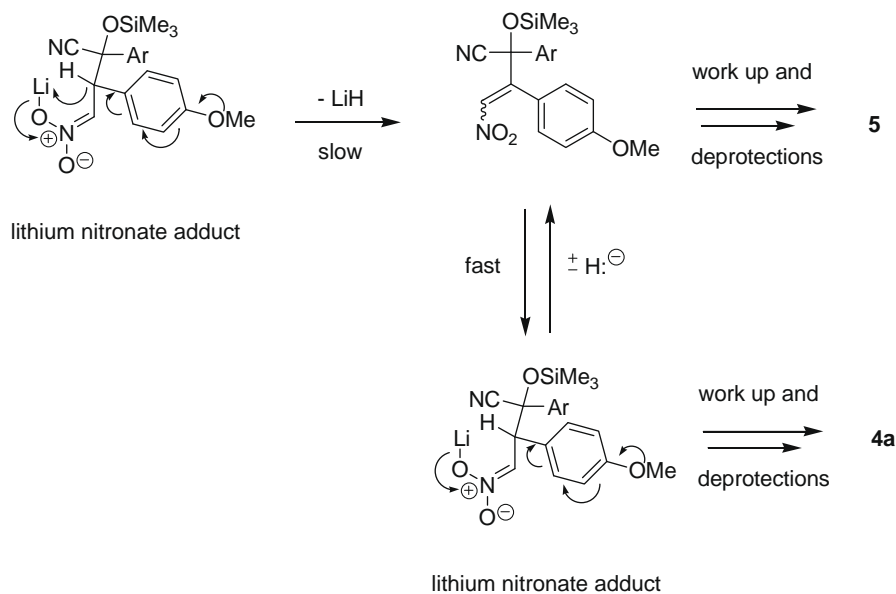
Scheme 2. Retrosynthetic analysis of formononetine based in the Wacker–Cook cyclization as key step.



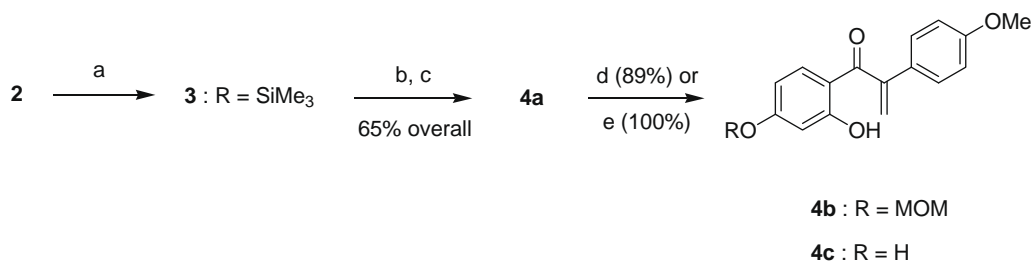
Scheme 3. Nitroenone byproduct **5** is formed when the lithium salt of protected cyanohydrin **2** is used.

the isoflavone formononetine **1** in 52–58% yields (Scheme 6). In our preliminary experiments, we successfully used dioxane as solvent, but the acid catalyzed removal of the protecting groups (for substrates **4a** and **4b**) was extremely slow. On the other hand, with *t*-BuOH as solvent, both the cyclization and acid hydrolysis proceeded at reasonable rates and was the solvent of choice in these particular cases.¹³

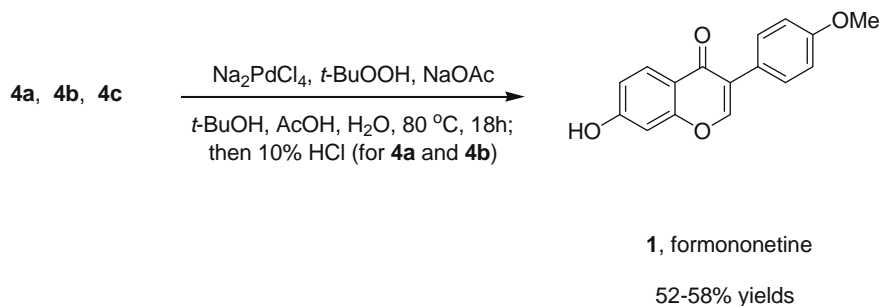
The remarkable stability of free phenol groups under these oxidation conditions is noteworthy and allows its use in unprotected form in this reaction. This is very important since hydroxylated isoflavones are common as natural products and also because free phenol groups usually interfere in the base catalyzed cyclization methods used in isoflavone or isoflavanone



Scheme 4. Mechanism proposal for the formation of nitroenone **5**. Ar = 2,4-bis-(MOM)phenyl group.



