

00550

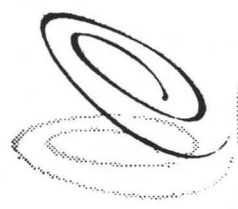


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS

Estudios dirigidos hacia la síntesis de la plagiocina D

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
P R E S E N T A
ALEJANDRO GUILLEN TORRES



Posgrado Ciencias Químicas TUTOR: RAYMUNDO CRUZ ALMANZA†

2005

m.341337



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.

AGRADECIMIENTOS

De manera especial al doctor Raymundo Cruz Almanza (q.e.p.d.).

Al Dr. Eduardo González Zamora por el tiempo y la paciencia dedicadas durante la elaboración del presente trabajo.

Al Dr. Francisco Lara Ochoa y al Dr. Luis Demetrio Miranda por su apoyo incondicional, parte fundamental en el desarrollo de la presente tesis.

DEDICATORIA

A mí esposa María del Carmen, a mis padres Natalia y Gabriel y en especial al
Dr. Raymundo Cruz Almanza (q.e.p.d.).

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza (q.e.p.d.).

INDICE

INDICE.....	1
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	9
- Reacción de Wittig.....	19
- Reacción de Suzuki.....	20
• Métodos para la síntesis de enlaces éter biarílicos intramoleculares.....	22
- La condensación de Ullmann.....	23
- El acoplamiento oxidativo.....	23
- El método basado en triazeno.....	24
- El acoplamiento fenol-fenilborónico.....	24
- La sustitución nucleofílica aromática (S _N Ar).....	26
JUSTIFICACIÓN.....	28
HIPÓTESIS.....	29
OBJETIVO.....	29
ESQUEMA RETROSINTÉTICO.....	30
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36

INDICE

- Síntesis del fragmento A.....	36
- Síntesis de los fragmentos B y D.....	38
- Síntesis del fragmento C.....	43
- Preparación de un éter bifenílico modelo.....	48
- Preparación del sistema C - D.....	49
- Preparación del sistema B - D - C.....	53
- Preparación del sistema A - B - D - C.....	55
CONCLUSIONES.....	57
PARTE EXPERIMENTAL.....	58
BIBLIOGRAFÍA.....	89

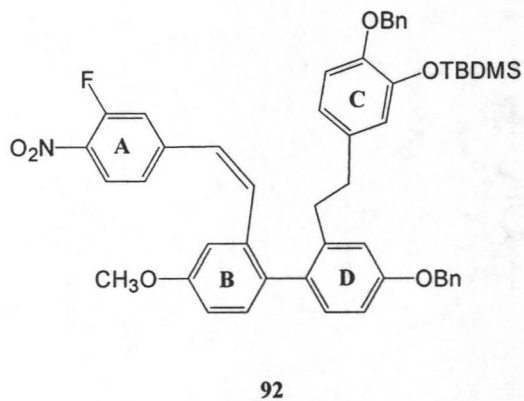
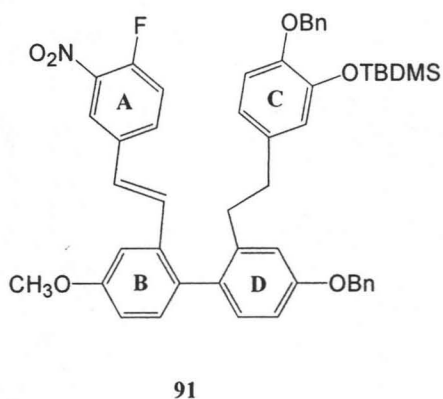
subsp.	Subespecie
Ph	Fenilo
BnCl	Cloruro de bencilo
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
M	Molar
THF	Tetrahidrofurano
EtOH	Alcohol etílico
AcOEt	Acetato de etilo
MOMCl	1-cloro-1-metoxi-metano
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -butanol
Ar	Arilo
L _n	n ligandos
L	Ligando
RO	Alcóxido
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
Cu(OAc) ₂	Acetato de cobre II
AcO	Acetato
TTN	Trinitrato de talio
DMSO	Dimetilsulfóxido
Bn	Bencilo
TBDMS	tert-butil-dimetil silicio
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
IR	Espectroscopía de infrarrojo
EM	Espectrometría de masas
FAB ⁺	Bombardeo de átomos rápidos
Sol	Solución
mg	Miligramos
pp	Páginas
mmol	Milimoles
COSY	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear correlacionada.
en	Etilendiamina
ppm	Partes por millón
MHz	Megahertz
p. f.	Punto de fusión
t. a.	Temperatura ambiente
ac.	Acuoso

Las plagiochinas A, B, C y D son macrociclos de 16 miembros compuestos por cuatro anillos aromáticos, dos de ellos unidos por un enlace éter biarilo y los otros dos unidos por un enlace bifenilo, con dos puentes etano uniendo los dos segmentos. De ellas la plagiochina A presenta actividad neurotrópica. Hasta la fecha se han descrito dos síntesis para la plagiochina D, las cuales se han extrapolado para la síntesis de la plagiochina A. Sin embargo, los rendimientos en el paso de la macrociclización que utilizan estas dos síntesis han sido bajos.

Recientemente se desarrolló una metodología de ciclización que consiste en una Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) intramolecular para formar uniones éter biarílicos con buenos rendimientos. Con esta reacción como antecedente, en el presente trabajo se propone una nueva estrategia de síntesis para los macrociclos antes mencionados.

El trabajo versa, en un primer tiempo, sobre la síntesis de los precursores lineales (E/Z) [2-benciloxi-5-(2-{4-benciloxi-2'-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-vinil]-4'-metoxi-bifenil-2-il}-etil)-fenoxi]-*ter*-butil-dimetil-silicio 91 y 92, intermediarios potenciales para la síntesis de la plagiochina D.

De forma general la síntesis consiste en el acoplamiento de los anillos C y D mediante una reacción de Wittig. A continuación una reacción de Suzuki fue utilizada para acoplar el fragmento B y finalmente otra reacción de Wittig sirvió para acoplar el anillo A y obtener el sistema lineal A-B-D-C de 91 y 92 como posibles precursores en la síntesis de la plagiocina D.



INTRODUCCIÓN

La división Bryophyta del reino Plantae abarca la mayor parte de las algas y todas las plantas verdes (musgos y plantas vasculares),⁽¹⁾ conociéndose alrededor de 25000 especies de ella. Esta división se compone por tres clases: Muscopsida (musgos, alrededor de 14000 especies), Hepaticopsida (hepáticas, alrededor de 6000 especies) y Anthocerotopsida (antoceros, alrededor de 300 especies).

Los componentes químicos de las hepáticas han sido estudiadas más detalladamente en vista de que poseen cuerpos celulares aceitosos a los cuales se les asocia cierta actividad biológica y son indicadores importantes para su clasificación. Las otras dos clases (Muscopsida y Anthocerotopsida) carecen de tales cuerpos aceitosos. Se estima que un 6 % de todas las especies hepáticas, el 2 % de todos los musgos y solo el 1 % de los antoceros han sido estudiados químicamente.⁽²⁾

La etnomedicina oriental utiliza una amplia variedad de líquenes, musgos y helechos. Algunas especies de las hepáticas, especialmente aquellas pertenecientes al género *Marchantiales* son muy usadas en la medicina tradicional japonesa.⁽³⁾ Algunos extractos de las especies hepáticas que presentan actividad antialérgica, diurética y antibacteriana fueron analizados y se encontraron terpenoides, lípidos, compuestos fenólicos relativamente simples (principalmente bibencilos) y una serie de compuestos llamados bis(bibencilos). Los macrociclos bis(bibencilos) son metabolitos de plantas encontrados exclusivamente en las especies hepáticas y a la fecha se han aislado cerca de

30 análogos.⁽⁴⁾ Sus estructuras únicas y su actividad biológica han atraído la atención de un gran número de investigadores.⁽⁵⁾

De acuerdo con la constitución del anillo macrocíclico, los bis(bibencilos) se clasifican en dos tipos estructurales: los del Tipo 1 están compuestos por un macrociclo que contiene dos enlaces éter bifenilo y los del Tipo 2 que contienen, además del enlace endocíclico éter bifenilo, un enlace carbono-carbono del tipo biarilo (Figura 1).

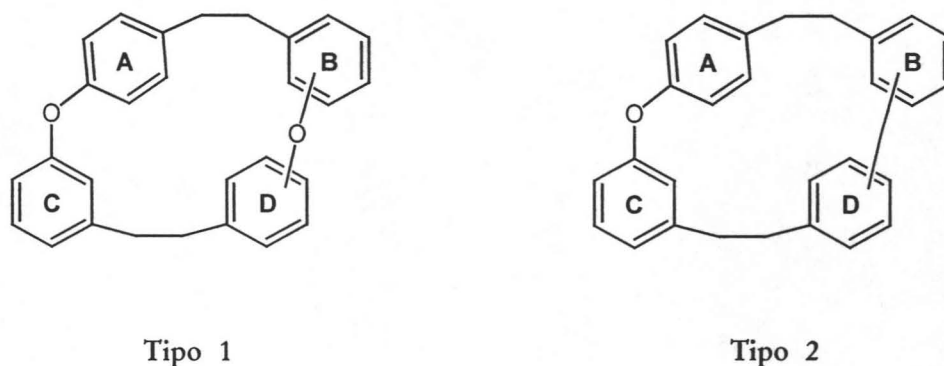
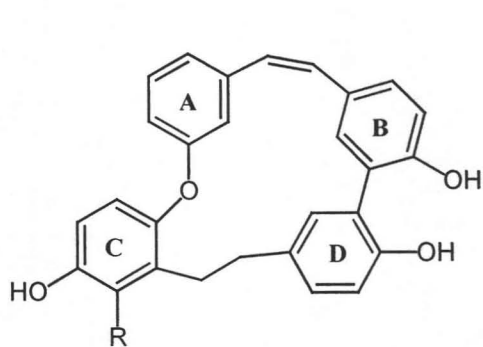


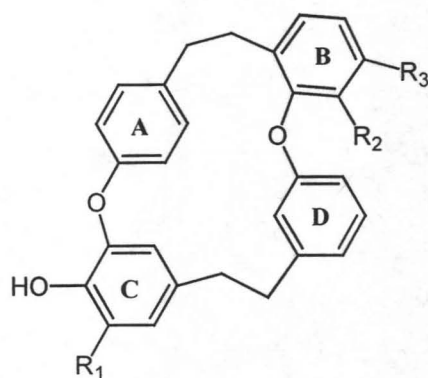
FIGURA 1

Debido quizá a alguna consecuencia de su biosíntesis, con excepción de las isoplagioquinas A (1) y B (2) existen rasgos estructurales propios para todos los macrociclos bis(bibencilos) naturales. Por ejemplo el anillo A es invariablemente *para*-disustituido, como se observa en las marchantinas A (3) y B (4), las ricardinas A - E (5) - (8) y pusilatina A (9); la unión (-CH₂-CH₂-) en el anillo C se encuentra en posición *meta* a la unión éter biarilo y los anillos B y D están sustituidos en posición *orto* y *meta*, respectivamente a la unión (-CH₂-CH₂-) para el caso de la marchantina y en *orto* y *para* en las ricardinas y pusilatina. La variación entre los anillos bis(bibencilos) surge de una oxigenación adicional de los anillos aromáticos (excepto en el anillo A) y la forma en que B y D están unidos, como se observa en la Figura 2.



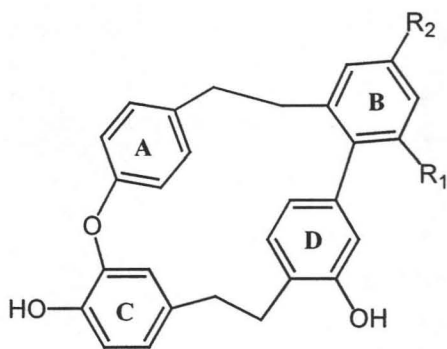
(1) Isoplagiochina A, R = H

(2) Isoplagiochina B, R = OH



(3) Marchantina A, R₁ = R₂ = OH, R₃ = H

(4) Marchantina B, R₁ = R₂ = R₃ = OH

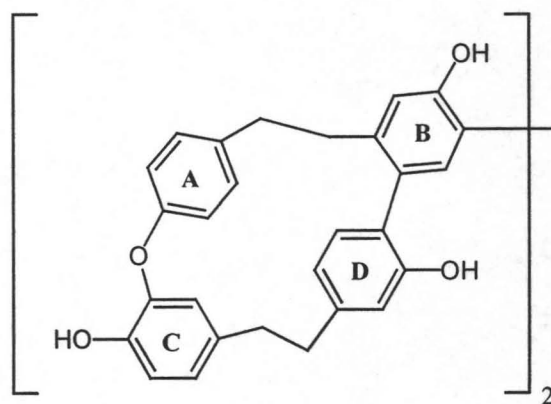


(5) Ricardina A, R₁ = H, R₂ = OCH₃

(6) Ricardina C, R₁ = H, R₂ = OH

(7) Ricardina D, R₁ = OH, R₂ = H

(8) Ricardina E, R₁ = OCH₃, R₂ = H

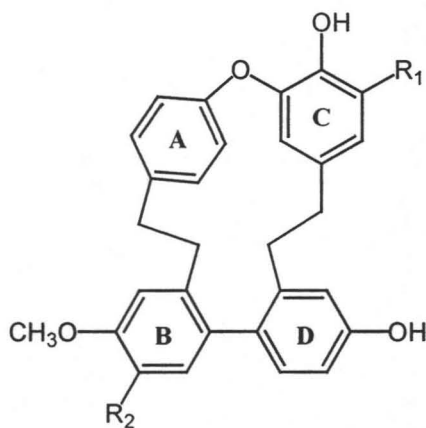


(9) Pusilatina A

FIGURA 2

De los compuestos mostrados en la Figura 2, las marchantinas y ricardinas son macrociclos aislados de las especies *Marchantia* y *Riccardia* de las hepáticas, respectivamente, y exhiben propiedades antifúngicas, antimicrobianas y citotóxicas.⁽⁶⁾

En el año de 1987 se aisló y determinó la estructura de cuatro nuevos macrociclos bis(bibencílicos) de la fracción soluble en acetato de etilo de los extractos con metanol de la hepática *Plagiochila acanthophylla* subsp. Japónica (Figura 3).⁽⁷⁾



Plagiochina A (10), R₁ = OH, R₂ = OH

Plagiochina B (11), R₁ = OH, R₂ = H

Plagiochina C (12), R₁ = H, R₂ = OH

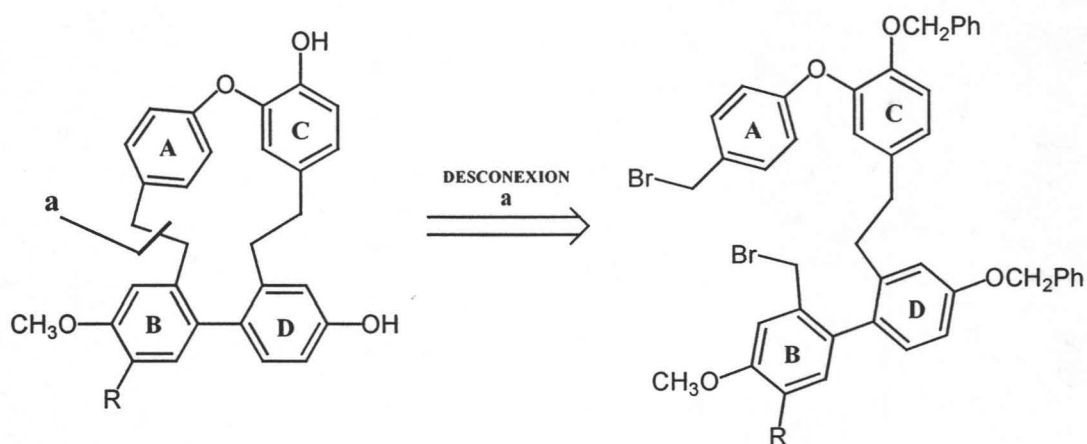
Plagiochina D (13), R₁ = H, R₂ = H

FIGURA 3

Dentro de estos compuestos, que corresponden a macrociclos bis(bibencilos) de 16 miembros del Tipo 2, la plagiochina A (10) exhibe una interesante actividad neurotrópica en el hemisferio cerebral de ratas en estado fetal.⁽⁸⁾

Con el propósito de diseñar rutas sintéticas para la preparación de la plagiocina A, primero se han realizado síntesis totales de la plagiocina D (13) que es el macrociclo más simple de esta familia.

En 1992 se informaron las síntesis de las plagiocinas C (12) y D (13) por Nogradi y colaboradores,⁽⁹⁾ donde el precursor del macrociclo es el compuesto dibromado 15 (desconexión a del Esquema I).



(15a) Intermediario para la síntesis de la plagiocina D, R = H

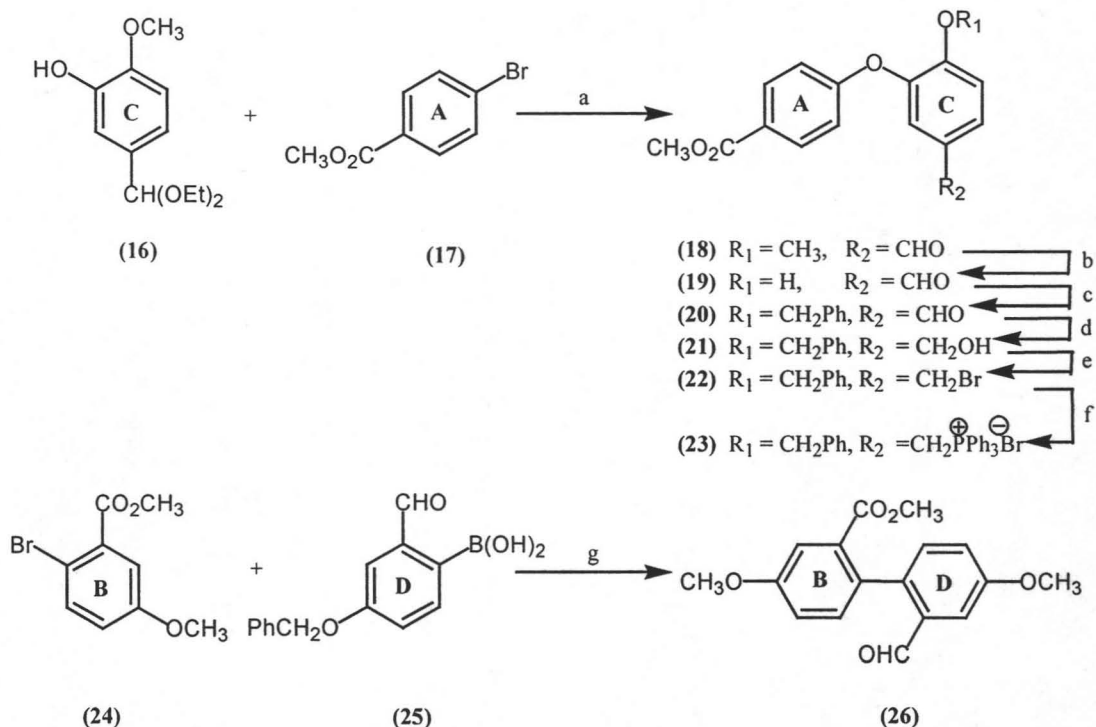
(15b) Intermediario para la síntesis de la plagiocina C, R = OCH₂Ph

ESQUEMA I

Posteriormente en ese mismo año Nogradi⁽¹⁰⁾ informó también la síntesis de las plagiocinas A (10) y B (11) siguiendo una secuencia de reacciones similar a la que se aplicó para la síntesis de la plagiocina D (13) (Esquemas II y III).

La síntesis comienza con el acoplamiento del dietil acetal 16 y el derivado bromado 17, mediante una reacción tipo Ullmann para dar el éter biarílico 18. La

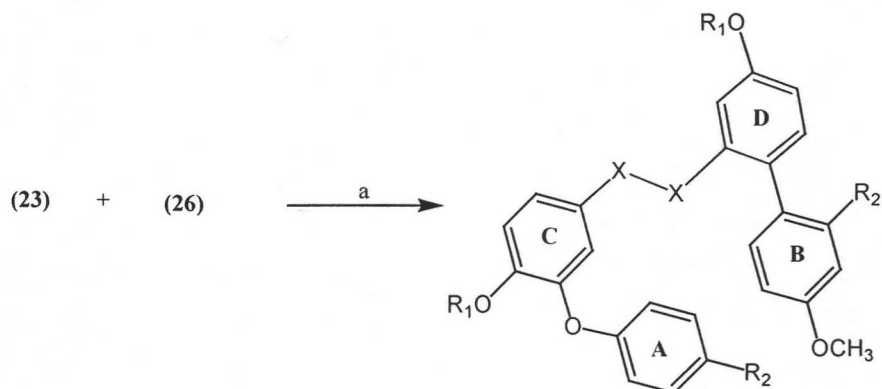
posterior desprotección-protección, reducción, bromación y formación de la sal de fosfonio conducen a la obtención del éter biarilo 23.



Condiciones experimentales: a) CuO, K₂CO₃, (C₂H₅)₃N, 120°C, 30%; b) AlCl₃, benceno, t.a., 73%; c) BnCl, K₂CO₃, DMF, 120°C, 60%; d) NaBH₄, EtOH, t.a., 90%; e) PBr₃, benceno, t.a.; f) Ph₃P, CH₃CN, ebullición, 76% dos pasos; g) (Ph₃P)₄Pd, DME, NaHCO₃ (ac), 63%.

ESQUEMA IIa

Por otro lado, el compuesto biarilo 26 se obtuvo de un acoplamiento tipo Suzuki entre el ácido borónico 25 y el compuesto bromado 24. La reacción de Wittig entre los fragmentos 23 y 26 produce el alqueno 27 que por hidrogenación, protección, reducción y bromación genera el producto dihalogenado 15a, precursor del macrociclo (Esquema IIb).

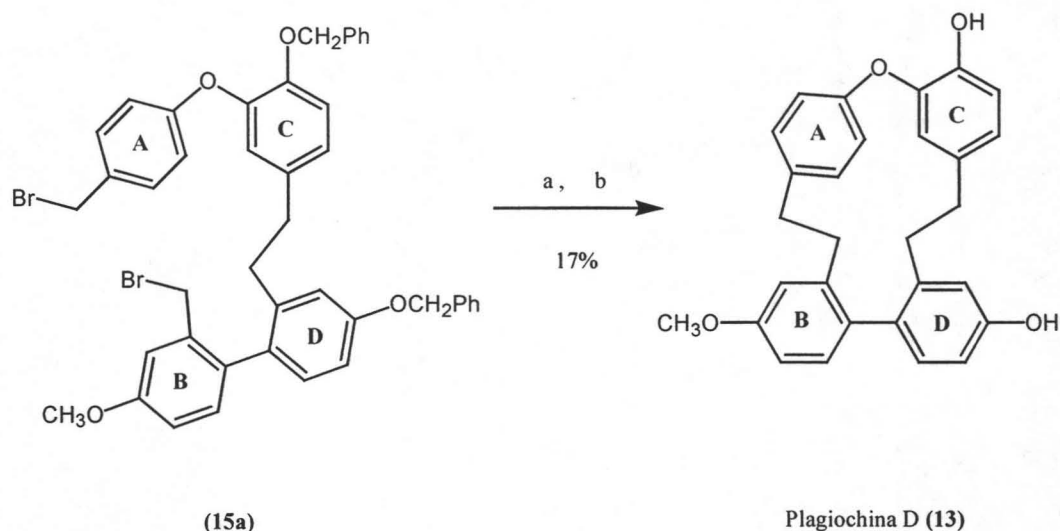


(27)	R ₁ = PhCH ₂	R ₂ = CO ₂ CH ₃	-X-X- = -CH=CH-	←	b
(28)	R ₁ = H	R ₂ = CO ₂ CH ₃	-X-X- = -CH ₂ -CH ₂ -	←	c
(29)	R ₁ = PhCH ₂	R ₂ = CO ₂ CH ₃	-X-X- = -CH ₂ -CH ₂ -	←	c
(30)	R ₁ = PhCH ₂	R ₂ = CH ₂ OH	-X-X- = -CH ₂ -CH ₂ -	←	d
(15a)	R ₁ = PhCH ₂	R ₂ = CH ₂ Br	-X-X- = -CH ₂ -CH ₂ -	←	e

Condiciones experimentales: a) MeOH, MeONa 1M, 85%, mezcla de olefinas *E:Z* (55:45); b) Pd/C, H₂, EtOH:AcOEt (1:1), 98%; c) K₂CO₃, BnCl, KI, acetona, 83%; d) LiAlH₄, éter etílico, 0°C, 70%; e) PBr₃, benceno, 90%.

