



00573
UNIVERSIDAD NACIONAL 1
AUTONOMA DE MEXICO 20

FACULTAD DE QUIMICA

Una síntesis tipo biogenético
de furanos 2, 4-disustituidos

T E S I S
Que para obtener el Título de
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(Química Orgánica)
P r e s e n t a
Reyna Alicia Díaz Cortés Flores

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

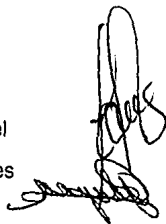
JURADO

PRESIDENTE: Dra. Martha Albores Velasco
PRIMER VOCAL: Dr. Gustavo A. García de la Mora
SECRETARIO: Dr. Raymundo Cruz Almanza
PRIMER SUPLENTE: Dr. Guillermo Delgado Lamas
SEGUNDO SUPLENTE: M. en C. José Manuel Méndez
Stivalet

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Facultad de Química, U.N.A.M.
División de Estudios de Posgrado
Dpto. de Química Orgánica

ASESOR: Dr. Luis Angel Maldonado Graniel
SUSTENTANTE: Q. Reyna Alicia Díaz Cortés Flores



Agradezco de manera muy especial al Dr. Luis Angel Maldonado G. el haberme permitido trabajar en su laboratorio, desarrollando un tema de su propia inspiración y bajo su tan valiosa asesoría.

Igualmente agradezco a todas las personas que de alguna manera contribuyeron en el desarrollo de este trabajo.

Un segundo regalo a mis padres, con amor.

C O N T E N I D O

RESUMEN	2
SUMMARY	3
INTRODUCCION	4
ANTECEDENTES	8
DISCUSION	18
PARTE EXPERIMENTAL	49
CONCLUSIONES	65
BIBLIOGRAFIA	68

RESUMEN

Dentro del grupo de los compuestos orgánicos de origen natural y particularmente en el caso de los terpenos, hay un número importante de ellos que contienen en su estructura un anillo de furano, con diferentes patrones de sustitución (mono, di y trisustituidos, en diversas combinaciones, 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,3,5-, etc.). Al igual que los furanos 3-sustituidos, los 2,4-disustituidos presentan ciertas dificultades para ser sintetizados, partiendo desde luego del anillo de furano ya construido. Así pues, en esta tesis se logró desarrollar un nuevo método, particularmente para la síntesis de este tipo de furanos, los 2,4-, que además muestra cierta analogía a las etapas terminales de la biogénesis de los furanoterpenos.

Por otro lado, en este trabajo se desarrollaron también dos aplicaciones específicas de este nuevo método, con resultados positivos, que incluyen la preparación mejorada de un intermediario de una síntesis del sesquiterpeno bilobanona, previamente realizada en nuestro laboratorio y la síntesis de un intermediario muy avanzado de uso potencial para la preparación del equinofurano y los shikonofuranos, también productos de origen natural.

S U M M A R Y

In the group of naturally occurring compounds, particularly in the case of terpenes, a number of them has a furan moiety in their structure, with various possibilities of substitution (mono, di and trisubstituted, in different combinations, i.e. 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,3,5-, etc.). As in the case of 3-substituted furans, 2,4-disubstituted furans show some difficulties in their preparation when the starting material is the furan ring. In this work, we developed a novel methodology to prepare this type of compounds, 2,4-disubstituted furans, which also has certain similarity with the final steps in the biogenesis of furane terpenes.

On the other hand, we also applied this new methodology to two specific cases, which include the improved preparation of an intermediate in the synthesis of bilobanone, previously prepared in our laboratories, and the synthesis of an advanced intermediate with potential use for the preparation of echinofuran and shikonofurans, also natural products.

INTRODUCCION

Dentro de la teoría de la síntesis orgánica, existen diferentes procedimientos cuya aplicación a un problema determinado permite diseñar posibles rutas sintéticas. Estos procedimientos o estrategias sintéticas son de aplicabilidad variable, siendo algunos más generales que otros.

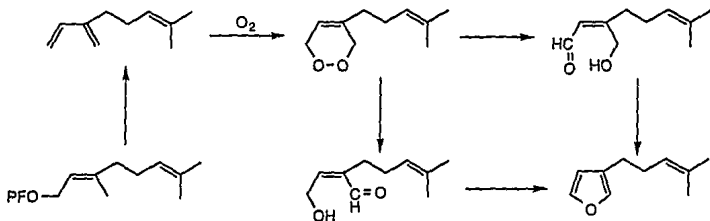
Así por ejemplo, el reconocimiento dentro de una estructura determinada de una subunidad capaz de relacionarse con una posible materia prima y/o determinada reacción química a partir de las cuales se pueda iniciar el proceso de construcción de esa subunidad, tiene aplicación prácticamente universal y está limitada sólo por la visión y conocimientos de quien la aplica. Esta estrategia es conocida como asociativa o por asociación.