Scheme 5. Syntheses of enones **4a–c**. Reagents and conditions: (a) KH, DME, rt, then (*E*)-4-methoxy- β -nitrostyrene, then Na₂HPO₄ buffer in H₂O; (b) 5% H₂SO₄ in H₂O, THF, 50 °C, 14 h; (c) Et₃N, Me₂CO, rt; (d) BCl₃, CH₂Cl₂, rt; (e) 20% H₂SO₄ in H₂O, THF, 55 °C, 3 h.

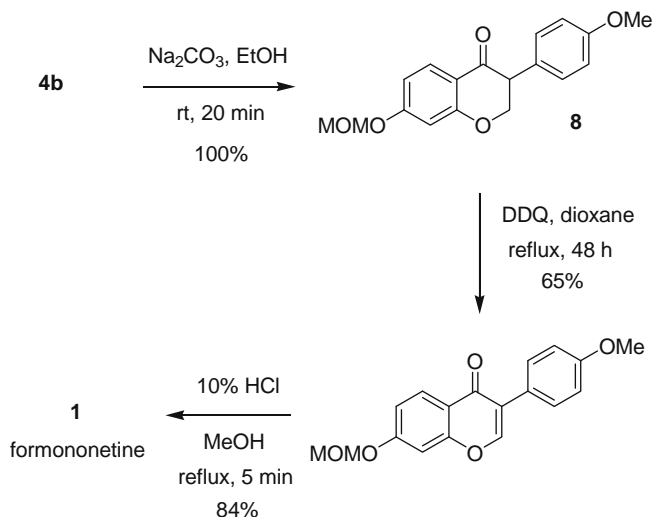


Scheme 6. Use of the Wacker–Cook method in the synthesis of isoflavones from α -methylene deoxybenzoins.

syntheses. As an example from our laboratory, α -methylenedeoxybenzoins **4c** is recovered unchanged when treated with base reagents (alkaline carbonates, tertiary amines), but **4b** cyclizes quantitatively to isoflavanone **8** in 20 min at rt with Na₂CO₃ in EtOH (Scheme 7). For the purpose of comparison, an authentic sample of formononetine was secured from **8** by DDQ dehydro-

genation and acid catalyzed removal of the phenol protecting group.

We hope that the method reported herein will find ample use in the synthesis of more complex hydroxylated isoflavones. We are currently pursuing work along these lines to contribute to this issue.



Scheme 7. Alternative synthesis of formononetine.

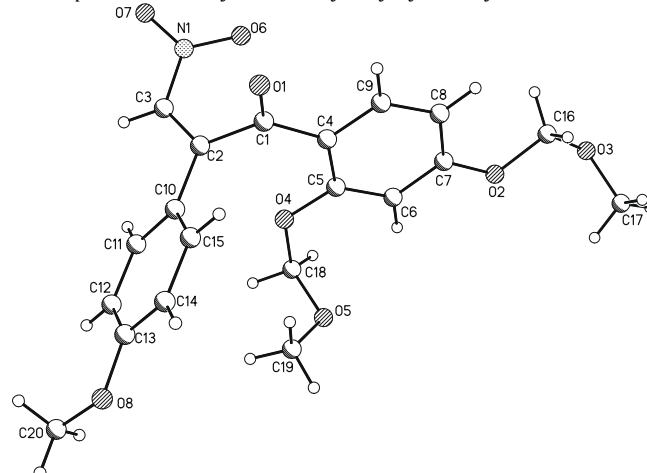
Acknowledgments

We thank Dr. Guillermo E. Delgado L. (Instituto de Química, UNAM), and Dr. J. Alfredo Vázquez M. (Facultad de Química, UNAM) members of the Tutorial Committee of EHG-C, for their valuable suggestions to this research. We also thank Rocío Patiño, Ángeles Peña, Beatriz Quiroz, Luis Velasco, Francisco J. Pérez, and Simón Hernández for running spectra. EHG-C thanks a CONACYT scholarship for graduate studies.

