



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

NUEVO METODO DE MACROLACTONIZACION UTILIZANDO
Boro Trifluor Etil Eter ($\text{BF}_3 \text{OEt}_2$)

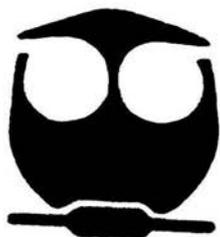
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A

VELAZQUEZ HERNANDEZ JOSE RICARDO



MEXICO, D.F.



EXÁMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2004



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente **Profa. Liliana Saldivar Osorio.**

Vocal **Prof. José Manuel Méndez Stivalet.**

Secretario **Prof. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez.**

1er Sup. **Prof. Bernardo Antonio Frontana Uribe.**

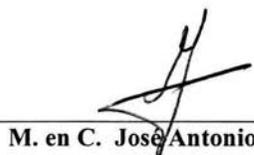
2do Sup. **Profa. Elena Guadalupe Ramírez López.**

Sitio donde se desarrolló el tema:
Laboratorio 2-8, Departamento de Productos Naturales.
Instituto de Química.
UNAM.

Asesor:


M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez.

Supervisor Técnico:


M. en C. José Antonio Morales Serna.

Sustentante:


José Ricardo Velázquez Hernández

Dedicatorias

A Díos:

Por darme todo lo que tengo y lo que aun no llega.

A mi mamá:

Paz Hernández Martínez. Gracias por dejarme vivir sin saber que seria de mí. Por tu amor, cariño y comprensión, por apoyarme transmitiéndome tu fuerza y valor para seguir luchando en la vida, eres el mejor ejemplo que tuve para seguir mi camino. Por confiar en mi a un sabiendo que no era perfecto. Gracias madre nada será suficiente para poderte pagar todo lo que yo obtuve de ti. Te admiro y te quiero.

A mis hermanos:

Guadalupe, Julia, Jesus, y Carmen. Gracias por todos los momentos tristes y alegres que hemos vivido juntos, por su amistad, comprensión, cariño, consejos y sobre todo por ser mis hermanos y un ejemplo para mí. Además les pido perdón si alguna vez los he herido con palabras o acciones pero todos somos humanos no soy perfecto y solo trato de dar lo mejor de mí.

A mi pareja:

Lila castañeda Sánchez. Gracias por todo lo que representas en mi vida, por darme valor cuando tuve miedo, por ser la luz que alumbro mi camino cuando este se tornaba oscuro, por confiar en mí, por aguantar mi carácter y mis locuras. Gracias por ser tan linda y especial, nunca cambies te quiero mucho.

A mis sobrinos:

Porque al verlos me doy cuenta que la vida es un juego.

A todas las personas que forman parte de mi familia gracias por su apoyo.

Agradecimientos

Al M. en C. Jorge Cárdenas Pérez.

Por darme la oportunidad de trabajar en el laboratorio 2-8, por su tiempo, sus enseñanzas y amistad gracias.

Al M en C. José Antonio Morales Serna.

Por la confianza y por brindarme su apoyo cuando lo necesitaba, gracias por tu amistad.

A Luis paleo.

Por su amistad, apoyo y consejos.

A mis amigos del peral.

Por compartir su amistad, sus tristezas, sus logros y sus alegrías con migo durante la carrera, todos son algo importante para mi. A mi cuate Felipe por ser como un hermano, gracias por su amistad y espero que continuemos así.

A mis amigos del L 2-8.

Por todos los momentos gratos que compartí con ustedes, por esas pláticas tan amenas, por ser como una familia y por enseñarme que vale más una persona por lo que piensa y no por el grado que tenga.

A todas las personas que compartieron sus conocimientos para mi formación académica. Gracias.

ÍNDICE

Contenido	Página
1.Acrónimos	1
2.Introducción	1
¿ Que son las lactonas?	1
Importancia de las lactonas	2
3.Antecedentes	3
Lactonas en la naturaleza	3
Método de Yamaguchi	7
Método de Keck	8
Método de Shina-Yamamoto	10
Método de Shiina	11
Método de Trost	12
4.Objetivos	15
5.Discusión de resultados	16
Planteamiento del problema	18
Metodología A	20
Metodología B	23
Metodología C	31
Síntesis parcial de la Salsavamida A	31

6.Conclusiones	35
7.Parte Experimental	36
Métodos Generales	36
Desarrollo Metodología A	38
Desarrollo Metodología B	39
Desarrollo Metodología C	40
Síntesis parcial de la Salsalvamida A	49
9.Espectroscopia	51
Hexadecalactona.	52
Hexapentadecalactona	57
Hexadodecalactona	62
Hexadecalactona	67
Salsalvamida	71
10.Bibliografía	72

ACRÓNIMOS

ACS	Ácido alcanforsulfónico.
AcOEt	Acetato de etilo.
BF ₃ OEt ₂	Dietil eterato de trifluoruro de boro
c	Cuarteto.
C°	Grados Celsius.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado.
CHCl ₃	Cloroformo.
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno.
CD ₃ OD	Metanol deuterado.
DMAP	Dimetilaminopiridina
DCC	Diciclohexicarbodiimida
DCU	Dicilohexilurea
d	Doblete
dd	Dobles de dobles.
TiCl ₄	Tetracloruro de titanio
EDC	1-[3-dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida.
EM	Espectrometria de masas
Et ₃ N	Trietil amina.
g	Gramos.
HOBT	Hidroxibenzotriazol.
Hz	Hertz.
I.R	Espectroscopia de infrarojo.

J	Constante de acoplamiento.
K_2CO_3	Carbonato de potasio.
LiOH	Hidroxido de litio.
m	Multiplete.
MNBA	Anhidrido 2-metil-6-nitrobenzoico
ml	Mililitos.
mg	Miligramos.
mmol	Milimol.
m/z	Relación masa /carga.
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio.
oct	Octuplete.
ppm	Partes por millón.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
THF	Tetrahidrofurano
T.A.	Temperatura ambiente.
TBDMSCl	Cloruro de terbutildimetilsilano
TMS	Tetrametilsilano

INTRODUCCIÓN

Los macrólidos son ésteres cíclicos que se forman a través de moléculas que contienen grupos carboxilos y grupos hidroxilos, al principio y al final en una cadena larga de carbonos, los cuales sufren una esterificación intramolecular.

Aunque de forma común se les conocen como la clase de antibióticos derivados de la especie *Streptomyces*, en la actualidad se le da el nombre de macrólido a todo producto natural que esté constituido por una macrolactona, no importando características especiales.¹

A través de los años se han conocido un gran número de macrólidos con actividad biológica, los cuales se han presentado como los agentes terapéuticos más importantes de nuestro tiempo utilizados como antibióticos, anticancerígenos, hasta como una importante fragancia industrial, etc. Como ejemplo tenemos a la eritromicina o el macrólido antitumoral callipeltosido. (Figura 1). El descubrimiento de numerosos macrólidos complejos² ha creado el interés por descubrir nuevas soluciones a problemas de síntesis, tratando de obtener una ruta sencilla con altos rendimientos y condiciones suaves de reacción, gracias a esto se ha creado todo un reto intelectual e ingeniosos trabajos en la obtención de macrolactonas, ejemplo de ello son los métodos de Corey-Nicolaou² método de doble activación,² Schmidt,¹¹ Masamune,¹¹ Mitsunobu,¹¹ Yamaguchi, Yamamoto.⁸ Sólo por mencionar algunos de ellos.

ERITROMICINA

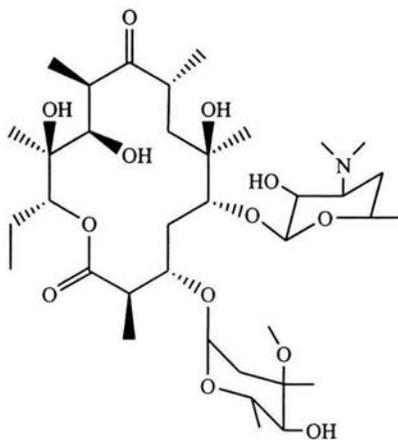
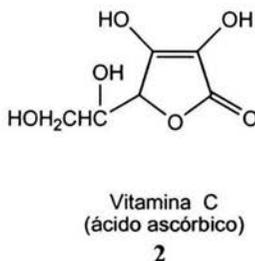
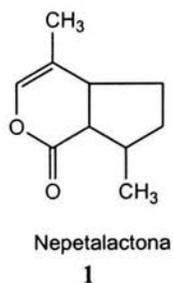


Figura 1

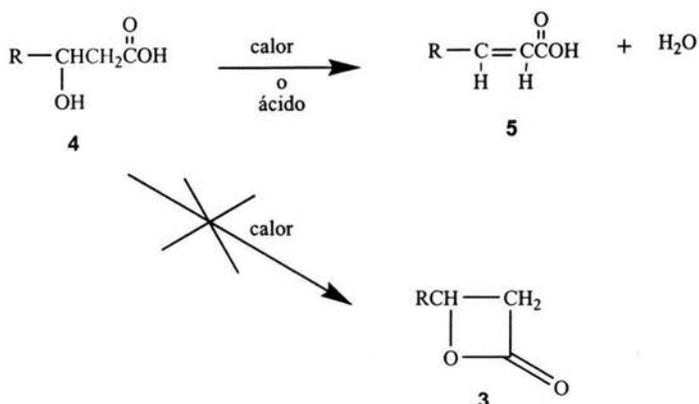
Dentro de la síntesis de los macrólidos se deben de considerar cuatro aspectos generales los cuales son: control de la estereoquímica, proceso eficiente en la unión de los fragmentos, uso de grupos protectores adecuados y formación del macrólido² tomando mayor importancia en estos últimos para dar fundamento al presente trabajo, de manera que se analizará con mayor detalle, realizando un recuento de algunas investigaciones al respecto.

ANTECEDENTES

Una lactona es un éster cíclico, las lactonas son bastante comunes en la naturaleza por ejemplo, la vitamina C **2** y la nepetalactona **1** el atrayente sexual de los gatos, que se encuentra presente en la nébada planta de la familia de las dicotiledóneas de corola en forma de labios, de olor y sabor como la menta. (Esquema 1). Casi todas son lactonas constituidas por 5 o 6 átomos. En algunas reacciones se han detectado β -lactonas **3** como productos intermedarios. Sin embargo éstos son muy reactivos, si se intenta preparar una β -lactona a partir de un β -hidroxiácido **4** se produce generalmente la deshidratación **5**. (Esquema 2).

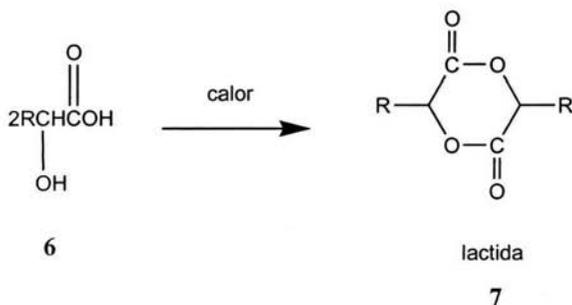


Esquema 1



Esquema 2

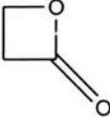
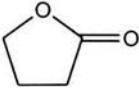
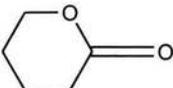
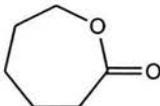
Al ser calentado un α -hidroxiácido **6** forma diésteres cíclicos llamados lactidas **7** (Esquema 3).



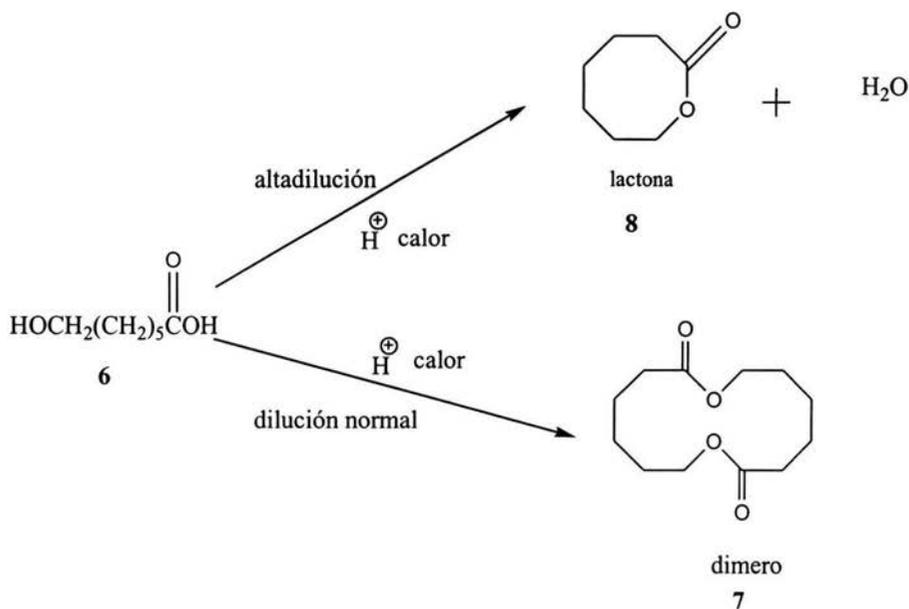
Esquema 3

En el caso de las lactonas de 5 y 6 miembros, la ciclización es tan fácil que aunque la reacción se cataliza por ácidos o bases, sólo bastan trazas de ácido en el vidrio de los matraces para catalizar la formación de la lactona. Se presentan algunos porcentajes de hidroxiácidos y lactonas para algunas mezclas de equilibrio en medio ácido acuoso. (Tabla 1).

Tabla 1. Composición de las mezclas de equilibrio de hidroxiaácidos frente a sus lactonas

Hidroxiaácidos	lactona	% del ácido	% de lactona
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		100	0
$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$		27	73
$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$		9	91
$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$		100	0

En principio las macrolactonas se generan a través de la ciclización de una cadena larga de carbonos precursora de ω -hidroxiaácidos **6**, sufriendo una polimerización debido a reacciones intermoleculares y la formación de la lactona **8** por reacciones intramoleculares, estas interacciones causan a menudo serios problemas pero pueden ser sujetas a control (Esquema 4). En estos casos se emplea una reacción a alta dilución,⁴ de esta manera es menos probable que ocurran colisiones entre las moléculas. Si la disolución es concentrada, entonces las moléculas del hidroxiaácido **6** reaccionan entre sí, para dar un dímero **7**. El rendimiento de la reacción depende del tamaño del anillo a formar, conforme aumenta éste disminuye la posibilidad de que exista el dímero.³

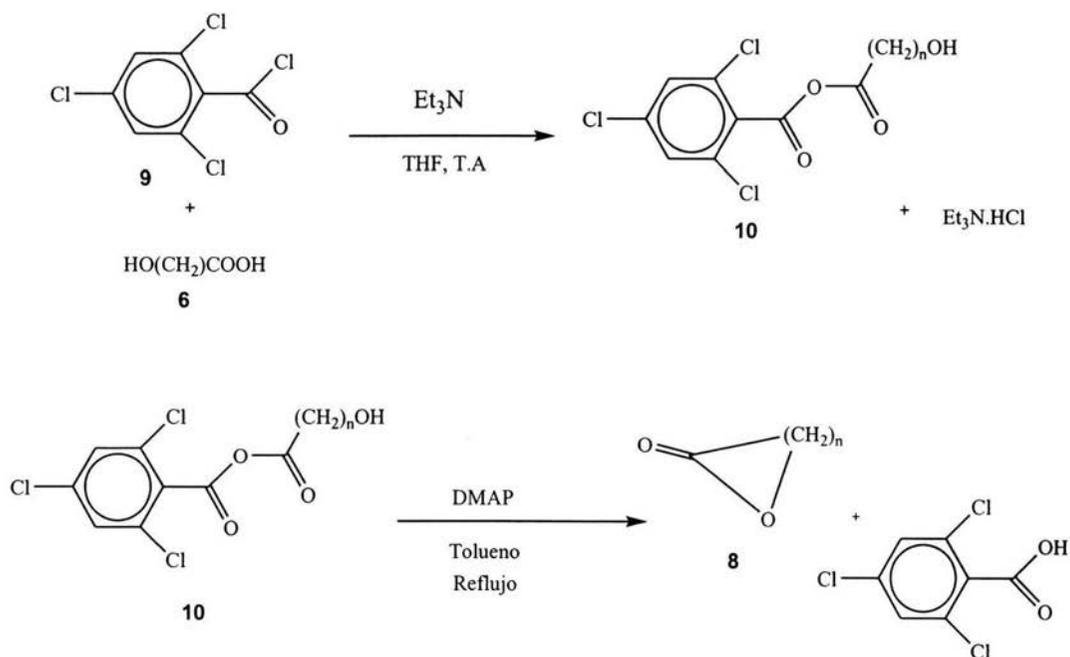


Esquema 4

Aunque existe un gran número de métodos para la formación de lactonas, todos ellos presentan diferentes condiciones en la síntesis, por ello y debido a la actividad biológica que tienen algunas de ellas, crece la necesidad por crear nuevas metodologías para la formación de macrolactonas a partir de su correspondiente hidroxiaácido.

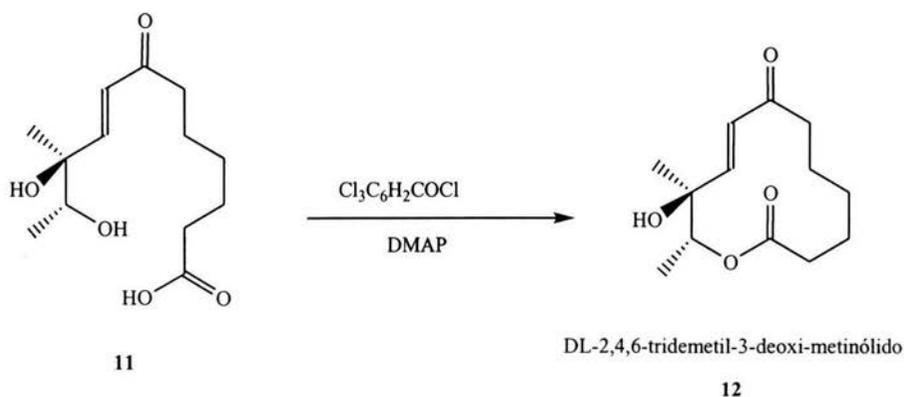
En la síntesis de los macrólidos, los pasos más importantes que se consideraron para este trabajo son la activación del ácido carboxílico y el cierre del macrociclo utilizando un catalizador básico o más reciente uno ácido.¹³ En el caso de los catalizadores básicos más utilizados son la dimetilaminopiridina y algunos derivados de esta. Para el caso de la activación del ácido existen varias propuestas una de las más utilizadas es la formación de anhídridos mixtos.^{5,12} A continuación se describirán algunos de los métodos más utilizados o los de mayor interés para el presente trabajo.

1) Método de Yamaguchi (anhídridos mixtos). La esterificación por medio del anhídrido mixto consta de dos pasos: el primero es la formación del anhídrido mixto **10** a partir de un cloruro de ácido **9** y el segundo el de la alcoholisis del anhídrido.⁵ (Esquema 5). Para la selección del cloruro de ácido se deben de tomar en cuenta dos factores importantes como son: pueda generar un buen grupo saliente y que esté impedido estéricamente para evitar el ataque nucleofílico del alcohol a este carbonilo, algunos cloruros como el 2,4,6-triclorobenzoilo⁵; 2,3,6-trimetil-4,5-dinitrobenzoilo⁵; 2,6- dicloro-3-dinitrobenzoilo⁵ y 2,4,6-tribromo benzoilo⁵, reúnen estas características, de los cuales el que presenta mejor rendimiento y rapidez de reacción es el cloruro del 2,4,6- triclorobenzoilo **9** en benceno como disolvente, dando resultados de hasta el 95% de rendimiento.