Por otro lado, una estrategia sintética menos general es la llamada por analogía a la biosíntesis (o biomimética), que es sólo aplicable a aquellos compuestos de origen natural (o que sin serlo se encuentran estructuralmente muy cercanos a otros que sí lo son). La razón de esta particularidad se debe a que la presente estrategia se basa en el uso de una guía biogenética (real o hipotética) para diseñar la posible ruta sintética que simula a aquella en uno o más pasos. Es obvio que quedan fuera de esta posibilidad aquellos compuestos que no son de origen natural, puesto que no poseen una biogénesis que pueda ser usada como guía.

De los compuestos orgánicos de origen natural y en particular para el caso de los terpenos, hay un número importante de ellos que contienen en su estructura un anillo de furano. Aparentemente para este grupo de productos naturales, la formación de este heterociclo por alguna reacción biogenética secundaria, es un proceso relativamente favorecido, que

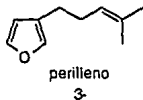
ocurre con frecuencia. La hipótesis más aceptada que explica cómo se forma un anillo de furano, a partir de un precursor acíclico, consiste en la cicloadición [4+2] de un 1,3-dieno con oxígeno para dar un peróxido cíclico, cuya isomerización a un compuesto γ -hidroxicarbonílico y reciclización completa la secuencia. Esta hipótesis se muestra en el esquema I para el caso del perilleno, un monoterpreno:

ESQUEMA I

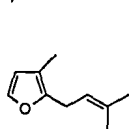


Dependiendo del grado de sustitución del precursor 1,3-dieno, será el tipo de sustitución en el furano resultante. Así se conocen terpenos con prácticamente todas las combinaciones posibles de sustitución:

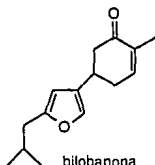
a) Monosustituidos:



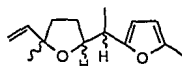
b) Disustituidos:



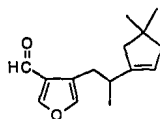
rosafurano
2,3-



bilobanona
2,4-

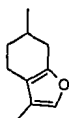


davanafuranos
2,5-

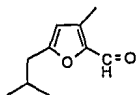


lactaral
3,4-

c) Trisustituidos:



mentofurano
2,3,4-

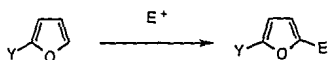


sin nombre
2,3,5-

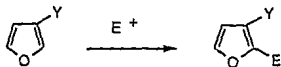
En la presente tesis se desarrolló un nuevo método para la síntesis de furanos 2,4-disustituidos funcionalizados, que muestra cierta analogía biomimética con las etapas terminales de la biogénesis de los furanoterpenos. Además se presentan dos aplicaciones específicas de este nuevo método, que incluyen la preparación mejorada de un intermediario de una síntesis del sesquiterpeno bilobanona y la síntesis de un intermediario muy avanzado de uso potencial para la preparación del equinofurano y los shikonofuranos.

ANTECEDENTES

Al igual que los furanos 3-sustituídos, los 2,4-disustituídos presentan dificultades para ser sintetizados. En este último caso, cuando se tiene el anillo de furano con un sustituyente en cualquier posición, éste no ayuda a la introducción del otro en la relación requerida (2,4). Específicamente, se conoce que un sustituyente electrodonador en la posición 2 del furano dirige la introducción electrofílica del segundo a la posición 5:



mientras que el mismo tipo de reacción, pero con un furano 3-sustituído, usualmente dirige la introducción del electrófilo a la posición 2*:



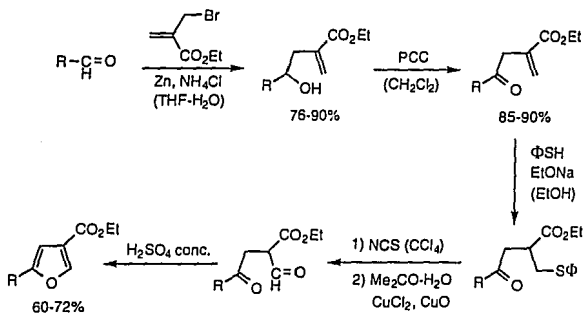
Por lo tanto, para la preparación de furanos disustituídos con relación 2,4- es necesario utilizar métodos específicos, en los que usualmente el anillo de furano se construye por algún procedimiento que inequívocamente deja los sustituyentes en las posiciones requeridas. Algunos de los métodos publicados para sintetizar furanos 2,4-disustituídos son los siguientes.