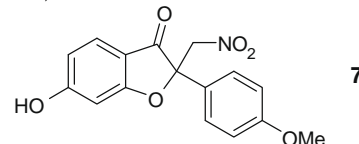
References and notes

- Rice-Evans, C. A.; Packer, L. *Flavonoids in Health and Disease*; Marcel Dekker: New York, USA, 2003.
- Raynal, N. J.-M.; Momparler, L.; Charbonneau, M.; Momparler, R. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 3–7.
- (a) Maher, P. *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, *476*, 139–144; (b) Maher, P. *Free Radical Res.* **2006**, *40*, 1105–1111; (c) Maher, P.; Akaishi, T.; Abe, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 16568–16573.
- Dewick, P. M. In *The Flavonoids: Advances in Research Since 1986*; Harborne, J. B., Ed.; Chapman and Hall: London, 1994.
- (a) Liao, X.; Zhou, H.; Wearing, X. Z.; Ma, J.; Cook, J. M. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 3501–3504; (b) Liao, X.; Zhou, H.; Yu, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8884–8890.
- Reiter, M.; Ropp, S.; Gouverneur, V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 91–94.
- Ferriño, S. A.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 717–723.
- Protected cyanohydrin **2** was obtained in 83% overall yield from commercial 2,4-dihydroxybenzaldehyde by bis methoxymethylation (ClCH₂OMe, NaH, THF) and cyano O-silylation (Me₃SiCN, catalytic KCN and 18-crown-6, C₆H₆). See: Greenlee, W. J.; Hangauer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4559–4562. for the cyano O-silylation reaction.
- Nitroone **5**: Yellow crystalline solid; mp 158–160 °C (EtOH–hexanes). IR (KBr): 1645, 1597, 1505, 1333, 1256, 1158, 1132, 1004 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 189.13, 163.43, 162.40, 158.87, 153.83, 132.81, 130.61, 129.49, 122.85, 119.17, 114.79, 109.59, 102.30, 94.13, 94.02, 56.40, 56.17, 55.44. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 403 (M⁺, 1), 312 (42), 225 (56), 45 (100). HRMS (FAB): [M+1]⁺ calcd for C₂₀H₂₂NO₈, 404.1345, found:

404.1342. The *Z* configuration of this compound was first established by cycleNOE NMR experiments and fully confirmed by X-ray crystal analysis.



- For instance, **5** does not add the *O*-ethyl dithiocarbonate anion¹¹ under a variety of conditions and is remarkably stable to NaBH₄ even in boiling MeOH. However, the acid hydrolysis of **5** proceeds with cyclization to coumaranone **7** in 90% yield, but this compound was also useless because it was recovered unchanged toward base treatments.¹²
- Ouvry, G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2907–2909.
- Coumaranone **7**: Pale yellow crystalline solid; mp 177–178 °C (EtOH–hexanes). IR (KBr): 3178, 1675, 1611, 1557, 1306, 1255, 1169, 1029 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₃D₆O): δ 9.98 (broad signal, OH, exchanges with D₂O), 7.53 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 9, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (AB system, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, C₃D₆O): δ 194.81, 174.10, 167.91, 161.23, 127.19, 127.09, 126.44, 115.10, 113.37, 112.98, 99.41, 88.48, 79.29, 55.62. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 315 (M⁺, 30), 269 (100), 137 (80), 133 (97). HRMS (FAB): [M+1]⁺ calcd for C₁₆H₁₄NO₆, 316.0821, found 316.0829



- The synthesis of formononetine **1** from α -methylenedexybenzoin **4b** is a representative example. **4b** (80 mg, 0.254 mmol), Na₂PdCl₄ (89 mg, 0.305 mmol), and NaOAc (21 mg, 0.254 mmol) are dissolved in a mixture of *t*-BuOH (5.4 mL), AcOH (1.8 mL), and water (5.4 mL) in a 25 mL round bottomed flask; a 70% *t*-BuOOH solution in water (0.05 mL, 0.36 mmol) is added. The reaction mixture is heated in an oil bath at 80 °C for 18 h, cooled at rt, diluted with a water-ice mixture (3 mL), and acidified with 10% aqueous HCl (5 mL). After refluxing for 6 h it was cooled at rt, neutralized with solid NaHCO₃, and the organic solvent removed at reduced pressure (rotary evaporator). The suspension was diluted with brine and extracted with AcOEt (3 × 10 mL), the organic layers dried over Na₂SO₄ and the solvent removed at reduced pressure (rotary evaporator). The dark brown semisolid was purified by silica gel flash chromatography using a 4:1 mixture of hexanes/AcOEt as eluent to give 32 mg (53% yield) of formononetine as colorless needles, mp 254–256 °C (EtOH); lit. mp 257 °C: Mahal, H. S.; Rai, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1769–1771. Using this procedure, **4a** and **4c** gave formononetine in 58 and 52% yields, respectively, but it should be noted that, in the latter case, the HCl treatment is not required. Formononetine **1**. IR (KBr): 1622, 1583, 1446, 1266, 1246, 1177, 1024 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD + DMSO-*d*₆): δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD + DMSO-*d*₆): δ 176.96, 164.00, 160.61, 159.19, 154.29, 131.16, 128.29, 125.37, 125.05, 117.95, 116.13, 114.58, 103.05, 55.60. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 269 (M⁺, 100), 268 (M⁺, 72), 132 (62).