Para la formación de macrolactonas, una vez formado el anhídrido mixto de un ω -hidroxiácido **6** en THF y después de eliminar el clorhidrato de la trietilamina, se agrega 4-

dimetilaminopiridina (4-DMAP), y se somete a condiciones de alta dilución usando como disolvente tolueno o benceno a reflujo para obtener la macrolactona **8**.(Esquema 5) Obteniendo rendimientos de 58% de monómero y un 9% de dímero para cadenas de 13 átomos de carbono, si el tamaño del anillo es más pequeño, el rendimiento disminuye para el monómero y aumenta para el dímero. Tomando en cuenta también la importancia de la cantidad de equivalentes de base (4-DMAP), ya que estos pueden modificar el rendimiento. Por último este método fue empleado para sintetizar moléculas más complejas como la DL-2,4,6-tridimetil-3-deoxi-metinólido **12** a partir de un hidroxiaácido correspondiente **11** con un rendimiento de 46%.⁵ (Esquema 6)

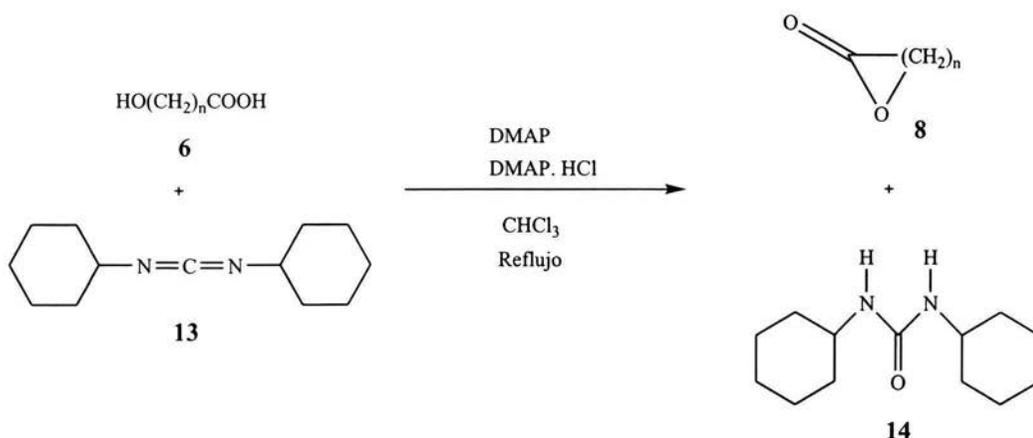


Esquema 6

2) Método de Keck. En la formación de macrolactonas a partir del correspondiente ω-hidroxiaácido **6**, una de las maneras más comunes para la obtención de estas, es la

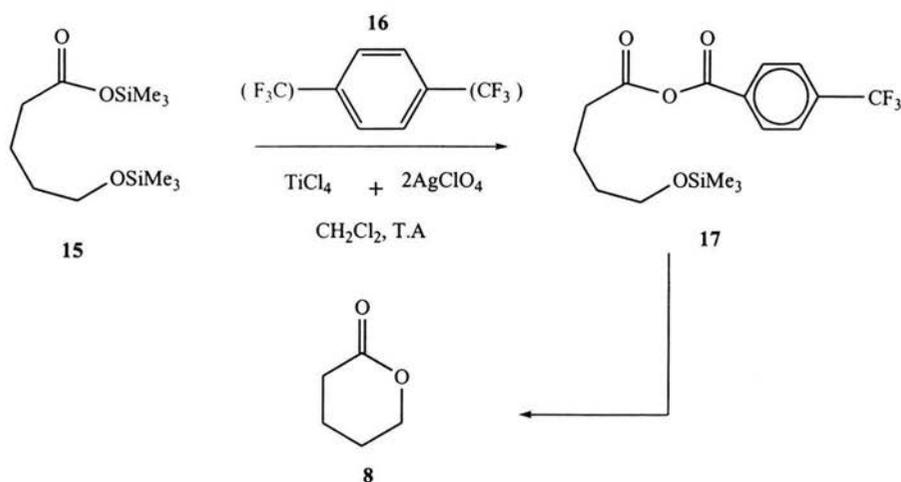
activación del correspondiente ácido carboxílico utilizando dicitohexilcarbodiimida (DCC) **13** la cual se emplea como deshidratante del ácido carboxílico que posteriormente podrá formar la lactona **8** y la correspondiente urea **14** de la (DCC).

En el caso de esta metodología en la macrolactonización se utiliza como disolvente cloroformo y se lleva a cabo la reacción en alta dilución y a reflujo en presencia del clorhidrato de la dimetilaminopiridina para evitar la formación de N-acilureas.⁷ (Estructura 7). Este método muestra buenos rendimientos utilizando diferentes ω -hidroxiácidos, aumentando conforme se incrementa el número de átomos en la cadena, para la lactona de 16 átomos se obtiene en un 95% y trazas del dímero, para la de 17 átomos se obtiene un rendimiento del 96 % mientras que para la de 14 átomos se tiene un 77% de monómero y un 11% de dímero, el cual se incrementa al disminuir el tamaño de la lactona.



Esquema 7

3) **Método de Shina-Yamamoto.** La formación de ésteres carboxílicos **17**, a partir del carboxilato de sililo y ésteres de alquilsililo **15**, en presencia del anhídrido 4-trifluorometilbenzoico **16**, es un método exitoso con condiciones suaves y rendimientos altos, aportando también una nueva variante a la formación de ésteres y lactonas, ya que se utiliza un catalizador ácido²² el cual se forma *in situ* al adicionar TiCl_4 y AgClO_4 (Esquema 8).

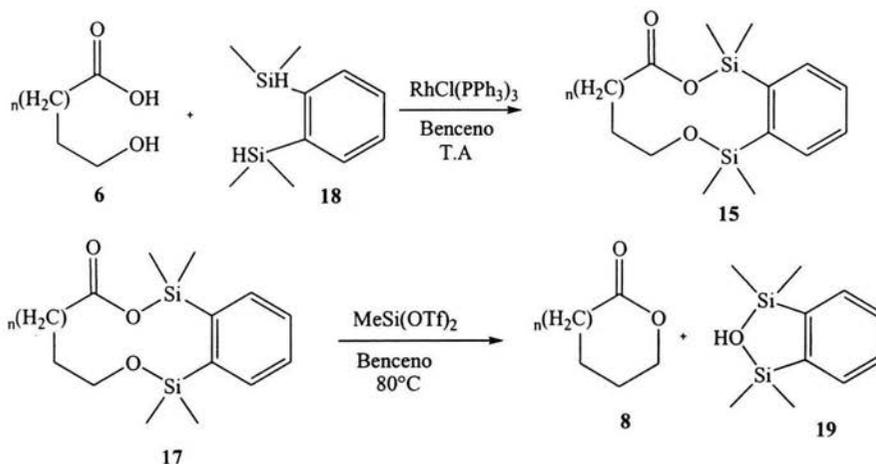


Esquema 8

Este método utilizado en macrolactonización, vía anhídrido mixto fue descrito por primera vez en 1993.

En la formación de macrolactonas con diferentes números de átomos desde 7 a 16, los rendimientos son buenos, obteniendo en particular un mayor rendimiento para la pentadecalactona el cual es de 89 % y un 4% de un dímero. Al variar la concentración del catalizador ácido la presencia del dímero aumenta.

Dentro de este método han existido varios cambios en el catalizador, ya que se ha usado [RhCl(PPh₃)₃] en la formación del ciclo siloxicarboxilato de sililo 17, a partir del correspondiente ω-hidroxiácido 6 y 1,2-bisdimetilsililbenceno 18, posterior a ello se adiciona Me₂Si(OTf)₂ para la formación de la lactona 8 (Esquema 9).

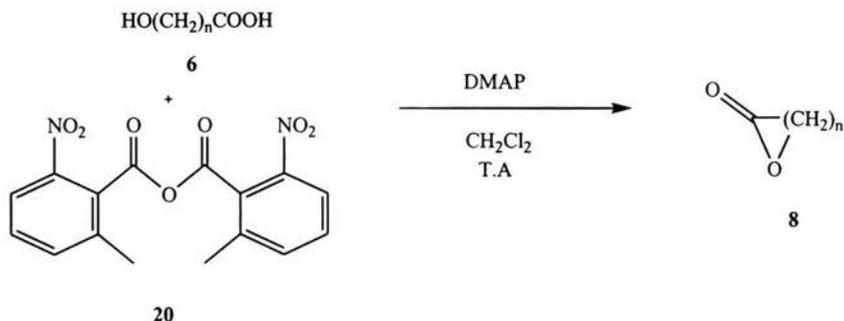


Esquema 9

4) Método de Shiina. Una variedad de lactonas son preparadas con altos rendimientos a temperatura ambiente, a partir de su correspondiente ω-hidroxiácido 6, vía anhídridos mixtos. Por ejemplo al usar el anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico 20 (MNBA) en presencia de trietil amina y DMAP,¹² se obtiene una lactona 8 si el ataque del alcoholato es intramolecular y si es intermolecular se forma el correspondiente éster.

Los rendimientos para la macrolactonización en cadenas de 14 a 17 átomos utilizando DMAP, son superiores al 90%, eliminando la aparición del dímero y el trímero

respectivamente. Se pueden utilizar otros tipos de catalizadores como son el N-óxido de la dimetilaminopiridina o el N-óxido de pirrolidinopiridina (Esquema 10).

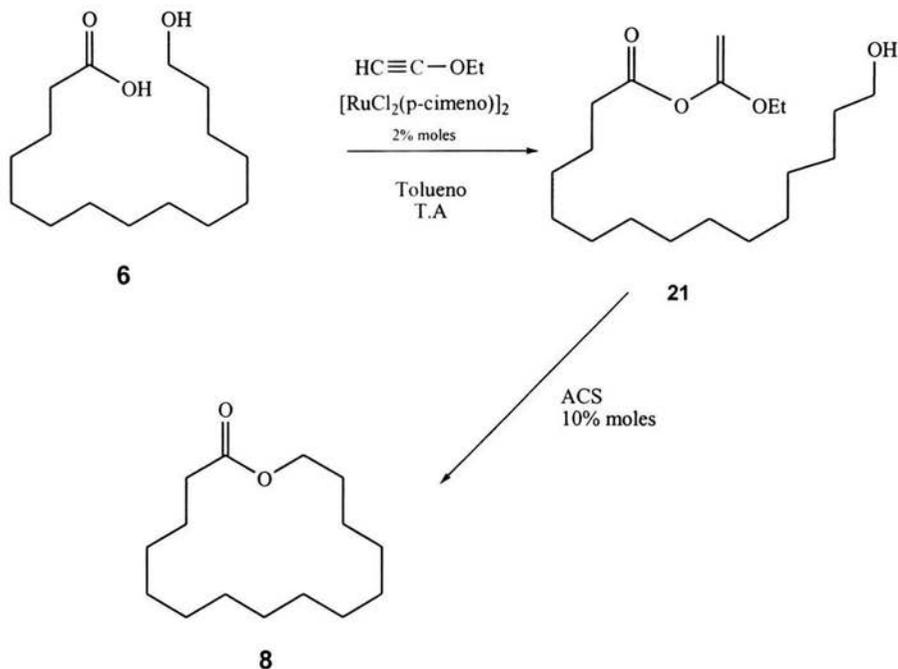


Esquema 10

5) Método de Trost Los métodos más comunes para la síntesis de ésteres y lactonas se realizan en medios básicos utilizando como catalizador DMAP o algún derivado de ella. Sin embargo, se propone una nueva metodología en la cual se utiliza [RuCl₂(p-cimeno)]₂¹³ que es un catalizador ácido, dando nuevas ventajas y condiciones diferentes a las ya propuestas.

En este caso al utilizar un ácido carboxílico y un acetileno, los cuales reaccionan en presencia de ciertos catalizadores de rutenio para formar el éter vinílico 21 correspondiente, al utilizar etoxiacetileno se obtienen etoxivinil ésteres, los cuales son derivados de ácidos carboxílicos altamente reactivos. Este mismo principio puede utilizarse para la formación de macrolactonas, ya que al poner la especie reactiva a reflujo con tolueno y en condiciones de alta dilución se forma la correspondiente macrolactona, el rendimiento obtenido para la lactona de 16 átomos es de 22%, pero al poner en la mezcla de

reacción una solución de 10% de ácido canforsulfónico (ACS) en tolueno a temperatura ambiente (Esquema 11) el rendimiento se incrementa hasta un 60% con la formación de un 11% de dímero.



Esquema 11

Descritos y analizados los métodos anteriores, se observa que al disminuir el número de átomos de la cadena que formarán las lactonas, disminuye el rendimiento del monómero y aumenta la presencia del dímero y trímero, las condiciones más favorables de trabajo se presentan en alta dilución, con lo que se evita un ataque intermolecular y con esto la formación del correspondiente éster y la formación del dímero.

Si los métodos propuestos se aplican a ω -hidroxiácidos más complejos solamente algunos mostrarían resultados satisfactorios. Como se describe en la literatura, los métodos más utilizados para este tipo de problemas es vía anhídrido mixto.

Los métodos descritos anteriormente son entre muchos, los más recientes o los más utilizados, dando pauta a que la investigación de nuevas rutas en la síntesis de macrolactonas, es un tema de investigación que en el ámbito mundial es de gran importancia.

OBJETIVO GENERAL.

- Desarrollar un nuevo método de macrolactonización, utilizando 1-Hidroxibenzotriazol (HOBT) y carboiimidias como activadores del ácido carboxílico en medio ácido.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Establecer las condiciones óptimas de reacción para la formación de macrolactonas a partir del correspondiente ω -hidroxiácido, HOBT, DCC y DMAP.
- Establecer las condiciones óptimas de reacción para la formación de macrolactonas a partir del correspondiente éter de terbutildimetilsililo, HOBT, EDC y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$
- Emplear el método en diferentes hidroxiácidos y en los correspondientes éter de terbutildimetilsililo.
- Aplicar el método desarrollado a moléculas más complejas (Sansalvamida A).

DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

Para poder entender los fundamentos de los métodos propuestos en el presente trabajo es necesario tener en cuenta el mecanismo de la formación de ésteres usando carbodiimidas¹⁵ y la utilización del HOBT¹⁶ para la síntesis del enlace peptídico.

El objetivo primordial del uso de carbodiimidas en la esterificación con ácidos carboxílicos, es la deshidratación de éste, para poder formar una especie reactiva, la cual podrá sufrir con mayor facilidad un ataque nucleófilico, en este caso de un alcoholato dando lugar al correspondiente éster.⁹

El uso de las carbodiimidas para la esterificación de ácidos carboxílicos también sirve para la obtención de ésteres de alcoholes, los resultados son excelentes a tal grado que se han podido obtener ésteres de alcoholes terciarios,¹⁵ que debido a su estructura son muy difíciles de sintetizar.

Para el caso de la formación del enlace peptídico el uso de carbodiimidas es de suma importancia, aunado a esto, la utilización del hidoxibenzotriazol evita problemas de epimerización en la molécula y la formación de N-acilureas. Actualmente se han sintetizados una variedad de derivados de HOBT, estos para ser utilizados en fase sólida o líquida, los cuales en ambos casos reportan dos intermediarios de reacción como especies reactivas I y II.²¹(Figura 2).

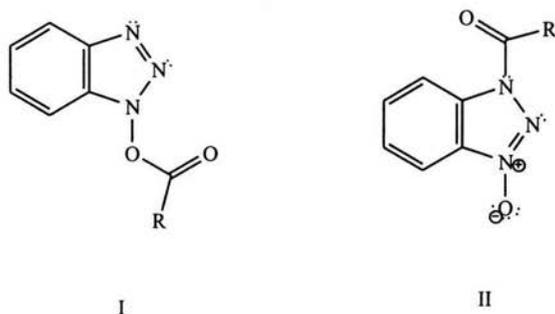
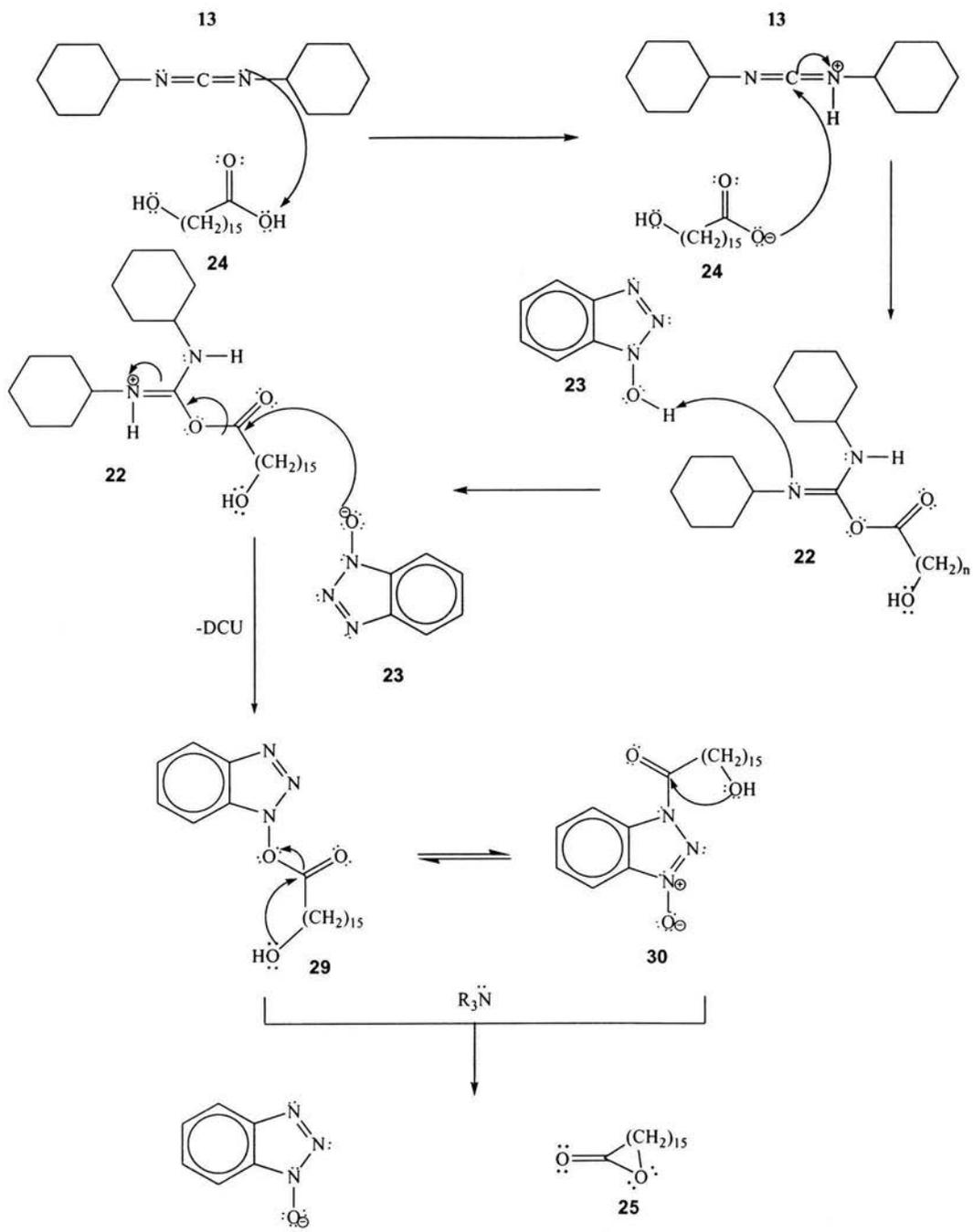


Figura 2 Intermediarios de benzotriazol

Para poder describir la existencia de los ésteres de benzotriazol, en la literatura se encontraron evidencias de espectroscopia de infrarrojo,¹⁴ métodos cinéticos,^{17,18} difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C y ¹⁵N, espectroscopia de ultravioleta y cálculos teóricos,²¹ de manera similar se ha discutido cuál de las dos especies es la que se forma primero y se ha determinado que A se forma primero siendo ésta la especie más reactiva.

Lo antes mencionado nos permitió desarrollar un método para la formación de macrolactonas con el uso de carbodiimidas en este caso la DCC y el HOBT, donde se promueve un ataque intramolecular a uno intermolecular por parte del alcohol. El uso de carbodiimidas nos permite la obtención de un intermediario que se forma *in situ*, evitando la técnica del anhídrido mixto con el cual se obtiene un intermediario formal. El valor de este intermediario es de gran importancia para la técnica propuesta, ya que se eliminaría un paso en comparación de algunas técnicas propuestas en la literatura.

Para iniciar nuestro trabajo de síntesis, se utilizaron diferentes ω-hidroxiácidos de cadenas alifáticas como modelos, para la obtención de las correspondientes lactonas (Esquema 13).