ESQUEMA IIb

La macrociclización del compuesto dihalogenado **15a** se realizó bajo las condiciones de reacción de Wurtz utilizando sodio tetrafeniletano y THF como disolvente.⁽¹¹⁾ El producto así obtenido se transformó en la plagiocina D (**13**) mediante la desprotección de los grupos O-bencilo. El rendimiento de estos dos pasos fue del 17% (Esquema III).

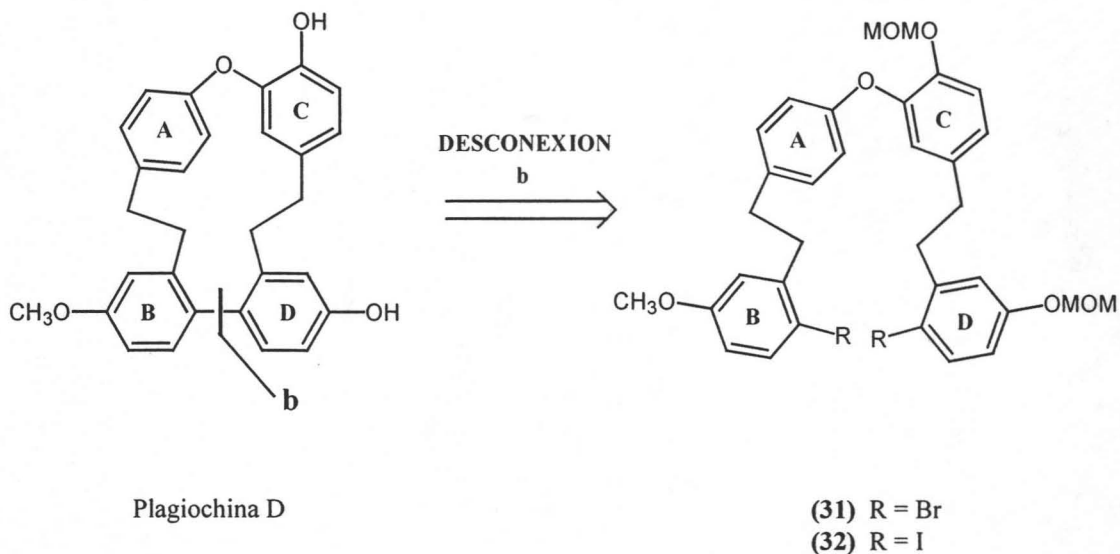


Condiciones Experimentales: a) Na, tetrafeniletano, THF; b) H₂, Pd/C, EtOH:AcOEt (1:1).

ESQUEMA III

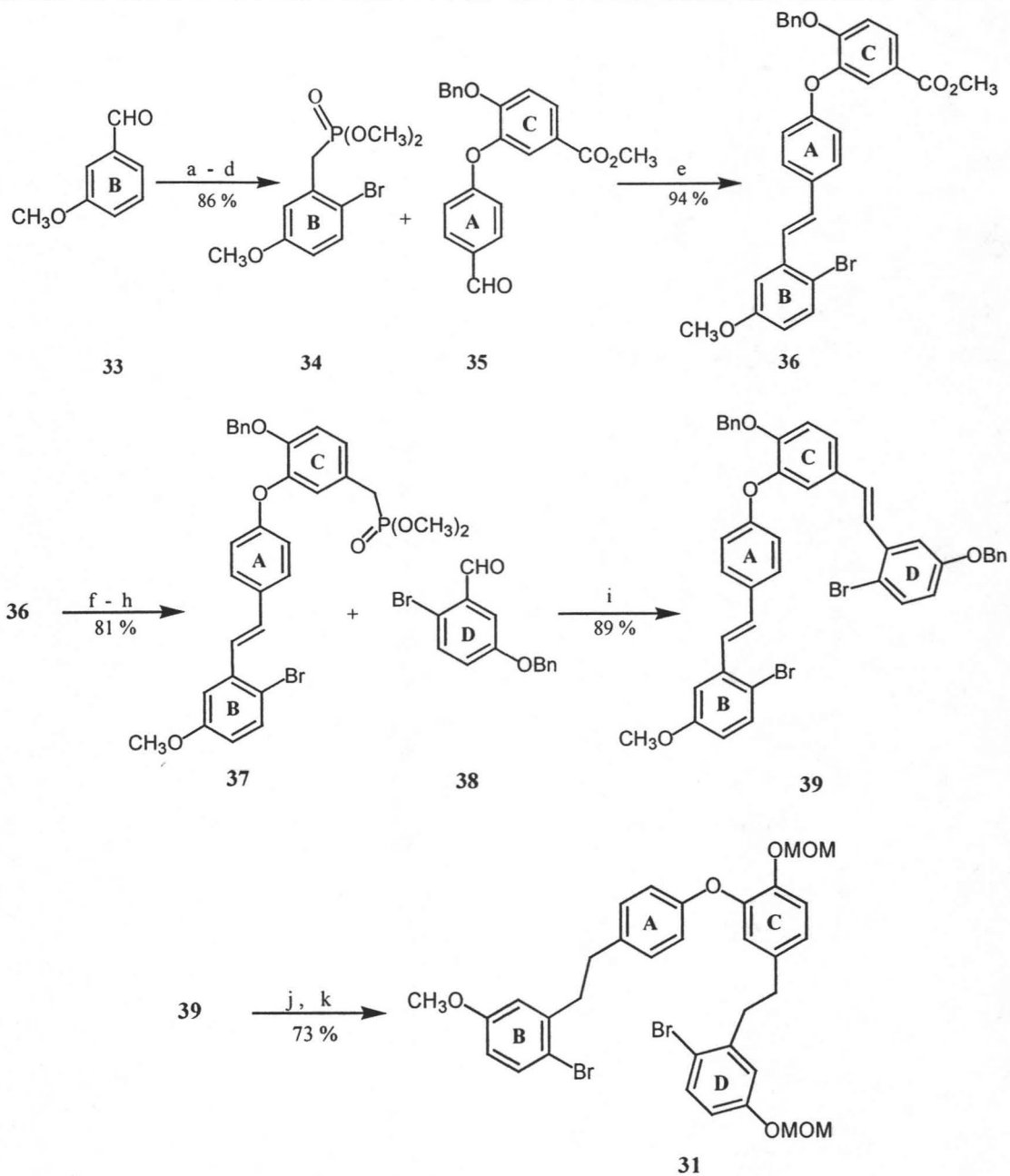
Para las síntesis de las plagioquinas A, B y C se usaron rutas sintéticas similares, obteniéndose rendimientos de 8.1%, 4.1% y 34%, respectivamente, en la etapa de ciclización.

En 1999 fue descrita una síntesis de la plagioquina D por Fukuyama y colaboradores,^(12a) quienes para llegar al macrociclo plantearon una estrategia basada en una desconexión en el enlace bifenilo (desconexión b), como se muestra en el Esquema IV.



ESQUEMA IV

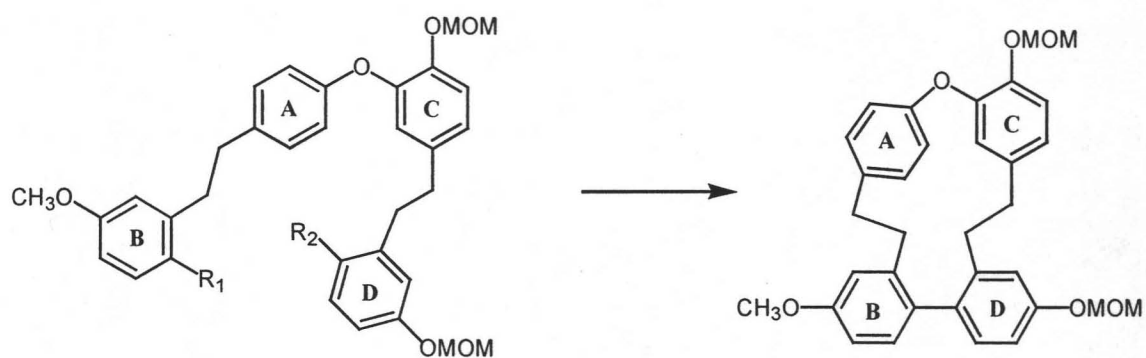
Este grupo de investigación centró su atención en un acoplamiento intramolecular tipo Stille para formar la unión C - C biarilo, utilizando los compuestos dihalogenados 31 y 32, hexametildiestanano y tetrakistrifenilfosfina de paladio. La metodología que emplearon para llegar a los precursores 31 y 32 se presenta en el Esquema V. El fosfonato 34 derivado del *m*-anisaldehído 33 y el fragmento 35⁽¹³⁾ se acoplaron mediante una reacción de Wadsworth-Emmons para dar el alqueno 36, cuya funcionalidad éster fue transformada mediante reducción, halogenación y sustitución conduciendo al fosfonato 37. Este compuesto fue acoplado con el aldehído 38⁽¹⁴⁾ mediante otra reacción de Wadsworth-Emmons, para generar el alqueno 39. La posterior hidrogenación y protección condujo entonces a la formación del compuesto dibromado 31, precursor del macrociclo. El correspondiente compuesto diyodado 32 se obtuvo por una secuencia similar usando los sustratos yodados apropiados.



Condiciones experimentales: a) Br_2 , CHCl_3 , 70°C ; b) NaBH_4 , THF, 0°C ; c) CBr_4 , Ph_3P , CH_3CN ; d) $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$, 90°C ; e) NaH , THF, 0°C ; f) LiAlH_4 , THF, 0°C ; g) CBr_4 , Ph_3P , CH_3CN ; h) $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$, 90°C ; i) NaH , THF, 0°C ; j) H_2 , PtO_2 , CH_2Cl_2 ; k) NaH , MOMCl , DMF.

ESQUEMA V

Con los compuestos dihalogenados **31** y **32** Fukuyama y colaboradores realizaron varias tentativas de macrociclización pero sin éxito, incluyendo la reacción catalizada con Ni(O)⁽¹⁵⁾ que había sido usada satisfactoriamente en la construcción de los sistemas cíclicos de 12 miembros de la vancomicina⁽¹⁶⁾ y del sistema cíclico de 17 miembros de la kistamicina A y B⁽¹⁷⁾. En ambos casos solo se obtuvo la reducción al compuesto **41** (Esquema VI).



(31) $R_1 = R_2 = \text{Br}$

(32) $R_1 = R_2 = \text{I}$

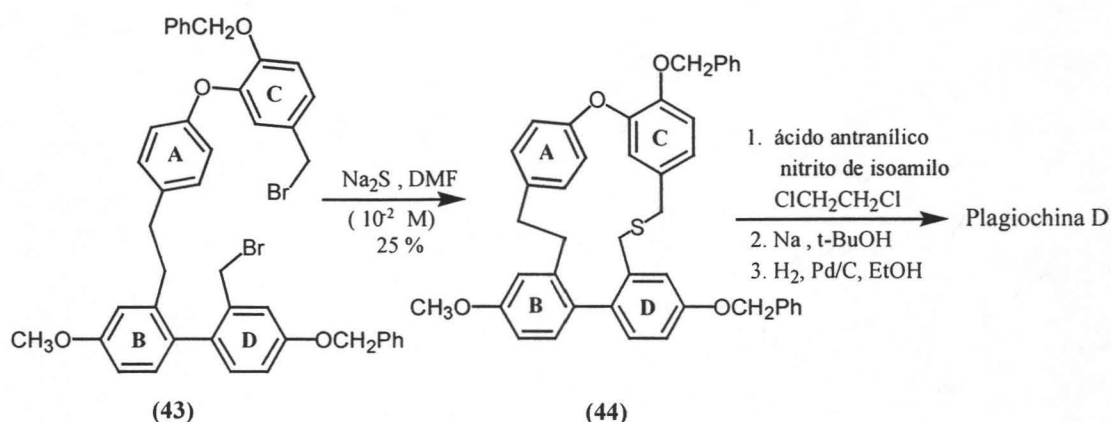
(40) $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ ó $R_1 = \text{Sn}(\text{CH}_3)_3$, $R_2 = \text{Br}$

(41) $R_1 = R_2 = \text{H}$

(42)

ESQUEMA VI

Finalmente se hizo reaccionar el compuesto dibromado **31** con 1.1 equivalentes de hexametildiestanano y 5 % mol de tetrakistrifenilfosfina de paladio, lo cual condujo al producto ciclizado en un 17 % de rendimiento, además de 9 % del producto sustituido **40** y recuperando 45 % de la materia prima. La remoción de los grupos MOM permitió acceder a la plagiocina D. En esta publicación se describen también los intentos dirigidos a la síntesis de la plagiocina D a partir de **43** usando la metodología descrita por Nogradi. Sin embargo, la única forma por la cual estos investigadores pudieron llevar a cabo la formación del macrociclo, (según la desconexión a) fue mediante la ciclización a través de un puente de azufre (formación del tioéter **44** a partir del compuesto dibromado **43**) utilizando la reacción bencino-Stevens,⁽¹⁸⁾ (Esquema VII).



ESQUEMA VII

Este procedimiento no fue capaz de vencer el bajo rendimiento (1%) y la reproducibilidad en la transformación del compuesto dibromado 43 a la plagiochina D. Más tarde el grupo de Fukuyama⁽¹⁹⁾ llevó a cabo la síntesis de la plagiochina A.

Eicher⁽²⁰⁾ ha descrito las síntesis de algunos macrociclos bis(bibencilos), de la marchantina 1 (45), ricardina C (6) (Figura 2) e isoplagiochina C (46) (Figura 4). En el paso de ciclización utilizaron una reacción de Wittig intramolecular, obteniendo rendimientos buenos (81 %, 80 % y 74 %, respectivamente).

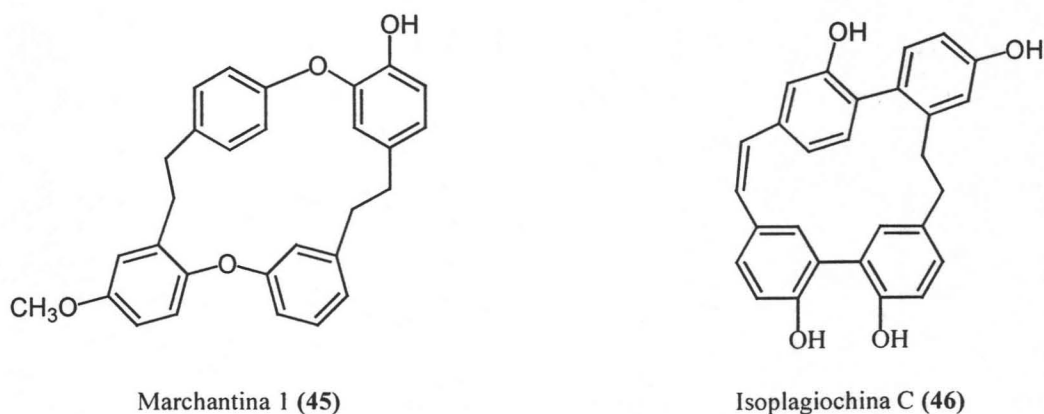
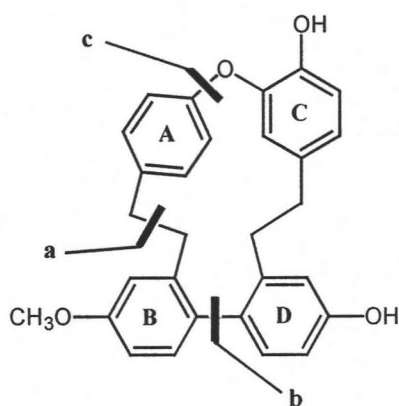


FIGURA 4

A pesar de estos excelentes rendimientos, el uso de esta metodología para la síntesis de las plagiochinas no parece haberse informado y sólo se hace referencia a una tesis doctoral.⁽²¹⁾

Como hemos visto, hasta ahora los grupos de investigación han dirigido sus aproximaciones para las síntesis de las plagiochinas a desconexiones retrosintéticas en las posiciones **a** y **b**, ya sea ciclizando con una reacción tipo Wittig intramolecular entre un aldehído y un fosfonato ó por la reacción de Wurtz (desconexión **a**) o bien realizando la ciclización con una reacción que permite la formación de enlaces C-C del tipo biarílico mediante una reacción de tipo Stille (desconexión **b**). Sin embargo una tercera posibilidad es mediante una desconexión en **c**, esto es, realizar la macrociclización por la formación de un enlace éter biarílico (Figura 5) y el propósito de esta tesis fue explorar esta nueva ruta.



Plagiochina D (13)

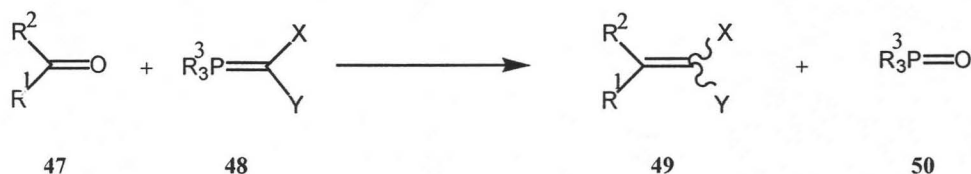
FIGURA 5

REACCIÓN DE WITTIG

METODO DE OBTENCIÓN DE ALQUENOS

Existen diversos métodos para obtener alquenos partiendo de un derivado carbonílico y la mayor parte de ellos consisten en la adición nucleofílica al grupo carbonilo, con una posterior eliminación para generar el alqueno.

La etapa de eliminación en la reacción de Wittig ocurre espontáneamente después de la adición, esto lo ha llevado a ser uno de los métodos más generales y efectivos para la formación de alquenos a partir de compuestos carbonílicos.⁽²²⁾ El esquema general de esta reacción se muestra en el Esquema VIII.

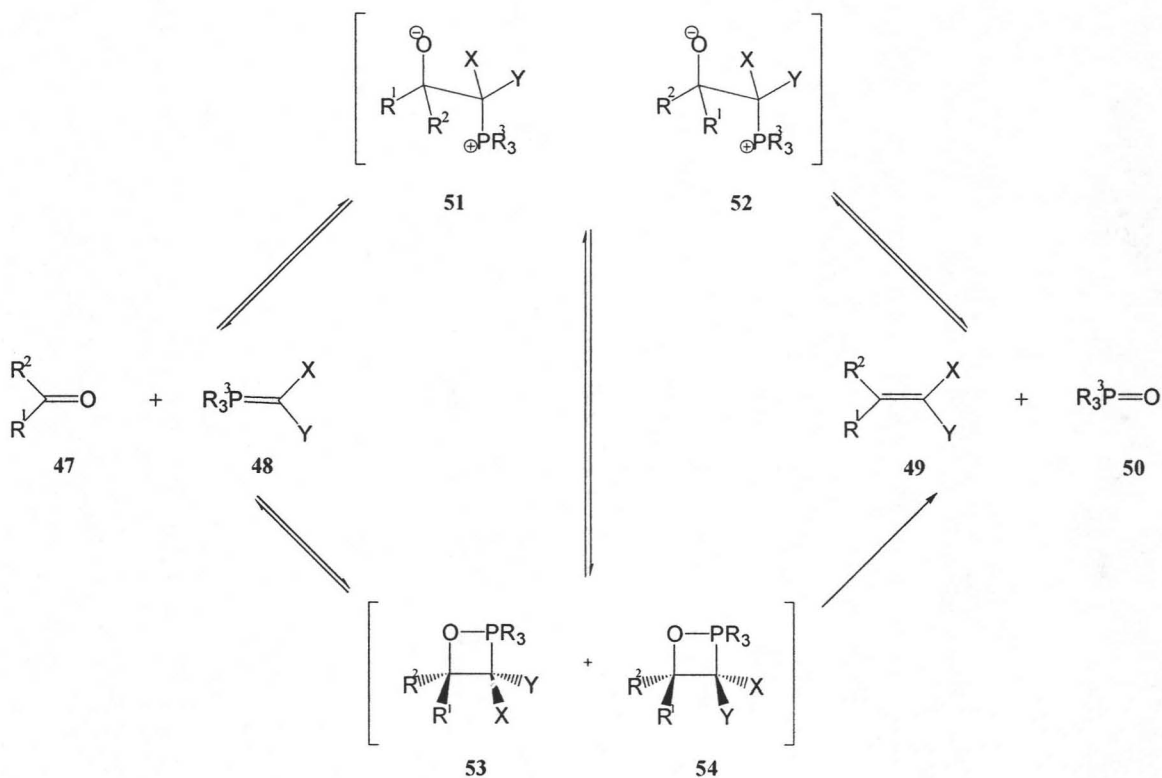


ESQUEMA VIII

La selectividad (*E*)- ó (*Z*)- puede ser controlada mediante la elección del tipo de iluro, el derivado carbonílico, el disolvente y el contraión usado durante la formación del iluro. Como una regla general, el uso de iluros no estabilizados (X y Y son H ó sustituyentes alquilo y R³ es fenilo) y un aldehído en un disolvente polar aprótico favorecen la formación del isómero *Z*. Un iluro estabilizado con sustituyentes electroattractores (X y Y son un un éster, nitrilo o sulfona) forman predominantemente el alqueno *E*.⁽²³⁾

La reacción de Wittig ocurre a través de la formación de los intermediarios zwitteriónicos betaínas 51 y/ó 52 y los 1,2-oxafosfetanos 53 y 54 (observables por

RMN), los cuales sufren eliminación para producir el alqueno 49 y óxido de fosfina 50 (Esquema IX).⁽²²⁾



ESQUEMA IX

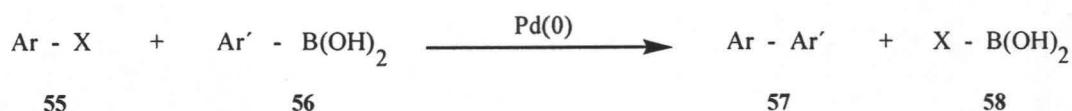
REACCIÓN DE SUZUKI

MÉTODO DE FORMACIÓN DE UNIONES ARILO-ARILO

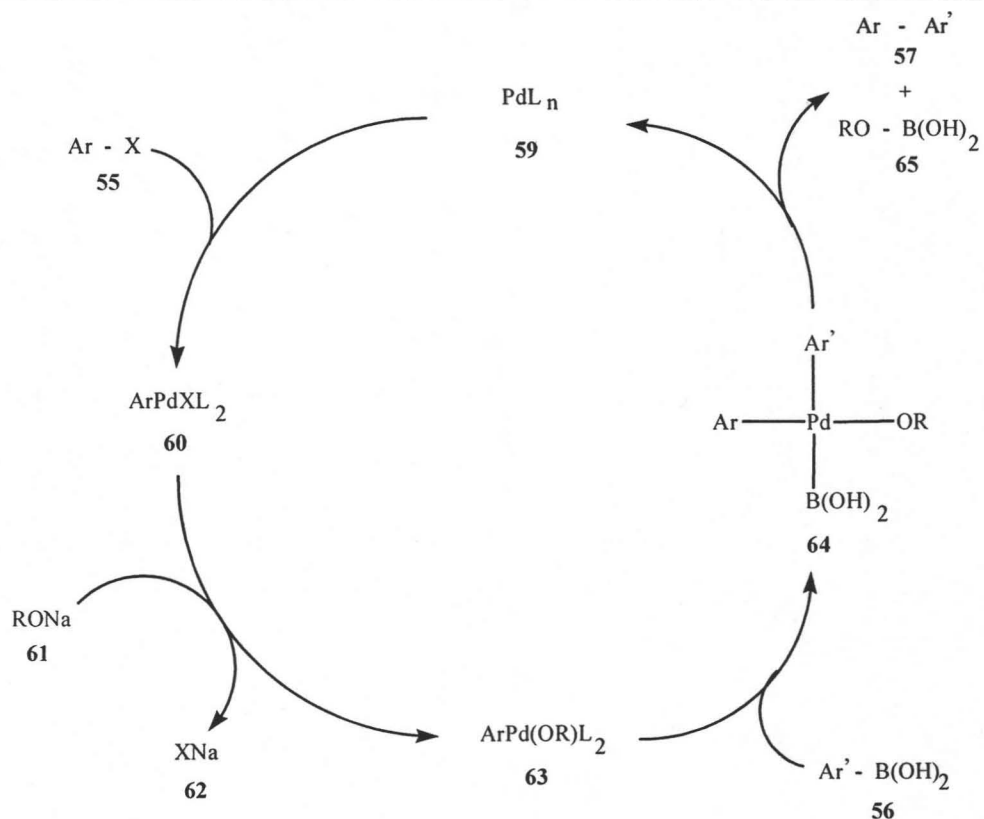
Un gran número de productos naturales contiene dentro de su estructura una unión carbono-carbono del tipo biarilo (Macrociclo tipo 2, Figura 1) y las reacciones de Suzuki y de Stille catalizadas con paladio, figuran entre los métodos más efectivos y versátiles para sintetizar este tipo de uniones.

