



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Síntesis de Retinoides:

Síntesis y Evaluación Biológica de Nuevos N-Heteroaril Retinales

Empleo de Nuevos Compuestos Organometálicos en la Síntesis Estereocontrolada de Retinoides

Memoria presentada por Javier Montenegro García para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, Octubre 2008



DOÑA SUSANA LÓPEZ ESTÉVEZ, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Certifica:

Que la memoria adjunta titulada "*Síntesis de Retinoides: Síntesis y Evaluación Biológica de Nuevos N-Heteroaril Retinales. Empleo de Nuevos Compuestos Organometálicos en la Síntesis Estereocontrolada de Retinoides*", que para optar al grado de Doctor en Química presenta Don Javier Montenegro García, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autoriza su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, expide el presente certificado en Santiago de Compostela, a 13 de Octubre de 2008.

Fdo. Susana López Estévez

"A mis padres"

"Life is what happens to you while you're busy making other plans"

John Lennon

"The light shall show you the way"

Professor Wolfgang Gärtner

Agradecimientos

Escribir unos agradecimientos y acordarse de todas las personas que me han ayudado durante mi Tesis no es fácil y espero no olvidarme de nadie. Por ello, lo primero que quiero decir es **GRACIAS** a todos y cada uno de los que me habéis apoyado y animado a lo largo de todos estos años.

- En primer lugar quiero agradecerle a Susana, directora de esta Tesis, por el apoyo, las ideas, los consejos, por seguir luchando por el grupo y por estar siempre dispuesta a ayudarme y guiarme desde el primer día en que comencé en el laboratorio. También por la paciencia que ha tenido conmigo durante estos años, especialmente en los momentos más duros. Por todo ello solo puedo decir que ha sido un honor y un placer trabajar contigo durante esta etapa de mi vida.
- A los profesores del Departamento: Carlos, Domingo, Castedo, Guitián, Ricardo y Jesús que me han brindado su ayuda siempre que la he necesitado ya fuese por una carta de recomendación o para cualquier consejo. Especialmente me gustaría agradecer a Juan Granja y Eduardo Fernández por las magníficas recomendaciones que me permitieron realizar mis estancias predoctorales en dos de los mejores grupos de investigación internacionales.
- I would like to thank Professor Steven V. Ley for providing me with the opportunity to work within his research group and for his continued support and encouragement. I would also like to thank my project supervisor Dr. Ian Baxendale for his enthusiasm and excellent supervision. Specially I would like to thank my best friends in Cambridge: Steve Lanners, Patricia, Stefan and Adam for all the evening pints and for making Cambridge a great place to live.
- I would really like to thank Professor Reza Gadhiri for providing me with the opportunity to work in the Scripps within his research group, for all of his great ideas and his continued support and encouragement and for helping me to see the chemistry in a different way. I would specially like to thank Luke and Yasuyuki...you have been great with me and I have learnt a lot from you. Thank you very much for all your advices and supervision. I would like to thank all the members of the lab: Ana, Christian, Scott, Jack, Brian, John...we had very nice moments together and I miss you so much... Specially I thank Manuel and Juan for making me feel like home since my first day and I can not forget my best friends Ricki, Diego and Alberto. For all of these things and much more THANK YOU guys!!! It was the best summer in my life!!!
- A mis padres, que me han querido y educado para que llegase a ser lo que soy. Sin vuestro apoyo y cariño nunca hubiese llegado hasta aquí. Una vez más sólo puedo decir **GRACIAS**.

- A Luis por ser mi mejor amigo y el mejor hermano que se puede tener.
- A todos los compañeros de laboratorio que me han acompañado durante este tiempo: Viqui, Ara, Pili, Ana... Especialmente le doy las gracias a Paco, que fue el que me enseñó a dar mis primeros pasos en la química y porque además nos sigue demostrando día a día la pasta de la que está hecho un investigador. Mucho ánimo, lo conseguirás!!
- A Ana, Fermín y Julián, el futuro del grupo!! Sé que el laboratorio queda en las mejores manos y os deseo toda la suerte del mundo.
- A la gente del *megagrupo*: Olaia, Fernando, Carlos, Paula, Loreto, Luz, Hugo, Silvia, Alejandro, Carmen y los que ya no están Marta, Fernanda, Carlos, Lidia, David... porque en los últimos años hemos compartido algo más que reactivos, material, cafés y copas.
- A mis amigos del Consejo: Juan, Iago, Roberto... por las cenas, los viajes, las risas y por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos, unos de los mejores recuerdos que me llevo de Santiago.
- A Mencha y a Ramón por la dedicación que ponen a su trabajo.
- A mis compañeros de piso y amigos de la carrera: Félix, Bene, Diz, Rubén, Faber, Fon, Vicente, Taku... Juntos vivimos la parte más divertida de la vida y la aprovechamos al máximo!!
- A Patri por tantas cosas... Sé que sin tu apoyo, comprensión y cariño nunca hubiese terminado. Además, aunque es muy complicado vivir con un investigador tu lo haces fácil, muchas gracias por estar siempre a mi lado.
- A toda mi gente de Vigo, porque ser uno más con vosotros es una de las cosas que más valoro. Especialmente me gustaría acordarme de Peibol por todo lo que vivimos juntos y porque espero que nuestra amistad dure toda la vida.

Con este trabajo acabado, termina también una etapa muy feliz y enriquecedora de mi vida. Solo me queda desearos a todos lo mejor para el futuro. Un abrazo.

Abreviaturas y Acrónimos

ac.	acuoso
Ad	adamantilo
ADP	difosfato de adenosina
AIBN	azobis(isobutironitrilo)
Arg	arginina
Asp	ácido aspártico
ATP	trifosfato de adenosina
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
BS	base de Schiff
BSP	base de Schiff protonada
bR	bacteriorrodopsina
c	cuartete
CF ₃	trifluorometilo
CI	chemical ionization (ionización química)
Cys	cisteína
°C	grado centígrado
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
dd	doble doblete
DEPT	incremento no distorsionado por transferencia de polarización
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMPU	N,N'-dimetil-N,N'-propileno urea
dppp	1,3-bisdifenilfosfinopropano
dt	doble triplete
EI	electronic impact
EM	espectro de masas
EMAR	espectro de masas de alta resolución
ES	complejo enzima-sustrato
ESI	ionización por electronebulización
FAB	bombardeo con átomos rápidos

Abreviaturas y Acrónimos

fs	femtosegundo
GDP	difosfato de guanidinio
GMP	monofosfato de guanidinio
GMPc	monofosfato de guanidinio cíclico
Glu	ácido glutámico
GP	grupo protector
GTP	trifosfato de guanidinio
His	histidina
Hept	heptilo
Hex	hexilo
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	high pressure liquid chromatography
hR	halorrodopsina
HRMS	high resolution mass spectrum
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	hertzio
IE	impacto electrónico
IR	espectro infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
$\text{KHB}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ o (<i>Ki</i> PHB)	tri-isopropoxiborohidruro de potasio
LDA	diisopropilamiduro de litio
Lys	lisina
<i>m/z</i>	relación masa/carga
M^+	ión molecular
mmHg	milímetro(s) de mercurio
MS	mass spectrum
KHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
Nf	nonaflato (nonafluorobutanosulfonato)
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
NMR	nuclear magnetic resonance
p.	página
<i>p</i>	para
pin	pinacolato
$\text{P}(\text{Cy})_3$	trisciclohexil fosfina

[Pd]	catalizador de paladio
Pent	pentilo
PDE	fosfodiesterasa
P. E.	punto de ebullición
pH	- log [H ⁺]
Ph	fenilo
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Pr	propilo
Py	piridina
q	quintuplete
RA	ácido retinoico
RAR	receptor de ácido retinoico
RDH	retinol deshidrogenasa
Rh	rodopsina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	segmento exterior de los bastones
RXR	receptor de retinoide X
s	strong (IR)
t	tripleto
T	temperatura
ta	temperatura ambiente
TASF	difluorotrimetilsilicato de tris(dietilamino)sulfonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TD-DFT	teoría de la función de densidad dependiente del tiempo
Tf	triflato (trifluorometanosulfonilo)
TFP	tri-2-furilfosfina
THF	tetrahidrofurano
THPO	tetrahidropiraniloxi
TMS	trimetilsililo o tetrametilsilano (RMN)
TON	turnover number (mol(es) de producto/mol(es) de Pd)
Ts	tosilato (<i>p</i> -toluensulfonilo)
Trp	triptófano

Abreviaturas y Acrónimos

UV	ultravioleta
λ_{\max}	longitud de onda con el máximo de absorción
δ	desplazamiento químico (ppm)
ν	frecuencia de vibración (cm^{-1})

I. INTRODUCCIÓN	1
1. RETINOIDES. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN	3
2. PROTEÍNAS FOTORRECEPTORAS.....	6
2.1. Bacteriorrodopsina.....	8
2.1.1. Estructura y Función	8
2.1.2. Bombeo de Protones y Fotociclo	10
2.1.3. Aplicaciones de Bacteriorrodopsina.....	14
2.1.4. Pigmentos artificiales	17
a) Análogos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica.....	17
b) Análogos con modificaciones en el anillo de ciclohexenilo.....	19
c) Análogos que provocan un desplazamiento batocrómico en el máximo de absorción del pigmento.....	20
2.2. Rodopsina y Visión	23
2.2.1. Células Fotorreceptoras.....	23
2.2.2. Rodopsina: Estructura y Función	25
2.2.3. Análogos sintéticos de 11- <i>cis</i> -retinal	30
a) Análogos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica.....	30
b) Análogos con modificaciones en el anillo de ciclohexenilo.....	33
c) Análogos con sustituyentes halogenados	34
d) Análogos marcadores de fotoafinidad.....	34
e) Análogos con conformaciones y/o configuraciones bloqueadas: retinales "locked"	36
3. SÍNTESIS DE RETINOIDES	41
3.1. Formación de dobles enlaces C=C	41
3.1.1. Reacciones de olefinación.....	41
3.1.2. Reacciones de condensación aldólica y variantes.....	45
3.2. Formación de enlaces sencillos.....	47
3.2.1. Reacción de Stille.....	48
3.2.2. Reacción de Suzuki.....	50

3.3. Otros métodos	53
3.3.1. Eliminación reductora de but-2-eno-1,4-dioles promovida por "Ti (0)"	53
3.3.2. Reacciones pericíclicas	54
3.3.3. Fotoisomerización de <i>trans</i> -retinales.....	55
3.3.4. Semihidrogenación del alquino precursor	55
4. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN.....	56
4.1. Reacción de Stille	58
4.1.1. Consideraciones experimentales	58
4.1.2. Consideraciones mecanísticas	61
4.1.3. Utilidad sintética de la reacción de Stille.....	64
4.1.4. Organoestannanos.....	66
4.1.5. Síntesis de Z-alquenil estannanos	67
a) Síntesis a partir de un alquino precursor.....	68
i) Hidroestannilación de acetilenos.....	68
ii) Hidrometalación de alquiniestannanos	71
b) Síntesis a partir del haluro precursor	72
i) Metalación y atrapado con un electrófilo de estaño	72
ii) Acoplamiento cruzado de un haluro vinílico <i>cis</i> con un diestannano.....	72
4.2. Reacción de Suzuki	74
4.2.1. Consideraciones experimentales	74
4.2.2. Consideraciones mecanísticas	79
4.2.3. Utilidad sintética de la reacción de Suzuki.....	81
4.2.4. Organoboranos	83
4.2.5. Síntesis de Z-alquenil boranos.....	87
a) Síntesis a partir de un alquino precursor.....	87
i) Hidroboración de 1-haloalquinos y tratamiento con KIPHB.....	87
ii) Hidrozirconación de alquiniilboronatos.....	88
iii) <i>Trans</i> -hidroboración formal de alquinos	88
b) Síntesis a partir de un haluro precursor	90
i) Metalación y atrapado con un electrófilo de boro.....	90
ii) Acoplamiento cruzado de un haluro vinílico <i>cis</i> con un diborano	90
4.3. Reacción de Hiyama.....	91

4.3.1. Primeros acoplamientos: silanos y halosilanos	91
4.3.2. Silaciclobutanos	93
4.3.3. Silanos Oxigenados	95
a) Organosiloxanos.....	95
b) Silil éteres cíclicos	101
c) Organosilanoles.....	102
4.3.4. “ <i>Safety-catch</i> ” silanoles o silanoles enmascarados	106
a) Hidruros de silicio	106
b) Bencilsilanos.....	108
c) Fenilsilanos	112
d) Bis(trifluorometil)fenilsilanos.....	115
e) 2-(Hidroximetil)fenilsilanos	115
f) 2-Tiofenilsilanos.....	116
g) 2-Piridilsilanos	118
h) Alilsilanos.....	120
II. OBJETIVOS.....	123
III. RESULTADOS.....	131
1. SÍNTESIS DE <i>N</i> -HETEROARIL RETINALES Y DE SUS BACTERIORRODOPSINAS ARTIFICIALES.....	133
1.1. Introduction	133
1.2. Results and discussion	137
1.2.1. UV/Vis spectra simulation-DFT calculations	137
1.2.2. Synthesis of <i>N</i> -heteroaryl retinal analogues 1.10 a–c	138
1.2.3. Preparation and photochemical properties of the Schiff bases and protonated Schiff bases	139
1.2.4. Preparation and properties of the artificial pigments	140
a) Incubation of the synthetic retinals 1.10a–c with bacterioopsin.....	140
b) Absorption spectra of the pigments.....	141
c) Opsin shift (OS) and Percent red-shift (PRS).....	143
d) Specificity and stability of the new bR analogues	144
1.3. Conclusion	145

1.4. Experimental section	145
1.4.1. Computational methods	145
1.4.2. General experimental procedures	146
1.4.3. Synthesis	146
2. SÍNTESIS ESTEREOESPECÍFICA Y ALTAMENTE CONVERGENTE DE 11- <i>CIS</i> - RETINOIDES MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE (<i>Z</i>)- ALQUENILMETALES: REACCIONES DE STILLE Y SUZUKI.	153
2.1. Introduction	153
2.2. Results and discussion	157
2.2.1. Synthesis of pinacol <i>cis</i> -vinylboronates 2.4	158
a) <i>Method A</i> : <i>Trans</i> -hydrometalation: Rhodium-catalyzed formal <i>trans</i> -hydroboration of terminal acetylenes	158
b) <i>Method B</i> : Hydrozirconation of 1-alkynylmetals	159
c) <i>Method C</i> : Trapping of vinylanions with metallic electrophiles	159
d) <i>Method D</i> : Palladium-catalyzed cross-coupling with nucleophilic metallic species	160
2.2.2. Synthesis of <i>cis</i> -vinylstannanes 2.5 and 2.6	160
a) <i>Method A</i> : <i>Trans</i> -hydrometalation: Lewis acid-catalyzed <i>trans</i> -hydrostannation of terminal acetylenes	160
b) <i>Method B</i> : Hydrozirconation of 1-alkynylmetals	161
c) <i>Method C</i> : Trapping of vinylanions with metallic electrophiles	161
d) <i>Method D</i> : Palladium-catalyzed cross-coupling with nucleophilic metallic species	162
2.2.3. Synthesis of (<i>1Z,3E</i>)-1,3-dienylmetals: summary, work-up and characterization	162
2.2.4. Synthesis of 11- <i>cis</i> -retinyl ethers 2.12-2.15 : Suzuki-Miyaura and Stille cross-coupling steps	163
a) Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions	163
b) Stille cross-coupling reactions	164
2.3. Conclusion	167
2.4. Experimental section	167
3. EL ACOPLAMIENTO DE HIYAMA EN LA SÍNTESIS ESTEREOESPECÍFICA DE RETINOIDES	175
3.1. Introduction	175

3.2. Results and discussion	177
3.3. Conclusion	182
3.4. Experimental section	182
IV. CONCLUSIONES	193
V. CARACTERIZACIÓN	205



I. INTRODUCCIÓN



1. RETINOIDES. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El término *retinoide* se utiliza para designar colectivamente a aquellos compuestos relacionados estructural y/o funcionalmente con la vitamina A (*trans*-retinol), con independencia de su origen (natural o sintético) y/o de su actividad biológica.¹

Los retinoides se caracterizan por poseer en su estructura un anillo hidrofóbico, una cadena poliélica central, que puede presentar diferentes geometrías, y un grupo terminal polar.

La familia de los retinoides naturales incluía tradicionalmente al retinol, retinal, sus isómeros 11-*cis* y 13-*cis* y al ácido retinoico. Posteriormente se han ido añadiendo nuevos miembros que presentan diversas modificaciones estructurales (Figura 1).²

¹ Monografías generales: a) Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S. *The Retinoids*. Academic Press: New York, 1984; Vol 1 & 2. b) Sherman, M. I. *Retinoids and Cell Differentiation*. CRC Press: Boca Raton, FL, 1986. c) Dawson, M. L.; Okamura, W. H. *Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids*. CRC Press: Boca Raton, FL, 1990. d) Packer, L. *Retinoids Part A en Methods in Enzymology*. Academic Press: New York, 1990; Vol 189, p. 223. e) Packer, L. *Retinoids Part B en Methods in Enzymology*. Academic Press: New York, 1991; Vol 190, p.163. f) Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S. *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*. Raven: New York, 1993. g) Livrea, M. A.; Vidali, G. *Retinoids: From Basic Science to Clinical Applications*. Karger: Basel, 1994. h) Napoli, J. L.; *Vitamin A (Retinoids) en Encyclopedia of Biological Chemistry*. Lennarz, W. J.; Lane, M. D., Eds. Academic Press: Oxford, 2004; Vol 4, p. 354.

² a) Thaller, C.; Eichele, G. *Nature* **1990**, *345*, 815. b) Buck, J.; Derguini, F.; Levi, E.; Nakanishi, K.; Hammerling, U. *Science* **1991**, *254*, 1654. c) Heyman, R. A., Mangelsdorf, D. J., Dyck, J. A., Stein, R. B., Eichele, G., Evans, R. M., Thaller, C. *Cell* **1992**, *68*, 397. d) Levin, A. A., Sturzenbecker, L. J., Kazmer, S., Bosakowski, T., Huselton, C., Allenby, G., Speck, J., Kratzeisen, C., Rosenberger, M., Lovey, A., Grippo, J. F. *Nature* **1992**, *355*, 359. e) Buck, J.; Grun, F.; Derguini, F.; Chen, Y.; Kimura, S.; Noy, N.; Hammerling, U. *J. Exp. Med.* **1993**, *178*, 675. f) Derguini, F.; Nakanishi, K.; Hammerling, U.; Chua, R.; Eppinger, T.; Levi, E.; Buck, J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 18875. g) Blumberg, B.; Bolado, J.; Derguini, F.; Craig, A. G.; Moreno, T. A.; Chakravarti, D.; Heyman, R. A.; Buck, J.; Evans, R. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4873. h) Achkar, C. C.; Derguini, F.; Blumberg, B.; Langston, A.; Levin, A. A.; Speck, J.; Evans, R. M.; Bolado, J.; Nakanishi, K.; Buck, J.; Gudas, L. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4879. i) Schmidt, C. K.; Volland, J.; Hamscher, G.; Nau, H. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1583*, 237. j) Moise, A. R.; Kuksa, V.; Blaner, W. S.; Baehr, W.; Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 27815.

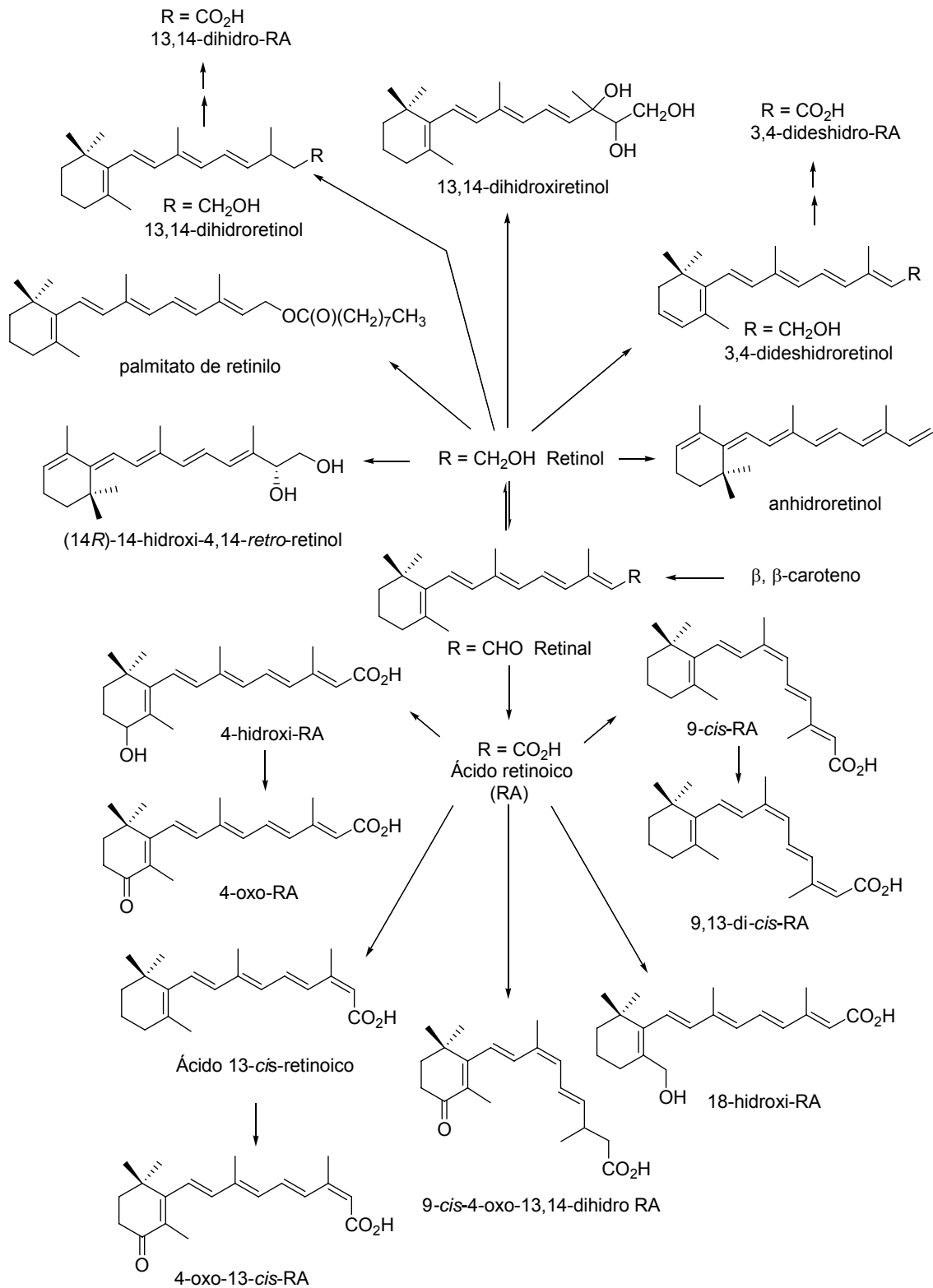


Figura 1. Metabolitos y derivados de retinol.

Los retinoides actúan en procesos fisiológicos fundamentales, estando su actividad biológica exquisitamente relacionada con el estado de oxidación del grupo terminal polar y con la geometría de la cadena poliénica:

Retinol o vitamina A: Interviene en procesos tan diversos como el crecimiento, la diferenciación celular y la reproducción, y sirve como precursor natural de otros retinoides.

Retinal: Rodopsina (Rh) y bacteriorrodopsina (bR) son proteínas de membrana cuya actividad biológica se inicia con la absorción de un fotón por una base de Schiff protonada formada por la apoproteína y un aldehído, el 11-*cis*-retinal para rodopsina y el *trans*-retinal para bacteriorrodopsina. Rh es responsable de la visión, mientras que bR interviene en el bombeo de protones a través de la membrana celular de la bacteria *Halobacterium salinarum*, un sistema biológico que ha inspirado el diseño de nuevos materiales fotocromáticos.

Ácidos retinoicos: Están involucrados en el crecimiento celular y en la modulación de la expresión genética. Participan en el desarrollo de embriones de vertebrados y en la diferenciación y el crecimiento celular epiteliales. Regulan la transcripción genética a través de dos familias de receptores nucleares: los receptores del ácido retinoico (RAR), que son activados por el ácido *trans*-retinoico y su isómero el ácido 9-*cis*-retinoico, y los receptores del retinoide X (RXR), que son activados por el ácido 9-*cis*-retinoico.

2. PROTEÍNAS FOTORRECEPTORAS

Los receptores son proteínas que se unen específicamente a mensajeros químicos, como las hormonas y los neurotransmisores, desencadenando una serie de reacciones en la célula que provocan un cambio en la actividad metabólica de ésta. La interacción de un receptor con su mensajero químico es el primer paso de una compleja cadena donde están involucrados varios mensajeros secundarios, proteínas y enzimas. Esta serie de eventos celulares se denomina *transducción*.³

Los receptores pueden encontrarse formando parte de la membrana plasmática o en el interior de la célula. Los situados en la membrana plasmática pueden a su vez agruparse en tres superfamilias atendiendo a su estructura y su función: receptores de canales iónicos, receptores de proteínas G y receptores unidos a quinasa.

Los fotorreceptores son proteínas sensibles a la luz en las que el acontecimiento fotoquímico primario origina un cambio en la configuración del cromóforo. Atendiendo a la naturaleza química de éste, los fotorreceptores pueden clasificarse en fitocromos, rodopsinas, xantosinas, criptocromos, fototropinas y proteínas BLUF (Figura 2).⁴

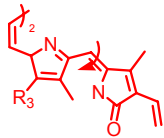
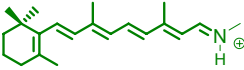
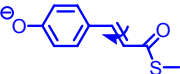
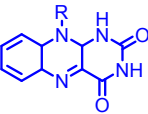
CROMÓFOROS			FAMILIA DE FOTOSENSORES	FOTOQUÍMICA
clases	ejemplo	elemento estructural		
tetrapirroles	fitocromobilina		Fitocromos	<i>trans</i> ↔ <i>cis</i>
polienos	retinal		Rodopsinas	<i>trans</i> ↔ <i>cis</i>
"aromáticos"	ácido cumárico		Xantosinas	<i>trans</i> ↔ <i>cis</i>
	flavina		Criptocromos Fototropinas Proteínas BLUF	transferencia electrónica? formación de aductos de cisteína transferencia de protones?

Figura 2. Clasificación de los fotorreceptores atendiendo a la naturaleza química del cromóforo.

³ Hancock, J. T. en *Cell Signalling*. Addison Wesley Longman: Essex, 1997; Vol 3, p. 54.

⁴ Van Der Horst, M. A.; Hellingwerf, K. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 13.

La familia de fotorreceptores más estudiada y mejor caracterizada es la de la rodopsinas, en la que el cromóforo es una molécula de retinal. Esta familia incluye proteínas tan importantes como la Rodopsina y la Bacteriorrodopsina.

Rodopsina es una proteína receptora de retinal que pertenece a la superfamilia de los receptores asociados a proteínas G (GPCR), una de las familias de proteínas transductoras de señal más amplia, y que incluye a algunos de los receptores sensibles a mensajeros químicos más conocidos (ácido glutámico, GABA, noradrenalina, dopamina, acetilcolina, serotonina, prostaglandinas, adenosina, etc).

Bacteriorrodopsina es una proteína fotorreceptora presente en la membrana de la bacteria *Halobacterium salinarum*. Aún no siendo un receptor asociado a proteínas G, se ha utilizado como modelo de estudio para comprender el funcionamiento de otras proteínas más complejas, debido a su simplicidad y a su facilidad de obtención.

2.1. BACTERIORRODOPSINA

2.1.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Bacteriorrodopsina (bR)⁵ es un pigmento púrpura producido en grandes cantidades por las arqueobacterias halófilas, un grupo diverso de microorganismos que pueden vivir en ambientes salinos extremos como el mar Muerto, el Great Salk Lake (Colorado, USA) o estanques de evaporación de agua salada.

Estas halobacterias son organismos heterótrofos y aerobios pero, cuando la alta concentración de NaCl en el ambiente limita la disponibilidad de oxígeno, emplean bR para la obtención de energía. Bacteriorrodopsina es capaz de utilizar la energía de la luz solar para bombear protones a través de la membrana bacteriana, generando un gradiente electroquímico que conduce a la síntesis de ATP.⁶ Así, en estos ambientes, las aguas adquieren un color púrpura intenso que indica el desarrollo masivo (floración) de estas arqueobacterias (Figura 3).

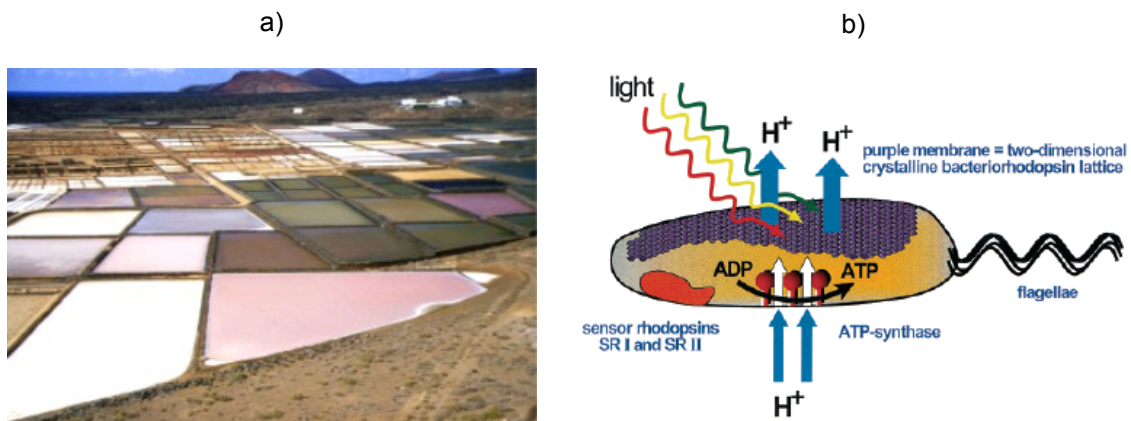


Figura 3. a) Coloración púrpura de salinas en Lanzarote, debida a la presencia de halobacteria. b) Representación esquemática de la producción de ATP por *Halobacterium salinarum*.

Bacteriorrodopsina fue una de las primeras proteínas de membrana para la que se determinó su secuencia de aminoácidos y su estructura tridimensional (mediante difracción de

⁵ Revisiones recientes sobre la estructura y función de bR: a) Subramaniam, S. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, 9, 462. b) Balashov, S. P.; Ebrey, T. G. *Photochem. Photobiol.* **2001**, 73, 453. c) Lanyi, J. K. *Annu. Rev. Physiol.* **2004**, 66, 665.

⁶ a) Oesterhelt, D.; Stoeckenius, W. *Nature* **1971**, 233, 149. b) Oesterhelt, D.; Stoeckenius, W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, 70, 2853.

Rayos X y criomicroscopía electrónica de alta resolución).^{7,8} Ello fue posible gracias a la estabilidad especial de esta proteína, que se encuentra en la membrana plasmática formando parches de cristales hexagonales bidimensionales, constituidos a su vez por trímeros de bR incrustados en una bicapa lipídica, denominados “membrana púrpura” (Figura 4).

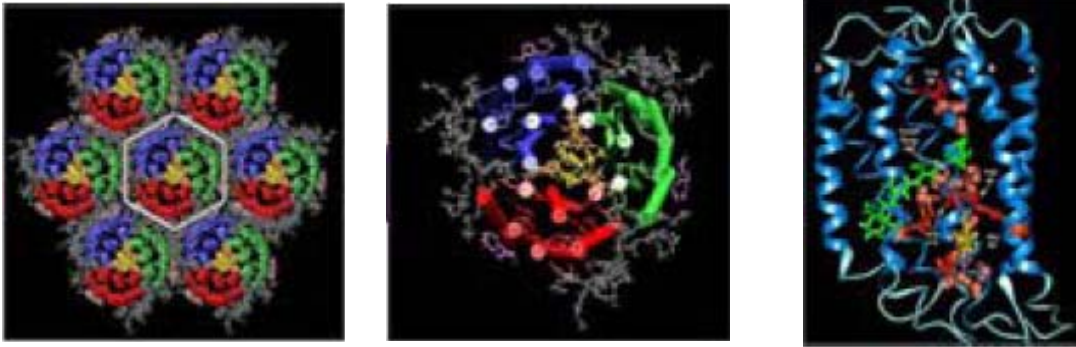


Figura 4. Izq: Disposición de las celdillas hexagonales de la membrana púrpura. Centro: Trímero de bR. Dch: Monómero de bR.

Bacteriorrodopsina es un pigmento formado por una apoproteína, bacterioopsina, y un cromóforo, *trans*-retinal. La apoproteína consta de una cadena polipeptídica de 248 aminoácidos distribuidos en siete hélices transmembranales (A-G) orientadas de forma que el extremo C-terminal de la cadena se encuentra en el citoplasma, mientras que el extremo N-terminal se encuentra fuera de la célula.⁸ El cromóforo está unido covalentemente a la cadena polipeptídica formando una base de Schiff protonada (BSP) con el grupo ϵ -amino de Lys216, en mitad de la hélice G (Figura 5).

La parte extracelular del canal proteico contiene varios residuos cargados de la proteína y siete moléculas de agua que forman una red tridimensional de puentes de hidrógeno, implicada tanto en el transporte de protones durante el fotociclo como en la estabilización de la estructura de la proteína en el estado fundamental.⁹

⁷ a) Henderson, R.; Baldwin, J. M.; Ceska, T. A.; Zemlin, F.; Beckmann, E.; Downing, K. H. *J. Mol. Biol.* **1990**, 213, 899. b) Grigorieff, N.; Ceska, T. A.; Downing, K. H.; Baldwin, J. M.; Henderson, R. *J. Mol. Biol.* **1996**, 259, 393.

⁸ Kimura, Y.; Vassilyev, D. G.; Miyazawa, A.; Kidera, A.; Matsushima, M.; Mitsuoka, K.; Murata, K.; Hirai, T.; Fujiyoshi, Y. *Nature* **1997**, 389, 206.

⁹ a) Pebay-Peyroula, E.; Rummel, G.; Rosenbusch, J. P.; Landau, E. M. *Science* **1997**, 277, 1676. b) Belrhali, H.; Nollert, P.; Royant, A.; Menzel, C.; Rosenbusch, J. P.; Landau, E. M.; Pebay-Peyroula, E. *Structure* **1999**, 7, 909. c) Luecke, H.; Schobert, B.; Richter, H. T.; Cartailier, J. P.; Lanyi, J. K. *J. Mol. Biol.* **1999**, 291, 899.

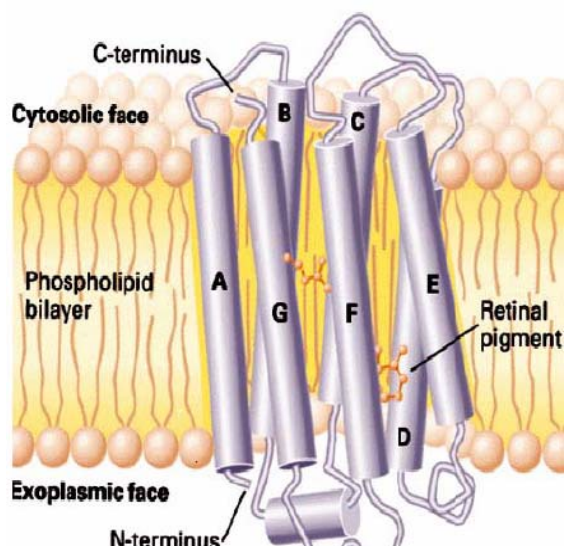


Figura 5. Representación esquemática de bR en la membrana plasmática.

La interacción de la proteína con el cromóforo provoca un máximo de absorción para el pigmento de 570 nm, que exhibe un desplazamiento batocrómico significativo respecto al máximo de absorción de la base de Schiff protonada de retinal (BSP) con *n*-butilamina en metanol (410 nm). La diferencia entre ambos máximos, expresada en cm^{-1} , se define como “desplazamiento de la opsina” (“opsin shift”, OS) y constituye una medida de la interacción proteína-cromóforo.¹⁰

2.1.2. BOMBEO DE PROTONES Y FOTOCICLO

En las últimas tres décadas, Bacteriorrodopsina se ha convertido en un modelo esencial para el estudio del transporte activo de protones.

Bacteriorrodopsina funciona como una bomba de protones inducida por la luz que convierte la energía solar en energía química. La absorción de un fotón de luz por el cromóforo, *trans*-retinal, origina un fotociclo cuyo resultado es el transporte de un protón desde el interior

¹⁰ a) Nakanishi, K.; Balogh-Nair, V.; Arnaboldi, M.; Tsujimoto, K.; Honig, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7945. b) Derguini, F.; Dunn, D.; Eisenstein, L.; Nakanishi, K.; Odashima, K.; Rao, V. J.; Sastry, L.; Termini, J. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 719. c) Lugtenburg, J.; Muradin-Szweykowska, M.; Heeremans, C.; Pardoen, J. A.; Harbison, G. S.; Herzfeld, J.; Griffin, R. G.; Smith, S. O.; Mathies, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3104. d) Hu, J.; Griffin, R. G.; Herzfeld, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 8880. e) Yan, B.; Spudich, J. L.; Mazur, P.; Vunnam, S.; Derguini, F.; Nakanishi, K. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 29668. f) Houjou, H.; Inoue, Y.; Sakurai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4459.

citoplasmático hasta el exterior celular. El gradiente de protones genera un potencial electroquímico que es empleado por *Halobacterium salinarum* para la síntesis de ATP.^{5c,11}

A lo largo del fotociclo, para el que se han identificado espectroscópica y cristalográficamente varios estados intermedios (K, L, M, N, O) y subestados, con máximos de absorción y tiempos de transición característicos, bR sufre una serie de cambios estructurales que afectan tanto al polieno como a la proteína (Figura 6).

Inicialmente, la absorción de un fotón provoca la isomerización de la BSP de *trans*-retinal a su isómero 13-*cis* en la transición de bR₅₇₀ a K₅₉₀. El estado K es el primer intermedio perfectamente descrito tras la fotoisomerización y posee una elevada energía. Las siguientes etapas son de naturaleza térmica y llevan a cabo la reisomerización de 13-*cis*-15-*anti*-retinal a la configuración inicial *trans*-retinal (Figuras 6 y 7). En el estado L₅₅₀ se producen pequeños cambios conformacionales en torno a los doble enlaces C₁₃=C₁₄ y C₁₅=N, que culminan en la transferencia de un protón desde la base de Schiff al residuo Asp85, a través de la molécula de agua señalada como 402 en el paso 1 (Figura 7), que define la transición L₅₅₀ a M^I₄₁₀, en el que se produce un gran desplazamiento hacia el azul del máximo de absorción del pigmento. En bR natural y en condiciones fisiológicas, se libera un protón al medio extracelular (paso 2, Figura 7), presumiblemente desde una agrupación que forman Glu194, Glu204 y moléculas de agua. La transición de M^I a M^{II} se entiende como un cambio geométrico en la parte citoplasmática de la proteína y se inicia con el reempaquetamiento de las cadenas laterales entre las hélices F y G. Estos movimientos permiten la reprotonación de la base de Schiff por Asp96 (paso 3, Figura 7), dando lugar a la transición de M^{II} a N₅₆₀. El Asp96 se reprotona desde la región citoplasmática y el retinal se reisomeriza térmicamente a la configuración *trans*, en el proceso asociado con la transición de N₅₆₀ a O₆₄₀ (paso 4, Figura 7). Finalmente, se recupera el estado inicial cuando se transfiere un protón desde Asp85 a un hipotético grupo liberador de la cara extracelular vía Arg82 (paso 5, Figura 7).

¹¹ Artículos y revisiones de interés sobre el mecanismo de bombeo de protones y el fotociclo: a) Lanyi, J. K. *Nature* **1995**, *375*, 461. b) Luecke, H.; Richter, H. T.; Lanyi, J. K. *Science* **1998**, *280*, 1934. c) Lanyi, J. K. *FEBS Lett.* **1999**, *464*, 103. d) Heberle, J.; Fitter, J.; Sass, H. J.; Büldt, G. *Biophys. Chem.* **2000**, *85*, 229. e) Subramaniam, S.; Henderson, R. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1460*, 157. f) Lanyi, J. K.; Luecke, H. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 415. g) Neutze, R.; Pebay-Peyroula, E.; Edman, K.; Royant, A.; Navarro, J.; Landau, E. M. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1565*, 144. h) Lanyi, J. K.; Schobert, B. *J. Mol. Biol.* **2003**, *328*, 439. i) Hirai, T.; Subramaniam, S. *FEBS Lett.* **2003**, *545*, 2. j) Lanyi, J. K.; Schobert, B. *Biochemistry* **2004**, *43*, 3. k) Lanyi, J. K. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1757*, 1012.

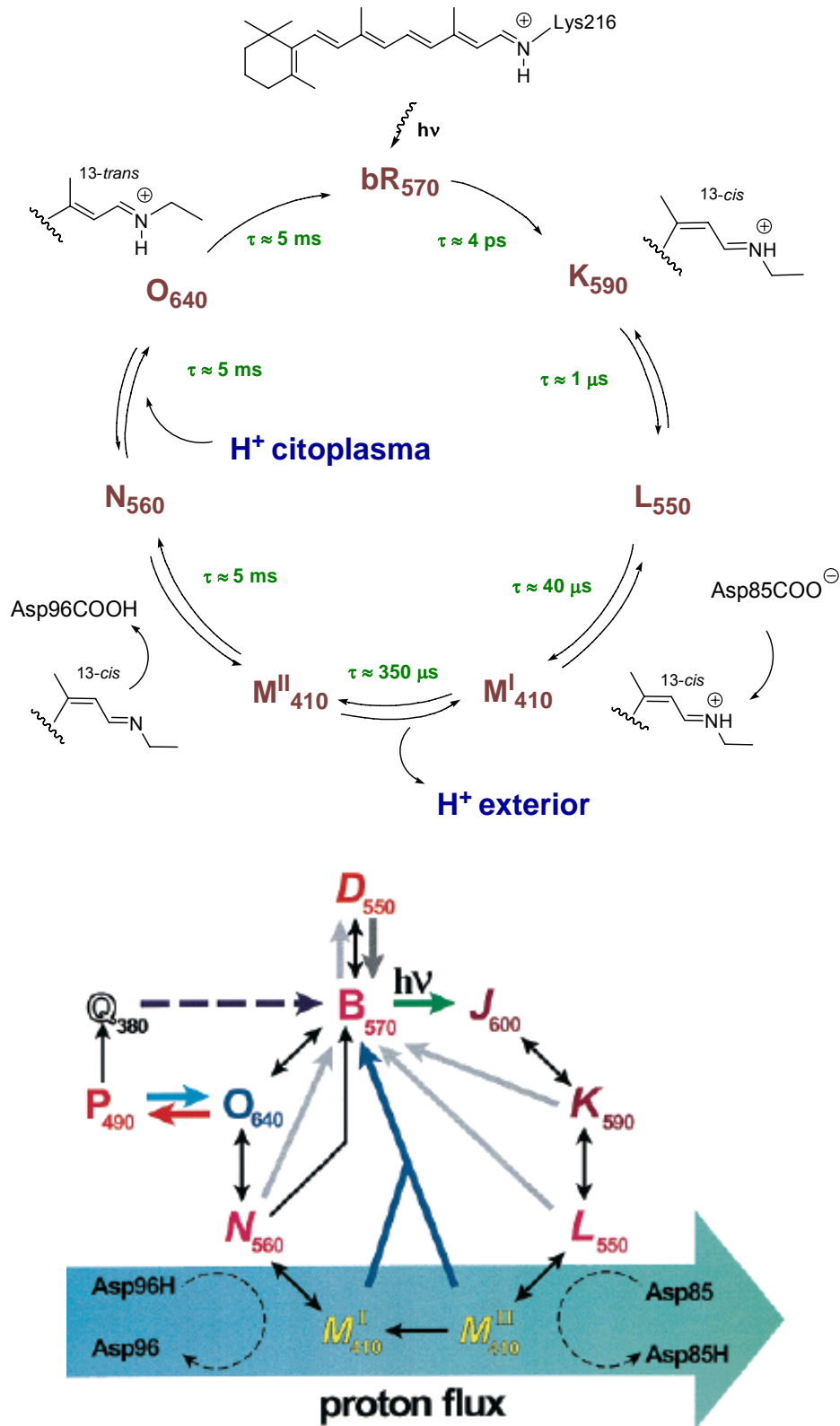


Figura 6. Representaciones esquemáticas del fotociclo de bR. Se muestran los distintos estados intermedios, sus máximos de absorción y el tiempo de vida media. En el paso de L a M, la BSP se desprotona y el Asp85 se protona. Desde aquí el protón se mueve hacia el exterior de la célula. En el paso de M a N la BS se reprotona; el Asp96 actúa como dador protónico en este paso y a su vez se reprotona desde el interior citoplasmático.

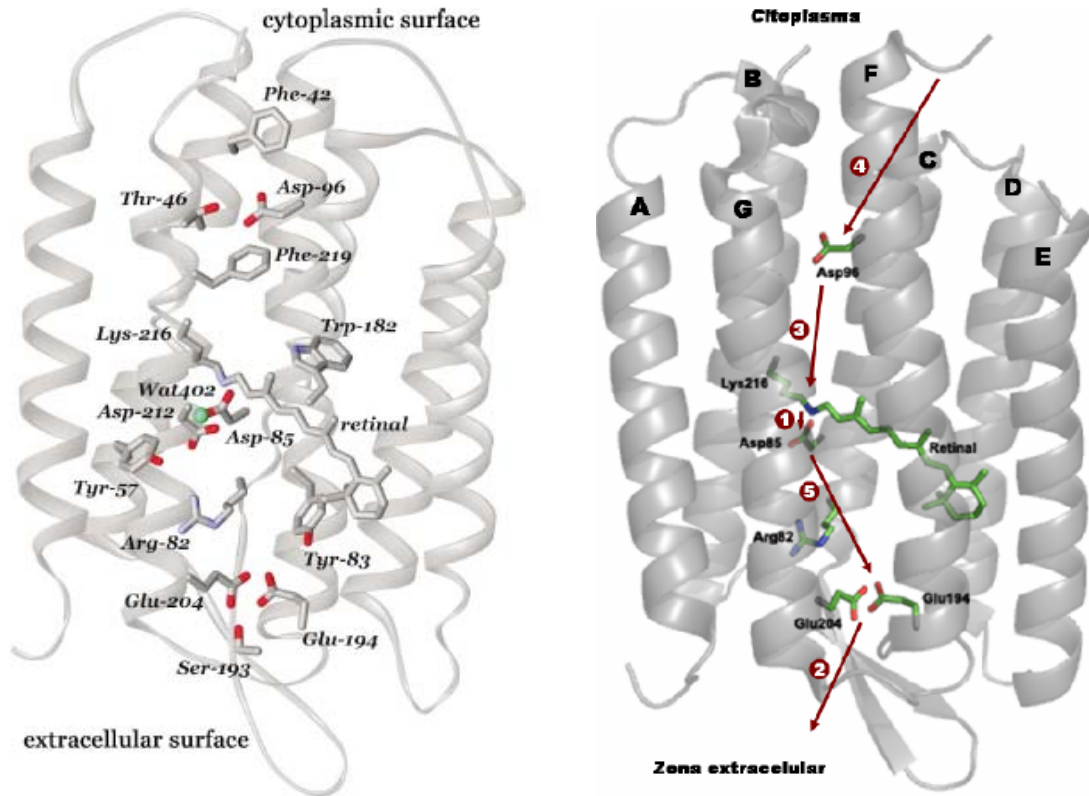


Figura 7. Izq: Estructura de bR (se muestra retinal, agua402 y determinadas cadenas laterales). Dcha: Representación esquemática del transporte de protones en bR. Comienza con la transferencia de un protón desde la base de Schiff a Asp85 (paso 1). Se libera un protón al medio extracelular desde una agrupación Glu194+Glu204+agua (paso 2). La base de Schiff se reprotona desde Asp96 (paso 3) y éste se reprotona desde el citoplasma (paso 4). Finalmente, se restaura el estado inicial al liberarse un protón desde Asp85 (paso 5) por medio de Arg82 hasta la agrupación desprotonada anterior.

El tiempo de vida relativamente largo del intermedio clave M, en el que el retinal se encuentra en forma de base de Schiff desprotonada del isómero 13-*cis*, convierte a este intermedio en una herramienta útil para el estudio del fotociclo. Así, se puede realizar un tratamiento simple del fotociclo que, a efectos prácticos, quedaría reducido solamente a dos estados: el estado fundamental bR y el metaestable M. La transición de M a bR tiene lugar espontáneamente mediante relajación térmica, pero puede provocarse también fotoquímicamente por irradiación con luz de longitud de onda adecuada (Figura 8).

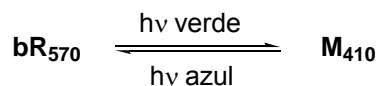


Figura 8. Esquema simplificado del fotociclo de bR.

A pH 7 y a concentraciones salinas moderadas de la membrana púrpura, el cromóforo retinal existe en dos formas isoméricas en la oscuridad, *trans*-retinal (34%) y 13-*cis*-retinal

(66%).¹² Estas formas se denominan bR₅₄₈ (13-*cis*) y bR₅₆₈ (todo-*trans*) ya que absorben a 548 y 568 nm, respectivamente. En el pigmento bR₅₆₈ el retinal presenta una configuración *trans*, 15*E* y en bR₅₄₈ la configuración es 13-*cis*, 15*Z* (ambos 6-*s-trans*). Aunque los dos pigmentos experimentan un fotociclo característico, el bombeo de protones es exclusivo de bR₅₆₈. Bajo irradiación fotoquímica, cualquier mezcla bR₅₆₈/bR₅₄₈ (pigmento adaptado a la oscuridad) se convierte en el pigmento bR₅₆₈ (que se denomina adaptado a la luz).

2.1.3. APLICACIONES DE BACTERIORRODOPSINA

Bacteriorhodopsina muestra unas propiedades idóneas para su potencial aplicación en Biotecnología, ya que puede obtenerse en grandes cantidades de *Halobacterium salinarum* y es un material biológico estable que mantiene su estructura y su función a temperaturas de hasta 140 °C y en intervalos de pH entre 3 y 10.¹³ Sus características fotofísicas y fotoquímicas son también excelentes, con reacciones fotoquímicas rápidas con movimiento neto de cargas, cambios apreciables en los espectros de absorción de los intermedios, fotociclo de bombeo de protones que puede repetirse hasta más de 10⁶ veces sin deterioro, capacidad para formar películas organizadas y, lo que es más relevante aún, excelente fotosensibilidad *in vitro*.

Las aplicaciones tecnológicas¹⁴ de bR pueden clasificarse en cuatro categorías generales que explotan algunas de las propiedades mencionadas:

¹² Oesterhelt, D.; Tittor, J.; Bamberg, E. *J. Bioenerg. Biomemb.* **1992**, *24*, 181.

¹³ Shen, Y.; Safinya, C. R.; Liang, K. S.; Ruppert, A. F.; Rothschild, K. J. *Nature* **1993**, *366*, 48.

¹⁴ Revisiones y libros sobre aplicaciones tecnológicas de bR: a) Birge, R. R. *Computer* **1992**, *25*, 56. b) Chen, Z. P.; Birge, R. R. *Trends Biotechnol.* **1993**, *11*, 292. c) Vsevolodov, N. N.; Dyukova, T. V. *Trends Biotechnol.* **1994**, *12*, 81. d) Koyama, K.; Yamaguchi, N.; Miyasaka, T. *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 590. e) Birge, R. R., Parsons, B., Song, Q. W., Tallent, J. R. P. *Protein-based Three-dimensional Memories and Associative Processors* en *Molecular Electronics*. Jortner, J.; Ratner, M. Eds. Blackwell Science LTD 1997, p. 437. f) He, J. A.; Samuelson, L.; Li, L.; Kumar, J.; Tripathy, S. K. *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 435. g) Hampp, N. A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *53*, 633. h) Hampp, N. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1755. i) Stuart, J. A.; Marcy, D. L.; Birge, R. R. *Photonic and Optoelectronic Applications of Bacteriorhodopsin* en *NATO Science Series, Series I: Life and Behavioural Sciences*. IOS Press Eds. 2001; Vol 335, p. 16. j) Stuart, J.; Marcy, D. L.; Birge, R. R. *Bacteriorhodopsin-Based Three-Dimensional Optical Memory* en *NATO Science Series, Series I: Life and Behavioural Sciences*. IOS Press Eds. 2001; Vol 335, p. 30. k) Hampp, N.; Brauchle, C. *Bacteriorhodopsin and its functional variants: Potential applications in modern optics en Photochromism*. Heinz, D.; Bouas-Laurent, H. Eds. Elsevier: Amsterdam 2003, p. 954 l) Stuart, J. A.; Marcy, D. L.; Wise, K. J.; Birge, R. R. *Biomolecular Electronic Device Applications of Bacteriorhodopsin: Three-Dimensional Optical & Holographic Associative Memories, Integrated Biosensors* en *NATO Science Series II: Mathematics, Physics and Chemistry*. Kluwer Academic Publishers. 2003; Vol 96, p. 265. m) Hampp, N.; Oesterhelt, D. *Bacteriorhodopsin and its Potential in Technical Applications en Nanobiotechnology*. Niemeyer, C. M.; Mirkin, C. A. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2004, p. 146. n) Pandey, P. C. *Anal. Chim. Acta* **2006**, *568*, 47. o) Stuart, J. A.; Birge, R. R.; Krebs, M. P.; Xi, B.; Tetley, W.; Marcy, D.

- Conversión energética: bR transporta carga eléctrica y produce energía electrostática al ser iluminada, lo que puede utilizarse en distintas aplicaciones en el campo de la tecnología fotovoltaica.

- Aplicaciones en optoelectrónica: La transferencia de carga originada por la iluminación de bR puede utilizarse también para generar una señal eléctrica. Estas propiedades fotoeléctricas pueden emplearse en convertidores fotoeléctricos de imágenes, como detectores de movimiento y retinas artificiales.

- Aplicaciones en óptica no lineal: El cromóforo de bR exhibe elevadas polarizabilidades de segundo y tercer orden. Por otra parte, la estructura cristalina de la proteína fuerza todavía más al retinoide a adquirir una disposición ordenada. Este alto grado de orientación incrementa la susceptibilidad óptica no lineal de bR y permite su aplicación en óptica no lineal.

- Aplicaciones fotocrómicas: Durante el proceso de conversión de luz en energía, el cambio de color se realiza en varias etapas. Las propiedades fotocrómicas de los materiales han sido explotadas en la preparación de moduladores de luz, monitores de alta resolución y en sistemas de procesado y almacenaje de información (Figura 9).

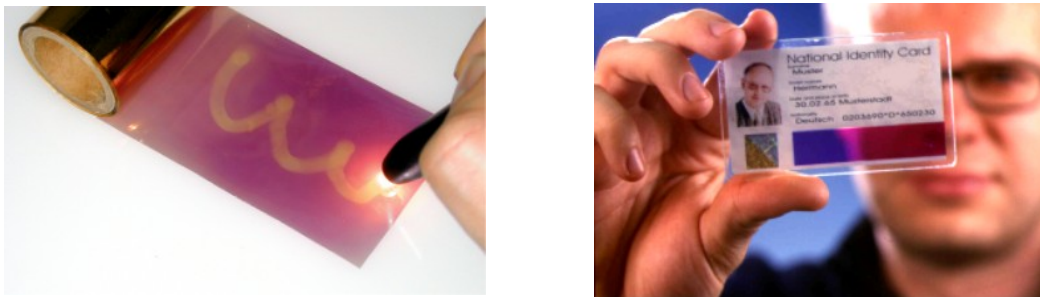


Figura 9. Izq: Material fotocrómico fabricado con bR. El lápiz emisor de luz permite escribir información en él. Dcha: Tarjeta de identificación con almacenamiento de información fabricada con bR (en color púrpura) donde puede guardarse permanentemente mas de 1 MegaBit/cm² de información.

Como ya se ha explicado, la base de Schiff protonada de *trans*-retinal (bR) y la forma desprotonada del isómero 13-*cis* en el intermedio M pueden ser interconvertidas reversiblemente mediante excitación a diferentes longitudes de onda. Si se asignan los códigos 0 y 1 para información digital a los estados bR y M, se pueden inducir ciclos de escritura/lectura/borrado superiores en varios órdenes de magnitud a los de los materiales fotocrómicos sintéticos convencionales. Además, el hecho de que bR pueda incorporarse fácilmente en películas poliméricas técnicamente utilizables simplifica la producción y disminuye los costes de fabricación de los biochips obtenidos. Por otra parte, y dado que pueden almacenarse varias películas superpuestas, es posible conseguir memorias

L.; Kosciielecki, J. F.; Hillebrecht, J. R. *Protein-Based Optical Memories en Nano and Molecular Electronics Handbook*. Lyshevski, S. E. Eds. CRC Press: Boca Raton, 2007, cap. 16.

tridimensionales basadas en bR. El tamaño nanométrico de la proteína permite memorias con una enorme capacidad de almacenamiento por unidad de volumen.

El almacenamiento molecular ha despertado tanto interés, que tres misiones *Space Shuttle* de la NASA han explorado métodos para mejorar la manufactura de los cubos de datos usando microgravedad. El material así preparado resulta más homogéneo y proporciona una densidad de almacenamiento cuatro veces mayor. La velocidad de transferencia se estima en 10 MB por segundo, similar a una memoria de semiconductores lenta y, en cuanto a la capacidad, en teoría podría guardar hasta 1 terabyte de información, aunque por ahora sólo se ha logrado almacenar 1 GB.

Posteriormente se ha encontrado que el tiempo de vida media del intermedio M puede ser incrementado notablemente mediante manipulaciones físicas o químicas del pigmento nativo, fundamentalmente por mutagénesis dirigida. En las bRs artificiales generadas usando los mutantes D85N y D96N (residuos de aspartato sustituidos por asparagina) los tiempos de vida son varios órdenes de magnitud superiores al de bR nativa¹⁵ y, además, en la D96N se incrementa dramáticamente la sensibilidad a la luz. También se pueden generar bRs artificiales por modificación química¹⁶ de la proteína y por incorporación de cromóforos sintéticos.

¹⁵ a) Holz, M.; Drachev, L. A.; Mogi, T.; Otto, H.; Kaulen, A. D.; Heyn, M. P.; Skulachev, V. P.; Khorana, H. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 2167. b) Otto, H.; Marti, T.; Holz, M.; Mogi, T.; Stern, L. J.; Engel, F.; Khorana, H. G.; Heyn, M. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 1018. c) Brauchle, C.; Hampp, N.; Oesterhelt, D. *Adv. Mater.* **1991**, *3*, 420. d) Tittor, J.; Oesterhelt, D.; Bamberg, E. *Biophys. Chem.* **1995**, *56*, 153. e) Wise, K. J.; Gillespie, N. B.; Stuart, J. A.; Krebs, M. P.; Birge, R. R. *Trends Biotechnol.* **2002**, *20*, 387.

¹⁶ a) Song, Q. W.; Zhang, C.; Blumer, R.; Gross, R. B.; Chen, Z. P.; Birge, R. R. *Opt. Lett.* **1993**, *18*, 1373. b) Tallent, J.; Song, Q. W.; Li, Z. F.; Stuart, J.; Birge, R. R. *Opt. Lett.* **1996**, *21*, 1339.

2.1.4. PIGMENTOS ARTIFICIALES

El estudio de las bR artificiales generadas por sustitución de *trans*-retinal con ciertos análogos sintéticos ha aportado información muy valiosa sobre la interacción cromóforo-proteína y sobre los requisitos estructurales necesarios para que tenga lugar el fotociclo, y ha permitido además optimizar las propiedades espectrales y cinéticas del pigmento de cara a sus posibles aplicaciones tecnológicas.¹⁷

Las modificaciones introducidas sobre el cromóforo nativo pueden agruparse en varias categorías generales:

a) Análogos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica

Gärtner¹⁸ estudió el efecto que ejerce la eliminación de los metilos de la cadena poliénica de *trans*-retinal en la interacción de éste con la apoproteína y en la actividad de las bRs artificiales resultantes.

Encontró que 9-desmetilretinal (Figura 10) forma un pigmento con un máximo de absorción ligeramente desplazado al azul (540 nm) respecto a la bR nativa (570 nm), que conserva su actividad como bomba de protones aunque su fotociclo es mucho más lento (250 veces) debido a que el intermedio N muestra un tiempo de vida mucho más largo (varios segundos).

Basándose en el modelo tridimensional de bR, en estudios FT-IR de 9-desmetil-bR y en la utilización de mutantes de la proteína, Siebert¹⁹ sugirió posteriormente que la interacción estérica entre el grupo 9-metilo y el triptófano de la posición 182 es esencial para la reisomerización del cromóforo en el paso N→O y para la transferencia protónica que tiene lugar en las últimas etapas del fotociclo. La ausencia del metilo en C₉ eliminaría esa interacción y, como consecuencia, ralentizaría la reisomerización.

Gärtner encontró que también 13-desmetilretinal (Figura 10) forma pigmento, en este caso con un máximo de absorción prácticamente igual al de bR nativa pero con una actividad casi negligible como bomba de protones.^{18,20} La ausencia del metilo en C₁₃ parece provocar la alteración de importantes interacciones estéricas en el bolsillo de la proteína y, como consecuencia, el equilibrio isomérico existente en la oscuridad entre *trans*-retinal (bR₅₆₈) y 13-

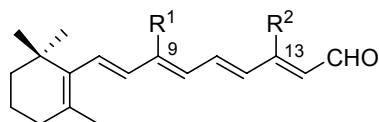
¹⁷ Nakanishi, K.; Crouch, R. *Isr. J. Chem.* **1995**, *35*, 253.

¹⁸ Gärtner, W.; Towner, P.; Hopf, H.; Oesterhelt, D. *Biochemistry* **1983**, *22*, 2637.

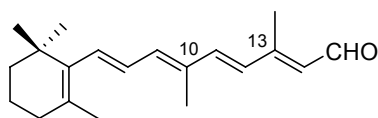
¹⁹ a) Weidlich, O.; Friedman, N.; Sheves, M.; Siebert, F. *Biochemistry* **1995**, *34*, 13502. b) Weidlich, O.; Schalt, B.; Friedman, N.; Sheves, M.; Lanyi, J. K.; Brown, L. S.; Siebert, F. *Biochemistry* **1996**, *35*, 10807.

²⁰ a) Tavan, P.; Schulten, K.; Gärtner, W.; Oesterhelt, D. *Biophys. J.* **1985**, *47*, 349. b) Trissl, H. W.; Gärtner, W. *Biochemistry* **1987**, *26*, 751. c) Gärtner, W., Oesterhelt, D., Vogel, J., Maurer, R.; Schneider, S. *Biochemistry* **1988**, *27*, 3497.

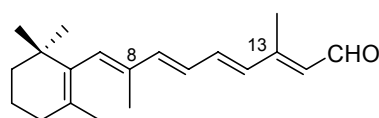
cis-retinal (bR_{548})¹² se desplaza desde un 66% del isómero 13-*cis* en el pigmento nativo hasta un 85% en esta bR artificial. Es decir, el cromóforo queda atrapado en su configuración 13-*cis* y, tras la absorción de un fotón de luz, no es capaz de isomerizar a todo-*trans* para comenzar el fotociclo.



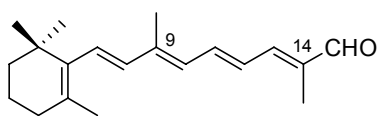
$R^1 = R^2 = \text{Me}$	<i>trans</i> -retinal
$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$	9-desmetil- <i>trans</i> -retinal
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$	13-desmetil- <i>trans</i> -retinal
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}$	13-desmetil-13-etil- <i>trans</i> -retinal
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Prop}$	13-desmetil-13-propil- <i>trans</i> -retinal
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{OMe}$	13-desmetil-13-metoxi- <i>trans</i> -retinal



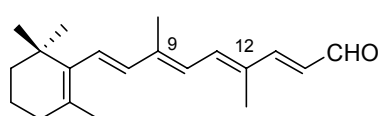
9-desmetil-10-metil-*trans*-retinal



9-desmetil-8-metil-*trans*-retinal



13-desmetil-14-metil-*trans*-retinal



13-desmetil-12-metil-*trans*-retinal

Figura 10. *Trans*-retinales sintéticos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica.

Gärtner preparó también bR artificiales en las que el metilo en C₁₃ aparece sustituido por diferentes grupos alquilo y alcoxi (Figura 10).²⁰

13-Etil- y 13 propil-*trans*-retinal forman pigmentos con máximos de absorción tanto más desplazados al azul cuanto mayor es el tamaño del sustituyente (λ_{max} bR = 570 nm, λ_{max} bR_{13Et} = 559 nm, λ_{max} bR_{13Prop} = 545 nm). En ambos casos, el bombeo de protones es menos eficiente que en bR nativa debido a que la relación de isómeros todo-*trans*/13-*cis*, tras la absorción del fotón, es también menor (bR_{nativa} = 91% *trans* / 9% *cis*; bR_{13Et} = 67% *trans* / 33% *cis*; bR_{13Prop} = 50% *trans* / 50% *cis*).

13-Metoxi-*trans*-retinal, aunque tiene un tamaño similar a 13-etil-*trans*-retinal, no lleva a cabo el bombeo de protones al encontrarse el cromóforo, casi exclusivamente, como isómero 13-*cis* (30% 9,13-di-*cis* / 70% 13-*cis*).

De Lera ha usado cuatro isómeros posicionales de *trans*-retinal, que se diferencian en la localización de los metilos de la cadena poliénica (13-desmetil-12-metil-, 13-desmetil-14-metil-,

9-desmetil-8-metil- y 9-desmetil-10-metil-) (Figura 10), para analizar la tolerancia estérica del bolsillo de unión de bR. Encontró que la localización de los grupos metilos es de la máxima relevancia ya que determina la disposición espacial del retinal: los ángulos enfrentados a los metilos están comprimidos, confiriendo al retinoide la curvatura adecuada para encajar en el bolsillo y formar la BSP. El metilo en C₁₃ es crítico y ni el 14-metilo ni el 12-metilo formaron pigmento estable. El metilo en C₉ es menos determinante, y el 9-desmetil-10-metil-retinal formó un pigmento con $\lambda_{\text{max}} = 540 \text{ nm}$. El análogo con el metilo en C₈ no formó pigmento, pero se atribuyó a su dificultad para adoptar la conformación 6-*s-trans* requerida.²¹

b) Análogos con modificaciones en el anillo de ciclohexenilo

Se han descrito retinales sintéticos con modificaciones en el anillo (aril-retinales,²² retinales acíclicos,²³ etc) (Figura 11) que forman pigmentos artificiales estables y activos, lo que parece demostrar que no existe un lugar específico para la unión del anillo de ciclohexenilo a la proteína y que éste no es imprescindible para la formación del pigmento ni para la activación del fotociclo.

Uno de los análogos modificados en el anillo que ha resultado más interesante es el 4-*oxo-trans*-retinal (Figura 11). Las películas de bR generadas con este análogo presentan unas características excelentes: elevada resolución espacial, vida casi ilimitada del fotociclo, respuesta no lineal a la fotoinducción y sensibilidad energética cercana al máximo teórico. Además, su fotociclo es sustancialmente más lento que el del pigmento nativo, lo que permite generar dispositivos que almacenan la información óptica durante un período de tiempo más largo.²⁴

²¹ De Lera, A. R.; Iglesias, B.; Rodríguez, J.; Álvarez, R.; López, S.; Villanueva, X.; Padrós, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8220.

²² Bayley, H.; Radhakrishnan, R.; Huang, K. S.; Khorana, H. G. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 3797.

²³ a) Crouch, R. K.; Or, Y. S.; Ghent, S.; Chang, C. H.; Govindjee, R.; Ebrey, T. G.; Callender, R. H.; Pande, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8325. b) Rao, V. H.; Zingoni, J. P.; Crouch, R.; Denny, M.; Liu, R. S. H. *Photochem. Photobiol.* **1985**, *41*, 171.

²⁴ a) Brown, L. S.; Druzko, A. B.; Chamorovsky, S. K. *Biofizika* **1992**, *37*, 79. b) Lukashev, E. P.; Druzko, A. B.; Kononenko, A. A. *Biofizika* **1992**, *37*, 86. c) Druzko, A. B.; Chamorovsky, S. K.; Lukashev, E. P.; Kononenko, A. A.; Vsevolodov, N. N. *Biosystems* **1995**, *35*, 129. d) Druzko, A. B.; Chamorovsky, S. K. *Biosystems* **1995**, *35*, 133. e) Druzko, A. B.; Weetall, H. W. *Thin Solid Films* **1997**, *293*, 281. f) Kolodner, P.; Lukashev, E. P.; Ching, Y. C.; Druzko, A. B. *Thin Solid Films* **1997**, *302*, 231. g) Weetall, H. H.; Druzko, A. B.; Samuelson, L. A.; de Lera, A. R.; Álvarez, R. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1997**, *44*, 37. h) Weetall, H. H.; Druzko, A. B.; de Lera, A. R.; Álvarez, R.; Robertson, B. *Bioelectrochemistry* **2000**, *51*, 27.

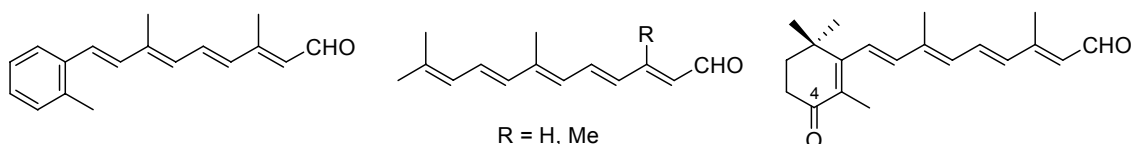


Figura 11. *Trans*-retinales sintéticos con modificaciones en el anillo de ciclohexenilo.

c) Análogos que provocan un desplazamiento batocrómico en el máximo de absorción del pigmento

Entre de los análogos sintéticos de *trans*-retinal resultan de particular interés aquellos que provocan un desplazamiento al rojo del máximo de absorción del pigmento (*red-shifted*) respecto al de bR nativa ($\lambda_{\text{max}} = 570 \text{ nm}$). Ello es debido a que, por una parte, las bRs artificiales generadas podrían ser utilizadas para establecer el umbral de energía mínimo necesario para iniciar la fotorespuesta y, por otra, a que el desarrollo de pigmentos estables con estas características permitiría la incorporación de láseres semiconductores baratos como parte del dispositivo optoelectrónico.

Sin embargo, a pesar del evidente interés en estos pigmentos, el número de análogos que han mostrado un desplazamiento batocrómico significativo al unirse a bacterioopsina es escaso, y la actividad fotosintética de las bRs generadas es todavía impredecible.

Hasta la fecha se han descrito tres grupos de análogos que forman bRs artificiales con máximos de absorción desplazados al rojo:

- Análogos con sustituyentes halogenados en la cadena poliénica:²⁵ Ciertos análogos fluorados como el 20,20,20-trifluororetinal y el 14-fluororetinal (Figura 12) forman bRs artificiales con fuertes desplazamientos al rojo ($\lambda_{\text{max}} = 624$ y 680 nm , respectivamente), y con actividades como bomba de protones comparables a la bR nativa. El fuerte desplazamiento al rojo se ha justificado por la desestabilización del estado fundamental de la BSP debido a la proximidad del sustituyente fuertemente atractor de electrones al nitrógeno cargado positivamente.

²⁵ a) Motto, M. G.; Sheves, M.; Tsujimoto, K.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7947. b) Gärtner, W.; Oesterhelt, D.; Towner, P.; Hopf, H.; Ernst, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7642. c) Asato, A. E.; Mead, D.; Denny, M.; Bopp, T. T.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4979. d) Hanzawa, Y.; Kawagoe, K.; Kobayashi, N.; Oshima, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2877. e) Tierno, M. E.; Mead, D.; Asato, A. E.; Liu, R. S. H.; Sekiya, N.; Yoshihara, K.; Chang, C. W.; Nakanishi, K.; Govindjee, R.; Ebrey, T. G. *Biochemistry* **1990**, *29*, 5948. f) Gat, Y.; Friedman, N.; Sheves, M.; Ottolenghi, M. *Biochemistry* **1997**, *36*, 4135. g) Druzhko, A. B.; Robertson, B.; Álvarez, R.; de Lera, A. R.; Weetall, H. H. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1371*, 371. h) Druzhko, A. B.; Shakhbazian, V. Y.; Alvarez, R.; de Lera, A. R.; Weetall, H. H. *Biosystems* **2001**, *59*, 53. i) Korchemskaya, E.; Burykin, N.; de Lera, A. R.; Alvarez, R.; Pirutin, S.; Druzhko, A. B. *Photochem. Photobiol.* **2005**, *81*, 920.

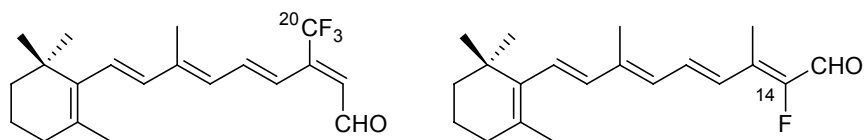


Figura 12. Fluororetinales que forman bRs artificiales con máximos de absorción desplazados al rojo.

· Análogos en los que el anillo de ciclohexenilo se sustituye por un anillo aromático:^{25a,26} Retinales guaiazulénicos-1'-sustituídos, con grupos dadores de carga en los anillos y con átomos de F en posiciones de la cadena próximas al grupo terminal polar, han dado lugar a las bRs artificiales con los mayores desplazamientos batocrómicos conocidos ($\lambda_{\text{max}} = 750\text{-}830\text{ nm}$), aunque no se ha detectado actividad fotoquímica para ellas. El elevado desplazamiento batocrómico ha sido atribuido a la estabilización por resonancia de la BSP a través de un ión tropilio altamente estabilizado (Figura 13).

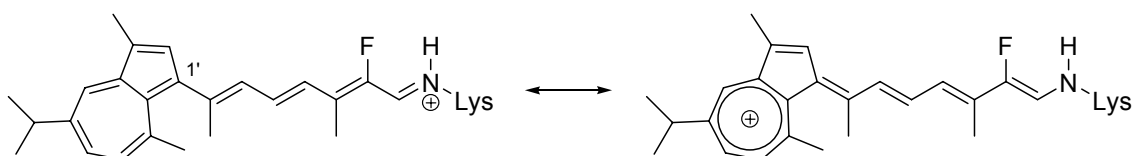


Figura 13. Deslocalización electrónica en retinoides 1'-guaiazulénicos.

²⁶ a) Sheves, M.; Friedman, N.; Albeck, A.; Ottolenghi, M. *Biochemistry* **1985**, *24*, 1260. b) Asato, A. E.; Li, X-Y.; Mead, D.; Patterson, G. M. L.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7398. c) Liu, R. S. H.; Liu, C. W.; Li, X-Y.; Asato, A. E. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 625. d) Liu, R. S. H.; Krogh, E.; Li, X. Y.; Mead, D.; Colmenares, L. U.; Thiel, J. R.; Ellis, J.; Wong, D.; Asato, A. E. *Photochem. Photobiol.* **1993**, *58*, 701. e) Druzhko, A. B.; Vanderah, D. J.; Robertson, B.; Weetall, H. H. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *64*, 867. f) Bell, J. R.; Muthyala, R. S.; Larsen, R. W.; Alam, M.; Liu, R. S. H. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5481. g) Muthyala, R. S.; Alam, M.; Liu, R. S. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5. h) Muthyala, R.; Watanabe, D.; Asato, A. E.; Liu, R. S. H. *Photochem. Photobiol.* **2001**, *74*, 837.

· Análogos en los que el anillo de ciclohexenilo se sustituye por heterociclos con un átomo de N en conjugación con el sistema poliénico (merocianinas).^{25a, 27} El notable desplazamiento batocrómico del máximo de absorción de estos pigmentos ($\lambda_{\max} = 610\text{-}755\text{ nm}$) es debido a la fuerte deslocalización del sistema π de las sales de iminio derivadas (cianinas) (Figura 14). Algunos retinoides de esta familia, como la indolina de la Figura 14, han mostrado actividad fotosintética. Sin embargo, el retinoide derivado de piperidina, uno de los primeros análogos descritos, origina un pigmento inactivo.

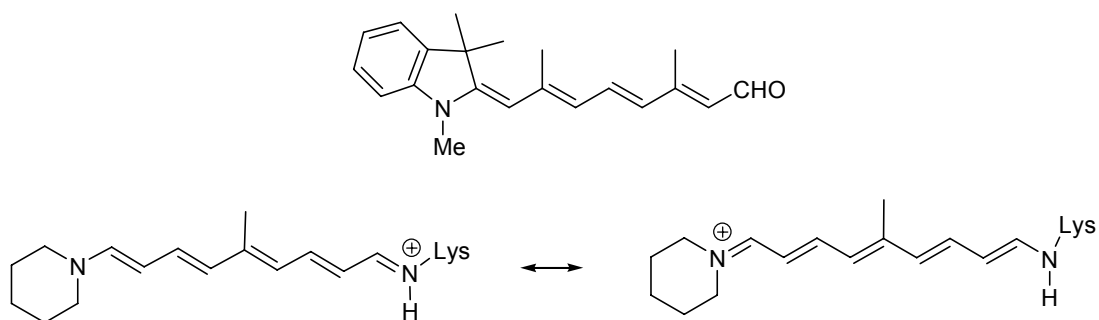


Figura 14. Análogos de *trans*-retinal conteniendo heterociclos con átomos de N en conjugación con la cadena poliénica (merocianinas).

²⁷ a) Hamer, F. M.; Winton, B. S. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1126. b) Derguini, F.; Caldwell, C. G.; Motto, M. G.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 646. c) Sheves, M.; Friedman, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 284. d) Friedman, N.; Sheves, M.; Ottolenghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3203. e) Hoischen, D.; Steinmüller, S.; Gärtner, W.; Buss, V.; Martin, H-D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1630.

2.2. RODOPSINA Y VISIÓN

La transducción visual es el proceso por el cual la luz que llega al ojo en forma de paquetes de energía electromagnética (fotones) se transforma en una señal nerviosa que puede ser analizada por el cerebro. Esta conversión se lleva a cabo en las células fotorreceptoras del ojo, un conjunto de células especializadas que se localizan en la retina.

2.2.1. CÉLULAS FOTORRECEPTORAS

En el ojo de la mayoría de los vertebrados existen dos tipos de células fotorreceptoras: los bastoncillos y los conos (Figura 15). Los bastoncillos son células cilíndricas y los conos son células cónicas, de menor tamaño. Los bastoncillos median la visión en luz tenue, formando imágenes en blanco y negro (visión escotópica), y son tan sensibles que pierden la capacidad de transmitir señales en condiciones de luz diurna. Los conos, por su parte, operan eficientemente a niveles luminosos elevados y permiten la percepción del color (visión fotópica).

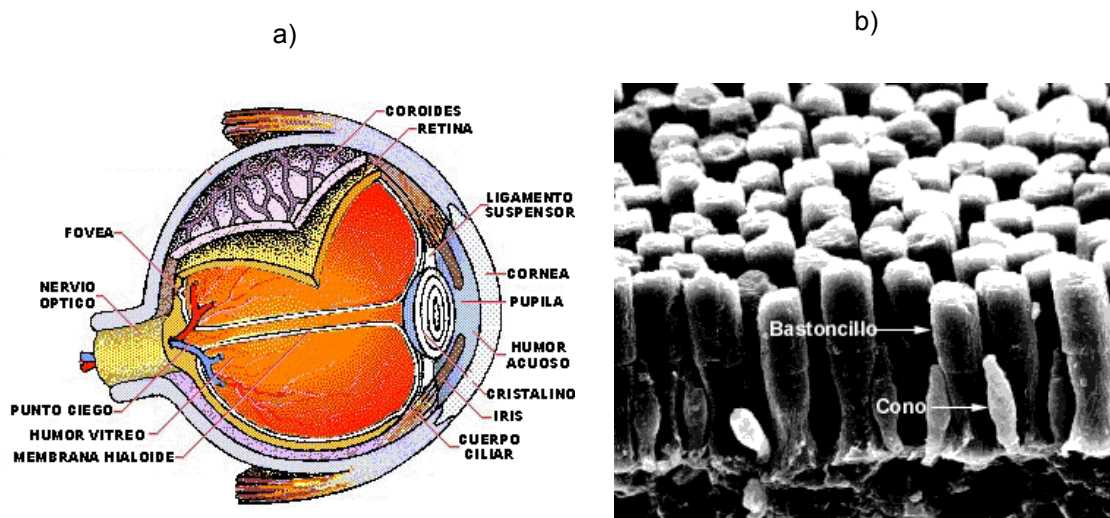


Figura 15. a) Diagrama del ojo. b) Células fotorreceptoras del ojo: se muestran los bastoncillos y los conos de la retina de una salamandra, en una fotografía tomada con un microscopio electrónico.

Los bastoncillos y los conos difieren tanto en su morfología como en su función, pero mantienen ciertas semejanzas (Figura 16). La parte superior de ambas células, el segmento externo, contiene los pigmentos que detectan y absorben la luz. Estos segmentos externos son tubos angostos llenos de aproximadamente 2.000 discos apilados.

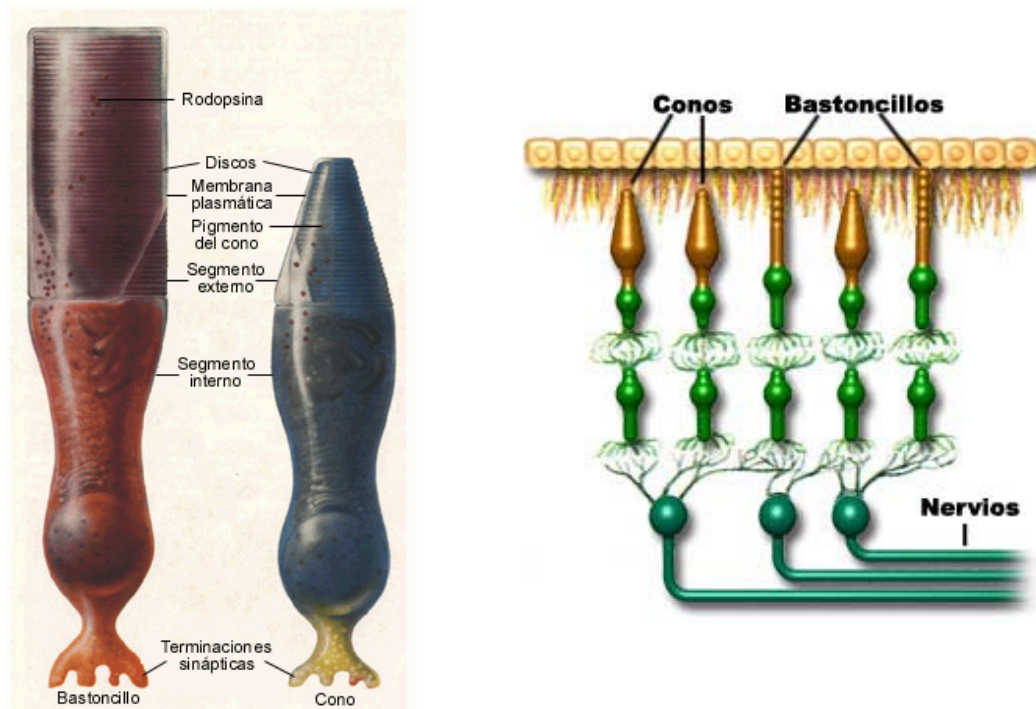


Figura 16. Estructura de conos y bastones.

Embebido en la membrana lipídica de los discos de los segmentos externos de los bastoncillos (ROS) se encuentra el pigmento visual denominado Rodopsina, que representa más del 95% de las proteínas de membrana de este segmento (Figura 17).

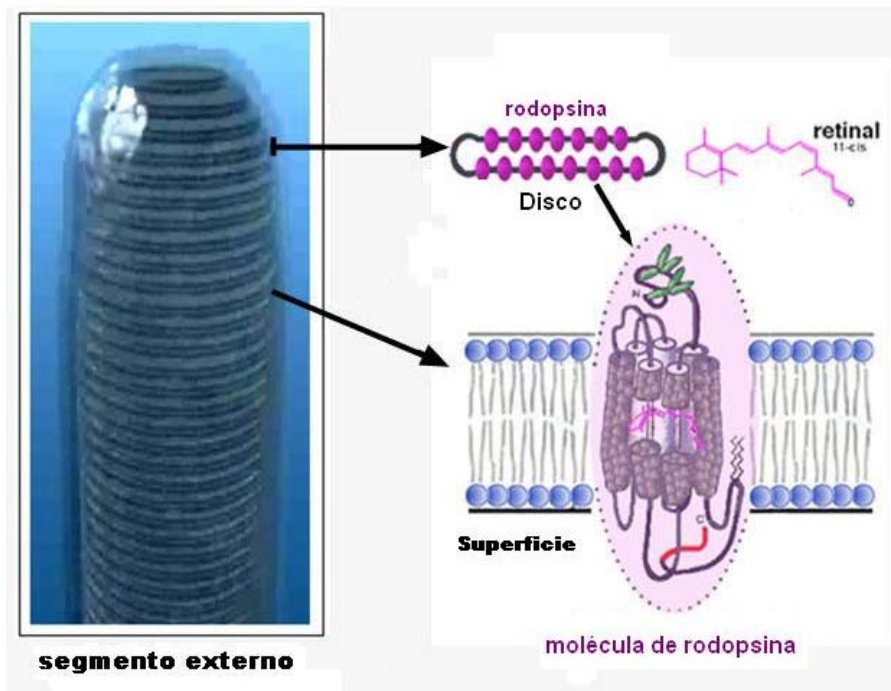


Figura 17. Esquema representativo de la ubicación de la Rodopsina en la membrana de los segmentos externos de los bastoncillos de la retina.

2.2.2. RODOPSINA: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Rodopsina (Rh)²⁸ es una proteína integral de membrana compuesta por un polipéptido de 348 aminoácidos distribuidos en 7 hélices α transmembranales (opsina) y un cromóforo, el 11-*cis*-retinal, que se une covalentemente al grupo ϵ -amino de Lys296 (hélice VII o G) por medio de una base de Schiff protonada (BSP). El zig-zag de la proteína a través de la membrana resulta en tres giros extracelulares β y tres intercelulares que conectan las siete hélices. El extremo N-terminal se encuentra hacia el exterior de la célula, mientras que la región C-terminal se encuentra en la zona citoplasmática.

En la oscuridad, el cromóforo actúa como un agonista inverso y bloquea el receptor en una conformación inactiva. La absorción de un fotón de luz ($\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$) por el pigmento produce la isomerización de 11-*cis*-retinal a *trans*-retinal (Figura 18), en una de las reacciones fotoquímicas más rápidas (menos de 200 fs) y eficientes ($\Phi = 0.65$) que se conocen en biología.

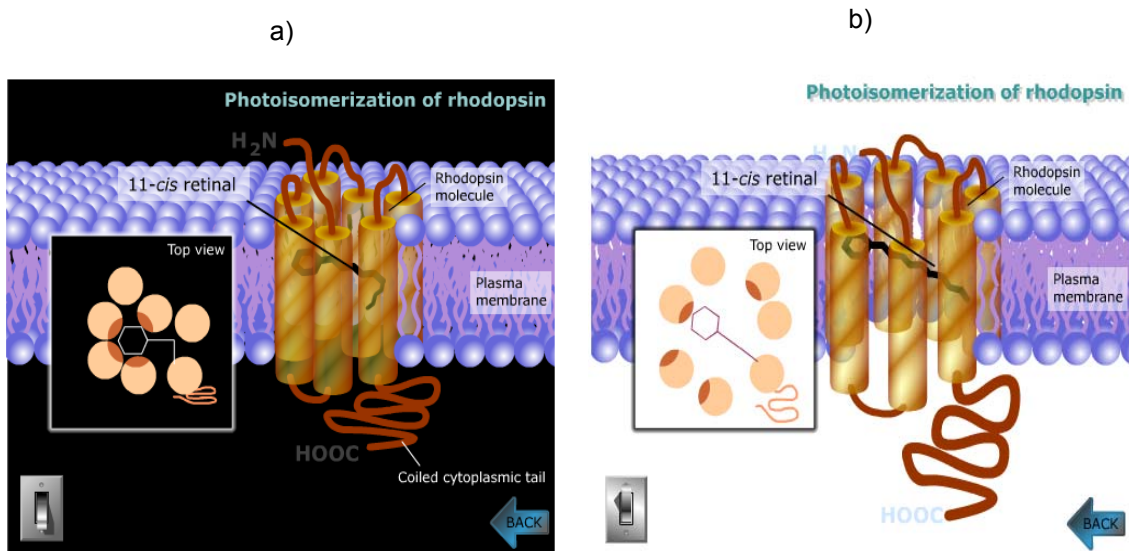
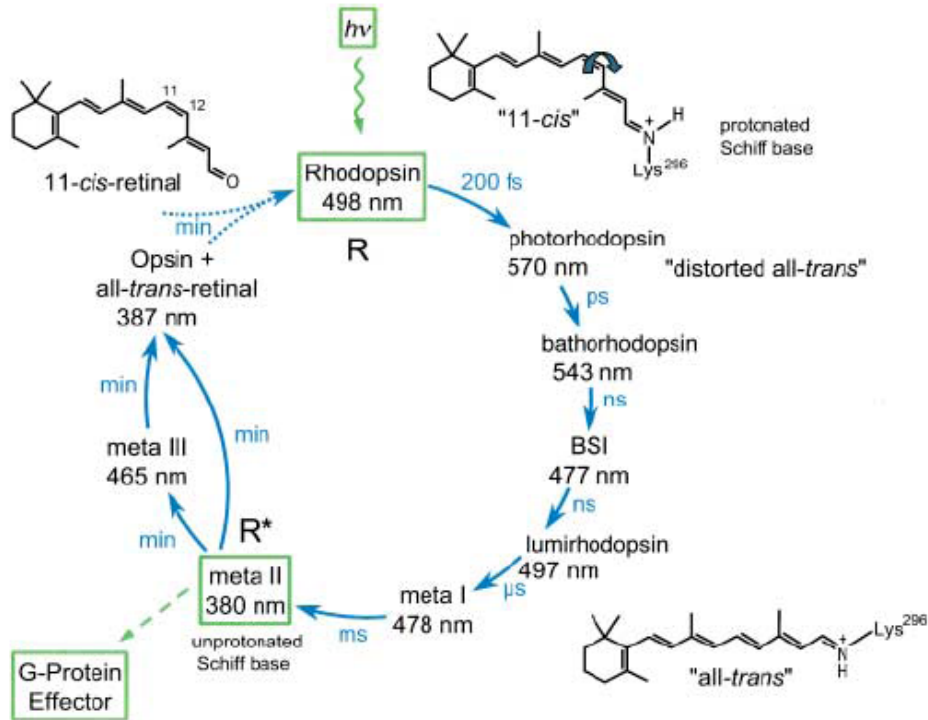


Figura 18. Esquema simplificado de la fotoisomerización de Rodopsina: a) Estado de la membrana del ROS conteniendo Rodopsina, en la oscuridad. b) La absorción de un fotón provoca la isomerización de 11-*cis* a todo *trans*-retinal, ocasionando cambios conformacionales en la proteína.

²⁸ Revisiones sobre estructura y función de Rh: a) Rando, R. R. *Chem. & Biol.* **1996**, 3, 255. b) Filipek, S.; Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Annu. Rev. Physiol.* **2003**, 65, 851. c) Palczewski, K. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 743.

a)



b)

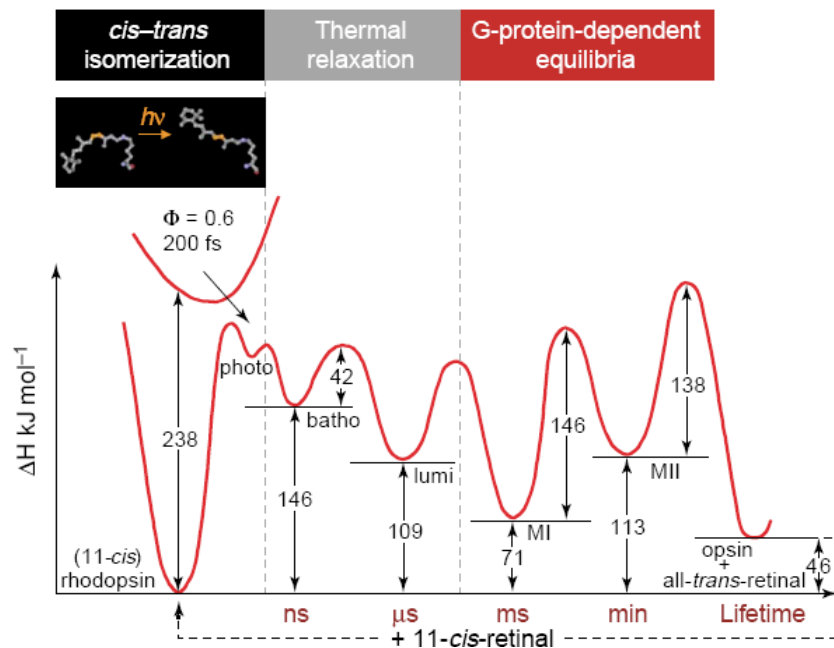


Figura 19. a) Ciclo visual de Rodopsina bovina. b) Coordenadas de reacción para los diferentes intermedios. En el proceso de activación pueden distinguirse tres fases: isomerización *cis-trans* del retinal inducida por la luz, relajación térmica del complejo retinal-proteína y equilibrio final afectado por la interacción de Rodopsina con la proteína G. Después de la absorción de un fotón y de la excitación electrónica, la isomerización ultrarrápida del cromóforo conduce a la formación de Batorrodopsina con una eficiencia cuántica (Φ) muy alta. El complejo opsina-*trans*-retinal se relaja a Lumirrodopsina y alcanza, en cuestión de milisegundos, el equilibrio entre las Metarrodopsinas (M^I y M^{II}) del que depende la activación de la proteína G. La hidrólisis de la base de Schiff formada por el retinal y Lys296 permite la liberación del cromóforo isomerizado. La apoproteína opsina se recombina con 11-*cis*-retinal para volver al estado inicial (línea punteada).

La fotoisomerización del cromóforo provoca un cambio conformacional en la proteína para acomodar la nueva estructura formada, originando el fotoproducto Fotorrodopsina. A continuación se produce la relajación térmica de ésta, a través de una serie de intermedios transitorios con propiedades espectrales diferentes y bien definidas: Batorrodopsina, Lumirrodopsina y Metarrodopsina I (Figura 19). La base de Schiff se encuentra protonada hasta Meta I, actuando como contraión el residuo Glu113 presente en el bolsillo de la proteína. En condiciones fisiológicas Meta I se encuentra en equilibrio dinámico con Meta II, la especie activa del receptor en la que la base de Schiff está desprotonada, por lo que Meta II exhibe un máximo de absorción marcadamente desplazado al azul (380 nm).

La activación de Rodopsina presenta dos pasos dependientes del pH: la captura de un H^+ en la región citoplasmática situada entre las hélices III y VI, y la rotura del puente salino entre la base de Schiff protonada (BSP) y su contraión carboxilato en el centro del receptor.

Meta II decae posteriormente para dar *trans*-retinal y liberar la apoproteína opsina. *Trans*-retinal es entonces reducido por una alcohol deshidrogenasa (RDH) a *trans*-retinol (vitamina A), que difunde al epitelio pigmentado de la retina donde sufre una transformación enzimática que lo convierte de nuevo en 11-*cis*-retinal mediante un mecanismo conocido como el ciclo del retinoide.²⁹ La opsina liberada aloja entonces otra molécula de 11-*cis*-retinal en su bolsillo, completándose así el ciclo visual.

En Meta II, la forma activa de Rodopsina, la configuración de los giros extramembranales de la proteína es la idónea para que se produzca la activación de transducina, un miembro de la superfamilia de las proteínas G (Figura 20). La señal es amplificada considerablemente en este paso, ya que una molécula activada de Rodopsina es capaz de activar unas 1000 moléculas de transducina, aproximadamente. A su vez, esta proteína activa una fosfodiesterasa (PDE) que hidroliza GMP cíclico a GMP. Por cada fotón absorbido se produce la hidrólisis de 10^5 moléculas de GMPC, tras lo cual Meta II se fosforila con la enzima Rodopsina-quinasa y se vuelve inactiva. La disminución de los niveles de GMPC provoca el cierre de los canales específicos de cationes de la membrana plasmática, y el flujo de alrededor de un millón de iones Na^+ , que fluyen hacia el ROS en la oscuridad, se bloquea. La diferencia de potencial eléctrico generada produce una señal eléctrica que es transmitida al cerebro por el nervio óptico.

El nivel de conocimiento de que se dispone actualmente de este complejo mecanismo ha sido posible, en gran medida, gracias a la gran cantidad de estudios estructurales, espectroscópicos, biofísicos, bioquímicos, bioorgánicos, de mutagénesis y teóricos llevados a cabo durante los últimos 25 años. Recientemente, la determinación de la estructura de la Rodopsina bovina mediante difracción de rayos X^{30} (Figura 21) y el análisis cristalográfico de

²⁹ Rando, R. R. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1881.

³⁰ a) Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. *Science* **2000**, *289*, 739. b) Teller, D. C.;

algunos fotointermedios³¹ han abierto la posibilidad de contrastar y revisar las conclusiones extraídas de estudios previos, proporcionando información más exacta y detallada sobre el mecanismo de activación de Rodopsina y de los receptores acoplados a proteínas G en general.³²

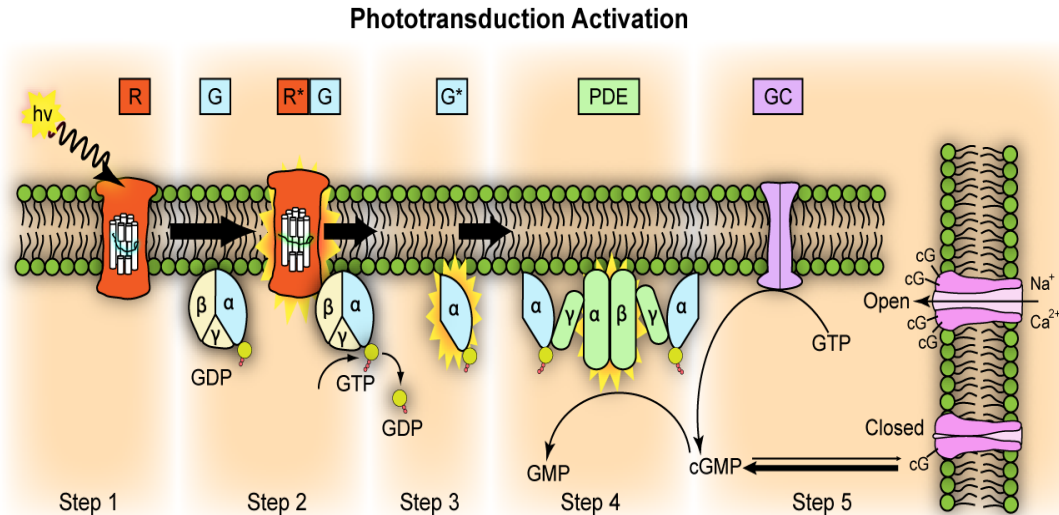


Figura 20: Representación esquemática de la fotoactivación. **Paso 1:** La absorción de un fotón provoca un cambio conformacional en Rodopsina ($R \rightarrow R^*$). **Paso 2:** R^* interactúa repetidamente con la proteína trimérica transducina activándola ($G \rightarrow G^*$) y provocando su disociación de GDP y su unión a GTP. **Paso 3:** Dos subunidades α de transducina (unidas a GTP) se unen a dos subunidades γ inhibitoras de la fosfodiesterasa (PDE). **Paso 4:** Las subunidades α y β de la fosfodiesterasa (PDE) están ahora libres para catalizar la hidrólisis de cGMP a 5'-GMP. La disminución de la concentración de cGMP provoca el cierre de los canales de Na asociados. **Paso 5:** El cierre de los canales causa una hiperpolarización de la célula. Esta señal es posteriormente amplificada y conducida al cerebro.

Okada, T.; Behnke, C. A.; Palczewski, K.; Stenkamp, R. E. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7761. c) Okada, T.; Fujiyoshi, Y.; Silow, M.; Navarro, J.; Landau, E. M.; Shichida, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5982. d) Okada, T.; Sugihara, M.; Bondar, A.-N.; Elstner, M.; Entel, P.; Buss, V. *J. Mol. Biol.* **2004**, *342*, 571.

³¹ a) Schertler, G. F. X. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **2005**, *15*, 408. b) Nakamichi, H.; Okada, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4270. c) Schreiber, M.; Sugihara, M.; Okada, T.; Buss, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4274.

³² a) Menon, S. T.; Han, M.; Sakmar, T. P. *Physiol. Rev.* **2001**, *81*, 1659. b) Okada, T.; Ernst, O. P.; Palczewski, K.; Hofmann, K. P. *Trends Biochem. Sci.* **2001**, *26*, 318. c) Okada, T.; Palczewski, K. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **2001**, *11*, 420. d) Essen, L. O. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 513. e) Stenkamp, R. E.; Filipek, S.; Driessen, C. A. G. G.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1565*, 168. f) Albert, A. D.; Yeagle, P. L. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1565*, 183. g) Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 963. h) Klein-Seetharaman, J. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 981. i) Sakmar, T. P. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2002**, *14*, 189. j) Archer, E.; Maigret, B.; Escrieut, C.; Pradayrol, L.; Fourmy, D. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 36. k) Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Arch. Pharm.* **2005**, *338*, 209. l) Fotiadis, D.; Jastrzebska, B.; Philippsen, A.; Müller, D. J.; Palczewski, K.; Engel, A. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **2006**, *16*, 252. m) Ridge, K. D.; Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 9297. n) Kobilka, B.; Schertler, G. F. X. *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, *29*, 79.

Así, a pesar de los rasgos topológicos comunes a todas las rodopsinas (7 hélices transmembranales, unión del retinal a un residuo de Lysina formando una BSP, etc), han podido establecerse diferencias notables entre las estructuras de Rh bovina y de bR. Un ejemplo significativo son las regiones de proteína que salen de la bicapa lipídica, que son mucho más largas y están mejor organizadas en Rh que en bR, lo que puede explicarse por la presencia en estas regiones de residuos funcionalmente muy importantes involucrados en la unión a la proteína G en la capa citoplasmática y en la formación del bolsillo de unión a retinal en la cara extracelular.

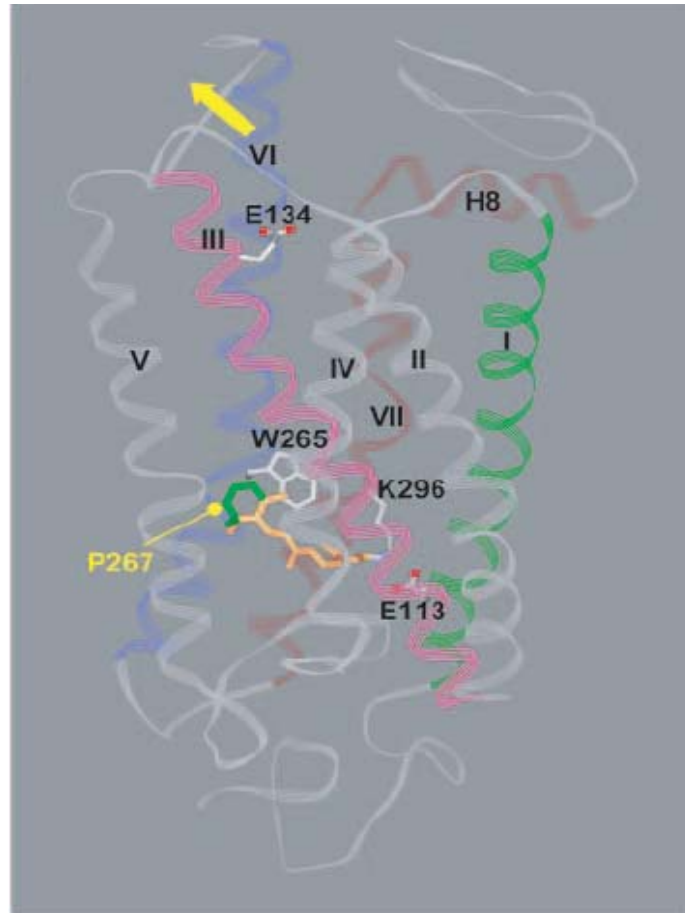


Figura 21. Estructura tridimensional heptahelicoidal de Rodopsina. El cromóforo 11-*cis*-retinal está unido al residuo de Lys296 de la hélice VII mediante una BSP. El residuo Glu113, presente en la hélice III, es el encargado de estabilizar la carga positiva de esta BSP. Una vez isomerizado el cromóforo y alcanzada la conformación activa Meta II, este residuo Glu113 se protonará ocasionando que la parte citoplasmática de la hélice VI se desplace hacia el exterior (flecha amarilla) pivotando sobre el residuo de Pro267.

Los experimentos de difracción han permitido también obtener información acerca de la disposición del cromóforo en el bolsillo de la proteína. Así, se ha encontrado que la hélice III forma parte del centro activo de Rodopsina y que el retinal se sitúa prácticamente paralelo a ella, interactuando con varios de sus residuos, entre ellos el residuo de la base de Schiff protonada, Glu113, un residuo altamente conservado en todos los pigmentos visuales de los vertebrados. En el bolsillo de la proteína el retinal no está plano sino que se encuentra

torsionado alrededor de los enlaces 6-*s-cis* y 12-*s-trans*, debido al impedimento estérico existente entre metilos y átomos de hidrógeno (Figura 22), y con configuración C=N *E* para la base de Schiff, encontrándose la imina más cerca de la cara citoplasmática que de la cara lipídica. Se conocen también los residuos de las diferentes hélices transmembranales que interaccionan con la imina y la mantienen confinada en el bolsillo proteico.

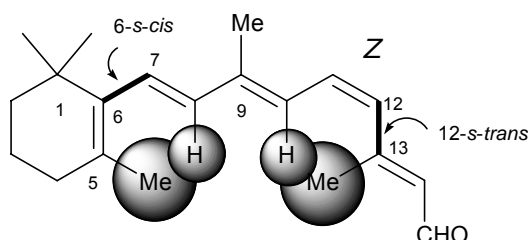


Figura 22. Interacciones que afectan a las distorsiones en los enlaces 6-*s-cis*, 12-*s-trans*.

Al igual que la mayoría de los receptores acoplados a proteínas G, Rodopsina tiende a oligomerizar. Esta propiedad parece ser fundamental para la interacción de estos receptores con sus proteínas acopladas.³²

2.2.3. ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE 11-CIS-RETINAL

El estudio de las Rodopsinas artificiales generadas a partir de análogos sintéticos de retinal ha aportado información muy valiosa sobre la interacción cromóforo-proteína, y ha permitido la caracterización de diversos intermedios del fotociclo.^{17,33}

Estos análogos sintéticos pueden agruparse en varios grupos generales:

a) Análogos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica

Estudios llevados a cabo con 11-*cis*-retinales en los que los metilos de las posiciones 9 y 13 habían sido sustituidos por hidrógeno o por radicales alquilo (Figura 23) han puesto de manifiesto el importante papel que ambos metilos juegan en la activación del pigmento.

³³ a) Liu, R. S. H.; Mirzadegan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8617. b) Nakanishi, K. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 161. c) Corson, D. W.; Crouch, R. K. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 595. d) Nakanishi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1399. e) Gärtner, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2977. f) Fishkin, N., Berova, N., Nakanishi, K. *Chem. Rec.* **2004**, *4*, 120.

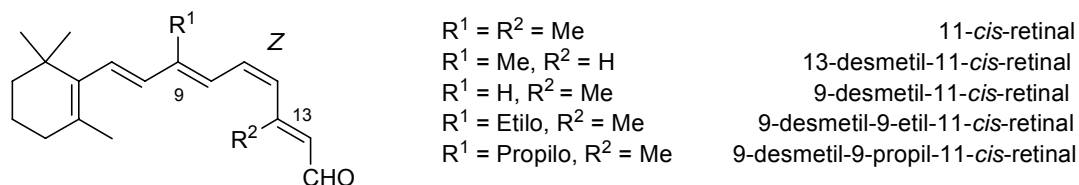


Figura 23: 11-*Cis*-retinales sintéticos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica.

Varios autores³⁴ han demostrado que la interacción estérica entre el metilo en C₉ y la proteína es de la máxima importancia, ya que la eliminación de dicho grupo conduce a un pigmento inactivo con un máximo de absorción desplazado al azul (435 nm).

Smith³⁵ estudió las Rodopsinas artificiales resultantes de sustituir el grupo metilo en C₉ por grupos más voluminosos (Et, Prop) (Figura 23), encontrando que la fuerte interacción hidrofóbica de estos grupos con Gly121 (un residuo clave, que forma parte del bolsillo de unión del retinoide) es capaz de activar el pigmento incluso en la oscuridad; cuanto más voluminoso es el grupo en C₉, mayor es la activación.

Recientemente, Ernst y Siebert³⁶ han comprobado que cuando el cromóforo carece de metilo en esta posición, el equilibrio dinámico entre los estados Meta I y Meta II está fuertemente desplazado hacia el estado inactivo Meta I (Figura 24), confirmando que el metilo en C₉ juega un papel determinante para alcanzar y mantener el estado activo Meta II y desencadenar los mecanismos de transferencia de protones necesarios para iniciar el fotociclo.

Ernst³⁷ ha investigado la naturaleza molecular del agonismo parcial en 9-desmetil Rh usando marcaje de spin dirigido, encontrando que solo una fracción del pigmento 9-dm excitado puede alcanzar la conformación ladeada del segmento citoplasmático de la hélice VI requerida para la activación. Esta fracción puede incrementarse si se aumenta la concentración de protones.

³⁴ a) Ganter, U. M.; Schmid, E. D.; Pérez-Sala, D.; Rando, R. R.; Siebert, F. *Biochemistry* **1989**, *28*, 5954. b) Corson, D. W.; Cornwall, M. C.; MacNichol, E. F.; Tsang, S.; Derguini, F.; Crouch, R. K.; Nakanishi, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 6958.

³⁵ a) Han, M.; Groesbeek, M.; Sakmar, T. P.; Smith, S. O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 13442. b) Han, M.; Groesbeek, M.; Smith, S. O.; Sakmar, T. P. *Biochemistry* **1998**, *37*, 538.

³⁶ a) Meyer, C. K.; Böhme, M.; Ockenfels, A.; Gärtner, W.; Hofmann, K. P.; Ernst, O. P. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 19713. b) Vogel, R.; Fan, G. B.; Sheves, M.; Siebert, F. *Biochemistry* **2000**, *39*, 8895.

³⁷ Knierim, B.; Hofmann, P. K.; Gärtner, W.; Hubbel, W. L.; Ernst, O. P. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 4967.

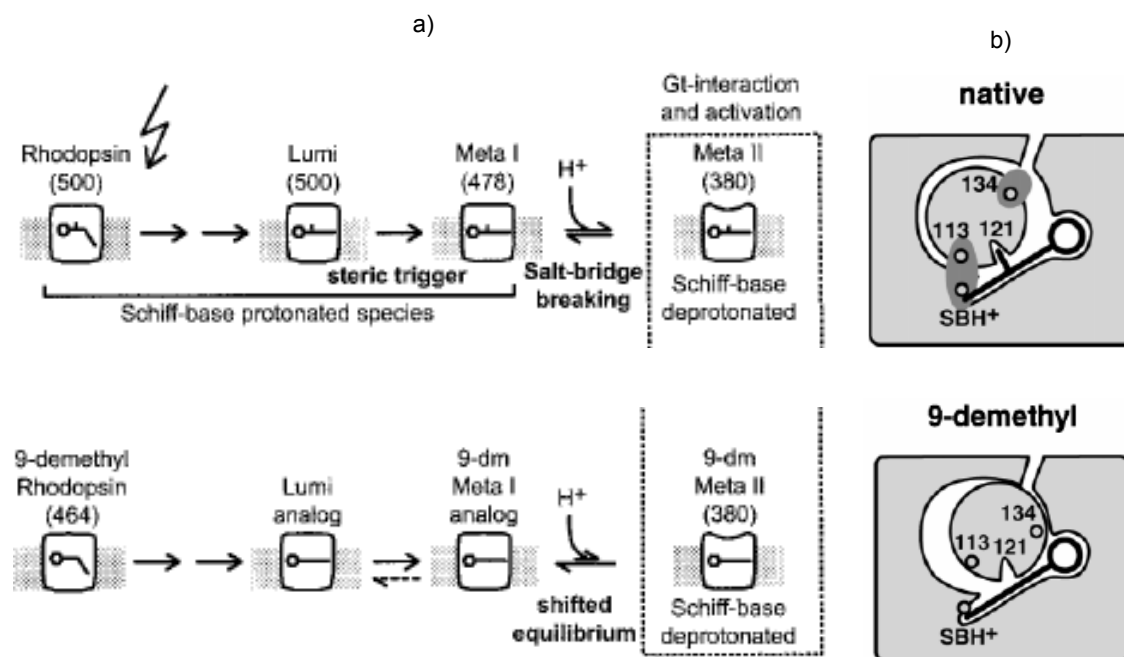


Figura 24. Representación esquemática del mecanismo de fotoactivación de Rodopsina. a) Rodopsina nativa y 9-desmetil-rodopsina. Para esta última se observa que el equilibrio Metal/MetaII está desplazado hacia el estado inactivo Meta I, lo que conduce a una disminución de la activación de la proteína G. b) En Rodopsina nativa, la interacción del metilo en C₉ con el residuo de Gly121 sitúa a los residuos de Glu113 y Glu134 en la posición adecuada para ajustar las reacciones de protonación del equilibrio Metal/Meta II. Sin embargo, en 9-desmetilrodopsina la hélice III no puede adquirir la conformación adecuada para que se produzca esta interacción.

Con respecto al metilo en C₁₃, se ha especulado que su interacción estérica con H₁₀ es crucial para la inducción de la distorsión en la región C₁₀---C₁₃, responsable de la fotoisomerización ultrarrápida y del rendimiento cuántico elevado en el pigmento nativo ($\Phi = 0.65$).^{34a} Esta explicación es consistente con los resultados obtenidos por Mathies³⁸ para 13-desmetilrodopsina, que muestran una velocidad de isomerización dos veces menor que la de Rh nativa y un rendimiento cuántico también menor ($\Phi = 0.47$).

Gärtner encontró posteriormente que la distorsión en esa región, y por tanto la eficiencia del pigmento, podía reestablecerse introduciendo un grupo metilo en la posición 10 de 13-desmetil-11-*cis*-retinal.³⁹

Sheves⁴⁰ ha demostrado recientemente que tanto la eliminación de los metilos del cromóforo nativo (para formar 9-desmetil- ó 13-desmetil-11-*cis*-Rh) como la adición de grupos metilo en las posiciones C₁₀ o C₁₂ del retinal nativo, provocan un desplazamiento del equilibrio

³⁸ Kochendoerfer, G. G.; Verdegem, P. J. E.; Van Der Hoef, I.; Lugtenburg, J.; Mathies, R. A. *Biochemistry* **1996**, *35*, 16230.