Esquema 13: Mecanismo propuesto para la obtención de la lactona

Como se puede observar en la Esquema 13, se parte de un ω -hidroxiácido, el cual junto con la DCC forman un intermediario *in situ* **22**, posteriormente se utiliza el HOBT **23** para inhibir la formación de acilureas y evitar la epimerización lo cual es más eficiente en moléculas más complejas como en la síntesis de péptidos. También se nota que se generan los dos intermediarios reactivos, posteriormente sería utilizada una base para formar el alcoholato que atacaría a los ésteres de benzotriazol **29,30** para obtener la correspondiente lactona **25**.

Una vez propuesta la ruta de síntesis, con base en la literatura química se determinó el tipo de disolvente tomando en cuenta aspectos como: un disolvente en el cual los ésteres de benzotriazol se obtuvieran de forma cuantitativa, que este no fuera nucleofílico para evitar reacciones con el ácido activado, con un punto de ebullición bajo para poder trabajar con moléculas sensibles a altas temperaturas, los posibles disolventes serían cloroformo, diclorometano o THF. Se realizaron pruebas para la formación de los ésteres de benzotriazol, a partir del ácido 16-hidroxihexadecanóico **24** el cual se hizo reaccionar con DCC **13** y HOBT **23** dando mejores rendimientos el diclorometano.

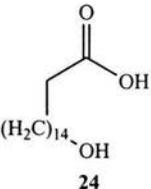
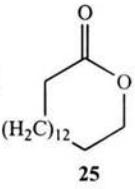
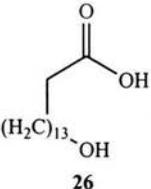
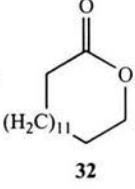
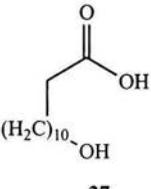
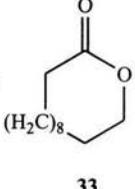
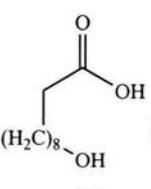
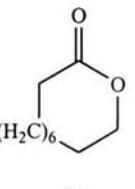
Una vez elegido el disolvente, se puso mayor atención en la reacción de macrolactonización, para ello se realizó una metodología la cual denominamos **A**. Se realizó en CHCl_3 anhidro, libre de etanol, y con atmósfera de argón, el ω -hidroxiácido de partida fue ácido 16-hidroxihexadecanóico **24**, que se trató con DCC, HOBT y 4-dimetil amino piridina (DMAP), obteniéndose la ω -hexadecalactona **25** con un 82 % de rendimiento (Esquema 13). Todo lo anterior se realizó en condiciones de alta dilución. El ω -hidroxiácido **24**, la DCC y el HOBT disueltos en cloroformo se agitan

aproximadamente 30min. Para formar los intermediarios de benzotriazol **29,30** posteriormente la mezcla se inyecta durante 18 horas a una solución de DMAP en cloroformo, la reacción se colocó a reflujo y con agitación magnética. De esta manera se evita la formación de dímeros y trímeros, aumentando el rendimiento de la reacción. Después de trabajar la reacción se obtuvo con rendimiento del 85% para la reacción.

Teniendo las condiciones de reacción, el método **A** fue empleado para diferentes ω -hidroxiácidos como el de la cadena de 15 átomos de carbono **26**, 12 átomos **27** y de 10 átomos **28** para observar como varía el rendimiento de la reacción con diferente número de átomos de carbonos en la cadena del ω -hidroxiácido para los cuales se obtuvieron los rendimientos mostrados en la tabla 2.

Observando y corroborando lo descrito en la literatura, de la tabla 2 se concluye que conforme el número de átomos de carbonos aumenta, el rendimiento de la reacción lo hace paralelamente y conforme disminuye existe la aparición de dímeros y trímeros.

Tabla 2: rendimientos de las lactonas para el método A

ω -hidroxiácido	Lactona	Rendimiento	
		Monómero	Dímero
 <p>24</p>	 <p>25</p>	85 %	---
 <p>26</p>	 <p>32</p>	80 %	---
 <p>27</p>	 <p>33</p>	71 %	10 %
 <p>28</p>	 <p>34</p>	60%	18%

Después de analizar estos resultados y querer aplicar el método a moléculas más complejas surge una propuesta más, la cual es la modificación del último paso de la reacción, que evitaría el uso de un reactivo básico al momento de la ciclización, ya que en

muchas de las moléculas complejas existen diversos sitios que pueden ser afectados por este tipo de reactivos y se pueda tener como resultado reacciones diferentes a la esperada.

Este problema en algunos casos se resuelve al proteger estos sitios, para poder solucionar nuestra interrogante recordamos que una lactona se forma a partir de un ω -hidroxiácido, de forma que se pensó en proteger la parte del hidroxilo de éste ya que de manera general y como fue descrito al plantear el mecanismo de reacción anterior, en esta parte de la molécula se forma el alcoholato, el cual lleva a cabo un ataque nucleofílico al carbonilo del ácido activado para poder formar la lactona.

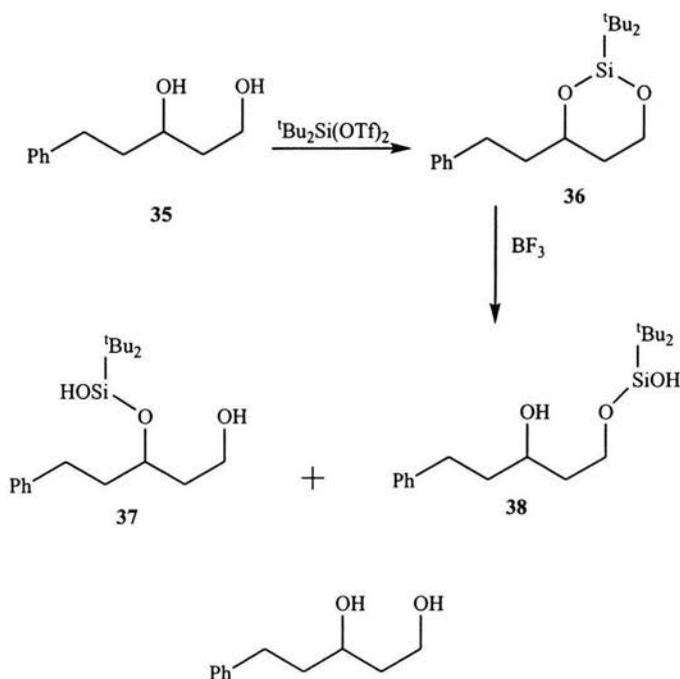
Se pensó en grupos protectores de alcoholes **36**, los cuales al someterlos a un reactivo ácido se liberarán con facilidad, formando de esta manera la especie reactiva que realizará el cierre del ciclo, dando una variante más a nuestro trabajo con el uso de un catalizador ácido.

El grupo protector que se empleó fue el cloruro de *ter*-butildimetil silano, el cual fue introducido en 1972.²⁹ Indudablemente es considerado como uno de los mejores grupos protectores de aminas, ácidos carboxílicos, cetonas, amidas, tioles, fenoles y alcoholes, teniendo preferencia cinética por alcoholes primarios que por secundarios o terciarios. Tiene un punto de ebullición de 86°-89° C, soluble en compuestos orgánicos THF, CH₂Cl₂, DMF, etc.

Este grupo protector es fácil de eliminar con el uso de un catalizador ácido, como lo es el éterato del trifluoruro de boro (BF₃.OEt₂),²⁶ el cual, tiene un punto de ebullición de 126 °C, es soluble en disolventes orgánicos como el benceno, tolueno, clorometanos, dioxano, éter, metanol y tetrahidrofurano. En presencia del aire sufre una oxidación desprendiendo un gas de color café oscuro, se prepara por medio de BF₃ y éter anhidro, es

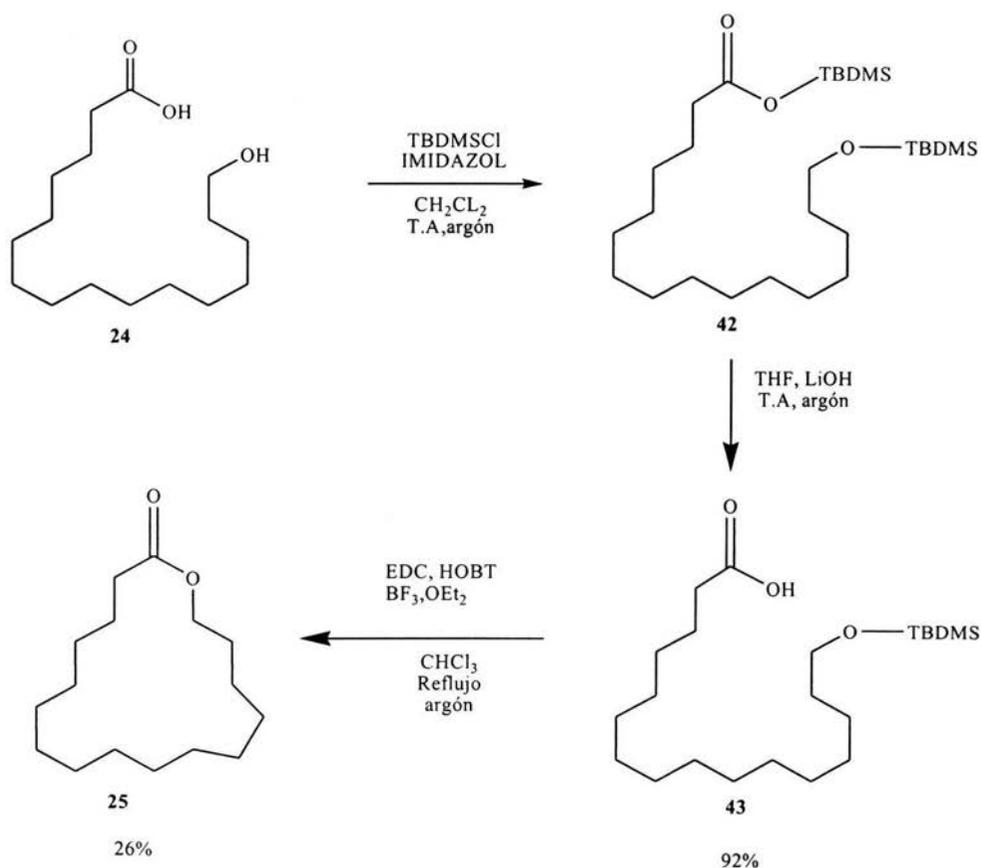
eficiente en reacciones aldólicas de aldehídos, acetales y silil enol éter. Para el caso de la desprotección de silanos cuando éstos protegen a 1,3-diol **35**, al usar el catalizador ácido éste sufre una monodesprotección selectiva al sitio menos impedido **37,38**.²⁶(Esquema 14)

Una vez propuesta la reacción se realizó el método **B** se efectuó un cambio más en la carbodiimida, el uso de la DCC **13** por la EDC **39** con el propósito de reducir el tiempo de trabajo, ya que la DCC en el método anterior forma la urea correspondiente la cual se eliminaba de la reacción anterior filtrándola, al utilizar la EDC su correspondiente urea **44** se elimina con lavados ácidos y no modifica el rendimiento de la reacción.



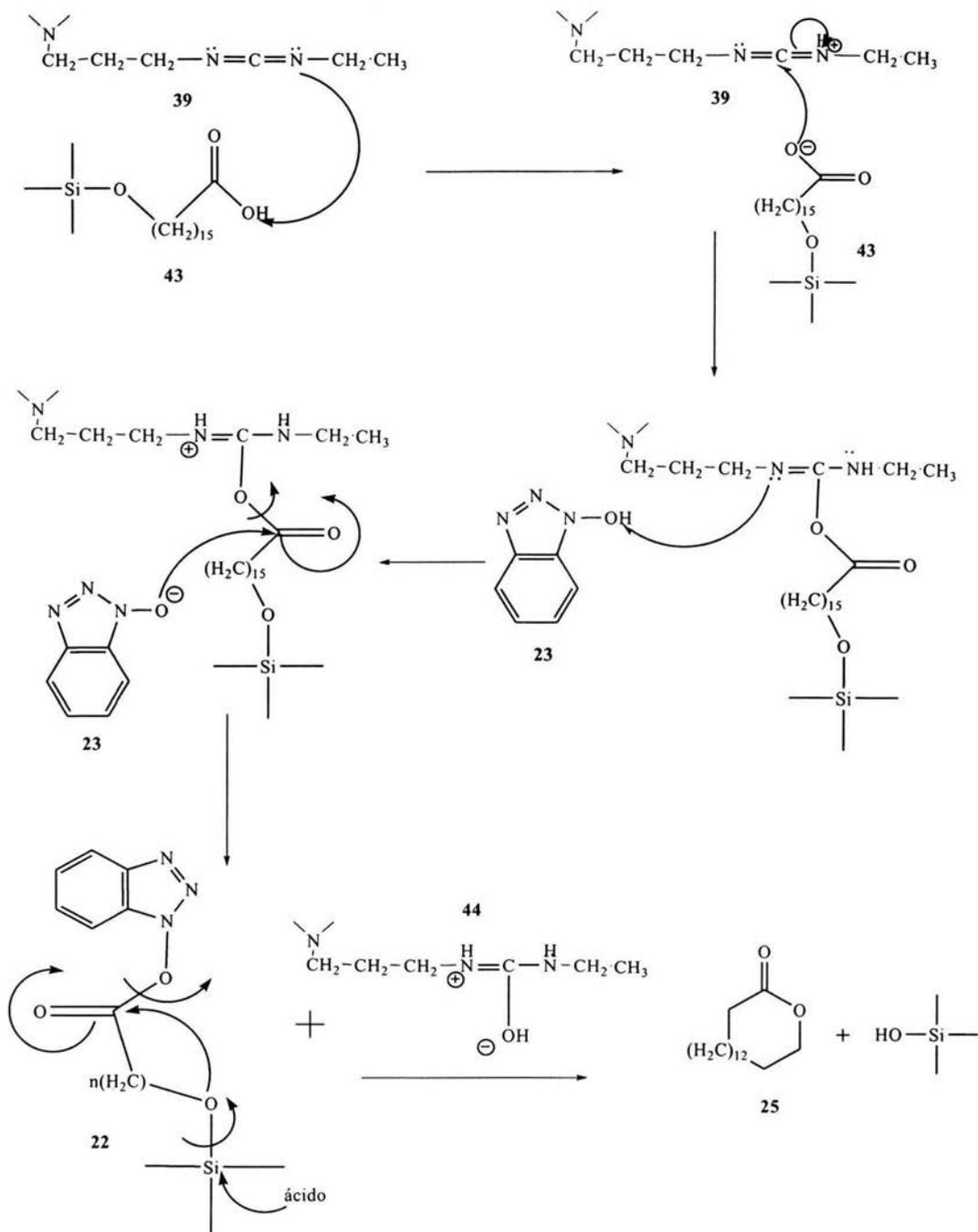
Para el método **B** se empleó el mismo ω -hidroxiácido **24**, en este caso el primer paso para desarrollar la metodología fue la preparación de la materia prima, para lo cual el ω -hidroxiácido **24** se hizo reaccionar con el cloruro de *ter*-butildimetilsilano (TBDMSCl) **40**, en presencia de imidazol **41**, para dar el 16-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexadecanoato

de *ter*-Butil-dimetil-sililo **42**. Posteriormente se realiza una hidrólisis selectiva del éster de silicio ya que se protege tanto al alcohol como al ácido, el resultado de la hidrólisis es la obtención selectiva del ácido 16-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexadecanoico **43**, con un rendimiento de 92%. Este ácido se sometió en condiciones de reflujo y en atmósfera de argón con EDC, HOBT y el eterato del trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), para obtener la ω -hexadecalactona **25**, con un 26 % de rendimiento (Esquema 15). La adición se realizó en CHCl_3 anhidro. (Esquema 16)



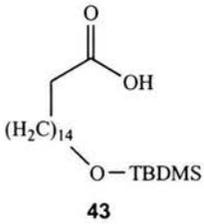
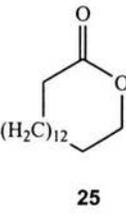
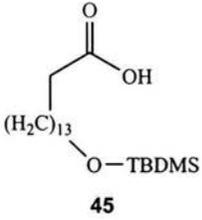
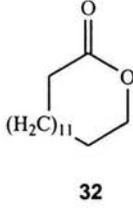
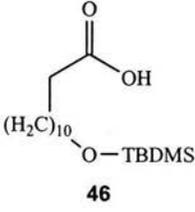
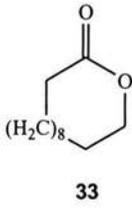
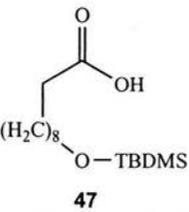
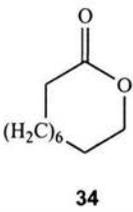
Esquema 15. Macrolactonización del ácido 16-hidroxihexadecanoico con grupos protectores

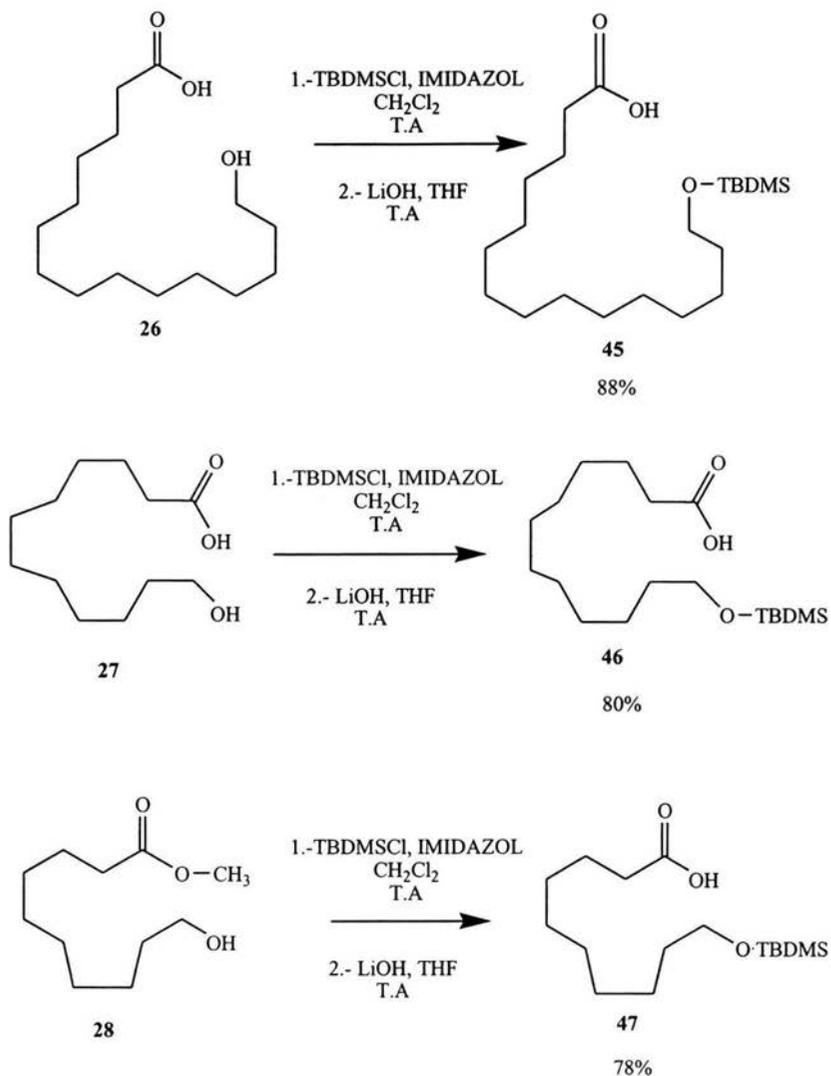
Al igual que en el primer método, se trabajaron diferentes hidroxiácidos con la intención de investigar el efecto de longitud en la cadena y la posible formación de dímeros y trímeros. Para lograr esto se prepararon los ácidos 15-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-pentadecanóico **45**, 12-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-dodecanóico **46** y 10-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-decanóico **47** (Esquema 17). Posteriormente estos mismos ácidos se sometieron a las condiciones de reacción antes descritas para obtenerse las ω -pentadecalactona **32**, ω -dodecalactona **33** y ω -decalactona **34** con un rendimiento de 25%, 17% y 13% respectivamente. En el caso de los hidroxiácidos de 10 y 12 se obtuvo el dímero en un 20% y 28% respectivamente.(Tabla 3)



Esquema 16 Método de macrolactonización utilizando un ácido ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$)

Tabla 3: Rendimiento de las lactonas a partir de hidroxiacidos protegidos

ω -siloxihidroxiácido	Lactona	Rendimiento	
		Monomero	Dimero
 <p>43</p>	 <p>25</p>	26 %	---
 <p>45</p>	 <p>32</p>	25 %	---
 <p>46</p>	 <p>33</p>	17 %	20 %
 <p>47</p>	 <p>34</p>	13 %	28 %



Esquema 17: Protección de alcoholes con cloruro de terbutildimetil silano, para los hidroxiácidos de 15,12 y 10 átomos de carbono.

