



Casa abierta al tiempo  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

***S<sub>N</sub>Ar-INTRAMOLECULAR COMO ETAPA  
CLAVE EN LA SÍNTESIS TOTAL DE  
PLAGIOCHINAS Y DEL MACROCICLO  
D-O-E DE LA PARTE PROFUNDA DE LA  
VANCOMICINA.***

Tesis que presenta  
**M. en C. Julio César Cortés Morales**  
Para obtener el grado de  
**Doctor en ciencias**

Asesor: Dr. Eduardo González Zamora

Jurado calificador:

Presidente: Dr. José Norberto Farfán García

Secretario: Dr. Miguel Ángel García Sánchez

Vocal: Dr. José Mario Ordóñez Palacios

Vocal: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Vocal: Dr. Guillermo Enrique Negrón Silva

México, D.F. Septiembre 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

***S<sub>N</sub>Ar-INTRAMOLECULAR COMO ETAPA  
CLAVE EN LA SÍNTESIS TOTAL DE  
PLAGIOCHINAS Y DEL MACROCICLO  
D-O-E DE LA PARTE PROFUNDA DE LA  
VANCOMICINA.***

Tesis que presenta  
**M. en C. Julio César Cortés Morales**  
Para obtener el grado de  
**Doctor en ciencias**

Asesor:

-----  
Dr. Eduardo González Zamora

Jurado calificador:

Presidente: Dr. José Norberto Farfán García  
Secretario: Dr. Miguel Ángel García Sánchez  
Vocal: Dr. José Mario Ordóñez Palacios  
Vocal: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde  
Vocal: Dr. Guillermo Enrique Negrón Silva

México, D.F. Septiembre 2014

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio R-103 del Departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, bajo la dirección del Dr. Eduardo González Zamora y con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), número de beca: 18180.

## DEDICATORIA

A mi esposa Celia Alaciel Bocanegra S. y a mi hijo César Iván Cortés B. por todo su amor, paciencia y comprensión.

Gracias por ser mi familia.

## AGRADECIMIENTOS

Sería injusto empezar esta Tesis Doctoral sin agradecer a todas las personas que, directa o indirectamente, han ayudado, animado y/o apoyado en su realización.

A mis padres Aurora Morales A. y Fausto Cortés R. por su apoyo y cariño.

A mi hermano Jorge Alberto C. M. por su motivación y respeto.

A la familia Bocanegra Sánchez por todo su apoyo, en especial a la Sra. Yolanda Sánchez Arroyo

Al Dr. Eduardo González Zamora de una forma muy sincera, por la confianza, ayuda y el apoyo prestado durante todo este tiempo.

Al Dr. José Mario Ordóñez Palacios y su grupo de investigación por haberme recibido en su laboratorio durante una estancia de investigación en el CIQ y a V. Labastida por su apoyo técnico en espectrometría de masas.

Al Dr. Miguel Ángel Romero Martínez del Sobral por su apoyo y comentarios durante la redacción de esta tesis.

A los miembros del jurado:

Dr. José Mario Ordóñez Palacios

Dr. Miguel Ángel García Sánchez

Dr. José Norberto Farfán García

Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Dr. Guillermo Enrique Negrón Silva

Por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis y por sus valiosas sugerencias para el mejoramiento de la misma.

Al personal académico y técnico de los laboratorios de docencia de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la UAM-I.

Al M. en C. Atilano Gutiérrez Carrillo y al M. en C. Marco Antonio Vera Ramírez por sus valiosos comentarios y todas las facilidades otorgadas para la obtención y discusión de los espectros de RMN.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada (número 18180) y el financiamiento de los proyectos de Ciencia Básica 51346-Q y 156801.

A mis compañeros del laboratorio R-103 del Departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa.

Este trabajo de tesis doctoral ha generado hasta el momento la siguiente publicación:

Cortes, J.; González-Zamora, E.; Guillen, A. Total synthesis of plagiocin D by an intramolecular  $S_NAr$  reaction, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3165-3170.

# INDICE

<b>INDICE</b> .....	1
<b>ABREVIATURAS</b> .....	3

## **CAPITULO I (SÍNTESIS TOTAL DE PLAGIOCHINAS D Y E)**

<b>RESUMEN</b> .....	4
<b>1.1 INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>1.2 ANTECEDENTES</b> .....	9
1.2.1 Reacción de Wittig.....	12
1.2.2 Reacción de Suzuki.....	14
<b>1.3 Métodos para la formación de enlaces tipo biaril éter</b> .....	16
1.3.1 Reacción tipo Ullmann.....	16
1.3.2 Acoplamiento oxidativo.....	17
1.3.3 Método basado en triazenos.....	18
1.3.4 Acoplamiento fenol-fenilborónico.....	19
1.3.5 Sustitución nucleofílica aromática intramolecular ( $S_NAr$ ).....	19
<b>1.4 JUSTIFICACIÓN</b> .....	20
<b>1.5 HIPÓTESIS</b> .....	21
<b>1.6 OBJETIVO</b> .....	22
<b>1.7 ANÁLISIS RETROSINTETICO</b> .....	22
<b>1.8 DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	25
1.8.1 Síntesis del fragmento D.....	25
1.8.2 Síntesis de fragmento C.....	25
1.8.3 Síntesis del fragmento B.....	27
1.8.4 Síntesis del fragmento A.....	28
1.8.5 Síntesis del sistema C-D.....	29
1.8.6 Hidrogenación selectiva del doble enlace del sistema C-D.....	29

1.8.7 Síntesis del sistema B-C-D.....	30
1.8.8 Síntesis del sistema A-B-C-D.....	31
1.8.9 Hidrogenación selectiva del doble enlace del sistema A-B-C-D.....	31
1.8.10 Eliminación selectiva del grupo bencilo.....	32
1.8.11 Macrociclización.....	33
1.8.12 Reducción del grupo nitro.....	35
1.8.13 Plagiochina D.....	35
1.8.14 Plagiochina E.....	36
<b>1.9 CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS CAPITULO I</b> .....	<b>40</b>

**CAPITULO II (ESTUDIO PRELIMINAR DIRIGIDO A LA SÍNTESIS  
DEL MACROCICLO D-O-E DE LA PARTE PROFUNDA DE LA  
VANCOMICINA INCORPORANDO UN ÁCIDO AMINOFOSFÓNICO)**

<b>2.1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>41</b>
<b>2.2 ANTECEDENTES</b> .....	<b>44</b>
<b>2.3 OBJETIVO</b> .....	<b>48</b>
<b>2.4 ANÁLISIS RETROSINTETICO</b> .....	<b>48</b>
<b>2.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>49</b>
2.5.1 Síntesis de aminofosfonato <b>79</b> .....	49
2.5.2 Síntesis de aminoácido <b>82</b> .....	51
2.5.3 Acoplamiento de fragmentos <b>82, 83, 80, 79</b> .....	52
<b>2.6 CONCLUSIONES PERSPECTIVAS CAPITULO II</b> .....	<b>54</b>
<b>3.0 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>55</b>
<b>4.0 REFERENCIAS</b> .....	<b>86</b>

## ABREVIATURAS

Ph	Fenilo
BnBr	Bromuro de bencilo
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
M	Molar
THF	Tetrahidrofurano
EtOH	Alcohol etílico
<i>i</i> -PrBr	Bromuro de isopropilo
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -butanol
Ar	Arilo
L	Ligando
S <sub>N</sub> Ar	Sustitución nucleofílica aromática
TTN	Trinitrato de talio
APTS	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
Bn	Bencilo
Me	Metilo
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN <sup>31</sup> P	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo 31
RMN <sup>11</sup> B	Resonancia Magnética Nuclear de Boro 11
COSY	Espectroscopía Correlacionada
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser
IR	Espectroscopía de infrarrojo
mg	Miligramos
pp	Páginas
mmol	Milimoles
ppm	Partes por millón
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
MHz	Megahertz
p. f.	Punto de fusión
PCC	Clorocromato de piridinio
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	Hidroxibenzotriazol

## RESUMEN

El presente trabajo de tesis se divide en dos partes, iniciando con la síntesis total de plagioquinas. Las plagioquinas A-D son macrociclos bis(bibencílicos) de 16 miembros formados por 4 anillos aromáticos. De estas, la llamada plagioquina A presenta actividad neurotrópica, de ahí el interés de su síntesis por diferentes grupos de investigadores. Se han descrito dos síntesis de la plagioquina más sencilla como modelo, la plagioquina D, con el fin de establecer una ruta general para la síntesis de todas ellas. En el año 2006 fue aislado de la hepática *Marchantia polymorpha* un nuevo macrociclo bis(bibencílico) nombrado Plagioquina E. En el 2008 se publicó que la plagioquina E tiene importantes propiedades antifúngicas; en ese mismo año nuevos estudios demostraron que la plagioquina E tiene potentes efectos para revertir la resistencia de antifármacos mediante la P-glicoproteína, estos estudios hacen pensar que la plagioquina E puede ser un candidato potencial para revertir la resistencia en fármacos en la quimioterapia para el tratamiento de cáncer. En esta parte del trabajo se propone una nueva estrategia de síntesis basada en una reacción de sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) en su versión intramolecular como etapa clave, esta estrategia inició con la preparación de los fragmentos adecuados para la síntesis de cada plagioquina en particular, seguido del ensamblaje de ellos. Para el ensamblaje de los fragmentos se emplearon las siguientes reacciones: reacción de Wittig, hidrogenación selectiva de los dobles enlaces para construir las cadenas saturadas, y una reacción de Suzuki para formar el enlace Ar-Ar'. Estas reacciones permitieron llevar a cabo la síntesis total de las plagioquinas D y E.

En cuanto a la segunda parte se propone la síntesis de un macrociclo D-O-E de la parte profunda de la vancomicina. La vancomicina y la teicoplanina llegaron a ser los fármacos más empleados para el tratamiento de infecciones debidas a *staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina. Es hasta 1986, treinta años después de la introducción clínica de la vancomicina, cuando se aíslan las primeras cepas de *Enterococcus* resistentes a los glicopéptidos. La biosíntesis del depsipéptido D-Ala-D-Lac y su incorporación como el peptidoglicano terminal de resistencia bacteriana, fue propuesto

como el principal mecanismo de resistencia. Estudios *in vitro* han mostrado que la afinidad de la vancomicina por *N*-Ac-D-Ala-D-Lac es alrededor de 1000 veces menor que la afinidad por *N*-Ac-D-Ala-D-Ala debido a la pérdida de un enlace de hidrógeno y el estado de repulsión entre los dos pares libres de oxígeno para formar complejos. La reducida afinidad del enlace se traduce en una reducción de 1000 veces menos la sensibilidad de la resistencia de la bacteria a la vancomicina. El problema del aumento de la resistencia ha reincidento el interés en este campo dando como resultado el desarrollo de más moléculas activas y nuevos mecanismos de penetración con miras a combatir la resistencia de *enterococos* a la vancomicina en procesos infecciosos. Se han descrito síntesis de moléculas donde modifican la parte profunda de la glicoma (**D-O-E**), algunas de ellas se han llevado a cabo reemplazando el grupo carbonilo del aminoácido 4 (anillo D) de la vancomicina por un *CHNHCOR* y por un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácido, demostrando que el macrociclo incluyendo la estereoquímica y la presencia de una cadena hidrofóbica en la posición adecuada son importantes para la actividad en la vancomicina. Por lo tanto siguiendo la misma línea, en esta segunda parte del trabajo se pretende sintetizar un grupo de anillos modificados (**D-O-E**) de la vancomicina sustituyendo el aminoácido **D** por un ácido  $\alpha$ -aminofosfónico, los cuales se conoce que tienen gran importancia en la química orgánica y medicinal, así como en agricultura debido a sus importantes propiedades biológicas y farmacológicas.

## CAPITULO I

### *SÍNTESIS TOTAL DE PLAGIOCHINAS D Y E*

#### 1.1 INTRODUCCIÓN

La división *Bryophyta* del reino plantae, abarca la mayor parte de las algas y todas las plantas verdes (musgos y plantas vasculares),<sup>1</sup> conociéndose alrededor de 25000 especies en el mundo. Esta división se compone por tres clases; *Muscopsida* (musgos, ~1400 especies), también conocida como musci (mosses); *Hepaticopsida* (hepáticas, ~6000 especies), conocida también como *Hepaticae* (Liverwort); y *Anthocerotopsida* (antóceros ~3000 especies), conocida como *Anthocerotae* (hornworts).

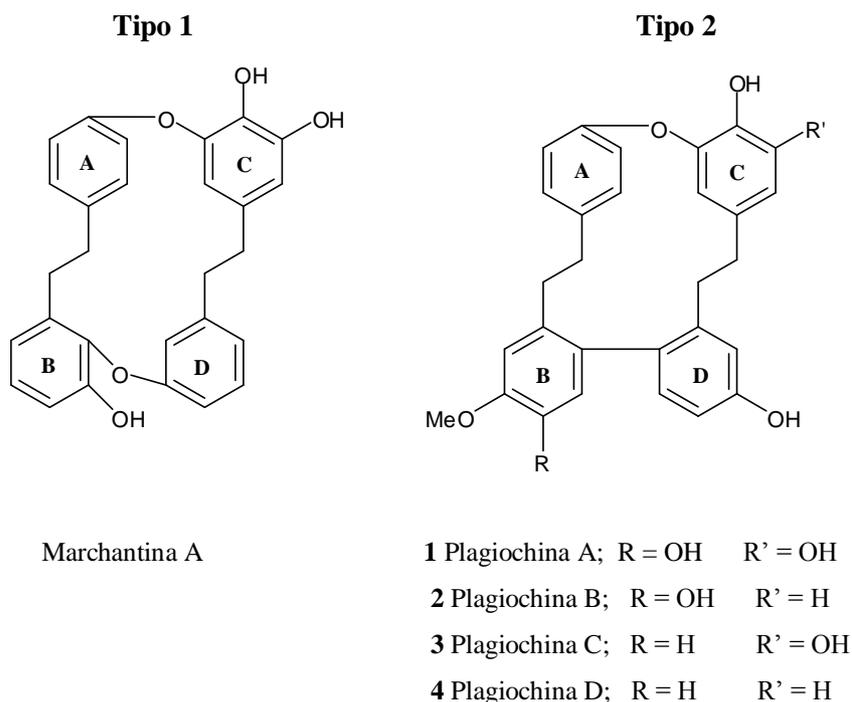
Los componentes químicos de las hepáticas han sido estudiados más detalladamente en vista de que poseen componenetes aceitosos, a los cuales se les asocia cierta actividad biológica y son indicadores importantes para su clasificación. Las otras dos clases (*Muscopsida* y *Anthocerotopsida*) carecen de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

Algunas especies de las hepáticas, especialmente aquellas pertenecientes al género *Marchantiales*, son muy usadas en la medicina tradicional japonesa.<sup>3</sup> Algunos extractos de las especies hepáticas que presentan actividad antialérgica, diurética y antibacteriana fueron analizados, y se aislaron y caracterizaron terpenoides, lípidos, compuestos fenólicos relativamente simples (principalmente bibencílicos) y una serie de compuestos llamados bis(bibencílicos).

Los macrociclos bis(bibencílicos) son productos naturales que se encuentran exclusivamente en las briofitas y son conocidos alrededor de 30 análogos.<sup>4</sup>

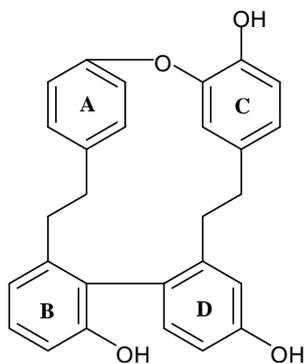
El descubrimiento de estos compuestos se puede atribuir principalmente al profesor Asakawa y su grupo de investigación.<sup>5</sup> Su novedosa estructura e interesante actividad biológica (citotoxicidad<sup>6</sup> e inhibidor de 5-lipoxigenasa<sup>7</sup>) los hace blancos importantes

para su síntesis total.<sup>8</sup> Los macrociclos bis(bibencilicos) se categorizan en dos tipos estructurales; los del tipo 1 (Figura 1) que están compuestos por un macrociclo que contiene dos enlaces biaril éter y los del tipo 2 que contienen además del enlace endocíclico biaril éter, un enlace carbono-carbono del tipo bifenilo.



**Figura 1**

La Marchantina A macrociclo de 18 miembros aislada de la *marchantia polymorpha*<sup>9</sup> de las hepáticas, caracteriza los macrociclos bis(bencilicos) del tipo 1, y exhiben propiedades antifúngicas, antimicrobianas y citotóxicas,<sup>10</sup> mientras que las plagioquinas A(1) – D(4) aisladas en 1984 de la *plagiochila acanthophylla*,<sup>11</sup> son macrociclos de 16 miembros del tipo 2. En particular la plagioquina A(1) se ha encontrado que exhibe una interesante actividad neurotrópica en el hemisferio cerebral de las ratas en estado fetal.<sup>12</sup> En el año 2006 se aisló de la hepática *Marchantia polymorpha* un nuevo macrociclo bis(bibencilico) que se nombro Plagioquina E (5) (figura 2), dicha estructura se identifico y publico.<sup>13</sup>



Plagiochina E (5)

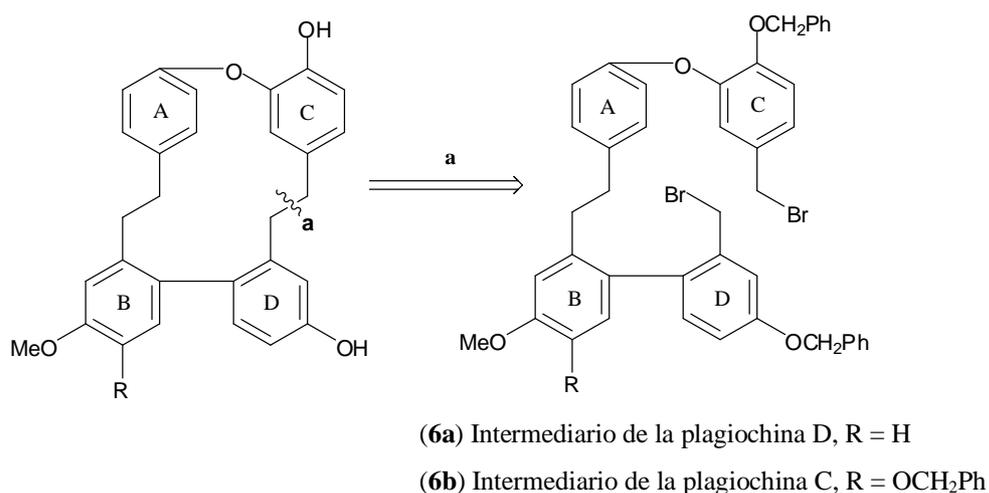
### Figura 2

En 2008 se reportó<sup>14</sup> que la plagiochina E puede revertir la resistencia antifúngica al fluconazol de la candidiasis provocada por la *Candida albicans*, el estudio mostró que la combinación de plagiochina E (5) y fluconazol puede proveer un acercamiento a la terapia clínica de infecciones de hongos inducidas por la resistencia al fluconazol. En el mismo año nuevos estudios<sup>15</sup> mostraron que la plagiochina E exhibe potentes efectos para revertir la resistencia de multifármacos en células adriamicyn-resistent K5/62 sugiriendo que la plagiochina E puede ser un candidato potencial para revertir la resistencia en fármacos en las quimioterapias para el cáncer. La farmacocinética en ratas se estudio muy recientemente usando un ensayo LC-tandem Ms para la cuantificación de plagiochina E y su principal metabolito en plasma de rata.<sup>16</sup> Considerando el creciente interés en la actividad biológica de compuestos bis(bibencílicos) el presente trabajo de tesis describe un modelo de síntesis muy versátil para la preparación de plagioquinas.

## 1.2 ANTECEDENTES

Con el propósito de establecer una *vía* práctica de preparación de la plagiocina A (**1**), en los años 90's se realizaron síntesis totales de la plagiocina D (**4**), el macrociclo mas simple de las plagiocinas.

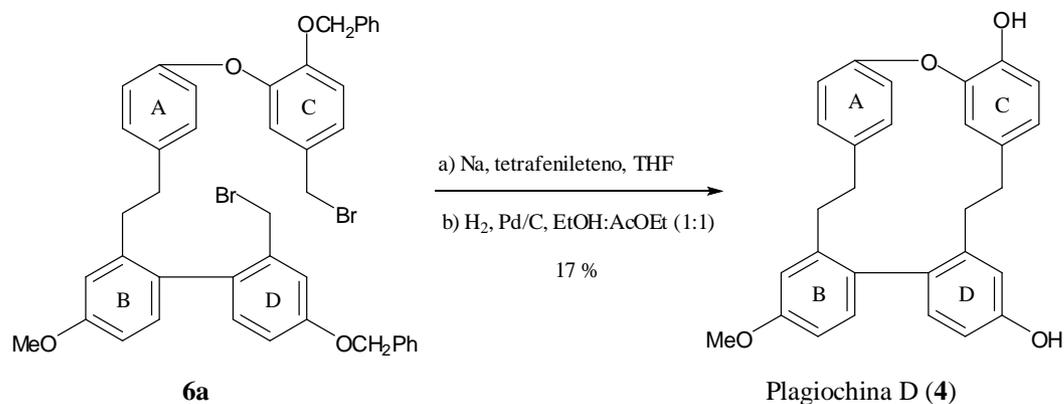
En 1992 se publicó la síntesis de las plagiocinas C y D por Nogradi y colaboradores,<sup>17</sup> donde el precursor del macrociclo es el compuesto dibromado **6**, el cual es resultado de una desconexión en **a** (Esquema 1).



**Esquema 1**

Posteriormente, en el mismo año Nogradi describió también la síntesis de las plagiocinas A y B.<sup>18</sup>

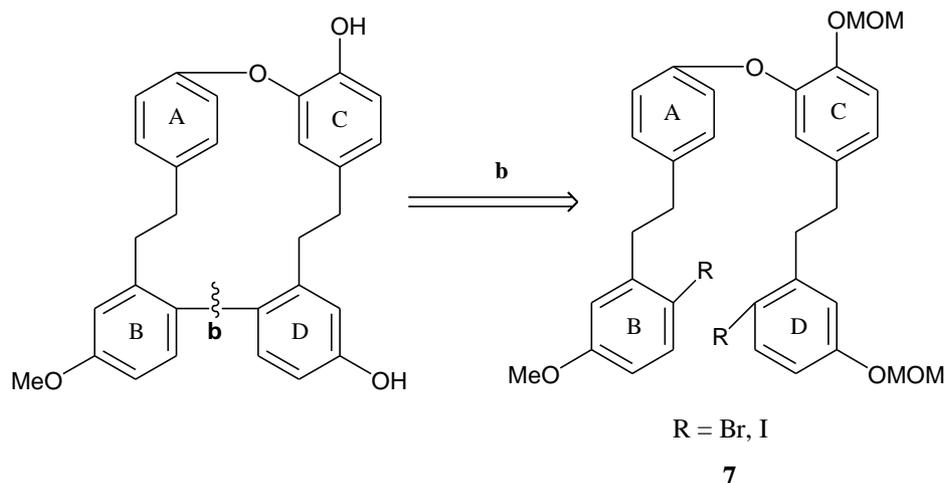
La macrociclización en el compuesto dibromado **6a** se llevó a cabo mediante una reacción de Wurtz<sup>19</sup> utilizando sodio, tetrafeniletano y THF como disolvente. El producto así obtenido se transformó a la plagiocina D (**4**) mediante la debencilación con un rendimiento del 17% para las dos etapas (esquema 2).



**Esquema 2**

Para la síntesis de las plagioquinas A, B y C Nogradi y colaboradores usaron rutas sintéticas similares que se aplicaron en la síntesis de la plagioquina D, obteniendo rendimientos del 8.1, 4.1 y 34%, respectivamente, en la etapa de macrociclización.

Otra síntesis de la plagioquina D la realizaron Fukuyama y colaboradores,<sup>20</sup> quienes para llegar al macrociclo plantearon otra estrategia, basada en este caso en una desconexión en **b** como se muestra en el esquema 3.



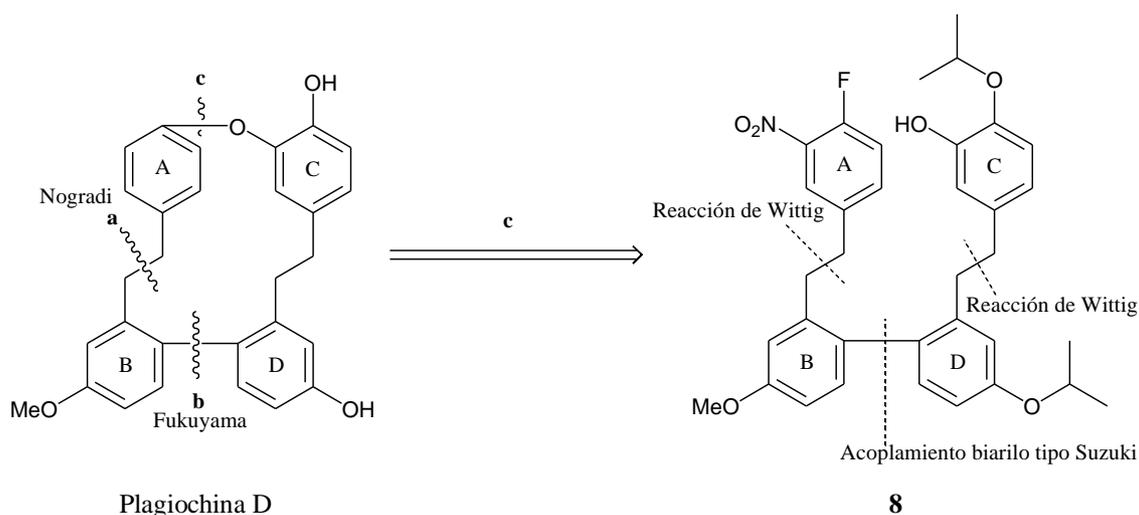
**Esquema 3**

Esta metodología está basada en un acoplamiento intramolecular para formar el enlace C-C bifenilo utilizando el compuesto dihalogenado **7**. Una alternativa fue la reacción de acoplamiento intramolecular catalizada con Ni(0)<sup>21</sup> (método utilizado en la construcción

del sistema cíclico de 12 miembros de la vancomicina<sup>22</sup> y del sistema cíclico de 17 miembros de la Kistamicina A y B<sup>23</sup>), la cual no tuvo éxito.

Sin embargo, al hacer reaccionar el compuesto dibromado **7** a través de una reacción de Still con hexametildiestaño y tetrakis-(trifenilfosfin)paladio condujo al compuesto ciclizado con un 17% de rendimiento, finalmente la plagiocina D se obtuvo mediante la desprotección de las funciones fenolicas de los anillos C y D.

Como se ha visto anteriormente, hasta ahora los grupos de investigación han dirigido sus aproximaciones para la síntesis de las plagiocinas con desconexiones en las posiciones **a** y **b**, ya sea ciclizando con una reacción de Wurtz (desconexión **a**), o bien realizando la ciclización con una reacción que permite la formación de un enlace C-C de tipo bifenilo mediante una reacción de Still (desconexión **b**). Una tercera posibilidad para la síntesis de las plagiocinas es mediante una desconexión en **c** (esquema 4). El trabajo de tesis consistió entonces en llevar a cabo esta nueva ruta sintética, es decir, realizar la síntesis del compuesto lineal abierto **8** empleando dos reacciones tipo Wittig y una tipo Suzuki para terminar con la macrociclización mediante la formación del enlace de tipo biaril éter.

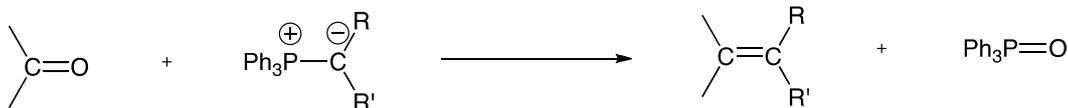


Esquema 4

### 1.2.1 REACCIÓN DE WITTIG

Existen diversos métodos para la formación de alquenos partiendo de un derivado carbonílico y la mayoría de ellos consiste en la adición nucleofílica a compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) con una posterior eliminación de agua para generar el alqueno.