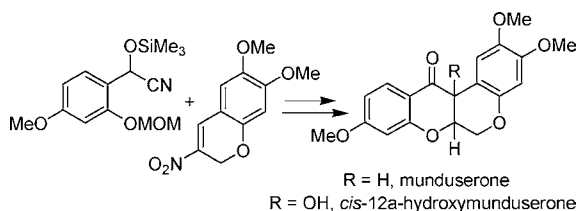
Protected Cyanohydrins in the Synthesis of Rotenoids: (±)-Munduserone and (±)-*cis*-12a-Hydroxymunduserone

Evin H. Granados-Covarrubias and Luis A. Maldonado*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México, 04510, D.F., México

lammg@servidor.unam.mx

Received April 2, 2009



Short synthetic routes to the natural products (±)-munduserone **1** and (±)-*cis*-12a-hydroxymunduserone **9** from protected cyanohydrin **5** and nitrochromene **4** are described. The key coupling reaction of **4** and **5** gave under inverse addition conditions **9** (28%) and **2b** (21%), while under normal addition conditions, a mixture of **9** (20%), dehydromunduserone **10** (9%), and enone **2b** (10%) was obtained. (±)-Munduserone **1** is easily obtained from both **2b** and **9** by 10% methanolic HCl (86%) and Zn/AcOH (71%) treatments, respectively.

The rotenoids are a biogenetically derived class of flavonoids featuring the chromano[3,4-*b*]chromanone framework.¹ Interest in this class of compounds is high because many members exhibit impressive antitumor activity in human tumor cell lines.² In this context, it is also worth mentioning that the rotenoid deguelin is considered a highly promising cancer chemopreventive agent.³

In 1960, Finch and Ollis reported the isolation and structural elucidation of the simplest natural rotenoid munduserone **1**, obtained from the bark of *Mundulea sericea*.^{4c} This was followed by a report from the same group on the total synthesis of **1**, though in an unstated overall yield.⁵ⁱ Later on, other

interesting but quite inefficient routes have also been reported.⁵ Despite limited biological activity, **1** captured our attention as a convenient target for demonstrating novel synthetic strategies, for development of general approaches to more complex rotenoids. Herein, we report concise syntheses of **1** and its natural *cis*-12a-hydroxy derivative **9**, which to our knowledge is the first total synthesis of this compound.⁶

On the basis of the premise that rotenoids are indeed isoflavanones with an additional six-membered oxygen heterocycle, the strategy for **1** was an elaboration of our recent methodology to synthesize isoflavanones.⁷ The key step was thus envisioned to be the coupling of protected cyanohydrin **5** (easily available, in principle, from commercial **7**) and the known⁸ nitrochromene **4** (prepared in one step from **6**) to give **3** (Scheme 1). After removal of protecting/activating groups, the known enone **2a** should be obtained, which has been cyclized into munduserone in high yield,^{5e} under mildly basic catalytic conditions (AcONa/EtOH). This is important for an eventual formal synthesis of munduserone.

Nitrochromene **4** was prepared as reported⁸ by using the one-step di-*n*-butylamine-catalyzed condensation of 4,5-dimethoxysalicylaldehyde **6**⁹ and freshly prepared nitroethylene in CHCl₃ solution. Unfortunately, in our hands, yields were only 20–25% (the reported yield is 72%) but unreacted aldehyde could be recovered and recycled until total consumption was achieved. On the other hand, the “protected cyanohydrin” **5** was prepared in 78% overall yield from **7** by methoxymethylation

(3) (a) Gills, J. J.; Kosmeder, J.W., II; Moon, R. C.; Lantvit, D. D.; Pezzuto, J. M. *J. Chemother.* **2005**, *17*, 297–301. (b) Lee, H.-Y.; Suh, Y.-A.; Kosmeder, J.W., II; Pezzuto, J. M.; Hong, W. K.; Curie, J. M. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 1074–1079. (c) Chun, K. H.; Kosmeder, J.W., II; Sun, S.; Pezzuto, J. M.; Lotan, R.; Hong, W. K.; Lee, Y. H. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 291–302. (d) Kinghorn, A. D.; Su, B.-N.; Lee, D.; Gu, J.-Q.; Pezzuto, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 213–216. (e) Kinghorn, A. D.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Moriarty, R. M.; Pezzuto, J. M. *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 597–612.