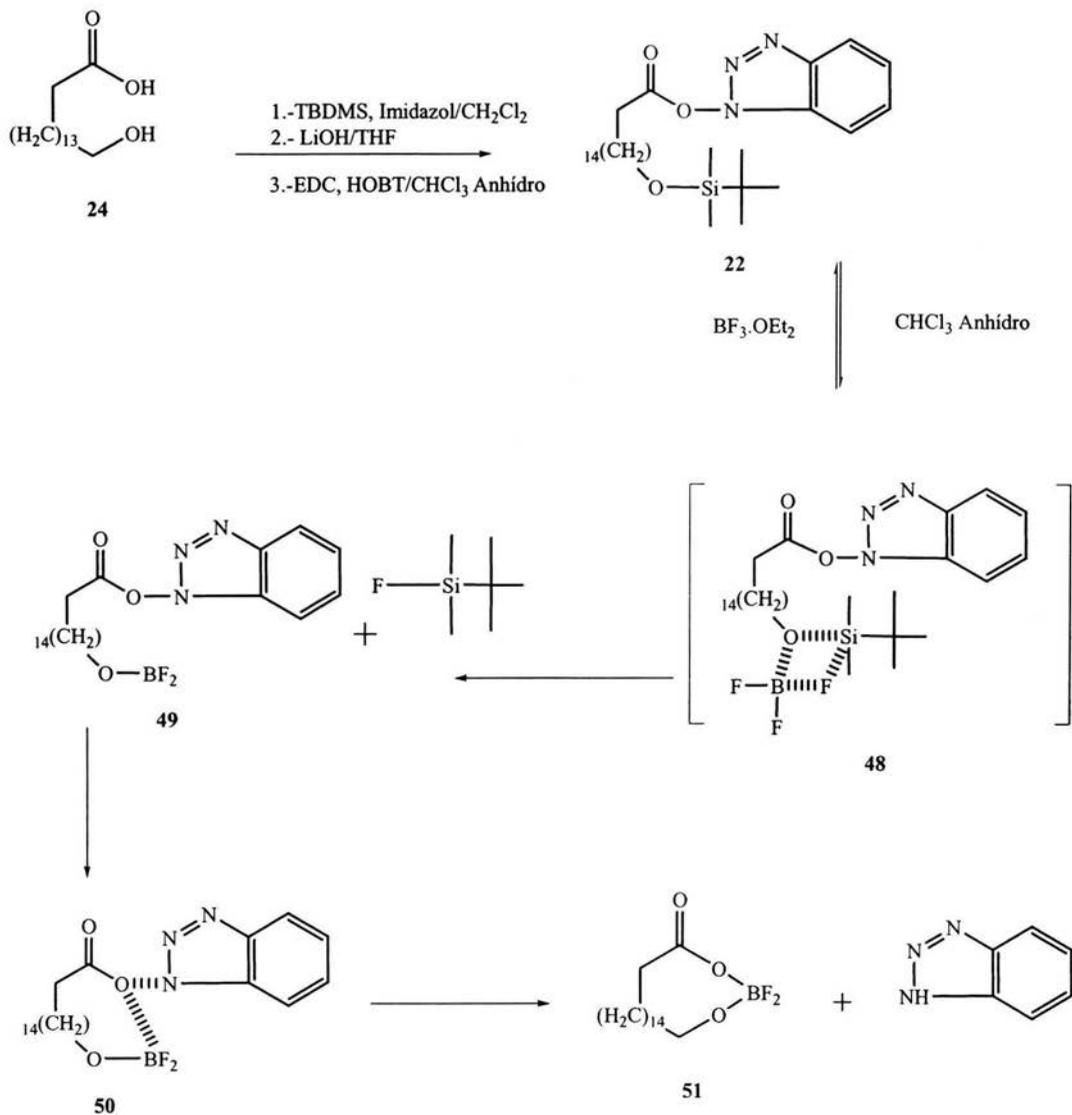
Con los datos obtenidos en la tabla 3 para la metodología propuesta se puede observar que los rendimientos fueron bajos, de manera que se consultó la bibliografía acerca del BF₃·OEt₂. Este ácido es utilizado como un catalizador que desprotege al éter del

ter-butil dimetil silano.²⁵ Los factores estéricos y electrónicos son dos factores importantes en la reacción, la desprotección consiste en la coordinación del átomo de boro con el de oxígeno estéricamente más accesible, debido a que un par electrónico del oxígeno tiene la posibilidad de entrar en la última capa de valencia del boro formando el enlace B-O **49**. Debido a los factores estéricos la posición en la cual queda un átomo de flúor, puede llevarse a cabo una donación intramolecular del flúor entre el boro y el silicio, éste puede donar densidad electrónica al átomo de silicio formando un enlace F-Si, al mismo tiempo que se forma este enlace se rompe el enlace O – Si **48**, formando un intermediario de reacción (Esquema 18).

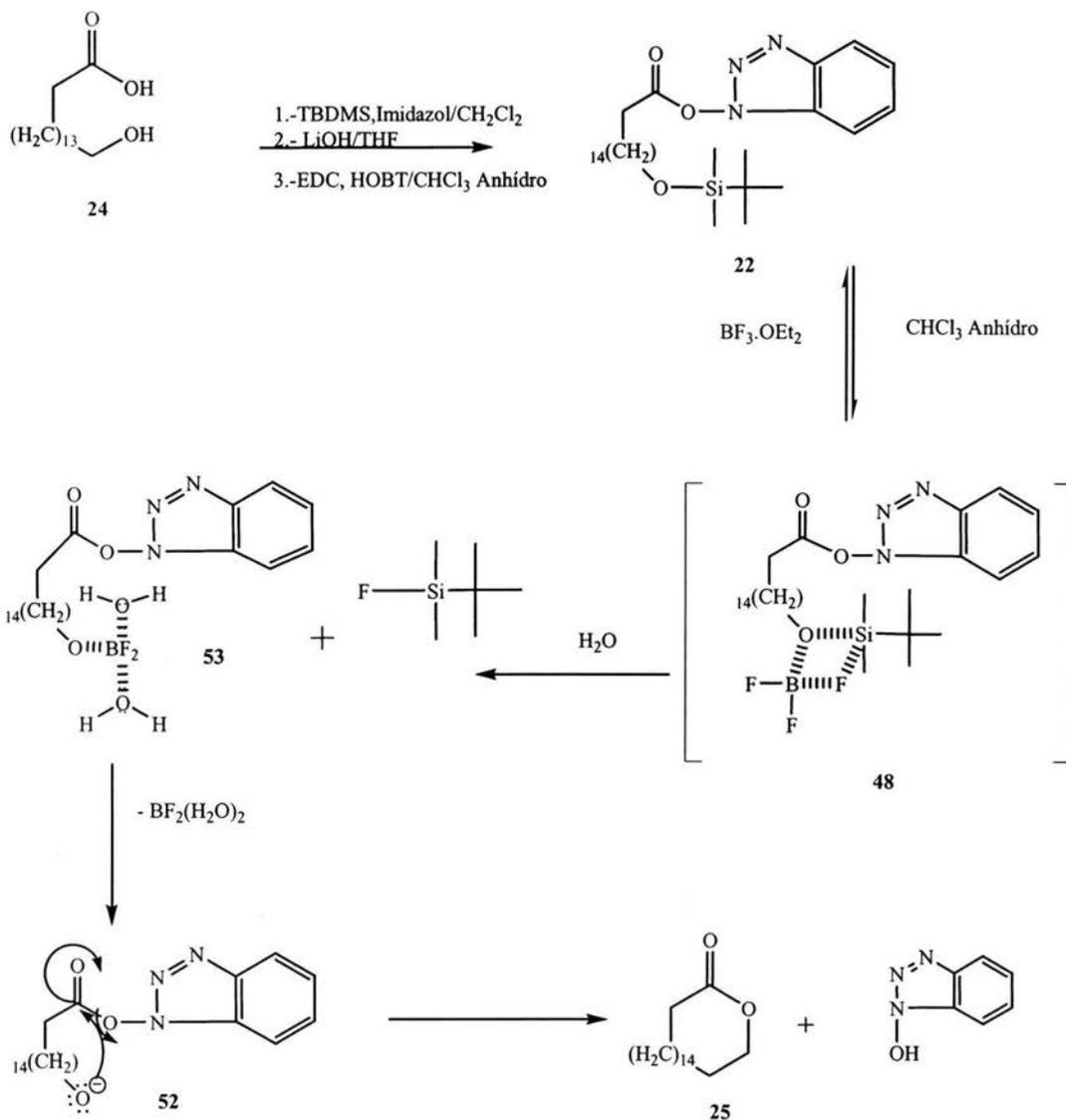
De esta manera se forma el compuesto **49** en el cual el boro puede coordinarse nuevamente con el otro átomo de oxígeno **50**,²⁷ quedando atrapado el boro y formando parte del ciclo **51** de manera que la lactona no se formaría.

Con base en lo propuesto se pensó de qué manera se podría romper el enlace O-B antes de que se coordinara con el otro oxígeno para poder formar enolato correspondiente **52** el cual llevaría a cabo la ciclización.

Tomando en cuenta que la desprotección del éster de silicio se lleva a cabo por la coordinación del átomo de boro con el de oxígeno y que la segunda coordinación con el átomo de oxígeno restante es la que se debe evitar, la reacción se llevó a cabo en CHCl₃ no anhidro de manera que las moléculas de agua se coordinarían con el átomo de boro²⁷ **53** evitando que el boro quedara atrapado en el ciclo formando el enolato correspondiente **52** el cual realizaría un ataque nucleofílico al carbonilo del ácido activado permitiendo la ciclización de lactona (Esquema 19).



Esquema 18 Mecanismo propuesto para la ciclización de la lactona utilizando un ácido ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) con disolvente anhidro.



Esquema 19. Mecanismo propuesto para la ciclización de la lactona utilizando un ácido ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) en presencia de H_2O .

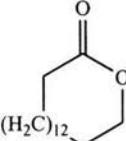
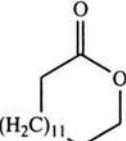
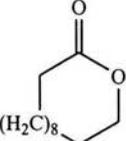
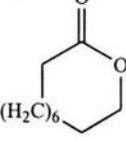
Con lo antes descrito se realizó otro método denominado C, una vez obtenido el hidroxilactona protegido **47** se hizo reaccionar con EDC y HOBT, utilizando como

disolvente CHCl_3 en presencia de H_2O , agitándolo por 30 min aproximadamente para la activación del ácido, pasado este tiempo se adicionó el catalizador ácido $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 24 hrs. Después de trabajar la reacción se obtuvo un rendimiento del 97%. Posteriormente la reacción fue aplicada a los ácidos **45**, **46** y **47** de los cuales se obtuvo un rendimiento del 90% para la lactona **32**, un 71% de una mezcla de reacción de la cual el 77% corresponde a la lactona **33** y un 23% al dímero de ésta, para el hidroxíácido de 10 átomos de carbono se obtuvo un 68% de una mezcla, de la cual el 75% corresponde a la lactona **34** y un 25% al dímero correspondiente a ésta. Los resultados que se presentan en la tabla 4 son los correspondientes a los métodos:

- A. Disolvente CHCl_3 , anhidro y libre de etanol. Utilizando como carbodiimida DCC y una base DMPA.
- B. Disolvente CHCl_3 , anhidro y libre de etanol. Utilizando como carbodiimida EDC y un ácido $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.
- C. Disolvente CHCl_3 , libre de etanol. Utilizando como carbodiimida EDC y un ácido $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Al tener las condiciones del método C éste se aplicó al ω - hidroxíácido **54**, éste se trató primero con el cloruro de terbutildimetilsilano e imidazo, para obtener el éter y el éster de terbutildimetilsilano **55**, posteriormente se realizó la hidrólisis selectiva del éster de terbutildimetilsilano, obteniéndose el ácido carboxílico **56** el cual se hizo reaccionar con EDC, HOBT y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en condiciones de alta dilución utilizando como disolvente CHCl_3 húmedo con un tiempo de reacción de 18 hrs. Obteniendo la salsavamida A **57** con un rendimiento del 13 % (Esquema 20).

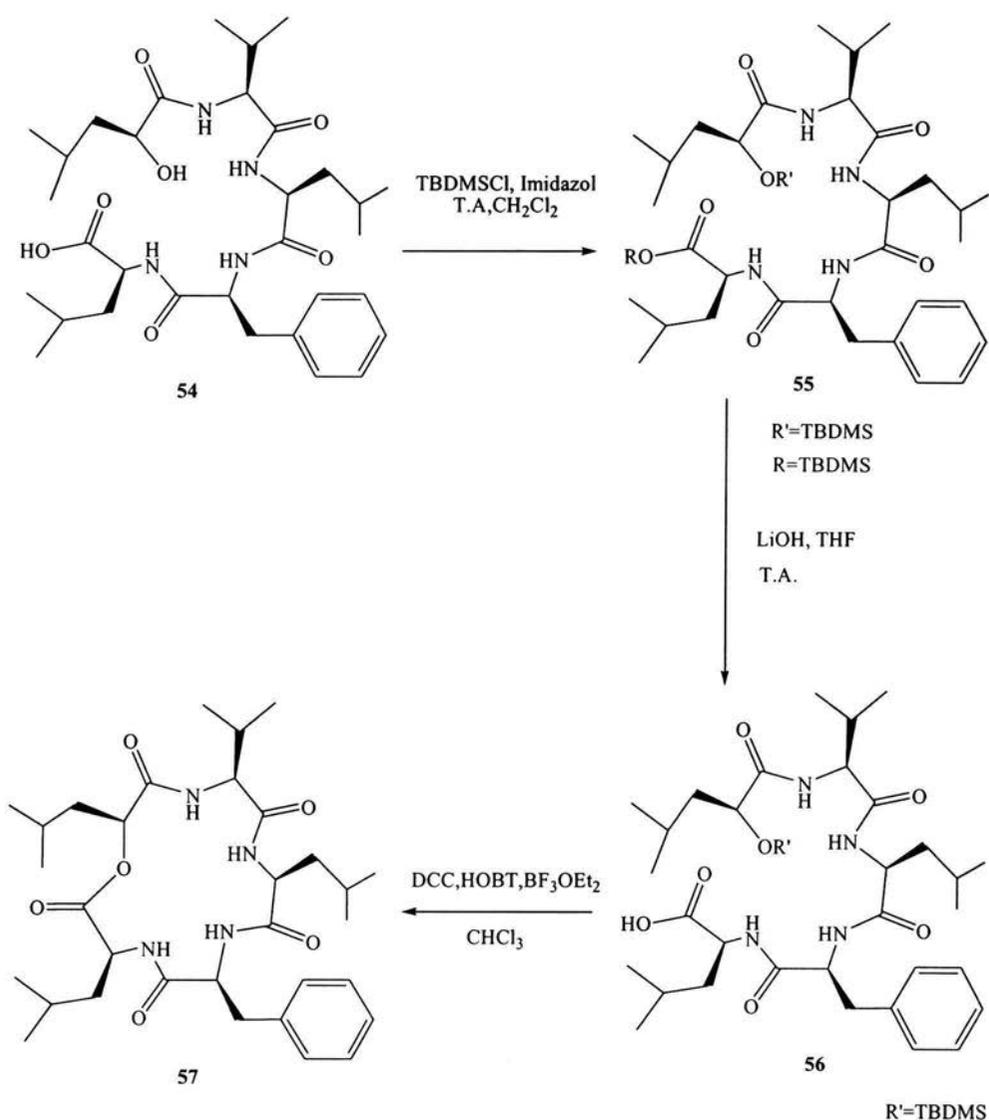
Tabla 4. comparación de los métodos A, B Y C.

Lactona	Métodos					
	A ^α		B ^β		C ^χ	
	Monómero	Dímero	Monómero	Dímero	Monómero	Dímero
 25	85 %	---	26%	---	97%	---
 32	80 %	---	25 %	---	90%	---
 33	71 %	10 %	17 %	20 %	77%	23%
 34	60%	18%	13%	28%	75%	25%

α. DCC, HOBT, Hidroxiácido, DAMP, CHCl₃ Anhidro

β EDC, HOBT, Hidrixiácido, BF₃OEt₂, CHCl₃ Anhidro

χ EDC, HOBT, Hidrixiácido, BF₃OEt₂, CHCl₃ No anhidro



Esquema 20. síntesis de la salsalvamide A.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos al desarrollar estas dos metodologías (medio ácido y básico) de macrolactonización, demuestran que el uso de HOBt, evitan la formación de las acilureas, además, permite la formación de las especies reactivas I y II.

Al utilizar los diferentes ω -hidroxiácidos se observa el mismo comportamiento descrito en la literatura química. La formación de los macrólidos se favorece con anillos mayores a 14 átomos. En la formación de la macrolactona de 13 átomos, la obtención del dímero es inevitable. Sin embargo, el porcentaje de éste es menor a lo descrito en la literatura química para anillos semejantes.

Los alcoholatos se generaron a partir de alcoholes y de éteres de alquil sililo con el uso de un reactivo básico o uno ácido, respectivamente, con lo cual se tiene una alternativa más de trabajo, como respuesta a las necesidades tan amplias en síntesis orgánica.

En base a la literatura química se puede proponer un mecanismo para la formación de la lactona en medio ácido.

El uso del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ crea una metodología sintética de gran importancia, observando la disminución de dímeros y trímeros sin la necesidad de llevar la reacción a una alta dilución.

El método C propuesto en este trabajo fue aplicado a una molécula más compleja (salsavamida A) obteniendo un rendimiento bajo.

MÉTODOS GENERALES.

Las reacciones de alta dilución se realizaron con una bomba de inyección continua Cole Palmer 74900.

Para las columnas cromatográficas relámpago se utilizó silica gel de malla 230-400 de marca Macherey Nagelm.

La pureza de los productos y el avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina en cromatofolios Macherey-Nagel, usando como revelador una solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2 N.

Espectroscopia.

Los espectros de IR se obtuvieron en cloroformo, pastilla o película en un espectrofotómetro Bruker y sólo se describen las señales diagnóstico en cm^{-1} .

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-505, mediante la técnica de impacto electrónico. En algunos casos se describe el ión molecular y los fragmentos más importantes, en otros tantos sólo se escribe el ión molecular.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en el espectrómetro Varian: Gemini a 200 MHz para ^1H o en un UNITY-300 a 75 MHz para la observación de ^{13}C . Los desplazamientos químicos de los espectros de RMN^1H están dados en ppm con respecto al TMS, y los de RMN^{13}C con respecto al CDCl_3 o MeOD. Las constantes de acoplamiento están dadas en Hz.

Reactivos y disolventes

Los disolventes utilizados en las reacciones y en la purificación de los productos se destilaron y secaron de acuerdo a lo descrito en la literatura química.

Cloroformo anhidro y libre de etanol: El disolvente se trata con extracciones acuosas para eliminar el etanol que contiene este, realizando después la eliminación de H₂O, colocando a reflujo el disolvente con cloruro de calcio durante 4 hrs bajo atmósfera de argón, destilándolo y colocándolo por segunda vez el disolvente a reflujo con pentóxido de fósforo durante 4 hrs bajo atmósfera de argón, destilándolo para su posterior uso.

Cloroformo libre de etanol no anhidro El disolvente se trata con extracciones acuosas para eliminar el etanol que contiene este, realizando después la eliminación de H₂O, colocando a reflujo el disolvente con cloruro de calcio durante 4 hrs bajo atmósfera de argón, destilándolo para su posterior uso.