En estos métodos ocurre el acoplamiento catalizado con paladio entre un electrófilo formal C - X (X = Br, I, OTf) y una especie con uniones C-B y C-Sn, respectivamente, aunque otros metales como el magnesio, el zinc y el níquel también son efectivos.

Los ácidos borónicos utilizados en la reacción de Suzuki⁽²⁴⁾ presentan diversas ventajas sobre los otros derivados organometálicos, ya que pueden tolerar un intervalo amplio de grupos funcionales, tales como halogenuros, carbonilos, etc. La reactividad de estos compuestos se debe a la electronegatividad del boro, la cual es de aproximadamente 2.0. Este valor está relativamente cercano al de 2.5 para el carbono y es más alto que las electronegatividades del litio, magnesio o muchos de los metales de transición, cuyos valores van de 0.86 a 1.75. Otra ventaja de ellos es la baja toxicidad (tanto en los reactivos como en los subproductos de reacción), especialmente cuando se compara con los compuestos que contienen estaño. También presentan menor riesgo de manipulación en comparación con otros derivados organometálicos.⁽²⁵⁾ La reacción general y el ciclo catalítico para este tipo de acoplamiento se ilustra en el Esquema X.



ESQUEMA X



ESQUEMA X (continuación)

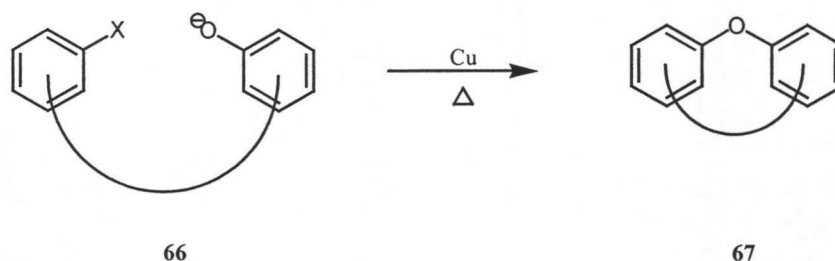
MÉTODOS PARA LA SÍNTESIS DE ENLACES ÉTER BIARÍLICOS INTRAMOLECULARES

Dentro de la literatura encontramos 5 métodos principales para la construcción de enlaces de tipo éter biarílico:

- La condensación de Ullmann.
- El acoplamiento oxidativo.
- El método basado en un triazeno.
- El acoplamiento fenol-fenilborónico.
- La sustitución nucleofílica aromática (S_NAr).

LA CONDENSACIÓN DE ULLMANN

La condensación de Ullmann⁽²⁶⁾ involucra el acoplamiento de un halobenceno con un fenol en presencia de cobre a altas temperaturas y por un periodo de tiempo largo (Esquema XI).⁽²⁷⁾

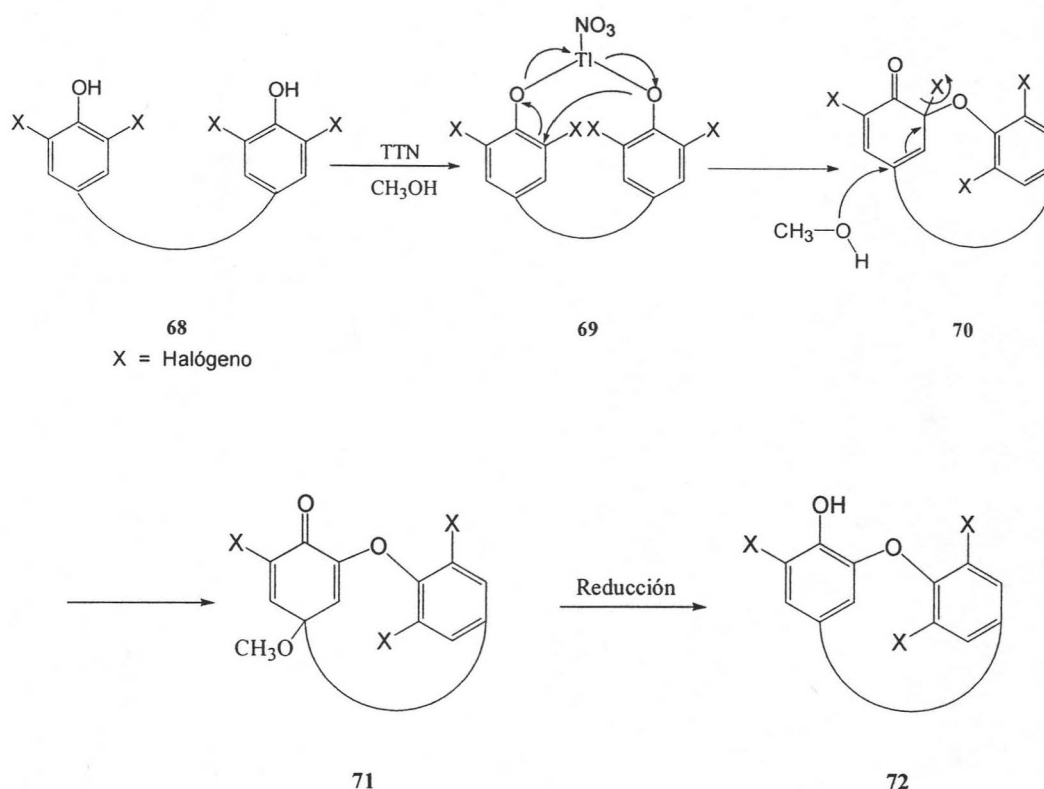


ESQUEMA XI

En vista de las condiciones de reacción drásticas que requiere este proceso, no se aconseja su uso para aquellos sustratos que contienen grupos funcionales sensibles. La versión intermolecular da rendimientos que van de moderados a buenos, pero la versión intramolecular generalmente da rendimientos bajos.

EL ACOPLAMIENTO OXIDATIVO

El método de acoplamiento fenólico oxidativo con trinitrato de talio (III) (TTN, $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$) es efectivo cuando se utilizan *o,o'*-dihalofenoles, los cuales controlan el potencial de oxidación y la regioselectividad.⁽²⁸⁾ Este ha sido un método ampliamente utilizado para acoplamientos *inter-* e *intra-*moleculares. El mecanismo por el que opera esta reacción se muestra en el Esquema XII.



ESQUEMA XII

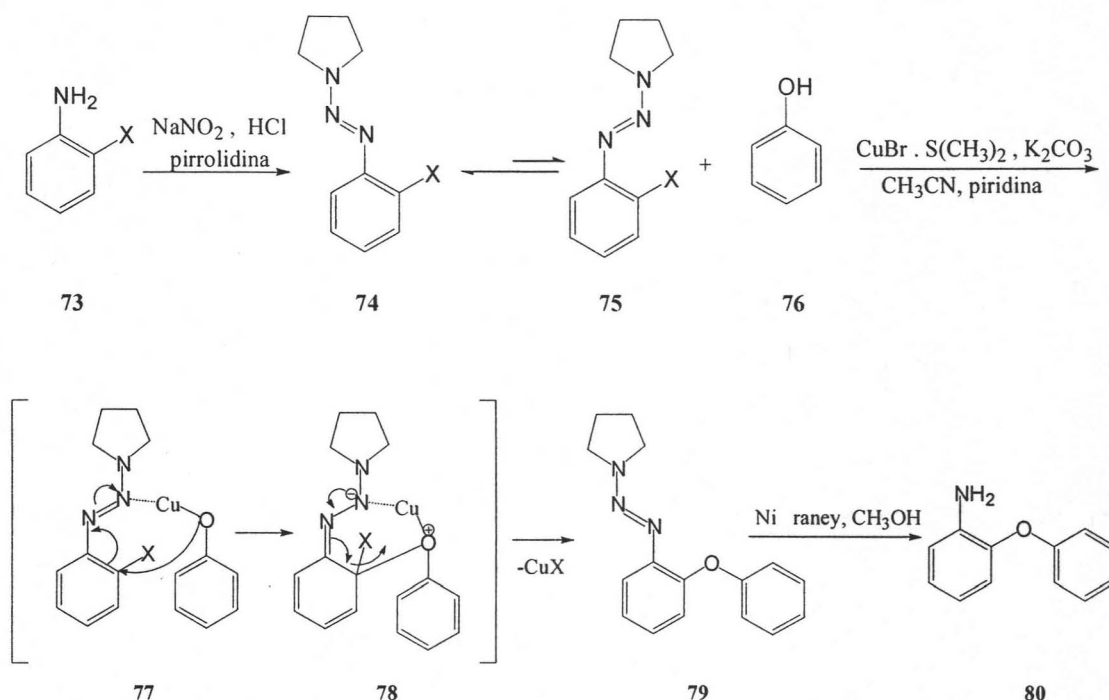
Inicialmente se lleva a cabo la coordinación del trinitrato de talio con los fenoles aromáticos conduciendo al compuesto organometálico 69 que por una reacción intramolecular genera en enlace éter. La posterior eliminación de un ión halogenuro con inserción de una molécula de metanol generan la dienona 71, la cual es sometida a reducción para obtener el éter biarílico 72.

EL METODO BASADO EN UN TRIAZENO

Esta metodología fue propuesta por Nicolaou y colaboradores⁽²⁹⁾ y fue utilizada con éxito en la síntesis de la vancomicina,⁽³⁰⁾ dando rendimientos moderados. Una unidad triazeno es colocada de forma estratégica en el núcleo aromático (74) en posición *orto* al grupo saliente (se ha utilizado Br ó I) y su función es la de actuar como cavidad

ANTECEDENTES

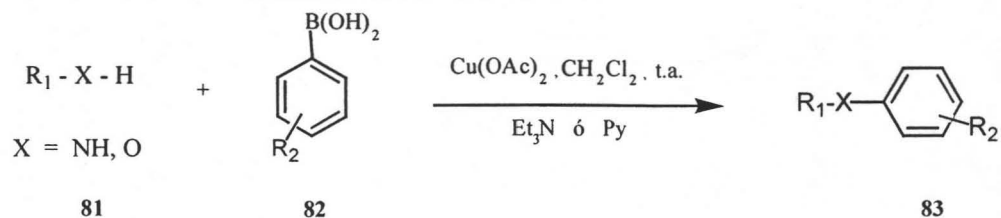
electrónica potencial para atraer la especie nucleofílica (76) mediante la coordinación con un metal contraión apropiado como el Cu(I) para dar 77 y 78. La eliminación de un ión halogenuro X^- y posterior reducción del grupo triazeno conducen a la formación del éter biarilo 80 (Esquema XIII).



ESQUEMA XIII

EL ACOPLAMIENTO FENOL-FENILBORÓNICO

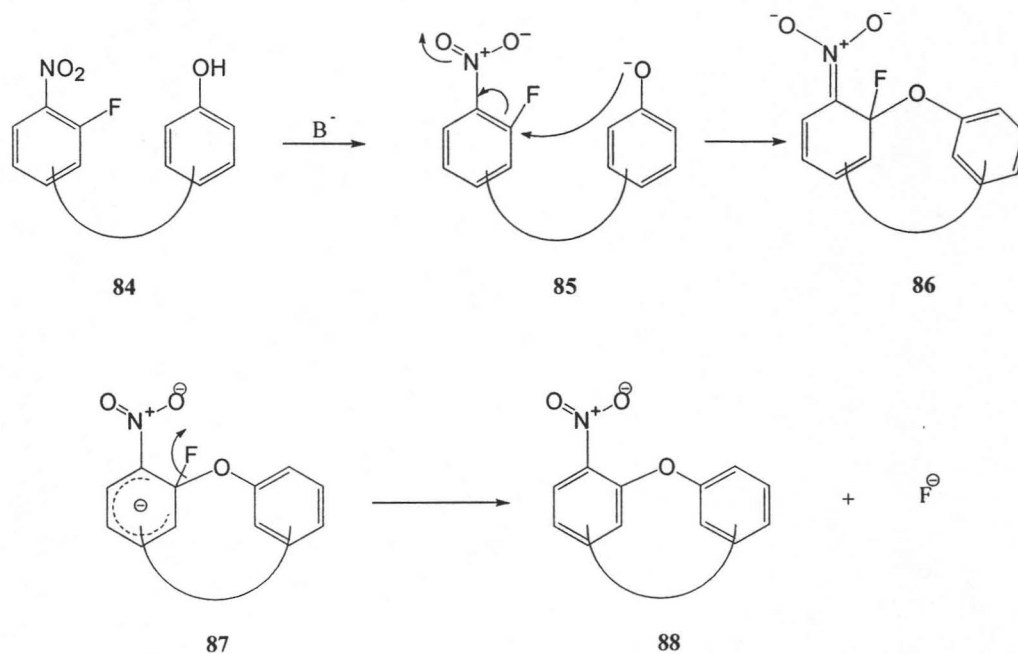
La formación de éteres biarilo en rendimientos de moderados a buenos, por la reacción entre un ácido fenilborónico y un fenol utilizando acetato cúprico fue descrita inicialmente por Chan⁽³¹⁾ y utilizada por Evans⁽³²⁾ para sintetizar la tiroxina. De igual manera, una versión intramolecular de esta reacción fue utilizada para las síntesis de *L,L*-Cicloisoditirosinas,⁽³³⁾ éteres bifenílicos macrocíclicos derivados del ácido hidroxámico⁽³⁴⁾ y a Cloropectina.⁽³⁵⁾ Los rendimientos han sido moderados en el paso de la ciclización (~ 50 %).



ESQUEMA XIV

LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

En 1997 Zhu publicó una revisión sobre la obtención de éteres de biarílicos macrocíclicos mediante el uso de una reacción de sustitución nucleofílica aromática intramolecular.⁽³⁶⁾ Este método consiste en colocar una parte electrofílica (on *orto*-nitrofluoroderivado) por un lado y una nucleofílica (fenol) por el otro, en presencia de una base (K_2CO_3 , CsF , etc.) y utilizando un disolvente aprótico (DMF, DMSO, THF, etc.). El mecanismo en su versión intramolecular se presenta en el Esquema XV:



ESQUEMA XV

Una vez que el grupo nitro ha actuado como activador en la reacción de ciclización, puede ser transformado en otros grupos funcionales, tales como $-NH_2$, $-NHR$, $-NHAc$, $-OH$, $-H$, etc., permitiendo así una gran diversidad funcional.

Debido a la alta reactividad que le confiere el grupo nitro al derivado halogenado (usualmente flúor), esta metodología utiliza condiciones suaves, da rendimientos altos y es muy versátil. Esto se ha demostrado en su aplicación para la síntesis de macrociclos de 14-, 16-, y 17- miembros presentes en productos naturales, como por ejemplo el K13 (89) y la cicloisoditirosina (90) (Figura 6).⁽³⁶⁾

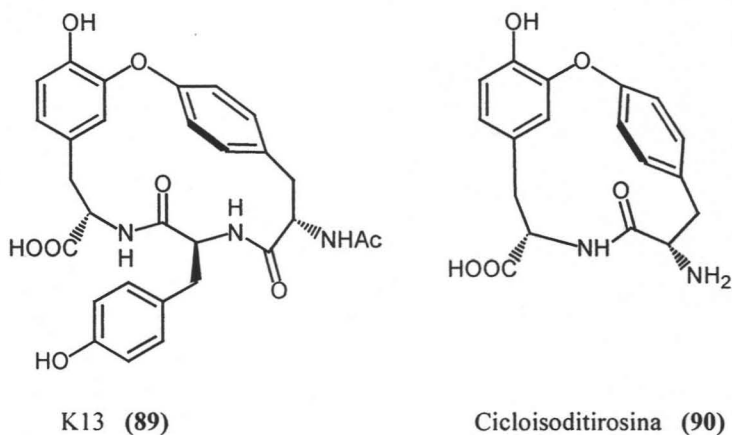
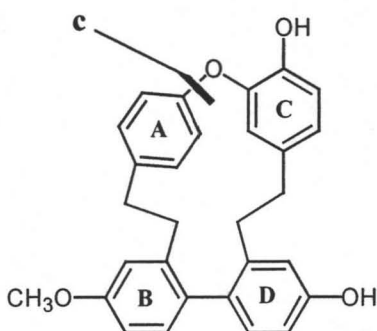


FIGURA 6

JUSTIFICACIÓN

Las metodologías utilizadas para acceder a la síntesis de la plagiochina D (13) (la más simple de las plagioquinas) han sido poco eficientes en la etapa de ciclización (de 17 % tanto para Nogradi y colaboradores, como para Fukuyama). Por lo tanto, en el presente trabajo se propone una ruta sintética alternativa para este compuesto, la cual está basada en una desconexión en c sobre el sistema de éter biarilo (Figura 7). En vista de los buenos rendimientos obtenidos en la síntesis de diversos macrociclos utilizando la S_NAr y puesto que esta metodología no ha sido utilizada para la síntesis de las plagioquinas, esperamos obtener un mejor rendimiento en el paso de ciclización para la plagiochina D. En caso de tener éxito se sintetizarán posteriormente las plagioquinas, además que se puede aprovechar la flexibilidad del grupo nitro que servirá como grupo activador en la ciclación, para variar los sustituyentes y estudiar la posible actividad neurotrópica de los compuestos análogos así sintetizados.



Plagiochina D (13)

FIGURA 7

HIPÓTESIS

Es posible sintetizar un precursor lineal con los requerimientos funcionales necesarios para utilizarlo como alternativa a las síntesis reportadas para la construcción del núcleo base del grupo de las plagiocinas mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática intramolecular.

OBJETIVO

Realizar la síntesis de los precursores lineales: (*E/Z*) [2-benciloxi-5-(2-{4-benciloxi-2'-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-vinil]-4'-metoxi-bifenil-2-il}-etil)-fenoxi]-*ter*-butil-dimetil-silicio **91** y **92**, intermediarios potenciales para la síntesis de la plagiocina D (Figura 8).

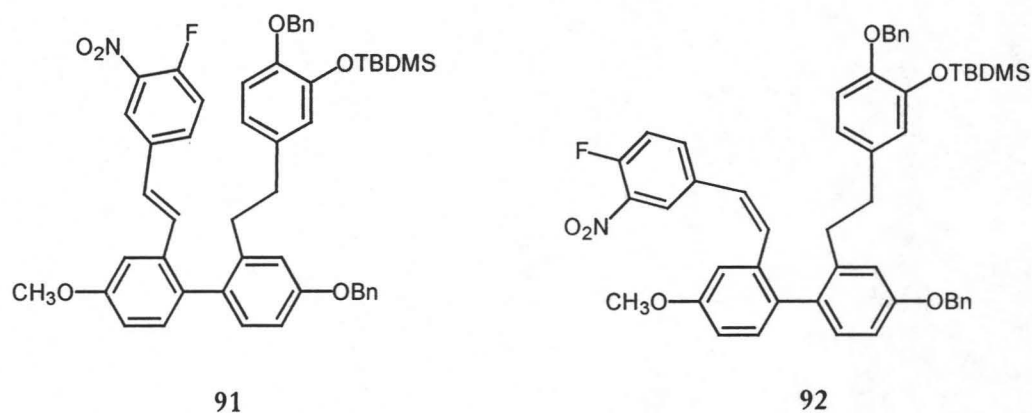
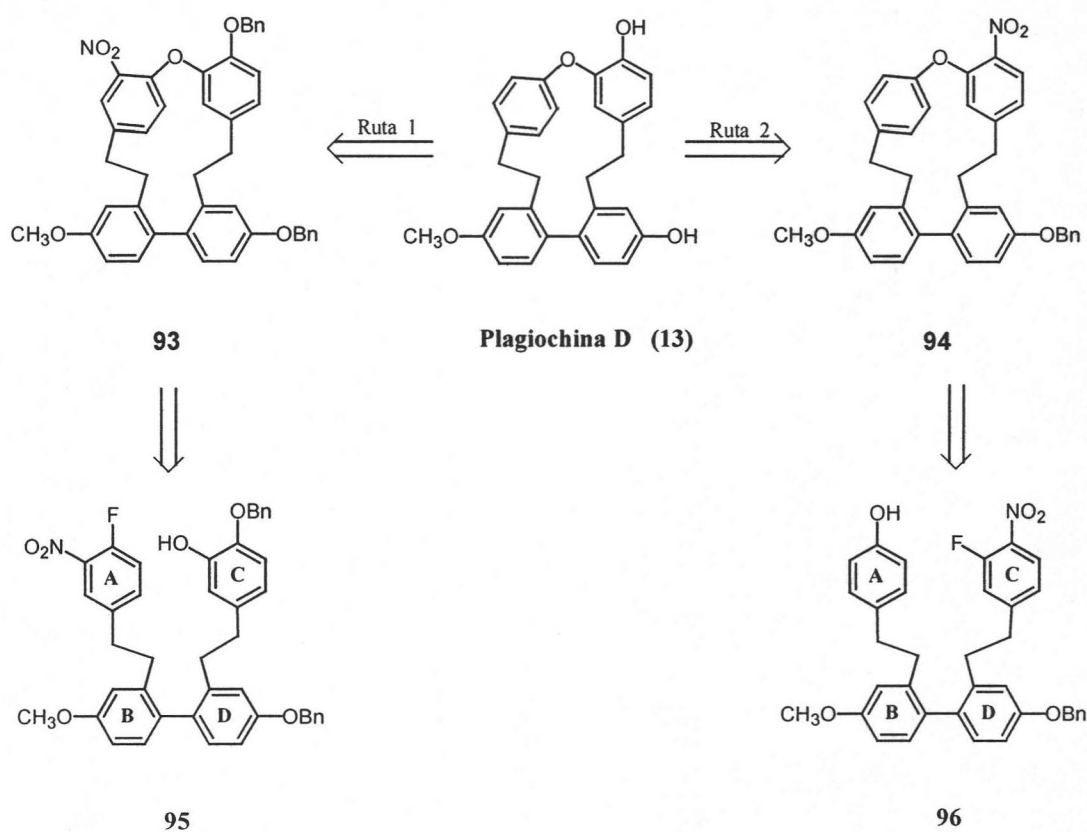


FIGURA 8

ESQUEMA RETROSINTÉTICO

De acuerdo con nuestra hipótesis de usar una reacción de S_NAr para formar el puente etéreo durante la macrociclización, el precursor acíclico debe ser un bifenilo 4, 4'-dialcoxi sustituido diferenciado, esto es, con dos grupos etéreos diferentes y que además contenga dos cadenas fenéticas en las posiciones 2 y 2'. Uno de los grupos fenético deberá poseer la funcionalidad nucleofílica (el fenol) y en el otro la funcionalidad electrofílica (los sustituyentes *orto* nitroflúor). Como los grupos alcoxi en 4 y 4' son distintos, esto nos lleva a las posibilidades marcadas como rutas 1 y 2 en las que la única diferencia entre ellas es que las parejas nucleófilo-electrófilo de los grupos fenético están invertidas:

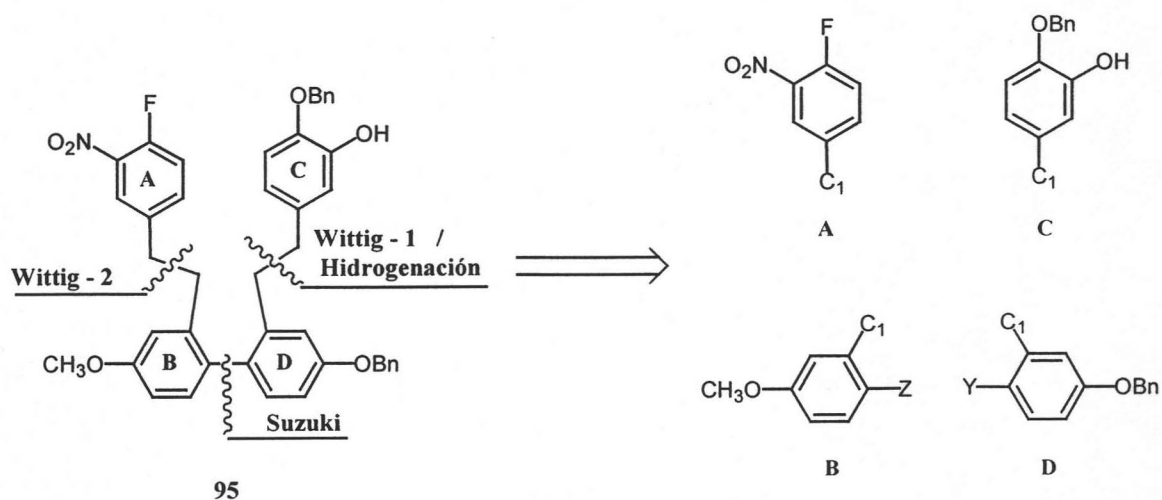


ESQUEMA XVI

Nótese que para llegar al producto natural, en el caso de la Ruta 1 el grupo nitro en el producto ciclizado deberá ser sustituido por hidrógeno ($\text{ArNO}_2 \rightarrow \text{ArH}$), mientras que en la Ruta 2 tendrá que ser convertido a un grupo fenol ($\text{ArNO}_2 \rightarrow \text{ArOH}$). Los antecedentes en la literatura para ambos casos son ampliamente favorables.⁽³⁷⁾

Aunque ambas rutas son igualmente viables, como tema de tesis se eligió al azar la ruta 1, cuyo esquema retrosintético será el que discutiremos en esta sección.