La reacción de Wittig es una reacción química de un aldehído o cetona con un iluro de fósforo para dar un alqueno, en donde la etapa de eliminación ocurre de manera espontánea, es por eso que este método ha llegado a ser uno de los más generales y efectivos para la obtención de alquenos. El esquema general de esta reacción se muestra en el esquema 5.



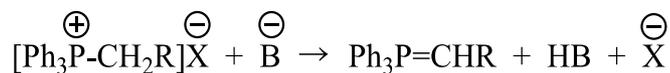
Esquema 5

#### Preparación de los iluros de fósforo.

Los iluros de fósforo se preparan a partir de haloalcanos y trifenilfosfina. En una primera etapa se produce la sustitución nucleofílica del haluro por la trifenilfosfina para dar lugar a una sal de fosfonio:



La carga positiva sobre el átomo de fósforo provoca una cierta acidez en los hidrógenos del carbono alfa. A continuación se genera el iluro de fósforo, también llamado fosforano, usando una base, tal como alcóxidos, hidruro de sodio y *n*-butil-litio. Los medios de reacción comunes son éteres como el tetrahidrofurano (THF), el dietil éter o el dimetil éter (DME). Normalmente los iluros se generan "in situ".



El grupo R determina la naturaleza y la fuerza de la base a emplear. Como veremos, R también influirá en la estereoquímica del producto de la reacción de Wittig.

Siendo la sal de fosfonio  $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{R}]\text{X}$  entonces:

- Si R es igual a H, alquilo o alcoxi, que no estabilizan la carga negativa sobre el carbono en el iluro, se necesitan bases fuertes como amiduro de sodio ( $\text{NaNH}_2$ ), *n*-butil-litio (*n*-BuLi), diisopropilamiduro de litio (LDA) o hidruro de sodio (NaH) para generar el iluro. En este caso se dice que el iluro es inestable, por tanto muy reactivo, lo cual genera una estereoquímica preferente que conduce al producto *Z*.
- Si R es un grupo fenilo (Ph) o un grupo vinilo ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), que estabilizan levemente por resonancia la carga negativa, se necesitan bases menos fuertes como pueden ser alcóxidos tales como etóxido ( $\text{EtO}^-$ ) o *t*-butóxido (*t*-BuO<sup>-</sup>). Estos iluros son "semiestables". En este caso la reacción suele ser poco estereoselectiva y genera una mezcla de isómeros *Z* y *E*.
- Si R es un grupo carbonilo, ciano ( $-\text{CN}$ ) o un éster ( $-\text{COOR}$ ), capaces de estabilizar por resonancia la carga negativa, se pueden usar bases más débiles como NaOH, KOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ . Se les conoce como iluros estables, son menos reactivos que los anteriores. La reacción es estereoselectiva dando como producto el estereoisómero *E*.

Así (aunque con bastante simplificación, ya que a menudo se forman mezclas de los dos isómeros):

- iluro estabilizado Alqueno *trans* o *E*.

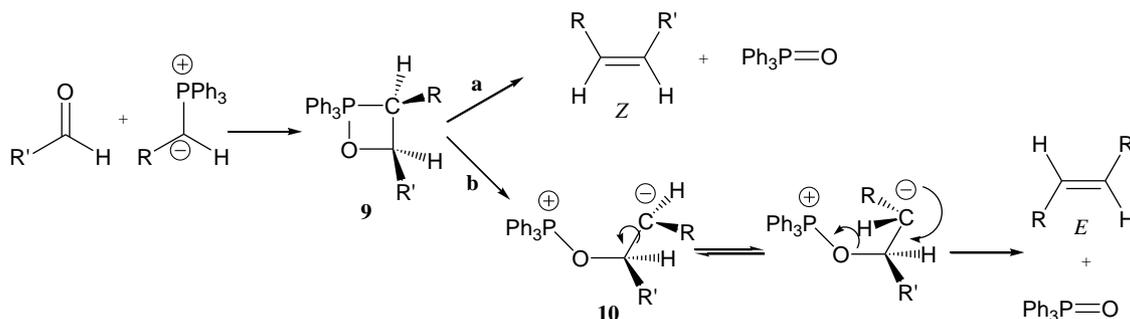
- iluro no estabilizado Alqueno *cis* o *Z*.

En el caso que fueran dos los sustituyentes unidos al carbono ( $[\text{Ph}_3\text{PCHRR}']\text{X}$ ) que estabilizaran la carga negativa se llegaría a la situación de iluros inertes, que no dan reacción.

### **Causa de la estereoselectividad**

Cuando el iluro ataca al carbonilo se ha observado que la aproximación es siempre *cis* **9** (esquema 6). Si R es un grupo que no estabiliza la carga negativa, como pueden ser un H o un alquilo, el oxafosfetano **9** de forma concertada conduce al alqueno *cis* o *Z*, vía **a**. En cambio si R es un grupo atractor o aceptor de electrones, capaz de estabilizar la

carga negativa sobre el carbono, se forma un intermedio **10** que es una forma zwitteriónica con cierto tiempo de vida, lo que le permite equilibrar hacia la forma más estable, con menos impedimento estérico, dando lugar al producto *trans* o *E*, vía **b**.



**Esquema 6**

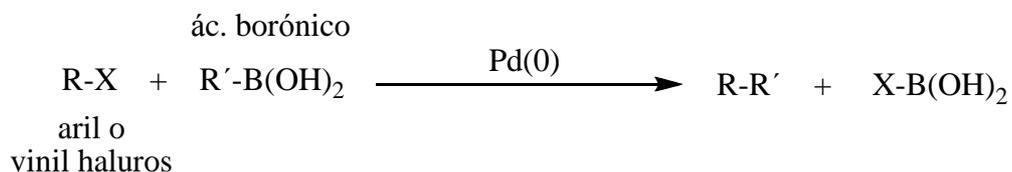
### 1.2.2 REACCIÓN DE SUZUKI

Un gran número de productos naturales contienen dentro de su estructura una unión carbono-carbono de tipo biarilo (macrociclo tipo 2, figura 1) y las reacciones de Suzuki y de Still catalizadas con paladio, figuran entre los métodos más efectivos y versátiles para obtener 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 magnesio, zinc y níquel también son efectivos.

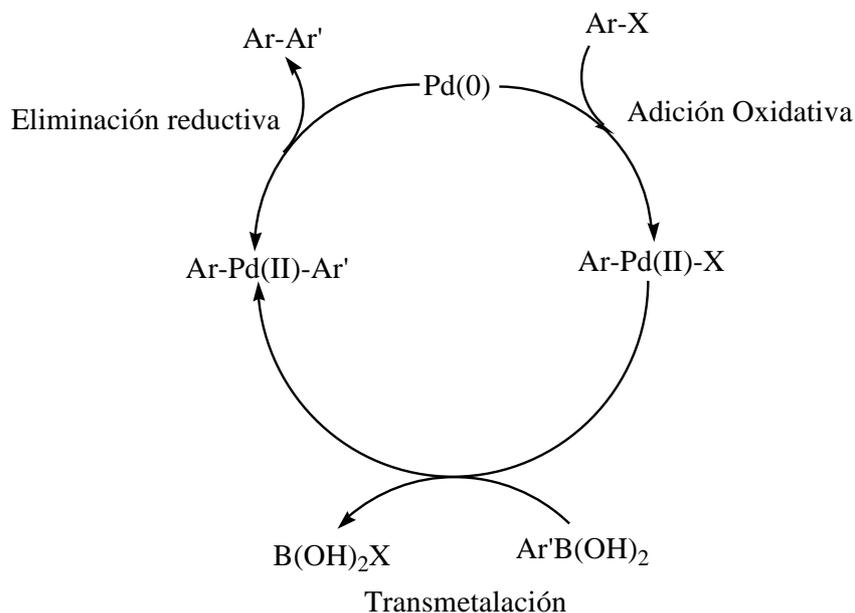
Los ácidos borónicos utilizados en la reacción de Suzuki<sup>24</sup> presentan diversas ventajas sobre los otros derivados organometálicos, ya que pueden tolerar un intervalo amplio de grupos funcionales, tales como halogenuros, carbonilos, etc. La reactividad de estos compuestos se debe a la electronegatividad del boro la cual es aproximadamente 2.0, este valor está relativamente cercano a 2.5 para el carbono y es más alto que las electronegatividades del litio, magnesio y 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.<sup>25</sup> El esquema 7 muestra la reacción general.



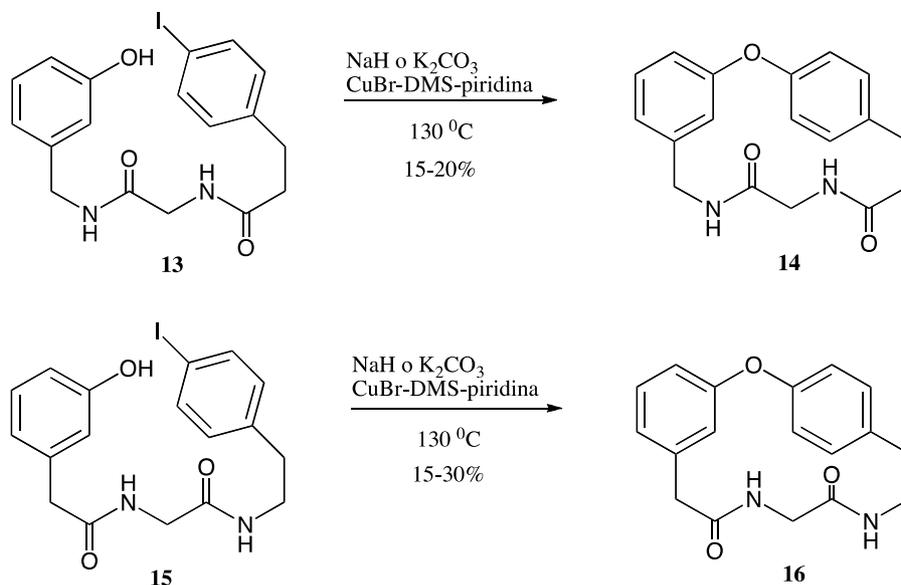
**Esquema 7**

El mecanismo de la reacción de Suzuki procede primeramente por una adición oxidativa de un haluro vinílico o aromático al complejo de Pd(0) y se genera un intermediario de Pd(II), este intermediario experimenta una transmetalación con el alquencil boronato, del cual conduce al producto por una eliminación reductiva regenerando el catalizador Pd(0) como se ilustra en el esquema 8.



**Esquema 8**

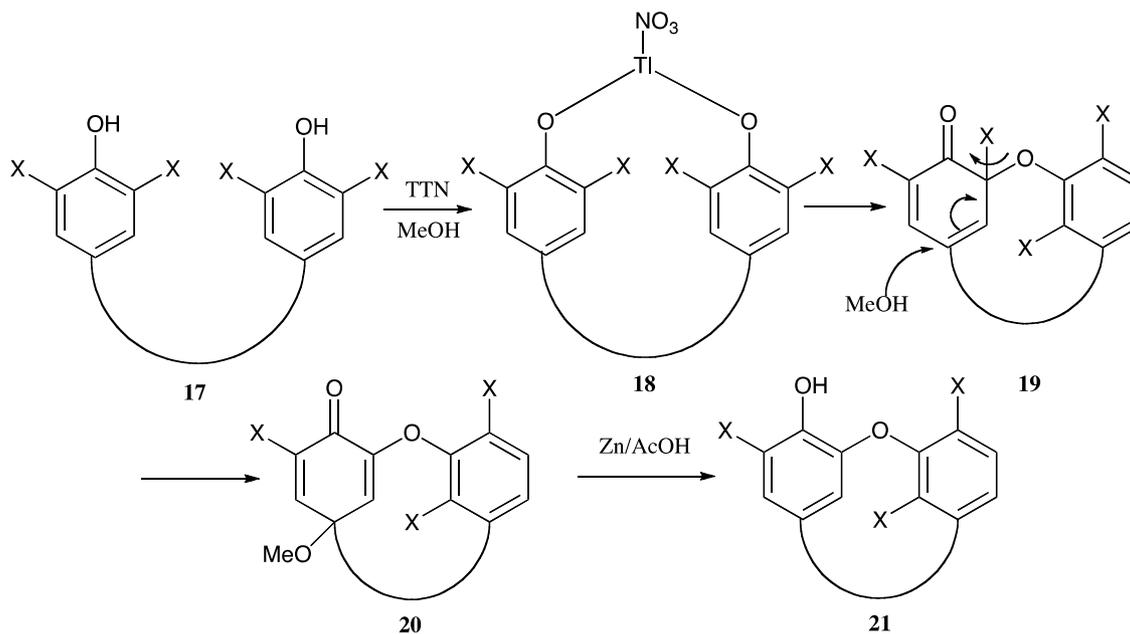




Esquema 10

### 1.3.2 Acoplamiento Oxidativo

El método de acoplamiento fenólico oxidativo con trinitrato de talio (III) (TTN), es efectivo al utilizar *o,o'*-dihalofenoles, los cuales controlan el potencial de oxidación y la regioselectividad, El mecanismo por el que opera esta reacción se muestra en el esquema 11.



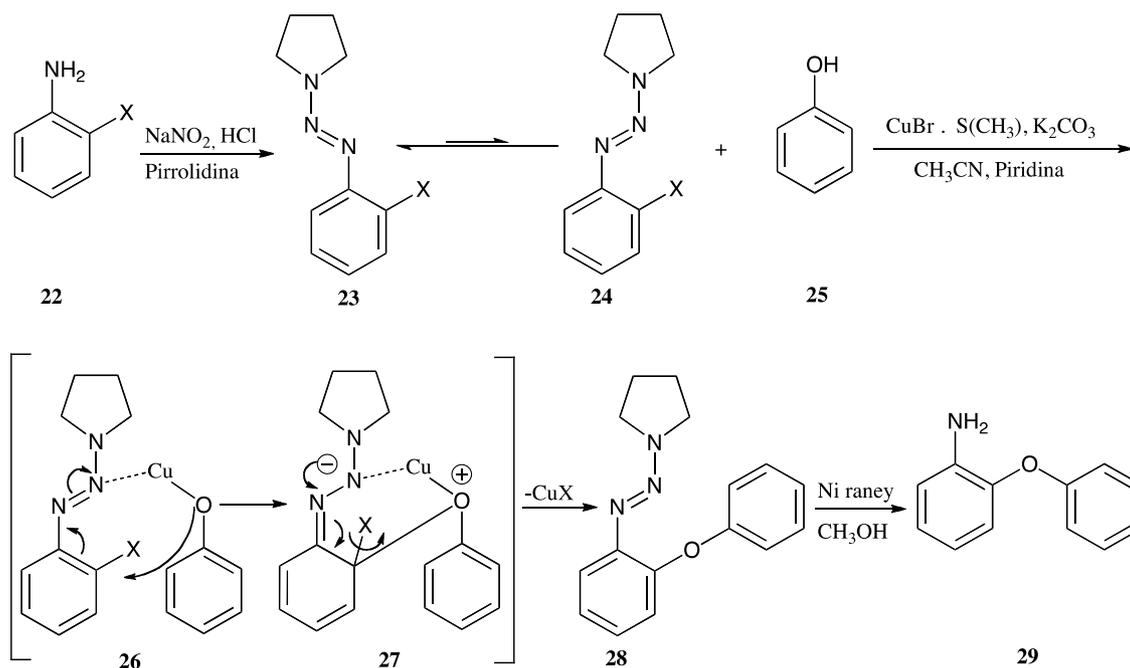
Esquema 11

Inicialmente se lleva a cabo la coordinación del trinitrato de talio con los fenoles aromáticos conduciendo al compuesto organometálico **18** que por una reacción intramolecular genera el enlace éter. La posterior eliminación de un ión halogenuro con inserción de una molécula de metanol generan la dienona **20**, la cual es sometida a una reducción para obtener el éter biaril **21**.

Yamamura y colaboradores<sup>28</sup> han usado esta metodología en la síntesis de algunos productos naturales que contienen unión biaril éter con rendimientos moderados (35-41%).

### 1.3.3 Método basado en triazenos

Esta metodología desarrollada por Nicolaou y colaboradores<sup>29</sup> fue utilizada con éxito en la preparación del macrociclo de 12 eslabones de la vancomicina,<sup>30</sup> dando rendimientos moderados, esquema 12.



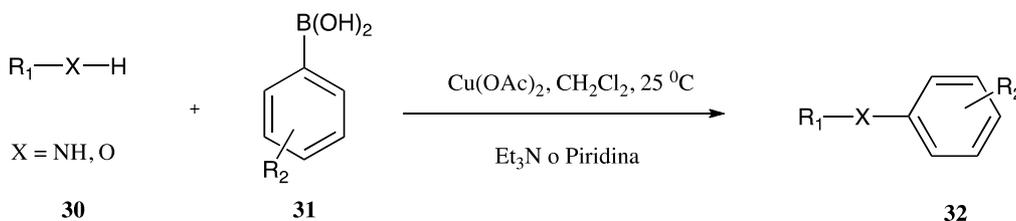
Esquema 12

Una unidad de triazeno se coloca en forma estratégica en el núcleo aromático **22** en posición *orto* al grupo saliente (se ha utilizado Br ó I) y su función es la de actuar como cavidad electrónica potencial para atraer la especie nucleofílica **25** mediante la coordinación de un metal con un ión apropiado como el Cu(I) para dar **26** y **27**. La

eliminación de un ión halogenuro y posterior reducción de grupo triazeno conduce a la formación del éter biarilo **29**.

### 1.3.4 Acoplamiento fenol-fenilborónico

La formación de éteres biarilo con rendimientos de moderados a buenos, mediante la reacción entre un ácido fenilborónico y un fenol utilizando acetato cúprico (esquema 13) fue descrita inicialmente por Chan<sup>31</sup> y utilizada por Evans<sup>32</sup> para sintetizar la tiroxina. De igual manera, una versión intramolecular de esta reacción fue utilizada para la síntesis de L,L-cicloisoditirosinas,<sup>33</sup> éteres bifénlicos macrocíclicos derivados del ácido hidroxámico<sup>34</sup> y para la síntesis de cloropectina.<sup>35</sup> Los rendimientos han sido moderados en el paso de la ciclización (~ 50%).

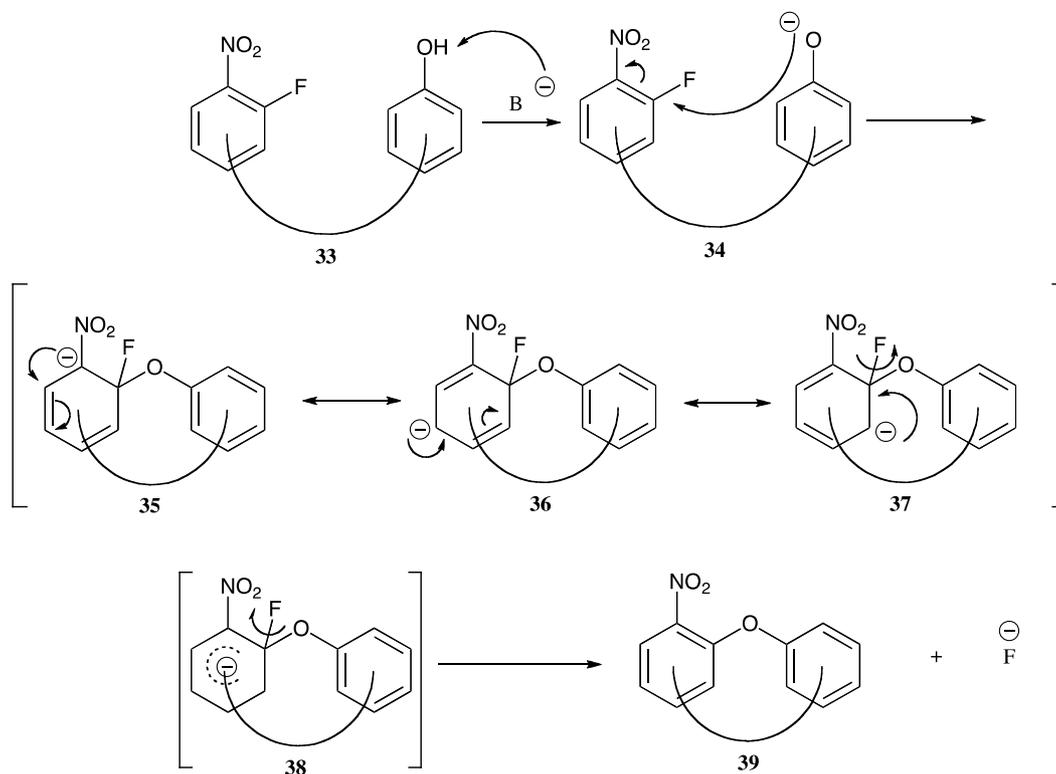


Esquema 13

### 1.3.5 Sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ )

En 1977 Zhu<sup>36</sup> publicó una revisión sobre la obtención de macrocíclos mediante la formación de un enlace de tipo biaril éter mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática intramolecular ( $S_NAr$ ), y consiste en colocar una parte electrofílica (*orto*-nitrofluoro derivado) por un lado y una parte nucleofílica (fenol) por el otro en presencia de una base ( $K_2CO_3$ , CsF, etc.) en un disolvente aprótico como DMF, DMSO, THF, etc.

El mecanismo en su versión intramolecular puede explicarse en dos pasos, adición del fenolato sobre el anillo aromático electrofílico seguido de la eliminación del halógeno como se indica en el esquema 14.



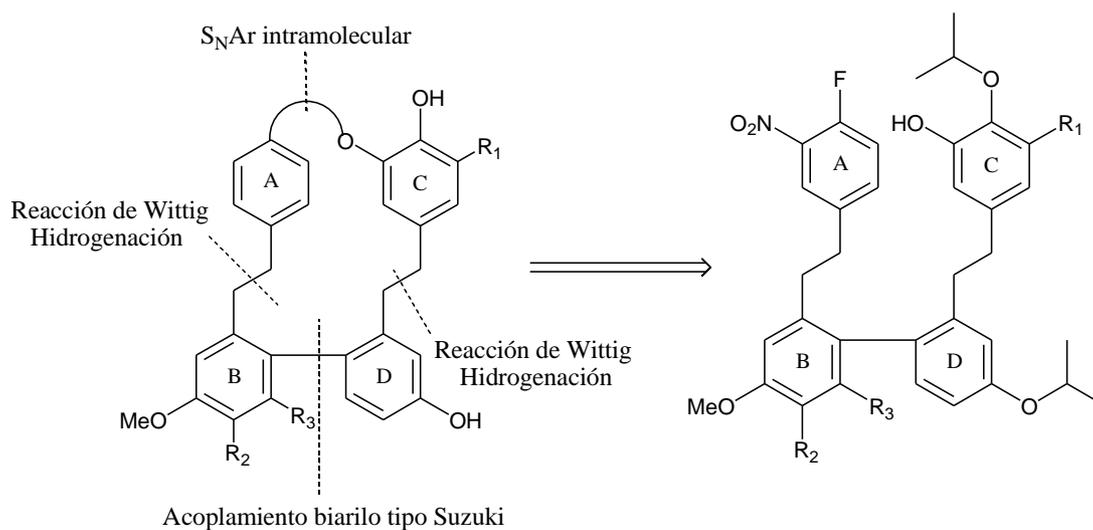
**Esquema 14**

Las ventajas de este método son: (1) condiciones de reacción suaves; (2) excelentes rendimientos; (3) simplicidad de manipulación; (4) generalidad (síntesis de macrociclos de 14,<sup>37</sup> 15,<sup>38</sup> 16,<sup>39</sup> y 17<sup>40</sup> eslabones; (5) flexibilidad del grupo nitro, ya que después de servir como activador en la reacción de macrociclización, puede ser transformado en otros grupos funcionales como  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NHCOR}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{Cl}$ , etc., permitiendo así una gran diversidad estructural.

## 1.4 JUSTIFICACIÓN

Con los antecedentes mencionados anteriormente, se ha visto que las metodologías para acceder a la síntesis de las plagioquinas han sido poco eficientes, principalmente en la etapa clave que es la macrociclización (17%) tanto por Nogradi<sup>13</sup> como para Fukuyama,<sup>16</sup> es por eso que en la presente tesis se propone una nueva ruta de síntesis, basada en una desconexión en **c** para acceder a las plagioquinas a partir del compuesto

lineal abierto **40**, a través de la formación del enlace biaril éter y posterior transformación del grupo nitro a -H, esquema 15.



<b>1</b> Plagioquina A	R <sub>1</sub> = OH	R <sub>2</sub> = OH	R <sub>3</sub> = H
<b>2</b> Plagioquina B	R <sub>1</sub> = OH	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = H
<b>3</b> Plagioquina C	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = OH	R <sub>3</sub> = H
<b>4</b> Plagioquina D	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = H
<b>5</b> Plagioquina E	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = OH

**40**

**Esquema 15**

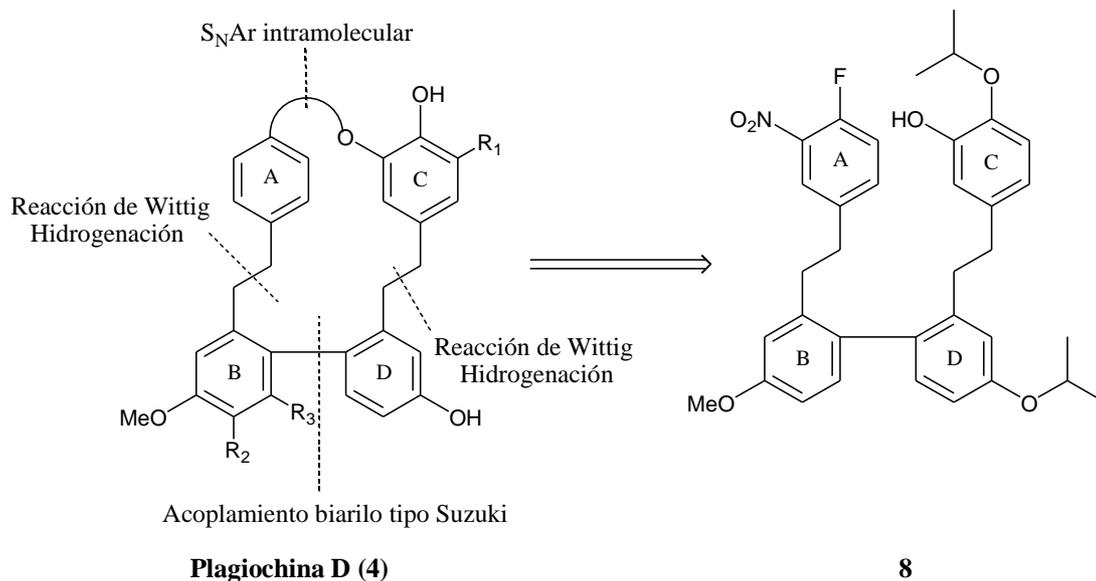
De las metodologías descritas para la formación de uniones biaril éter, se puede observar que la reacción de sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) en su versión intramolecular es la mejor opción para llevar a cabo la formación de estos enlaces, en vista de las condiciones suaves y buenos rendimientos obtenidos en la formación de macrociclos de diferentes miembros.<sup>33-36</sup>

## 1.5 HIPÓTESIS

Considerando las ventajas que presenta la  $S_NAr$  sobre las alternativas previamente descritas para otras reacciones de macrociclización, esperamos que la etapa clave de formación del macrociclo propio de las plagioquinas D y E procedería con mejores rendimientos. Esto daría lugar consecuentemente a una mayor eficiencia global en la síntesis total.