En 1993, Anand y Singh⁽¹⁾ describieron la secuencia que se muestra en el esquema II como un procedimiento "simple y general" para la

*Como una situación particular, para el caso de electrófilos con gran demanda estérica puede favorecerse en esta reacción la obtención del furano 2,4-disustituído contra el 2,3-disustituído.

síntesis de 4-carboxifuranos 2-substituidos:

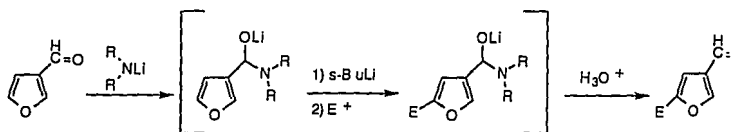
ESQUEMA II



Aunque el procedimiento anterior fue descrito como una ruta de 4 pasos, es evidente que en realidad se trata de un número mayor. Además, algunas de las transformaciones requieren de ciertos aspectos críticos en la experimentación para que se puedan llevar a cabo en el sentido deseado, como es el caso de la reacción tipo Reformatzky inicial. También son de notar las condiciones vigorosas en las que se hizo la ciclización de Paal-Knorr final (ac. sulfúrico conc. sin disolvente).

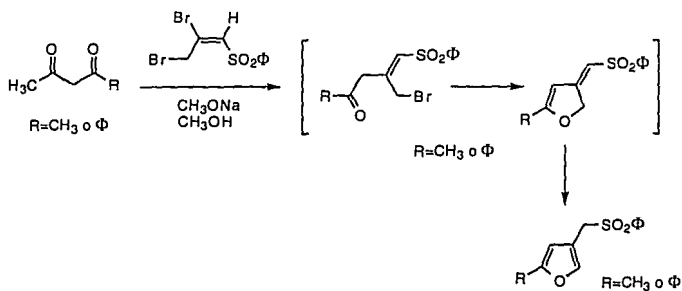
En 1992, Lee y colaboradores⁽²⁾ publicaron el que hasta ahora es el único método en el que el furano 2,4-disustituido se prepara a partir de un precursor que ya contiene el anillo furánico formado. En este método la materia prima es el 3-furaldehído, que es protegido *in situ* por la reacción con un dialquilamiduro de litio especial (se usó el morfoliduro de litio o el N-metil piperazinuro de litio). El aminoalcóxido de litio así

generado se metila regioespecíficamente en la posición 2 con *sec*-BuLi y alquilado con el electrófilo apropiado. La desprotección del grupo aldehído original ocurre durante el trabajo acuoso de la reacción:



La reacción se puede considerar como de un solo paso, con rendimientos variables entre 30-73%. En algunos casos se obtuvo como una impureza imposible de eliminar, el furano 2,3-disustituido isomérico formado por la metalación y alquilación de la posición alternativa en 2. También se debe hacer notar que al menos como está descrito actualmente no es posible introducir grupos arilo por este método.

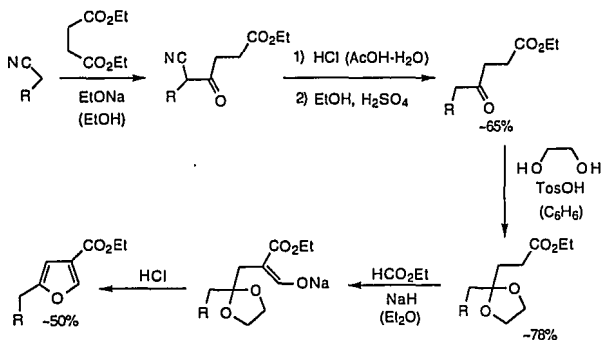
En su publicación de 1990, Padwa y colaboradores⁽³⁾ describieron el siguiente procedimiento de síntesis muy simple:



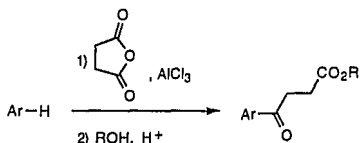
El uso de metóxido de sodio como base es crítico para el buen desarrollo de la reacción, ya que con otras bases no nucleofílicas en disolventes apróticos se obtienen furanos con otro tipo de sustitución. El método aparentemente es general y el grupo fenilsulfonilo, además de ayudar a la posible funcionalización subsecuente de la posición 4, se puede remover fácilmente con reductores como la amalgama de sodio. Los rendimientos que se obtienen son muy altos (80-85%) y la única limitante parece ser el agente alquilante, cuya preparación requiere de varios pasos.