PARTE EXPERIMENTAL

Obtención de la ω -Hexadecalactona. (Método A). En un matraz bola de 100 ml se mezcló 50 ml de cloroformo anhidro, libre de etanol, DCC (227 mg, 1.1mmol), HOBT (168 mg, 1.1 mmol) y DMAP (224 mg, 1.83 mmol). La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una solución del ácido 16-hidroxihexadecanoico **24** (200 mg, 0.73 mmol) disuelto en 10 ml de CHCl_3 se inyectó durante 18 hrs. a la mezcla antes descrita manteniendo el reflujo de la reacción. Después de que la adición finalizó. se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm. de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt. (97:3), colectándose fracciones de 10 ml. De esta forma se obtienen 158 mg (85 %) del macrólido **25** como un sólido blanco, el cual fue caracterizado por las siguientes técnicas. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4.13 (2H, t, $J=5.2$ Hz.), 2.33 (2H, t, $J=6.6$ Hz.), 1.62(4H, m), 1.31(22H, m), $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ 174, 64.3, 34.7, 29.5, 28.7, 28.2, 27.9, 27.8, 27.7, 27.1, 27, 26.9, 26.8, 25.6, 25, **IR** (Pastilla): 2921, 2849, 2680, 1733, 1458, 1381, 1345, 1237, 1167, 1108, 1066, 722 cm^{-1} , EM (m/z): 255(M+1) **Espectros 1-4.**

Obtención de la ω -hexadecalactona (Método B). En un matraz de 100 ml se mezclaron; el ácido 16-hidroxihexadecanoico **24** (150 mg, 0.55 mmol), imidazol (187 mg, 2.75 mmol) y TBDMSCI (331 mg, 2.2 mmol) usando como disolvente 50 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó durante 48 hrs a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se trato con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 ml), y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Al residuo se agregó una mezcla (1:1) de THF y una solución acuosa 2.5 N de LiOH (3.9 ml, 9.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 24 hrs. La solución de THF fue separada del medio acuoso y evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml), se extrajo con AcOEt (2x50 ml). La fase acuosa se aciduló con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (2x75 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 199 mg (94 %) del ácido 16-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexadecanoico **43** el cual se caracterizó por: ¹H RMN (CDCl₃): δ 3.59 (2H, t), 2.33 (2H, t), 1.63(2H, t), 1.50(2H, t), 1.25(22H;m), 0.894(9H,s), 0.047(6H,s) **Espectro 5**

En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, EDC (74 mg, 0.34 mmol), HOBT (59 mg, 0.34 mmol) y BF₃-OEt₂(0.31 ml, 2.5 mmol) La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una solución del ácido 16-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexadecanoico **43** (100 mg, 0.25 mmol) disuelto en 10 ml de cloroformo anhidro libre de etanol se inyectó durante 18 hrs a la mezcla antes descrita, manteniendo la reacción a reflujo. Después de que la adición finalizó, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de

NaHCO₃ al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Obteniendo 17 mg (26 %) del macrólido **25** como sólido blanco.

Obtención de la ω -hexadecalactona (Método C). En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron, EDC (111 mg, 0.38 mmol), HOBT (89 mg, 0.58 mmol) y ácido 16-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexadecanoico **43** (150 mg, 0.38 mmol) en 50 ml de cloroformo no anhidro, libre de etanol. La mezcla se colocó a reflujo con agitación 30 min para obtener el ácido activado correspondiente. A la mezcla antes descrita se adiciona BF₃-OEt₂ (0.31 ml, 2.5 mmol), dejando en agitación 18 hrs y manteniendo el reflujo de la reacción. Una vez que finalizó el tiempo de reacción se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm. de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm. con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt₂ (97:3), colectándose fracciones de 10 ml. De esta forma se lograron purificar 95 mg (97 %) del macrólido **25** como un sólido blanco. El cual se caracterizó por las siguientes técnicas. **Espectros 1-5.**

Obtención de la ω -pentadecalactona. (Método A). En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, DCC (239 mg, 1.16 mmol), HOBT (177 mg, 1.16 mmol) y DMAP (254 mg, 2 mmol). La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una solución del ácido 15-hidroxipentadecanoico

26 (200 mg, 0.77 mmol) disuelto en 10 ml de CHCl_3 anhidro libre de etanol, se inyectó durante 18 hrs a la mezcla antes descrita, manteniendo el reflujo en la reacción. Después de que la adición finalizó se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, la fase orgánica se trató con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm. de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm. con silica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt. (97:3), colectándose fracciones de 10 ml. De esta forma se obtienen 148 mg (80 %) del macrólido **32** como un sólido blanco. El cual se caracterizó por las siguientes técnicas. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4.13 (2H, t, $J=5.2$ Hz.), 2.33 (2H, t, $J=6.6$ Hz.), 1.62(4H, m), 1.31(20H, m) ; $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ 174.01, 63.9, 34.4, 28.4, 27.8, 27.1, 26.9, 26.7, 26.4, 26.1, 25.9, 25.9, 25.1, 24. **IR** (Pastilla): 2923, 2850, 1732, 1457, 1382, 1232, 1164, 1107, 1067, 1010, 960, 718; **EM** (m/z): 241 (M+1) **Espectros 6-9**.

Obtención de la ω -pentadecalactona(Método B). En un matraz de 100 ml fueron disueltos el ácido 15-hidroxipentadecanoico **26** (150 mg, 0.58 mmol), imidazol (197 mg, 2.9 mmol) y TBDMSCl (349 mg, 2.3 mmol) usando como disolvente 50 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó durante 48 hrs. a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt, la fase orgánica se trató con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 ml), solución acuosa NaHCO_3 al 10 % (1X25 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Al residuo se agregó una mezcla (1:1) de THF y una solución acuosa 2.5 N de LiOH (4.17 ml, 10.44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 24 hrs. La solución de THF fue separada del medio acuoso y evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml), se extrajo con AcOEt (2x50 ml). La fase acuosa se aciduló con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (2x75 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 201 mg (93 %) del ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-pentadecanóico **45** el cual se caracterizó por: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 3.59 (2H, t), 2.33 (2H, t), 1.62(2H, t), 1.50(2H, t), 1.25(20H;m), 0.913(9H,s), 0.099(6H,s) **Espectro 10**

En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, EDC (154 mg, 0.80 mmol), HOBT (123 mg, 0.80 mmol) y $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.63 ml, 5.37 mmol). La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una mezcla del ácido 15-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-pentadecanóico **45** (200 mg, 0.53 mmol) disuelto en 10 ml de cloroformo anhidro libre se inyectó durante 18 hrs a la mezcla antes descrita, manteniendo la reacción a reflujo. Después de que la adición finalizó, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Del cual se obtuvo 32 mg (25 %) del macrólido **32** como sólido blanco.

Obtención de la ω -Pentadecalactona (Método C). En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron, EDC (92 mg, 0.48 mmol), HOBt (73 mg, 0.48 mmol) y el ácido 15-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-pentadecanoico **45** (120 mg, 0.32 mmol) en 50 ml de cloroformo libre de etanol no anhidro. La mezcla se colocó a reflujo con agitación 30 min para obtener el ácido activado correspondiente. A la mezcla antes descrita se adiciona $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.39 ml, 3.22 mmol), dejando en agitación 18 hrs, la reacción se mantuvo a reflujo. Una vez que finalizó el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm. de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm. con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (97:3), colectándose fracciones de 10 ml. De esta forma se lograron purificar 69 mg (90 %) del macrólido **32** como un sólido blanco

Espectros 6-10

Obtención de la ω -dodecalactona. (Método A). En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, DCC (285 mg, 1.38 mmol), HOBt (212 mg, 1.38 mmol), y DMAP (282 mg, 2.31 mmol). La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una solución del ácido 12-hidroxi-dodecanoico **27** (200 mg, 0.92 mmol) disuelto en 10 ml de CHCl_3 se inyectó durante 18 hrs a la mezcla antes descrita, manteniendo el reflujo en la reacción. Después de que la adición finalizó se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, la fase orgánica se trató con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (1X25 ml), solución acuosa

de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm. de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm. con silica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt. (97:3), colectándose fracciones de 10 ml. De esta forma se obtienen 130 mg (71 %) del macrólido **33** como un sólido amarillo y un 10% de dímero, los cuales fueron caracterizados por las siguientes técnicas.. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.13 (2H, t, $J=5.2$ Hz.), 2.33 (2H, t, $J=6.6$ Hz.), 1.62(4H, m), 1.31(14H, m), ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 174.3, 64.3, 34.12,32, 27.4, 26.6,26.4, 25.4, 25.31, 24.82, 24.51, 24.14, IR (Pastilla): 2915, 2846,1726, 1456, 1380, 1335, 1232, 1153, 1107, 1062, 965, 722. EM (m/z): 198 (M+1) ,397(M+1),**Espectros 11-14**

Obtención de la ω -dodecalactona (Método B). El ácido 12-hidroxidodecanóico (180 mg, 0.83 mmol), imidazol (283 mg, 4.16 mmol) y TBDMSCl (501 mg, 3.32 mmol) se disolvieron en 50 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó durante 48 hrs. a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt la fase orgánica se trató con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (1X25 ml), y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se agregó a una mezcla (1:1) de THF y una solución acuosa 2.5 N de LiOH (5.99 ml, 14.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 24 hrs. La solución de THF fue separada del medio acuoso y evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml), se extrajo con AcOEt

(2x50 ml). La fase acuosa se aciduló con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (2x75 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 258 mg. (94 %) del ácido 12-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-dodecanóico **46** el cual fue caracterizado por: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 3.63 (2H, t), 2.32 (2H, t), 1.63(2H, t), 1.50(2H, t), 1.25(14H;m), 0.894(9H,s), 0.047(6H,s) **Espectro 15**.

En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, EDC (217 mg, 1.13mmol), HOBT (173 mg, 1.13mmol) y $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.93 ml, 7.56mmol). La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una solución del ácido 12-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-dodecanóico **46** (250 mg, 0.75 mmol) disuelto en 10 ml de cloroformo anhidro libre de etanol se inyectó durante 18 hrs a la mezcla antes descrita, manteniendo la reacción a reflujo. Después de que la adición finalizó, se evaporó el disolvente al vacío el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo 22 mg. (17 %) del macrólido **33** como sólido amarillo y un 20% de dímero.

Obtención de la ω -dodecalactona (Método C). En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron, EDC (127mg, 0.63 mmol), HOBT (97 mg, 0.63 mmol.) y el ácido 12-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-dodecanóico **46** (140 mg, 0.42 mmol) en 50 ml de cloroformo anhidro, libre de etanol. La mezcla se colocó a reflujo con agitación 30 seg para obtener el ácido activado correspondiente. A la mezcla antes descrita se le adicionó $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (

0.53ml, 4.23mmol), dejando en agitación 18 hrs, la reacción se mantuvo a reflujo. Una vez que finalizó la reacción se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, la fase orgánica se trató con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo 59 mg (71 %) de una mezcla como un sólido blanco. **Espectro 11-15.**

Obtención de la ω -decalactona (Método A). En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, DCC (509 mg, 2.47 mmol), HOBT (226 mg, 1.48 mmol) y DMAP (181 mg, 1.48 mmol). La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una solución del ácido 10-hidroxidodecanóico **28** (200 mg, 0.98 mmol) disuelto en 10 ml de CHCl₃ se inyectó durante 18 hrs a la mezcla antes descrita, manteniendo a reflujo la reacción. Después de que la adición finalizó, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm. de diámetro, empacada hasta una altura de 24 cm con silica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (97:3), colectándose fracciones de 10 ml. De esta forma se obtuvieron 101 mg (60 %) del macrólido **34** como un líquido incoloro. También se logró separar 30.3mg de un líquido aceitoso amarillo (18 %), producto más polar como el dímero, los cuales fueron caracterizados por. ¹H RMN(CDCl₃): δ 4.13 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 2.35 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.65 (4H, m), 1.35 (10H, m), ¹³C RMN(CDCl₃): δ 174, 64.3, 34.7, 27.5, 26.7, 26.3, 25.5,

25.3, 24.5, 24.2, **IR** (Pastilla): 2915, 2846, 1726, 1456, 1335, 1380, 1271, 1236, 1184, 1153, 1107, 1062, 965, 796, 722, 618;**EM** (m/z): 171 (M+1), 341(M+1). **Espectros 16-19.**

Obtención de la ω -decalactona (Método B). El ácido 10-hidroxidodecanóico **28** (150 mg, 0.74 mmol), imidazol (252 mg, 3.7 mmol), y TBDMSCl (447 mg, 2.96 mmol) fueron disueltos en 50 ml de diclorometano anhidro (50 ml). La mezcla se agitó durante 48 hrs a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt, la fase orgánica se trató con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla (1:1) de THF y una solución acuosa 2.5 N de LiOH (5.33 mL, 13.34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 24 hrs. La solución de THF fue separada del medio acuoso y evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml), se extrajo con AcOEt (2x50 ml). La fase acuosa se aciduló con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (3x30 ml). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 213 mg (91 %) 10-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-dodecanoico el cual se caracterizó por: ¹H RMN (CDCl₃): δ 3.59 (2H, t), 2.34 (2H, t), 1.62(2H, t), 1.50(2H, t), 1.25(10H;m), 0.890(9H,s), 0.045(6H,s)

Espectro 20

En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, EDC (204 mg, 0.99 mmol), HOBT (151 mg, 0.99 mmol) y BF₃-OEt₂ (0.816 mg, 6.61 mmol). La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón. Una

solución del ácido 10-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-dodecanóico **47** (200 mg 0.66 mmol) disuelta en 10 ml de cloroformo anhidro libre de etanol, se inyectó durante 18 hrs la mezcla antes descrita, manteniendo la reacción a reflujo, Después de que la adición finalizó, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío obteniéndose un líquido incoloro. 14.6 mg (13 %) del macrólido **34** y un 28% del dímero como un líquido amarillo.

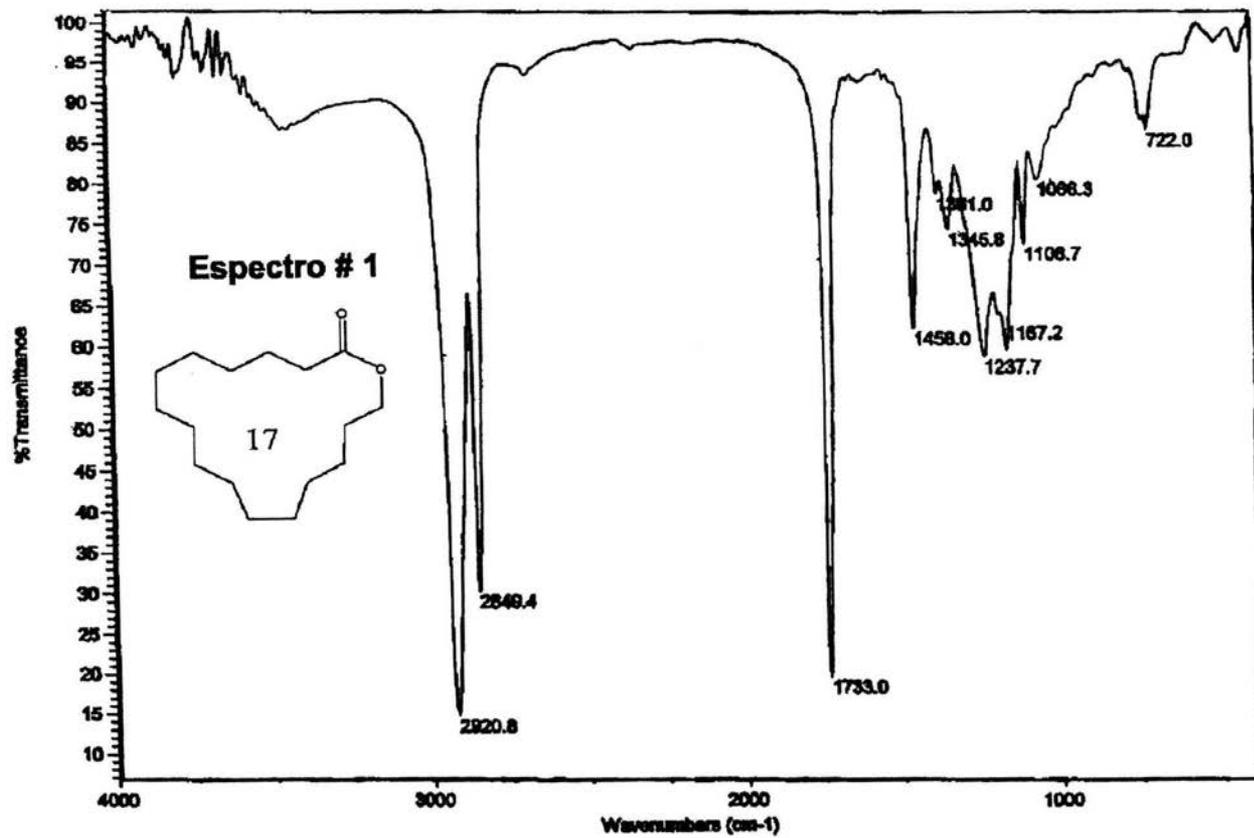
Obtención de la ω -decalactona (Método C). En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron, EDC (95 mg, 0.49 mmol), HOBT (75 mg, 0.49 mmol) y el ácido 10-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-decanoico **47** (100mg, 0.33 mmol) en 50 ml de cloroformo no anhidro, libre de etanol. La mezcla se colocó a reflujo con agitación 30 seg para obtener el ácido activado correspondiente. A la mezcla antes descrita se adiciona BF₃-OEt₂ (0.39 ml, 3.30 mmol) dejando en agitación 18 hrs, manteniendo la reacción a reflujo. Una vez que transcurrido el tiempo se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. obteniéndose 38 mg (68 %) del macrólido **34** el cual fue caracterizado por: EM (m/z): 171(M+1),341(M+1) **Espectro 16-20.**

Sansalvamida A . Método C. El hidroxiaácido **54** (250 mg, 0.41 mmol), imidazol (140 mg, 2 mmol), y TBDMSCl (249 mg, 1.6 mmol) fueron disueltos en 50 ml de diclorometano anhidro (50 ml). La mezcla se agitó durante 48 hrs a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. El disolvente fue evaporado al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt, la fase orgánica se trató con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 ml), solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 ml), y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla (1:1) de THF y una solución acuosa 2.5 N de LiOH (8.6ml, 21.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. La solución de THF fue separada y evaporada al vacío. El residuo se disolvió en agua en (50 ml), se extrajo con AcOEt (2x50 ml). La fase acuosa se aciduló con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (3x30 ml). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y evaporados al vacío para obtener 268 mg (91 %) ácido carboxílico **56**.