³⁹ Koch, D.; Gärtner, W. *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 181.

⁴⁰ Vogel, R.; Lüdeke, S.; Siebert, F.; Sakmar, T. P.; Hirshfeld, A.; Sheves, M. *Biochemistry* **2006**, *45*, 1640.

Meta I/Meta II hacia Meta I. Dado que Meta II es el estado en el que Rodopsina se encuentra en la conformación óptima para desencadenar la transducción visual, estos retinales artificiales actuarían como agonistas parciales. La introducción de un metilo en C₁₄ no tiene influencia en este equilibrio.

b) Análogos con modificaciones en el anillo de ciclohexenilo

Palczewski⁴¹ ha preparado un 11-*cis*-retinal acíclico (Figura 25) que, a pesar de carecer de cuatro átomos de carbono, es capaz de reconstituir el pigmento. Sin embargo la actividad fotoquímica de esta Rh artificial es menor que la de Rh nativa, comprobándose que la ruptura del anillo afecta a las tres fases del proceso de activación: i) fotoisomerización *cis-trans* del retinal; ii) relajación térmica del complejo retinal-proteína y transmisión de la energía fotónica a la proteína y iii) equilibrio entre los estados Meta I/Meta II donde se inician las interacciones con la proteína G. Es precisamente en este último paso donde el papel del anillo parece ser más determinante, observándose para el análogo acíclico una rápida disminución de la concentración de Meta II (que no es conformacionalmente estable) y, como consecuencia, una rápida caída de la actividad.

De Lera⁴² ha estudiado el papel que juegan los metilos del anillo de ciclohexenilo observando que la formación del pigmento depende, de forma crítica, del número y de la posición de éstos. Así, el análogo tridesmetilado (Figura 25) no forma pigmento, demostrando que se necesita al menos un metilo en el anillo para que el pigmento sea estable. Los análogos monodesmetilados forman pigmentos, aunque menos estables que Rh nativa. Los metilos en C₁ resultan los más determinantes ya que fuerzan la conformación 6-*s-cis* requerida para el cromóforo en el bolsillo de unión.

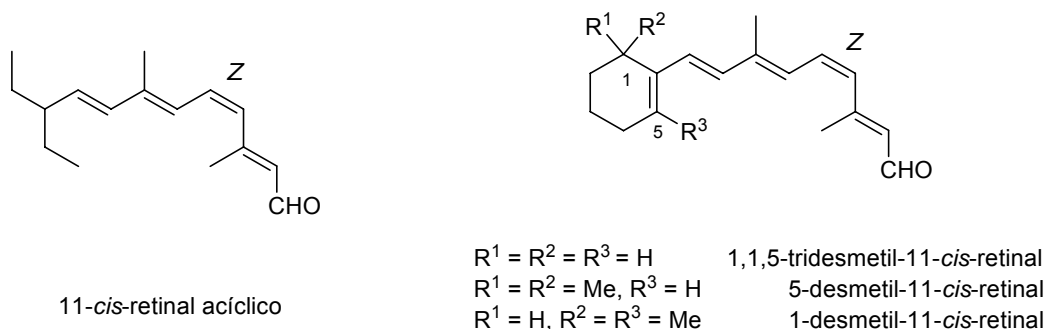


Figura 25. 11-*Cis*-retinales sintéticos con modificaciones en el anillo de ciclohexenilo.

⁴¹ Bartl, F. J.; Fritze, O.; Ritter, E.; Herrmann, R.; Kuksa, V.; Palczewski, K.; Hofmann, K. P.; Ernst, O. P. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 34259.

⁴² Domínguez, M.; Alvarez, R.; Pérez, M.; Palczewski, K.; de Lera, A. R. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1815.

c) Análogos con sustituyentes halogenados

Lugtenburg⁴³ ha utilizado 9-desmetil-9-halo-11-*cis*-retinales para investigar los requerimientos estéricos y electrónicos del bolsillo de unión a la proteína, encontrando que el análogo fluorado se comporta de forma muy similar a 9-desmetilretinal, que el análogo yodado no encaja en el bolsillo y que los análogos clorado y bromado presentan un comportamiento similar al retinal nativo. Estos resultados le permitieron establecer el límite superior en la restricción radial para el bolsillo del grupo 9-Me en 0.45-0.50 nm, lo que está en concordancia con la estructura cristalina disponible.^{30c}

De especial interés son los análogos en los que se sustituye un hidrógeno de la cadena poliénica por un átomo de flúor.⁴⁴ Aunque el volumen es similar, la elevada electronegatividad del flúor genera un importante efecto inductivo de retirada de carga que puede provocar alteraciones en el polieno. Sheves^{44d} ha comprobado que los pKas de las BSPs de varias 14-F-rodopsinas son menores que el de la BSP nativa, lo que ocasiona la desestabilización del puente salino entre esa BSP y su contraión (Glu113) y provoca el desplazamiento del equilibrio Meta I/Meta II hacia la configuración activa Meta II.

d) Análogos marcadores de fotoafinidad

Nakanishi ha utilizado análogos de retinal marcadores de fotoafinidad que presentan un grupo diazo en la posición C₃ del anillo de ciclohexenilo (Figura 26). Estos retinales, cuando son irradiados con luz UV, pueden perder nitrógeno y dar lugar a un carbeno altamente reactivo capaz de intercalarse en los enlaces C-H de los aminoácidos de su entorno.

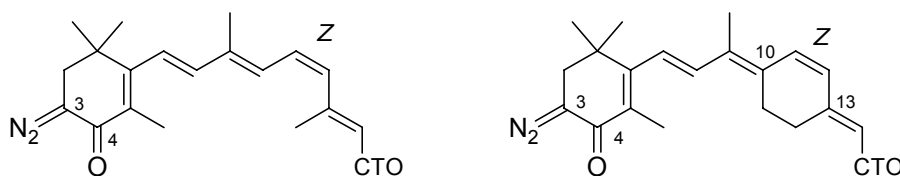


Figura 26. 11-*Cis*-retinales artificiales usados como marcadores de fotoafinidad.

En un primer estudio, Nakanishi⁴⁵ utilizó un 11-*cis*-3-diazo-4-oxo-[15-³H₁]-retinal con un anillo de seis miembros entre C₁₀ y C₁₃ (que mantendría fijada la geometría 11-*cis* e impediría

⁴³ a) Wang, Y.; Woo, W. S.; Van Der Hoef, I.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2166. b) Wang, Y. J.; Bovee-Geurts, P. H. M.; Lugtenburg, J.; De Grip, W. J. *Biochemistry* **2004**, *43*, 14802.

⁴⁴ a) Asato, A. E.; Matsumoto, H.; Denny, M.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5957. b) Liu, R. S. H.; Matsumoto, H.; Asato, A. E.; Denny, M.; Shichida, Y.; Yoshizawa, T.; Dahlquist, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7195. c) Zhu, Y.; Liu, R. S. H. *Biochemistry* **1993**, *32*, 10233. d) Vogel, R.; Siebert, F.; Yan, E. C. Y.; Sakmar, T. P.; Hirshfeld, A.; Sheves, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10503.

⁴⁵ Zhang, H. Z.; Lerro, K. A.; Yamamoto, T.; Lien, T. H.; Sastry, L.; Gawinowicz, M. A.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10165.

la fotoisomerización), para determinar la posición del cromóforo en el estado fundamental de Rodopsina. Comprobó que, tras irradiar la diazocetona, el carbeno formado se unía exclusivamente a los aminoácidos Trp265 y Leu266 situados en la zona central de la hélice VI (F). Dado que la BSP se forma con Lys296, localizada en la zona intermedia de la hélice VII (G), este ensayo permitió localizar el cromóforo en la zona central de la capa lipídica.

Posteriormente, Nakanishi ⁴⁶ utilizó 11-*cis*-3-diazo-4-oxo-[15-³H₁]-retinal (Figura 26) para trazar el movimiento del complejo ligando/receptor a lo largo del fotociclo atrapando, mediante enfriamiento a -196 °C, -80 °C, -40 °C y 0 °C, los diferentes fotoproductos (Bato, Lumi, Meta I y Meta II-rodopsina respectivamente). Cada fotoproducto se irradió posteriormente con luz UV para formar el carbeno, que se intercaló en los aminoácidos de su entorno en cada caso. De esta forma encontró que, mientras que en los estados fundamental, Foto y Bato, el anillo de ciclohexenilo se encontraba cerca del residuo de Trp265 situado en la hélice VI, en los estados Lumi, Meta I y Meta II el carbeno generado se intercalaba en Ala169, en la hélice IV. Estas conclusiones resultaban sorprendentes^{33e} ya que implicaban que la fotoisomerización ultrarrápida hasta Batorrodopsina no conllevaría movimiento del anillo de ciclohexenilo, mientras que en la conversión Bato-Lumi tendría lugar un cambio muy notable en la conformación del cromóforo y aún mayor en la de la proteína. Así las hélices C y E, que forman parte del bolsillo de unión y que están muy próximas entre sí, tendrían que separarse para permitir que la hélice D pudiera aproximarse al cromóforo. Además, esta hélice tendría que rotar a lo largo de su eje para que el residuo de Ala169, que está orientado hacia fuera, pudiera quedar situado cerca del anillo de ciclohexenilo (Figura 27).

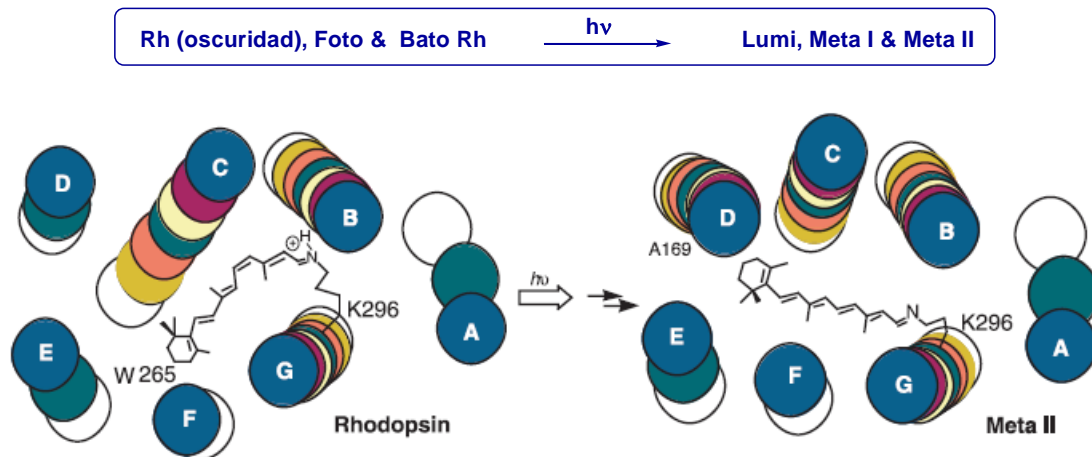


Figura 27. Representación de los cambios conformacionales en la opsina impulsados por la fotoisomerización 11-*cis* a todo-*trans* del cromóforo, según se deduce de los estudios de fotoafinidad.

⁴⁶ a) Souto, M. L.; Um, J.; Borhan, B.; Nakanishi, K. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2617. b) Borhan, B.; Souto, M. L.; Imai, H.; Shichida, Y.; Nakanishi, K. *Science* **2000**, 288, 2209.

Recientemente Ishiguro⁴⁷ ha demostrado, utilizando cálculos de dinámica molecular, que las conclusiones extraídas por Nakanishi con los retinales marcadores de afinidad no son extrapolables a Rh nativa, ya que los grupos voluminosos del análogo sintético en las posiciones 3 y 4 del anillo de ciclohexenilo (diazó y ceto, respectivamente) causan fuertes interacciones estéricas con la hélice D. La simulación de Ishiguro (Figura 28) establece que la fotoisomerización ultrarrápida *cis-trans* da lugar, probablemente a través de un mecanismo tipo “*hula-twist*” propuesto por Liu,⁴⁸ a un cromóforo todo-*trans* con una conformación altamente retorcida en los enlaces C₁₁=C₁₂ y C₁₂-C₁₃. Este mecanismo permitiría al cromóforo aprovechar al máximo el espacio reducido de que dispone en el bolsillo de unión. Posteriormente, una rotación incompleta de la porción C11-N ζ conduciría a Bato-Rh, y el volteo de la región de β -ionona llevaría al estado Lumi-Rh.

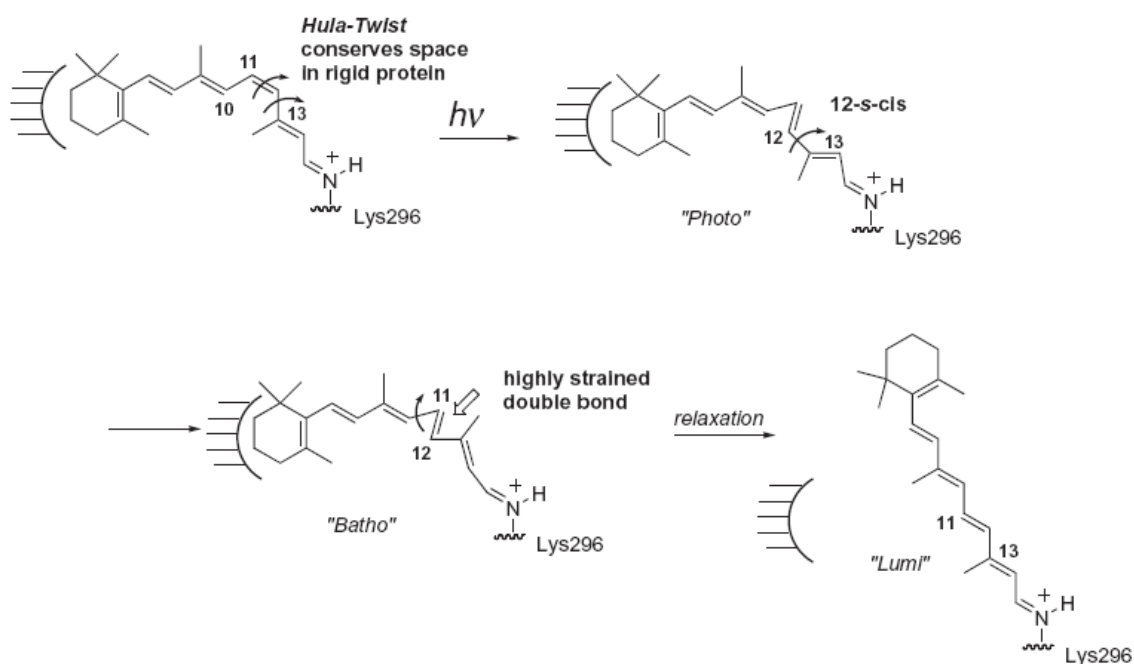


Figura 28. Modelo “*hula-twist*” para la isomerización 11-*cis* a *trans* de Rodopsina a Lumirrodopsina.

e) Análogos con conformaciones y/o configuraciones bloqueadas: retinales “locked”

Se han sintetizado un buen número de retinales que presentan en su estructura ciclos que restringen posibles conformaciones y/o configuraciones del cromóforo.

El estudio de las Rhs artificiales generadas usando retinales con la configuración 11-*cis* bloqueada (11-*cis*-“locked”), por incorporación de anillos de diferentes tamaños entre las

⁴⁷ Ishiguro, M.; Hirano, T.; Oyama, Y. *ChemBioChem* **2003**, *4*, 228.

⁴⁸ a) Liu, R. S. H.; Asato, A. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 259. b) Liu, R. S. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 555.

posiciones 10 y 13 (Figura 29), ha permitido investigar el papel que la isomerización del doble enlace $C_{11}=C_{12}$ juega en el mecanismo de fotoactivación.⁴⁹

Así se ha encontrado que, mientras que el análogo con un anillo de cinco eslabones no forma ningún fotoproducto al ser irradiado, el análogo con un ciclo de siete produce un intermedio similar a Fotorrodopsina, y el de ocho da lugar a dos intermedios tipo Foto y Batorrodopsina. El análogo con un ciclo de 9 no forma un pigmento estable.

Estos resultados parecían indicar que el aumento gradual de la flexibilidad rotacional a lo largo del doble enlace $C_{11}=C_{12}$, que se produce al pasar de un anillo de cinco miembros a otro de 8, provocaba paralelamente una mejora de la fotoactivación, y que la fotoisomerización del doble enlace $C_{11}=C_{12}$ resultaba un requisito imprescindible para el proceso de fototransducción en Rh. Sin embargo, estudios con el análogo que incorpora un ciclo de seis eslabones mostraron que era capaz de formar un pigmento activo, con una conformación de la proteína similar a la de Meta II nativa. En este caso, al estar bloqueado el enlace $C_{11}=C_{12}$, parece que la isomerización bien de $C_9=C_{10}$ o bien de $C_{13}=C_{14}$ puede conducir también a la activación del pigmento.

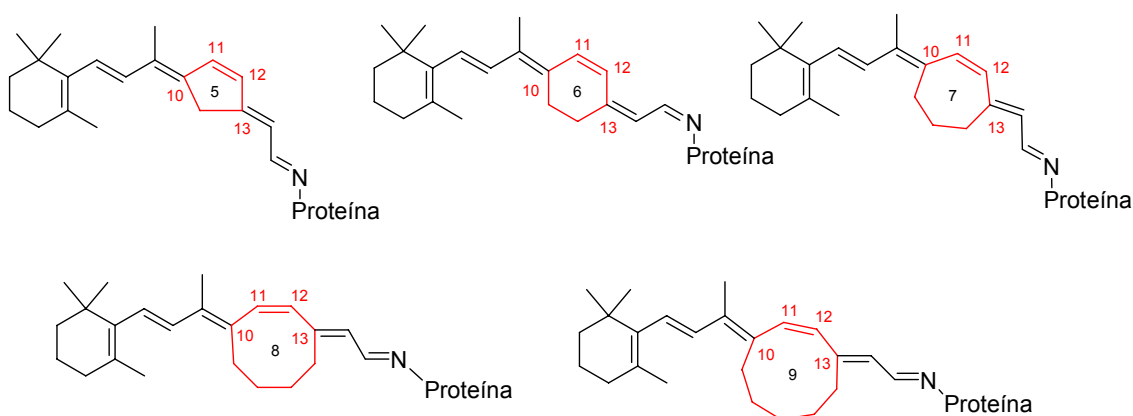


Figura 29. Retinales 11-*cis*-locked, con anillos de 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono entre las posiciones 10 y 13 de la cadena poliénica.

Nakanishi estudió la flexibilidad conformacional entre el anillo de ciclohexenilo y la cadena poliénica utilizando dos retinales enantioméricos en los que la geometría 6-*s-cis* venía

⁴⁹ a) Kandori, H.; Matuoka, S.; Shichida, Y.; Yoshizawa, T.; Ito, M.; Tsukida, K.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *Biochemistry* **1989**, *28*, 6460. b) Caldwell, C. G.; Derguini, F.; Bigge, C. F.; Chen, A. H.; Hu, S.; Wang, J.; Sastry, L.; Nakanishi, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3533. c) Mizukami, T.; Kandori, H.; Shichida, Y.; Chen, A. H.; Derguini, F.; Caldwell, C. G.; Bigge, C. F.; Nakanishi, K.; Yoshizawa, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 4072. d) Hu, S.; Franklin, P. J.; Wang, J.; Silva, B. E. R.; Derguini, F.; Nakanishi, K. *Biochemistry* **1994**, *33*, 408. e) Fan, G.; Siebert, F.; Sheves, M.; Vogel, R. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 40229. f) Kuksa, V.; Bartl, F.; Maeda, T.; Jang, G. F.; Ritter, E.; Heck, M.; Van Hooser, J. P.; Liang, Y.; Filipek, S.; Gelb, M. H.; Hofmann, K. P.; Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 42315.

fijada por un puente metileno entre uno de los metilos geminales del anillo y el carbono C₇ de la cadena (Figura 30).⁵⁰ De los dos enantiómeros, solo el análogo α (enantiómero 1*R*) formó pigmento, con un espectro de dicroísmo circular similar al de Rh nativa. Este resultado permitió concluir que el sentido absoluto de giro entre el anillo de ciclohexenilo y la cadena poliénica era negativo en el bolsillo de unión, lo que coincidía con la estructura refinada de rayos X de Rh nativa,^{30b} que determinó un ángulo diédrico entre C₅ y C₈ de -56.6°. El hecho de que esta Rh artificial exhibiera un 80% de actividad sugería que la conformación 6-*s-cis* puede conservarse durante las etapas que conducen a la transducción visual.

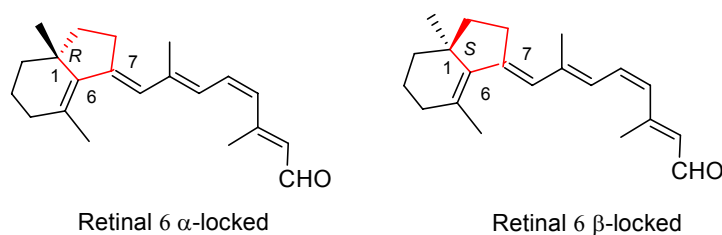


Figura 30: Retinales enantioméricos bloqueados en 6-*s-cis*.

Nakanishi estudió también el sentido absoluto de giro alrededor del enlace C₁₂-C₁₃, para lo que utilizó dos biciclo[5.1.0]octanil retinales enantioméricos, en los que la geometría 11-*cis* estaba bloqueada por la presencia de un anillo de ciclopropilo entre los carbonos C₁₁ y C₁₂ (Figura 31).⁵¹ Comprobó que solamente el enantiómero β -ciclopropilo formaba pigmento y que el bolsillo de la proteína acomodaba a este isómero con un sentido de giro en el enlace C₁₂-C₁₃ ligeramente positivo. Mediante cálculos teóricos estimó que el valor del ángulo dihédrico entre C₁₁ y C₁₄ para el retinoide en disolución era de 151.2°, prácticamente idéntico al obtenido experimentalmente a partir de la estructura de rayos X de Rodopsina nativa (151.6°).^{30b}

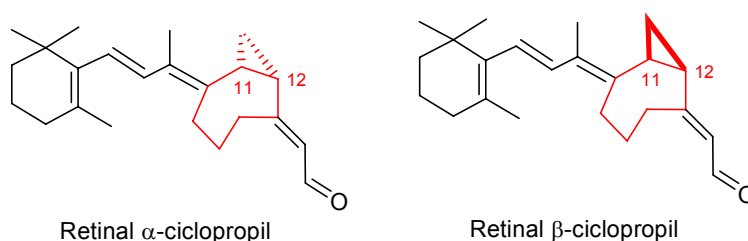


Figura 31: Retinales enantioméricos con la geometría 11-*cis* bloqueada mediante un anillo de ciclopropilo.

⁵⁰ Fujimoto, Y.; Ishihara, J.; Maki, S.; Fujioka, N.; Wang, T.; Furuta, T.; Fishkin, N.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4198.

⁵¹ a) Lou, J.; Hashimoto, M.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 51. b) Fujimoto, Y.; Xie, R. Y.; Tully, S. E.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Chirality* **2002**, *14*, 340. c) Fujimoto, Y.; Fishkin, N.; Pescitelli, G.; Decatur, J.; Berova, N.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7294.

Las conclusiones combinadas de ambos estudios permitieron a Nakanishi definir la configuración biológicamente relevante de 11-*cis*-retinal dentro del bolsillo de unión a Rodopsina, representada en la Figura 32 mediante la combinación de los planos **A/B** y **B/C**, con un sentido absoluto de giro negativo entre los planos **A** y **B** y un sentido de giro positivo entre los planos **B** y **C**.

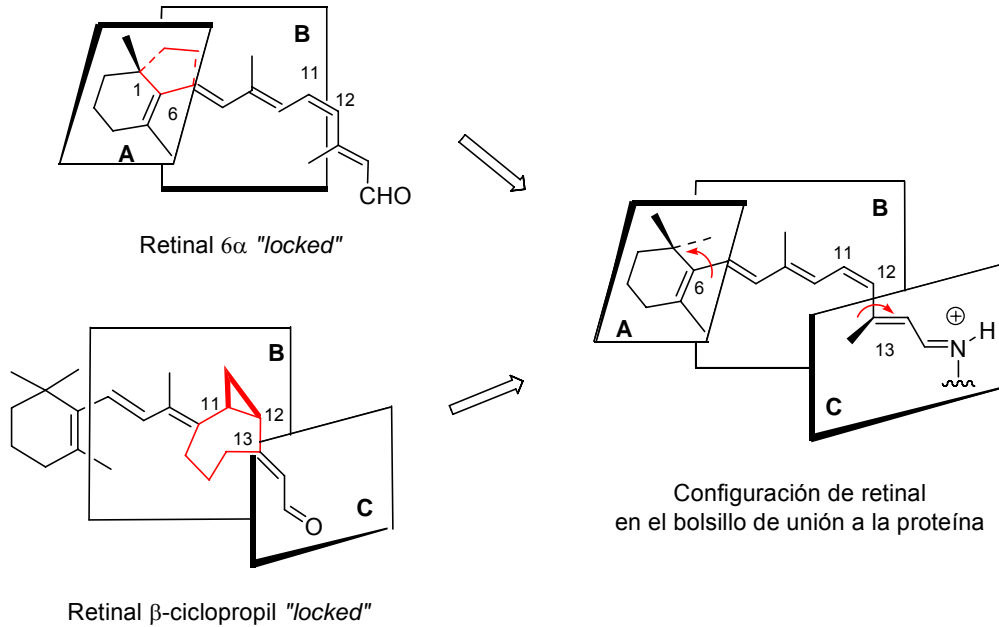


Figura 32. Conformación distorsionada del cromóforo en el bolsillo de unión a Rodopsina en el estado fundamental, basada en la combinación de estudios de Nakanishi con retinales 6 α -*s-cis* y 11-*cis*- β -ciclopropil "locked".

3. SÍNTESIS DE RETINOIDES

La determinación estructural de *trans*-retinol (vitamina A) fue llevada a cabo por Karrer⁵² en 1931, la primera síntesis total fue desarrollada por Kuhn⁵³ en 1937, y la primera síntesis industrial por Isler para Hoffman-La Roche⁵⁴ en 1947. Desde entonces han sido numerosas las rutas sintéticas descritas para la preparación de retinoides, una actividad estimulada por el descubrimiento del importante papel biológico de la vitamina A y de sus metabolitos, y por la dependencia de su actividad de factores estructurales como la geometría de la cadena poliénica y el estado de oxidación del grupo terminal polar.

Las metodologías empleadas para la síntesis de retinoides pueden agruparse en dos tipos generales que implican, como etapa clave, la formación bien de los dobles enlaces de la cadena poliénica o bien de los enlaces sencillos. A continuación se recogen algunos ejemplos representativos de las diversas aproximaciones existentes.⁵⁵

3.1. FORMACIÓN DE DOBLES ENLACES C=C

3.1.1. REACCIONES DE OLEFINACIÓN

Las reacciones de olefinación (Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Julia, Peterson, etc.) han sido exhaustivamente utilizadas en la síntesis de retinoides. Todas transcurren en condiciones suaves (básicas o virtualmente neutras), compatibles con la inestabilidad intrínseca de estos metabolitos, consiguiéndose generalmente rendimientos elevados al evitarse procesos secundarios habituales en sistemas poliénicos como polimerizaciones o reacciones electrocíclicas.

La reacción de Wittig fue utilizada como etapa clave en la síntesis industrial de vitamina A desarrollada por BASF⁵⁶ en 1975. En general, conduce a buenos rendimientos y estereoselectividades para la formación de los dobles enlaces disustituídos $C_7=C_8$ y $C_{11}=C_{12}$, pero resulta difícil predecir la relación de isómeros *E/Z* en la formación de los dobles enlaces trisustituídos ($C_9=C_{10}$ y $C_{13}=C_{14}$).

⁵² Karrer, P.; Mörf, R.; Walker, O. *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 1431.

⁵³ Kuhn, R.; Morris, C. *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 853.

⁵⁴ Isler, O.; Huber, W.; Ronco, A.; Kofler, M. *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1911.

⁵⁵ Para revisiones sobre la síntesis de retinoides, ver: a) Liu, R. S. H.; Asato, A. E. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1931. b) Domínguez, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 239.

⁵⁶ Pommer, H.; Nürrenbach, A. *Pure. Appl. Chem.* **1975**, *43*, 527.

Kobayashi⁵⁷ llevó a cabo la síntesis de 11-*cis*-retinal mediante una variante *cis*-selectiva de la reacción de Wittig que empleaba fosforanos óxido-alílicos generados usando KHDMS como base. De Lera^{42, 58} aplicó recientemente esta variante a la síntesis de 8-metil-11-*cis*-retinal observando que, cuando se usa KHMDS fresco, la reacción transcurre con completa estereoselectividad *Z* (Figura 33).

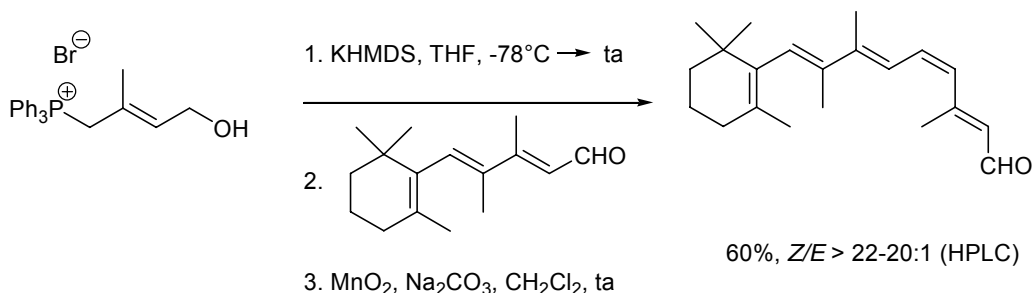


Figura 33. Síntesis de 8-metil-11-*cis*-retinal mediante olefinación de Wittig *cis*-selectiva.

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con aniones estabilizados de fosfonatos conduce a olefinas trisustituídas con elevada selectividad *E*, aunque también se han descrito condiciones que permiten obtener estereoselectivamente olefinas *Z*, como el empleo de fosfonatos bistrifluoroetilicos usando KN(TMS)₂ y 18-corona-6,⁵⁹ o el empleo de diaril fosfonoacetatos, usando Tritón B o NaH.⁶⁰ Lugtenburg^{43a} ha hecho uso recientemente de estas últimas condiciones para preparar (11*Z*)-9-desmetil-9-haloretinonitrilos con rendimientos cuantitativos y elevadas estereoselectividades (Figura 34). Wada⁶¹ ha empleado recientemente difenilfosfonatos en la síntesis de (11*Z*)-3,4-dideshidoretinal.

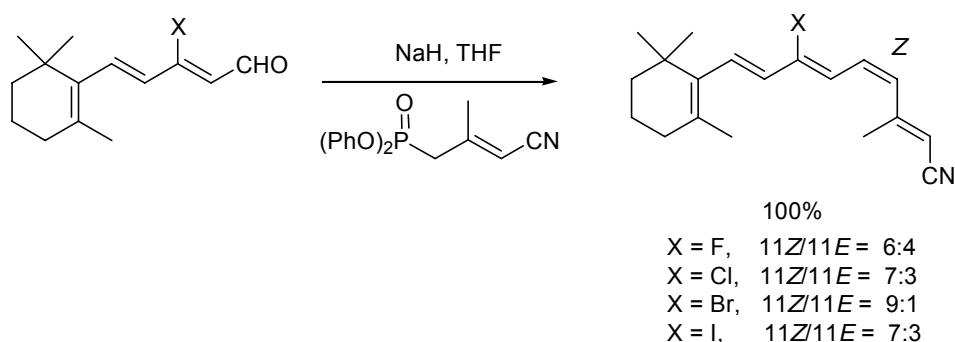


Figura 34. Síntesis de (11*Z*)-9-desmetil-9-haloretinonitrilos mediante reacción de HWE con diaril fosfonatos.

⁵⁷ Hosoda, A.; Taguchi, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 65.

⁵⁸ Alvarez, R.; Domínguez, M.; Pazos, Y.; Sussman, F.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5821.

⁵⁹ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

⁶⁰ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

⁶¹ Wada, A.; Wang, F.; Ito, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 112.

De Lera⁶² ha hecho uso combinado de las reacciones de Wittig y de HWE en la síntesis de análogos de retinal con átomos de flúor en posiciones impares de la cadena poliénica. Para la síntesis de 11-fluoro-11-*cis*-retinal, por ejemplo, la condensación de HWE de un aldehído α,β -insaturado con un α -fluorofosfonato estabilizado condujo exclusivamente al éster α -fluoro- α,β -insaturado de estereoquímica *E* (Figura 35). La reducción y posterior reacción de Wittig de este fragmento permitió acceder al doble enlace trisustituído C₉=C₁₀ también de forma completamente *E*-estereoselectiva, presumiblemente debido al efecto electrónico del átomo de flúor geminal al aldehído; cuando esta reacción se lleva a cabo con el mismo aldehído sin flúor se obtiene una mezcla 3:2 de los isómeros 9*Z*/9*E*.

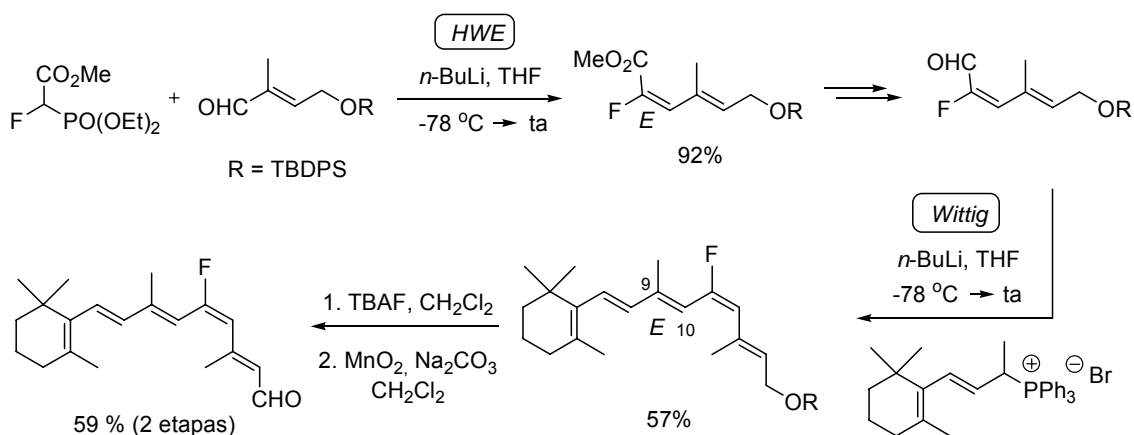


Figura 35. Síntesis de 11-fluoro-11-*cis*-retinal usando reacciones de HWE y de Wittig.

En 1973 Julia⁶³ llevó a cabo la síntesis de *trans*-retinoato de metilo por alquilación del anión de la sulfona derivada de β -ionona con un bromuro alílico, seguida de eliminación de ácido sulfínico promovida por base; la reducción del éster obtenido conducía a vitamina A (Figura 36). Esta metodología fue posteriormente optimizada por Otera,⁶⁴ que realizó el proceso en un único paso que incluía la reacción de Julia entre el anión de una sulfona derivada del β -ciclogeraniol y un aldehído α,β insaturado, el atrapado del alcohol generado con MOMCl, y una doble eliminación de MOMH y PhSO_2H promovida por KOMe (Figura 36).

⁶² Francesch, A.; Alvarez, R.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 310.

⁶³ Julia, M., Arnould, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 746.

⁶⁴ a) Mandai, T.; Yanagi, T.; Araki, K.; Morisaki, Y.; Kawada, M.; Otera, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3670. b) Otera, J.; Misawa, H.; Onishi, T.; Suzuki, S.; Fujita, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3834. c) Orita, A.; Yamashita, Y.; Toh, A.; Otera, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 779.

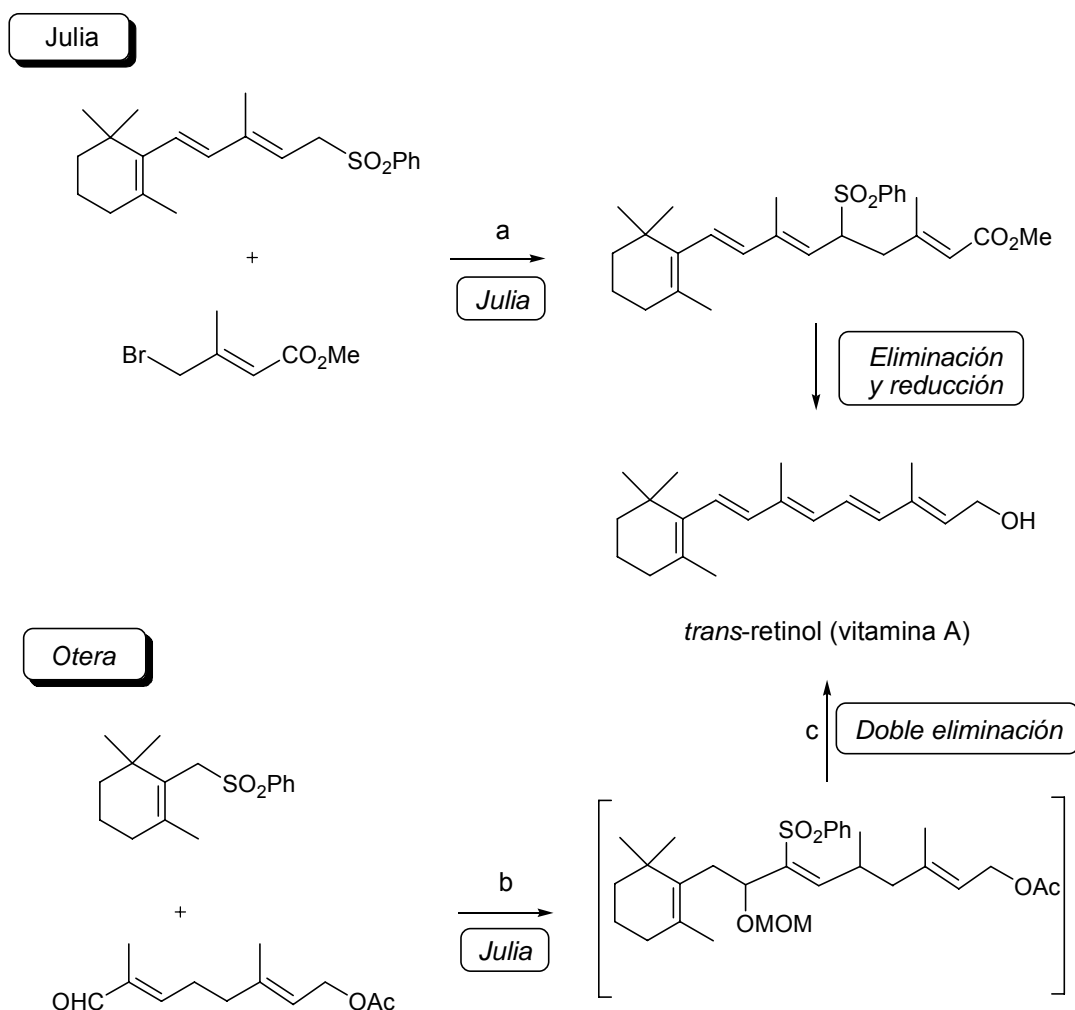


Figura 36. Reactivos y condiciones de reacción: a) *t*-BuOK, THF, 89%. b) *i.* *n*-BuLi, NaI, THF, -78 °C; *ii.* MOMCl, -78→25 °C; c) KOMe, ciclohexano, 25→40 °C, 76% rendimiento global.

Los complejos de hierro-tricarbonilo⁶⁵ protegen eficientemente los sistemas 1,3-diénicos y evitan, en muchos casos, reacciones de isomerización o descomposición típicas de sistemas poliénicos altamente conjugados. Estos complejos se obtienen fácilmente incluso a gran escala, son estables a una amplia gama de condiciones de reacción, pueden ser desprotegidos en condiciones suaves y actúan como grupos estereodirectores en varios tipos de reacciones. Ito ha utilizado su efecto protector y estereodirector para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de 11-*cis*-retinal⁶⁶ y de los ácidos *trans* y 9-*cis*-retinoico⁶⁷ mediante rutas que utilizaban reacciones de Peterson y de HWE como etapas clave. Así, en la síntesis de 11-*cis*-retinal, la reacción de Peterson que conduce a la formación del doble enlace C₁₁=C₁₂ transcurre con elevada estereoselectividad *cis* (*Z/E* = 77:15) debido a la interacción del grupo trimetilsililo con el complejo

⁶⁵ a) Greé, R. *Synthesis* **1989**, 341. b) Knölker, H. J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 151.

⁶⁶ a) Wada, A.; Tanaka, Y.; Fujioka, N.; Ito, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2049 b) Wada, A.; Fujioka, N.; Tanaka, Y.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2438.

⁶⁷ Wada, A.; Hiraiishi, S.; Takamura, N.; Date, T.; Aoe, K.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4343.

de hierro tricarbonilo; cuando la misma reacción se lleva a cabo sobre el aldehído no complejado, la selectividad *cis* cae dramáticamente ($Z/E = 38:60$) (Figura 37).

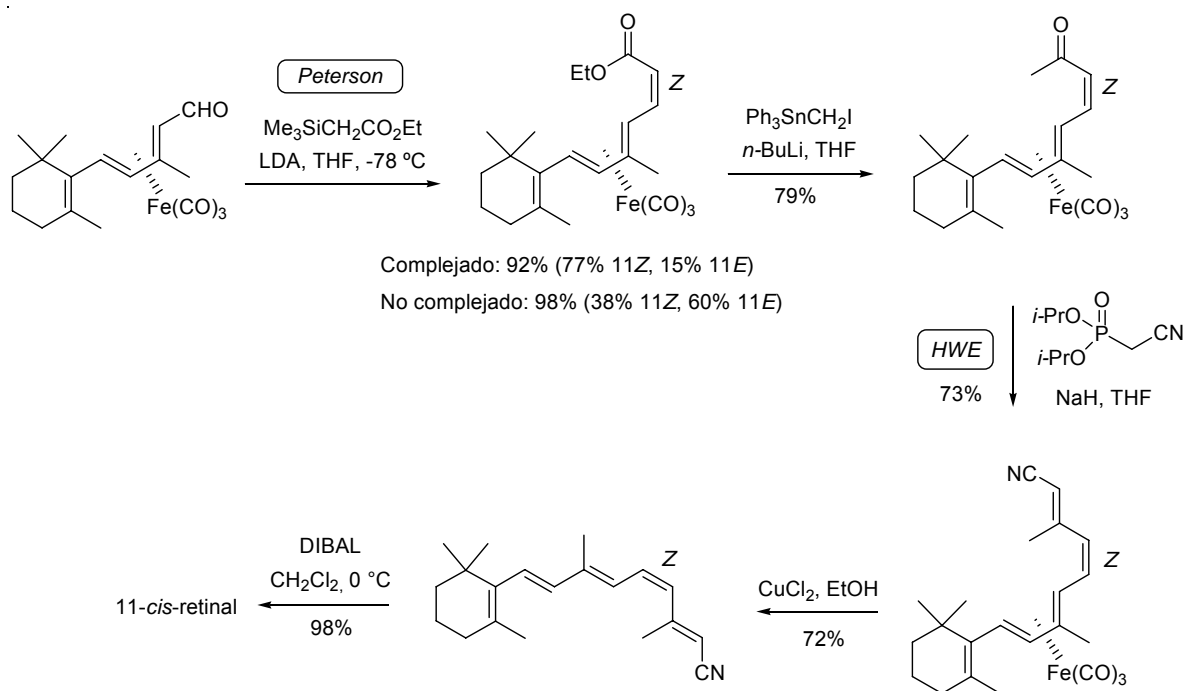


Figura 37

3.1.2. REACCIONES DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y VARIANTES

Un método de formación de dobles enlaces ampliamente utilizado en la síntesis de retinoides es la reacción aldólica seguida de deshidratación.⁶⁸

Ito⁶⁹ ha llevado a cabo la síntesis de ácidos retinoicos 9Z y 9E-“locked”, con un ciclo de seis eslabones entre las posiciones C₉ y C₁₁, mediante una secuencia que incluía una condensación aldólica y una olefinación de Peterson (Figura 38).

⁶⁸ Para una revisión sobre la condensación aldólica, ver: Heathcock, C. H en *The Aldol-Reaction: Acid and General Base Catalysis* en *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M.; Fleming, I. Eds. Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol 2, p. 133.

⁶⁹ a) Katsuta, Y.; Aoyama, Y.; Osone, H.; Wada, A.; Uchiyama, S.; Kitamoto, T.; Masushige, S.; Kato, S.; Ito, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2659. b) Katsuta, Y.; Aoyama, Y.; Osone, H.; Wada, A.; Ito, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *1*, 1405.

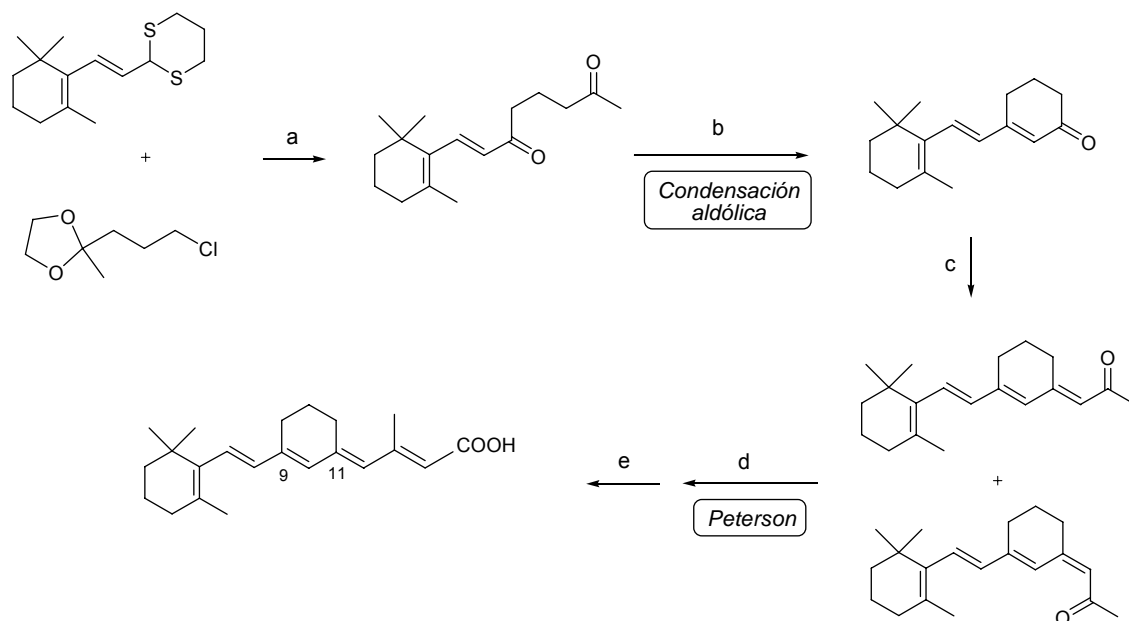


Figura 38. Reactivos y condiciones de reacción: a) *i.* n -BuLi, THF, -78 °C; *ii.* HgO, HgCl₂, MeOH, 25 °C; *iii.* p -TsOH, acetona, 25 °C, 57%; b) MeONa, THF, 25 °C, 100%; c) *i.* LDA, Me₂NNCMe₂, THF, 25 °C; *ii.* AcOH, THF, H₂O, MeONa, 25 °C, 72%; *iii.* HPLC; d) *i.* LDA, Me₃SiCH₂CO₂Et, THF, -78 °C, 92%; *ii.* HPLC; e) NaOH, EtOH, 50 °C, 81%.

También se han descrito síntesis de retinoides mediante olefinaciones de compuestos carbonílicos con organolitícos obtenidos por intercambio halógeno-litio en ω -haloalcoholes conjugados. Los correspondientes alcoholes se deshidratan en medio ácido y generan, de forma mayoritaria, los polienos de geometría *trans* (Figura 39).⁷⁰

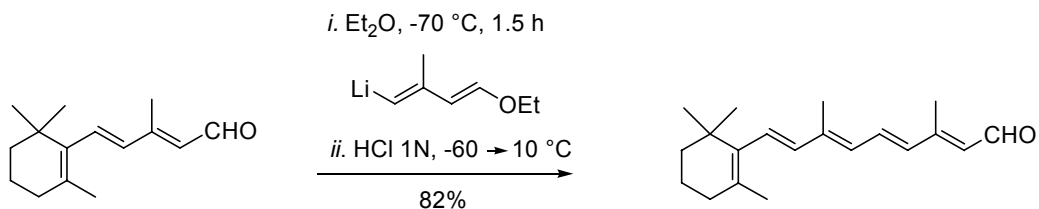


Figura 39. Síntesis de *trans*-retinal empleando reactivos de vinil-litio.

⁷⁰ a) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Legallic, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9237. b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Legallic, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 319.

3.2. FORMACIÓN DE ENLACES SENCILLOS

Las metodologías más generalmente utilizadas en los últimos años para la formación de los enlaces sencillos de la cadena poliénica de los retinoides están basadas en reacciones catalizadas por metales de transición. La variante más común es el acoplamiento cruzado entre un electrófilo orgánico y un organometálico, siendo los más empleados entre estos últimos los ácidos borónicos o boronatos (reacción de Suzuki), los estannanos (reacción de Stille) y los derivados de zinc (reacción de Negishi). Además, para determinados sustratos, puede emplearse también la reacción de inserción de alquenos (reacción de Heck)⁷¹ y, para los derivados deshidrogenados, la reacción de Sonogashira con derivados de alquencilcobre.⁷²

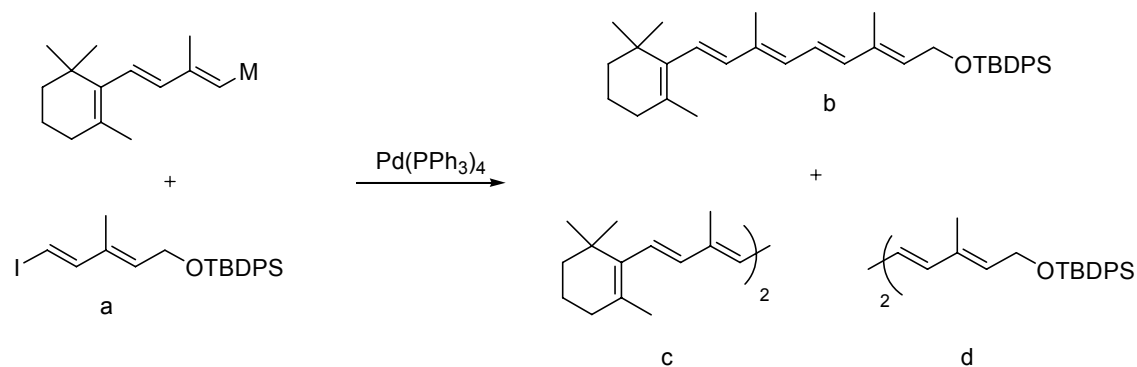
En 1991 Negishi⁷³ llevó a cabo un estudio pionero sobre la aplicación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio a la síntesis de vitamina A (Figura 40). Comprobó que, aunque los mejores rendimientos se obtenían con los derivados de dialquenilzinc, los vinilmagnesianos y los vinilalanos podían ser también nucleófilos adecuados.

Posteriormente varios grupos de investigación han demostrado que las reacciones de Suzuki y de Stille resultan las variantes más eficaces, convirtiéndose en los últimos años en las metodologías de referencia para la síntesis de retinoides. Todas estas aproximaciones se caracterizan por preservar la integridad geométrica de los fragmentos utilizados, pudiendo emplearse en la síntesis estereoespecífica de polienos con configuración *Z* en alguno de los dobles enlaces.

⁷¹ Eustache, J.; Bernardon, J. M.; Shroot, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4409.

⁷² a) Krause, N.; Hopf, H.; Ernst, L. *Liebigs. Ann. Chem.* **1986**, 1398. b) Abarbria, M.; Parrainb, J. L.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. *Synthesis* **2006**, 2951.

⁷³ Negishi, E.; Owczarczyk, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6683.



M	Disolvente	T (°C)	t (h)	a	b	c	d
Zn _{1/2}	THF	25	1	0	87	4	trazas
AlMe ₂	THF	25	3	33	41	5	3
Mg _{1/2}	THF	25	3	35	57	2	1
SnMe ₃	THF ó HMPA	25	3	>90	trazas	trazas	trazas
SnMe ₃	HMPA	65	3	trazas	39	18	19
Cu·MgX ₂	THF	-20 → 25	3	64	11	10	8
BO ₂ C ₆ H ₄	benceno, MeOH	90	3	14	trazas	0	0
ZrCp ₂ Cl	THF	25	6	67	trazas	33	17

Figura 40. Estudio pionero de Negishi sobre la aplicación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd a la síntesis de vitamina A.

3.2.1. REACCIÓN DE STILLE

Una de las primeras aplicaciones de la reacción de Stille a la síntesis de retinoides fue la síntesis del metabolito hexaénico anhidroretinol y su isómero 8-*cis*, llevada a cabo por de Lera.⁷⁴ La etapa clave de la secuencia consistió en el acoplamiento, bajo las condiciones desarrolladas por Farina [Pd₂(dba)₃, AsPh₃, NMP], de un triflato triénico (*E* ó *Z*) obtenido regio y estereoselectivamente a partir de *retro*-ionona y de un estannano triénico (Figura 41).

⁷⁴ Alvarez, R.; Iglesias, B.; López S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5659.

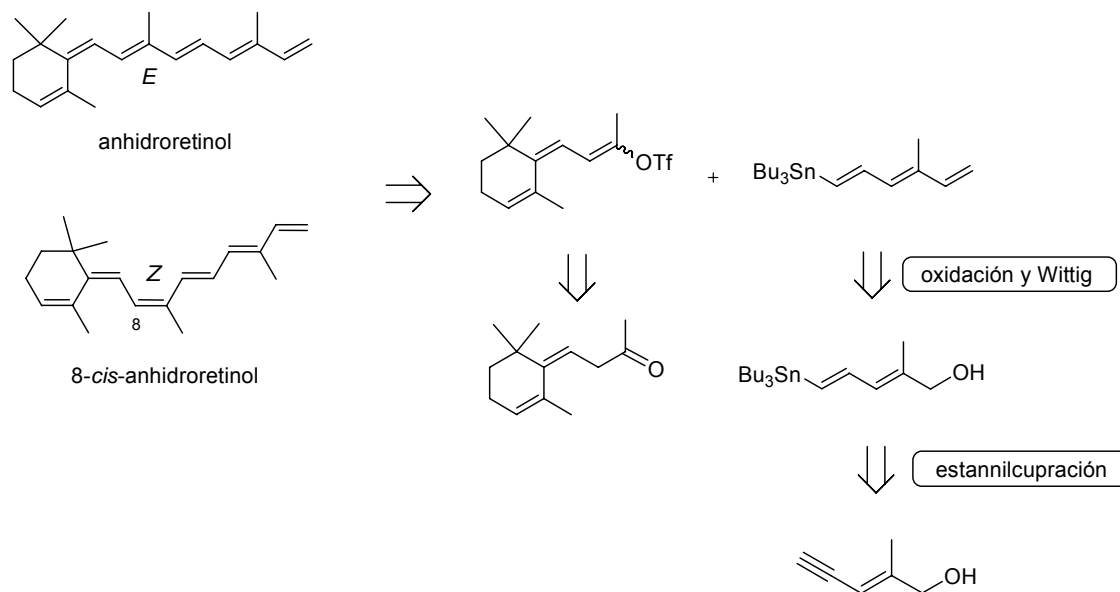


Figura 41. Anhidroretinoides altamente conjugados preparados mediante reacción de Stille.

Posteriormente, de Lera⁷⁵ ha llevado a cabo un estudio exhaustivo de la aplicación de la reacción de Stille a la síntesis de retinoides abordando todas las posibles desconexiones de los enlaces sencillos de la cadena poliénica (Figura 42). Empleando de nuevo las condiciones desarrolladas por Farina [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, AsPh_3 , NMP] preparó todos los análogos metilados o desmetilados en las posiciones C_9 y C_{13} de los *trans*-retinoatos de metilo o etilo. La desconexión más convergente y directa resultó ser la del enlace $\text{C}_{10}\text{-C}_{11}$, que implicaba el acoplamiento de yoduros triénicos y dienil estannanos. Especialmente interesante resultó la aproximación que implicaba la desconexión del enlace $\text{C}_6\text{-C}_7$, ya que requirió el acoplamiento entre un triflato de ciclohexenilo altamente impedido y un estannano tetraénico. La sensibilidad al impedimento estérico de la reacción de Stille ocasionó problemas de homoacoplamiento del estannano y caídas de los rendimientos para los sustratos impedidos requiriéndose, en algunos casos, un incremento de la temperatura para completar el acoplamiento.

Wada⁷⁶ ha hecho uso también del acoplamiento de triflatos para la síntesis de ácidos retinoicos 13-sustituídos y de ácidos 9*E* y 9*Z*-heteroaril retinoicos.

⁷⁵ a) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4135. b) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 15071.

⁷⁶ a) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M. *Synlett* **2001**, 800. b) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M. *Synlett* **2001**, 1759.

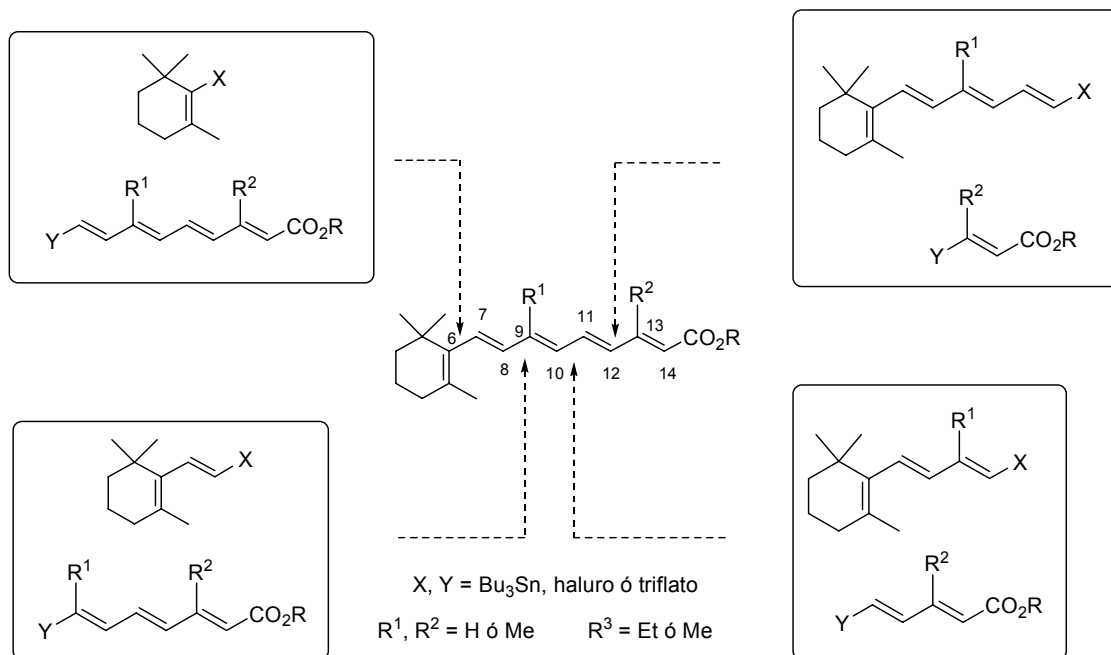


Figura 42. Preparación de retinoatos de metilo o de etilo mediante reacciones de Stille que implican desconexiones en cada uno de los enlaces sencillos de la cadena poliénica.

3.2.2. REACCIÓN DE SUZUKI

La reacción de Suzuki presenta ciertas ventajas sobre la de Stille basadas en su mayor tolerancia al impedimento estérico y en la menor toxicidad de los subproductos generados.

De Lera⁷⁷ aplicó esta reacción a la síntesis de vitamina A y de sus análogos desmetilados en las posiciones 9 y 13, mediante una aproximación convergente que permitía incorporar tanto el ácido borónico como el yoduro complementario en cualquiera de los dos fragmentos precursores; además, usando un yoduro de estereoquímica *cis*, accedió también al 9-desmetil-11-*cis*-retinol (Figura 43). Esta metodología permitió también la preparación de otros análogos con modificaciones en la cadena poliénica como el 13-desmetil-14-metilretinal²¹ o el (13*Z*)-13-bromo-13-desmetilretinal.⁷⁸

⁷⁷ a) de Lera, A. R.; Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6205. b) Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2435.

⁷⁸ Alvarez, R.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13779.

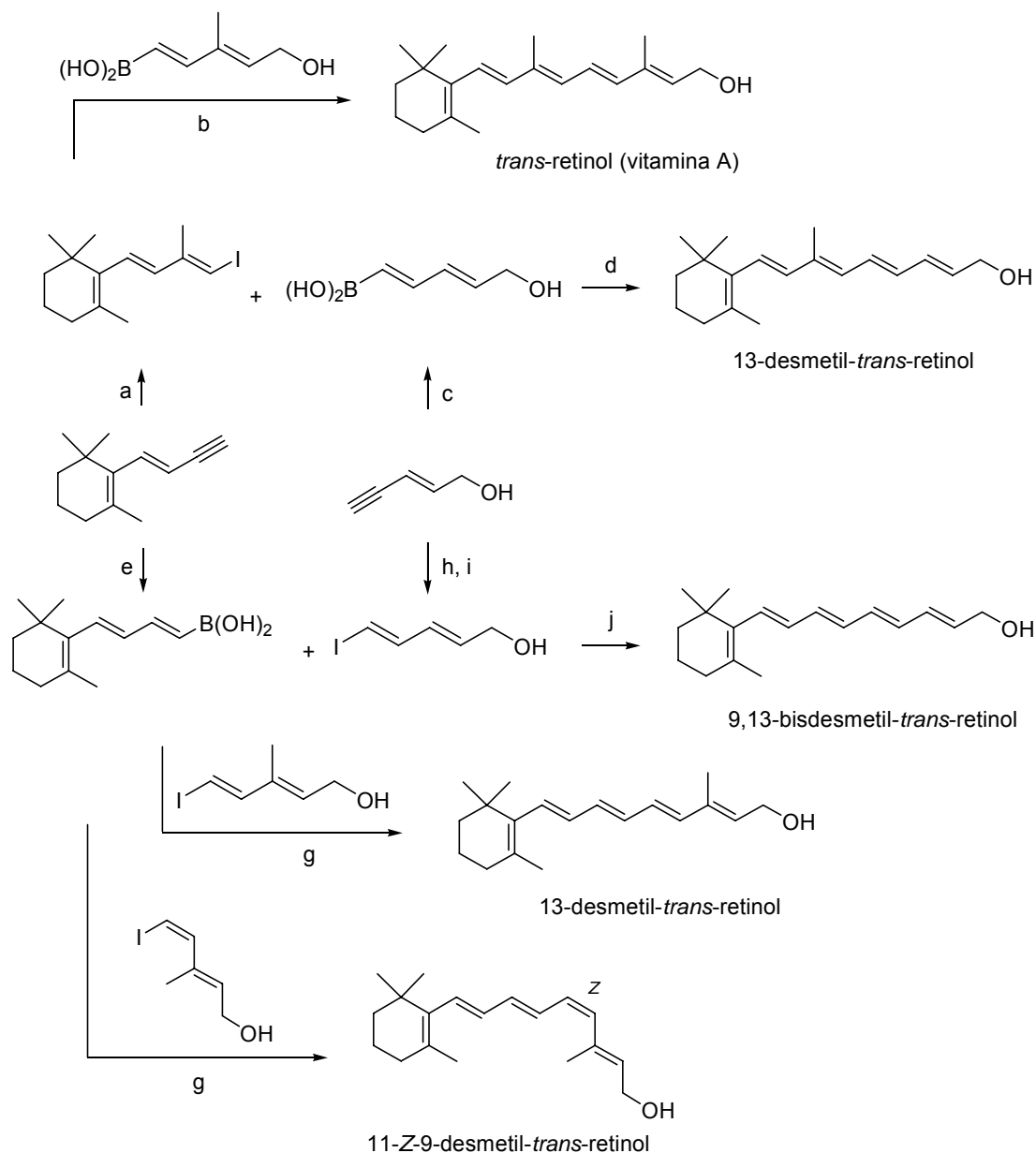


Figura 43. Reactivos y condiciones de reacción: a) *i.* Cl_2ZrCp_2 , AlMe_3 , CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$; *ii.* ICN , THF, 0°C (72%). b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10% aq TIOH, THF, 25°C (83%). c) *i.* Catecolborano, $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$; *ii.* H_2O , 25°C (64%). d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10% aq TIOH, THF, 25°C (60%). e) *i.* Catecolborano, $\text{BH}_3 \cdot N,N$ -dietilanilina, PhH, 25°C ; *ii.* H_2O , 25°C (74%). f) DIBAL, THF, 0°C (88%). g) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10% aq TIOH, THF, 25°C (*E* 50%, *Z* ??). h) *i.* Catecolborano, 0 a 25°C ; *ii.* H_2O , 25°C (64%). i) I_2 , NaOH, Et_2O , 0°C (62%). j) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10% aq TIOH, THF, 25°C (40%).

Uenishi⁷⁹ llevó a cabo la síntesis de 11-*cis*-retinal mediante la reacción de Suzuki de un bromuro tetraénico *cis* con un ácido alquencilborónico trisustituído, haciendo uso del efecto acelerador de las sales de plata (Figura 44).

⁷⁹ Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Wada, A.; Ito, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 320.

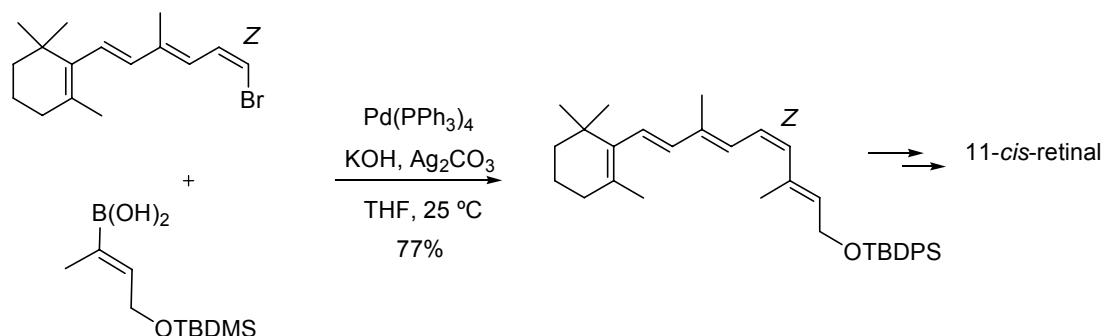


Figura 44: Preparación de 11-*cis*-retinal por acoplamiento de Suzuki de un bromuro tetraénico y un ácido vinil borónico trisustituído.

Los triflatos son también buenos electrófilos para la reacción de Suzuki. De Lera⁷⁸ utilizó el acoplamiento de un ácido dienil borónico y un viniltriflato trisustituído como etapa clave en la síntesis del (13*E*)-13-trifluorometilretinal (Figura 45).

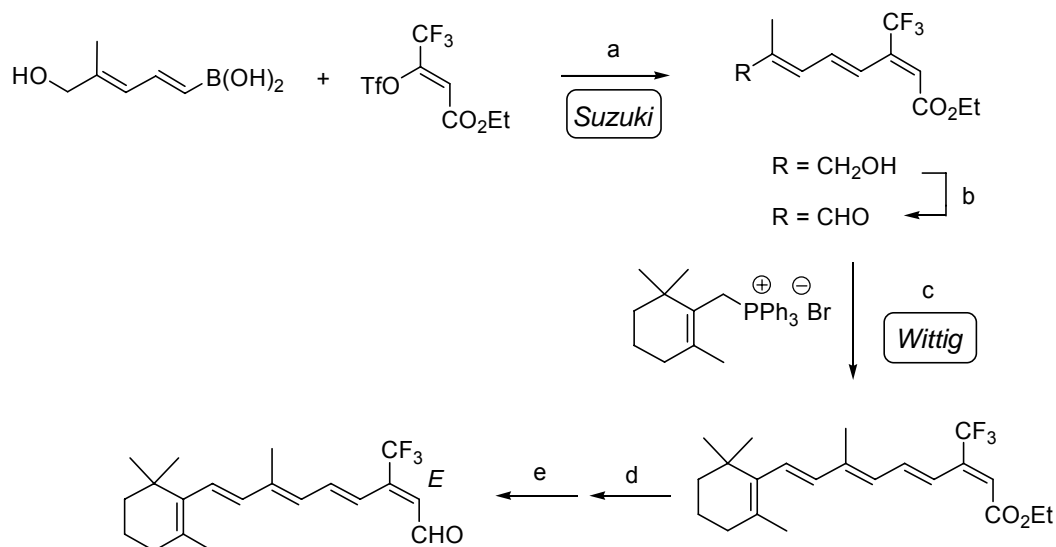


Figura 45. Reactivos y condiciones de reacción: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2 M Na_2CO_3 , DME, $80\text{ }^\circ\text{C}$ (83%). b) MnO_2 , CH_2Cl_2 (98%). c) *n*-BuLi, THF, $-30 \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ (75%). d) DIBAL, THF, $-78 \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ (94%). e) MnO_2 , CH_2Cl_2 (98%).

La variante Suzuki-Shapiro, que implica la síntesis del éster borónico por metalación de una hidrazona precursora y su acoplamiento *in situ*, fue también aplicada por de Lera a la síntesis de retinoides, en este caso a la serie 9-*cis* (Figura 46).⁸⁰

⁸⁰ a) Pazos Y.; de Lera, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8287. b) Pazos, Y.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8483.

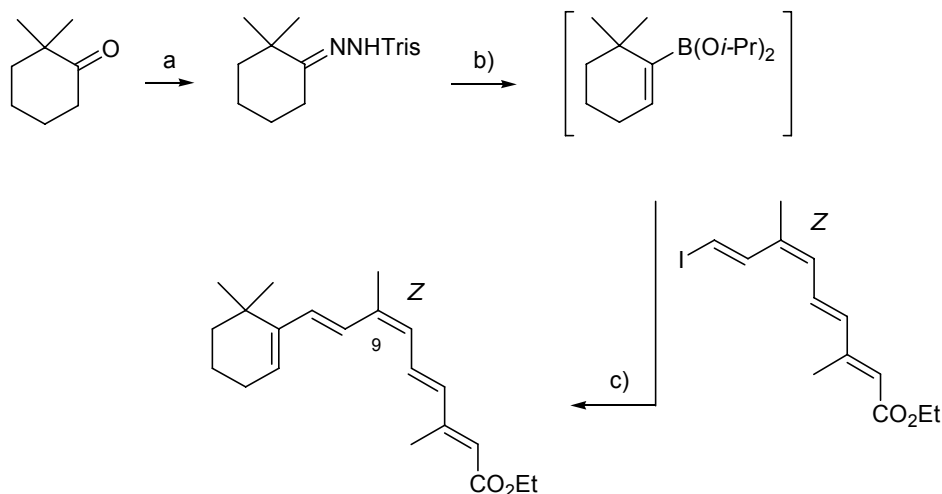


Figura 46. Reactivos y condiciones de reacción: a) $\text{H}_2\text{NNHTris}$, MeOH, HCl (76%). b) i. $n\text{-BuLi}$, THF $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii. $\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, $-78 \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$. c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10% aq TIOH, THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$ (97%).

3.3. OTROS MÉTODOS

Existe una variedad de métodos, no incluidos en los apartados anteriores, que permiten acceder también de forma estereoselectiva al esqueleto de los retinoides. A continuación se describen algunos ejemplos de interés:

3.3.1. ELIMINACIÓN REDUCTORA DE BUT-2-ENO-1,4-DIOLES PROMOVIDA POR “Ti (0)”⁸¹

La reducción de un diol alílico precursor con especies de titanio de baja valencia, generadas a temperatura ambiente por tratamiento de TiCl_3 con LiAlH_4 , permite obtener de forma suave y altamente estereoselectiva, la unidad diénica central (1*E*,3*E*) de vitamina A (Figura 47).

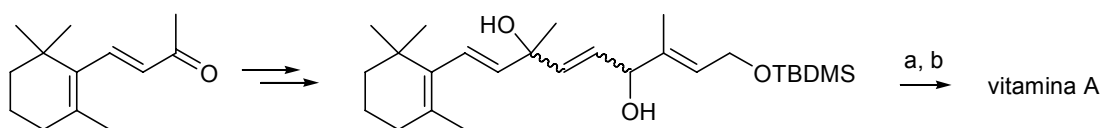


Figura 47. Reactivos y condiciones de reacción: a) LiAlH_4 , TiCl_3 , THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$ (85%). b) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF (80%).

⁸¹ a) Solladié, G.; Girardin, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 213. b) Solladié, G.; Girardin, A.; Métra, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 209. c) Solladié, G.; Berl, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3477.

3.3.2. REACCIONES PERICÍCLICAS⁸²

Una cascada de reacciones pericíclicas permitió a de Lera^{82b} acceder a un 9-*cis*-retinoide, estereoselectivamente y en un solo paso, por tratamiento de un 11,12-dideshidroretinol precursor **A** con PhSCl y Et₃N en THF a -78 °C (Figura 48). El mecanismo propuesto transcurriría a través de una secuencia ordenada de reacciones sigmatrópicas: **A** reaccionaría con el electrófilo de azufre para dar el alil sulfenato **E**, que sufriría un reordenamiento sigmatrópico reversible [2,3]-alil sulfenato → alil sulfóxido y se interconvertiría en su isómero **Z**. Éste sufriría un reordenamiento [2,3]-sulfenato propargílico-alenilsulfóxido para formar **S** que, mediante una transposición sigmatrópica [1,5] de hidrógeno irreversible y doblemente estereoselectiva, conduciría finalmente al polieno 9-*cis* **P**.

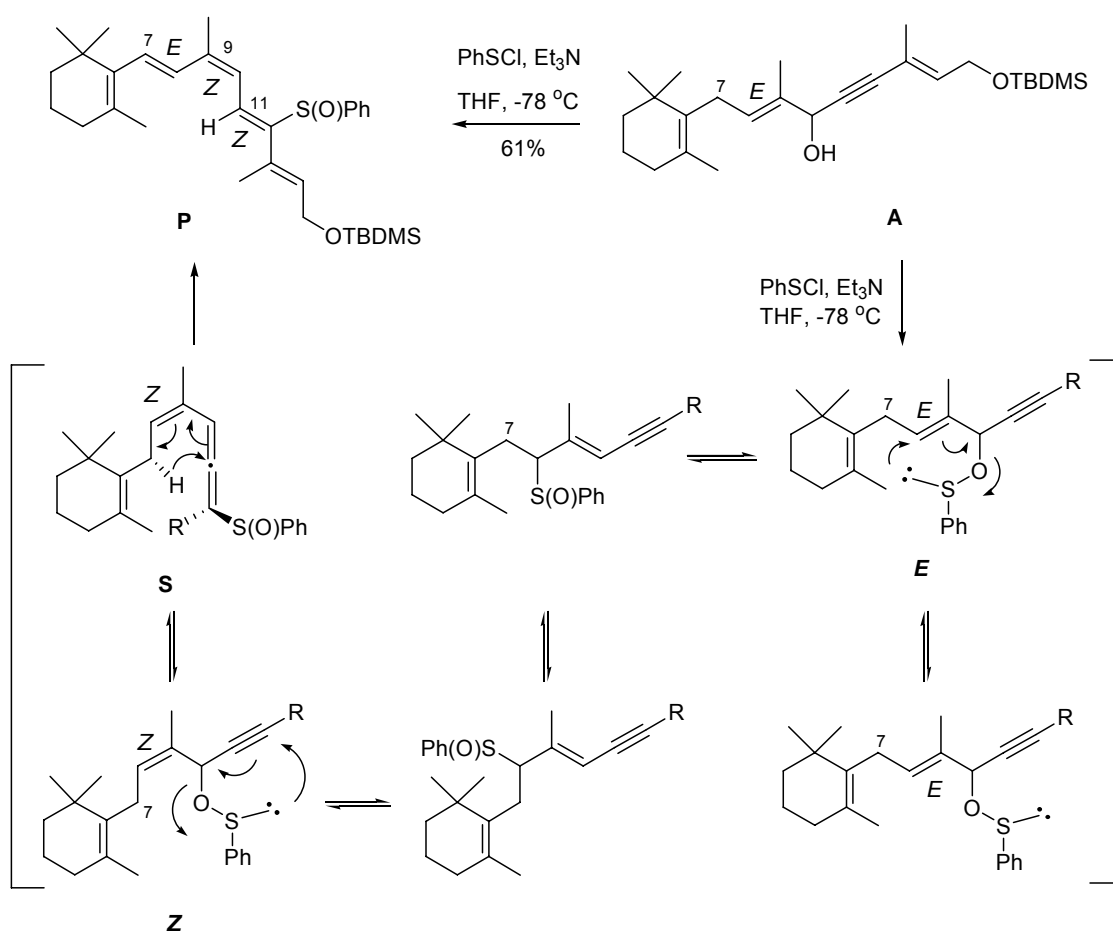


Figura 48. Síntesis de 9-*cis*-retinoides mediante una secuencia de reacciones pericíclicas en cascada.

⁸² a) Okamura, W. H. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 81. b) Iglesias, B.; Torrado, A.; de Lera, A. R.; López, S. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 2696.

3.3.3. FOTISOIMERIZACIÓN DE *TRANS*-RETINALES

La irradiación de una disolución de *trans*-retinal con luz de $\lambda_{\text{max}} = 350$ y 440 nm conduce a mezclas de los isómeros *7-cis*, *9-cis*, *11-cis* y *13-cis*, en proporciones que varían según el disolvente empleado.⁸³

Nakanishi⁸⁴ realizó la fotoisomerización de 3-diazo-4-oxo-retinal en presencia de retinocromo, una isomerasa aislada de las células visuales de los cefalópodos, consiguiendo elevar la proporción de isómero *11-cis* hasta un 75% en la mezcla isomérica total.

3.3.4. SEMIHIDROGENACIÓN DEL ALQUINO PRECURSOR

Oroshnik⁸⁵ realizó las primeras semihidrogenaciones catalizadas por Pd o Ni de 11-deshidro-13-*trans*-retinol y de 11-deshidro-13-*cis*-retinol, obteniendo los 11-*cis*-retinoides correspondientes en rendimientos moderados (40 y 50%, respectivamente).

Nakanishi^{50,86} llevó a cabo la semihidrogenación con polvo de zinc activado con Cu/Ag, obteniendo los 11-*cis*-retinoides en excelentes rendimientos y elevadas estereoselectividades (Figura 49).

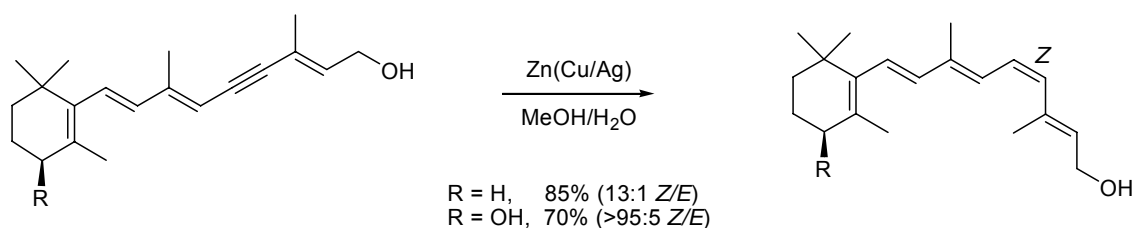


Figura 49. Semihidrogenación catalítica de 11-deshidroretinoides con Zn(Cu/Ag).

⁸³ Denny, M.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4865.

⁸⁴ Borhan, B.; Kunz, R.; Wang, A. Y.; Nakanishi, K.; Bojkova, N.; Yoshihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5758.

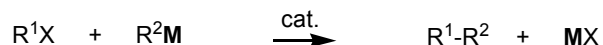
⁸⁵ a) Wald, G.; Brown, P. K.; Hubbard, R.; Oroshnik, W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1955**, *41*, 438.

b) Oroshnik, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2651.

⁸⁶ Borhan, B.; Souto, M. L.; Um, J. M.; Zhou, B.; Nakanishi, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1172.

4. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

Las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizadas por metales de transición, entre reactivos organometálicos y electrófilos orgánicos constituyen una de las metodologías más potentes para la formación de enlaces C-C (Figura 50).⁸⁷



R^1, R^2 = Grupos orgánicos, X = Grupo saliente, M = Metal

Figura 50. Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Los grupos salientes habituales son los haluros (orden de reactividad: yoduro > bromuro > cloruro), aunque también pueden utilizarse triflatos, mesilatos, tosilatos, sales de yodonio y de diazonio, etc.

Los grupos orgánicos portaban tradicionalmente carbonos sp^2 ó sp , pero en los últimos años se han descrito condiciones que hacen posible también la utilización de carbonos sp^3 evitando la indeseada reacción de β -eliminación de hidruro.

Los catalizadores suelen ser complejos de paladio o de níquel. En los primeros la especie activa es Pd(0) aunque suelen usarse complejos de Pd (II), más estables, que son rápidamente reducidos *in situ*. Los ligandos más comúnmente utilizados son las fosfinas, aunque también pueden actuar como ligandos moléculas de disolvente, especialmente si son buenos dadores como el acetonitrilo y la DMF.

Los primeros ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado fueron descritos por Kumada-Tamao y Corriu en 1972 y usaban reactivos de Grignard y catalizadores de níquel. Desde entonces se han usado muchos otros reactivos organometálicos: derivados de litio, boro, aluminio, zirconio, zinc, cobre, estaño, etc, actuando en la gran mayoría de los casos un complejo de paladio como catalizador. Las reacciones de acoplamiento cruzado más utilizadas tradicionalmente son el acoplamiento de organoboranos (reacción de Suzuki), el acoplamiento de organoestannanos (reacción de Stille) y el acoplamiento de organometálicos de zinc (reacción de Negishi).

⁸⁷ a) *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Diederich, F., Stang, P. J. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1998. b) *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. 2ª Ed. De Meijere, A., Diederich, F. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

El mecanismo general de las reacciones de acoplamiento cruzado puede representarse de forma simplificada mediante un ciclo de tres etapas. La primera etapa consiste en la adición oxidante del electrófilo orgánico al complejo del metal de transición para dar una especie $R^1-Pd(II)-X$. Posteriormente, la transmetalación del grupo R^2 desde el compuesto organometálico al paladio da lugar a la formación de un complejo de paladio con dos grupos orgánicos diferentes que, finalmente y mediante una eliminación reductora, conduce a la formación del producto de acoplamiento y a la recuperación del catalizador original. El mecanismo detallado ha sido exhaustivamente estudiado para la reacción de Stille y se discutirá en los capítulos posteriores.

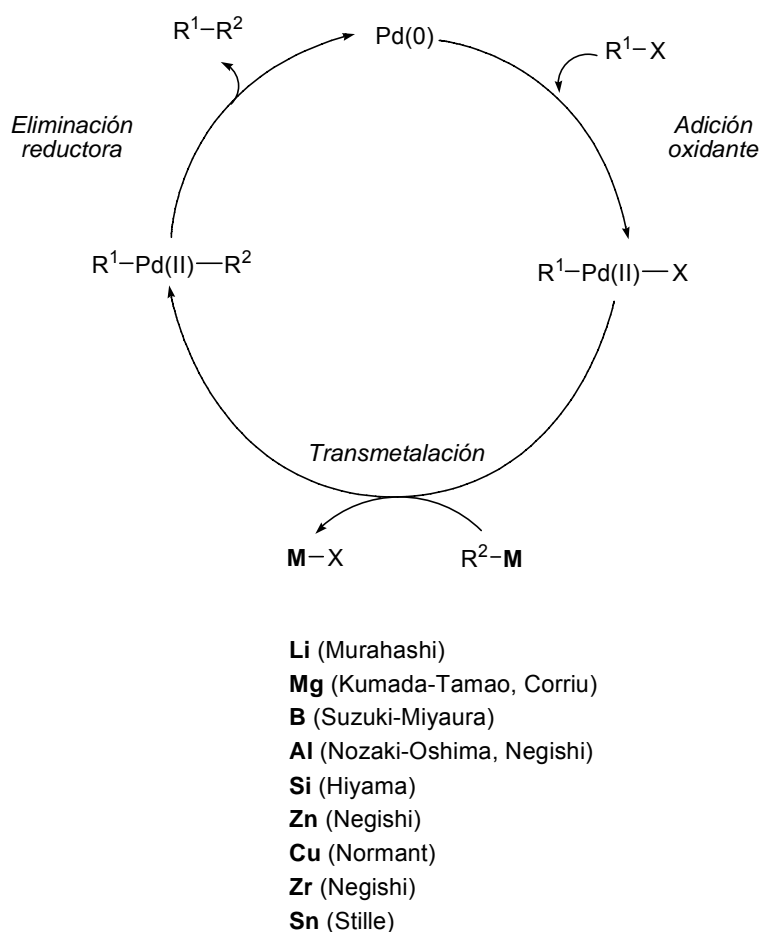
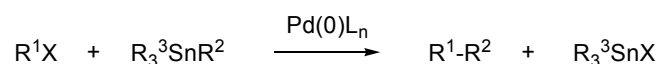


Figura 51. Mecanismo general simplificado de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

4.1. REACCIÓN DE STILLE

4.1.1. CONSIDERACIONES EXPERIMENTALES

El acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición entre electrófilos orgánicos y organoestannanos, conocido como reacción de Stille,⁸⁸ constituye uno de los procedimientos sintéticos más ampliamente utilizados para la formación de enlaces sencillos C-C (Figura 52).



$R^1 = R^2 =$ alquilo, vinilo, arilo, alquinilo, alilo...

$R^3 =$ alquilo

$X =$ Cl, Br, I, OTf, OTs, ONf, N_2BF_4 ...

Figura 52. Esquema general de la reacción de Stille.

Se han descrito prácticamente todas las combinaciones posibles para los carbonos implicados en el acoplamiento, admitiéndose cualquier tipo de carbono tanto en la subunidad de estannano como en la de electrófilo.

La reactividad de los grupos unido a estaño sigue la secuencia alquinil > vinil > aril > alil = bencil > alquil,⁸⁹ por lo que normalmente se usan derivados de tributil o trimetilestaño en los que los grupos alquilo actúan como espectadores. Los compuestos de tributilestaño son más baratos y estables que sus análogos trimetilados, pero éstos son más reactivos y se requiere su uso especialmente cuando en el acoplamiento pueden existir problemas estéricos.⁹⁰

En el electrófilo, los grupos X más habituales son los halógenos (I, Br, Cl) aunque el empleo de derivados de enol éteres y fenoles, en especial los trifluorometanosulfonatos

⁸⁸ a) Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1771. b) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1986**, 25, 508. c) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. d) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73. e) Farina, V., Krishnamurthy, V., Scott, W. *The Stille Reaction en Organic Reactions*. John Wiley and Sons: New York, 1997; Vol 50, p. 1. f) Mitchell, T. N. *Organotin Reagents in Cross-Coupling en Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions 2ª Ed.* Diederich, F.; Stang, P. J. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1998. p. 167. g) Ricci, A.; Lo Sterzo, C. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 177. h) Mitchell, T. N. *Organotin Reagents in Cross-Coupling en Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions 2ª Ed.* de Meijere, A. Diederich, F., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2004; p. 125.

⁸⁹ Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6129.

⁹⁰ Duggan, M. E.; Imagire, J. S. *Synthesis* **1983**, 131.

(triflatos),⁹¹ ha supuesto un incremento sensible en la versatilidad de la reacción. Se han descrito también otros electrófilos como fosfatos,⁹² sales de sulfonio,⁹³ de diazonio,⁹⁴ etc...

Los disolventes más comúnmente utilizados son los éteres (THF, dioxano) o disolventes altamente polares como DMF o NMP. Otros medios de reacción descritos recientemente implican líquidos iónicos⁹⁵ o condiciones acuosas.⁹⁶

Los catalizadores son generalmente complejos de Pd, bien especies de Pd(0) [Pd(PPh₃)₄] que entran directamente en el ciclo catalítico, o bien de Pd (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] que tienen la ventaja de ser más estables al aire y que son reducidas *in situ* por homoacoplamiento de dos equivalentes de estannano. Cuando el catalizador no lleva ligandos fuertes [Pd₂dba₃] se usa a menudo conjuntamente con fosfinas extra. Se han descrito además reacciones de Stille con catálisis heterogénea⁹⁷ de Pd así como algunos acoplamientos de organoestannanos con catalizadores de otros metales como Mn⁹⁸ o Ni.⁹⁹

En los últimos años se ha demostrado que el empleo de ciertos co-catalizadores, ligandos o aditivos permite mejoras notables en la eficiencia del acoplamiento.

Farina describió que el empleo de ligandos débiles como la trifenilarsina o la tri(2-furil)fosfina,¹⁰⁰ en lugar de la tradicional trifenilfosfina, conduce a importantes incrementos de reactividad (Figura 53).

⁹¹ a) Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630. b) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033. c) Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478. d) Roth, G. P.; Fuller, C. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3493.

⁹² Nicolaou, K. C.; Shi, G. Q.; Gunzner, J. L.; Gartner, P.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467.

⁹³ a) Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376. b) Zhang, S. J.; Marshall, D.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2796.

⁹⁴ a) Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1333. b) Dughera, S. *Synthesis* **2006**, 1117.

⁹⁵ Handy, S. T.; Zhang, X. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 233.

⁹⁶ Genet, J. P.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305.

⁹⁷ a) Roth, G. P.; Farina, V.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191.

b) Kang, S. K.; Lee, H. W.; Jang, S. B.; Kim, T. H.; Kim, J. S. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 4311. c) Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 135. d) Yin, L. X.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.

⁹⁸ Kang, S. K.; Kim, J. S.; Choi, S. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4208.

⁹⁹ a) Kang, S. K.; Ryu, H. C.; Lee, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 2661. b) Cui, D. M.; Hashimoto, N.; Ikeda, S.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5752.

¹⁰⁰ a) Farina, V.; Roth, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4243. b) Farina, V.; Hauck, S. I. *Synlett* **1991**, 157. c) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

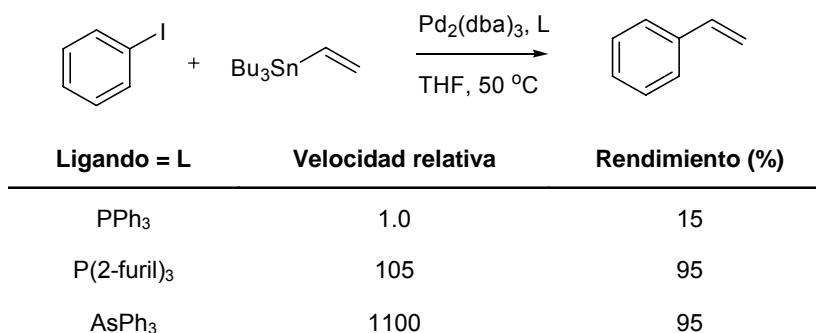


Figura 53: Efecto del ligando sobre la velocidad y el rendimiento en la reacción de Stille.

Fu¹⁰¹ ha descrito que el empleo de catalizadores con ligandos voluminosos, como el comercial Pd[P(*t*-Bu)₃]₂, permite llevar a cabo de forma eficiente acoplamiento de Stille con electrófilos poco reactivos como los cloruros arílicos, cuando se usa CsF como activante.

El acoplamiento de triflatos orgánicos requiere condiciones especiales, observándose que la adición de LiCl y el empleo de disolventes polares apróticos aumenta de forma sustancial la velocidad del acoplamiento (CHCl₃ < THF < CH₃CN < DMF, DMSO, NMP).^{91a,b,102}

Liebeskind describió en 1990 el efecto co-catalítico de las sales de Cu (I) en la reacción de Stille y desde entonces este efecto ha sido ampliamente explorado.¹⁰³ Los mejores resultados se obtienen usando éteres como disolvente (THF, dioxano) y ligandos altamente coordinantes (PPh₃), o disolventes muy polares (NMP, DMF) con ligandos de donicidad moderada (AsPh₃).

Combinando varias de las condiciones anteriores, Corey¹⁰⁴ describió que el empleo de CuCl y LiCl como aditivos y Pd(PPh₃)₄ como catalizador, en DMSO o NMP y en condiciones de rigurosa exclusión de oxígeno a 60 °C, permite llevar a cabo acoplamiento de vinilestannanos impedidos estéricamente sin que se observe la formación del producto de sustitución *cine*.

Stille^{91b} describió el uso del ión fluoruro como acelerante de la reacción de acoplamiento, encontrando que el haluro de estaño obtenido como subproducto se convertía en un fluoruro

¹⁰¹ a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2411. b) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295. c) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6343.

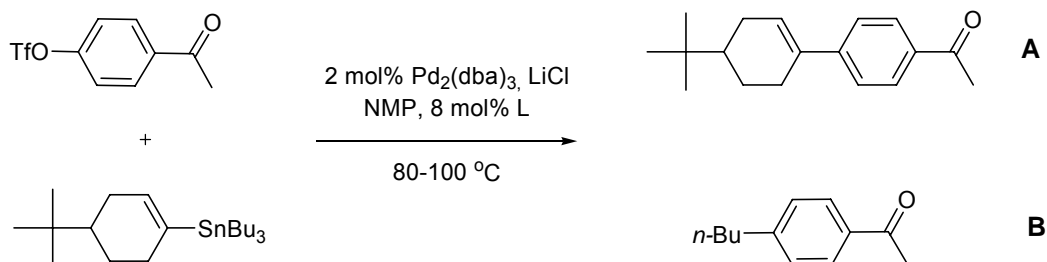
¹⁰² a) Farina, V.; Baker, S. R.; Benigni, D. A.; Hauck, S. I.; Sapino, C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5833. b) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434.

¹⁰³ a) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359. b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905. c) Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748. d) Piers, E.; McEachern, E. J.; Romero, M. A.; Gladstone, P. L. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 694.

¹⁰⁴ a) Han, X. J.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7600. Para una aplicación reciente, ver : b) Nielsen, T. E.; Le Quement, S.; Juhl, M.; Tanner, D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8013.

insoluble que podía ser eliminado de la mezcla de reacción por filtración. Posteriormente, Baldwin¹⁰⁵ ha descrito que la combinación de Cu(I) e ión fluoruro tiene un efecto sinérgico y permite llevar a cabo con éxito el acoplamiento de Stille incluso con sustratos altamente impedidos o electrónicamente desfavorables.

La naturaleza del ligando y el uso de co-catalizadores pueden influir también en la selectividad del grupo que se transfiere durante la reacción de Stille. En la tabla se aprecia el aumento de la selectividad en la transferencia de grupo para la reacción de Stille entre un triflato arílico y un tributilvinilestannano (Figura 54).^{103b}



Ligando = L	T (°C)	t (h)	A/B
P(2-furil) ₃	100	5	64:36
AsPh ₃	80	7	90:10
AsPh ₃ + 5% CuI	80	6	>98:2

Figura 54: Efecto del ligando y del cobre en la selectividad de la transferencia de grupo para la reacción de Stille con triflatos arílicos.

4.1.2. CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS

El mecanismo propuesto para la reacción de Stille sigue, de forma general, el ciclo catalítico en tres etapas de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora. Sin embargo, el mecanismo es mucho más complejo¹⁰⁶ y puede derivar por rutas diferentes dependiendo de factores como la naturaleza del electrófilo, del disolvente, el tipo de ligando, etc. (Figura 55).

¹⁰⁵ a) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132. b) Liang, G. X.; Miller, A. K.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 819. c) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294.

¹⁰⁶ a) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954. b) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978. c) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771. d) Ricci, A.; Angelucci, F.; Bassetti, M.; Lo Sterzo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1060. e) Casares, J. A.; Espinet, P.; Salas, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4843. f) Amatore, C.; Bahsoun, A. A.;

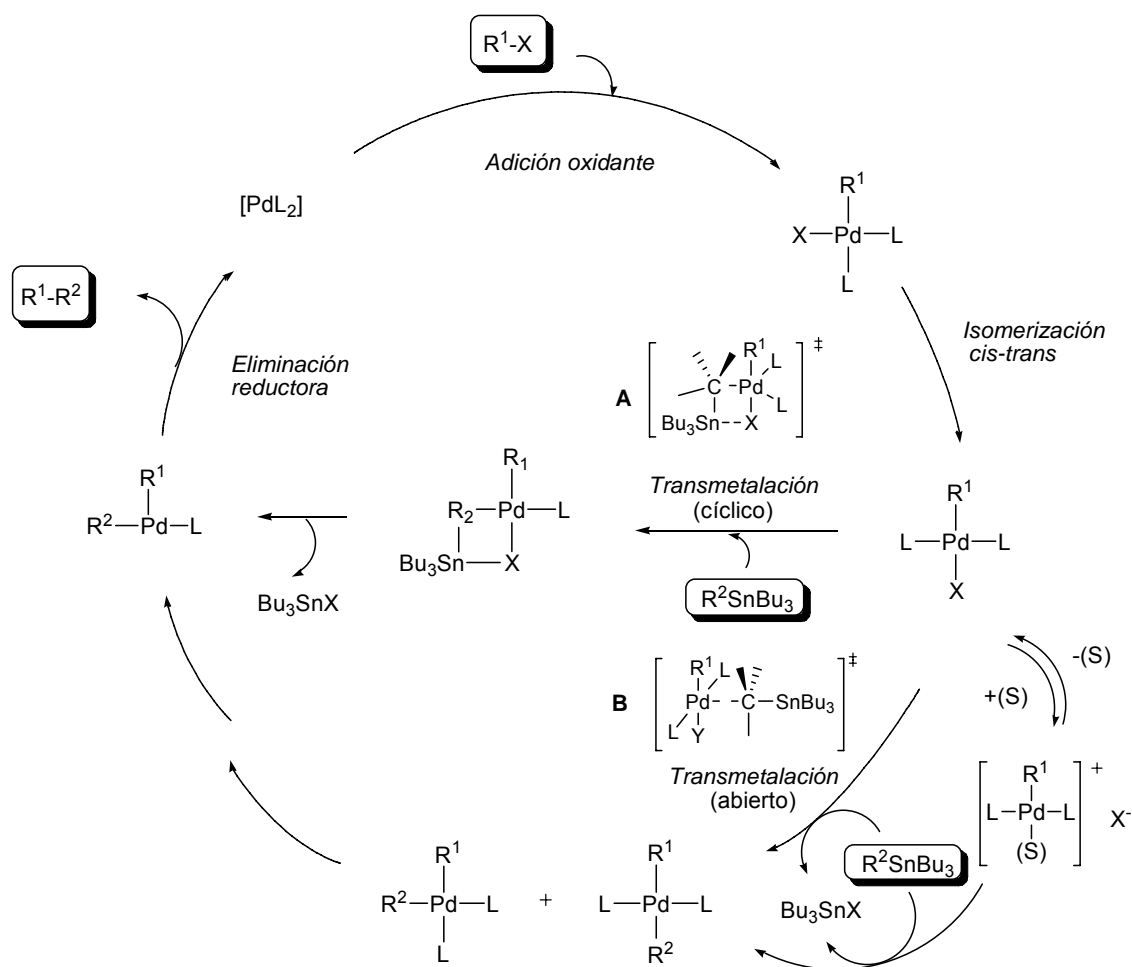


Figura 55. Mecanismo dual para la reacción de Stille propuesto por Casado y Espinet.

La adición oxidante del electrófilo R^1X al catalizador activo $[PdL_2]$ es un proceso concertado que transcurre mediante un estado de transición de tres centros para dar un complejo plano cuadrado $cis-R^1PdXL_2$. Este complejo *cis* sufre una rápida isomerización al complejo *trans* mediante una topomerización asistida, bien por el disolvente bien por un ligando, que transcurre a través de un intermedio pentacoordinado de geometría piramidal de base cuadrada.

Jutand, A.; Meyer, G.; Ntepe, A. N.; Ricard, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4212. g) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 1305. h) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. i) Alvarez, R.; Faza, O. N.; López, C. S.; de Lera, A. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 35. j) Nova, A.; Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledos, A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14571. k) Ariafard, A.; Lin, Z. Y.; Fairlamb, I. J. S. *Organometallics* **2006**, *25*, 5788. l) Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5809. m) Alvarez, R.; Faza, O. N.; de Lera, A. R.; Cárdenas, D. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 887. n) Pérez-Temprano, M. H.; Nova, A.; Casares, J. A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10518. ñ) Álvarez, R.; Pérez, M.; Faza, O. N.; de Lera, A. R. *Organometallics* **2008**, *27*, 3378.

La etapa de transmetalación constituye generalmente la etapa lenta, determinante de la velocidad de reacción. Espinet^{106e,g,h,j,n} ha propuesto dos mecanismos asociativos alternativos (cíclico y abierto) para esta etapa, que intentan explicar tanto las diferentes velocidades de reacción encontradas como los diferentes cursos estereoquímicos que puede seguir la reacción.

El mecanismo cíclico es un proceso en dos etapas. En la primera etapa se produce la sustitución asociativa de un ligando L por el estannano (actuando el estannano como un metaloligando que coordinaría al paladio a través del vinilo). En una segunda etapa, que sería la transmetalación propiamente dicha, el grupo R² es transferido del estannano al centro de paladio a través de un estado de transición cíclico de cuatro miembros (**A**). Este segundo paso presenta la barrera energética más alta y controla el desarrollo de la reacción. Ambas etapas son endotérmicas y, por tanto, la transmetalación es un proceso termodinámicamente desfavorable. Este mecanismo cíclico, más favorecido cuando el electrófilo es un haluro, fuerza la retención de configuración en el C_α y conduce a un complejo *cis* [PdR¹R²L] a partir del cual la eliminación reductora puede tener lugar directamente.

El mecanismo abierto puede dividirse en tres etapas. En la primera se produce la formación de una especie catiónica de paladio generada por la sustitución de un ligando aniónico X⁻ por un ligando neutro S. Esta especie se forma más fácilmente cuando el Pd presenta ligandos aniónicos poco coordinantes, como los triflatos, y requiere disolventes con elevadas constantes dieléctricas. En la segunda etapa, que transcurre a través de un estado de transición abierto **B**, se produce la sustitución de un ligando L ó Y (Y = molécula de disolvente o halogenuro X) del paladio por el estannano. Por último la tercera etapa podría simplificarse como una reacción S_N2 en el centro de Sn donde el ligando previamente disociado X⁻ actúa como grupo entrante y el grupo R² (ya coordinado con el Pd) actúa como grupo saliente. Este mecanismo explica la inversión de configuración en el átomo de C_α observada en muchas reacciones de Stille.

La última etapa del ciclo catalítico consiste en la eliminación del haluro de trialquilestaño para dar un complejo de paladio tricoordinado (en forma de T), que sufre finalmente una fácil eliminación reductora para dar el producto de acoplamiento y regenerar la especie catalítica activa PdL₂. Es un proceso altamente exotérmico que compensa el déficit energético de la etapa de transmetalación y permite que el ciclo catalítico se cierre con éxito.

Los mecanismos propuestos para la reacción de Stille permiten explicar el papel jugado por los diversos co-catalizadores y aditivos empleados habitualmente para mejorar la eficiencia de la reacción.

Así, Espinet^{106c} ha explicado el papel acelerador que juega el LiCl en el acoplamiento de triflatos en presencia de AsPh₃, considerando que el aditivo facilita la adición oxidante que es la etapa lenta cuando se usa este ligando. En cambio si el ligando es PPh₃, la etapa lenta es la transmetalación que se ve retardada por la presencia de ión Cl⁻ en exceso.

El papel propuesto para el ión fluoruro se basaría en la conocida fluorofilia del Sn, que le llevaría a formar una especie pentacoordinada en la que el estaño sería más nucleófilo, lo que beneficiaría la etapa de transmetalación.

También el efecto del cobre ha sido explicado en base a razonamientos mecanísticos:^{106g} el Cu actuaría capturando parte del ligando neutro L liberado durante la etapa de adición oxidante y mitigando así la autoretardación de la etapa de transmetalación producida por la presencia de este ligando. El efecto del Cu es mucho mayor con ligandos fuertes como PPh₃ que con AsPh₃, debido a dos factores: el catalizador [Pd(PPh₃)₄] es más autoretardante que [Pd(AsPh₃)₄] y el CuI es un capturador más efectivo para PPh₃ que para AsPh₃.

Farina propuso un segundo papel para el Cu, que operaría fundamentalmente en disolventes altamente polares y en ausencia de ligandos fuertemente dadores como PPh₃, y que implicaría una transmetalación preliminar Sn/Cu.

El efecto sinérgico del ión F⁻ demostrado por Baldwin¹⁰⁵ vendría justificado por el aumento de la velocidad de esta transmetalación propiciada por el hecho de que el haluro de estaño liberado pasaría a ser un fluoruro de estaño insoluble. En este caso, la misión del fluoruro no sería la de formar una especie de estaño hipercoordinada sino incrementar el efecto del cobre.

4.1.3. UTILIDAD SINTÉTICA DE LA REACCIÓN DE STILLE

La reacción de Stille aparece en numerosas ocasiones como etapa clave en la síntesis de moléculas de origen natural y sintético, recogiendo en la bibliografía reciente un número importante de ejemplos en los que se utiliza dicha reacción para la preparación de compuestos de interés biológico y farmacológico.¹⁰⁷

La reacción es especialmente útil en la construcción de sistemas cíclicos con grupos funcionales sensibles. Ejemplos notables son las síntesis de dinemicina A de Danishefsky¹⁰⁸ y

¹⁰⁷ Algunas revisiones recientes: a) Nicolaou, K. C. *Classics in Total Synthesis I*. John Wiley & Sons Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1996. b) Pattenden, G.; Sinclair, D. J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 261. c) Nicolaou, K. C. *Classics in Total Synthesis II*. John Wiley & Sons Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2003. d) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. e) De Souza, M. V. N. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 313.

¹⁰⁸ Shair, M. D.; Yoon, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509.

la síntesis de rapamicina de Nicolaou,¹⁰⁹ donde se usa un doble acoplamiento de Stille para el cierre final del macrociclo (Figura 56).

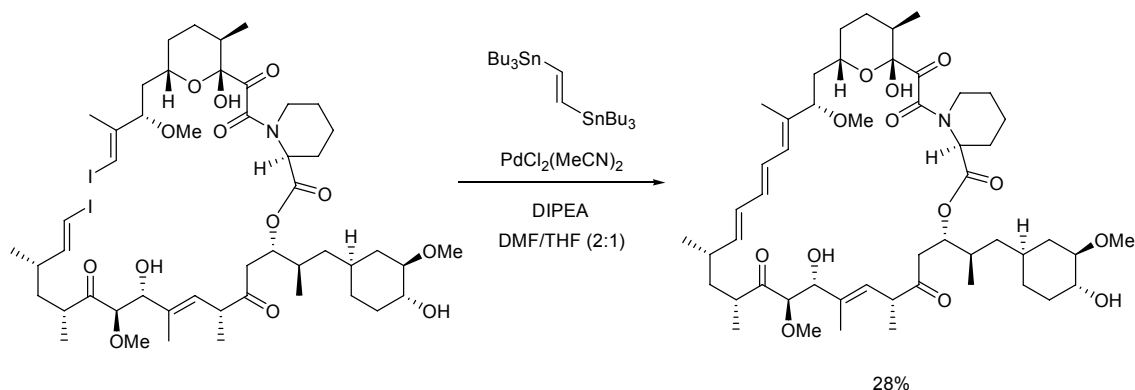


Figura 56. Doble acoplamiento de Stille en la síntesis de rapamicina.

Se han descrito también ejemplos de la reacción de Stille en fase sólida.¹¹⁰ Debido a la dificultad que generalmente supone la eliminación de los residuos de estaño generados, esta metodología adquiere especial relevancia en este tipo de acoplamiento. Un ejemplo clásico es la síntesis del producto natural (*S*)-zearalenona, que Nicolaou¹¹¹ llevó a cabo mediante una reacción de Stille intramolecular entre un vinilestannano soportado en poliestireno y un yoduro arílico (Figura 57).

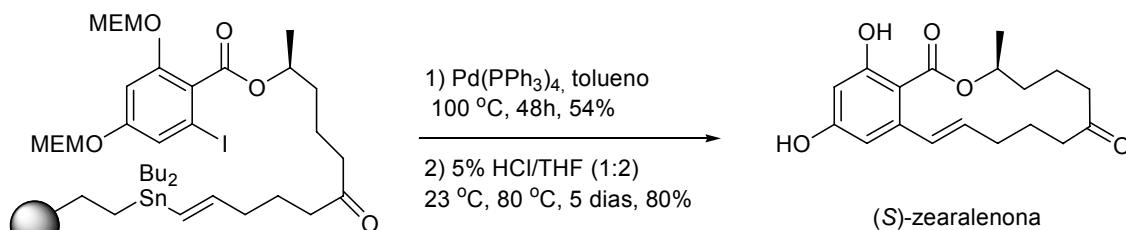


Figura 57. Síntesis de (*S*)-zearalenona mediante reacción de Stille en fase sólida.

¹⁰⁹ a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419. b) Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.

¹¹⁰ a) Franzén, R. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 957. b) Hernán, A. G.; Guillot, V.; Kuvshinov, A.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8601. c) Chrétien, J. M.; Mallinger, A.; Zammattio, F.; Le Grogne, E.; Paris, M.; Montavon, G.; Quintard, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1781. d) Testero, S.; Mata, E. G. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 487.

¹¹¹ Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Murphy, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2534.

4.1.4. ORGANOESTANNANOS

La reacción de Stille ha llegado a ser una poderosa herramienta sintética debido, en gran medida, a las ventajas que presenta el uso de organoestannanos frente al de otros organometálicos:

- Existe abundante y variada metodología que permite acceder al organoestannano deseado de forma regio y estereocontrolada. El grupo trialkylestaino puede ser introducido como electrófilo o como nucleófilo, en condiciones radicalarias o mediante reacciones catalizadas por metales, a partir de alquinos, haluros, aldehídos, etc.¹¹²

- Los estannanos son razonablemente estables al oxígeno y a la humedad ambiental. No son estables frente a *n*-BuLi, ácidos y electrófilos fuertes, como los halógenos. Pueden purificarse mediante técnicas cromatográficas, aunque debe hacerse de forma rápida ya que la silicagel puede ser lo suficientemente ácida para causar protodesestannilación, por lo que es mejor tratarla previamente con un eluyente ligeramente basificado con una amina (Et₃N). En aquellos casos en los que el estannano eluye con el frente del disolvente, incluso si se emplea hexano, puede recurrirse a la cromatografía en fase reversa, empleando silicagel C-18.¹¹³ En ocasiones pueden purificarse también por destilación o recristalización.

- Los estannanos transmetalán fácilmente a Pd pero son inertes hacia una amplia gama de grupos funcionales, lo que permite llevar a cabo el acoplamiento sin recurrir al empleo de grupos protectores. Esta característica ha convertido a la reacción de Stille en la metodología de referencia para la síntesis de moléculas complejas altamente funcionalizadas.

Sin embargo, la utilización de estannanos en síntesis orgánica presenta también inconvenientes graves que, en ocasiones, han limitado el rango de aplicación de esta reacción, fundamentalmente:

- La inherente toxicidad de los compuestos de estaño.¹¹⁴
- El hecho de que sólo uno de los cuatro grupos unidos al estaño sea transferido durante el acoplamiento, con pérdida de los otros tres.
- La baja reactividad de algunos sustratos (haluros de arilo, organoestannanos impedidos) que, en ocasiones, obliga a la utilización de condiciones drásticas para inducir el acoplamiento. La posible inestabilidad térmica de sustratos, productos y especies catalíticas,

¹¹² a) Pereyre, M. Q., J. P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis*. Butterworth-Heinemann: London, 1987.

b) Davies, A. G. *Tin en Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Pergamon: New York, 1995; Vol 2, p. 217.

¹¹³ Farina, V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4985.

¹¹⁴ Aldridge, W. N. en *Chemistry and Technology of Silicon and Tin*. Kurnar Das, V. G., Weng, N. G., Gielen, M. Eds.; Oxford University Press: New York, 1992; p. 78.

así como la aparición de reacciones secundarias, pueden limitar el uso de la reacción en estos casos.

· La difícil eliminación de los subproductos de estaño generados.^{112,115} Los haluros de trimetilestaño son solubles en agua y pueden eliminarse de la mezcla de reacción por simple extracción, pero los haluros de tributilestaño no se extraen con agua y deben ser eliminados por cromatografía. Una alternativa es la adición de fluoruro potásico a la mezcla de reacción para convertir el haluro de estaño en un fluoruro de estaño polimérico, que es insoluble y puede eliminarse por filtración. Otra alternativa es la filtración a través de un lecho de silicagel C-18.

También en este aspecto la reacción de Stille ha sufrido importantes mejoras y así, Malecka ha descrito reacciones tandem, que implican hidroestannilación y reacción de Stille en un único paso, y que emplean cantidades catalíticas de Sn gracias a la regeneración *in situ* del hidruro de estaño a partir del haluro de estaño generado como subproducto. Con este procedimiento los autores son capaces de reducir hasta en un 94% la cantidad de estaño requerida, conservando unos rendimientos excelentes para la secuencia sintética.¹¹⁶

Además, para eliminar los residuos de contaminación de Sn, en ocasiones se ha recurrido a anclar los hidruros de estaño en polímeros insolubles, de forma que los subproductos pueden ser separados por simple filtración.¹¹¹

4.1.5. SÍNTESIS DE Z-ALQUENIL ESTANNANOS

Como ya se ha indicado, existe actualmente una abundante y variada metodología que permite acceder a los organoestannanos requeridos para el acoplamiento de Stille de forma regio y estereocontrolada. En el caso de los vinilestannanos, esta metodología está bien establecida y ha sido exhaustivamente utilizada en la preparación de los isómeros *E*; sin embargo, sólo recientemente se han descrito métodos eficaces que permitan acceder en buen rendimiento y de forma estereoselectiva a vinilestannanos de estereoquímica *Z*. Estos métodos pueden clasificarse en dos grandes grupos atendiendo al producto de partida, que puede ser bien un alquino o bien un haluro vinílico precursor.

¹¹⁵ a) Leibner, J. E.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 449. b) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7200. c) Renaud, P.; Lacote, E.; Quaranta, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2123. d) Salomon, C. J.; Danelon, G. O.; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9220.

¹¹⁶ a) Maleczka, R. E.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622. b) Terstiege, I.; Maleczka, R. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 342. c) Maleczka, R. E.; Gallagher, W. P.; Terstiege, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 384. d) Gallagher, W. P.; Terstiege, I.; Maleczka, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3194. e) Gallagher, W. P.; Maleczka, R. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 841.

a) Síntesis a partir de un alquino precursor

i) *Hidroestannilación de acetilenos*

La adición de un hidruro de estaño a un alquino constituye uno de los métodos más simples y directos para la preparación de vinilestananos. Existen tres modos generales de llevar a cabo esta adición:¹¹⁷ hidroestannilación radicalaria, estannilmetalación-protonación e hidroestannilación catalizada por metales.