## 1.6 OBJETIVO

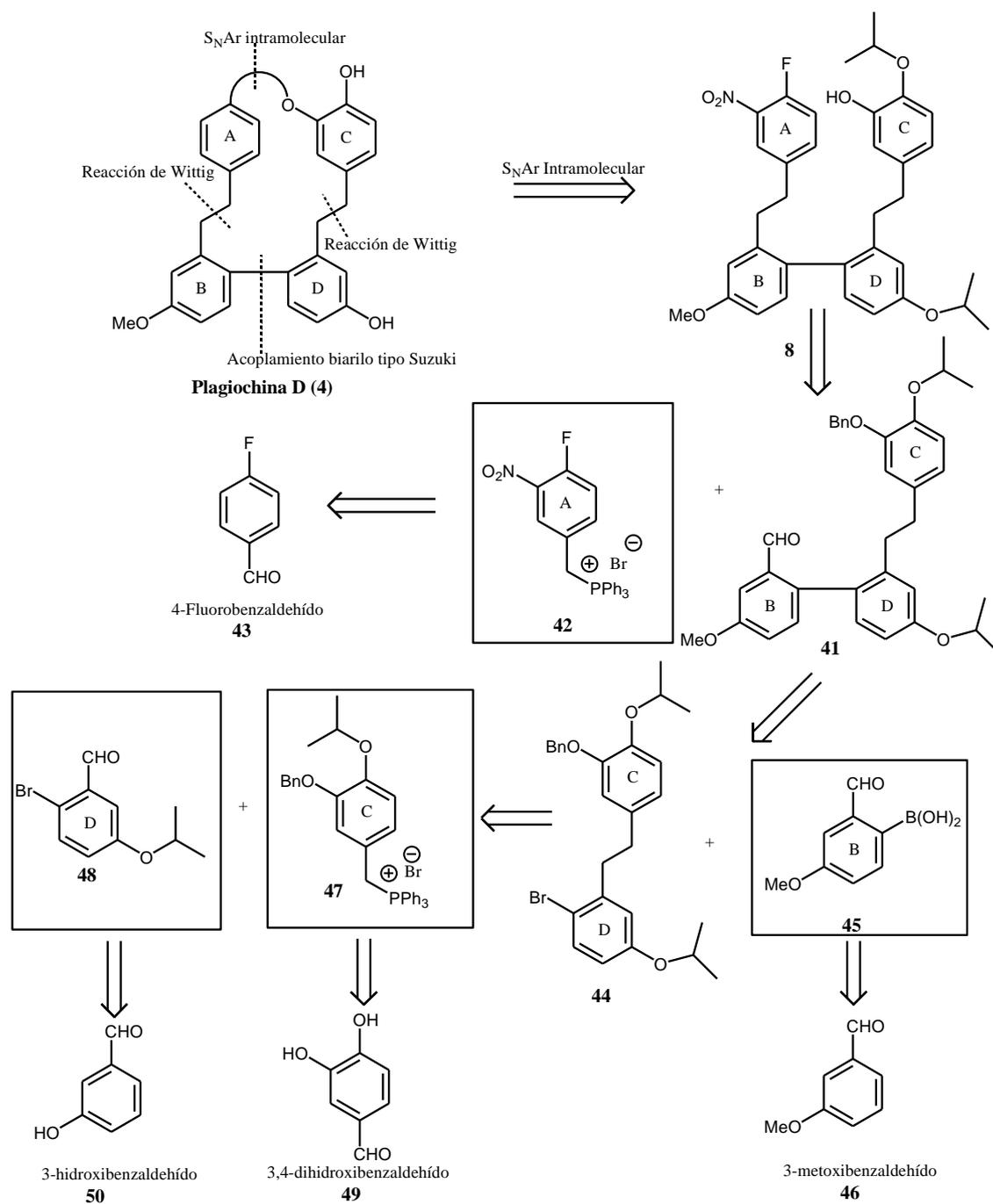
Llevar a cabo como modelo la síntesis total de la plagiocina D, el macrociclo mas simple de las plagiocinas, empleando la reacción de  $S_NAr$  como etapa clave de macrociclización en el compuesto lineal (**8**) (esquema 16), para posteriormente emplear la metodología en la síntesis de las plagiocinas E.



Esquema 16

## 1.7 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

El análisis retrosintético propuesto para la plagiocina D se muestra en el esquema 17 y se observa que a partir del compuesto lineal abierto **8** se puede acceder a la plagiocina D, primero mediante una sustitución nucleofílica aromática para llevar a cabo la macrociclización, seguido de una hidrogenación catalítica para transformar el grupo nitro en amino, para posteriormente transformar este último en un enlace C-H y finalmente eliminar los grupos protectores. El compuesto **8** se podría obtener mediante una reacción de tipo Wittig entre la sal de fosfonio **42** y el aldehído **41**, seguido de una hidrogenación del doble enlace generado, mientras que la sal de fosfonio **42** se puede obtener a partir del compuesto comercial 4-fluorobenzaldehído **43**.

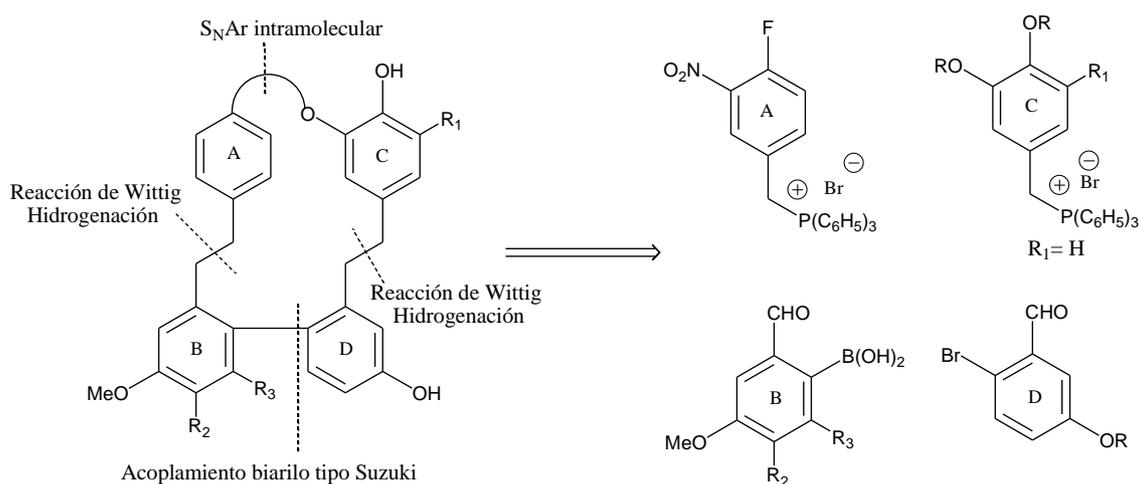


### Esquema 17

Para generar el aldehído **41** se realizará un acoplamiento biarilo tipo Suzuki entre el compuesto bromado **44** y el ácido borónico **45**, el cual a su vez será preparado a partir del 3-metoxibenzaldehído **46** (comercial). Para obtener el compuesto **44** se realizará una

reacción de Wittig con la sal de fosfonio **47** y el compuesto bromado **48** seguido de una hidrogenación, la sal de fosfonio **47** así como el compuesto bromado **48** se prepararan a partir de los compuestos comerciales 3,4-dihidroxibenzaldehído **49**, y el 3-hidroxibenzaldehído **50**, respectivamente.

En resumen en el esquema 18 se muestra los 4 fragmentos representados con las letras **A-D** que se requieren para acceder a las plagiocinas A-E.



<b>1</b> Plagiocina A;	R <sub>1</sub> = OH	R <sub>2</sub> = OH	R <sub>3</sub> = H
<b>2</b> Plagiocina B;	R <sub>1</sub> = OH	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = H
<b>3</b> Plagiocina C;	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = OH	R <sub>3</sub> = H
<b>4</b> Plagiocina D;	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = H
<b>5</b> Plagiocina E;	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = OH

R = Bn		
R <sub>1</sub> = OiPr	R <sub>2</sub> = OiPr	R <sub>3</sub> = H
R <sub>1</sub> = OiPr	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = H
R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = OiPr	R <sub>3</sub> = H
R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = H
R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = H	R <sub>3</sub> = OiPr

### Esquema 18

Como se puede observar en el esquema anterior solo hay que partir de los reactivos adecuados para preparar los fragmentos **C** y **B**, los fragmentos **A** y **D** son los mismos para todas las plagiocinas. Las reacciones clave para ensamblar los anillos aromáticos serán: reacción de Wittig, hidrogenación selectiva de los dobles enlaces para construir las cadenas saturadas, una reacción de Suzuki para formar la unión Ar-Ar' y una

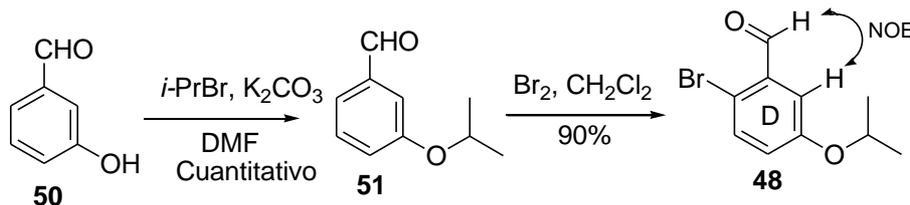
reacción de  $S_NAr$  intramolecular para acceder a los macrociclo de 16 eslabones de las plagioquinas.

## 1.8 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

### PLAGIOCHINA D

#### 1.8.1 Síntesis del fragmento D (48)

Para la preparación del fragmento **D** (**48**) se inició con la protección de la función fenólica del 3-hidroxibenzaldehído **50** como se muestra en el esquema 19. La protección de la función fenólica se realizó con bromuro de isopropilo y DMF como disolvente, obteniéndose el compuesto **51** con un rendimiento cuantitativo.



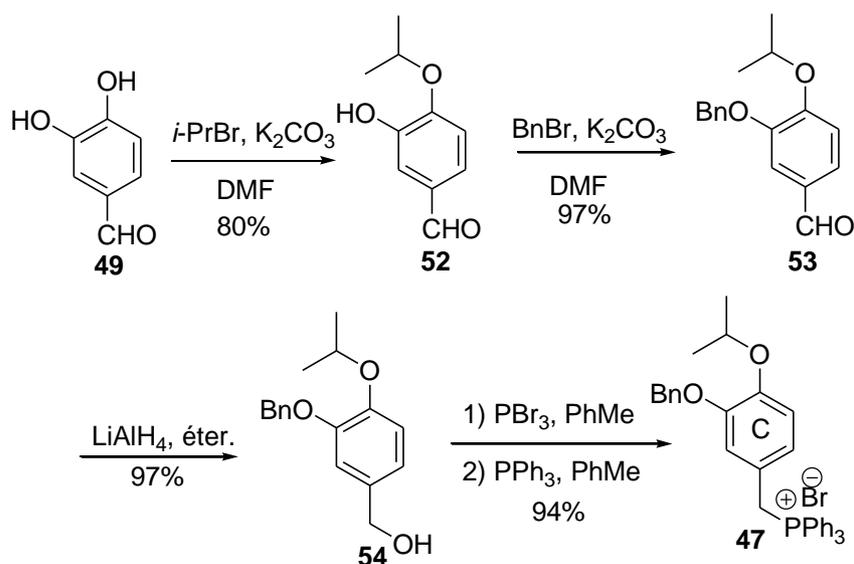
Esquema 19

Para llevar a cabo la bromación se siguió un procedimiento descrito por Lian-Yun y colaboradores,<sup>41</sup> obteniéndose el producto bromado **48** con un rendimiento del 90% en forma de cristales amarillos, se verificó que la bromación se efectuó en la posición deseada mediante un experimento NOESY donde solo se observó una interacción del protón del grupo formilo con un protón en posición *orto*.

#### 1.8.2 Síntesis del fragmento C (47)

El fragmento **C** (**47**) se preparó siguiendo una secuencia de reacciones como se indica en el esquema 20. La secuencia de reacciones inició con la protección selectiva del grupo hidroxilo en posición *para* al formilo del 3,4-dihidroxibenzaldehído **49** con bromuro de isopropilo, obteniendo el compuesto **52** con un rendimiento del 80%, por el método desarrollado por Couladouros y colaboradores.<sup>42</sup> Se selecciono el grupo

isopropilo como grupo protector debido a que resiste diversas condiciones de reacción y puede eliminarse fácilmente con  $\text{BCl}_3$  y  $\text{BBr}_3$ . La siguiente reacción consistió en la protección de la función fenólica restante, la cual se realizó con bromuro de bencilo en DMF, obteniéndose el producto **53** en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 97%. En este punto es importante mencionar que se escogió un grupo protector diferente debido a que posteriormente se desea desproteger selectivamente la función fenol en *meta* para llevar a cabo la macrociclización y evitar la competencia con el fenol en *para*.



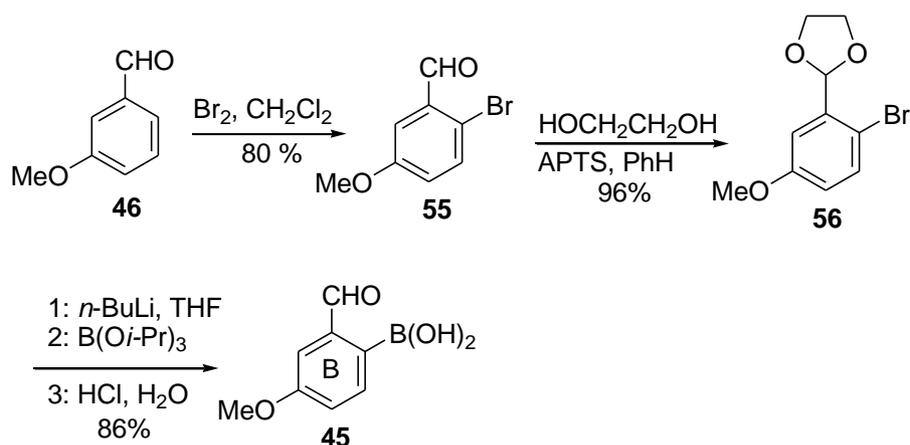
**Esquema 20**

El aldehído **53** se sometió a una reducción con  $\text{LiAlH}_4$ , generando el alcohol primario **54** en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 97%. El cual al hacerse reaccionar con  $\text{PBr}_3$  en tolueno genero el intermediario bromado que debido a su inestabilidad se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin previa purificación, disolviéndolo inmediatamente en tolueno y se hizo reaccionar con trifenilfosfina, obteniéndose la sal de fosfonio **47** en forma de un sólido blanco con un rendimiento global del 94% a partir del alcohol **54**. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presenta una señal múltiple entre 7.77 y 7.58 ppm que integra para 15 protones que provienen de la trifenilfosfina, la señal para los hidrógenos del metileno unido al fósforo aparece en

5.23 ppm en forma de un doble con una constante de acoplamiento ( $^1\text{H}-^{31}\text{P}$ ) de 13.7 Hz, la cual constituye una característica importante para la identificación del compuesto, así como la señal simple en 23.04 ppm del espectro de RMN  $^{31}\text{P}$ .

### 1.8.3 Síntesis del fragmento B (45)

Para obtener el ácido borónico **45** se siguió la secuencia mostrada en el esquema 21. Para la bromación del 3-metoxibenzaldehído **46** se siguió la misma metodología descrita por Lian-Yun y colaboradores,<sup>38</sup> generando el compuesto bromado **55** en forma de cristales blancos con un rendimiento del 80%. Previo a la formación del ácido borónico fue necesaria la protección del aldehído, la cual se llevó a cabo en presencia de etilenglicol en benceno y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador con una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua formada, obteniéndose así el compuesto **56** con un rendimiento del 96% en forma de un líquido incoloro.

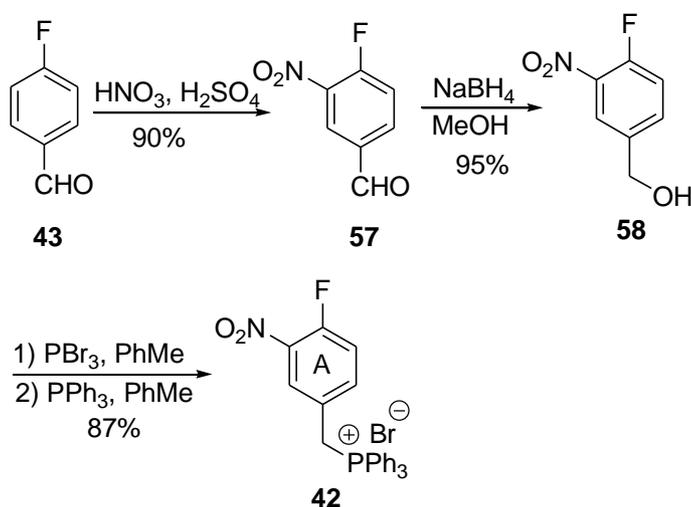


Esquema 21

El paso final hacia la secuencia del fragmento **B** (**45**) consistió en la formación de un carbanión aromático con *n*-BuLi a partir del acetal **56**, el cual se hizo reaccionar con borato de triisopropilo seguido de una hidrólisis con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5%, obteniéndose el ácido borónico **45** con un rendimiento del 86% a partir de **56** en forma de un polvo amarillo. Es importante mencionar que el producto se utilizó en la siguiente reacción sin previa purificación, en el espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  se observó una señal simple en 31.12 ppm que confirma la presencia del boro.

#### 1.8.4 Síntesis del fragmento A (42)

El fragmento **A** se preparó siguiendo la secuencia mostrada en el esquema 22, iniciando con la nitración del 4-fluorobenzaldehído **43**, la cual se llevó a cabo en presencia de ácido nítrico y ácido sulfúrico, obteniéndose el compuesto **57** en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 90%, el cual se sometió a una reducción de la función formilo con borohidruro de sodio obteniéndose el alcohol primario **58** como un líquido amarillo con un rendimiento del 95%.

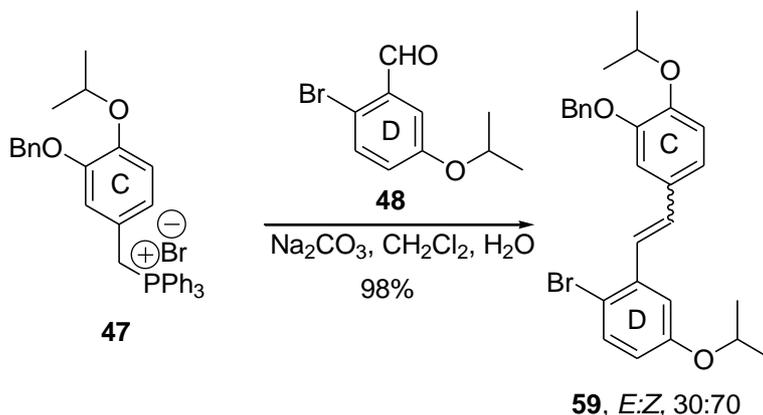


Esquema 22

El último par de reacciones para finalizar la preparación del fragmento **A** correspondió a una bromación del alcohol primario **58** con  $\text{PBr}_3$  en tolueno e inmediatamente que la reacción de bromación terminó se removió el disolvente y el producto se disolvió en tolueno en presencia de trifetilfosfina para dar lugar a la formación de la sal de fosfonio **42** en forma de un sólido blanco con un rendimiento global del 87% a partir del alcohol **58**. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal doble con una constante de acoplamiento de 14.8 Hz en 5.86 ppm, característica de un acoplamiento  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  correspondiente a los hidrógenos del metileno unido al fósforo. El espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  presentó una señal doble en 24.60 ppm con una constante de acoplamiento de 6.2 Hz, lo cual confirmó la presencia del fósforo, la multiplicidad es debida probablemente al acoplamiento del fósforo con el átomo de flúor.

### 1.8.5 Síntesis del sistema C-D (59)

El ensamblaje de los 4 fragmentos se inició haciendo reaccionar el fragmento **C** (**47**) con el fragmento **D** (**48**) bajo una reacción de Wittig, en carbonato de sodio acuoso 1M en diclorometano, permitiendo acceder al compuesto **59** en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 98% como una mezcla de isómeros *E:Z*, esquema 23.

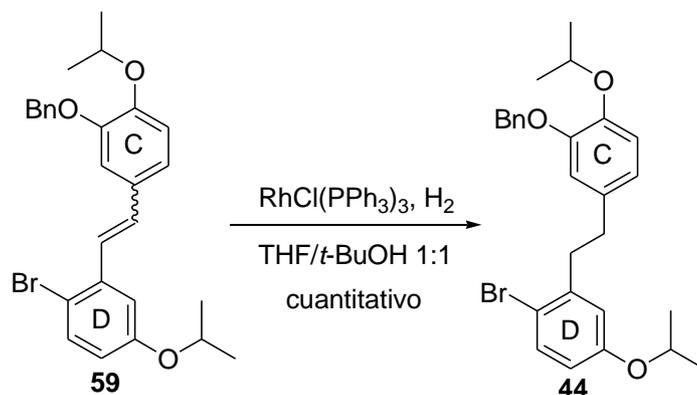


**Esquema 23**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó en 6.51 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos vinílicos del compuesto *Z* cuya constante de acoplamiento es de 12.0 Hz. Una gran cantidad de señales en la región de los aromáticos se superponen con la señal doble del compuesto *E*. La relación en la integración muestra una mezcla de isómeros *E/Z* 30:70 los cuales fueron separados por cromatografía en columna.

### 1.8.6 Hidrogenación selectiva del doble enlace del sistema C-D (59)

Una vez obtenido el compuesto **59**, fue necesario llevar a cabo la hidrogenación selectiva del enlace vinílico, empleando para este propósito cloro-tris(trifenilfosfina) de rodio (I) (catalizador de Wilkinson),<sup>43</sup> el cual reduce eficazmente el enlace vinílico sin afectar las funciones nitro, éteres bencílicos, halógenos, etc. Inicialmente se hidrogenó cada isómero por separado conduciendo al compuesto **44**; sin embargo, en la práctica se sometió la mezcla *E/Z* **59** a la hidrogenación, obteniéndose el producto con un rendimiento cuantitativo (esquema 24).

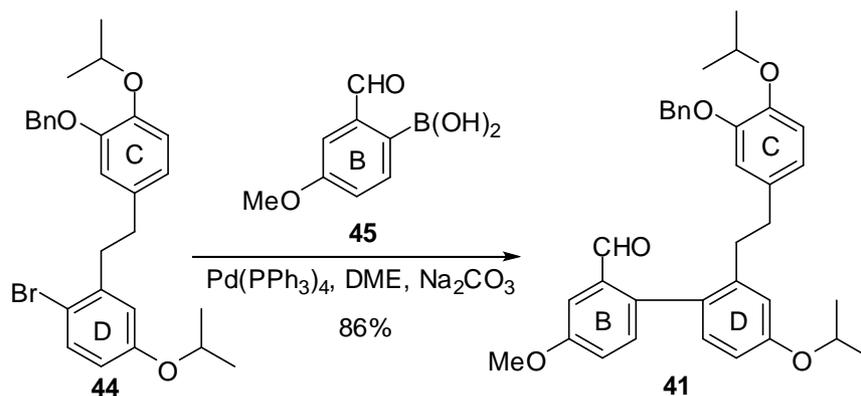


**Esquema 24**

Es importante mencionar que la reacción fue seguida por RMN  $^1\text{H}$  en vista de que resulto difícil diferenciar por cromatografía de capa fina el producto hidrogenado debido a la similitud de polaridades con el alqueno de partida. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó que desaparece la señal doble en 6.51 ppm, correspondiente a los hidrógenos vinílicos y aparece una señal múltiple centrada en 2.89 ppm (4H) que corresponde a los protones metilénicos generados a partir de la reducción del alqueno.

### 1.8.7 Síntesis del sistema B-C-D (41)

La construcción del sistema **B-C-D** se llevó a cabo mediante una reacción de acoplamiento tipo Suzuki entre los fragmentos **C-D** (**44**) y **B** (ácido borónico **45**), utilizando tetrakis(trifenilfosfina) de paladio como catalizador, obteniendo así el compuesto **41** con un rendimiento del 86%, esquema 25.

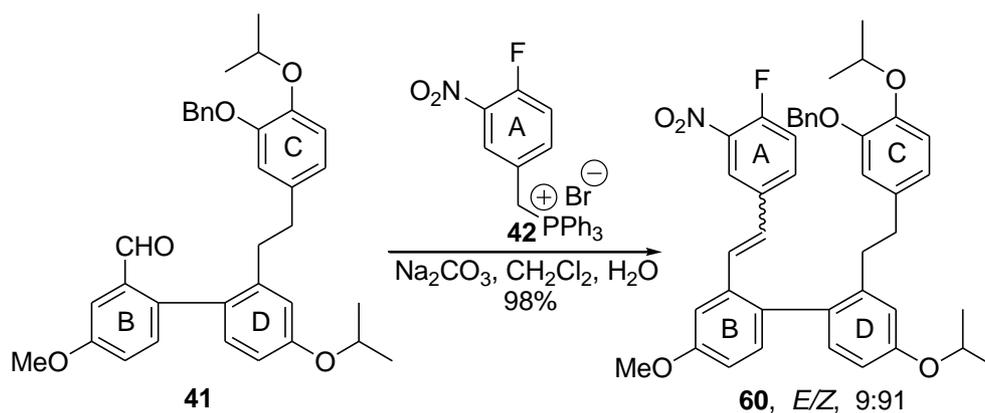


**Esquema 25**

El compuesto **41** se obtuvo en forma de un aceite amarillo. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaron dos señales simples características de que se obtuvo el compuesto **41**, una que integra para 1 protón en 9.71 ppm que corresponde al grupo formilo y la otra en 3.89 ppm que integra para tres protones que corresponden al grupo metoxilo.

### 1.8.8 Síntesis del sistema A-B-C-D (**60**)

Para llevar a cabo el acoplamiento de la sal de fosonio (**42**) con el sistema B-C-D (**41**) se volvió a utilizar una reacción de Wittig, obteniéndose el sistema A-B-C-D (**60**) (esquema 26) con un rendimiento del 98% como una mezcla de isómeros *E/Z* 9:91.

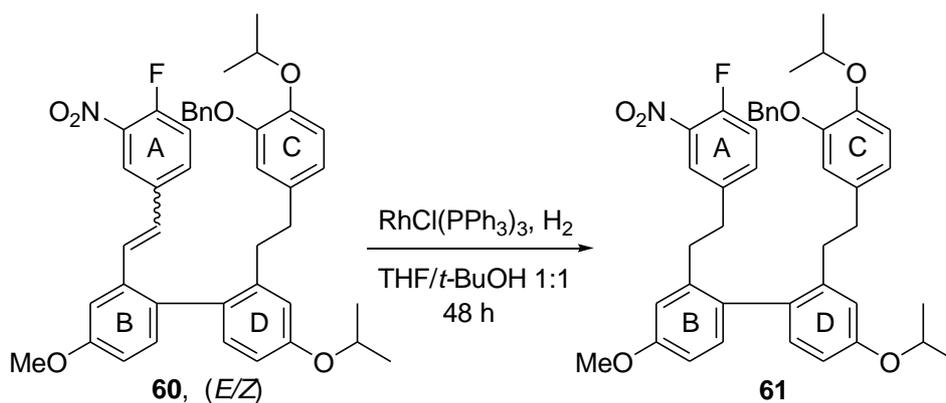


Es importante mencionar que esta reacción se siguió por RMN  $^1\text{H}$  observando la aparición de la señal doble del enlace vinílico y la desaparición del singulete del grupo formilo, debido a que en un principio no se observaba el isomero *E*, se diferenció mediante una correlación con un experimento COSY. La mezcla de isómeros se empleó en la siguiente reacción sin previa purificación.