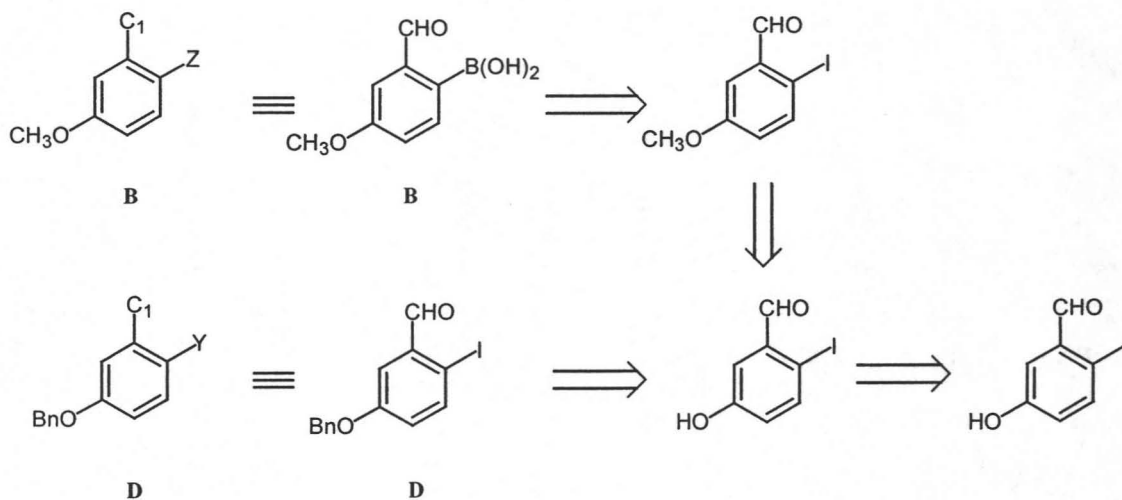
Las reacciones elegidas para ensamblar los 4 anillos aromáticos del precursor acíclico 95 fueron reacciones de Wittig (e hidrogenación) para construir las dos cadenas saturadas y una reacción de Suzuki para formar la unión Ar-Ar' (Esquema XVII). Esta selección de reacciones nos lleva por lo tanto a los cuatro fragmentos indicados que representaremos por las letras A-D, siguiendo la nomenclatura comúnmente usada para nombrar los anillos aromáticos de estos productos naturales.



ESQUEMA XVII

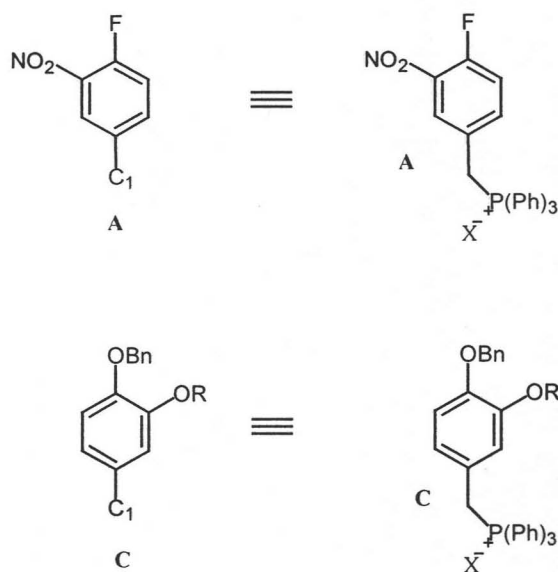
En este punto es importante notar que para cada una de las reacciones elegidas hay dos alternativas, según se ubiquen las sales de fosfonio y los aldehídos (reacciones de Wittig), así mismo, el ácido borónico y el derivado halogenado (reacción de Suzuki).

Con respecto a los componentes **B** y **D** para la reacción de Suzuki se puede notar que poseen el mismo tipo de sustitución y oxigenación, lo cual sugiere el uso de una materia prima común para ambos. Esta materia prima común para ambos es un 2-halo-5-hidroxibenzaldehído, ya que por reacciones de Williamson con el derivado halogenado apropiado se podría eterificar para dar uno u otro componente (**B** ó **D**) y el halógeno de uno de ellos serviría para introducir el ácido borónico necesario para la reacción de Suzuki, puesto que es conocido que la reacción de Suzuki ocurre más fácilmente con derivados yodados, se eligió al yodo como halógeno. Finalmente, como es irrelevante el tener el ácido borónico en uno u otro componente, al azar se eligió que debería estar en el componente **B**.



ESQUEMA XVIII

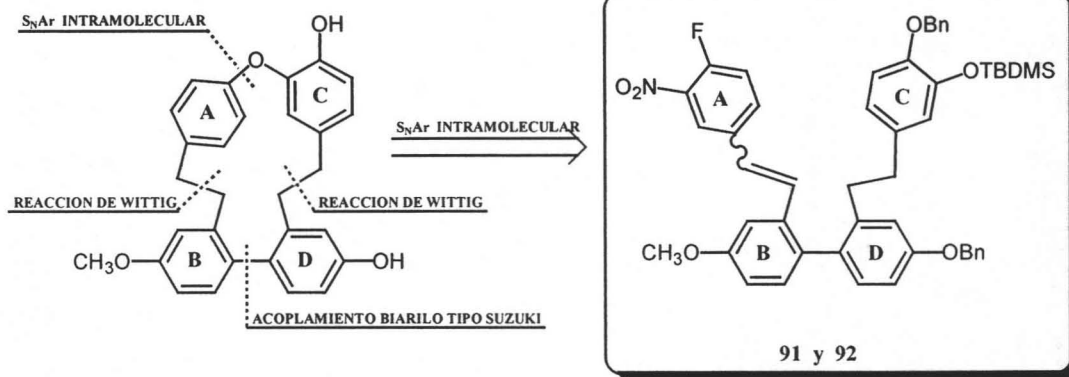
Una vez definido que los componentes **B** y **D** para la reacción de Suzuki tendrían como grupos C_1 al aldehído, se propone que los componentes **A** y **C** para las dos reacciones de Wittig deben contener como grupos C_1 a las sales de fosfonio.



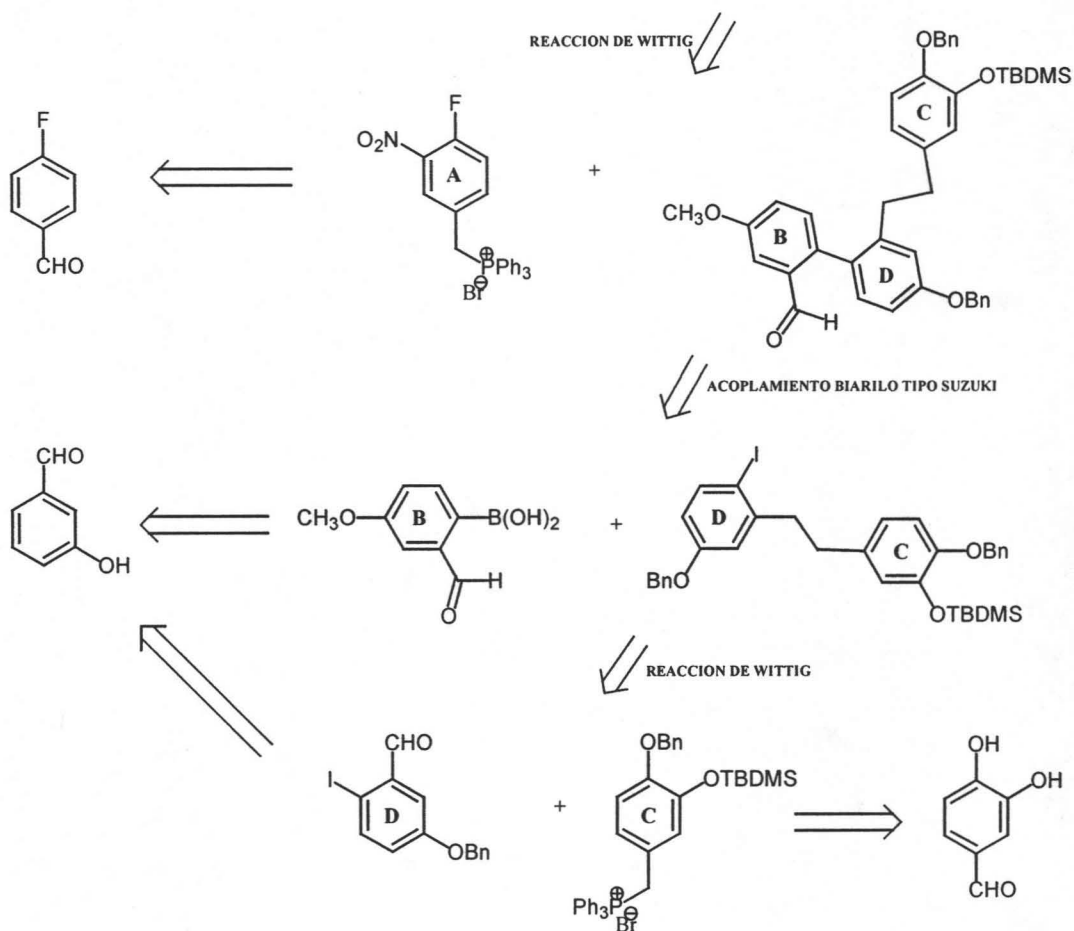
ESQUEMA XIX

Por otro lado, esta selección de grupos C_1 en los 4 fragmentos nos ayudan a establecer el orden en que se deben efectuar las 3 reacciones de construcción de uniones C-C elegidas. En efecto, resulta claro que la reacción de Suzuki no se debe efectuar primero, ya que si se hiciera, se obtendría un dialdehído no simétrico sobre el cual sería casi imposible efectuar reacciones de Wittig quimioselectivas. Por lo tanto las reacciones de Wittig se deben alternar con las de Suzuki y por ser para nosotros más valioso el fragmento A que el C se dejó a aquel para la segunda reacción de Wittig.

El esquema retrosintético completo de los precursores acíclicos potenciales para la plagiocina D se muestra en el Esquema XX, en este se detallan algunos aspectos estructurales y rutas sintéticas de los fragmentos A- D no incluidos en la discusión anterior. En particular se debe hacer notar que en esta síntesis solo llegamos hasta los compuestos isoméricos 91 y 92, faltando por probarse experimentalmente la macrociclización, la reducción del doble enlace y la remoción de los grupos protectores (éteres bencílicos) y el grupo activador (nitro).



Plagiochina D (13)



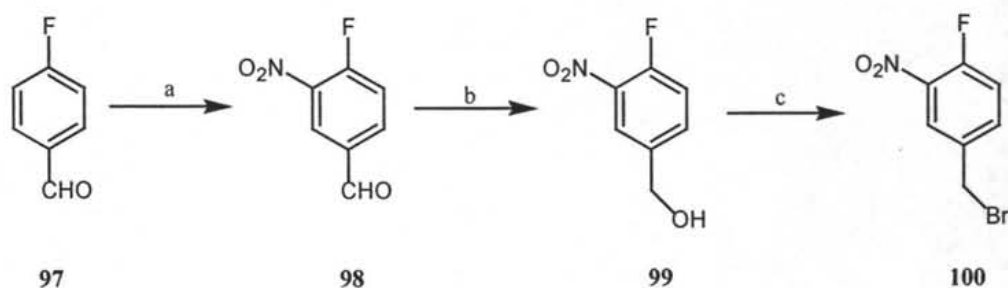
ESQUEMA XX

Finalmente es importante hacer notar que en la realización de la síntesis de 91 y 92 guiados por este esquema retrosintético, se tuvo la premisa de utilizar primero aquellos intermediarios que se encontraban más cerca de las materias primas (o eran más abundantes) y dejar al final los más alejados (o de disponibilidad restringida). Es de notar que previamente fue explorada esta ruta de síntesis, utilizamos en vez del grupo *tert*-butildimetil sililo al isopropilo. Sin embargo, problemas en la etapa de la desprotección del fenol en forma de *O*-isopropilo nos llevaron a explorar otra vía alterna.⁽³⁸⁾

DISCUSION DE RESULTADOS

SINTESIS DEL FRAGMENTO A

La preparación del fragmento A (101) fue realizada a partir del bromuro 100, cuya síntesis a partir del 4-fluorobenzaldehído (97) ya había sido reportada previamente^(39, 40, 41) (Esquema XXI). En nuestro caso no fue necesario repetir esta secuencia, gracias a una generosa donación del profesor Zhu.



Condiciones Experimentales: a) $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$, 100 %; b) NaBH_4 , éter etílico, 87 %; c) PBr_3 , tolueno, 82 %.

ESQUEMA XXI

La preparación de la sal de fosfonio 101 procedió eficientemente a partir del compuesto halogenado 100 (Esquema XXII):



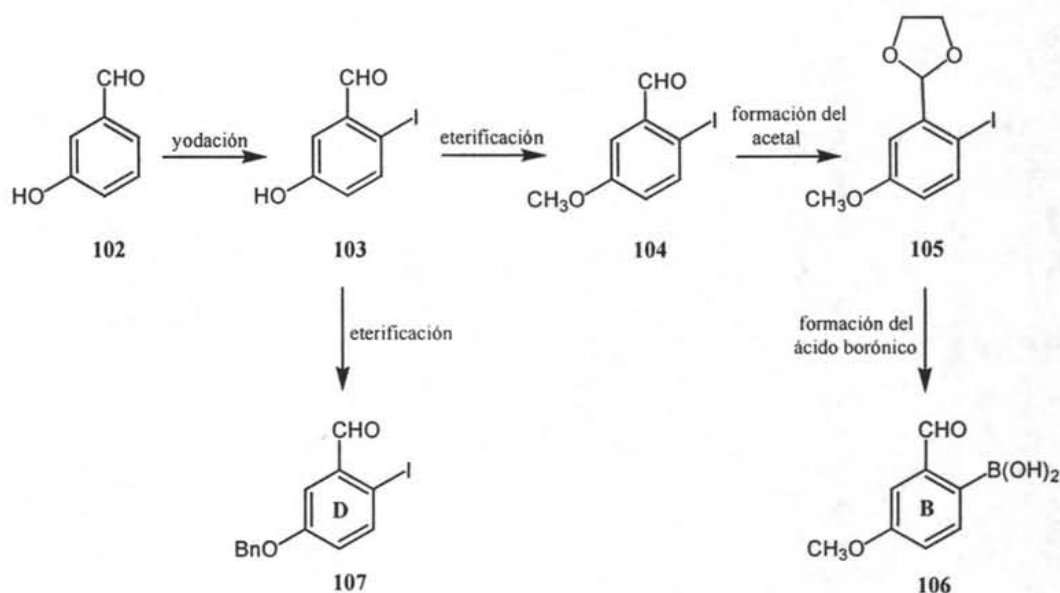
ESQUEMA XXII

Las materias primas (compuesto bromado 100 y trifenilfosfina) son solubles en tolueno, disolvente de reacción usado para esta transformación. Después del tiempo de reacción y a la temperatura indicada en la parte experimental se formó una sal que precipitó en el medio de reacción. El producto fue obtenido en forma de un polvo blanco (p. f. 295-297°C) con un rendimiento del 78 %.

El espectro de RMN ^1H para este producto tiene señales con multiplicidades debidas, tanto al átomo de flúor, como al átomo de fósforo. Para el anillo que soporta al grupo nitro y al flúor encontramos señales múltiples en 7.96, 7.52 y 7.02 ppm, con la multiplicidad descrita en la parte experimental. Es de notar la señal doble que integra para dos protones y que tiene una constante de acoplamiento de 15 Hz, debida a la multiplicidad que origina el átomo de fósforo. Las señales en el espectro de RMN ^{13}C despliegan de igual manera una multiplicidad grande. Encontramos que la señal del átomo de carbono unido directamente al flúor presenta una constante de acoplamiento de 264 Hz. Las otras dos señales que tienen una multiplicidad significativa están en 116.92 ppm y en 28.61 ppm (correspondientes a 3 átomos de carbono aromáticos y un átomo de carbono de metileno), por lo que concluimos que corresponden a los átomos de carbono unidos directamente al fósforo. La EM muestra al ión $[\text{MH-Br}]^+$ y al ión $[\text{M-Br}]^+$ como picos base en m/z 417 y 416. Se aprecia otro ión en m/z 262. El espectro de IR muestra bandas de absorción debidas al grupo nitro en 1536.17 y 1350.99 cm^{-1} .

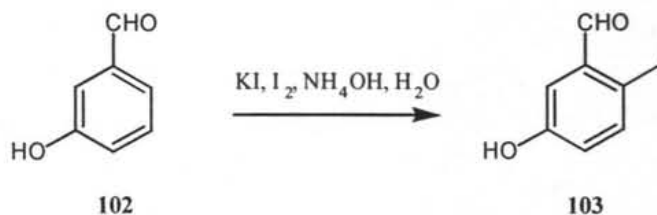
SINTESIS DE LOS FRAGMENTOS B Y D

El ácido borónico 106 [fragmento B]⁽⁹⁾ y el benzaldehído 107 [fragmento D]⁽³⁸⁾ son compuestos conocidos y fueron obtenidos mediante la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema XXIII. En ambos casos la materia prima de partida fue el 3-hidroxibenzaldehído (102), aunque se hicieron algunas modificaciones experimentales como se muestra a continuación.



ESQUEMA XXIII

Para la preparación del 5-hidroxi-2-yodo-benzaldehído (103), se utilizó un procedimiento reportado por Pandya,⁽⁴²⁾ el cual consiste en disolver el aldehído en hidróxido de amonio acuoso al 28% en presencia de una solución acuosa de yodo y yoduro de potasio. De esta manera se obtuvo 103 en forma de cristales blancos con punto de fusión de 130-131 °C (reportado 130 °C)⁽⁴¹⁾ y un rendimiento del 43 % (Esquema XXIV). Esta reacción ya la habíamos utilizado para la preparación de algunos compuestos modelo de fragmentos de las plagiocinas A-D.⁽³⁸⁾

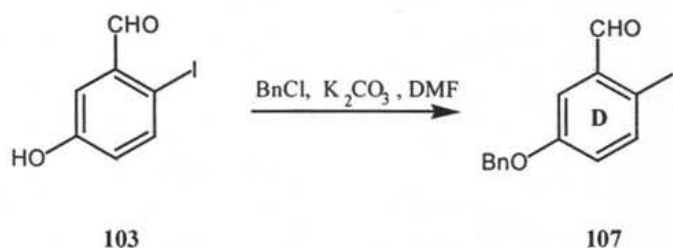


ESQUEMA XXIV

El espectro de RMN ^1H para 103 presenta una señal simple en 9.93 ppm que corresponde al hidrógeno del grupo formilo, una señal doble en 7.88 ppm, con $J = 8.1$ Hz (correspondiente a un acoplamiento *orto*), una señal doble en 7.45 ppm con $J = 2$ Hz (acoplamiento *meta*) y una señal doble de doble en 7.19 ppm con constantes de acoplamiento de 8 y 2 Hz. La señal para el hidrógeno del hidroxilo aparece en 5.8 ppm y se intercambia en un experimento con agua deuterada. En el espectro de RMN ^{13}C se aprecia una señal a campos bajos, 191.35 ppm, del carbonilo del aldehído. La presencia de este grupo funcional se confirma en el espectro de IR que se muestra la banda del carbonilo en 1683.1 cm^{-1} ; la banda del hidroxilo se observa en 3288.1 cm^{-1} . El ión $[\text{MH}]^+$ se observa en m/z 249.

Es de notar la dificultad en la purificación del producto 103 debido a la diferencia de R_f tan pequeña entre la materia prima y el producto. Para conseguir una pequeña separación en cromatografía de capa fina fue necesario utilizar un sistema de elusión hexano:acetato de etilo (9:1) y tres corrimientos.

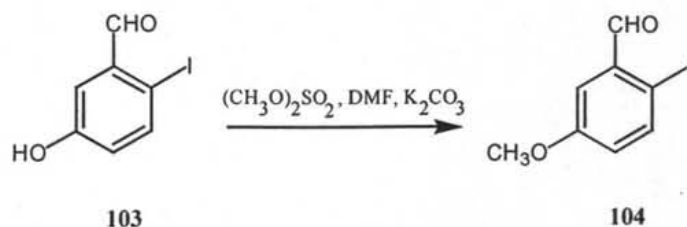
Para concluir la preparación del fragmento D (107) era necesario proteger la función fenólica del compuesto yodado 103 y con este se eligió el grupo bencilo, en vista de su resistencia a diversas condiciones de reacción y la facilidad con la cual se puede eliminar por hidrogenólisis.^(43, 44) Las condiciones de reacción que utilizamos para llevar a cabo la protección fueron cloruro de bencilo y carbonato de potasio en DMF (Esquema XXV).



ESQUEMA XXV

El producto se aisló en forma de cristales incoloros con punto de fusión 78-79 °C y un rendimiento del 89 %. En el espectro de RMN ^1H se observa una señal simple en 9.92 ppm, que integra para un átomo de hidrogeno y que debido a su desplazamiento químico a campo bajo, corresponde a un hidrógeno aldehídico. Las señales del metileno aparecen en 5.22 ppm en forma de singulete, además de las señales para los hidrógenos aromáticos. En el espectro de IR está presente la señal del grupo carbonilo en 1682.4 cm^{-1} . Mediante la técnica de FAB^+ en EM se apoya la identificación del producto bencilado, observándose de forma notoria los iones tropilio (m/z 91) y el $[\text{MH}]^+$ en m/z 339.