Finalmente, en 1971 Elliott y sus colaboradores⁽⁴⁾ presentaron la preparación interesante de furanos 2,4-disustituídos, que se muestra en el esquema III y que como principal característica tiene la de ser la única que se ha utilizado para preparar cantidades grandes de estos compuestos (del orden de 5-10g):

ESQUEMA III



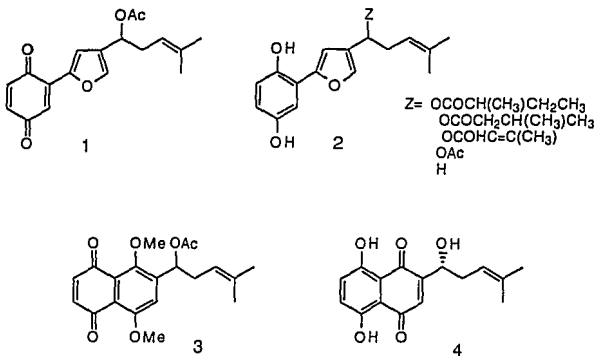
Aunque los 4-aril-4-oxobutiratos de alquilo necesarios para preparar los 2-aril-4-furoatos de alquilo no se pueden preparar por la secuencia anterior, existen alternativas para su preparación como, por ejemplo, por succinilación de Friedel y Crafts de los hidrocarburos aromáticos correspondientes:



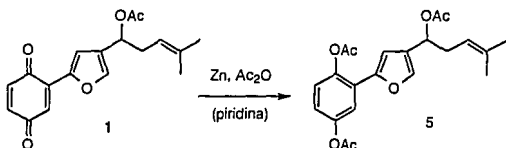
Por lo tanto, se puede decir que el método es razonablemente general y, a pesar de consistir de varios pasos, hay que hacer notar que varios de los intermediarios no se aíslan.

Podemos concluir esta breve revisión de métodos de síntesis de furanos 2,4-disustituidos con el siguiente concepto expresado por Anand y Singh(1) en su publicación de 1993, que nos da una idea aproximada del estado actual de la investigación en este campo: "Sin embargo, la literatura no incluye ninguna ruta general y conveniente para la síntesis de tales furanos sustituidos" (los 2,4-).

El equinofurano 1 y los shikonofuranos 2 son furanos naturales 2,4-disustituidos(5,6) que, aunque relacionados estructuralmente, poseen diferentes propiedades farmacológicas. Así, mientras que el equinofurano 1 y sus acompañantes biogenéticamente relacionados, la equinona 3 y la shikonina 4, poseen actividad antimicrobiana(7), los shikonofuranos 2 muestran actividad inhibitoria de la biosíntesis de prostaglandinas(8,9):

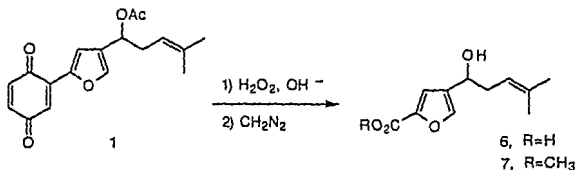


Además de sus datos espectroscópicos, la relación estructural de quinona-hidroquinona entre el equinofurano 1 y los shikonofuranos 2, se pudo determinar⁽⁵⁾ con cierta facilidad por reacciones químicas convencionales, merced a la fácil interconversión de esos grupos funcionales. Así, por ejemplo, la acetilación reductora con Zn, anhídrido acético y piridina del equinofurano 1 produjo el leucoacetato 5, identificado como el diacetato del shikonofurano 2:

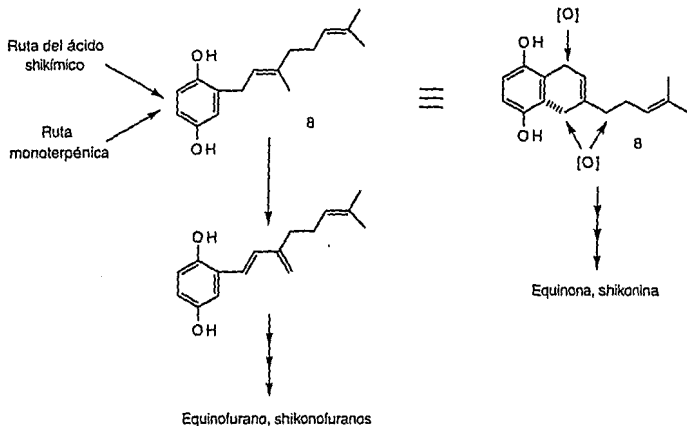


Por otro lado, la presencia del anillo de furano se puso en evidencia cualitativamente por dar positiva la prueba de Ehrlich y el tipo de sustitución presente se determinó por degradación oxidante al ácido 6,

caracterizado como su éster metílico 7:



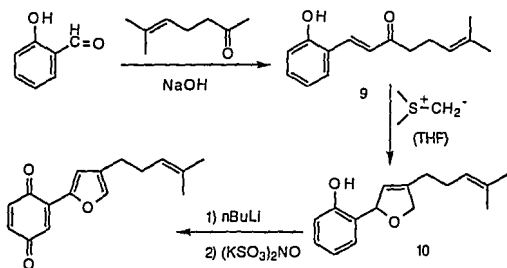
La biogénesis de 1 y 2 es del tipo mixto^(10,11,12), con una porción monoterpénica y la otra derivada del ácido shikímico, reunidos en la geranilhidroquinona 8.



A partir de ésta y siguiendo la hipótesis de construcción del anillo de furano en los terpenos, presentada en la introducción, se puede completar la formación biogénica de 1 y 2.

En el mismo esquema se incluye la formación biogénica de la equinona 3 y la shikonina 4, también a partir de la geranilhidroquinona 8, mediante una serie de procesos de oxidación y ciclización.

Para nuestro conocimiento, sólo se ha publicado una ruta sintética al esqueleto del equinofurano en dos patentes(13,14). Este método, que posee un alto grado de imaginación en la etapa de formación del heterociclo*, parte del salicilaldehído que, por una condensación de Claisen-Schmidt con la 6-metil-5-hepten-2-ona, produce la enona 9. La reacción de ésta con el metiluro de dimetilsulfonio produce entonces, en 64% de rendimiento, el 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metil-3-pentenil)-2,5-dihidrofurano 10, que es oxidado como su sal de litio por la sal de Fremy (el nitrosodisulfonato de potasio), generándose simultáneamente las funcionalidades de quinona y de furano:



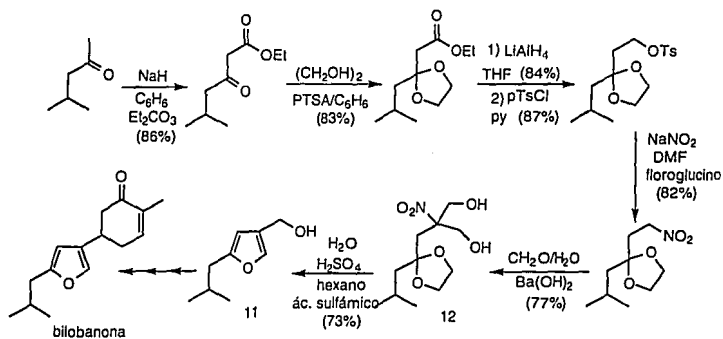
El desacetoxiequinofurano así sintetizado también mostró actividad bactericida.

*Sin embargo, formalmente este método es una extensión viníloga al método de Spencer(15) para sintetizar furanos 3-sustituídos.

El problema de la preparación de furanos 2,4-disustituidos ya ha sido abordado anteriormente con éxito en nuestro laboratorio, durante una síntesis del sesquiterpeno bilobanona. Los detalles de ese método se presentan en la siguiente sección (página 16) y, por ahora, sólo diremos que es un procedimiento largo con las limitantes propias de una ruta lineal. Por lo tanto, la presente investigación tuvo su origen en la necesidad de disponer de un método alternativo a los ya conocidos, que fuera general y eficiente y que, en particular, pudiera ser utilizado para la síntesis del equinofurano 1 y los shikonofuranos 2.

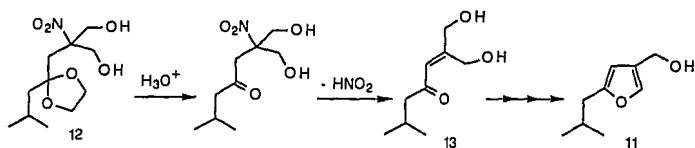
DISCUSSION

Hace algunos años, en nuestro laboratorio, se realizó una síntesis total de la bilobanona⁽¹⁶⁾, en donde una de las reacciones claves fue la formación del sistema de furano 2,4-disustituido funcionalizado, por la secuencia que se muestra a continuación:

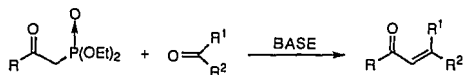


A pesar de lo novedoso del método y la aparente generalidad del mismo, se hacía deseable la búsqueda de otras rutas y en esta tesis presentamos una alternativa a la preparación de este tipo de furanos 2,4-disustituidos, enfocada particularmente a la síntesis del equinofurano 1 y los shikonofuranos 2.