· Hidroestannilación radicalaria

La hidroestannilación de alquinos en condiciones radicalarias iniciadas térmicamente ($\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}/\Delta$) transcurre en general con elevada regioselectividad pero suele conducir a mezclas de estereoisómeros.

Se han descrito, sin embargo, ejemplos de buena estereoselectividad *cis* cuando se emplea iniciación sonoquímica. La aplicación de ultrasonidos de alta intensidad acelera dramáticamente la reacción, que puede tener lugar ahora a bajas temperaturas, generándose los radicales de estaño en ciertas cavidades “supercalientes” de tiempos de vida muy cortos¹¹⁸ (Figura 58).

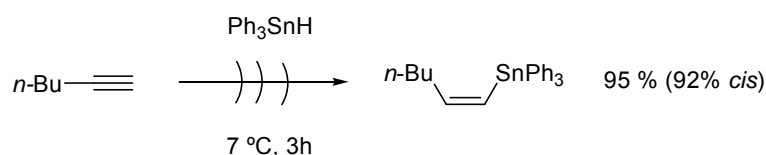


Figura 58. Hidroestannilación radicalaria de acetilenos con iniciación sonoquímica.

Recientemente se ha descrito que la hidroestannilación radicalaria de alcoholes propargílicos transcurre de forma regioselectiva y estereoselectiva, para dar el alcohol alílico (*Z*)- γ -estannilado, cuando se utiliza un hidruro de estaño con propiedades de ácido de Lewis (Figura 59).¹¹⁹ La coordinación del grupo hidroxilo al centro de estaño juega un papel importante en la regio y estereoselectividad observadas.

¹¹⁷ Davies, A. G. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Pergamon: New York, **1995**; vol. 2, p. 217.

¹¹⁸ a) Nakamura, E.; Machii, D.; Inubushi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6849. b) Nakamura, E.; Imanishi, Y.; Machii, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8178.

¹¹⁹ Miura, K.; Wang, D.; Matsumoto, Y.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 503.

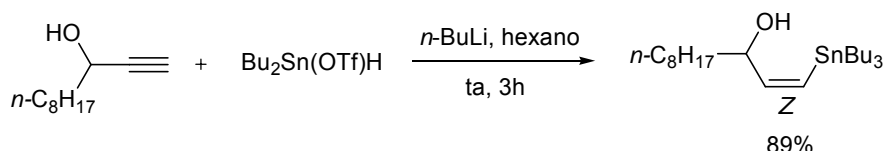


Figura 59. Hidroestannilación radicalaria de alcoholes propargílicos con un hidruro de estaño con propiedades de ácido de Lewis.

· Estannilmetalación-protonación

La estannilmetalación de alquinos puede dividirse en dos grandes categorías: estannilcupración estequiométrica y estannilmetalación catalizada por un metal de transición, transcurriendo en ambos casos la adición estaño-metal al doble enlace con estereoespecificidad *syn*.

Marino describió que la estannilcupración de acetileno conduce a un *cis*-tri-alkilestannilcuprato, equivalente sintético de un dianión 1,2-eteno, que puede utilizarse secuencialmente en reacciones de adición conjugada,¹²⁰ acoplamiento cruzado,¹²¹ apertura de epóxidos,¹²² etc. constituyendo una entrada útil a *cis*-vinilestannanos complejos (Figura 60).

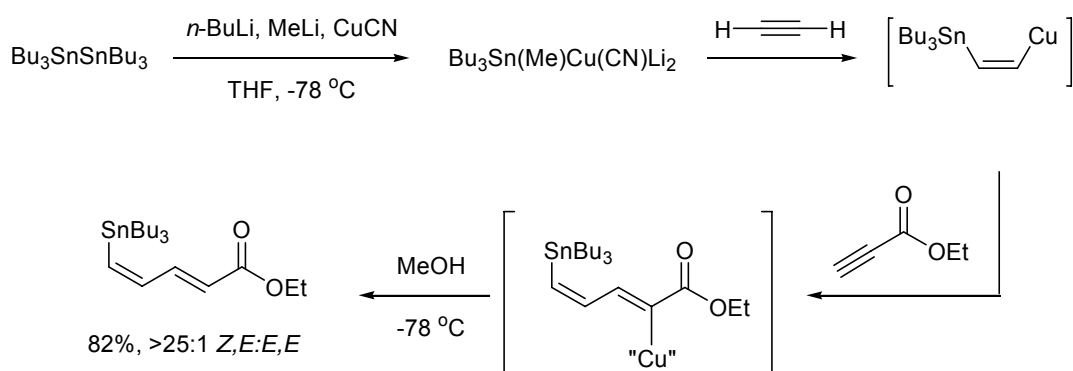


Figura 60

· Hidroestannilación catalizada por metales

Las reacciones de hidroestannilación catalizadas por metales de transición suelen presentar problemas en cuanto a la regioselectividad, pero transcurren generalmente con

¹²⁰ a) Marino, J. P.; Long, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7916. b) Marino, J. P.; Emonds, M. V. M.; Stengel, P. J.; Oliveira, A. R. M.; Simonelli, F.; Ferreira, J. T. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 49. c) Piers, E.; Wong, T.; Ellis, K. A. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2058. d) Andrus, M. B.; Lepore, S. D.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12159.

¹²¹ Magriotis, P. A.; Scott, M. E.; Kim, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6085.

¹²² Barbero, A.; Cuadrado, P.; Garcia, C.; Rincon, J. A.; Pulido, F. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7531.

estereoselectividad *cis* como consecuencia del mecanismo de la reacción, dando lugar a *E*-vinilestannanos.¹²³

Yamamoto demostró en cambio que la hidroestannilación de alquinos transcurre con excelente regioselectividad y estereoselectividad *anti*, para dar el isómero- β -*Z*, cuando se utiliza como catalizador el ácido de Lewis $ZrCl_4$ (Figura 61).¹²⁴

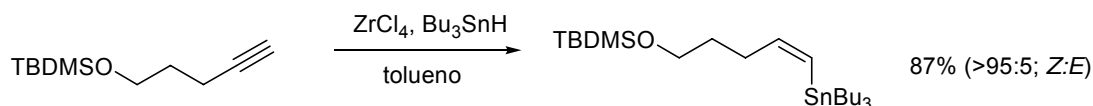


Figura 61. Hidroestannilación de acetilenos en presencia de $ZrCl_4$.

Los autores postulan dos posibles mecanismos para explicar esta anómala estereoselectividad. Un primer mecanismo (a) implicaría la coordinación del $ZrCl_4$ al triple enlace seguida del ataque del hidruro al acetileno deficiente en electrones, por el lado contrario al $ZrCl_4$, para dar estereoselectivamente una especie de zirconio pentacoordinada. Ésta sería posteriormente capturada por un catión tributilestaño, con retención de la geometría, para dar el vinilestannano *cis* y regenerar el catalizador de zirconio. El segundo mecanismo (b) asume un rápido equilibrio entre el Bu_3SnH y el $ZrCl_4$ para formar una especie de hidroestannilación activa que se adiciónaría al triple enlace para dar un carbocatión vinílico. Éste sería atrapado por un anión hidruro transferido desde una especie hipervalente de zirconio, dando lugar al vinilestannano *Z* y regenerando el tetracloruro de zirconio (Figura 62).

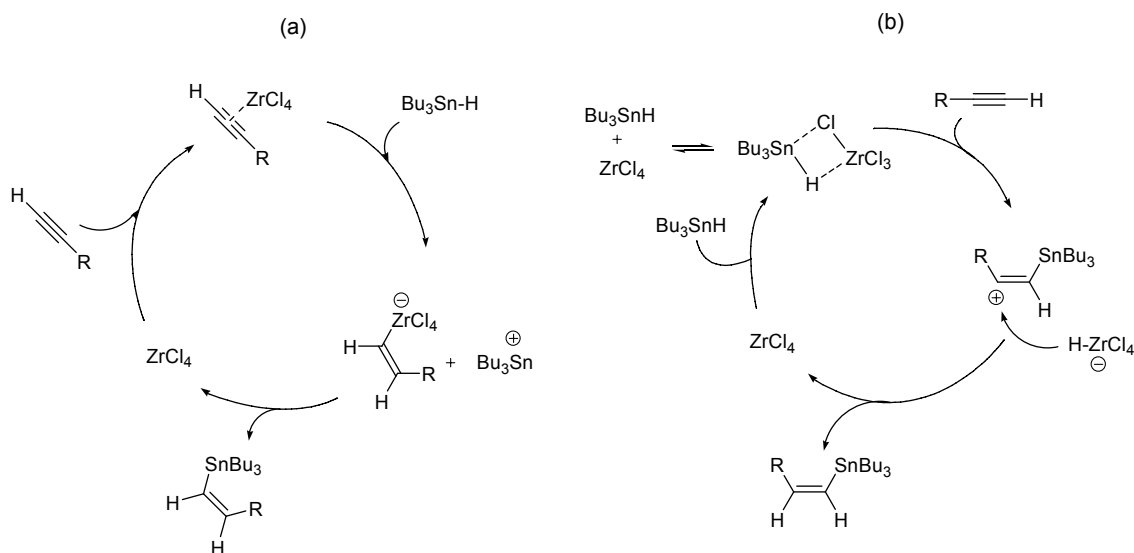


Figura 62. Mecanismos propuestos para la hidroestannilación *anti* de alquinos catalizada por $ZrCl_4$.

¹²³ Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257.

¹²⁴ a) Asao, N.; Liu, J. X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2405. b) Asao, N.; Liu, J. X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4568.

ii) Hidrometalación de alquínilestannanos

Lipshutz¹²⁵ ha demostrado que la hidrozirconación de alquínilestannanos, por adición de reactivo de Schwartz¹²⁶ ($\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$) en THF, y posterior atrapado con agua conduce de forma rápida, en altos rendimientos y de manera estereoespecífica al vinilestanno *cis*.

El mecanismo de la reacción transcurre mediante una adición *syn* de los átomos de hidrógeno y de zirconio, en la que éste se sitúa en el mismo carbono del estaño. La especie dimetálica intermedia, un equivalente sintético de un 1,1-dianión, puede ser derivatizada selectivamente en el zirconio mediante protonación o por adición de otros electrófilos para dar vinilestannanos *Z* de estructura más compleja (Figura 63).

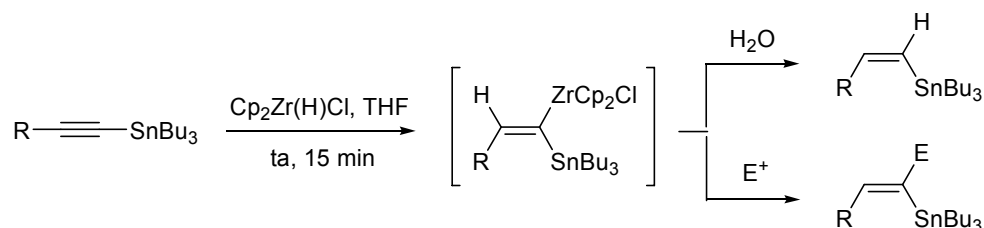


Figura 63. Hidrozirconación de estannilacetilenos con reactivo de Schwartz.

Se ha descrito también que la titanación de alquínilestannanos conduce a vinilestannanos *Z*.¹²⁷ Sin embargo, esta metodología requiere la presencia de un grupo alcoxi en posición propargílica u homopropargílica para que pueda tener lugar la quelatación del titanio y por tanto no funciona con alquinos simples como fenilacetileno, 1-hexino o trimetilsililacetileno (Figura 64).

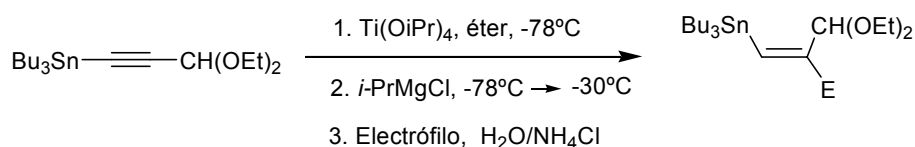


Figura 64. Síntesis de vinilestannanos *Z* por titanación de alquínilestannanos.

¹²⁵ a) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Barton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5861. Aplicaciones posteriores: b) Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 23. c) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3667. d) Miyashita, K.; Ikejiri, M.; Kawasaki, H.; Maemura, S.; Imanishi, T. *Chem. Commun.* **2002**, 742. e) Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 733.

¹²⁶ Para la preparación del reactivo de Schwartz, ver: a) Buchwald, S. L.; Lammaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895. b) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7257.

¹²⁷ a) Launay, V.; Beaudet, I.; Quintard, J. P. *Synlett* **1997**, 821. b) Launay, V.; Beaudet, I.; Quintard, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 937.

b) Síntesis a partir del haluro precursor

i) *Metalación y atrapado con un electrófilo de estaño*

El intercambio litio-halógeno de un haluro vinílico (por tratamiento con una base fuerte: Li, *n*-BuLi, *t*-BuLi, a baja temperatura), seguido del atrapado del anión generado con un haluro de estaño (Me_3SnCl , Bu_3SnCl) conduce al correspondiente vinilestannano de forma estereoespecífica (Figura 65).¹²⁸

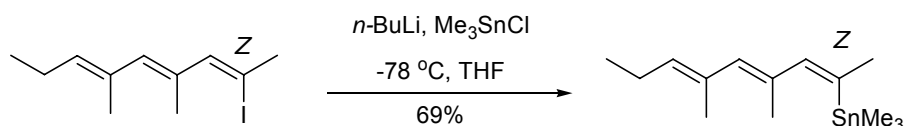


Figura 65. Metalación de un yoduro vinílico y atrapado con un electrófilo de estaño.

ii) *Acoplamiento cruzado de un haluro vinílico cis con un diestannano.*

La reacción de un haluro vinílico con hexametildiestannano y con un catalizador de paladio homogéneo en NMP conduce, con buenos rendimientos y de forma estereoespecífica, al correspondiente trimetilvinilestannano (Figura 66).¹²⁹

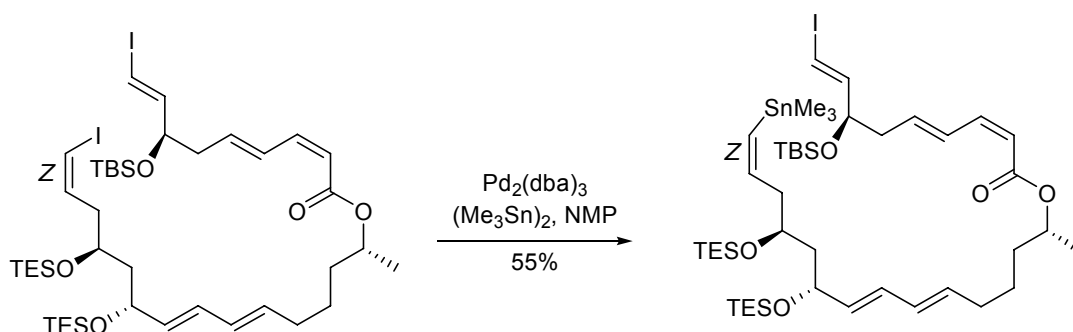


Figura 66

El empleo de otros disolventes como THF o benceno requiere la utilización de bases como carbonato de litio y diisopropiletilamina, respectivamente (Figura 67).¹³⁰

¹²⁸ a) Marumoto, S.; Kogen, H.; Naruto, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2068. b) Saito, T.; Suzuki, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Ochiai, T.; Takeuchi, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11633. c) Marumoto, S.; Kogen, H.; Naruto, S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7145. d) Miller, A. K.; Trauner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4602. e) Schnermann, M. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15704.

¹²⁹ a) Farina, V.; Hauck, S. I. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4317. b) Smith, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13095. c) Smith, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3935.

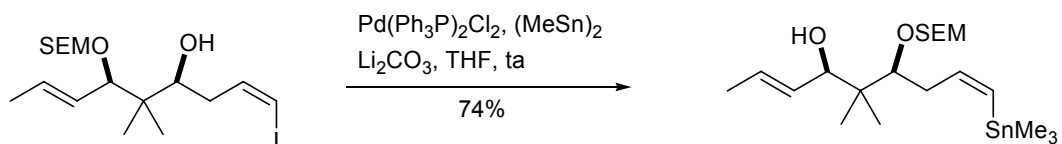


Figura 67. Intercambio yodo-estaño en presencia de carbonato de litio.

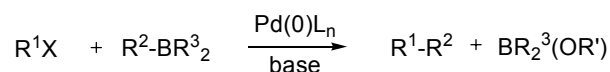
El intercambio halógeno-estaño no funciona cuando se usa hexabutildiestannano.^{129a}

¹³⁰ a) Paterson, I.; Lombart, H. G.; Allerton, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19. b) Hillier, M. C.; Park, D. H.; Price, A. T.; Ng, R.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2821. c) Beaudry, C. M.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221. d) Parker, K. A.; Wang, Z. Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3553.

4.2. REACCIÓN DE SUZUKI

4.2.1. CONSIDERACIONES EXPERIMENTALES

El acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición entre electrófilos orgánicos y organometálicos de boro en presencia de una base, conocido como reacción de Suzuki-Miyaura,¹³¹ constituye uno de los procedimientos sintéticos más generales para la formación de enlaces sencillos C-C (Figura 68).



$R^1 = R^2 =$ alquilo, vinilo, arilo, alquinilo...

$R^3 =$ alquilo, OH, OR

$X =$ Cl, Br, I, OTf, OTs, ONf, N_2BF_4 , IBF_4 ...

Figura 68. Esquema general de la reacción de Suzuki.

El acoplamiento de organometálicos de boro presenta ventajas notables frente al acoplamiento de otros compuestos organometalicos usados habitualmente (Sn, Zn...) como son las suaves condiciones en que transcurre la reacción, su excelente regio y estereoselectividad, la elevada tolerancia a un amplio rango de grupos funcionales, la no toxicidad y fácil separación de los subproductos inorgánicos de boro generados, y la baja sensibilidad al impedimento estérico. Estas características convierten a la reacción de Suzuki en una metodología más robusta y con un rango de aplicación más amplio que el de otras reacciones de acoplamiento como Stille o Negishi.

¹³¹ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) Suzuki, A. *Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides* en *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Diederich, F. Stang, P. J. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1998; p. 49. c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. d) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544. e) Suzuki, A. *Overview of the Suzuki Protocol with Boron* en *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Negishi E., Eds. John Wiley & Sons: 2002; p. 249. f) Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54. g) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83. h) Zapf, A. *Coupling of Aryl and Alkyl Halides with Organoboron Reagents (Suzuki Reaction)* en *Transition Metals for Organic Synthesis 2^{ed}*. Wiley-VCH: Weinheim, 2004; p. 211. i) Miyaura, N. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides* en *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions 2^a Ed.* Diederich, F.; de Meijere, A. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol 1, p. 41. j) Suzuki, A. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2004**, *80*, 359. k) Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4759.

Los compuestos de boro empleados para el acoplamiento pueden ser boranos alquílicos ($R^3 =$ alquilo), ácidos borónicos ($R^3 = OH$), boronatos ($R^3 = OR$) y, más recientemente, trifluoroboratos (RBF_3K)¹³² y el grupo R^2 transferido durante el acoplamiento puede ser alquilo, vinilo, arilo, alquinilo, etc.

Los electrófilos más habituales son los haluros y los triflatos¹³³ vinílicos o arílicos, siendo el orden de reactividad: $I > Br > OTf \gg Cl$, y vinílico $>$ arílico. En los últimos años se ha descrito el empleo de otros electrófilos, como carbonatos propargílicos,¹³⁴ trifluoroacetatos arílicos,¹³⁵ anhídridos carboxílicos,¹³⁶ nonaflatos,¹³⁷ sales de yodonio (Ph_2IBF_4),¹³⁸ sales de sulfonio,⁹⁴ sales de diazonio (ArN_2BF_4),¹³⁹ mesilatos,¹⁴⁰ metiléteres,¹⁴¹ etc.

La gama de disolventes que puede utilizarse es muy amplia e incluye disolventes apolares como benceno o tolueno, éteres como THF o dioxano y disolventes muy polares como DMF o NMP. Se han descrito también reacciones de Suzuki en medio acuoso¹⁴² y en líquidos iónicos.¹⁴³ El uso de radiación de microondas¹⁴⁴ permite llevar a cabo el acoplamiento en disolventes clásicos, en medio acuoso,¹⁴⁵ o en ausencia de disolventes.^{110d,146}

Se ha utilizado un amplio abanico de catalizadores de Pd para el acoplamiento de Suzuki.¹⁴⁷ El $[Pd(PPh_3)_4]$ es el usado más comúnmente, pero también pueden emplearse complejos de Pd (II), como el $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ o el $Pd(OAc)_2$, más estables al aire y que deben

¹³² Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275.

¹³³ Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201.

¹³⁴ Moriya, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 149.

¹³⁵ Kakino, R.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 371.

¹³⁶ a) Kakino, R.; Yasumi, S.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 137. b) Kakino, R.; Narahashi, H.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1333.

¹³⁷ Högermeier, J.; Reißig, H. U. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2410.

¹³⁸ Kang, S. K.; Lee, H. W.; Jang, S. B.; Ho, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4720.

¹³⁹ a) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875. b) Taylor, R. H.; Felpin, F. X. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2911.

¹⁴⁰ So, M. C.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 8059.

¹⁴¹ Tobisu, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4866.

¹⁴² a) Li, C. J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095. b) Franzen, R.; Xu, Y. J. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 266.

¹⁴³ a) Mathews, C. J.; Smith, P. J.; Welton, T. *Chem. Comm.* **2000**, 1249. b) Hagiwara, H.; Ko, K. H.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Chem. Comm.* **2007**, 2838.

¹⁴⁴ Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

¹⁴⁵ a) Leadbeater, N. E. *Chem. Comm.* **2005**, 2881. b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimia Acta* **2008**, 41, 59.

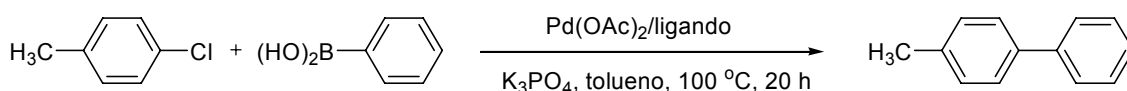
¹⁴⁶ Kabalka, G. W.; Pagni, R. M.; Hair, C. M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1423.

¹⁴⁷ Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419.

ser reducidos *in situ* a Pd (0) mediante la adición de fosfinas o de reactivos organometálicos.¹⁴⁸ También se han descrito reacciones de Suzuki con catálisis heterogénea de Pd.¹⁴⁹

Recientemente, Leadbeater ha demostrado que el uso de microondas permite llevar a cabo acoplamientos de Suzuki utilizando cantidades mínimas de paladio (50 ppb), lo que evita la impurificación de los productos finales por restos de catalizador.¹⁵⁰

El desarrollo de nuevos ligandos (fosfinas voluminosas,¹⁵¹ carbenos *N*-heterocíclicos¹⁵²) o el empleo de catalizadores de Ni,^{141,153} permiten actualmente llevar a cabo el acoplamiento también con electrofilos arílicos ricos en electrones y con cloruros de arilo poco reactivos (Figura 69).



Ligando ^a	Catalizador (mol %)	Rendimiento (%)	TON
PPh ₃	0.05	5	50
(<i>o</i> -bifenil)PCy ₂	0.05	93	1860
PCy ₃	0.1	23	230
P(<i>t</i> -Bu) ₃	0.01	92	9200
BuPAd ₂	0.005	87	17400

Figura 69. Influencia del ligando fosfina en la reacción de Suzuki de cloroarenos con ácidos fenil borónicos.^a Se usan 2 equivalentes de ligando en todos los casos.

¹⁴⁸ a) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531. b) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168. c) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

¹⁴⁹ a) Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609. b) MacQuarrie, S.; Horton, J. H.; Barnes, J.; McEleney, K.; Looock, H-P.; Crudden, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3279.

¹⁵⁰ Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161.

¹⁵¹ a) Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2201. b) Mauger, C. C.; Mignani, G. A. *Aldrichimia Acta* **2006**, *39*, 17.

¹⁵² a) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ M. G. *Aldrichimia Acta* **2006**, *39*, 97 b) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768.

¹⁵³ a) Saito, S.; Ohtani, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024. b) Inada, K.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8657.

La diferencia más importante entre la reacción de Suzuki y otras reacciones de acoplamiento cruzado estriba en la necesidad de emplear una base para que el acoplamiento tenga lugar.¹⁵⁴ El enlace carbono-boro es prácticamente covalente y resulta imprescindible incrementar la nucleofilia de los grupos orgánicos unidos al boro para que se produzca una transmetalación eficaz al paladio (II). Esto se consigue mediante la adición de una base que convierte al organoborano en una especie hipervalente tetracoordinada de boro. La nucleofilia se incrementa también cuando se incorporan átomos de oxígeno al centro de boro, por lo que los ácidos borónicos y sus correspondientes ésteres resultan más eficaces en la reacción de Suzuki que los alquilboranos. Estos reactivos, en presencia de una base acuosa, forman un borato $[R-B(OH)_3]^-$ que transmetalata al correspondiente haluro de paladio.

Las bases más habituales suelen ser sales inorgánicas como carbonatos o fosfatos (Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4), alcóxidos (NaOMe, NaOEt), acetatos (KOAc, NaOAc), aminas (Et_3N , piridina) o hidróxidos (NaOH, KOH, $Ba(OH)_2$, TIOH), siendo el orden aproximado de reactividad para las bases más frecuentes: TIOH > $Ba(OH)_2$ > Tl_2CO_3 > NaOH > Cs_2CO_3 , K_3PO_4 > Na_2CO_3 > $NaHCO_3$.¹⁵⁵ El increíble efecto de aceleración observado cuando se utiliza TIOH como base, utilizado por primera vez por Kishi¹⁵⁶ en la síntesis de palytoxina (Figura 70), se justifica por la precipitación en el medio de reacción de los haluros de talio formados, lo que funciona como fuerza impulsora que permite una transmetalación suave a temperatura ambiente. Recientemente Roush ha empleado etóxido de talio como una alternativa más estable y menos tóxica que el TIOH, en la síntesis de bafilomicina.¹⁵⁷

¹⁵⁴ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.

¹⁵⁵ Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207.

¹⁵⁶ a) Uenishi, J.; Beau, J. M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756.

b) Armstrong, R. W.; Beau, J. M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas, F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.; White, J. B.; Yonaga, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525. c) Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.

¹⁵⁷ Frank, S. A.; Chen, H.; Kunz, R. K.; Schnaderbeck, M. J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691.

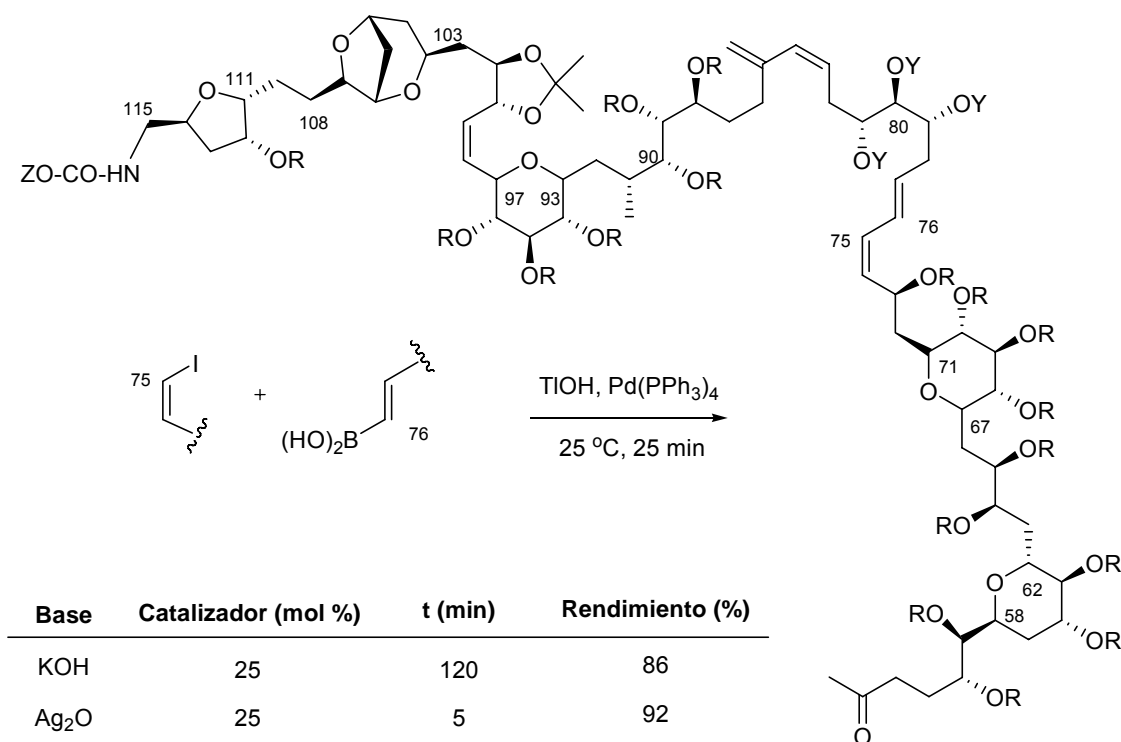


Figura 70. Efecto de las bases en el acoplamiento de Suzuki en la síntesis de palytoxina.

Las sales de plata, en combinación con bases inorgánicas acuosas, ejercen también un importante efecto acelerador de la reacción de Suzuki^{79,156} debido a la formación de haluros de plata insolubles que precipitan en el medio ayudando a la transmetalación.

La necesidad de emplear una base limitó en un primer momento el uso de alquilboranos, ya que éstos son ácidos de Lewis fuertes y se hidrolizan en medio básico. Soderquist¹⁵⁸ y Fürstner¹⁵⁹ han descrito que la adición de 9-metoxi-9-BBN a alquilmetales conduce a la formación de especies hipervalentes de boro (alquilborinatos) que acoplan eficientemente en ausencia de base (Figura 71).

¹⁵⁸ Soderquist, J. A.; Rane, A. M.; Matos, K.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6847.

¹⁵⁹ a) Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11165. b) Fürstner, A.; Nikolakis, K. *Liebigs Ann. Recl.* **1996**, 2107.

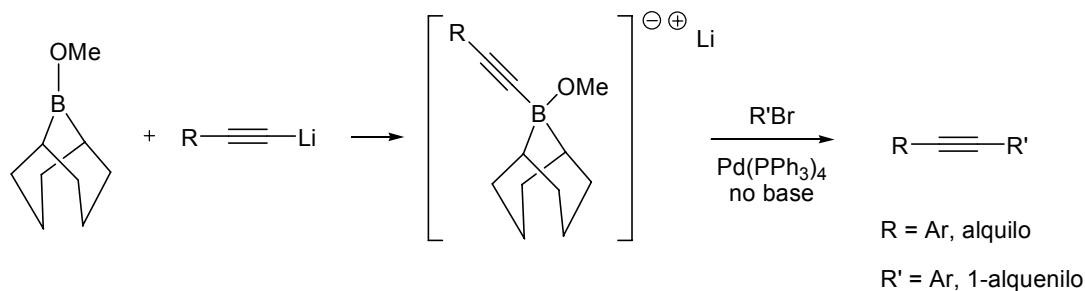


Figura 71. Acoplamiento de alqunilborinatos en ausencia de base.

4.2.2. CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS

El mecanismo de la reacción de Suzuki sigue, de forma general, el ciclo catalítico en tres etapas propuesto para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición: adición oxidante del electrófilo orgánico al complejo de paladio (0) para dar una especie $R^1\text{-Pd(II)-X}$; transmetalación, con la ayuda de una base; y eliminación reductora para formar el producto de reacción $R^1\text{-R}^2$, regenerando el complejo de paladio (0) (Figura 72).

Dos de estas etapas, la adición oxidante y la eliminación reductora, están presentes en numerosos procesos organometálicos y han sido ampliamente estudiadas. Está aceptado que ambas etapas implican una disposición *cis* de los ligandos por lo que, si la etapa de transmetalación tiene lugar en el complejo con geometría *trans*, es necesario incluir dos etapas adicionales de isomerización en el ciclo general.

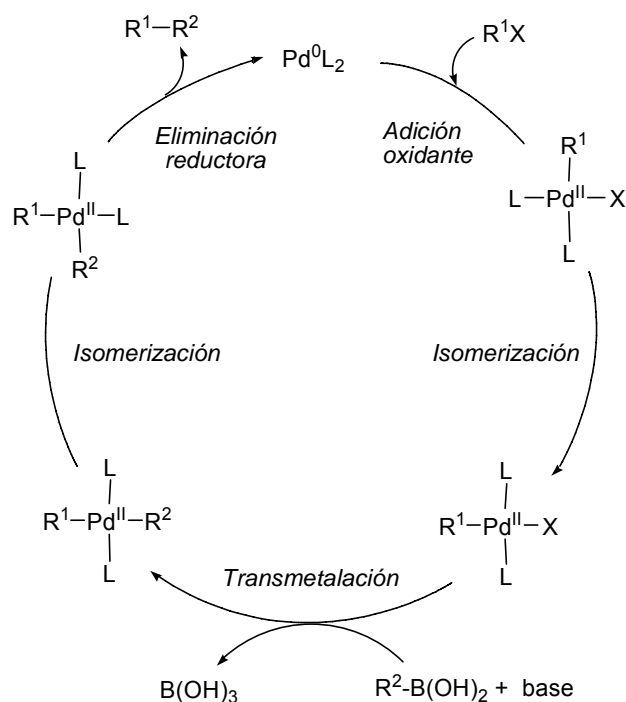


Figura 72. Mecanismo general simplificado de la reacción de Suzuki.

La etapa de transmetalación es específica de las reacciones de acoplamiento y ha sido menos estudiada. En el caso de la reacción de Suzuki, se han postulado varios mecanismos para la transferencia del grupo R^2 al complejo de paladio R^1 -Pd-X, que se diferencian básicamente en el papel desempeñado por la base.

En los primeros estudios mecanísticos, Suzuki¹⁵⁴ sugirió que la base reemplazaría al haluro en el complejo de paladio. Sin embargo, estudios posteriores usando espectrometría de masas de electrospray¹⁶⁰ no lograron detectar intermedios en los que el paladio estuviese unido a la base. Alternativamente, Smith¹⁶¹ había sugerido que la base podría reaccionar previamente con el ácido borónico para formar un borato $[R^2B(OH)_3]^-$, especie reactiva que se incorporaría al ciclo catalítico en la etapa de transmetalación (Figura 73a). Recientemente Maseras¹⁶² ha comprobado, mediante cálculos teóricos, que la propuesta de Smith (formación de borato) presenta un perfil energético mucho más favorable que la formulada por Suzuki (intercambio haluro-base en el complejo de Pd).

En contra de lo habitual, el acoplamiento de Suzuki de ciertos electrófilos (carbonatos propargílicos,¹³⁴ trifluoroacetatos arílicos¹³⁵ o anhídridos carboxílicos¹³⁶) no requiere la presencia de una base. Esto se ha justificado por el hecho de que en la adición oxidante de estos electrófilos se forman complejos de paladio del tipo RO-Pd cuya basicidad, unida a la conocida oxofilicidad del boro, favorecerían la transmetalación que transcurriría a través de la formación de un estado de transición cíclico de cuatro miembros entre el alcoxipaladio y el borano (Figura 73b).

Las sales de yodonio¹³⁸ y las sales de diazonio¹³⁹ acoplan en disolventes acuosos o MeOH, también en ausencia de base. En este caso, se cree que el mecanismo transcurre a través de un intermedio catiónico de paladio capaz de transmetalar suavemente con el organoborano. Los catalizadores libres de fosfinas como el $Pd(OAc)_2$ o la combinación $Pd(OAc)_2$ /carbenos *N*-heterocíclicos resultan los más eficientes para este tipo de acoplamientos (Figura 73c).

¹⁶⁰ Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.

¹⁶¹ Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.

¹⁶² a) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298. b) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647.

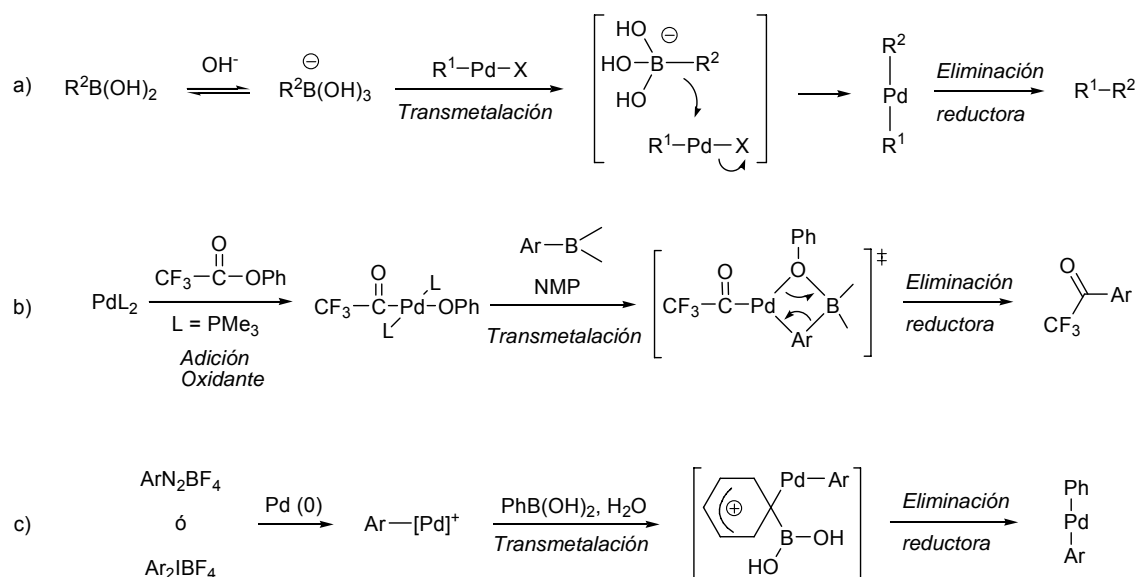


Figura 73. a) Formación de borato en presencia de base y transmetalación b) Transmetalación de complejos Pd-OR en ausencia de base. c) Transmetalación de especies catiónicas de Pd en ausencia de base.

4.2.3. UTILIDAD SINTÉTICA DE LA REACCIÓN DE SUZUKI

Inmediatamente después de la publicación del protocolo general para la reacción de Suzuki,¹⁶³ Rossi¹⁶⁴ describió la primera aplicación de esta reacción a la síntesis de un producto natural, el acetato de (*E*)-dodeca-9,11-dien-1-ilo, una feromona sexual aislada del insecto *Diparopsis castanea* (Figura 74).

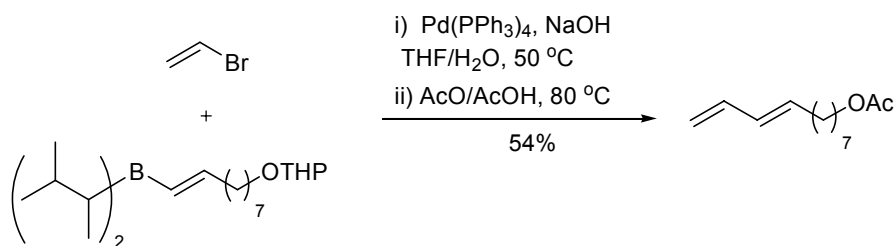


Figura 74. Primera aplicación de la reacción de Suzuki a la síntesis de productos naturales.

Desde entonces se han descrito multitud de síntesis de productos naturales y de compuestos de interés biológico y farmacológico, que incorporan el acoplamiento de organoboranos como etapa clave.^{107c-e}

¹⁶³ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437.

¹⁶⁴ Rossi, R.; Carpita, A.; Quirici, M. G. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2617.

Las mejoras introducidas para el acoplamiento arilo-arilo¹⁵¹⁻¹⁵³ han convertido a la reacción de Suzuki en el método de referencia para la síntesis de compuestos biarílicos, tanto a pequeña escala como a nivel industrial.

El empleo de bases de talio¹⁵⁶ incrementa los rendimientos y disminuye los tiempos de reacción, permitiendo su aplicación a compuestos lábiles en condiciones básicas. Evans hizo uso de este protocolo para la preparación del producto natural hexacíclico FR182877 (Figura 75).¹⁶⁵

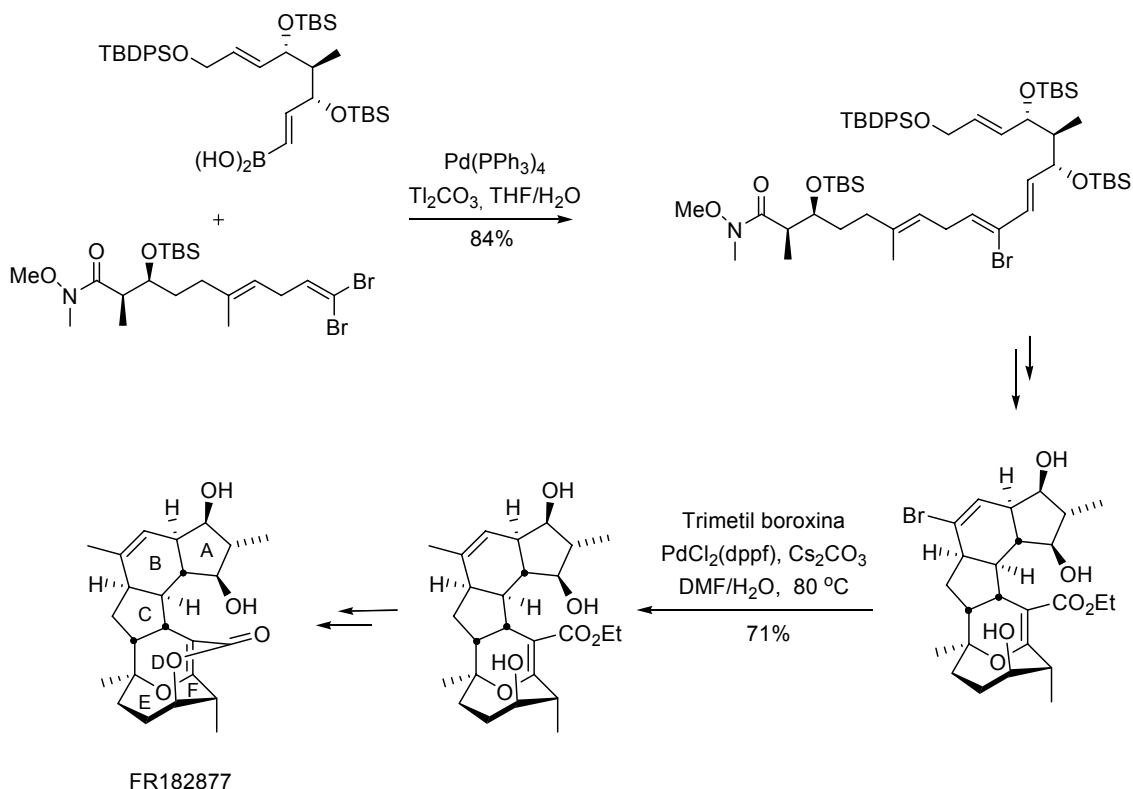


Figura 75

La reacción de Suzuki constituye una poderosa herramienta sintética para la preparación de compuestos poliénicos altamente conjugados. Nicolaou empleó dos reacciones de Suzuki consecutivas en la síntesis de las marinomicinas, macrodiólidos marinos con potentes propiedades antibióticas y antitumorales (Figura 76).¹⁶⁶

¹⁶⁵ a) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787. b) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531.

¹⁶⁶ Nicolaou, K. C.; Nold, A. L.; Milburn, R. R.; Schindler, C. S.; Cole, K. P.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1760.

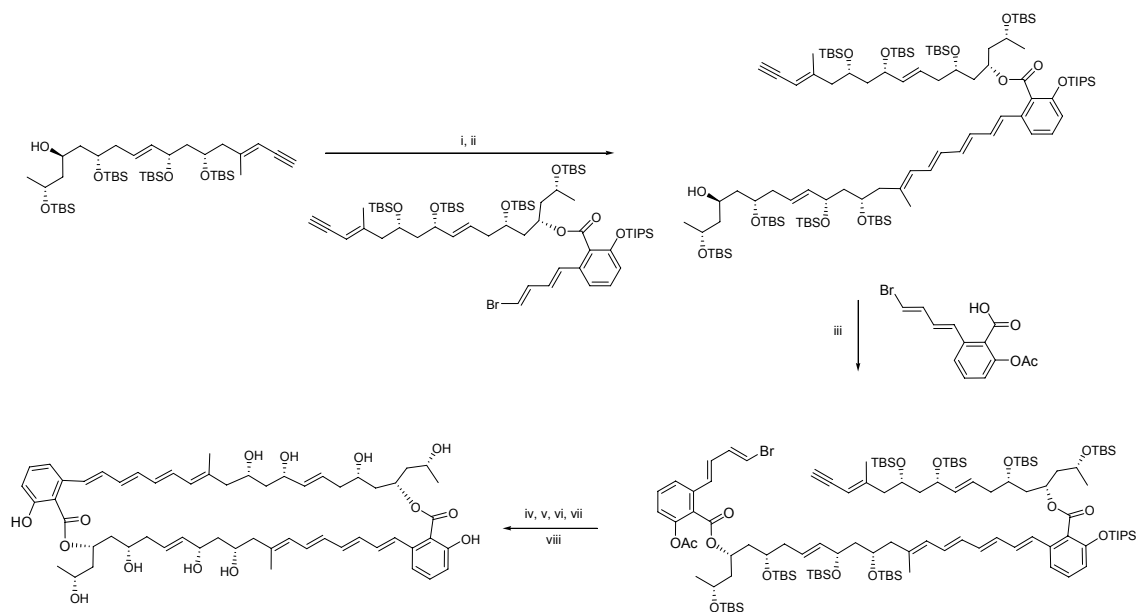


Figura 76. Reactivos y condiciones de reacción: i) catecolborano, Cy_2BH (cat); H_2O . ii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, KOH . iii) DEAD , PPh_3 . iv) K_2CO_3 , MeOH . v) TIPSCl , 2,6-lutidina. vi) catecolborano, Cy_2BH (cat), H_2O . vii) TIOEt , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. viii) TBAF , THF (11% de rendimiento global).

4.2.4. ORGANOBORANOS

Los trialquilboranos son compuestos inestables, sensibles al aire y su acoplamiento debe realizarse *in situ*.¹⁶⁷ Los ácidos borónicos son compuestos térmicamente estables, que suelen purificarse mediante cristalización y son prácticamente inertes al aire, al agua y al oxígeno, por lo que resultan fáciles de manejar. Sin embargo, presentan ciertas dificultades en cuanto a su caracterización ya que condensan espontáneamente para dar boroxinas (Figura 77). Los ésteres borónicos o boronatos son también estables y pueden purificarse por destilación, cromatografía o recristalización.

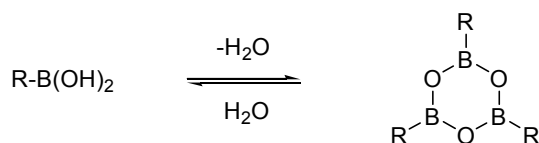


Figura 77. Formación de boroxinas a partir de ácidos borónicos.

¹⁶⁷ Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.

Existen cinco métodos clásicos para la síntesis de organometálicos de boro:

- Hidroboración de alquenos y alquinos.

Constituye el método más ampliamente utilizado para la síntesis de compuestos de organoboro.

La adición de dialquilboranos, como el 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), a 1-alquenos da lugar a 1-alkilboranos. La reacción es prácticamente cuantitativa y procede a través de una adición *syn* y anti-Markovnikov (Figura 78). Estos compuestos 9-alkil-9-BBN son particularmente útiles para la transferencia de un grupo alquilo primario, ya que sólo el grupo 9-alkilo participa en el ciclo catalítico.¹⁶⁸

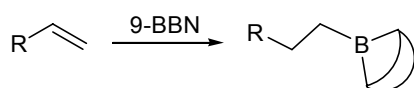


Figura 78. Hidroboración de alquenos con 9-BBN.

La hidroboración de un alquino terminal con catecol o pinacol borano transcurre también a través de una adición *syn* y anti-Markovnikov, y conduce a un éster (*E*)-1-alkenilborónico (Figura 79).

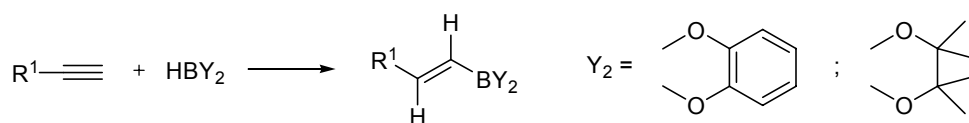


Figura 79. Hidroboración de un alquino terminal con catecol o pinacol borano.

La adición puede realizarse en condiciones más suaves si se emplean catalizadores de Pd, Rh o Ni. La hidroboración catalizada¹⁶⁹ constituye una estrategia complementaria que permite acceder al organoborano con distinta quimio, regio, diastereo y enantioselectividad.

- Haloboración de alquinos terminales.

La hidroboración de alquinos con dihaloboranos seguida de hidrólisis o alcoholólisis conduce a ácidos vinilborónicos o ésteres borónicos, respectivamente (Figura 80).¹⁷⁰

¹⁶⁸ a) Brown, H. C. *Organic Synthesis via Boranes*. John Wiley & Sons Eds. Wiley-VCH: New York, 1975.

b) Ramachandran, P. V.; Brown, H. C., Eds. *Organoboranes for Syntheses*; American Chemical Society: Washington, DC, 2001; ACS Symposium Series 783.

¹⁶⁹ a) Männig, D., Nöth, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 878. b) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179. c) Gridnev, I. D.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Organometallics* **1993**, *12*, 589. d) Gridnev, I. D.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5351.

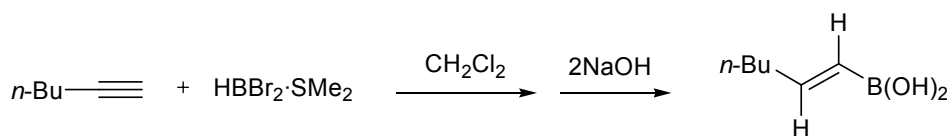


Figura 80. Haloboración seguida de hidrólisis.

La haloboración formal de alquinos terminales con BBr_3 conduce a 2-bromo-1-vinilboranos *Z*, los cuales pueden ser derivatizados quimioselectivamente en el haluro a través de una reacción de Negishi, o en el borano mediante de una reacción de Suzuki. Esta metodología permite el acceso a alquenos altamente funcionalizados con elevado control en la regio y la estereoselectividad (Figura 81).¹⁷¹

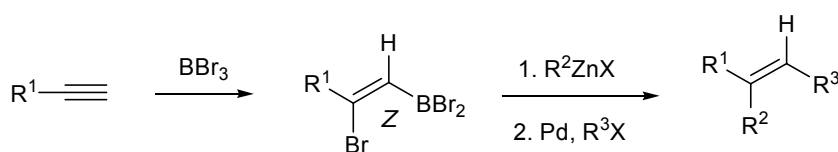


Figura 81. Bromoboración de alquinos y derivatización para dar alquenos altamente funcionalizados.

· Reacción de compuestos organolíticos o de reactivos de Grignard con trialcoxiboranos, seguida de acidificación.

Constituye un método clásico para la preparación de ácidos y ésteres alquil, aril, 1-alquenil y 1-alquinilborónicos simples, en grandes cantidades (Figura 82).¹⁷² Para evitar la alquilación múltiple del borato (que conduciría a di, tri o tetraorganoboratos), el reactivo más adecuado es el tri-isopropilborato.

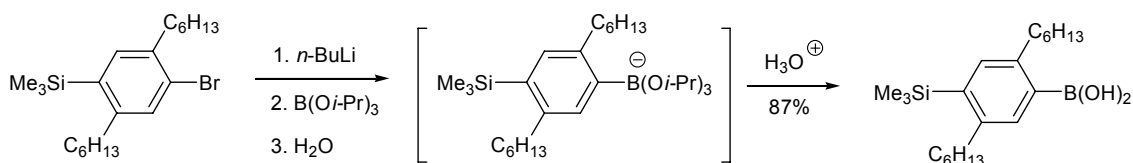


Figura 82

¹⁷⁰ a) Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 384. b) Brown, H. C.; Campbell, J. B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 389. c) Soundararajan, R.; Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2274.

¹⁷¹ Satoh, Y.; Serizawa, H.; Miyaura, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1811.

¹⁷² a) Brown, H. C.; Cole, T. E.; *Organometallics* **1983**, *2*, 1316. b) Hensel, V.; Schlüter, A. D. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 303.

- Acoplamiento cruzado de electrófilos orgánicos con diboranos.

La reacción de acoplamiento cruzado, catalizada por paladio, de electrófilos orgánicos (haluros, triflatos, etc.) con hidroboranos¹⁷³ o con diboranos¹⁷⁴ proporciona una ruta de acceso sencilla a los ésteres borónicos (Figura 83).

El acoplamiento de los diboranos requiere la adición de una base. Aunque ciertas bases como el K_3PO_4 y el K_2CO_3 pueden ocasionar problemas de homoacoplamiento, el KOAc resulta una buena alternativa para electrófilos arílicos mientras que, para bromuros o triflatos no conjugados, la base que conduce a mejores resultados es el KOPh. El nucleófilo más ampliamente usado es el bis-pinacolato de boro debido a su alta reactividad y fácil manejo. La reacción es compatible con una amplia variedad de grupos funcionales (ésteres, nitrilos, nitro y grupos ácido).¹⁷⁵

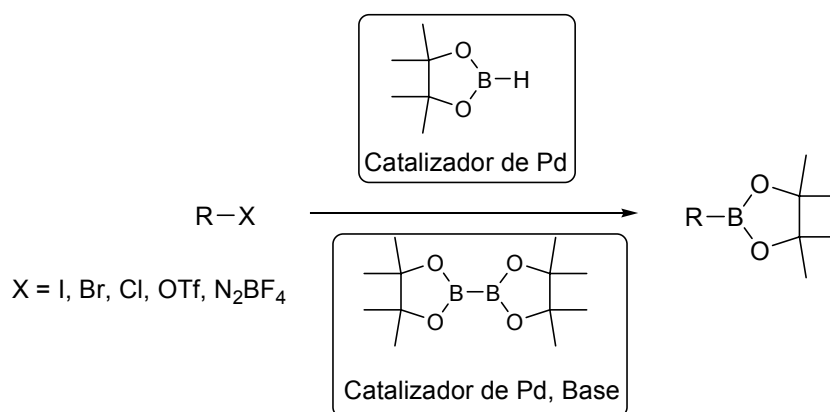


Figura 83

- Metátesis

La metátesis de cierre de anillo resulta un método muy conveniente para la preparación de 1-cicloalqueniilboronatos. Los complejos de benciliden rutenio de Grubbs son los catalizadores empleados habitualmente ya que permiten llevar a cabo la reacción con buenos rendimientos y en condiciones suaves (Figura 84).¹⁷⁶

¹⁷³ a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458. b) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2000**, 778.

¹⁷⁴ a) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392. b) Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001. c) Ferrali, A.; Guarna, A.; Lo Galbo, F.; Occhiato, E. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5271. d) Occhiato, E. G.; Lo Galbo, F.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7324. e) Jin, B.; Liu, Q.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 401.

¹⁷⁵ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.

¹⁷⁶ Renaud, J.; Ouellet, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7995.

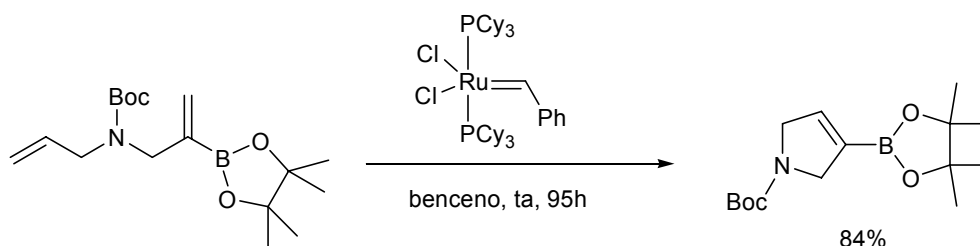


Figura 84: Síntesis de 1-cicloalquenilboronatos mediante metátesis de cierre de anillo.

4.2.5. SÍNTESIS DE Z-ALQUENIL BORANOS

Como se ha indicado, los protocolos para la preparación estereoselectiva de organoboranos vinílicos *trans* están ampliamente desarrollados; sin embargo, el empleo de condiciones eficientes para la preparación de *Z*-vinil boronatos de forma regio y estereocontrolada es mucho más reciente. Estos métodos pueden clasificarse en dos grandes grupos atendiendo al producto de partida de la reacción, que puede ser un alquino o un haluro vinílico precursor.

a) Síntesis a partir de un alquino precursor

i) Hidroboración de 1-haloalquinos y tratamiento con *KIPBH*

El tratamiento de un 1-bromo-1-boronato de alqueno, obtenido por hidroboración de un haloalquino, con $\text{KBH}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ o un organólítico conduce a ésteres (*Z*)-alquenilborónicos con elevados rendimientos y estereoselectividades (Figura 85).¹⁷⁷

El mecanismo de la reacción implica la adición de un hidruro al boro, que lo transfiere con inversión de configuración al carbono vinílico (Figura 85b).

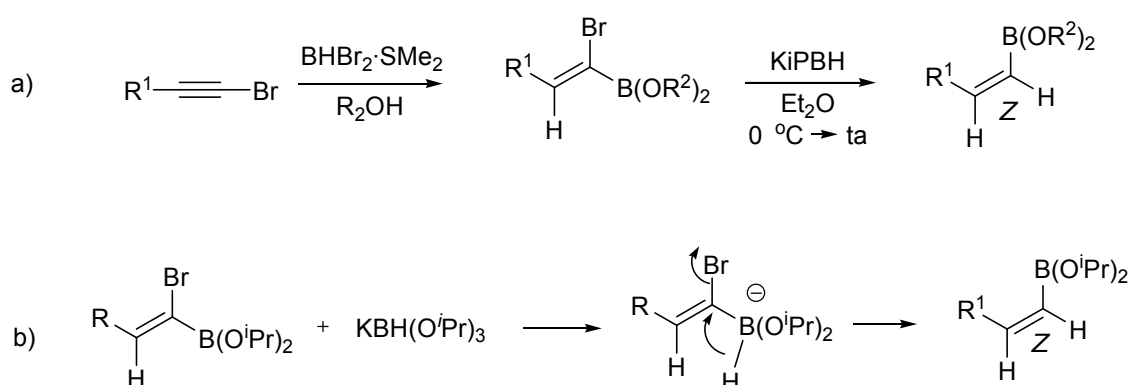


Figura 85. a) Hidroboración de 1-haloalquinos y tratamiento con *KIPBH*. b) Mecanismo de la reacción.

¹⁷⁷ Brown, H. C.; Imai, T. *Organometallics* **1984**, 3, 1392.

ii) Hidrozirconación de alquínilboronatos

Srebnik¹⁷⁸ describió que la hidrozirconación de alquínilboronatos seguida de hidrólisis conducía a *cis*-alquénilboronatos. Los alquínilboronatos pueden prepararse por metalación del del alquino precursor y atrapado del anión generado con un electrófilo de boro, seguido de tratamiento con HCl en éter.¹⁶⁸ La reacción del alquínilboronato con el reactivo de Schwartz [Cp₂Zr(H)Cl] conduce a una especie 1,1-bimetálica de B y Zr, que puede hidrolizarse selectivamente para dar el boronato *cis*, o derivatizarse mediante sustitución del zirconio por otros electrófilos (Figura 86).

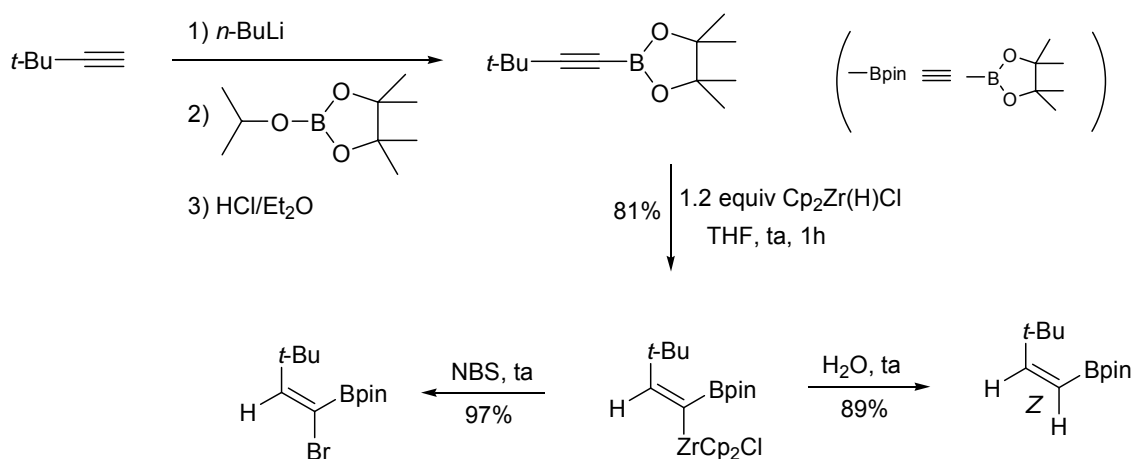


Figura 86. Síntesis de *cis*-alquénilboronatos por hidrozirconación de alquínilboronatos.

iii) Trans-hidroboración formal de alquinos

Como se ha discutido anteriormente, la hidroboración de alquinos con pinacol o catecolborano conduce a la obtención de 1-(*E*)-alquénilboronatos, mediante la adición *syn* y anti-Markonikov del borano al alquino.¹⁶⁸ Recientemente Miyaura ha descrito una *trans*-hidroboración *formal* de alquinos, catalizada por rodio o iridio, que permite acceder de forma estereoselectiva y con excelentes rendimientos a los isómeros *Z*.¹⁷⁹ El protocolo consiste en el pretratamiento del hidruro de boro (pinacol o catecolborano) con una disolución de un catalizador dimérico de rodio [Rh(cod)Cl]₂, tri-isopropilfosfina (*i*-Pr₃P) y trietilamina en ciclohexano, seguido de la adición del alquino (Figura 87a).

La utilización de 1-deutero-1-octino ha demostrado que el hidrógeno vinílico β al boro en este isómero *cis* no procede del borano sino del alquino terminal. El mecanismo propuesto

¹⁷⁸ a) Deloux, L.; Skrzypczak-Jankun, E.; Cheesman, B. V.; Srebnik, M.; Sabat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10302. b) Deloux, L.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6871. d) Deloux, L.; Srebnik, M. J.; Sabat, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3276. c) Desurmont, G.; Klein, R.; Uhlenbrock, S.; Laloe, E.; Deloux, L.; Giolando, C. M.; Kim, Y. W.; Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1996**, *15*, 3323.

¹⁷⁹ Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990.

implicaría la adición oxidante del enlace C-H del alquino terminal al metal, favorecida por la presencia de una fosfina rica en electrones, seguida de una isomerización para formar un complejo metalvinilideno. Sobre éste se produciría la adición oxidante del pinacolborano seguida de una migración 1,2 del grupo borilo al carbono en α al metal para formar, estereoespecíficamente, el intermedio más estable termodinámicamente (*E*) que, mediante una eliminación reductora, conduciría al *cis*-vinilboronato observado (Figura 87b).

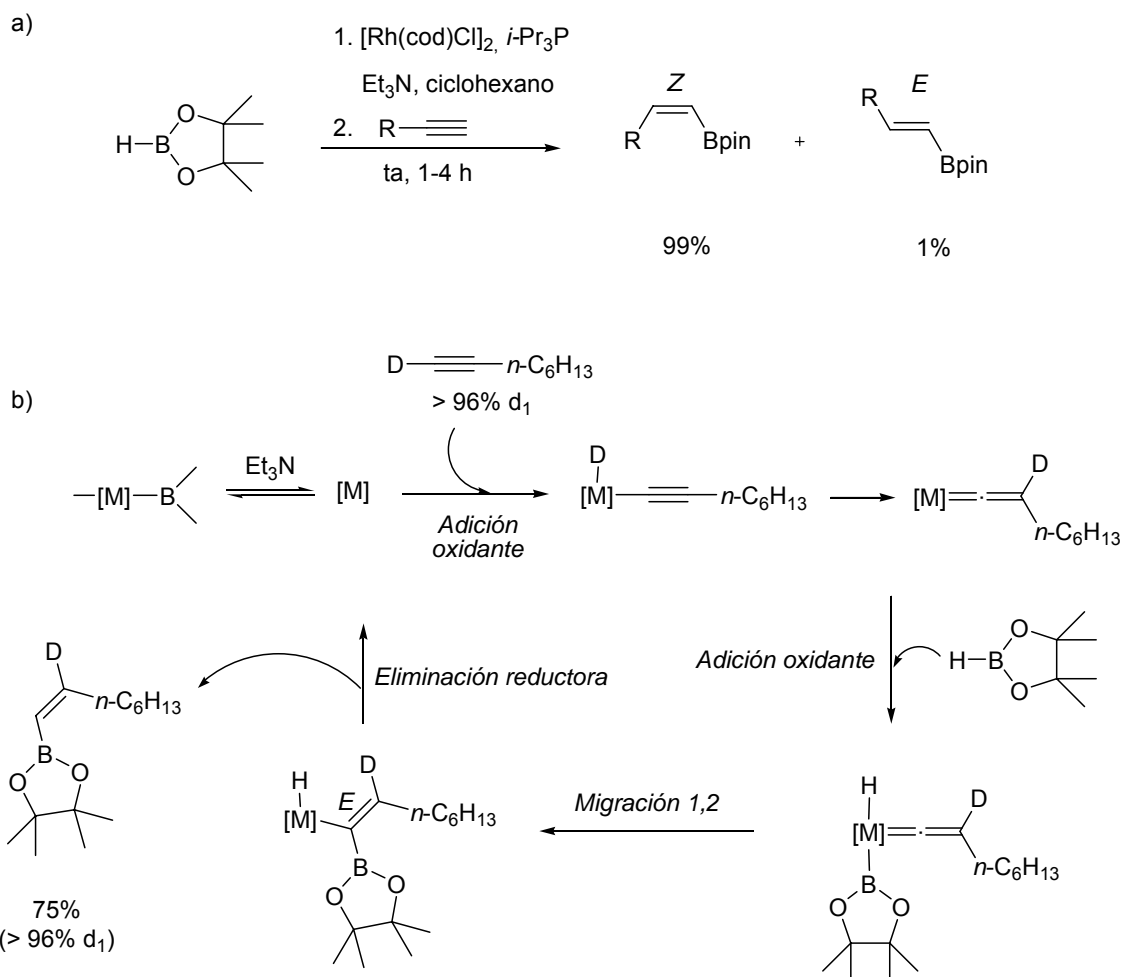


Figura 87. a) *Trans*-hidroboración formal de alquinos con pinacolborano, catalizada por rodio. b) Mecanismo.

b) Síntesis a partir de un haluro precursor

i) *Metalación y atrapado con un electrófilo de boro*

El tratamiento de un haluro vinílico *Z* con *n*-BuLi seguido del atrapado del anión generado con un trialcoxiborano conduce, de forma estereoespecífica, al correspondiente éster vinil borónico *cis*.^{80,180}

Lautens^{180d} ha preparado (1*Z*,3*E*)-dienilboronatos por tratamiento de un yoduro diénico precursor con tri-isopropoxiborano en tolueno, seguido de adición a -78 °C de *n*-BuLi y pinacol (Figura 88).

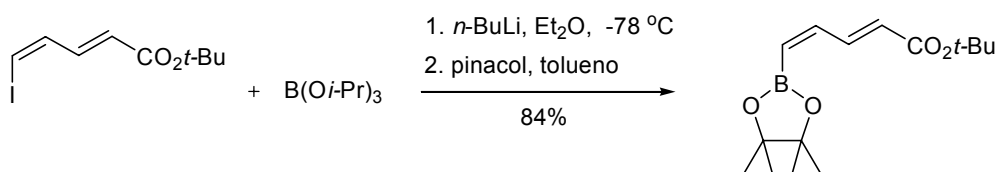


Figura 88. Síntesis de *Z*-vinil boronatos por metalación de un yoduro vinílico *cis* y atrapado con un electrófilo de boro.

ii) *Acoplamiento cruzado de un haluro vinílico cis con un un diborano*

Miyaura^{174b} preparó *cis*-vinil boronatos por acoplamiento de un bromuro precursor con bis-pinacolato de boro (pin_2B_2), usando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalizador y KOPh como base, y calentando en tolueno a 50 °C (Figura 89). La reacción funcionaba también con yoduros y con triflatos vinílicos.^{174c}

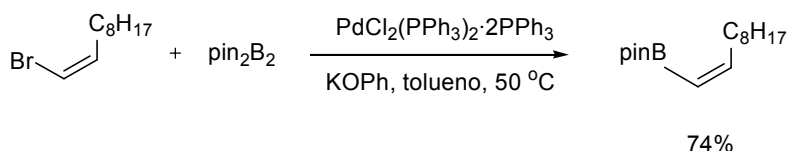


Figura 89. Preparación de (*Z*)-vinil boronatos por acoplamiento cruzado de un haluro vinílico precursor con un diborano.

¹⁸⁰ a) Organ, M. G.; Bratovanov, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6945. b) Uenishi, J.; Matsui, K.; Wada, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3093. c) Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2467. d) Tseng, N. W.; Mancuso, J.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5338.

4.3. REACCIÓN DE HIYAMA¹⁸¹

4.3.1. PRIMEROS ACOPLAMIENTOS: SILANOS Y HALOSILANOS

A pesar de que el silicio es un elemento ampliamente utilizado en química orgánica,¹⁸² y a pesar de las ventajas de los organosilanos frente a otros organometálicos usados tradicionalmente en reacciones de acoplamiento cruzado: baja toxicidad (que les hace más benignos medioambientalmente que los derivados de estaño), elevada estabilidad química (en comparación con los organoboranos), bajo peso molecular, fácil accesibilidad, etc., los derivados de silicio no fueron considerados en un primer momento de interés para este tipo de acoplamientos. Esto se debía a que, aunque al igual que el estaño, el silicio está localizado en el Grupo 14 del Sistema Periódico, y aunque ambos elementos tienen una electronegatividad similar (Sn=1.96; Si=1.90), los organosilanos tetracoordinados contrariamente a los organoestannanos no son capaces de transferir sus grupos al Pd.

La situación cambió definitivamente a finales de los años 80 cuando Hiyama demostró que los organosilanos podían participar en reacciones de acoplamiento cruzado si se usaba un activador nucleófilo, cuya función sería la de generar *in situ* una especie de silicio pentacoordinada que sí transmetalaba con el paladio (Figura 90).¹⁸³

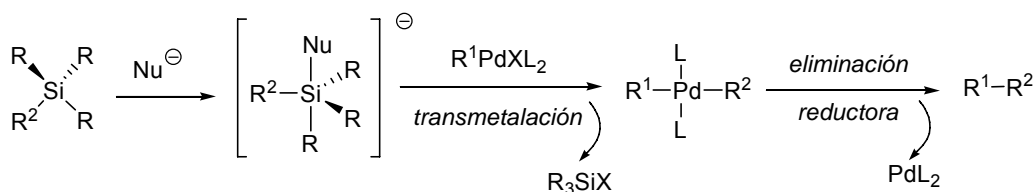


Figura 90. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de organosilanos activados.

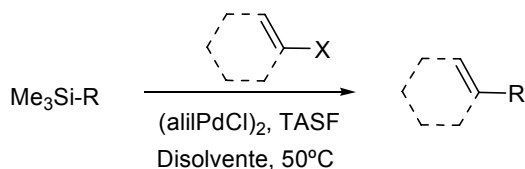
¹⁸¹ a) Hiyama, T. Hatanaka, Y. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 1471. b) Hiyama, T. *Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions* en *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Diederich, F.; Stang, P. J. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1998; p. 421. c) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 835. d) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1531. e) Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 61. f) Denmark, S. E., Ober, M. H. *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 75. g) Sahoo, A. K.; Oda, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1715. h) Spivey, A. C., Gipton, C. J. G., Hannah, J. P. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 211. i) Denmark, S.; Sweis, R. F. *Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions* en *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. de Meijere, A.; Diederich, F.; Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vol 1, p. 163. j) Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12201.

¹⁸² *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds; John Wiley: Chichester, 1989.

¹⁸³ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.

Hiyama encontró que el empleo de TASF (difluorotrimetilsilicato de tris(dietilamino)sulfonio) permitía el acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, de organosilanos con yoduros y bromuros arílicos y vinílicos. El ión fluoruro resultaba un excelente activante debido a la elevada entalpía (159 kcal/mol) del enlace Si-F formado.

La reacción transcurría con excelentes rendimientos para el viniltrimetilsilano. Sin embargo, la fuente externa de flúor no era suficiente para llevar a cabo el acoplamiento cuando se usaban otros alquiltrimetilsilanos sustituidos (Figura 91).¹⁸³



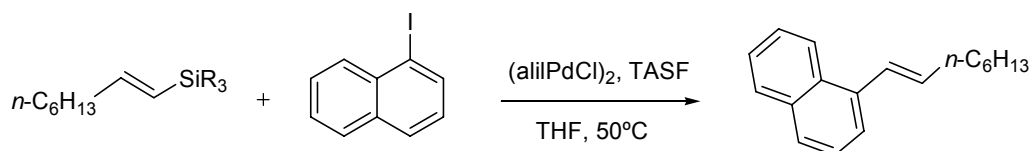
R	Haluro orgánico	Condiciones	Rendimiento (%)
vinil		HMPA	98
vinil		THF/P(OEt) ₃	88
E-estiril		THF/P(OEt) ₃	32

Figura 91. Primeros ejemplos de acoplamiento de organosilanos.

Estos resultados impulsaron a Hiyama a intentar la activación utilizando sustituyentes aceptores de carga unidos directamente al silicio, que provocaran un aumento de la polaridad del enlace C-Si. Encontró que los mono y los difluorosilanos eran sustratos adecuados para la reacción con yoduros arílicos mientras que sorprendentemente los trifluorosilanos no reaccionaban¹⁸⁴ (Figura 92), lo que se justificó por la posible formación de especies hexacoordinadas de silicio que serían inertes en estas condiciones. Posteriormente comprobó que los trifluorosilanos sí reaccionan con triflatos cuando se usaba Pd(PPh₃)₄ y TBAF como activante.¹⁸⁵

¹⁸⁴ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268.

¹⁸⁵ a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2719. b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793.



SiR ₃	t (h)	Rendimiento (%)
SiMe ₃	24	0
SiMe ₂ F	105	81
SiMeF ₂	48	74
SiF ₃	24	0

Figura 92. Acoplamiento de Hiyama de fluorosilanos.

4.3.2. SILACICLOBUTANOS

Siguiendo con la búsqueda de especies de silicio pentacoordinado, que parecía ser un requisito imprescindible para que se produjera el acoplamiento cruzado, Denmark introdujo unos nuevos derivados, los siletanos (silaciclobutanos).¹⁸⁶ En estos compuestos el silicio presenta una gran tendencia a ser activado por bases de Lewis, ya que se produce una importante relajación de la tensión angular cuando pasa de tetracoordinado (geometría tetraédrica, 79° versus 109°) a pentacoordinado (geometría bipiramidal trigonal, 79° versus 90°) (Figura 93).¹⁸⁷ Esta relajación de la tensión favorece la formación de la especie hipervalente de silicio y, por consiguiente, la etapa de transmetalación.

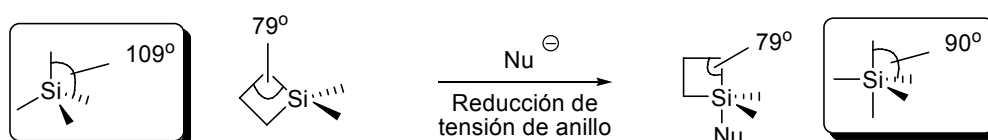


Figura 93. Relajación de la tensión de anillo al cambiar la coordinación del silicio.

Los silaciclobutanos pueden prepararse a partir de precursores comerciales con buenos rendimientos y de forma estereoselectiva. Los *E*-vinilsilaciclobutanos se obtienen por hidroaluminación del alquino precursor y atrapado del vinilalano generado con 1-cloro-1-metilsilaciclobutano, mientras que los isómeros *Z* se preparan por reducción del

¹⁸⁶ a) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1495. b) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821. c) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Synthesis* **2000**, 999.

¹⁸⁷ a) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7026. b) Denmark, S. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5136.

correspondiente alquínilsilano¹⁸⁶ (Figura 94). Además, los siletanos son compuestos fáciles de manejar y estables al aire, que pueden purificarse fácilmente por destilación y/o cromatografía en columna.

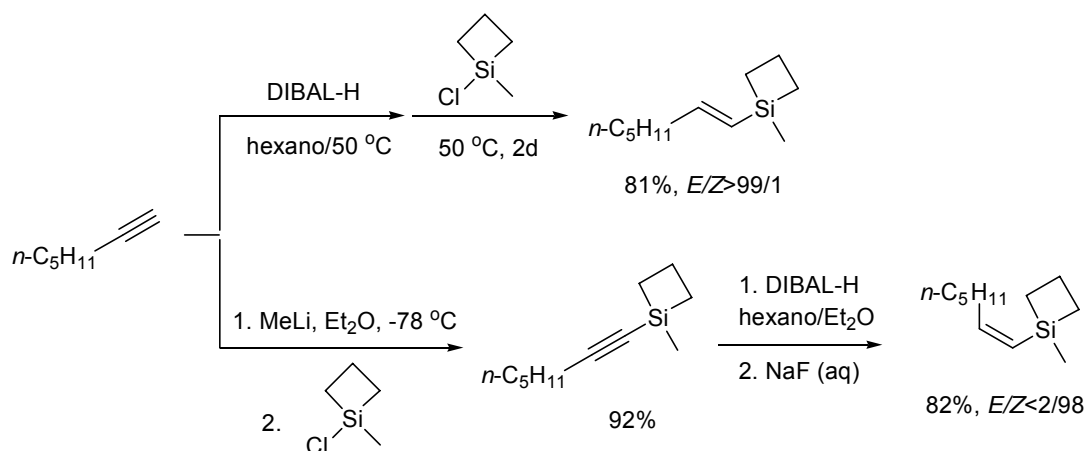


Figura 94. Síntesis de *Z* y *E*-vinil silaciclobutanos.

Los siletanos acoplan en condiciones extremadamente suaves (10 min. a temperatura ambiente), tanto con yoduros vinílicos como arílicos. La estereoselectividad con respecto a la configuración de la olefina es notable (mayor de un 98% en la mayoría de los casos) y la reactividad no se ve afectada por el entorno electrónico del electrófilo, en el caso de los yoduros arílicos. Se probaron diferentes activantes (TBAF, TASF, TBAT y KF), encontrándose que el TBAF es el único que funciona con este tipo de silanos. Entre los catalizadores de paladio, los mejores resultados se obtuvieron con Pd(dba)₂ (Figura 95).

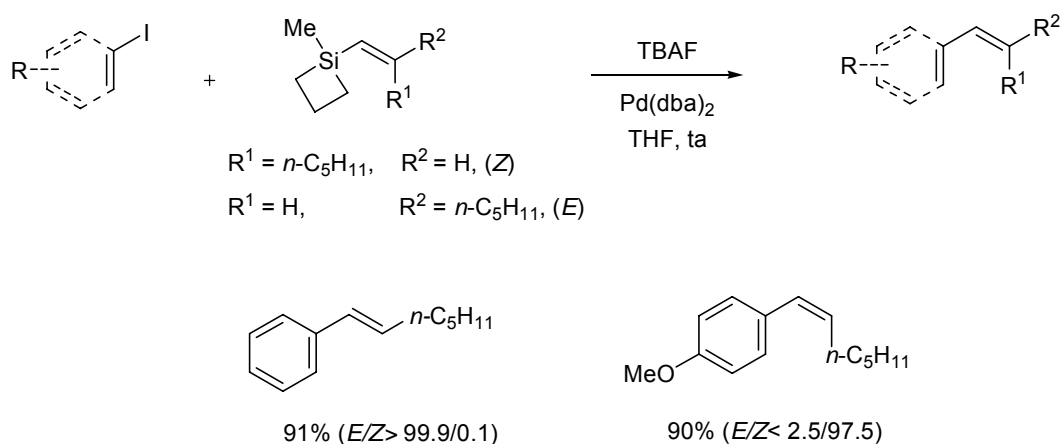


Figura 95. Acoplamiento de silaciclobutanos.

4.3.3. SILANOS OXIGENADOS

a) Organosiloxanos

En 1989, y de forma casi simultánea a los estudios de Hiyama con los fluorosilanos, Tamao¹⁸⁸ acopló eficazmente alqueniilsiloxanos (mono-, di- y tri-siloxanos) con yoduros arílicos y vinílicos usando TBAF como promotor (Figura 96).

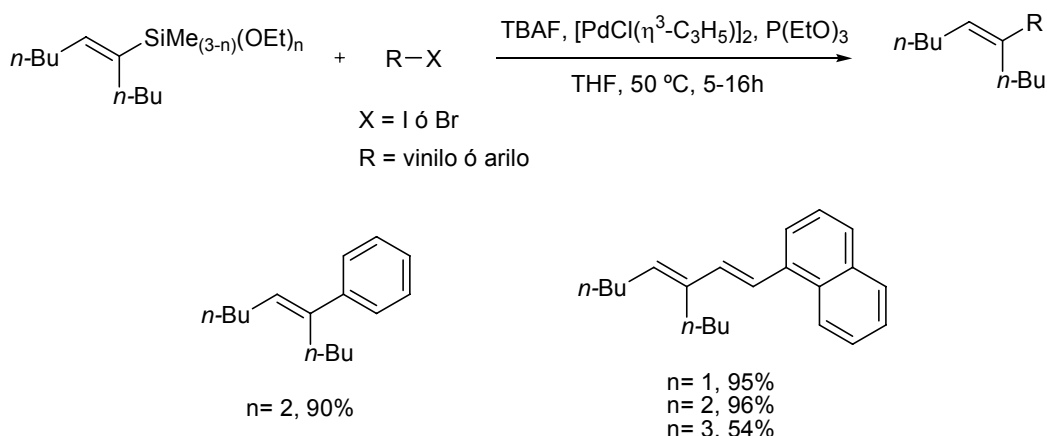


Figura 96. Primeros ejemplos de acoplamiento de siloxanos.

Posteriormente DeShong ha llevado a cabo acoplamientos de vinil, alil y ariltrimetoxisilanos con una variedad de electrófilos orgánicos (Figura 97).¹⁸⁹

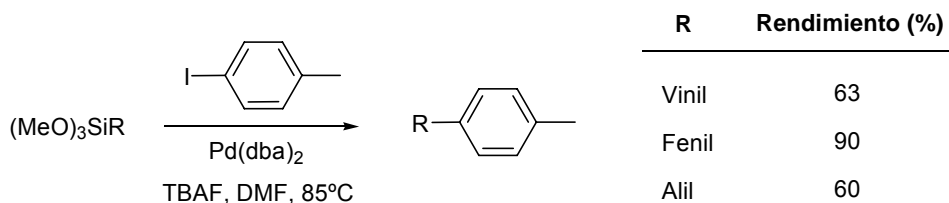


Figura 97. Acoplamiento de trimetoxisilanos.

En los últimos años se han puesto a punto condiciones de reacción para el acoplamiento de siloxanos con otros electrófilos como mesilatos¹⁹⁰ o tosilatos.¹⁹¹ También se han descrito

¹⁸⁸ Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6051.

¹⁸⁹ a) Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1684. b) DeShong, P.; Handy, C. J.; Mowery, M. E. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1655. c) Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7159. d) Seganish, W. M.; Handy, C. J.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8948.

¹⁹⁰ Zhang, L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12250.

¹⁹¹ Zhang, L.; Qing, J.; Yang, P.; Wu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4971.

acoplamientos en disolventes acuosos¹⁹² o en ausencia de disolventes.¹⁹³ Los acoplamientos en disolución acuosa pueden usar como activantes bases fuertes solubles en agua, como KOH o NaOH; Zhang^{192h} aplicó estas condiciones a la síntesis de compuestos biarílicos (Figura 98).

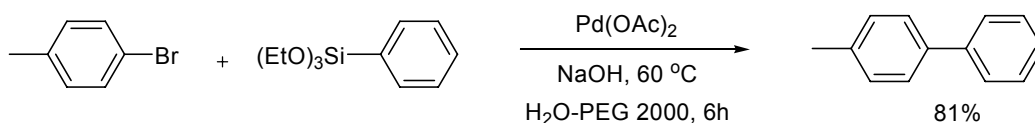


Figura 98. Síntesis de biarilos mediante reacción de Hiyama de trietoxisilanos en agua.

Los siloxanos se preparan fácilmente bien a partir de los haluros correspondientes¹⁹⁴ por acoplamiento con hidruros de alcoxisilano o bien a partir de los alquinos precursores mediante hidrosililación catalizada por metales de transición.

Masuda describió que el tratamiento de yoduros de alqueniolo con hidruros de alcoxisilano, en presencia de KOAc y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ en NMP, conducía a los correspondientes alqueniilsiloxanos con altos rendimientos y de forma regio y estereoselectiva (Figura 99).^{194a}

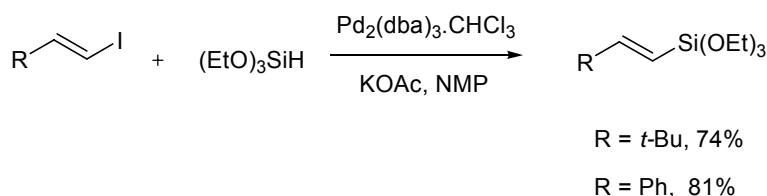


Figura 99. Sililación de yoduros de alqueniolo con hidrosilanos catalizada por paladio.

Murata aplicó recientemente esta metodología a la preparación de arilsiloxanos usando un catalizador de rodio (Figura 100).^{194d}

¹⁹² a) Murata, M.; Shimazaki, R.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2001**, 2231. b) Wolf, C.; Lerebous, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1147. c) Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3517. d) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 945. f) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2085. g) Srimani, D.; Sawoo, S.; Sarkar, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3639. h) Shi, S.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5927. i) Nájera, C.; Alacid, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2315.

¹⁹³ Li, J-H.; Deng, C-L.; Xie, Y-X. *Synthesis* **2006**, 963.

¹⁹⁴ a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9255. b) Manoso, A. S.; Deshong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7449. c) Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1843. d) Murata, M.; Yamasaki, H.; Ueta, T.; Nagata, M.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4087.

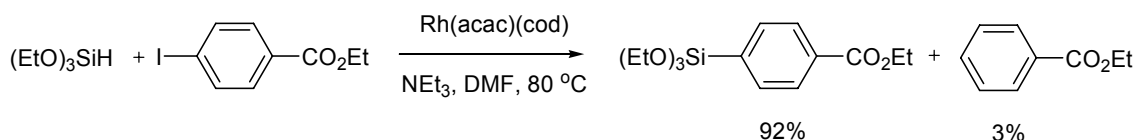


Figura 100. Sililación de yoduros de arilo con hidrosilanos catalizada por rodio.

El método más directo para preparar alqueniilsilanos es la hidrosililación de alquinos terminales, existiendo una variedad de catalizadores que permiten realizar la reacción de forma regio- y estereoselectiva. En general, los catalizadores de rodio catiónicos y los catalizadores de platino conducen al isómero β -*E* a través de una adición *syn* y anti-Markonikov, mientras que los catalizadores de rodio neutros conducen al silano β -*Z* como producto mayoritario.

Effenberger¹⁹⁵ llevo a cabo la hidrosililación de compuestos polienínicos usando Cl_2PtCOD como catalizador, obteniendo los *E*-siloxanos en excelentes rendimientos (Figura 101).

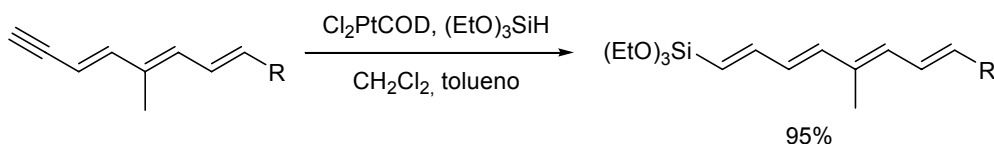


Figura 101. Síntesis de vinilsiloxanos *E* por hidrosililación de alquinos catalizada por Pt.

Denmark ha llevado a cabo la hidrosililación usando tetrametildisiloxano y un sistema catalítico que combina *t*-Bu₃P y un complejo de platino soluble en disolventes orgánicos, platino divinildisiloxano Pt(DVDS). Estas condiciones constituyen, hasta el momento, el método más eficaz para la preparación de *trans*-vinil disiloxanos y permiten llevar a cabo el subsiguiente acoplamiento cruzado en un solo paso (*one-pot*), con unos rendimientos excelentes (Figura 102).¹⁹⁶

¹⁹⁵ Effenberger, F.; Wezstein, M. *Synthesis* **2001**, 1368.

¹⁹⁶ Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1073.

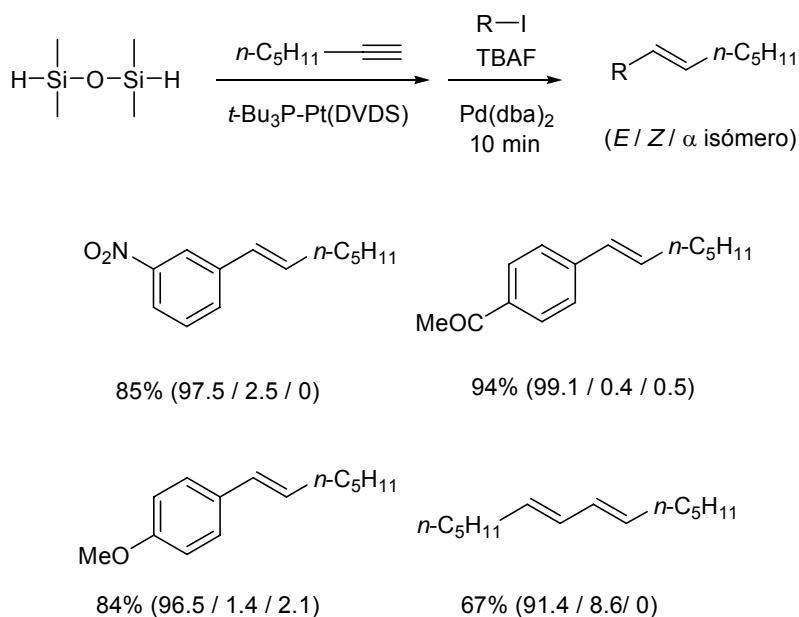


Figura 102. Preparación de vinildisiloxanos y acoplamiento de Hiyama en “one-pot”.

Ozawa¹⁹⁷ ha desarrollado una hidrosililación estereodivergente de alquinos que permite acceder a los vinilsiloxanos *Z* o *E* utilizando diferentes catalizadores de rutenio (Figura 103).

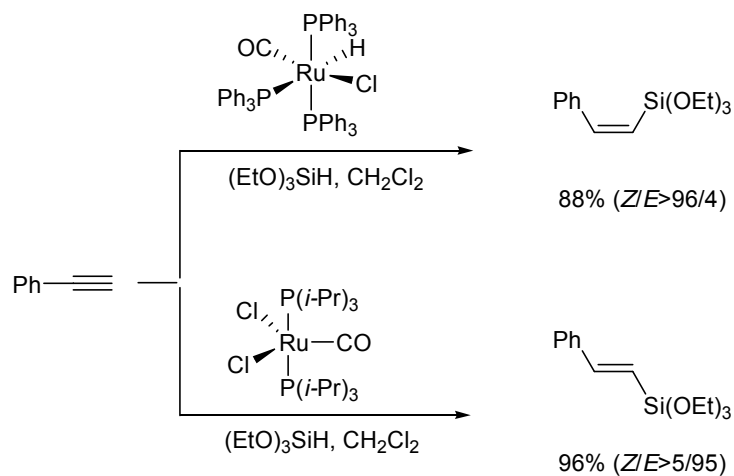


Figura 103. Hidrosililación estereodivergente catalizada por rutenio.

Faller ha descrito también la preparación estereodivergente de vinilsiloxanos *Z* o *E* por hidrosililación de alquinos con diferentes catalizadores de rodio (Figura 104).¹⁹⁸

¹⁹⁷ a) Katayama, H.; Taniguchi, K.; Kobayashi, M.; Sagawa, T.; Minami, T.; Ozawa, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 645, 192. b) Katayama, H.; Nagao, M.; Moriguchi, R.; Ozawa, F. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 676, 49. c) Nagao, M.; Asano, K.; Umeda, K.; Katayama, H.; Ozawa, F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10511. d) Katayama, H.; Nagao, M.; Ozawa, F.; Ikegami, M.; Arai, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2699.

¹⁹⁸ Faller, J. W.; D'aliessi, D. G. *Organometallics* **2002**, 21, 1743.

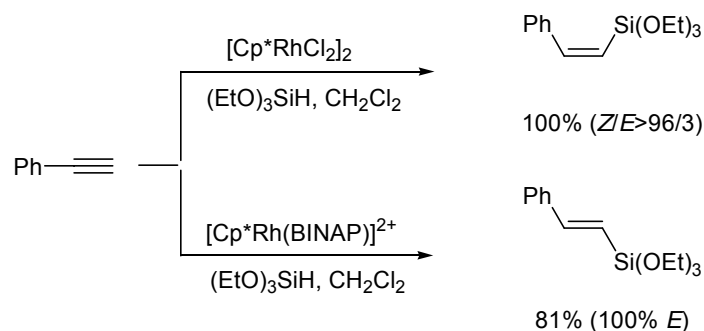


Figura 104. Hidrosililación estereodivergente catalizada por rodio.

Mucho más conveniente es la hidrosililación estereodivergente de alquinos terminales catalizada por $\text{RhI}(\text{PPh}_3)_3$, desarrollada recientemente por Mori,¹⁹⁹ que permite acceder al vinil siloxano *Z* o al *E* variando simplemente el orden de adición de los reactivos. Así, para la síntesis de los isómeros *E* se calienta una mezcla del alquino, el electrófilo de silicio y el catalizador de rodio a 60 °C, mientras que para la obtención de los isómeros *Z* debe realizarse un pretratamiento del catalizador con el electrófilo de silicio a ta, seguido posteriormente de la adición del alquino (Figura 105).

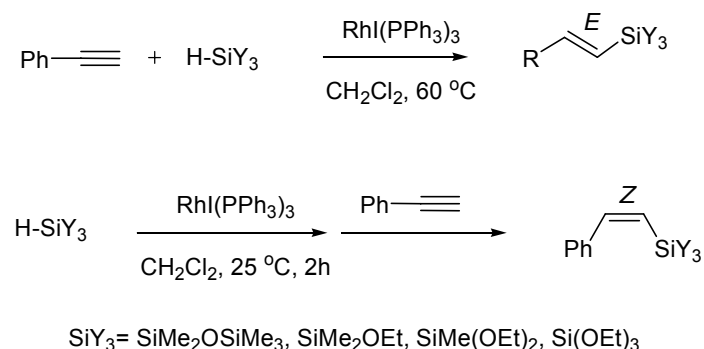


Figura 105. Hidrosililación estereodivergente de siloxanos catalizada por $\text{RhI}(\text{PPh}_3)_3$.

El hecho contrastado de que la presencia de un átomo de oxígeno en el silicio aumentaba la reactividad impulsó la investigación de otros derivados oxigenados.

Denmark utilizó ciertos vinilpolisiloxanos comerciales, como los ciclooligodisiloxanos **I** y **II**, el ortosiliconato **III** y el hexavinildisiloxano **IV**, para la vinilación de haluros de arilo y

¹⁹⁹ a) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 443. b) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Polyhedron* **2000**, *19*, 567. c) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Macromolecules* **2000**, *33*, 1115. d) Mori, A.; Takahisa, E.; Yamamura, Y.; Kato, T.; Mudalige, A. P.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 1755.

alqueno. El acoplamiento transcurría activado por TBAF con buenos rendimientos y en tiempos de reacción muy cortos (Figura 106).²⁰⁰

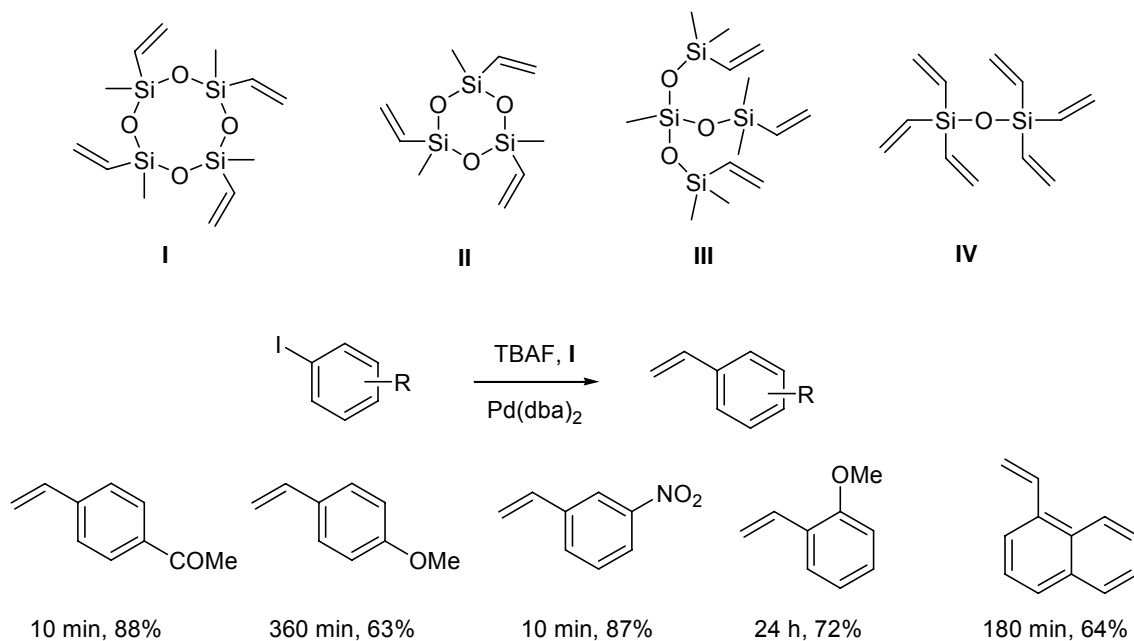


Figura 106. Vinilpolisiloxanos comerciales y su utilización en reacciones de vinilación.

Mori ha descrito una secuencia de hidrosililación catalizada por Pt y acoplamiento catalizado por paladio y activado por Ag₂O o TBAF, que utiliza siliconas comerciales muy asequibles (Figura 107).²⁰¹

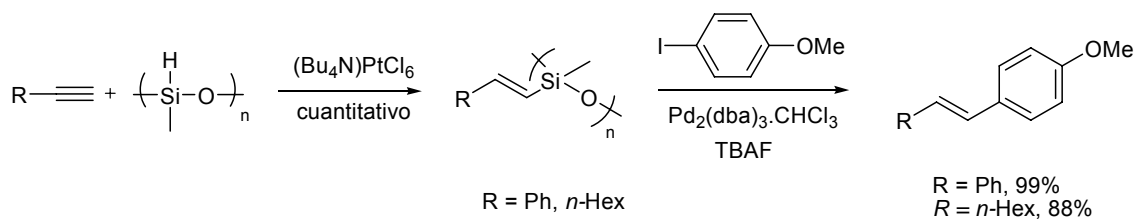


Figura 107. Síntesis y acoplamiento de polivinilsiloxanos.

²⁰⁰ a) Denmark, S. E.; Wang, Z. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 372. b) Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 63.

²⁰¹ a) Mori, A.; Suguro, M. *Synlett* **2001**, 845. b) Suguro, M.; Yamamura, Y.; Koike, T.; Mori, A. *React. Funct. Polym.* **2007**, 67, 1264.

b) Silil éteres cíclicos

Tamao fue el primero en acoplar siloxanos cíclicos, obtenidos por hidrosililación intramolecular catalizada por platino, para sintetizar homoalílicos trisustituídos de forma regio- y estereoselectiva (Figura 108).¹⁸⁸

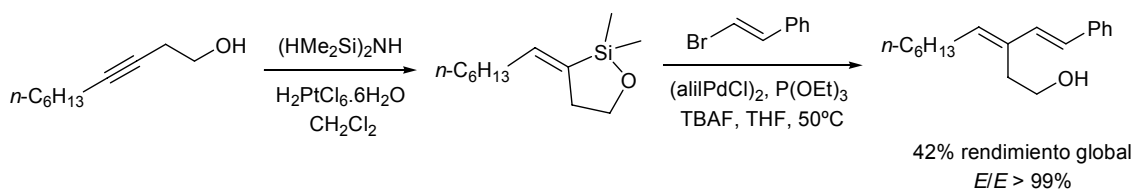


Figura 108. Primeros acoplamientos de siloxanos cíclicos.

Posteriormente, Denmark ha descrito la preparación estereoselectiva de alcoholes homoalílicos trisustituídos por acoplamiento de siloxanos cíclicos *E* o *Z*, obtenidos por hidrosililación intramolecular de los alquinos internos precursores con un catalizador de Pt o de Ru, respectivamente (Figura 109).²⁰²

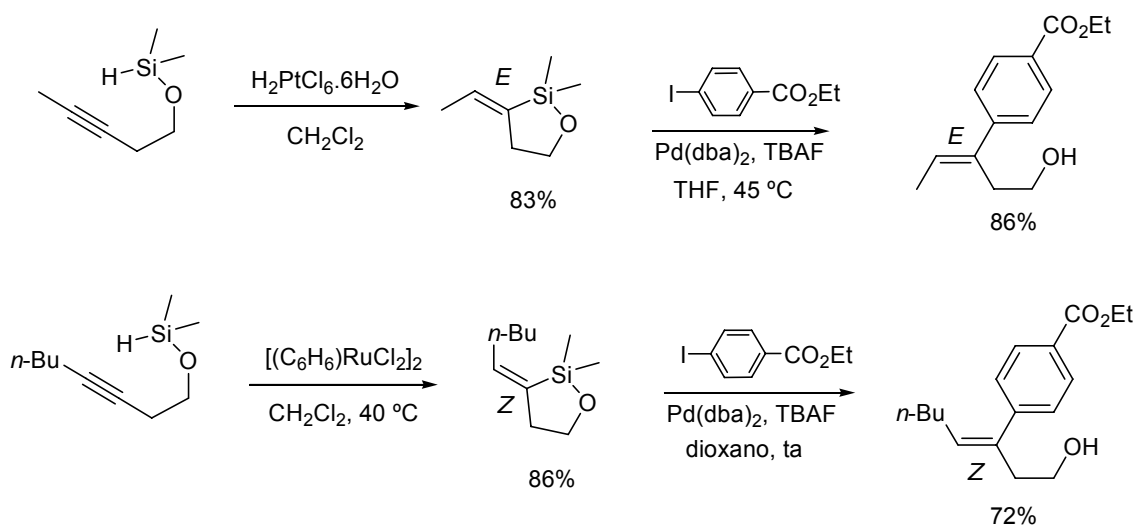


Figura 109. Preparación estereoselectiva de siloxanos cíclicos y acoplamiento.

²⁰² a) Denmark, S. E.; Pan, W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 61. b) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1749. c) Denmark, S. E.; Pan, W. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4163. c) Denmark, S. E.; Pan, W. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1119.

Los cicloalquenilsiloxanos pueden sintetizarse por metátesis.²⁰³ Denmark^{203b} utilizó esta metodología para la preparación de cicloalquenilsiloxanos de 6 ó 7 eslabones que incorporaban un yoduro vinílico en su estructura. El posterior acoplamiento de Hiyama intramolecular conducía, con buenos rendimientos, a anillos de tamaño medio que contenían una unidad de 1,3-dicis-dieno (Figura 110).

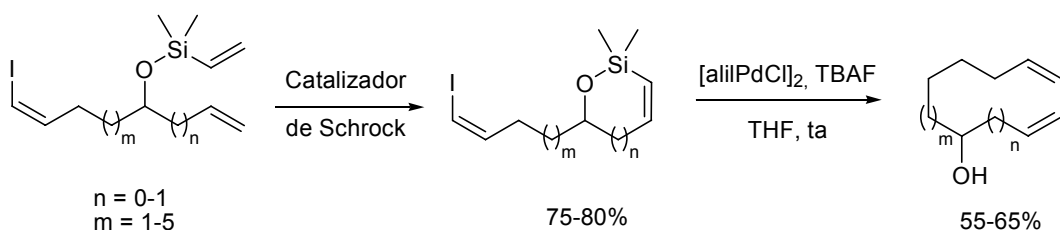


Figura 110. Preparación y acoplamiento intramolecular de cicloalquenil siloxanos.

La ruta fue utilizada posteriormente por Denmark para la síntesis del producto natural (+)-brasilenina (Figura 111).²⁰⁴

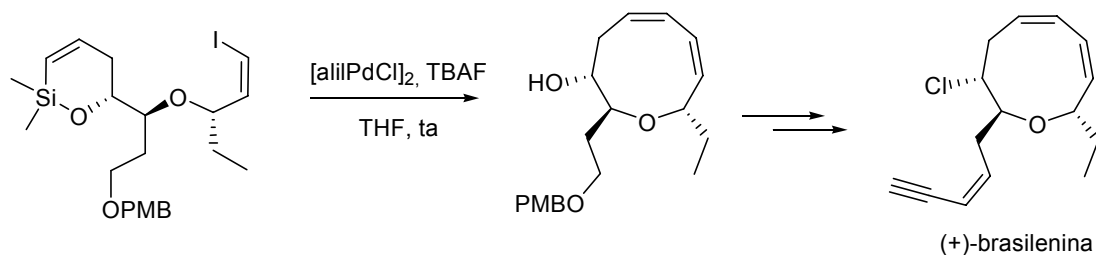


Figura 111

c) Organosilanoles

Entre 1999 y 2000, Hiyama describió los primeros acoplamientos de aril mono,²⁰⁵ di- y trisilanoles²⁰⁶ con yoduros arílicos usando óxido de plata como activante. La reacción transcurría con buenos rendimientos, aunque requería tiempos de reacción largos y temperaturas elevadas (Figura 112). El papel del óxido de plata se atribuyó a dos posibles efectos: i) una vez formado el yoduro de organopaladio $[I-Pd(II)-R^1]$ en la etapa de adición

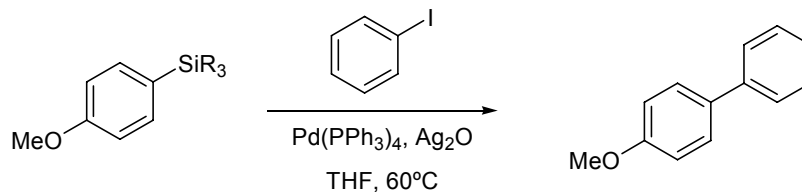
²⁰³ a) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1749. b) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2102. c) Denmark, S. E., Yang, S. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9695. d) Miller, R. L.; Maifeld, S. V.; Lee, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2773.

²⁰⁴ a) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15196. b) Denmark, S. E., Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12432.

²⁰⁵ Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 299.

²⁰⁶ Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguro, M.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5342.

oxidante, la elevada afinidad de la plata por el yodo induciría la abstracción de éste, generando especies catiónicas de paladio que facilitarían la transmetalación; ii) el Ag_2O u otras especies básicas formadas *in situ* podrían actuar como nucleófilos facilitando también la transmetalación del grupo orgánico unido al silicio.



SiR_3	t (h)	Rendimiento (%)
SiMe_2OH	36	80
$\text{SiMe}(\text{OH})_2$	12	93
$\text{Si}(\text{OH})_3$	12	83

Figura 112. Acoplamiento de silanoles activado por Ag_2O .

Denmark describió, casi simultáneamente, que los alqueniil monosilanoles con grupos espectadores metilo o isopropilo acoplaban con yoduros de arilo y de vinilo con buenos rendimientos y estereoselectividades cuando se usaba TBAF como activante (Figura 113).²⁰⁷ Posteriormente ha llevado a cabo el acoplamiento usando también triflatos y nonaflatos como electrófilos.²⁰⁸

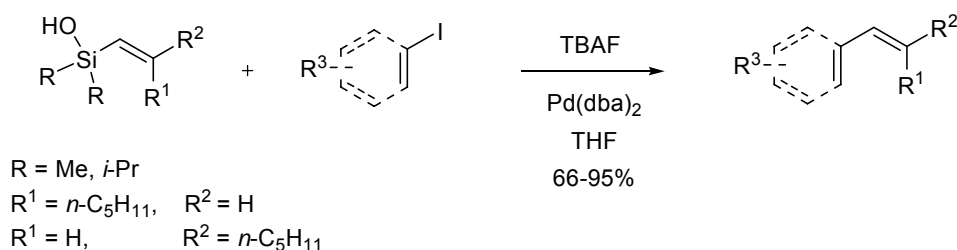


Figura 113. Acoplamiento de alqueniil monosilanoles activado por TBAF.

En un estudio detallado del papel que el ión fluoruro juega en la activación, Denmark encontró que los silaciclobutanos, los siloxanos y los silanoles reaccionan a través de un intermedio común, generado *in situ* por tratamiento con TBAF en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, lo que contradecía

²⁰⁷ a) Denmark, S. E.; Wehrli, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565. b) Denmark, S. E., Pan, W. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 98. c) Denmark, S. E.; Neuville, L.; Christy, M. E. L.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8500.

²⁰⁸ Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3771.

la teoría de la tensión de anillo propuesta en un principio para justificar la elevada reactividad de los siletanos. Este intermedio común fue identificado, mediante espectrometría de RMN- ^{29}Si y ^{19}F , como un aducto formado por el silanol y el ión fluoruro a través de un enlace hidrógeno (Figura 114).²⁰⁹

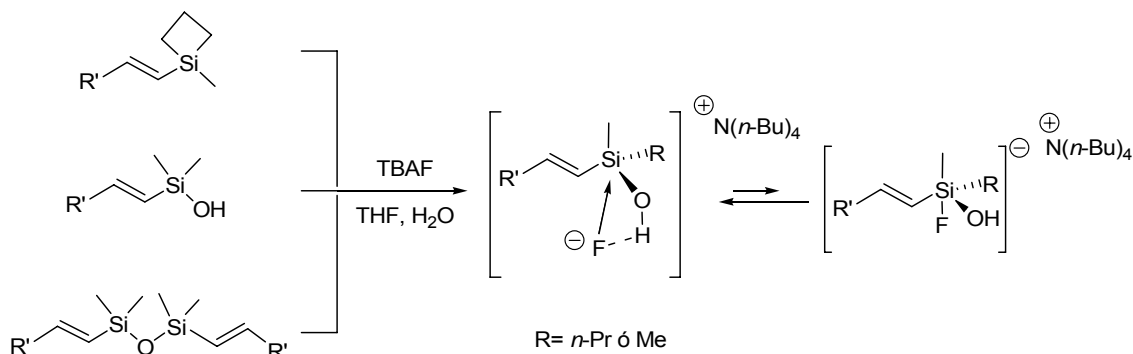


Figura 114. Mecanismo de activación por TBAF.

Aunque el TBAF es generalmente muy eficaz, en ocasiones puede resultar incompatible con ciertas funcionalidades presentes en los fragmentos a acoplar por lo que en los últimos años se han investigado otros posibles activantes.

Denmark ha demostrado que bases como HNa, Cs_2CO_3 o KOSiMe_3 son alternativas viables al fluoruro. Mientras que éste activaría el silano mediante la formación de un silicato pentavalente, las bases lo harían mediante la formación de un anión silanolato que, además de formar el silicato pentavalente, también sería capaz de coordinarse al haluro de arilpaladio (II), haciendo intramolecular la etapa de transmetalación (Figura 115).²¹⁰

²⁰⁹ a) Denmark, S. E.; Wehrli, D.; Choi, J. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2491. b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F.; Wehrli, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4865.

²¹⁰ a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6439. b) Denmark, S. E., Ober, M. H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1357. c) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem.* **2004**, 126, 4876. d) Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. M. *Ibid.* **2006**, 128, 15958. e) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4954. f) Denmark, S. E.; Baird, J. D.; Regens, C. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1440.

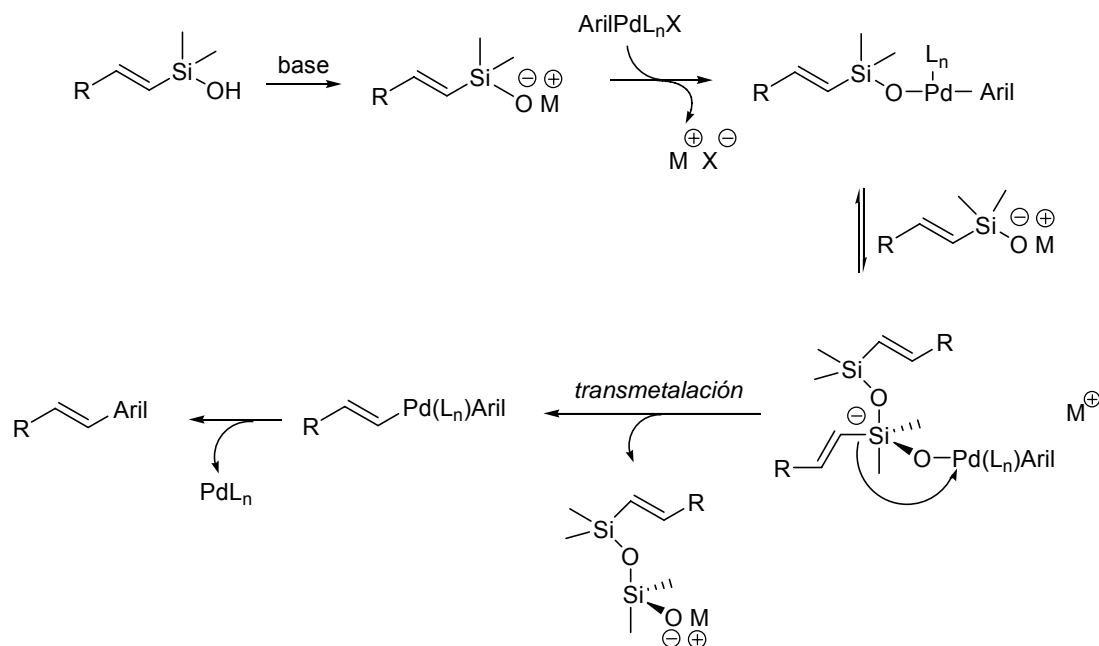


Figura 115. Mecanismo de activación por bases.

Los silanoles pueden prepararse con elevada pureza geométrica a partir del correspondiente haluro precursor, por atrapado de un alquenil-litio generado *in situ* con hexametildiclorosiloxano o con diisopropilclorosilano seguido de oxidación con cloro e hidrólisis (Figura 116).