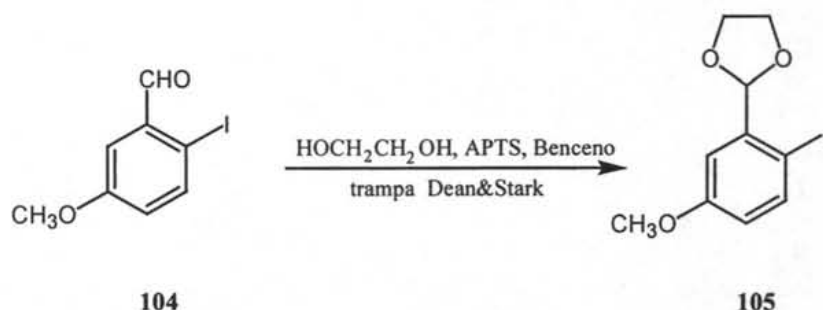
Por otra parte, el fragmento B (106) contiene en su estructura un éter metílico y para ello fue necesario introducir primero el grupo metilo en la función fenólica del compuesto yodado 103, usando sulfato de dimetilo, carbonato de potasio y DMF como disolvente, obteniendo un rendimiento de 90 % (Esquema XXVI).



ESQUEMA XXVI

La obtención del éter metílico 104 fue demostrada la aparición en el espectro de RMN ^1H de una señal singulete en 3.96 ppm, que integra para 3 hidrógenos. El patrón de acoplamientos y desplazamientos químicos de los otros hidrógenos es parecido al de la materia prima. Se observa una señal en 56.5 ppm, debida al carbono del metilo en el espectro de RMN ^{13}C . Como es de esperar en el espectro de IR ya no se observa la banda de hidroxilo y en EM aparece el ión molecular $[\text{M}^+]$ m/z 261, de acuerdo a lo esperado.

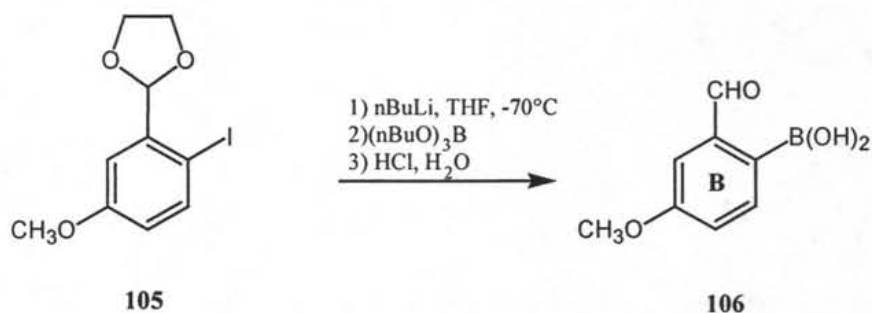
Previo a la introducción del ácido borónico fue necesaria la protección de la función formilo de 104, como lo hicieron en compuestos similares Eicher⁽¹⁹⁾ (formación de un acetal cíclico) y Nogradi⁽⁹⁾ (formación de un acetal abierto). En nuestro caso la protección se hizo en forma de un acetal cíclico, utilizando etilenglicol en benceno y ácido p-toluensulfónico como catalizador con una trampa Dean Stark para eliminar el agua formada, obteniendo así un rendimiento de 91 % (Esquema XXVII).



ESQUEMA XXVII

En el espectro de RMN ^1H ya no se observa el hidrógeno aldehídico, dando origen a dos nuevas señales, una múltiple en 4.08 ppm (4 H) y otra en 5.78 ppm (1 H), debidas al acetal cíclico. Las señales de los hidrógenos restantes poseen acoplamientos y desplazamientos químicos similares a los de 104. En el espectro de RMN ^{13}C tampoco se observa la señal del carbono aldehídico a campos bajos y en su lugar aparecen las del anillo de 1,3-dioxolano en 86.7 ppm y 62.5 ppm. La EM muestra al ión molecular $[\text{M}^+]$ en m/z 306, de acuerdo a lo estimado.

El paso final hacia la síntesis del fragmento B 106 consistió en la formación del carbanión aromático a partir del acetal 105, su reacción con un borato e hidrólisis (Esquema XXVIII).

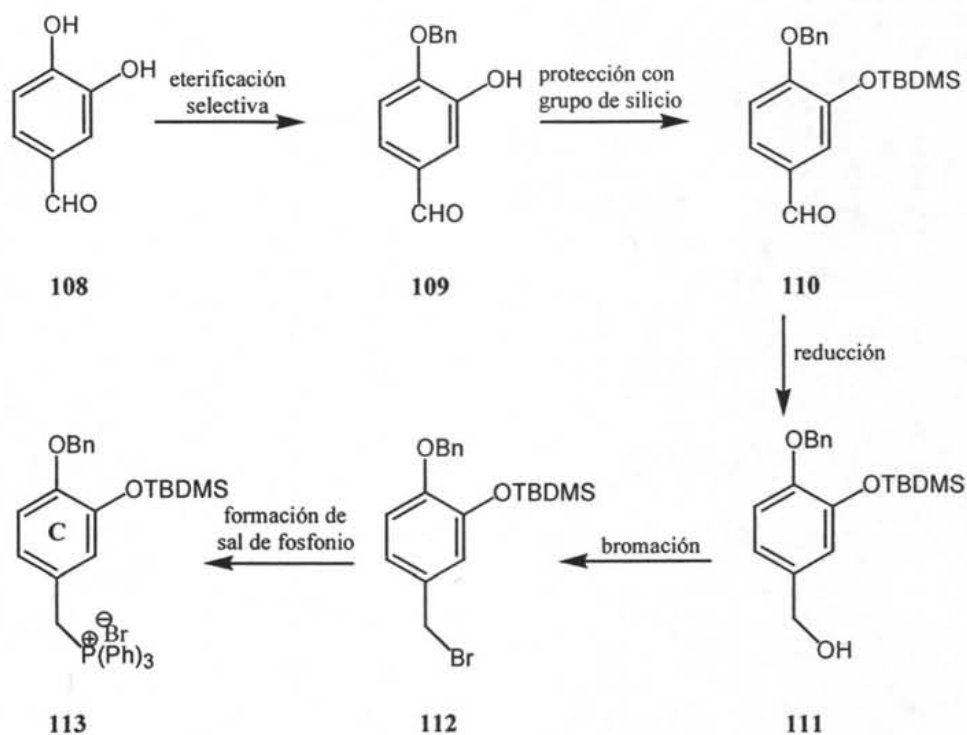


ESQUEMA XXVIII

La preparación de este compuesto fue descrita previamente por Nogradi⁽⁹⁾ con un rendimiento de 30 % a partir de un acetal acíclico, pero en nuestro caso fue obtenido en forma de polvo blanco (p. f. 115°C) con un rendimiento del 86 %. El espectro de RMN ¹H presenta señales simples en 10.04 ppm (CHO) y en 7.24 ppm; esta última se intercambia con agua deuterada e integra para dos hidrógenos. En el espectro de IR están presentes dos bandas de absorción, una en 3503.5 cm⁻¹ y otra en 3442.3 cm⁻¹ (OH). La EM muestra el ión molecular en *m/z* 180.

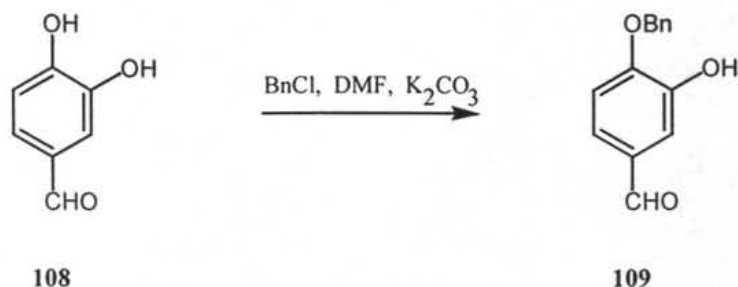
SINTESIS DEL FRAGMENTO C

Para la construcción del fragmento C (113) se diseñó la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema XXIX.



ESQUEMA XXIX

La preparación de este intermediario comenzó con la protección selectiva del grupo 4-hidroxi del benzaldehído 108. De igual manera que para la síntesis del fragmento D (107), el grupo bencilo como grupo protector resulta adecuado por resistir diversas condiciones de reacción y ser eliminado en una reacción de hidrogenación. Esta reacción fue realizada siguiendo la metodología desarrollada por Couladouros⁽⁴⁵⁾ para la obtención del mismo producto, la cual utiliza dimetilformamida, carbonato de potasio y bromuro de bencilo. En la reacción que llevamos a cabo utilizamos cloruro de bencilo en lugar del bromuro, obteniendo un rendimiento de 74 % (Esquema XXX).

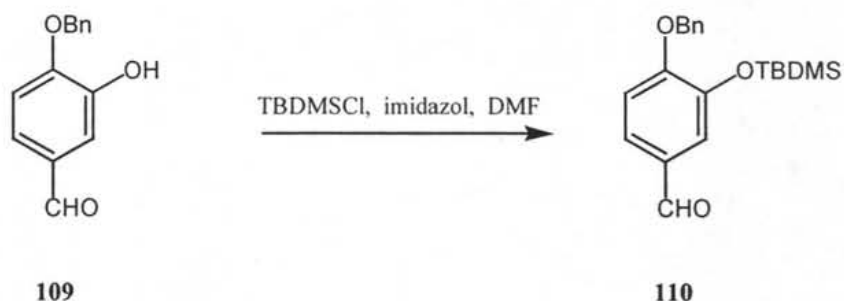


ESQUEMA XXX

El punto de fusión observado (111-112°C) corresponde con el reportado (109-112°C⁽⁴⁵⁾), así como también las propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN ¹H la señal simple en 9.84 ppm corresponde al hidrógeno aldehídico y las señales múltiple observada en 7.38-7.47 ppm (7 H) y doble en 7.04 ppm (1H) con J= 8 Hz, son debidas a los hidrógenos aromáticos. La señal del hidrógeno del hidroxilo aparece en 5.81 ppm como un singulete ancho que se intercambia con agua deuterada y el metileno del bencilo se observa en 5.2 ppm como singulete. Es de resaltar en el espectro de RMN ¹³C la señal del carbono del grupo carbonilo y del metileno en 191.0 ppm y en 71.28 ppm, respectivamente. En el espectro de IR se presentan bandas de absorción para los grupos O-H y C=O en 3210.9 y 1673.3 cm⁻¹. En EM la formación del ión tropilio como pico base en *m/z* 91 y el ión molecular en *m/z* 228, confirman la identificación del producto 109.

La siguiente reacción consistió en la protección de la función fenólica restante, con un grupo etéreo capaz de ser removido de una manera fácil y sencilla. Un grupo adecuado es el *O-ter*-butil-dimetil sililo,^(46, 47) La versatilidad de este grupo protector ha sido probada en síntesis de moléculas complejas, como la palitoxina por Kishi⁽⁴⁸⁾ y el ácido zaragózico por Carreira.⁽⁴⁹⁾ De especial interés para nosotros resulta el hecho que se han utilizado grupos protectores de silicio similares en reacciones de sustitución nucleofílica aromática intramoleculares,^(50, 36) obteniendo buenos resultados en el proceso de desprotección-ciclización. Aunque existen diferentes condiciones de reacción para remover este grupo protector,⁽⁴⁷⁾ el mejor utiliza un fluoruro en un medio polar aprótico,

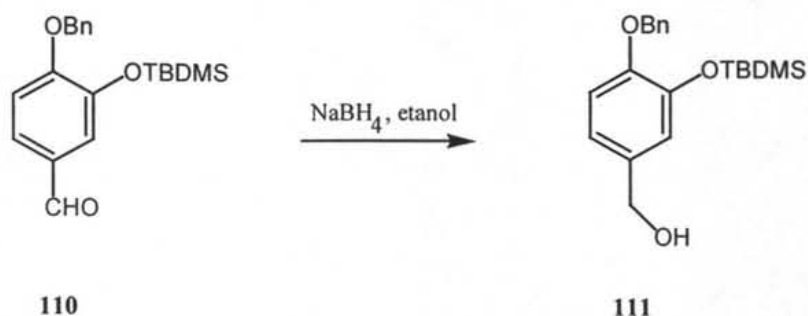
condiciones bajo las cuales se promueve la desprotección y formación del anión en el fenol para posterior ciclación intramolecular. La reacción de protección se muestra en el Esquema XXXI.



ESQUEMA XXXI

El derivado sililado 110 fue obtenido en 92 % de rendimiento como un líquido aceitoso incoloro. En el espectro de RMN ^1H se observa un singulete en 9.82 ppm debido al hidrógeno del grupo formilo, mientras que los hidrógenos de los anillos aromáticos despliegan las multiplicidades y las constantes de acoplamiento usuales para este tipo de compuestos. Otras señales importantes son las del metileno bencílico en 5.13 ppm y las del grupo protector TBDMS en 0.96 ppm (9H) y 0.11 ppm (6H), del *ter*-butilo y de los metilos unidos al silicio. De igual manera el espectro de RMN ^{13}C presenta señales a campos altos provocadas por la presencia del silicio. En el espectro de IR se presenta una banda de absorción para el grupo C=O en 1692.0 cm^{-1} . La identificación del ión $[\text{M-H}]^+$ en m/z 343 y el pico base en m/z 91 por medio de EM ayudan a confirmar la obtención del producto 109.

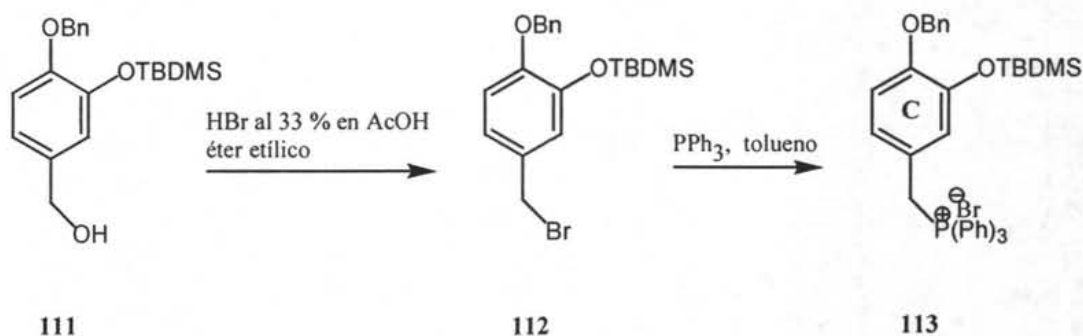
Una vez protegidos los grupos fenol se procedió a reducir el grupo formilo al alcohol, utilizando borohidruro de sodio en etanol (Esquema XXXII). La reacción procedió en un 98 % de rendimiento.



ESQUEMA XXXII

En el espectro de RMN ¹H se observa una señal simple en 4.56 ppm con integración para dos hidrógenos (metileno unido al hidroxilo) y una señal ancha en 1.80 ppm (OH) que desaparece en un experimento con agua deuterada. En IR ya no está presente la banda de absorción fina debida al grupo carbonilo y en su lugar aparece una banda ancha en 3607.8 cm⁻¹ del hidroxilo. Por otra parte la EM muestra un fragmento que corresponde al ión molecular menos la pérdida de agua en *m/z* 327 con una intensidad del 8% y un pico base en *m/z* 91 correspondiente al ión tropilio.

El último par de reacciones necesario para completar la secuencia de preparación del fragmento C corresponde a una bromación y posterior formación de la sal de fosfonio (Esquema XXXIII).

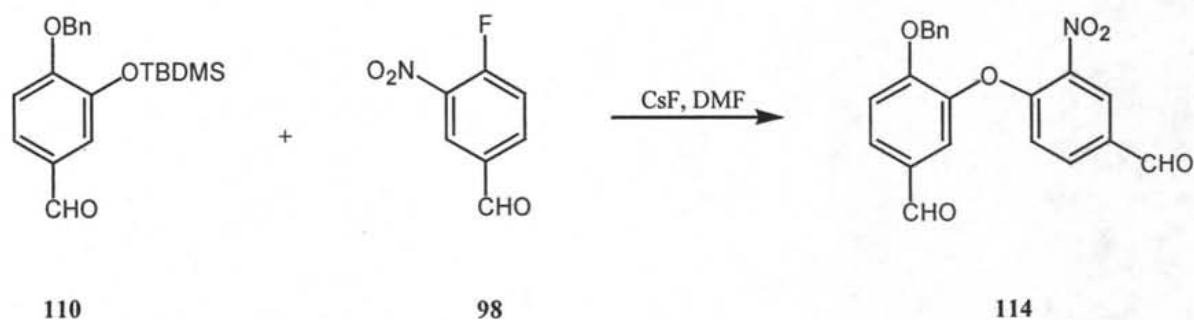


ESQUEMA XXXIII

Debido a la inestabilidad del intermediario bromado 112, fue necesario hacer las dos reacciones rápidamente usando 112 sin purificar. Con este fin la reacción de bromación se hizo a baja temperatura y el producto se aisló evitando calentar durante la remoción del disolvente. Una vez obtenido el derivado bromado 112, se disolvió en tolueno junto con la trifenilfosfina y se calentó a reflujo por 18 horas para dar lugar a la formación de una sal que precipita en el medio de reacción. Esta sal fue filtrada y lavada con un poco de acetona, obteniéndose 113 en 64 % de rendimiento a partir del alcohol 111. En su espectro de RMN ^1H aparecen las señales de los hidrógenos de los fenilos como multipletes en 7.56-7.76 ppm (15H) y en 7.29-7.34 ppm (5H). La señal para los hidrógenos del metileno unido al fósforo se encuentra en 5.23 ppm con una constante de acoplamiento (^1H - ^{31}P) de 13.6 Hz, la cual constituye una característica importante para la identificación del producto. El grupo TBDMS da origen a dos señales, una en 0.82 ppm (9 H) y otra en -0.07 ppm (6H). Para la realización del espectro de RMN ^1H de este compuesto y de los demás que contenían en su estructura un átomo de silicio, optamos por utilizar la señal del cloroformo como referencia. Es de llamar la atención que en el espectro de RMN ^{13}C estén presentes señales en 30.33 ppm y en 117.92 ppm, debidas a un CH_2 y tres C aromáticos, con constantes de acoplamiento "propias" para este tipo de producto (47 Hz para el metileno y de 84.6 Hz para los carbonos unidos directamente al fósforo de los fenilos). La EM presenta dos picos base, $[\text{M}^+ - \text{Br}]$ en m/z 589 y otro en m/z 589, además del fragmento en m/z 91 del ión tropilio.

PREPARACION DE UN ÉTER BIFENÍLICO MODELO

Con el propósito de establecer posibles condiciones experimentales para la preparación del macrociclo y justificar así el uso del grupo protector TBDMS en la función fenólica del anillo C, procedimos a la preparación del modelo 114 mediante la reacción de desprotección con CsF en DMF del éter de silicio 110 en presencia del aldehído nitrofluorado 98 (Esquema XXXI).

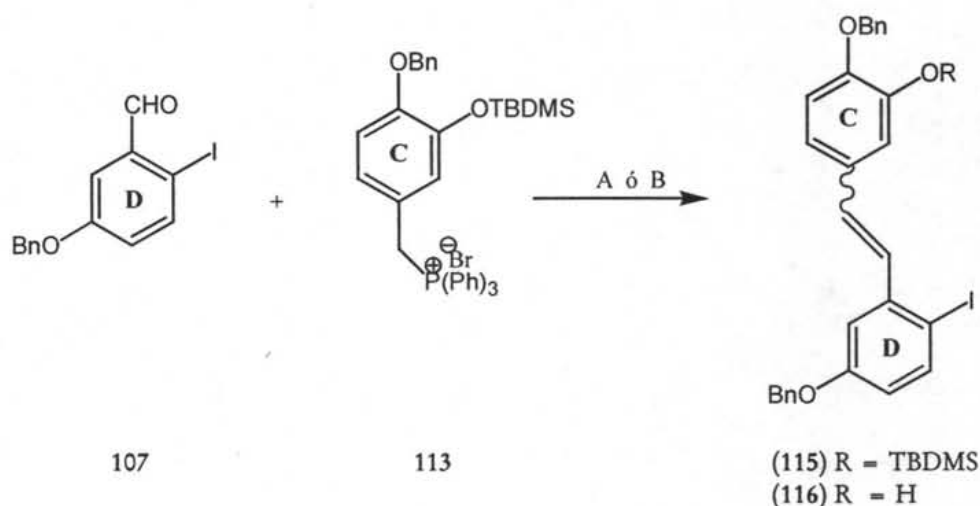


ESQUEMA XXXIV

La reacción de desprotección-eterificación procedió con un excelente rendimiento del 86 %. El espectro de RMN ^1H muestra dos señales simples a campos bajos, en 9.94 ppm y 9.90 ppm, correspondientes a los hidrógenos aldehídicos. Las señales de los hidrógenos aromáticos no se definen completamente debido a la superposición de ellas y en 5.11 ppm encontramos la señal del metileno como una señal simple. En el espectro de RMN ^{13}C las señales a campo bajo en 189.68 ppm y 188.62 ppm fueron asignadas a los carbonilos. El espectro de IR muestra bandas de absorción en 1699.9 (C=O) y en 1614 (NO_2). En EM se observan el ión $[\text{MH}]^+$ en m/z 378 y el ión pico base (ión tropilio) en m/z 91.

PREPARACION DEL SISTEMA C - D

Como ya se indicó en la sección de retrosíntesis, para el acoplamiento de los anillos D y C fue utilizada una reacción de Wittig. Después de varios ensayos para optimizar las condiciones de reacción generamos dos procedimientos (Tabla 1) para los isómeros *E/Z* del compuesto protegido con TBDMS (115) y otro para los isómeros *E/Z* desprotegidos (116). La reacción se indica en el Esquema XXXV.



ESQUEMA XXXV

Inicialmente llevamos a cabo la reacción de Wittig utilizando las condiciones de reacción B (Tabla 1) sin hacer uso del calentamiento de 3 horas a reflujo. Bajo estas condiciones apreciamos la formación de 4 productos, dos menos polares que la materia prima (alquenos protegidos 115) y dos más polares (alquenos desprotegidos 116). La relación de compuestos 115:116 no fue cuantificada. Posteriormente se usaron las condiciones de reacción B a fin de forzar la total desprotección de éteres de silicio y obtener los alquenos fenólicos 116. Finalmente se encontró que a concentraciones más bajas de base y a temperatura ambiente (condiciones de reacción A), los éteres de silicio se

conservaban, obteniéndose exclusivamente los alquenos protegidos 115. Los rendimientos de cada reacción se indica en la Tabla 1.

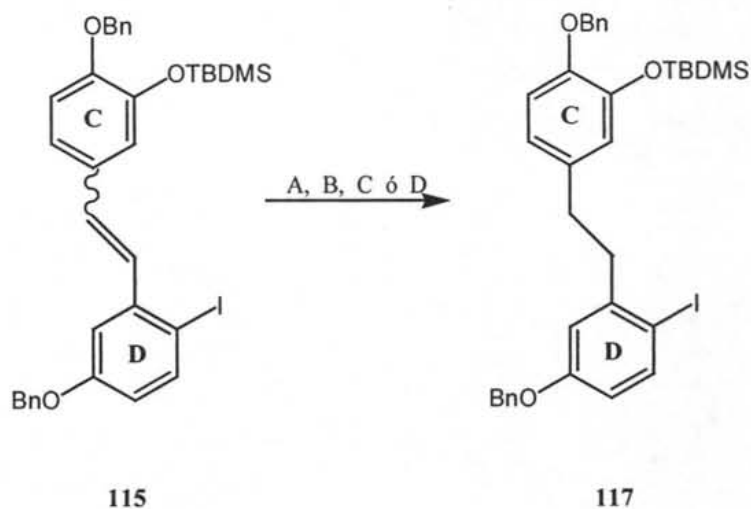
PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	PRODUCTO	RENDIMIENTO
A	Concentración: (0.0185 M en CH ₂ Cl ₂) sal de fosfonio (113) (0.0184 M en CH ₂ Cl ₂) aldehído (107) Na ₂ CO ₃ 0.5 M acuoso temperatura ambiente, 24 horas	<i>E/Z</i> (115)	78.5 %
B	Concentración: (0.0246 M en CH ₂ Cl ₂) sal de fosfonio (113) (0.0233 M en CH ₂ Cl ₂) aldehído (107) Na ₂ CO ₃ 1 M acuoso temperatura ambiente, 18 horas → 3 horas a reflujo	<i>E/Z</i> (116)	82.0 %

TABLA 1

Los cuatro productos fueron caracterizados por sus propiedades espectroscópicas y así mientras que los isómeros 116 muestran en sus espectros de IR la banda de absorción debida al hidroxilo en 3543 cm⁻¹, los isómeros 115 no la presentan. Los espectros de RMN ¹H de estos compuestos muestran gran cantidad de señales en la región de los aromáticos y como algunas de ellas se sobreponen con las señales de los hidrógenos vinílicos, fue necesario diferenciarlos mediante correlaciones obtenidas con un experimento COSY. De esta forma se determinaron las constantes de acoplamiento vinílicas y diferenciamos los isómeros E y Z, tanto de 115 como de 116.