El hallazgo del nuevo método que aquí se presenta se debió a nuestro intento de racionalizar la formación del anillo furánico de 11 a partir de su precursor, el cetal nitrodíol 12. Aunque el mecanismo de esta transformación no se conoce, nos pareció razonable suponer que una vez que se hidrolizó el cetal a la cetona correspondiente, la eliminación de ácido nitroso daría la enonadiol 13, cuya hemiacetalización y deshidratación 1,4 produciría el furano 11:



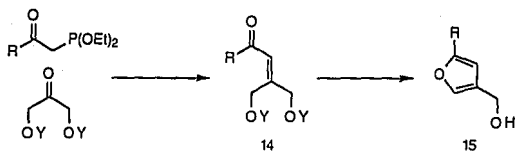
De ser cierta la suposición anterior, cualquier método que produjera una enona diol como 13 debería conducir, en las condiciones apropiadas, a furanos 2,4-disustituidos como 11. De los diferentes métodos que existen para preparar enonas, nosotros elegimos la modificación de Horner-Emmons⁽¹⁶⁾ a la reacción de Wittig, ya que es un procedimiento general ampliamente usado para obtener enonas en buenos rendimientos:



Si en la reacción anterior los grupos R^1 y R^2 son hidroximetilo ($R^1=R^2=CH_2OH$), la enona resultante estaría funcionalizada en γ y γ' , lo que permitiría su ciclización posterior al anillo de furano, de acuerdo a nuestra hipótesis mecanística.

Así pues, el método que aquí se propone consiste en dos etapas: 1) La formación de una γ, γ' -dioxienona 14 por la reacción de Horner-Emmons y 2) la ciclización de ésta al anillo de furano 15, como se muestra en el esquema IV:

ESQUEMA IV



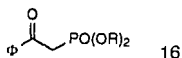
Nótese la cercana analogía de este método con las etapas terminales de formación biogénica del anillo de furano en terpenos (ambas proceden a través de γ -oxienonas; ver página 6), por lo que se podría decir que hasta cierto punto nuestro método es de tipo biogénico.

A continuación se describen los problemas encontrados para llevar a la práctica la hipótesis anterior, así como las primeras aplicaciones de este nuevo método de preparación de furanos 2,4-disustituídos en la síntesis de productos naturales.

a) Formación de la γ,γ' -dioxienona 14:

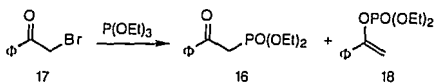
Como es muy frecuente durante la investigación de un nuevo método sintético, nuestro primer paso consistió en la elección del sustrato adecuado sobre el cual probar las reacciones necesarias, para lograr la conversión buscada. Idealmente este sustrato adecuado o compuesto modelo debe reunir características tales como ser comercial o fácilmente disponible y mostrar el mayor grado de similitud y reactividad con los compuestos a los que pretende sustituir en las reacciones preliminares. Además, nos pareció importante desde el punto de vista práctico el que los intermediarios y producto final no fueran compuestos volátiles a fin de evitar llegar a conclusiones erróneas por la pérdida de material.

Dado nuestro interés en la síntesis del equinofurano 1 y los shikonofuranos 2 y compuestos relacionados, la substancia que nos pareció reunía las características fue el fenacilfosfonato de dietilo 16 y, por lo tanto, todos los experimentos necesarios antes de encontrar las condiciones finales fueron realizadas con este sustrato como compuesto modelo:



Por la parte del componente carbonílico aceptor del fosfonato, en su versión más simple, este compuesto sería la 1,3-dioxipropanona (dihidroxiacetona), que es un producto comercial (esquema IV, R=Ph, Y=H). Por lo tanto, nuestra atención inicial se centró en la preparación del fenacilfosfonato de dietilo 16 para poder probar la reacción de Horner-Emmons⁽¹⁶⁾ con la dihidroxiacetona.