(4) (a) Marzouk, M. S. A.; Ibrahim, M. T.; El-Gindi, O. R.; Bakr, M. S. A. *Z. Naturforsch. C* **2008**, *63*, 1–7. (b) Dagne, E.; Yenesew, A.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1989**, *11*, 3207–3210. (c) Finch, N.; Ollis, W. D. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 176.

(5) (a) Crombie, L.; Josephs, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, *1*, 2591–2597. (b) Ahmad-Junan, S.; Amos, P. C.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 539–545. (c) Amos, P. C.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 510–511. (d) Crombie, L.; Freeman, P. W.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1277–1285. (e) Omokawa, H.; Yamashita, K. *Agr. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 195–196, and 1717–1723. (f) Nakatani, N.; Matsui, M. *Agr. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 769–772. (g) Chandrashekar, V.; Krishnamurthi, M.; Seshadri, T. R. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2505–2511. (h) Fukui, K.; Nakayama, M.; Harano, T. *Experientia* **1967**, *23*, 613–614. (i) Herbert, J. R.; Ollis, W. D.; Russell, R. C. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 177.

(6) (a) Dagne, E.; Yenesew, A.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3207–3210. (b) Kalra, A. J.; Krishnamurthi, M.; Nath, M. *Indian J. Chem. B* **1977**, *15*, 1084–1086.

(7) (a) Granados-Covarrubias, E. H.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1542–1545. (b) Ferriño, S. A.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 717–723.

(8) Neirabeyeh, M. A.; Koussini, R.; Guillaumet, G. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 783–788.

(9) Marion, F.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Hollander, I.; Mallon, R.; Kim, S. C.; Roll, D. M.; Feldberg, L.; Van Soest, R.; Andersen, R. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 321–324. In this report the authors used BBr₃ as the chemoselective demethylating agent, but we obtained comparable yields with the less expensive BCl₃.

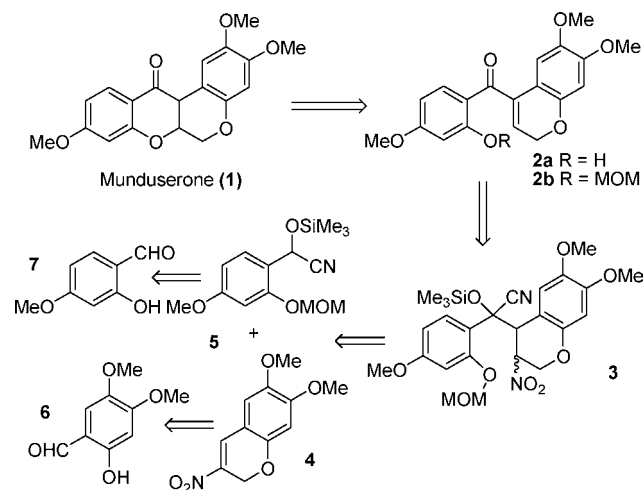
(10) Reggellin, M.; Doerr, S. *Synlett* **2004**, 1117.

(11) Greenlee, W. J.; Hangauer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4559–4562.

(1) For a summary of the extensive work by Crombie and co-workers on the biosynthesis of rotenoids, see: Crombie, L.; Whiting, D. A. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1479–1507.

(2) (a) Fang, N. B.; Casida, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 3380–3384. (b) Konoshima, T.; Terada, H.; Kokumai, M.; Kozuka, M.; Tokuda, H.; Estes, J. R.; Li, L.; Wang, H. K.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 843–848. (c) Li, L.; Wang, H. K.; Chang, J. J.; McPhail, A. T.; McPhail, D. R.; Terada, H.; Konoshima, T.; Kokumai, M.; Kozuka, M.; Estes, J. E.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 690–698. (d) Lin, L. J.; Ruangrunsi, N.; Cordell, G. A.; Shieh, H. L.; You, M.; Pezzuto, J. M. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4329–4331. (e) Blasco, G.; Shieh, H.-L.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1363–1366.