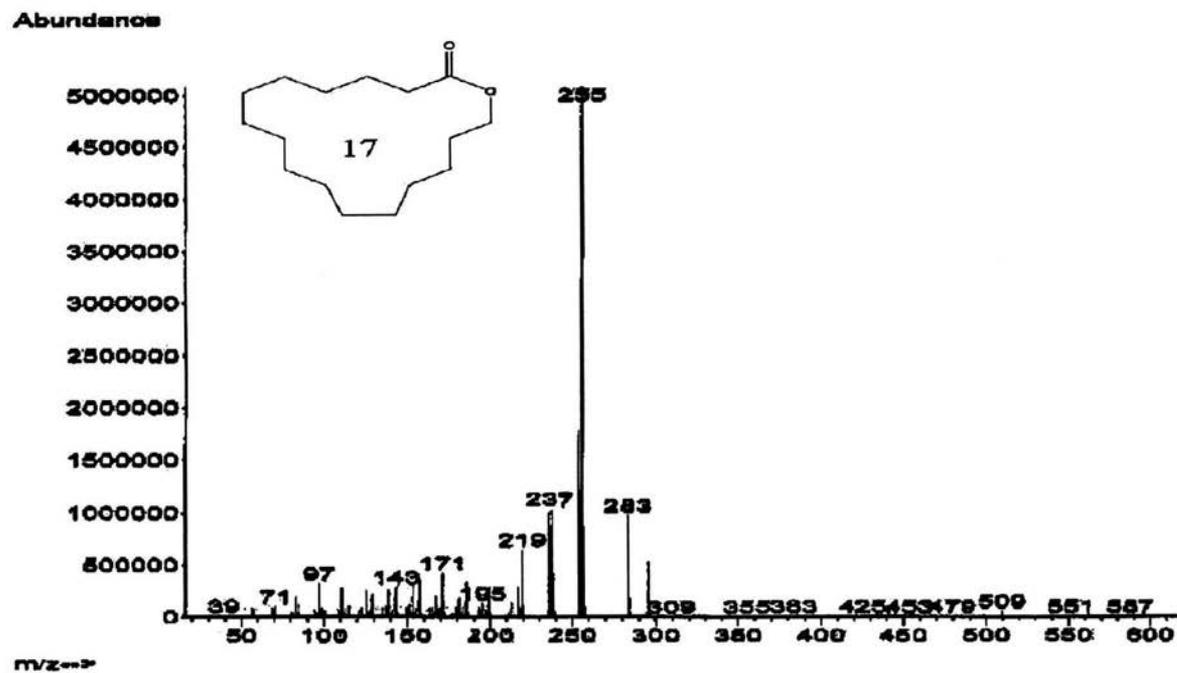
En un matraz de bola de 100 ml se mezclaron 50 ml de cloroformo no anhidro libre de etanol, EDC (107 mg, 0.56 mmol), HOBT (86 mg, 0.56 mmol), y BF₃-OEt₂ (0.85 ml, 3.7 mmol) La mezcla se colocó a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón .Una solución del ácido carboxílico **56** (268 mg 0.37 mmol). disuelta en 10 ml de cloroformo no anhidro, libre de etanol, se inyectó durante 18 hrs a la mezcla antes descrita, manteniendo la reacción a reflujo. Después de que la adición finalizó, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (1X25 ml), solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X20 ml) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm. de diámetro, empacada hasta una

altura de 24 cm. con silica gel. La elución se realizó con la mezcla hexano-AcOEt₂ (30:70), colectándose fracciones de 10 ml. De esta forma se obtuvieron. 28 mg (13 %) de un sólido blanco con un punto de fusión de 143-145°C dicho compuesto se caracterizo por las siguientes técnicas y fue identificado como salsavamida A: ¹H RMN (CD₃OD): δ 7.28-7.23 (5H,m), 5.6 (1H,dd,*J*=9.4.8Hz), 4.71 (1H,dd,*J*=9.6,5.7Hz), 4.55 (1H,dd,*J*=10.8,4.8Hz); 4.09(1H,d,*J*=8.4); 3.72 (1H,dd,*J*=9,5.1Hz); 3.24 (1H,dd,*J*=13.8,4.8Hz); 3.08 (1H,dd,*J*=13.8,10.8Hz); 2.07 (1H,oct,*J*=6.6,Hz); 1.86-1.64 (2H,m); 1.76-1.88 (2H,m); 1.72 (1H,m); 1.6-1.64 (1H,m); 1.62 (1H,m); 1.41 (1H,m); 1.38 (1H,m); δ 0.99 (6H,d,*J*=6.6Hz), 0.96 (6H,d,*J*=6.6Hz), 0.92 (3H,d,*J*=6.6Hz), 0.86 (3H,d,*J*=6.6Hz), 0.85 (3H,d,*J*=6.6Hz), 0.81 (3H,d,*J*=6.6Hz). EM (m/z): 587(M+1): **Espectros 21-22.**

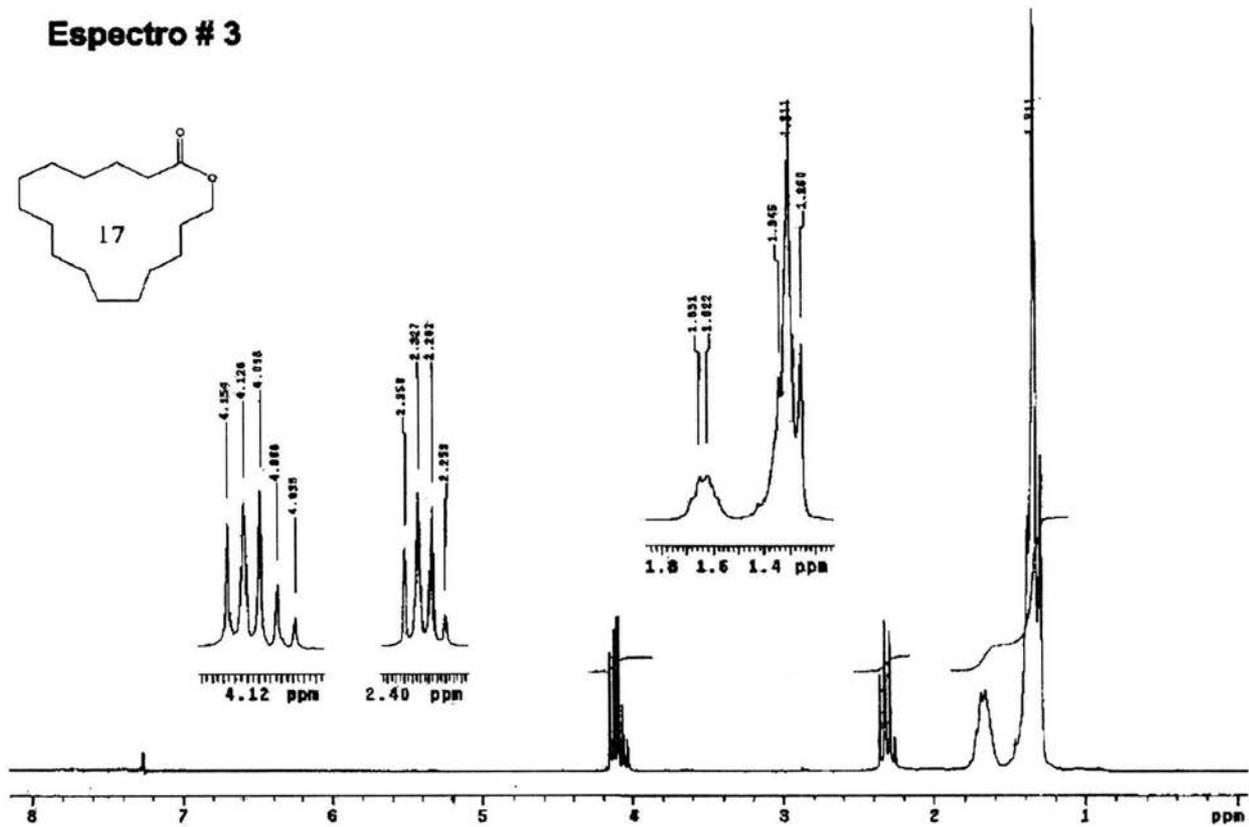
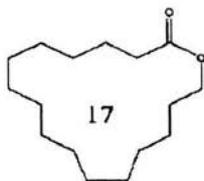
Espectroscopia



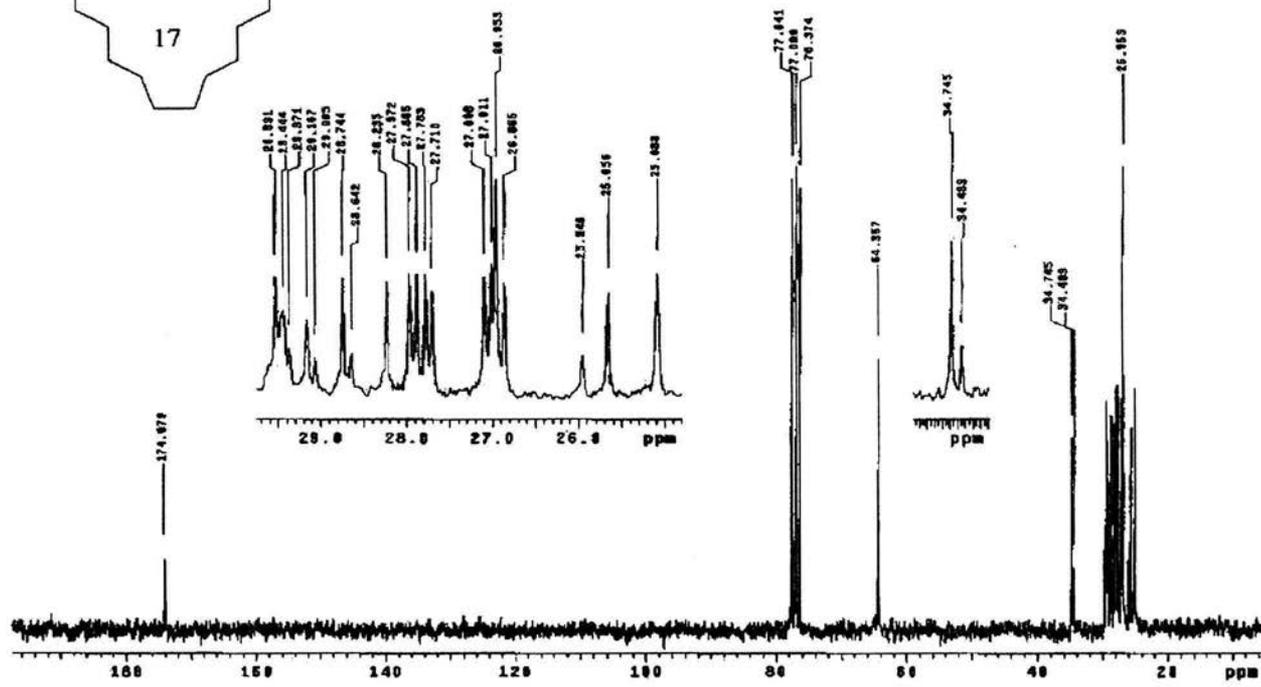
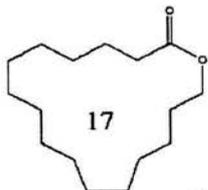
Espectro # 2



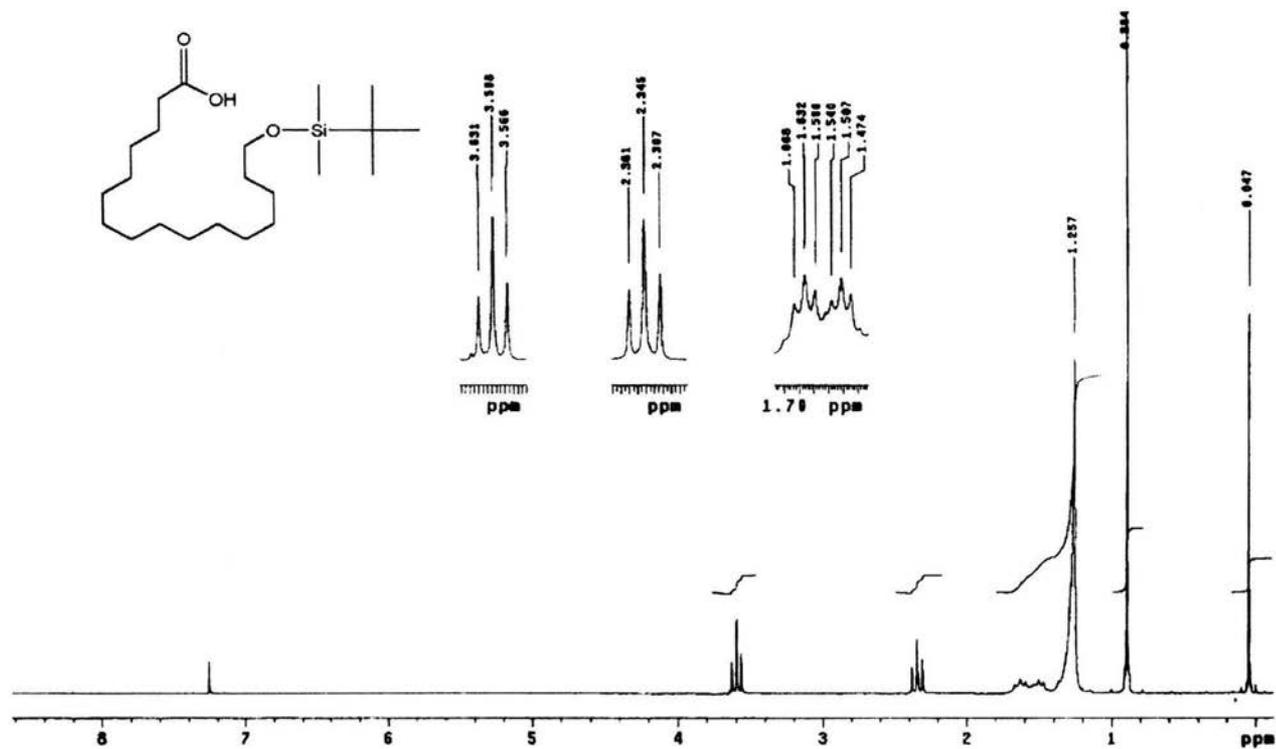
Espectro # 3

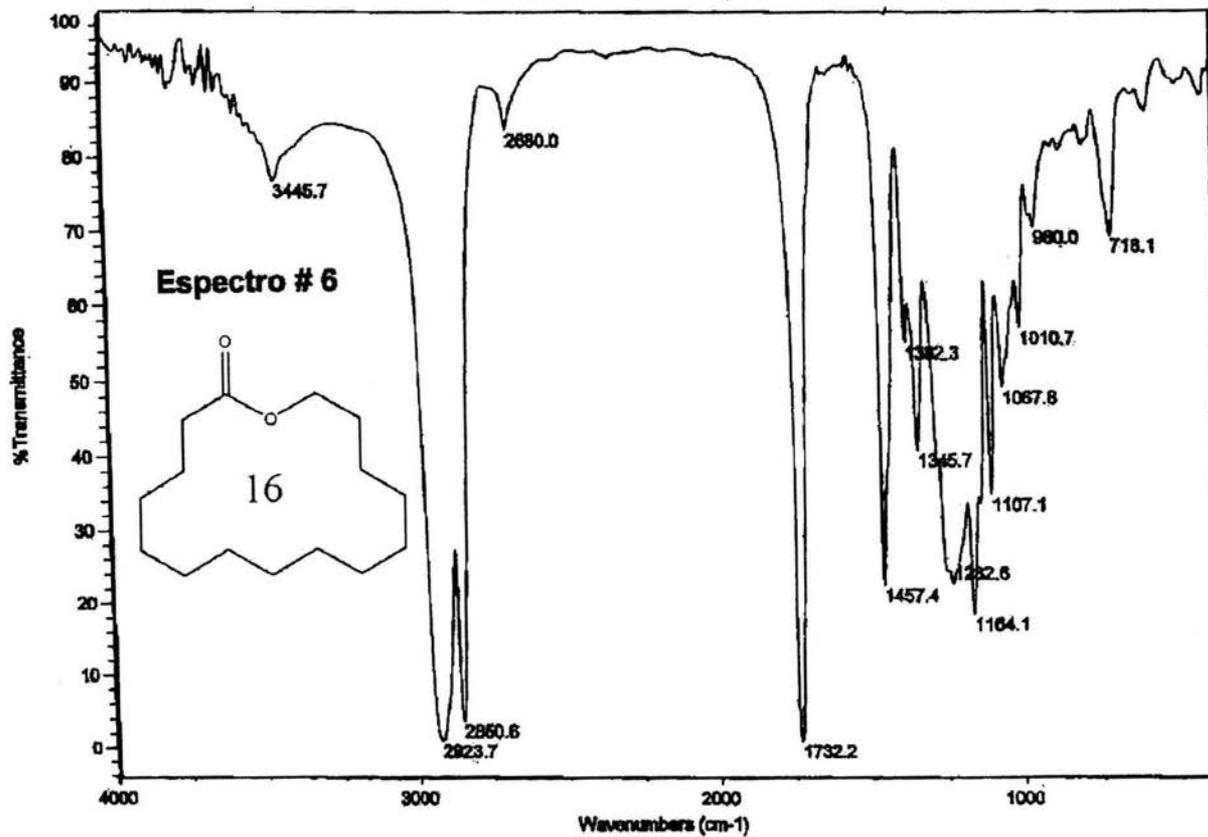


Espectro # 4

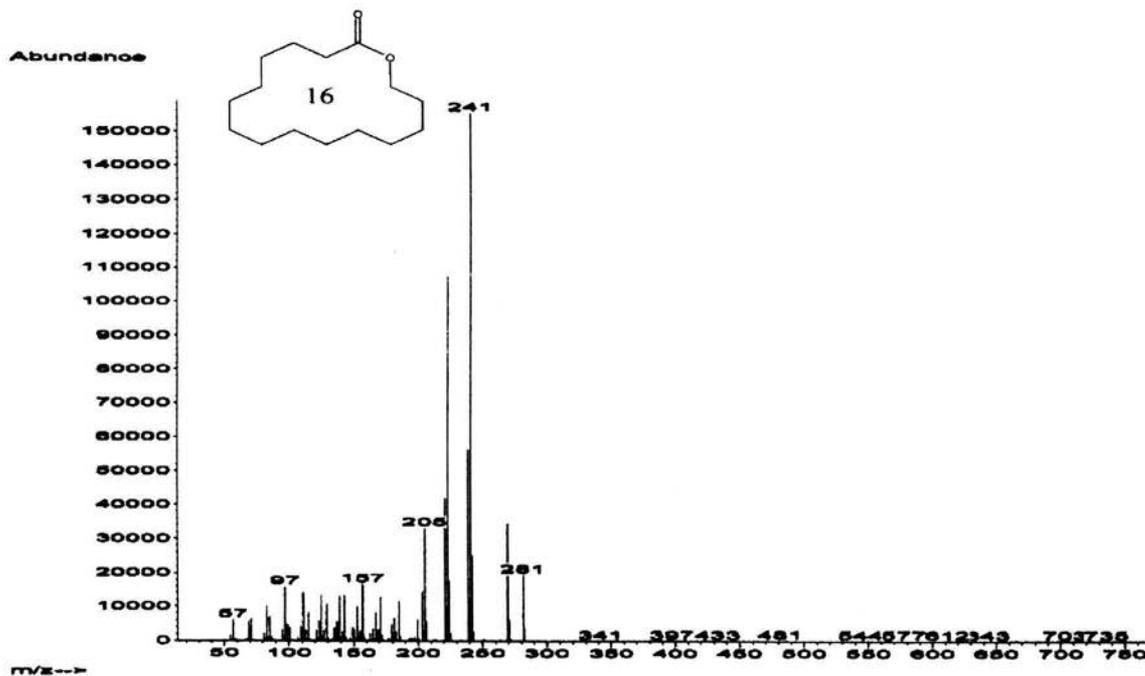


Espectro # 5

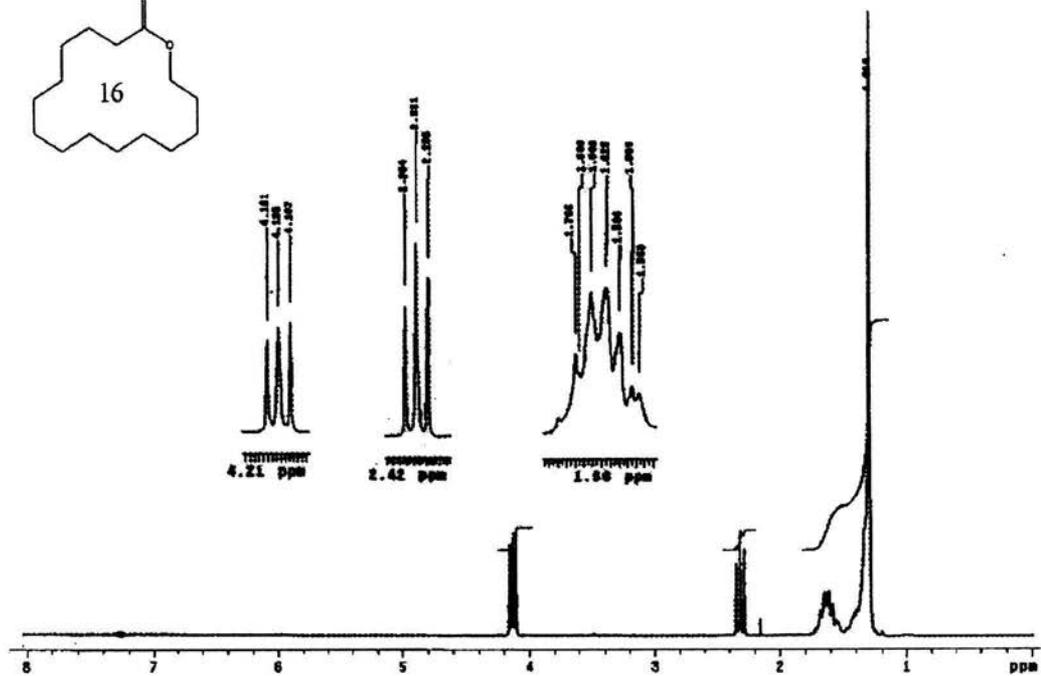
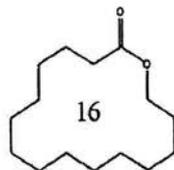