### 1.8.9 Hidrogenación selectiva del doble enlace del sistema A-B-C-D (**60**)

La mezcla de isómeros **60** se sometió a una reducción selectiva<sup>40</sup> con  $\text{H}_2$  en presencia de catalizador de Wilkinson para obtener **61** (esquema 27). Para este propósito se emplearon 3 diferentes condiciones de reacción variando la presión y la cantidad de catalizador como se muestra en la tabla 1, siendo efectivo solo la entrada 3. Cabe mencionar que para la entrada 1, además de hidrogenarse el doble enlace, también se

llevó a cabo la reducción del grupo nitro, mientras que en la entrada 2 se recuperó el material de partida. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **61** se pudo observar que desaparece la señal del doble enlace en 6.34 ppm del isómero *Z* y aparece una señal múltiple centrado en 2.65 ppm que integra para 8H, que corresponde a los protones metilénicos generados por la reducción del enlace vinílico.



**Esquema 27**

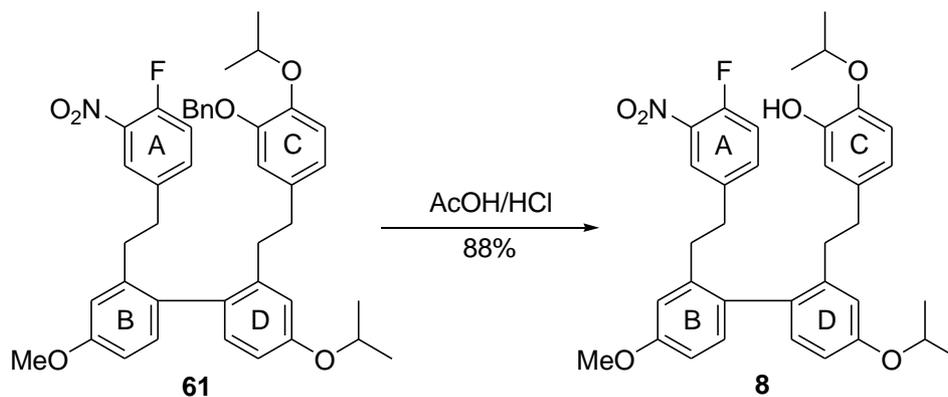
**Tabla 1.** Hidrogenación del compuesto **60 E/Z**

Entrada	Presión	Catalizador (%)	% de <b>61</b>
1	3 globos concéntricos	10	0
2	1 globos concéntricos	8	0
3	2 globos concéntricos	10	93

Concentración 0.04 M.

### 1.8.10 Eliminación selectiva del grupo bencilo

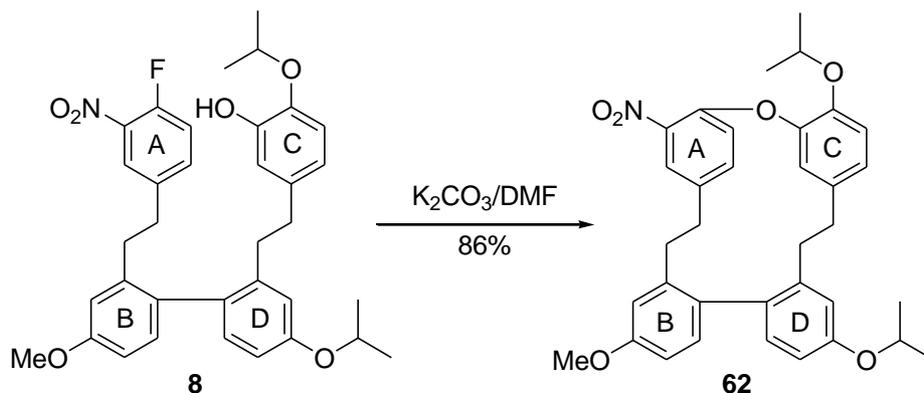
La eliminación selectiva del grupo bencilo se llevó a cabo en presencia de AcOH y HCl obteniéndose el compuesto lineal abierto esperado **8** con un rendimiento del 88%, esquema 28.



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto **8** mostró claramente la ausencia de la señal simple en 4.98 ppm correspondiente al metileno del grupo bencilo.

### 1.8.11 Macrociclización

La macrociclización se llevó a cabo mediante una sustitución nucleofílica aromática con el compuesto **8** en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , temperatura ambiente y DMF como disolvente como se muestra en el esquema 29.



El macrociclo de 16 miembros **62** se obtuvo con un rendimiento del 86% como una mezcla diastereoisomérica, consecuencia de dos distintos procesos: i) Creación de un eje quiral debido a la rotación restringida en el enlace biarilo del segmento B-D-C (Figura 3), y ii) creación de un plano quiral por la formación del enlace biaril éter con un grupo nitro en posición *orto* que impide la libre rotación del anillo A del segmento A-O-C

(Figura 4). Por lo tanto el compuesto **62** se obtuvo como una mezcla de atropoisómeros (*Sp/Rp*) en una proporción 50:50 que se cuantificó por RMN  $^1\text{H}$ .

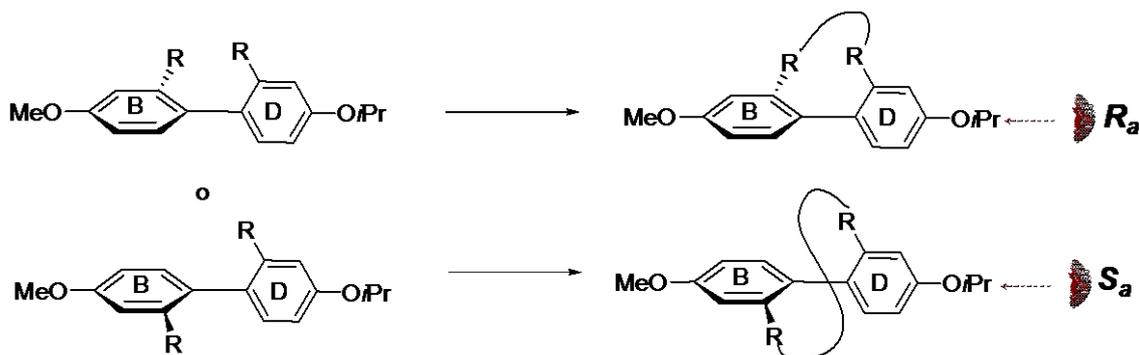


Figura 3. Eje quiral

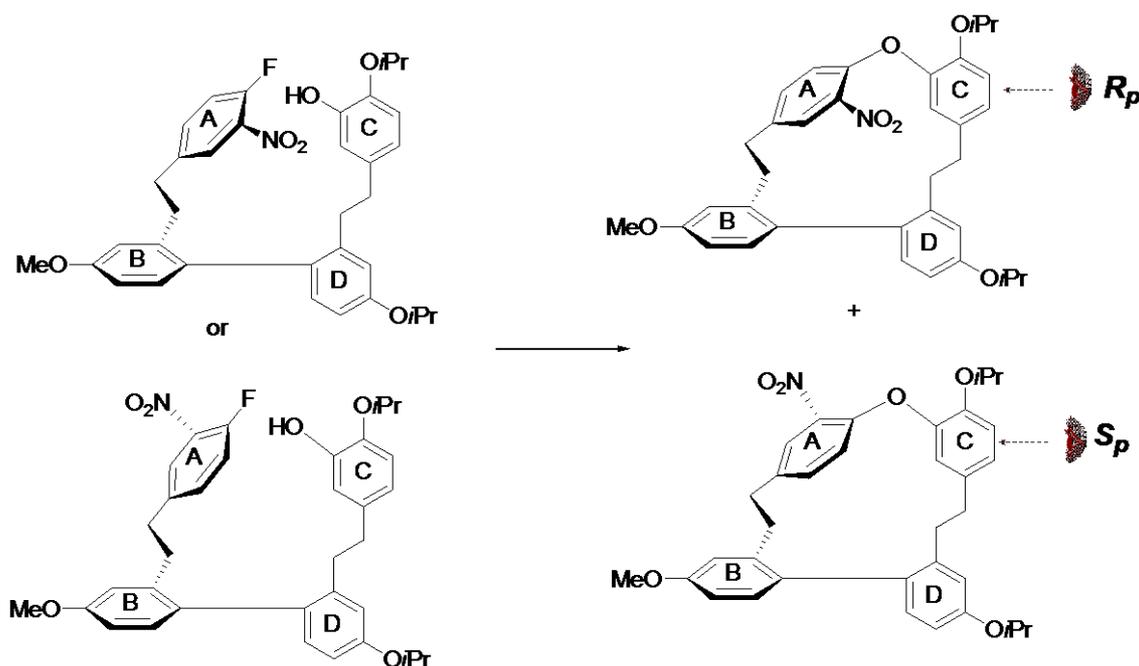


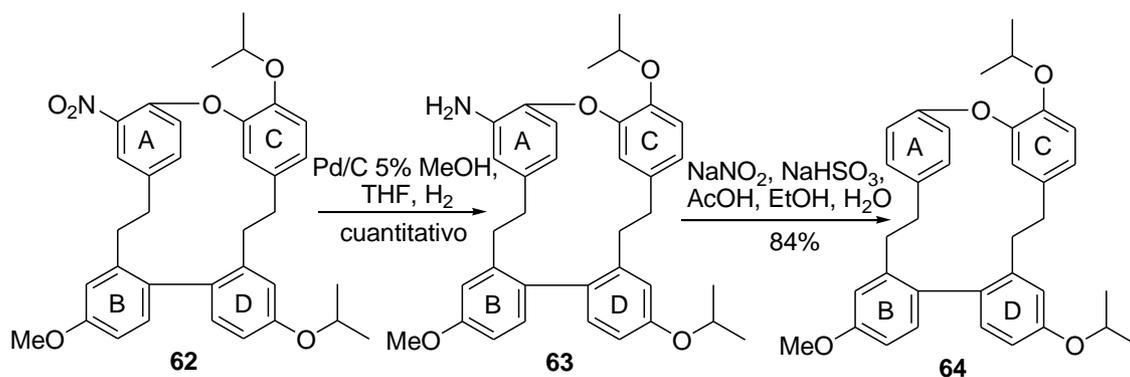
Figura 4. Plano quiral

En ciclizaciones basadas en reacciones de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  intramoleculares para formar anillos de 14, 15, 16 y 17 miembros, es común observar la formación de una mezcla de atropoisómeros en la formación del enlace de tipo biarilo como consecuencia de la

formación de un nuevo elemento de quiralidad (plano quiral)<sup>44</sup> que puede ser destruido en etapas posteriores removiendo el grupo en posición *orto* (NO<sub>2</sub>) al enlace biariléter que impide la libre rotación.

### 1.8.12 Reducción del grupo nitro

La reducción del grupo nitro se llevó a cabo bajo atmósfera de hidrógeno con Pd/C 5% usando como disolvente metanol y tetrahidrofurano (esquema 30), obteniéndose la amina **63** con un rendimiento cuantitativo, conservándose la mezcla de atropoisómeros (*Sp/Rp*) en proporción 50:50. Es importante mencionar que en este punto la mezcla de atropoisómeros fue separada por cromatografía en columna para su caracterización. La siguiente reacción fue una reducción del grupo amino con nitrito de sodio y bisulfito de sodio, obteniendo el compuesto **64** con un rendimiento del 84% para la mezcla, 80% para uno de los atropoisómeros, y 78% para el otro, la reducción del grupo amino a -H permitió la libre rotación del anillo A para cada atropoisómero eliminándose un elemento de quiralidad con lo cual se observó un único compuesto (**64**).

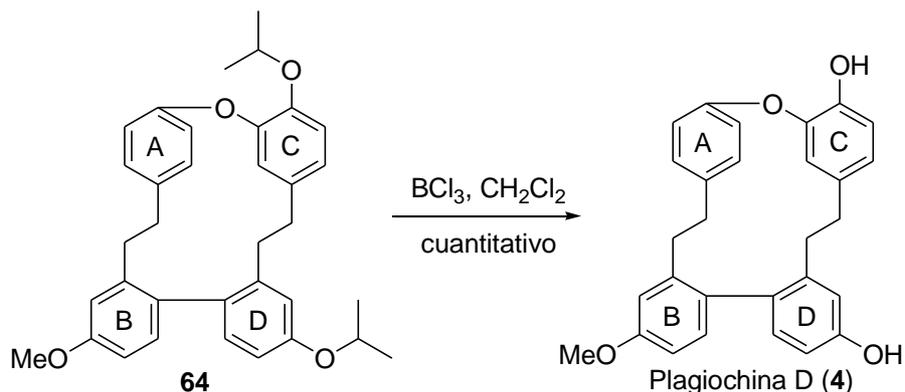


Esquema 30

### 1.8.13 Plagioquina D

La última reacción que se llevó a cabo para obtener la plagioquina D consistió en la eliminación de los grupos isopropilos en el compuesto **64** en presencia de BCl<sub>3</sub> en diclorometano, como se muestra en el esquema 31, obteniéndose la plagioquina D (**4**) en forma de un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo. Los datos espectroscópicos

para el compuesto **4** son idénticos a los descritos en la literatura correspondientes a la plagiochina D.<sup>17, 20</sup>

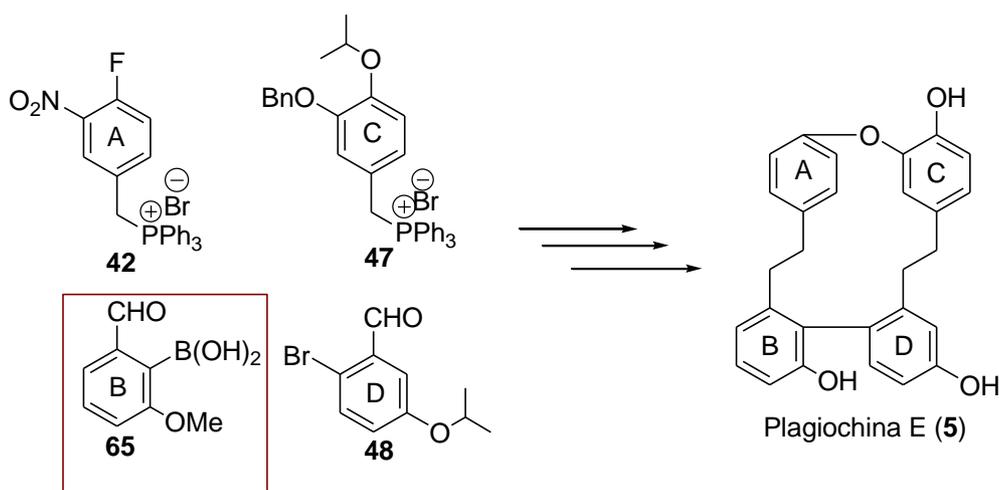


**Esquema 31**

De los esquemas anteriores se puede observar que la metodología empleada permite acceder al macrociclo esperado con un rendimiento del 86% en la etapa de macrociclización que supera por mucho el rendimiento de 17% obtenido por Nogradi<sup>17</sup> o Fukuyama,<sup>20</sup> para la síntesis de la plagiochina más sencilla de todas, la plagiochina D, por lo tanto se aplicó de inmediato la misma estrategia para sintetizar la plagiochina E, que se considera la más importante de todas, debido a su actividad biológica evaluada.<sup>14,15</sup>

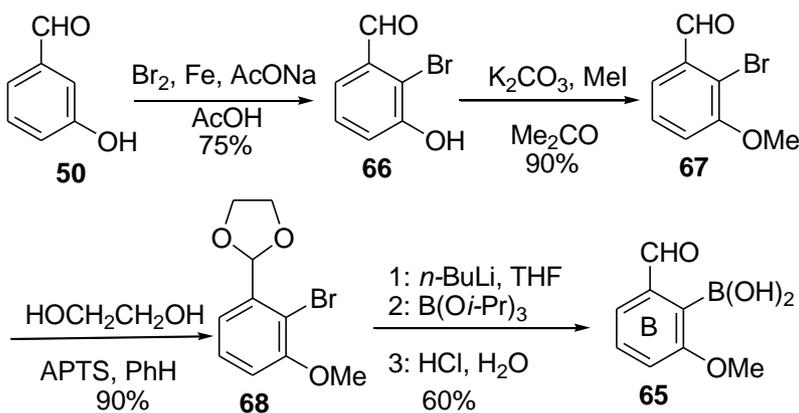
#### 1.8.14 Plagiochina E (5)

Para el caso de la plagiochina E, el único fragmento que difiere de los fragmentos empleados en la síntesis de la plagiochina D es el fragmento B **65** (esquema 32).



**Esquema 32**

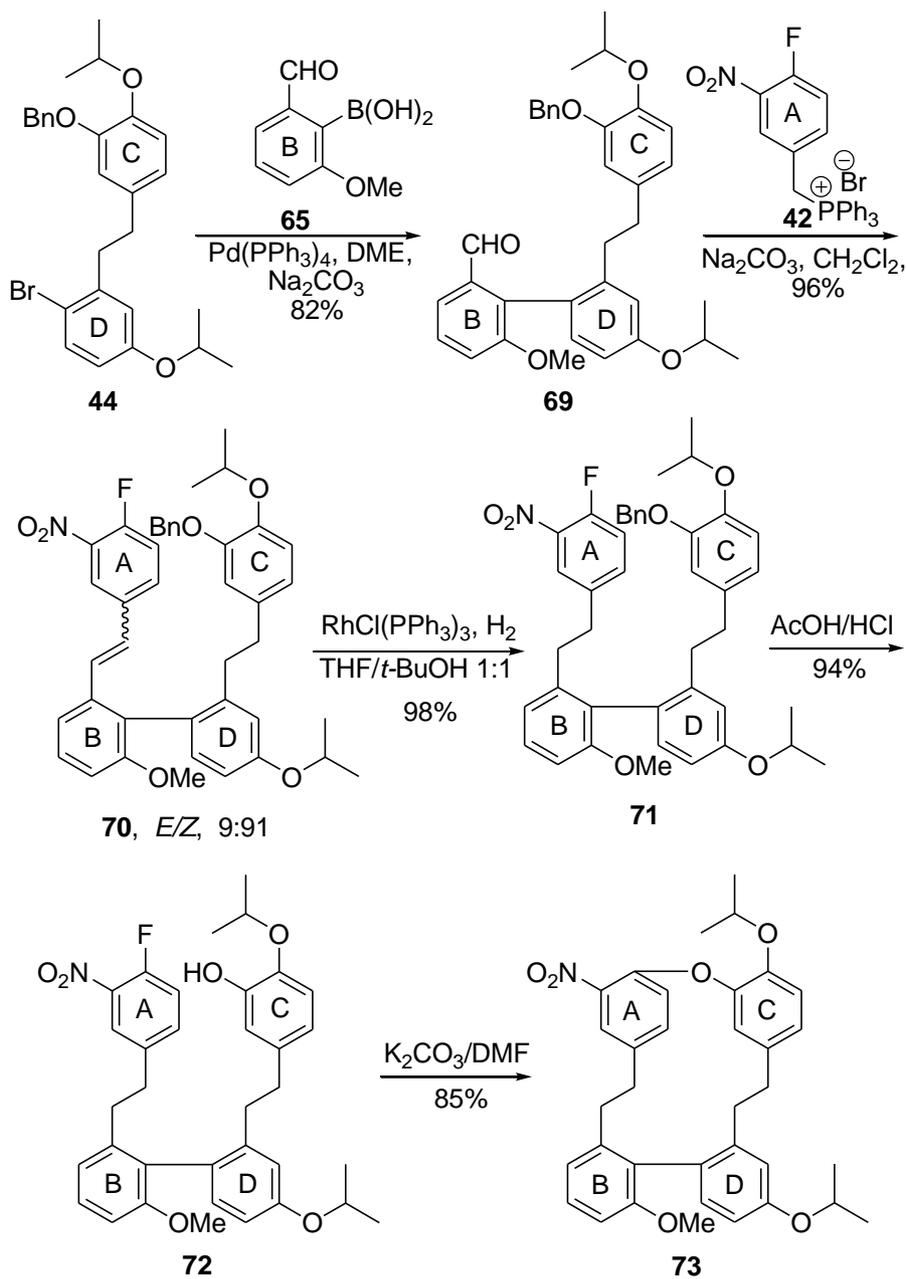
La síntesis de la plagiocina E inició con la preparación del ácido borónico **65** como se muestra en el esquema 33. Para esto se realizó una bromación del aldehído **50** con bromo y hierro como catalizador para obtener el compuesto bromado **66** con un rendimiento del 75%. Posteriormente se realizó una protección del grupo hidroxilo con  $\text{CH}_3\text{I}$  generando el compuesto **67** con un rendimiento del 90%. Una protección de la función aldehído con etilenglicol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador condujo al compuesto **68** con un rendimiento del 90%. Posteriormente una secuencia de tres etapas iniciando con la formación de un carbanión aromático con *n*-BuLi a partir del acetal **68**, el cual reaccionó con borato de triisopropilo y finalmente una hidrólisis con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% condujo el ácido borónico **65** que se obtuvo con un rendimiento del 60% a partir del compuesto **68** en forma de un polvo amarillo. Es importante mencionar que el producto se utilizó en la siguiente reacción sin previa purificación.



**Esquema 33**

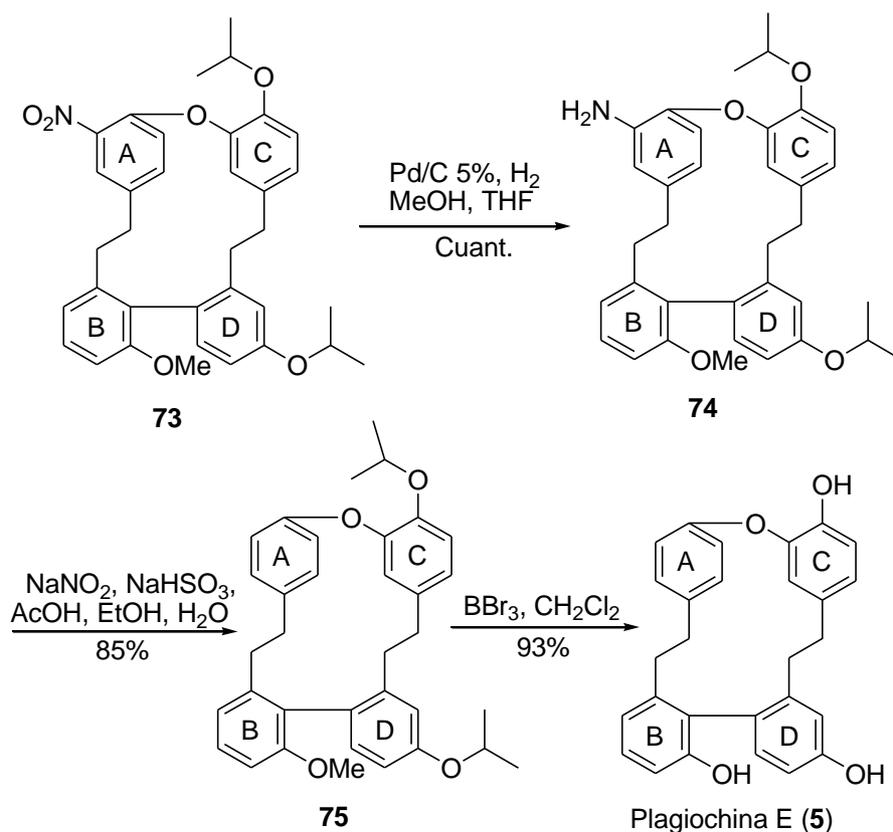
El ensamblaje de los cuatro fragmentos para la síntesis de la plagiocina E se realizó utilizando la misma estrategia que se empleó para la preparación de la plagiocina D. El compuesto **44** preparado previamente se acopló con el ácido borónico **65** mediante una reacción tipo Suzuki obteniéndose el compuesto **69** con un rendimiento del 82% (esquema 34). Posteriormente una reacción de Wittig entre el compuesto **69** y la sal de fosfonio **42** condujo al alqueno **70** con una relación de isómeros *E/Z* 9:91, la hidrogenólisis del alqueno **70** con el catalizador de Wilkinson permitió obtener el compuesto **71** el cual fue tratado con ácido acético y clorhídrico concentrados para

generar el alcohol **72**. La macrociclización se llevó a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática intramolecular con el alcohol **72** en presencia de carbonato de potasio anhidro y DMF como disolvente, obteniéndose el macrociclo **73** con un rendimiento del 86% como una mezcla de atropoisómeros (*Sp/Rp*) en una proporción 50:50 que se cuantificó por RMN  $^1\text{H}$ .



Esquema 34

Finalmente, una secuencia de 3 etapas (esquema 35) que consistieron en una reducción del grupo nitro en **73**, una segunda reducción del grupo amino en **74** y una desprotección de los hidroxilos con BBr<sub>3</sub> en **75** nos permitió obtener la esperada plagiochina E (**5**).



Esquema 35

Sin embargo para nuestra sorpresa cuando se concluyó la síntesis, los datos espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C fueron significativamente diferentes a los descritos en la literatura para el compuesto bis(bibencílico) con la estructura propuesta como plagiochina E.<sup>13</sup> La estructura del compuesto **5** se verificó con experimentos de RMN (H,H, 13C, COSY, NOESY, HMBC y HSQC) que confirmaron la estructura del compuesto sintetizado. Sin embargo mientras se realizaba el análisis estructural del compuesto, apareció publicada la primera síntesis de la plagichina E (**5**) por el grupo de Speicher y colaboradores<sup>45</sup> en donde describen que los datos espectroscópicos tampoco corresponden a los descritos, suponiendo que la aislada plagiochina E de la fuente

natural podría ser un posible isómero, con otro patrón de sustitución en el fragmento B-D del enlace bifenilo.

## 1.9 CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se ha desarrollado una eficiente y versátil síntesis de las plagioquinas D (**4**) y E (**5**) mediante una reacción de  $S_NAr$  en su versión intramolecular como etapa clave en la formación del macrociclo de 16 miembros con un excelente y reproducible rendimiento global del 50% partiendo de los cuatro fragmentos aromáticos A-D; rendimiento que supera por mucho otras metodologías reportadas por Nogradi con 7.4% ciclizando mediante una reacción de Wurtz, Fukuyama con 8.6% ciclizando mediante una reacción de Still Kelly y Speacher con 11.9% mediante una reacción de Mc Murry para la macrociclización. Todos los anteriores con precursores de partida más elaborados. Esta metodología muestra la utilidad de la  $S_NAr$ -intramolecular para la construcción de sistemas bis(bibencilicos) que contienen el enlace biaril éter. El método puede ser extendido a la síntesis del resto de las plagioquinas y de una breve librería de compuestos bis(bibencilicos) por la transformación del grupo nitro en amino, amido, hidroxilo o derivados halogenados.