SCHEME 1. Retrosynthetic Analysis for Munduserone Based on Protected Cyanohydrin Chemistry

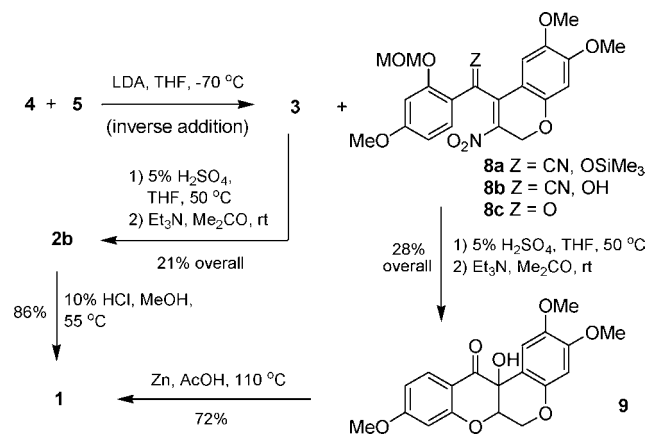


(NaH, ClCH₂OMe,¹⁰ THF) and cyano-*O*-trimethylsilylation¹¹ (Me₃SiCN, catalytic KCN and 18-crown ether, C₆H₆).

With the precedent that lithium bases promoted hydride migration during the conjugate addition of an analogue of protected cyanohydrin **5** to (*E*)-4-methoxy- β -nitrostyrene to give a 1:1 mixture of “normal” and “dehydro” adducts, our first choice to perform this coupling was using KH as base in DME, as was previously found useful in our formononetine synthesis.⁷ However, complex product mixtures were obtained, from which only the isomeric 6,7-dimethoxy-3-nitro-2-chromene could be isolated in low yield and characterized. Probably the basicity of the potassium carbanion of **5** was responsible for isomerization, but attempts to avoid the problem by working under inverse addition conditions also failed, at least in part because of the relatively low solubility of the potassium carbanion in DME, which resulted in clogging of the transfer cannula.

Hence, we decided to use LDA as the coupling reaction base with the expectation that chromatographic separation of the “normal” and “dehydro” adducts from the reaction mixture would be feasible. Coupling between **4** and **5** was performed under both normal (A) and inverse (B) addition conditions to give mixtures of adducts which, without purification, were successively submitted to our usual mild acid (5% aqueous H₂SO₄, THF, 50 °C) and base treatments (Et₃N, Me₂CO, rt) for *O*-trimethylsilyl cleavage and HCN and HNO₂ removals, respectively. After silica gel column chromatography, from conditions B two fractions were obtained and identified as the desired less polar “normal” enone adduct **2b** (21% yield) and surprisingly, the more polar natural product *cis*-12a-hydroxymunduserone **9**⁶ (28% yield) (Scheme 2). Rotenoid **9** is clearly derived from the dehydro adduct **8a** whose preferential formation in this experiment can be rationalized by the stronger electron donor effect of the trioxy-substituted ring, facilitating the required hydride migration to the lithium cation, as compared with the single methoxy-substituted aromatic ring used in our formononetine synthesis.⁷

The structure of enone **2b** was derived from its spectroscopic data and its acid-catalyzed conversion into the natural product munduserone **1** (86% yield). In this cyclization, the intermediate

SCHEME 2. Total Synthesis of (±)-Munduserone (1) and (±)-*cis*-12a-Hydroxymunduserone (9)

hydroxyenone **2a** was not isolated. Furthermore, we have also converted **9** into **1** in 71% yield with Zn in hot AcOH,¹² a considerable improvement for this four-step known conversion.¹³

On the other hand, from conditions A two fractions were also obtained with identical *R_f* values as those obtained for the corresponding fractions of conditions B. The less polar fraction was identified as **2b** (10% yield), but the more polar fraction contained **9** in admixture with dehydromunduserone **10**. These compounds, separable only by further preparative TLC (99:1, C₆H₆/MeOH, three elutions), were obtained in yields of 20% and 9%, respectively. Dehydromunduserone **10** is also a known compound prepared as an intermediate in some previous munduserone syntheses.^{5f-i} Hence, our preparation of **10** represents a new formal synthesis of munduserone.