El compuesto 16 se preparó fácilmente por una reacción de Arbuzov, entre bromuro de fenacilo 17 (preparado por bromación de la acetofenona con Br₂ en Et₂O a 0°C⁽¹⁸⁾) y el fosfito de trietilo a temperatura ambiente:



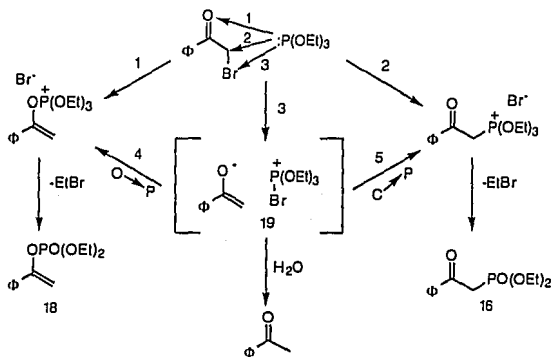
Aunque por su simplicidad este método resultó muy conveniente (y así se preparó en toda nuestra investigación), su principal desventaja reside en que es necesario separar cromatográficamente el producto

*El bromuro de fenacilo (al igual que otras α-bromocetonas) es un potente lacrimógeno e irritante de la piel, por lo que se debe manejar con las precauciones apropiadas.

principal, el fosfonato 16 (60%) del fosfato de enol minoritario 18 (21%) y pequeñas cantidades de acetofenona.

La presencia del fosfato de enol 18, como subproducto de esta reacción, es normal y su formación ya ha sido explicada adecuadamente con anterioridad (reacción de Perkow). Por otro lado, la formación de la acetofenona se puede racionalizar como resultado del ataque nucleofílico del fósforo sobre el bromo del bromuro de fenacilo para dar el enolato de la acetofenona, seguido de protonación durante el trabajo de reacción. En el esquema V se muestran los 3 posibles sitios de ataque en el bromuro de fenacilo por el fosfito de trietilo; cada uno conduciendo a alguno de los 3 productos de reacción:

ESQUEMA V



Aunque el ataque del fósforo al oxígeno carbonílico (ruta 1) se ha propuesto con frecuencia para explicar de una forma simple la formación

del producto de Perkow (el fosfato de enol), no deja de ser extraño el comportamiento sugerido dada la alta electronegatividad del átomo atacado. Por lo tanto, como una alternativa a la formación de 18, aquí proponemos la recombinación O-P del enolato de bromotrietoxifosfonio (ruta 4). El resultado es el mismo, pero con nuestra proposición se evita el poco probable ataque del fósforo al oxígeno de la ruta 1.

Por otro lado se debe hacer notar que la recombinación del mismo enolato de bromotrietoxifosfonio 19 pero de la forma C-P (ruta 5) puede explicar también la formación del fosfonato 16. Sin embargo, en este caso la ruta 5 alternativa no muestra mayor ventaja sobre la 2 directa, que sí debe ser un proceso favorecido.

Es probable que la identificación de la acetofenona entre los productos de la reacción del bromuro de fenacilo y el fosfato de trietilo pueda tener la importante implicación mecánica de que la formación del fosfato de enol procede por una combinación de las rutas 3+4 y no por la ruta 1, aunque se necesitarán experimentos más precisos para validar esta hipótesis.

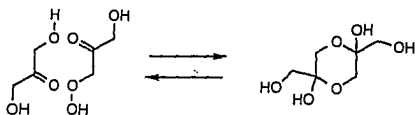
El β -cetofosfonato 16 es un aceite amarillo que presenta en el i.r. una banda intensa en 1250 cm^{-1} , para funcionalidades $R(R'O)_2P=O$, otra señal intensa en 1000 cm^{-1} de uniones $P-O-C_{alif.}$ y en 1750 cm^{-1} , típica de un β -cetoéster. En rmp se tiene un triplete en $\delta 1.30$ que integra para 6 hidrógenos y corresponde a los metilos de los grupos etoxi, un doblete en $\delta 3.66$ para los 2 hidrógenos del metileno α al carbonilo y acoplados con el fósforo ($J=22.5\text{ Hz.}$), un cuarteto en $\delta 4.20$ de 4 hidrógenos correspondiente a los dos metilenos de los grupos etoxi y dos múltipletes en $\delta 7.56$ y 8.05 , correspondientes a los protones del anillo aromático.

El fosfato de enol 18 también es un aceite amarillo, que se identificó por su espectro de rmp, en el que muestra un triplete en δ 1.36 de 6 hidrógenos que corresponde a los metilos de los grupos etoxi, un cuarteto en δ 4.16 de 4 hidrógenos de los dos metilenos de los grupos etoxi, un singulete y un multiplete en δ 5.03 y 5.23 respectivamente que integran para 2 hidrógenos y corresponden a los protones vinílicos, dos multipletes en δ 7.33 y 7.5 de los 5 protones del anillo aromático.