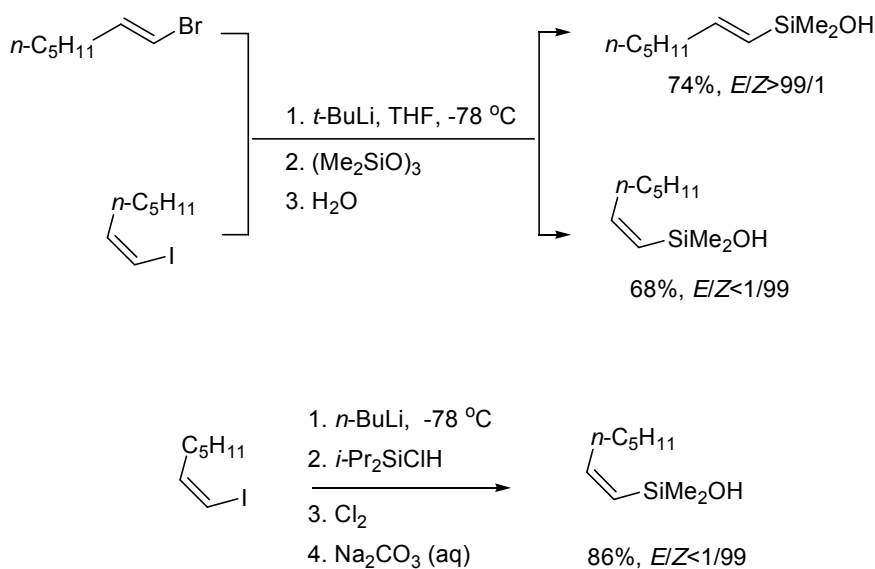


Figura 116. Síntesis de vinilsilanos a partir de haluros.

Los silanoles pueden obtenerse también a partir de los alquinos precursores mediante hidrosililación con diisopropilclorosilano catalizada por platino, seguida de hidrólisis básica (Figura 117).

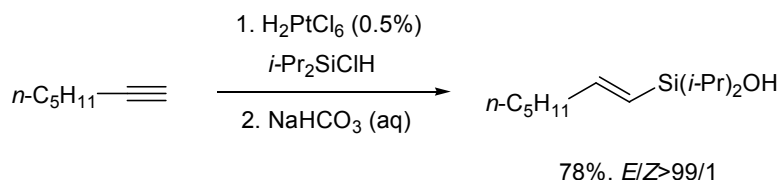


Figura 117. Síntesis de silanoles por hidrosililación de alquinos.

4.3.4. “SAFETY-CATCH” SILANOLES O SILANOLES ENMASCARADOS

Los llamados *safety-catch* silanoles (o silanoles enmascarados) son derivados sililados que presentan elevada estabilidad en una amplia gama de condiciones de reacción pero que, bajo condiciones específicas, pueden desenmascarse *in situ* para generar los silanoles correspondientes y participar eficazmente en reacciones de acoplamiento cruzado (Figura 118).^{181h}

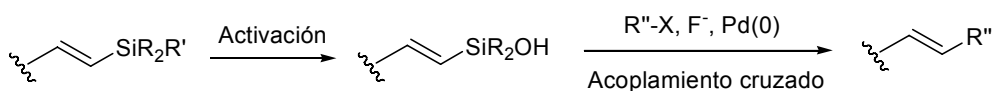


Figura 118. Esquema general de reacción de los “*safety catch*” silanoles.

Los metilsilaciclobutanos desarrollados por Denmark (sección 4.3.2, p 93)¹⁸⁶ pueden ser considerados los primeros *safety-catch* silanoles utilizados en este tipo de reacciones. Sin embargo, los siletanos presentan todavía limitaciones importantes, como la de transferir únicamente grupos alquenilo o la de ser bastante lábiles debido a la tensión inherente al anillo de cuatro miembros. En los últimos años se han descrito otras familias de organosilanos que pueden actuar también como *safety-catch* silanoles y que presentan, en algunos casos, mayor estabilidad y versatilidad:

a) Hidruros de silicio

Aunque es conocido que el paladio se inserta en los enlaces Si-H para dar especies R-Si-Pd-H que podrían participar en reacciones de acoplamiento, hasta el momento se ha descrito únicamente un ejemplo del uso de hidruros de silicio en este tipo de reacciones. Denmark²¹¹ encontró que los hidruros de α -(alcoxivinil)sililo funcionaban como precursores de los correspondientes silanoles y que, tras ser activados *in situ* con F⁻ o HO⁻, acoplaban con haluros de arilo de forma rápida y con buenos rendimientos (Figura 119).

²¹¹ Denmark, S. E.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3221.

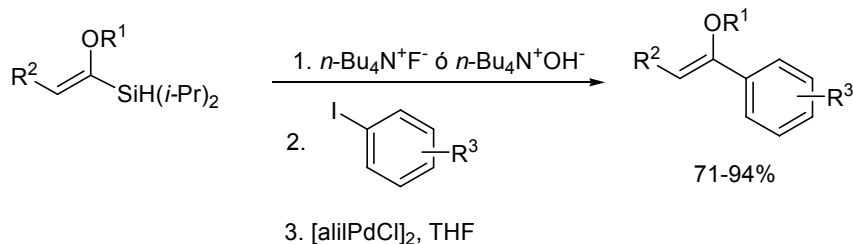


Figura 119. Acoplamiento de hidruros de silicio.

Los vinilhidrosilanos son compuestos estables que pueden purificarse mediante cromatografía en columna y que pueden prepararse por diversos procedimientos a partir del haluro o del alquino precursor.

El atrapado de un anión vinílico generado bien a partir de un haluro^{207a} o bien a partir de un vinil éter con cloruro de hidrosilano²¹¹ permite obtener hidrosilanos con buenos rendimientos (Figura 120).

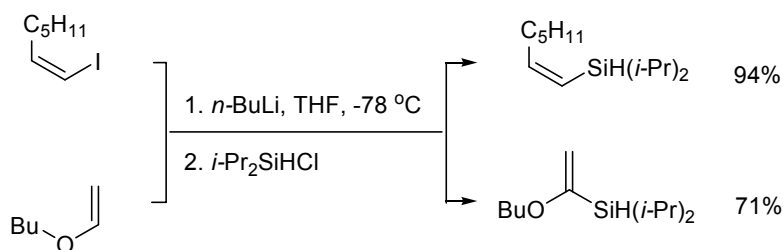


Figura 120. Síntesis de vinilhidrosilanos por atrapado de un anión vinílico con un cloruro de hidrosilano.

La reacción de dihidrosilanos con yoduros de arilo y heteroarilo, en presencia de un catalizador de paladio y ligandos fosfina voluminosos, conduce a los monohidrosilanos correspondientes también con buenos rendimientos²¹² (Figura 121).

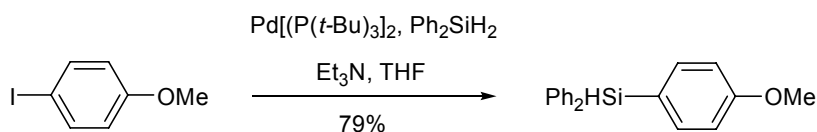


Figura 121. Síntesis de arilhidrosilanos por acoplamiento con un dihidrosilano.

Tamao redujo alquinihidrosilanos con DIBAL para preparar de forma estereoselectiva *cis*-vinilhidrosilanos²¹³ (Figura 122).

²¹² Yamanoi, Y.; Taira, T.; Sato, J. I.; Nakamura, I.; Nishihara, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4543.

²¹³ Tamao, K.; Nakajo, E.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 414.

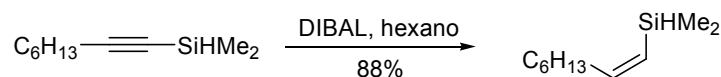


Figura 122. Síntesis de Z-vinilhidrosilanos por reducción de alquínisilanos.

La hidrosililación de 1-alquinos con PhMeSiH_2 ó Ph_2SiH_2 catalizada por especies de rodio altamente reactivas conduce de forma estereoselectiva a vinil hidrosilanos *E* con excelentes rendimientos²¹⁴ (Figura 123).

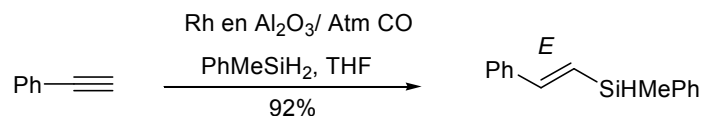


Figura 123

b) Bencilsilanos

Trost²¹⁵ ha introducido recientemente los bencildimetilsilanos como los “*safety catch*” silanoles más eficientes, debido a su estabilidad frente a ácidos y bases y su desbencilación casi instantánea por tratamiento con TBAF en THF a 0°C. Los acoplamientos cruzados de estos silanos tienen lugar en excelentes rendimientos con una variedad de electrófilos, incluidos yoduros aromáticos impedidos (Figura 124).

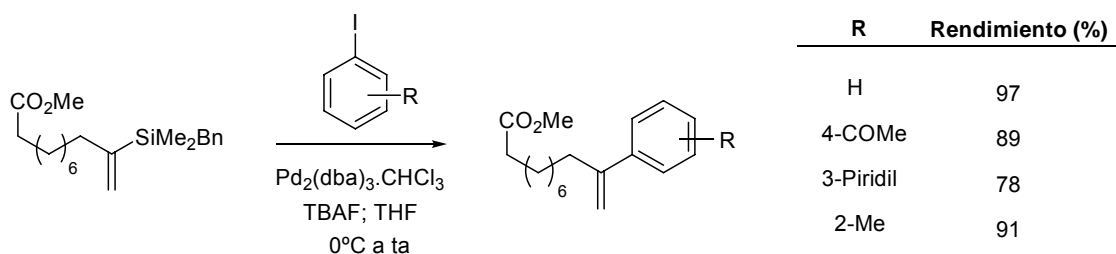


Figura 124. Acoplamiento de bencildimetilvinilsilanos.

²¹⁴ JoongLee, S.; KyeuPark, M.; HeeHan, B. *Silicon Chemistry* **2002**, 1, 41.

²¹⁵ Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Ball, Z. T. *Org.Lett.* **2003**, 5, 1895.

Además son los únicos “*safety-catch*” silanoles que resisten condiciones de desprotección de sililéteres, siendo posible la desprotección selectiva de éstos con ión fluoruro en medio ácido (Figura 125).

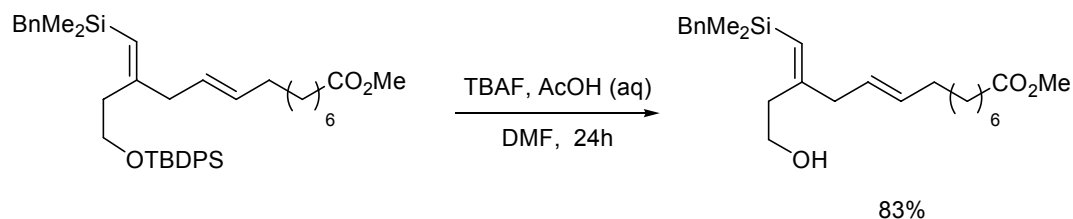


Figura 125. Desprotección selectiva de un sililéter en presencia de un bencildimetilsilano.

El grupo bencilsilano es también estable frente a las bases, lo que permitió a Denmark realizar acoplamientos secuenciales de 1,4-bis-sililbutadienos no simétricos, activando en primer lugar el silanol con TMSOK y a continuación el bencilsilano con TBAF (Figura 126).²¹⁶

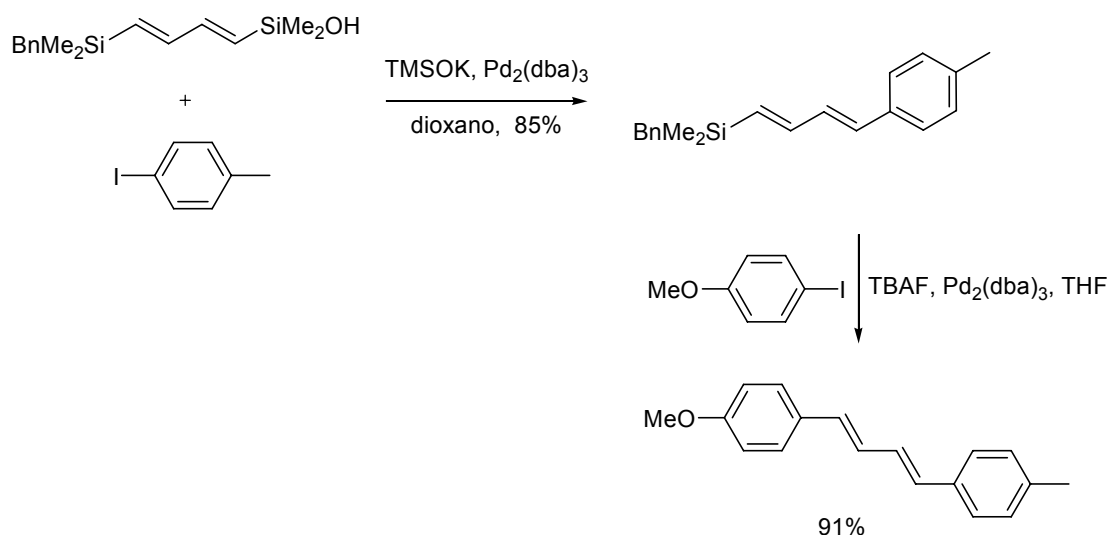


Figura 126. Preparación de butadienos-1,4-disustituídos mediante acoplamiento secuencial de 1,4-bis-sililbutadienos no simétricos.

En cuanto a los métodos de síntesis, Trost ha descrito la preparación regioselectiva de bencildimetilvinilsilanos internos,²¹⁵ en rendimientos excelentes, por hidrosililación del alquino terminal utilizando un catalizador de rutenio (Figura 127).

²¹⁶ a) Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004. b) Denmark, S. E.; Fujimori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8971.

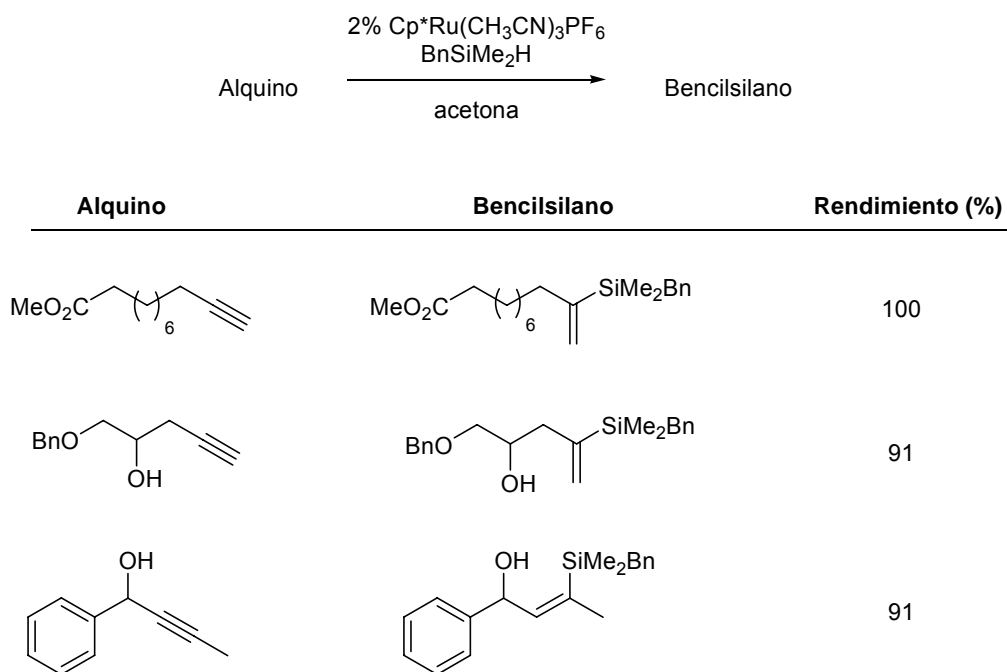


Figura 127. Síntesis de bencilvinilsilanos internos.

Trost ha descrito también la preparación de *Z*-alquenilbencildimetilsilanos por reducción del alquinsilano precursor con una diimida generada *in situ* (Figura 128).²¹⁷

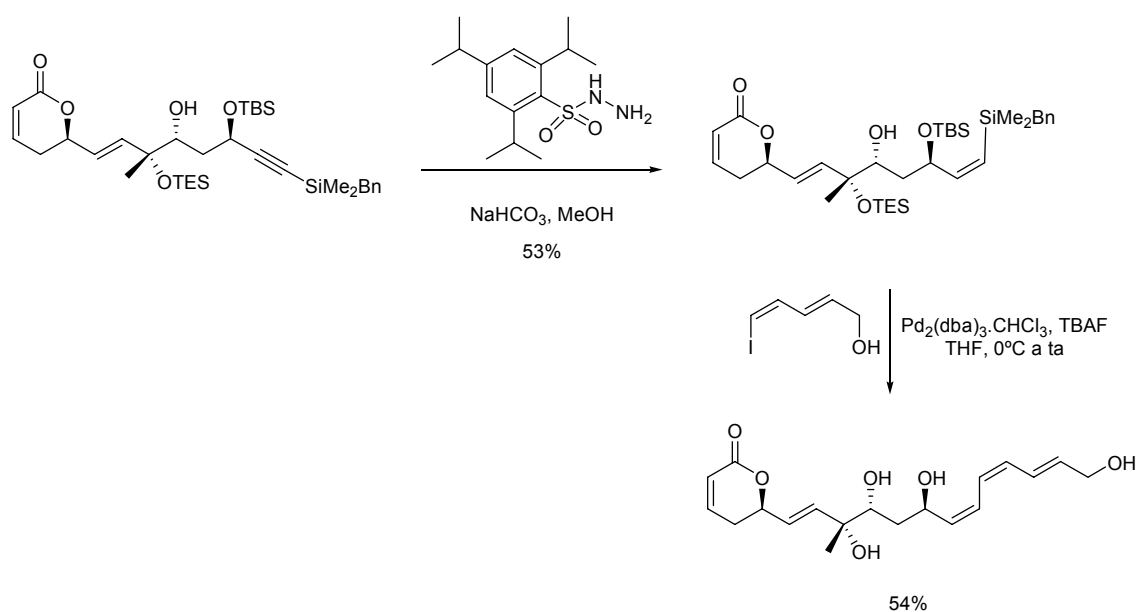


Figura 128. Síntesis de *Z*-bencilvinilsilanos por reducción del alquino precursor y acoplamiento.

²¹⁷ Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666.

Denmark^{216b} ha preparado *E*-alquenilbencildimetilsilanos por reducción de un alquínilsilano con Red-Al (Figura 129).

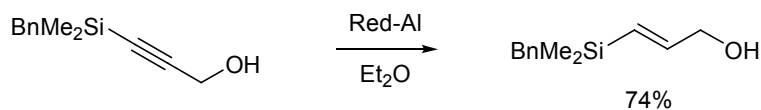


Figura 129. Preparación de *E*-alquenilbencilsilanos por reducción de alquínilsilanos con Red-Al.

También se ha descrito la preparación de bencilsilanos por metalación de una tosilhidrazona precursora y atrapado del anión generado con clorobencildimetilsilano (Figura 130).²¹⁸

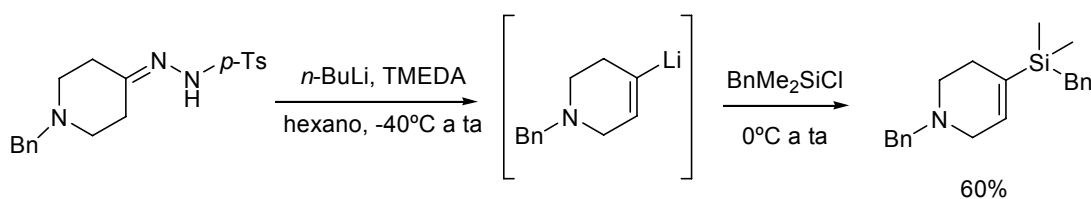


Figura 130. Preparación de bencildimetilsilanos a partir de una tosilhidrazona.

Denmark²¹⁹ ha llevado a cabo recientemente la síntesis de alquidenciclopentanos altamente sustituidos mediante una secuencia de reacciones que incluía la sililcarbociclación catalizada por rodio de un 1,6-enino con bencildimetilsilano y el acoplamiento catalizado por paladio del *Z*-alquidenciclopentano obtenido con una variedad de electrófilos (Figura 131).

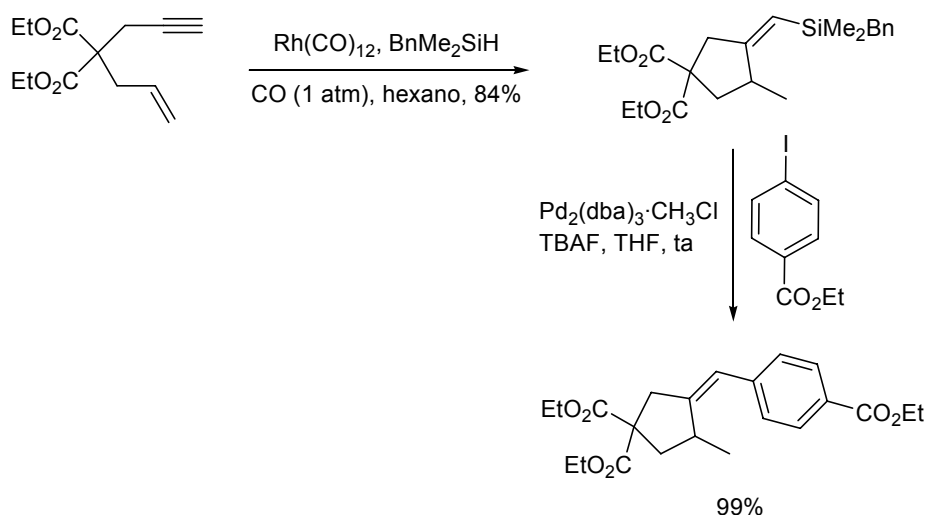


Figura 131. Síntesis de alquidenciclopentanos por sililcarbociclación seguida de acoplamiento de Hiyama.

²¹⁸ Morrill, C., Mani, N. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1505.

²¹⁹ Denmark, E. S.; Liu, J. H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3737.

c) Fenilsilanos

Los fenildimetilsilanos son “*safety catch*” silanoles extraordinariamente estables a una amplia variedad de condiciones de reacción, incluido el tratamiento con ión fluoruro, y necesitan condiciones drásticas para ser desenmascarados.

Anderson²²⁰ encontró que el tratamiento de los alqueniifenildimetilsilanos con una base fuerte como el *tert*-butóxido potásico en presencia de 18-éter corona-6 liberaba el correspondiente silanol, que reaccionaba con yodobenceno para formar de forma sorprendente y con rendimientos elevados los productos de acoplamiento *cine* (Figura 132).

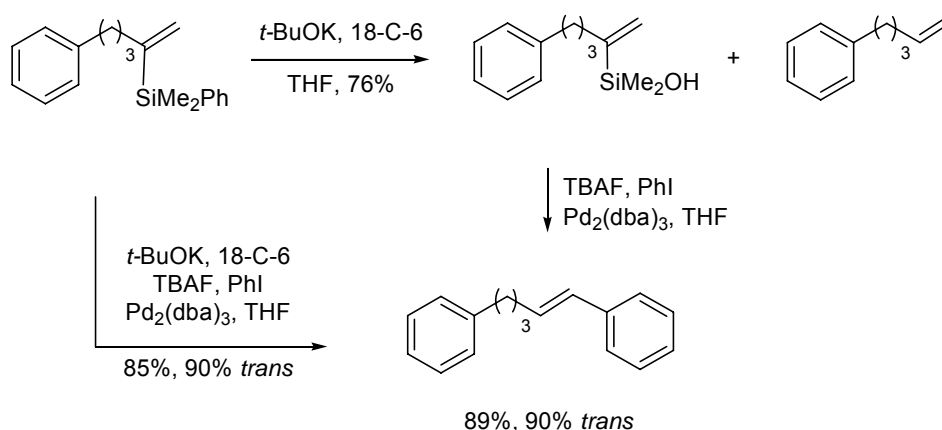


Figura 132. Activación y acoplamiento *cine* de fenildimetilsilanos.

Anderson comprobó que las condiciones drásticas requeridas para desenmascarar el grupo protector provocaban la protodesililación del silanol dando lugar al alqueno terminal, y propuso una explicación mecanística para ello. El anión hidroxilo atacaría al silicio para formar un anión pentavalente, que colapsaría para dar un silanol neutro vía expulsión de un anión fenilo. En medio básico, el silanol formaría el silanolato que sufriría descomposición para generar un anión vinílico, que finalmente se protonaría para dar el alqueno terminal (Figura 133). Una posterior reacción tipo Heck entre este alqueno y el yodobenceno explicaría la formación del producto de acoplamiento *cine*.

²²⁰ a) Anderson, J. C.; Flaherty, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 1, 3025. b) Anderson, J. C.; Anguille, S.; Bailey, R. *Chem. Commun.* **2002**, 2018. c) Anderson, J. C.; Munday, R. H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8971.

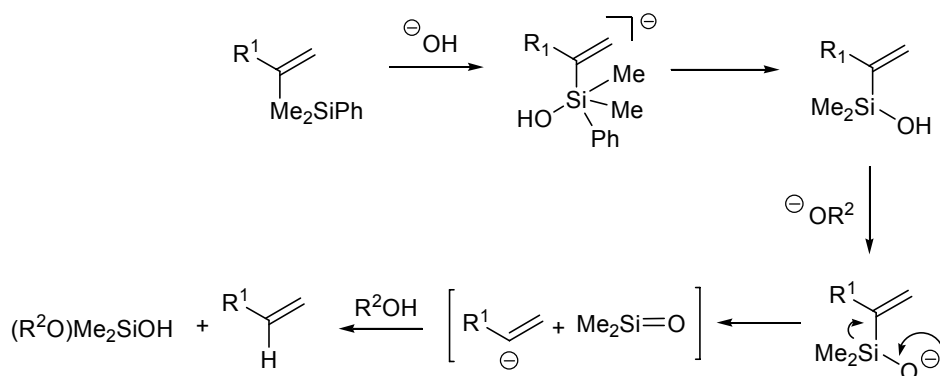
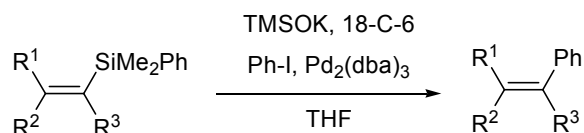


Figura 133. Mecanismo propuesto para la protodesililación de fenildimetilsilanos.

Posteriormente, Anderson^{220c} ha utilizado una base débil como el TMSOK²¹⁶ para desenmascarar el grupo fenilo comprobando que los rendimientos del producto de acoplamiento *ipso* mejoraban ostensiblemente y solo se obtenían cantidades significativas de producto desililado cuando el sustituyente en *cis* al silicio era un grupo voluminoso (Figura 134).



R ¹	R ²	R ³	Conversión	Rendimiento (%)
H	H	(CH ₂) ₃ Ph	> 95% <i>ipso</i>	86
H	Me	(CH ₂) ₃ Ph	10:1 <i>ipso</i> :desililado	76
(CH ₂) ₃ Ph	H	H	1:3 <i>ipso</i> :desililado	62

Figura 134. Acoplamiento de fenildimetilvinilsilanos activados por TMSOK.

En cuanto a la síntesis de los fenilsilanos, de nuevo puede realizarse a partir del alquino o del haluro precursor.

Ozawa¹⁹⁷ llevó a cabo la preparación estereodivergente de arildimetilvinilsilanos *Z* o *E* por hidrosililación de los acetilenos precursores con distintos catalizadores de rutenio (Figura 135).

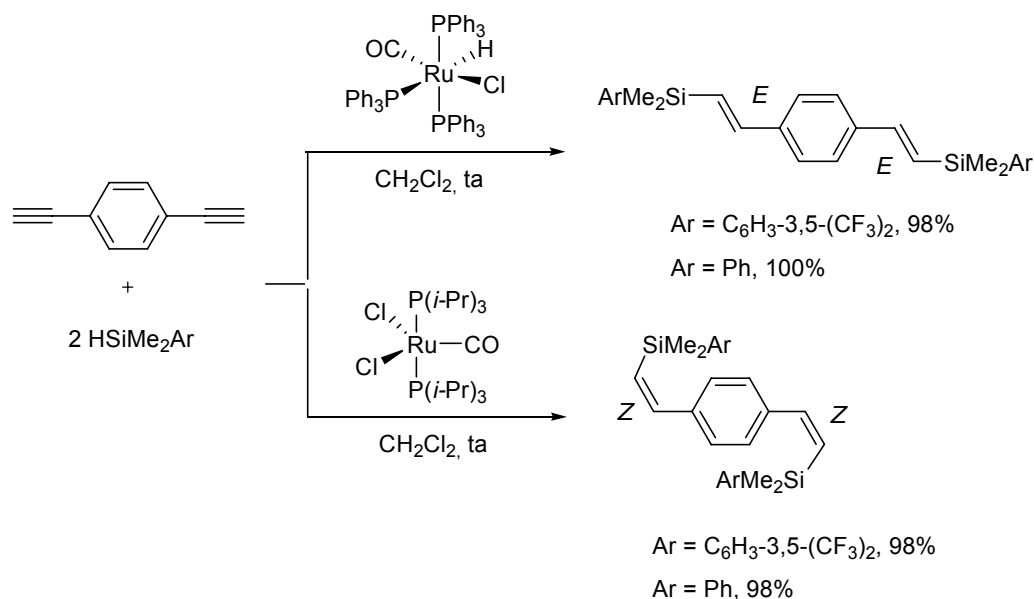


Figura 135. Hidrosilación estereodivergente de arildimetilvinilsilanos utilizando catalizadores de rutenio.

Anderson^{220c} y Panek²²¹ han sintetizado *Z*-alquenilfenildimetilsilanos por reducción con DIBAL de los correspondientes alquínilsilanos (Figura 136).

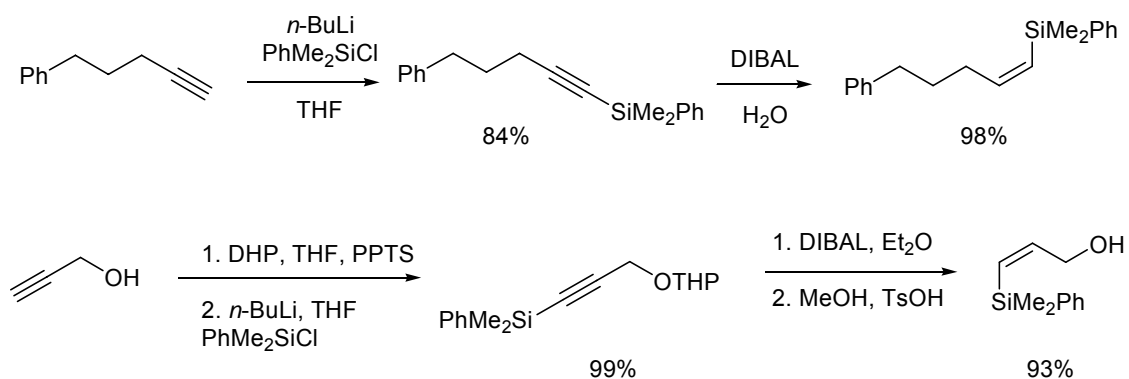


Figura 136. Síntesis de *Z*-alquenilfenildimetilsilanos por reducción de alquínilsilanos.

Anderson ha descrito también la preparación de *E*-alquenilfenildimetilsilanos por metalación de un haluro vinílico precursor y atrapado con clorofenildimetilsilano (Figura 137).^{220c}

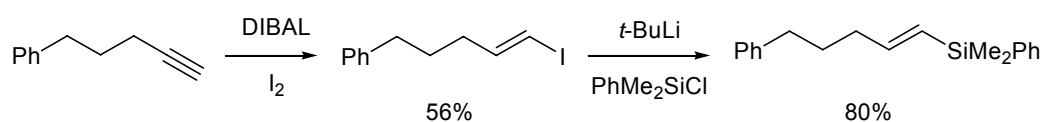


Figura 137. Síntesis de *E*-alquenilfenildimetilsilanos por metalación y atrapado.

²²¹ Lowe, J. T.; Youngsaye, W.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3639.

d) Bis(trifluorometil)fenilsilanos

La presencia de sustituyentes atractores de carga en el anillo aromático, como el grupo trifluorometilo, evita el uso de bases fuertes en la activación que ahora transcurre en condiciones suaves empleando TBAF.¹⁹⁷ Los (3,5-bistrifluorometil)fenildimetil silanos mejoran además los tiempos y los rendimientos de los acoplamientos, evitando la protodesililación observada en los fenilsilanos (Figura 138).

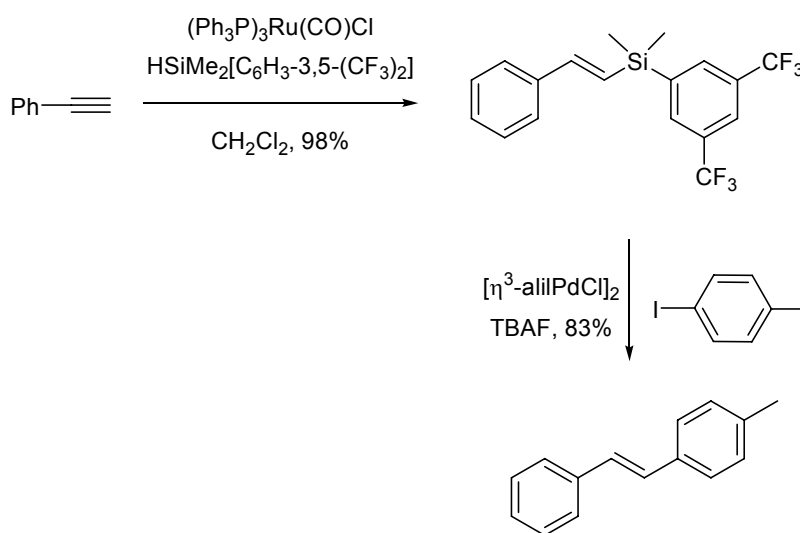


Figura 138. Síntesis y acoplamiento de (3,5-bistrifluorometil)fenildimetilsilanos.

e) 2-(Hidroximetil)fenilsilanos

Hiyama²²² ha descrito recientemente que los 2-(hidroximetil)fenilsilanos o benciloxisilanos participan en reacciones de acoplamiento sin necesidad de activación externa con ión fluoruro.

Los benciloxisilanos vinílicos se preparan por hidrosililación catalizada por platino de los alquinos precursores empleando, como hidruro de silicio, el 2-(hidroximetil)fenilsilano protegido como tetrahidropiranyl éter o como acetato. Una vez desprotegido, el alcohol puede ser desprotonado con una base débil como el K_2CO_3 y activar de forma intramolecular al silicio para formar la especie hipervalente, que sufrirá el acoplamiento (Figura 139).

²²² a) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952.

b) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Chen, J.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 585.

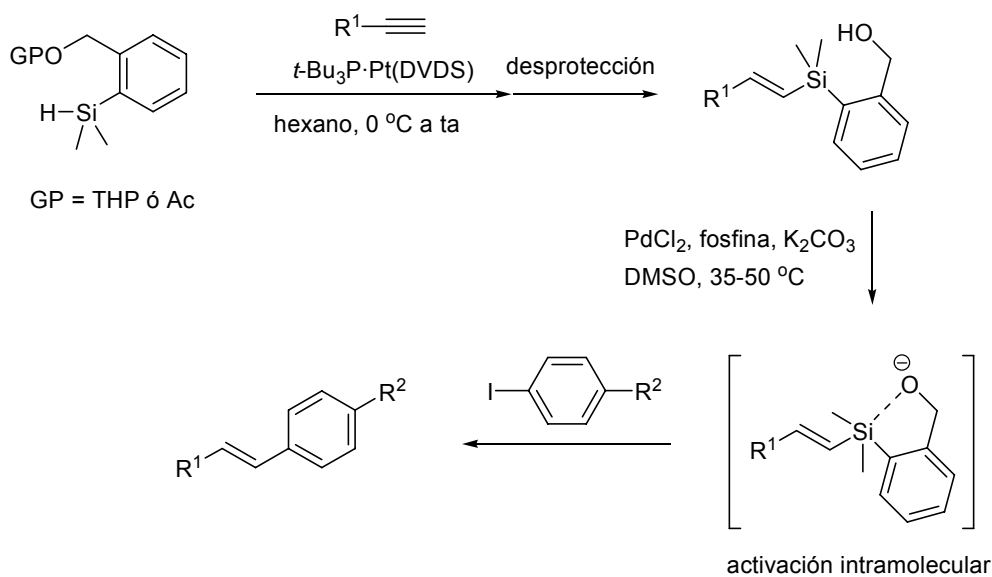


Figura 139. Síntesis y acoplamiento de benciloxisilanos.

f) 2-Tiofenilsilanos

Hiyama encontró que los viniltiofenilsilanos podían ser desenmascarados con TBAF para generar el silanol correspondiente que acoplaba con haluros arílicos en condiciones suaves y con rendimientos elevados (Figura 140).²²³

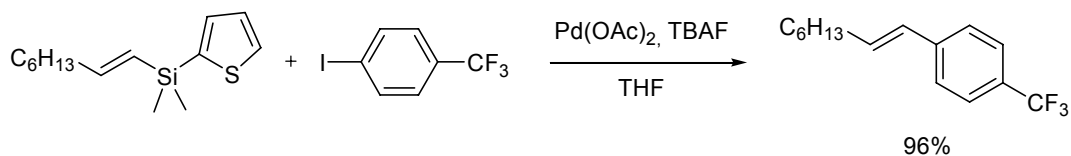


Figura 140. Acoplamiento de 2-tiofenilsilanos.

La hidrosililación de un alquino precursor puede emplearse también para la preparación de vinil(2-tiofenil)silanos *Z* o *E* usando catalizadores de rodio o platino, respectivamente (Figura 141).²²³

²²³ Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, 138.

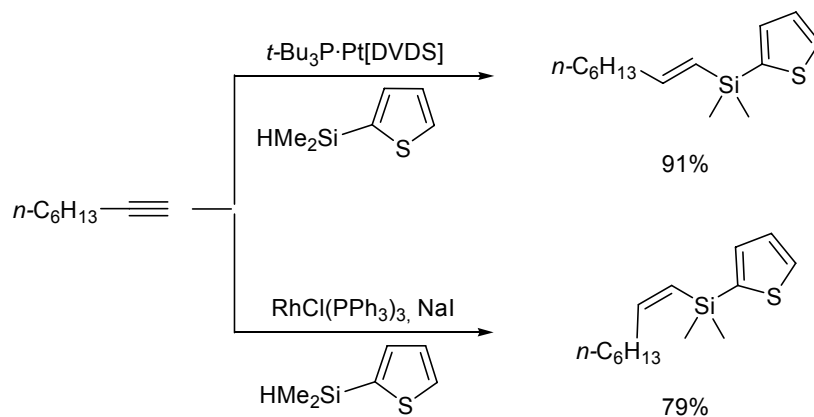


Figura 141

Denmark^{216a} describió recientemente una secuencia de acoplamientos quimioselectivos utilizando un bis-silano que portaba un silanol en un extremo y un 2-tiofenilsilano en el otro. El silanol se activó selectivamente con TMSOK y se acopló con un yoduro arílico; el tiofenilsilano, inerte al TMSOK, se activó posteriormente con fluoruro y se acopló con un yoduro arílico diferente, obteniéndose de esta forma 1,4-diarilbutadienos no simétricos con rendimientos excelentes (Figura 142).

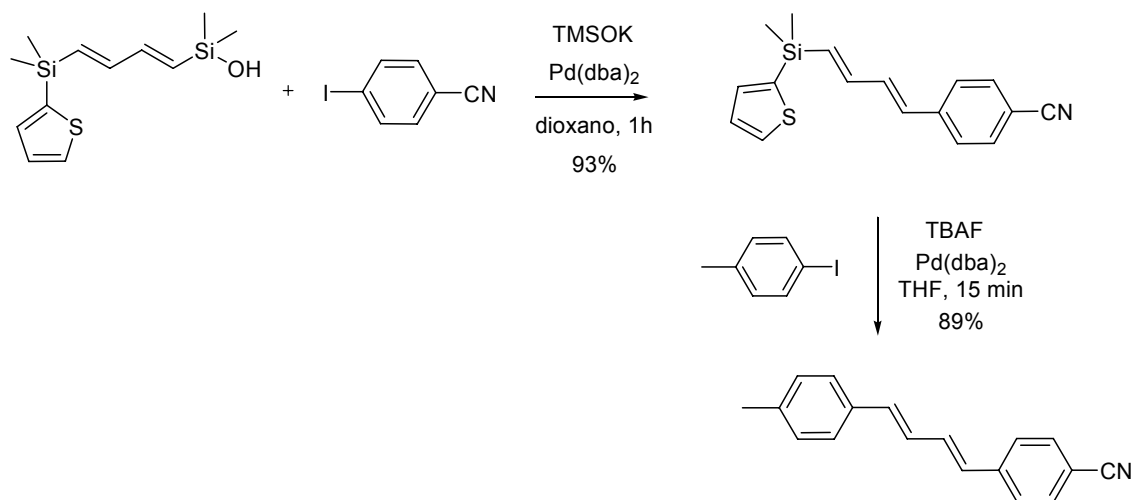


Figura 142. Acoplamiento quimioselectivo de bis-silanos no simétricos.

g) 2-Piridilsilanos

Yoshida²²⁴ ha descrito el acoplamiento de alquenildimetil-(2-piridil)-silanos con haluros arílicos usando TBAF como activante (Figura 143).

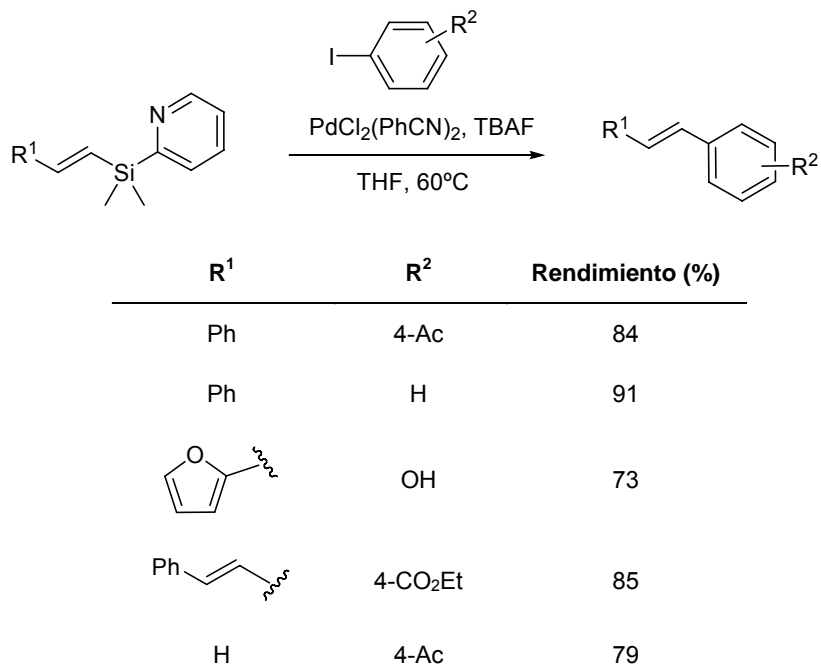


Figura 143. Acoplamiento de 2-piridilvinilsilanos.

Yoshida^{224,225} también ha llevado a cabo la síntesis regio y estereoselectiva de alquenos multisustituídos, empleando una secuencia de reacciones catalizadas por paladio que incluía la reacción de Heck de vinildimetil(2-piridil)silano con un yoduro arílico, la carbopaladación del nuevo alquenil piridilsilano con un segundo yoduro y, finalmente, un acoplamiento de Hiyama (Figura 144).

²²⁴ a) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5600. b) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nokami, T.; Kamei, T.; Koike, T.; Yoshida, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 105. c) Itami, K.; Yoshida, J. *Synlett* **2006**, 157.

²²⁵ a) Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013. b) Itami, K.; Ushioji, Y.; Nokami, T.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3695.

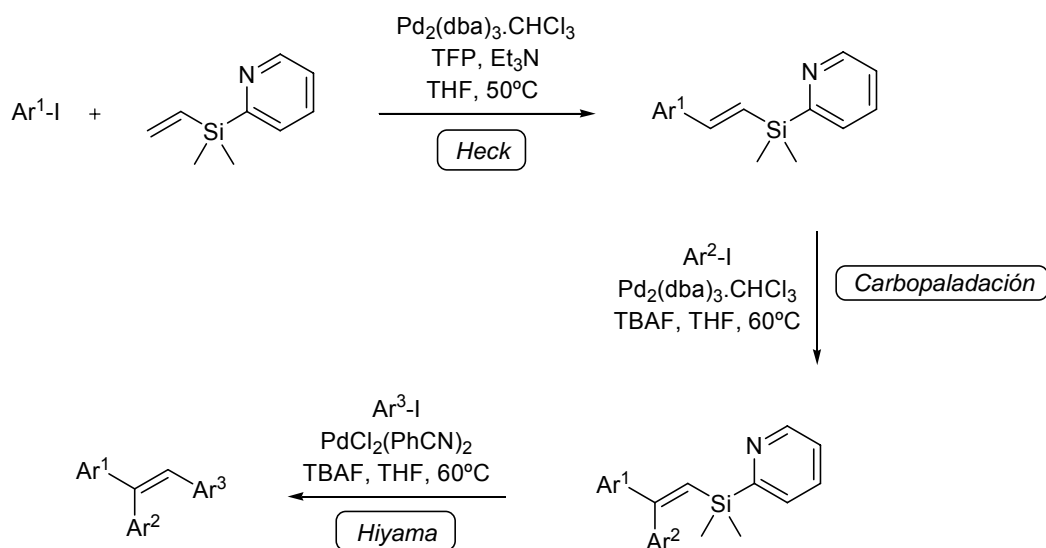


Figura 144

Los piridilsilanos pueden obtenerse por hidrosililación catalizada, por un metal de transición, del alquino precursor;²²⁶ por reacción de Heck del vinildimetil(2-piridil)silano con yoduros de arilo;²²⁵ o mediante una reacción tipo Peterson del anión del bis(2-piridildimetilsilil)metano con sustratos carbonílicos²²⁷ (Figura 145).

²²⁶ Itami, K.; Mitsudo, K.; Nishino, A.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2645.

²²⁷ a) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5537. b) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5045.

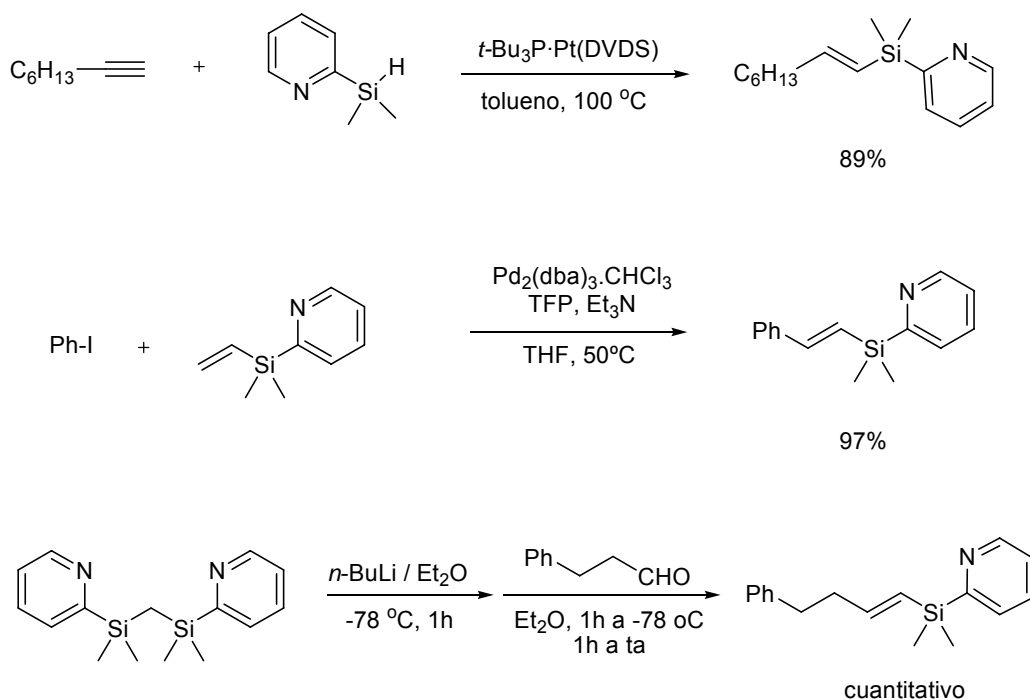


Figura 145. Síntesis de 2-piridilvinilsilanos.

h) Alilsilanos

Hiyama ha descrito que los trialilfenilsilanos sufren acoplamiento cruzado con haluros arílicos, transfiriendo exclusivamente el grupo fenilo.²²⁸ Empleando esta metodología ha preparado un amplio número de compuestos biarílicos, demostrando que la reacción funciona bien tanto para anillos ricos como pobres en electrones (Figura 146).

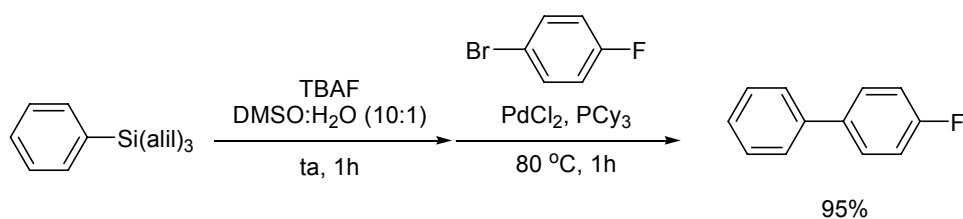


Figura 146: Síntesis de biarilos mediante acoplamiento de Hiyama de trialilfenilsilanos.

El acoplamiento de haluros arílicos y alildimetilpiridilsilanos conduce de forma eficiente a 2-arilpiridinas, al ser el anillo de piridina el grupo transferido exclusivamente en este caso. Para esta familia de “*safety-catch*” silanoles, desarrollada por Yoshida,²²⁹ el activante es el óxido de plata que actúa, por una parte, coordinándose a través de los átomos de plata con el nitrógeno del anillo de piridina y con el doble enlace del alilo y, por otra, por el efecto base de Lewis que

²²⁸ Nakao, Y.; Oda, T.; Sahoo, A. K.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 570.

²²⁹ Nokami, T.; Tomida, Y.; Kamei, T.; Itami, K.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 729.

ejerce el oxígeno sobre el átomo de silicio. Posteriormente podría producirse la ruptura bien del enlace silicio-alilo o bien del enlace piridina-silicio para dar un silanolato de plata o una especie piridil-plata, respectivamente (Figura 147). Ambos productos podrían participar en la transmetalación y conducir al producto de acoplamiento final.

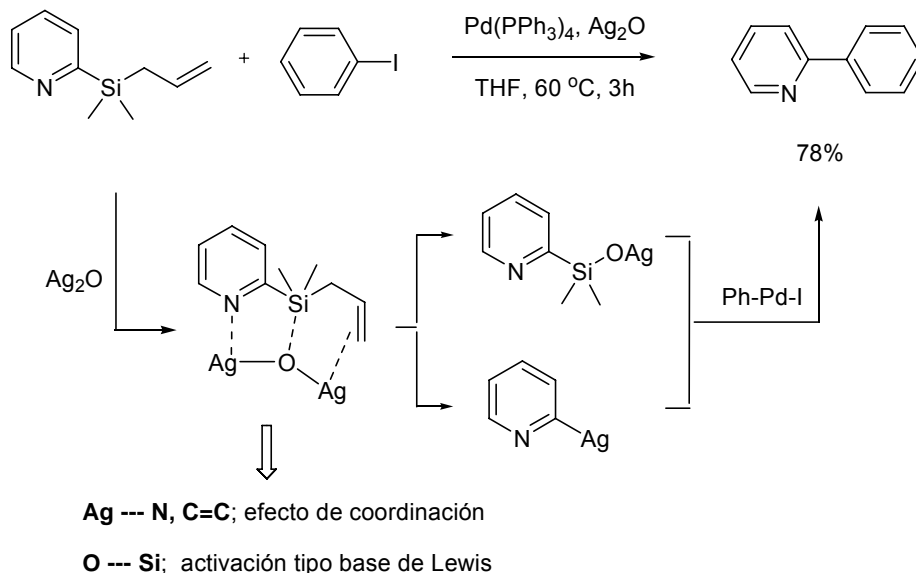


Figura 147. Síntesis de 2-arylpiridinas por acoplamiento de Hiyama de alilpiridilsilanos activado por Ag_2O .

Recientemente, Li²³⁰ ha puesto a punto un método para la transferencia selectiva de grupos vinilo, demostrando que los alildimetilvinilsilanos pueden ser también reactivos eficientes en el acoplamiento de Hiyama (Figura 148).

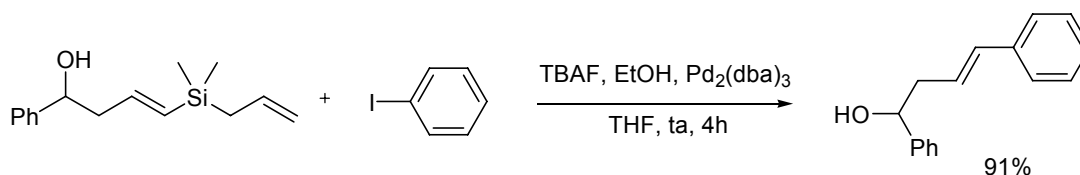


Figura 148. Acoplamiento de un alildimetilvinilsilano con transferencia exclusiva del grupo vinilo.

²³⁰ Li, L.; Navasero, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3733.



II. OBJETIVOS



1. SÍNTESIS DE *N*-HETEROARIL RETINALES Y DE SUS BACTERIORRODOPSINAS ARTIFICIALES

Bacteriorrodopsina (bR) es un pigmento fotorreceptor presente en la membrana púrpura de bacteria *Halobacterium salinarum* que funciona como una bomba de protones inducida por la luz, capaz de convertir la energía solar en energía química. El pigmento está formado por una proteína, bacterioopsina, unida covalentemente a su cromóforo, *trans*-retinal, mediante una base de Schiff protonada. La absorción de un fotón por el cromóforo origina un fotociclo mediante el cual se transporta un protón desde el interior citoplasmático al exterior celular; este gradiente de protones genera un potencial electroquímico que es usado por la bacteria para la síntesis de ATP.

Bacteriorrodopsina presenta unas características excepcionales que la han convertido en un “material inteligente” de interés para diversas áreas tecnológicas: puede obtenerse en grandes cantidades de *H. salinarum*, es un material biológico estable que mantiene su estructura y su función en un amplio rango de temperaturas y pHs, y sus propiedades fotofísicas y fotoquímicas son excelentes (reacciones fotoquímicas rápidas con movimientos de cargas, cambios apreciables en los espectros de absorción de los intermedios, fotociclo de bombeo de protones que puede repetirse más de 10^6 veces sin deterioro, capacidad para formar películas organizadas y, lo que es más relevante aún, excelente fotosensibilidad *in vitro*).

Los estudios de mutagénesis dirigida en la parte proteica así como los de reemplazo del cromóforo nativo por análogos sintéticos han aportado información muy valiosa sobre la interacción cromóforo-proteína y sobre el mecanismo de activación del fotociclo, y han permitido también optimizar las propiedades espectrales y cinéticas del pigmento de cara a sus posibles aplicaciones tecnológicas.

Entre los análogos sintéticos de *trans*-retinal resultan de particular interés aquellos que provocan un desplazamiento al rojo del máximo de absorción del pigmento respecto al de bR nativa (*red-shifted*). El interés en este tipo de análogos radica en que, por una parte, las bRs artificiales generadas podrían ser utilizadas para establecer el umbral de energía mínimo necesario para iniciar la fotorespuesta y, por otra, en que el desarrollo de pigmentos estables con estas características permitiría la incorporación de láseres semiconductores baratos como parte del dispositivo optoelectrónico.

Sin embargo, a pesar del evidente interés en estos pigmentos, el número de análogos que han mostrado un desplazamiento batocrómico significativo al unirse a bacteriorrodopsina es escaso, y la actividad fotosintética de las bRs artificiales generadas es impredecible.

Hasta la fecha se han descrito tres familias de análogos de retinal que forman bRs artificiales con máximos de absorción desplazados al rojo: análogos con sustituyentes fluorados en la cadena poliénica (20,20,20-trifluororetinal y 14-fluororetinal), retinales guaiazulénicos-1-

sustituídos, y análogos en los que el anillo de ciclohexenilo se sustituye por ciclos con un átomo de nitrógeno en conjugación con el sistema poliénico (merocianinas). En estos dos últimos casos, los elevados desplazamientos batocrómicos exhibidos se han atribuido a la gran estabilización por resonancia de las bases de Schiff protonadas, que puede formar un ión tropilio o una cianina, respectivamente.

Como primer objetivo de este trabajo de Tesis nos planteamos el desarrollo de nuevos análogos de retinal que formasen bacteriorrodopsinas artificiales desplazadas al rojo. Para ello se han diseñado estructuras que combinan varios de los efectos ya contrastados, en concreto: la donación de carga de un nitrógeno presente en un anillo (merocianina) y la deslocalización a través de un catión estabilizado por resonancia. Los análogos considerados fueron tres *N*-heteroaril retinales que contienen en su estructura anillos de indol (**a**), 1-indolizina (**b**) ó 3-indolizina (**c**) (Figura 1).

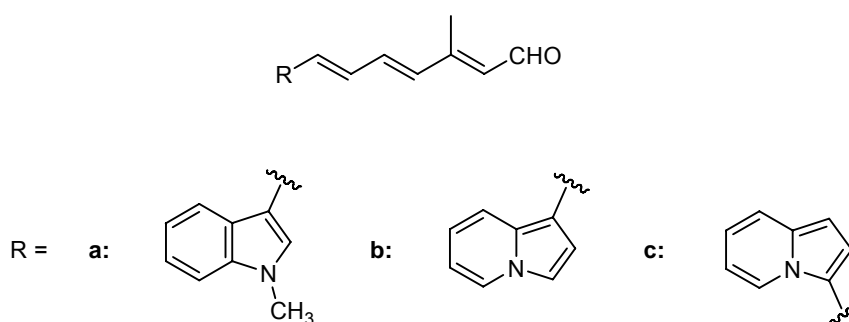


Figura 1. Estructuras de los *N*-heteroaril retinales objeto de este trabajo.

En un primer paso, se llevará a cabo el cálculo de los máximos de absorción UV-Vis de los retinales diseñados mediante métodos teóricos. En caso de que los análogos elegidos mostrasen potencial comportamiento “*red shifted*”, se procedería a desarrollar sus síntesis estereoselectivas en el laboratorio. La fase final del proyecto consistiría en la incubación de los análogos sintéticos con la proteína y en el estudio de las bRs artificiales obtenidas.

2. SÍNTESIS DE 11-CIS-RETINOIDES MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE (1Z,3E)-DIENIL METALES: REACCIONES DE STILLE Y SUZUKI

El conocimiento de que disponemos actualmente sobre el ciclo visual ha sido posible, en gran medida, gracias a los estudios bioorgánicos desarrollados sobre una amplia gama de análogos sintéticos del cromóforo natural, 11-*cis*-retinal. Sin embargo, las aproximaciones sintéticas a esta familia de compuestos se han visto a menudo complicadas por su elevada inestabilidad (a la luz, el calor, ácidos y bases), y las estrategias clásicas que conducen a olefinas *cis* no han resultado completamente satisfactorias para la preparación de 11-*cis*-retinoides.

El acoplamiento cruzado, catalizado por metales de transición, entre electrófilos orgánicos y especies organometálicas constituye actualmente una de las herramientas más poderosas para la formación de enlaces C-C. Sin embargo, aunque esta metodología ha sido ampliamente utilizada para la síntesis de *trans*-retinoides, apenas ha sido explorada para los análogos de las series *cis* y los casos descritos utilizan, en su gran mayoría, a la especie electrónica como portadora de la geometría *Z*.

La abundante y variada metodología desarrollada en los últimos años para la preparación de *Z*-alqueniil metales nos ha llevado a plantear una aproximación a los 11-*cis*-retinoides, inédita hasta el momento, que implica la formación del enlace central C₁₀-C₁₁ por acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, de electrófilos derivados de β-ionona (yoduros, triflatos) y de (1*Z*,3*E*)-dienil metales de estaño y de boro (Figura 2).

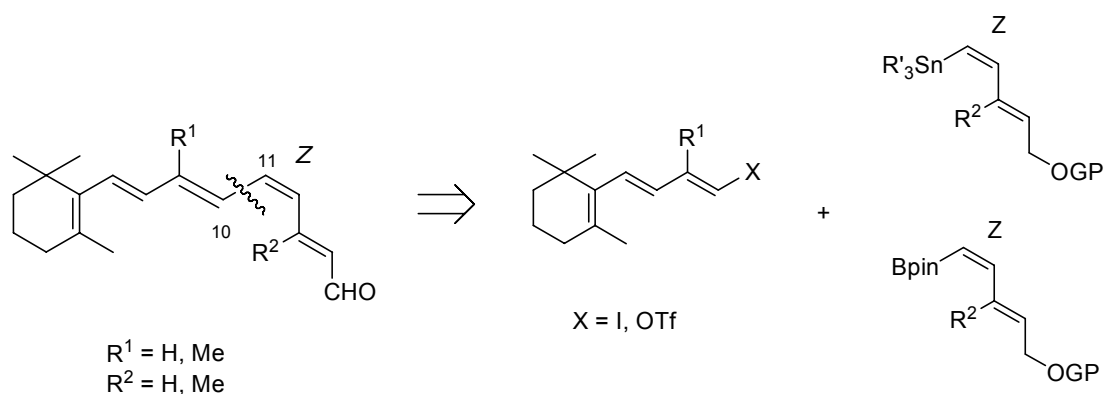


Figura 2. Esquema retrosintético planteado para la síntesis de 11-*cis*-retinoides.

La aproximación sería altamente convergente y el éxito de la misma abriría el camino a la preparación de análogos sintéticos de 11-*cis*-retinal (desmetilados, dihidroderivados, fluorados,

Objetivos

etc.), de otros isómeros de interés biológico (11,13-*dicis*, etc.) y de cromóforos de rodopsina que actúan en otras especies [3-deshidro-11-*cis*-retinal y 3- o 4-hidroxi-11-*cis*-retinal (en animales acuáticos)].

3. EL ACOPLAMIENTO DE HIYAMA EN LA SÍNTESIS ESTEREOESPECÍFICA DE RETINOIDES

El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de organometálicos de silicio (reacción de Hiyama) se ha convertido en los últimos años en una alternativa viable, e incluso ventajosa, a los acoplamientos clásicos de Suzuki (B) y Stille (Sn) debido a la baja toxicidad y el fácil manejo de los precursores empleados, a la amplia metodología existente para la introducción de unidades de silicio en los sustratos orgánicos y a las condiciones suaves en que transcurren los acoplamientos.

La baja reactividad de los organosilanos hacia este tipo de reacciones, debida a la ausencia de un dipolo significativo en el enlace carbono-silicio, ha sido ampliamente superada mediante el empleo de activantes (ión fluoruro o base) que aumentan la nucleofilia del organometal formando especies pentavalentes que pueden sufrir la transmetalación. Se han descrito condiciones que permiten llevar a cabo con éxito el acoplamiento de un amplio rango de organosilanos activados por la presencia de heteroátomos (fluorosilanos, silanoles, siloxanos), así como de los llamados “*safety catch*” silanoles o silanoles enmascarados, precursores estables que pueden desprotegerse *in situ* para dar los silanoles correspondientes.

En vista de estos precedentes y como parte de nuestros esfuerzos en la síntesis de polienos biológicamente activos se planteó, como último objetivo de este trabajo de Tesis, el desarrollo de la primera síntesis de retinoides utilizando la reacción de Hiyama. En concreto se abordará la síntesis de vitamina A (*trans*-retinol) y de 11-*cis*-retinal (cromóforo visual) mediante una ruta altamente convergente, ya empleada con éxito en las aproximaciones de Stille y Suzuki, que implica la formación del enlace central C₁₀-C₁₁ por acoplamiento de electrófilos triénicos derivados de β-ionona con (1*E*,3*E*) ó (1*E*,3*Z*)-dienil silanos, respectivamente. Se evaluarán en este primer estudio dos tipos de organosilanos oxigenados (silanoles y siloxanos) y tres familias de “*safety catch*” silanoles (siletanos, bencilsilanos e hidrosilanos) (Figura 3).

Se espera conseguir una ruta más robusta y medioambientalmente más benigna que las empleadas actualmente para la preparación de estos polienos altamente conjugados.

Objetivos

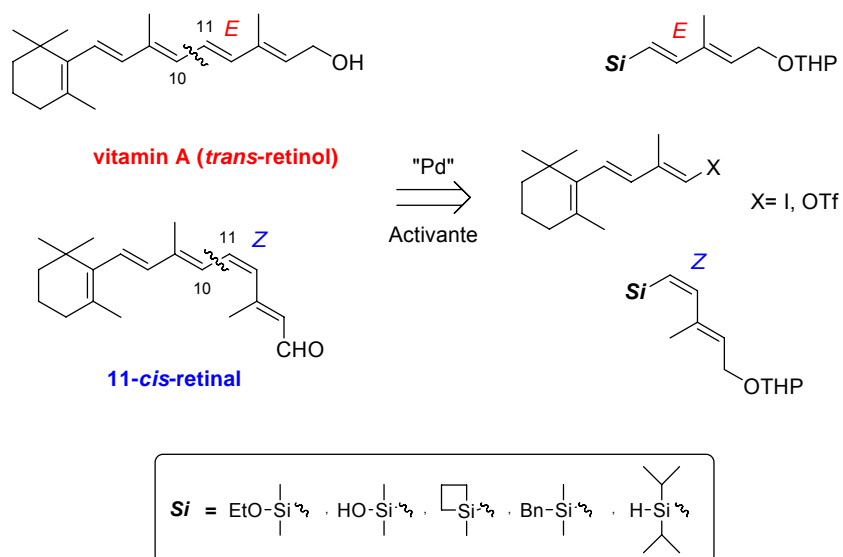


Figura 3. Esquema retrosintético planteado para la síntesis de retinoides mediante reacción de Hiyama.



III. RESULTADOS



1. SÍNTESIS DE *N*-HETEROARIL RETINALES Y DE SUS BACTERIORRODOPSINAS ARTIFICIALES

“Synthesis of *N*-Heteroaryl Retinals and Their Artificial Bacteriorhodopsins”

Susana López,* Virginia Rodríguez, Javier Montenegro, Carlos Saá, Rosana Alvarez, Carlos Silva, Angel R. de Lera, Rosana Simón, Tzvetana Lazarova and Esteve Padrós.

Chembiochem **2005**, *6*, 2078-2087

Abstract: *N*-Heteroaryl retinals derived from indole, 1-indolizine and 3-indolizine (**1.10a–c**) have been synthesized after their UV/Vis red-shifted absorption properties had been predicted by time-dependent density functional theory (TD-DFT) computations. The three new analogues form artificial pigments upon recombination with bacterioopsin: indolyl retinal **1.10a** undergoes fast and efficient reconstitution to form a species with a UV/Vis absorbance maximum similar to that of wild-type bacteriorhodopsin, whilst the indoliziny retinals **1.10b** and **1.10c** also reconstitute in significant proportion to give noticeably red-shifted, although unstable, pigments. Significant changes in the pKa values of these artificial bacteriorhodopsins are interpreted as arising from nonoptimal binding site occupancy by the chromophore due to steric constraints.

1.1. INTRODUCTION

Since its discovery in 1971, bacteriorhodopsin (bR), a photoreceptor pigment found in the purple membrane of *Halobacterium salinarum*, has become one of the most extensively studied proteins, due to its ready availability and its structural similarity to the vertebrate visual pigment rhodopsin, the best known member of the seven transmembrane helices G protein-coupled receptor (GPCR) superfamily.¹ The thermal and photochemical stability of the pigment have, moreover, allowed materials made of bR to find applications in bioelectronics.²

¹ For reviews on bacteriorhodopsin, rhodopsin and G-protein coupled receptors, see: a) Stoeckenius, W.; Lozier, R. H.; Bogomolni, R. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1978**, *505*, 215. b) Lanyi, J. K.; Luecke, H. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 415. c) Sakmar, T. P. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2002**, *14*, 189. d) Filipek, S.; Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Annu. Rev. Physiol.* **2003**, *65*, 851. e) Park, P. S.; Filipek, S.; Wells, J. W.; Palczewski, K. *Biochemistry* **2004**, *43*, 15643. f) Van Der Horst, M. A.; Hellingwerf, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 13.

² a) Wise, K. J.; Gillespie, N. B.; Stuart, J. A.; Krebs, M. P.; Birge, R. R. *Trends in Biotechnol.* **2002**, *20*, 387. b) Hampp, N. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1755.

The light sensor in the bR protein complex is *trans*-retinal (**1.1**) (Scheme 1), which is covalently bound to the ϵ -amino group of Lys216 through a protonated Schiff base (PSB) linkage. In addition to the Schiff base, there is a positive charge located at Arg82 and counterbalancing negative charges at Asp85 and Asp212. The quadrupolar structure around the retinal chromophore is further stabilized by the presence of three water molecules. In the dark-adapted state, the pigment exhibits an absorption maximum (560 nm) that is red-shifted with respect to that of the model PSB formed from retinal (**1.1**) and butylamine in ethanol solution (440 nm). This energy difference (4870 cm^{-1}), termed "*opsin shift*",³ is considered a reflection of the ligand–protein interactions in the binding site. Upon absorbing visible light, bR undergoes a photocycle, through a transient all-*trans* to 13-*cis* isomerization of the retinal chromophore, followed by a primary proton transfer from the Schiff base to Asp85, which in turn triggers a proton-transfer reaction; this results in the net translocation of a proton from the cytoplasm to the extracellular medium. The electrochemical potential associated with the transmembrane proton gradient is used by *H. salinarum* for ATP synthesis and bacterial survival.⁴

Approaches based on genetic engineering (site-directed mutagenesis), on chemical modification of the protein environment, and on replacement of native retinal with synthetic analogues have been used to investigate the stereoelectronic features of the bR-binding site.⁵ Chromophore substitution can also provide optimized bRs that can be used as photoactive components in molecular electronic devices. In this context, chromophores that cause a red shift in the absorption of the native pigment have proved to be of particular interest, since materials made from these artificial bRs can potentially be stimulated with compact, inexpensive semiconductor lasers.²

Despite intense investigation in this area, only a few retinals forming red-shifted pigments have been identified (Scheme 1, Table 1). Pigments based on 13-demethyl-13-trifluoromethylretinal (**1.2**),⁶ 14-fluororetinal (**1.3**),⁷ guaiazulenyl derivatives (**1.4**, **1.5**)⁸ or

³ Nakanishi, K.; Balogh-Nair, V.; Arnaboldi, M.; Tsujimoto, K.; Honig, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7945.

⁴ a) Royant, A.; Edman, K.; Ursby, T.; Pebay-Peyroula, E.; Landau, E. M.; Neutze, R. *Nature* **2000**, *406*, 645. b) Sass, H.J.; Buldt, G.; Gessenich, R.; Hehn, D.; Neff, D.; Schlesinger, R.; Berendzen, J.; Ormos, P. *Nature* **2000**, *406*, 649. c) Subramaniam, S.; Henderson, R. *Nature* **2000**, *406*, 653. d) Lanyi, J. K.; *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 11441. e) Hirai, T.; Subramaniam, S. *FEBS Lett.* **2003**, *545*, 2; f) Lee, Y.; Krauss, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2225.

⁵ Nakanishi, K.; Crouch, R. *Isr. J. Chem.* **1995**, *35*, 253.

⁶ Gärtner, W.; Oesterheld, D.; Towner, P.; Hopf, H.; Ernst, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7642.

⁷ a) Tierno, M. E.; Mead, D.; Asato, A. E.; Liu, R. S. H.; Sekiya, N.; Yoshihara, K.; Chang, C. W.; Nakanishi, K.; Govindjee, R.; Ebrey, T. G. *Biochemistry* **1990**, *29*, 5948. b) Druzko, A. B.; Robertson, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R.; Weetall, H. H. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1371*, 371.

⁸ a) Asato, A. E.; Li, X. Y.; Mead, D.; Patterson, G. M. L.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7398. b) Bell, J. R.; Muthyala, R. S.; Larsen, R. W.; Alam, M.; Liu, R. S. H. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5481.

merocyanine structures (**1.6**⁹ and **1.7**¹⁰) are the best known members of this group. Reasonable explanations for these large bathochromic shifts have been proposed: i) for guaiazulene and merocyanine derivatives, the stabilization of the corresponding PSBs by resonance to form highly stable tropyllium or cyanine ions, and ii) for fluorinated retinals, the destabilization of the ground state PSB due to the proximity of the highly electron-withdrawing substituent to the positively charged nitrogen.⁸⁻¹⁰

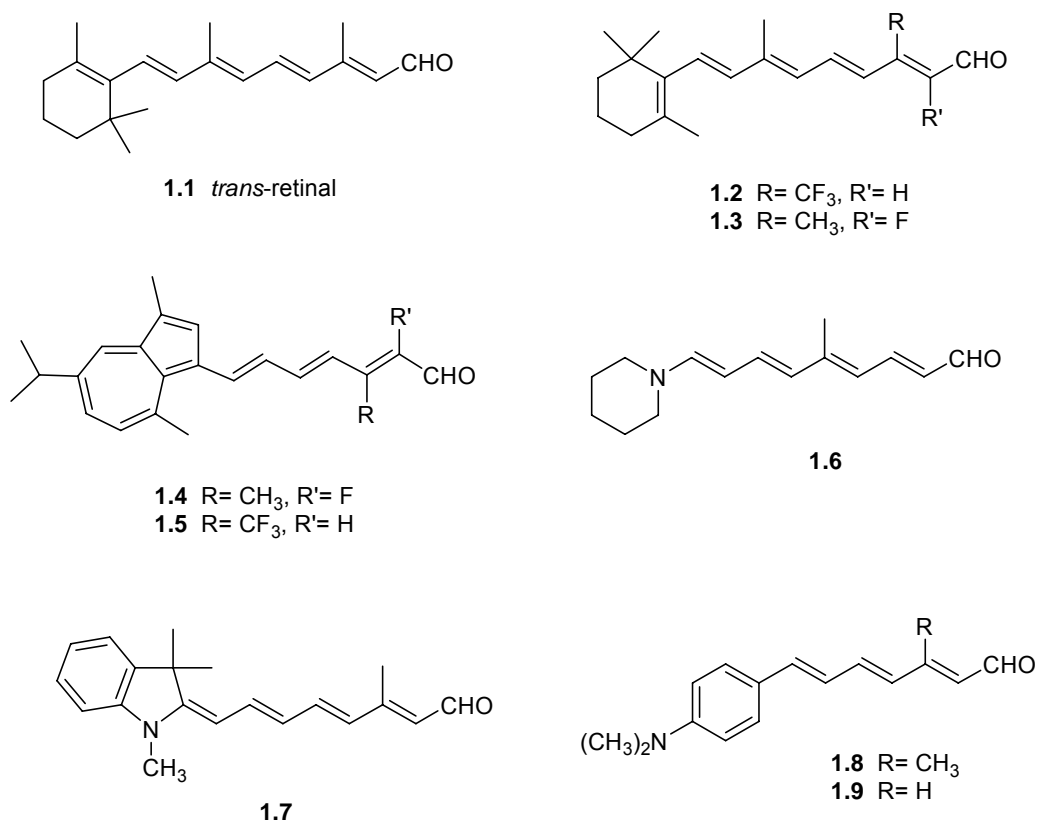
In the case of the aryl polyenals,¹¹ in which the trimethylcyclohexenyl ring has been replaced by phenyl, naphthyl, anthryl, fluorenyl or pyrenyl systems, only derivatives containing dimethylamino groups in conjugation with the polyenic chain have provided red-shifted pigments. Sheves and co-workers have reported a group of 4-dimethylaminophenyl retinoids, with the shorter chain analogues **1.8** and **1.9** exhibiting the longest wavelengths in the series.¹²

⁹ Derguini, F.; Caldwell, C. G.; Motto, M. G.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 646.

¹⁰ Hoischen, D.; Steinmüller, S.; Gärtner, W.; Buss, V.; Martin, H. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 1630.

¹¹ a) Maeda, A.; Asato, A. E.; Liu, R. S. H.; Yoshizawa, T. *Biochemistry* **1984**, *23*, 2507. b) Liu, R. S. H.; Krogh, E.; Li, X.-Y.; Mead, D.; Colmenares, L. U.; Thiel, J. R.; Ellis, J.; Wong, D.; Asato, A. E. *Photochem. Photobiol.* **1993**, *68*, 701. c) Ivanova, D.; Kolev, V.; Lazarova, T.; Padrós, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2645. d) Singh, A. K.; Manjula, D. *Photochem. Photobiol.* **2003**, *78*, 503.

¹² a) Motto, M. G.; Sheves, K.; Tsujimoto, K.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7947. b) Sheves, M.; Friedman, N.; Albeck, A.; Ottolenghi, M. *Biochemistry* **1985**, *24*, 1260.



Scheme 1. Retinal (1.1) and some red-shifted analogues (1.2-1.9).

Compound	bR λ_{\max} (nm)
1.1	568
1.2	624
1.3	587, 680
1.4	795
1.5	830
1.6	662
1.7	755
1.8	590
1.9	615

Table 1. UV/Vis λ_{\max} values for native bacteriorhodopsin and some red-shifted artificial analogues.

Prompted by these precedents, we wondered what the combined effect of two of these structural modifications—the presence of an electron-donating N atom in conjugation as part of the aryl ring—might be on the absorption properties of retinals and the artificial pigments formed from them. Surprisingly, *N*-heteroaril retinals have not been described to date, despite the fact

that the conjugation of the ring heteroatom with the polyenal PSB (as isolated species in solution or as components of artificial bRs), should display contributing resonance forms reminiscent of those of the cyanine dyes. Therefore, these heteroaromatic analogues could potentially afford red-shifted pigments upon incubation with bacterioopsin.

In continuation of our studies on the chemistry and biology of synthetic retinals,¹³ we report here the synthesis of three trienals containing indole (**1.10a**), 1-indolizine (**1.10b**) and 3-indolizine (**1.10c**) as *N*-heteroaryl rings (Scheme 2), together with the preparation of their corresponding artificial bRs.

1.2. RESULTS AND DISCUSSION

1.2.1. UV/VIS SPECTRA SIMULATION-DFT CALCULATIONS

Prior to synthesis, the anticipated red-shifted natures of these new retinal analogues were verified by computation of their absorption properties relative to native retinal (**1.1**). The use of time-dependent density functional theory (TD-DFT) for the study of electronic spectra in organic dyes has proved accurate in several recent publications.¹⁴ A systematic benchmark of this methodology, together with semiempirical (ZINDO/S and Pariser–Parr–Pople) and experimentally determined values, has also recently been published, and showed good agreement between DFT and experimental results.¹⁵ Moreover, TD-DFT calculations have proved reliable for modelling of the UV/Vis spectra of *trans*-retinal (**1.1**) and related polyenals, including some of the red-shifted analogues depicted in Scheme 1.¹⁶

Table 2 lists the computed (see Experimental Section) values for the absorption maxima of analogues **1.10a–c**.^{17, 18, 19} As expected, strongly red-shifted absorbance maxima were predicted for the heteroaryl retinals **1.10a–c**, especially in the case of the 3-indolizine-based

¹³ a) De Lera, A. R.; Iglesias, B.; Rodríguez, J.; Alvarez, R.; López, S.; Villanueva, X.; Padrós, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8220. b) Francesch, A.; Alvarez, R.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 310. c) Colmenares, L.; Zou, X. I.; Liu, J.; Asato, A.; Liu, R. S. H.; de Lera, A. R.; Alvarez, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5803. d) Alvarez, R.; Domínguez, M.; Pazos, Y.; Sussman, F.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5821.

¹⁴ a) Mach, P.; Urban, J.; Leszczynski, J. *Int. Quantum Chem.* **2002**, *87*, 265. b) Parac, M.; Grimme, S. *J. Chem. Phys.* **2003**, *292*, 11. c) Durbeej, B.; Erikson, L. A. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *375*, 30. d) Shen, L.; Zhang, H.-Y.; Ji, H.-F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 243.

¹⁵ a) Fabian, J. *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *106*, 199. b) Wanko, M.; Hoffmann, M.; Strodel, P.; Koslowski, A.; Thiel, W.; Neese, F.; Frauenheim, T.; Elstner, M. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 3606.

¹⁶ Silva, C.; Nieto, O.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 116.

¹⁷ a) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

¹⁸ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

¹⁹ Perdew, J. P. *Phys. Rev. B.* **1986**, *33*, 8822.

analogue **1.10c**, which showed a shift of nearly 100 nm with respect to native retinal (**1.1**). For comparison, wavelengths derived from the HOMO–LUMO energy gap in the ground state were also calculated. These values are comparable to those obtained by time-dependent DFT; this indicates that the HOMOs and the LUMOs are the main orbitals compromised in the excitation process.

Compound	TD-DFT	HOMO-LUMO Gap	Experimental
1.10a	421 (1.26)	418	420
1.10b	438 (1.36)	436	460
1.10c	458 (1.32)	462	472

Table 2. Computed and experimentally determined values [nm] for the UV/Vis spectra of the new *N*-heteroaryl analogues **1.10a–c**. Time-dependent DFT vertical excitation wavelengths were calculated at the B3P86/6-31++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) level; oscillator strengths are shown in parentheses. HOMO–LUMO gaps obtained at the same level of theory are also provided, together with the experimentally observed UV/Vis λ_{max} values.

Although the absorption properties of the chromophores are known to be modulated by the protein-binding pocket, the computed red-shifted natures of **1.10a–c** appeared to represent a promising starting point for development, and so their syntheses were undertaken.

1.2.2. SYNTHESIS OF *N*-HETEROARYL RETINAL ANALOGUES **1.10 A–C**

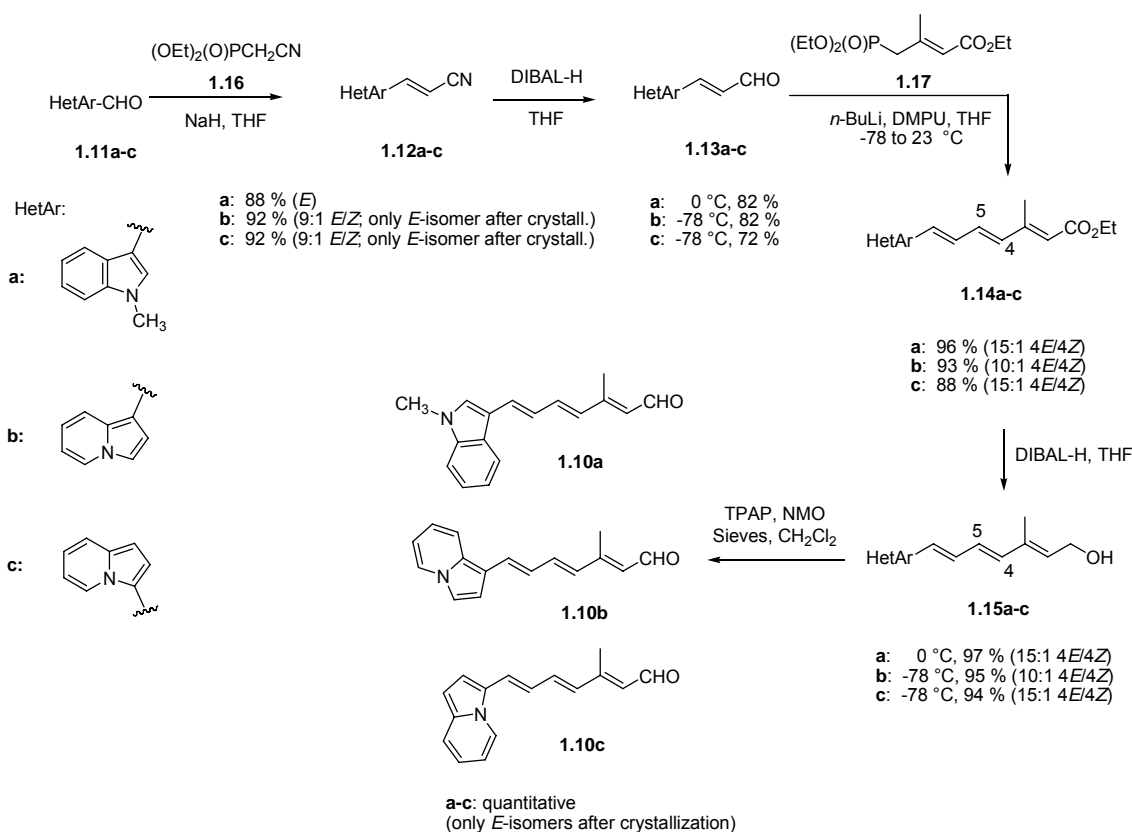
The new retinals were prepared by consecutive C-2 and C-5 chain-extension reactions, starting from the corresponding heteroaromatic aldehydes,²⁰ by use of methods well established in retinoid synthesis (Scheme 2).²¹ Compounds **1.11a–c** were stereoselectively converted into the vinylogous aldehydes **1.13a–c** in high yields through conventional Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) reactions with diethyl (cyanomethyl)phosphonate (**1.16**; NaH, THF, 23°C) and reduction of the nitrile group with DIBAL-H. The subsequent C-5 elongation process was carried out by treating aldehydes **1.13a–c** with ethyl (*E*)-4-diethoxyphosphonyl-3-methylcrotonate (**1.17**; *n*-BuLi, DMPU, THF, -78 to 23 °C) to provide esters **1.14a–c** in good yields and with good stereoselectivities. DIBAL-H reduction afforded the allylic alcohols **1.15a–c**, which were oxidized (TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 4Å molecular sieves) to furnish the desired retinals **1.10a–c** in virtually

²⁰ The starting aldehydes were obtained as follows: 1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**1.11a**) was purchased from Sigma-Aldrich Co. Indolizine-1-carbaldehyde (**1.11b**) was synthesized, in excellent yield, by a reaction sequence involving a 1,3-dipolar cycloaddition between a pyridinium *N*-methylide and an electron-deficient alkene as the key step: a) Zhang, L.; Liang, F.; Sun, L.; Hu, Y.; Hu, H. *Synthesis* **2000**, 1733. The synthesis of indolizine-3-carbaldehyde (**1.11c**) was carried out by thermolysis of an allylidenedihydropyridine as previously described: b) Kakehi, A.; Ito, S.; Maeda, T.; Takeda, R.; Nishimura, M.; Tamashima, M.; Yamaguchi, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4837.

²¹ Domínguez, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 239.

quantitative yields. Purification by column chromatography, followed by repeated crystallization (hexane/EtOAc), delivered orange solids **1.10a–c** as homogeneous all-*trans* isomers, as confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy.

The experimentally observed UV/Vis absorption maxima for the three new retinals were in good agreement (± 25 nm) with the previously computed (TD-DFT) values (Table 2), thus substantiating the reliability of the calculations for the prediction of the maximum absorbances of designed chromophores. Additional bands corresponding to aryl electronic transitions were present at shorter wavelengths.



Scheme 2. Synthesis of the new *N*-heteroaril retinals **1.10a-c**.

1.2.3. PREPARATION AND PHOTOCHEMICAL PROPERTIES OF THE SCHIFF BASES AND PROTONATED SCHIFF BASES

Since the chromophore in bR is bound to the protein through a protonated Schiff base, the UV/visible absorption spectra of the model Schiff bases (and their protonated forms) formed by treatment of the synthetic retinals with *n*-butylamine in methanol were recorded.^{13a,22}

²² De Lera, A. R.; Reischl, W.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4051.

The values of the absorption maxima for the Schiff bases (SB-**1.10a–c**) and for the protonated Schiff bases (PSB-**1.10a–c**) of heteroaryl retinals **1.10a–c** in methanol are summarized in Table 3. Values for *trans*-retinal (**1.1**) are also included as reference.

Similarly to those of *trans*-retinal *N*-butylimine, the absorption maxima of the SBs derived from the new polyenals appear blue-shifted, with values ranging from about 30 nm for the *N*-butylimine of **1.10a** to about 50 nm for the SB analogue derived from **1.10c**.

Interestingly, protonation of these model SBs afforded species displaying UV/Vis absorption maxima (510, 574 and 610 nm, respectively) that were strongly red-shifted with respect to the model PSB made from native retinal (**1.1**, 440 nm). The remarkable bathochromic shifts in these *N*-heteroaryl retinal analogues were interpreted as a result of extended delocalization caused by resonance of the nitrogen electron pair with the conjugated system to form cyanine-like structures.

1.2.4. PREPARATION AND PROPERTIES OF THE ARTIFICIAL PIGMENTS

a) Incubation of the synthetic retinals **1.10a–c** with bacterioopsin

Table 3 lists the rates of pigment formation with bacterioopsin determined from plots of the increases in absorbance at fixed wavelength $-\lambda_{\max}$ against incubation time for compounds **1.10a–c**. All three heteroaryl retinals reacted rapidly (within minutes) with bOP although with slower rates than all-*trans*-retinal; this might be due to nonoptimal retinal–protein interaction caused by the bulk and orientation of the analogues in the binding pocket.^{23,24}

Compound	Retinal ^a	SB ^a	PSB ^a	Pigments (bR) ^b	$t_{1/2}$ ^c	ϵ_{bR} ^d	OS ^e	PRS ^f
1.1	381(48000)	360	440	560	5.8	41870	4870	31.9
1.10a	420 (17270)	390	510	558, 582	22.3	39760	2426	27.8
1.10b	460 (5330)	428	574	545, 693	61.2	18800	2992	33.6
1.10c	472 (8160)	424	610	552, 571, 725	32.6	21690	2600	34.9

Table 3. *N*-Heteroarylretinals **1.10a–c** and their artificial bacteriorhodopsins. [a] UV/Vis λ_{\max} [nm] values for synthetic retinals **1.10a–c** (extinction coefficients in parentheses), their *N*-butyl Schiff Bases (SBs) and protonated Schiff bases (PSBs) in methanol. [b] UV/Vis λ_{\max} [nm] values for bR pigments bR-**1.10a–c** from bleached purple membranes of *Halobacterium salinarum* (strain S-9) taken in the dark-adapted state. [c] Half-lives for maximum reconstitution of the pigments [min]. [d] Extinction coefficients of the reconstituted pigments [$M^{-1}cm^{-1}$]. [e] Opsin shift, OS = $[1/\lambda_{\max}PSB - 1/\lambda_{\max}bR] \times 10^7$ [cm^{-1}]. [f] Percent red-shift, PRS = $[1/\lambda_{\max}RETINAL - 1/\lambda_{\max}bR] / [1/\lambda_{\max}RETINAL] \times 10^2$ [%]. For reference, reported data for native chromophore all-*trans*-retinal (**1.1**) and pigment bR-**1.1** are also shown (Ref. 23)

²³ Oesterhelt, D. *Methods Enzymol.* **1982**, *88*, 10.

²⁴ Friedman, N.; Ottolenghi, M.; Sheves, M. *Biochemistry* **2003**, *42*, 11281.

b) Absorption spectra of the pigments

Pigments derived from the indolyl retinal **1.10a** and the indoliziny analogues **1.10b** and **1.10c** exhibit two or three absorption maxima at neutral pH (Figure 1). In the case of **1.10a** the two absorption maxima at around 558 and 582 nm overlap, resulting in a broad band centred at around 565 nm, similar to what is seen with bOP reconstituted with all-*trans* retinal (Table 3). For **1.10b** and **1.10c**, in addition to the main absorptions at 545 and 552/571 (overlapped), respectively, highly red-shifted bands (centred at 693 nm for **1.10b** and at 725 nm for **1.10c**) were also observed.

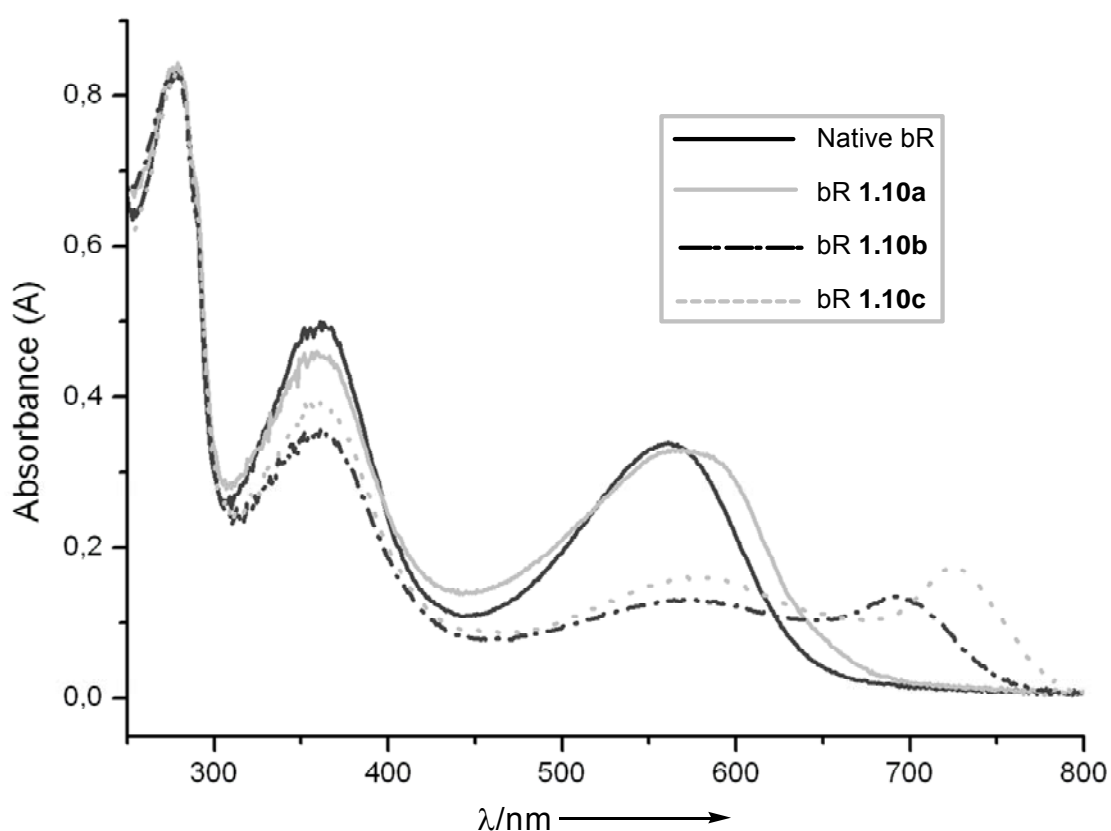


Figure 1. UV/Vis absorption spectra of dark adapted bR pigments obtained by reconstitution of bOP with *trans*-retinal (native bR) and *N*-heteroaromatic heteroaryl retinals (bR-**1.10a-c**) at neutral pH. A molar ratio of 1.5:1 analogue/protein was used for reconstitution. The band centred at about 370 nm contains contributions of both retinaloxime and the retinal analogues present in excess.

Since titrations of the model SBs derived from **1.10** with 10^{-5} M HCl in MeOH (up to 6 mol equiv) each showed clear conversion of the corresponding SB maximum into a single PSB band (data not shown), it was inferred that only one protonated species was present in solution for each of the model PSBs. Therefore, the additional absorption maxima exhibited by the artificial bRs generated from **1.10a-c** were considered to result from specific ligand-protein interactions.

To provide further insight into the natures of the reconstituted pigments, their UV/Visible spectra were recorded at several pH values (Figure 2 A–C).

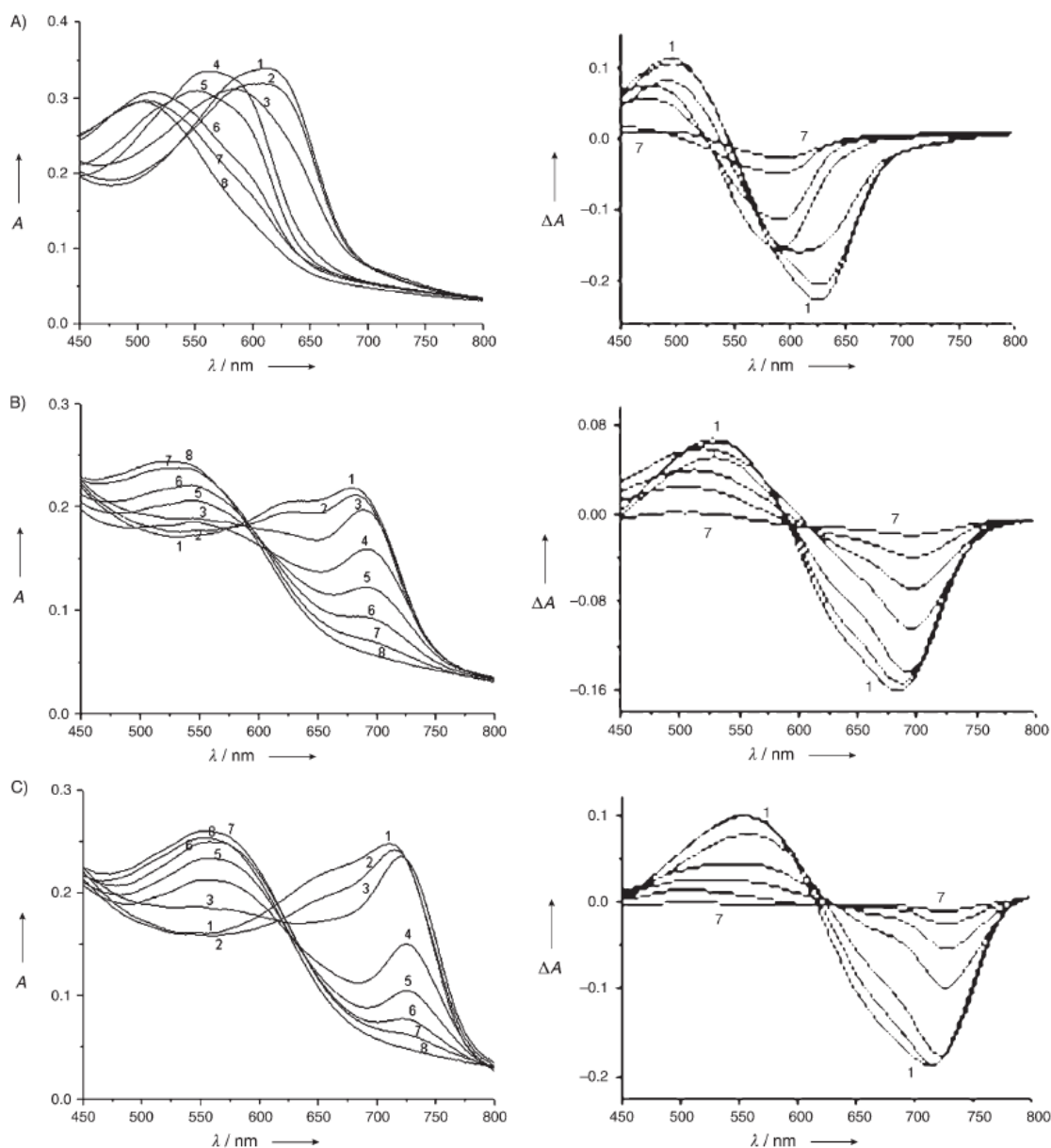


Figure 2. Left: absorption spectra of A) bR-1.10a, B) bR-1.10b and C) bR-1.10c recorded at different pH values (1: pH 3.0; 2: pH 4.0; 3: pH 5.0; 4: pH 6.5; 5: pH 7.5; 6: pH 8.5; 7: pH 9.5; 8: pH 10.5). Right: the difference spectra of the pigments at pH 10.5 (8) minus those obtained at pH values from 9.5 (7) to 3.0 (1).

The absorption maxima of the reconstituted pigments, unlike those of retinal-reconstituted bR which shows a stable absorption maximum over a wide pH range, show a strong and complex dependence on pH. At acidic pH values, **1.10a** shows a main band at 616 nm, with a minor species absorbing around 592 nm. For **1.10b** and **1.10c**, the red-shifted species already present at neutral pH are more prominent, with maxima at about 693 and 725 nm, respectively. Minor species absorbing at about 620 and 650 nm are apparent for **1.10b** and **1.10c**, respectively. With an increase in pH, there is a shift to the blue for **1.10a**, whereas **1.10b** and **1.10c** behave

differently: the most strongly red-shifted band shifts further to the red, and the originally minor band increases in intensity and shifts to the blue. At alkaline pH values, the bands are located at about 500 nm for **1.10a**, 515–520 nm (broad band) for **1.10b** and 552 nm for **1.10c**. Therefore, several species are present for these pigments, depending on pH.

At alkaline pH, it is significant that these maxima in all cases appear at shorter wavelengths than their counterparts for the model PSB in solution (see Table 3). These bands therefore represent unprotonated Schiff bases and can be used to obtain the apparent pKa values of the SBs in the artificial pigments. pKa values of about 7–8 (cf. 13.3 for native bR)²⁵ were determined from the plots of absorbance at λ_{\max} versus pH upon titration of the alkaline form (not shown). This is in keeping with results previously found by Rousso et al. concerning substantial changes in the pKa values of the SBs arising from structural constraints on the synthetic retinals in the binding pocket.²⁶

Likewise, significant changes in the apparent pKa of Asp85 (values between pH 5 and 7; cf. 2.6 for native bR^{25c}) were obtained after plotting of the absorbance at λ_{\max} of the acid form against pH for the pigments containing heteroaril retinal analogues.

Taken together, the different detected forms demonstrate the strong influence on the chromophore absorption band of the protonation states of the Schiff base, Asp85 and possibly other groups (Asp212 and Arg82 are likely candidates) capable of switching between protonated/deprotonated states. We surmise that protein conformational changes induced by the analogues alter the pKa values of these amino acids, which revert to some extent to their normal values in a water environment.

c) Opsin shift (OS) and Percent red-shift (PRS)

The opsin shift is a measure of chromophore–protein interactions in the binding site. OS values for bR-**1.10a**, bR-**1.10b** and bR-**1.10c** were notable (2426, 2992 and 2600 cm⁻¹, respectively; Table 3), showing a significant influence of the protein environment on the absorption maxima of these pigments.

Percent red-shift (PRS) has recently been introduced as a new estimate of the extent of charge delocalization in chromophores.²⁷ A PRS threshold of approximately 34% is strongly suggestive of the participation of a highly charge-delocalized cation. PRS values for native bR and bR-**1.10a–c** were 31.9%, 27.8%, 33.6% and 34.9%, respectively (Table 3). The PRS value for the pigment based on **1.10a** (lower than native bR) might indicate that charge delocalization

²⁵ a) Druckmann, S.; Ottolenghi, M.; Pande, A.; Pande, J.; Callender, R. H. *Biochemistry* **1982**, *21*, 4953.

b) Sheves, M.; Albeck, A.; Friedman, N.; Ottolenghi, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 3262. c) Jonas, R.; Ebrey, T. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 149.

²⁶ Rousso, I.; Friedman, N.; Sheves, M.; Ottolenghi, M. *Biochemistry* **1995**, *34*, 12059.

²⁷ Muthyala, M. R.; Watanabe, D.; Asato, A. E.; Liu, R. S. H. *Photochem. Photobiol.* **2001**, *74*, 837.

through the indolyl ring is prevented in the protein binding pocket. In contrast, the high PRS values for the indolinizyl pigments bR-**1.10b–c** indicate their strongly delocalized natures.

d) Specificity and stability of the new bR analogues

Several approaches were followed to check whether the retinal analogues **1.10a–c** occupy the retinal binding site with involvement of a covalent bond. Additions of aldehydes **1.10a–c** to native bR suspensions did not result in the appearance of new absorption bands, indicating that the absorption maxima of the pigments between 500 and 725 nm correspond to true pigments and, therefore, that analogues **1.10a–c** do not occupy alternative unspecific binding regions of the protein.

To confirm that reconstitution gives rise to a covalent linkage between the retinal analogues and the protein, the pigment suspensions were treated with sodium borohydride under illumination at alkaline pH.²⁸ In all three pigments, this reaction causes the disappearance of their absorption maxima and their replacement by bands centred at about 350–360 nm, indicative of reduced SB forms. To ascertain the native binding site occupancy further, the reduced pigments were washed several times with water, all-*trans* retinal (**1.1**) was added, and samples were incubated for 24 h. No maxima in the 500–600 nm region were detected, as would have been the case if retinal analogues were bound to amino acids other than Lys216 of the binding pocket.

To verify the stability of the pigments, all-*trans* retinal was added to the new artificial pigments bR-**1.10a–c**. Slow replacement of the *N*-heteroaril chromophores was observed for analogues **1.10b** and **1.10c**, in an exchange process requiring 48 h for completion. The indolyl analogue **1.10a**, however, appears to be more stable, since it persistently exhibited the characteristic broad band of the artificial pigment even after several days of competition experiments.

As a final test of pigment stability, they were treated with hydroxylamine in the dark. Unlike native bR, which is stable for several weeks in its presence, none of the *N*-heteroaril bR analogues was stable towards treatment with 1M NH₂OH. Noticeable differences in relative rates of pigment bleaching were observed, however, correlating well with their relative stabilities towards displacement from the binding pocket by retinal. Thus, the pigments derived from **1.10b** and **1.10c** were hydrolysed in less than one hour in the dark with a dilute (40 mM) NH₂OH solution, whereas about two days were required to hydrolyse the **1.10a** analogue completely.

These results indicate that, although each of these *N*-heteroaril retinal analogues occupies the retinal binding pocket and forms a Schiff base with Lys216, the stabilities of the artificial pigments are reduced relative to native bR, most probably due to suboptimal orientation of their ring fragments (see structures in Scheme 2 relative to native *trans*-retinal in Scheme 1),

²⁸ a) Peters, J.; Peters, R.; Stoeckenius, W. *FEBS Lett.* **1976**, *61*, 128. b) Schreckenbach, T.; Oesterhelt, D. *Fed. Proc.* **1977**, *36*, 1810.

which prevent the formation of the native compact structure of the protein through steric interactions.

1.3. CONCLUSION

Three new retinal analogues with indole (**1.10a**), 1-indolizine (**1.10b**) and 3-indolizine (**1.10c**) rings at the trienal ω -position have been designed after structural considerations supported by TD-DFT computations of their absorption properties. The synthesis of these heteroaryl trienals was based on consecutive HWE condensations and adjustment of the oxidation states of the functional groups. The three heteroaryl retinals each bind to the apoprotein bOP through a covalent linkage and, although less stable than wild-type bR, appear to occupy the same binding site as native retinal. Indolyl retinal **1.10a** showed the fastest and most efficient reconstitution of the series, also affording the most stable pigment, with an absorption maximum similar to that of bR. The noticeably red-shifted indolizinyll derivatives **bR-1.10b** and **bR-1.10c** are less stable, however, as shown by competition experiments with the native chromophore and by treatment with hydroxylamine in the dark.

Titration experiments of these new artificial bRs reveal alterations in the pKa values of Asp85, the Schiff base and possibly other amino acids. These alterations can be attributed to conformational changes due to nonoptimal occupancy of the native hydrophobic pocket by the heteroaryl ring. In particular, disruption of the water-bridged interactions between the SB and its Asp85 counterion could explain the changes in the pKa values of these artificial pigments.²⁶

1.4. EXPERIMENTAL SECTION

1.4.1. COMPUTATIONAL METHODS

The structures of *N*-heteroaromatic retinals **1.10a–c** (Scheme 2) were optimized by use of Density Functional Theory with the three-parameter exchange functional of Becke¹⁷ in conjunction with the gradient-corrected correlation functional of Lee, Yang and Parr.¹⁸ Geometry optimizations were performed with the 6-31+G(d) basis set. Optimized ground state geometries were employed throughout all the excited state calculations. Vertical excitation energies and oscillator strengths were calculated by use of the time-dependent implementation of Density Functional Theory (TD-DFT). For these single-point calculations the three-parameter exchange functional of Becke was used in combination with the nonlocal correlation expression provided by the Perdew 86 functional (P86).¹⁹ As one of the general difficulties in the computation of excited states stems from the sparse natures of their electron densities, the more extended 6-31++G(d,p) basis set was used to compute them.

1.4.2. GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

Solvents were dried by published methods and were distilled before use.²⁹ All other reagents were commercially available compounds of the highest purity available. Reactions were carried out under argon with magnetic stirring. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel (60 F-254) plates (0.25 mm) precoated with a fluorescent indicator. Flash column chromatography was performed on silica gel (230–400 mesh; flash) from Merck. Proton and carbon NMR were recorded on Bruker WM-250 (250 or 63 MHz, respectively) or Bruker AMX-300 (300 or 75 MHz, respectively) Fourier transform spectrometers, with CDCl₃ as solvent. Chemical shifts (δ) are expressed in parts per million relative to tetramethylsilane as internal reference. ¹³C multiplicities were assigned with the aid of the DEPT pulse sequence. Infrared spectra were obtained on a Bruker IFS-66 V FTIR spectrophotometer; absorptions are recorded in wavenumbers (cm⁻¹). UV/Vis spectra were recorded on a Varian Cary 100 Bio spectrophotometer with MeOH as solvent; absorption maxima are reported in nm. Low-resolution mass spectra were taken on an HP59970-GC/MS instrument operating at 70 eV. High-resolution mass spectra were taken on a Micromass Autospec instrument. Elemental analyses were obtained on a Thermo Finnigan Flash-1112 instrument. Melting points (mp) were taken on a K fler apparatus and are uncorrected.

1.4.3. SYNTHESIS

(*E*)-3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)acrylonitrile (**1.12a**). General Procedure for HWE reactions of aldehydes **1.11a–c** with diethyl (cyanomethyl)phosphonate (**1.16**): NaH (0.05 g, 60% in mineral oil, 1.25 mmol) was washed three times with dry ether and suspended in dry THF (2 mL). A solution of phosphonate **1.16** (0.22 g, 1.25 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. After the mixture had been cooled to 0 °C, a solution of 1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**1.11a**; 0.10 g, 0.63 mmol) in dry THF was added dropwise and the reaction mixture was warmed to room temperature over 2 h. After completion of the reaction, H₂O (3 mL) was carefully added at 0 °C. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether (3x10 mL). The combined organic layers were washed with water and brine and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvents, the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc 70:30) and crystallized to afford **1.12a** (0.10 g, 88%) as a pale yellow solid (mp: 100–102 °C, hexane/EtOAc). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H; N-Me), 5.57 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 33.7 (CH₃), 89.7 (CH), 110.7 (CH), 112.2 (C), 120.5 (CH), 120.6 (C), 122.2 (CH), 123.8 (CH), 125.8 (C), 133.5 (CH), 138.5 (C), 143.9 (CH) ppm. IR (Csl) ν = 2200 cm⁻¹ (s, CN).

²⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3rd Ed. Pergamon: Oxford, 1988.

UV (MeOH) λ_{\max} = 272, 328 nm. MS (EI⁺) *m/z* (%) 182 [M]⁺ (100), 181 (30), 140 (18). Elemental analysis calcd (%) for C₁₂H₁₀N₂: C 79.10, N 15.37, H 5.53; found, C 79.04, N 15.22, H 5.53.

(*E*)-3-(Indolizin-1-yl)acrylonitrile (**1.12b**): Indolizine-1-carbaldehyde (**1.11b**;^{20a} 0.40 g) was converted into nitrile **1.12b** (0.46 g of a 9:1 *E/Z* mixture, as shown by ¹H NMR, 92%) as described above in the General Procedure. Crystallization (hexane/EtOAc) afforded **1.12b** as a single *E* isomer (yellow solid, mp: 136–138 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.8–6.9 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 87.2 (CH), 109.8 (C), 111.9 (CH), 112.7 (CH), 116.1 (CH), 117.1 (CH), 121.0 (C), 121.9 (CH), 126.7 (CH), 134.1 (C), 141.9 (CH) ppm. IR (Csl) ν = 2200 cm⁻¹ (s, CN). UV (MeOH) λ_{\max} = 240, 348, 370 nm. MS (EI⁺) *m/z* (%) 168 [M]⁺ (100), 167 (35), 141 (18), 114 (7). HRMS (EI⁺) calcd for C₁₁H₈N₂, 168.0687; found, 168.0685.

(*E*)-3-(Indolizin-3-yl)acrylonitrile (**1.12c**): Indolizine-3-carbaldehyde (**1.11c**;^{20b} 0.50 g) was converted into nitrile **1.12c** (0.58 g of a 9:1 *E/Z* mixture as shown by ¹H NMR, 92%) as described in the General Procedure above. Crystallization (hexane/EtOAc) afforded **1.12c** as a single *E* isomer (yellow solid, mp: 116–118 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 87.1 (CH), 103.9 (CH), 113.4 (CH), 116.8 (CH), 120.2 (CH), 120.6 (C), 121.0 (C), 121.1 (CH), 123.1 (CH), 135.4 (CH), 137.8 (C) ppm. IR (Csl) ν = 2200 cm⁻¹ (s, CN). UV (MeOH) λ_{\max} = 286, 396 nm. MS (EI⁺) *m/z* (%) 168 [M]⁺ (100), 167 (67), 142 (20), 141 (21). HRMS (EI⁺) calcd for C₁₁H₈N₂, 168.0687; found, 168.0686.

(*E*)-3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)propenal (**1.13a**) General Procedure for reduction of nitriles and esters with DIBAL-H: DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 0.90 mL, 0.90 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of nitrile **1.12a** (0.15 g, 0.82 mmol) in THF (5 mL). After the mixture had been stirred at 0 °C for 3 h, H₂O was added and the mixture was extracted with Et₂O (5x). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, H₂O and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂, 70:30 hexane/EtOAc) afforded aldehyde **1.13a** (0.12 g, 82%) as a yellow solid (mp: 76–78 °C, hexane/EtOAc). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H; N-Me), 6.66 (dd, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 1H), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 33.8 (CH₃), 110.6 (CH), 112.8 (C), 120.9 (CH), 122.3 (CH), 123.8 (CH), 124.5 (CH), 126.3 (C), 134.6 (CH), 138.7 (C), 146.9 (CH), 194.4 (CH) ppm. IR (Csl) ν = 1600 cm⁻¹ (s, CHO). UV (MeOH) λ_{\max} = 274, 356 nm. MS (EI⁺) *m/z* (%) 185 [M]⁺ (100), 184 (32), 156 (35), 131 (87), 115 (28). Elemental analysis calcd (%) for C₁₂H₁₁NO: C 77.81, N 7.56, H 5.99; found: C 77.83, N 7.46, H 5.99.

(*E*)-3-(Indolizin-1-yl)propenal (**1.13b**): Nitrile **1.12b** (1.0 g, 5.95 mmol) was reduced with DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 8.9 mL, 8.9 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C for 3 h by the

General Procedure to afford aldehyde **1.13c** (0.84 g, 82%) as an orange solid (mp: 80–82 °C, hexane/EtOAc). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 6.45 (dd, $J = 15.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.9–7.0 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 9.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 110.5 (C), 113.0 (CH), 113.6 (CH), 116.6 (CH), 117.5 (CH), 122.5 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 135.2 (C), 145.2 (CH), 193.7 (CH) ppm. IR (Csl) $\nu = 1656, 1629, 1603$ cm^{-1} (CHO). UV (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 242, 398, 416$ nm. MS (EI^+) m/z (%) 171 [$\text{M}]^+$ (5), 117 (100), 58 (51). HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$, 171.0684; found, 171.0688.