Regarding the mechanism of this unusual reaction, and though our analysis remains speculative, we propose the formation of a common intermediate **11** that can undergo proton loss to dehydromunduserone **10** (path a) or a 1,2-hydride shift to the *p*-quinoid cation **12** followed by water addition, to give *cis*-12a-hydroxymunduserone **9** (path b). The common intermediate **11** is, in turn, obtained from nitroenone **8c**, the expected product obtained after deprotection of the initially formed dehydro adduct **8a**, as depicted in Scheme 3. Although we have not attempted to isolate the presumably formed, acid-sensitive “normal” adducts **3** (four stereoisomers are possible) and “dehydro” adduct **8a** from the complex reaction mixture for characterization, the latter is a reasonable starting point for the mechanistic proposal based on our previous results.^{7,14}

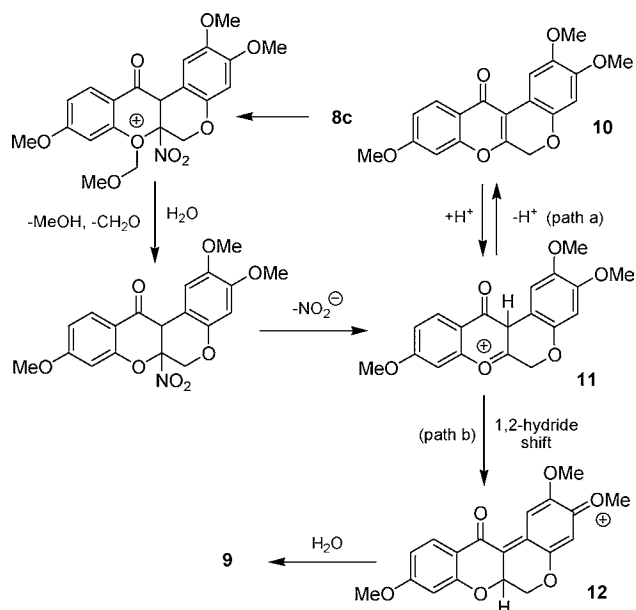
In summary, concise total synthesis of the rotenoids (±)-munduserone **1** and (±)-*cis*-12a-hydroxymunduserone **9** have been achieved by using a new approach that involves conjugate addition of the lithium carbanion of an aromatic protected cyanohydrin **5** to nitrochromene **4** as the key reaction. Although the coupling reaction yielded mixtures of two or three products, depending on whether inverse or normal addition conditions were used, all these compounds converged into **1** by simple transformations. Furthermore, as (with few exceptions) natural rotenoids have the same dimethoxy-substituted ring A, which is delivered by nitrochromene **4**, this approach can be applied, in principle, to other biologically more interesting rotenoids. This should be very simple because selection of the appropriate aromatic aldehyde is the only challenge. We are pursuing further

(12) To the best of our knowledge, this reaction has been attempted only with the unnatural trans isomer of 12a-hydroxymunduserone.^{5b,c}

(13) See ref 6b for the two-step conversion of **9** \rightarrow dehydromunduserone **10** and refs 5f-i for the two-step conversion of **10** \rightarrow **1**.

(14) However, we are aware that the absence of **10** under inverse addition conditions is the main challenge of our view of the mechanism. See the Supporting Information for additional data on this issue.

SCHEME 3. Mechanistic Proposal for Rotenoid Formation



experiments to improve yields, to learn more about the mechanism of the unusual coupling reaction, and hopefully, to find experimental conditions suitable for fine-tuning the preferential formation of normal enone adducts or rotenoids, as desired.

Experimental Section

Coupling of Protected Cyanohydrin 5 and 6,7-Dimethoxy-3-nitro-3-chromene 4 (Inverse Addition). To a stirred solution of 1.7 mmol of LDA in 5 mL of dry THF (prepared in the usual way from 0.17 g (1.7 mmol) of dry diisopropylamine and 1.2 mL of a 1.47 M solution of *n*-BuLi in hexanes (1.7 mmol)) at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added a THF solution (3 mL) of protected cyanohydrin **5** (0.386 g, 1.3 mmol). The resulting yellow solution was stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 min, and added dropwise via cannula to a cooled ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) stirred solution of **4** (0.31 g, 1.3 mmol) in 5 mL of THF. The red solution was stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 min, warmed at rt, quenched with 6 mL of Na_2HPO_4 buffer (pH 7.3), and extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine and dried. Concentration afforded a thick red oil that was dissolved in THF (5 mL) and 5 mL of 5% aqueous H_2SO_4 was added. The stirred mixture was heated in an oil bath at $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 14 h, cooled at rt, quenched with saturated NaHCO_3 aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine and dried. Concentration afforded a red gum that was dissolved in 10 mL of Me_2CO , 0.7 mL of Et_3N was added, and the dark solution was stirred at rt for 14 h. The volatiles were removed at reduced pressure, the residue was partitioned between AcOEt and brine, and the organic layer was dried. Concentration afforded a red viscous oil that was chromatographed on flash silica gel (4:1, hexanes/AcOEt) to give two main fractions. The fast moving fraction was enone **2b** (0.131 g, 21%) and the slow moving fraction was (\pm)-**9** (0.163 g, 28%).