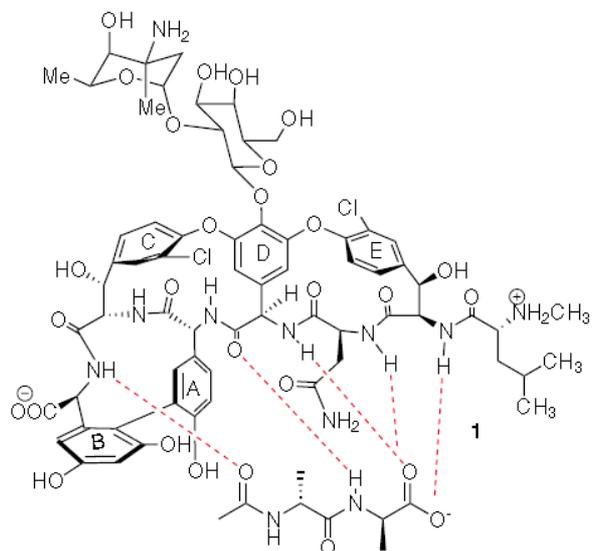
## CAPITULO II

# ***ESTUDIO PRELIMINAR DIRIGIDO A LA SÍNTESIS DEL MACROCICLO D-O-E DE LA PARTE PROFUNDA DE LA VANCOMICINA INCORPORANDO UN ÁCIDO AMINOFOSFÓNICO.***

## **2.1 INTRODUCCIÓN**

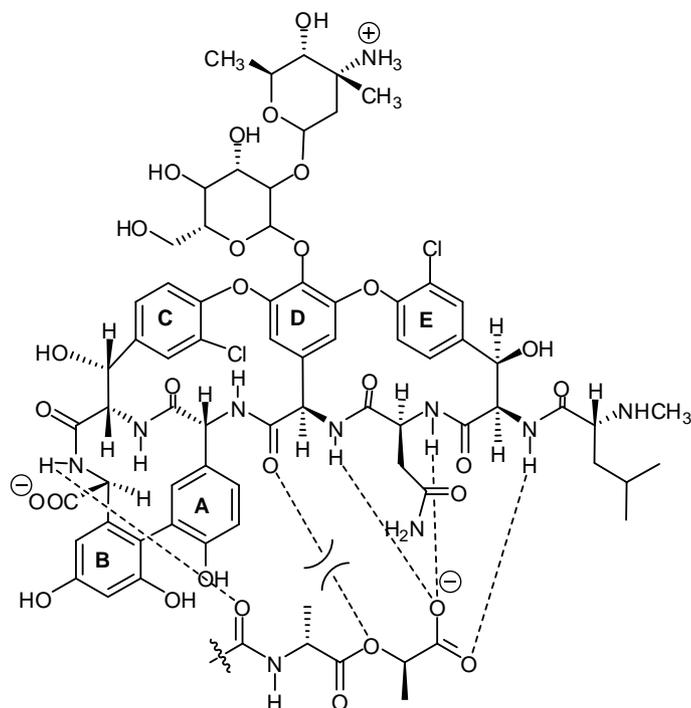
La vancomicina se empleó en los años 50 como un antimicrobiano activo frente a grampositivos y, sobre todo, frente a los estafilococos productores de  $\beta$ -lactamasa. El desarrollo de los nuevos antibióticos con menos efectos colaterales limitó su uso en los casos de alergia a los  $\beta$ -lactámicos.<sup>46</sup> La aparición en los años 80, de las cepas *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y el incremento en el número de pacientes susceptibles de presentar infecciones por microorganismos grampositivos, favoreció de nuevo el uso de la vancomicina. En aquel entonces con menor desarrollo de reacciones alérgicas, toxicidad ótica y renal.

La vancomicina y la teicoplanina llegaron a ser los fármacos más empleados para el tratamiento de infecciones debidas a *staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina.<sup>47</sup> La actividad antibacteriana de esta familia de glicopéptidos se basa específicamente en el enlace (figura 5) de esos fármacos a la pared celular bacteriana del precursor terminal en la secuencia D-Ala-D-Ala<sup>48</sup>.



**Figura 5.** Vancomicina y complejo D-Ala-D-Ala.

Es hasta 1986, treinta años después de la introducción clínica de la vancomicina, cuando se aíslan las primeras cepas de *Enterococcus* resistentes a los glicopéptidos. La biosíntesis del depsipéptido de D-Ala-D-Ala a D-Ala-D-Lac y su incorporación como el peptidoglicano terminal fue propuesto como el principal mecanismo de resistencia.<sup>49</sup> Estudios *in vitro* han mostrado que la afinidad de la vancomicina por el depsipéptido *N*-Ac-D-Ala-D-Lac es alrededor de 1000 veces menor que la afinidad por el depsipéptido *N*-Ac-D-Ala-D-Ala debido a la pérdida de un enlace de hidrógeno y el estado de repulsión entre los dos pares libres de oxígeno para formar complejos (figura 6).<sup>50,51</sup>

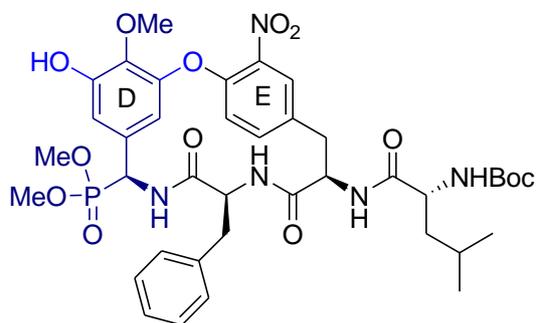


**Figura 6.** Estado de repulsión de vancomicina y complejo D-Ala-D-Lac.

La reducida afinidad se traduce en una reducción de 1000 veces en la sensibilidad de la bacteria a la vancomicina. Así, la resistencia de *enterococos* a la vancomicina también lleva a pensar en la resistencia a otros antibióticos conocidos, la prognosis de pacientes con tales infecciones es severa. El problema del aumento de la resistencia ha estimulado el interés en este campo dando como resultado el desarrollo de más moléculas activas<sup>52</sup> y nuevos mecanismos de penetración con miras a combatir la resistencia de *enterococos* a la vancomicina en procesos infecciosos.<sup>53</sup>

Los Esfuerzos de Malabarba y colaboradores<sup>54</sup> han mostrado que la modificación estructural de la parte profunda (macrociclo **D-O-E**) de la vancomicina presenta mejor actividad contra la resistencia a *enterococos*.

Por lo tanto, en el presente trabajo se pretende sintetizar un grupo de anillos modificados (**D-O-E**) de la vancomicina sustituyendo el aminoácido **D** por un  $\alpha$ -aminofosfonato (figura 7).



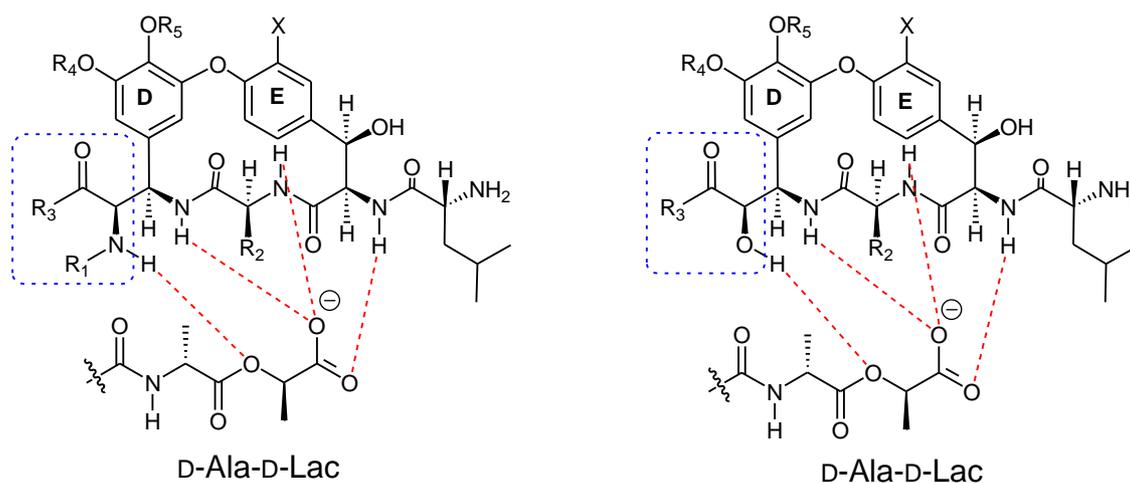
**Figura 7.** Estructura general del anillo modificado **D-O-E**.

La razón de sustituir el aminoácido **D** por un aminofosfonato funcionalizado, es que este tipo de moléculas han atraído considerable atención por su gran importancia en la química orgánica y medicinal, así como en agricultura debido a sus importantes propiedades biológicas y farmacológicas.<sup>55</sup> Debido a la configuración tetraédrica del fósforo los  $\alpha$ -aminofosfonatos y ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos actúan como análogos estables de los inestables carbonos tetraédricos en el estado de transición de la hidrólisis de péptidos y por lo tanto compiten con los sitios activos y actúan como inhibidores de enzimas.<sup>56</sup> Muchos  $\alpha$ -aminofosfonatos, ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y fosfonopéptidos naturales y sintéticos tienen aplicaciones biológicas muy importantes como: anti HIV,<sup>57</sup> antibacteriales,<sup>58</sup> antibióticos,<sup>59</sup> anti cancerígenos,<sup>60</sup> agentes antitumorales<sup>61</sup> y agentes antivirales.<sup>62</sup> Además, en agroquímica un gran número de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y derivados son usados como fungicidas<sup>63</sup> y agentes herbicidas.<sup>64</sup>

## 2.2 ANTECEDENTES

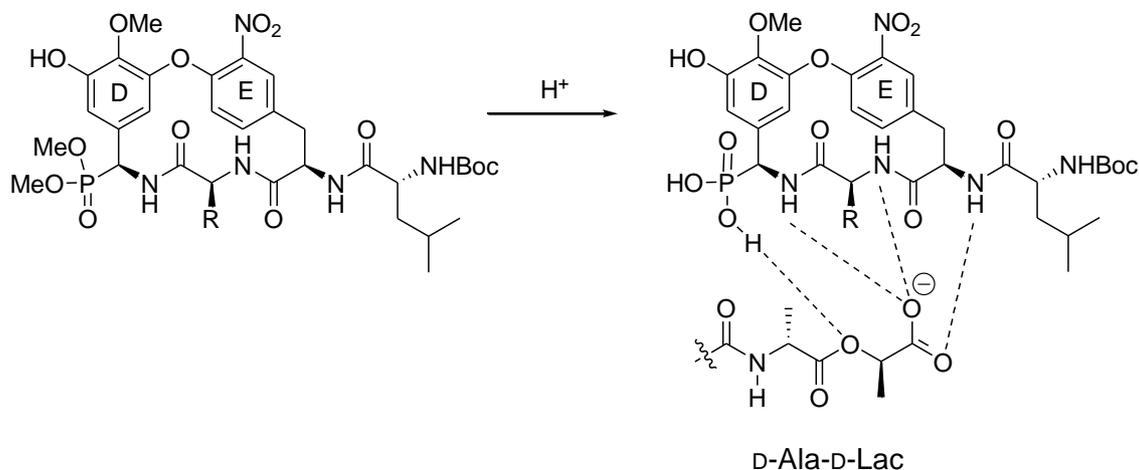
Zhu y colaboradores<sup>54</sup> ya han sintetizado moléculas donde modifican la parte profunda de la glicoma (**D-O-E**), reemplazando el grupo carbonilo del aminoácido 4 (anillo D) de la vancomicina por un  $\text{CHNHCOR}$  (figura 8), función que podría a priori conducir a compuestos con un incremento en la afinidad hacia *N*-Ac-D-Ala-D-Lac debido al incremento de afinidad en el puente de hidrógeno N-H-O, y evitando de esta forma

también la desfavorable repulsión electrónica encontrada en la vancomicina con el complejo D-Ala-D-Lac. Como una extensión lógica Zhu y colaboradores también reportaron una eficiente síntesis en la que remplazaron el cuarto aminoácido **D** por un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácido<sup>65</sup> y demostraron que el macrociclo incluyendo la estereoquímica y la presencia de una cadena hidrofóbica en la posición adecuada son importantes para la actividad vancorresistente.



**Figura 8.** Estructura general de anillos modificados **D-O-E**.

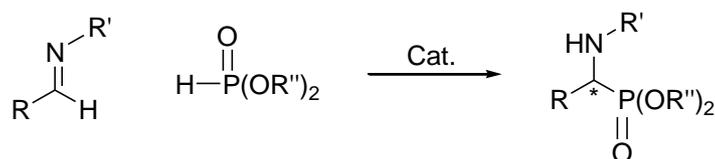
Siguiendo la misma línea del trabajo de Zhu y colaboradores en el presente trabajo se pretende sustituir el cuarto aminoácido **D** por un aminofosfonato funcionalizado, considerando que poseen diversas propiedades biológicas, además de que podría ser transformado con relativa facilidad al correspondiente ácido aminofosfonico (figura 9) con lo que se restauraría el enlace de hidrógeno y se evitaría la desfavorable repulsión electrónica encontrada en la vancomicina con el complejo D-Ala-D-Lac.



**Figura 9.** Transformación de aminofosfonato a ácido aminofosfónico.

Se han descrito varios procedimientos para la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -aminofosfonatos, pero hay dos rutas principales:

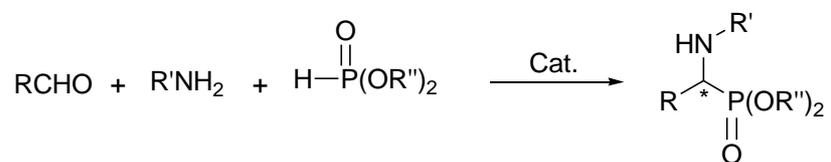
(1) Hidrofosfonilación de iminas a través de la reacción de Pudovik,<sup>66</sup> siendo un poderoso y directo método para la construcción de enlaces C-P (esquema 36). Esta reacción es muy notoria debido a que en ella subyace un proceso altamente anantioselectivo.<sup>67</sup> La reacción hace uso de varios organocatalizadores, incluyendo ácidos de Lewis conteniendo titanio,<sup>68</sup> metales de transición,<sup>69</sup> aluminio<sup>70</sup> y catalizadores quirales de vanadio.<sup>71</sup> Desafortunadamente para este tipo de procesos se requieren cantidades altas de catalizador y tiempos prolongados de reacción.



**Esquema 36**

(2) La reacción de Kabacnich-Fields<sup>72</sup> es uno de los métodos más convencionales para obtener  $\alpha$ -aminofosfonatos. Esta es una reacción de tres componentes en la cual un aldehído, una amina y una di o trialquil fosfita reaccionan mediante un proceso ‘one-pot’ (esquema 37). Esta reacción generalmente requiere de ácidos de Lewis como

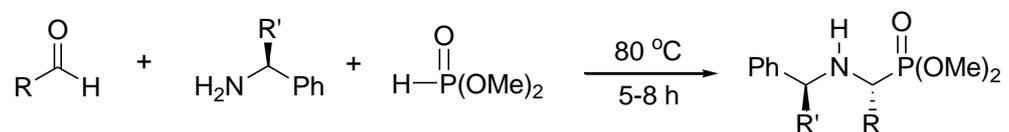
cloruro de Indio(III),<sup>73</sup> SmI,<sup>74</sup> LiClO<sub>4</sub>,<sup>75</sup> y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>76</sup> como catalizadores por mencionar algunos. Una amplia gama de catalizadores ha sido empleada en la reacción de Kabacnich-Fields. Sin embargo muchos de esos catalizadores son muy costosos y a veces se requieren cantidades estequiométricas.



**Esquema 37**

En ambos procesos es indispensable el uso de catalizadores, siendo los métodos más convenientes para sintetizar  $\alpha$ -aminofosfonatos y sus derivados en forma ópticamente pura. Sin embargo a pesar de su potencial utilidad, esos métodos sufren de una o más desventajas, tales como: altos costos, cantidades estequiométricas de catalizadores, sensibilidad a la humedad y no se recupera el catalizador para ser reciclado.

Recientemente un nuevo método fue desarrollado por Ordóñez y colaboradores<sup>77</sup> para la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos, este método consiste en una reacción de tres componentes (esquema 38) entre aldehídos, aminas quirales y dimetilfosfita bajo condiciones libres de disolventes y no requiere del uso de catalizadores.



**Esquema 38**

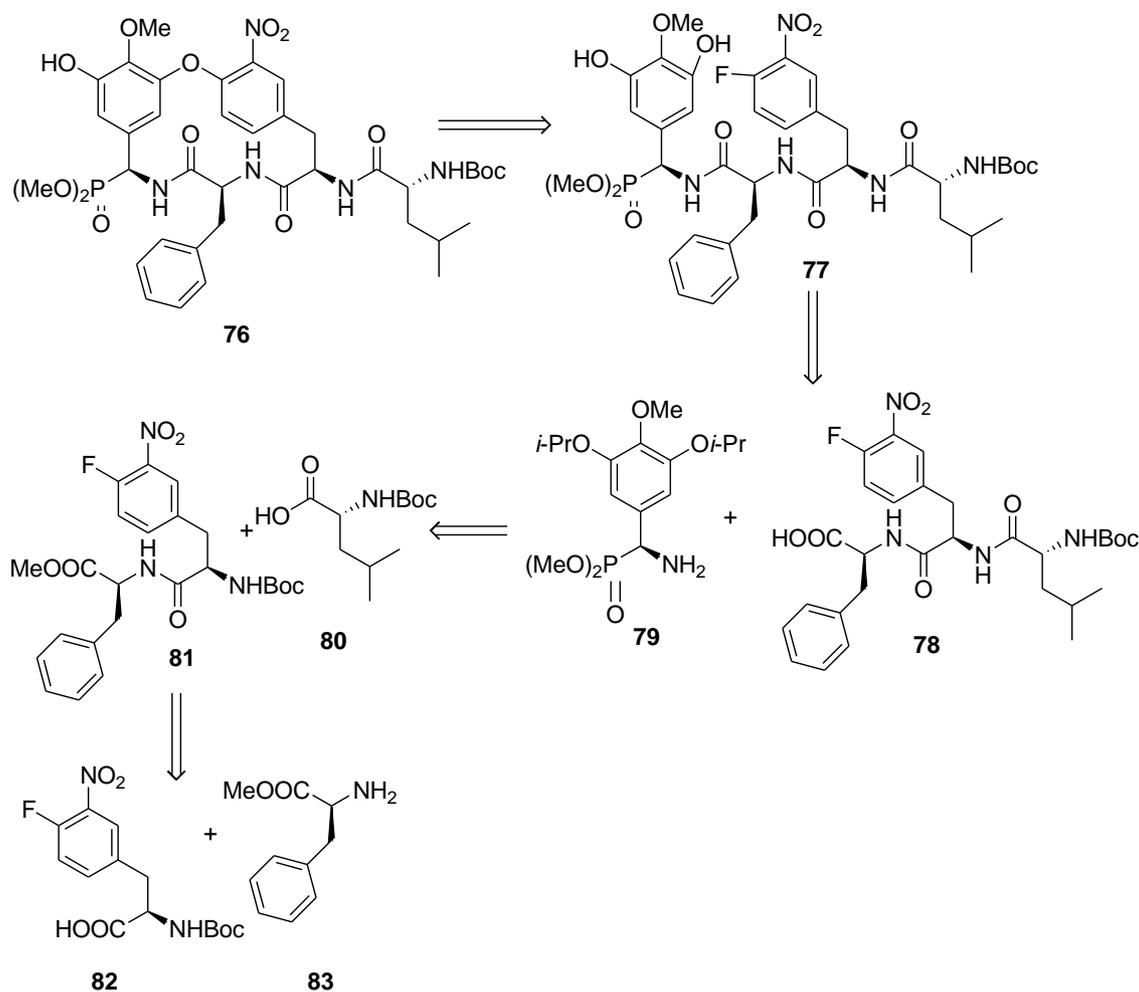
Este método es limpio, rápido y ofrece los correspondientes  $\alpha$ -aminofosfonatos con buenos a excelentes rendimientos y de moderadas a buenas diastereoselectividades.

## 2.3 OBJETIVO

Sintetizar un análogo de la parte profunda de la vancomicina, específicamente el grupo de anillos **D-O-E** en el que se sustituye el aminoácido **D** por un aminofosfonato funcionalizado (Figura 7).

## 2.4 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

El esquema 39 muestra el análisis retrosintético general para la síntesis de los anillos modificados **D-O-E**. Este esquema nos lleva a 4 unidades básicas (**79**, **80**, **82**, **83**) que se deben preparar y posteriormente ensamblar para acceder al macrociclo **76**.

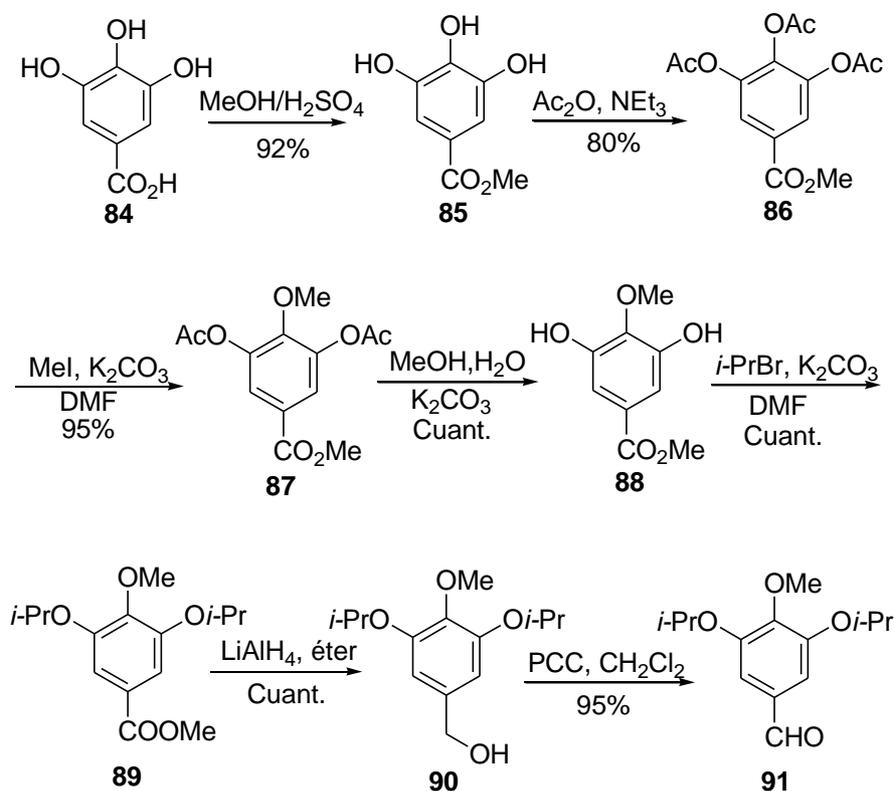


Esquema 39

## 2.5 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

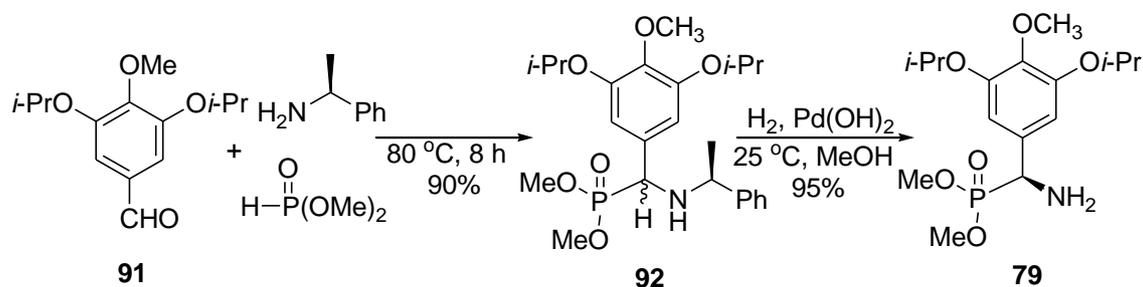
### 2.5.1 Síntesis de aminofosfonato **79**

Para esta parte del proyecto se inició con la preparación del aminofosfonato **79** que se muestra en el esquema 39. La secuencia de reacciones inició con la preparación del aldehído **91** (esquema 40) a partir de una esterificación del ácido **84** empleando metanol y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose el éster **85** con un rendimiento del 92%. Posteriormente se realizó una acetilación de los grupos hidroxilos con trietilamina y anhídrido acético lo que permitió acceder al compuesto triacetilado **86** con un rendimiento del 80%. Posteriormente una desprotección-protección selectiva del grupo hidroxilo en posición *para* al grupo carbonilo con yoduro de metilo en presencia de carbonato de potasio generó el compuesto **87** con un rendimiento del 95%. La regioselectividad obtenida puede ser explicada por el efecto de conjugación con la función éster. El compuesto **87** se sometió a una hidrólisis básica con carbonato de potasio para desacetilar las funciones fenólicas, obteniéndose el compuesto **88** con un excelente rendimiento, una posterior protección de las mismas funciones fenólicas con bromuro de isopropilo dio lugar, en rendimiento cuantitativo, al compuesto **89**, el cual posteriormente se redujo al alcohol primario **90** con hidruro de litio y aluminio. Finalmente la oxidación de **90** con PCC condujo al aldehído **91** con un rendimiento del 95%.



#### Esquema 40

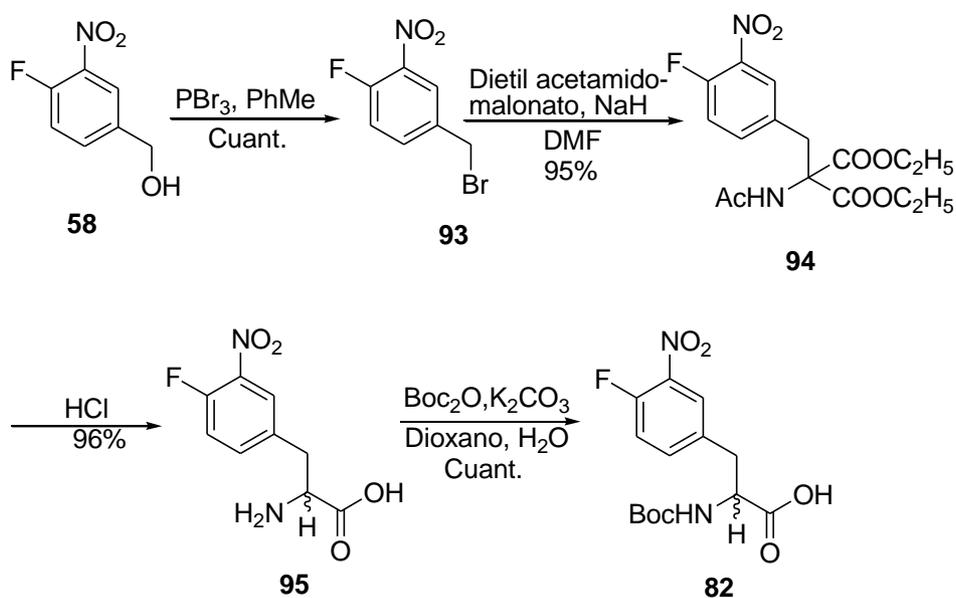
Posteriormente siguiendo el método descrito por Ordoñez y colaboradores<sup>78</sup> se procedió con la preparación del aminofosfonato **79** a través de un proceso ‘one-pot’ entre el aldehído **91**, fosfito de dimetilo y (*S*)- $\alpha$ -metilbencilamina a 80 °C (esquema 41), obteniendo el compuesto **92** como una mezcla de diastereoisómeros (*R,S*) y (*S,S*) con una relación 70:30, los cuales se separaron por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de diclorometano/hexano/isopropanol 6:1:1. La relación diastereoisomérica fue determinada por RMN <sup>31</sup>P, mientras que la configuración del producto mayoritario y minoritario fue determinada por analogía con los resultados reportados en la literatura.<sup>78</sup> Finalmente el aminofosfonato **79** se obtuvo mediante una hidrogenólisis del compuesto **92** de configuración (*S,S*) con Pd(OH)<sub>2</sub> con un rendimiento del 95%.