(*E*)-3-(Indolizin-3-yl)propenal (**1.13c**): Nitrile **1.12c** (0.72 g, 4.28 mmol) was reduced with DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 6.43 mL, 6.43 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C for 3 h by the General Procedure to afford aldehyde **1.13c** (0.53 g, 72%) as an orange solid (mp: 80–82 °C, hexane/EtOAc). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 6.51 (dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 9.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 104.7 (CH), 113.6 (CH), 119.3 (CH), 120.2 (CH), 121.3 (CH), 121.8 (CH+C), 123.8 (CH), 137.8 (CH), 139.0 (C), 193.0 (CH) ppm. IR (Csl) $\nu = 1656, 1602$ cm^{-1} (s, CHO). UV (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 296, 430$ nm; MS (EI^+) m/z (%) 171 [$\text{M}]^+$ (51), 142 (30), 141 (56), 117 (100). HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$, 171.0684; found, 171.0692.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*)-3-methyl-7-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)hepta-2,4,6-trienoate (**1.14a**)
 General procedure for HWE reactions of aldehydes **1.13a–c** with ethyl (*E*)-4-diethoxyphosphonyl-3-methylcrotonate (**1.17**): DMPU (0.56 mL, 4.64 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of phosphonate **1.17** (0.61 g, 2.32 mmol) in THF (3 mL), followed by *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.44 mL, 2.32 mmol). After stirring for 20 min, the mixture was cooled to -78 °C. A solution of aldehyde **1.13a** (0.28 g, 1.54 mmol) in THF (2 mL) was slowly added, and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 h and then allowed to warm up to 0 °C for 18 h. Saturated aqueous NH_4Cl solution was added and the reaction mixture was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Purification of the residue by chromatography (SiO_2 , 70:28:2 hexane/EtOAc/ Et_3N) afforded **1.14a** (0.43 g, 96%) as a yellow solid in a 15:1 4*E*:4*Z* isomer ratio, as determined by ^1H NMR. Spectroscopic data for the major (2*E*,4*E*,6*E*) isomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.79 (s, 3H; N-Me), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.8–7.0 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.2–7.3 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2 (CH_3), 14.8 (CH_3), 33.4 (CH_3), 60.0 (CH_2), 110.1 (CH), 114.4 (C), 118.0 (CH), 120.6 (CH), 120.8 (CH), 122.9 (CH), 125.2 (CH), 126.4 (C), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 133.0 (CH), 136.9 (CH), 138.2 (C), 153.4 (C), 167.8 (C) ppm. IR (Csl) $\nu = 1702$ cm^{-1} (CO_2Et). MS (EI^+) m/z (%) 295 [$\text{M}]^+$ (27), 222 (100), 207 (37), 144 (34). HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 295.1572; found, 295.1581.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*)-7-(indolizin-1-yl)-3-methylhepta-2,4,6-trienoate (**1.14 b**): A mixture of phosphonate **1.17** (0.60 g, 2.19 mmol) and DMPU (0.53 mL, 4.39 mmol) in THF (3 mL) was

treated with *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.37 mL, 2.19 mmol) as described in the above General Procedure, followed by a solution of aldehyde **1.13b** (0.25 g, 1.46 mmol) in THF (2 mL), to afford **1.14b** (0.38 g, 93%) as an orange solid in a 10:1 4*E*/4*Z* isomer ratio as determined by ¹H NMR. Spectroscopic data for the major (2*E*,4*E*,6*E*) isomer: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 15.0, 10.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 15.0, 10.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 14.8 (CH₃), 59.9 (CH₂), 111.4 (CH), 111.6 (CH), 112.4 (C), 114.9 (CH), 117.5 (CH), 117.7 (CH), 119.3 (CH), 123.5 (CH), 126.3 (CH), 128.3 (CH), 132.2 (CH+C), 136.8 (CH), 153.7 (C), 167.8 (C) ppm. IR (Csl) ν = 1702 cm⁻¹ (s, CO₂Et). MS (EI⁺) *m/z* (%) 281 [M]⁺ (20), 208 (100), 193 (29), 130 (52). HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₁₉NO₂, 281.1416; found, 281.1425.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*)-7-(indolizin-3-yl)-3-methylhepta-2,4,6-trienoate (**1.14 c**): A mixture of phosphonate **1.17** (0.60 g, 2.19 mmol) and DMPU (0.53 mL, 4.39 mmol) in THF (3 mL) was treated with *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.37 mL, 2.19 mmol) as described in the above General Procedure, followed by a solution of aldehyde **1.13c** (0.25 g, 1.46 mmol) in THF (20 mL), to afford **1.14c** (0.36 g, 88%) as an orange solid in a 15:1 4*E*/4*Z* isomer ratio as determined by ¹H NMR. Spectroscopic data for the major (2*E*,4*E*,6*E*) isomer: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 6.7–6.8 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 14.8 (CH₃), 60.0 (CH₂), 102.4 (CH), 112.1 (CH), 113.7 (CH), 118.3 (CH), 118.4 (CH), 120.1 (CH), 122.3 (CH), 122.6 (CH), 123.9 (C), 124.6 (CH), 133.9 (CH), 135.5 (C), 136.0 (CH), 153.1 (C), 167.7 (C) ppm. IR (Csl) ν = 1703 cm⁻¹ (CO₂Et). MS (EI⁺) *m/z* (%) 281 [M]⁺ (30), 208 (100), 193 (25), 154 (11), 130 (23). HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₁₉NO₂: 281.1416; found, 281.1413.

(2*E*,4*E*,6*E*)-3-Methyl-7-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)hepta-2,4,6-trien-1-ol (**1.15 a**): A solution of ethyl ester **1.14a** (0.26 g, 0.88 mmol) in THF (5 mL) was treated with DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 2.20 mL, 2.20 mmol) at 0 °C for 3 h, as described in the General Procedure for **1.13a**, to afford **1.15a** (0.21 g, 97%) as a yellow solid in the same isomer ratio (4*E*/4*Z* 15:1) as the starting compound. Spectroscopic data for the major (2*E*,4*E*,6*E*) isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.69 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 14.9, 8.6 Hz, 1H), 6.7–6.9 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.6 (CH₃), 32.8 (CH₃), 59.4 (CH₂), 109.4 (CH), 114.0 (C), 119.9 (CH), 120.0 (CH), 122.1 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 125.9 (C), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (CH), 133.7 (CH), 136.7 (C), 137.5 (C) ppm. IR (Csl) ν = 3415 cm⁻¹ (br, OH). UV (MeOH) λ_{max} = 240, 344 nm; MS (EI⁺) *m/z* (%) 253 [M]⁺ (40), 222 (91), 167 (57), 144 (100). HRMS (EI⁺) calcd for C₁₇H₁₉NO: 253.1467; found, 253.1461.

(2*E*,4*E*,6*E*)-7-(Indolizin-1-yl)-3-methylhepta-2,4,6-trien-1-ol (**1.15b**): A solution of ethyl ester **1.14b** (0.22 g, 0.80 mmol) in THF (5 mL) was treated with DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 2.0 mL, 2.0 mmol) at -78 °C for 3 h, as described in the above General Procedure, to afford **1.15b** (0.18 g, 95%) as a yellow solid in the same isomer ratio (4*E*/4*Z* 10:1) as the starting compound. Spectroscopic data for the major (2*E*,4*E*,6*E*) isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (s, 3H), 4.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 15.1, 10.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 15.1, 10.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.6 (CH₃), 59.5 (CH₂), 110.6 (CH), 110.8 (CH), 112.2 (C), 113.9 (CH), 117.4 (CH), 118.0 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 125.7 (CH), 128.5 (CH), 130.3 (CH), 131.0 (C), 133.2 (CH), 137.2 (C) ppm. IR (Csl) ν = 3429 cm⁻¹ (br, OH). UV (MeOH) λ_{\max} = 256, 370 nm. MS (EI⁺) *m/z* (%) 239 [M]⁺ (77), 208 (100), 193 (25), 154 (15), 130 (28). HRMS (EI⁺) calcd for C₁₆H₁₇NO, 239.1310; found, 239.1314.

(2*E*,4*E*,6*E*)-7-(Indolizin-3-yl)-3-methylhepta-2,4,6-trien-1-ol (**1.15c**): A solution of ethyl ester **1.14c** (0.20 g, 0.70 mmol) in THF (5 mL) was treated with DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 1.75 mL, 1.75 mmol) at -78 °C for 3 h, as described in the above General Procedure, to afford **1.15b** (0.16 g, 94%) as a yellow solid in the same isomer ratio (4*E*/4*Z* 15:1) as the starting compound. Spectroscopic data for the major (2*E*,4*E*,6*E*) isomer: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (s, 3H), 4.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.5–6.8 (m, 2 H), 6.67 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 13.0 (CH₃), 59.9 (CH₂), 101.7 (CH), 111.6 (CH), 112.6 (CH), 117.5 (CH), 119.3 (CH), 120.0 (CH), 122.4 (CH), 124.1 (C), 126.1 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 134.8 (C), 135.4 (CH), 137.2 (C) ppm. IR (Csl) ν = 3429 cm⁻¹ (br, OH). UV (MeOH) λ_{\max} = 294, 400 nm. MS (EI⁺) *m/z* (%) 239 [M]⁺ (70), 208 (100), 193 (28), 168 (30), 154 (38), 130 (61). HRMS (EI⁺) calcd for C₁₆H₁₇NO: 239.1310; found, 239.1317.

(2*E*,4*E*,6*E*)-3-Methyl-7-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)hepta-2,4,6-trienal (**1.10a**). General Procedure for oxidation of allylic alcohols with TPAP: TPAP (7 mg, 0.02 mmol) was added in one portion to a stirred mixture of alcohol **1.15a** (0.10 g, 0.40 mmol), NMO (0.07 g, 0.60 mmol) and powdered molecular sieves (4 Å, 0.2 g) in CH₂Cl₂ (4 mL). After stirring for 2 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel. The filtrate was evaporated and the residue (quantitative yield) was crystallized to afford pure all-*trans*-**1.10a** as an orange solid (mp: 123–125 °C, hexane/EtOAc). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.9–7.0 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.1 (CH₃), 33.1 (CH₃), 109.8 (CH), 113.9 (C), 120.1 (CH), 120.6 (CH), 122.6 (CH), 124.3 (CH), 125.9 (C), 128.2 (CH), 129.9 (CH), 130.9 (CH), 131.7 (CH), 137.7 (C), 138.3 (CH), 155.2 (C), 190.8 (CH) ppm. IR (Csl) ν = 1650 cm⁻¹ (s, CHO). UV (MeOH) λ_{\max} = 296, 420 nm. MS (EI⁺) *m/z* (%) 251

$[M]^+$ (89), 222 (96), 208 (46), 182 (56), 157 (48), 144 (100). HRMS (EI^+) calcd for $C_{17}H_{17}NO$: 251.1310; found, 251.1317.

(2*E*,4*E*,6*E*)-7-(Indolizin-1-yl)-3-methylhepta-2,4,6-trienal (**1.10b**): Allylic alcohol **1.15b** (0.05 g, 0.21 mmol) was treated with NMO (0.04 g, 0.32 mmol), molecular sieves (4 Å, 0.10 g) and TPAP (4 mg, 0.01 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) by the General Procedure to afford, after crystallization, pure all-*trans*-**1.10b** as an orange solid (mp: 133–135 °C, hexane/EtOAc). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.33 (s, 3H), 5.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 15.1, 10.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 10.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.1 (CH_3), 111.1 (CH), 111.4 (CH), 111.9 (C), 114.8 (CH), 117.2 (CH), 119.4 (CH), 122.8 (CH), 125.9 (CH), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 130.9 (CH), 132.2 (C), 138.1 (CH), 155.3 (C), 190.7 (CH) ppm. IR (Csl) $\nu = 1665$ cm^{-1} (s, CHO). UV (MeOH) $\lambda_{max} = 240, 320, 460$ nm. MS (EI^+) m/z (%) 237 $[M]^+$ (55), 208 (75), 193 (47), 168 (61), 143 (62), 142 (58), 130 (100). HRMS (EI^+) calcd for $C_{16}H_{15}NO$: 237.1154; found, 237.1158

(2*E*,4*E*,6*E*)-7-(Indolizin-3-yl)-3-methylhepta-2,4,6-trienal (**1.10c**): Allylic alcohol **1.15c** (0.05 g, 0.21 mmol) was treated with NMO (0.04 g, 0.32 mmol), molecular sieves (4 Å, 0.10 g) and TPAP (4 mg, 0.01 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) by the General Procedure to afford, after crystallization, pure all-*trans*-**1.10c** as an orange solid (mp: 122–124 °C, hexane/EtOAc). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.31 (s, 3H), 5.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 15.1, 10.1$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 14.3, 10.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 10.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.4 (CH_3), 102.9 (CH), 112.4 (CH), 114.4 (CH), 119.0 (CH), 120.1 (CH), 122.7 (CH), 123.8 (CH), 123.9 (CH+C), 128.7 (CH), 132.9 (CH), 136.0 (C), 137.8 (CH), 155.4 (C), 191.4 (CH) ppm. IR (Csl) $\nu = 1653$ cm^{-1} (s, CHO). UV (MeOH) $\lambda_{max} = 240, 324, 472$ nm. MS (EI^+) m/z (%) 237 $[M]^+$ (62), 208 (74), 193 (46), 168 (79), 130 (76), 117 (61), 58 (100). HRMS (EI^+) calcd for $C_{16}H_{15}NO$: 237.1154; found, 237.1156.

Preparation of the Schiff Bases and Protonated Schiff Bases

n-Butylamine (0.2 mL) was added under nitrogen to a solution of the retinal analogue (1.0 mL, 5.0×10^{-3} M) in anhydrous ether. After addition of a few molecular sieves (4 Å), the mixture was kept at 4 °C under nitrogen overnight. Filtration and solvent evaporation under a stream of nitrogen and then under vacuum (pump) provided the desired Schiff base. Its protonation was effected in the UV cuvette by addition of a drop of methanolic HCl (3%) to the Schiff base (3.0 mL of a 5.0×10^{-5} M solution in methanol).

Preparation of Bacterioopsin and incubation of analogues

The apoprotein bacterioopsin (bOP) was prepared by bleaching the purple membrane of *H. salinarum* by the procedure described earlier.²³ Its functionality was confirmed by its ability to regenerate bR upon addition of retinal (1.1).

Suspensions of bOP (1.0×10^{-5} M) in phosphate buffer (50 mM, pH 6.5) were incubated with the retinal analogues dissolved in ethanol. The ethanol concentration in all samples was always kept below 0.5 % of the total volume. The analogue/apoprotein ratio used for pigment reconstitution was 1.5:1 mol/mol, as determined from the values of the extinction coefficients of bOP ($90000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ at 280 nm) and the retinal analogues. Samples were incubated at room temperature and sonicated ($2 \times 10''$) to improve reconstitution and decreased protein aggregation.²⁴

ACKNOWLEDGEMENTS: We thank the Ministerio de Ciencia y Tecnología (Grant BMC2003-04941), the European Regional Development Fund (Projects BQU2002-02135 and SAF2004-07131) and the Xunta de Galicia (Project PGIDT00PXI20901PR) for financial support. J. Montenegro, C. Silva (FPU fellowships) and R. Alvarez (Ramón y Cajal Contract) also thank MCYT/MEC.

Keywords: Ab initio calculations. Artificial bacteriorhodopsins. Dyes/pigments. *N*-heteroaril retinales. UV-visible spectra simulation.

2. SÍNTESIS ESTEREOESPECÍFICA Y ALTAMENTE CONVERGENTE DE 11-*CIS*-RETINOIDES MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE (*Z*)-ALQUENILMETALES: REACCIONES DE STILLE Y SUZUKI.

“Highly Convergent, Stereospecific Synthesis of 11-*cis*-Retinoids by Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of (*Z*)-1-Alkenylmetals”

Susana López,* Javier Montenegro and Carlos Saá

J. Org. Chem. **2007**, *72*, 9572-9581

Abstract: A stereospecific synthesis of 11-*cis*-retinoids has as its key step the hitherto unexplored palladium-catalyzed cross-coupling of *trans*-trienyl electrophiles and (1*Z*,3*E*)-penta-1,3-dienyl boronates (a Suzuki-Miyaura reaction) or stannanes (a Stille reaction). This highly convergent approach constitutes the first application of *cis*-organometallic moieties to the synthesis of 11-*cis*-retinoids and represents a general, straightforward route to the visual chromophore.

2.1. INTRODUCTION

Vision in vertebrates begins with the photoisomerization of rhodopsin, the light-absorbing pigment present in the photoreceptor cells of the retina. Rhodopsin, an integral membrane protein belonging to the G protein-coupled receptor (GPCR) superfamily, consists of the apoprotein opsin and a covalently linked ligand chromophore, 11-*cis*-retinal (**2.1**, Scheme 1), which forms a protonated Schiff base with opsin lysine 296. Upon photon absorption, 11-*cis*-retinal is isomerized to the all-*trans*-configuration, in less than 200 fs with a quantum yield of 0.65, in one of the fastest and most efficient photochemical reactions in biology. This rearrangement activates the receptor by triggering a conformational change in the protein moiety that sets off a G protein-mediated signal transduction cascade that eventually terminates in a visual nerve impulse.¹

¹ For some recent reviews on this topic, see: a) Palczewski, K. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 743. b) Ridge, K. D.; Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 9297.

Clarification of such an extremely complex mechanism requires multidisciplinary collaboration. The significant progress made during the past 20 years has involved a combination of structural, biochemical, biophysical, spectroscopic, recombinant, and computational techniques. In particular, the availability of crystal structures for the dark, inactive² and several light-activated photointermediate states³ of vertebrate visual rhodopsin has provided important mechanistic and energetic insights into the transformations underlying agonist-dependent activation of this and other G-protein-coupled receptors.⁴

Artificial visual pigments, generated by incubation of wild-type or mutant opsin with synthetic analogs of 11-*cis*-retinal, have been of paramount importance in bioorganic studies of rhodopsin and the visual cycle. The use of synthetic retinals with chain or ring structural modifications, photoaffinity labelling analogs and conformationally rigid or 11-*cis*-locked derivatives has provided valuable insights into the structural requirements of the chromophore, its biologically relevant conformation in the rhodopsin binding site, and its movement through the various intermediate stages of the visual transduction path.⁵

Unfortunately, despite the obvious interest in these analogs, access to 11-*cis*-retinoids has been often complicated by their extreme sensitivity to light and temperature, which results in their isomerization under conditions in which most *Z* double bonds survive. Traditional methods based on sigmatropic rearrangements of an allene precursor, photoisomerization of all-*trans* analogs, hydrogenation of acetylene precursors, or classical olefination reactions (Wittig, Horner-Emmons) have usually resulted in low yields and/or the formation of complex isomeric mixtures.⁶

Recently, substantial synthetic effort towards these metabolites has led to some more efficient approaches. Kobayashi,⁷ for example, has employed the highly stereoselective Wittig reaction of an (*E*)-oxidoallylic phosphorane reagent with aldehydes in a "C15+C5" route to *cis*-

² a) Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. *Science* **2000**, *289*, 739. b) Teller, D. C.; Okada, T.; Behnke, C. A.; Palczewski, K.; Stenkamp, R. E. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7761.

³ a) Ruprecht, J. J.; Mielke, T.; Vogel, R.; Villa, C.; Schertler, G. F. X. *EMBO J.* **2004**, *23*, 3609. b) Nakamichi, H.; Okada, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4270. c) Nakamichi, H.; Okada, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12729.

⁴ Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 209.

⁵ a) Nakanishi, K.; Crouch, R. *Isr. J. Chem.* **1995**, *35*, 253. b) Nakanishi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1399. c) Gärtner, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2977. d) Fishkin, N., Berova, N., Nakanishi, K. *Chem. Rec.* **2004**, *4*, 120.

⁶ For reviews in the synthesis of retinoids, see: a) Liu, R. S. H.; Asato, A. E. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1931. b) Domínguez, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 239.

⁷ a) Hosoda, A.; Taguchi, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 65. b) Alvarez, R.; Domínguez, M.; Pazos, Y.; Sussman, F.; De Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5821. c) Domínguez, M.; Alvarez, R.; Pérez, M.; Palczewski, K.; De Lera, A. R. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1815.

retinoids. Lugtenburg⁸ has synthesized retinonitriles in quantitative yield, with >60% 11*Z* selectivities, by using Horner-Wadsworth-Emmons reactions with diphenyl phosphonates. Ito⁹ has achieved a highly stereoselective synthesis of (11*Z*)-retinal itself and some 9-substituted analogues by employing the Peterson reaction of a β -ionylideneacetaldehyde-tricarbonyliron complex with ethyl trimethylsilylacetate. Nakanishi¹⁰ has reported that semi-hydrogenation of 11-yne retinoid precursors with Cu/Ag-activated Zn dust in methanol/water affords retinols in good yields (> 95%) and mainly as the 11-*cis*-isomers (13:1 *Z/E* ratio). The same author has also shown that photoisomerization of all-*trans*-3-diazo-4-oxo-retinal (an analog used for photoaffinity labelling) with retinochrome, an isomerase isolated from the visual cells of cephalopods, proceeds smoothly in a catalytical fashion to lead 11-*cis*-3-diazo-4-oxo-retinal (75% of the isomeric mixture).¹¹ However, notwithstanding this assortment of synthetic approaches, there is as yet no definitive route to 11-*cis*-retinoids.

Transition metal-catalyzed cross-coupling processes,¹² the Suzuki¹³ and Stille¹⁴ reactions in particular, offer a powerful and general methodology for forming carbon-carbon bonds. In the retinoid field, both reactions have been extensively applied to the *trans*-series.¹⁵ By contrast, to the best of our knowledge, only three applications of cross-coupling reactions to the preparation

⁸ a) Wang, Y.; Woo, W. S.; van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2166. b) Wang, Y.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3497. c) Wang, Y.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5100.

⁹ a) Wada, A.; Tanaka, Y.; Fujioka, N.; Ito, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2049. b) Wada, A.; Ito, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 2295. c) Wada, A.; Fujioka, N.; Tanaka, Y.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2438.

¹⁰ a) Borhan, B.; Souto, M. L.; Um, J. M.; Zhou, B.; Nakanishi, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1172. b) Fujimoto, Y.; Ishihara, J.; Maki, S.; Fujioka, N.; Wang, T.; Furuta, T.; Fishkin, N.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4198.

¹¹ Borhan, B.; Kunz, R.; Wang, A. Y.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5758.

¹² a) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, 1998. b) De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, 2004. c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.

¹³ a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 83. b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633. c) Suzuki, A. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2004**, 80, 359. d) Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4759.

¹⁴ a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1986**, 25, 508. b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, 50, 1.

¹⁵ A pioneer reference: a) Negishi, E.-i.; Owczarczyk, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6683. An example of the Suzuki reaction: b) de Lera, A. R.; Iglesias, B.; Rodríguez, J.; Alvarez, R.; López, S.; Villanueva, X.; Padrós, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8220. Examples of the Stille reaction: c) Thibonnet, J.; Prié, G.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3151. d) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 15071. e) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M. *Synlett* **2001**, 800. f) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, K.; Okano, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3931.

of 11-*cis*-retinoids have been reported, all of them involving the Suzuki reaction. Uenishi¹⁶ achieved the first strictly stereocontrolled synthesis of (11*Z*)-retinal and (11*Z*)-13-demethylretinal by Suzuki cross-coupling of a *cis*-tetraenyl bromide with trisubstituted alkenyl boronic acids, exploiting the rate-enhancement effect of silver salts. De Lera and López¹⁷ described a highly convergent route to (11*Z*)-9-demethylretinoids based on the thallium-accelerated palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling of (*E*)-trienyl boronic acids and a (*Z*)-alkenyl iodide for stereospecific construction of the central C10-C11 single bond of the pentaene. More recently, Uneshi¹⁸ has used this same approach in the first synthesis of (11*Z*)-13-aryl substituted retinals. It is worthwhile to note that, in all three cases, the *cis*-moiety is supplied by the electrophilic (halide) coupling partner. As a matter of fact, even though reliable procedures have in recent years been developed for the efficient regio- and stereocontrolled preparation of *cis*-alkenyl metals, there has been no literature precedent related to the use of this type of intermediate in the synthesis of 11-*cis*-retinoids.¹⁹

As part of our on-going work on the chemistry and biology of natural and synthetic retinoids,^{15b,17,20} we have now developed, and describe herein a new stereospecific synthesis of 11-*cis*-retinal and related chain-demethylated retinoids that is based on the hitherto unexplored palladium-catalyzed cross-coupling of *trans*-trienyl electrophiles and (1*Z*,3*E*)-1,3-dienylmetals, either boronates (a Suzuki reaction) or stannanes (a Stille reaction).

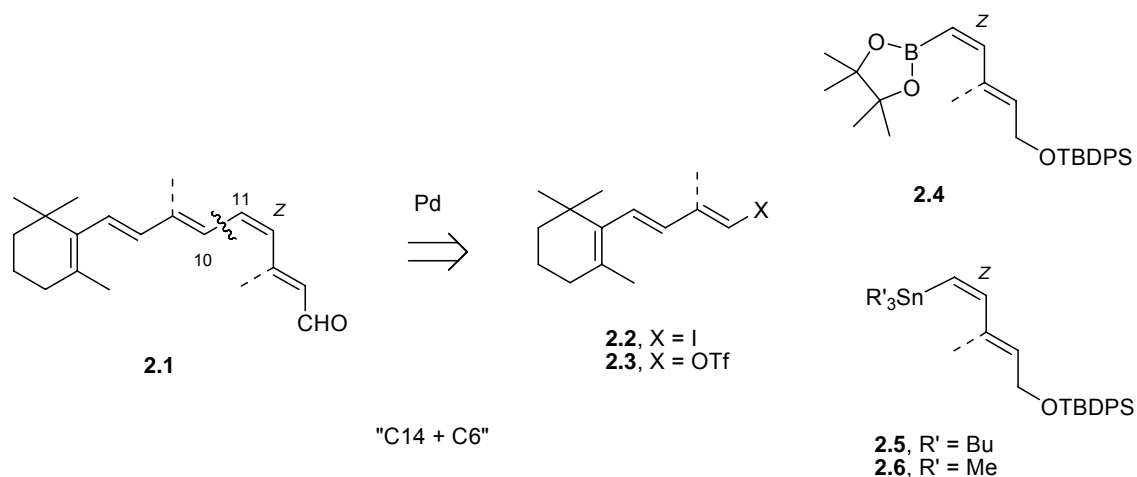
¹⁶ Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Wada, A.; Ito, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 320.

¹⁷ a) de Lera, A. R.; Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6205. b) Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2435.

¹⁸ Uenishi, J.; Matsui, K.; Wada, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3093.

¹⁹ A stereocontrolled synthesis of 6-*s-cis*- and 6-*s-trans*-locked 9*Z*-retinoids by hydroxyl-accelerated Stille coupling of (*Z*)-tributylstannylbut-2-en-1-ol and bicyclic dienyl triflates has been described: a) Domínguez, B.; Pazos, Y.; De Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5917. Many other examples of stereospecific cross-coupling of (*Z*) and (*E*)-1-alkenyl-boronates or stannanes can be found in the literature. For some representative papers, see: b) He, R.; Deng, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2759. c) Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Tsukano, C.; Satake, M.; Sasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4894. d) Munakata, R.; Katakai, H.; Ueki, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11254. e) Maki, K.; Motoki, R.; Fujii, K.; Kanai, M.; Kobayashi, T.; Tamura, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17111.

²⁰ a) Francesch, A.; Alvarez, R.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 310. b) Alvarez, R.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5659. c) Iglesias, B.; Torrado, A.; de Lera, A. R.; López, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2696. d) López, S.; Rodríguez, V.; Montenegro J.; Saá, C.; Alvarez, R.; Silva, C.; de Lera, A. R.; Simón, R.; Lazarova, T.; Padrós, E. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 2078. e) Silva, C.; Nieto, O.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 116.

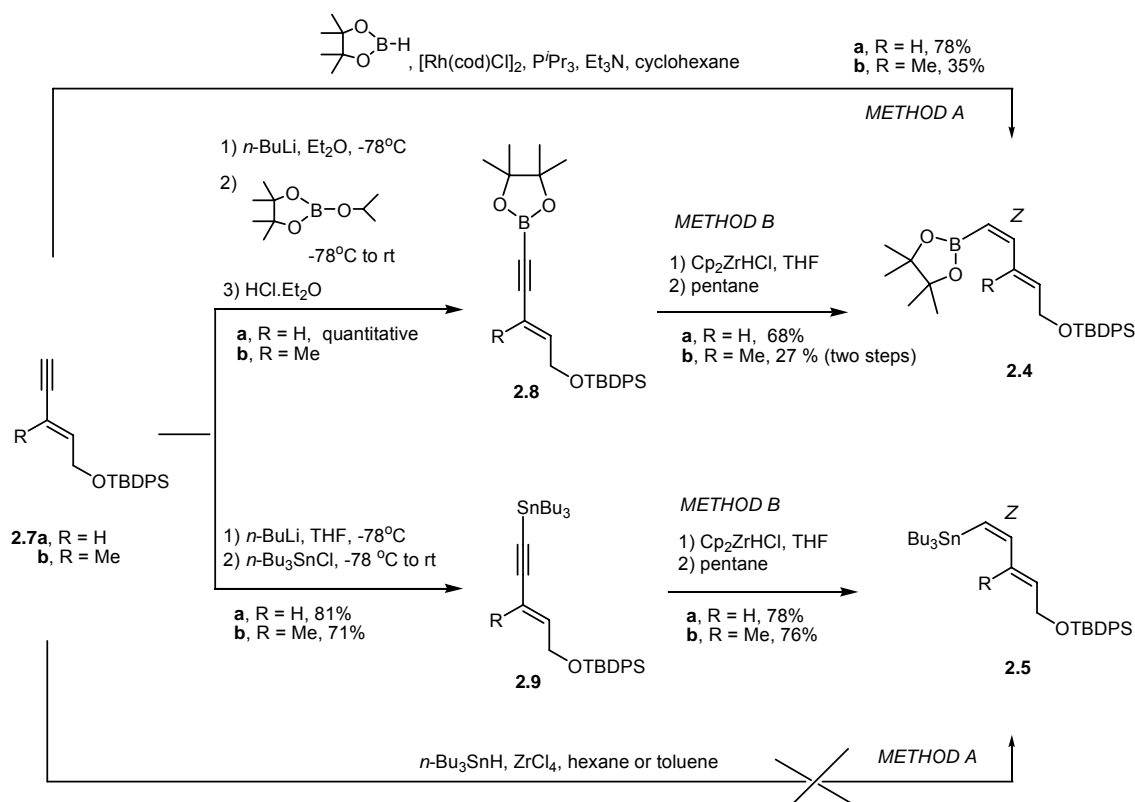


Scheme 1. Retrosynthetic analysis

2.2. RESULTS AND DISCUSSION

As in our previous approach to the 11-*cis*-series,¹⁷ we aimed for a highly convergent "C14+C6" strategy that would involve the construction of the central C10-C11 single bond as its key step (Scheme 1). The difference would be that the *trans*-moiety would now act as the electrophilic partner whereas the *cis*-moiety would perform as the alkenyl metal partner.

The electrophilic fragments *trans*-C14 (trienyl iodides **2.2** and triflate **2.3**) were readily obtained from β -ionone following well-established synthetic routes.¹⁷ For the *cis*-C6 organometallic intermediates (dienylboronates **2.4** and stannanes **2.5** and **2.6**), four frequently cited methods were evaluated (see Schemes 2 and 3): *trans*-hydrometalation of an enyne precursor (*Method A*); hydrozirconation of an 1-alkynylmetal followed by hydrolysis (*Method B*); trapping of a vinylanion with a metallic electrophile (*Method C*); and palladium-catalyzed cross-coupling of a vinyl halide with a metallic nucleophile (*Method D*).



Scheme 2. Synthesis of (1*Z*,3*E*)-1,3-dienylmetal intermediates **2.4** and **2.5** from alkynes **2.7** (Methods A and B).

2.2.1. SYNTHESIS OF PINACOL *CIS*-VINYLBORONATES **2.4**

a) *Method A*: *Trans*-hydrometalation: Rhodium-catalyzed formal *trans*-hydroboration of terminal acetylenes

(*Z*)-1-Alkenylboranes cannot be obtained directly by hydroboration because both the uncatalyzed and the metal-catalyzed reactions yield (*E*)-1-alkenylboranes through the *anti*-Markovnikov and *syn*-addition of the borane reagent to the triple bond.²¹ However, Miyaura²² has recently reported a formal *trans*-hydroboration of terminal acetylenes, that employs pinacol- or catecholborane in the presence of a Rh(I)- P^iPr_3 complex and Et_3N and leads straightforwardly to *cis*-1-alkenylboronates. The use of more than 1 equiv of Et_3N and alkyne in excess of the borane reagent appear to be critical factors to achieve high yield and high *cis*-selectivity.

Prompted by the apparent simplicity of the method, we decided to apply these Miyaura's conditions in our first approximation to the *cis*-vinylboronates **2.4**. Thus, pinacolborane was added to a solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, P^iPr_3 and Et_3N in cyclohexane, and the mixture was stirred

²¹ Ramachandran, P. V.; Brown, H. C., Eds. *Organoboranes for Syntheses*; American Chemical Society: Washington, DC, 2001; ACS Symposium Series 783; including references cited.

²² Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990.

for 30 min at rt. An excess of precursor enyne **2.7** was then added, and stirring was continued for 4h. The reaction with **2.7a** proceeded smoothly, affording dienyboronate **2.4a**²³ in 78% yield. By contrast, enyne **2.7b**²⁴ was converted to boronate **2.4b** in only a modest 35% yield (Scheme 2); most of the product mixture was starting material, even when longer reaction times and/or additional equivalents of catalyst and amine were employed.

b) Method B: Hydrozirconation of 1-alkynylmetals

It is well established that (*Z*)-1-alkenylmetals can be obtained from alkynylmetallic precursors, in one pot, by reaction with zirconocene hydrochloride [Schwartz's reagent, Cp₂Zr(H)Cl]²⁵ in THF followed by treatment with excess H₂O. The hydrozirconation proceeds by *syn*-addition to give essentially pure (*E*)-1,1-bimetalloalkenes and, because the C(sp²)-Zr bond is usually more reactive than the other C-M bond with electrophiles, the hydrolysis occurs mainly at the former, with retention of configuration. Srebnik²⁶ has applied this methodology to the synthesis of a variety of functionalized *cis*-alkenylboronates.

In the present work, the precursor required for **2.4a**, 1-alkynyldioxaborolane **2.8a**, was readily obtained in quantitative yield by reaction of the 1-lithioalkyne derivative of **2.7a** with 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane, followed by addition of ethereal hydrogen chloride. Subsequent hydrozirconation of **2.8a** with 1.2 equiv of zirconocene hydrochloride afforded, after addition of pentane and purification, a 68% yield of the desired *cis*-vinyl boronate **2.4a**. Disappointingly, however, all attempts to prepare 1-alkynylboronate **2.8b** from **2.7b** led to an inseparable mixture of the desired product and starting material in an approximately 5:1 molar ratio, as measured by ¹H NMR. When this mixture was reacted with Cp₂Zr(H)Cl under the conditions described above, *cis*-vinyl boronate **2.4b** could only be obtained, after chromatographic separation, in a poor 27% overall yield (Scheme 2).

c) Method C: Trapping of vinylanions with metallic electrophiles

In light of the numerous difficulties found in the synthesis of **2.4b** from enyne **2.7b**, we decided to try alternative methods starting from precursor iodide **2.10**.¹⁷ Pleasingly, application of the experimental conditions described by Lautens,²⁷ which involved treatment of a cooled (-78 °C) solution of iodide **2.10** and tri-isopropylborate in THF/toluene with *n*-BuLi for 30 min,

²³ Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969.

²⁴ The precursor (*E*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol is not a commercial product and was synthesized as reported: Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Rühler, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698.

²⁵ Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3895.

²⁶ a) Deloux, L.; Skrzypczak-Jankun, E.; Cheesman, B. V.; Srebnik, M.; Sabat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10302. b) Deloux, L.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6871. c) Deloux, L.; Srebnik, M.; Sabat, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3276.

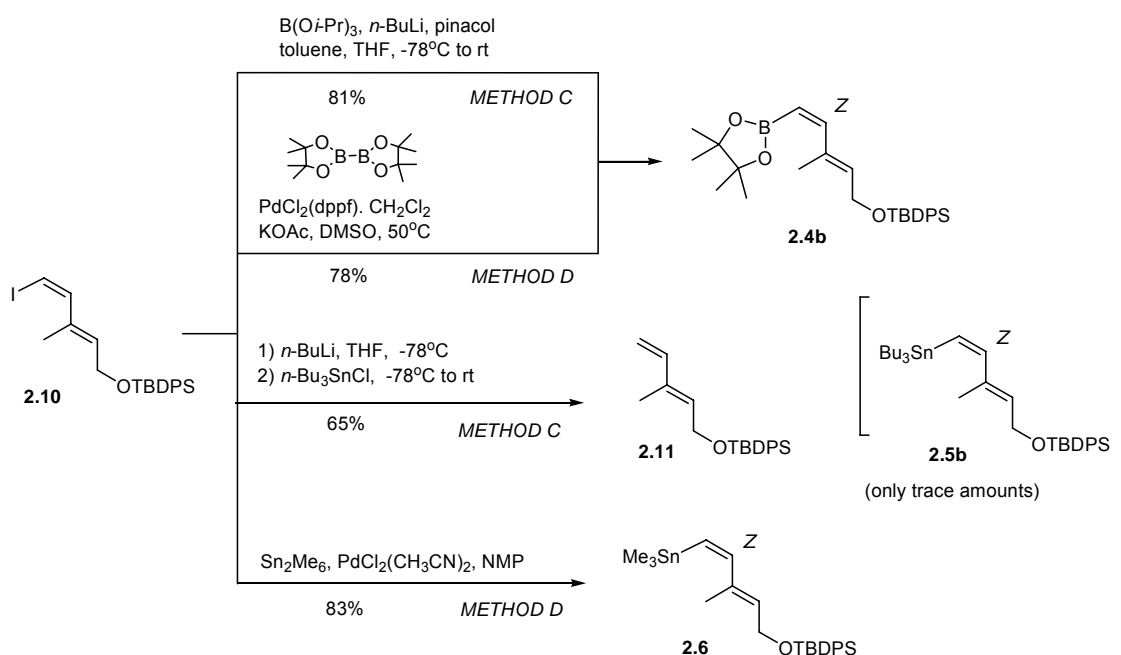
²⁷ Tseng, N.-W.; Mancuso, J.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5338.

followed by the addition of pinacol, cleanly afforded the target boronate **2.4b** in a satisfactory 81% yield after 2 h of reaction (Scheme 3).

d) Method D: Palladium-catalyzed cross-coupling with nucleophilic metallic species

Miyaura has recently reported that palladium-catalyzed borylation of 1-alkenyl electrophiles (halides or triflates) with tetra(alkoxo)diboranes, in the presence of a base, affords stereospecific access to vinyl boronates.²⁸

In our case, heating a solution of iodide **2.10** and bis(pinacolato)diborane in DMSO with PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ and AcOK, at 50 °C for 4 h, gave boronate **2.4b** in 78% yield (Scheme 3).



Scheme 3. Synthesis of (1*Z*,3*E*)-1,3-dienylmetal intermediates **2.4-2.6** from iodide **2.10** (*Methods C and D*).

2.2.2. SYNTHESIS OF CIS-VINYLSNANNANES **2.5** AND **2.6**

a) Method A: *Trans*-hydrometalation: Lewis acid-catalyzed *trans*-hydrostannation of terminal acetylenes

Alkenylstannanes can be synthesized by hydrostannation of alkynes by using either radical initiators or transition metal catalysts; however, the radical-induced procedure often exhibits poor stereoselectivity, and the transition-metal-catalyzed reaction usually leads to a mixture of the two possible regioisomers.²⁹ Notably, Yamamoto³⁰ has recently reported that the

²⁸ Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001.

²⁹ a) Davies, A. G. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Pergamon: New York, **1995**; vol. 2, p 217. b) Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257.

hydrostannation process is catalyzed dramatically by a Lewis acid such as $ZrCl_4$ to produce *cis*-vinylstannanes by a regio- and stereoselective *anti*-hydrostannation. Although details of the mechanism are still unknown, the coordination of the triple bond to the Lewis acid has been proposed as a key step.

Because this procedure constitutes the most direct approach to *cis*-vinylstannanes, we chose it for our first approximation to (1*Z*,3*E*)-1,3-dienylstannanes **2.5** (Scheme 2). Unfortunately, however, treatment of enynes **2.7** with *n*- Bu_3SnH and 0.2 equiv of $ZrCl_4$, in hexane or toluene, gave only trace amounts of the desired products **2.5**, most of the starting material being recovered even after reaction times of up to 12 h.

b) Method B: Hydrozirconation of 1-alkynylmetals

In the same way as we have previously discussed for *cis*-vinylboronates, reaction of tin acetylenes with $Cp_2Zr(H)Cl$, followed by a proton quenching, stereoselectively affords (*Z*)-vinylstannanes in high yields. Lipshutz³¹ was a pioneer in the use of this methodology.

In our case, the required tin acetylenes **2.9**³² were uneventfully synthesized from enynes **2.7a** and **2.7b** (in 81 and 71% yield, respectively) by trapping of the corresponding alkynyllithiums with tributyltin chloride. Subsequent treatment of compounds **2.9** with $Cp_2Zr(H)Cl$ afforded the dienylstannanes **2.5a**³³ and **2.5b** in, respectively, 78 and 76% yield (Scheme 2).

c) Method C: Trapping of vinylanions with metallic electrophiles

Despite numerous reports of the successful use of this methodology to synthesize *cis*-vinylstannanes,³⁴ it failed to afford (1*Z*,3*E*)-dienylstannane **2.5b**. Unexpectedly, lithium-halogen exchange in vinyl iodide **2.10**, followed by treatment with tributyltin chloride, provided **2.5b** in only trace amounts, the major product being a 65% yield of the terminal alkene **2.11** (Scheme 3).³⁵ All attempts to improve this result (longer reaction times, higher temperatures, larger amounts of electrophile, use of trimethyltin chloride, etc.) were fruitless.

³⁰ a) Asao, N.; Liu, J. X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1995**, 2405. b) Asao, N.; Liu, J. X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4568.

³¹ Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Barton, J. C. *T. Lett* **1992**, *33*, 5861.

³² The compounds having a ^tBuMe₂Si group in place of a ^tBuPh₂Si group are known: **2.9a**: Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 23; **2.9b**: see ref 31.

³³ Takeuchi, T.; Kuramochi, K.; Kobayashi, S.; Sugawara, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5307.

³⁴ Some significant examples: a) Saito, T.; Suzuki, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Ochiai, T.; Takeuchi, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633. b) Miller, A. K.; Trauner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4602. c) Schnermann, M. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15704.

³⁵ Cole, K. P.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4843.

d) Method D: Palladium-catalyzed cross-coupling with nucleophilic metallic species

Farina³⁶ has reported that treatment of a solution of a vinyl halide in NMP with hexamethylditin and a catalytic amount of a homogeneous palladium catalyst affords the trimethyl vinylstannane in good yield with complete retention of stereochemistry. The reaction does not work, however, when hexabutyltin is used instead.

Application of this method to iodide **2.10**, by treatment with Sn₂Me₆ and PdCl₂(CH₃CN)₂ in NMP, afforded the new (1*Z*,3*E*)-dienyl trimethylstannane **2.6** in 83% yield (Scheme 3).

2.2.3. SYNTHESIS OF (1*Z*,3*E*)-1,3-DIENYLMETALS: SUMMARY, WORK-UP AND CHARACTERIZATION

All the required isomerically pure *cis*-vinylmetallic intermediates were obtained in good yield by one or another of the four methods considered. Dienylboronate **2.4a** was easily prepared from enyne **2.7a** by either *Method A* or *B*. These methods failed to afford its methylated analog **2.4b**, which was alternatively obtained from iodide **2.10** by either *Method C* or *D*. Neither **2.5a** nor **2.5b** could be prepared by *Method A*, and nor was **2.5b** obtainable by *Method C*, but *Method B* afforded good yields of both tributyl dienylstannanes. Finally, *Method D* gave the trimethyl analog **2.6** in an excellent yield.

Pinacol boronates **2.4** are stable compounds that were handled and purified without trouble. However, stannanes **2.5** and **2.6** are acid-sensitive compounds that undergo almost complete protodestannylation on silicagel and therefore they had to be purified by flash-chromatography on neutral alumina.

The stereochemistry of the (1*Z*,3*E*)-1,3-dienyl metallic species was unequivocally established by ¹H NMR and ¹³C NMR spectra analysis.³⁷ In the case of the vinylboronates, the room temperature ¹³C spectra failed to show a signal for the carbon that is bonded directly to the quadrupolar boron, presumably because the signal was broadened by incomplete averaging of the scalar coupling and lost under the noise, but the expected signals could be observed when the spectra were run at low temperature (253 K).³⁸

³⁶ Farina, V.; Hauck, S. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4317.

³⁷ Organoboranes: a) Brown, H. C.; Imai, T. *Organometallics* **1984**, *3*, 1392. b) See ref 26b. Organostannanes: c) Betzer, J.-F.; Delalogue, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768. d) Betzer, J.-F.; Le Ménez, P.; Prunet, J.; Brion, J.-D.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Synlett* **2002**, 1.

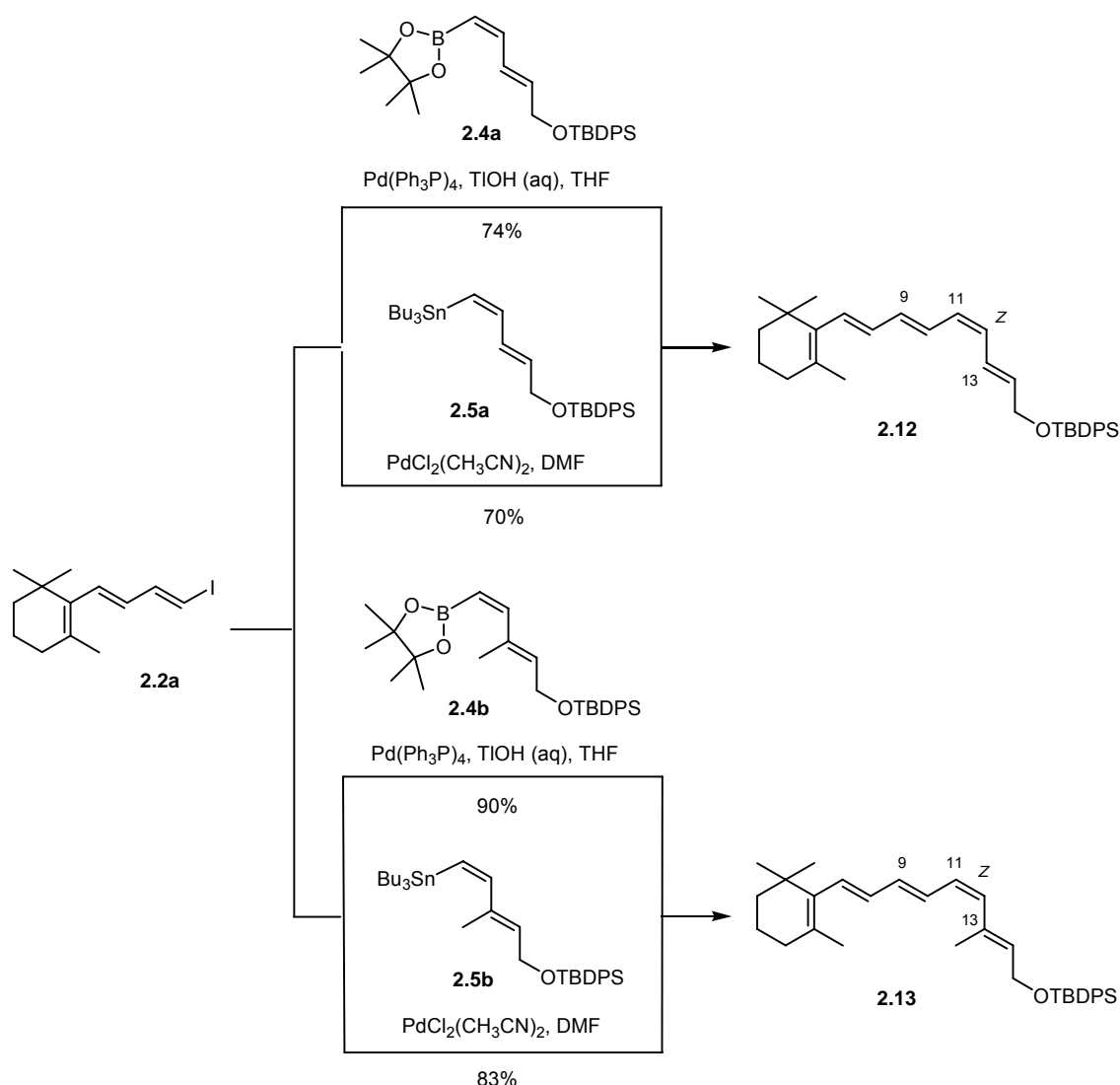
³⁸ Kalinowski, H.-O.; Berger, S.; Braun, S. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons: New York, **1988**.

2.2.4. SYNTHESIS OF 11-*CIS*-RETINYL ETHERS **2.12-2.15**: SUZUKI-MIYAURA AND STILLE CROSS-COUPLING STEPS

Having successfully prepared electrophiles **2.2** and **2.3** and the boron and tin species **2.4-2.6**, we proceeded to couple them. Selected results for the Suzuki and Stille approaches to 11-*cis*-retinyl ether **2.15** and its 9 and/or 13-demethylated analogs **2.12-2.14** are shown in Schemes 4-6. A full account of experimental conditions and yields is given in Table 1 (Suzuki-Miyaura couplings) and Table 2 (Stille couplings).

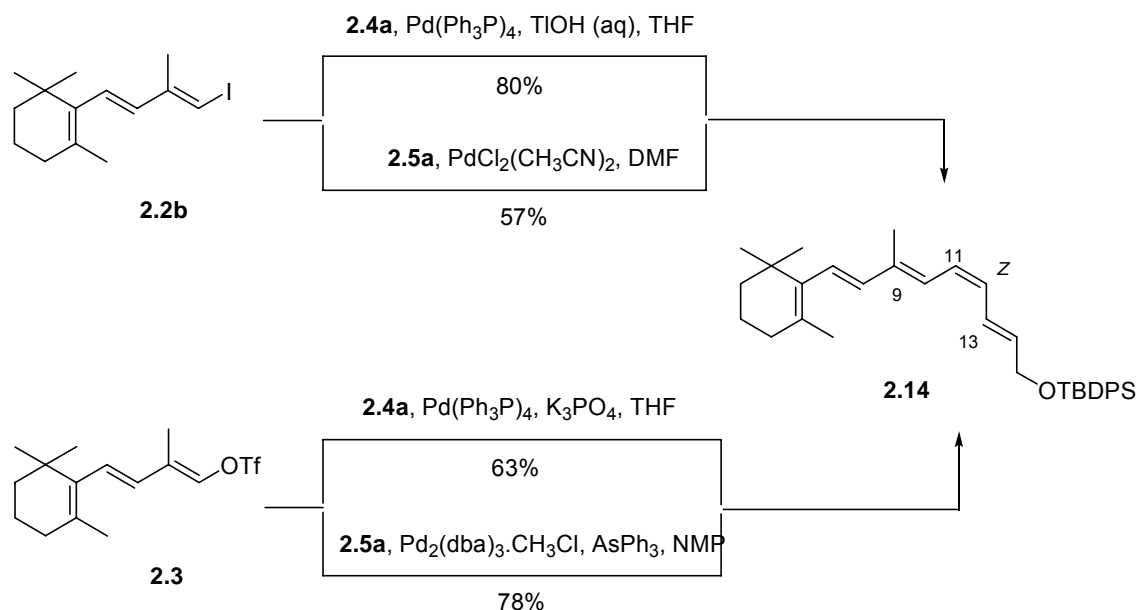
a) Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions

Since the Suzuki reaction is more tolerant than the Stille coupling to steric hindrance between the coupling partners,¹³ we first focused on the coupling of vinylboronates **2.4**.



Scheme 4. Synthesis of 11-*cis*-9,13-demethyl and 11-*cis*-9-demethyl retinyl ethers (**2.12**) and (**2.13**).

To couple **2.4** with iodides **2.2** we used the thallium-accelerated version of the Suzuki coupling developed by Kishi [Pd(Ph₃P)₄, TIOH (aq), THF, rt],³⁹ which had already given good results in our previous approach to *cis*-retinoids.¹⁷ As expected, the reaction proceeded readily in all cases (3-5 h, rt), giving 11-*cis*-retinyl ethers **2.12-2.15** in 74%, 90%, 80% and 73% yield, respectively (Schemes 4-6). A slightly lower yield was obtained when the more convenient TIOEt⁴⁰ was used as the base (60% for **2.15**; Table1) whereas when triflate **2.3** was employed as the electrophile and K₃PO₄ as the base, the yield of **2.14** fell (63%, Scheme 5) but that of **2.15** rose slightly (76%, Scheme 6).



Scheme 5. Synthesis of 11-*cis*-13-demethyl retinyl ether (**2.14**).

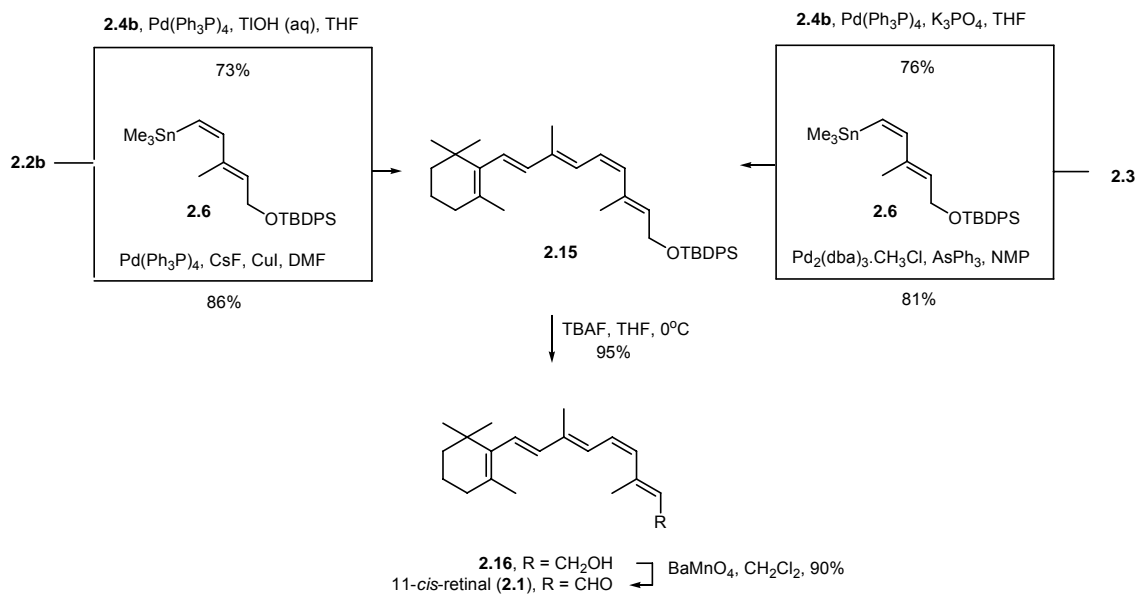
b) Stille cross-coupling reactions

The Stille cross-coupling reactions were first carried out under ligand-free conditions [PdCl₂(CH₃CN)₂, DMF, rt].⁴¹ The coupling of **2.2a** proceeded uneventfully with both **2.5a** and **2.5b**, affording retinyl ethers **2.12** and **2.13** in good yields (7 h, 70% and 83%, respectively; Scheme 4). However, the more hindered iodide **2.2b** reacted more sluggishly (the reactions with **2.5** were only half completed after 6 h) and gave substantially lower yields (57% and 50% for **2.14** and **2.15**, respectively; Table 2) even when the more reactive trimethylvinyl stannane **2.6** was employed (44% for **2.15**; Table 2).

³⁹ Uenishi, J.-i.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756.

⁴⁰ Frank, S. A.; Chen, H.; Kunz, R. K.; Schnaderbeck, M. J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691.

⁴¹ a) Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813. b) Beaudry, C. M.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221.



Scheme 6. Synthesis of 11-*cis*-retinyl ether (**2.15**) and 11-*cis*-retinal (**2.1**).

In order to improve these yields, the coupling of iodide **2.2b** with trimethyl stannane **2.6** was investigated under conditions specifically recommended for sterically congested fragments. Gratifyingly, application of the protocol used by Corey⁴² for coupling sterically encumbered 1-substituted vinylstannanes [Pd(PPh₃)₄, LiCl, CuCl, DMSO] significantly enhanced the reaction, providing retinyl ether **2.15** in a good yield (3h, 69%; Table 2). Even better results were achieved when the recently reported Baldwin's variant⁴³ of the Stille reaction was used. These conditions [Pd(Ph₃P)₄, CsF, CuI, DMF], which exploit synergy between copper (I) salts and the fluoride ion, proved to be the most efficient ones delivering **2.15** in an excellent 86% yield after 3h at rt (Scheme 6).

To couple vinyltriflate **2.3** to stannanes **2.5a** and **2.6**, we used the conditions developed by Farina,⁴⁴ which employ the "soft" palladium catalyst Pd₂(dba)₃·CHCl₃, AsPh₃ as ligand, and NMP as solvent. The reaction proceeded smoothly in both cases to give retinyl ethers **2.14** and **2.15** in 78% and 81% yield, respectively (Schemes 5 and 6). In contrast to other reports, LiCl was not necessary.

⁴² a) Han, X. J.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600. b) Nielsen, T. E.; Le Quement, S.; Juhl, M.; Tanner, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8013.

⁴³ a) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132. b) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294.

⁴⁴ Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

Electrophile	Boronate	Reaction conditions	Retinyl ether (% yield)
2.2a	2.4a	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.12 (74%)
2.2a	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.13 (90%)
2.2b	2.4a	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.14 (80%)
2.3	2.4a	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , THF	2.14 (63%)
2.2b	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.15 (73%)
2.2b	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOEt, THF	2.15 (60%)
2.3	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , THF	2.15 (76%)

Table 1. Summary of Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions.

Electrophile	Stannane	Reaction conditions	Retinyl ether (% yield)
2.2a	2.5a	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.12 (70%)
2.2a	2.5b	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.13 (83%)
2.2b	2.5a	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.14 (57%)
2.3	2.5a	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , AsPh ₃ , NMP	2.14 (78%)
2.2b	2.5b	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.15 (50%)
2.2b	2.6	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.15 (44%)
2.2b	2.6	Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl, CuCl, DMSO	2.15 (69%)
2.2b	2.6	Pd(PPh ₃) ₄ , CsF, CuI, DMF	2.15 (86%)
2.3	2.6	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , AsPh ₃ , NMP	2.15 (81%)

Table 2. Summary of Stille cross-coupling reactions.

Finally, in order to complete the total synthesis of 11-*cis*-retinal (**2.1**), retinyl ether **2.15** was reacted in a sequence that entailed deprotection [TBAF, THF, 0°C, 95% yield] to give 11-*cis*-retinol (**2.16**) and subsequent oxidation [BaMnO₄, CH₂Cl₂, 90% yield] to afford the target visual chromophore as an isomerically pure compound (Scheme 6).⁴⁵

⁴⁵ Compounds **2.13**, **2.14** and **2.15** having a ^tBuMe₂Si group in place of a ^tBuPh₂Si group are known: see ref 17 for **2.13** and ref 16 for **2.14** and **2.15**. Reactions and purification of the final products were carried out in the absence of light. Purification of the acid-sensitive *cis*-retinoids was carried out by flash chromatography using neutral alumina as the adsorbent.

2.3. CONCLUSION

A new approach to 11-*cis*-retinoids has been developed in which the key step is the hitherto unexplored palladium-catalyzed cross-coupling of a *trans*-trienyl electrophile (an iodide or triflate derived from β -ionone) with (1*Z*,3*E*)-penta-1,3-dienyl boronates (the Suzuki-Miyaura reaction) or stannanes (the Stille reaction). The required *cis*-vinyl metallic species were obtained in good yield by known procedures starting from alkyne or iodide precursors. In all the cases, the key cross-coupling step proceeded very smoothly, with no isomerization of the 11*Z* double bonds, to afford geometrically pure retinoids in good yields. This highly convergent approach constitutes a general, straightforward route to these unstable polyenes, and could be used to prepare a wide range of analogs of the visual chromophore.

2.4. EXPERIMENTAL SECTION

General Methods. Solvents were dried according to published methods and distilled before use.⁴⁶ All other reagents were commercial compounds of the highest purity available. Reactions were carried out under atmosphere of argon in flame-dried glassware with magnetic stirring. Visualization of analytical thin-layer chromatography (TLC) was accomplished with phosphomolybdic acid ethanolic solution (10%) stain followed by heating. Proton (¹H) and carbon (¹³C) magnetic resonance spectra (NMR) were recorded using CDCl₃ as solvent. Chemical shifts (δ) are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane as internal reference. ¹³C multiplicities were assigned with the aid of the DEPT pulse sequence.

Experimental Procedures. All the solutions employed were degassed by argon bubbling during 15 min. Reactions and purification of the final products were carried out in the absence of light.

2-[(*E*)-5'-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-3'-en-1'-yn-1'-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (**2.8a**). To a solution of (*E*)-5-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-pent-3-en-1-yne (**2.7a**; 500 mg, 1.50 mmol) in Et₂O (2 mL), cooled to -78 °C, was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.72 mL, 1.80 mmol). The mixture was stirred for 30 min, stood at room temperature for 30 min, cooled again to -78 °C, and then treated with a solution of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.4 mL, 1.80 mmol) in Et₂O (5 mL). After 1 h at -78 °C and 3 h at rt, this mixture was treated with HCl·Et₂O (2.0 M, 0.9 mL, 1.80 mmol, slow addition), stirred for 20 min, filtered through Celite,[®] and concentrated under reduced pressure for 8 h at 40 °C, affording **2.8a** as a yellow oil (690 mg, quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 1.29 (s, 12H), 4.25 (dd, *J* = 3.8, 2.2 Hz, 2H), 5.99 (dt, *J* = 15.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.38 (dt, *J* = 15.8, 3.8 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.5-7.7 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.3 (C), 24.7 (4xCH₃), 26.7

⁴⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3rd Ed. Pergamon: Oxford, 1988.

(3xCH₃), 63.4 (CH₂), 83.2 (2xC), 84.3 (C), 107.8 (CH), 127.7 (4xCH), 129.8 (2xCH), 133.1 (2xC), 134.9 (C), 135.4 (4xCH), 145.8 (CH) ppm. MS (CI) *m/z* (%) 447 (M⁺+H, 32), 369 (25), 101 (100). HRMS (CI) calcd for C₂₇H₃₆BO₃Si, 447.2527; found, 447.2526.

(*E*)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-1-tributylstannylpent-3-en-1-yne (**2.9a**). *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 9.3 mL, 14.85 mmol) was added to a solution of alkyne **2.7a** (4.3 g, 13.5 mmol) in THF (55 mL) at -78 °C, and the reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C and 30 min at 0 °C, cooled to -78 °C, treated with *n*-Bu₃SnCl (4.0 mL, 14.85 mmol), and allowed to warm to rt over 5 h. The solvent was removed under vacuum, and the residue was partitioned between diethyl ether (30 mL) and H₂O (3 x 30 mL). The ethereal layer was washed with brine (1 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al₂O₃, hexane) afforded **2.9a**³² as a colorless oil (6.7 g, 81% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H), 1.0-1.1 (m, 6H), 1.10 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 4.25 (dd, *J* = 4.0, 2.1 Hz, 2H), 5.99 (dt, *J* = 15.7, 2.1 Hz, 1H), 6.21 (dt, *J* = 15.7 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.5-7.7 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.2 (3xCH₂, ¹*J*_{Sn-C} = 373.6 Hz), 13.8 (3xCH₃), 19.3 (C), 26.8 (3xCH₃), 27.1 (3xCH₂), 28.9 (3xCH₂), 63.6 (CH₂), 93.6 (C), 108.3 (C), 109.4 (CH), 127.5 (4xCH), 129.8 (2xCH), 133.0 (2xC), 135.3 (4xCH), 141.6 (CH) ppm. MS (CI) *m/z* (%) 610 (4), 553 (52), 529 (100). HRMS (CI) calcd for C₃₃H₅₀OSiSn, 610.2653; found, 610.2663.

(*E*)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-3-methyl-1-tributylstannylpent-3-en-1-yne (**2.9b**). Following the same procedure as described for compound **2.9a**, treatment of a solution of (*E*)-5-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3-methylpent-3-en-1-yne (**2.7b**; 3.41 g, 10.7 mmol) in THF (45 mL) with *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 7.3 mL, 11.7 mmol) and *n*-Bu₃SnCl (3.2 mL, 11.7 mmol) afforded **2.9b** (4.5 g, 71%) as a dark yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H), 1.10 (s, 9H), 1.0-1.1 (m, 6H), 1.3-1.4 (m, 6H), 1.6-1.7 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 4.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (3xCH₂, ¹*J*_{Sn-C} = 374.0 Hz), 13.7 (3xCH₃), 17.9 (CH₃), 19.1 (C), 26.7 (3xCH₃), 26.9 (3xCH₂), 28.9 (3xCH₂), 60.8 (CH₂), 90.1 (C), 112.9 (C), 119.5 (C), 127.6 (4xCH), 129.7 (2xCH), 133.6 (2xC), 135.1 (4xCH), 136.1 (CH) ppm. MS (CI) *m/z* (%) 567 (M⁺-Bu, 6), 199 (45), 57 (100). HRMS (CI) calcd for C₃₀H₄₃OSiSn, 567.2105; found, 567.2113.

2-[(1'*Z*,3'*E*)-5'-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-penta-1',3'-dien-1'-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (**2.4a**). *Method A*: Pinacolborane (145 μL, 1.0 mmol) was added to a solution of [Rh(cod)Cl]₂ (7.4 mg, 0.015 mmol), ⁱPr₃P (1.5 μL, 0.06 mmol) and Et₃N (693 μL, 5.0 mmol) in cyclohexane (3 mL) at rt. After 30 min, a solution of alkyne **2.7a** (384 mg, 1.2 mmol) in cyclohexane (1 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 4h. The solvent was removed under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt), affording **2.4a** as a yellow oil (349 mg, 78% yield). *Method B*: To a stirring suspension of Cp₂Zr(H)Cl²⁵ (144 mg, 0.56 mmol) in THF (6 mL) was added dropwise a solution of pinacol alkynylboronate **2.8a** (100 mg, 0.22 mmol) in THF (6 mL), and the mixture was stirred for 4 h until hydrozirconation was complete, as evidenced by the disappearance of the insoluble hydride and the formation of a clear solution. It was then diluted with *n*-pentane (20 mL), stirred

for a further 20 min, filtered through a short pad of neutral alumina, and concentrated. Flash chromatography of the crude (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt) afforded 68 mg (68% yield) of **2.4a**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 4.29 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 5.88 (dt, *J* = 15.2, 4.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 13.4, 11.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 11.2, 15.2 Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.2 (C), 24.8 (4xCH₃), 26.9 (3xCH₃), 63.6 (CH₂), 83.0 (2xC), 118.4 (CH), 127.6 (4xCH), 129.2 (CH), 129.5 (2xCH), 133.4 (2xC), 135.5 (4xCH), 137.2 (CH), 150.2 (CH) ppm. MS (CI) *m/z* (%) 448 (6), 391 (30), 405 (53), 371 (20), 193 (100). HRMS (CI) calcd for C₂₇H₃₇BO₃Si, 448.2605; found, 448.2602.

2-[(1'*Z*,3'*E*)-5'-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3'-methylpenta-1',3'-dien-1'-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (**2.4b**). *Method A*: Following the same procedure as described for compound **2.4a**, reaction of [Rh(cod)Cl]₂ (7.4 mg, 0.015 mmol), ⁱPr₃P (1.5 μL, 0.06 mmol), Et₃N (693 μL, 5.0 mmol), pinacolborane (145 μL, 1.0 mmol) and alkyne **2.7b** (401 mg, 1.2 mmol) in cyclohexane (4 mL) afforded **2.4b** as a yellow oil (161 mg, 35% yield). *Method B*: Following the same procedure as described for compound **2.4a**, reaction of alkyne **2.7b** (161 mg, 0.48 mmol) with *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.23 mL, 0.58 mmol) and pinacolborane (0.18 mL, 0.62 mmol) in Et₂O (7 mL) afforded, after treatment with HCl-Et₂O (2.0 M, 0.51 mL, 1.024 mmol) for 20 min and filtration through a short pad of Celite,[®] a mixture of the desired alkynyl boronate **2.8b** and alkyne **2.7b**, from which **2.8b** could not easily be separated. Without further purification, this mixture was dissolved in THF (1.2 mL) and added dropwise via cannula to a suspension of Cp₂Zr(H)Cl (248 mg, 0.96 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred for 4h at rt, the solvent was removed under vacuum, and hexane (5 mL) was added. This mixture was filtered through a short pad of Celite[®] and concentrated, and the crude was purified by flash chromatography (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt), yielding 60 mg of **2.4b** (27% overall yield for the two steps). *Method C*: *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 96 μL, 0.24 mmol) was added to a solution of (1*Z*,3*E*)-5-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-iodo-3-methylpenta-1,3-diene (**2.10**; 100 mg, 0.21 mmol) and tri-isopropylborate (55 μL, 0.24 mmol) in 3 mL of toluene and 1 mL of THF at -78 °C. After stirring for 30 min, pinacol (28 mg, 0.24 mmol) was added and the reaction mixture was stood at rt for 2h, diluted with Et₂O, and washed with saturated aqueous ammonium chloride solution, water and brine. The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo, and the crude was purified by flash chromatography (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt), yielding 81 mg (81% yield) of **2.4b**. *Method D*: To a suspension of PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (5.0 mg, 0.006 mmol), bis(pinacolato)diboron (164 mg, 0.65 mmol) and KOAc (63 mg, 0.65 mmol) in DMSO (2 mL) was added a solution of dienyliodide **2.10** (100 mg, 0.22 mmol) in DMSO (1 mL), and the resulting mixture was heated at 50 °C for 4 h, treated with water (10 mL), and extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (2 x 15 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. Flash chromatography of the crude (SiO₂, 89:10:1 hexane/EtOAc/Et₃N) afforded 78 mg (78% yield) of **2.4b**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 1.26 (s, 12H), 1.68 (s, 3H), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.29 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m,

6H), 7.5-7.7 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.6 (CH_3), 19.1 (C), 24.8 (4x CH_3), 26.8 (3x CH_3), 61.3 (CH_2), 83.4 (2x C), 116.0 (CH), 127.6 (4xCH), 129.5 (2xCH), 133.6 (2x C), 133.7 (CH), 135.5 (4xCH), 135.7 (C), 150.3 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 463 ($\text{M}^+\text{+H}$, 21), 462 (12), 405 (53), 385 (4), 308 (2), 199 (100). HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{BO}_3\text{Si}$, 463.2839; found, 463.2839.

(1Z,3E)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-1-tributylstannylpenta-1,3-diene (**2.5a**).³³ *Method B*: Following the same procedure as described for compound **2.4a**, reaction of $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ (1.0 g, 4.0 mmol) and alkynylstannane **2.9a** (1.0 g, 1.63 mmol) in THF (5 mL) for 3 h afforded, after purification by column chromatography (Al_2O_3 , hexane), 777 mg (78 %) of **2.5a** as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H), 0.9-1.0 (m, 6H), 1.11 (s, 9H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.4-1.6 (m, 6H), 4.29 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 5.81 (dt, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 12.6$ Hz, $^2J_{\text{Sn-H}} = 60.3$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 12.6, 10.6$ Hz, $^3J_{\text{Sn-H trans}} = 130.8$ Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (3x CH_2 , $^1J_{\text{Sn-C}} = 332.8$ Hz), 13.8 (3x CH_3), 19.4 (C), 26.9 (3x CH_3), 27.3 (3x CH_2), 29.3 (3x CH_2), 63.9 (CH_2), 127.6 (4xCH), 129.5 (2xCH), 131.5 (CH), 133.0 (CH), 133.4 (2x C), 134.0 (CH), 135.5 (4xCH), 146.0 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 555 ($\text{M}^+\text{-Bu}$, 100), 199 (13). HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{OSiSn}$, 555.2105; found, 555.2101.

(1Z,3E)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-3-methyl-1-tributylstannylpenta-1,3-diene (**2.5b**). *Method B*: Following the same procedure as described for compound **2.4a**, reaction of Cp_2ZrHCl (1.90 g, 7.20 mmol) and alkynylstannane **2.9b** (1.96 g, 3.13 mmol) in THF (185 mL) for 4 h, followed by addition of *n*-pentane (40 mL), afforded 1.50 g (76 %) of **2.5b** as a colorless oil. *Method C*: *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 462 μL , 0.74 mmol) was added dropwise to a solution of dienyl iodide **2.10** (200 mg, 0.43 mmol) in THF (4 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. After stirring for 1 h at this temperature, *n*-Bu $_3$ SnCl (162 μL , 0.6 mmol) was added, and the solution was allowed to warm to rt over 4 h before being filtered through a short pad of neutral alumina. The solvents were removed under vacuum, and the crude was purified by flash chromatography (Al_2O_3 , hexane), affording 97 mg (65% yield) of (*E*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methylpenta-1,3-diene (**2.11**)³⁵ and only trace amounts of **2.5b**. Spectroscopic data for compound **2.5b**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.8-1.0 (m, 15H), 1.10 (s, 9H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.4-1.5 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 4.32 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 13.4$ Hz, $^2J_{\text{Sn-H}} = 56.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{Sn-H trans}} = 136.4$ Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.7-7.8 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.4 (3x CH_2 , $^1J_{\text{Sn-C}} = 336.2$ Hz), 13.8 (3x CH_3), 15.4 (CH_3), 19.3 (C), 26.9 (3x CH_3), 27.4 (3x CH_2), 29.3 (3x CH_2), 61.4 (CH_2), 127.5 (4xCH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (2xCH), 133.6 (2x C), 135.6 (4xCH), 137.7 (C), 150.6 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 569 ($\text{M}^+\text{-Bu}$, 13), 512 (5), 199 (65), 57 (100). HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{OSiSn}$, 569.2280; found, 569.2280. Spectroscopic data for compound **2.11**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (s, 9H), 1.64 (s, 3H), 4.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 10.4, 17.4$ Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.2 (CH_3), 19.3 (C), 27.0 (3x CH_3), 61.2 (CH_2), 112.2 (CH_2), 127.6 (4xCH), 129.5 (2xCH), 131.5

(CH), 133.6 (2xC), 134.3 (C), 135.5 (4xCH), 140.8 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 337 ($M^+ + H$, 2), 279 (10), 259 (12), 29 (100). HRMS (CI) calcd for $C_{22}H_{29}OSi$, 337.1988; found, 337.1991.

(1*Z*,3*E*)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-3-methyl-1-trimethylstannylpenta-1,3-diene (**2.6**).

Method D: To a solution of trienyl iodide **2.10** (100 mg, 0.22 mmol) in NMP (2 mL) were added $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (6 mg, 0.022 mmol) and hexamethyl distannane (100 μ L, 0.49 mmol). The mixture was stirred for 3 h at rt and filtered through a short pad of neutral alumina (hexane), the solvent was removed under vacuum, and the crude was purified by flash chromatography (Al_2O_3 , hexane), yielding 90 mg (83% yield) of **2.6** as a colorless oil. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.17 (s, $^2J_{Sn-H} = 54.2$ Hz, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 4.27 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 13.4$ Hz, $^2J_{Sn-H} = 66.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 13.4$ Hz, $^3J_{Sn-H trans} = 150.2$ Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ -7.4 (3x CH_3), 15.6 (CH_3), 19.6 (C), 26.8 (3x CH_3), 61.1 (CH_2), 127.6 (4xCH), 129.2 (CH), 129.6 (2xCH), 129.9 (CH), 133.7 (2xC), 135.6 (4xCH), 137.9 (C), 150.7 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 499 (6), 497 (4), 485 (32), 119 (100). HRMS (CI) calcd for $C_{25}H_{36}OSiSn$, 499.1478; found, 499.1479.

(7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*)-9,13-Bis-demethyl-*tert*-butyldiphenylsilyl retinyl ether (**2.12**). *Suzuki*

reaction: To a suspension of $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol) and pinacol dienyboronate **2.4a** (174 mg, 0.39 mmol) in THF (4 mL) was added, *via* cannula, a solution of trienyl iodide **2.2a** (50 mg, 0.16 mmol) in THF (2 mL). A solution of TIOH (10 % in water, 1.7 mL, 0.81 mmol) was added dropwise, and stirring was continued for 5 h. The mixture was filtered through a short pad of neutral alumina and concentrated, and the crude was purified by flash chromatography (Al_2O_3 , hexane) yielding 58 mg (74%) of **2.12** as an unstable pale yellow oil. *Stille reaction*: To a solution of trienyl iodide **2.2a** (50 mg, 0.17 mmol) and tributyldienylstannane **2.5a** (152 mg, 0.24 mmol) in DMF (4 mL) was added, in one portion, $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (4 mg, 0.016 mmol). The reaction mixture was stirred for 8h, filtered through a short pad of neutral alumina (IV, hexane), and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al_2O_3 , hexane) afforded 54 mg (70% yield) of **2.12**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (s, 6H), 1.09 (s, 9H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 2.04 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 5.80 (dt, $J = 15.0, 5.1$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 10.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 10.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 15.6, 10.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 10.0, 14.6$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 14.6, 10.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 19.2 (C), 19.3 (CH_2), 21.7 (CH_3), 26.8 (3x CH_3), 28.9 (2x CH_3), 33.2 (CH_2), 34.1 (C), 39.7 (CH_2), 64.3 (CH_2), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 127.6 (4xCH), 128.2 (CH), 129.4 (CH), 129.6 (2xCH), 130.3 (C), 132.4 (CH), 132.9 (CH), 133.3 (CH), 133.6 (2xC), 134.7 (CH), 135.6 (4xCH), 137.4 (C) ppm. MS ESI-TOF m/z (%) 496 (2), 301 (28), 279 (100). HRMS (CI) calcd for $C_{34}H_{44}OSi$, 496.3161; found, 496.3159.

(7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*)-9-Demethyl-*tert*-butyldiphenylsilyl retinyl ether (**2.13**). *Suzuki reaction*:

Following the same procedure as described for compound **2.12**, reaction of trienyl iodide **2.2a** (56 mg, 0.18 mmol), dienyboronate **2.4b** (179 mg, 0.4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol) and TIOH (10 % in water, 0.8 mL, 0.37 mmol), in THF (5 mL) for 5 h, afforded **2.13** (82 mg,

90% yield) as an unstable pale yellow oil. *Stille reaction*: Following the same procedure as described for compound **2.12**, reaction of trienyl iodide **2.2a** (50 mg, 0.16 mmol), tributylstannane **2.5b** (156 mg, 0.25 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (4.0 mg, 0.016 mmol) in DMF (4 mL), yielded 68 mg (83%) of **2.13**. ^1H NMR (750 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.00 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 15.6, 10.7$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 14.4, 10.7$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 14.4, 11.7$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 17.0 (CH_3), 18.8 (C), 19.2 (CH_2), 21.8 (CH_3), 26.8 ($3\times\text{CH}_3$), 28.9 ($2\times\text{CH}_3$), 33.3 (CH_2), 34.1 (C), 39.8 (CH_2), 61.1 (CH_2), 127.6 ($4\times\text{CH}$), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 129.6 ($2\times\text{CH}$), 130.4 (C), 131.1 (CH), 132.1 (CH), 132.7 (CH), 133.4 (CH), 133.9 ($2\times\text{C}$), 134.5 (C), 135.5 (CH), 135.6 ($4\times\text{CH}$), 137.5 (C) ppm. MS (CI) m/z (%) 510 (58), 495 (2), 433 (5), 255 (75), 199 (100). HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{OSi}$, 510.3318; found, 510.3317.

(7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*)-13-Demethyl-*tert*-butyldiphenylsilyl retinyl ether (**2.14**). *Suzuki reaction with iodide*: Following the same procedure as described for compound **2.12**, reaction of trienyl iodide **2.2b** (113 mg, 0.36 mmol), pinacol dienyboronate **2.4a** (200 mg, 0.43 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0.036 mmol) and TIOH (10 % in water, 2.9 mL, 1.30 mmol), in THF (8 mL) for 5 h, afforded 147 mg (80% yield) of **2.14** as an unstable pale yellow oil. *Suzuki reaction with triflate*: To a suspension of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34 mg, 0.029 mmol), K_3PO_4 (123 mg, 0.58 mmol) and pinacol dienyboronate **2.4a** (199 mg, 0.44 mmol) in THF (4 mL) was added, *via* cannula, a solution of trienyl triflate **2.3** (100 mg, 0.29 mmol) in THF (2 mL), and the reaction mixture was stirred for 5h, filtered through a short pad of neutral alumina (IV, hexane), and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al_2O_3 , hexane) yielded 92 mg (63% yield) of **2.14**. *Stille reaction with iodide*: Following the same procedure as described for compound **2.12**, reaction of trienyl iodide **2.2b** (50 mg, 0.16 mmol), tributylstannane **2.5a** (145.3 mg, 0.24 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (4.0 mg, 0.016 mmol) in DMF (4 mL) afforded 47 mg (57%) of **2.14**. *Stille reaction with triflate*: To a solution of trienyl triflate **2.3** (113 mg, 0.334 mmol) and dienyboronate **2.5a** (225 mg, 0.367 mmol) in NMP (4 mL) were added, each in one portion, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (8.0 mg, 0.008 mmol) and AsPh_3 (20 mg, 0.067 mmol) and the reaction mixture was stirred for 12 h, filtered through a short pad of neutral alumina, and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al_2O_3 , hexane) yielded 133 mg (78%) of **2.14**. ^1H NMR (750 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (s, 6H), 1.09 (s, 9H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.82 (dt, $J = 15.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 12.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 6H), 7.7-7.8 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.3 (CH_3), 19.2 (CH_2), 19.3 (C), 21.7 (CH_3), 26.8 ($3\times\text{CH}_3$), 29.0 ($2\times\text{CH}_3$), 33.1 (CH_2), 34.3 (C), 39.6 (CH_2), 64.3 (CH_2), 124.9 (CH), 125.2 (CH), 125.4 (CH), 127.1 (CH), 127.7 ($4\times\text{CH}$), 128.3 (CH), 128.7 (C), 129.6 ($2\times\text{CH}$), 133.1 (CH), 133.7 ($2\times\text{C}$), 135.6 ($4\times\text{CH}$), 136.5 (C), 137.8 (C), 137.9 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 510 (88), 433 (7), 255 (66), 199 (100). HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{OSi}$, 510.3318; found, 510.3312.

11-*cis*-*tert*-Butyldiphenylsilyl retinyl ether (**2.15**). *Suzuki reaction with iodide*: To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.048 mmol) and pinacol dienyboronate **2.4b** (447 mg, 0.96 mmol) in THF (4 mL) was added, via cannula, a solution of trienyl iodide **2.2b** (153 mg, 0.48 mmol) in THF (5 mL). A solution of TIOH (10 % in water, 2.1 mL, 0.96 mmol) was added dropwise, and stirring was continued for 5 h. The mixture was filtered through a short pad of neutral alumina and concentrated, and the crude was purified by flash chromatography (Al₂O₃, hexane), yielding 183 mg (73%) of **2.15** as an unstable pale yellow oil. *Suzuki reaction with triflate*: To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol), K₃PO₄ (123 mg, 0.58 mmol) and pinacol dienyboronate **2.4b** (300 mg, 0.65 mmol) in THF (7 mL) was added, via cannula, a solution of trienyl triflate **2.3** (100 mg, 0.29 mmol) in THF (3 mL), and the reaction mixture was stirred for 5h, filtered through a short pad of neutral alumina (IV, hexane), and concentrated. The crude was purified by flash chromatography (Al₂O₃, hexane), yielding 114 mg (76%) of **2.15**. *Stille reaction with iodide*: To a solution of trienyl iodide **2.2b** (35 mg, 0.11 mmol) and trimethyldienylstannane **2.6** (108 mg, 0.22 mmol) in DMF (4 mL) were added, sequentially, CsF (34 mg, 0.22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.006 mmol) and CuI (3 mg, 0.011 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at rt, filtered through a short pad of neutral alumina, and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al₂O₃, hexane) afforded 50 mg (86% yield) of **2.15**. *Stille reaction with triflate*: To a solution of trienyl triflate **2.3** (47 mg, 0.13 mmol) and trimethyldienylstannane **2.6** (76 mg, 0.15 mmol) in NMP (4 mL) were added, each in one portion, Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (4.0 mg, 0.003 mmol) and AsPh₃ (8.0 g, 0.03 mmol) and the reaction mixture was stirred for 6 h, filtered through a short pad of neutral alumina, and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al₂O₃, hexane) yielded 58 mg (81%) of **2.15**. ¹H NMR (750 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.01 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.2 (CH₃), 17.2 (CH₃), 18.8 (C), 19.3 (CH₂), 21.7 (CH₃), 26.8 (3xCH₃), 28.9 (2xCH₃), 33.0 (CH₂), 34.3 (C), 39.6 (CH₂), 61.4 (CH₂), 124.7 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.6 (4xCH), 129.1 (C), 129.5 (2xCH), 131.1 (CH), 132.9 (CH), 133.8 (2xC), 135.5 (4xCH), 136.8 (C), 137.7 (C), 137.9 (C), 138.2 (CH) ppm. MS (CI) *m/z* (%) 524 (59), 523 (13), 273 (44), 269 (61), 199 (100). HRMS (CI) calcd for C₃₆H₄₈OSi, 524.3474; found, 524.3476.

11-*cis*-Retinol (**2.16**). TBAF (1.0 M in THF, 0.3 mL, 0.30 mmol) was added to a solution of retinyl ether **2.15** (80 mg, 0.15 mmol) in THF (5 mL), and the resulting solution was stirred for 90 min. The solvent was removed under vacuum, and the crude was purified by flash chromatography (SiO₂, 70:29:1 hexane/AcOEt/Et₃N), affording **2.16** as a yellow oil (41 mg, 95% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.01 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.35 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.2 (CH₃), 17.2 (CH₃), 19.3 (CH₂), 21.8 (CH₃), 28.9 (2xCH₃), 33.0 (CH₂), 34.2 (C), 39.6 (CH₂), 59.5 (CH₂), 125.3

(CH), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 129.2 (C), 130.1 (CH), 132.4 (CH), 136.5 (C), 137.3 (C), 137.9 (C), 138.0 (CH) ppm. IR (CHCl₃) ν 3417 (br O-H), 2925 (s, CH) cm⁻¹. MS (CI) *m/z* (%) 286 (55), 269 (100), 199 (34), 179 (29), 90 (70). HRMS (CI) calcd for C₂₀H₃₀O, 286.2297; found, 286.2290.

11-*cis*-Retinal (**2.1**). To a suspension of BaMnO₄ (28 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added, dropwise, a solution of 11-*cis*-retinol (**2.16**; 10 mg, 0.04 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL), and the resulting mixture was stirred for 6 h, filtered through a short pad of neutral alumina (IV, hexane), and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al₂O₃, hexane) afforded 11-*cis*-retinal (**2.1**) as an unstable yellow oil (9 mg, 90% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 5.91 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 12.4, 11.8 Hz, 1H), 10.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.4 (CH₃), 18.0 (CH₃), 19.2 (CH₂), 21.8 (CH₃), 29.0 (2xCH₃), 33.0 (CH₂), 34.3 (C), 39.5 (CH₂), 125.7 (CH), 129.7 (2xCH), 130.1 (CH), 130.2 (C), 131.5 (CH), 137.4 (CH), 137.6 (C), 141.7 (C), 155.9 (C), 191.2 (CH) ppm. IR (CHCl₃) ν 1727 (s), 1661 (s, CHO) cm⁻¹. MS (CI) *m/z* (%) 285 (M⁺+1, 68), 284 (20), 149 (26), 29 (100). HRMS (CI) calcd for C₂₀H₂₉O, 285.2218; found, 285.2219.

ACKNOWLEDGMENTS: We thank the Spanish Ministry of Science and Technology (MST) and the European Regional Development Fund (Project CTQ2005-08613), and the Xunta de Galicia (Project PGIDT00PXI20901PR) for supporting this research. J.M. also thanks MST for an FPU fellowship.

3. EL ACOPLAMIENTO DE HIYAMA EN LA SÍNTESIS ESTEREOESPECÍFICA DE RETINOIDES

“The Hiyama Cross-Coupling Reaction in the Stereospecific Synthesis of Retinoids”

Javier Montenegro, Julián Bergueiro, Carlos Saá, and Susana López*

Organic letters, Accepted.

Abstract: The first application of the Hiyama reaction to the synthesis of retinoids is reported. A range of organosilicon moieties (siloxanes, silanols and three kinds of “safety-catch” silanols) were successfully coupled, under activation, to obtain *trans*-retinol or 11-*cis*-retinol with high yield and stereoselectivity. The advantageous properties of the silicon-based coupling partners and the mild reaction conditions firmly establish the Hiyama reaction as a viable (even superior) alternative to the traditional Suzuki and Stille couplings in the retinoid field.

3.1. INTRODUCTION

Retinoids - vitamin A (**3.1**), and its structural and functional analogues - have been the subject of intense research for decades because of their critical roles in a variety of biological processes, including vision, cell growth and differentiation, reproduction, embryonic development, and the immune response.¹ Synthetic studies also abound in this field, with the classical routes based on olefin elongation procedures (the Wittig, Horner-Emmons and Julia reactions) being replaced in the last years by more stereoselective approaches.² In this respect, transition metal-catalyzed cross-coupling methods,³ the well-established Stille and Suzuki reactions in particular, have been extensively applied to the synthesis of retinoids and related polyenes.⁴ Nevertheless, significant drawbacks to these reactions, including the toxicity and

¹ *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*. Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S. Eds.; Raven: New York, 1993.

² For a recent review of the synthesis of retinoids, see: Domínguez, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Org. Prep. Proc. Int.* **2003**, 35, 239.

³ a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed, Vol 1 and 2; de Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

⁴ Selected papers on the Suzuki reaction: a) Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2435. b) de Lera, A. R.; Iglesias, B.; Rodríguez, J.; Alvarez, R.; López, S.; Villanueva, X.; Padrós, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8220. c) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu,

high molecular weight of organostannanes, and the limited stability of organoboranes still constitute serious limitations and, therefore, the development of more efficient approaches continues to be a major objective.

Organosilicon compounds have recently emerged as an attractive alternative to traditional organometallic donors because of their high chemical stability, low toxicity and ease of handling, and the availability and relatively low cost of the silicon-containing starting materials. Their inherent reluctance to undergo cross-coupling, as a result of the absence of a significant dipole associated with C-Si bond, has been successfully overcome and a variety of heteroatom-containing silicon species (halosilanes, siloxanes, polysiloxanes and silanols) have been shown to couple efficiently to organic electrophiles upon treatment with an appropriate palladium catalyst and a nucleophilic promoter (the Hiyama reaction).⁵ Furthermore, the advent of several families of “safety-catch” silanols, i.e. stable precursors that can be unmasked *in situ* to reveal the reactive silanol itself (siletanes, silyl hydrides, benzyl-, triallyl-, aryl-, 2-pyridyl-, and 2-thienylsilanes),⁶ has significantly extended the scope of the reaction and firmly established organosilicon cross-coupling as a viable alternative to the Suzuki and Stille protocols.

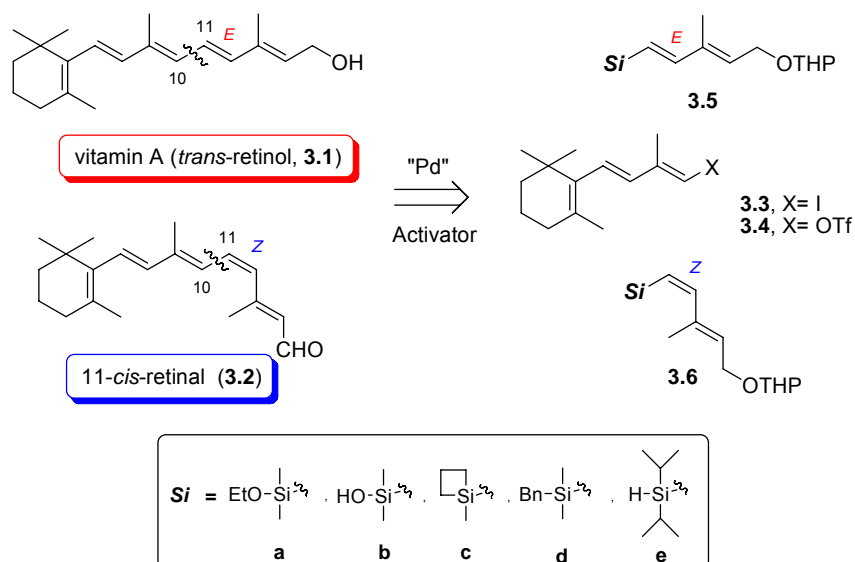
Encouraged by the growing significance of the silicon-based reagents, and as part of our ongoing research on the chemistry and biology of retinoids,⁷ we decided to investigate the possibility of applying the Hiyama reaction to the synthesis of these highly conjugated polyenes. Here we describe its use to synthesize the parent metabolite *trans*-retinol (vitamin A, **3.1**) and the visual chromophore 11-*cis*-retinal (**3.2**).

O.; Wada, A.; Ito, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 320. d) Uenishi, J.; Matsui, K.; Wada, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3093. Selected papers on the Stille reaction: e) Alvarez, R.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5659; f) Thibonnet, J.; Prié, G.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3151; g) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15071; h) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M. *Synlett* **2001**, 800. i) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, K.; Okano, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3931. j) Wada, A.; Matsuura, N.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, K.; Ito, M.; Okano, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8471.

⁵ a) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure and Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471. b) Hiyama, T. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany 1998; Chapter 10. c) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835. d) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1531. e) Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61. f) Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75. g) Sahoo, A. K.; Oda, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1715. h) Denmark, S.; Sweis, R. F. In *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. de Meijere, A.; Diederich F. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vol 1, Chapter 4.

⁶ Spivey, A. C.; Gripton, C. J. G.; Hannah, J. P. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 211.

⁷ a) López, S.; Rodríguez, V.; Montenegro, J.; Saá, C.; Álvarez, R.; López, C. S.; de Lera, A. R.; Simón, R.; Lazarova, T.; Padrós, E. *Chembiochem* **2005**, *6*, 2078. b) Silva, C.; Nieto, O.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 116. c) López, S.; Montenegro, J.; Saá, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9572.



Scheme 1. Retrosynthetic analysis

In both cases we emulated previous Suzuki and Stille approaches^{4a,7c} by employing the highly convergent “C14+C6” strategy, in which the key step is the construction of the central C₁₀-C₁₁ single bond. As the electrophilic 14-carbon fragment we planned to use trienyl iodide **3.3** or triflate **3.4** (both prepared as described previously),^{4a,7c} and as the 6-carbon fragment a range of *trans*- and *cis*-alkenyl moieties (dienyl compounds **3.5** and **3.6**) comprising two types of oxygen-substituted silanes (siloxanes **a** and silanols **b**) and three kinds of “safety-catch” silanols (siletanes **c**, benzylsilanes **d** and silyl hydrides **e**) (Scheme 1).

3.2. RESULTS AND DISCUSSION

To prepare dienylsilanes **3.5** and **3.6** we initially considered three established one-step procedures starting from enyne **3.7** or a vinyl iodide (**3.8** or **3.10**) (Schemes 2 and 3): metal-catalyzed hydrosilylation (*Method A*), metal-catalyzed cross-coupling reaction of the halide to a silicon nucleophile (*Method B*), and lithium-halogen exchange followed by anion trapping with a silicon electrophile (*Method C*).

The most direct and atom-economical way of synthesizing alkenylsilanes is hydrosilylation of terminal alkynes (*Method A*),⁸ and a number of transition metal catalysts have been devised to perform this reaction regio- and stereoselectively. Cationic rhodium complexes

⁸ a) Ojima, I. In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds; John Wiley: Chichester, 1989; p 1479. b) Hiyama, T.; Kusumoto, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, p 763. c) Ojima, I.; Li, Z.; Zhu, J. In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Rappoport, Z.; Apeloig, Y.; Eds.; Wiley: New York, 1998, p 1687.

and platinum catalysts generally afford the β -(*E*)-isomer through *syn*-addition;⁹ neutral rhodium catalysts usually give the β -(*Z*)-vinylsilane as the major product;⁹ and [RhI(PPh₃)₃] can be used to obtain, at will, either (*E*)- or (*Z*)-alkenylsilanes, depending on the reaction conditions.¹⁰ Unlike most other Rh catalysts, [RhI(PPh₃)₃] also performs hydrosilylation with silane reagents containing heteroatoms.¹¹ However, in this work the synthesis of *E*-siloxane **3.5a** was significantly more efficient using Pt(DVDS) and *t*-Bu₃P,¹² which gave a 92% yield in 1h at rt (Scheme 2), than with other platinum catalysts [Cl₂PtCOD, H₂PtCl₆] or [RhI(PPh₃)₃] (data not shown); and hydrolysis of **3.5a** at optimal pH (pH=5, CH₃CN-1.0M HOAc/NaOAc buffer)¹³ cleanly provided silanol **3.5b** in 89% overall yield for the one-pot silylation-hydrolysis procedure (Scheme 2). No attempt was made to prepare siletane **3.5c** by this procedure, because the required hydrosilane reagent is not commercially available; but the conditions optimized for **3.5a** gave even better results in the cases of benzylsilane **3.5d** and silyl hydride **3.5e**, which were obtained in almost quantitative yield (Scheme 2).

Unfortunately, attempts to prepare the *Z*-dienylsilanes **3.6** by formal *anti*-hydrosilylation of enyne **3.7**, under tunable [(Cp**Rh*Cl₂)₂]⁹ or stereodivergent [RhI(PPh₃)₃]¹⁰ conditions, afforded only the corresponding *E*-isomers **3.5** (Scheme 3).¹⁴

⁹ For a recent example of tunable selectivity using rhodium catalysts, see: Faller, J. W.; D'Alliessi, D. G. *Organometallics* **2002**, *21*, 1743.

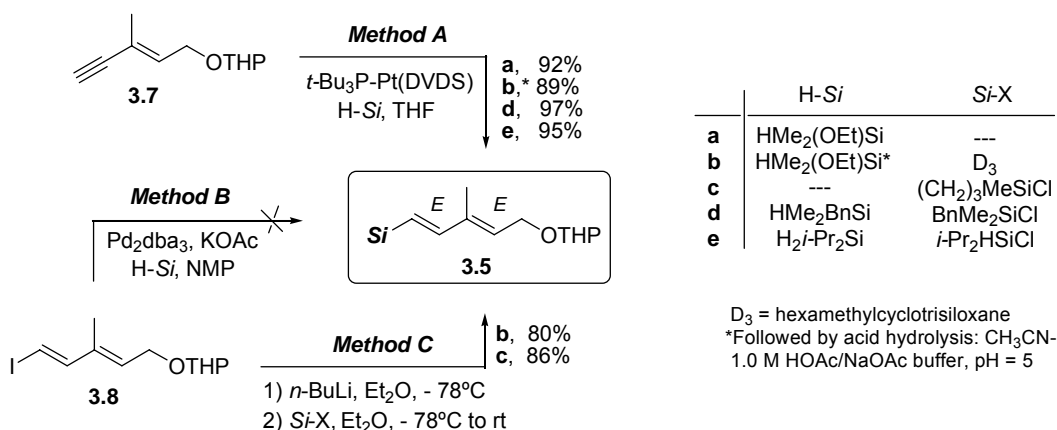
¹⁰ a) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 443. b) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Polyhedron* **2000**, *19*, 567. c) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Macromolecules* **2000**, *33*, 1115. d) Mori, A.; Takahisa, E.; Yamamura, Y.; Kato, T.; Mudalige, A. P.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 1755.

¹¹ Ru-catalyzed stereodivergent hydrosilylation has also been reported, but mainly in relation to arylvinylsilanes. See: Katayama, H.; Taniguchi, K.; Kobayashi, M.; Sagawa, T.; Minami, T.; Ozawa, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 192.

¹² a) Chandra, G.; Lo, P. Y.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F. *Organometallics* **1987**, *6*, 191. b) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1073.

¹³ Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3483.

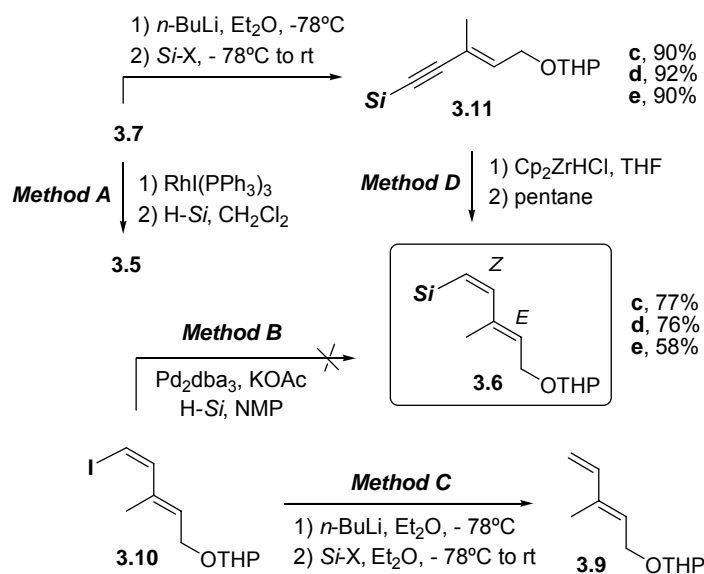
¹⁴ Possibly through isomerization of initially produced *Z*-isomers, via an insertion- β -elimination mechanism, in the presence of a catalytic amount of hydrosilane and the Rh catalyst. See: Mori, A.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1522.

Scheme 2. Synthesis of (1*E*,3*E*)-dienylsilanes **3.5**

We therefore turned our attention to *Method B*. Although the cross-coupling reaction of organic halides to a silicon source (disilanes, monohydrosilanes or dihydrosilanes), using Pd, Rh, or Pt complexes as catalysts, has proven to be a useful route to functionalized arylsilanes,¹⁵ only two instances of its use for silicon-alkenyl-carbon bond formation have been reported to date:¹⁶ Hiyama prepared vinyl- and dienylsilanes by coupling the corresponding halides to hexamethyldisilane under TASF-promoted Pd(0) catalysis; and Masuda reported the efficient coupling of alkenyl iodides to hydrosilanes using Pd₂dba₃·CHCl₃ as catalyst, KOAc as base, and amide solvents (NMP). Discouragingly, in the present work, neither of these protocols allowed the preparation of silanes **3.6** from iodide **3.10** or of silanes **3.5** from iodide **3.8** (Schemes 2 and 3), affording only starting materials or complex reaction mixtures.

¹⁵ Some significant references: Pd (hydrosilanes): a) Murata, M.; Suzuki, K.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8569. b) Manoso, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7449. c) Yamanoi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9607. Pd (dihydrosilanes): d) Yamanoi, Y.; Taira, T.; Sato, J.; Nakamura, I.; Nishihara, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4543. Pd (disilanes): e) Matsumoto, H.; Nagashima, S.; Kato, T.; Nagai, Y. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 279. f) see ref. 14. Rh catalyst: g) Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1843. h) Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7157. i) Murata, M.; Yamasaki, H.; Ueta, T.; Nagata, M.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4087. Pt catalyst: j) Hamze, A.; Provot, O.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 931.

¹⁶ a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4715. b) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9255.

Scheme 3. Synthesis of (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **3.6**

The reaction of silicon electrophiles with organolithium or organomagnesium reagents (*Method C*) is a classical means of obtaining access to organosilicon compounds.¹⁷ In this work, the metalation of *E*-vinyl iodide **3.8** with *n*-BuLi, followed by trapping of the resulting anion with hexamethylcyclotrisiloxane (D₃) or chloromethylsilacyclobutane, uneventfully afforded silanol **3.5b** and siletane **3.5c** in yields of 80% and 86%, respectively (Scheme 2). Surprisingly, however, failure met attempts to trap this vinyl anion with benzyldimethylchlorosilane or diisopropylchlorosilane to obtain silanes **3.5d** and **3.5e**, and it was similarly impossible to obtain any of the *cis*-silanes **3.6** by applying *Method C* to *cis*-vinyl iodide **3.10**. In all these cases of failure, the inability of the anions that were generated to trap the silicon electrophile resulted in the main reaction product after work-up being the terminal alkene **3.9** (Scheme 3).

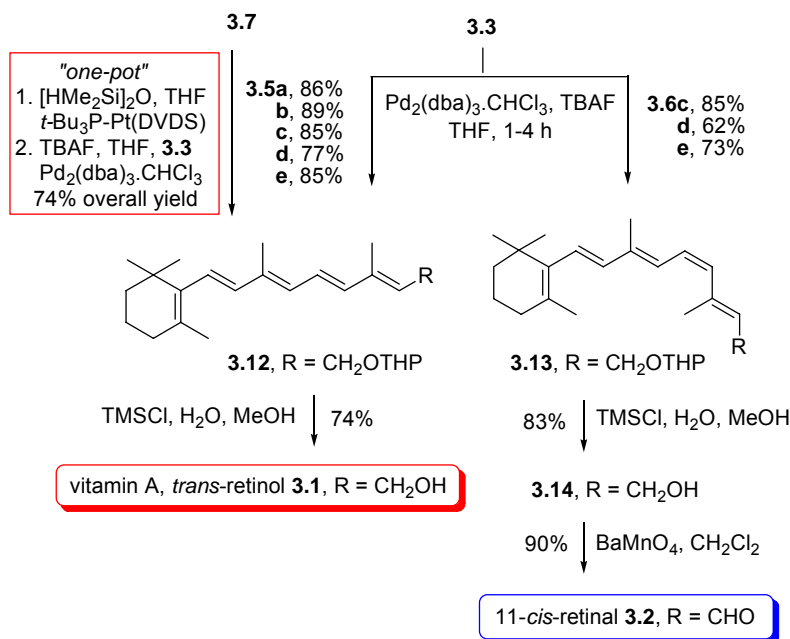
In view of the apparent impossibility of preparing *cis*-silanes **3.6** by means of one-step protocols, we turned to a two-step sequence based on the *cis*-selective reduction of the corresponding 1-alkynylsilane precursors (*Method D*).¹⁸ Gratifyingly, the precursors required for **3.6c-e**, alkynylsilanes **3.11c-e** were obtained uneventfully by metalation of enyne **7** and anion trapping with chloromethylsilacyclobutane, benzyldimethylchlorosilane, or chlorodiisopropylsilane; subsequent reaction with Cp₂Zr(H)Cl¹⁹ and pentane afforded the desired coupling partners **3.6c-e** in yields of 77%, 76% and 58%, respectively (Scheme 3). Unfortunately, the

¹⁷ a) Sieburth, S. M.; Fensterbank, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6314. b) Denmark, S. E.; Wehrli, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565. c) Denmark, S. E.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3221. c) Denmark, S. E. Pan, W. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 98. d) Morrill, C.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1505.

¹⁸ a) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821. b) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666.

¹⁹ Reduction of alkynylboronates and stannanes with Schwartz's reagent has been reported, for example, in ref 7c.

method could not be applicable to the preparation of **3.6a-b** because of the unavailability of the required silicon electrophile and the instability of the alkynylsilane precursor, respectively.



Scheme 4. Hiyama cross-coupling reactions

With the organosilicon reagents **3.5a-e** and **3.6c-e** in hand, we investigated the Hiyama cross-coupling reactions. Addition of TBAF (1.0 M in THF, 2-3 equiv) to a solution of **3.5** or **3.6** (1.5-2.5 equiv) in THF, followed by stirring for 30 min at rt, sequential addition of trienyl iodide **3.3** and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0.05-0.1 equiv) and stirring for a further 1-4 h, afforded retinyl ethers **3.12** and **3.13** as pure isomers in yields that in most cases were in the range 75-90 % (Scheme 4). Fluoride-free coupling of iodide **3.3** to silanol **3.5b** was also possible but was rather less efficient: under Ag₂O activation²⁰ [Pd(PPh₃)₄, 50°C, 12h] the yield of the retinyl ether **3.12** was 61%, while under TMSOK activation²¹ (Pd₂dba₃, dioxane, 3h) the reaction proceeded at rt but the yield was again lower than with TBAF (74% as against 89%).

We also found it possible to obtain compound **3.12** from **3.7** by an efficient one-pot hydrosilylation/cross-coupling sequence (Scheme 4). Following Denmark,^{12,22} we hydrosilylated enyne **3.7** with tetramethyldisiloxane, under *t*-Bu₃P-Pt(DVDS) catalysis, and then coupled the

²⁰ a) Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299. b) Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguu, M.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342.

²¹ a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439. b) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4954.

²² a) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 54. b) Thiot, C.; Schmutz, M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 971.

resulting vinyldisiloxane *in situ* to trienyl iodide **3.3** under Pd catalysis with activation by fluoride, obtaining *trans*-retinyl ether **3.12** in a remarkable 74% overall yield.

By contrast with iodide **3.3**, triflate **3.4** failed to couple to **3.5** or **3.6**. Indeed, very few examples of triflate-organosilicon coupling have been reported in the literature,²³ although Hiyama described a pioneer coupling of fluorosilanes with aryl and alkenyl triflates using Pd(PPh₃)₄ and TBAF, and Denmark coupled alkenylsilanols with triflates and nonaflates using TBAF·3H₂O, PdBr₂ and (2-biphenyl)(*t*-Bu)₂P. In the present study, neither of these protocols worked, the only products isolated from the reaction mixtures being starting materials.

Finally, the synthesis of the target retinoids was completed by deprotection of retinyl ethers **3.12** and **3.13** [TMSCl, H₂O, MeOH, 5min], which afforded *trans*-retinol (**3.1**) and 11-*cis*-retinol (**3.14**) in 74% and 83% yield, respectively, and subsequent oxidation of **3.14** [BaMnO₄, CH₂Cl₂] to obtain 11-*cis*-retinal (**3.2**) in 90% yield (Scheme 4).

3.3. CONCLUSION

To sum up, the Hiyama cross-coupling reaction has been applied, for the first time, to the stereospecific synthesis of retinoids. The approach is inexpensive, harmless and highly efficient, and establishes a reliable (even superior) alternative to the traditional Suzuki and Stille couplings.

3.4. EXPERIMENTAL SECTION

General Methods. Solvents were dried according to published methods and distilled before use.²⁴ All other reagents were commercial compounds of the highest purity available. Reactions were carried out under atmosphere of argon in flame-dried glassware with magnetic stirring. Visualization of analytical thin-layer chromatography (TLC) was accomplished with phosphomolybdic acid ethanolic solution (10%) stain followed by heating. Proton (¹H) and carbon (¹³C) magnetic resonance spectra (NMR) were recorded using CDCl₃ as solvent. Chemical shifts (δ) are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane as internal reference. ¹³C multiplicities were assigned with the aid of the DEPT pulse sequence.

²³ a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2719. b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3771.

²⁴ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*. 4th Ed; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.

Experimental Procedures

All the solutions employed were degassed by argon bubbling during 15 min. Cross-coupling reactions and purification of the retinoids were carried out in the absence of light.

(1*E*,3*E*)-1-Iodo-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.8**).²⁵
p-Toluensulphonic acid (5 mg, 0.027 mmol) and DHP (352 mL, 4.03 mmol) were sequentially added to a solution of (2*E*,4*E*)-5-iodo-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol^{4a} (615 mg, 2.74 mmol) in THF (10 mL) and the mixture was stirred for 2h at rt. The solution was quenched with NaHCO₃ (15 mL) and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2x15 mL). The combined organic phases were washed with water (2x15 mL) and brine (2x15 mL), dried with (anhydrous) sodium sulphate and filtered. The solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, 80:20 hexane/AcOEt) to obtain compound **3.8** (776 mg, 92%) as a clear yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.5-1.8 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.0 (CH₃), 19.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 62.0 (CH₂), 62.9 (CH₂), 75.6 (CH), 97.7 (CH), 129.2 (CH), 136.7 (C), 148.7 (CH) ppm. MS (CI) *m/z* (%) 309 (M⁺+1, 10), 223 (10), 207 (100), 181 (36). HMRS (CI) calcd for C₁₁H₁₇IO₂, 308.0273; found, 308.0267.

(1*Z*,3*E*)-1-Iodo-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.10**). Following the same procedure as described for compound **3.8**, reaction of (2*E*,4*Z*)-5-iodo-3-methyl-penta-2,4-dien-1-ol^{4a} (45 mg, 0.20 mmol) with *p*-toluensulphonic acid (1 mg, 0.005 mmol) and DHP (27 μL, 0.31 mmol) in THF (2 mL) for 2h at rt afforded, after column chromatography (SiO₂, 80:20 hexane/AcOEt), compound **3.10** (56 mg, 91%) as a clear yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.4-1.8 (m, 6H), 1.93 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.1, 6.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 15.8 (CH₃), 19.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 30.6 (CH₂), 62.2 (CH₂), 63.1 (CH₂), 76.6 (CH), 97.8 (CH), 129.8 (CH), 136.1 (C), 141.5 (CH) ppm. MS (CI) *m/z* (%) 309 (M⁺+1, 72), 206 (100), 181 (97). HMRS (CI) calcd for C₁₁H₁₈IO₂, 309.0351; found, 309.0349.

(1*E*,3*E*)-1-Ethoxydimethylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.5a**).
Method A: Ethoxy-dimethylsilane (439 μL, 3.19 mmol) was added dropwise to a solution of Pt(DVDS) (0.1 M in xylenes, 90 μL, 0.009 mmol) and *t*-Bu₃P (2 μL, 0.008 mmol) in THF (4 mL), and the mixture was stirred for 30 min at rt. A solution of (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.7**)²⁶ (300 mg, 1.66 mmol) in THF (1 mL) was then added over 10 min. and the reaction mixture was stirred for 1h. The solvent was removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt) to yield compound

²⁵ Negishi, E.; Owczarczyk, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6683.

²⁶ Mori, K.; Fujioka, T. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2711.

3.5a (434 mg, 92%) as a clear yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.17 (s, 6H), 1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.5-1.9 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.63 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 19.0 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -1.8 (2x CH_3), 12.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), 19.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 58.3 (CH_2), 62.0 (CH_2), 63.5 (CH_2), 97.7 (CH), 124.9 (CH), 130.0 (CH), 137.7 (C), 149.5 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 285 (M^+ +1, 7), 284 (3), 243 (15), 183 (100). HMRS (CI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$, 284.1807; found, 284.1813.