Enone 2b: pale yellow oil; IR (film) ν 1655, 1603, 1508, 1462, 1262, 1157, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.7 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.6 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.9, 163.8, 158.0, 149.9, 148.7, 143.4, 136.8, 132.2, 126.2, 122.3, 112.4, 108.8,

106.8, 101.6, 100.9, 100.4, 94.9, 64.8, 56.2, 55.9, 55.5 ppm; MS (EI) (m/z , %) 386 (M^+ , 50), 341 (56), 190 (25), 178 (46), 151 (38), 57 (100); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (M^+) 386.1366, found 386.1364.

(\pm)-**cis-12a-Hydroxymunduserone 9:** white solid; mp 284–286 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν 3448, 1676, 1610, 1509, 1259, 1200, 1162, 1104, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ 7.79 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 9, 2.7$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.49 (s, OH, exchanges with D_2O), 4.69 (dd, $J = 2.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 12, 2.1$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 12, 1.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ 191.7, 167.5, 163.1, 152.5, 149.7, 144.6, 129.6, 112.7, 112.3, 111.4, 109.8, 101.9, 101.2, 77.0, 68.5, 64.6, 56.8, 56.2, 55.9 ppm; MS (EI) (m/z , %) 358 (M^+ , 38), 208 (100), 151 (12); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (M^+) 358.1053, found 358.1053.

(\pm)-**Munduserone 1: (a) From Enone 2b.** To a stirred solution of **2b** (0.03 g, 0.078 mmol) in dry MeOH (1.5 mL) was added a 10% solution of HCl in MeOH (1.5 mL). The reaction mixture was stirred and heated in an oil bath at $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, cooled at rt, and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution. The volatiles were removed at reduced pressure then extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic fractions were washed with brine and dried. Concentration afforded a crystalline brown solid that was chromatographed on flash silica gel (17:3, hexanes/AcOEt) to give 0.023 g (86%) of crystalline (\pm)-**1**. Mp 169–170 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^{4c} mp 171–172 $^{\circ}\text{C}$); IR (KBr) ν 2939, 1675, 1615, 1516, 1452, 1277, 1159 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.9 (dt, $J = 12.0, 4.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 189.2, 166.5, 162.7, 149.5, 147.4, 143.9, 129.3, 112.7, 110.6, 110.4, 104.7, 101.0, 100.6, 72.4, 66.2, 56.3, 55.8, 55.6, 44.5; MS (EI) (m/z , %) 342 (M^+ , 53), 192 (100), 83 (45); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (M^+) 342.1103, found 342.1107.

(b) From (\pm)-**cis-12a-Hydroxymunduserone 9.** A stirred mixture of **9** (0.15 g, 0.43 mmol), AcOH (15 mL), and Zn dust (3 g, 45 atom·mg) was heated in an oil bath at $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 min. The suspension was cooled at rt, filtered, and thoroughly washed with hot CH_2Cl_2 . The solution was evaporated to dryness with the aid of first a rotavapor and then an oil pump, then the residue was dissolved again in CH_2Cl_2 (25 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine. The dried solution was concentrated and the solid residue was chromatographed on flash silica gel (17:3, hexanes/AcOEt) to give 0.102 g of (\pm)-**1** (71%).

Acknowledgment. We thank Dr. Guillermo E. Delgado L. (Instituto de Química, UNAM) and Dr. J. Alfredo Vázquez M. (Facultad de Química, UNAM), members of the Tutorial Committee of E.H.G.-C. for their valuable suggestions to this research. We also thank Eréndira García, Elizabeth Huerta, Héctor Ríos, Luis Velasco, and Francisco J. Pérez, for running spectra, and Signa S.A. (through the courtesy of M.Sc. J. Miguel Lazcano) for a generous gift of chemicals. E.H.G.-C. thanks a CONACYT scholarship for graduate studies.

Supporting Information Available: Preparation and characterization of **5**, experimental conditions for coupling of **4** and **5** by the normal addition protocol, spectroscopic data for **10**, additional data for the proposed reaction mechanism, and ^1H and ^{13}C NMR spectra for all compounds prepared. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO900648N