Una vez construido el sistema C-D, fue necesario llevar a cabo la hidrogenación selectiva de la doble ligadura sin que ocurriera la hidrogenólisis de los grupos bencilo y el yodoarilo. En la literatura encontramos diversos métodos para realizar esta transformación y entre otros se encuentran, el uso de H₂ y 5 % Pd/C en presencia de 2,2'-dipiridilo y MeOH ó 1,4-dioxano como disolventes;⁽⁵¹⁾ H₂ y un catalizador de un complejo de 10 % Pd/C-etilendiamina [10 % Pd/C (en)] en MeOH.⁽⁵²⁾ Previamente se habían informado también hidrogenaciones selectivas mediante el uso de aminas⁽⁵³⁾ y

recientemente el grupo de Zhu⁽⁵⁴⁾ informó el uso de clorotris(trifenilfosfina) de rodio (I) (catalizador de Wilkinson), el cual tolera la presencia de funciones nitro, compuestos aril yodados y éteres bencílicos.



ESQUEMA XXXVI

Para nuestro fin se probaron tres metodologías descritas y aunque inicialmente tratamos de hidrogenar la mezcla de los isómeros *E/Z* de 115 en la práctica resultó mejor someter cada isómero por separado. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y es importante mencionar que las reacciones fueron monitoreadas por RMN ¹H, en vista de que resultó difícil diferenciar por cromatografía de capa fina al producto hidrogenado del alqueno *Z* debido a la similitud de sus polaridades.

METODO	CONDICIONES	OBSERVACIONES
A	H ₂ , cat. Wilkinson, THF:tBuOH (1:1)	Se hidrogenó solo el isómero Z en la doble ligadura con 79 % de rendimiento.
B	H ₂ , 5% Pd/C, 2,2'-dipiridil, MeOH	No se observó reacción.
C	H ₂ , 10% Pd(en), MeOH	No se observó reacción.
D	H ₂ , cat. Wilkinson, THF:MeOH (1:1)	Se hidrogenó solo el isómero Z en la doble ligadura. (Rendimiento no determinado)

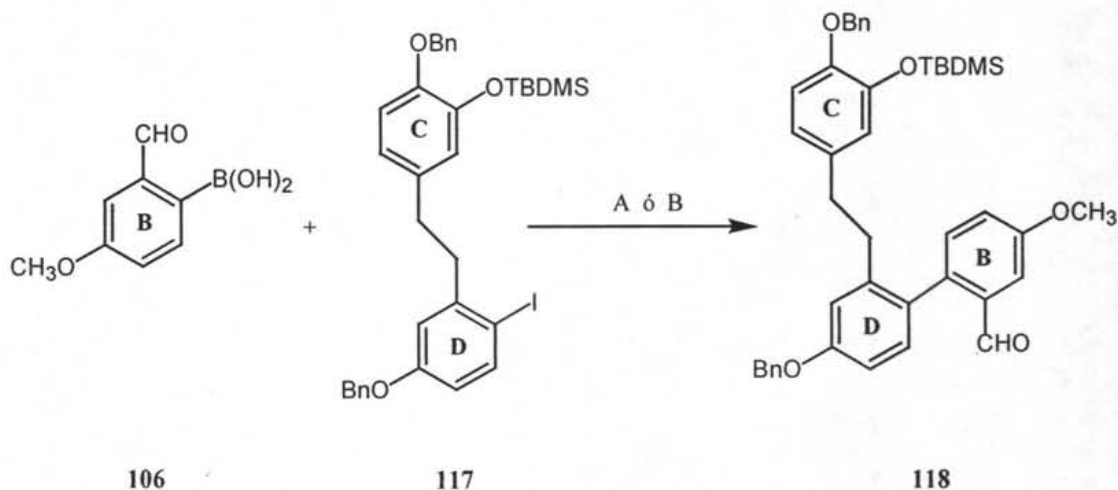
TABLA 2

De las metodologías probadas solo la desarrollada por Zhu fue efectiva para el isómero Z, ya que el isómero E resultó inerte.

De esta forma obtuvimos el sistema C-D (producto 117) como un líquido incoloro aceitoso y con un rendimiento del 79 %. En el espectro de RMN ¹H observamos la presencia de una nueva señal en 2.78 ppm que integra para 4 hidrógenos y que corresponde a los metilenos generados a partir del alqueno. Las señales correspondientes a hidrógenos vinílicos no se aprecian en el producto. Por RMN ¹³C se identificaron las señales del grupo -CH₂-CH₂- en 37.73 ppm y 36.77 ppm. Por EM fue identificado el ión [M+1]⁺ en m/z 651 y el pico base en m/z 91 (ión tropilio).

PREPARACION DEL SISTEMA B - D - C

La construcción del sistema B-D-C fue realizada mediante una reacción de Suzuki entre el ácido borónico 106 y el sistema C-D 117, utilizando tetrakis (trifenilfosfina) de paladio como catalizador (Esquema XXXVII).



ESQUEMA XXXVII

Para llevar a cabo esta reacción se utilizaron tanto condiciones de reacción no acuosas (método A),⁽⁵⁵⁾ como acuosas (método B), siendo efectiva solo esta última.

METODO	CONDICIONES	OBSERVACIONES
A	K ₂ PO ₄ , THF, (PPh ₃) ₄ Pd	El K ₂ PO ₄ no presentó buena solubilidad, demasiados subproductos.
B	Na ₂ CO ₃ acuoso, EtOH, DME, (PPh ₃) ₄ Pd	Obtención del producto, 92 % de rendimiento.

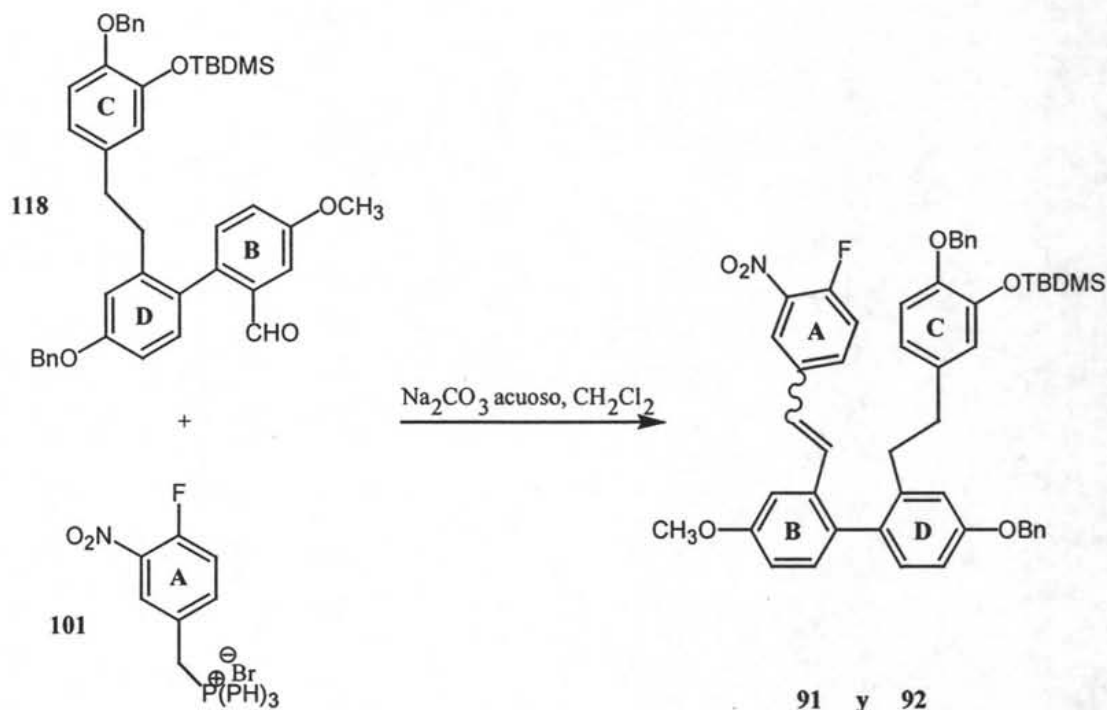
TABLA 3

Puesto que es conocido que los éteres de silicio pueden ser rotos en medios básicos acuosos,⁽⁴⁶⁾ el uso de las condiciones sobre 117 nos causó cierta incertidumbre al respecto, pero afortunadamente no fue así. Probablemente el no usar excesos de Na_2CO_3 y una alta dilución de los reactantes contribuyeron a mantener la estabilidad de este grupo protector. De esta manera se obtuvo un excelente rendimiento, estableciendo así una técnica adecuada para la síntesis del intermediario 118.

El espectro de RMN ^1H de 118 se observa la señal simple a campo bajo del hidrógeno del grupo formilo en 10.02 ppm y la del metilo del grupo metoxi en 3.80 ppm. Estas dos señales son indicativas de que el fragmento B se incorporó a la molécula y esto se ve confirmado además por la señal en 192.11 en el espectro de RMN ^{13}C y la banda de absorción en 1692 cm^{-1} en el espectro de IR, debidas ambas a la presencia del grupo carbonilo. Finalmente, la EM nos muestra al ión $[\text{M}+1]^+$ en m/z 659 con el fragmento en m/z 91 (ión tropilio) como pico base.

PREPARACION DEL SISTEMA A - B - D - C

Para completar el presente trabajo, la etapa final consistió en incorporar el fragmento A faltante y para ello volvimos a utilizar una reacción de Wittig (Esquema XXXVIII).



ESQUEMA XXXVIII

La reacción contempla el acoplamiento del compuesto 118 derivado de la reacción de Suzuki y la sal de fosfonio 101. En esta reacción utilizamos condiciones similares a las usadas para la obtención del alqueno 115 (Esquema XXXV), obteniendo una mezcla de 91 y 92 en 89 % de rendimiento. La relación 85:15 de los isómeros *E*:*Z* fue determinada en base a la cantidad obtenida de cada isómero después de la separación. Los dos productos se caracterizaron por la identificación en los espectros de RMN ^1H de las señales debidas a los hidrógenos aromáticos del anillo A, ya que presentan constantes de

acoplamiento típicas provocadas por los mismos hidrógenos y por el átomo de flúor. Además la presencia del grupo NO₂ ocasiona que los hidrógenos aromáticos en *orto* y *para* a este grupo se encuentren a campos muy bajos, tenemos dos señales dd y ddd, en 7.98 y en 7.49 ppm para el isómero Z y en 8.21 y 7.76 ppm para el isómero E. Las señales de los protones vinílicos fueron asignadas mediante un experimento COSY, encontrando que el isómero E presenta señales dobles, en 7.19 y 7.08 ppm, con constante de acoplamiento de 16.11 Hz, en tanto que el isómero Z presenta las señales en 6.79 y 6.53 ppm, con constantes de acoplamiento de 12 Hz. Las señales para los hidrógenos del grupo metoxilo del anillo B aparecen en 3.56 ppm y 3.79 ppm de los isómeros Z y E respectivamente. Los dos productos presentan las señales esperadas para los metilenos y metilos.

En el espectro de RMN ¹³C son notorias las multiplicidades que despliega el flúor respecto al carbono. La constante de acoplamiento más grande corresponde al átomo de carbono del anillo aromático que está inmediatamente unido al átomo de flúor. Estas señales se encuentran en 154.47 ppm y 146.83 ppm con constantes de acoplamiento de 258 Hz y 243.67 Hz para los isómeros E y Z, respectivamente. En ambos caso la EM registra al ión [M+1]⁺ en *m/z* 797 y el ión tropilio se encuentra como pico base en *m/z* 91. Por otra parte en los espectro de IR es posible ver bandas de absorción características del grupo nitro, situadas alrededor de 1535, 1505 y 1350 cm⁻¹.

CONCLUSIONES

- Se realizó la síntesis de los precursores lineales: (E/Z) [2-benciloxi-5-(2-{4-benciloxi-2'-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-vinil]-4'-metoxi-bifenil-2-il}-etil)-fenoxi]-*ter*-butil-dimetil-silicio (91) y (92), intermediarios clave para la síntesis de la plagiocina D.
- Variando el patrón de sustitución de los fragmentos B y C y siguiendo la misma secuencia sintética aquí descrita se podrían preparar los precursores lineales correspondientes para las plagiocinas A, B y C.
- Es posible llevar a cabo la hidrogenación selectiva de funciones alqueno en presencia de fenoles protegidos en forma de O-bencilo y O-TBDMS, además de mantener la función yodoarilo intacta.
- Mediante la variación en la concentración de base y de las materias primas se logró llevar a cabo los acoplamientos tipo Wittig sin la pérdida de los fenoles protegidos en forma de O-TBDMS, además de que fue posible minimizar esta reacción colateral en el acoplamiento tipo Suzuki.
- Se experimentó la protección selectiva del 3,4-dihidroxibenzaldehído mediante variación en las condiciones de reacción.

PARTE EXPERIMENTAL

Para monitorear el curso de las reacciones mediante cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 (ALUGRAM SIL G/UV254) y una cámara para análisis de fluorescencia con lámpara de UV (modelo ENF'204C, SPECTROLINE). Las separaciones por cromatografía en columna fueron realizadas utilizando gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher Johns y no están corregidos.

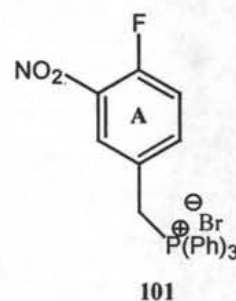
Los espectros de IR fueron realizados en un espectrofotómetro Nicolet FT-5SX .

La EM de los productos fueron determinados en un espectrómetro JEOL JMS-AX505HA (para técnica de impacto electrónico) y en un espectrómetro JMS-SX102A (para técnica FAB+).

Para la realización de los espectros de RMN se utilizaron equipos Varian Gemini FT-200A (200 MHz), BRUKER-AVANCE-300-MHz (300 MHz) y un equipo Eclipse 300 MHz Jeol (300 MHz). El disolvente utilizado fue cloroformo deuterado (CDCl₃), excepto en los casos en donde se describe lo contrario, y se usó tetrametilsilano como referencia interna, a excepción de los compuestos que contienen átomos de silicio en su estructura. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm).

El producto 100 (previo a la formación del fragmento A) fue proporcionado por el grupo de Jieping Zhu, quienes lo prepararon según la literatura.^(39,40,41)

PARTE EXPERIMENTAL



Bromuro de [4-fluoro-3-(nitro)-bencil]-trifenilfosfonio

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con agitador magnético y condensador se disuelve el 5-bromometil-2-fluoro-nitrobenceno (100) (0.800 g, 3.41 mmol) en 30 mL de tolueno. Se agrega trifenilfosfina (1.075 g, 4.09 mmol) y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo con agitación magnética por 20 horas. El precipitado se filtra, se lava con 10 mL de acetona y se seca al vacío, obteniendo 1.32 g de un polvo blanco (78 % de rendimiento, p. f.. 295-297 °C).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ :

7.93-7.98 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.89 (m, 15H, Ar-H), 7.02 (ddd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (ddd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, $J_3 = 2.7$ Hz, 1H, Ar-H), 5.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 300 MHz, δ :

154.63 (dd, $J_1 = 264.5$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, C), 139.46 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CH), 136.52 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, C), 135.12 (d, $J = 3.0$, CH), 134.26 (d, $J = 9.7$ Hz, CH), 130.19 (d, $J = 12.6$ Hz, CH), 128.26 (d, $J = 2.8$ Hz, CH), 125.28 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, C), 118.41 (dd, $J_1 = 20.6$, $J_2 = 2.9$ Hz, CH), 116.92 (d, $J = 85.3$ Hz, C), 28.61 (d, $J = 46.9$ Hz, CH_2)

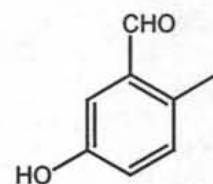
PARTE EXPERIMENTAL

IR (Pastilla/KBr), ν_{\max} :

1536.2, 1351.0 (NO_2).

EM (FAB⁺), m/z (%):

$[\text{MH} - \text{Br}]^+$ 417 (100), $[\text{M} - \text{Br}]^+$ 416 (100), $[\text{PPh}_3]^+$ 262 (72).



103

5-hidroxi-2-yodo-benzaldehído

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto con agitador magnético, se disuelve 3-hidroxibenzaldehído (102) (4.2 g, 34.4 mmol) en 42 mL de una solución acuosa de hidróxido de amonio al 28 %. Por otra parte se disolvió yodo (8.7 g, 34.25 mmol) en 100 mL de una solución acuosa de yoduro de potasio (26.30 g., 158 mmol) y mediante un embudo de adición se agregó lentamente (3h) a la primera solución, agitando vigorosamente. Se deja agitando una hora más y se filtra a través de un embudo de vidrio poroso. El filtrado se acidula a $\text{pH} \approx 5$ con ácido clorhídrico acuosa al 10 %, se deja en reposo una hora en baño de hielo y se filtra. El precipitado se recrystaliza en 75 mL de

PARTE EXPERIMENTAL

una mezcla 2:1 de agua:etanol para dar 3.64 g de producto (43 % de rendimiento) p. f. 130-131 °C (Lit.⁽⁴²⁾ 130-131 °C).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ¹H (CDCl₃), 200 MHz, δ:

9.93 (s, 1H, CHO), 7.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.45 (d, 1H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.19 (dd, 1H, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, Ar-H), 5.8 (s ancho, 1H, -OH, intercambio con D₂O).

RMN ¹³C (CDCl₃), 200 MHz, δ:

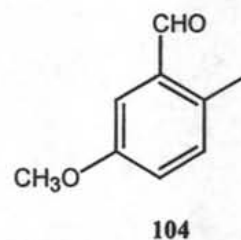
191.35 (CHO), 155.73, 139.33, 138.30, 123.01, 114.85, 93.99.

IR (Pastilla/KBr), ν_{max}:

3288.1 (OH), 1683.1 (C=O).

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M+H]⁺ 249 (5), [M]⁺ 248 (3).



5-metoxi-2-yodo-benzaldehído

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con agitador magnético se disuelve 5-hidroxi-2-yodobenzaldehído (103) (2.0 g, 8.6 mmol) en 20 mL de DMF, se le

PARTE EXPERIMENTAL

agrega K_2CO_3 anhidro (3.32 g, 24.02 mmol) y $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ (2.17 mL, 22.89 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 3 horas. Se diluye con 75 mL de agua, se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 mL) y se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (91:9) para dar 1.91 g de un polvo blanco (90.4 % de rendimiento) con p. fus. 114-115°C.

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ^1H (CDCl_3), 200 MHz, δ :

9.95 (s, 1H, CHO), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.19 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 3.96 (s, 3H, CH_3O -).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 200 MHz, δ :

191.19 (CHO), 158.83, 140.21, 137.78, 124.90, 108.56, 95.16, 56.55.

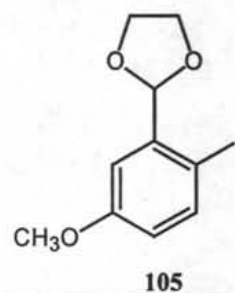
IR (Pastilla/KBr), ν_{max} :

1699.0 (C=O)

EM (impacto electrónico), m/z (%):

$[\text{M}]^+$ 262 (42), $[\text{M}-1]^+$ 261 (100)

PARTE EXPERIMENTAL



2-(5-metoxi-2-yodo-fenil)-[1,3]dioxolano

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, equipado con agitador magnético y trampa Dean Stark se disuelve el 5-metoxi-2-yodobenzaldehído (104) (0.5 g, 1.9 mmol) en 25 mL de benceno. Se agrega etilenglicol (0.13 mL, 2.32 mmol) y un cristal pequeño de ácido *para*-toluen sulfónico y se calienta a ebullición por 4 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye a 100 mL con benceno, se lava con 100 mL de NaOH 1M acuoso y con 100 mL de salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (87:13), obteniendo así 533 mg de un aceite incoloro (91.2 % de rendimiento), el cual después de dos días a 4°C solidifica a cristales incoloros con p. f. 63-64°C.

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ^1H (CDCl_3), 200 MHz, δ :

7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 5.78 (s, 1H, CH acetal), 4.02-4.13 (m, 4H, -CH₂-CH₂- acetal), 3.90 (s, 3H, CH₃O-).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 200 MHz, δ :

158.10, 139.85, 139.33, 120.51, 108.59, 102.99, 86.77, 65.25, 56.31.

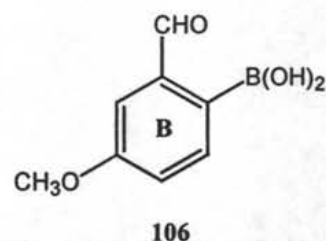
PARTE EXPERIMENTAL

IR (Sol/CHCl₃), ν_{\max} :

1190.0 (C-O-C-O-C-)

EM (impacto electrónico), m/z (%):

[M]⁺ 306 (100), [M-1]⁺ 305 (66)



Ácido 2-formil-4-metoxi-fenilborónico

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se disuelve el 2-(5-metoxi-2-yodo-fenil)-[1,3]dioxolano (105) (0.3 g, 0.98 mmol) en 6 mL de THF anhidro. La solución se enfría a -78°C (baño de acetona y CO₂ sólido) y se agrega 1.06 mL de n-BuLi (2.65 mmol) 2.5 M en hexano. Después de agitar 30 minutos -78°C se agrega borato de tri n-butilo (0.45 mL, 1.66 mmol) y se deja agitando dos horas más a la misma temperatura y 12 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 5 mL de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se calienta a 90°C por 4 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se agrega 1 mL de salmuera y se separa la fase orgánica, la cual se lava con hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 x 5 mL). Se acidula a $\text{pH} \approx 6$ con ácido clorhídrico acuoso al 10 %, se extrae con acetato de etilo (2 x 25 mL) y se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se

PARTE EXPERIMENTAL

purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (5:1), dando 151 mg de un polvo blanco (p. f. 115°C, 86 % de rendimiento).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ^1H (CD_3COCD_3), 200 MHz, δ :

10.04 (s, 1H, CHO), 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (dd, , $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H), 7.24 (s ancho, 2H, $-\text{B}(\text{OH})_2$, intercambio con D_2O), 4.0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

RMN ^{13}C (CD_3COCD_3), 200 MHz, δ :

205.93 (CHO), 193.04, 165.85, 140.95, 137.98, 123.61, 109.97, 56.25.

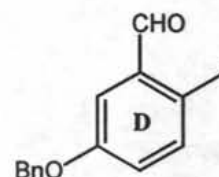
IR (Pastilla/KBr), ν_{max} :

3503.54, 3442.30, 3395.59, 3302.82 (O-H), 1708.65 (C=O).