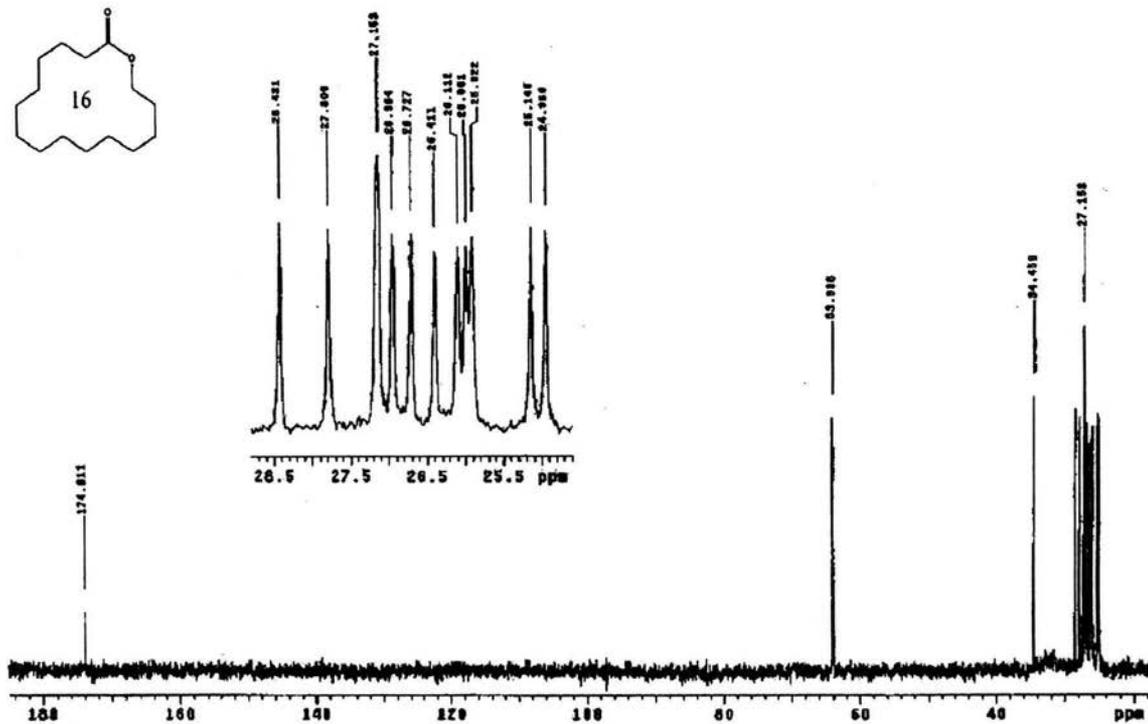
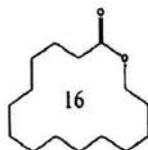
Espectro # 7



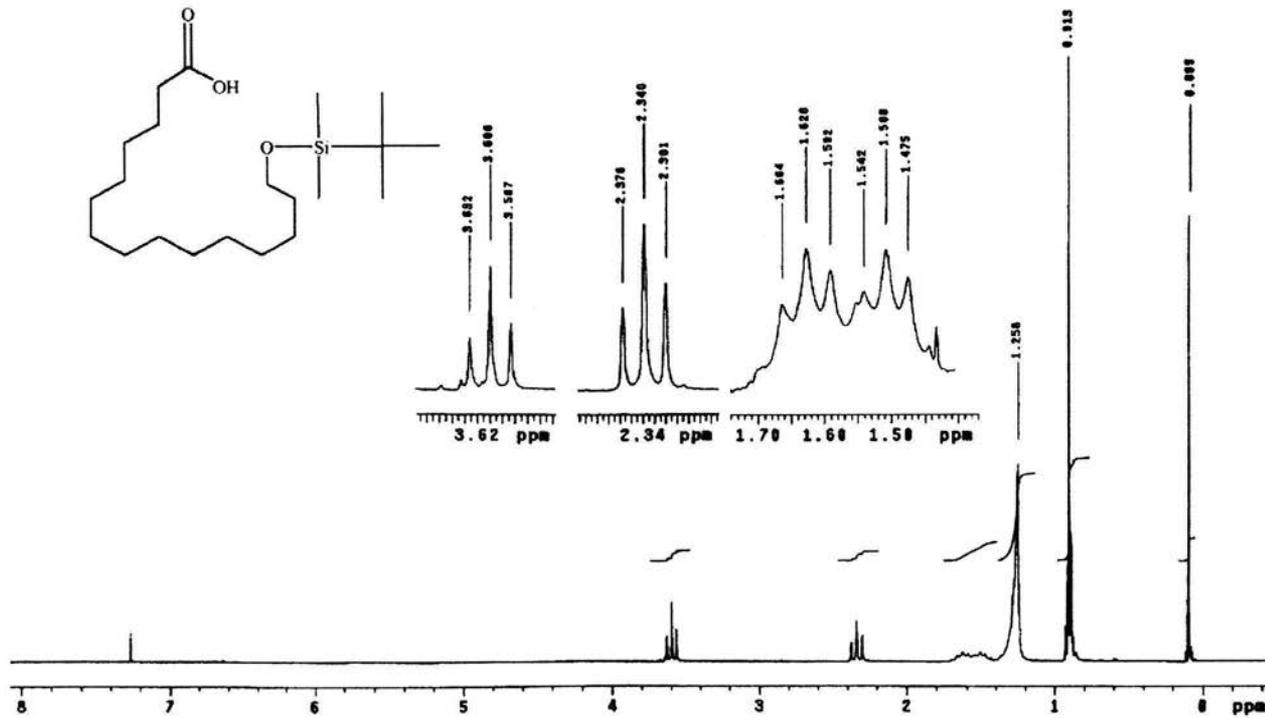
Espectro # 8

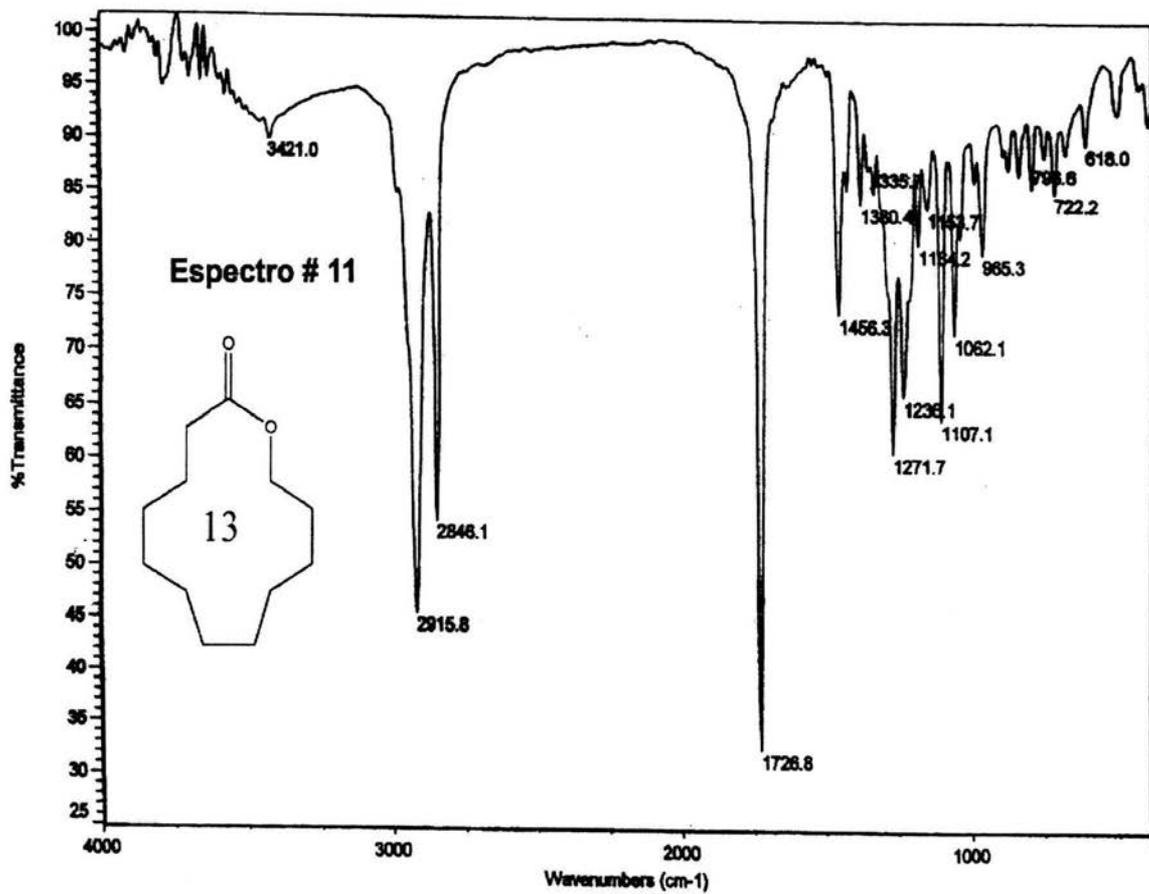


Espectro # 9

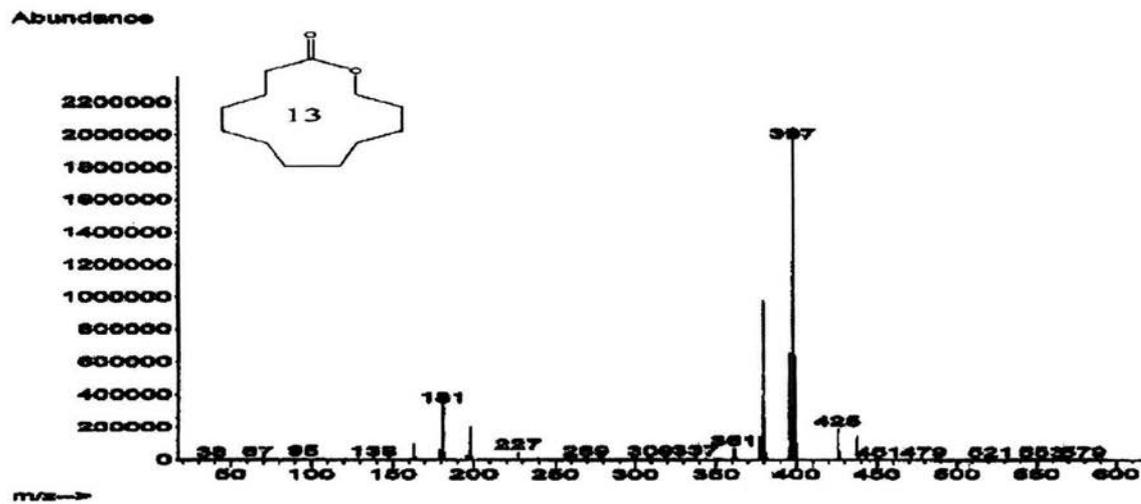


Espectro # 10

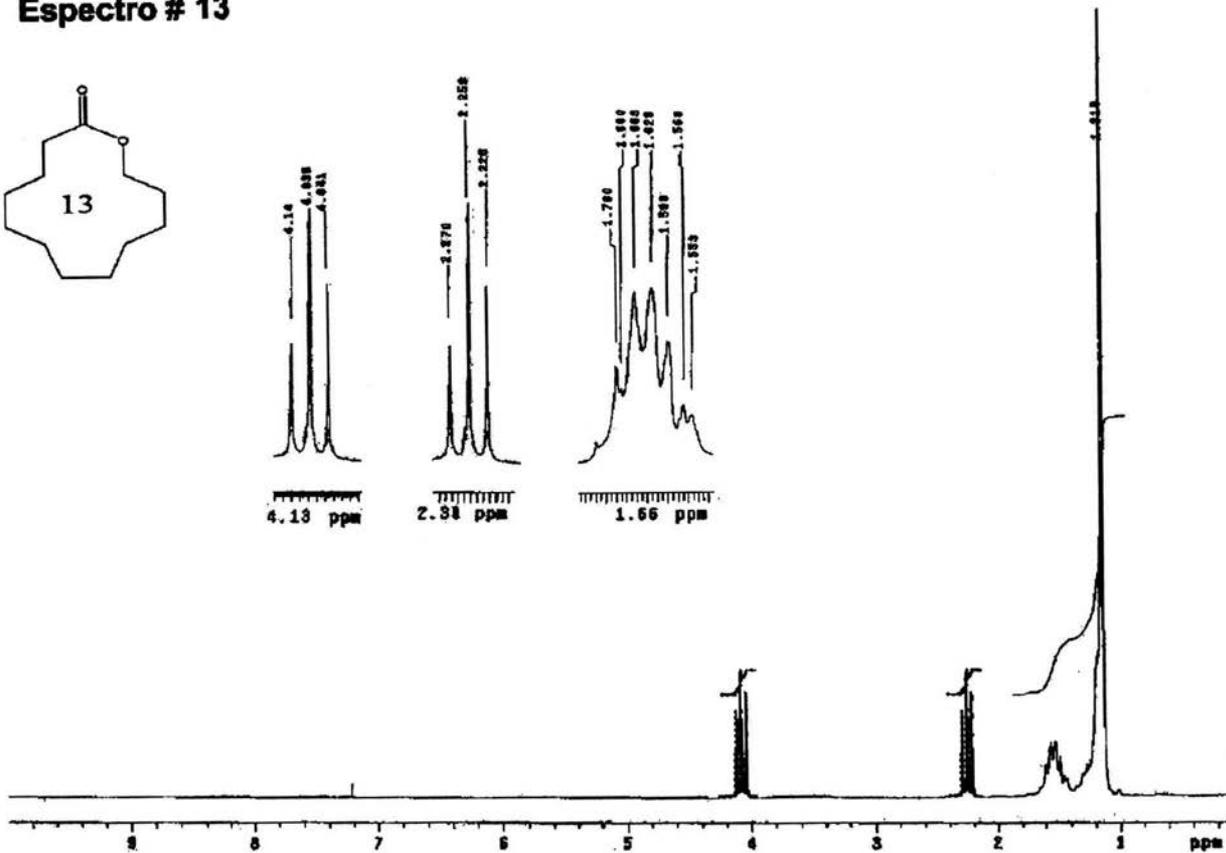
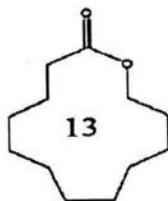




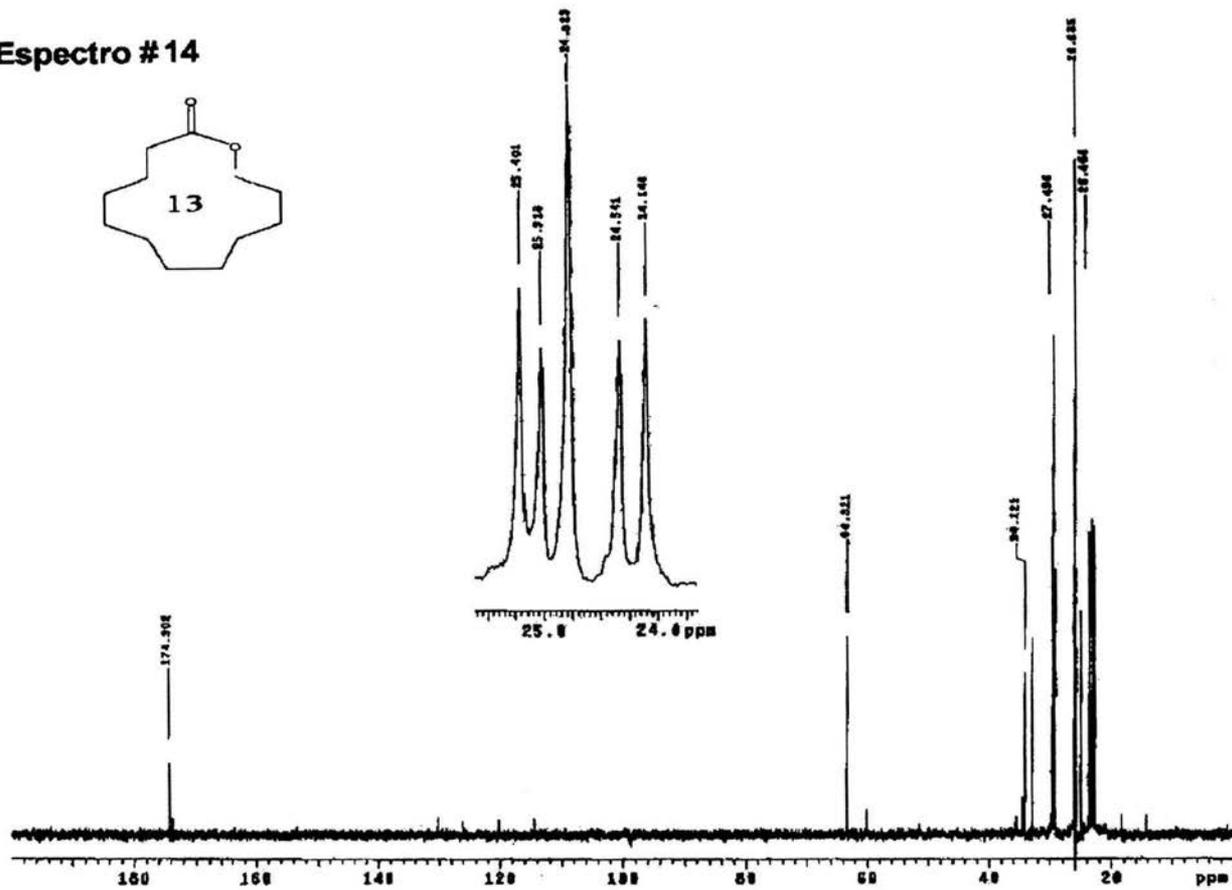
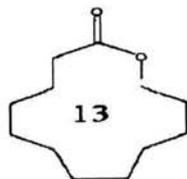
Espectro # 12