Dimethyl (1*E*,3*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-dienyl silanol (**3.5b**). Method A: Following the same procedure as described for compound **3.5a**, reaction of Pt(DVDS) (0.1 M in xylenes, 150 μL , 0.015 mmol), *t*-Bu₃P (4 μL , 0.015 mmol), ethoxydimethylsilane (755 μL , 5.49 mmol), and (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**7**) (500 mg, 2.77 mmol) in THF (5 mL) afforded, after acid hydrolysis [CH_3CN , 1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH=5, 12h] and column chromatography (SiO_2 , 85:15 hexane/AcOEt), compound **3.5b** (632 mg, 89%) as a clear yellow oil. Method C: *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 256 μL , 0.64 mmol) was added over 10 min to a solution of (1*E*,3*E*)-1-iodo-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.8**) (100 mg, 0.32 mmol) in diethyl ether (2 mL) cooled at -78 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1h. A solution of hexamethylcyclotrisiloxane (24 mg, 0.11 mmol) in diethyl ether (1 mL) was added at the same temperature and the reaction was allowed to warm to rt for 6 h. The solution was then cooled to 0 °C and quenched with water (15 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2x15 mL) and the combined organic phases were washed with water (2x15 mL) and brine (2x15 mL). The organic layer was dried with anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography (SiO_2 , 85:15 hexane/AcOEt) to yield compound **3.5b** (65 mg, 80%) as a clear yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.19 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 19.0 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 0.1 (2x CH_3), 12.0 (CH_3), 19.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 62.1 (CH_2), 63.6 (CH_2), 97.8 (CH), 126.3 (CH), 129.9 (CH), 137.7 (C), 148.9 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 257 (M^+ +1, 1), 155 (81), 85 (100). HMRS (CI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}$, 257.1572; found, 257.1570.

(1*E*,3*E*)-3-Methyl-1-methylsilacyclobutyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.5c**). Method C: Following the same procedure as described for compound **3.5b**, treatment of a solution of (1*E*,3*E*)-1-iodo-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.8**) (200 mg, 0.65 mmol) in diethyl ether (2 mL) with *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 325 μL , 0.81 mmol) at -78 °C, followed by trapping of the resulting anion with a solution of chloromethylsilacyclobutane (119 μL , 0.97 mmol) in diethyl ether (1 mL) afforded, after column chromatography (SiO_2 , 95:5 hexane/AcOEt), compound **3.5c** (148 mg, 86%) as a clear yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.35 (s, 3H), 0.9-1.1 (m, 4H) 1.5-1.8 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H),

3.8-3.9 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 12.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.74 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -1.8 (CH_3), 12.1 (CH_3), 14.4 ($2\times\text{CH}_2$), 18.2 (CH_2), 19.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.6 (CH_2), 62.2 (CH_2), 63.7 (CH_2), 97.9 (CH), 125.9 (CH), 129.9 (CH), 137.8 (C), 149.3 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 289 (M^+Na , 100), 267 (M^++1 , 33), 165 (42). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$, 267.1780; found, 267.1770.

(1*E*,3*E*)-1-Benzyltrimethylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.5d**).

Method A: Following the same procedure as described for compound **3.5a**, reaction of Pt(DVDS) (0.1 M in xylenes, 50 μL , 0.005 mmol), $t\text{-Bu}_3\text{P}$ (1 μL , 0.004 mmol), benzyltrimethylsilane (229 μL , 1.45 mmol), and (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**7**) (200 mg, 1.11 mmol) in THF (2 mL) afforded compound **3.5d** (355 mg, 97%) as a clear yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 12.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 6.9-7.0 (m, 2xArH), 7.0-7.1 (m, ArH), 7.1-7.2 (m, 2xArH) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -3.3 ($2\times\text{CH}_3$), 12.0 (CH_3), 19.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 30.5 (CH_2), 62.1 (CH_2), 63.6 (CH_2), 97.8 (CH), 123.8 (ArCH), 125.8 (CH), 127.9 ($2\times\text{ArCH}$), 128.1 ($2\times\text{ArCH}$), 129.2 (CH), 137.8 (C), 139.8 (ArC), 148.6 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 353 (M^+Na , 44), 331 (M^++1 , 2), 149 (100). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_2\text{Si}$, 353.1912; found, 353.1907.

(1*E*,3*E*)-1-Diisopropylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.5e**).

Method A: Following the same procedure as described for compound **3.5a**, reaction of Pt(DVDS) (0.1 M in xylenes, 30 μL , 0.003 mmol), $t\text{-Bu}_3\text{P}$ (1 μL , 0.004 mmol), diisopropylsilane (96 mg, 0.83 mmol), and (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**7**) (100 mg, 0.55 mmol) in THF (2 mL) afforded compound **3.5e** (156 mg, 95%) as a clear yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.1 (m, 14H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.8, 7.1$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 12.8, 6.3$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.69 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 18.8, 4.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.9 ($2\times\text{CH}$), 12.3 (CH_3), 18.8 ($2\times\text{CH}_3$), 19.0 ($2\times\text{CH}_3$), 19.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 62.4 (CH_2), 63.9 (CH_2), 98.3 (CH), 120.3 (CH), 129.5 (CH), 138.2 (C), 151.9 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 297 (M^++1 , 30), 253 (44), 215 (100). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$, 297.2249; found, 297.2253.

(*E*)-3-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.9**). **Method C:** Following the same procedure as described for compound **3.5b**, treatment of a solution of (1*E*,3*E*)-1-iodo-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.8**) (200 mg, 0.65 mmol) in diethyl ether (2 mL) with *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 325 μL , 0.81 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$, followed by trapping of the resulting anion with a solution of benzylchlorodimethylsilane (175 μL , 0.97 mmol) in diethyl ether (1 mL) afforded, after column chromatography (SiO_2 , 90:10 hexane/AcOEt), compound **3.9** (85 mg, 72%) as a clear yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.4-1.8 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 12.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 12.7, 6.3$ Hz, 1H),

4.55 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.61 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 17.4, 10.0$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.8 (CH_3), 19.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 62.1 (CH_2), 63.4 (CH_2), 97.8 (CH), 112.6 (CH), 128.0 (CH_2), 130.8 (C), 140.7 (CH) ppm. MS (CI) m/z (%) 183 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 182 (M^+ , 2), 149 (100). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2$, 183.1285; found, 183.1384.

(*E*)-3-Methyl-1-methylsilacyclobutyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.11c**). *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.73 mL, 4.33 mmol) was added over 10 min to a solution of (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**7**) (600 mg, 3.33 mmol) in diethyl ether (8 mL) cooled at -78 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1h. A solution of chloromethylsilacyclobutane (608 μL , 5.00 mmol) in diethyl ether (2 mL) was added at the same temperature and the reaction was allowed to warm to rt for 4 h. The solution was then cooled to 0 °C and quenched with water (25 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3x30 mL) and the combined organic phases were washed with water (2x25 mL) and brine (2x25 mL). The organic layer was dried with anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography (SiO_2 , 95:5 hexane/AcOEt), to obtain compound **3.11c** (791 mg, 90%) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.43 (s, 3H), 0.9-1.2 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 13.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 13.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -0.1 (CH_3), 15.4 (2x CH_2), 17.4 (CH_3), 18.3 (CH_2), 19.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 62.1 (CH_2), 63.0 (CH_2), 90.1 (C), 97.8 (CH), 109.4 (C), 120.9 (C), 135.2 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 287 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 19), 265 ($\text{M}^+ + 1$, 13), 245 (100), 163 ($\text{M}^+ - \text{OTHP}$, 24). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$, 265.1623; found, 265.1623.

(*E*)-1-Benzyltrimethylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.11d**). Following the same procedure as described for compound **3.11c**, treatment of a solution of (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.7**) (71 mg, 0.39 mmol) in diethyl ether (4 mL) with *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 317 μL , 0.51 mmol) at -78 °C, followed by trapping of the resulting anion with a solution of benzylchlorodimethylsilane (106 μL , 0.58 mmol) in diethyl ether (2 mL) afforded, after column chromatography (SiO_2 , 95:5 hexane/AcOEt), compound **3.11d** (118 mg, 92%) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H, $J = 13.3, 7.2$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $J = 13.3, 6.2$ Hz), 4.61 (t, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.05 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 3xArH), 7.2-7.3 (m, 2xArH) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -2.1 (2x CH_3), 17.3 (CH_3), 19.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 62.1 (CH_2), 63.0 (CH_2), 90.2 (C), 97.8 (CH), 108.7 (C), 121.1 (C), 124.2 (ArCH), 128.0 (2xArCH), 128.3 (2xArCH), 134.7 (CH), 139.0 (ArC) ppm. MS (ESI) m/z (%) 329 ($\text{M}^+ + 1$, 22), 245 (100), 227 (80). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$, 329.1936; found, 329.1943.

(*E*)-1-Diisopropylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.11e**). Following the same procedure as described for compound **3.11c**, treatment of a solution of (*E*-

3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.7**) (100 mg, 0.55 mmol) in diethyl ether (4 mL) with *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 451 μ L, 0.72 mmol) at -78 °C, followed by trapping of the resulting anion with a solution of chlorodiisopropylsilane (1.6 M in hexanes, 141 μ L, 0.83 mmol) in diethyl ether (2 mL) afforded, after column chromatography (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt), compound **3.11e** (147 mg, 90%) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.2 (m, 14H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 6.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10.8 (2xCH), 17.4 (CH₃), 18.2 (2xCH₃), 18.4 (2xCH₃), 19.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 62.0 (CH₂), 63.0 (CH₂), 85.4 (C), 97.8 (CH), 110.1 (C), 121.0 (C), 134.7 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 295 (M⁺+1, 4), 195 (62), 179 (29), 101 (11). HMRS (ESI) calcd for C₁₇H₃₁O₂Si, 295.2093; found, 295.2087.

(1Z,3E)-3-Methyl-1-methylsilacyclobutyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.6c**). Method D: To a stirred suspension of Cp₂Zr(H)Cl²⁷ (425 mg, 1.65 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise a solution of (*E*)-3-methyl-1-(methylsilacyclobutyl)-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.11c**) (350 mg, 1.32 mmol) in THF (3 mL) and the mixture was stirred for 4h until the hydrozirconation was complete, as evidence by the disappearance of the insoluble hydride and the formation of a clear solution. It was then diluted with *n*-pentane (20 mL), stirred for a further 20 min, filtered through a short pad of neutral alumina, and concentrated. Flash chromatography of the crude (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt) afforded compound **3.6c** (273 mg, 77%) as a clear yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.39 (s, 3H), 0.9-1.2 (m, 4H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 14.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -1.8 (CH₃), 12.1 (CH₃), 14.4 (2xCH₂), 18.2 (CH₂), 19.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 30.6 (CH₂), 62.2 (CH₂), 63.7 (CH₂), 97.9 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 138.8 (C), 149.9 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 289 (M⁺+Na, 55), 285 (5), 267 (M⁺+1, 23), 245 (100), 289 (35). HMRS (ESI) calcd for C₁₅H₂₇O₂Si, 267.1780; found, 267.1775.

(1Z,3E)-1-(Benzyldimethylsilyl)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.6d**). Method D: Following the same procedure as described for compound **3.6c**, reaction of Cp₂Zr(H)Cl (98 mg, 0.37 mmol) and (*E*)-1-benzyldimethylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.11d**) (49 mg, 0.15 mmol) in THF (15 mL) afforded, after treatment with *n*-pentane (15 mL) and purification, compound **3.6d** (37 mg, 76%) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 2xArH),

²⁷ For preparation of Schwartz's reagent, see: a) Buchwald, S. L.; Lemaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3895. b) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257.

7.1-7.2 (m, ArH), 7.3-7.4 (m, 2xArH) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ -1.3 (2x CH_3), 16.1 (CH_3), 19.4 (CH_2), 25.5 (CH_2), 27.1 (CH_2), 30.6 (CH_2), 62.1 (CH_2), 63.6 (CH_2), 97.9 (CH), 123.9 (ArCH), 125.5 (CH), 128.1 (2xArCH), 128.2 (2xArCH) 132.4 (CH), 139.3 (C), 140.2 (ArC), 150.9 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 331 ($\text{M}^+ + 1$, 8), 315 (15), 229 (90). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$, 331.2093; found, 331.2095.

(1Z,3E)-1-Diisopropylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**3.6e**).

Method D: Following the same procedure as described for compound **6c**, reaction of $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (297 mg, 1.15 mmol) and (*E*)-1-diisopropylsilyl-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.11e**) (113 mg, 0.38 mmol) in THF (20 mL) afforded, after treatment with *n*-pentane (15 mL) and purification, compound **3.6e** (66 mg, 58 %) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.1 (m, 14H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.9, 7.0$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 12.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 15.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.66 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.6 (2xCH), 16.4 (CH_3), 18.8 (2x CH_3), 19.1 (2x CH_3), 19.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 62.4 (CH_2), 63.7 (CH_2), 98.0 (CH), 122.5 (CH), 128.6 (CH), 139.5 (C), 152.5 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 297 ($\text{M}^+ + 1$, 64), 295 (46), 211 (50), 196 (74), 195 (100). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$, 297.2249; found, 297.2247.

General procedure for coupling of organosilicon compounds 3.5 and 3.6 with trienyl iodide 3.3: TBAF (1.0 M in THF, 2-3 eq) was added dropwise to a solution of the organosilicon reagent **3.5-3.6** (1.5-2.5 eq) in THF (1-4 mL) and the mixture was stirred for 30 min (0 °C-rt). A solution of trienyl iodide **3.3**^{4a} (1 eq) in THF and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.05-0.1 eq) were sequentially added at rt, and the mixture was stirred for 1-4h. Diethyl ether (5 mL) was added and the mixture was filtered through a short pad of silica gel. The solvent was removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography (SiO_2 , 95:5 hexane/AcOEt) to afford the corresponding retinyl ether (**3.12** or **3.13**) as a yellow oil.

trans-Tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**3.12**).²⁵

Siloxane coupling: Following the general procedure, treatment of a solution of siloxane **3.5a** (40 mg, 0.14 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 220 μL , 0.22 mmol) for 30 min at rt, followed by the addition of a solution of iodide **3.3** (30 mg, 0.095 mmol) in THF (1 mL) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (5 mg, 0.005 mmol) afforded, after stirring for 4h, compound **3.12** in 86% yield (30 mg). **One-pot reaction:** 1,1,3,3 tetramethyl disiloxane (31 mg, 0.237 mmol) was added dropwise to a solution of Pt(DVDS) (0.1 M in xylenes, 15 μL , 0.0015 mmol) and *t*-Bu₃P (1 μL , 0.0016 mmol) in THF (1 mL) and the mixture was stirred for 30 min. A solution of (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**3.7**) (52 mg, 0.28 mmol) in THF (1mL) was then added over 5 min. and the reaction mixture was stirred for 30 min. TBAF (1.0 M in THF, 632 μL , 0.632 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (8 mg, 0.008 mmol) and iodide **3.3** (50 mg, 0.16 mmol) were then sequentially added and the reaction mixture was stirred for 4h at rt, filtered through a pad of neutral alumina and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , 95:5 hexane/AcOEt) to afford compound **3.12** in a 74% yield (79 mg).

Silanol coupling: Following the general procedure, reaction of a solution of silanol **3.5b** (68 mg, 0.26 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 190 μ L, 0.19 mmol) at rt, followed by the addition of a solution of iodide **3.3** (35 mg, 0.11 mmol) in THF (1 mL) and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (6 mg, 0.006 mmol) afforded, after stirring for 4h, compound **3.12** in 89% yield (36 mg). **Ag₂O activation:** Silanol **3.5b** (63 mg, 0.24 mmol) and iodide **3.3** (39 mg, 0.12 mmol) were sequentially added to a suspension of Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol) and Ag₂O (28 mg, 0.12 mmol) in THF (2 mL). Temperature was raised to 50 °C and the reaction mixture was stirred for 8h, filtered through a pad of neutral alumina and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt) to afford compound **3.12** in 61% yield (28 mg). **TMSOK activation:** Silanol **3.5b** (36 mg, 0.15 mmol) was added to a stirred suspension of potassium trimethylsilanolate (25 mg, 0.19 mmol) in dioxane (2 mL) and the reaction mixture was stirred for 30 min. Iodide **3.3** (30 mg, 0.09 mmol) and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (5 mg, 0.005 mmol) were then sequentially added and the mixture was stirred for 3 h, filtered through a pad of neutral alumina and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, 95:5 hexane/AcOEt) to afford compound **3.12** in 74% yield (26 mg) as a clear yellow oil.

Silacyclobutane coupling: Following the general procedure, treatment of a solution of silacyclobutane **3.5c** (19 mg, 0.071 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 150 μ L, 0.150 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by the addition of a solution of iodide **3.3** (15 mg, 0.048 mmol) in THF (1 mL) and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (3 mg, 0.003 mmol) afforded, after stirring for 2h at rt, compound **3.12** in 85% yield (15 mg).

Benzylsilane coupling: Following the general procedure, treatment of a solution of benzylsilane **3.5d** (31.6 mg, 0.096 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 128 μ L, 0.128 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by the addition of a solution of iodide **3** (20 mg, 0.064 mmol) in THF (1 mL) and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2 mg, 0.002 mmol) afforded, after stirring for 2h at rt, compound **3.12** in 77% yield (18 mg).

Silylhydride coupling: Following the general procedure, treatment of a solution of silylhydride **3.5d** (28 mg, 0.096 mmol) with TBAF (1.0 M in THF, 96 μ L, 0.96 mmol) in THF (2 mL) for 30 min at 0 °C, followed by the addition of a solution of iodide **3.3** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2 mg, 0.002 mmol) afforded, after stirring for 2h at rt, compound **3.12** in 85% yield (15 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.66 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.7 (2xCH₃), 19.2 (CH₂), 19.5 (CH₂), 21.7 (CH₃), 25.4 (CH₂), 28.9 (2xCH₃), 30.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 34.2 (C), 39.6 (CH₂), 62.3 (CH₂), 63.7 (CH₂), 97.9 (CH), 124.8 (CH), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 129.2 (C), 130.2 (CH), 135.9 (C), 136.5 (CH), 137.4 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C) ppm. MS (ESI) m/z (%) 393

(M^+Na , 12), 371 (M^++1 , 8), 269 (89), 245 (100). HMRS (ESI) calcd for $C_{25}H_{39}O_2$, 371.2950; found, 371.2958.

11-*cis*-Tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**3.13**).

Silacyclobutane coupling: Following the general procedure, treatment of a solution of silacyclobutane **3.6c** (21 mg, 0.08 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 189 μ L, 0.189 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by the addition of a solution of the iodide **3.3** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4 mg, 0.004 mmol) afforded, after stirring for 1h at rt, compound **3.13** in 85% yield (15 mg).

Benzylsilane coupling: Following the general procedure, treatment of a solution of benzylsilane **3.6d** (80 mg, 0.242 mmol) in THF (5 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 322 μ L, 0.322 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by the addition of a solution of iodide **3.3** (50 mg, 0.16 mmol) in THF (1 mL) and $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4 mg, 0.004 mmol) afforded, after stirring for 2h at rt, compound **3.13** in 62% yield (36 mg).

Silylhydride coupling: Following the general procedure, treatment of a solution of silylhydride **3.6d** (28 mg, 0.10 mmol) with TBAF (1.0 M in THF, 96 μ L, 0.96 mmol) in THF (5 mL) for 30 min at 0 °C, followed by the addition of a solution of iodide **3.3** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (2 mg, 0.002 mmol) afforded, after stirring for 2h at rt, compound **3.13** in 73 % yield (13 mg).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 5.68 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.2 (CH₃), 17.3 (CH₃), 19.3 (CH₂), 19.5 (CH₂), 21.7 (CH₃), 25.4 (CH₂), 28.9 (2xCH₃), 30.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 34.2 (C), 39.6 (CH₂), 62.3 (CH₂), 63.7 (CH₂), 97.9 (CH), 124.9 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (C), 132.7 (CH), 137.0 (C), 137.6 (C), 137.8 (C), 138.0 (CH) ppm. MS (ESI) m/z (%) 393 (M^+Na , 10), 371 (M^++1 , 8), 269 (44), 245 (100). HMRS (ESI) calcd for $C_{25}H_{39}O_2$, 371.2950; found, 371.2947.

trans-Retinol (**3.1**).²⁸ Water (72 μ L, 4.00 mmol) and trimethylsilyl chloride (50 μ L, 0.39 mmol) were sequentially added to a solution of tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**12**) (25 mg, 0.07 mmol) in MeOH (3 mL), and the reaction was stirred open to air for 10 minutes. $NaHCO_3$ saturated aqueous solution (10 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2x15 mL). The combined organic phases were washed with water (2x15 mL) and brine (2x15 mL), dried with (anhydrous) sodium sulphate and filtered. The solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography (SiO_2 , 80:20 hexane/AcOEt) to yield compound **3.1** (14 mg, 74%) as a yellow oil. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.02 (s, 6H),

²⁸ Zeng, F.; Negishi, E. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 719.

1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.01 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.6 (CH_3), 12.7 (CH_3), 19.2 (CH_2), 21.7 (CH_3), 28.9 ($2\times\text{CH}_3$), 33.0 (CH_2), 34.2 (C), 39.6 (CH_2), 59.5 (CH_2), 125.2 (CH), 126.8 (CH), 129.2 (C), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 136.2 (C), 136.3 (CH), 136.9 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C) ppm. IR (CHCl_3) ν 3429 (s, O-H), 2930 (s, CH) cm^{-1} . MS (ESI) m/z (%) 309 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 3), 285 (30), 269 (60), 245 (100). HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}$, 309.2194; found, 309.2195.

11-*cis*-Retinol (**3.14**).^{7c} Following the same procedure as described for compound **3.1**, treatment of a solution of tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**3.13**) (15 mg, 0.04 mmol) in MeOH (2 mL) with water (50 μL , 2.77 mmol) and trimethylsilyl chloride (30 μL , 0.24 mmol) for 10 min afforded, after column chromatography (SiO_2 , 80:20 hexane/AcOEt), compound **3.14** in 83 % yield (9.5 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.2 (CH_3), 17.2 (CH_3), 19.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 28.9 ($2\times\text{CH}_3$), 33.0 (CH_2), 34.2 (C), 39.6 (CH_2), 59.5 (CH_2), 125.3 (CH), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 129.2 (C), 130.1 (CH), 132.4 (CH), 136.5 (C), 137.3 (C), 137.9 (C), 138.0 (CH) ppm. IR (CHCl_3) ν 3417 (s, O-H), 2925 (s, CH) cm^{-1} . MS (ESI) m/z (%) 286 ($\text{M}^+ + 1$, 55), 285 (1), 199 (36), 179 (63), 79 (100). HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, 286.2297; found, 286.2290.

11-*cis*-Retinal (**3.2**).^{7c} To a suspension of BaMnO_4 (28 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added, dropwise, a solution of 11-*cis*-retinol (**3.14**) (10 mg, 0.03 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL). The resulting mixture was stirred for 6h, filtered through a short pad of neutral alumina (IV, hexane), and concentrated. Flash chromatography of the crude (Al_2O_3 , hexane) afforded 11-*cis*-retinal (**3.2**) as an unstable yellow oil (9 mg, 90% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 5.91 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 12.4, 11.8$ Hz, 1H), 10.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.4 (CH_3), 18.0 (CH_3), 19.2 (CH_2), 21.8 (CH_3), 29.0 ($2\times\text{CH}_3$), 33.0 (CH_2), 34.3 (C), 39.5 (CH_2), 125.7 (CH), 129.7 ($2\times\text{CH}$), 130.1 (CH), 130.2 (C), 131.5 (CH), 137.4 (CH), 137.6 (C), 141.7 (C), 155.9 (C), 191.2 (CHO) ppm. IR (CHCl_3) ν 1727 (s), 1661 (s, CHO) cm^{-1} . MS (CI) m/z (%) 285 ($\text{M}^+ + 1$, 68), 284 (20), 149 (26), 29 (100). HRMS (CI) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}$, 285.2218; found, 285.2219.

ACKNOWLEDGMENTS: Support of this research by the Spanish Ministry of Science and Innovation under Project CTQ2008-06557BQU, and by the Xunta de Galicia under Projects 2007/XA084 and INCITE08PXIB209024PR, is gratefully acknowledged.



IV. CONCLUSIONES



1. SÍNTESIS DE N-HETEROARIL RETINALES Y DE SUS BACTERIORRODOPSINAS ARTIFICIALES

Se han diseñado tres nuevos análogos *N*-heteroaromáticos de *trans*-retinal que presentan en su estructura anillos de indol (**1.10a**), 1-indolizina (**1.10b**) y 3-indolizina (**1.10c**), de los que se esperaba formasen pigmentos artificiales con máximos de absorción fuertemente desplazados al rojo con respecto al de bR nativa al combinar en su esqueleto la presencia de un átomo de nitrógeno de un anillo aromático en conjugación con la cadena poliénica.

Las propiedades batocrómicas de los tres análogos se evaluaron previamente mediante cálculos teóricos TD-DFT que predijeron máximos de absorción fuertemente desplazados al rojo en comparación con *trans*-retinal, especialmente para el análogo **1.10c** ($\lambda_{\text{max}} = 458 \text{ nm}$) (Tabla 1).

Se sintetizaron los tres retinales con excelentes rendimientos mediante secuencias que partieron de los correspondientes aldehídos aromáticos y utilizaron condensaciones de Horner-Wadsworth-Hemmons como etapas clave (Figura 1).

La fiabilidad de los cálculos teóricos se validó al comprobar que los máximos de absorción UV-Vis obtenidos experimentalmente se ajustaban bien a los previamente calculados ($\pm 25 \text{ nm}$).

Se determinaron también los máximos de absorción de las bases de Schiff protonadas (BSP) formadas por tratamiento de los *N*-heteroaril retinales con *n*-butilamina en metanol que aparecieron, en los tres casos, fuertemente desplazados al rojo con respecto al de la BSP derivada de *trans*-retinal (Tabla 1), lo que hacía preveer una conducta similar para los pigmentos artificiales correspondientes.

Los *N*-heteroaril retinales sintetizados se incubaron con bacterioopsina observándose que los tres se unían rápidamente (min) mediante enlaces covalentes y que parecían ocupar el mismo sitio activo que *trans*-retinal (**1.1**). El análogo derivado de indol **1.10a** exhibió la reconstitución más rápida de la serie ($t_{1/2} = 5.8 \text{ min}$) y condujo a un pigmento estable con un máximo de absorción similar al de bR nativa (Tabla 1). Las bRs artificiales derivadas de 1-indolizina **1.10b** y 3-indolizina **1.10c** mostraron bandas de absorción fuertemente desplazadas al rojo (693 nm y 725 nm respectivamente, Tabla 1) pero resultaron ser mucho menos estables que bR nativa, tal y como mostraron los experimentos de competencia con el cromóforo nativo y el tratamiento con hidroxilamina en la oscuridad, por lo que no pudieron ser evaluadas funcionalmente. Los máximos de absorción de los tres nuevos pigmentos mostraron una dependencia compleja del pH, revelando alteraciones en los pKas de Asp85, de la base de Schiff y posiblemente de otros aminoácidos, ocasionadas posiblemente por la dificultad de ajustar el anillo aromático dentro del bolsillo hidrofóbico del centro activo.

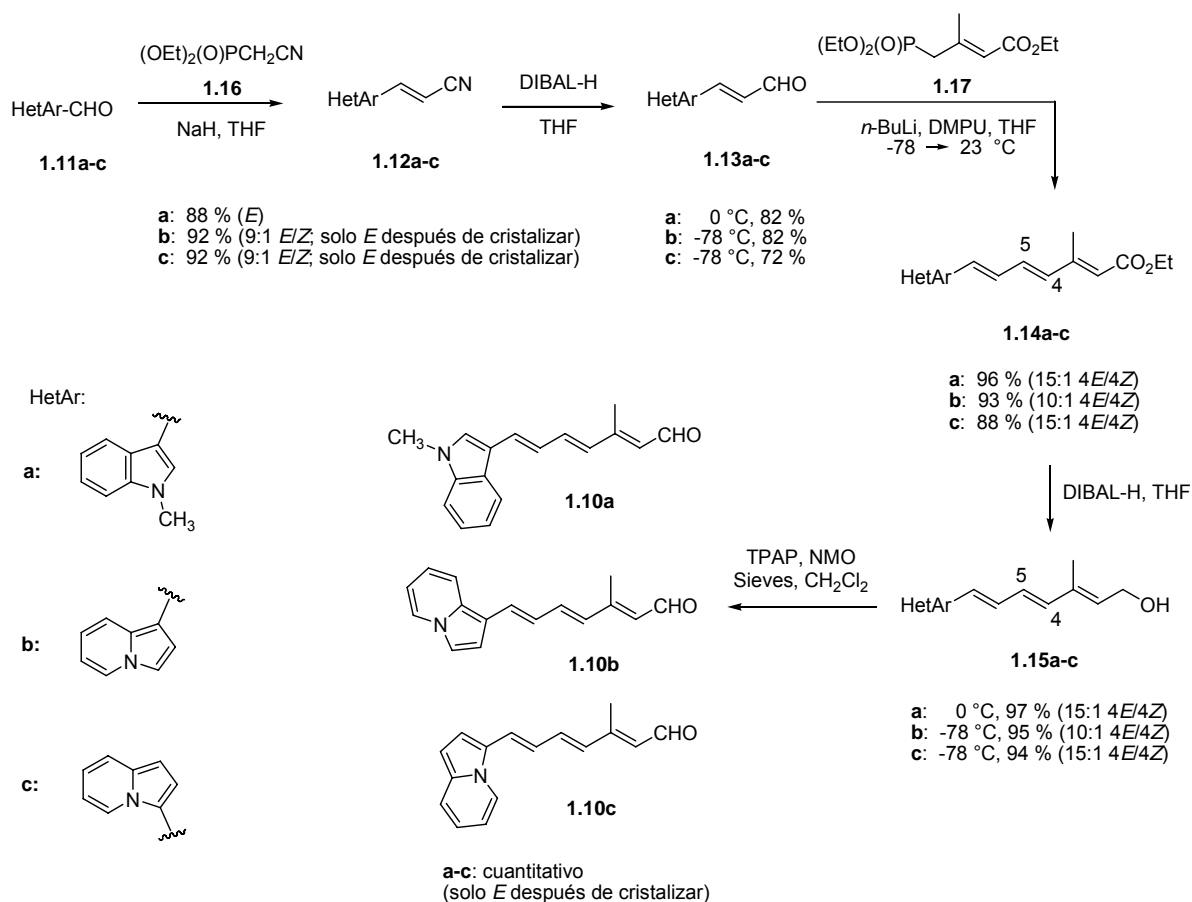


Figura 1. Síntesis de los retinales *N*-heteroaromáticos 1.10a-c.

Compuesto	λ_{max} Retinal (TD-DFT)	λ_{max} Retinal (Exp)	λ_{max} BSP	λ_{max} bR	$t_{1/2}$ (min)
1.1	420	381 (48000)	440	560	5.8
1.10a	421	420 (17270)	510	558, 582	22.3
1.10b	438	460 (5330)	574	545, 693	61.2
1.10c	458	472 (8160)	610	552, 571, 725	32.6

Tabla 1

2. SÍNTESIS DE 11-*CIS*-RETINOIDES MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE (1*Z*,3*E*)-DIENIL METALES: REACCIONES DE STILLE Y SUZUKI

Se ha llevado a cabo la síntesis de 11-*cis*-retinoides mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de organoboranos (reacción de Suzuki) y de organoestannanos (reacción de Stille), en una aproximación inexplorada hasta la fecha que implica la formación del enlace central C₁₀-C₁₁ de la cadena poliénica por acoplamiento de un fragmento electrófilo derivado de β-ionona (trienil yoduros **2.2** ó triflato **2.3**) y un (1*Z*,3*E*)-dienil metal (boronatos **2.4** ó estannanos **2.5** y **2.6**).

La abundante metodología desarrollada en los últimos años para la preparación regio y estereoselectiva de *cis*-alquencil metales de boro y de estaño permitió acceder a los fragmentos **2.4**, **2.5** y **2.6** requeridos con buenos rendimientos. Se ensayaron cuatro métodos diferentes que partían bien de los alquinos **2.7a-b** o bien del yoduro precursor **2.10** (Figuras 2 y 3): *trans*-hidrometalación catalizada por metales o por ácidos de Lewis (*Método A*); reducción *cis*-estereoselectiva del alquinilmetal con Cp₂Zr(H)Cl (*Método B*); metalación del yoduro y atrapado del anión vinílico con electrófilos de estaño o de boro (*Método C*) y acoplamiento cruzado catalizado por paladio con diboranos o diestannanos (*Método D*).

Una vez preparados los fragmentos requeridos se ensayaron sus acoplamientos de Suzuki y de Stille. En la Figura 4 se muestran los resultados obtenidos para la serie completa de 11-*cis*-retinoides metilados y desmetilados en las posiciones 9 y 13.

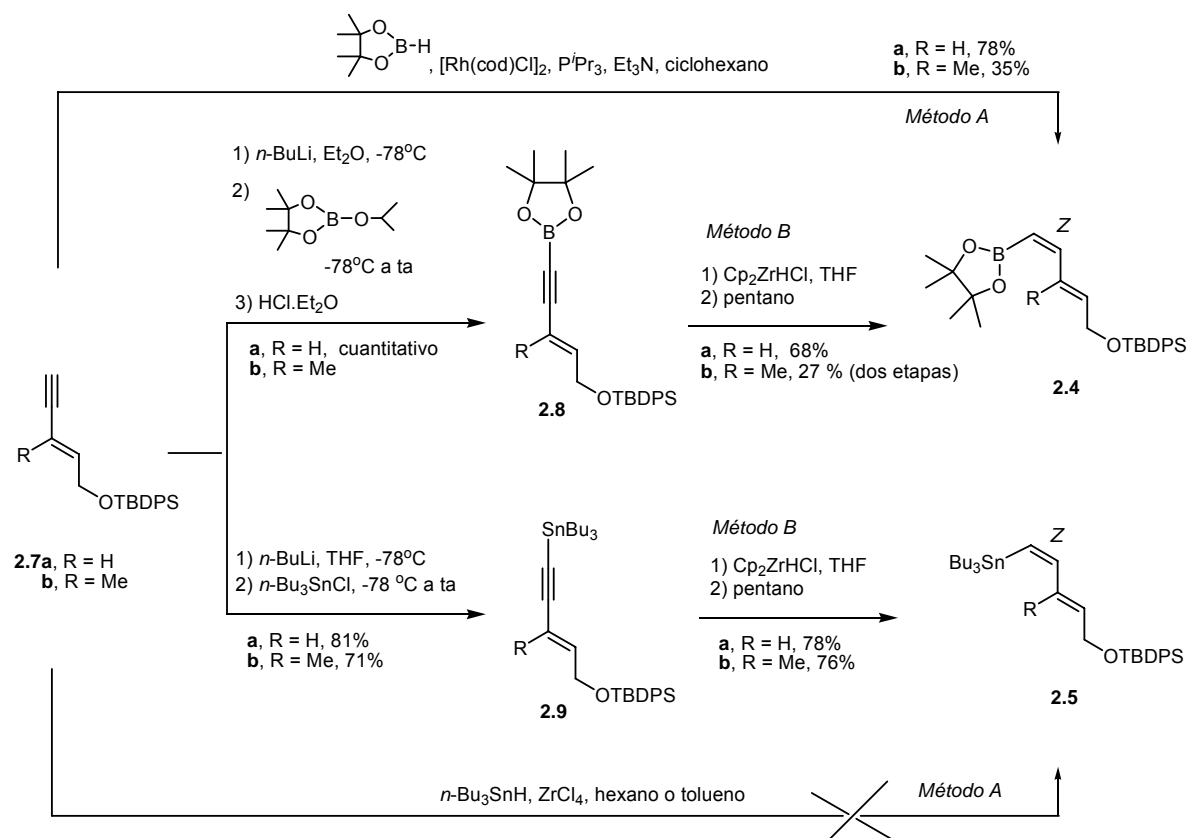


Figura 2. Síntesis de los (1Z,3E)-1,3-dienil metales **2.4** y **2.5** a partir de los alquinos **2.7** (Métodos A y B).

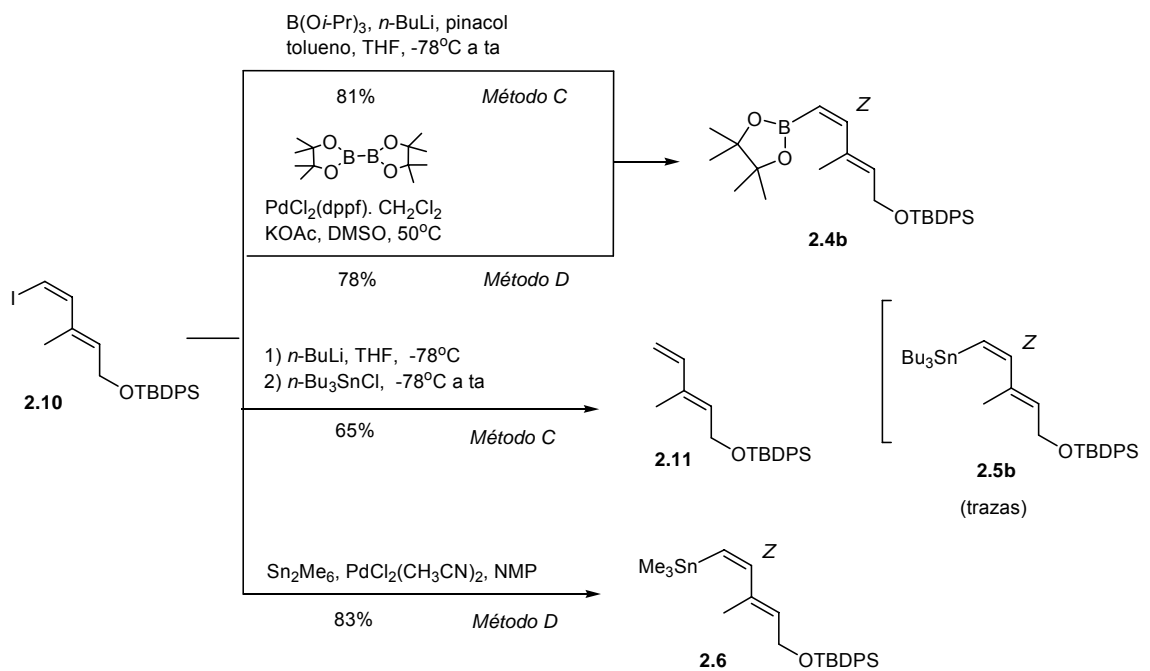


Figura 3. Síntesis de los (1Z,3E)-1,3-dienil metales **2.4b** y **2.6** a partir del yoduro **2.10** (Métodos C y D).

Reacción de Suzuki

Los acoplamientos de Suzuki de los yoduros **2.2a-b** con los (1*Z*,3*E*)-dienil boronatos **2.4a-b** se llevaron a cabo en las condiciones desarrolladas por Kishi [Pd(PPh₃)₄, TIOH (aq), THF] que hacen uso del efecto acelerador de las bases de talio, obteniéndose en todos los casos excelentes rendimientos de los productos de acoplamiento (70-90%, Tabla 2); cuando se sustituyó el hidróxido de talio por el menos tóxico TIOEt, el rendimiento cayó moderadamente. Para los acoplamientos del triflato **2.3** se empleó Pd(PPh₃)₄ como catalizador y K₃PO₄ como base, obteniéndose los retinoides deseados también con buenos rendimientos (Tabla 2).

Reacción de Stille

Los acoplamientos de Stille del yoduro **2.2a** con los (1*Z*,3*E*)-dienil tributilestannanos **2.5a-b** se llevaron a cabo en condiciones libres de ligandos [PdCl₂(CH₃CN)₂, DMF], obteniéndose los 9-desmetil-11-*cis*-retinil éteres **2.12** y **2.13** con excelentes rendimientos (Tabla 3). Sin embargo, los acoplamientos del yoduro **2.2b**, más impedido, transcurrieron mucho más lentamente y con rendimientos notablemente inferiores (57% y 50% para **2.14** y **2.15** respectivamente, Tabla 3). Cuando el acoplamiento de **2.2b** y el trimetilestannano **2.6** se llevó a cabo bajo condiciones recomendadas para fragmentos impedidos estéricamente el rendimiento mejoró notablemente, resultando especialmente eficaz la variante de Baldwin [Pd(PPh₃)₄, CsF, CuI, DMF] que hace uso del efecto sinérgico entre las sales de cobre y el ión fluoruro, obteniéndose en este caso el 11-*cis*-retinil éter **2.15** con un excelente 85% de rendimiento (Tabla 3). El acoplamiento del triflato **2.3** con los estannanos **2.5a** y **2.6** se llevó a cabo en las condiciones desarrolladas por Farina [Pd₂(dba)₃.CHCl₃, AsPh₃, NMP] y transcurrió también con buenos rendimientos (Tabla 3).

Finalmente, el 11-*cis*-retinil éter **2.15** fue desprotegido (TBAF, THF, 95%) y oxidado [BaMnO₄, CH₂Cl₂, 90%] para dar el 11-*cis*-retinal (**2.1**).

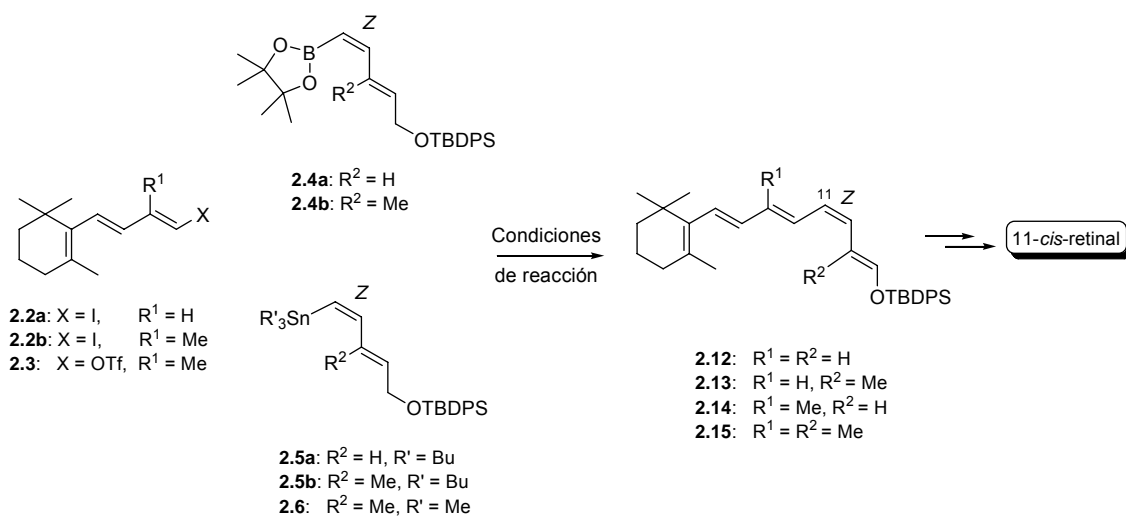


Figura 4. Acoplamientos de Suzuki y Stille en la síntesis de 11-*cis*-retinoides.

Electrófilo	Boronato	Condiciones de reacción	Retinil éter (% rendimiento)
2.2a	2.4a	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.12 (74%)
2.2a	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.13 (90%)
2.2b	2.4a	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.14 (80%)
2.3	2.4a	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , THF	2.14 (63%)
2.2b	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOH (aq), THF	2.15 (73%)
2.2b	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , TIOEt, THF	2.15 (60%)
2.3	2.4b	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , THF	2.15 (76%)

Tabla 2. Acoplamientos de Suzuki.

Electrófilo	Estannano	Condiciones de reacción	Retinil éter (% rendimiento)
2.2a	2.5a	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.12 (70%)
2.2a	2.5b	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.13 (83%)
2.2b	2.5a	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.14 (57%)
2.3	2.5a	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , AsPh ₃ , NMP	2.14 (78%)
2.2b	2.5b	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.15 (50%)
2.2b	2.6	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , DMF	2.15 (44%)
2.2b	2.6	Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl, CuCl, DMSO	2.15 (69%)
2.2b	2.6	Pd(PPh ₃) ₄ , CsF, CuI, DMF	2.15 (86%)
2.3	2.6	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , AsPh ₃ , NMP	2.15 (81%)

Tabla 3. Acoplamientos de Stille.

En definitiva, se han aplicado con éxito las reacciones de Stille y Suzuki de (1*Z*,3*E*)-dienil boronatos y estannanos, respectivamente, a la síntesis de la serie completa de 11-*cis*-retinoides metilados y desmetilados en las posiciones 9 y 13 de la cadena poliénica. Esta aproximación constituye una ruta directa, altamente convergente y estereoespecífica, que podría ser empleada para la síntesis de un amplio rango análogos de estos polienos altamente inestables.

3. EL ACOPLAMIENTO DE HIYAMA EN LA SÍNTESIS ESTEREOESPECÍFICA DE RETINOIDES

Se ha aplicado por primera vez la reacción de Hiyama a la síntesis de *trans*-retinol (**3.1**) y de 11-*cis*-retinal (**3.2**). Para ambos compuestos se empleó un ruta altamente convergente “C₁₄+C₁₆”, ya utilizada previamente en aproximaciones que empleaban reacciones de Suzuki o de Stille, en la que la etapa clave consistió en la formación del enlace central C₁₀-C₁₁ de la cadena poliénica por acoplamiento cruzado catalizado por Pd de un yoduro de trienilo derivado de β-ionona con dienilsilanos.

Se han evaluado en este primer estudio cinco familias de organosilanos: dos tipos de silanos oxigenados (siloxanos y silanoles) y tres tipos de “*safety catch*” silanoles o silanoles enmascarados (siletanos, bencilsilanos e hidrosilanos).

La síntesis estereoselectiva de los fragmentos (1*E*,3*E*) y (1*Z*,3*E*) (**3.5a-e** y **3.6c-e**, respectivamente) se abordó mediante cuatro métodos bien establecidos en bibliografía, que partían del alquino o del yoduro precursor (Figuras 5 y 6): hidrosililación catalizada por metales (*Método A*); sililación del yoduro catalizada por paladio (*Método B*); metalación del yoduro y atrapado con electrófilos de silicio (*Método C*), y reducción *cis*-estereoselectiva de los alquinilsilanos con Cp₂Zr(H)Cl (*Método D*).

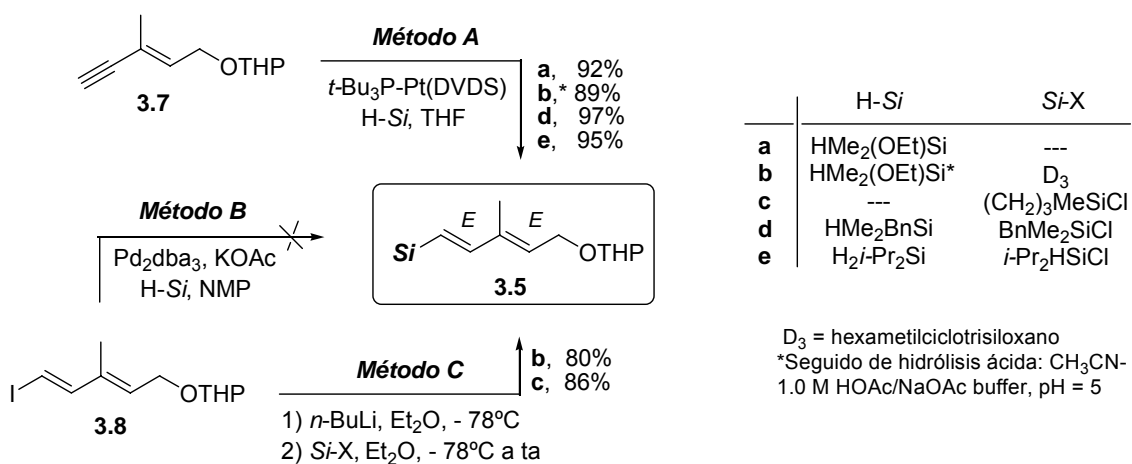


Figura 5. Síntesis de los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **3.5**.

Para la síntesis de los fragmentos (1*E*,3*E*) el método más eficaz fue la hidrosililación catalizada por platino (*Método A*), que permitió acceder a todos los silanos requeridos excepto al siletano, al no estar disponible comercialmente el hidrosilano correspondiente. La sililación de los yoduros precursores catalizada por paladio (*Método B*) no condujo en ningún caso a los productos deseados, obteniéndose siempre mezclas complejas de reacción. La metalación del yoduro precursor seguida del atrapado con el clorosilano correspondiente (*Método C*) permitió acceder únicamente a los dienil silanos **3.5b** y **3.5c**, obteniéndose en los demás casos el

alqueno terminal como producto mayoritario. Para la síntesis de los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos todos los métodos fallaron excepto la reducción del alquínilsilano precursor con Cp₂Zr(H)Cl (*Método D*), que permitió acceder a los silanos **3.6c-e** con buenos rendimientos.

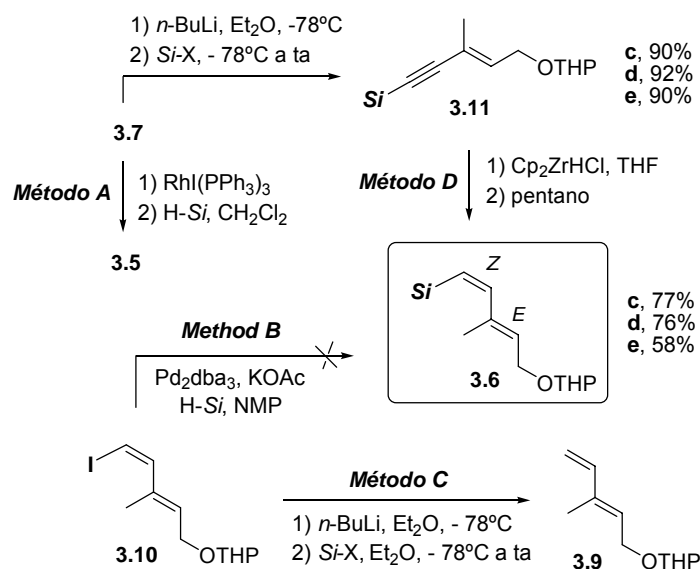


Figura 6. Síntesis de los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos **3.6**.

Los vinilsilanos sintetizados resultaron ser compuestos estables y pudieron ser purificados por cromatografía y caracterizados de forma exhaustiva.

Todos los vinilsilanos preparados acoplaron con el yoduro **3.3** con rendimientos excelentes, en tiempos cortos (1-4 horas) y a temperatura ambiente, usando Pd₂(dba)₃-CHCl₃ como catalizador y TBAF como activante (Figura 7).

Se evaluó también el uso de activantes alternativos al flúor para el acoplamiento del silanol **3.5b** y el yoduro **3.3**. Se encontró que el empleo de óxido de plata [Ag₂O, Pd(PPh₃)₄, 50°C, 12h] requería un aumento de temperatura y del tiempo de reacción y conducía al producto de acoplamiento **3.12** con un rendimiento moderado (61%); el empleo de TMSOK (Pd₂dba₃, dioxano, 3h, 74%) mejoró ligeramente los resultados del óxido de plata, pero los rendimientos fueron todavía inferiores a los obtenidos mediante la activación con flúor.

El tetrahidropirani-retinil éter **3.12**, precursor de vitamina A, fue preparado también en excelente rendimiento (74%) a partir del enino **3.7** mediante un secuencia "one-pot" de hidrosililación y acoplamiento *in situ* con el yoduro triénico **3.3**.

No se consiguió llevar a cabo el acoplamiento de ninguno de los dienilsilanos sintetizados con el triflato **3.4** [TBAF·3H₂O, PdBr₂, (2-biphenyl)(*t*-Bu)₂P], recuperándose en todos los casos los productos de partida.

La desprotección de los tetrahidropirani-oxi éteres **3.12** y **3.13** [TMSCl, MeOH (aq)] condujo a vitamina A (**3.1**) y a 11-*cis*-retinol (**3.14**) con rendimientos del 74% y del 83%,

respectivamente. La subsiguiente oxidación de **3.14** condujo finalmente a 11-*cis*-retinal (**3.2**) [BaMnO₄, CH₂Cl₂, 90%].

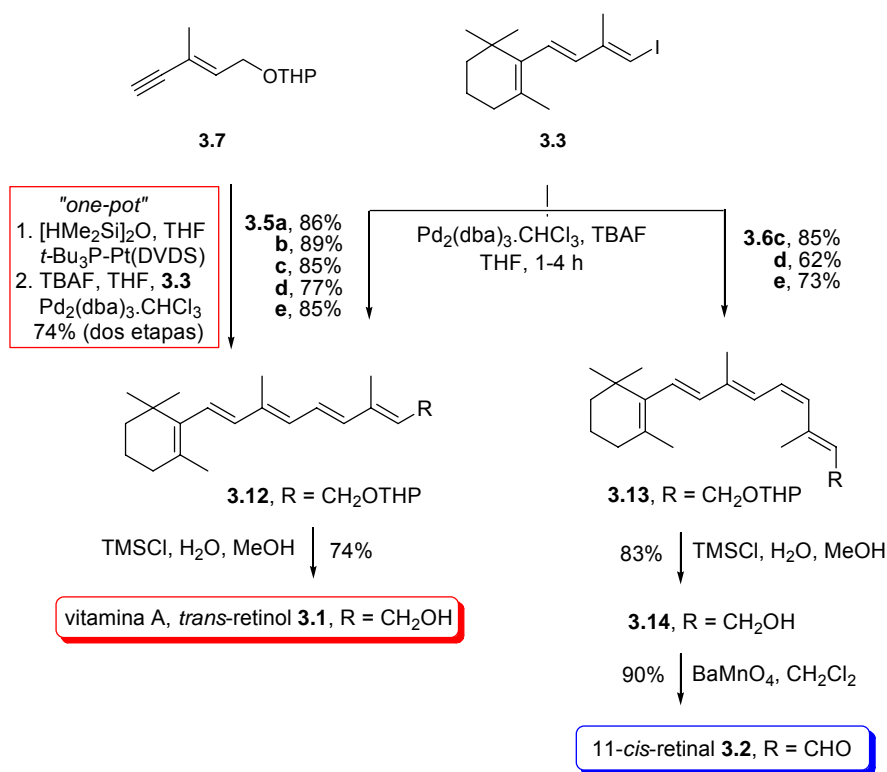


Figura 7. Acoplamientos de Hiyama.

En definitiva, se ha aplicado por primera vez el acoplamiento de Hiyama a la síntesis estereoespecífica de retinoides *trans* y 11-*cis*, demostrando que es una alternativa viable, más robusta y medioambientalmente más benigna que las clásicas reacciones de acoplamiento cruzado empleadas hasta este momento.

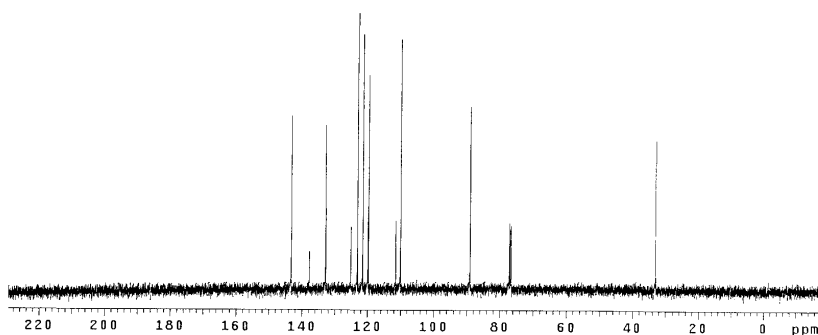
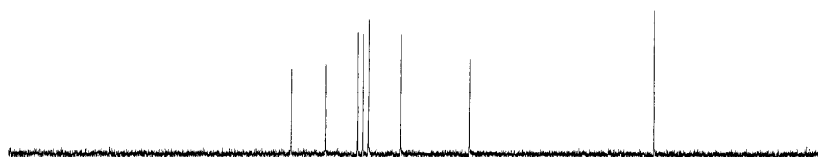
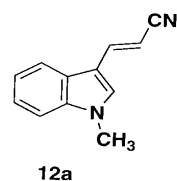
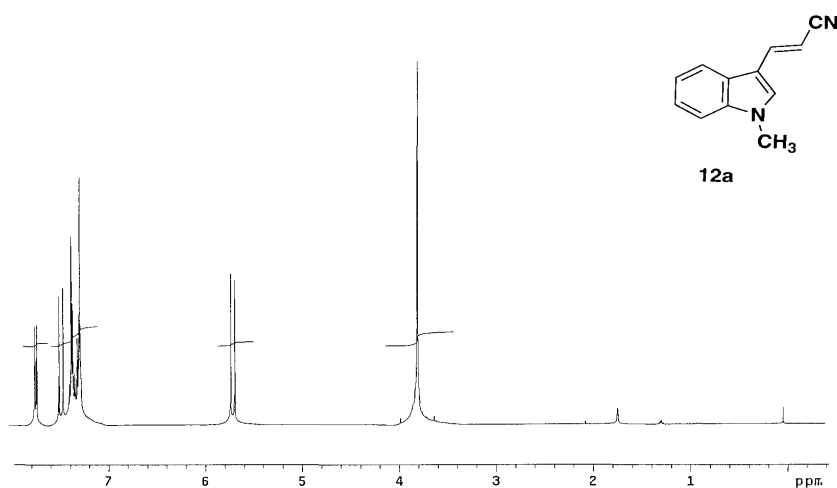


V. CARACTERIZACIÓN

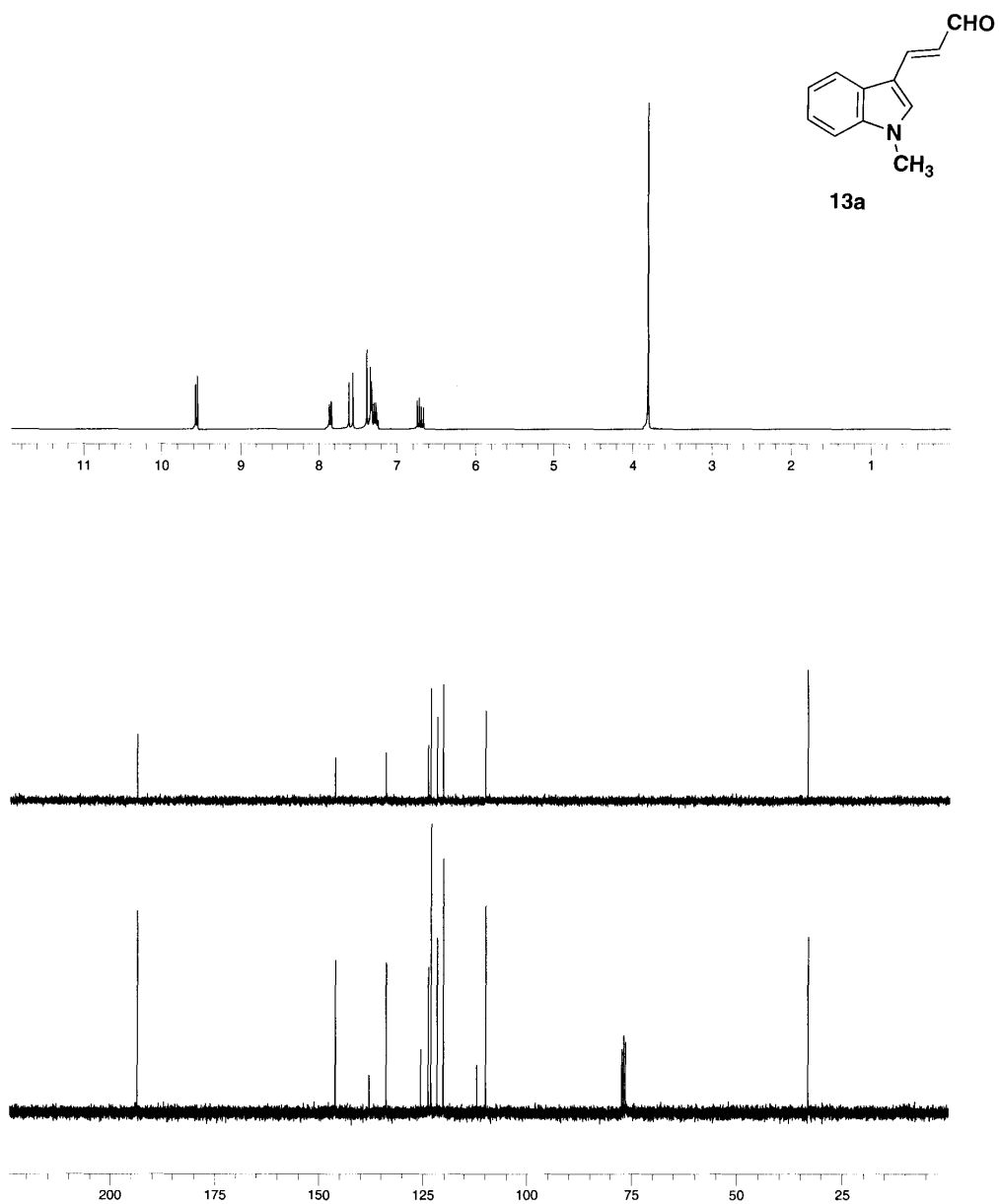


1. SÍNTESIS DE *N*-HETEROARIL RETINALES Y DE SUS BACTERIORRODOPSINAS ARTIFICIALES

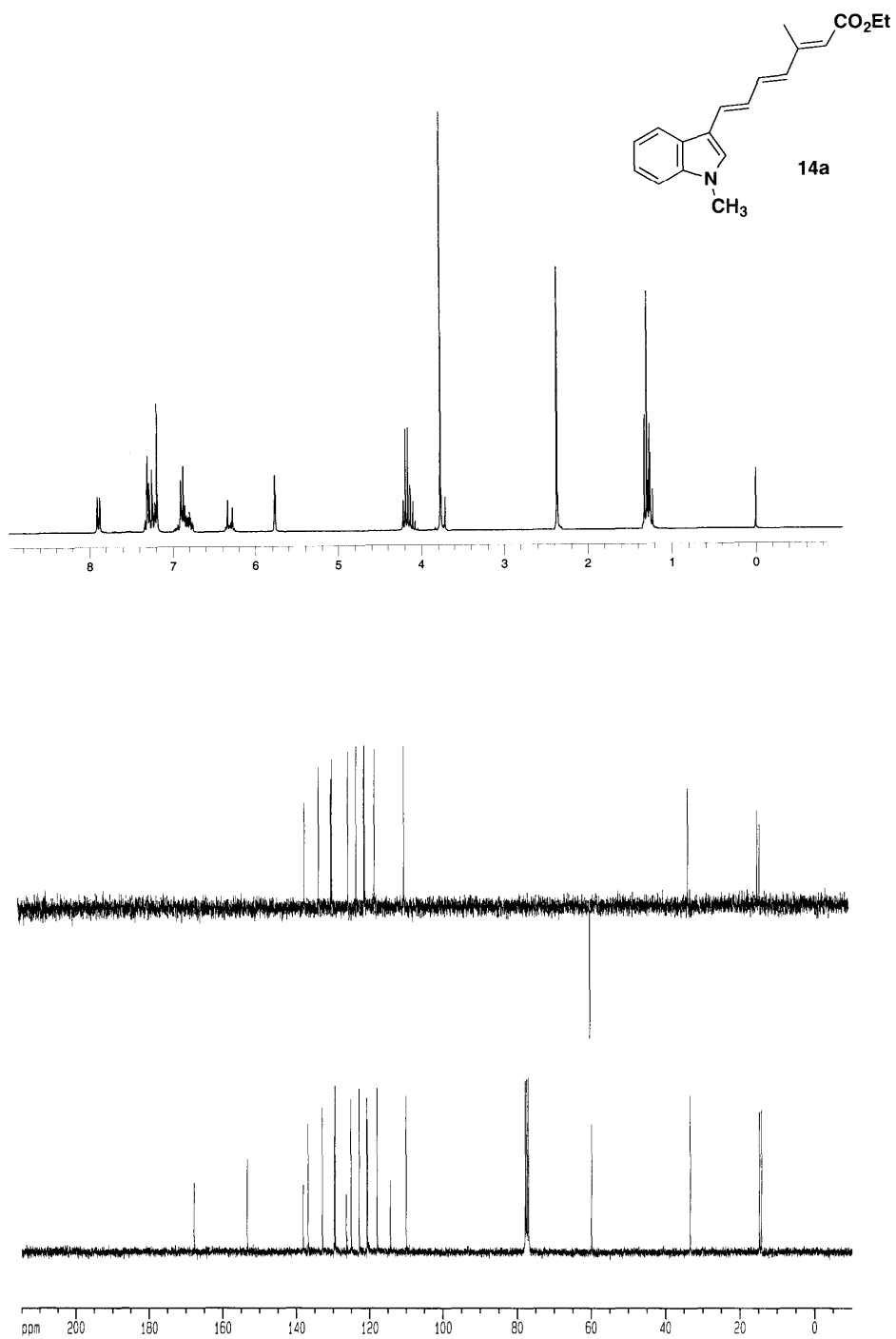
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.12a**.



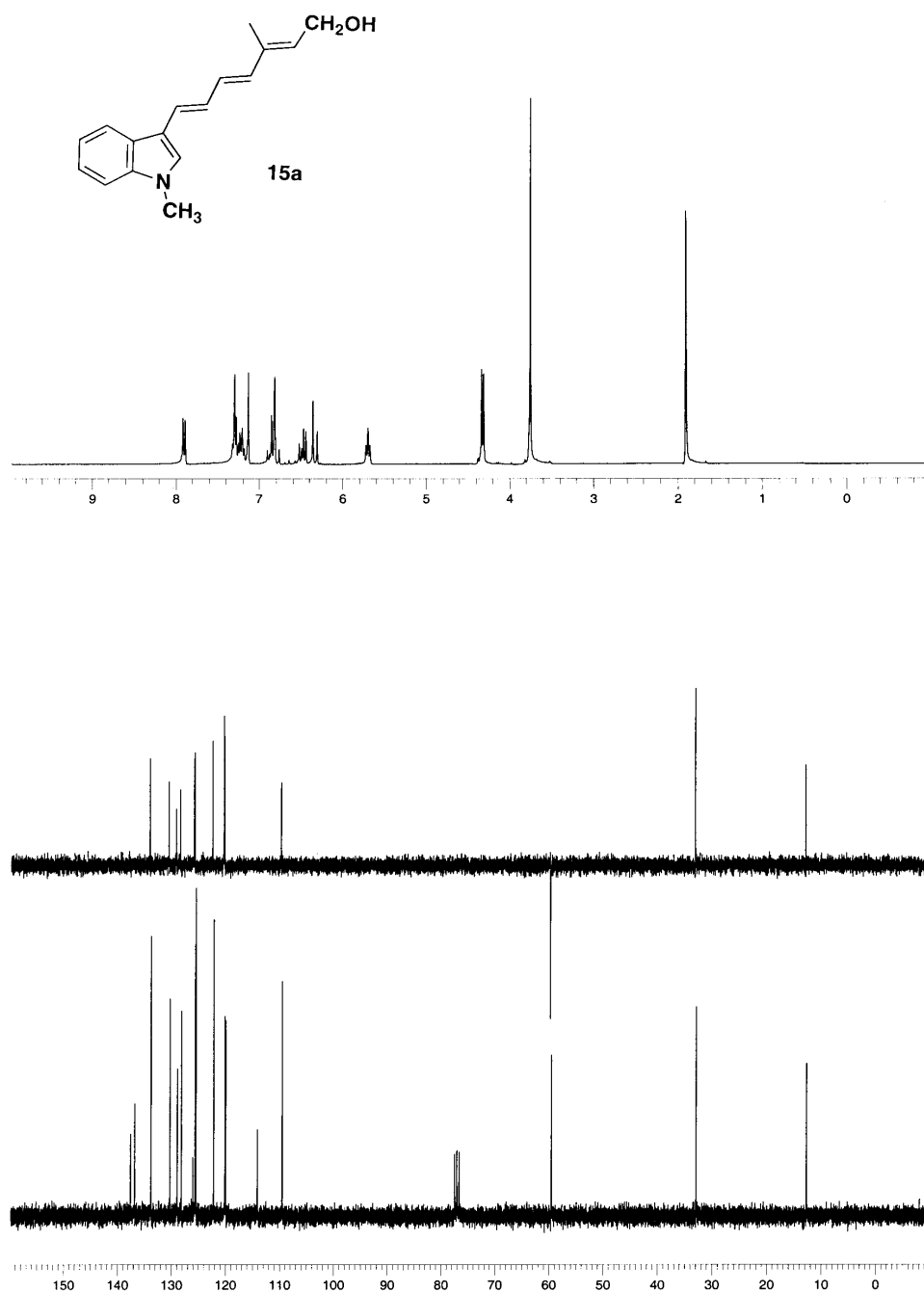
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.13a**.



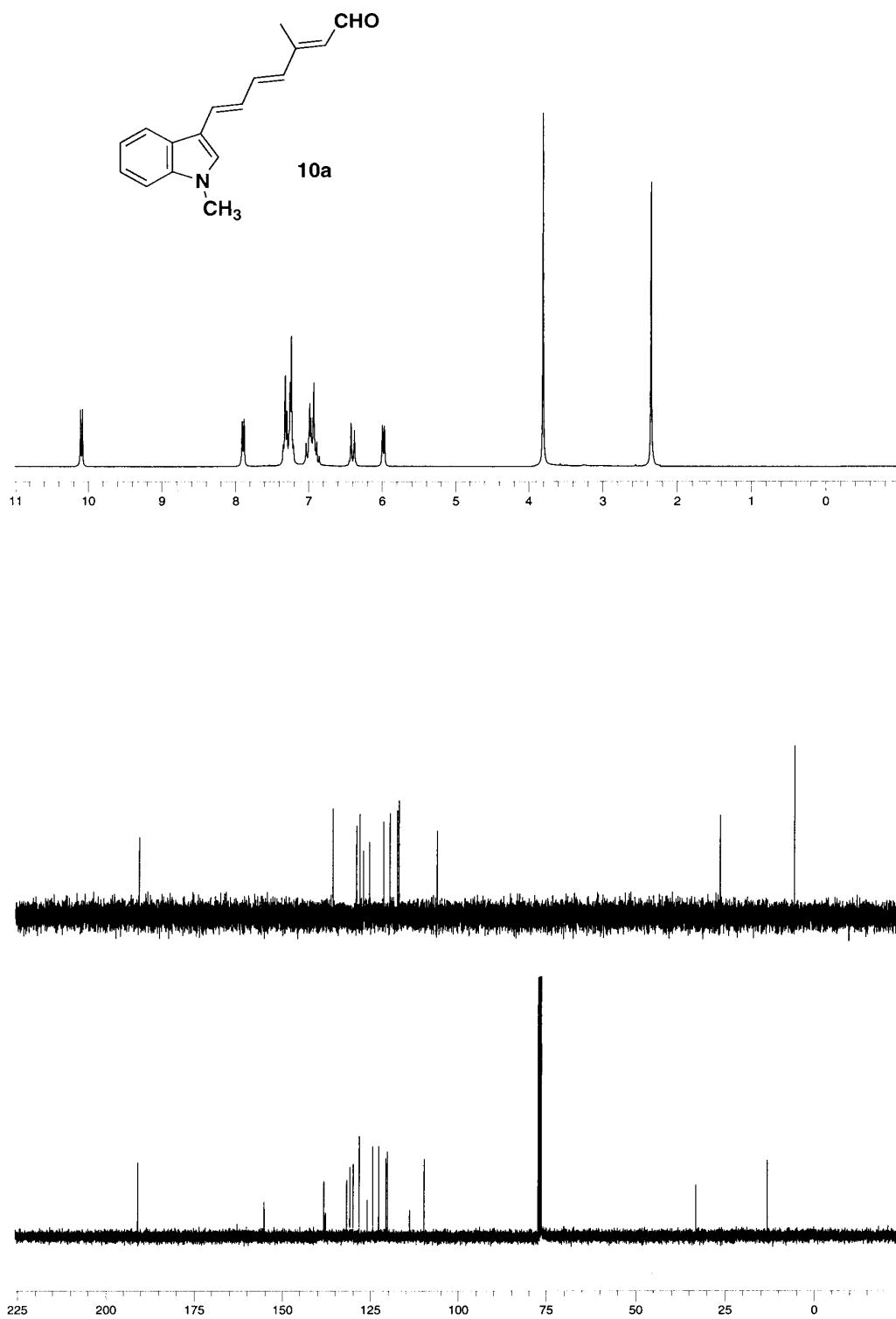
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.14a**.



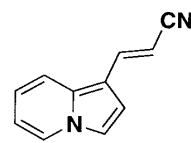
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.15a**.



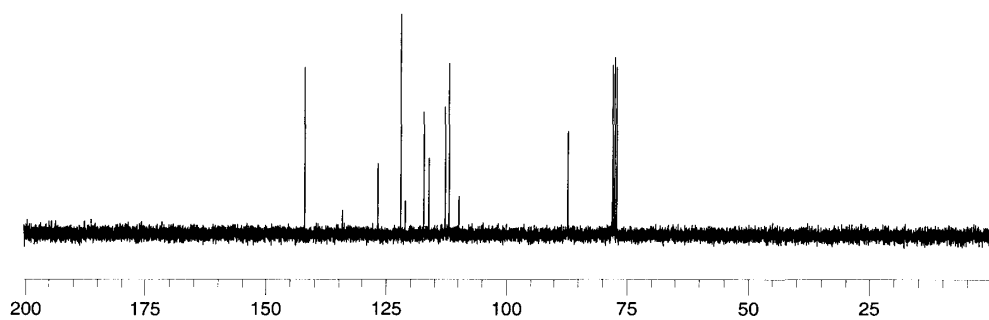
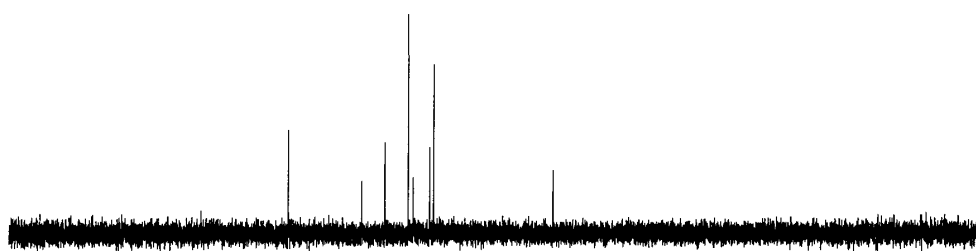
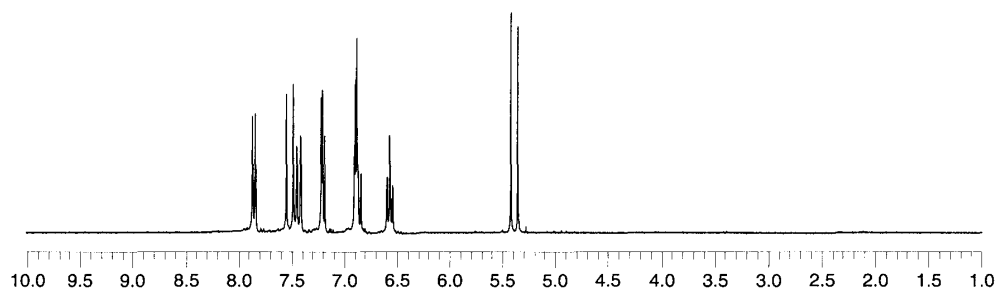
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.10a**.



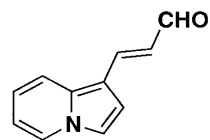
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.12b**.



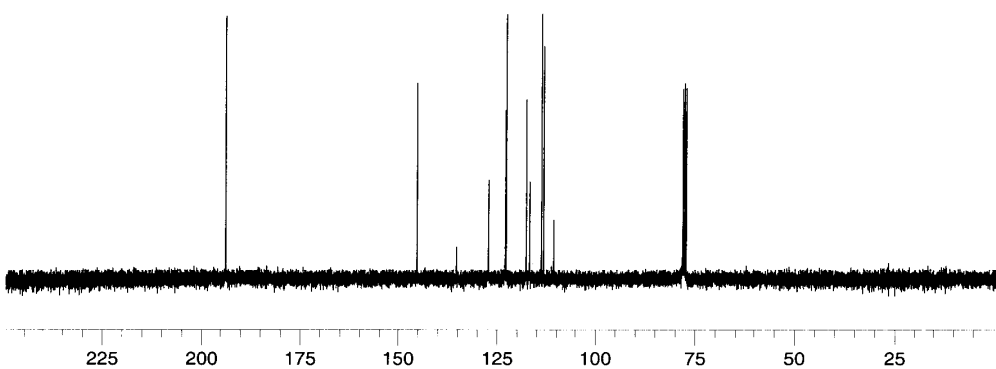
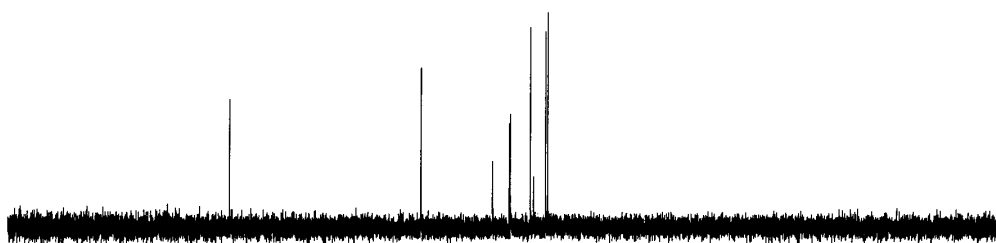
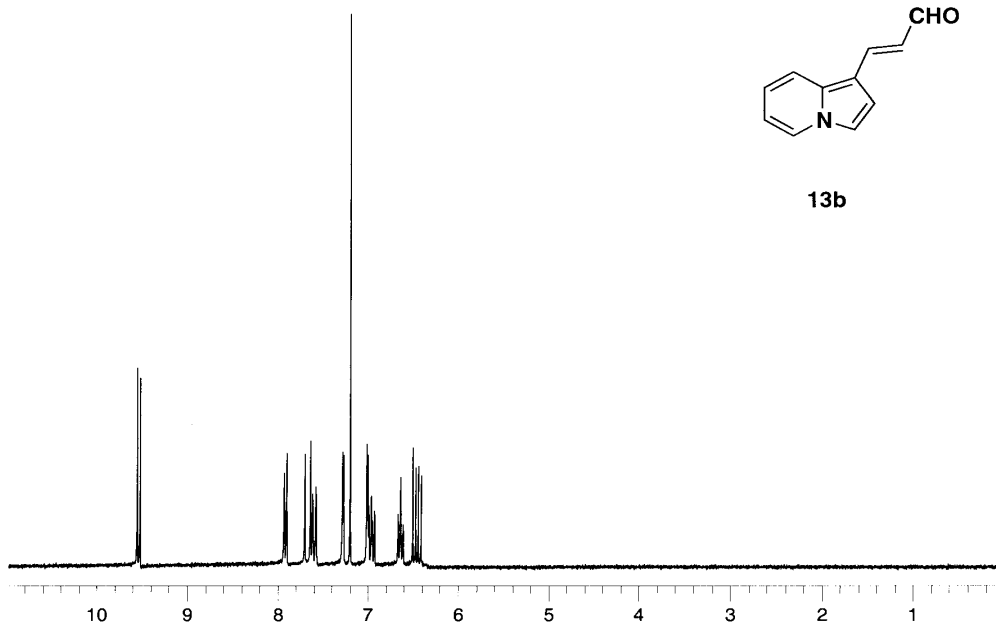
12b



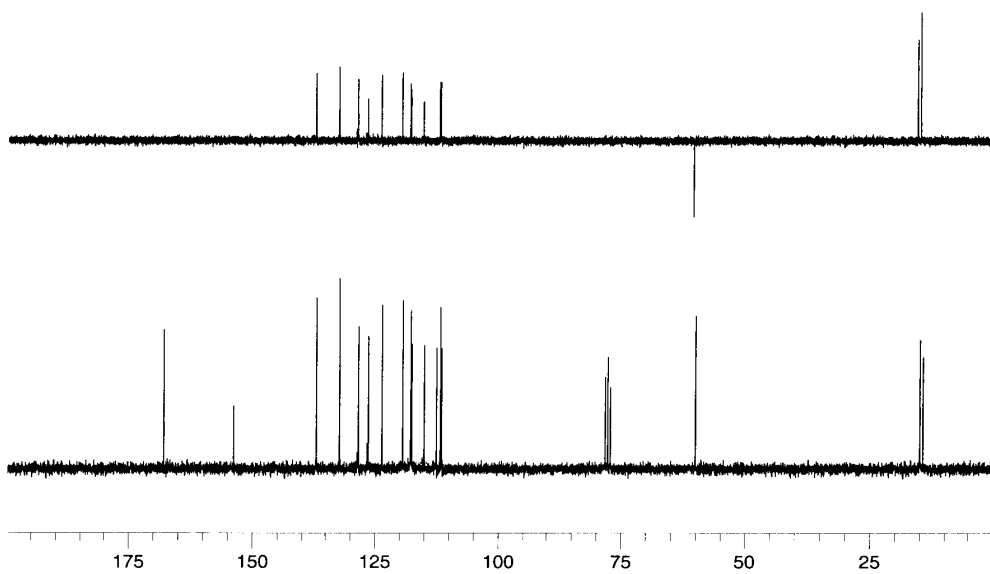
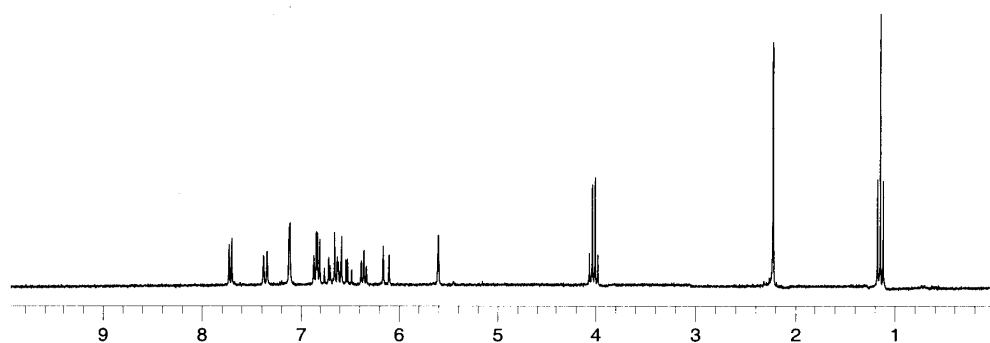
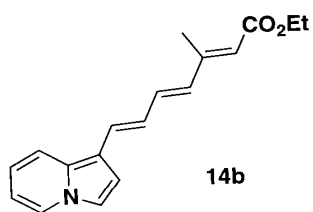
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.13b**.



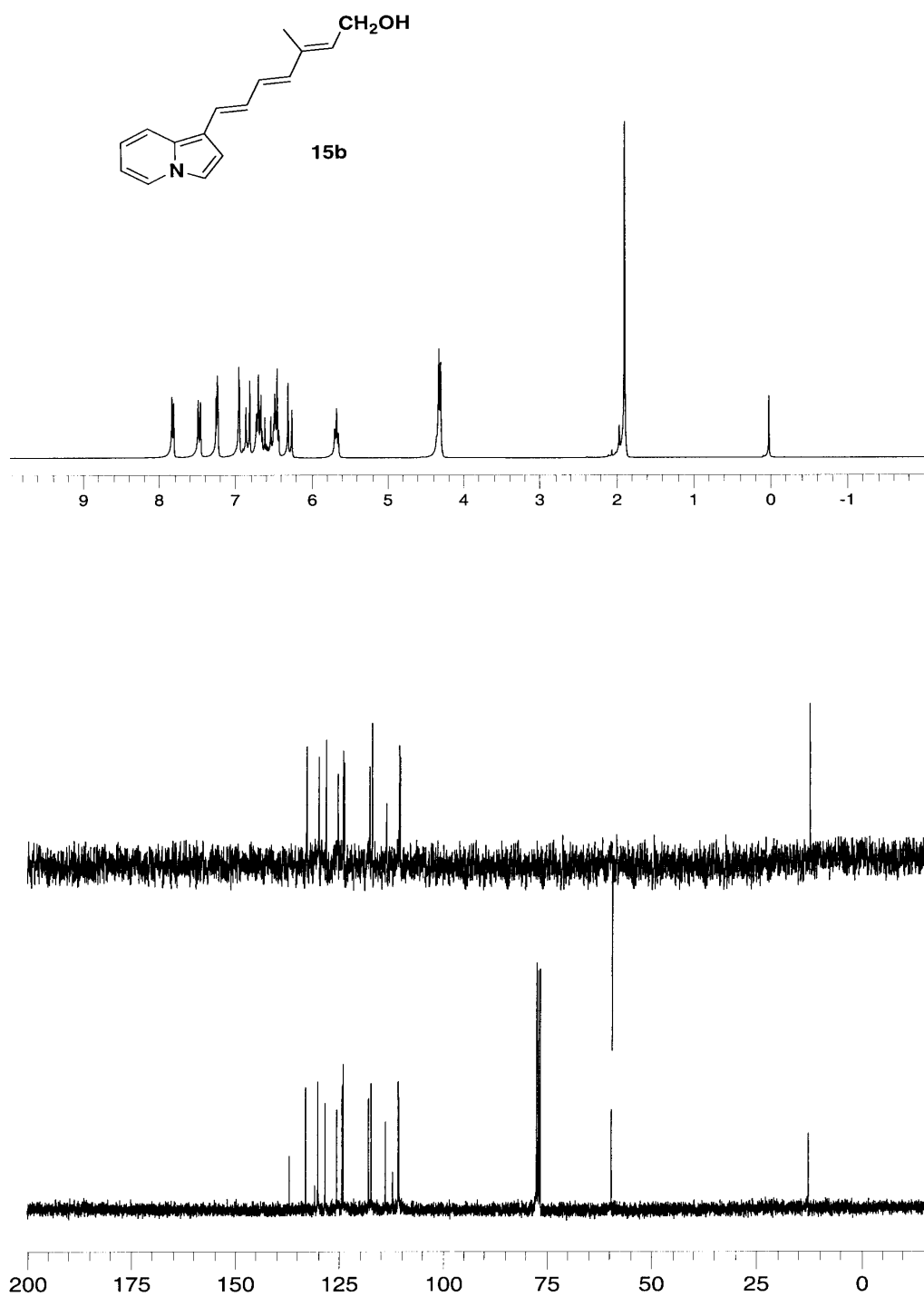
13b



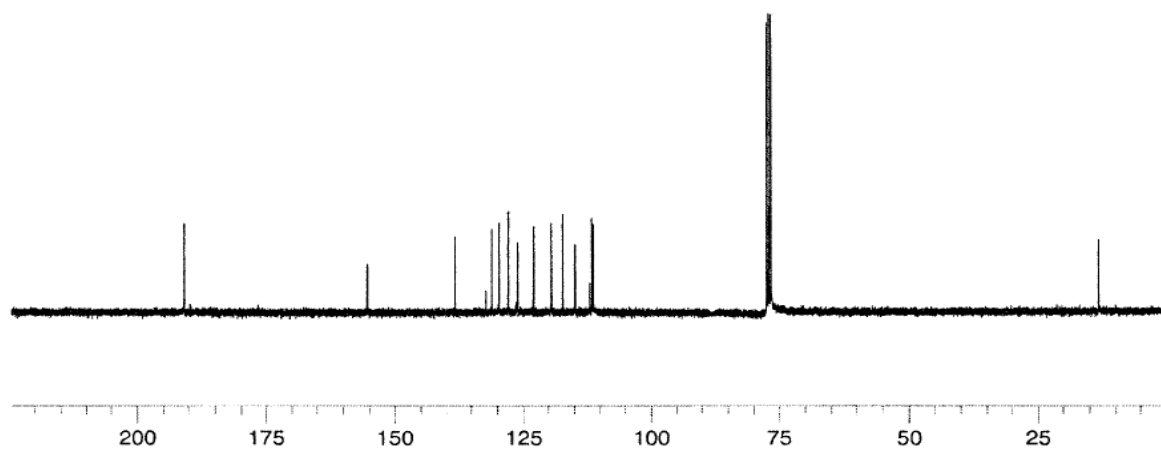
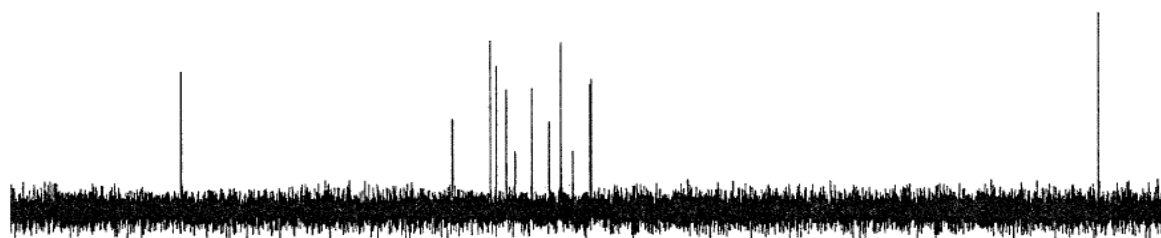
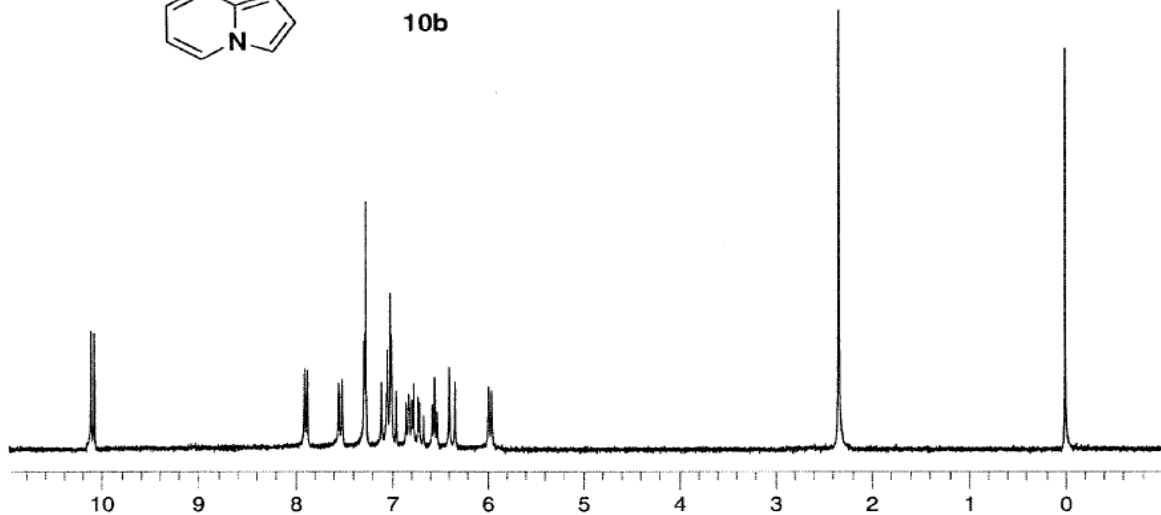
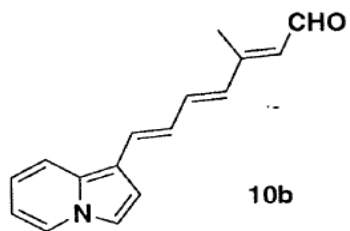
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.14b**.



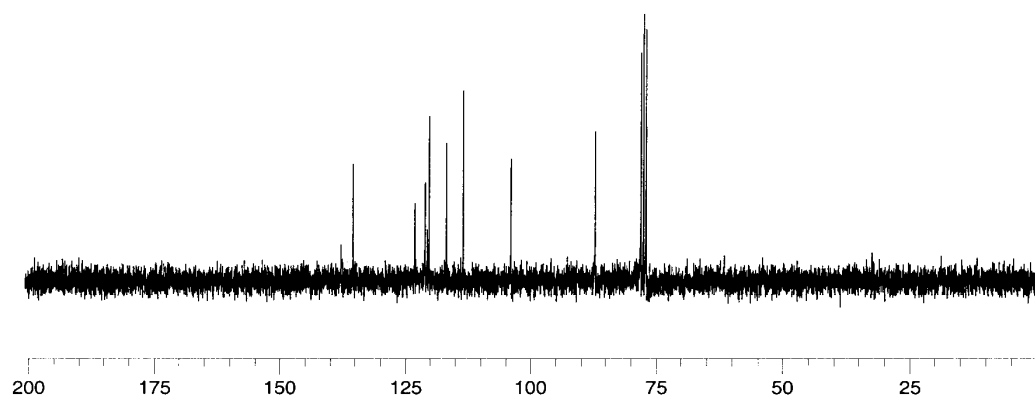
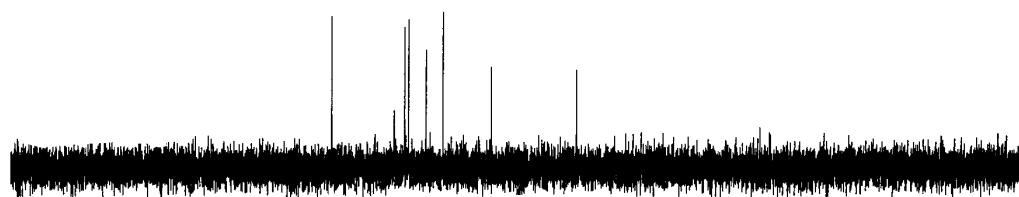
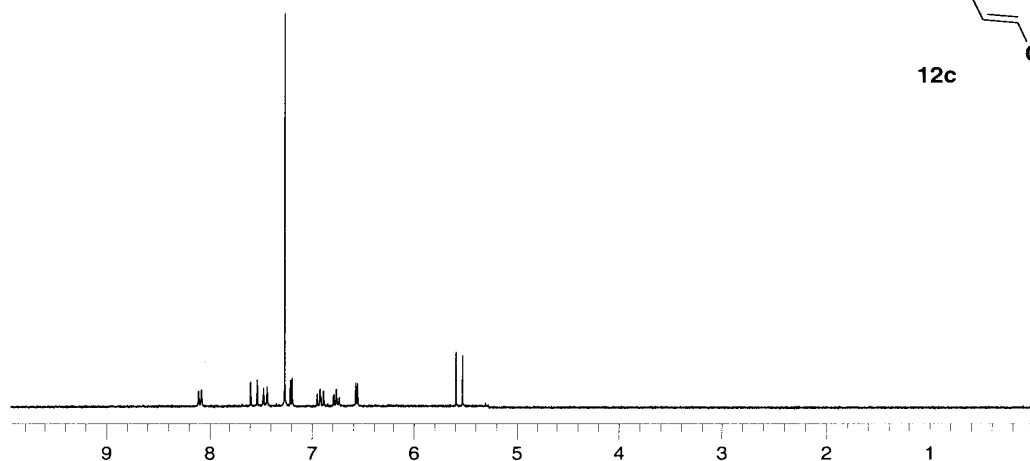
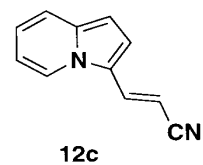
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.15b**.



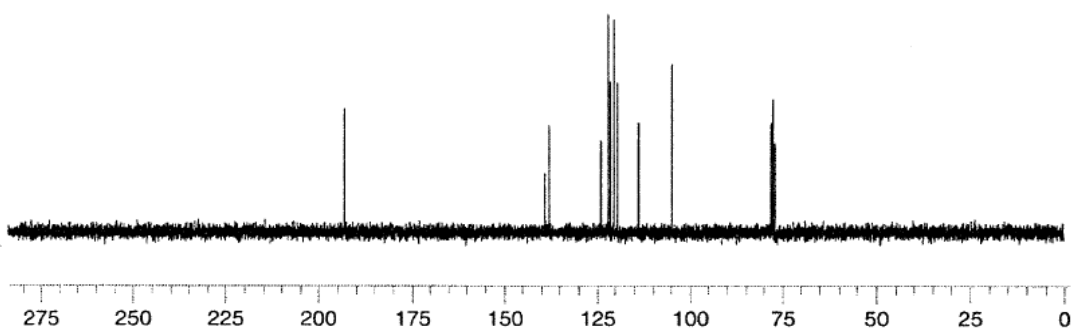
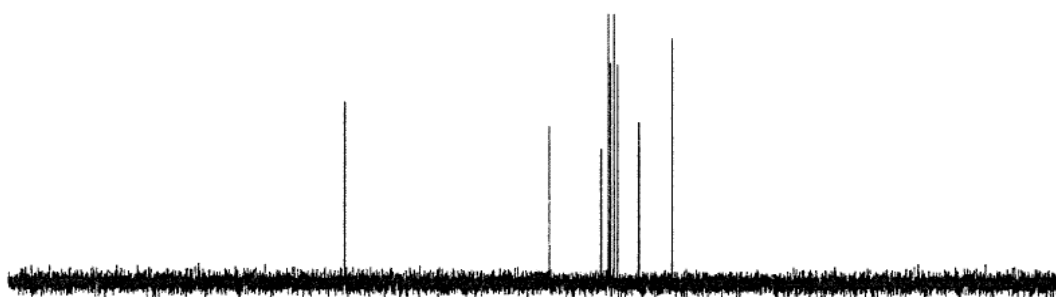
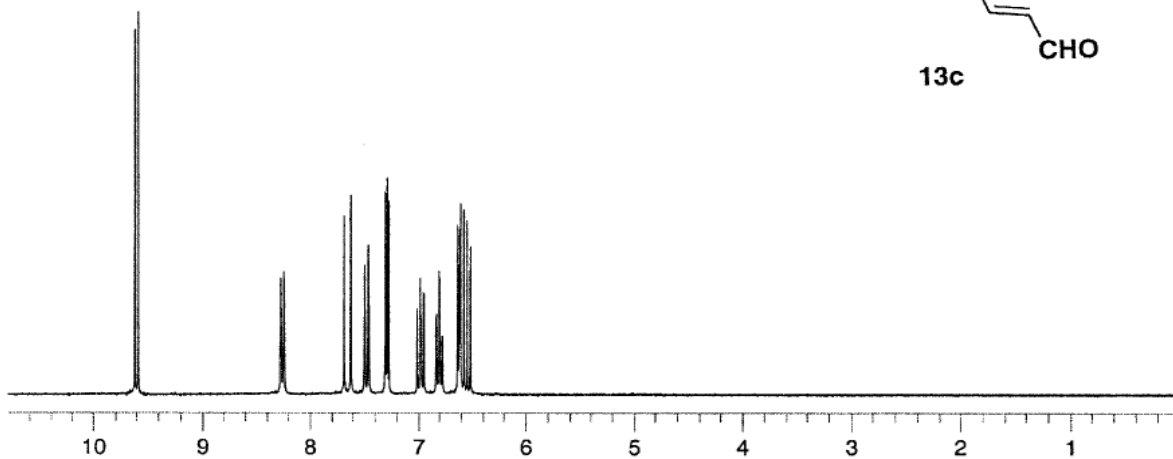
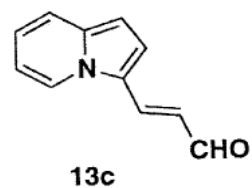
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.10b**.



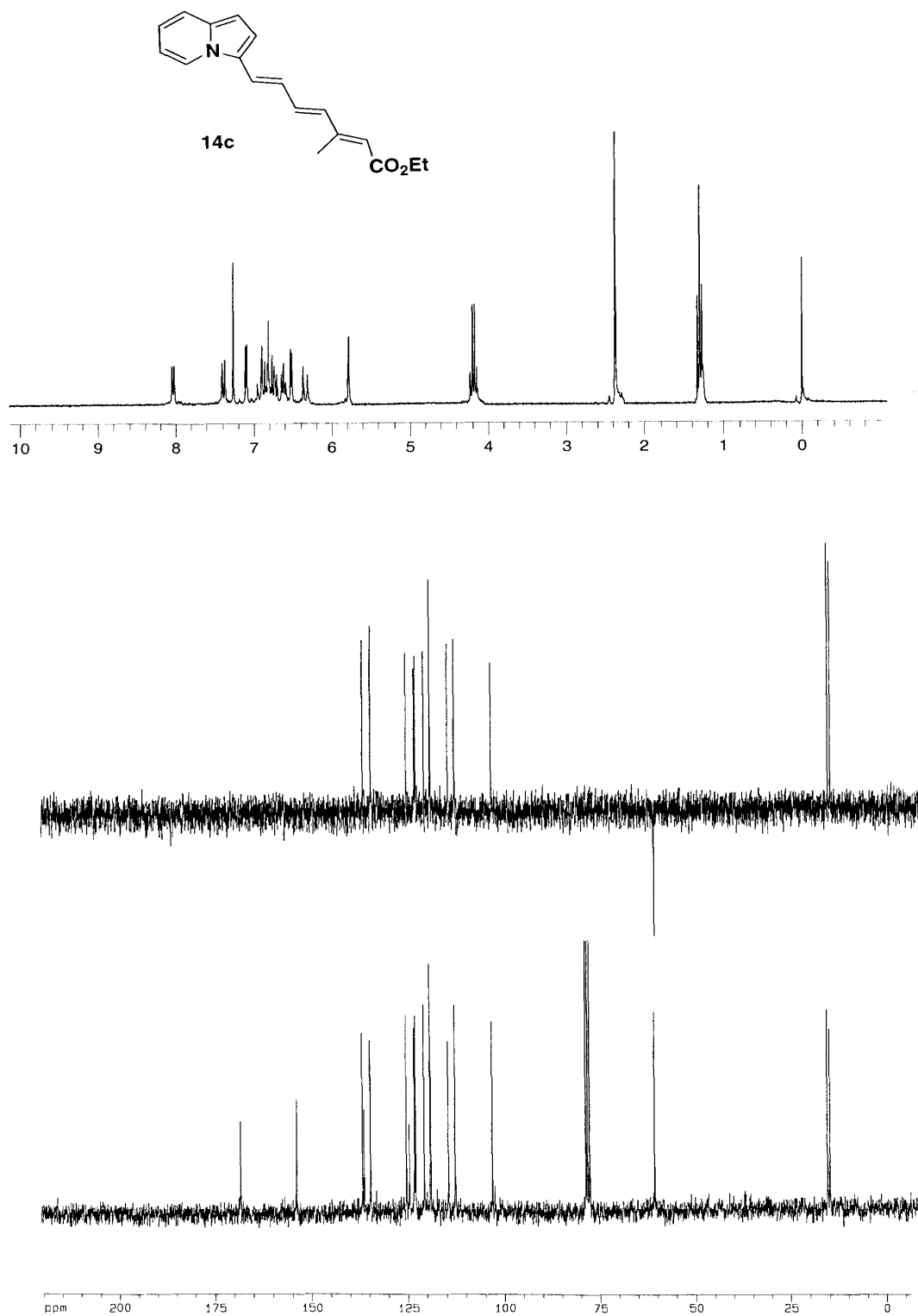
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.12c**.



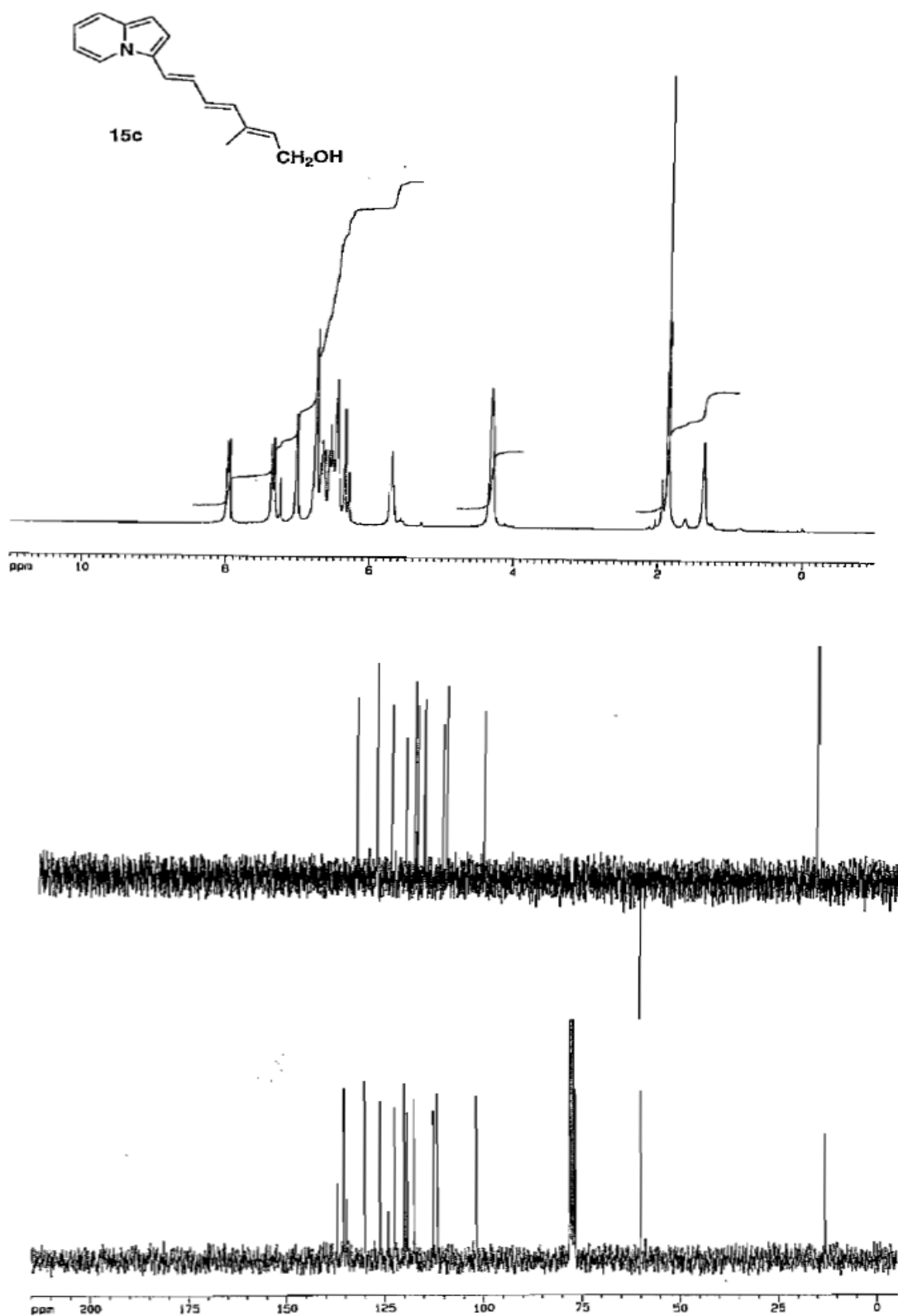
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.13c**.



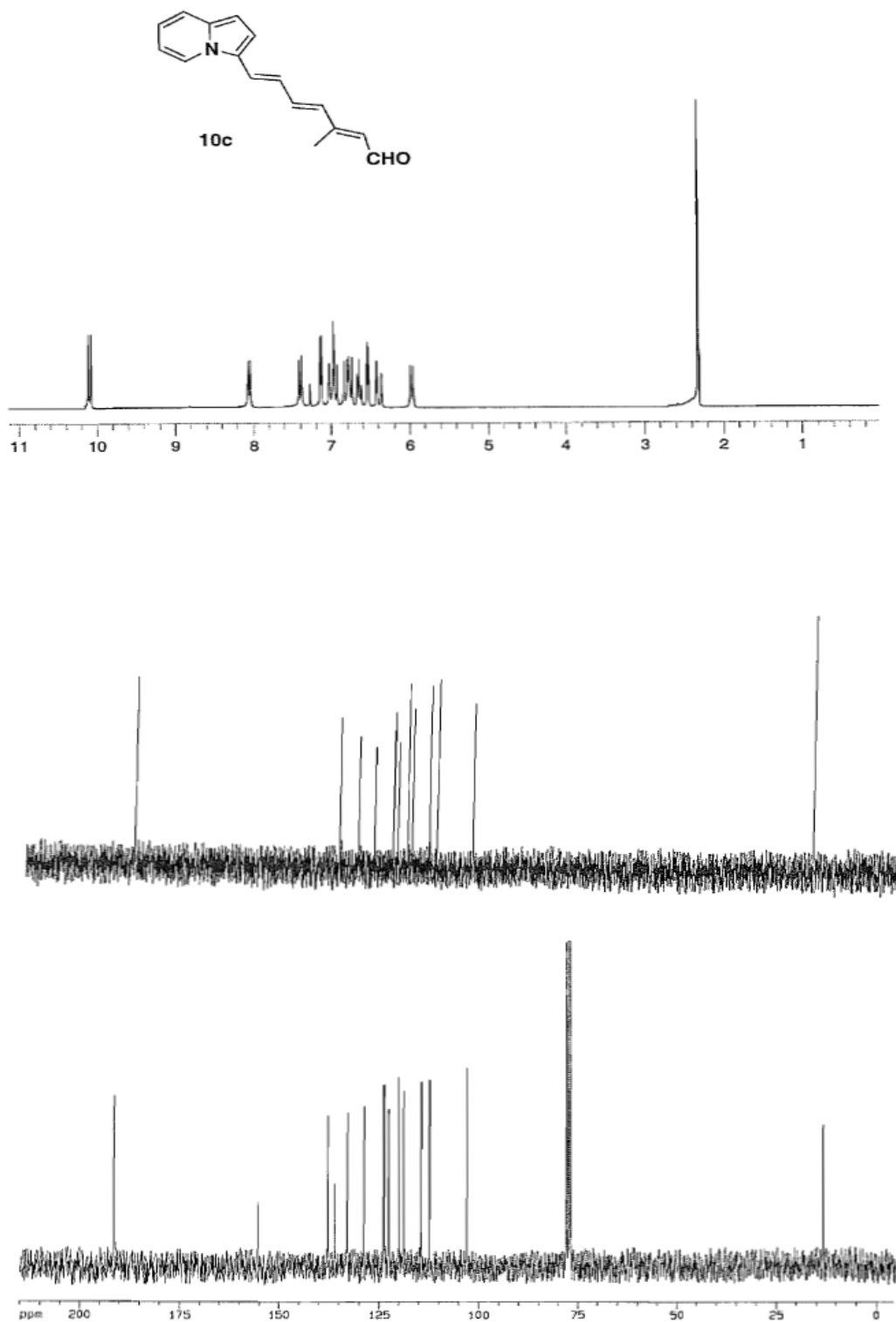
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3), **1.14c**.



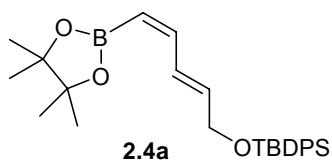
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3), **1.15c**.