EM (impacto electrónico) , m/z (%):

$[\text{M}]^+$ 180 (5), $[\text{M}-44]^+$ 136 (100), $[\text{M}-45]^+$ 135 (80)

PARTE EXPERIMENTAL



107

5-metoxi-2-yodo-benzaldehído

PROCEDIMIENTO

En un matraz de 25 mL de fondo redondo equipado con agitador magnético y refrigerante se disuelve el 5-hidroxi-2-yodo-benzaldehído (102) (2.2 g, 6.50 mmol) en 10 mL de DMF. Se agrega carbonato de potasio anhidro (0.61 g, 4.42 mmol) y cloruro de bencilo (1.71 mL, 1.45 g, 11.53 mmol) y se calienta a 40 °C durante 16 horas. Se vierte en 100 mL de agua y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fases orgánicas combinadas se lavan con 200 mL de agua, se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente el sistema de elusión hexano:acetato de etilo (97:3) obteniendo 2.65 g de un líquido aceitoso (89 % de rendimiento) que después de cierto tiempo solidifica a un sólido incoloro con p. f. 78-79 °C.

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ^1H (CDCl_3), 200 MHz, δ :

9.92 (s, 1H, CHO), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.35-7.54 (m, 5H, Ar-H), 7.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$)

RMN ^{13}C (CDCl_3), 200 MHz, δ :

191.13 (CHO), 157.91, 140.31, 137.70, 135.74, 128.62, 128.11, 127.04, 125.00, 110.20, 95.90, 71.04.

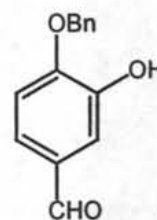
PARTE EXPERIMENTAL

IR (Pastilla/KBr), ν_{\max} :

1682.4 (C=O)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M+H]⁺ 339 (35), [M]⁺ 338 (12), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (77)



109

4-benciloxi-3-hidroxi-benzaldehído

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con agitador magnético y refrigerante, se disuelve el 3,4-dihidroxi-benzaldehído (108) (2.33 g, 16.89 mmol) en 10 mL de DMF y se adiciona carbonato de potasio anhidro (2.07 g, 15.00 mmol) y se agita a 60 °C durante de 4 horas. Se adiciona cloruro de bencilo (2.15 mL, 3.09 g, 18.1 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 19 horas. Al termino de este tiempo se diluye a 100 mL con acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de amonio (2 x 50 mL) y con agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (90:10), obteniendo 2.82 g del producto en forma de cristales incoloros (74 % de rendimiento) con p. f. 111-112 °C.

PARTE EXPERIMENTAL

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ^1H (CDCl_3), 200 MHz, δ :

9.84 (s, 1H, CHO), 7.38-7.47 (m, 7H, Ar-H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.81 (s ancho, 1H, OH, intercambio con D_2O), 5.20 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$)

RMN ^{13}C (CDCl_3), 200 MHz, δ :

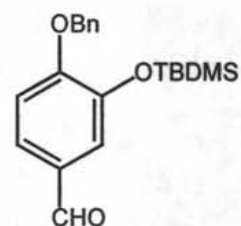
191.0 (CHO), 150.88, 146.29, 135.20, 130.83, 128.88, 128.81, 127.91, 124.32, 114.39, 111.48, 71.28.

IR (Pastilla/KBr), ν_{max} :

3210.9 (O-H), 1673.3 (C=O)

EM (FAB $^+$), m/z (%):

$[\text{M}+\text{H}]^+$ 229 (76), $[\text{M}]^+$ 228 (12), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$ 91 (100)



110

4-benciloxi-3-(tert-butil-dimetil-sililoxi)-benzaldehído

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se disuelve el 4-benciloxi-3-hidroxi-benzaldehído (109) (2.53 g, 11.08 mmol) en 50 mL de DMF. Se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (baño de hielo/sal) con agitación y se

PARTE EXPERIMENTAL

agrega cloruro de *tert*-butil-dimetil-silicio (2.17 g, 14.39 mmol) e imidazol (1.13 g, 16.6 mmol). Se deja agitando a 0 °C por 10 horas y a temperatura ambiente por 20 horas. Se agregan 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua y se separa fase orgánica, se lava con salmuera (200 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (95:5), obteniendo un líquido aceitoso incoloro (92 % de rendimiento).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ¹H (CDCl₃), 200 MHz, δ:

9.82 (s, 1H, CHO), 7.45 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.35-7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 5.13 (s, 2H, -CH₂-), 0.96 (s, 9H, (CH₃)₃C-), 0.11 (s, 6H, (CH₃)₂-)

RMN ¹³C (CDCl₃), 200 MHz, δ:

190.97 (CHO), 155.92, 145.84, 135.89, 130.42, 128.61, 128.34, 127.88, 126.16, 120.22, 112.65, 70.74, 25.51, 18.24, 4.74.

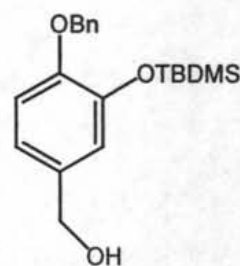
IR (Película), ν_{max}:

1692.0 (C=O), 997.1 (Si-O)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M+H]⁺ 343 (64), [M]⁺ 342 (7), [M⁺ -1] 341 (25), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (100)

PARTE EXPERIMENTAL



111

[4-benciloxi-3-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-fenil]-metanol

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se disuelve el 4-benciloxi-3-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-benzaldehído (110) (160 mg, 0.46 mmol) en 15 mL de etanol anhidro. Se enfría a 0 °C (baño de hielo/sal) y se agrega borohidruro de sodio (40 mg, 1.05 mmol) continuando la agitación por 5 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluye con 5 mL de agua fría y al cabo de 10 minutos se agrega 100 mL de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con 100 mL de salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación del producto crudo por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (91:9) da 158 mg de un líquido aceitoso incoloro (98 % de rendimiento).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ¹H (CDCl₃), 200 MHz, δ:

7.31-7.46 (m, 5H, Ar-H), 6.87-6.90 (m, 3H, Ar-H), 5.04 (s, 2H, -CH₂-Ph), 4.56 (s, 2H, -CH₂-OH), 1.80 (s ancho, 1H, -OH, intercambio con D₂O), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃C-), 0.11 (s, 6H, (CH₃)₂-)

PARTE EXPERIMENTAL

RMN ^{13}C (CDCl_3), 200 MHz, δ :

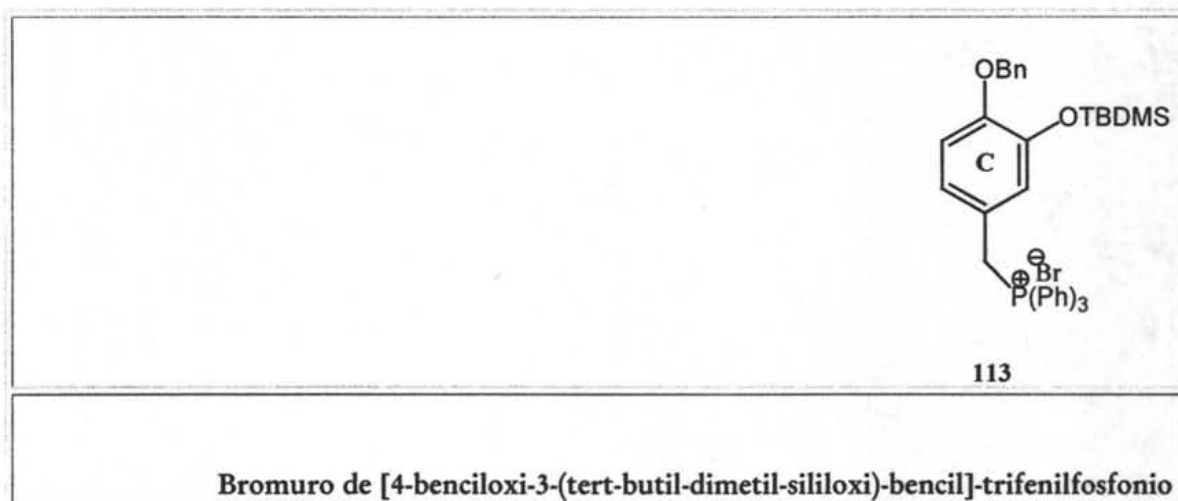
149.88, 145.50, 137.03, 134.13, 128.78, 128.43, 128.20, 127.93, 127.81, 113.97, 70.84, 65.04, 25.62, -4.67

IR (Solución / CH_2Cl), ν_{max} :

3607.8 (O-H), 1009.6 (Si-O)

EM (FAB $^+$), m/z (%):

$[\text{M} - 18]^+$ 327 (8), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$ 91 (68)



PROCEDIMIENTO

En un matraz de 250 mL de fondo redondo equipado con embudo de adición y agitador magnético se disuelve el 1-[4-benciloxi-3-(tert-butil-dimetil-sililoxi)-fenil]-1-hidroxi metano (111) (1.913 g, 5.55 mmol) en 50 mL de éter etílico y se enfría a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (baño de hielo/cloruro de calcio). Por otra parte 2.92 mL HBr (1.35 g, 16.68 mmol) al 33 % en AcOH frío se diluye con 20 mL de éter etílico frío en el embudo de adición. Esta solución se agrega a la primera durante un periodo de 20 minutos con agitación y bajo atmósfera de argón y se deja agitando 5 minutos más. Se agregan gota a gota en

PARTE EXPERIMENTAL

aproximadamente 10 minutos 20 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio frío por el embudo de adición (PRECAUCIÓN: espuma). Se deja agitando por 5 minutos más y la suspensión se transfiere a un embudo de separación junto con 80 mL de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio fría y 80 mL de éter etílico. Se extrae y se repite la extracción de la fase acuosa con 150 mL de éter etílico nuevo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se termina de secar en la bomba de vacío, se disuelve en 50 mL de tolueno, se agrega trifenilfosfina (1.6 g, 6.1 mmol), se agita a temperatura ambiente durante media hora y después se calienta a ebullición por 18 horas. Se enfría y el producto precipitado se filtra y se lava con 5 mL de acetona fría, obteniendo 2.38 g de un polvo blanco (64 % de rendimiento) con p. f. de 245 - 246 °C.

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ^1H (CDCl_3), 200 MHz, δ :

7.56-7.76 (m, 15H, Ar-H), 7.29-7.34 (m, 5H, Ar-H), 6.83 (ddd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, $J_3 = 2.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.37 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 5.23 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-P}$), 4.96 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$), 0.82 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$), -0.07 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 200 MHz, δ :

150.38(C), 145.29(C), 136.38(C), 134.88(d, $J \{^{13}\text{C-}^{31}\text{P}\} = 2.8$ Hz, CH), 134.27(d, $J \{^{13}\text{C-}^{31}\text{P}\} = 9.8$ Hz, CH), 130.17(CH), 130.01(CH), 128.33(CH), 127.95(CH), 127.79(CH), 125.69(CH), 125.60(CH), 122.97(CH), 122.90(CH), 119.16(d, $J \{^{13}\text{C-}^{31}\text{P}\} = 8.7$ Hz, C), 117.92 (d, $J \{^{13}\text{C-}^{31}\text{P}\} = 84.6$ Hz, C), 114.06(CH), 70.59(CH_2), 30.33 (d, $J \{^{13}\text{C-}^{31}\text{P}\} = 47.0$ Hz, CH_2), 25.51(CH_3), 18.14(C), -4.77(CH_3)

IR (Solución / CHCl_3), ν_{max} :

1111.0 (Si-O)

EM (FAB $^+$), m/z (%):

$[\text{MH} - \text{Br}]^+ 590$ (100), $[\text{M}^+ - \text{Br}]^+ 589$ (100), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+ 91$ (82)



114

[(2-benciloxi-5-formil)-fenil]-[(4-formil-2-nitro)-fenil]-éter

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con agitador magnético se colocan el 4-benciloxi-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-benzaldehído (110) (0.05 g, 0.146 mmol) y el 4-fluoro-3-nitro-benzaldehído (98) (0.025 g, 0.147 mmol) con 4 mL de DMF. Bajo atmósfera de argón se agita a temperatura ambiente hasta disolver completamente. Se adiciona fluoruro de cesio minutos (0.08 g, 0.526 mmol) secado previamente a 120 °C y al alto vacío por 30 minutos y se continua la agitación a temperatura ambiente por 4 horas más. Se diluye a 100 mL con agua y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con 50 mL de salmuera, se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (83:17), obteniendo 0.047 g del producto esperado (86 % de rendimiento).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ¹H (CDCl₃), 200 MHz, δ:

9.94 (s, 1H, CHO), 9.90 (s, 1H, CHO), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (dd, J₁ = 8.7

PARTE EXPERIMENTAL

Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.77-7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.09-7.14 (m, 2H, Ar-H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 5.11 (s, 2H, -CH₂-)

RMN ¹³C (CDCl₃), 200 MHz, δ :

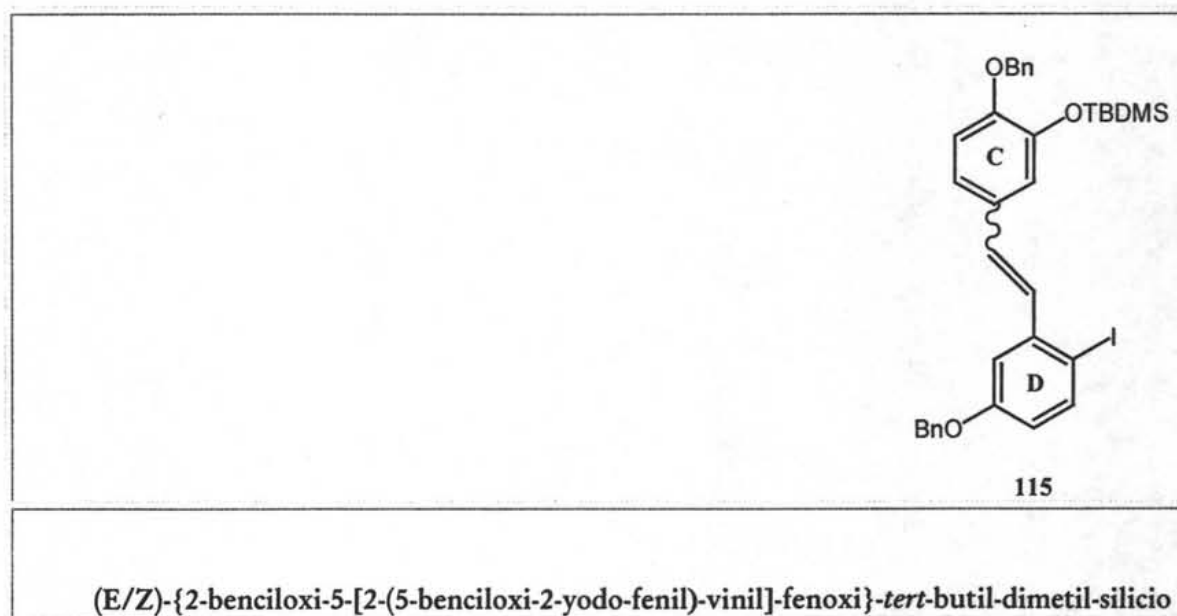
189.68 (CHO), 188.62 (CHO), 155.61, 154.96, 143.10, 134.87, 133.89, 130.83, 130.74, 130.22, 128.48, 127.82, 127.03, 122.71, 118.01, 114.34, 71.04

IR (Solución /CHCl₃), ν_{\max} :

1699.9 (C=O), 1538.6, 1506.9 (NO₂)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M+1] 378 (16), [M] 377 (7), [M-1] 376 (8), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (100)



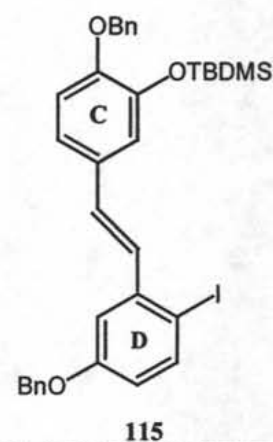
PROCEDIMIENTO

En un matraz de 250 mL de fondo redondo equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocan 5-benciloxi-2-yodo-benzaldehído (107) (1.0 g, 2.95

PARTE EXPERIMENTAL

mmol), bromuro de [4-benciloxi-3-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-trifenilfosfonio (113) (2.97 g, 4.43 mmol) y 160 mL de diclorometano. Se agita hasta disolución total, se agregan 10 mL de carbonato de sodio acuoso 0.5 M y se continua agitando a temperatura ambiente por 24 horas. Se diluye a 200 mL con diclorometano y se lava con salmuera (100 mL). La fase acuosa se extrae con 200 mL de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Los alquenos se separan del óxido de trifenilfosfina por cromatografía en columna utilizando como eluyente el sistema Hexano:Acetato de etilo (91:9), obteniéndose un líquido incoloro (1.71 g, 78.5 %) que por RMN ^1H mostró ser una mezcla de isómeros E y Z. Estos isómeros se separaron posteriormente por cromatografía en columna utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (300:1).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS



(E)-{2-benciloxi-5-[2-(5-benciloxi-2-yodo-fenil)-vinil]-fenoxi}-*tert*-butil-dimetil-silicio

Polvo blanco, p. f. 88 °C.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ :

7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54-7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.31-7.48 (m, 8H, Ar-H), 7.06

PARTE EXPERIMENTAL

(s, 1H, Ar-H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.86-6.93 (m, 2H, Ar-H), 6.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.21 (s, 2H, -CH₂-), 5.08 (s, 2H, -CH₂-), 1.01 (s, 9H, (CH₃)₃C-), 0.15 (s, 6H, (CH₃)₂-)

RMN ¹³C (CDCl₃), 300 MHz, δ:

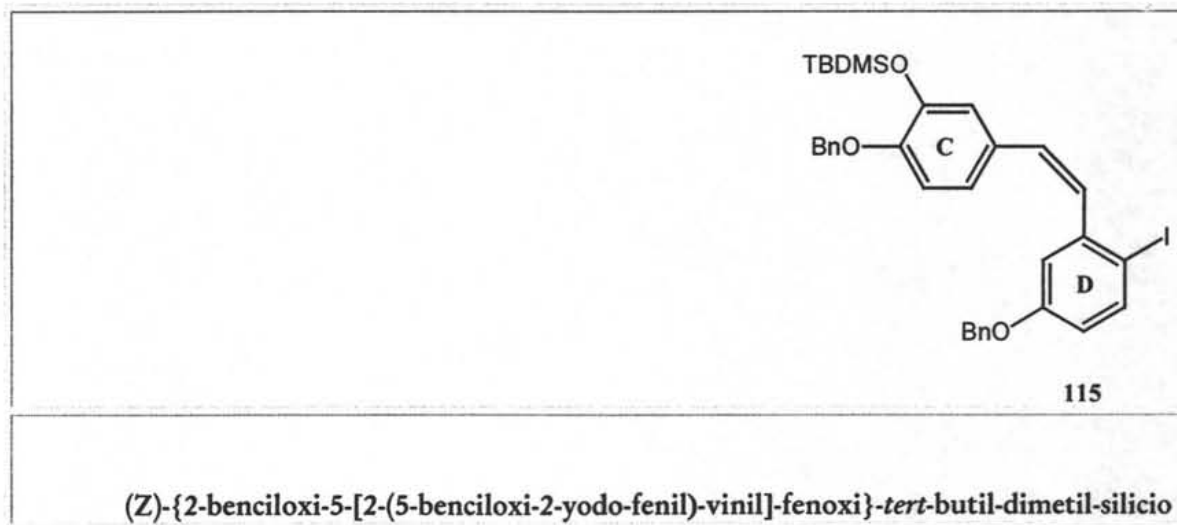
157.45(C), 150.41(C), 145.48(C), 139.43(CH), 139.37(CH), 136.77(C), 136.53(C), 130.41(C), 129.28(CH), 128.54(CH), 128.41(CH), 127.96(CH), 127.89(CH), 127.81(CH), 127.05(CH), 125.81(CH), 120.89(CH), 120.62(CH), 118.94(CH), 113.81(CH), 110.34(CH), 84.97(CH), 70.90(CH₂), 70.78(CH₂), 25.69(CH₃), 18.36(C), -4.56(CH₃).

IR (Solución /CHCl₃), ν_{max}:

1014.2 (Si-O)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M+1]⁺ 649 (63), [M]⁺ 648 (84), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (100)



Líquido aceitoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃), 300 MHz, δ:

7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.48 (m, 10H, Ar-H), 7.78-6.81 (m, 3H, Ar-H), 6.75 (s, 1H, Ar-H), 6.65 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H, -

PARTE EXPERIMENTAL

$\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ -), 6.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ -), 6.02 (s, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2-$), 4.92 (s, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2-$), 0.91 (s, 9H, $(\underline{\text{CH}}_3)_3\text{C}-$), 0.02 (s, 6H, $(\underline{\text{CH}}_3)_2-$)

RMN ^{13}C (CDCl_3), 300 MHz, δ :

157.05(C), 149.69(C), 145.05(C), 139.25(CH), 139.22(CH), 136.86(C), 136.48(C), 130.79(CH), 130.09(C), 128.45(CH), 128.38(CH), 127.99(CH), 127.89(CH), 127.76(CH), 127.69(CH), 126.97(CH), 123.46(CH), 122.57(CH), 121.41(CH), 113.55(CH), 113.05(CH), 84.81(C), 70.69(CH_2), 70.64(CH_2), 25.60(CH_3), 18.24(C), -4.76(CH_3).

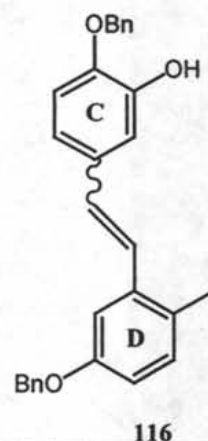
IR (Solución / CHCl_3), ν_{max} :

1016.8 (Si-O)

EM (FAB $^+$), m/z (%):

$[\text{M} + 1]^+$ 649 (34), $[\text{M}]^+$ 648 (47), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$ 91 (100)

PARTE EXPERIMENTAL

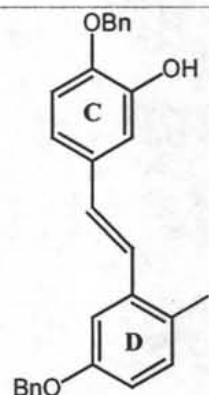


(E/Z)-2-benzyloxy-5-[2-(5-benzyloxy-2-iodophenyl)-vinyl]fenol

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocan 5-benzyloxy-2-yodo-benzaldehído (107) (0.238 g, 0.70 mmol), bromuro de [4-benzyloxy-3-(tert-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-trifenilfosfonio (113) (0.50 g, 0.74 mmol) y 30 mL de diclorometano. La suspensión se agita hasta disolución total. Se agrega 2 mL de carbonato de sodio acuoso 1 M y continúa agitando, primero a temperatura ambiente por 18 horas y después 3 horas a reflujo (~ 37-38 °C). Se enfría a temperatura ambiente y se diluye a 75 mL con diclorometano y se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, se concentra a presión reducida y la mezcla de olefinas se separa del óxido de la trifenilfosfina por cromatografía en columna, utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (83:17). El producto (0.308 g, 82 % de rendimiento) obtenido es un sólido blanco que por RMN ¹H mostró ser una mezcla 35:65 de los isómeros E/Z. La separación posterior de ellos se hizo por cromatografía en columna, utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (30:1).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS



(E)-2-benciloxi-5-[2-(5-benciloxi-2-yodo-fenil)-vinil]-fenol

Polvo blanco, p. f. 139 – 140 °C.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ :

7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.29-7.44 (m, 8H, Ar-H), 7.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-$), 6.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-$), 6.89-6.96 (m, 3H, Ar-H), 6.85 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H) 5.67 (s ancho, 1H, OH, intercambio con D_2O), 5.18 (s, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 5.11 (s, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 300 MHz, δ :

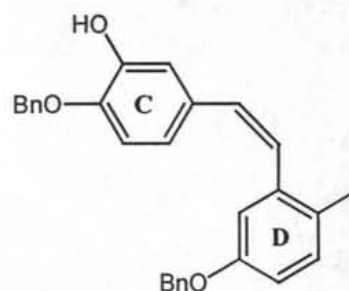
157.45, 146.07, 145.84, 139.45, 139.25, 136.51, 136.11, 131.00, 129.16, 128.76, 128.57, 128.48, 127.90, 127.82, 127.04, 126.34, 120.91, 119.38, 112.18, 112.09, 110.44, 85.11, 71.20, 70.90.