**Esquema 41**

### 2.5.2 Síntesis de aminoácido 82

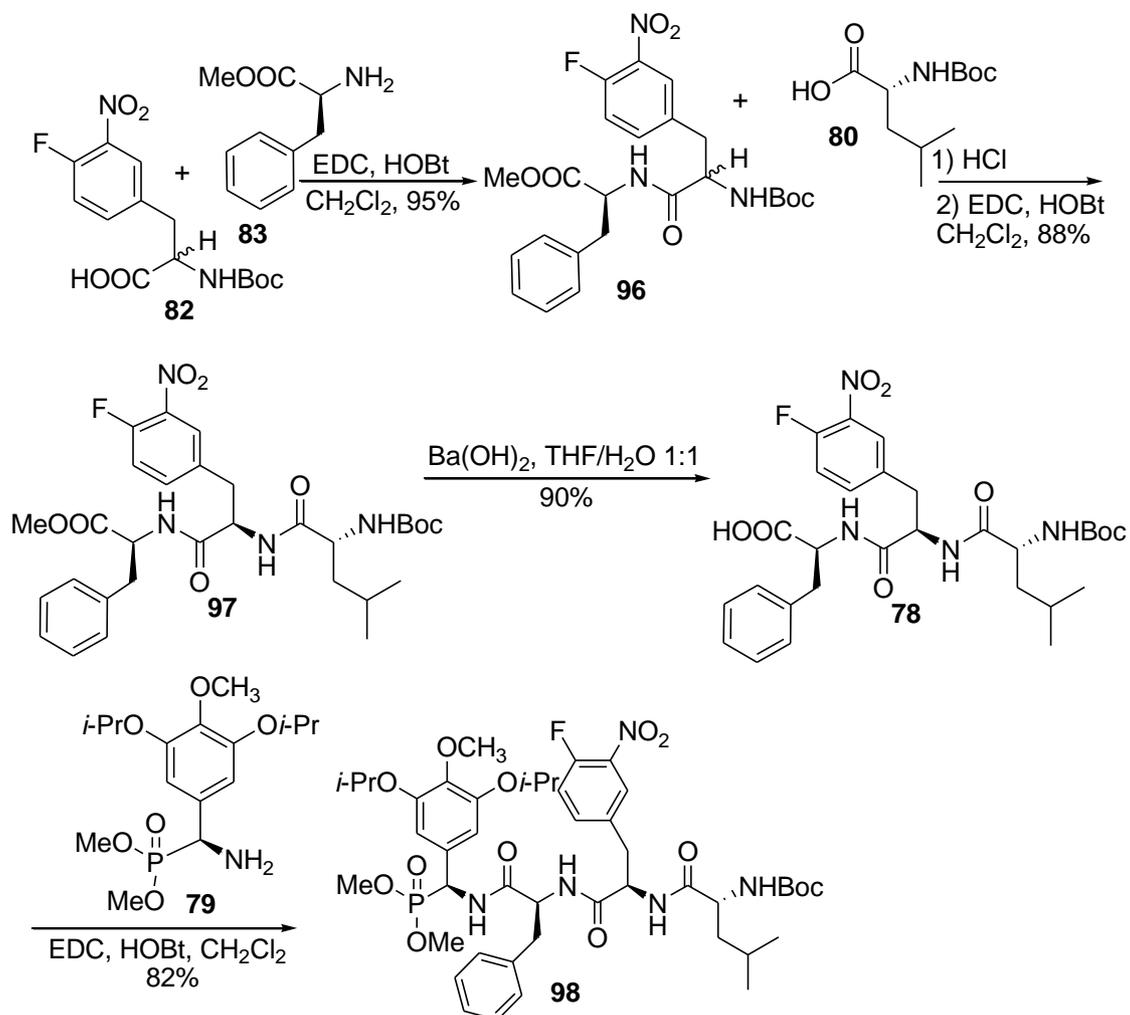
La preparación del fragmento **82** se realizó de acuerdo al procedimiento publicado por Zhu<sup>78</sup> iniciando con una bromación con PBr<sub>3</sub> del alcohol **58** (esquema 42) preparado previamente para la síntesis del fragmento A de las plagioquinas, obteniéndose el compuesto bromado **93** con un excelente rendimiento. El compuesto **93** en presencia de dietil acetamidomalonato y NaH fue transformado al compuesto **94** con 95% de rendimiento. La hidrólisis ácida de **94** dio lugar al aminoácido **95** con 96% de rendimiento, el cual fue protegido posteriormente con el grupo Boc para dar el compuesto **82** en forma de mezcla racémica.



**Esquema 42**

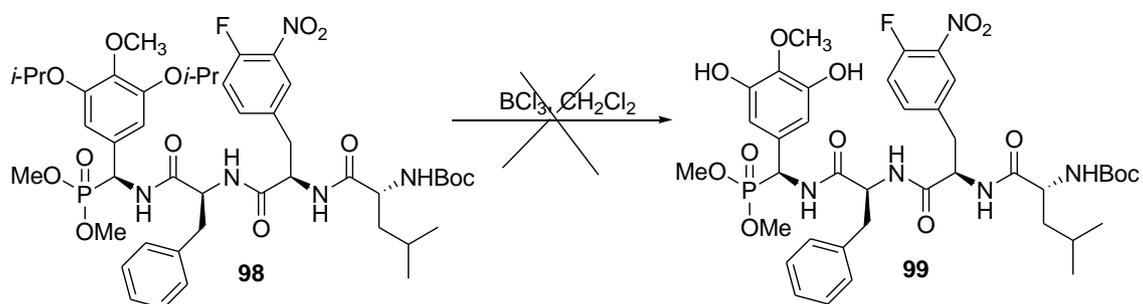
### 2.5.3 Acoplamiento de los fragmentos **82**, **83**, **80** y **79**.

Conforme al análisis retrosintético propuesto, la secuencia de ensamblaje se inició mediante una reacción de acoplamiento peptídico entre la amina **83** (esquema 43), fácilmente obtenida por la esterificación de la L-fenilalanina comercial y el ácido racémico **82** utilizando HOBt y EDC como agentes de acoplamiento. El dipéptido **96** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros con una relación 60:40 que se cuantificó por RMN  $^1\text{H}$  la cual no se pudo separar por cromatografía en columna. La mezcla diastereoisomérica se acopló con la D-N-Boc leucina **80**. El acoplamiento generó el tripéptido **97** con un 88% de rendimiento conservándose la relación 60:40 de diastereoisómeros, los cuales en esta etapa se lograron separar por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema diclorometano/hexano/éter 5:2:1. Para la siguiente reacción se empleó diastereoisómero **97** con la configuración adecuada que se muestra en el esquema 43, la cual se determinó comparando los datos espectroscópicos de RMN y el punto de fusión con los reportados en la literatura.<sup>79</sup> La hidrólisis de la función éster del compuesto **97** con hidróxido de bario generó el ácido **78** el cual sin previa purificación se acopló con el aminofosfonato **79**, obteniéndose el tetrapeptido **98** con un rendimiento del 82%.



**Esquema 43**

Posteriormente el intento de eliminación de los grupos isopropilos en **98** con  $\text{BCl}_3$  (esquema 44) condujo desafortunadamente a una mezcla de compuestos formada por los productos mono y di protegido con isopropilos aunado a la pérdida del grupo Boc en lugar del compuesto esperado **99**. Debido a la pequeña cantidad de materia prima con la que se contaba y al tiempo considerable que llevaría prepararla nuevamente se decidió, por el momento, concluir en esta etapa el intento de síntesis del macrociclo **76**.



Esquema 44

## 2.6 CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En conclusión cabe mencionar que los resultados obtenidos son muy alentadores, ya que se logró preparar el deseado aminofosfonato enantioméricamente puro con un rendimiento global del 85% a partir del correspondiente aldehído. Se demostró la convergencia de la secuencia sintética, - previa al intento de macrociclización. Por otra parte todos los pasos sintéticos utilizados dieron lugar a rendimientos buenos o excelentes. En conjunto este trabajo exploratorio facilitaría la vía para la producción de mayores cantidades del intermediario clave **98**, el cual permitiría el ensayo de otros métodos para la desprotección selectiva de los grupos oxiisopropilo.

### 3.0 PARTE EXPERIMENTAL

Las materias primas para llevar a cabo las reacciones fueron grado reactivo y no fue necesaria su purificación.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía de capa fina, se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice marca Merck y una lámpara UV (modelo Cole-Parmer 9815 6 Watts).

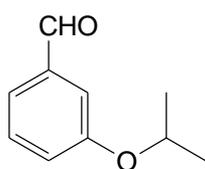
Las purificaciones se realizaron por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 60 (240-400 mesh) como fase estacionaria.

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

Los espectros de IR fueron realizados en un espectrofotómetro de FT-IR, Perkin Elmer, Serie 1600.

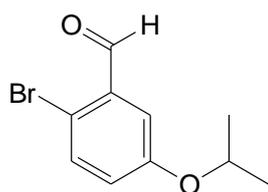
Para la realización de los espectros de RMN se utilizó un equipo de resonancia magnética nuclear de 500 MHz, Bruker AVANCE III 500. El disolvente utilizado fue cloroformo y DMSO-d<sub>6</sub>, como referencia interna se usó tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm).

### 3-isopropoxibenzaldehído (51)



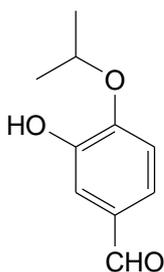
En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético, se disolvieron 2.0 g (16.39 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído en 50 ml de DMF. Posteriormente se agregaron 5.6 g (40.98 mmol) de carbonato de potasio, la mezcla se deja reaccionar 30 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 3.84 ml (40.98 mmol) de bromuro de isopropilo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C con agitación constante y bajo atmósfera de argón. Después de 20 horas la mezcla de reacción se enfrió, filtro, se agregaron 150 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío obteniéndose 2.68 g del compuesto **51** que debido a su pureza y rendimiento cuantitativo no fue necesario purificar. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.98 (s, 1H), 7.45 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.43 (m, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 4.64 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 192.59, 158.89, 138.21, 130.48, 123.51, 123.44, 114.57, 70.60, 22.29 ppm.

### 2-bromo-5-isopropoxibenzaldehído (48)



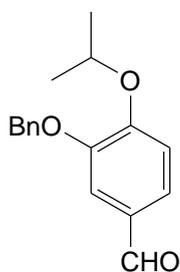
En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con barra magnética, se disolvieron 2.66 g (16.19 mmol) de 3-isopropoxibenzaldehído (**51**), en 30 ml de diclorometano y se llevó a 0 °C en un baño de hielo con NaCl. Posteriormente se adicionaron gota a gota 0.92 ml (17.82 mmol) de Br<sub>2</sub>, la mezcla se llevó a temperatura ambiente por 1 hora con agitación constante y bajo atmósfera de argón, al término de ese tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano/acetato de etilo 20:1. obteniéndose 3.53 g de producto (90% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.31 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.60 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 192.20, 157.99, 135.00, 134.33, 124.90, 117.85, 115.04, 70.98, 22.19 ppm.

### 3-hidroxi-4-isopropoxibenzaldehído (52)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con refrigerante y barra magnética, se colocaron 2 g (14.48 mmol) de 3,4-dihidroxibenzaldehído, 20 ml de dimetilformamida y se agregaron 2.0 g (14.48 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo atmósfera de argón con agitación constante por un periodo de 4 horas, después se adicionaron gota a gota 1.76 ml (18.82 mmol) de bromuro de isopropilo. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura con agitación durante 20 horas. Al término de este tiempo la mezcla se diluyó a 100 ml con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x 50 ml) y con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó, secó (sulfato de sodio anhidro), filtró y concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano:acetato de etilo (10:1) obteniéndose 2.08 g del producto con 80% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.83 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.74 (dhept, *J* = 6.1, 0.5 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.42, 150.58, 147.17, 130.62, 124.74, 114.64, 112.30, 72.33, 22.36 ppm.

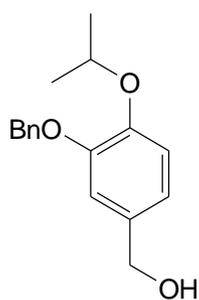
### 3-(benciloxi)-4-isopropoxibenzaldehído (53)



En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético, se disolvieron 0.88 g (4.88 mmol) de 3-hidroxi-4-isopropoxibenzaldehído **52** en 20 ml de acetona, se agregaron 1.0 g (7.32 mmol) de carbonato de potasio y 0.75 ml (6.34 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C con agitación constante por un periodo de 5 horas. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente, se diluyó con acetato de etilo y se pasó a un embudo de separación, se agregaron 100 ml de agua, se extrajo la fase orgánica, se seco, filtro y concentro a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano:acetato de etilo (15:1) obteniendo el producto en forma de líquido incoloro (1.29 g) con un rendimiento de 97%. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.83 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.03 (d, *J*

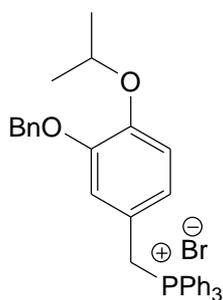
= 8.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.71 (dhept,  $J = 6.1, 0.4$  Hz, 1H), 1.44 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.18, 154.37, 150.01, 137.17, 130.29, 128.92, 128.32, 127.63, 127.09, 114.53, 113.61, 72.10, 71.47, 22.42 ppm.

### (3-(benzyloxy)-4-isopropoxyphenyl)methanol (**54**)



En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se disolvieron 1.2 g (4.44 mmol) del compuesto **53** en 20 ml de metanol. El matraz de reacción se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  utilizando un baño de hielo, posteriormente se agregó 0.5 g (13.32 mmol) de borohidruro de sodio, la mezcla se dejó reaccionar 1 hora con agitación constante a la misma temperatura, al término de ese tiempo se adicionaron 20 ml de de agua fría y 80 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó, secó (sulfato de sodio anhidro), filtró y concentró a presión reducida. La purificación del producto se realizó mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema hexano:acetato de etilo (4:1), el producto fue obtenido en forma de líquido incoloro (1.17g) con un rendimiento del 97%. **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.00 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.90 (ddt,  $J = 8.1, 2.0, 0.6$  Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.54 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.38 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 150.47, 148.01, 137.79, 135.02, 128.84, 128.14, 127.67, 120.66, 118.23, 114.82, 72.74, 71.62, 65.51, 22.64 ppm.

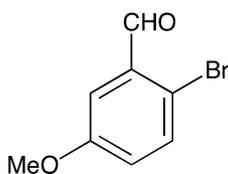
### Fragmento C, sal de fosfonio (**47**)



En un matraz de 50 ml de fondo redondo equipado con agitador magnético se disolvieron 1.26 g (4.62 mmol) de (3-(benzyloxy)-4-isopropoxyphenyl)methanol (**54**), en 12 ml de tolueno (anhidro). Posteriormente se adicionaron gota a gota 0.57 ml (6.01 mmol) de  $\text{PBr}_3$  y se dejó reaccionar 5 horas a temperatura ambiente con agitación constante y bajo atmósfera de argón, al término de este tiempo se agregaron 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se transfirió la mezcla a un embudo de separación. Se realizaron extracciones con acetato

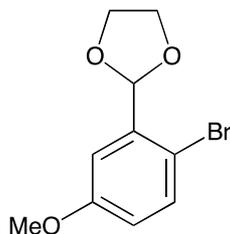
de etilo (3 x 60 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se terminó de secar a vacío. El producto obtenido se disolvió en 25 ml de tolueno, se agregaron 1.45 g (5.51 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a ebullición (80 °C) durante 18 horas. La mezcla se enfrió y el producto precipitado se filtró y se lavó con tolueno, hexano y finalmente con 5 ml de acetona, obteniéndose 2.59 g de un polvo blanco (94 % de rendimiento). p.f. = 198-200 °C. **FT-IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 1506, 2778, 2979, 3051  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.65 (m, 16H), 7.33 – 7.19 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.21 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 1.26 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 149.2, 148.2, 136.9, 134.7, 134.3 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 9.0$  Hz), 129.9 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 12.3$  Hz), 128.3, 127.6, 127.1, 124.0, 119.8 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 8.4$  Hz), 119.2, 117.8 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 85.6$  Hz), 115.5, 71.4, 71.0, 30.3 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 46.6$  Hz,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-P}$ ), 21.9 ppm. **RMN  $^{31}\text{P}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.67 (s) ppm.

### 5-metoxi-2-bromobenzaldehído (55)



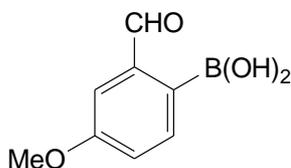
En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con barra magnética, se colocaron 2.68 ml (22.03 mmol) de 5-metoxibenzaldehído y 30 ml de diclorometano. La mezcla se llevó a 0 °C en un baño de hielo con NaCl. Posteriormente se adicionaron gota a gota 1.69 ml (33.05 mmol) de  $\text{Br}_2$ , la mezcla se llevó a temperatura ambiente por 1 hora con agitación constante bajo atmósfera de argón, al término de ese tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema diclorometano/hexano 1.5:1 obteniéndose 4.25 g de producto (90 % de rendimiento) en forma de cristales blancos. p.f. = 72-74 °C. Anal. elem. teórico (%)  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_2$ : C, 44.68; H, 3.28; Br, 37.16; O, 14.88. Experimental C, 44.90; H, 3.12. **FT-IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 1278, 1674, 2876  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.33 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.7, 159.2, 134.5, 133.9, 123.1, 117.9, 112.9, 55.7 ppm.

### 2-(5-metoxi-2-bromofenil)-[1,3]dioxolano (56)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y trampa de Dean Stark se disolvieron 2.45 g (11.39 mmol) de 5-metoxi-2-bromo-benzaldehído (55) en 50 ml de benceno. Se agregaron 1.58 ml (28.48 mmol) de etilenglicol, 245 mg de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador y la mezcla se calentó a ebullición por 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó a 100 ml con benceno y se lavó con 100 ml de NaOH 1M acuoso, se realizaron extracciones con benceno (2 x 60 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentra a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (7:1) obteniéndose así 2.82 g de un aceite incoloro (96 % de rendimiento). Anal. elem. teórico (%) C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>: C, 46.36; H, 4.28; Br, 30.84; O, 18.53. Experimental C, 46.45; H, 4.13. **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 1195, 1168, 2886 cm<sup>-1</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.17-4.03 (m, 4H), 3.79 (s, 3H) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 158.9, 137.4, 133.6, 116.7, 113.0, 102.4, 65.4, 55.5 ppm.

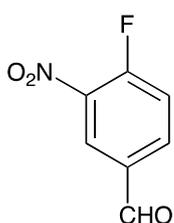
### Ácido-2-formil-4-metoxi-fenilborónico (45)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y atmósfera de argón, se disolvieron 1.31 g (5.05 mmol) de 2-(5-metoxi-2-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano (56) en 50 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -100 °C (baño de metanol y nitrógeno líquido) y se agregaron 2.2 ml (5.55 mmol) de n-BuLi 2.5 M en hexano. Después de agitar 45 minutos a -100 °C se agregó gota a gota 1.5 ml (6.56 mmol) de isopropil borato, se dejó agitando 30 min más a la misma temperatura y 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se llevó a 0 °C, se adicionaron 17 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5%, inmediatamente la mezcla se transfirió a un embudo de separación, la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 2 M (2 x 50 ml). La fase acuosa se aciduló a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso al 10%, se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 80 ml), la nueva fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro,

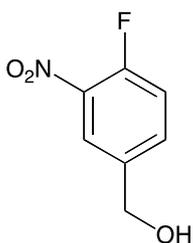
se filtró y se concentró a presión reducida, dando 0.8 g de un polvo blanco (86% de rendimiento), el producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificar. p.f. = 180-181 °C. Anal. elem. teórico (%) C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BO<sub>4</sub>: C, 53.39; H, 5.04; B, 6.01; O, 35.56. Experimental C, 53.80; H, 4.98. **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 1363, 1667, 2898, 3302 (OH), 3337 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.19 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.30$  Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.44 (d,  $J = 2.65$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.3, 2.67$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 194.2, 160.0, 141.4, 135.6, 131.3, 119.2, 112.4, 55.2 ppm. **RMN <sup>11</sup>B** (160 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ : 31.6 (s) ppm.

#### 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (57)



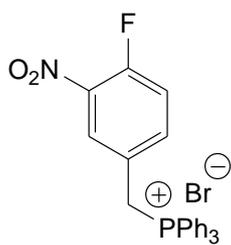
En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con barra magnética se agregaron 4 ml (60.43 mmol) de HNO<sub>3</sub>. Posteriormente se adicionaron gota a gota con a agitación y a 0 °C 5.21 ml (96.68 mmol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, una vez terminada la adición se gotearon 2.59 ml (24.17 mmol) de 4-fluorobenzaldehído, la mezcla se mantuvo a la misma temperatura con agitación continua y bajo atmósfera de argón por 1 hora, después se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por un periodo de 4 horas. Se agregaron 100 ml de una solución saturada de carbonato de sodio, la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (4:1) para dar 3 g de cristales amarillos (90 % de rendimiento). p.f. = 35-36 °C. Anal. elem. teórico (%) C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>FNO<sub>3</sub>: C, 49.72; H, 2.38; F, 11.23; N, 8.28; O, 28.38. Experimental C, 49.73; H, 2.06; N, 8.40. **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 1343, 1534, 1688 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.08 (s, 1H), 8.61 (dd,  $J = 7.5, 2.1$  Hz, 1H), 8.27 (ddd,  $J = 8.5, 4.2, 2.1$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 10.2, 8.5$  Hz, 1H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 188.3, 158.5 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 274.0$  Hz), 137.7, 135.7 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 6.0$  Hz), 132.8, 127.6, 119.6 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 21.8$  Hz) ppm.

#### (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (**58**)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se disolvieron 2.8 g (16.55 mmol) de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (**57**) en 50 ml de metanol. Se enfrió a 0 °C utilizando un baño de hielo, posteriormente se agregaron 1.88 g (49.64 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. La mezcla se dejó 5 horas mas con agitación constante a la misma temperatura, al término de ese tiempo se diluyó a 100 ml con agua fría, al cabo de 10 minutos se transfirió a un embudo de separación y se adicionaron 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se separó la fase orgánica, secó (sulfato de sodio anhidro), filtró y concentró a presión reducida. La purificación del producto se realizó mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema hexano:acetato de etilo (4:1). El producto fue obtenido en forma de líquido amarillo (2.65 g) con un rendimiento de 95%. Anal. elem. teórico (%) C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>3</sub>: C, 49.13; H, 3.53; F, 11.10; N, 8.19; O, 28.05. Experimental C, 49.42; H, 2.27; N, 8.20. **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 1046, 1345, 1527, 2884, 3540 cm<sup>-1</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.04 (dd,  $J = 7.1, 2.2$  Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.27 (dd,  $J = 10.6, 8.5$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.79 (s, 1H) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 154.6 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 264.4$  Hz), 137.9, 137.0, 133.6, 123.8, 118.3 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 20.6$  Hz), 63.1 ppm.

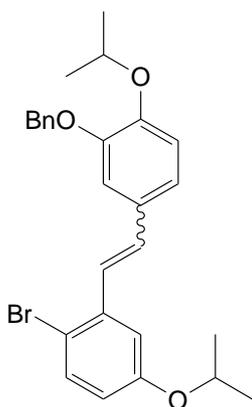
#### Bromuro de (4-fluoro-3-nitrobenzil)-trifenilfosfonio (**42**)



En un matraz de 100 ml de fondo redondo equipado con agitador magnético se disolvieron 1.82 g (10.66 mmol) de (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (**58**), en 18 ml de tolueno (anhidro). Posteriormente se adicionaron 1.28 ml (13.57 mmol) de PBr<sub>3</sub> y se dejó reaccionar 5 horas a temperatura ambiente con agitación constante bajo atmósfera de argón, al término de este tiempo se agregaron 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se transfirió la mezcla a un embudo de separación. Se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 60 ml), la fase orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida, el producto crudo se terminó de secar en la bomba de vacío y posteriormente se disuolvió

en 40 ml de tolueno (anhidro), se agregaron 3.37 g (12.84 mmol) de trifenilfosfina, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a ebullición (80 °C) durante 18 horas. Se enfrió y el producto precipitado se filtró, se lavó con tolueno, hexano y finalmente con 5 ml de acetona, obteniéndose 4.47 g de un polvo blanco (87% de rendimiento). p.f. = 295-297 °C. **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 1349, 1534, 2868  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.15-8.10 (m, 1H), 7.90-7.62 (m, 15H), 7.41 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J = 10.6, 8.5$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.8 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 263.3$  Hz), 139.6, 136.6, 135.2, 134.4 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 9.7$  Hz), 130.3 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 12.1$  Hz), 128.1, 125.3 118.6 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}\} = 19.9$  Hz), 117.1 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 86.2$  Hz), 28.8 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 48.5$  Hz) ppm. **RMN**  $^{31}\text{P}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.7 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1P) ppm.

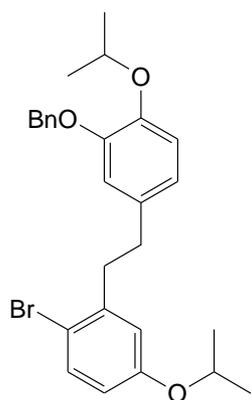
**(E/Z)-2-(3-(benzyloxy)-4-isopropoxystyryl)-1-bromo-4-isopropoxybenzene (59)**



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético, refrigerante y bajo atmósfera de argón se disolvieron 2.17 g (3.63 mmol) de la sal de fosfonio **47** en 20 ml de diclorometano, se adicionaron 0.80 g (3.30 mmol) del aldehído **48**. La mezcla se agitó hasta la disolución total. Posteriormente se agregó 7.26 ml de una solución de carbonato de potasio 1 M, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C por 24 horas con agitación constante y bajo atmósfera de argón. Una vez transcurrido las 24 horas la mezcla se enfrió, se diluyó a 100 ml con diclorometano y se agregó una solución de cloruro de sodio (100 ml). Se realizaron extracciones con diclorometano (2 x 80 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, los alquenos se separaron del óxido de trifenilfosfina por cromatografía en columna utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (20:1) obteniéndose un líquido incoloro (1.56 g) con un rendimiento del 98 % que por RMN  $^1\text{H}$  mostró ser una mezcla de isómeros *E* y *Z* en relación 30:70. Para el compuesto **59E**: **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 2975, 2901, 2338, 2116, 1586, 1506, 1462, 1371, 1262, 1224, 1178, 1164, 1108, 1026, 997, 955, 856, 801, 735  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 7.49-7.47 (m, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.20

(d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.07 (ddd,  $J = 8.3, 2.1, 0.3$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 8.8, 3.0$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.57-4.53 (m, 2H), 1.37 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 1.34 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 157.24, 149.88, 148.53, 138.02, 137.37, 133.47, 131.01, 130.69, 128.48, 127.77, 127.32, 125.77, 120.91, 117.14, 116.34, 114.53, 113.95, 113.68, 72.03, 71.48, 70.27, 22.21, 21.99 ppm. **FABMS**:  $m/z$  480, 482  $[\text{M}]^+$ . Para el compuesto **59Z**: **FT-IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 2974, 2908, 2338, 2112, 1604, 1507, 1472, 1371, 1254, 1222, 1196, 1164, 1115, 1048, 985, 940, 855, 810, 740  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 7.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.78-6.74 (m, 4H), 6.65 (ddd,  $J = 8.8, 3.0, 0.5$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.24 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 1.14 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 156.85, 149.36, 147.45, 138.98, 137.25, 133.27, 130.95, 129.82, 128.36, 128.15, 127.64, 127.17, 122.77, 117.42, 117.38, 117.01, 115.65, 114.05, 72.01, 70.94, 70.07, 22.16, 21.77 ppm. **FABMS**:  $m/z$  480, 482  $[\text{M}]^+$ .

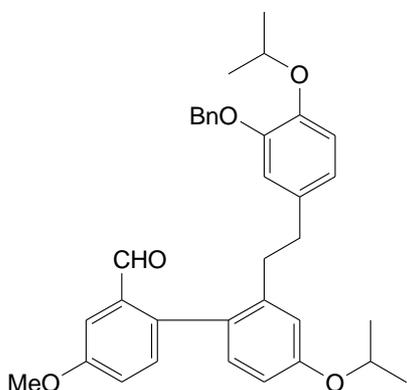
#### 2-(3-(benzyloxy)-4-isopropoxyphenethyl)-1-bromo-4-isopropoxybenzene (44)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de hidrógeno, se disolvieron 457 mg (0.94 mmol) de **2-(3-(benzyloxy)-4-isopropoxystyryl)-1-bromo-4-isopropoxybenzene (59)** en una mezcla de disolventes tetrahidrofurano anhidro y de *t*-butanol 1:1 para obtener una concentración de 0.14 M. La mezcla se sometió a tres ciclos de vacío compensación con hidrógeno, se agregaron 20 mg (10 % con respecto al reactivo) de  $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$  (catalizador de Wilkinson) y se sometió nuevamente a cinco ciclos de vacío-compensación con hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 3 globos concéntricos) por 48 horas. Posteriormente se evaporó el solvente y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (12:1), el producto se obtuvo como un líquido aceitoso de color amarillo (445 mg) con un rendimiento del 98%. **FT-IR**  $\nu_{\text{max}}$ :

2975, 2908, 2338, 2117, 1604, 1507, 1477, 1383, 1254, 1222, 1162, 1115, 1048, 985, 940, 854, 810, 732  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$ : 7.47-7.45 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.32-7.31 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.47 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.43 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.34 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 1.28 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$ : 157.11, 149.88, 146.43, 141.85, 137.59, 136.15, 135.09, 133.20, 128.39, 127.67, 127.31, 121.39, 118.23, 118.08, 116.11, 115.19, 114.58, 72.33, 71.38, 70.10, 38.63, 35.61, 22.30, 21.93 ppm. **FABMS**:  $m/z$  482, 484  $[\text{M}]^+$ .