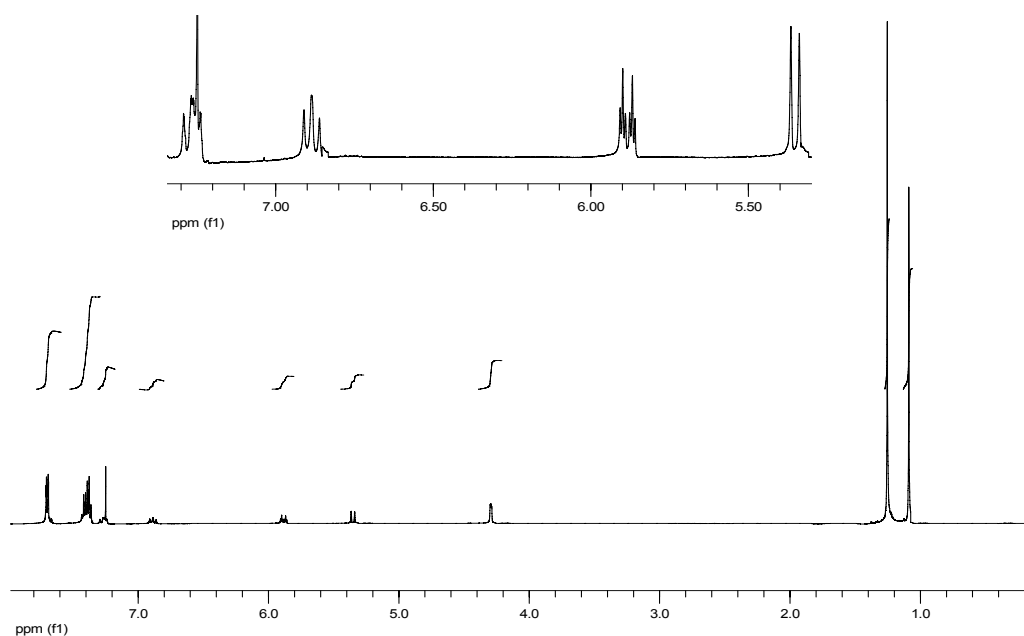
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) y ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), **1.10c**



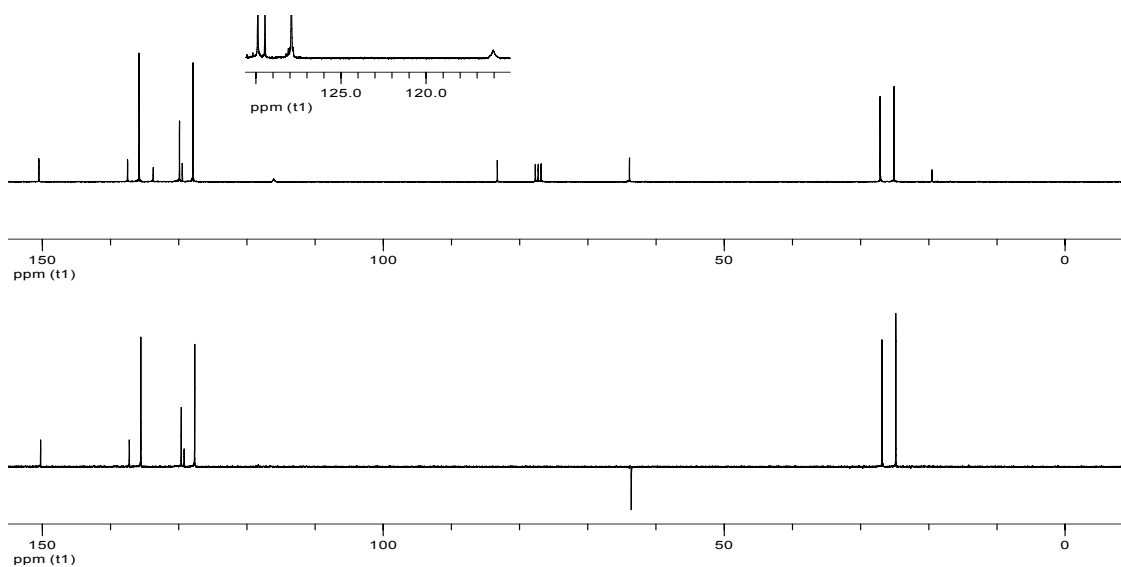
2. SÍNTESIS ESTEREOESPECÍFICA Y ALTAMENTE CONVERGENTE DE 11-CIS-RETINOIDES MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE STILLE Y SUZUKI

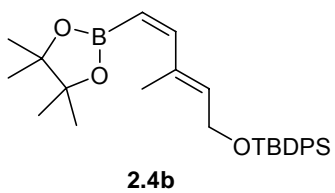


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

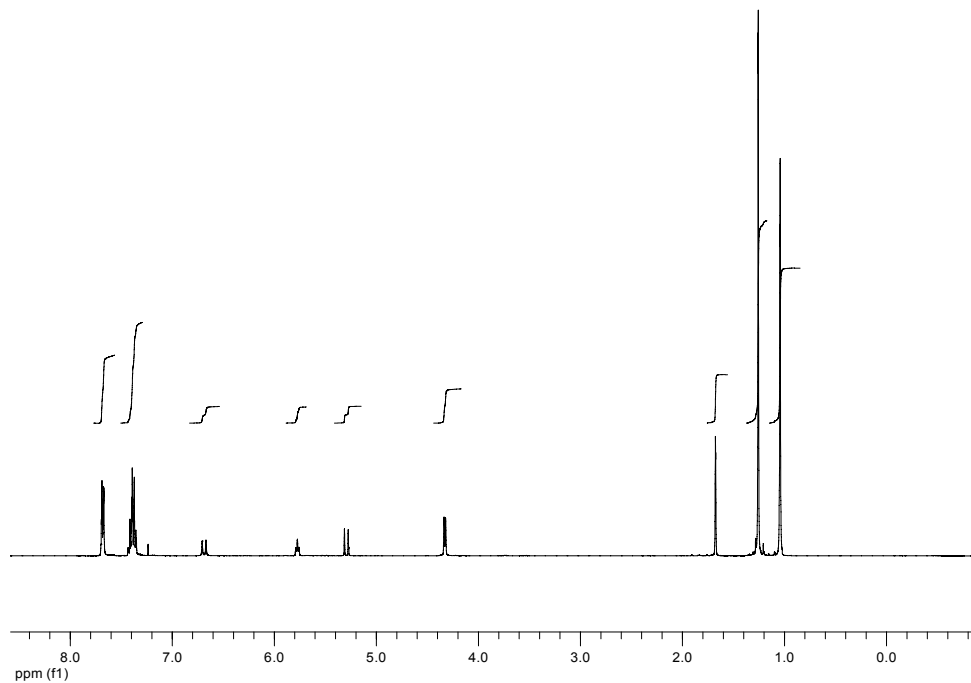


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

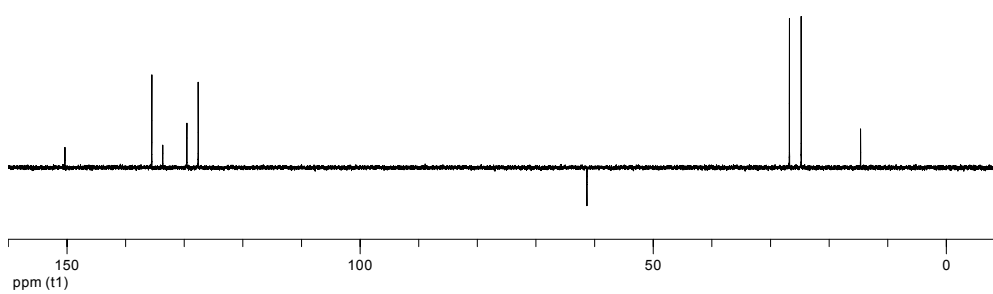
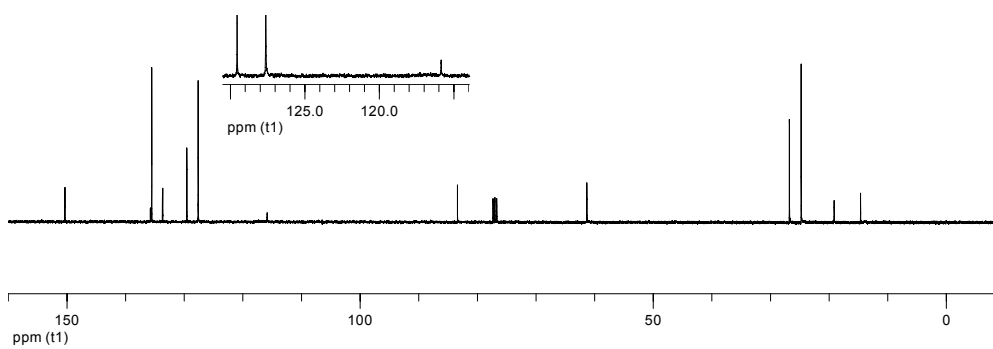


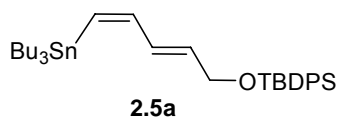


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

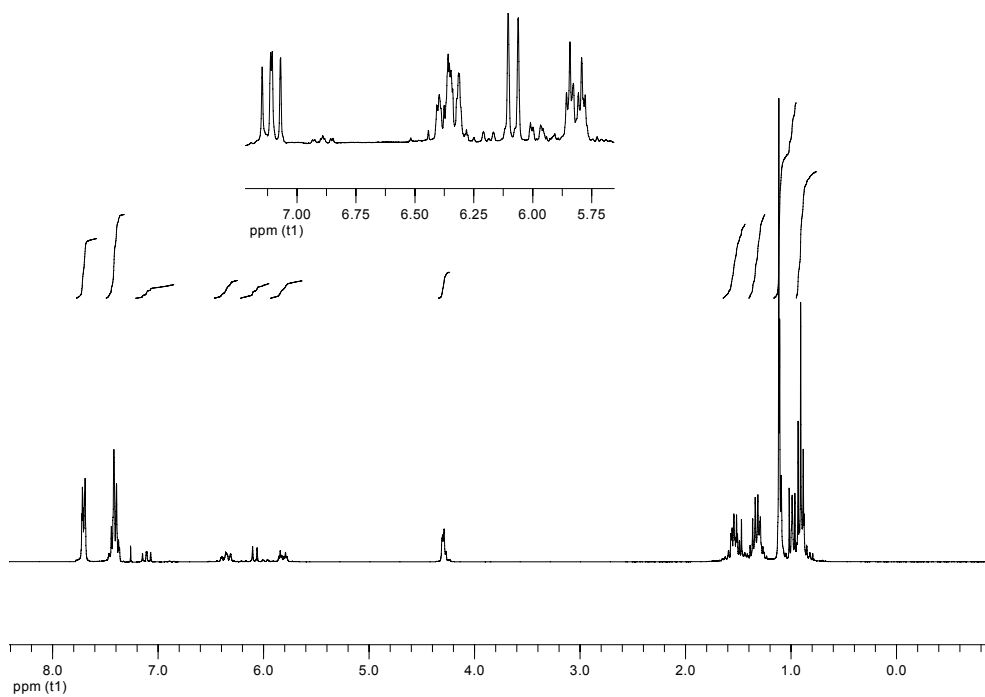


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

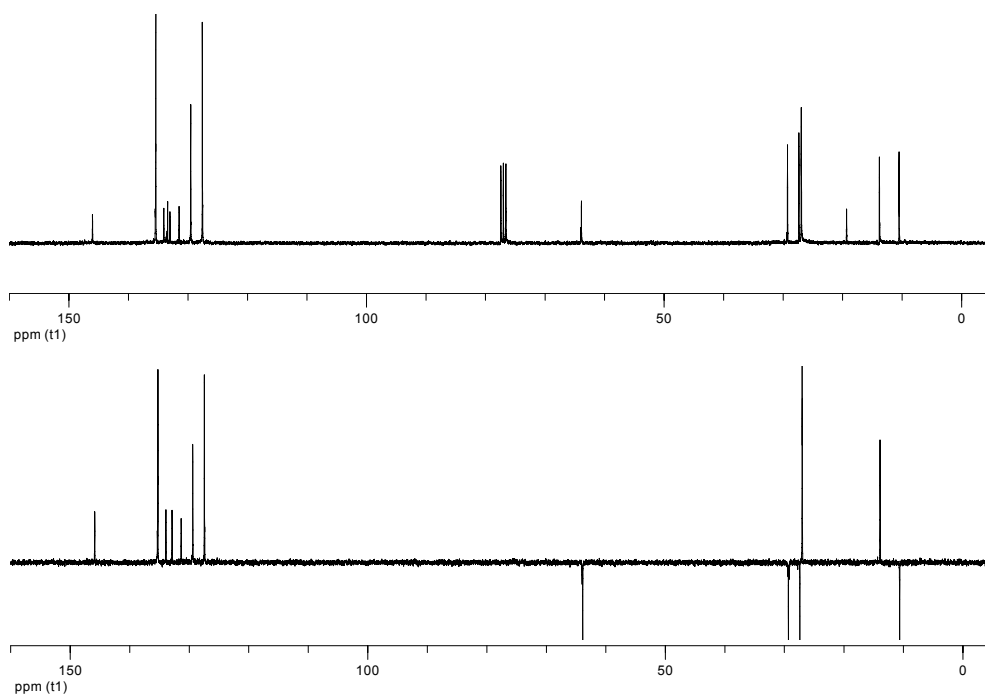


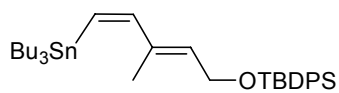


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)



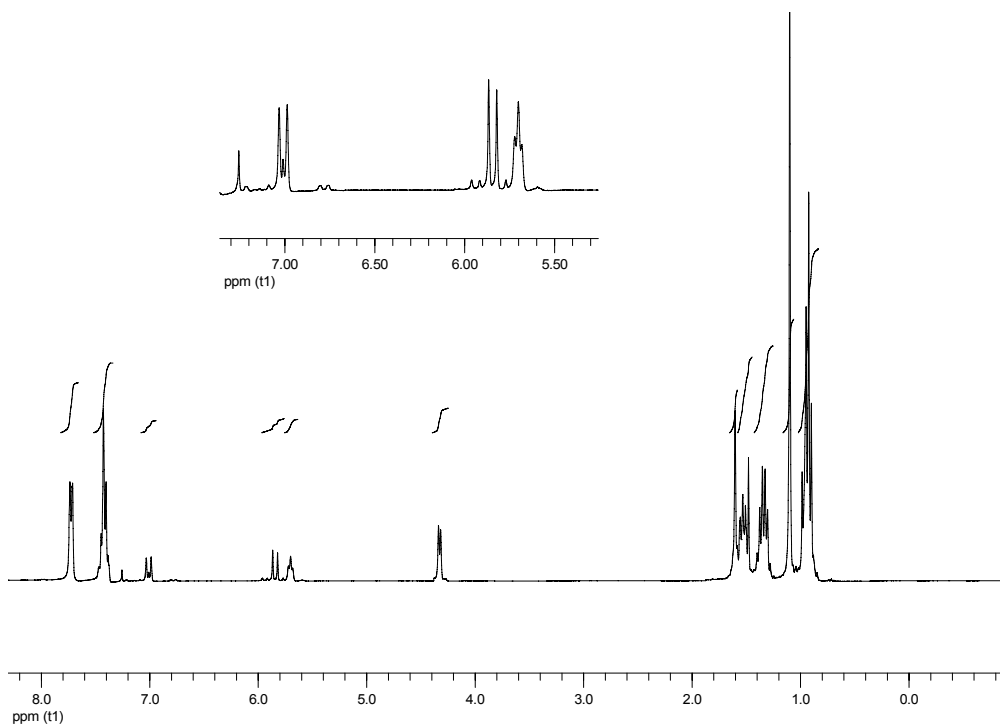
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)



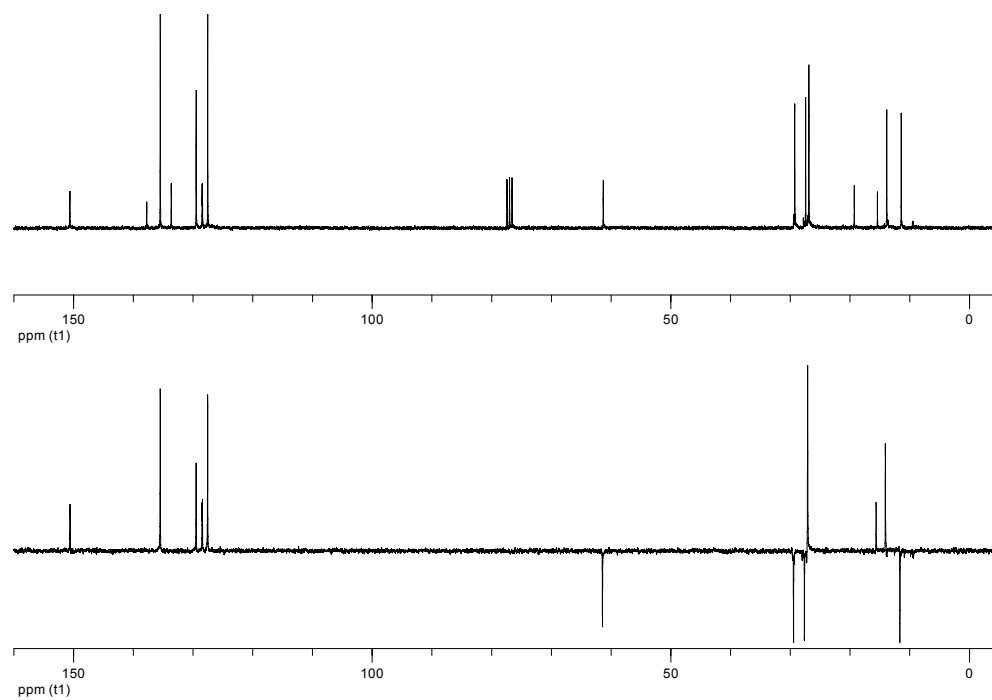


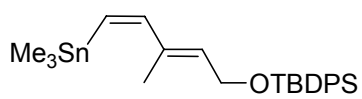
2.5b

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



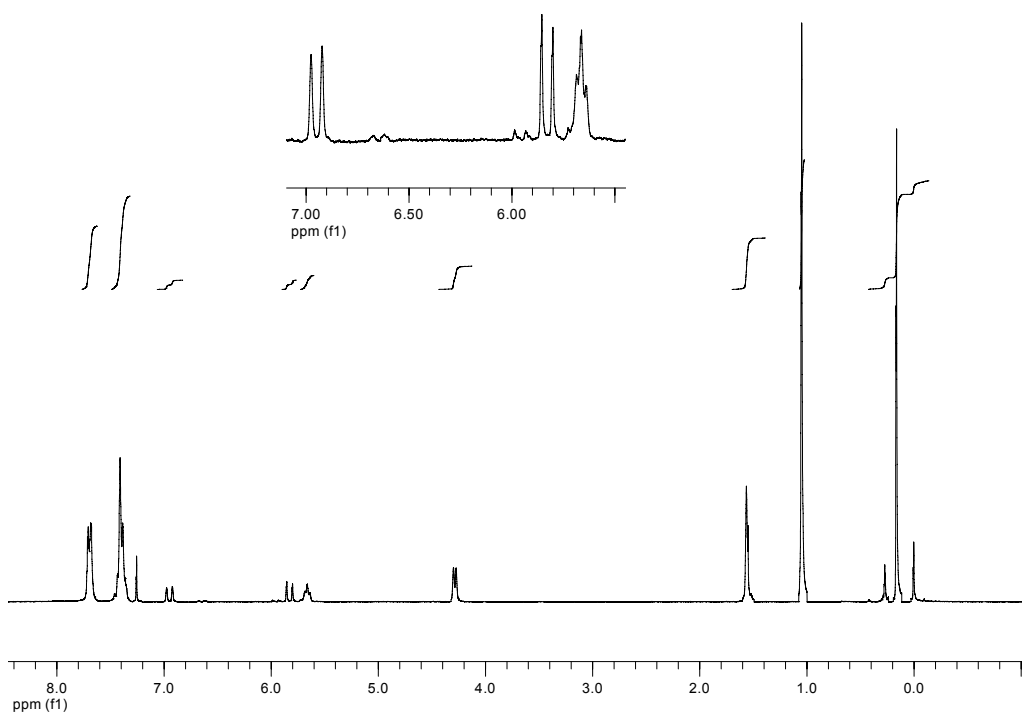
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



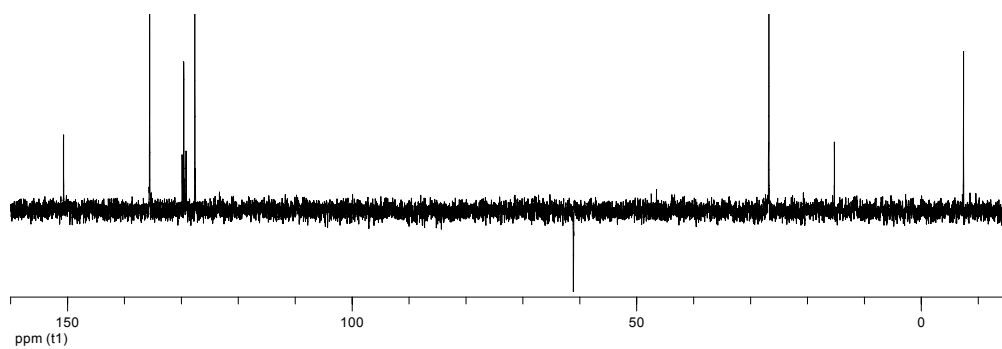
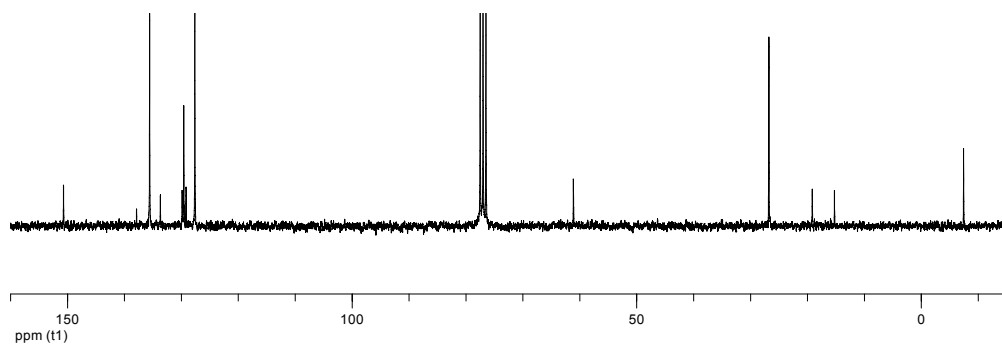


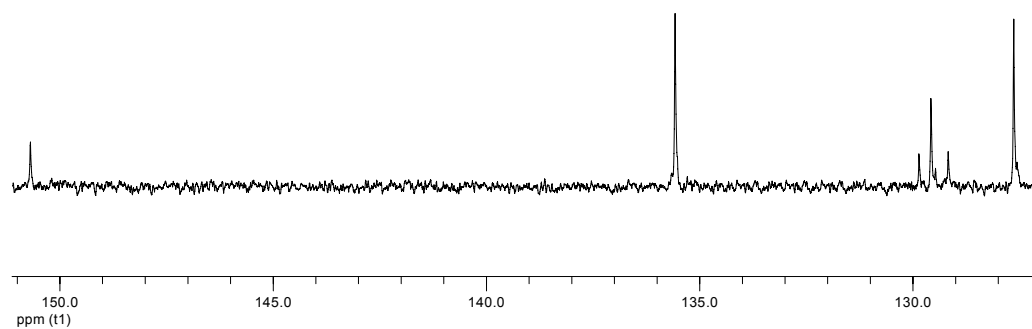
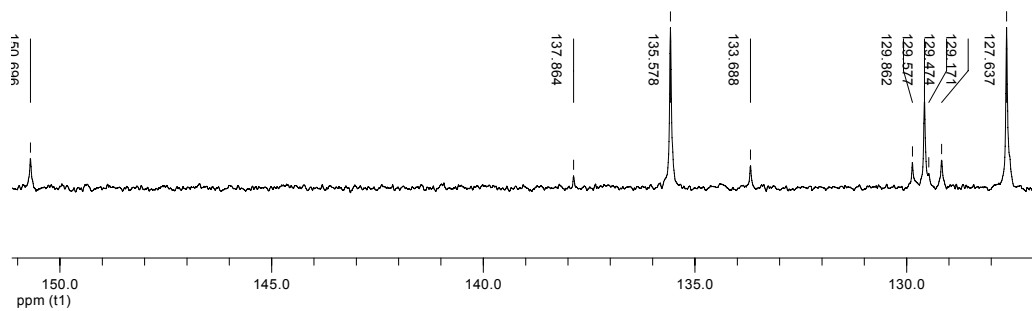
2.6

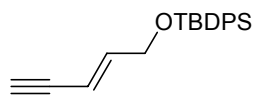
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

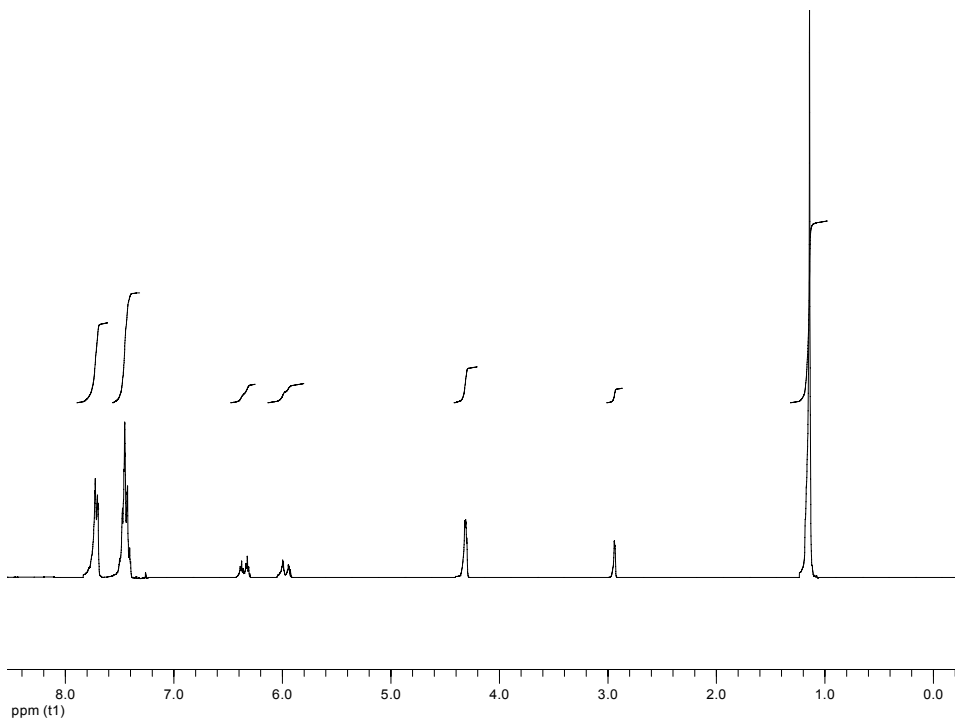




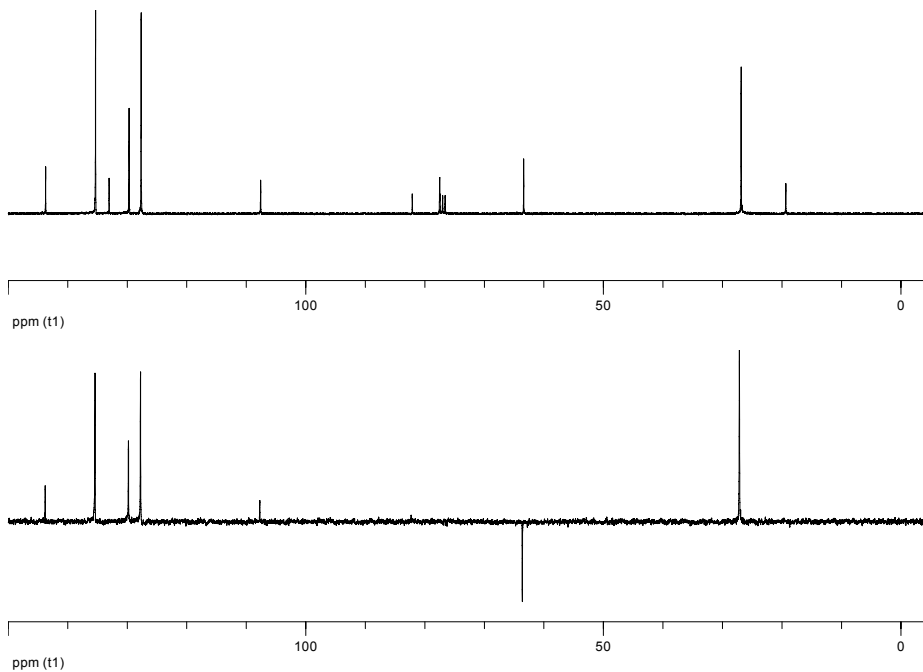


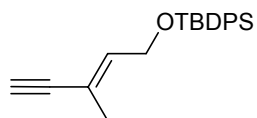
2.7a

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)



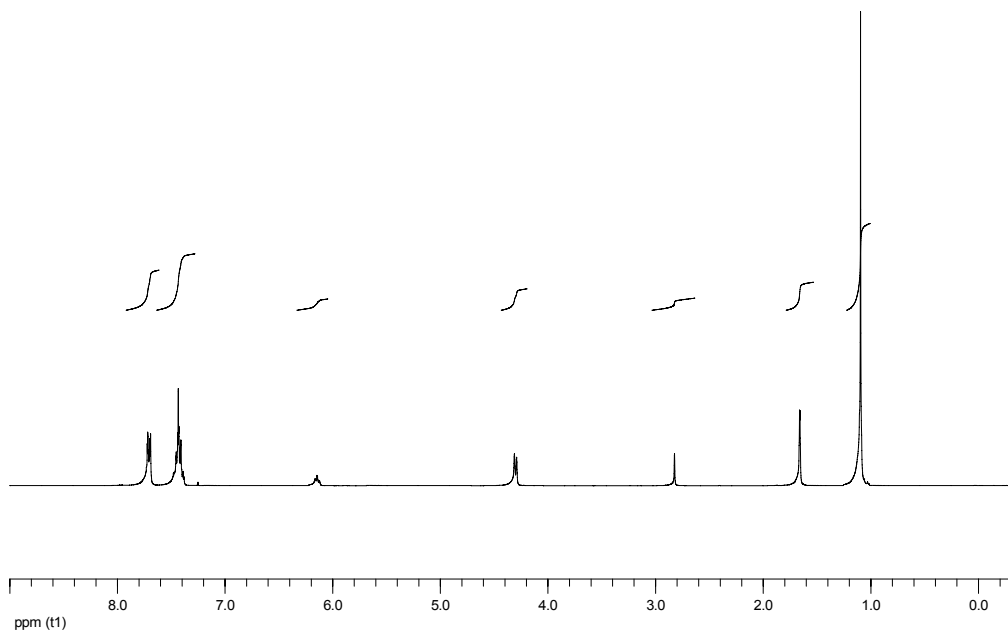
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)



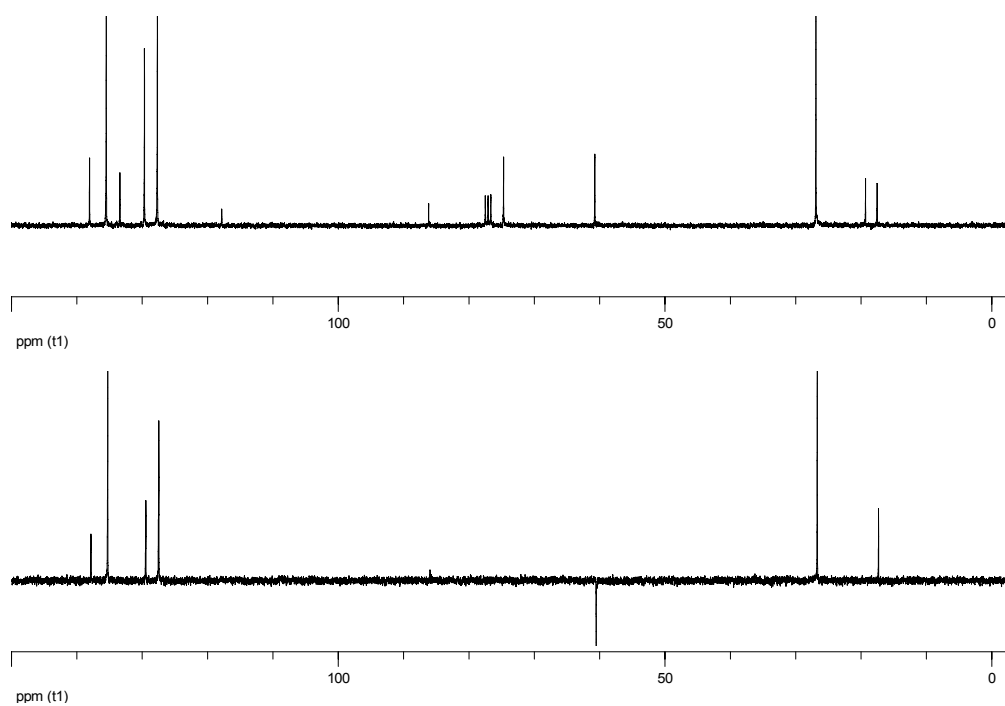


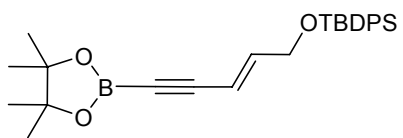
2.7b

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



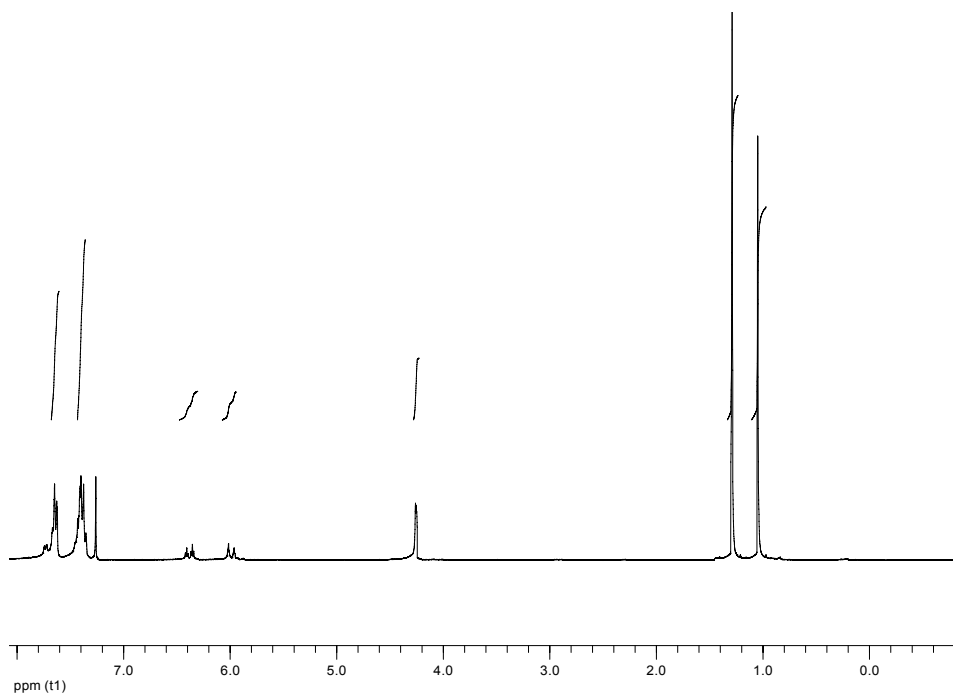
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



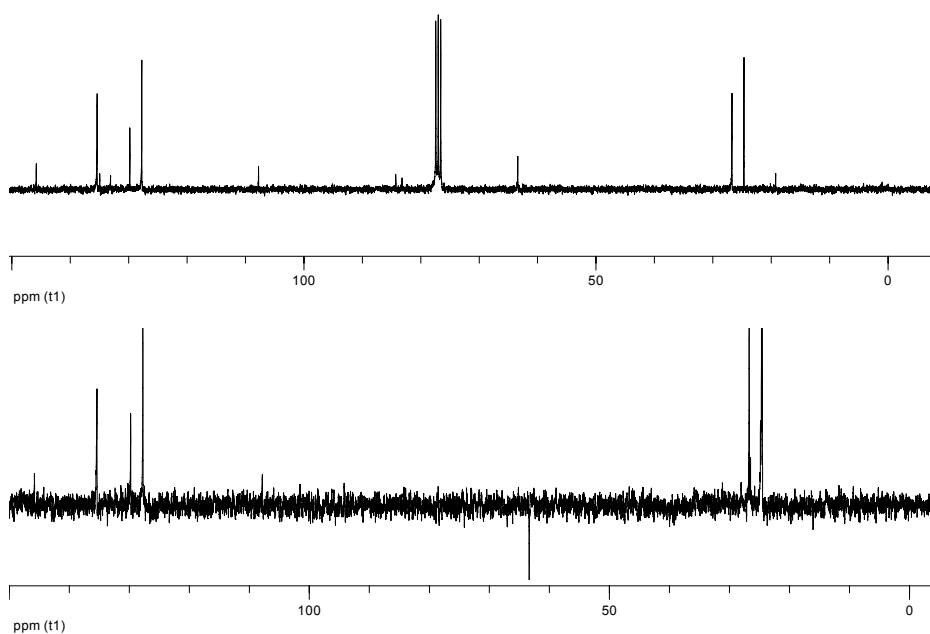


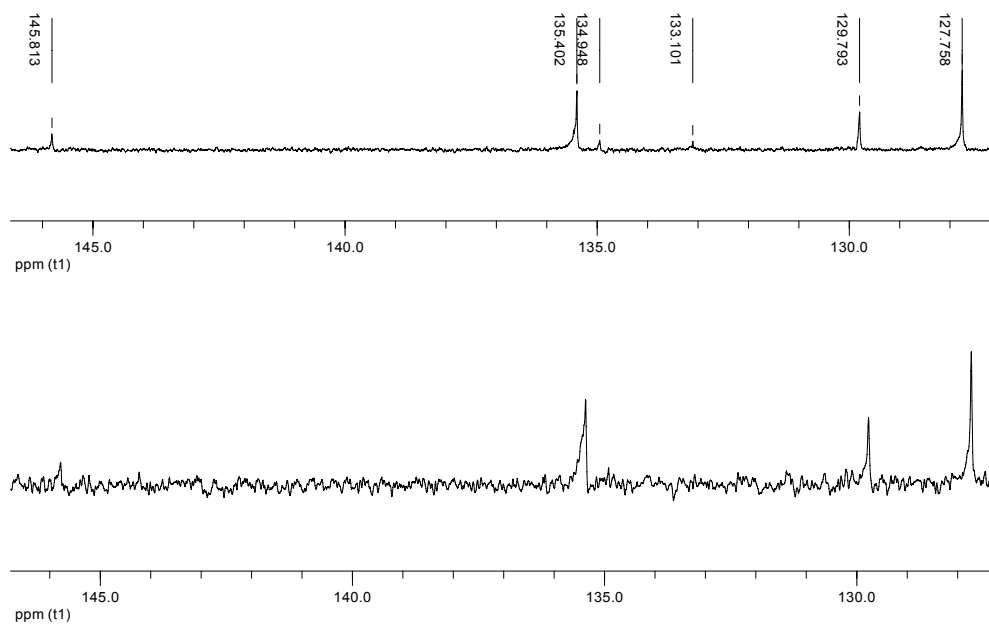
2.8a

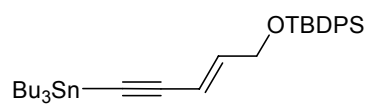
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

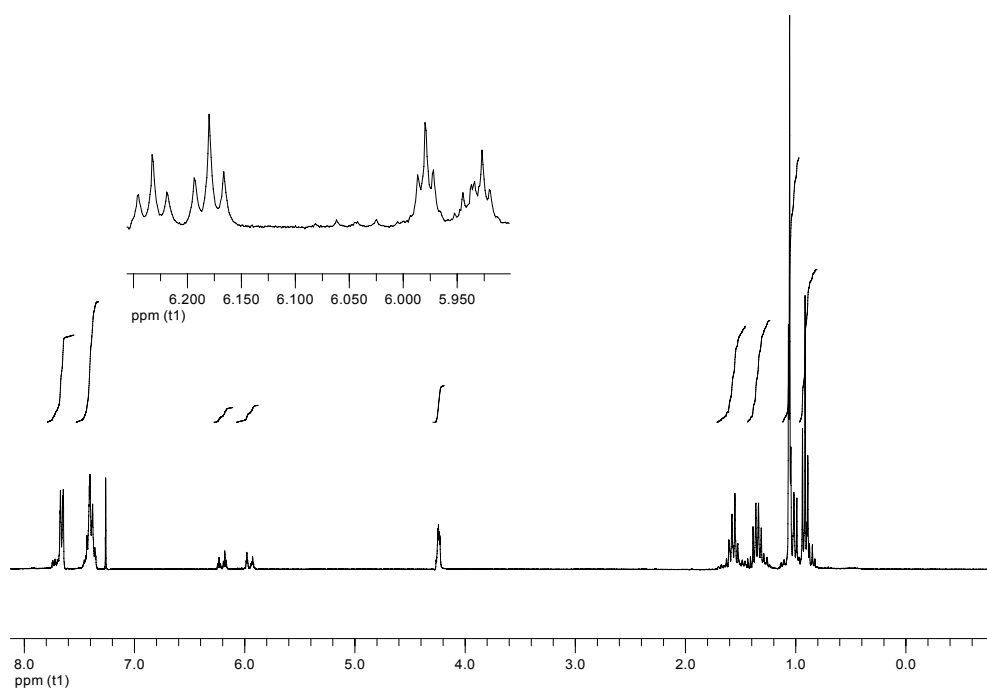




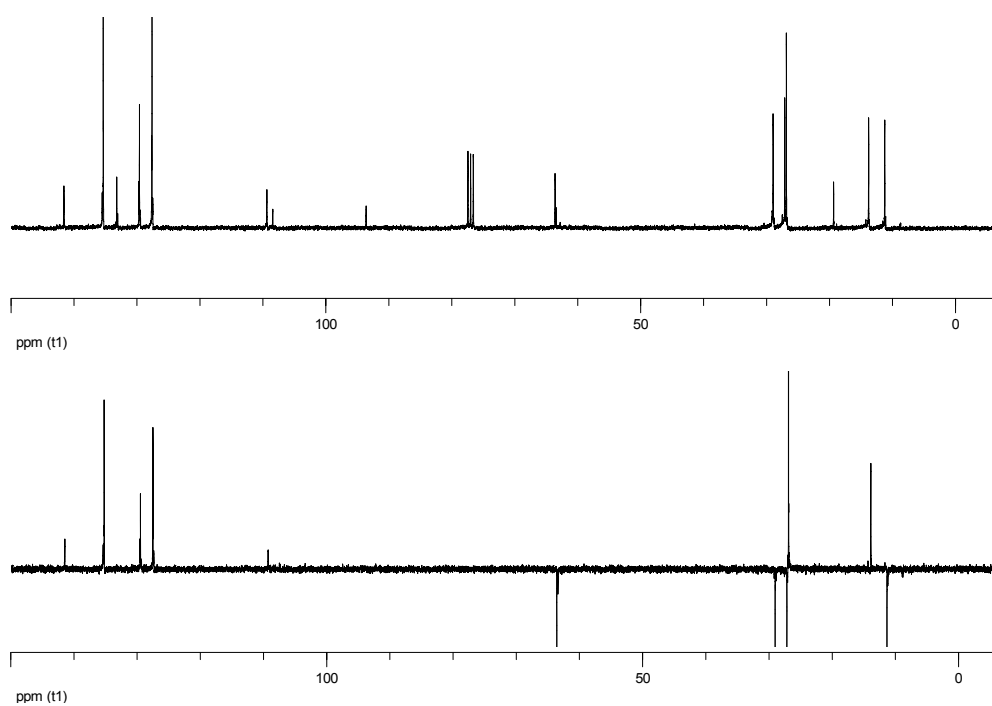


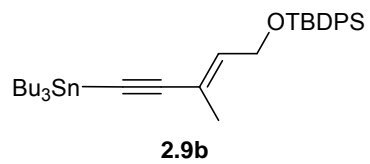
2.9a

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

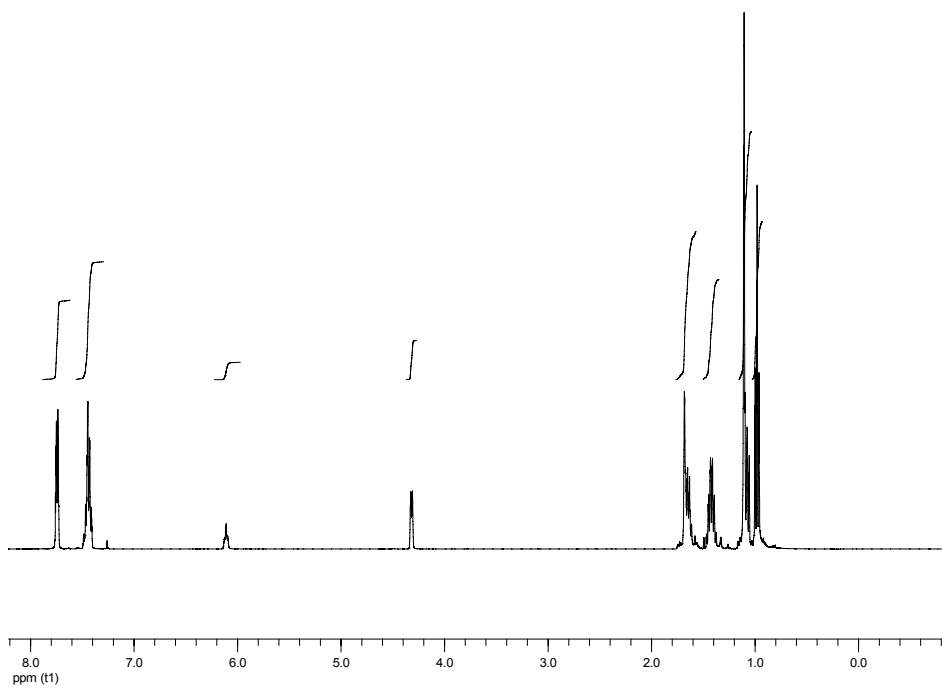


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

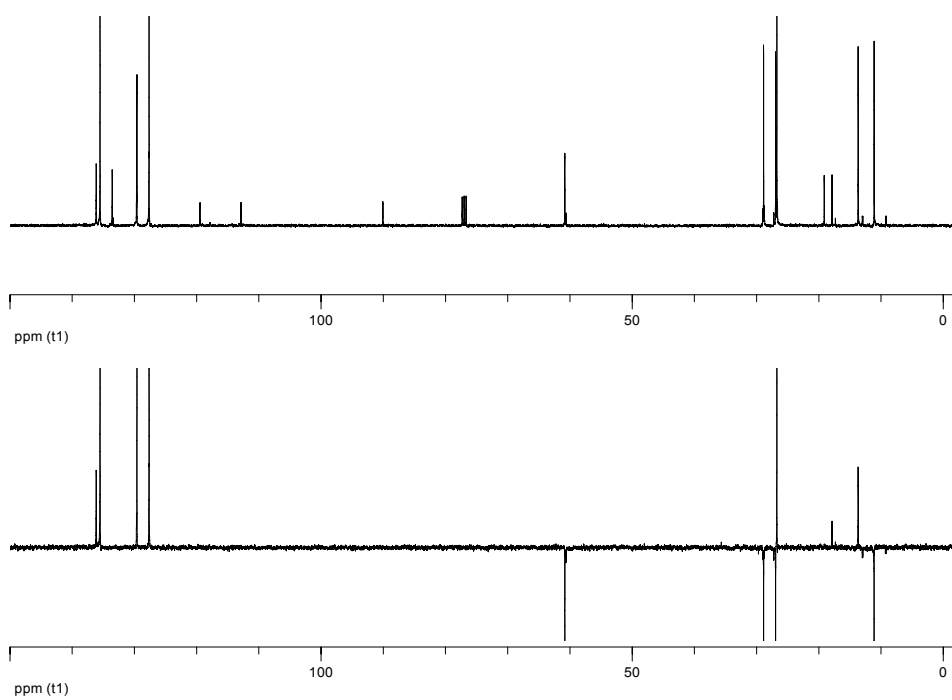


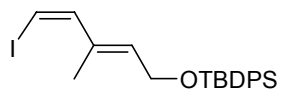


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



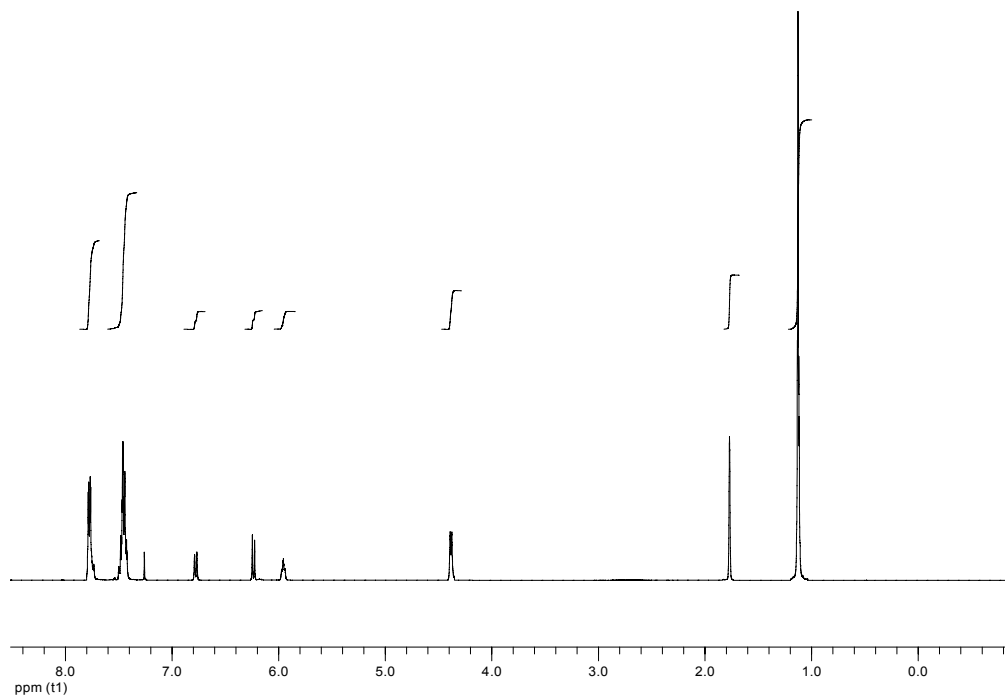
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



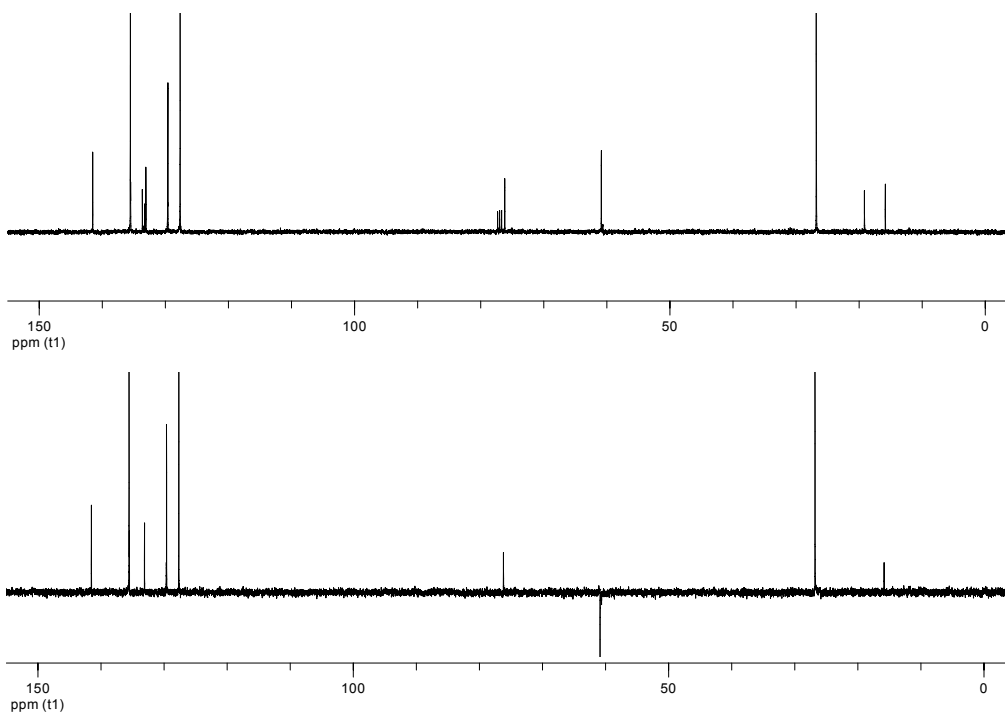


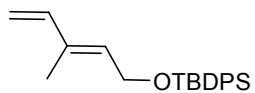
2.10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



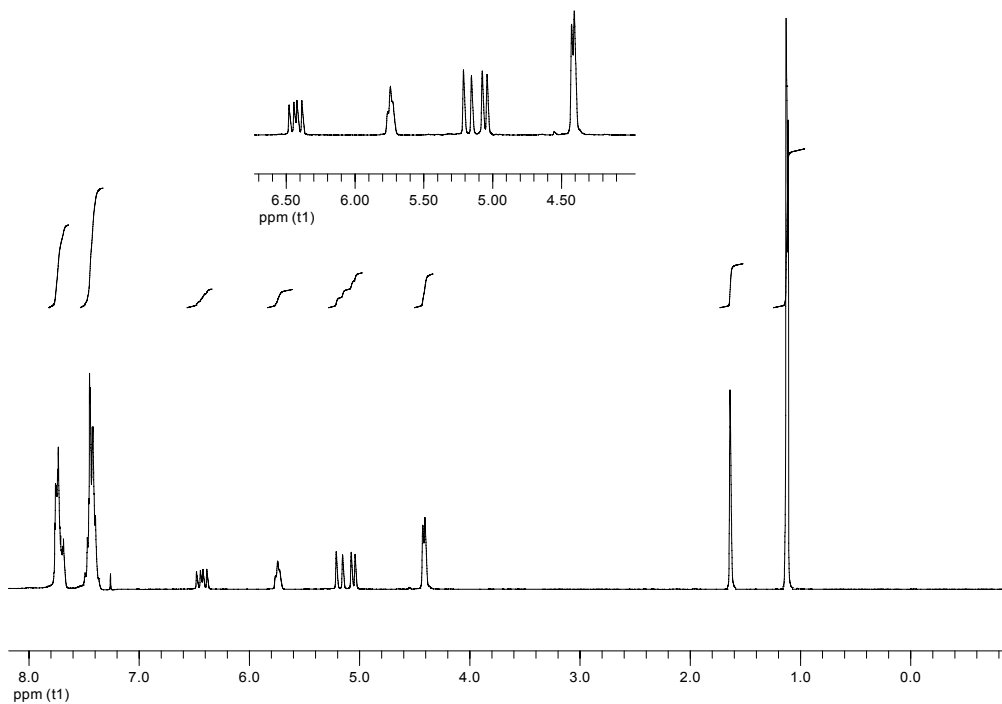
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



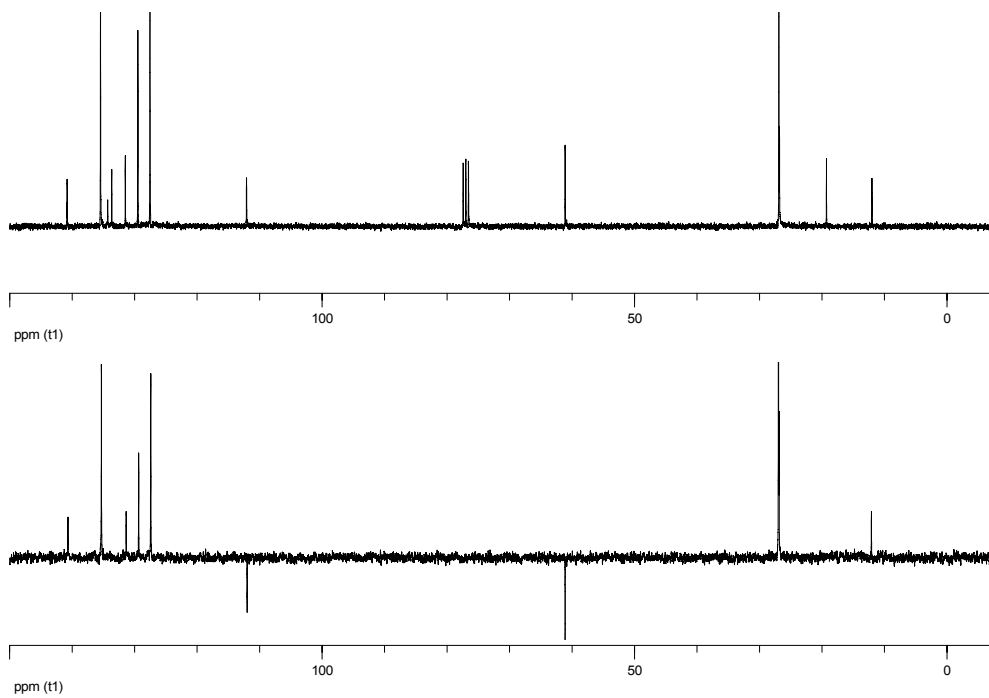


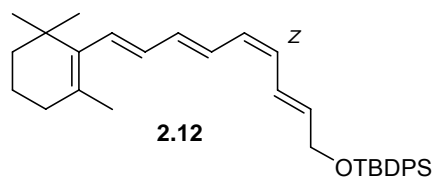
2.11

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

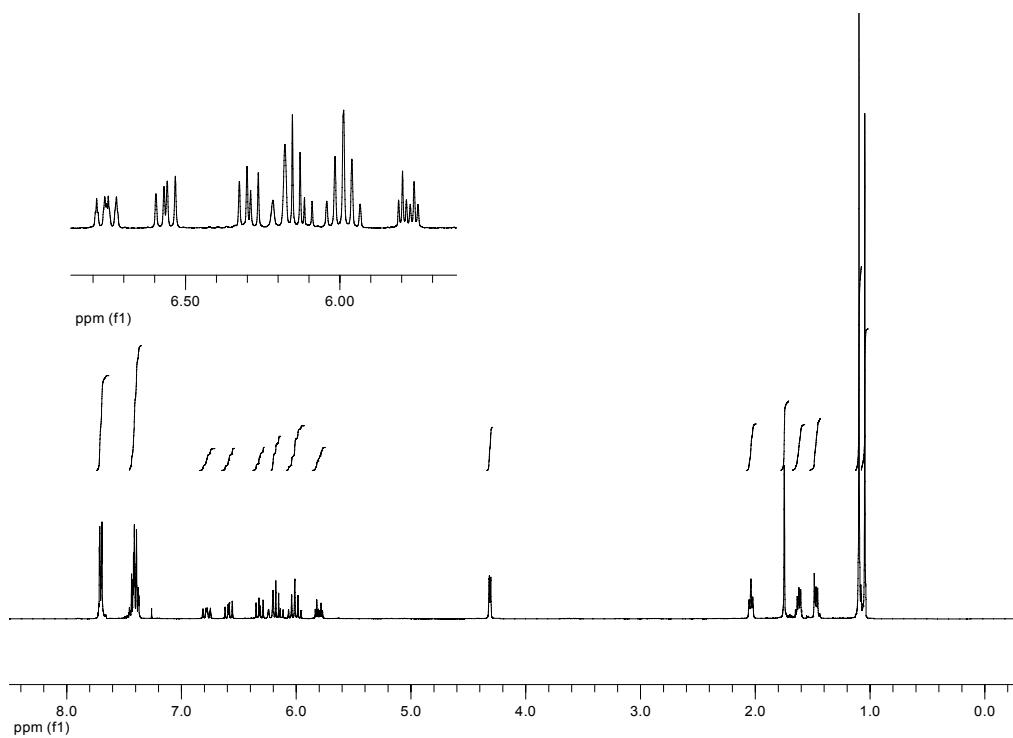


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

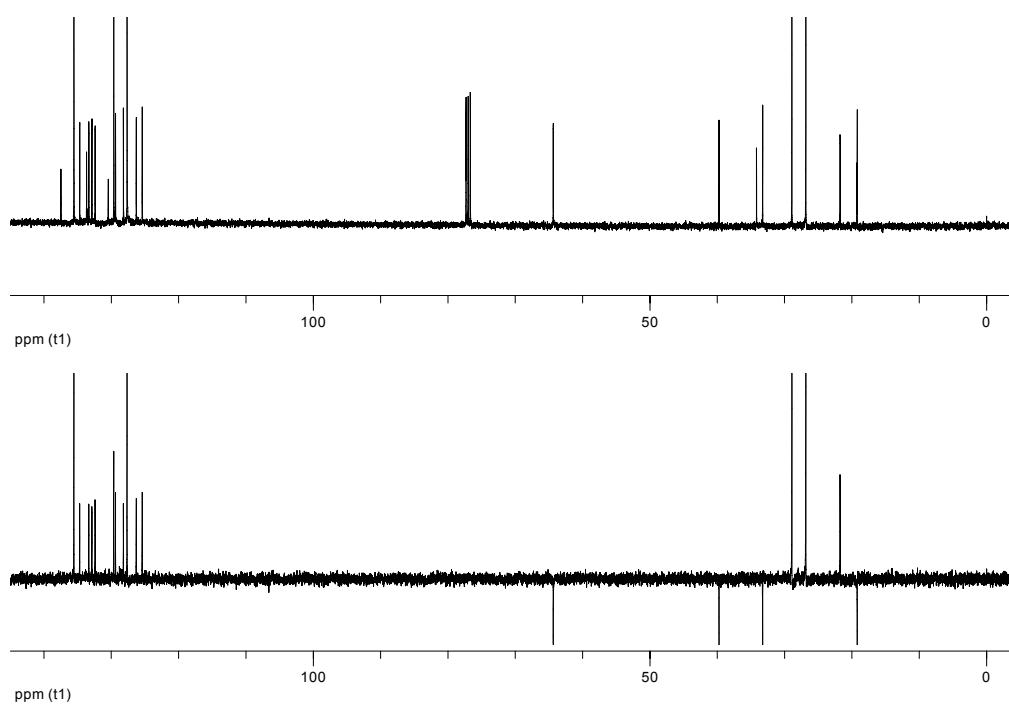


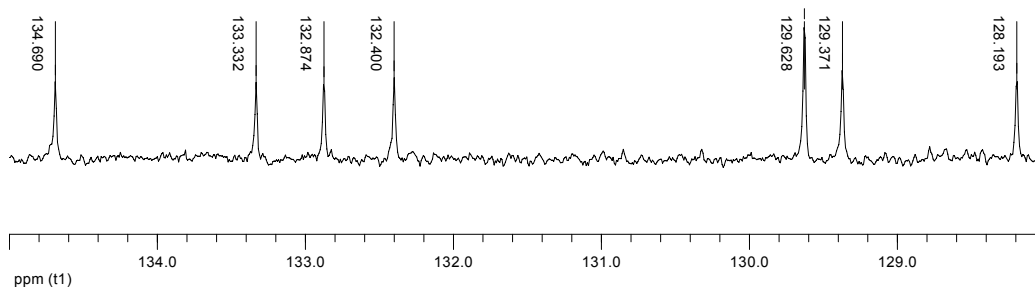
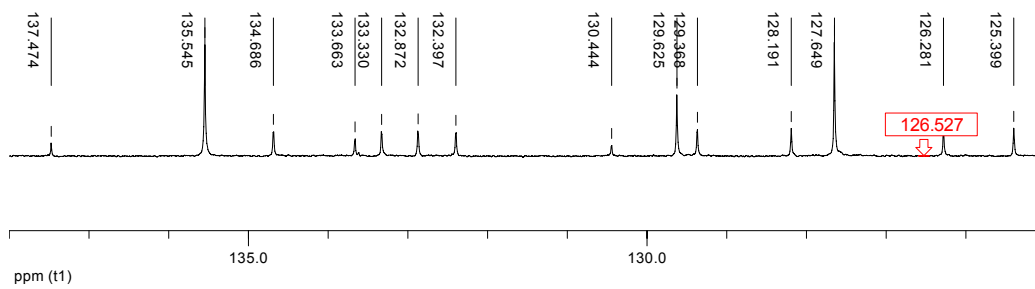


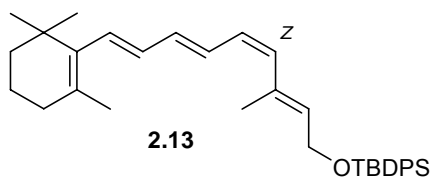
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



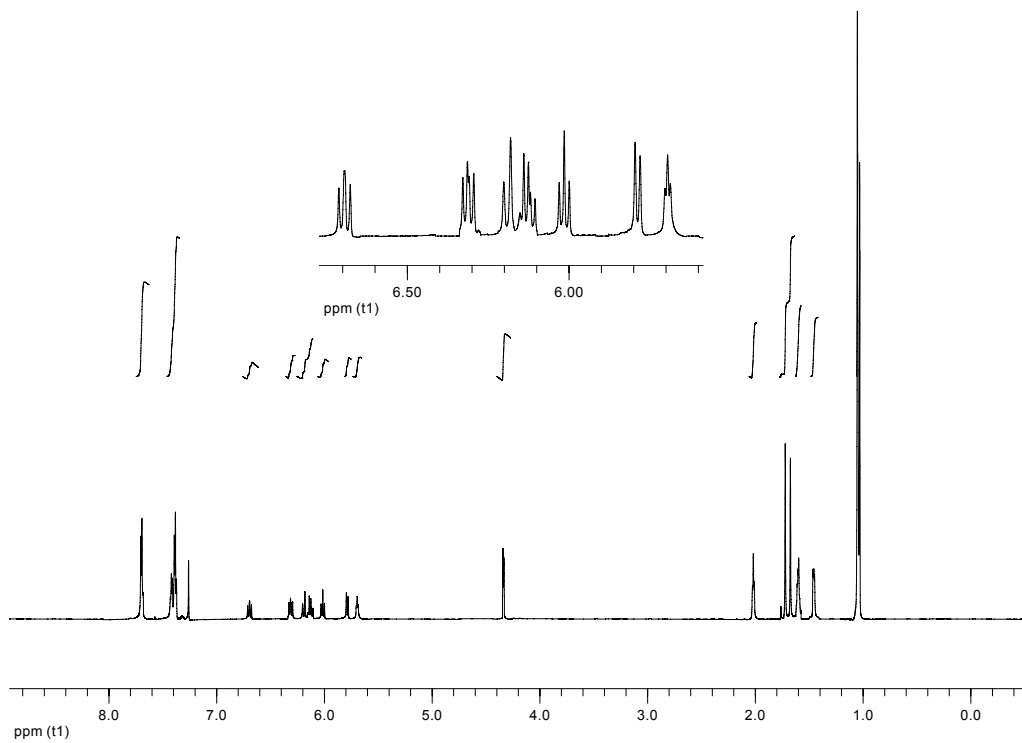
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



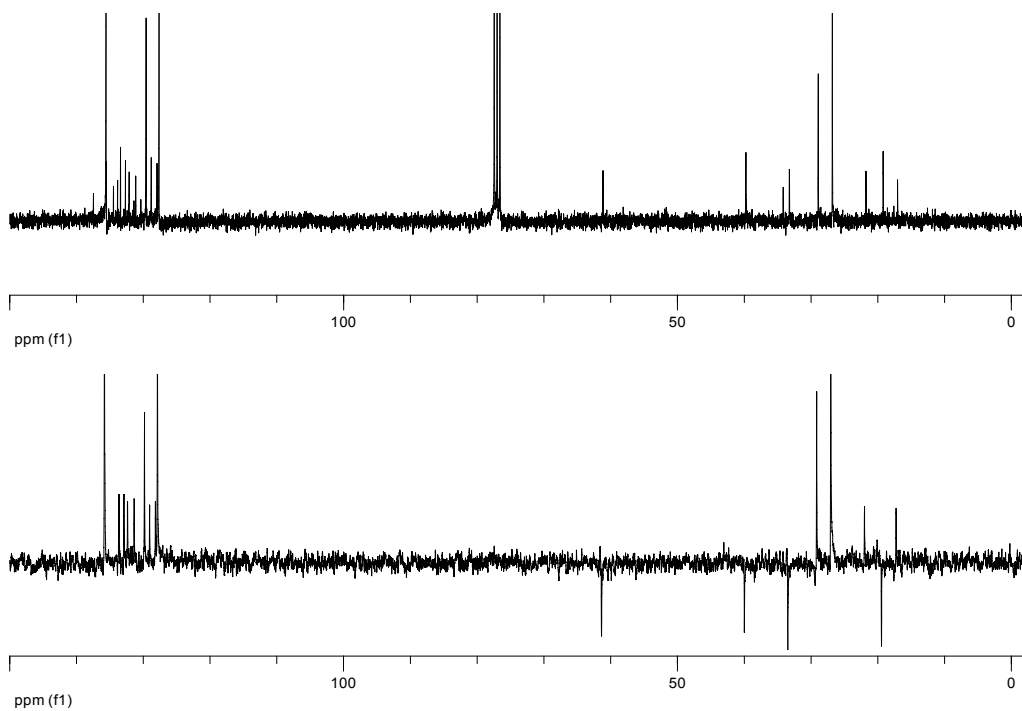


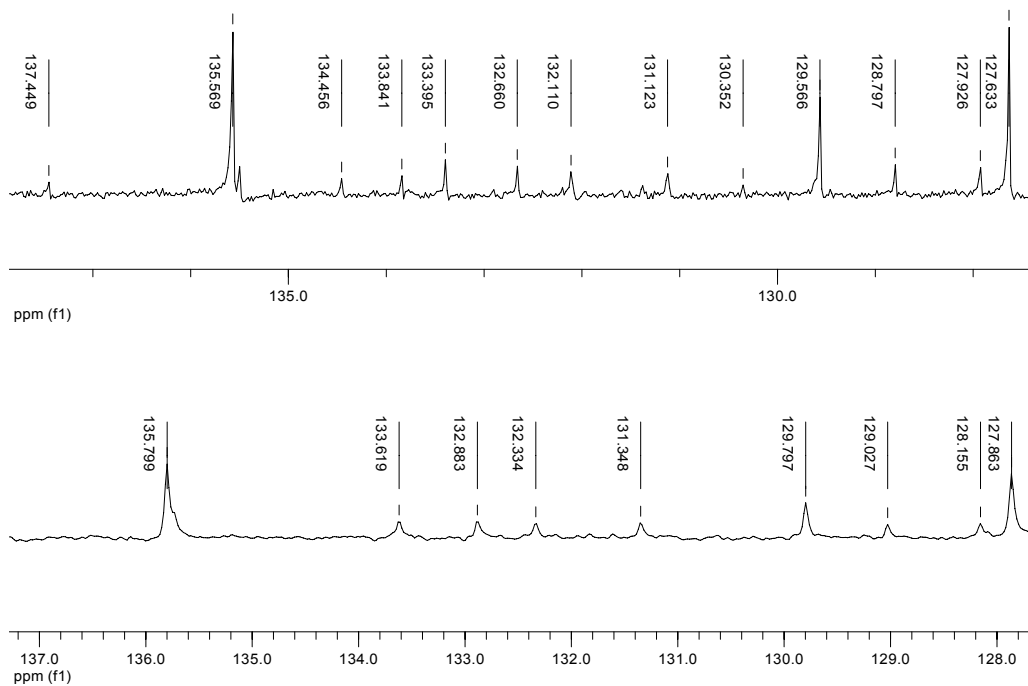


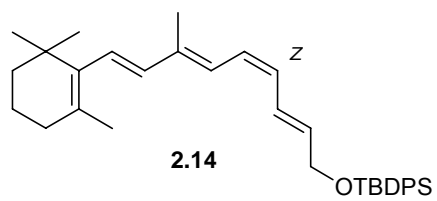
^1H NMR (750 MHz, CDCl_3)



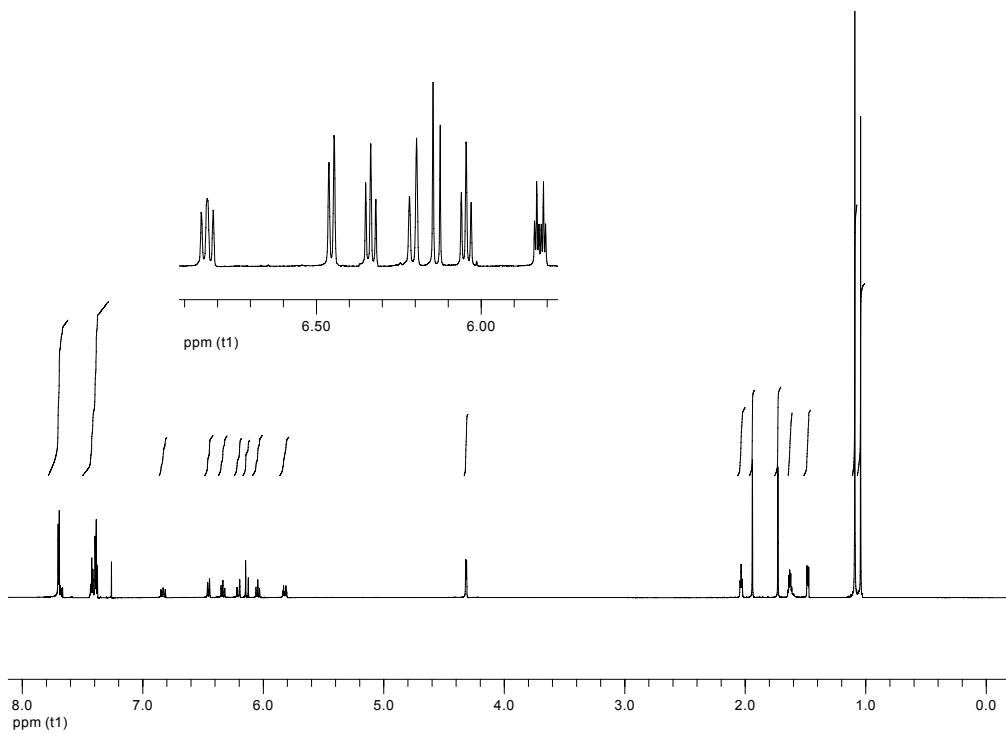
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



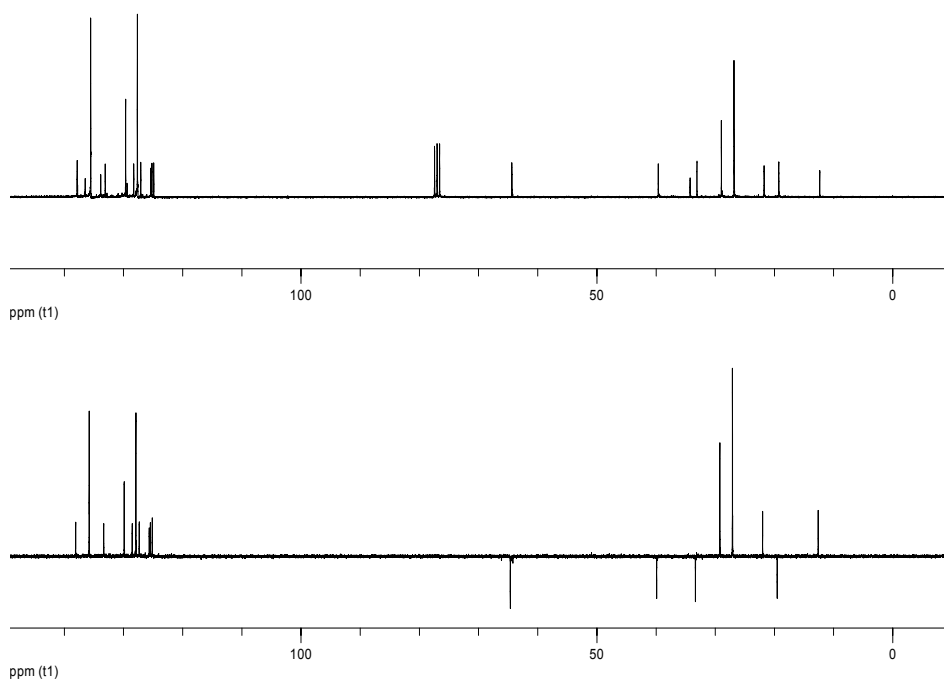


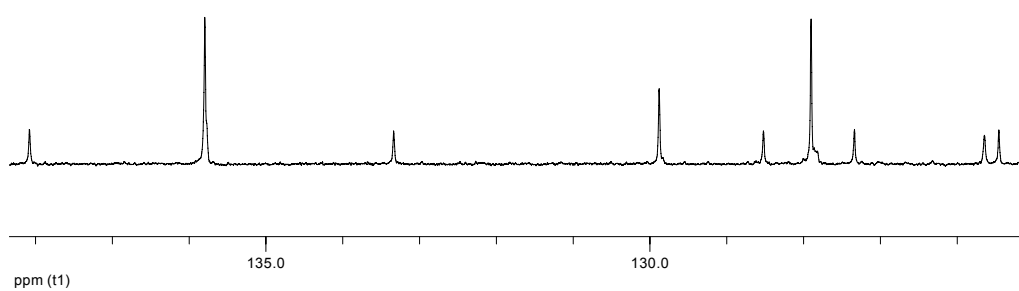
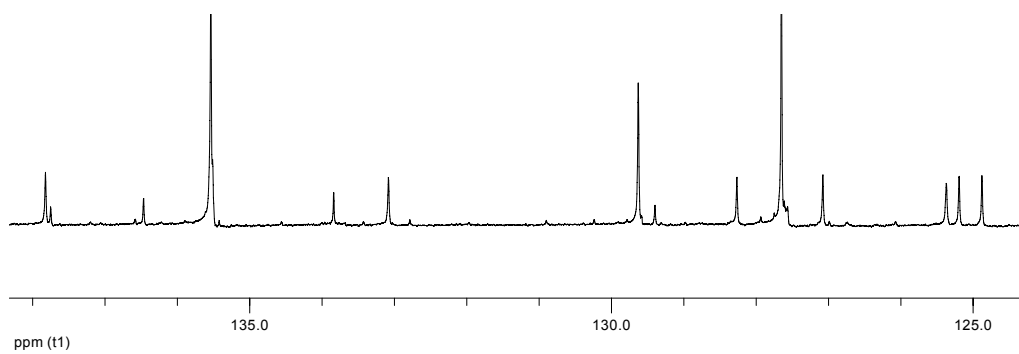


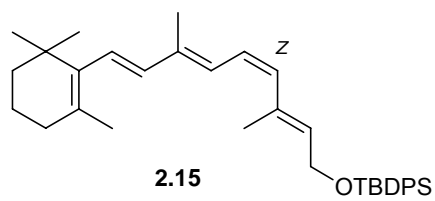
^1H NMR (750 MHz, CDCl_3)



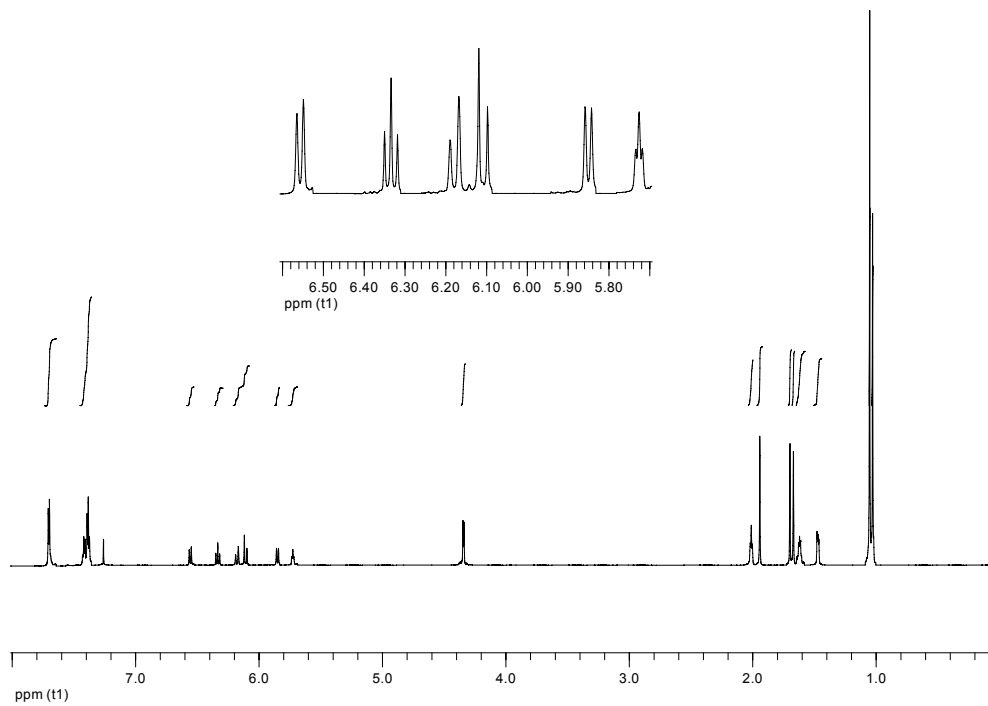
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



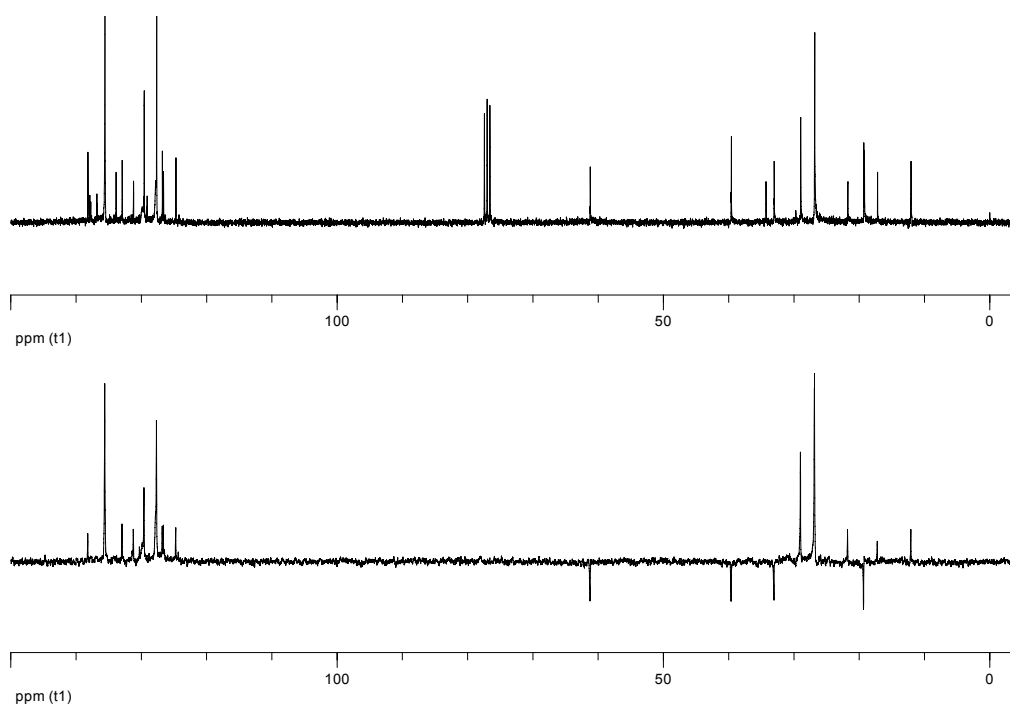


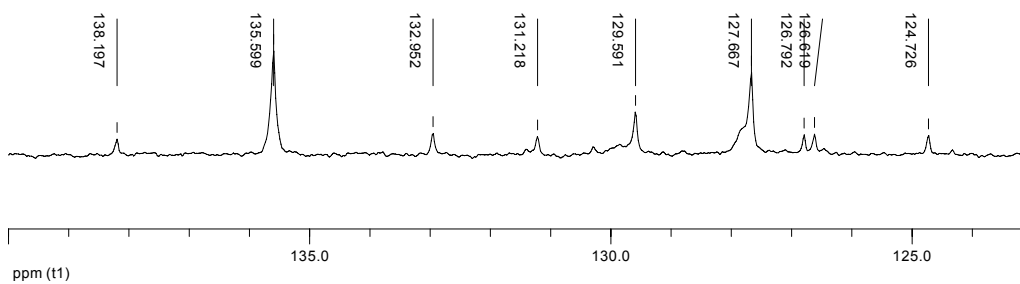
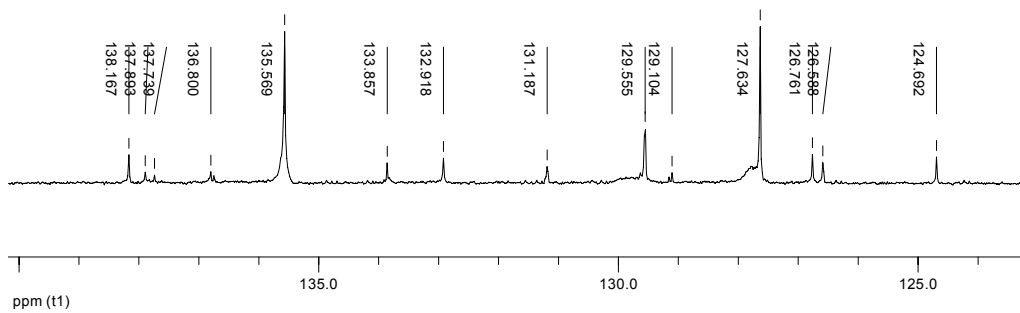


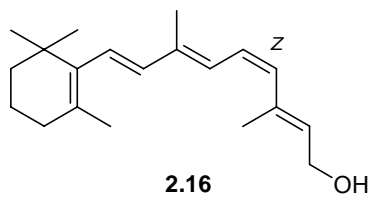
^1H NMR (750 MHz, CDCl_3)



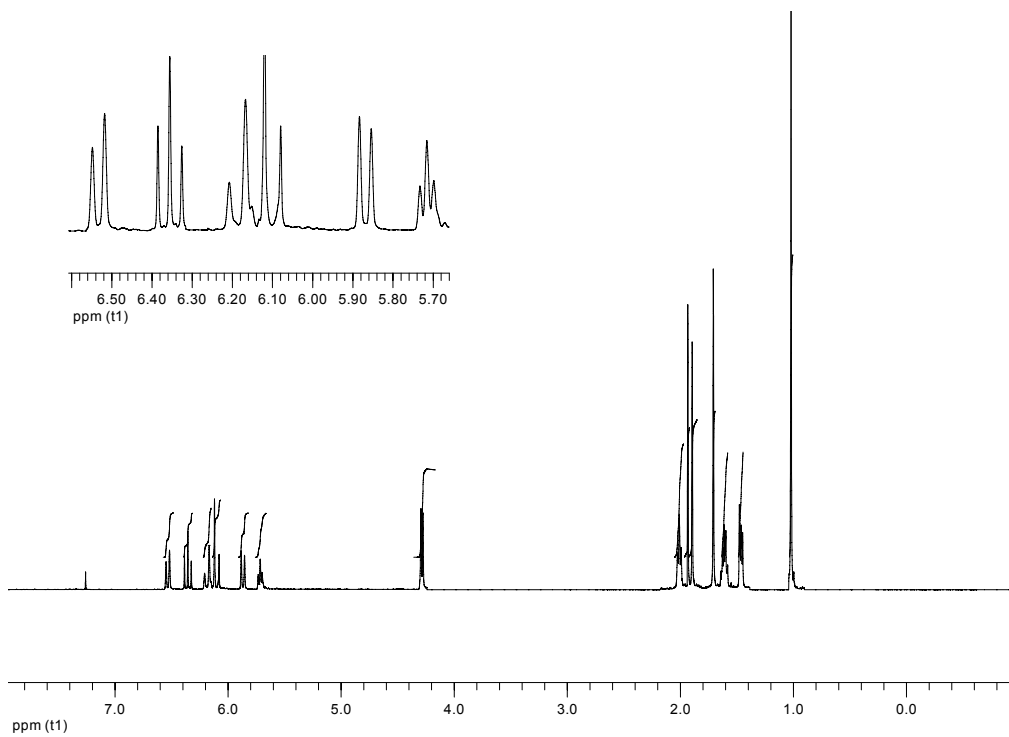
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



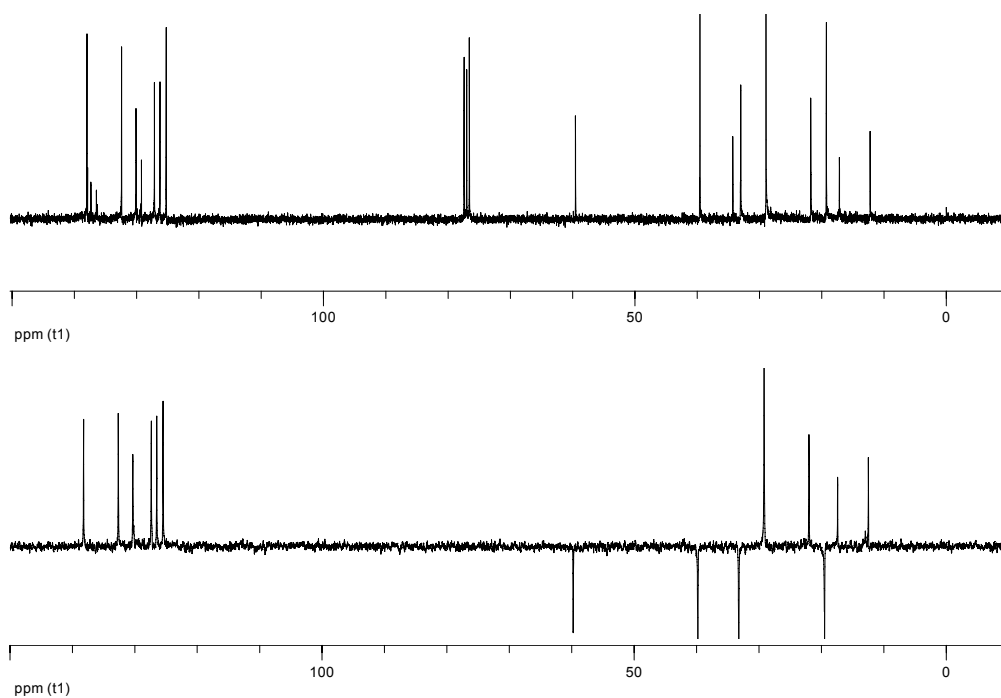


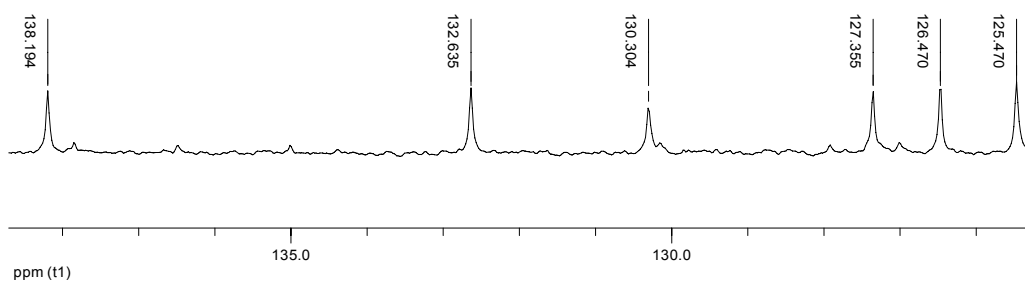
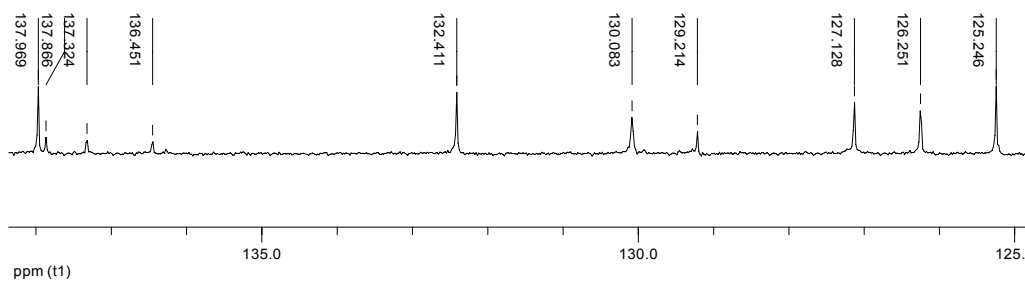


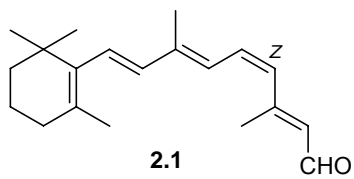
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



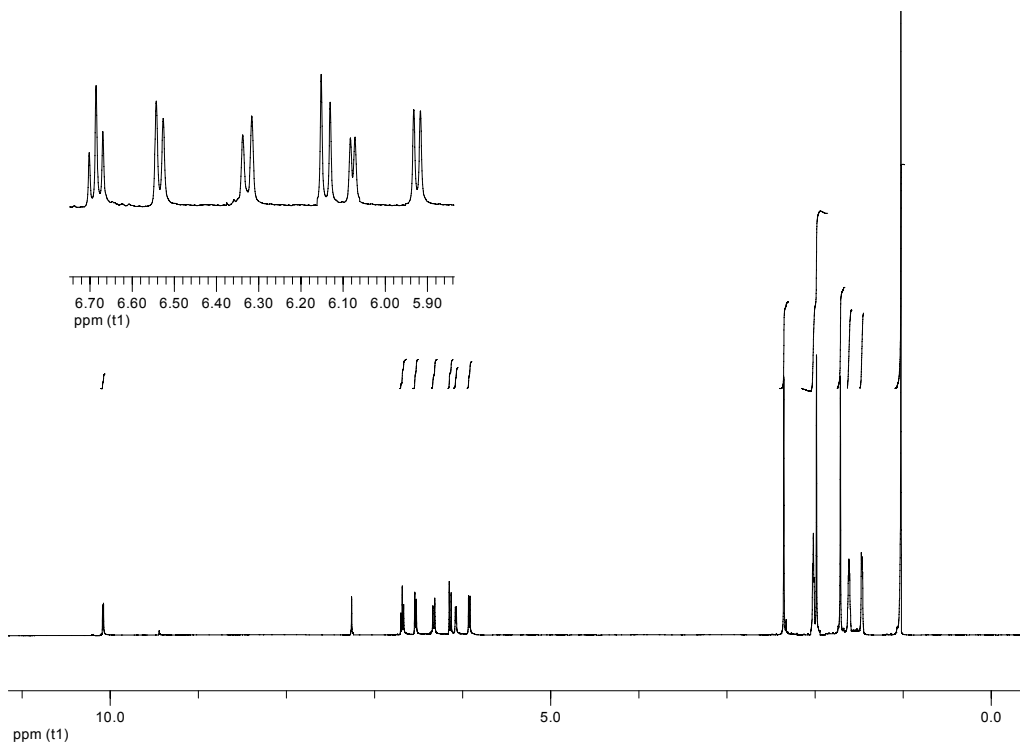
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



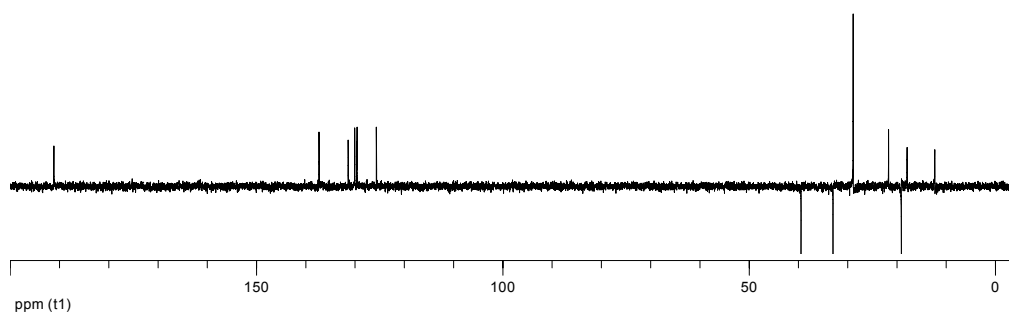
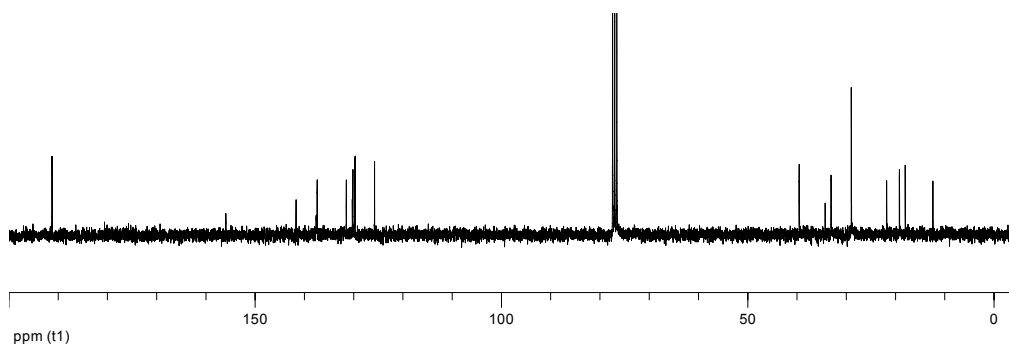


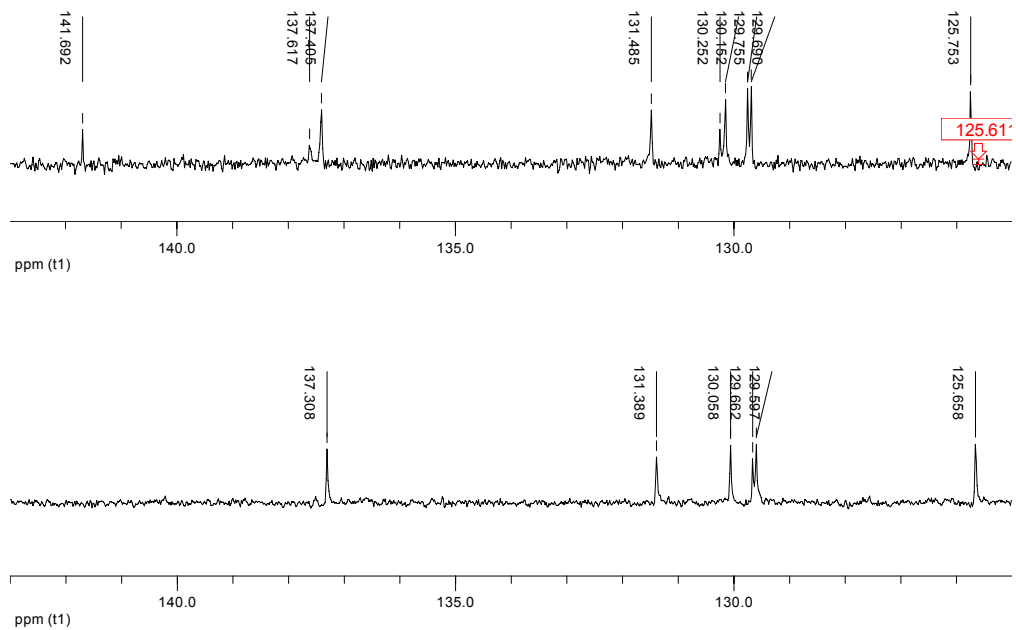


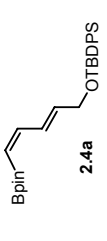
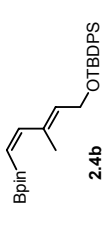
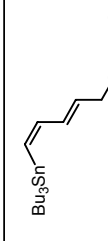
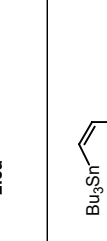
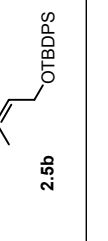
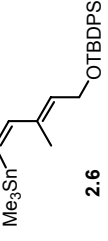
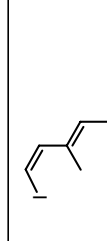
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

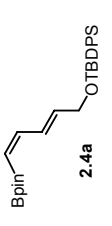
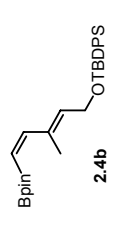
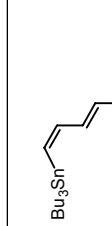
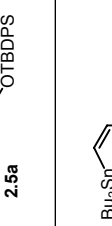
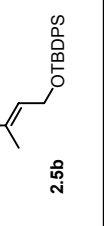
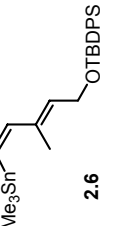
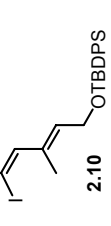


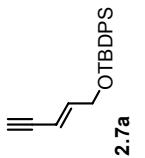
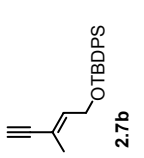
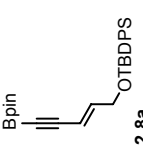
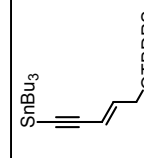
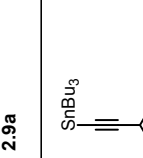
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

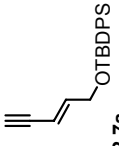
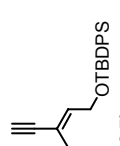
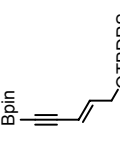
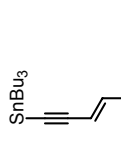
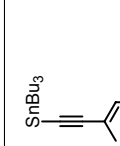




¹ H NMR 300 MHz, CDCl ₃	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	Me-C ₃	SifBu	SIPh	SnBu	SnMe	Bpin
 2.4a	5.36 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 13.4	6.89 dd, 1H <i>J</i> _{cis} = 13.4 <i>J</i> _{s-cis} = 11.2	7.27 dd, 1H <i>J</i> _{s-cis} = 11.2 <i>J</i> _{trans} = 15.2	5.88 dt, 1H <i>J</i> _{trans} = 15.2 <i>J</i> = 4.2	4.29 d, 2H <i>J</i> = 4.2	---	1.08 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.6-7.8 m, 4H	---	---	1.25 s, 12 H
 2.4b	5.29 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 14.8	6.69 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 14.8	---	5.77 t, 1H <i>J</i> = 6.0	4.32 d, 2H <i>J</i> = 6.0	1.68 s, 3H	1.04 s, 9H	7.2-7.4 m, 6H 7.5-7.7 m, 4H	---	---	1.26 s, 12 H
 2.5a	6.06 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 12.6 ² <i>J</i> _{Sn-H} = 60.3	7.11 dd, 1H <i>J</i> _{cis} = 12.6 <i>J</i> _{s-cis} = 10.6 ³ <i>J</i> _{Sn-Htrans} = 103.8	6.35 dd, 1H <i>J</i> _{trans} = 14.9 <i>J</i> _{s-cis} = 10.6	5.81 dt <i>J</i> _{trans} = 14.9 <i>J</i> = 4.3	4.29 d, 2H <i>J</i> = 4.3	---	1.11 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.6-7.8 m, 4H	0.90, t, <i>J</i> = 7.2, 9H 0.9-1.0 m, 6H 1.2-1.4 m, 6H 1.4-1.6 m, 6H	---	---
 2.5b	5.83 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 13.4 ² <i>J</i> _{Sn-H} = 56.7	7.01 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 13.4 ³ <i>J</i> _{Sn-Htrans} = 136.4	---	5.70 t, 1H <i>J</i> = 5.9	4.32 d, 2H <i>J</i> = 5.9	1.61 s, 3H	1.10 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.7-7.8 m, 4H	0.8-1.0 m, 15H 1.2-1.4 m, 6H 1.4-1.5 m, 6H	---	---
 2.6	5.83 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 13.4 ² <i>J</i> _{Sn-H} = 66.8	6.94 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 13.4 ³ <i>J</i> _{Sn-Htrans} = 150.2	---	5.66 t, 1H <i>J</i> = 5.9	4.27 d, 2H <i>J</i> = 5.9	1.56 s, 3H	1.05 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.6-7.8 m, 4H	---	0.17 s, 9H ² <i>J</i> _{Sn-H} = 54.2 Hz	---
 2.10	6.23 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 8.5	6.77 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 8.5	---	5.96 t, 1H <i>J</i> = 6.1	4.39 d, 2H <i>J</i> = 6.1	1.77 s, 3H	1.13 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.7-7.8 m, 4H	---	---	---
 2.11	5.05 d, 1H <i>J</i> _{cis} = 10.4 5.17 d, 1H <i>J</i> _{trans} = 17.4	6.44 dd, 1H <i>J</i> _{cis} = 10.4 <i>J</i> _{trans} = 17.4	---	5.74 t, 1H <i>J</i> = 5.9	4.43 d, 2H <i>J</i> = 5.9	1.64 s, 3H	1.13 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.6-7.8 m, 4H	---	---	---

¹³ C NMR 75 MHz, CDCl ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	Me-C ₃	Si ^t Bu	Si ⁱ Ph	SnBu	SnMe	Bpin
 2.4a	118.4, CH	150.2, CH	129.2, CH	137.2, CH	63.6, CH ₂	---	19.2, C 26.9, 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.5, 2xCH 133.4, 2x 135.5, 4xCH	---	---	24.8, 4xCH ₃ 83.0, 2xC
 2.4b	116.0, CH	150.3, CH	135.7, C	133.7, CH	61.3, CH ₂	14.6, CH ₃	19.1, C 26.8, 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.5, 2xCH 133.6, 2x 135.5, 4xCH	---	---	24.8, 4xCH ₃ 83.4, 2xC
 2.5a	134.0, CH	146.0, CH	131.5, CH	133.0, CH	63.9, CH ₂	---	19.4, C 26.9, 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.5, 2xCH 133.4, 2x 135.5, 4xCH	10.5, 3xCH ₂ ¹ J _{Sn-C} = 332.8 13.8, 3xCH ₃ 27.3, 3xCH ₂ 29.3, 3xCH ₂	---	---
 2.5b	128.5, CH	150.6, CH	137.7, C	128.4, CH	61.4, CH ₂	15.4, CH ₃	19.3, C 26.9, 3xCH ₃	127.5, 4xCH 129.5, 2xCH 133.6, 2x 135.6, 4xCH	11.4, 3xCH ₂ ¹ J _{Sn-C} = 336.2 13.8, 3xCH ₃ 27.4, 3xCH ₂ 29.3, 3xCH ₂	---	---
 2.6	129.9, CH	150.7, CH	137.9, C	129.2, CH	61.1, CH ₂	15.6, CH ₃	19.6, C 26.8, 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.6, 2xCH 133.7, 2x 135.6, 4xCH	---	- 7.4, 3xCH ₃	---
 2.10	76.2, CH	141.5, CH	133.3, C	133.1, CH	60.9, CH ₂	15.8, CH ₃	19.2, C 26.8, 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.5, 2xCH 133.6, 2x 135.5, 4xCH	---	---	---
 2.11	112.2, CH ₂	140.8, CH	134.3, C	131.5, CH	61.2, CH ₂	12.2, CH ₃	19.3, C 27.0, 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.5, 2xCH 133.6, 2x 135.5, 4xCH	---	---	---

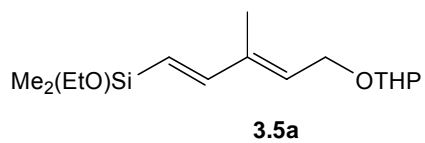
¹ H NMR 300 MHz, CDCl ₃	H ₁	H ₃	H ₄	H ₅	Me-C ₃	Si ^t Bu	Si ^{Ph}	Sn ^{Bu}	B ^{pin}
 2.7a	2.91 d, 1H <i>J</i> = 2.3	5.94 dd, 1H <i>J</i> _{trans} = 15.8 <i>J</i> = 2.3	6.32 dt, 1H <i>J</i> _{trans} = 15.8 <i>J</i> = 3.8	4.25 d, 2H <i>J</i> = 3.8	---	1.10 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.6-7.8 m, 4H	---	---
 2.7b	2.83 s, 1H	---	6.15 tc, 1H <i>J</i> = 6.1 <i>J</i> = 1.1	4.30 d, 2H <i>J</i> = 6.1	1.67 d, 3H <i>J</i> = 1.1	1.10 s, 9H	7.3-7.4 m, 6H 7.6-7.8 m, 4H	---	---
 2.8a	---	5.99 dt, 1H <i>J</i> _{trans} = 15.8 <i>J</i> = 2.2	6.38 dt, 1H <i>J</i> _{trans} = 15.8 <i>J</i> = 3.8	4.25 dd, 2H <i>J</i> = 3.8 <i>J</i> = 2.2	---	1.04 s, 9H	7.2-7.4 m, 6H 7.5-7.7 m, 4H	---	1.29 s, 12H
 2.9a	---	5.99 dt, 1H <i>J</i> _{trans} = 15.7 <i>J</i> = 2.1	6.21 dt, 1H <i>J</i> _{trans} = 15.7 <i>J</i> = 4.0	4.25 dd, 2H <i>J</i> = 4.0 <i>J</i> = 2.1	---	1.10 s, 9H	7.2-7.4 m, 6H 7.5-7.7 m, 4H	0.95 t, <i>J</i> = 7.3, 9H 1.0-1.1 m, 6H 1.3-1.4 m, 6H 1.5-1.7 m, 6H	---
 2.9b	---	---	6.05 t, 1H <i>J</i> = 6.2	4.32 d, 2H <i>J</i> = 6.2	1.68 s, 3H	1.10 s, 9H	7.3-7.5 m, 6H 7.6-7.7 m, 4H	0.98 t, <i>J</i> = 7.3, 9H 1.0-1.1 m, 6H 1.3-1.4 m, 6H 1.6-1.7 m, 6H	---

¹³ C NMR 75 MHz, CDCl ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	Me-C ₃	Si ^t Bu	Si ⁱ Ph	SnBu	Bpin
 2.7a	77.9, CH	81.8, C	107.5, CH	143.7, CH	63.4, CH ₂	---	19.3, C 27.1, 3xCH ₃	127.7, 4xCH 129.7, 2xCH 133.0, 2xC 135.3, 4xCH	---	---
 2.7b	86.1, CH	74.7, C	117.8, C	138.0, CH	60.7, CH ₂	17.5, CH ₃	19.3, C 26.9, 3xCH ₃	127.7, 4xCH 129.6, 2xCH 133.4, 2xC 135.5, 4xCH	---	---
 2.8a	84.3, C	134.9, C	107.8, CH	145.8, CH	63.4, CH ₂	---	19.3, C 26.7, 3xCH ₃	127.7, 4xCH 129.8, 2xCH 133.1, 2xC 135.4, 4xCH	---	24.7, 4xCH ₃ 83.2, 2xC
 2.9a	93.6, C	108.3, C	109.4, CH	141.6, CH	63.6, CH ₂	---	19.3, C 26.8, 3xCH ₃	127.5, 4xCH 129.8, 2xCH 133.0, 2xC 135.3, 4xCH	11.2, 3xCH ₂ ¹ J _{Sn-C} = 373.6 13.8, 3xCH ₃ 27.1, 3xCH ₂ 28.9, 3xCH ₂	---
 2.9b	90.1, C	112.9, C	119.5, C	136.1, CH	60.8, CH ₂	17.9, CH ₃	19.1, C 26.7, 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.7, 2xCH 133.6, 2xC 135.1, 4xCH	11.1, 3xCH ₂ ¹ J _{Sn-C} = 374.0 13.7, 3xCH ₃ 26.9, 3xCH ₂ 28.9, 3xCH ₂	---

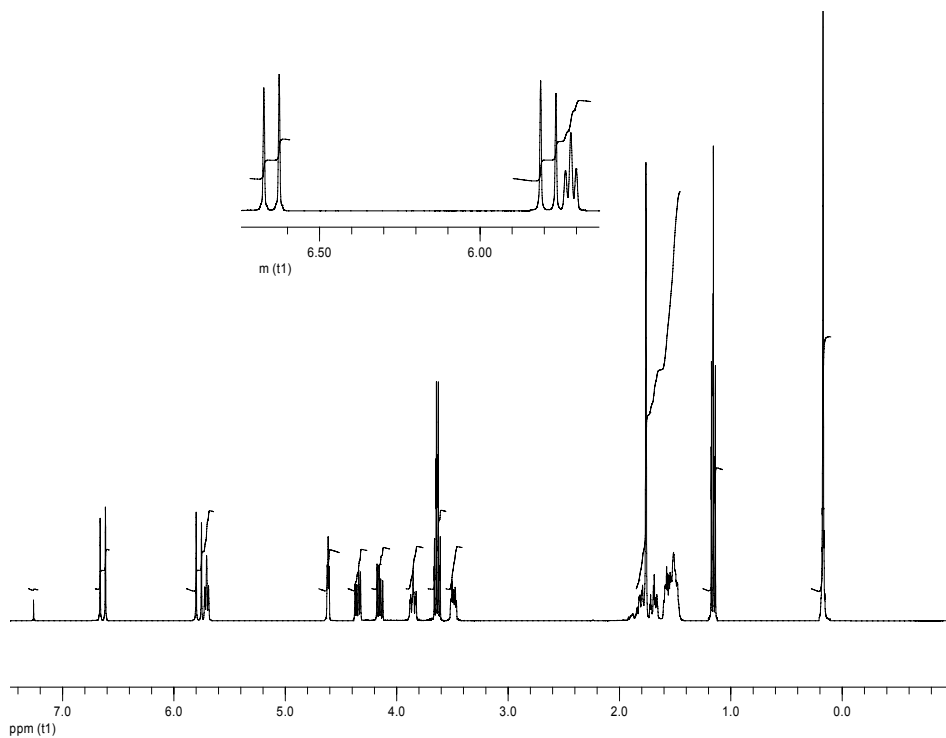
¹ H NMR CDCl ₃	H ₂	H ₃	H ₄	H ₇	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁	H ₁₂	H ₁₃	H ₁₄	H ₁₅	2Me-C ₁	Me-C ₅	Me-C ₉	Me-C ₁₃	Si ^t Bu	Si ^{Ph}
(400 MHz) 9,13-bis- demethyl 11-cis-retinyl ether 2.12	1.4-1.5 m, 2H	1.6-1.7 m, 2H	2.04 t, 2H J = 6.2	6.22 d, 1H J = 15.6	6.15 dd, 1H J = 15.6 J = 10.0	6.32 dd, 1H J = 14.6 J = 10.0	6.59 dd, 1H J = 14.6 J = 10.7	6.04 dd, 1H J = 10.7 J = 11.3	5.98 dd, 1H J = 10.7 J = 11.3	6.78 dd, 1H J = 10.7 J = 15.0	5.80 dt, 1H J = 15.0 J = 5.1	4.31 d, 2H J = 5.1	1.04 s, 6H	1.74 s, 3H	---	---	1.09 s, 9H	7.3-7.4 m, 6H 7.6-7.7 m, 4H
(750 MHz) 9-demethyl 11-cis-retinyl ether 2.13	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.02 t, 2H J = 6.3	6.18 d, 1H J = 15.6	6.11 dd, 1H J = 15.6 J = 10.7	6.30 dd, 1H J = 14.4 J = 10.7	6.69 dd, 1H J = 14.4 J = 11.7	6.00 t, 1H J = 11.7	5.78 d, 1H J = 11.7	---	5.69 t, 1H J = 6.2	4.35 d, 2H J = 6.2	1.03 s, 6H	1.72 s, 3H	---	1.67 s, 3H	1.05 s, 9H	7.3-7.4 m, 6H 7.6-7.7 m, 4H
(750 MHz) 13-demethyl 11-cis-retinyl ether 2.14	1.4-1.5 m, 2H	1.6-1.7 m, 2H	2.03 t, 2H J = 6.2	6.20 d, 1H J = 16.1	6.12 d, 1H J = 16.1	---	6.45 d, 1H J = 12.0	6.33 dd, 1H J = 12.0 J = 11.1	6.05 t, 1H J = 11.1	6.83 dd, 1H J = 15.0 J = 11.1	5.82 dt, 1H J = 15.0 J = 4.8	4.31 d, 2H J = 4.8	1.04 s, 6H	1.73 s, 3H	1.94 s, 3H	---	1.09 s, 9H	7.2-7.3 m, 6H 7.7-7.8 m, 4H
(750 MHz) 11-cis-retinyl ether 2.15	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H J = 6.1	6.17 d, 1H J = 16.1	6.11 d, 1H J = 16.1	---	6.55 d, 1H J = 11.8	6.33 t, 1H J = 11.8	5.86 d, 1H J = 11.8	---	5.76 t, 1H J = 6.2	4.34 d, 2H J = 6.2	1.03 s, 6H	1.67 s, 3H	1.94 s, 3H	1.70 s, 3H	1.05 s, 9H	7.3-7.4 m, 6H 7.6-7.7 m, 4H
(400 MHz) 11-cis- retinol (2.16)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H J = 6.3	6.17 d, 1H J = 16.1	6.08 d, 1H J = 16.1	---	6.56 d, 1H J = 11.8	6.35 t, 1H J = 11.8	5.87 d, 1H J = 11.8	---	5.72 t, 1H J = 6.8	4.29 t, 2H J = 6.8	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.93 s, 3H	1.89 s, 3H	---	---
(400 MHz) 11-cis- retinal (2.1)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.02 t, 2H J = 5.8	6.34 d, 1H J = 16.0	6.13 d, 1H J = 16.0	---	6.53 d, 1H J = 12.4	6.68 dd, 1H J = 12.4 J = 11.8	5.91 d, 1H J = 11.8	---	6.08 d, 1H J = 8.0	10.01 d, 1H J = 8.0	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.99 s, 3H	2.35 s, 3H	---	---

¹³ C NMR CDCl ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	2Me-C ₁	Me-C ₅	Me-C ₉	Me-C ₁₃	Si ₁ Bu	Si ₁ Ph	
(100 MHz) 9,13-bis- demethyl 11-cis-retinyl ether 2.12	34.1 C	39.7 CH ₂	19.3 CH ₂	33.2 CH ₂	130.3 C	137.4 C	132.4 OH	133.3 CH	134.7 CH	129.4 CH	126.3 CH	128.2 OH	125.4 OH	132.9 CH	64.3 CH ₂	28.9 2xCH ₃	21.7 CH ₃	---	---	---	19.2, C 26.8 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.6, 2xCH 133.6, 2x 135.6, 4xCH
(75 MHz) 9-demethyl 11-cis-retinyl ether 2.13	34.1 C	39.8 CH ₂	19.2 CH ₂	33.3 CH ₂	130.4 C	137.5 C	132.1 OH	133.4 CH	135.5 CH	127.9 CH	128.8 CH	132.7 OH	134.5 C	131.1 CH	61.1 CH ₂	28.9 2xCH ₃	21.8 CH ₃	---	17.0 CH ₃	---	18.8, C 26.8 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.6, 2xCH 133.9, 2x 135.6, 4xCH
(100 MHz) 13-demethyl 11-cis-retinyl ether 2.14	34.3 C	39.6 CH ₂	19.2 CH ₂	33.1 CH ₂	128.7 C	136.5 C	127.1 CH	137.9 CH	137.8 C	124.9 CH	125.4 CH	128.3 CH	125.2 CH	133.1 CH	64.3 CH ₂	29.0 2xCH ₃	21.7 CH ₃	12.3 CH ₃	---	---	19.3, C 26.8 3xCH ₃	127.7, 4xCH 129.6, 2xCH 133.7, 2x 135.6, 4xCH
(75 MHz) 11-cis-retinyl ether 2.15	34.3 C	39.6 CH ₂	19.3 CH ₂	33.0 CH ₂	129.1 C	137.9 C	126.7 CH	138.2 CH	137.7 C	126.5 CH	124.7 CH	132.9 CH	136.8 C	131.1 CH	61.4 CH ₂	28.9 2xCH ₃	21.7 CH ₃	12.2 CH ₃	17.2 CH ₃	---	18.8, C 26.8 3xCH ₃	127.6, 4xCH 129.5, 2xCH 133.8, 2x 135.5, 4xCH
(100 MHz) 11-cis- retinol (2.16)	34.2 C	39.6 CH ₂	19.3 CH ₂	33.0 CH ₂	129.2 C	137.9 C	127.1 CH	138.0 CH	137.3 C	126.2 CH	125.3 CH	132.4 CH	136.5 C	130.1 CH	59.5 CH ₂	28.9 2xCH ₃	21.8 CH ₃	12.2 CH ₃	17.2 CH ₃	---	---	---
(100 MHz) 11-cis- retinal (2.1)	34.3 C	39.5 CH ₂	19.2 CH ₂	33.0 CH ₂	130.2 C	137.6 C	131.5 CH	137.4 CH	141.7 C	125.7 CH	129.7 CH	130.1 CH	155.9 C	129.7 CH	191.2 CH	29.0 2xCH ₃	21.8 CH ₃	12.4 CH ₃	18.0 CH ₃	---	---	---