IR (Solución / CHCl_3), ν_{max} :

3543.5 (O-H)

EM (FAB $^+$), m/z (%):

$[\text{M} + 1]^+$ 535 (15), $[\text{M}]^+$ 534 (30), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$ 91 (100)



116

(Z)-2-benciloxi-5-[2-(5-benciloxi-2-yodo-fenil)-vinil]-fenol

Líquido incoloro aceitoso.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ :

7.66 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.42 (m, 10H, Ar-H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.73 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.66 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 6.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 5.09 (s, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2-$), 4.91 (s, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2-$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 300 MHz, δ :

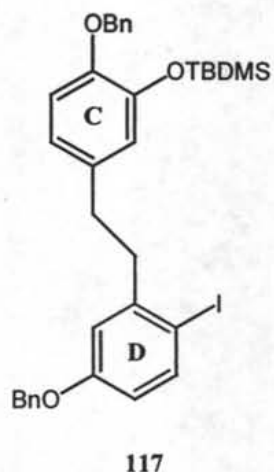
156.97, 145.58, 145.09, 139.12, 138.80, 136.53, 136.10, 130.68, 130.60, 128.73, 128.45, 128.31, 127.76, 126.96, 123.65, 120.94, 115.17, 113.08, 111.90, 84.97, 71.07, 70.72.

IR (Solución / CHCl_3), ν_{max} :

3543.2 (O-H)

EM (FAB $^+$), m/z (%):

$[\text{M} + 1]^+$ 535 (2.5), $[\text{M}]^+$ 534 (4.5), $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$ 91 (100)



{2-benciloxi-5-[2-(5-benciloxi-2-yodo-fenil)-etil]-fenoxi}-*tert*-butil-dimetil-silicio

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocan el (Z)-{2-benciloxi-5-[2-(5-benciloxi-2-yodo-fenil)-vinil]-fenoxi}-*tert*-butil-dimetil-silicio (115) (0.123 g, 0.19 mmol) con 4 mL de tetrahidrofurano y 3 mL de *tert*-butanol. Se agita hasta disolución total y se somete a 3 ciclos de vacío-compensación con hidrógeno. Se agrega $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ (catalizador de Wilkinson) (0.007 g, 0.007 mmol, 5.7 % en peso respecto al alqueno) y se somete nuevamente a 3 ciclos de vacío-compensación con hidrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 3 globos concéntricos) por 48 horas. La suspensión es filtra a través de una columna empacada con sulfato de sodio anhidro, gel de sílice y celita (capas delgadas de 0.5 cm), utilizando 30 mL de acetato de etilo como eluyente. El disolvente se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (500:1), dando 98 mg de un líquido incoloro aceitoso (79 % de rendimiento).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ¹H (CDCl₃), 300 MHz, δ:

7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.46-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.44 (m, 8H, Ar-H), 6.79 (dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz 1H, Ar-H), 6.58-6.64 (m, 3H, Ar-H), 6.52 (dd, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 5.05 (s, 2H, -CH₂-Ph), 4.99 (s, 2H, -CH₂-Ph), 2.78 (m, 4H, -CH₂-CH₂), 0.95 (s, 9H, (CH₃)₃C-), 0.07 (s, 6H, (CH₃)₂-)

RMN ¹³C (CDCl₃), 300 MHz, δ:

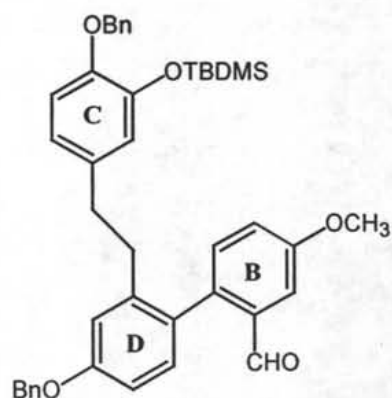
157.07(C), 148.54(C), 145.19(C), 143.64(C), 139.07(CH), 137.22(C), 136.63(C), 134.35(C), 128.51(CH), 128.35(CH), 127.80(CH), 127.74(CH), 127.03(CH), 123.19(CH), 121.48(CH), 114.09(CH), 113.43(CH), 83.42(C), 70.96(CH₂), 70.82(CH₂), 37.73(CH₂), 36.77(CH₂), 25.71(CH₃), 18.34(C), -4.60(CH₃).

IR (Pastilla/KBr), ν_{max}:

1015.2 (Si-O)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M + 1]⁺ 651 (5), [M]⁺ 650 (6), [M-1]⁺ 649 (12), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (100)



118

4'-benciloxi-2'-{2-[4-benciloxi-3-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-fenil]-etil}-4-metoxi-2-formil-bifenilo

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se disuelve el {2-benciloxi-5-[2-(5-benciloxi-2-yodo-fenil)-etil]-fenoxi}-*tert*-butil-dimetil-silicio (117) (0.061 g, 0.093 mmol) en 8 mL de DME. La solución se somete a 3 ciclos de vacío-compensación de argón. Se agrega tetrakistrifenilfosfina de paladio (0.010 g, 0.008 mmol) y se repiten nuevamente 3 ciclos de vacío-compensación de argón. Se agita por 10 minutos y se agrega gota a gota una solución de ácido 2-formil-4-metoxi-fenil borónico (106) (0.022 g, 0.11 mmol) en 1 mL de etanol y después se adiciona 0.5 mL de una solución acuosa 2M de carbonato de sodio. Se calienta a 60 °C por 3 horas, se enfría, se agregan 50 mL de agua destilada y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente sistema hexano:acetato de etilo (30:1), obteniendo 57 mg de un líquido incoloro (92 % de rendimiento).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

RMN ¹H (CDCl₃), 300 MHz, δ:

10.02 (s, 1H, CHO), 7.51 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.19-7.53 (m, 12H, Ar-H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.71-6.76 (m, 2H, Ar-H), 5.04 (s, 4H, -CH₂-Bn), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 2.89 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃C-), 0.12 (s, 6H, (CH₃)₂-)

RMN ¹³C (CDCl₃), 300 MHz, δ:

192.11 (CHO), 157.73(C), 155.84(C), 148.47(C), 145.17(C), 143.47(C), 137.27(C), 137.21(C), 136.69(C), 134.95(C), 134.83(C), 132.15(CH), 130.88(CH), 128.33(CH), 127.79(CH), 127.72(CH), 127.49(CH), 126.61(CH), 124.72(C), 123.99(CH), 121.39(CH), 120.90(CH), 114.06(CH), 113.22(CH), 108.88(CH), 70.93(CH₂), 70.20(CH₂), 55.65(CH₃), 38.06(CH₂), 36.76(CH₂), 25.72(CH₃), 15.35(C), -4.57(CH₃).

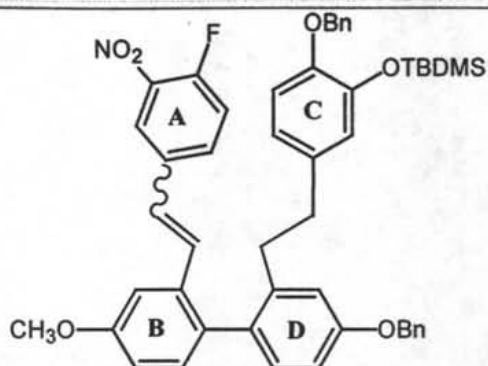
IR (Pastilla/KBr), ν_{max}:

1692.04(C=O), 1036.33, 1005.82 (Si-O)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M + 1]⁺ 659 (6), [M]⁺ 658 (5), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (100)

PARTE EXPERIMENTAL



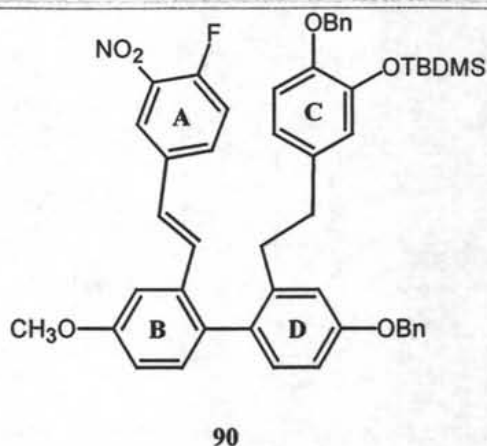
90 - 91

(E/Z) [2-benciloxi-5-(2-{4-benciloxi-2'-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-vinil]-4'-metoxi-bifenil-2-il}-etil)-fenoxi]-*ter*-butil-dimetil-silicio

PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocan 4'-benciloxi-2'-{2-[4-benciloxi-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-etil}-4-metoxi-2-formil-bifenilo (118) (43 mg, 0.065 mmol) y 35 mL de diclorometano. Se deja agitando hasta disolución completa, después se agrega Bromuro de [4-fluoro-3-(nitro)-bencil]-trifenilfosfonio (101) (35 mg, 0.072 mmol). Al cabo de 5 minutos de agitación se agregan 2 mL de solución acuosa 0.037 M de Na₂CO₃ y se continúa la agitación a temperatura ambiente (~23 °C) por 15 horas. Se diluye a 75 mL con diclorometano, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. La cantidad producida de los isómeros E/Z (proporción 85:15, fue obtenida en base a la cantidad de isómeros purificados) es de 46 mg (89 % de rendimiento). La separación de los isómeros fue realizada mediante cromatografía en columna, utilizando sistema hexano:acetato de etilo (200:1).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS



(E)-[2-benciloxi-5-(2-{4-benciloxi-2'-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-vinil]-4'-metoxi-bifenil-2-il}-etil)-fenoxi]-*ter*-butil-dimetil-silicio

Líquido aceitoso ligeramente amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ :

8.21 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.76 (ddd, $J_1 = 8.79$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19-7.40 (m, 13H, Ar-H), 7.19 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, vinílico "trans"), 7.08 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, vinílico "trans"), 6.89 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H), 6.70-6.75 (m, 3H, Ar-H), 5.04 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.80-2.95 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$), 0.98 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$), 0.12 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3), 300 MHz, δ :

157.42(C), 156.06(C), 154.47 (d, $J\{^{13}\text{C-}^{19}\text{F}\} = 258.0$ Hz, C), 148.47(C), 145.22(C), 142.82(C), 137.66(C), 137.50(d, $J\{^{13}\text{C-}^{19}\text{F}\} = 24.0$ Hz, C), 136.41(C), 135.00(C), 134.74(d, $J\{^{13}\text{C-}^{19}\text{F}\} = 3.0$ Hz, C), 133.22(C), 132.80(d, $J\{^{13}\text{C-}^{19}\text{F}\} = 8.0$ Hz, CH), 132.09(CH), 131.86(CH), 131.23(CH), 130.86(CH), 128.79(CH), 128.59(C), 128.34(CH), 128.28(CH), 127.78(CH), 127.73(CH), 127.38(CH), 126.80(CH), 126.70(CH), 126.30(CH), 125.46(C), 124.62(CH), 123.29(CH), 121.40(CH), 120.89(CH), 119.06(CH), 118.69(d, $J\{^{13}\text{C-}^{19}\text{F}\} = 20.6$ Hz, CH), 114.16(CH), 113.43(CH), 110.80(CH), 108.77(CH), 71.10(CH_2), 70.99(CH_2), 55.54(CH_3), 38.04(CH_2), 36.81(CH_2), 25.74(CH_3), 18.35(C), -4.56(CH_3)

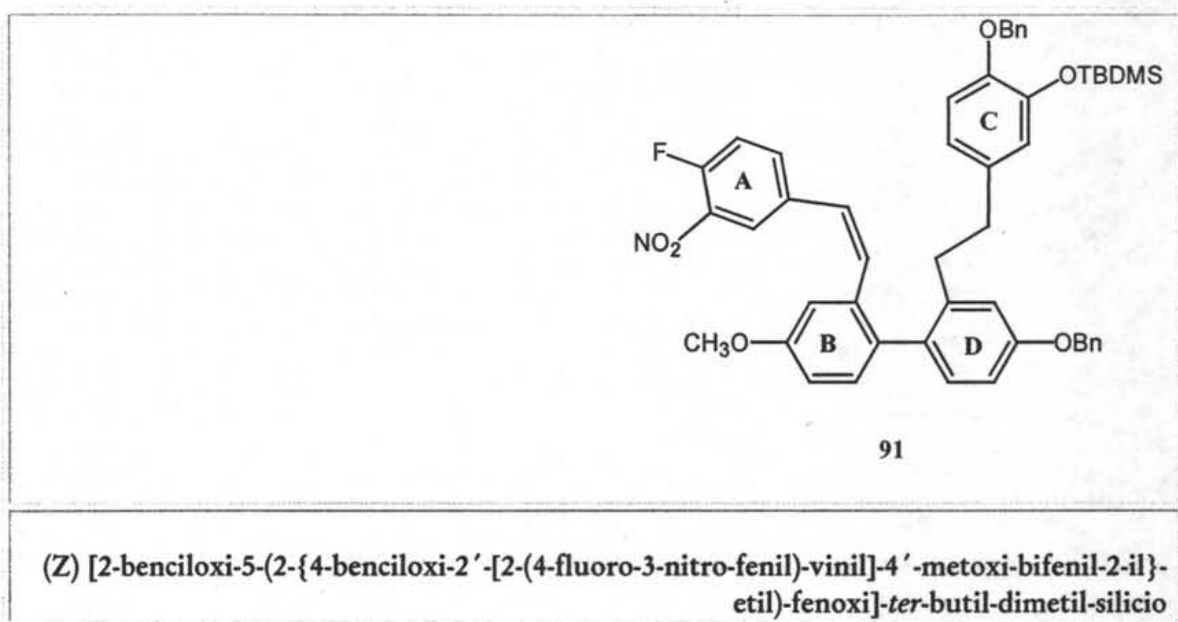
PARTE EXPERIMENTAL

IR (Película), ν_{\max} :

1537.8, 1508.6, 1350 (NO₂), 1038.7, 1006.5 (Si-O)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M + 1]⁺ 797 (0.5), [M⁺] 796 (1), [M⁺-58] 738 (1), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (100)



Líquido aceitoso ligeramente amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃), 300 MHz, δ :

7.98 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (ddd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, $J_3 = 2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.24-7.43 (m, 10H, Ar-H), 7.18 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (dd, $J_1 = 10.6$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, -CH=CH- "cis"), 6.67-6.90 (m, 7H, Ar-H), 6.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, -CH=CH- "cis"), 5.02 (s, 2H, -CH₂-Ph), 5.01 (s, 2H, -CH₂-Ph), 3.56 (s, 3H, -OCH₃), 2.80-2.94 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃C-), 0.10 (s, 6H, (CH₃)₂-)

RMN ¹³C (CDCl₃), 300 MHz, δ :

157.14(C), 156.80(C), 156.01(C), 151.53(C), 146.83(d, $J\{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 243.0$ Hz, C),

PARTE EXPERIMENTAL

142.76(C), 137.44(d, $J\{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 24.0$ Hz, C), 135.96(d, $J\{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 6.5$ Hz, CH), 135.71(C), 135.00(C), 134.44(C), 134.35(C), 133.22(CH), 131.91(CH), 131.22(CH), 128.32(CH), 128.35(CH), 127.86(CH), 127.76(CH), 127.71(CH), 127.44(CH), 126.80(CH), 126.31(CH), 126.29(CH), 125.38(CH), 121.38(CH), 120.78(d, $J\{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 8.7$ Hz, CH), 118.01(d, $J\{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 20.3$ Hz, CH), 114.18(CH), 113.31(CH), 110.82(CH), 71.02(CH₂), 70.31(CH₂), 55.42(CH₃), 38.06(CH₂), 36.82(CH₂), 25.75(CH₃), 18.38(C), -4.50(CH₃)

IR (Película), ν_{max} :

1534.0, 1346.2 (NO₂), 1036.7, 1005.2 (Si-O)

EM (FAB⁺), m/z (%):

[M + 1]⁺ 797 (0.5), [M]⁺ 796 (1), [M-58]⁺ 738 (1), [C₆H₅CH₂]⁺ 91 (100)

1. Jensen W. A.; Salisbury F. B. "BOTÁNICA", 1988, 1ª edición en español, Ed. Mc Graw Hill, pp.12.
2. Asakawa Y. *Heterocycles*, 1997, 46, 795-832.
3. Keseru G. M.; Nogradi M. *Nat. Prod. Rep.*, 1995, 12, 69-75.
4. Asakawa Y. "IN BRYOPHYTE DEVELOPMENT: PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY", 1990, Chorpa R.N., Bhatla S.C., (Eds), CRS Press, Boca Raton, pp 259.
5. Toyota M.; Tori M.; Takikawa K.; Shiobara Y.; Kodama M.; Asakawa Y. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 6097-6100.
6. Asakawa Y.; Toyota M.; Matsuda R.; Takikawa K.; Takamoto T. *Phytochemistry*, 1983, 22, 1413-1415.
7. Fukazawa Y.; Asakawa Y.; Tori M.; Hashimoto. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 6295-6298.
8. Fukuyama Y.; Nakamura K.; Kodama M.; " 11th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan", 1991, Tokio, Japan, Abstracts 2, pp. 4. Plagiochin A showed significantly not only acceleration of neurite sprouting but also enhancement of Cholineacetyltransferase activity in the culture of fetal rat cerebral hemisphere at 10 ~ 0.1 μ M.
9. Keseru M. G.; Mezey-Vandor G.; Nogradi M.; Vermes B.; Kajtar-Peredy M. *Tetrahedron*, 1992, 48, 913-922.
10. Kametler L.; Keseru G. M.; Nogradi M.; Mezey-Vandor G.; Vermes B. Kajtar-Peredy M. *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 1239-1243.
11. Roscheisen G.; Muller E. *Chem. Ber.*, 1957, 90, 543-553.
12. Fukuyama Y.; Yaso H.; Nakamura K.; Kodama M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 105-108.

BIBLIOGRAFÍA

13. Kodama M.; Shiobara Y.; Sumitomo H.; Matsumura K.; Tsukamoto M.; Harada C. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 82-87.
14. Fleming I.; Woolias M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 829-837.
15. Semmelhack M. F.; Helquist P.; Jones L. D.; Keller L.; Mendelson L.; Ryono L. S.; Smith J. G.; Stauffer R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 6460-6471.
16. Nicolaou K. C.; Chu X. I.; Ramanjulu J. M.; Natarajan S.; Brase S.; Rubsam F.; Boddy C. N. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 1539-1540.
17. Carbonnelle A. C.; Zamora E. G.; Beugelmans R.; Roussi G. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 4471-4472.
18. Boekelheide V.; Otsubo T. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 3881-3884.
19. Fukuyama Y.; Yaso H.; Mori T.; Takahashi H.; Minami H.; Kodama M. *Heterocycles*, 2001, 54 (1), 259-274.
20. Eicher T.; Fey S.; Puhl W.; Buchel E.; Speicher A. *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 877-888.
21. *Ph. D. thesis of M. Scherer*, Universitat des Saarlandes, 1996.
22. Maryanoff E. B.; Reitz A. B.; *Chem. Rev.*, 1989, 89, 863-927.
23. "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, Editor in chief Barry M. Trost, Vol 1, 755-756.
24. Miyaura N.; Yanagi T.; Suzuki A. *Synth. Comm.*, 1981, 11 (7), 513-519.
25. (a) Moreno-Mañas M.; Pérez M.; Peixats R.; *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 2349-2351.
(b) Miyaura N.; Suzuki A. *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457-2483.
26. (a) Tomita M.; Fujitani K.; Aoyagi Y. *Chem. Pharm. Bull.*, 1965, 13, 1341.
(b) Zinsmeister H. D.; Becker H.; Eichen T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, 130.
(c) Eicher T.; Walter M. *Synthesis*, 1991, 469.
27. Rama Rao A. V.; Gurjar K. M.; Reddy L. K.; Rao S. A. *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2136-2167.
28. Yamamura S.; Nishiyama S. "In Studies in Natural Product Chemistry", Atta-ur-Rahman Ed., Elsevier-Amsterdam, 1992, Vol. 10, pp.629-669.

29. Nicolaou K. C.; Boddy C. N. C.; Natarajan S.; Yue T. Y.; Brase S.; Li H.; Ramanjulu J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3421-3422.
30. (a) Nicolaou K. C.; Natarajan S.; Li H.; Jain N. F.; Hughes R.; Solomon M. E.; Ramanjulu J. M.; Boddy C. N. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2708-2714.
(b) Nicolaou K. C.; Jain N. F.; Natarajan S.; Hughes R.; Solomon M. E.; Li H.; Ramanjulu J. M.; Takayanagi M.; Koumbis A. E.; Bando Toshikazu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2714-2716.
31. Chan M. T. D.; Monaco L. K.; Ru-Ping W.; Winters P. M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2933-2936.
32. Evans D. A.; Jeffrey L. K.; Wet T. R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2937-2940.
33. Hitotsuyanagi Y.; Ishikawa H.; Naito S.; Takeda K. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5901-5903.
34. Decicco C. P.; Song Y.; Evans D. A. *Organic Lett.*, **2001**, *3*, 1029-1032.
35. Deng H.; Kyung J.; Liu T.; Kuntz W. K.; Snapper M. L.; Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *(125)*30, 9032-9034.
36. Zhu J. *Synlett*, **1997**, 133-144.
37. Horning E. C. "Organic Syntheses Collective", **1955**, Vol III, pp. 130, 295.
Rabjohn N. "Organic Syntheses Collective", **1963**, Vol IV, pp. 947.
38. Alejandro Guillén Torres, Tesis de Licenciatura, "Síntesis de la parte este (sistema C y D) de las plagiocinas A-D como intermediarios en una nueva estrategia general de síntesis", 3 de julio, **2001**, UAEM.
39. Beugelmans R.; Girij P. S.; Bois-Choussy M.; Chastanet J.; Zhu J. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5535-5542.
40. Vergne C.; Bois-Choussy M.; Ouazzani J.; Beugelmans R.; Zhu J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 391-398.
41. Beugelmans R.; Zhu J.; Husson N.; Bois-Choussy M.; Pal Singh G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1994**, 439-440.
42. Pandya C. K.; Pandya R. B. K.; Singh N. R. *J. Ind. Chem. Soc.*, **1952**, *29*, 5, 363-367.

43. Van Hijfte L.; Little R. D. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3940.
44. Heathcock C. H.; Ratcliffe R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1746.
45. Coladouros A. E.; Soufly C. I.; Moutsos I. V.; Chadha K. R. *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1, 33-43.
46. Corey E. J.; Venkateswarlu A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 17, 6191-6191.
47. Greene T. W.; Wuts P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd ed., John Wiley & Sons, New York, **1999**.
48. Kishi Y.; Armstrong R. W.; Beau Jean-Marie; Seung H. C.; Christ W. J.; Fujioka H.; Ham W. H.; Hawkins L. D.; Kang L. H.; Martinelli M. J.; McWorther W. W.; Mizuno M. Jr.; Nakata M.; Stutz A. E.; Talamas F. X.; Taniguchi M.; Tino J. A.; Ueda K.; Uenichi Jun-ichi; White J. B.; Yonaga M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7525-7530; 7530-7533.
49. (a) Carreira E. M.; Buboiss J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10825- 10826.
(b) Carreira E. M.; Buboiss J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8106- 8125.
50. Zhu J.; Bouillon J. P.; Singh G. P.; Chastanet J.; Beugelmans R. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7081-7084.
51. Sajiki H.; Kuno H.; Hirota K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *54*, pp. 13981-13996.
Sajiki H.; Hirota K. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13981-13996.
52. Hattori K.; Sajiki H.; Hirota K. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2109-2114.
Sajiki H.; Hattori K.; Hirota K. *J. Org. Chem.*, **1998**, *54*, 7990-7992.
53. Bronislaw P. C.; Bartsch R. A. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4076-4078.
54. Jourdan A.; Gonzalez-Zamora E.; Zhu J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9, 3163-3164.
55. Chaumeil H.; Signorella S.; LeDrian C. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9655-9662.