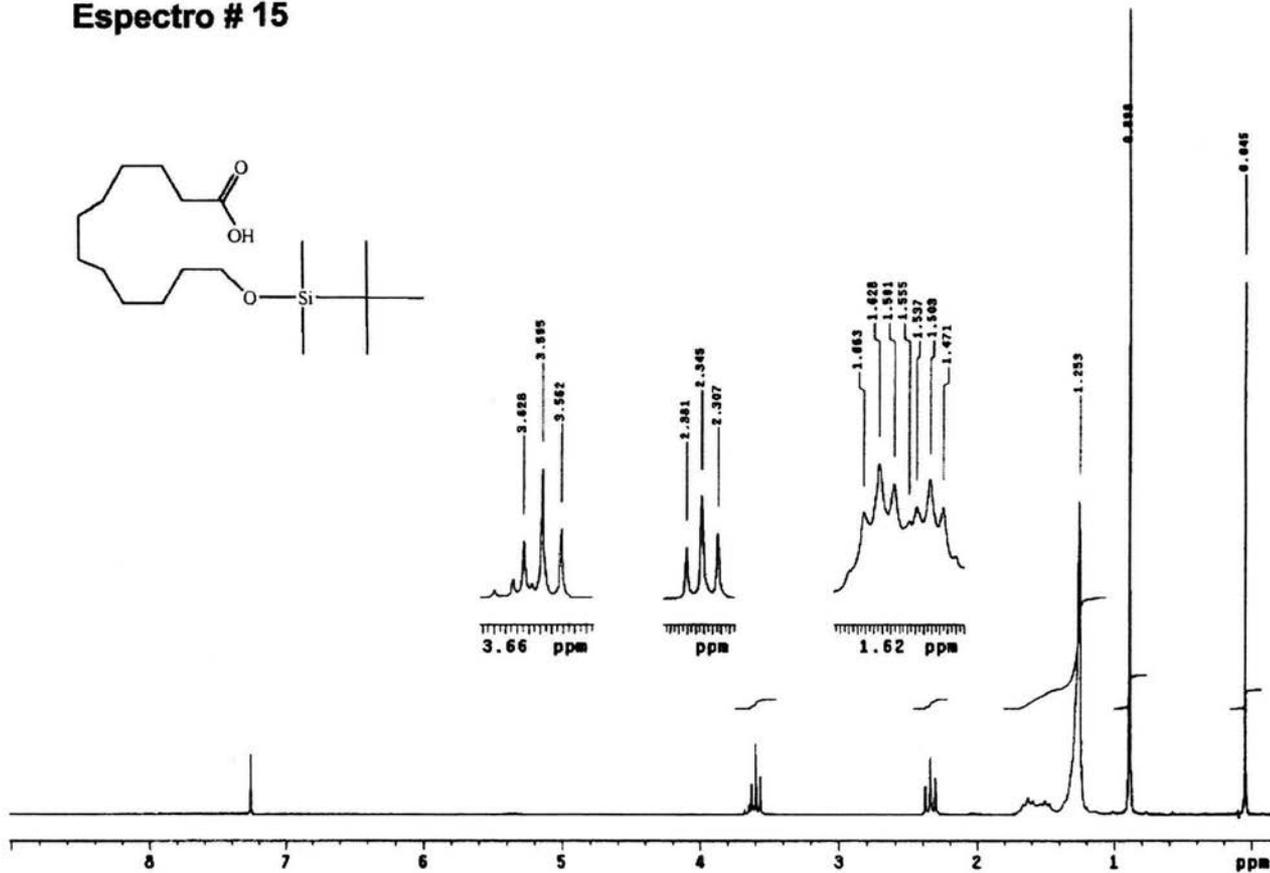
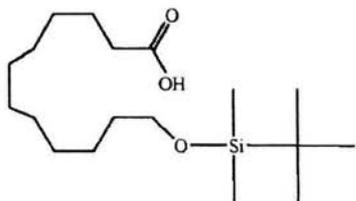
Espectro # 13

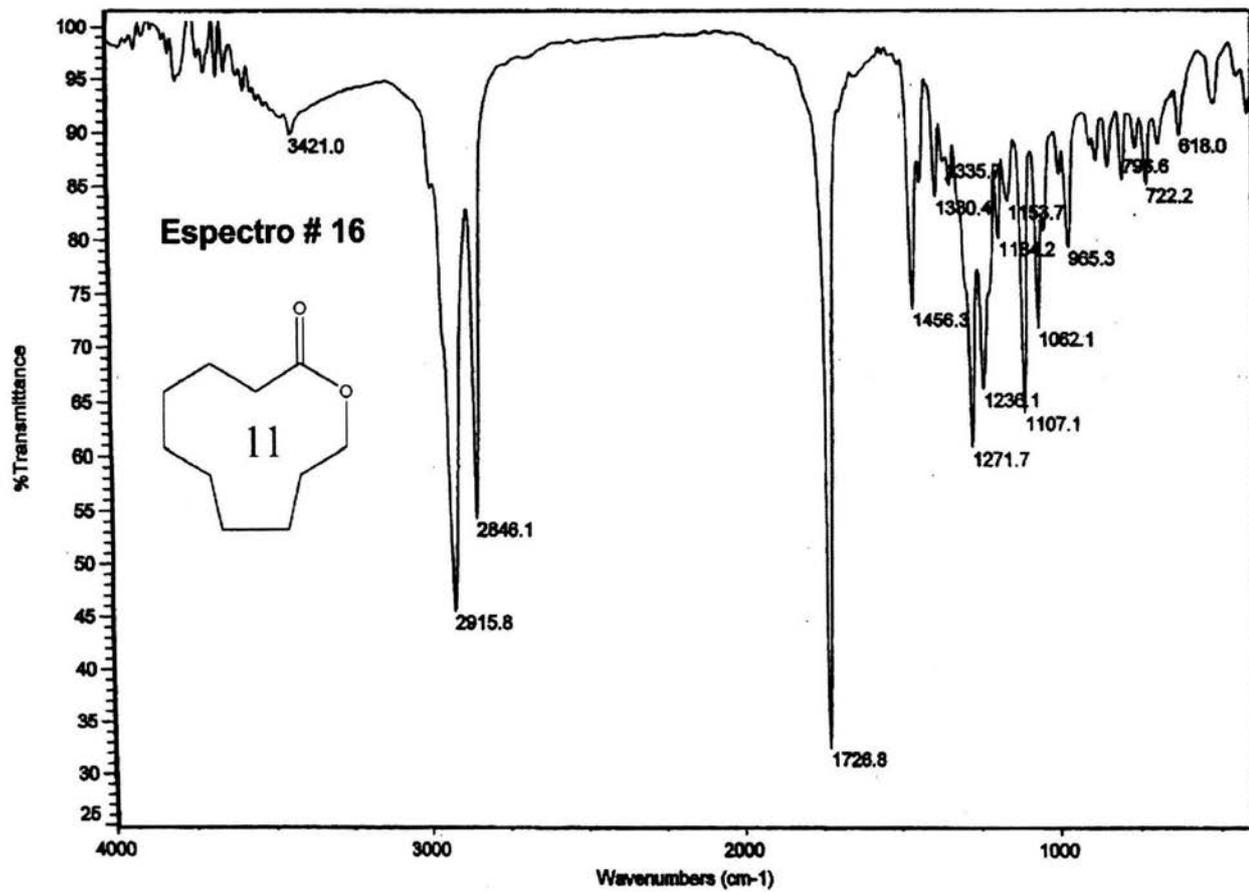


Espectro #14

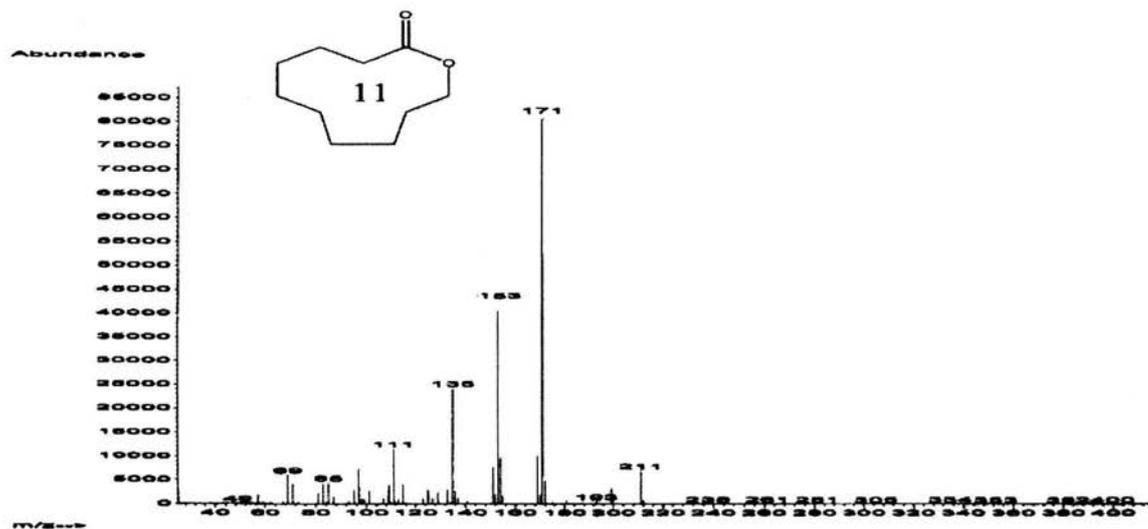


Espectro # 15

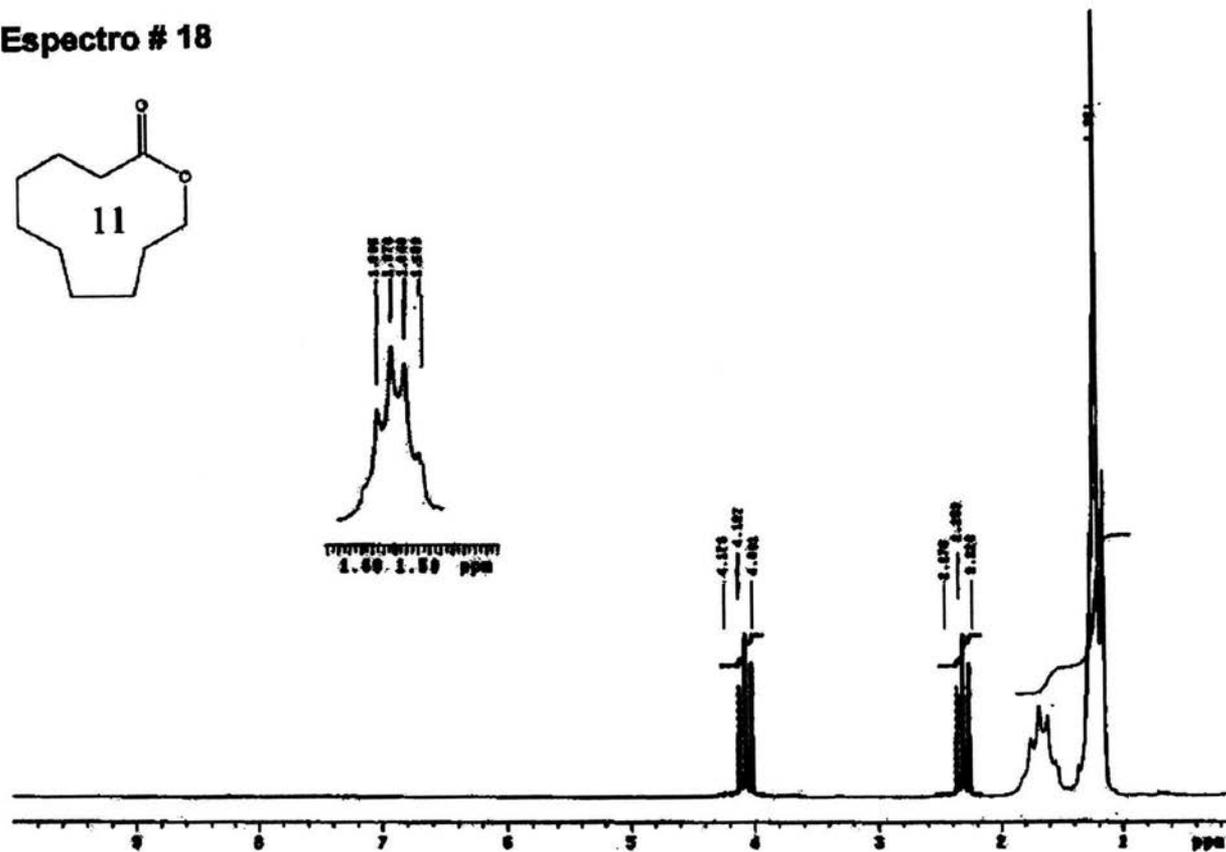
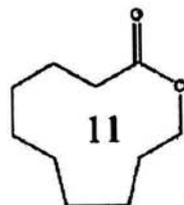




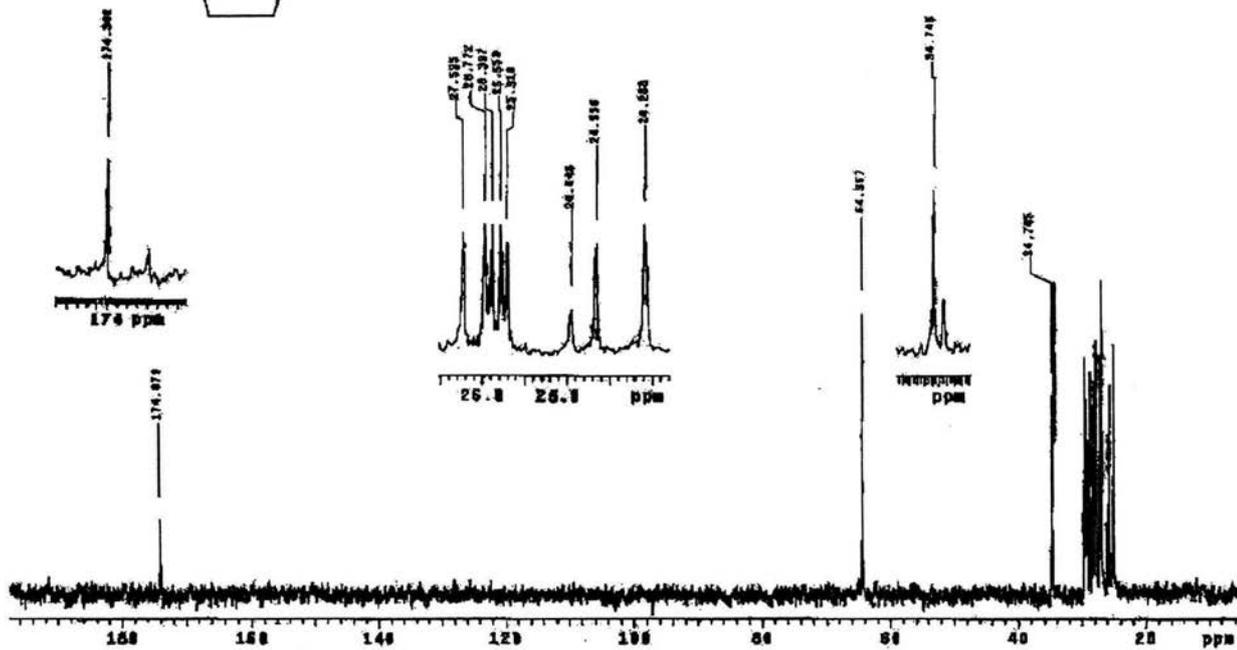
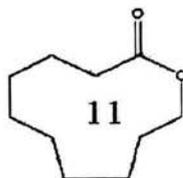
Espectro #17



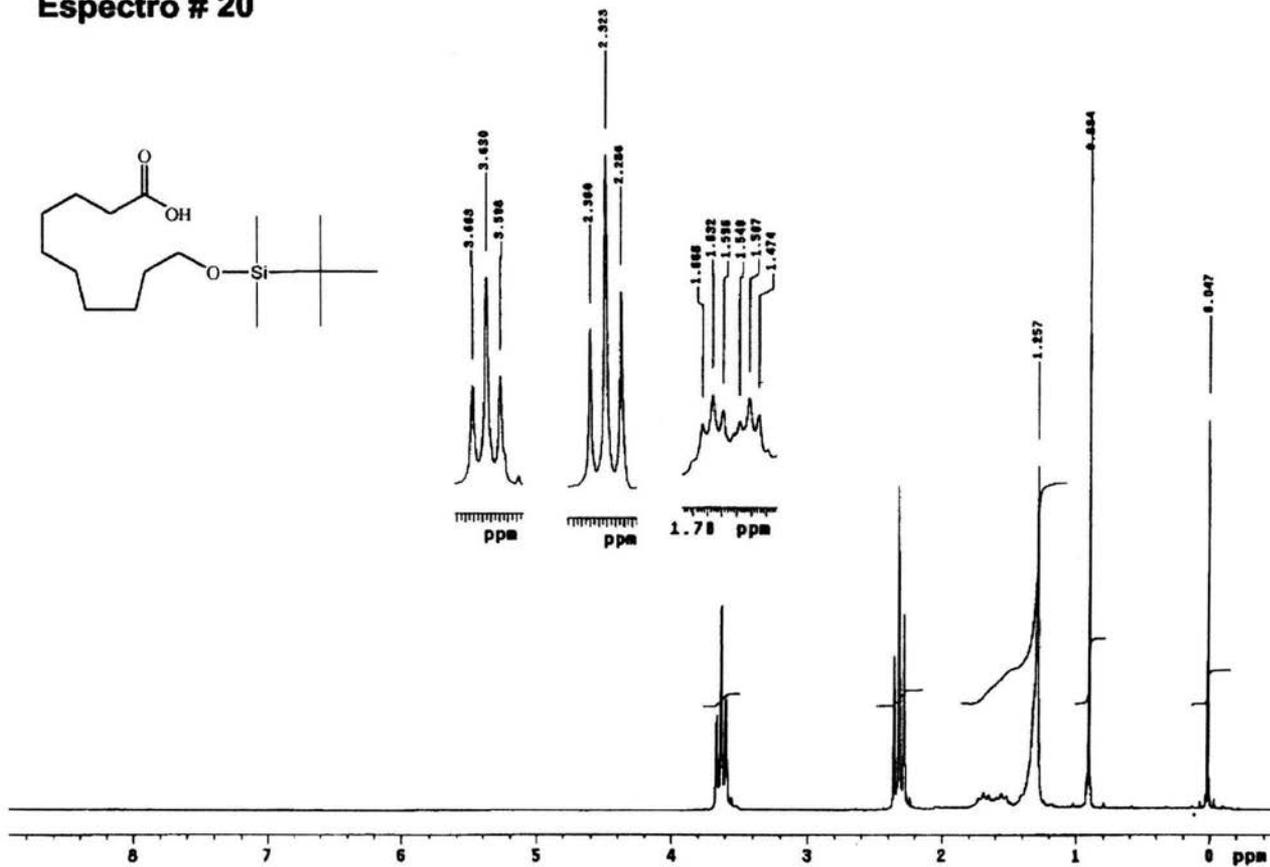
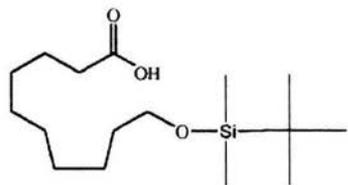
Espectro # 18



Espectro # 19



Espectro # 20



BIBLIOGRAFÍA

1. Back, T.G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 33, 3041.
2. Nicolau, K.C. *Tet.* **1997**, 33, 683.
3. Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
4. Corey, E.J.; Nicolau, K.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.
5. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T. Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.
6. Boden, E.P.; Keck, G.E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394-2395.
7. Keck, G.E.; Sanchez, C.; Wager, C.A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8673-8676.
8. Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4560-4567.
9. Balcom, J.B.; Patersen, O.N. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1922-1927.
10. Mukaiyama, T.; Izumi, J.; Shiina, I. *Chem Lett.* **1997**, 187-188.
11. Nagarajan, M.; Kumar, V.S.; Rao, V.B. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 12349-12360.
12. Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. *Tet. Lett.* **2002**, 43, 7535-7539.
13. Trost, B.M.; Chisholm, J.D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3743-3745.
14. König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788-798.
15. Shimizu, T.; Hiramoto, K.; Nakata, T. *Synthesis.* **2001**, 7, 1027.
16. a) Li, P.; Xu, J.C. *J. Peptide Res.* **2000**, 55, 110-119. b) Carpino, A.L.; Imazumi, H.; El-Faham A.; Ferrer, F.J.; Zhang, C.; Lee, Y.; Foxman, B.M.; Henklein, P.; Hanay, C.; Muge, C.; Wenschuh, H.; Klose, J.; Bayermann, M.; Bienert, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 441-445.
17. McCarthy G.D.; Hegarty, F.A.; Hathaway, J. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2.* **1977**, 224-231.

18. Horiki, K.; Murakami, A. *Heterocycles*. **1989**, *28*, 615-622.
19. Okoshi, T. ; Onaka, M. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 293.
20. Katrinzky R.A.; Malhotra, N.; Fan, W.Q.; Anders, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1991**, 1545-1547.
21. Li, P.; Xu, J.C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **2001**, 113-120.
22. Mukayama, T.; Izumi, J.; Miyashita, M.; Shina, I. *Chem Lett*. **1993**, 907-910.
23. Miyashita, M.; Shina, I.; Miyoshi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Soc.* **1993**, *66*, 1516-1572.
24. Leroy, B.; Markó I.E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8744 - 8752.
25. Iwamura, T.; Kinoshita, H.; Osamura, T.; Watanabe, S.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Kataoka, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7532 – 7534.
26. Yu, M.; Pagenkopf, L. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4553 – 4558.
27. Carlquyt, P.; Eklund, R.; Brinck, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1193 – 1199.
28. Mawhinney, P.T.; Madson, A.M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3336 – 3339.
29. Pearson, Anthony J. Roush, William R. *Handbook of reagentns for organic synthesis*. **2002**, *4*, 102-105.