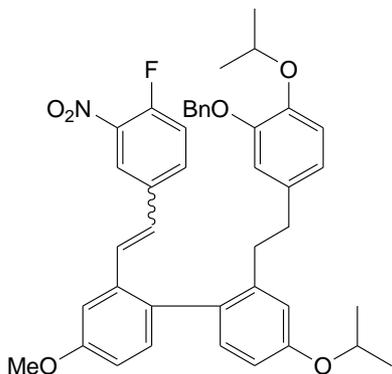
### Compuesto (41)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se disolvieron 437 mg (0.90 mmol) del compuesto (**44**) en 25 ml de DME, la solución se sometió a tres ciclos de vacío compensación con argón y se agregaron 104 mg (0.09 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, la mezcla de reacción se agitó 15 minutos, posteriormente se agregó gota a gota 4.6 ml de una solución de carbonato de sodio 2 M mediante una jeringa, la mezcla se dejó reaccionar 10 minutos y se agregaron gota a gota con una jeringa 244 mg (1.35 mmol) del ácido bórico **45** disueltos en 5 ml de etanol. La mezcla se llevó a reflujo (80  $^\circ\text{C}$ ) por 24 horas, una vez transcurrido ese tiempo se dejó enfriar, se agregaron 100 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 60 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (20:1) obteniéndose 432 mg de un aceite amarillo con 86 % de rendimiento. **FT-IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 2973, 2915, 2338, 2117, 1685, 1604, 1507, 1479, 1383, 1253, 1222, 1162, 1115, 1045, 986, 939, 854, 813, 732  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$ : 9.68 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H),

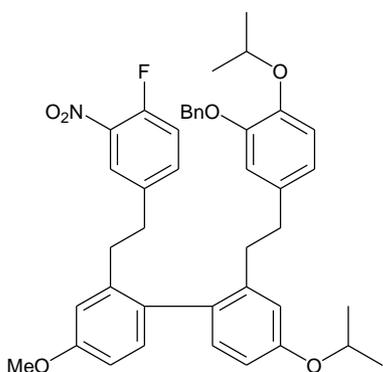
7.09 (dd,  $J = 8.4, 0.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.44-6.41 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.56 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.41 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.70-2.56 (m, 4H), 1.36 (dd,  $J = 6.1, 0.9$  Hz, 6H), 1.30 (dd,  $J = 6.1, 0.9$  Hz, 6H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 192.32, 158.92, 157.75, 149.79, 146.30, 141.71, 138.14, 137.46, 135.13, 134.85, 132.71, 132.06, 128.91, 128.31, 127.64, 127.26, 121.21, 121.09, 117.96, 116.71, 115.55, 112.78, 109.18, 72.32, 71.12, 69.8, 55.50, 36.65, 35.67, 22.26, 22.09 ppm. **FABMS**:  $m/z$  538  $[\text{M}]^+$ .

### Compuesto (60)



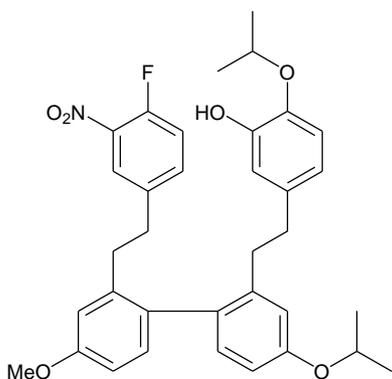
En un matraz de 2 bocas equipado con refrigerante y agitador magnético se disolvieron 210 mg (0.390 mmol) del compuesto **41** en 10 ml de diclorometano, se adicionaron 292 mg (01.585 mmol) de la sal de fosfonio **42**, la mezcla se agitó hasta la disolución total, se gotearon 1.0 ml de una solución de carbonato de sodio 1M y se dejó reaccionar por 24 horas a 40 °C con agitación continua y bajo atmósfera de argón. Posteriormente la mezcla se enfrió, se adicionaron 50 ml de una solución de cloruro de amonio, se transfirió a un embudo de separación y se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (10:1) obteniéndose 258 mg (98 % de rendimiento) de un líquido ligeramente amarillo como una mezcla de isómeros *E/Z* 9:91. **FABMS**:  $m/z$  675  $[\text{M}]^+$ .

### Compuesto (61)



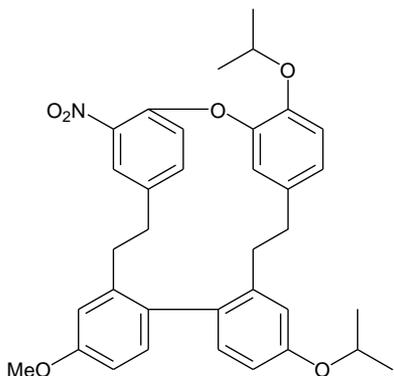
En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de hidrógeno, se disolvieron 245 mg (0.362 mmol) de la mezcla de isómeros **60** en una mezcla de disolventes tetrahidrofurano anhidro y *t*-butanol 1:1 para obtener una concentración de 0.05 M. La mezcla se sometió a tres ciclos de vacío compensación con hidrógeno, se agregaron 10 mg (4% con respecto al reactivo) de  $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$  (catalizador de Wilkinson) y se sometió nuevamente a cinco ciclos de vacío-compensación con hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 2 globos concéntricos) por 48 horas. La mezcla de reacción se filtro a través celita enjuagando con THF, el disolvente fue removido para ofrecer 236 mg (93% de rendimiento) de un líquido aceitoso de color amarillo. **FT-IR**  $\nu_{\text{max}}$ : = 2973, 2915, 2338, 2117, 1685, 1604, 1507, 1479, 1383, 1253, 1222, 1162, 1115, 1045, 986, 939, 854, 813, 732  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 7.56-7.54 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.05-7.04 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 3H), 6.75 (dd,  $J = 8.2, 2.9$  Hz, 2H), 6.46 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 4.57 (hept,  $J = 6.1$  Hz), 4.40 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.72-2.48 (m, 8H), 1.37 (dd,  $J = 6.1, 3.4$  Hz, 6H), 1.30 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 158.75, 157.17, 153.83 (d,  $J = 262.83$  Hz ( $\underline{\text{CF}}$ )), 149.83, 146.19, 141.33, 139.97, 138.66 (d,  $J = 4.33$  Hz), 137.49, 136.97 (d,  $J = 7.53$  Hz ( $\underline{\text{CNO}_2}$ )), 135.42 (d,  $J = 7.59$  Hz ( $\underline{\text{CCHCHCF}}$ )), 135.33, 133.15, 132.34, 131.65, 131.07, 128.33, 127.62, 127.25, 125.45, 121.07, 117.94 (d,  $J = 18.67$  Hz ( $\underline{\text{CHCHCF}}$ )), 116.66, 115.50, 114.46, 112.67, 111.17, 72.35, 71.08, 69.79, 55.20, 36.92, 36.03, 35.41, 22.25, 22.13, 22.09 ppm. **FABMS**:  $m/z$  677  $[\text{M}]^+$ .

## Compuesto 8



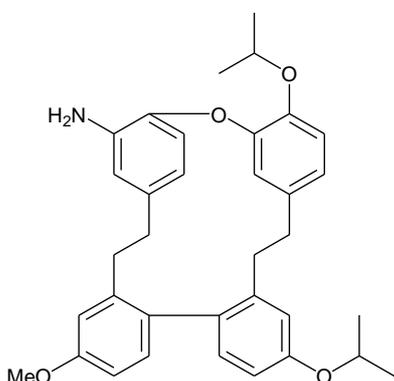
En un matraz de fondo redondo de 25 ml provisto con agitador magnético, se disolvió el compuesto **61** (65 mg, 0.09 mmol) en ácido acético (4 ml), posteriormente fue agregado gota a gota HCl concentrado (4 ml). Después de calentar a 70 °C por 4 h la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se agregó agua y entonces se realizaron extracciones, la fase orgánica fue lavada con una solución de cloruro de sodio, secada con sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (10:1), obteniéndose 50 mg del producto con un rendimiento del 88 %. **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : = 3520, 2976, 2921, 2098, 1604, 1535, 1504, 1480, 1349, 1272, 1231, 1162, 1113, 1047, 970, 943, 862, 816, 745  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 7.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 16.8, 8.0$  Hz, 3H), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.57 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.47 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72-2.50 (m, 8H), 1.37 (dd,  $J = 5.9, 3.3$  Hz, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 158.77, 157.15, 153.82 (d,  $J = 262.83$  Hz), 146.36, 142.70, 141.35, 139.88, 138.71 (d,  $J = 3.61$  Hz), 136.96 (d,  $J = 7.40$  Hz), 135.38 (d,  $J = 8.03$  Hz), 135.09, 133.12, 132.34, 131.53, 131.06, 125.45, 119.54, 117.95 (d,  $J = 20.89$  Hz), 116.56, 114.53, 113.31, 112.70, 111.27, 71.77, 69.82, 55.24, 36.61, 36.00, 35.75, 35.41, 22.17, 22.12, 22.08 ppm. **FABMS**:  $m/z$  587  $[\text{M}]^+$ .

### Macrociclo 62



En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 160 mg (0.27 mmol) del compuesto **8** en 27 ml de DMF, se agregaron 113 mg (0.82 mmol) de  $K_2CO_3$  anhidro, la mezcla de reacción fue agitada temperatura ambiente por 24 h. después de este tiempo la mezcla fue diluida con  $H_2O$  y extraída con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con  $H_2O$  (5 x 50 ml), secada con  $Na_2SO_4$  y concentrada a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (9:1) obteniendo 132 mg del compuesto **27** como una mezcla de atropoisómeros en una relación 50:50 con un rendimiento del 86%. FABMS:  $m/z$  567  $[M]^+$ .

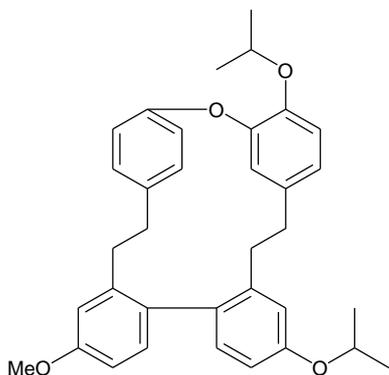
### Macrociclo 63



En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto con agitador magnético se disolvieron 130 mg (0.23 mmol) del compuesto **62** en 10 ml de THF, posteriormente se agregaron 13 mg de catalizador de Pd/C al 5%, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 3 globos concéntricos) por 5 h, posteriormente se filtro a través Celita enjuagando con THF, el disolvente fue removido para ofrecer 122 mg del compuesto **63** (rendimiento cuantitativo) como una mezcla atropoisómeros los cuales fueron separados por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (12:1). Para el compuesto **63-A** : FT-IR  $\nu_{max}$ : 3474, 3376, 2977, 2926, 1723, 1605, 1507, 1479, 1439, 1371, 1341, 1283, 1255, 1222, 1164, 1116, 1048, 986, 939, 854, 811, 719  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ , 25  $^{\circ}C$ ):  $\delta$ : 7.17 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H), 6.69 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.54 (d,

$J = 8.0$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.55 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.45 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.88 (s, 7H), 2.17 (m, 1H), 1.38 (dd,  $J = 9.1, 6.1$  Hz, 6H), 1.32 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 158.06, 156.50, 150.61, 144.59, 142.07, 140.53, 140.19, 140.13, 139.89, 134.59, 132.94, 132.09, 132.04, 131.80, 122.84, 121.20, 120.08, 116.90, 116.40, 115.39, 114.92, 114.76, 111.18, 110.11, 72.35, 69.55, 55.25, 34.78, 34.69, 32.05, 30.66, 22.29, 22.26, 21.92 ppm. **FABMS**:  $m/z$  537  $[\text{M}]^+$ . Para el compuesto **63-B**: **FT-IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 3469, 3374, 2973, 2915, 1723, 1605, 1507, 1478, 1439, 1371, 1341, 1286, 1255, 1222, 1195, 1116, 1048, 986, 940, 854, 811, 719  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 7.15 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 8.0, 2.7$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.55 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.41 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.02-2.93 (m, 7H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.38 (dd,  $J = 13.7, 6.1$  Hz, 6H), 1.30 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 158.06, 156.49, 150.64, 144.52, 141.49, 140.27, 140.19, 139.99, 138.73, 134.28, 132.88, 132.25, 132.01, 131.55, 124.09, 121.32, 119.03, 117.35, 117.03, 114.97, 114.88, 111.61, 110.01, 72.31, 69.72, 55.25, 35.21, 34.68, 31.26, 30.13, 22.30, 22.26, 22.24, 21.73 ppm. **FABMS**:  $m/z$  537  $[\text{M}]^+$ .

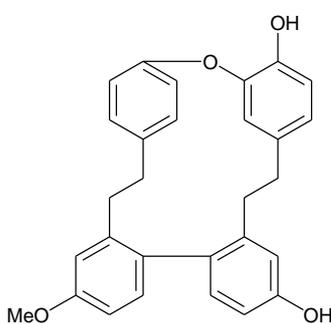
### Macrociclo 64



En un matraz de fondo redondo de 25 ml provisto con agitador magnético, la mezcla de atropoisómeros **63** (70 mg, 0.13 mmol) fue disuelta en 5 ml de metanol, posteriormente se adicionaron gota a gota 3 ml de ácido acético, una solución de nitrito de sodio (1.30 mmol en 3 ml de agua) y una solución de bisulfito de sodio (1.30 mmol en 4 ml de agua) respectivamente. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina y una vez que se completo (12 h), se diluyo con acetato de etilo y agua, la fase organica se extrajo, fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y

se concentro a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (12:1), obteniendo 54 mg del compuesto **64** con un rendimiento del 80%. **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 2928, 2522, 2159, 1733, 1605, 1505, 1476, 1371, 1259, 1220, 1163, 1115, 1049, 985, 938, 906, 808, 729, 598  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 7.19 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$ , Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 3H), 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.74-6.67 (m, 5H), 6.61 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.55 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.43 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.10-2.83 (m, 7H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.38 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.37 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 158.08, 156.51, 155.10, 152.98, 144.27, 140.13, 139.72, 139.00, 134.01, 132.27, 132.04, 131.39, 130.10, 129.68, 123.89, 122.57, 120.74, 117.13, 115.99, 115.01, 114.87, 111.47, 110.05, 72.43, 69.67, 55.23, 34.83, 34.80, 31.41, 30.21, 22.25, 22.21, 21.76 ppm. FABMS:  $m/z$  522  $[\text{M}]^+$ .

#### Plagiocina D (**4**)



En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 45 mg (0.08 mmol) del compuesto **64** en 5 ml de diclorometano, la solución fue llevada a 0°C y se agregaron 0.51 ml de  $\text{BCl}_3$  1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, después de este tiempo se agregaron 10 ml de metanol manteniendo la agitación y la temperatura por diez minutos más, entonces el disolvente fue removido y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (3:1) obteniendo 35 mg de la plagiocina D (**4**) con un rendimiento del 95% **FT-IR**  $\nu_{\max}$ : 3902, 3177, 2927, 2533, 2159, 2023, 1741, 1668, 1604, 1504, 1445, 1347, 1285, 1218, 1162, 1112, 1021, 996, 817, 760  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 2H), 6.65 (dd,  $J = 8.1, 2.5$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 8.1, 2.5$  Hz, 1H), 6.58

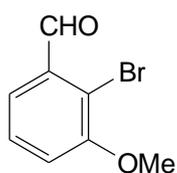
(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.09-2.81 (m, 7H), 2.19 (m, 1H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$ : 157.44, 155.42, 154.15, 149.31, 142.70, 139.32, 139.17, 138.96, 132.51, 131.97, 131.59, 129.50, 129.43, 129.35, 123.22, 121.96, 120.83, 115.22, 114.49, 114.37, 113.42, 111.02, 109.54, 54.76, 34.17, 30.57, 29.14 ppm. **HRMS**: Calculado para  $[\text{MH}]^+$  438.18, encontrado 438.18.

### 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (66)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con barra magnética, se colocaron 5.37 g (44.00 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído y 40 ml de ácido acético, se adicionaron 187 mg de hierro metálico (3.33 mmol) y 7.2 g (88.00 mmol) de acetato de sodio anhidro. La suspensión fue calentada hasta obtener una solución naranja clara (60 °C), entonces se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente lentamente. Posteriormente se adicionaron gota a gota por un periodo de 15 minutos 2.57 ml (50.16 mmol) de  $\text{Br}_2$  disueltos en 8 ml de ácido acético manteniendo la temperatura entre 10 y 15 °C, una hora después de la adición de bromo se agregaron 100 ml de agua fría y se realizaron extracciones con acetato de etilo lavando la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a sequedad, el producto se cristalizó en diclorometano obteniéndose 6.6 g del producto en forma de cristales blancos con un rendimiento del 75%. **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$ : 10.38 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.6, 0.7$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.7, 2.0$  Hz, 1H) ppm.

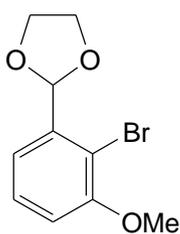
### 2-bromo-3-metoxibenzaldehído (67)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con barra magnética, fueron disueltos 2.2 g (10.94 mmol) del compuesto **66** en 40 ml de acetona, se adicionaron 3.02 g de carbonato de potasio (21.88 mmol), la mezcla se dejó reaccionar 30 minutos a temperatura ambiente con agitación constante. Posteriormente se agregaron 1.02 ml de yoduro de metilo (16.41 mmol), la mezcla se calentó a 40 °C por un periodo de 4 horas y entonces se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente lentamente, se adicionaron

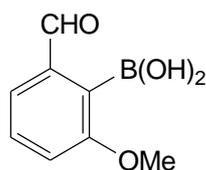
100 ml de agua y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (10:1) obteniéndose así 2.1 g de producto con 90% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.15 – 7.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, DMSO) δ: 192.62, 156.66, 135.18, 128.58, 121.80, 117.50, 117.33, 57.07 ppm.

### 2-(2-bromo-3-metoxifenil)-1,3-dioxolano (68)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y trampa de Dean Stark se disolvieron 2.0 g (9.30 mmol) del compuesto **67** en 50 ml de benceno. Se agregaron 1.55 ml (27.90 mmol) de etilenglicol, 200 mg de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador y la mezcla se calentó a ebullición por 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó a 100 ml con benceno y se lavó con 100 ml de NaOH 1M acuoso, se realizaron extracciones con benceno (2 x 60 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (10:1) obteniéndose así 2.17 g de un aceite incoloro (90 % de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.18 – 4.14 (m, 2H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 156.36, 138.74, 128.47, 119.92, 113.13, 112.98, 103.11, 65.87, 56.89 ppm.

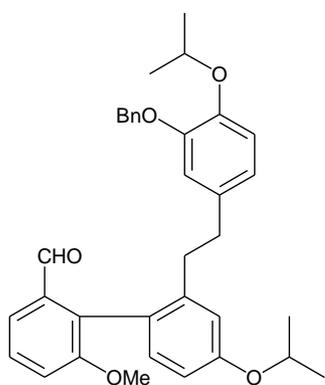
### Ácido 2-formil-6-metoxifenilborónico (65)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético y atmósfera de argón, se disolvieron 2.2 g (5.05 mmol) del compuesto **68** en 60 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -100 °C (baño de metanol y nitrógeno líquido) y se agregaron 4.0 ml (16.98 mmol) de *n*-BuLi 2.5 M en hexano. Después de agitar 45 minutos a -100 °C se agregó gota a gota 3.89 ml (16.98 mmol) de isopropil borato, se dejó agitando 30 min

más a la misma temperatura y 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se llevó a 0 °C, se adicionaron 21.8 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5%, inmediatamente la mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 2 M (2 x 50 ml). La fase acuosa se aciduló a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso al 10%, se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 80 ml), la nueva fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 0.9 g de un polvo blanco (60% de rendimiento), el producto se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.93 (s, 1H), 7.49 (dt, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.35 (s, 1H) ppm.

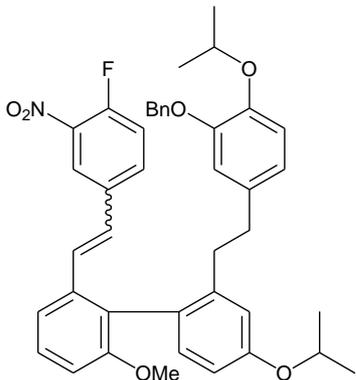
### Compuesto 69



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se disolvieron 970 mg (2.00 mmol) del compuesto **44** en 35 ml de DME, la solución se sometió a tres ciclos de vacío compensación con argón y se agregaron 145 mg (15% en masa en relación a **44**) de tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, la mezcla de reacción se agitó 15 minutos, posteriormente se agregó gota a gota 10 ml de una solución de carbonato de sodio 2 M mediante una jeringa, la mezcla se dejó reaccionar 10 minutos y se agregaron gota a gota con una jeringa 650 mg (3.61 mmol) del ácido borónico **65** disueltos en 5 ml de etanol. La mezcla se llevó a reflujo (80 °C) por 24 horas, una vez transcurrido ese tiempo se dejó enfriar, se agregaron 100 ml de agua y 20 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Se realizaron extracciones con diclorometano (2 x 100 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (25:1) obteniéndose un líquido amarillo con 82 % de rendimiento. **FT-IR**:  $\nu = 2973, 2915, 2338, 2117, 1685, 1604, 1507, 1479, 1383, 1253, 1222, 1162, 1115, 1045, 986, 939, 854, 813, 732 \text{ cm}^{-1}$ . **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H),

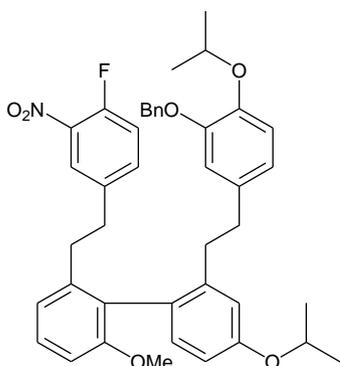
7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 6.80 – 6.77 (m, 1H), 6.50 – 6.47 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.59 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.45 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.66 – 2.54 (m, 4H), 1.40 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 1.34 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.04, 158.26, 157.84, 150.19, 146.70, 142.72, 137.96, 136.26, 135.64, 134.67, 132.60, 129.09, 128.81, 128.08, 127.67, 124.88, 121.50, 119.25, 118.33, 117.00, 116.10, 116.06, 113.13, 72.75, 71.62, 70.12, 56.31, 36.66, 36.49, 22.71, 22.60, 22.56 ppm.

### Compuesto 70



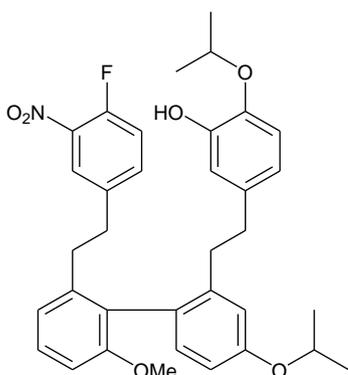
En un matraz de 2 bocas equipado con refrigerante y agitador magnético se disolvieron 650 mg (1.207 mmol) del compuesto **69** en 35 ml de diclorometano, se adicionaron 902 mg (1.811 mmol) de la sal de fosfonio **42**, la mezcla se agitó hasta la disolución total, se gotearon 3.0 ml de una solución de carbonato de sodio 1M y se dejó reaccionar por 48 horas a 40 °C con agitación continua y bajo atmósfera de argón. Posteriormente la mezcla se enfrió, se adicionaron 50 ml de una solución de cloruro de amonio, se transfirió a un embudo de separación y se realizaron extracciones con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (10:1) obteniéndose 780 mg (96 % de rendimiento) de un líquido ligeramente amarillo como una mezcla de isómeros *E/Z* 9:91. **FABMS**:  $m/z$  675  $[\text{M}]^+$ .

## Compuesto 71



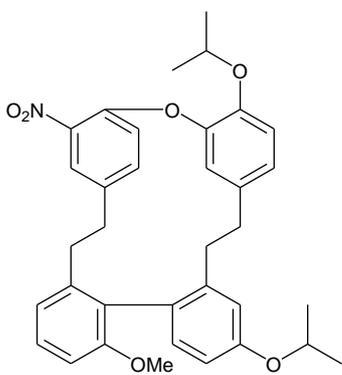
En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de hidrógeno, se disolvieron 968 mg (1.43 mmol) de la mezcla de isómeros **70** en una mezcla de disolventes tetrahidrofurano anhidro y *t*-butanol 1:1 para obtener una concentración de 0.05 M. La mezcla se sometió a tres ciclos de vacío compensación con hidrógeno, se agregaron 106 mg (8 % con respecto al reactivo) de RhCl(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub> (catalizador de Wilkinson) y se sometió nuevamente a cinco ciclos de vacío-compensación con hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 2 globos concéntricos) por 48 horas. La mezcla de reacción se filtro a través Celita enjuagando con THF, el disolvente fue removido para ofrecer 950 mg (98 % de rendimiento) de un líquido aceitoso de color amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 8.1, 2.8, 0.7 Hz, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.82 – 2.48 (m, 8H), 1.43 – 1.40 (m, 6H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157.94, 157.65, 155.31, 154.27 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 262.9 Hz), 150.24, 146.58, 142.04, 140.98, 139.30, 138.00, 136.27, 135.85 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 7.9 Hz), 131.54, 129.93, 128.78 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 9.3 Hz), 128.53, 128.08, 127.65, 125.92, 121.74, 121.51, 118.48, 118.35 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 8.0 Hz), 117.15, 116.01, 113.17, 109.11, 72.77, 71.58, 70.10, 55.95, 36.85, 36.74, 36.51, 35.74, 22.71, 22.66, 22.57 ppm.

## Compuesto 72



En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto con agitador magnético, se disolvió el compuesto **71** (680 mg, 1.00 mmol) en ácido acético (34 ml), posteriormente fue agregado gota a gota HCl concentrado (4.7 ml). Después de calentar a 70 °C por 4 h la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se agregó agua y entonces se realizaron extracciones, la fase orgánica fue lavada con una solución de cloruro de sodio, secada con sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (10:1), obteniéndose 560 mg de un aceite color amarillo con un rendimiento del 94%. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 4H), 6.83 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.62 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.50 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.75 – 2.50 (m, 8H), 1.41 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157.89, 157.64, 154.25 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 262.6 Hz), 146.77, 143.09, 142.10, 140.88, 139.34 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 4.1 Hz), 135.90 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 3.6 Hz), 135.82, 131.46, 129.84, 128.77, 128.60, 125.91 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 2.4 Hz), 121.75, 119.99, 118.38 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 20.7 Hz), 116.98, 114.94, 113.74, 113.17, 109.12, 72.20, 70.12, 55.94, 36.47, 36.44, 35.76, 22.64, 22.63, 22.56 ppm.