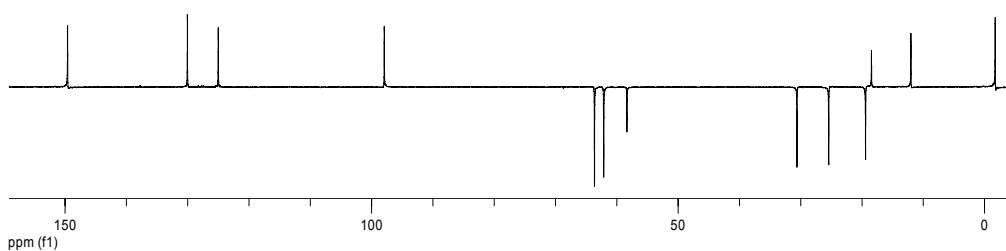
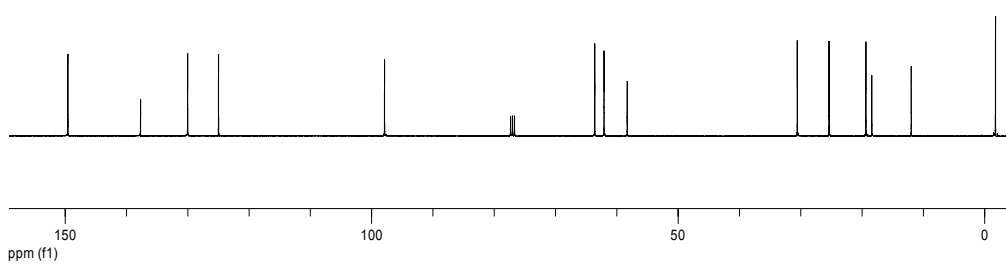
3. LA REACCIÓN DE HIYAMA EN LA SÍNTESIS DE RETINOIDES

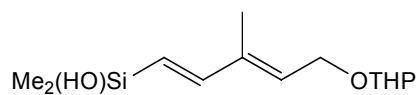


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



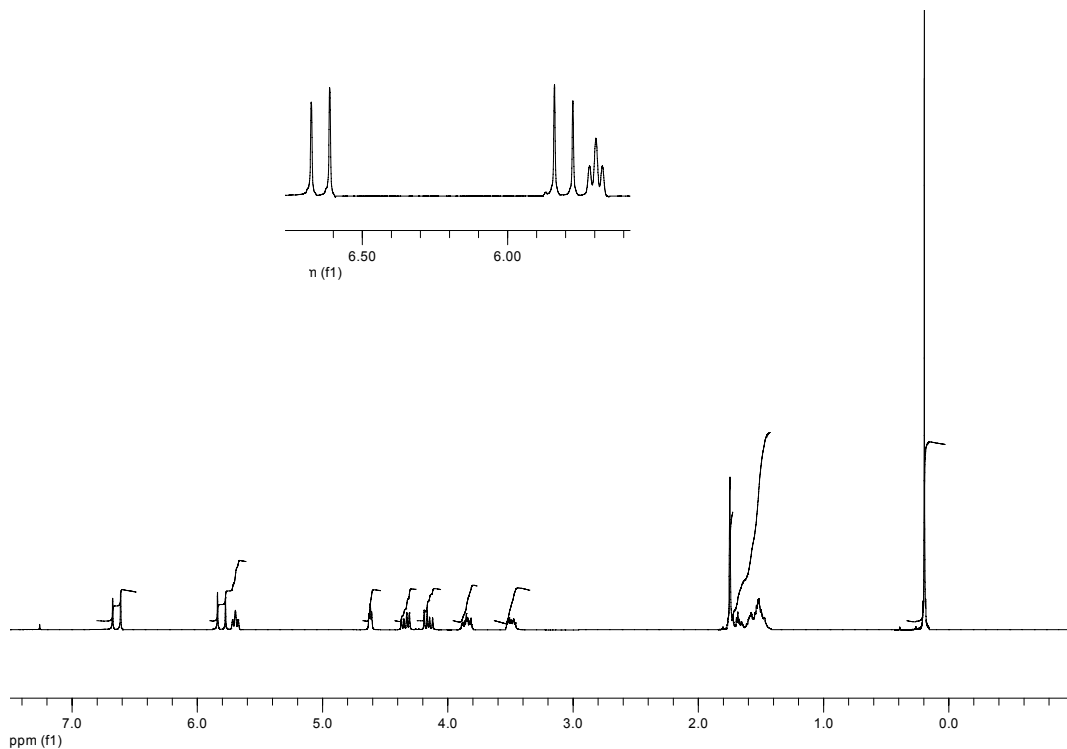
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



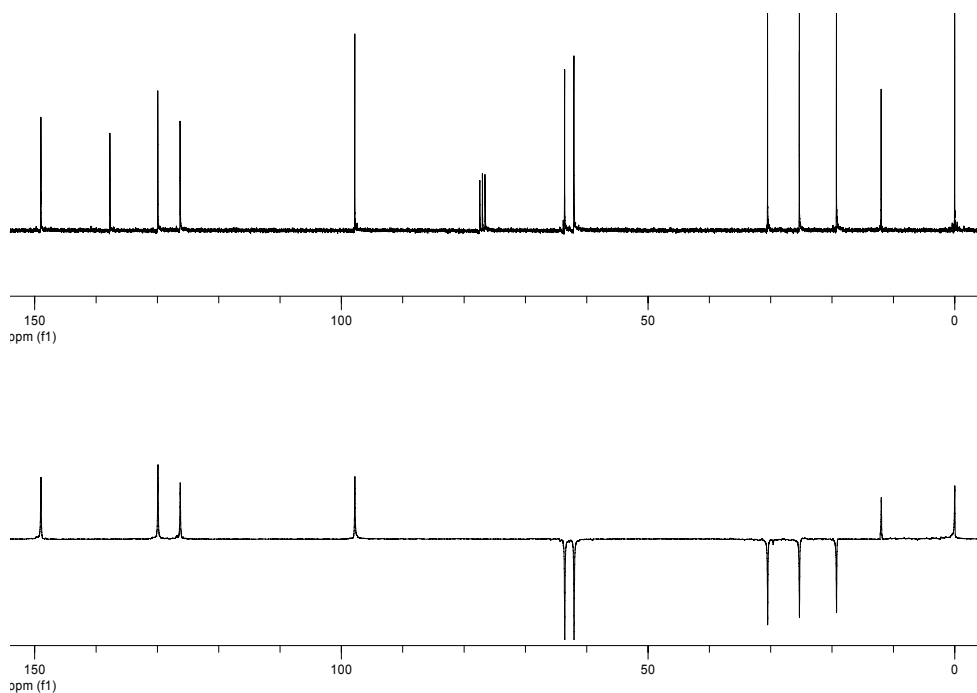


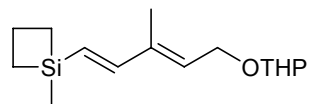
3.5b

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)



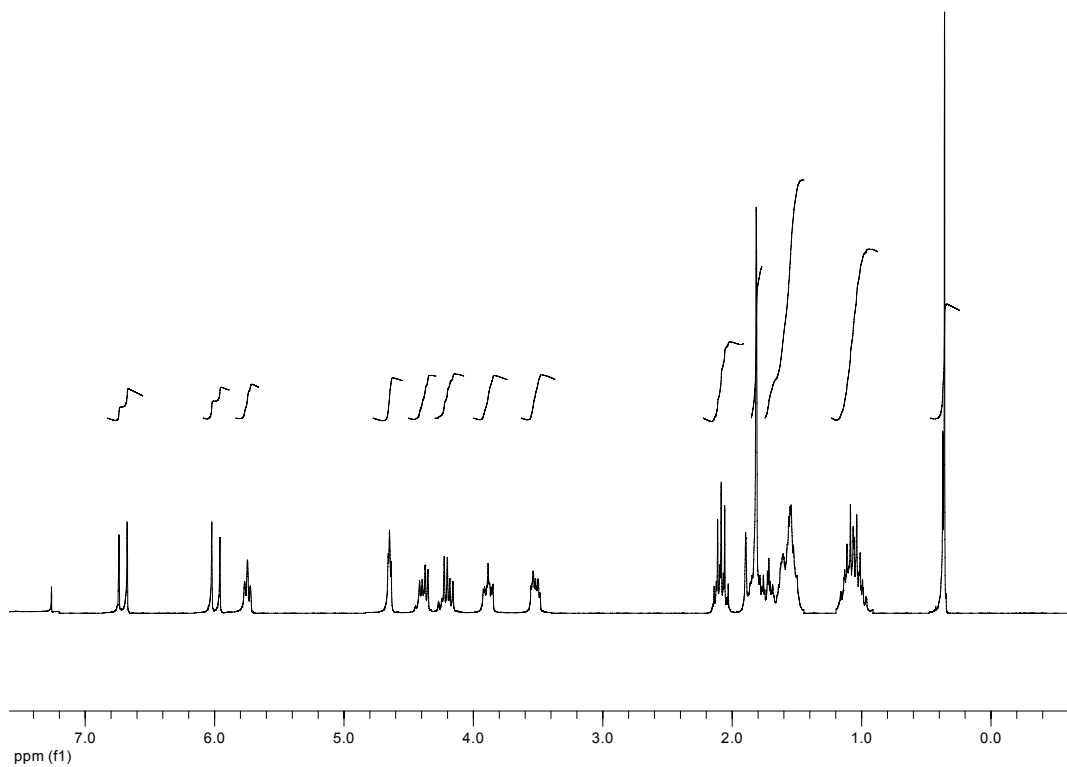
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)



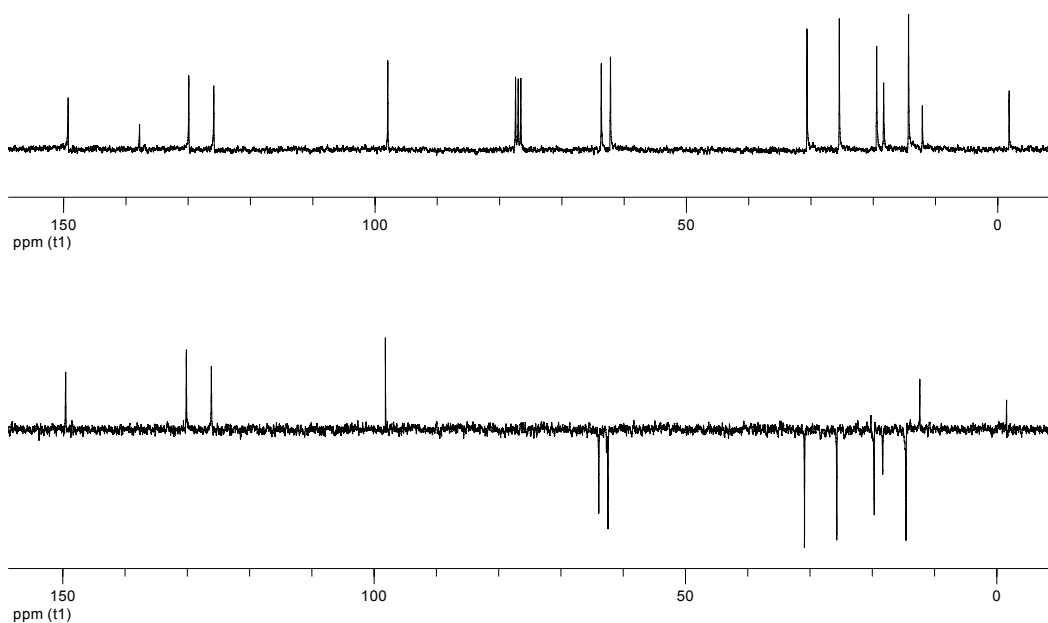


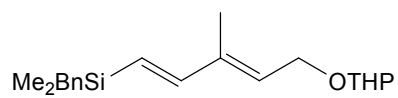
3.5c

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)



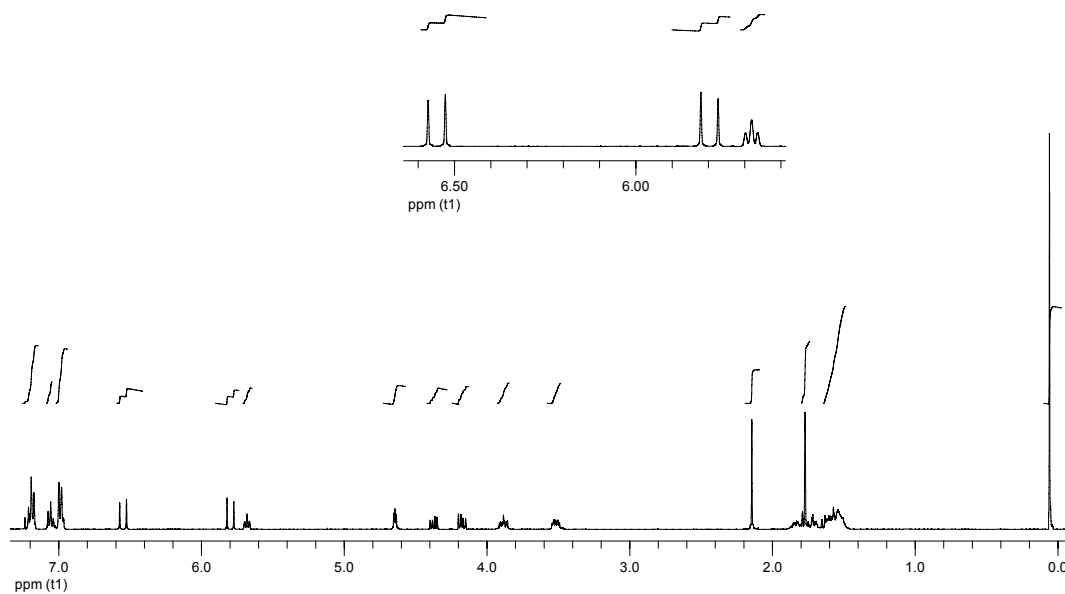
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)



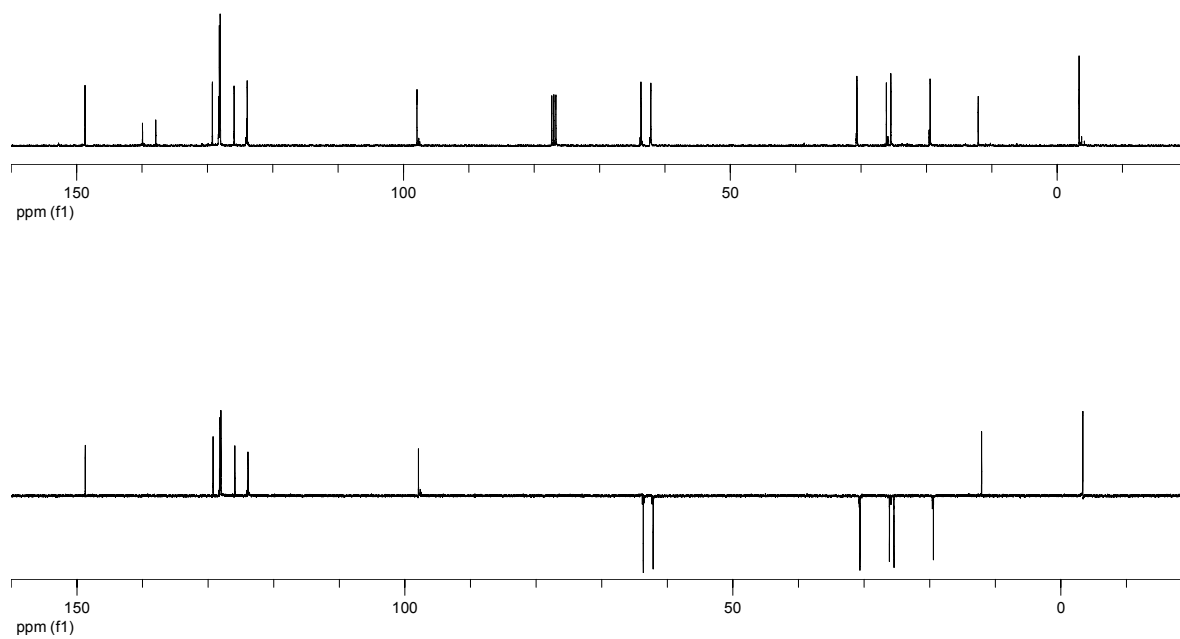


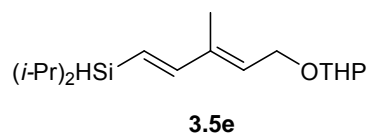
3.5d

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

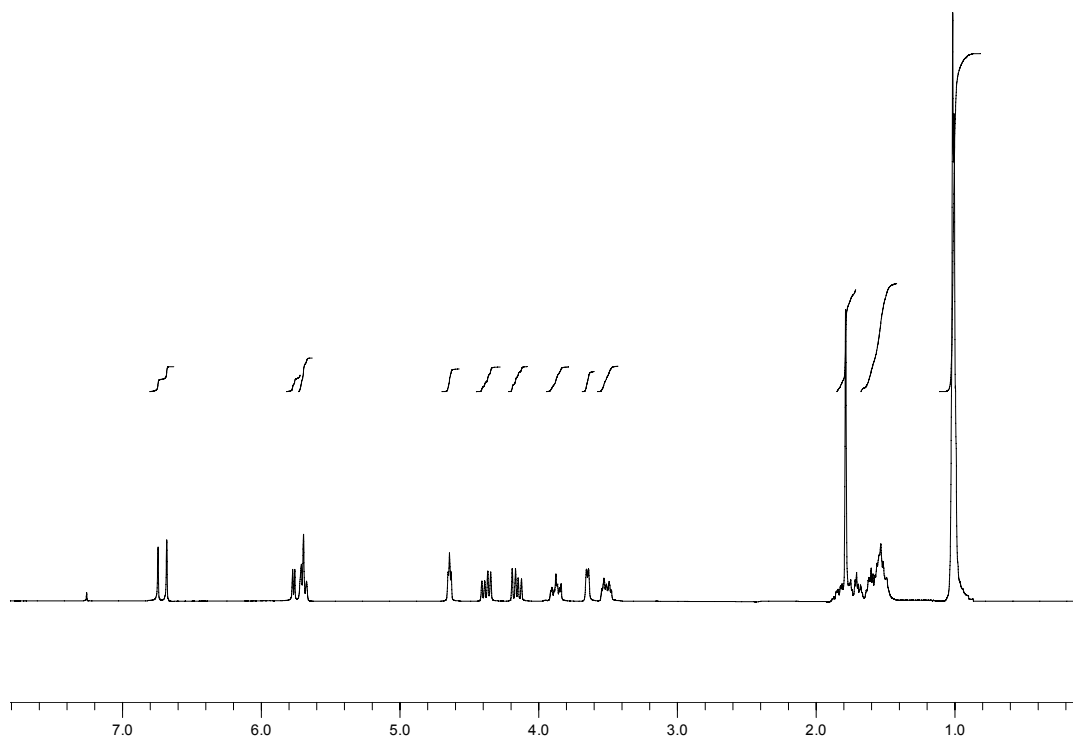


¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

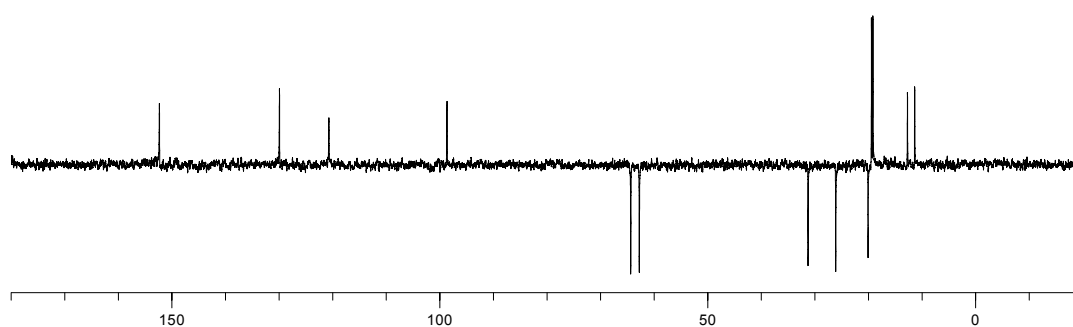
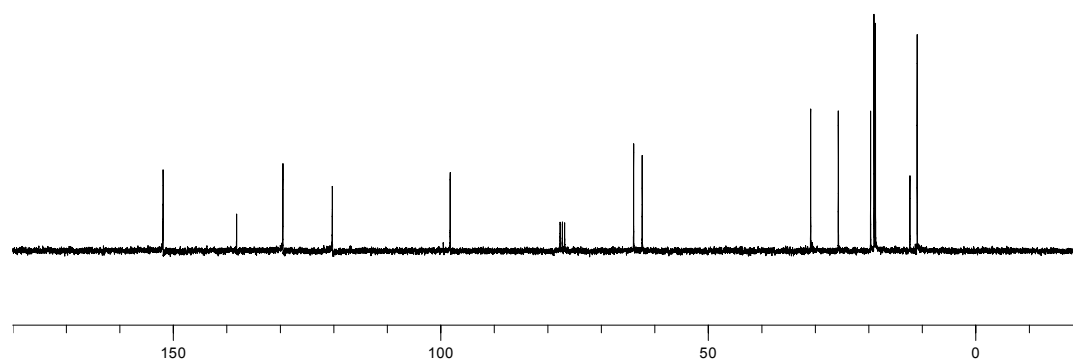


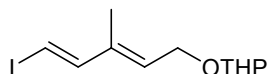


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



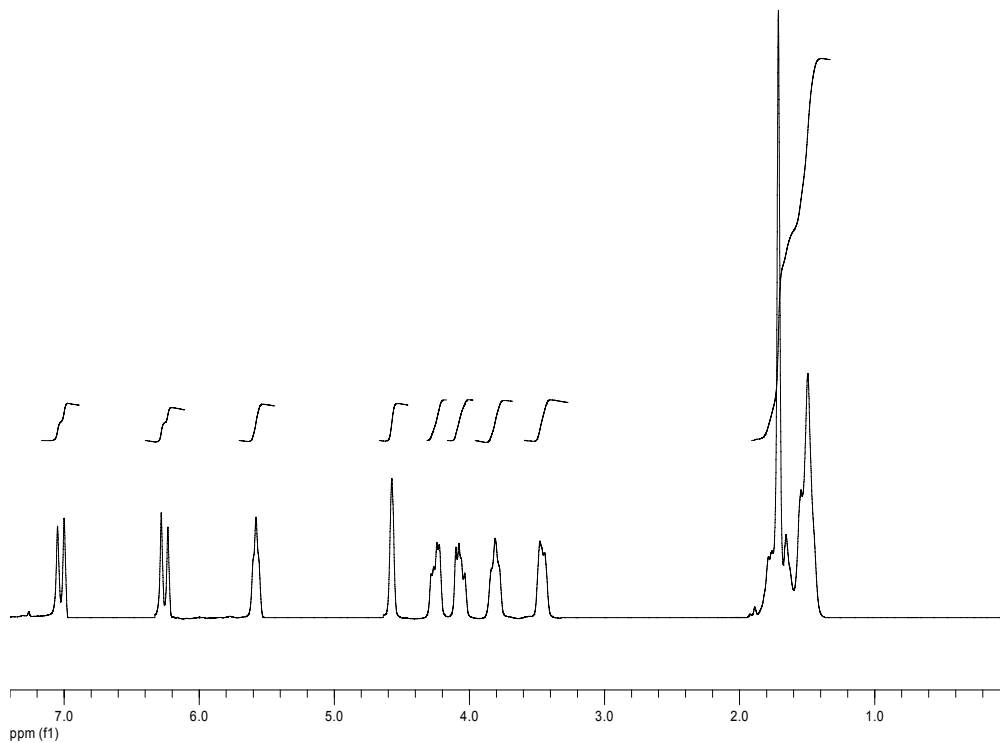
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



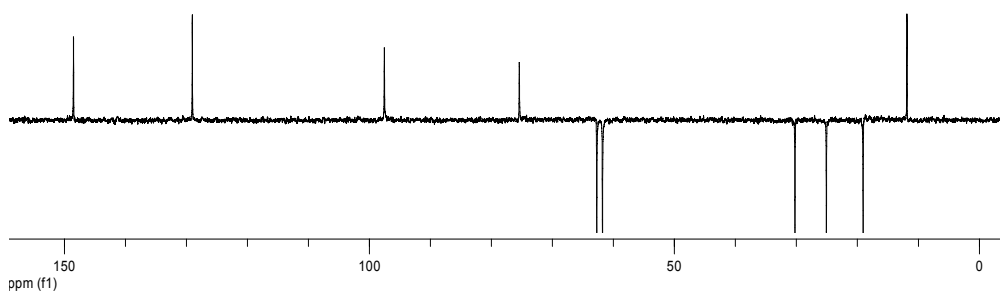
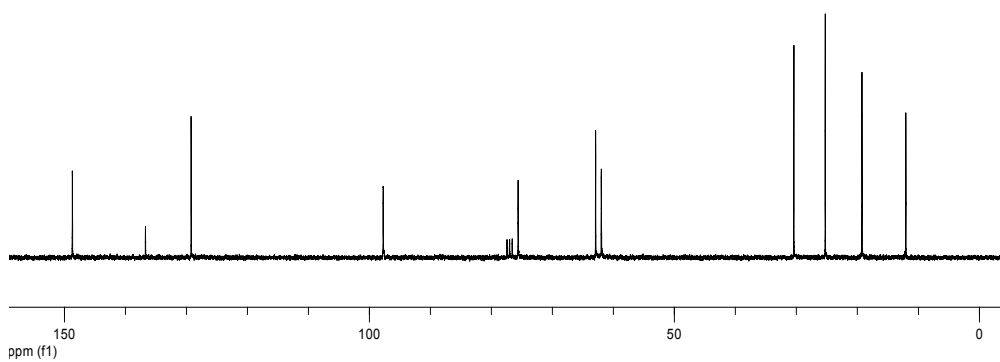


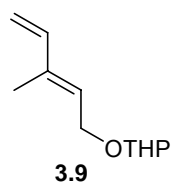
3.8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

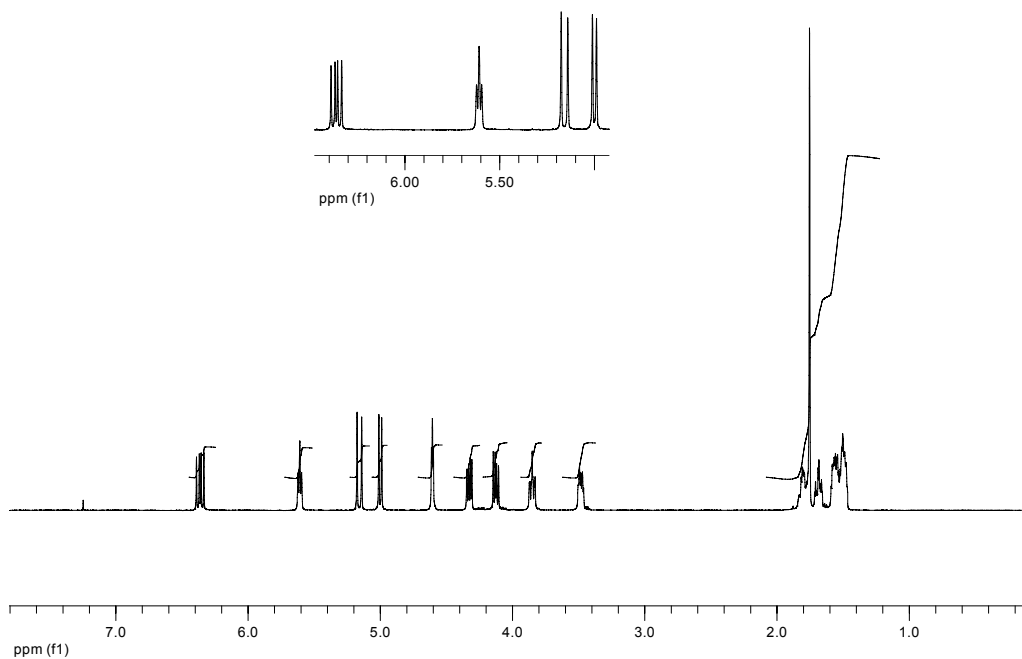


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

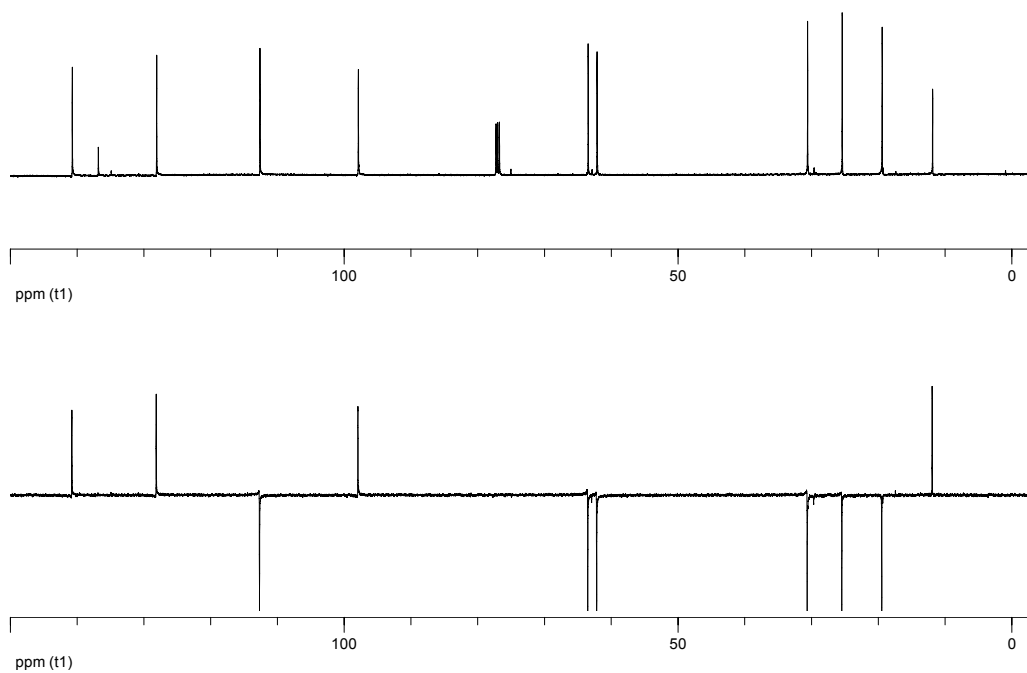


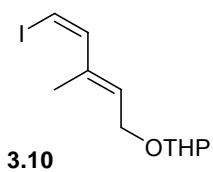


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

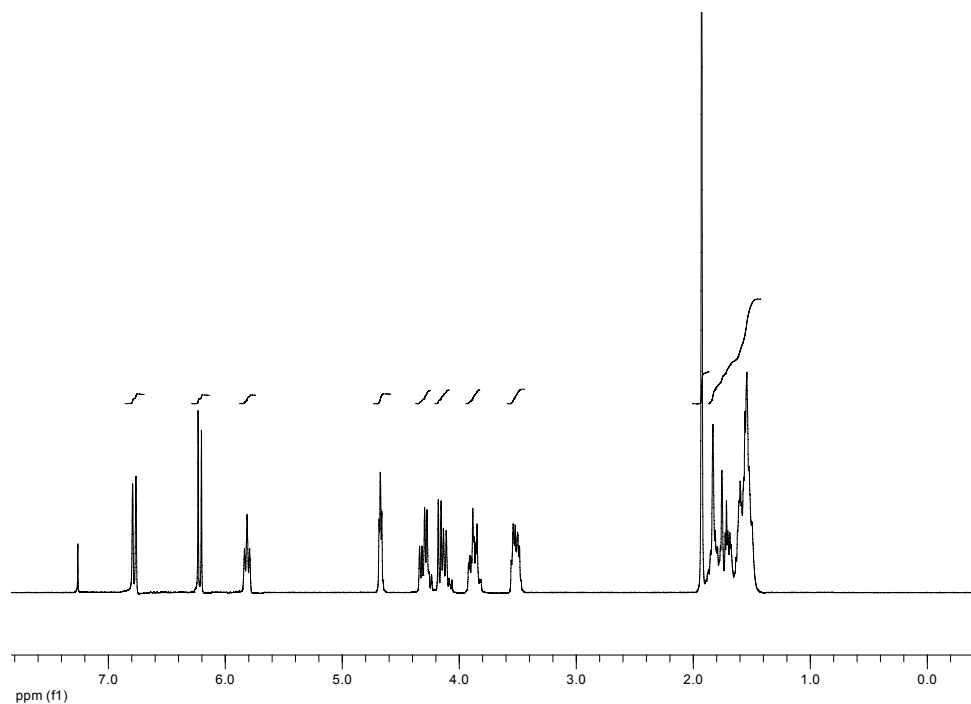


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

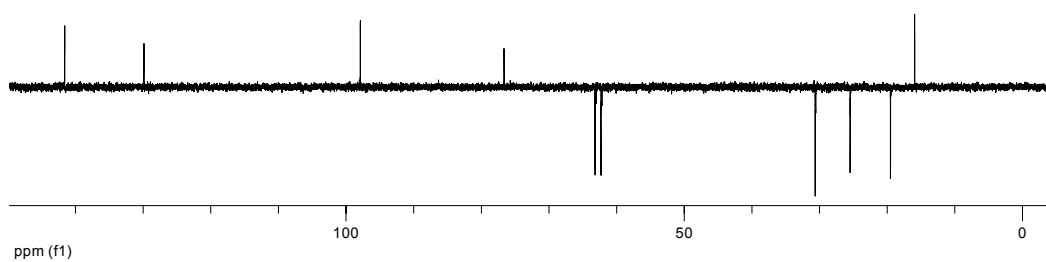
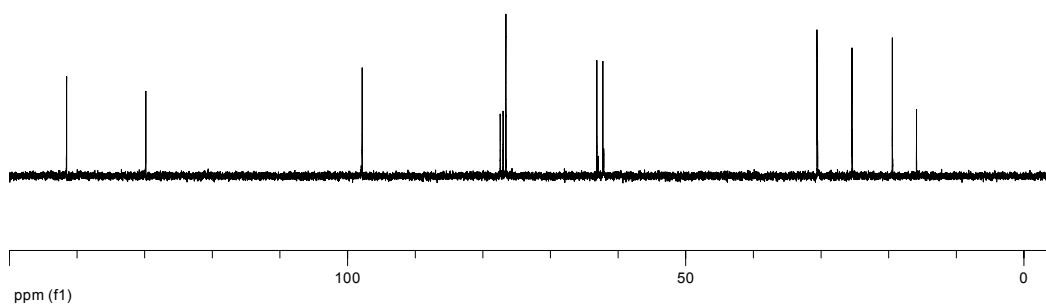


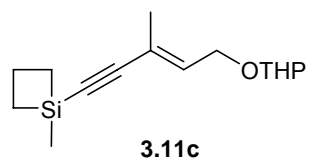


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

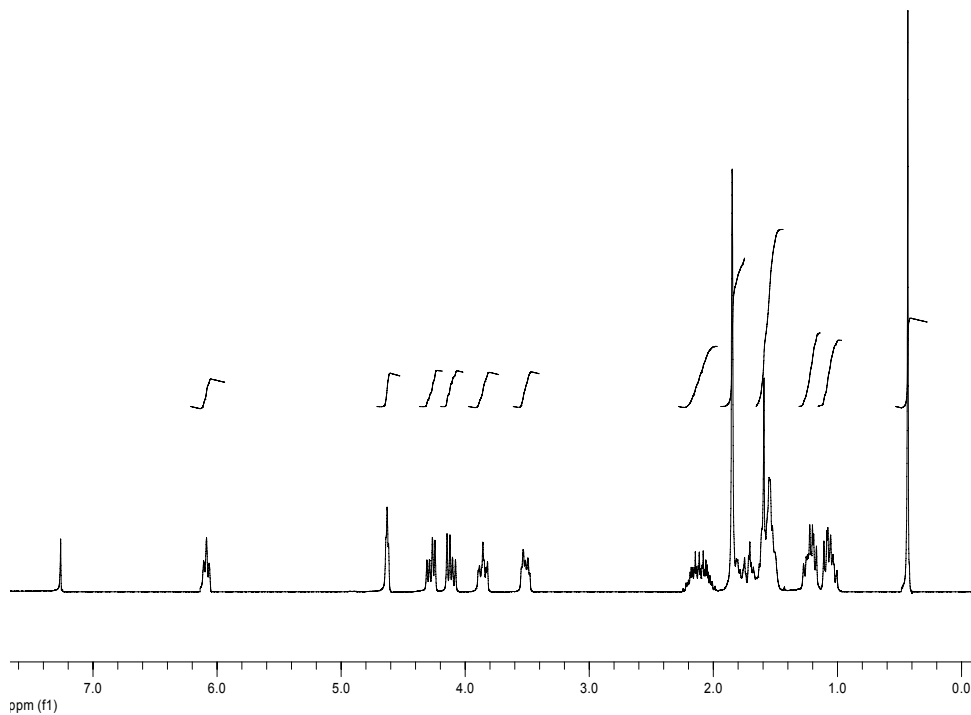


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

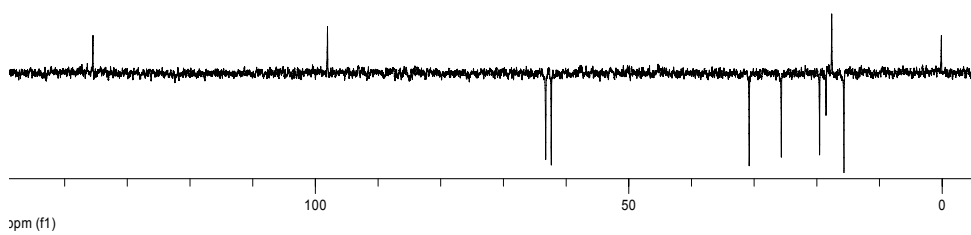
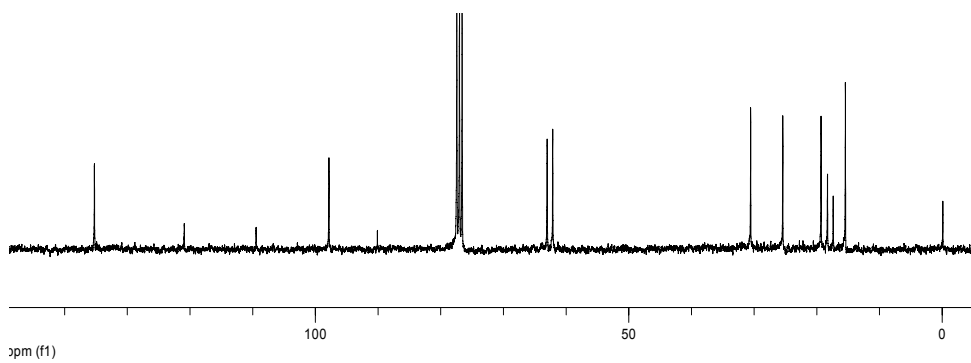


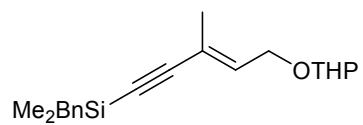


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



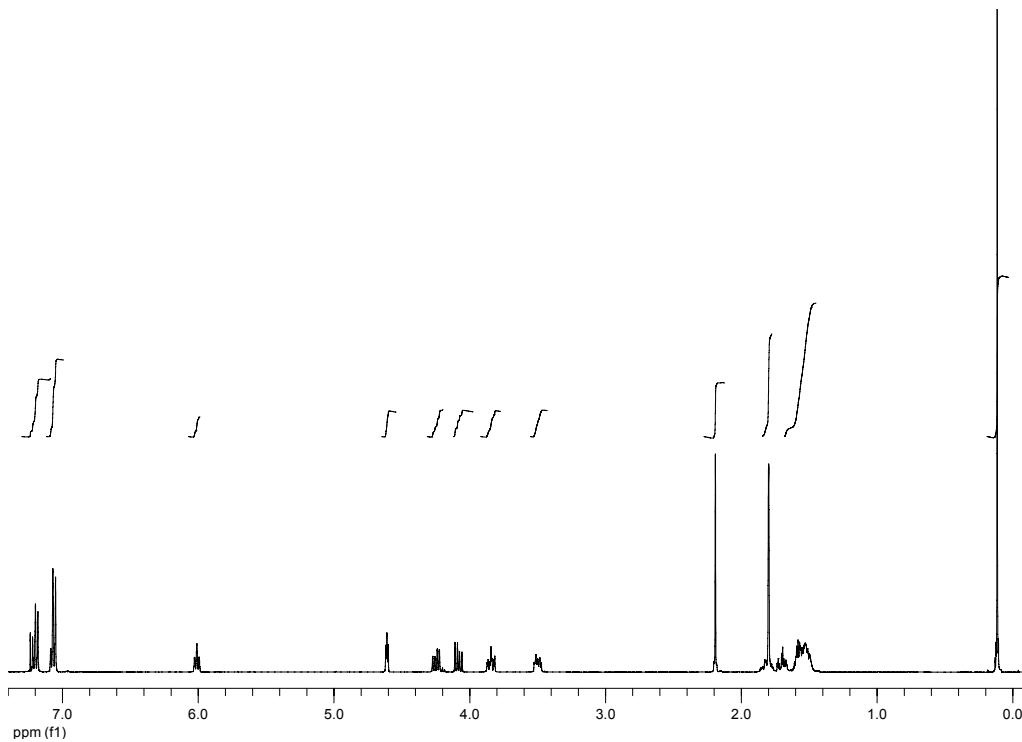
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



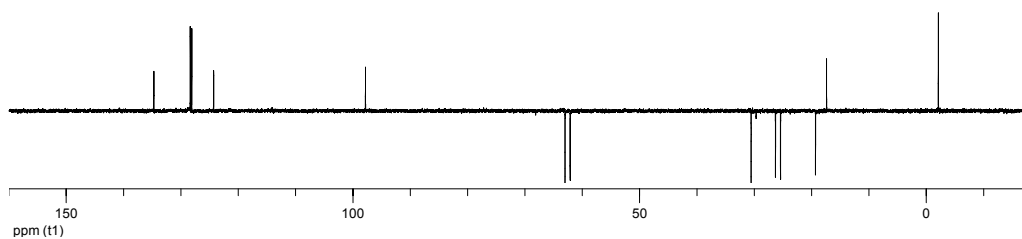
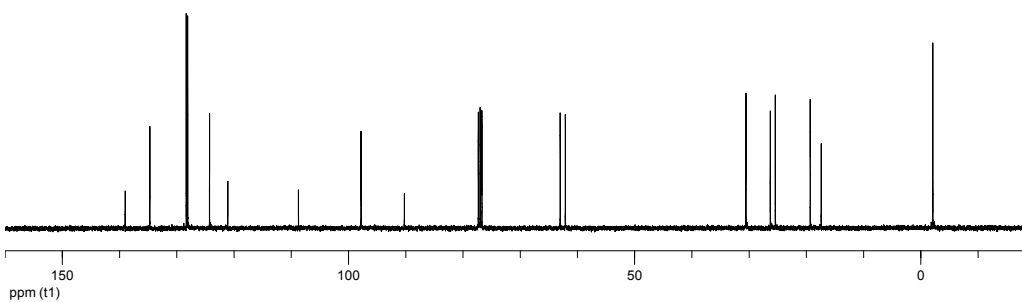


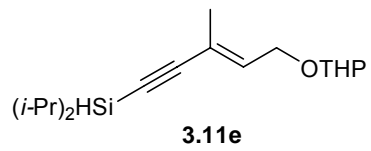
3.11d

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

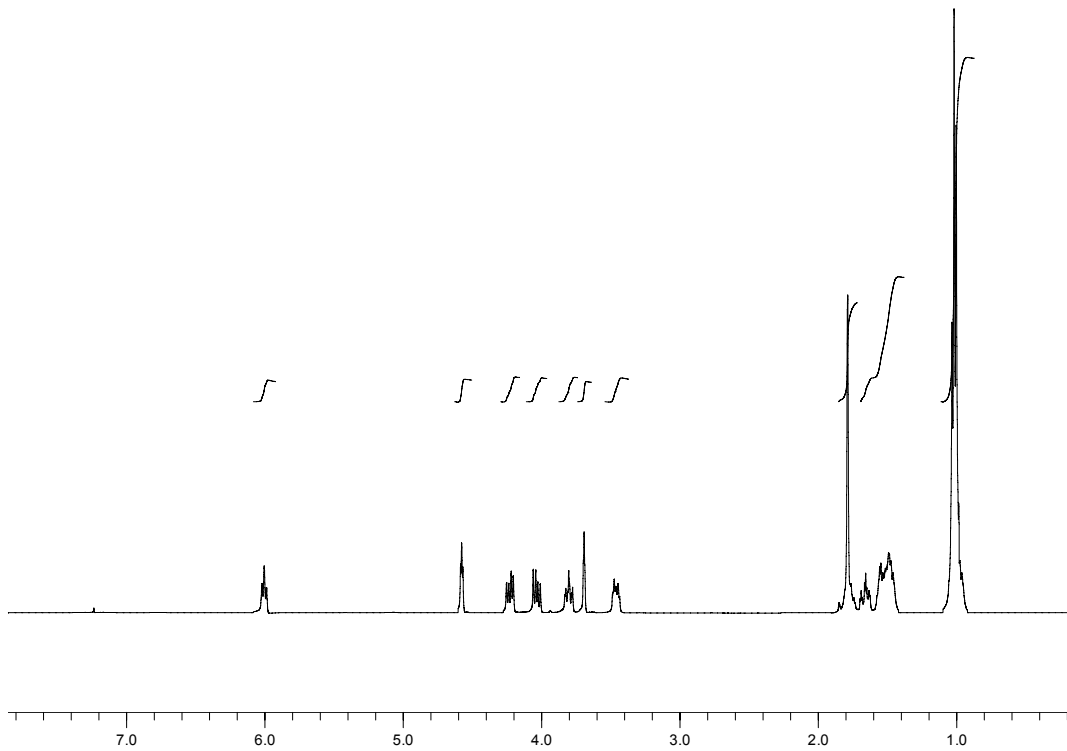


¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

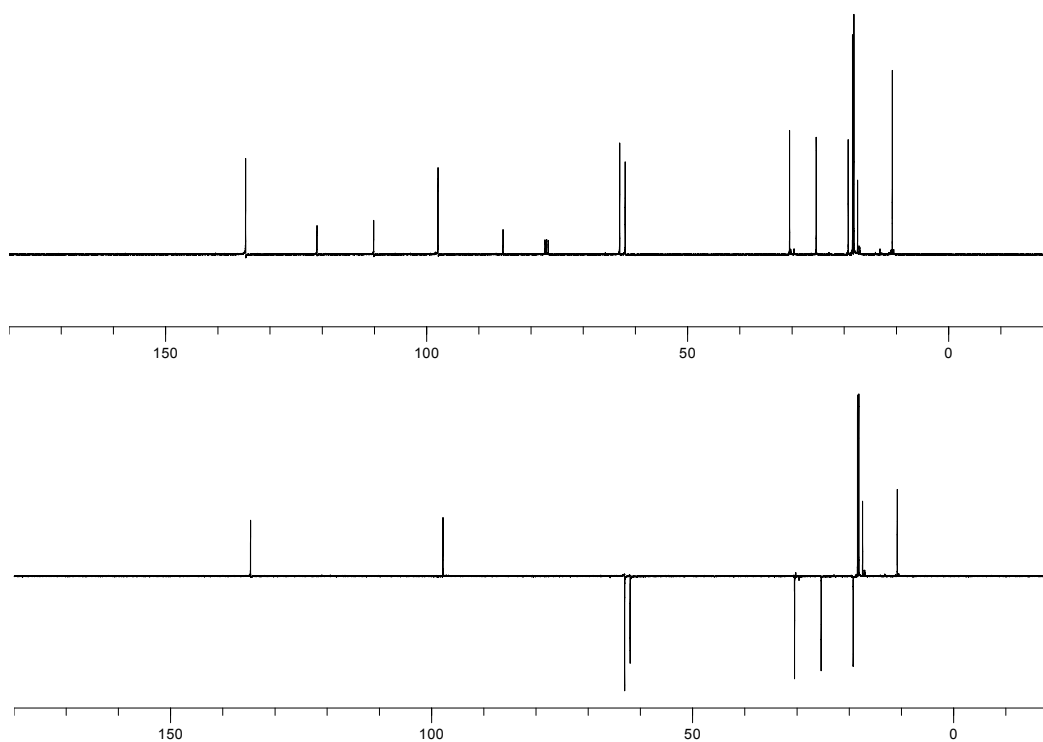


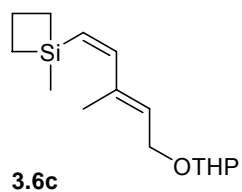


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

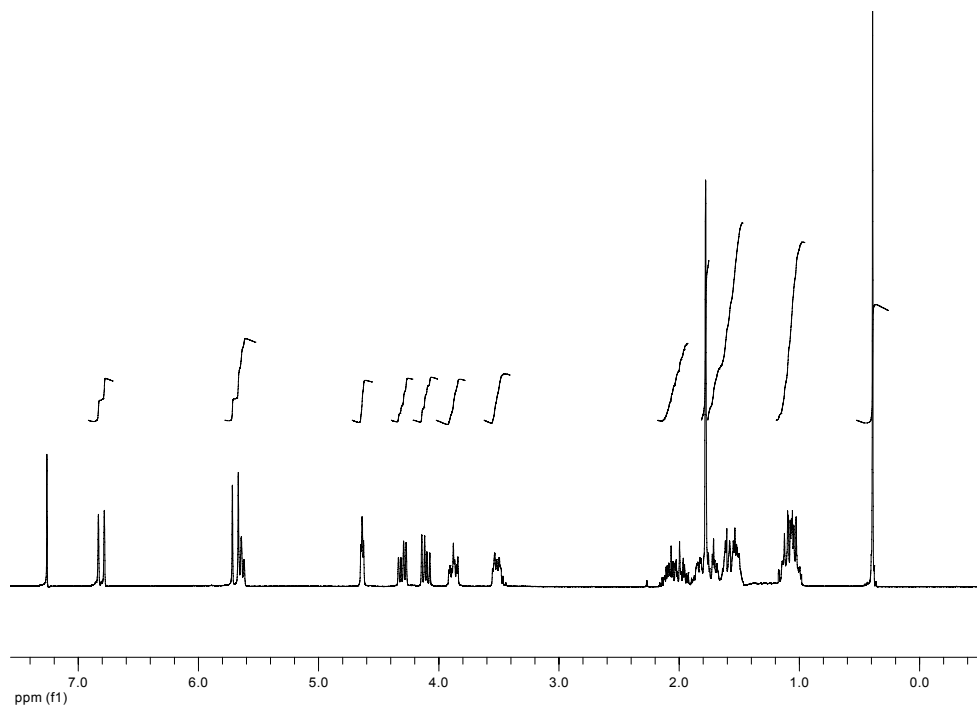


$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)

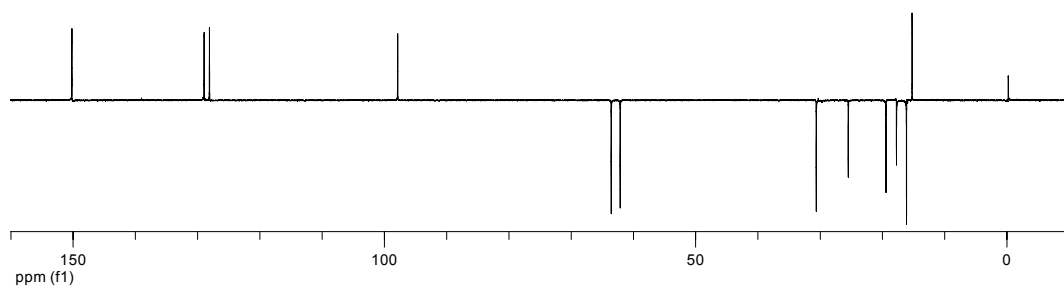
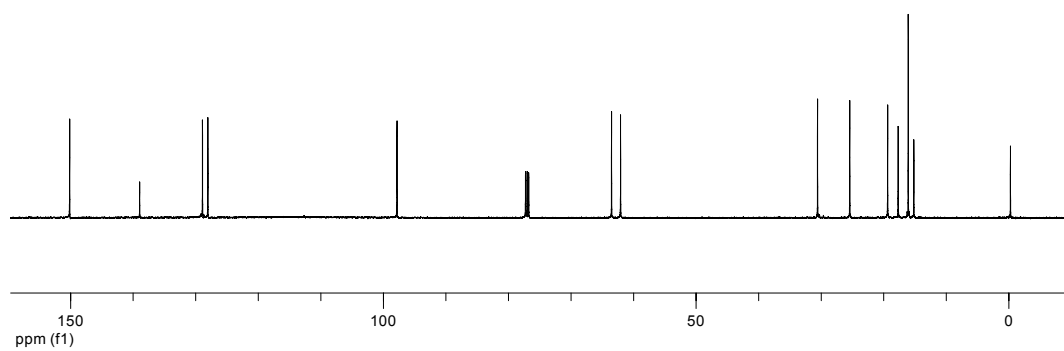


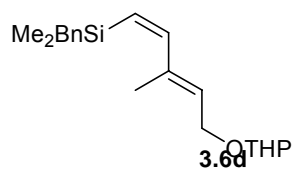


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

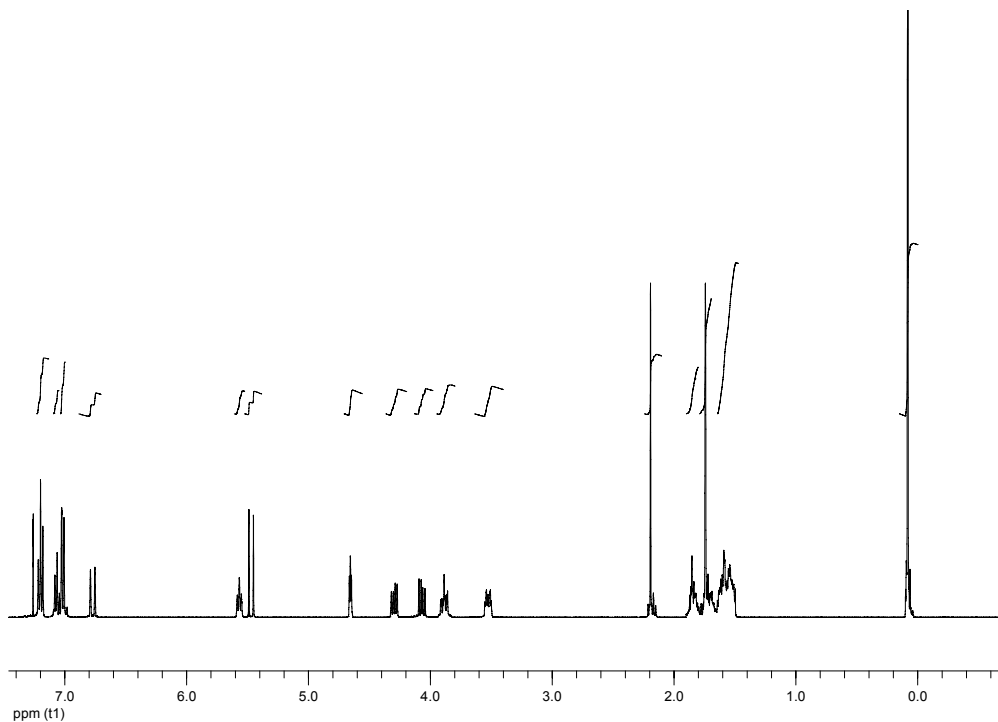


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

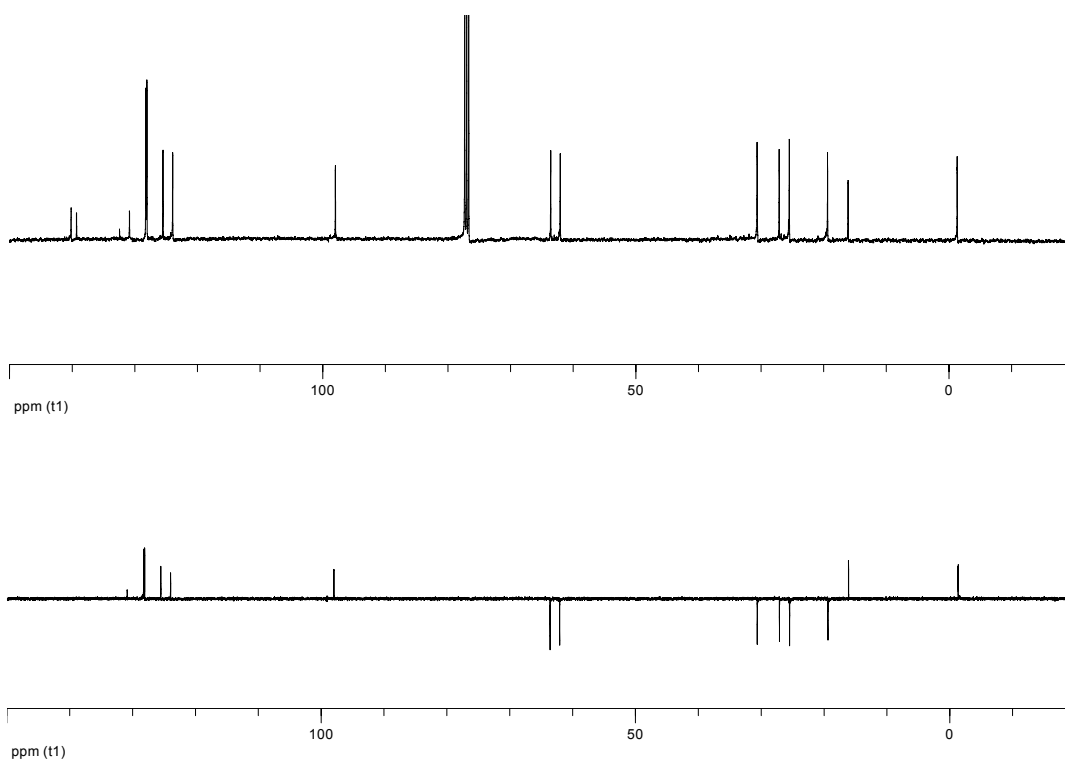


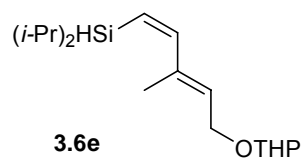


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

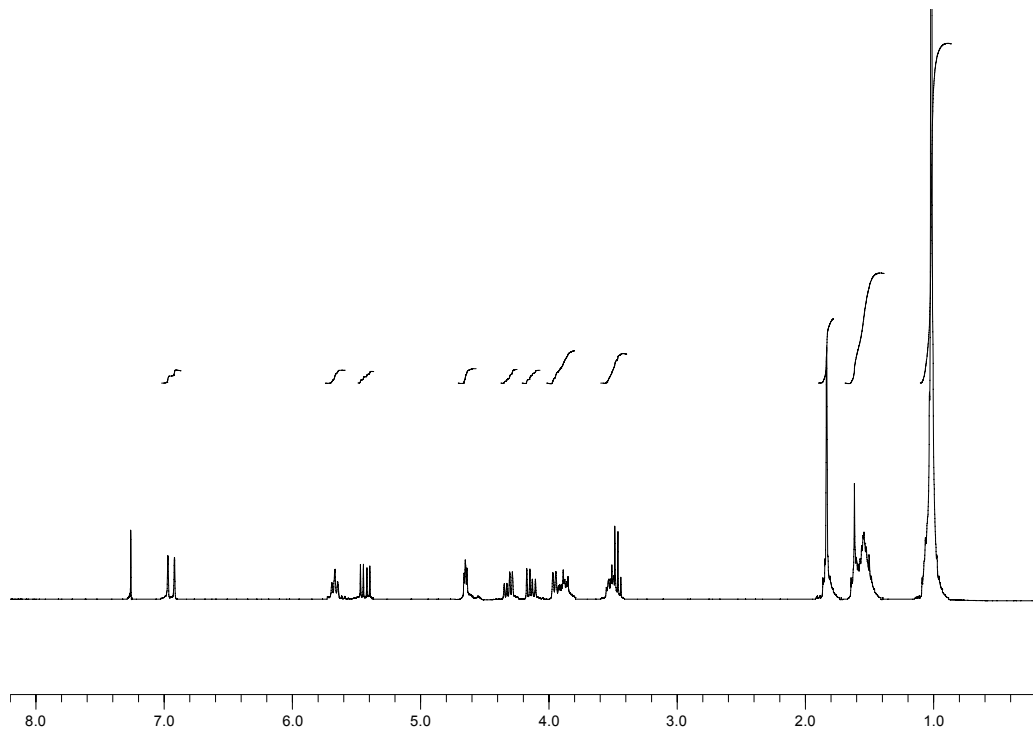


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

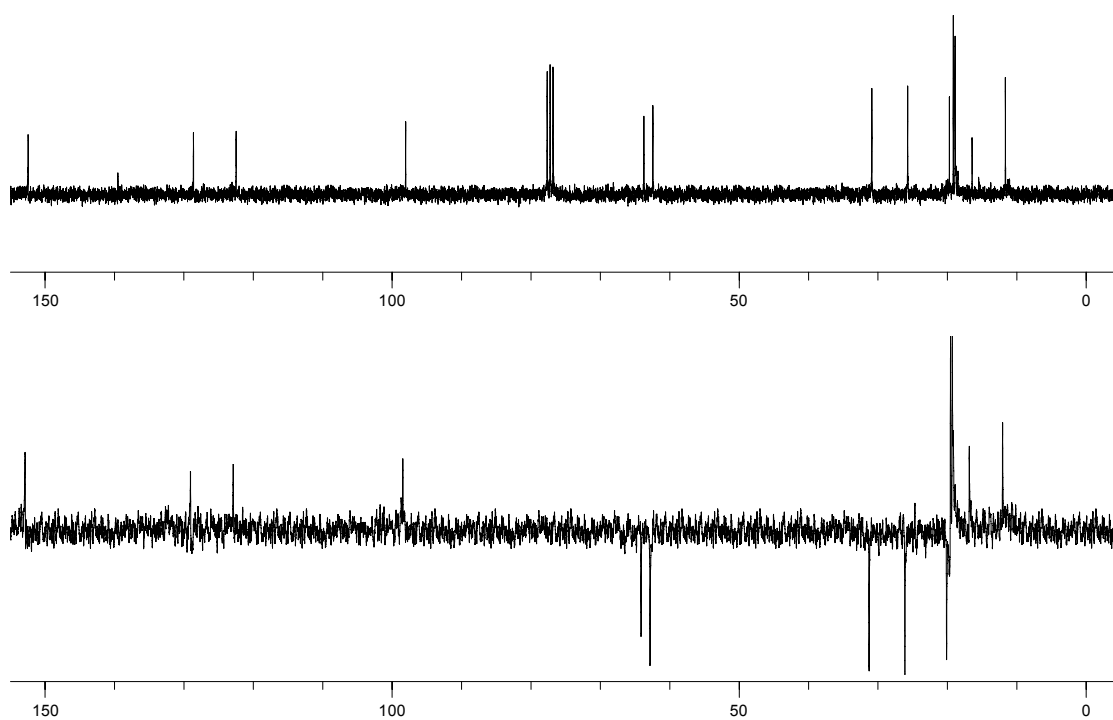


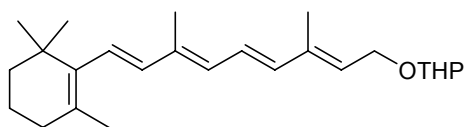


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



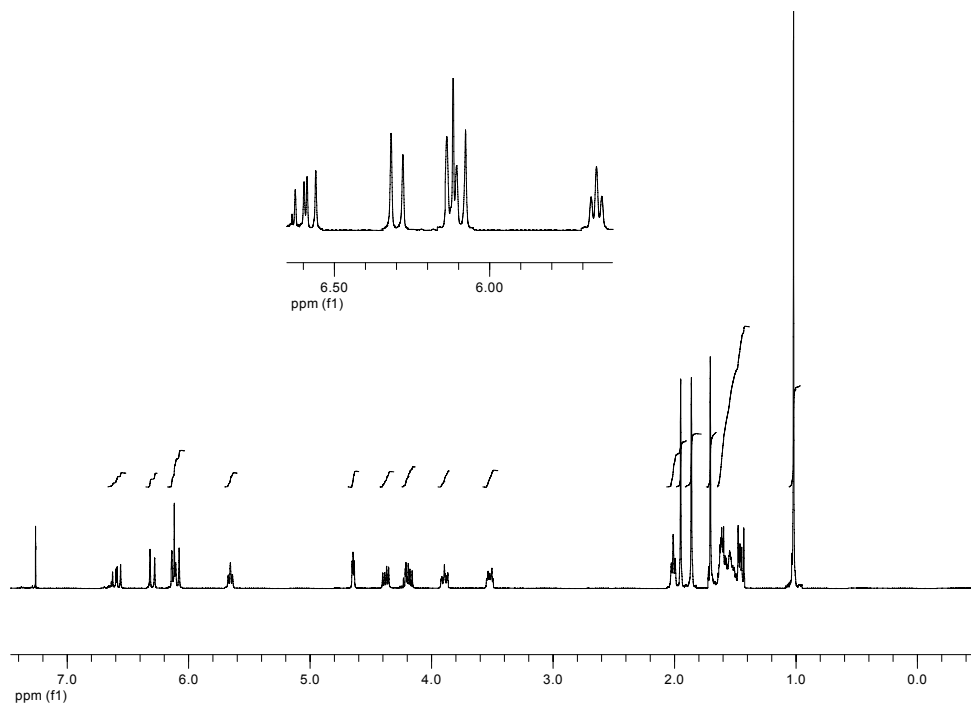
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



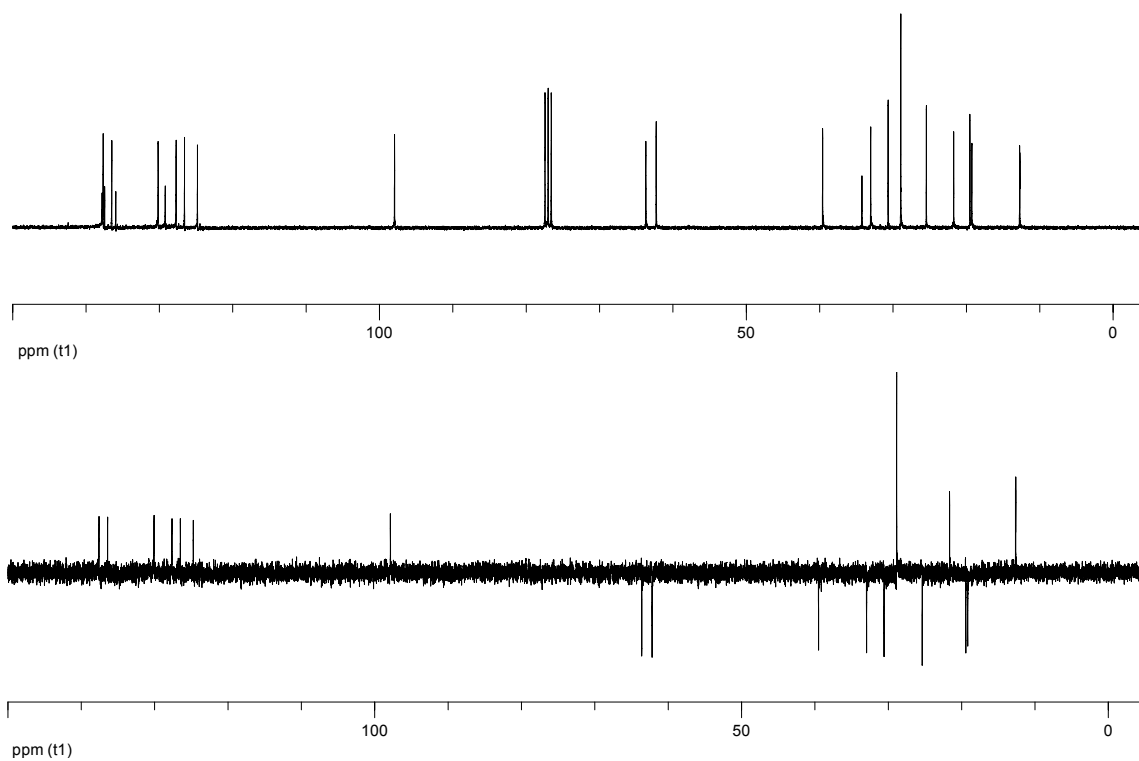


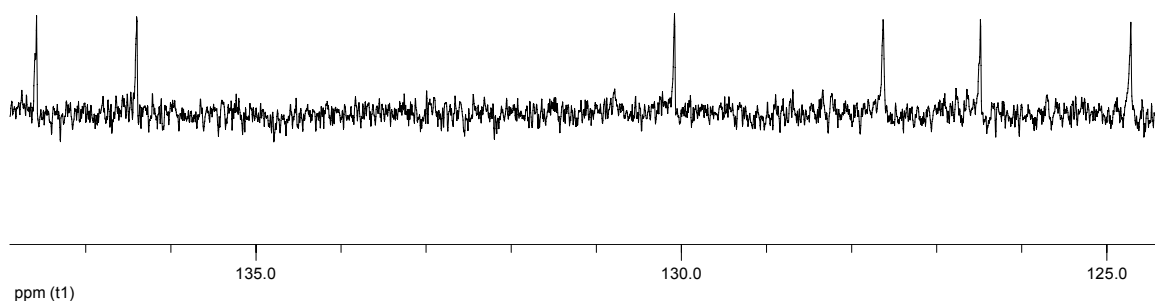
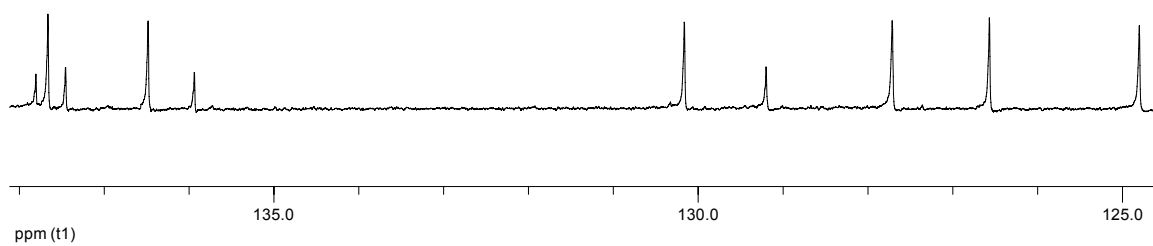
3.12

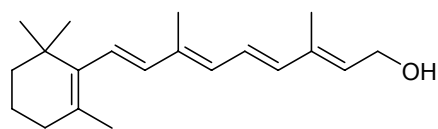
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

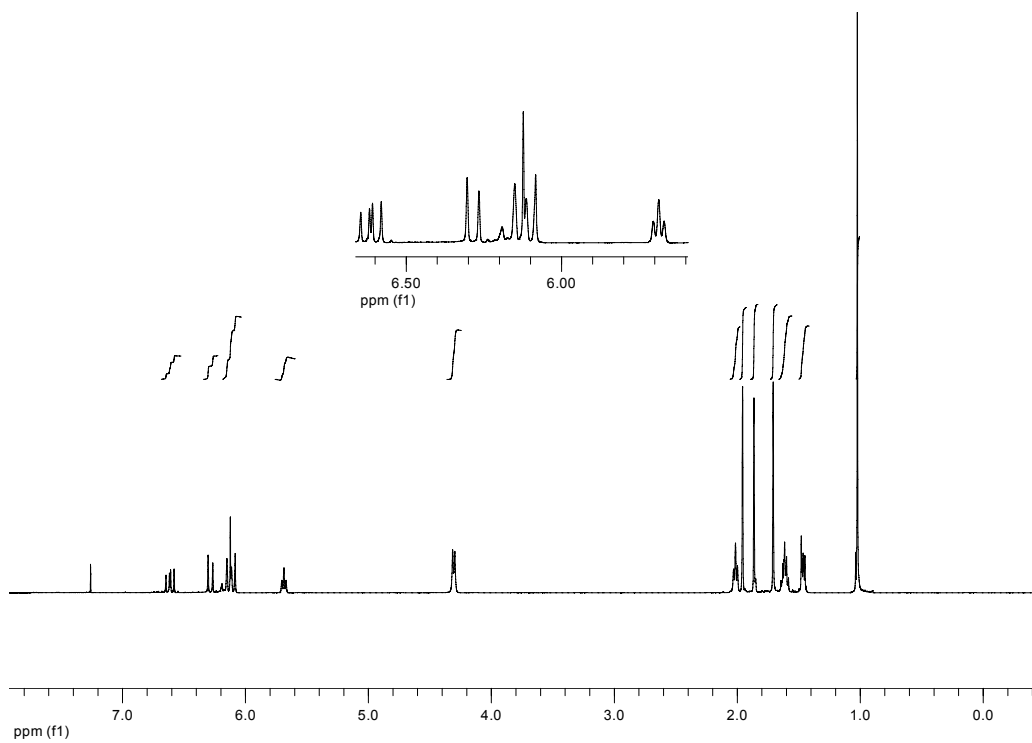




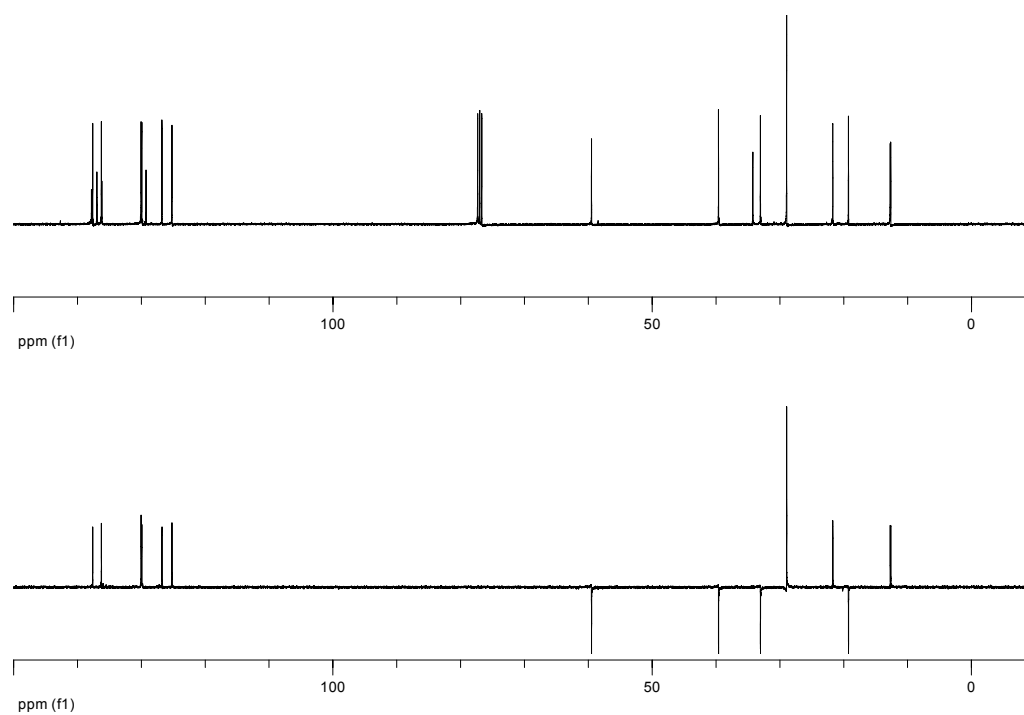


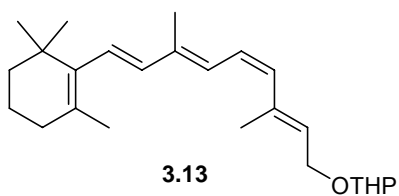
3.1 (Vitamin A, *trans*-retinol)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

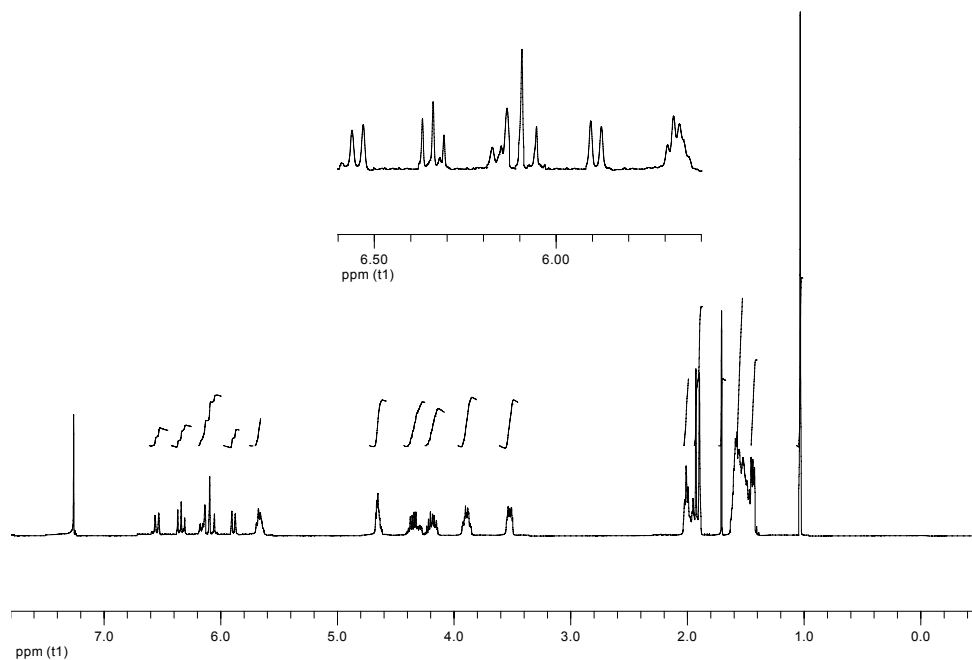


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

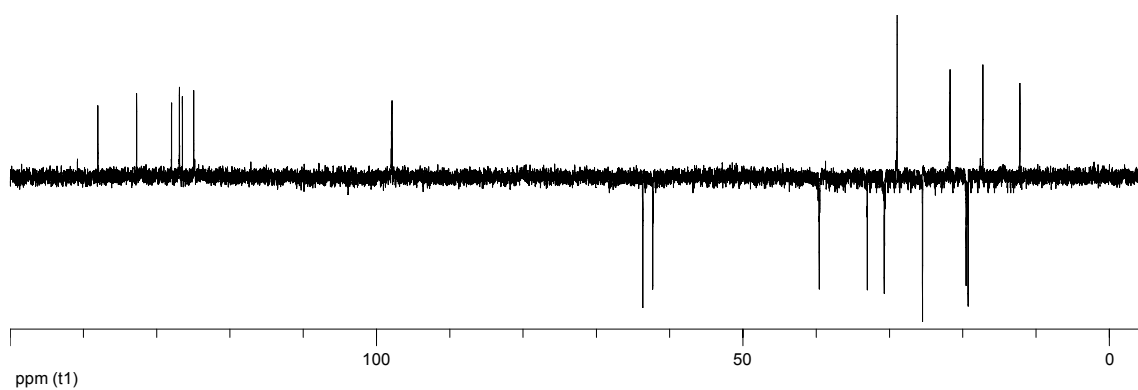
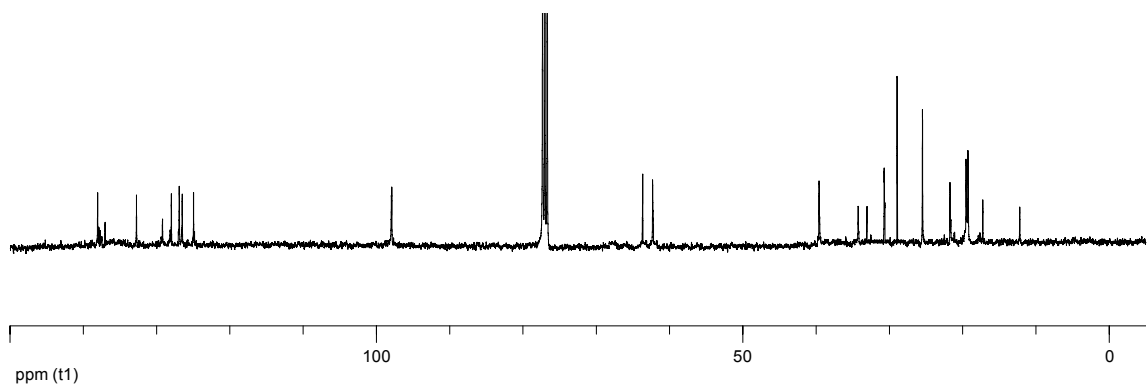


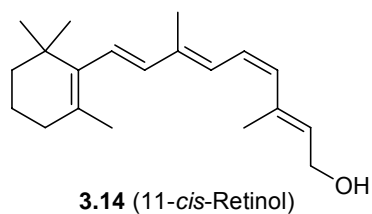


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

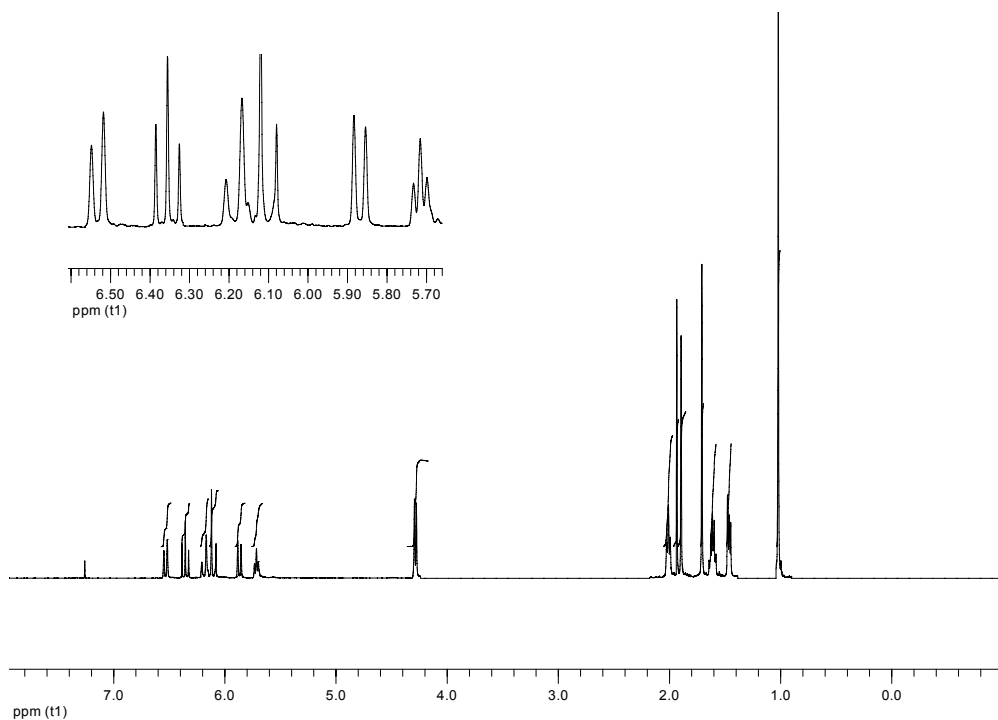


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

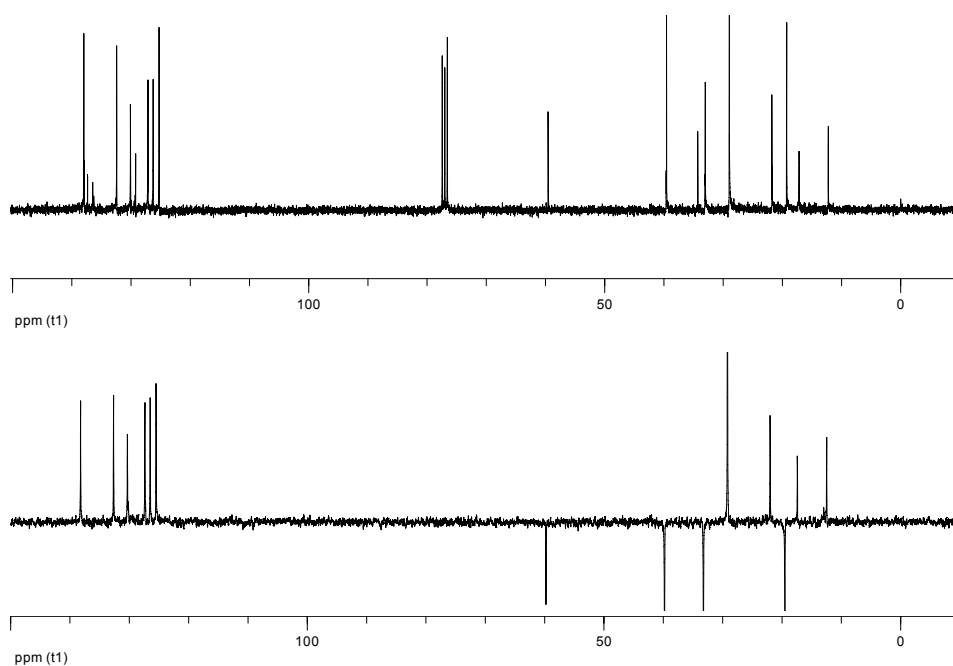


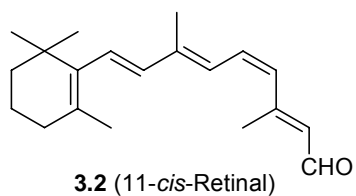


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

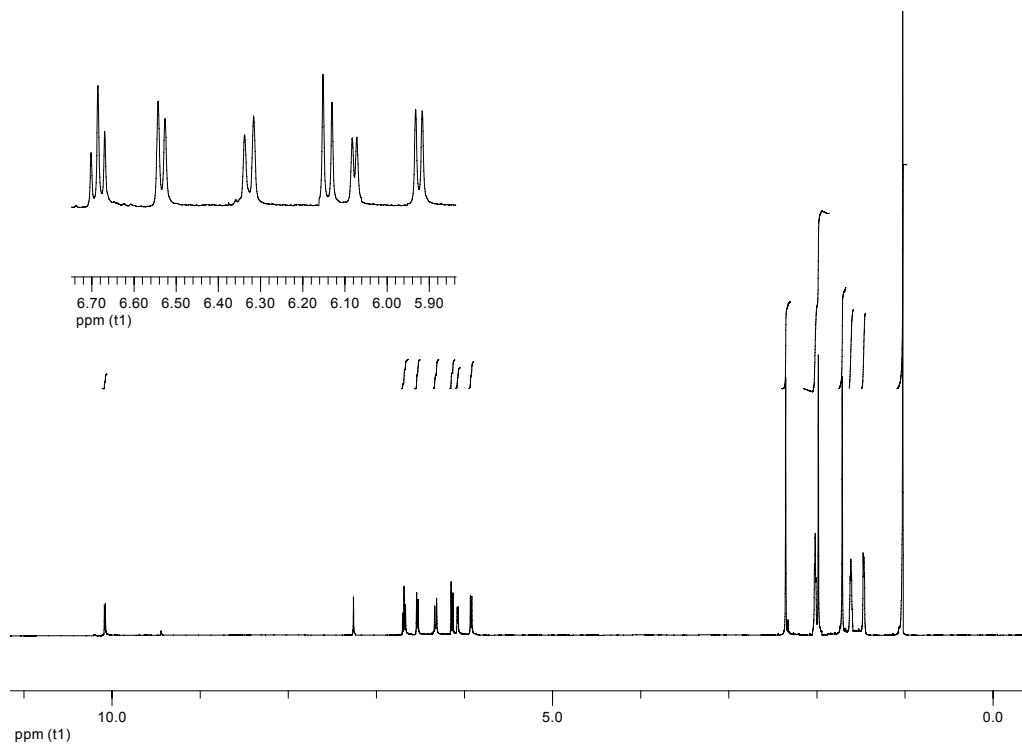


$^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

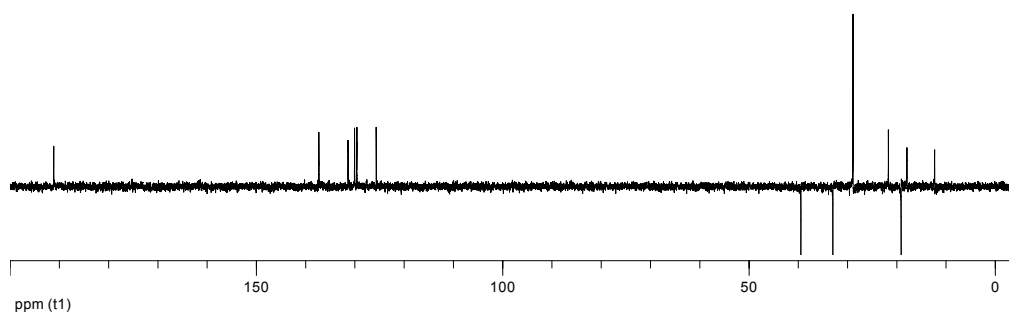
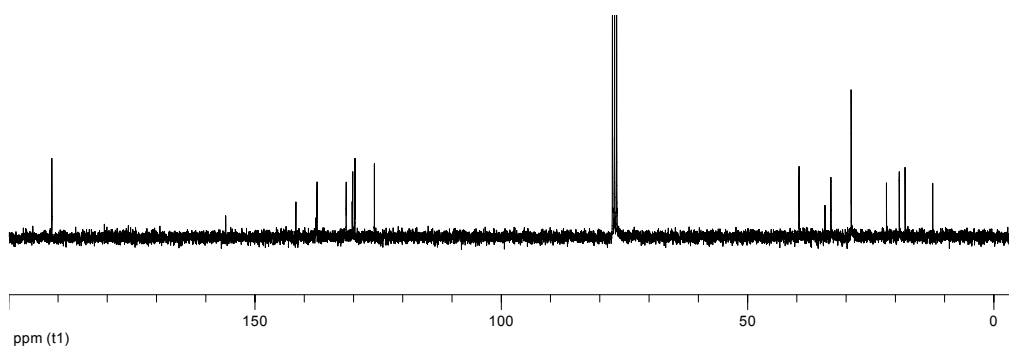


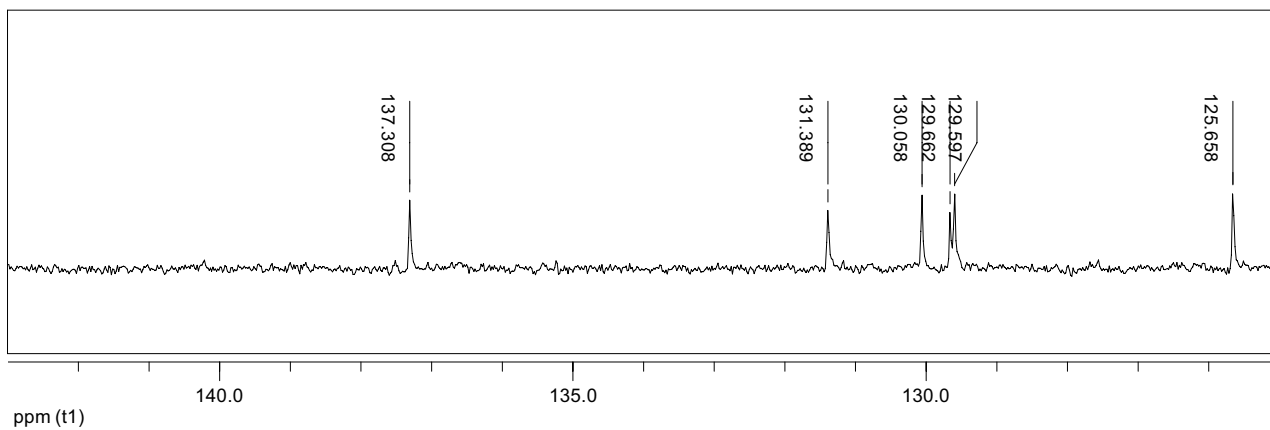
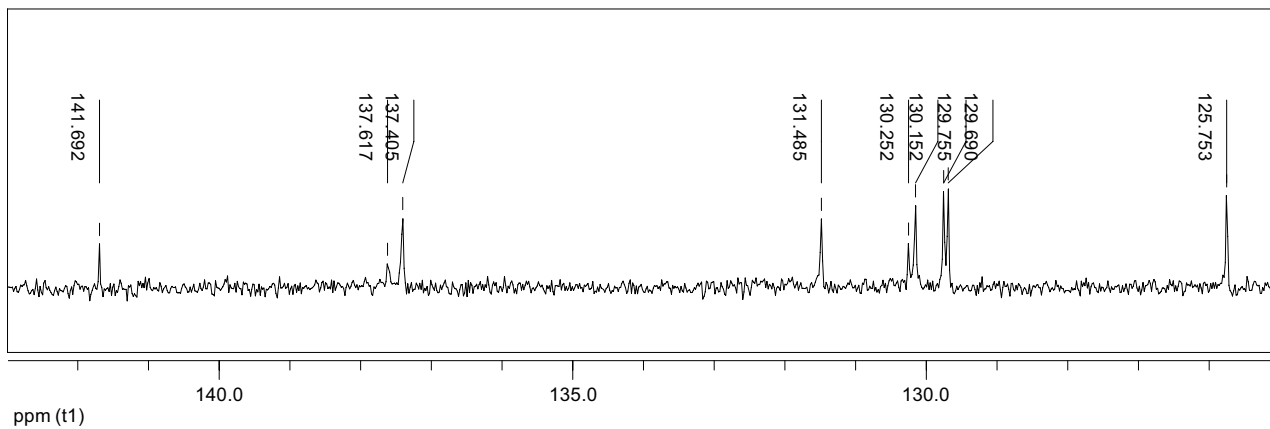


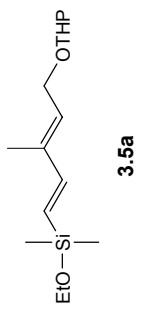
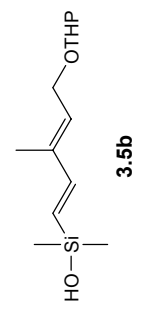
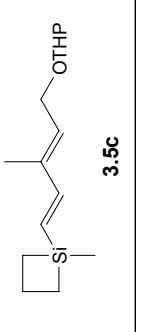
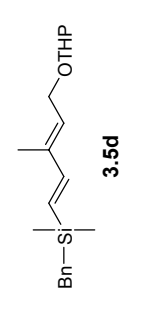
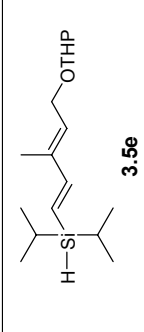
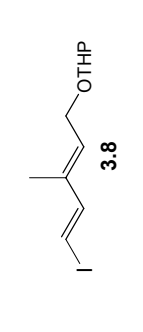
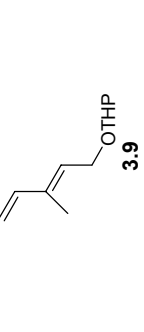
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

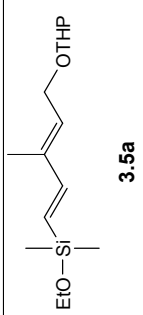
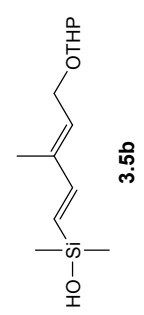
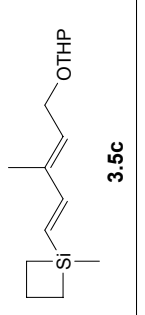
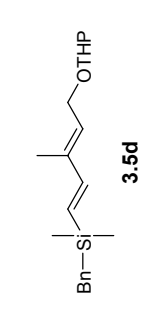
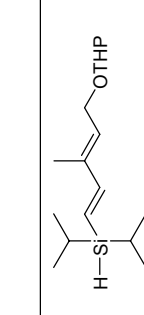
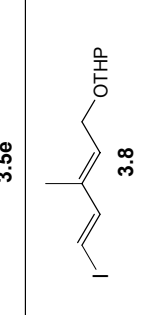
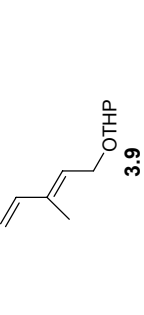


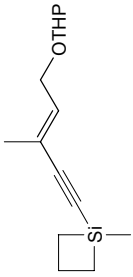
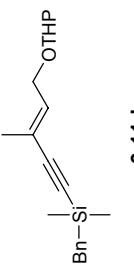
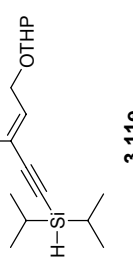
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

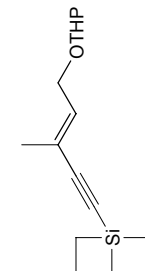
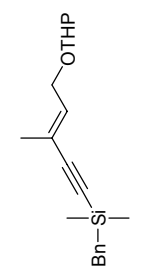
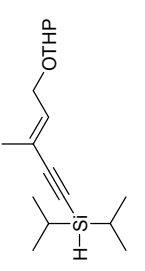


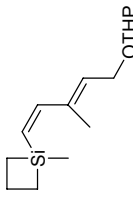
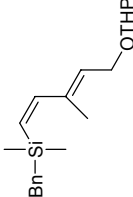
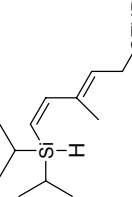
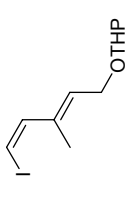


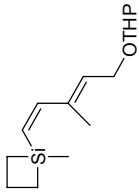
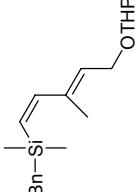
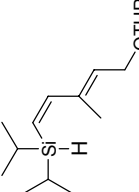
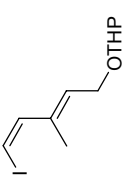
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz)	H ₁	H ₂	H ₄	H ₅	Me-C ₃	Si-R	OTHP H ₁	OTHP 2H ₂ , 2H ₃ , 2H ₄	OTHP H ₆
 3.5a	5.77 d, 1H J = 19.0	6.64 d, 1H J = 19.0	5.71 t, 1H J = 6.8	4.14, dd, 1H J = 12.9, 7.1 4.34, dd, 1H J = 12.9, 6.6	1.80 s, 3H	0.17, s, 6H 1.16, t, 3H, J = 6.9 3.63, q, 2H, J = 6.9	4.61 t, 1H J = 3.6	1.5-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 3.5b	5.80 d, 1H J = 19.0	6.61 d, 1H J = 19.0	5.70 t, 1H J = 6.7	4.16, dd, 1H J = 13.0, 7.2 4.31, dd, 1H J = 13.0, 6.2	1.75 s, 3H	0.19, s, 6H	4.62 t, 1H J = 3.4	1.4-1.7 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 3.5c	5.96 d, 1H J = 18.9	6.71 d, 1H J = 18.9	5.74 t, 1H J = 6.7	4.20, dd, 1H J = 12.9, 7.2 4.40, dd, 1H J = 12.9, 6.2	1.81 s, 3H	0.35, s, 3H 0.9-1.1, m, 4H 2.0-2.2, m, 2H	4.65 t, 1H J = 3.5	1.5-1.8 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 3.5d	5.80 d, 1H J = 18.9	6.55 d, 1H J = 18.9	5.70 t, 1H J = 6.7	4.18, dd, 1H J = 12.9, 7.2 4.38, dd, 1H J = 12.9, 6.2	1.70 s, 3H	0.07, s, 6H 2.11, s, 2H 6.9-7.0, m, 2H 7.0-7.1, m, 1H 7.1-7.2, m, 2H	4.65 t, 1H J = 3.5	1.5-1.6 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 3.5e	5.74 dd, 1H J = 18.8, 4.5	6.71 d, 1H J = 18.8	5.69 t, 1H J = 6.7	4.16, dd, 1H J = 12.8, 7.1 4.35, dd, 1H J = 12.8, 6.3	1.78 s, 3H	1.0-1.1, m, 14H 3.65, d, 1H, J = 4.5	4.64 t, 1H J = 3.8	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 3.8	6.23 d, 1H J = 14.6	7.05 d, 1H J = 14.6	5.55 t, 1H J = 6.1	4.07, dd, 1H J = 11.5, 6.7 4.19, dd, 1H J = 11.5, 5.5	1.71 s, 3H	--	4.55 t, 1H J = 3.2	1.5-1.8 m, 6H	3.3-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 3.9	5.00, d, 1H J = 10.0 5.55, d, 1H J = 17.4	6.35 dd, 1H J = 17.4, 10.0	5.61 t, 1H J = 6.7	4.12, dd, 1H J = 12.7, 7.2 4.33, dd, 1H J = 12.7, 6.3	1.75 s, 3H	--	4.55 t, 1H J = 3.7	1.4-1.8 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H

¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	Me-C ₃	Si-R	OTHP C _{1'}	OTHP C _{2'}	OTHP C _{3'}	OTHP C _{4'}	OTHP C _{5'}
 3.5a	124.9 CH	149.5 CH	137.7 C	130.0 CH	63.5 CH ₂	12.0 CH ₃	-1.8, 2CH ₃ 18.4, CH ₃ 58.3, CH ₂	97.7 CH	30.5 CH ₂	19.4 CH ₂	25.4 CH ₂	62.0 CH ₂
 3.5b	126.3 CH	148.9 CH	137.7 C	129.9 CH	63.6 CH ₂	12.0 CH ₃	0.1, 2CH ₃	97.8 CH	30.5 CH ₂	19.3 CH ₂	25.4 CH ₂	62.1 CH ₂
 3.5c	125.9 CH	149.3 CH	137.8 C	129.9 CH	63.7 CH ₂	12.1 CH ₃	-1.8, CH ₃ 14.4, 2CH ₂ 18.2, CH ₂	97.9 CH	30.6 CH ₂	19.4 CH ₂	25.4 CH ₂	62.2 CH ₂
 3.5d	125.8 CH	148.6 CH	137.8 C	129.2 CH	63.6 CH ₂	12.0 CH ₃	-3.3, 2CH ₃ 26.1, CH ₂ 123.8, CH 127.9, 2CH 128.1, 2CH 139.8, C	97.8 CH	30.5 CH ₂	19.3 CH ₂	25.4 CH ₂	62.1 CH ₂
 3.5e	120.3 CH	151.9 CH	138.2 C	129.5 CH	63.9 CH ₂	12.3 CH ₃	10.9, 2CH 18.8, 2CH ₃ 19.0, 2CH ₃	98.3 CH	30.9 CH ₂	19.7 CH ₂	25.7 CH ₂	62.4 CH ₂
 3.8	75.6 CH	148.7 CH	136.7 C	129.2 CH	62.9 CH ₂	12.0 CH ₃	-	97.7 CH	30.4 CH ₂	19.2 CH ₂	25.3 CH ₂	62.0 CH ₂
 3.9	128.0 CH ₂	140.7 CH	130.8 C	112.6 CH	63.4 CH ₂	11.8 CH ₃	-	97.8 CH	30.5 CH ₂	19.4 CH ₂	25.4 CH ₂	62.1 CH ₂

¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz)	H ₄	H ₅	Me-C ₃	Si-R	OTHP H _{1'}	OTHP 2H ₂ , 2H ₃ , 2H ₄	OTHP H _{5'}
 <p style="text-align: center;">3.11c</p>	6.08 t, 1H J = 6.7	4.10, dd, 1H J = 13.3, 7.2 4.26, dd, 1H J = 13.3, 6.2	1.85 s, 3H	0.43, s, 3H 0.9-1.2, m, 4H 1.9-2.2, m, 2H	4.63 t, 1H J = 3.2	1.4-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <p style="text-align: center;">3.11d</p>	6.05 t, 1H J = 6.7	4.09, dd, 1H J = 13.3, 7.2 4.24, dd, 1H J = 13.3, 6.2	1.79 s, 3H	0.12, s, 6H 2.18, s, 2H 7.1-7.2, m, 3H 7.2-7.3, m, 2H	4.61 t, 1H J = 3.1	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p style="text-align: center;">3.11e</p>	6.01 t, 1H J = 6.7	4.03, dd, 1H J = 13.2, 7.2 4.23, dd, 1H J = 13.2, 6.3	1.79 s, 3H	1.02, m, 14H 3.69, s, 1H	4.57 t, 1H J = 3.5	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H

¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	Me-C ₃	Si-R	OTHP C _{1'}	OTHP C _{2'}	OTHP C _{3'}	OTHP C _{4'}	OTHP C _{5'}
 3.11c	90.1 C	109.4 C	120.9 C	135.2 CH	63.0 CH ₂	17.4 CH ₃	-0.1, CH ₃ 15.4, 2CH ₂ 18.3, CH ₂	97.8 CH	30.5 CH ₂	19.2 CH ₂	25.4 CH ₂	62.1 CH ₂
 3.11d	90.2 C	108.7 C	121.1 C	134.7 CH	63.0 CH ₂	17.3 CH ₃	-2.1, 2CH ₃ 26.2, CH ₂ 124.2, CH 128.0, 2CH 128.3, 2CH 139.0, C	97.8 CH	30.5 CH ₂	19.3 CH ₂	25.4 CH ₂	62.1 CH ₂
 3.11e	85.4 C	110.1 C	121.0 C	134.7 CH	63.0 CH ₂	17.4 CH ₃	10.8, 2CH 18.2, 2CH ₃ 18.4, 2CH ₃	97.8 CH	30.5 CH ₂	19.2 CH ₂	25.4 CH ₂	62.0 CH ₂

¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz)	H ₁	H ₂	H ₄	H ₅	Me-C ₃	Si-R	OTHP H _r	OTHP 2H ₂ , 2H ₃ , 2H ₄	OTHP H ₆
 3.6c	5.69 d, 1H J = 14.7	6.81 d, 1H J = 14.7	5.64 t, 1H J = 6.7	4.12, dd, 1H J = 12.8, 7.2 4.29, dd, 1H J = 12.8, 6.2	1.78 s, 3H	0.39, s, 3H 0.9-1.2, m, 4H 1.9-2.1, m, 2H	4.64 t, 1H J = 3.5	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 3.6d	5.47 d, 1H J = 14.7	6.77 d, 1H J = 14.7	5.57 t, 1H J = 6.7	4.07, dd, 1H J = 12.5, 7.1 4.30, dd, 1H J = 12.5, 6.3	1.74 s, 3H	0.08, s, 6H 2.19, s, 2H 7.0-7.1, m, 2H 7.1-7.2, m, 1H 7.3-7.4, m, 2H	4.65 t, 1H J = 3.7	1.4-1.9 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 3.6e	5.43 dd, 1H J = 15.1, 7.0	6.95 d, 1H J = 15.1	5.66 t, 1H J = 6.7	4.14, dd, 1H J = 12.9, 7.0 4.31, dd, 1H J = 12.9, 6.3	1.83 s, 3H	1.0-1.1, m, 14H 3.47, d, 1H, J = 7.0 Hz	4.65 t, 1H J = 3.2	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 3.10	6.23 d, 1H J = 8.5	6.76 d, 1H J = 8.5	5.81 t, 1H J = 6.6	4.13, dd, 1H J = 13.1, 7.0 4.19, dd, 1H J = 13.1, 6.2	1.93 s, 3H	--	4.65 t, 1H J = 3.2	1.4-1.8 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H

¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75 MHz)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	Me-C ₃	Si-R	OTHP C _{1'}	OTHP C _{2'}	OTHP C _{3'}	OTHP C _{4'}	OTHP C _{5'}
 3.6c	128.9 CH	149.9 CH	138.8 C	127.9 CH	63.7 CH ₂	12.1 CH ₃	-1.8, CH ₃ 14.4, 2CH ₂ 18.2, CH ₂	97.9 CH	30.6 CH ₂	19.4 CH ₂	25.4 CH ₂	62.2 CH ₂
 3.6d	125.5 CH	150.9 CH	139.3 C	132.4 CH	63.6 CH ₂	16.1 CH ₃	-1.3, 2CH ₃ 27.1, CH ₂ 123.9, CH 128.1, 2CH 128.2, 2CH 140.2, C	97.9 CH	30.6 CH ₂	19.4 CH ₂	25.5 CH ₂	62.1 CH ₂
 3.6e	122.5 CH	152.5 CH	139.5 C	128.6 CH	63.7 CH ₂	16.4 CH ₃	11.6, 2CH 18.8, 2CH ₃ 19.1, 2CH ₃	98.0 CH	30.9 CH ₂	19.7 CH ₂	25.7 CH ₂	62.4 CH ₂
 3.10	76.6 CH	141.5 CH	136.1 C	129.8 CH	63.1 CH ₂	15.8 CH ₃	--	97.8 CH	30.6 CH ₂	19.4 CH ₂	25.4 CH ₂	62.2 CH ₂

¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz)	H ₂	H ₃	H ₄	H ₇	H ₈	H ₁₀	H ₁₁	H ₁₂	H ₁₄	H ₁₅	2Me-C ₁	Me-C ₃	Me-C ₉	Me-C ₁₃	OTHP H _r	OTHP 2H _z , 2H _o , 2H ₄	OTHP H _g
<i>trans</i> -Tetrahydro pyran-2-yl retinyl ether (3.12)	1.5-1.6 m, 2H	1.4-1.5 m, 2H	2.01 t, 2H J = 6.2	6.08 d, 1H J = 16.2	6.13 d, 1H J = 16.2	6.07 d, 1H J = 11.2	6.59 dd, 1H J = 15.1, 11.2	6.32 d, 1H J = 15.1	5.66 t, 1H J = 6.9	4.19, dd, 1H J = 12.8, 7.4 4.37, dd, 1H J = 12.8, 6.5	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.95 s, 3H	1.86 s, 3H	4.64 t, 1H J = 3.2	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 1H, m
<i>trans</i> -Retinol (3.1)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H J = 5.9	6.08 d, 1H J = 16.1	6.16 d, 1H J = 16.1	6.12 d, 1H J = 11.0	6.59 dd, 1H J = 15.2, 11.0	6.28 d, 1H J = 15.2	5.69 t, 1H J = 6.8	4.30, d, 2H J = 6.8	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.96 s, 3H	1.86 s, 3H	--	--	--
11- <i>cis</i> - Tetrahydro pyran-2-yl retinyl ether (3.13)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H J = 6.2	6.18 d, 1H J = 16.0	6.07 d, 1H J = 16.0	6.53 d, 1H J = 11.7	6.33 t, 1H J = 11.7	5.90 d, 1H J = 11.7	5.68 t, 1H J = 6.3	4.18, dd, 1H J = 12.7, 6.3 4.36, dd, 1H J = 12.7, 6.3	1.01 s, 6H	1.70 s, 3H	1.92 s, 3H	1.89 s, 3H	4.65 t, 1H J = 3.7	1.5-1.6 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
11- <i>cis</i> -Retinol (3.14)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H J = 6.3	6.17 d, 1H J = 16.1	6.08 d, 1H J = 16.1	6.56 d, 1H J = 11.8	6.35 t, 1H J = 11.8	5.87 d, 1H J = 11.8	5.72 t, 1H J = 6.8	4.29, t, 2H J = 6.8	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.93 s, 3H	1.89 s, 3H	--	--	--
11- <i>cis</i> -Retinal (3.2)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.02 t, 2H J = 5.8	6.34 d, 1H J = 16.0	6.13 d, 1H J = 16.0	6.53 d, 1H J = 12.4	6.68 dd, 1H J = 12.4, 11.8	5.91 d, 1H J = 11.8	6.08 d, 1H J = 8.0	10.01, d, 1H J = 8.0	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.99 s, 3H	2.35 s, 3H	--	--	--

¹³ C NMR (CDCl ₃ , 100 MHz)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	2Me- C ₁	Me- C ₅	Me- C ₉	Me- C ₁₃	C _{1'}	C _{2'}	C _{3'}	C _{4'}	C _{5'}
<i>trans</i> - Tetrahydro pyran-2-yl retinyl ether (3.12)	34.2 C	39.6 CH ₂	19.5 CH ₂	33.0 CH ₂	129.2 C	137.8 C	126.6 CH	137.6 CH	137.4 C	130.2 CH	124.8 CH	136.5 CH	135.9 C	127.7 CH	63.7 CH ₂	28.9 2CH ₃	21.7 CH ₃	12.7 CH ₃	12.7 CH ₃	97.9 CH	30.6 CH ₂	19.2 CH ₂	25.4 CH ₂	62.3 CH ₂
<i>trans</i> -Retinol (3.1)	34.2 C	39.6 CH ₂	19.2 CH ₂	33.0 CH ₂	129.2 C	137.8 C	126.8 CH	137.6 CH	136.9 C	129.9 CH	125.2 CH	136.3 CH	136.2 C	130.0 CH	59.5 CH ₂	28.9 2CH ₃	21.7 CH ₃	12.6 CH ₃	12.7 CH ₃	--	--	--	--	--
11- <i>cis</i> - Tetrahydro pyran-2-yl retinyl ether (3.13)	34.2 C	39.6 CH ₂	19.5 CH ₂	33.0 CH ₂	129.1 C	137.6 C	126.9 CH	138.0 CH	137.8 C	126.5 CH	124.9 CH	132.7 CH	137.0 C	127.9 CH	63.7 CH ₂	28.9 2CH ₃	21.7 CH ₃	12.2 CH ₃	17.3 CH ₃	97.9 CH	30.7 CH ₂	19.3 CH ₂	25.4 CH ₂	62.3 CH ₂
11- <i>cis</i> -Retinol (3.14)	34.2 C	39.6 CH ₂	19.3 CH ₂	33.0 CH ₂	129.2 C	137.9 C	127.1 CH	138.0 CH	137.3 C	126.2 CH	125.3 CH	132.4 CH	136.5 C	130.1 CH	59.5 CH ₂	28.9 2CH ₃	21.8 CH ₃	12.2 CH ₃	17.2 CH ₃	--	--	--	--	--
11- <i>cis</i> -Retinal (3.2)	34.3 C	39.5 CH ₂	19.2 CH ₂	33.0 CH ₂	130.2 C	137.6 C	131.5 CH	137.4 CH	141.7 C	125.7 CH	129.7 CH	130.1 CH	155.9 C	129.7 CH	191.2 CH	29.0 2CH ₃	21.8 CH ₃	12.4 CH ₃	18.0 CH ₃	--	--	--	--	--