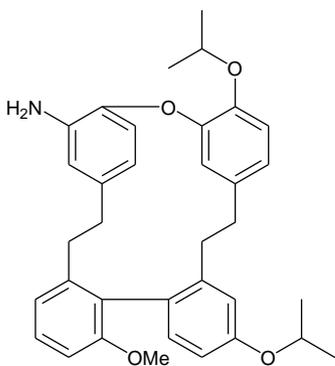
## Macrociclo 73



En un matraz de fondo redondo de 250 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 530 mg (0.902 mmol) del compuesto **72** en 112 ml de DMF, se agregaron 498 mg (3.608 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro, la mezcla de reacción fue agitada temperatura ambiente por 24 h. Después de este tiempo la mezcla fue diluida con H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O (5 x 100 ml), secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada a sequedad. El crudo

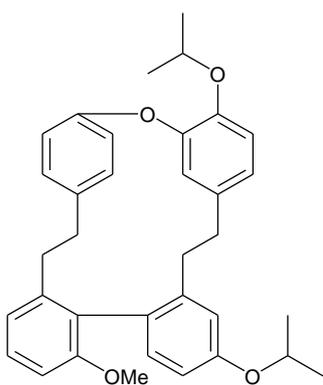
de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (20:1) obteniendo 439 mg del producto como una mezcla inseparable de atropoisómeros en una relación 50:50 con un rendimiento del 85%.

### Macrociclo 74



En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto con agitador magnético se disolvieron 260 mg (0.45 mmol) del compuesto **73** en 20 ml de THF, posteriormente se agregaron 26 mg de catalizador de Pd/C al 10%, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 3 globos concéntricos) por 5 h, posteriormente se filtró a través Celita enjuagando con THF, el disolvente fue removido para ofrecer el compuesto **74** (rendimiento cuantitativo) como una mezcla 50:50 de atropoisómeros. El crudo de reacción se empleó en la siguiente etapa sin previa purificación.

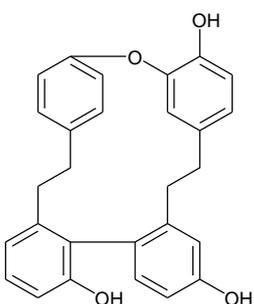
### Macrociclo 75



En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto con agitador magnético, el compuesto **74** (60 mg, 0.11 mmol) fue disuelto en 5 ml de etanol, posteriormente se adicionaron gota a gota 3.5 ml de ácido acético, una solución de nitrito de sodio (1.11 mmol en 2 ml de agua) y una solución de bisulfito de sodio (1.11 mmol en 3 ml de agua) respectivamente. La reacción fue monitoreada por TLC y una vez que se completó (12 h), se diluyó con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se extrajo, fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (12:1), obteniendo el compuesto **75** con un rendimiento del 85%. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 4H), 5.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.52 (hept, *J* = 6.1

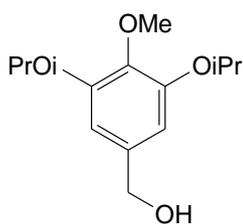
Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 3.08 – 2.80 (m, 5H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.46 – 1.43 (m, 6H), 1.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.30 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157.76, 157.37, 156.09, 153.65, 144.77, 142.95, 140.05, 139.86, 135.25, 132.10, 130.82, 130.55, 130.14, 128.51, 127.78, 124.71, 123.18, 121.30, 120.93, 117.32, 117.02, 114.42, 111.44, 108.31, 72.74, 69.91, 55.75, 35.72, 33.85, 31.35, 31.03, 22.71, 22.70, 22.68, 22.42 ppm.

### Plagiocina E (5)



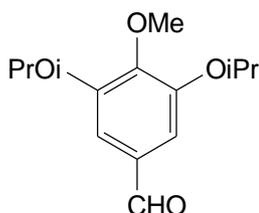
En un matraz de fondo redondo de 20 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 30 mg (0.05 mmol) del compuesto **75** en 6 ml de diclorometano, la solución fue llevada a 0°C y se agregaron 0.52 ml de  $\text{BBr}_3$  1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 20 minutos y 16 horas a temperatura ambiente, después de este tiempo se agregaron 5 ml de agua fría manteniendo la agitación, entonces se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se extrajo, fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano:acetato de etilo (3:1) obteniendo la plagiocina E (**5**) con un rendimiento del 93%. **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.09 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 6.65 (m, 4H), 6.60 (dd,  $J = 8.0, 1.9$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 20.2, 8.7$  Hz, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 3H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 1.78 (dt,  $J = 18.0, 6.7$  Hz, 1H) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 156.82, 155.82, 155.68, 150.90, 144.28, 142.40, 140.80, 139.75, 132.70, 132.54, 130.94, 130.73, 129.00, 127.81, 127.60, 124.78, 123.10, 121.70, 119.88, 116.63, 116.57, 113.48, 113.29, 111.80, 80.03, 36.14, 33.64, 30.89, 30.23, 29.90 ppm. **HRMS**: Calculado 463.1306 para  $[\text{M}+\text{K}]^+$  encontrado 463.1330

### Alcohol 90



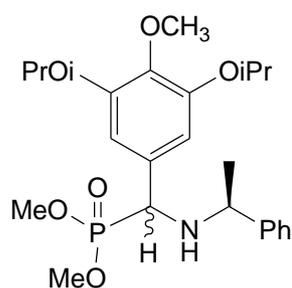
En un matraz de fondo redondo se colocaron 0.658 g (17.35 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  con 10.0 ml de éter, la solución se llevo a  $0^\circ\text{C}$  con baño de hielo. Posteriormente se adicionaron gota a gota mediante un embudo de adición 4.90 g (17.35 mmol) del ácido **89** disueltos en 20 ml de éter manteniendo la misma temperatura por 3 horas. La reacción se paro con 5 ml de etanol gota a gota con ayuda del embudo de adición, la mezcla se diluyo con éter, se transfirió a un embudo de separación, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidróxido de amonio, la fase orgánica secó, filtró y concentró a presión reducida. El producto se obtuvo en forma cuantitativa y fue utilizado en la siguiente etapa sin previa purificación. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.59 (s, 2H), 4.58 (t,  $J = 0.6$  Hz, 2H), 4.54 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.36 (d,  $J = 6.1$  Hz, 12H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151.94, 136.21, 108.11, 71.67, 65.38, 60.46, 22.27 ppm.

### Aldehído 91



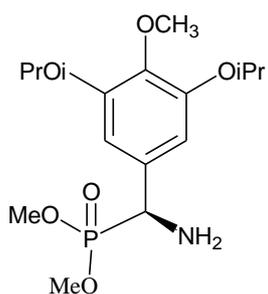
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvieron 4.1 g (16.12 mmol) del alcohol **90** en 70.0 ml de diclorometano, con agitación constante y bajo atmosfera de nitrógeno, se adicionaron 10.5 g (48.36 mmol) de PCC. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 3 horas. Posteriormente la mezcla se filtró con celita, los filtrados se lavaron con una solución al 5% de ácido clorhídrico y con cloruro de sodio saturado, la fase orgánica secó, filtró y concentró a presión reducida. El producto se obtuvo con un rendimiento del 95% y fue utilizado en la siguiente etapa sin previa purificación. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.83 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.61 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.38 (d,  $J = 6.1$  Hz, 11H) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.20, 152.26, 131.56, 110.23, 71.81, 60.62, 22.11 ppm.

## Compuesto 92



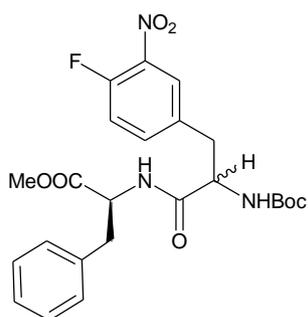
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclaron 0.250 g (0.99 mmol) del aldehído **91** y 0.13 ml (1.08 mmol) de (S)- $\alpha$ -metilbencilamina a temperatura ambiente, después de agitar 15 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 0.10 (1.18 mmol) de dimetilfosfita. La mezcla se llevó a 80 °C por un periodo de 5 horas. El producto se purificó por cromatografía en columna obteniéndose 0.415 g (90% de rendimiento) del producto como una mezcla diastereomérica con una relación 70:30 que se separó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema diclorometano/hexano/isopropanol 6:1:1. **Compuesto 92-A.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30 – 7.20 (m, 5H), 6.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 4.50 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.01 (d,  $J = 20.1$  Hz, 1H), 3.86 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (d,  $J = 10.4$  Hz, 3H), 3.53 (d,  $J = 10.4$  Hz, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.34 (t,  $J = 6.1$  Hz, 15H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151.71 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 2.2$  Hz), 145.13, 140.80 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 3.3$  Hz), 131.01, 128.34, 127.11, 126.74, 109.65 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 6.5$  Hz), 71.48, 60.43 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 1.6$  Hz), 58.66, 57.44, 55.44 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 12.9$  Hz), 53.72 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 7.1$  Hz), 53.49 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 7.0$  Hz), 22.34, 22.15 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 1.4$  Hz) ppm. RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.52 (s, 1P) ppm. **Compuesto 92-B,** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36 – 7.21 (m, 5H), 6.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 4.52 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.48 (d,  $J = 10.4$  Hz, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.38 – 1.32 (m, 15H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151.73 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 2.3$  Hz), 143.95, 140.87 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 3.3$  Hz), 130.54, 128.49, 127.22, 127.01, 109.84 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 6.5$  Hz), 71.46, 60.46 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 1.7$  Hz), 58.16, 56.92, 54.81 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 18.3$  Hz), 53.80 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 6.9$  Hz), 53.31 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 6.8$  Hz), 24.80, 22.13 (d,  $J \{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}\} = 11.0$  Hz) ppm. RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.24 (s, 1P) ppm.

### Aminofosfonato 79



En un matraz de fondo redondo de 25 ml provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de hidrógeno, se disolvieron 50 mg (0.10 mmol) del compuesto **92** en 1 ml de metanol. La solución se sometió a 2 ciclos de vacío compensación con hidrógeno, se agregaron 5 mg (10 % en masa con respecto al reactivo) de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% y se sometió nuevamente a 2 ciclos de vacío-compensación con hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 3 globos concéntricos) por 5 horas. La reacción se monitoreo por TLC, una vez que termino se filtró con sílice obteniéndose el producto con un rendimiento del 95%, empleándose en la siguiente etapa sin previa purificación. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.55 (hept, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H), 3.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 12H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151.77 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P} = 2.6 Hz), 140.94 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P} = 3.5 Hz), 132.38 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P} = 3.7 Hz), 109.01 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P} = 6.2 Hz), 71.63, 60.45 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P} = 1.9 Hz), 54.34, 53.55 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P} = 7.1 Hz), 53.42 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P} = 7.3 Hz), 53.14, 22.19, 22.16 ppm. **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 27.08 (s, 1P) ppm.

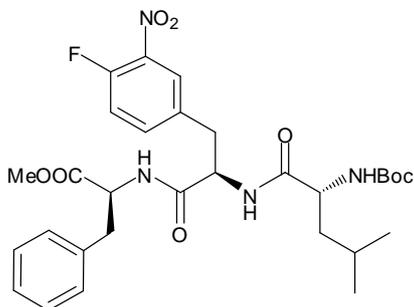
### Compuesto 96



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvieron 0.250 g (1.16 mmol) de (L)-fenilalanina esterificada con Boc y 457.9 mg (1.395 mmol) del ácido **82** en 15 ml de diclorometano a temperatura ambiente y bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionaron simultáneamente 196.2 mg (1.45 mmol) de HOBt y 311.9 mg (1.62 mmol) de EDC. La mezcla de reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl al 5%, bicarbonato de sodio saturado y una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó, filtró y concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema hexano/acetato de etilo 4:1

obteniéndose 539 mg (95% de rendimiento) del producto **96** como una mezcla de diastereoisómeros que no se pudo separar por cromatografía en columna.

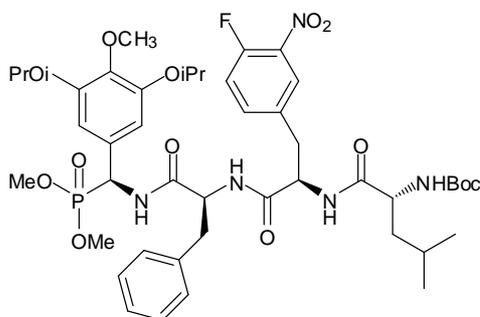
### Compuesto **97**



A una solución del compuesto **96** 700 mg (1.43 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se agregaron 0.84 ml de HCl concentrado, la mezcla se agitó 1.5 horas a temperatura ambiente, posteriormente la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se basificó a pH 8-10 con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica fue extraída, lavada con una solución de cloruro de sodio, secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El producto (510 mg, 1.36 mmol) se diluyó en 5 ml de diclorometano y se agregaron 361.00 mg (1.56 mmol) de (D)-lucina esterificada con Boc a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionaron simultáneamente 211.00 mg (1.56 mmol) de HOBT y 365 mg (1.90 mmol) de EDC. La mezcla de reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl al 5%, bicarbonato de sodio saturado y una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó, filtró y concentró a presión reducida. Se obtuvieron 758 mg (88% de rendimiento) del producto **97** en forma de una mezcla de diastereoisómeros que se separaron por cromatografía en columna usando como eluyente el sistema diclorometano/hexano/éter 5:2:1. **Compuesto 97-A**, p.f. = 155-158 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.85 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.5, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 10.6, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.73 (m, *J* = 14.6, 12.2, 7.0 Hz, 2H), 4.09 – 4.00 (m, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.14 (td, *J* = 14.4, 5.9 Hz, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.76, 171.47, 169.68, 154.50 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 264.3 Hz), 136.98 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 7.5 Hz), 136.64 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 8.3 Hz), 135.85, 133.57 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 3.6 Hz), 129.15, 128.58, 127.14, 126.86 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 2.4 Hz), 118.39 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 20.8 Hz), 53.51, 53.46, 52.43,

41.10, 37.63, 36.68, 28.26, 24.70, 22.80, 21.85 ppm. **Compuesto 97-B**, p.f. = 176-178 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.79 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 2H), 4.04 (dt, *J* = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.20 – 3.10 (m, *J* = 15.9, 10.3, 5.8 Hz, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.88, 171.72, 169.87, 154.45 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 264.3 Hz), 136.97 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 7.4 Hz), 136.63 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 8.4 Hz), 135.91, 133.52 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 4.2 Hz), 129.12, 128.64, 127.22, 126.71 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 2.5 Hz), 118.37 (d, *J* {<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F} = 20.7 Hz), 53.70, 53.24, 52.40, 40.78, 37.72, 36.72, 28.22, 24.73, 22.94, 21.61 ppm.

### Compuesto 98



A una solución del compuesto **97** (700 mg, 1.43 mmol) en 10 ml de THF se agregaron 0.84 ml de agua, la mezcla se llevó a 0 °C y se agregaron 78 mg (1.43 mmol) de hidróxido de bario octahidratado, se dejó reaccionar 1 hora a la misma temperatura y 2.5 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo se evaporó el THF y la fase acuosa se aciduló a pH = 5 con una solución al 5% de HCl, se realizaron extracciones con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y concentra a presión reducida. El producto se diluyó en 5 ml de diclorometano y se agregaron 33 mg (0.09 mmol) del aminofosfonato **79** a temperatura ambiente y bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionaron simultáneamente 15 mg (0.11 mmol) de HOBt y 25 mg (0.12 mmol) de EDC. La mezcla de reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl al 5%, bicarbonato de sodio saturado y una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó, filtró y concentro a presión reducida. El producto se purifico por cromatografía de capa

final preparativa usando como eluyente el sistema diclorometano/metanol 20:1, obteniéndose 70 mg (82% de rendimiento) del producto (**98**). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.81 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 5.43 – 5.35 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 4.57 (dq, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 3H), 3.93 (dd, *J* = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 3.50 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 3.00 (dt, *J* = 21.1, 10.6 Hz, 2H), 1.56 (tt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.15, 170.27, 170.13, 155.97, 154.41 (d, *J* = 264.4 Hz), 151.86, 141.26, 136.85 (d, *J* = 7.2 Hz), 136.59 (d, *J* = 8.2 Hz), 136.31, 133.73, 129.35, 128.98, 128.48, 127.04, 126.65, 118.29 (d, *J* = 20.6 Hz), 109.95, 80.23, 77.31, 77.26, 77.06, 76.81, 71.63, 60.35, 53.81 (d, *J* = 16.5 Hz), 53.41, 50.36, 49.13, 41.25, 38.44, 37.18, 28.31, 24.51, 22.33, 22.17, 22.11, 21.75 ppm.

}

## 4.0 REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Jensen, W. M.; Salisbury, F. B. *botanica*, **1988**, 1ª Edición en español, Ed. McGraw Hill, pp 12.
- <sup>2</sup> Asakawa, Y. *Heterocycles*, **1997**, *46*, 795-832
- <sup>3</sup> Keseru, G. M.; Nogradi, M. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 69-75
- <sup>4</sup> Asakawa, Y. "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. 42, Ed. By W. Hertz, H. Grisebach and Kirby, G. W. Springer, Wien **1982**, pp. 1-562
- <sup>5</sup> Asakawa, Y. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 65, Ed. By Hertz, W.; Kirby, G. W.; Moor, R. E.; Steglich, W. Tamn, C. Springer, Wien **1995**, pp. 1-285.
- <sup>6</sup> Asakawa, Bryophytes, Y. *Their Chemistry and Chemical Taxonomi*, Ed. By H. D. Zinsmeister and R Mues, Oxford University Press, Oxford, **1990**, p. 369.
- <sup>7</sup> Asakawa, Y. *Bryophyte Development: Physiology and Biochemistry*, Ed. By R. N. Chopra and Bhatia, S. C. CRS press, Florida, **1990**, p. 259
- <sup>8</sup> Keserü, G.M. and Nogradi, M. *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, *12*,69; Gerencser, J.; Keserü, G.M.; Macsari, I.; Nogradi, M.; Kajtar-Peredy, M. and Szöllösy A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3666-3670.
- <sup>9</sup> Tori, M.; Toyota, M.; Harrison, L. J.; Takigawa, K. Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4735-4738.
- <sup>10</sup> Asakawa, Y.; Toyota, M.; Matsuda, R.; Takikawa, K.; Takamoto, T. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1413-1415
- <sup>11</sup> Hashimoto, T.; Tori, M.; Asakawa, Y.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6295-6298.
- <sup>12</sup> Fukuyama, Y.; Nakamura, K.; Kodama, M. "11th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan", Abstracts 2, pp. 4.
- <sup>13</sup> Niu, C.; Qu, J. B.; Lou, H. X. *Chem. Biodiversity*, **2006**, *3*, 34.
- <sup>14</sup> Guo, X.-L; Leng, P.; Yang, Y.; Yu, L.-G; Lou, H.-X. *Journal of Applied Microbiology* (**2008**), *104*(3), 831-838.
- <sup>15</sup> Shi, Yan-qiu; Qu, Xian-Jun; Liao, Yong-iang; Xie, Chun-feng; Cheng, Yan-na; Li, Song; Lou, Hong-hiang. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *584* (1), 66-71.
- <sup>16</sup> Xing, J.; Lv, B.; Xie, C.; Qu, J.; Lou, H. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 949.
- <sup>17</sup> Keseru, M. G.; Mezey-Vandor, G.; Nogradi, M.; Vermes, B.; Kajtar-Peredy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 913-922.
- <sup>18</sup> Kametler, L.; Keseru, G. M.; Nogradi, M.; Mezey-Vandor, G.; Vermes, B.; Kajtar-Peredy, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1239-1243.
- <sup>19</sup> Roscheisen, G.; Muller, E. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 543-553.
- <sup>20</sup> Fukuyama, Y.; Yaso, H.; Nakamura, K.; Kodama, M.; Kajtar-Peredy, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 105-108.
- <sup>21</sup> 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**, *103*, 6460-6471.
- <sup>22</sup> Nicolaou, K. C.; Chu, X. J.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Brase, S.; Rubsam, F.; Boddy, C. N. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1539-1540.
- <sup>23</sup> Carbonelle, A. C.; Zamora, E. G.; Beugelmans, R.; Roussi, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4471-4472.
- <sup>24</sup> Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 513-519
- <sup>25</sup> (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.
- <sup>26</sup> Rama Roa, A. V.; Gurjar, K. M.; Reddy, L. K.; Roa, S. A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2136-2167.
- <sup>27</sup> Boger, D. L.; Nomoto, Y.; Teegarden, B. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1425-1433
- <sup>28</sup> Yamamura, S.; Nishiyama, S. "STUDIES IN NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY", Alta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1992**, *vol 10*, pp, 629-669.

- <sup>29</sup> 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.
- <sup>30</sup> Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li H.; Jain, N.F.; Hughes.; Solomon, M.E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2708-2714.
- <sup>31</sup> Chan, M. T. D.; Monaco, L. K.; RU-Ping, W.; Winters, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.
- <sup>32</sup> Evans, D. A.; Jeffrey, L. K.; Wet, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937-2940.
- <sup>33</sup> Hitotsuyanagi, Y.; Ishikawa, H.; Naito, S.; Takeda, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5901-5903.
- <sup>34</sup> Decicco, C. P.; Song, Y.; Evans, D. A. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 1029-1032
- <sup>35</sup> Deng, H.; Kyung, J.; Liu, T.; Kuntz, W. K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9032-9034.
- <sup>36</sup> Zhu, J. *Synlett* **1997**, 133-144.
- <sup>37</sup> Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1279-1282.
- <sup>38</sup> Roussi G.; González-Zamora E.; Annie-Claude C.; R. Beugelmans. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *25*, 4405-4406
- <sup>39</sup> Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389-6396.
- <sup>40</sup> Beugelmans, R.; Bigot, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5649-5642.
- <sup>41</sup> Quiao, L.; Lian-Yun, Z.; Suo-Bao, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 955-959.
- <sup>42</sup> Couladouros, A. E.; Soufly, C. I.; Moutsos, I. V.; Chadha, K. R. *Chem. Eur. J.* **1988**, *4*, 33-43.
- <sup>43</sup> Angélique, J.; Eduardo, G.; Jieping, Z. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3163-3164.
- <sup>44</sup> Beugelmans, R.; Roussi, G.; González-Zamora, E.; Carbonnelle, A.-C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5089-5112.
- <sup>45</sup> Andreas, S.; Matthias, G.; Josef, Z.; Anu, S.; Michael, K.; Gerhard, B. *Synlett*, **2009**, *11*, 1852.
- <sup>46</sup> (a) Williams, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469; (b) Zhu, J. *Expert opin. Ther. Pat.* **1999**, *9*, 1005; (c) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096.
- <sup>47</sup> (a) Williams, D. H. *Nat. Prod. Report*, **1996**, 469-477; (b) Malabarba, A.; Nicas, T. I.; Thompson, R. C. *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 69-137; (c) Zhu, J. *Expert. Opin. Ther. Pat.* **1999**, *9*, 1005-1019; (d) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152.
- <sup>48</sup> Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172-1193.
- <sup>49</sup> (a) Walsh, C. T.; Fisher, S. L.; Park, I.-S.; Prahalad, M.; Wu, Z. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21-28; (b) Hubbard, B. K.; Walsh, C. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 730-765.
- <sup>50</sup> Jain, R. K.; Trias, J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8740.
- <sup>51</sup> (a) McComas, C. C.; Crowley, B. M.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9314; (b) Lee, J. G.; Sagui, C.; Roland, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8384.
- <sup>52</sup> Ahrendt, K. A.; Olsen, J. A.; Wakao, M.; Trias, J.; Ellman, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1683-1686.
- <sup>53</sup> Ge, M.; Chen, Z.; Onishi, H. R.; Kohler, J.; Silver, L. L.; Kerns, R.; Fukuzawa, S.; Thompson, C.; Kahne, D. *Science*, **1999**, *284*, 507-511.
- <sup>54</sup> Ma, N.; Jia, Y.; Liu, Z.; González-Zamora, E.; Bois-Choussy, M.; Malabarba, A.; Brunati, C.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 743-746.
- <sup>55</sup> a) *Aminophosphonic and Aminophosphonic Acids Chemistry and Biological Activity*; Kukhar, V. P., Hundson, H. R., Eds.; John Wiley, **2000**. (b) Bunik, V. I.; Denton, T. T.; Xu, H.; Thompson, C. M.; Cooper, A. J. L.; Gibson, G. E. *Biochemistry*, **2005**, *44*, 10552-10561. (c) Page, P.; Blonski, C.; Périé, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1403-1412. (d) Kafarski, P.;

- Lejczak, B. *Phosphorous, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193-215. (e) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349-367. (f) Blackburn, G. M. *Chem. Ind.* **1981**, 134-138.
- <sup>56</sup> a) Rozenfeld, R.; Iturrioz, X.; Okada, M.; Maigret, B.; Llorents-Cortes, C. *Biochemistry* **2003**, *42*, 14785-14793. b) Hirschmann, R.; Smith, A. B.; Taylor, C. M.; Benkovic, P. A.; Taylor, S. D.; Yager, K. M.; Sprengler, P. A.; Benkovic, S. J.; *Science* **1994**, *265*, 234-237. c) Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B. R.; Wade, J.; Wood, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652-1661. d) Giannousis, P. P.; Bartlett, P. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603-1609.
- <sup>57</sup> a) Alonso, E.; Solis, A.; del Pozo, C. *Synlett* **2000**, 698-700. b) Stowasser, B.; Budt, K. -H.; Jian-Qi, L.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625-6628. c) Camp, N. P.; Hawkins, P. C. D.; Hitchcock, P. B.; Gani, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1047-1052.
- <sup>58</sup> a) Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature* **1978**, *272*, 56-58. b) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29-40.
- <sup>59</sup> a) Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Wakisaka, K.; Haga, S.; Sugi, H.; Tanigawa, K.; Suzuki, Y.; Fukawa, K.; Irino, O.; Saita, O.; Yamabe, S. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1205-1242. b) Lejczak, B.; Kafarski, P.; Sztajer, H.; Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2212-2217.
- <sup>60</sup> Feng, Y.; Coward, J. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 770-788.
- <sup>61</sup> a) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *1*, 301-312. b) Lavielle, G.; Hautefaye, P.; Schaeffer, C.; Boutin, J. A.; Cudennec, C. A.; Pierré, A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1998-2003.
- <sup>62</sup> Huang, J.; Chen, R. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 480-492.
- <sup>63</sup> Maier, L.; Diel, P. J.; *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1991**, *57*, 57-64.
- <sup>64</sup> a) Kozłowski, H.; Pusino, A.; Swiatek, J.; Sychala, J.; Glowiak, T.; Micera, G.; Gessa, C.; *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1989-1992. b) Nska, H.; Bonarska, D.; Bielecki, K.; Sarapuk, J. *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2002**, *7*, 929-935.
- <sup>65</sup> Jia, Y.; González-Zamora, E.; Ma, N.; Liu, Z.; Bois-Choussy, M.; Malabarba, A.; Brunati, C.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4594-4599.
- <sup>66</sup> Pudovik, A. N. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1952**, *83*, 865.
- <sup>67</sup> Gröger, H.; Hammer, B. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 943.
- <sup>68</sup> (a) Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 1783. (b) Groaning, M. D.; Rowe, B. J.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5485.
- <sup>69</sup> (a) Rath, N. P.; Spillin, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 227. (b) Quian, C.; Huang, T.; Zhu, C.; Sun, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 2097.
- <sup>70</sup> Zhou, X.; Liu, X.; Shang, D.; Xin, J.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4600.
- <sup>71</sup> Pawar, V. D.; Bettigeri, S.; Wenh, S. S.; Kao, J. Q.; Chen, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6308.
- <sup>72</sup> (a) Kabachnic, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*. **1952**, 689. (b) Cherkasov, R. A.; Galkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857.
- <sup>73</sup> Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141.
- <sup>74</sup> Xu, F.; Lou, Y. Q.; Deng, M. Y.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4728.
- <sup>75</sup> Saidi, M. R.; Azizi, N. *Synlett*, **2002**, 1347.
- <sup>76</sup> Kaboudin, B.; Nazari, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8211.
- <sup>77</sup> Tibhe, G.; Lagunas-Rivera, S.; Vargas-Días, E.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6573-6581.
- <sup>78</sup> Vergne, C.; Bois-Choussy, K. M.; Ouazzani, J.; Bugelmans, R.; Zhu, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 391-398.
- <sup>79</sup> Jia, Y.; Ma, N.; Liu, Z.; Bois-Choussy, M.; González-Zamora, E.; Malabarba, A.; Brunati, C.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5334-5351.