Volviendo a la reacción del esquema IV que nos ocupa, en su método original Hörner y Emmons utilizaron bases relativamente fuertes (alcóxidos alcalinos, NaH, etc.) en condiciones apróticas, por lo que dada la estructura de nuestro componente carbonílico aceptor (la dihidroxiacetona), estas condiciones parecerían incompatibles con el sustrato. Afortunadamente, en publicaciones recientes se ha mostrado que esta reacción procede razonablemente bien con bases débiles (como carbonatos alcalinos) y en medios próticos (inclusive agua). Por lo tanto y a pesar de la inestabilidad reportada de la dihidroxiacetona en medios básicos se intentó inicialmente la reacción de Hörner-Emmons entre 16 y la 1,3-dihidroxiacetona, en un medio de EtOH-H₂O y con K₂CO₃ como base. Nuestras expectativas eran que, dada la alta solubilidad de los reactantes en este medio y la esperada alta reactividad del grupo C=O de la dihidroxiacetona al ataque de nucleófilos, la reacción de Hörner-Emmons procedería en el sentido deseado antes de ser destruida aquélla por el medio básico.

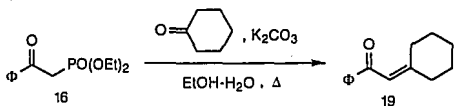
Y a propósito de la reactividad del grupo carbonilo de la 1,3-dihidroxiacetona, cabe mencionar que al estado sólido ésta se encuentra como una estructura dimérica de 1,4-dioxano, mas existe suficiente evidencia de que en solución se encuentra en equilibrio

con la estructura monomérica:



Sin embargo, la reacción de Hörner-Emmons no procedió como se esperaba, obteniéndose mezclas complejas de productos, ninguno de los cuales se pudo caracterizar adecuadamente. De igual forma, nuestros intentos por acelerar la reacción aumentando la temperatura, usando bases más fuertes como la KOH o excesos generosos de la dihidroxiacetona (para aumentar la probabilidad de encuentro de los reactantes), tampoco dieron resultado.

Como en estas reacciones siempre se recuperó parte del β -cetofosfonato **16** (~80%) y dado el antecedente conocido de la descomposición en medio básico de la dihidroxiacetona, todo hace suponer que este último factor es el causante principal de la falla de la reacción de Hörner-Emmons entre **16** y la dihidroxiacetona. Sin embargo, para eliminar la posibilidad de que este factor se encontrara aumentado por no reaccionar adecuadamente el β -cetofosfonato **16**, se probó su reactividad en las condiciones arriba mencionadas con una cetona de electrofilicidad convencional, pero estable en el medio de reacción básico como es la ciclohexanona. Después de 10h a 50°C, en una mezcla de EtOH-H₂O, en presencia de K₂CO₃ como base, el análisis por r.m.p. de una alícuota de la mezcla de reacción mostró que se tenía una mezcla 3:1 de la materia prima **16** y el producto de la reacción de Hörner-Emmons, la enona **19**:

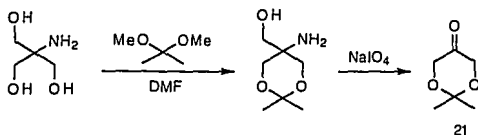


Las señales en rmp asignadas a la enona 19 son una banda ancha en δ 1.6 de tres grupos metileno del ciclohexano, dos bandas anchas en δ 2.26 y 2.8 de los dos metilenos del ciclohexano que se encuentran α a la doble ligadura, otra banda ancha en δ 6.5 del protón olefínico y dos multipletes centrados en δ 7.4 y 7.9 respectivamente, que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático.

Dado el bajo porcentaje de conversión que se observó, el resultado anterior nos pareció importante, porque nos mostró que las condiciones que estábamos empleando para la reacción de Hörner-Emmons no eran las correctas. Así, al reaccionar tan lentamente el fosfonato 16, la descomposición de la dihidroxiacetona en el medio básico es la reacción más importante, con los resultados arriba mencionados.

Por lo tanto, nos vimos en la necesidad de cambiar las condiciones de esta reacción a un medio aprótico, aunque este cambio llevaba implícito el no poder usar a la dihidroxiacetona como tal, sino protegida de alguna forma en los grupos OH, para ajustarse a las condiciones apróticas del medio que se pensaba usar. Además, es probable (aunque será necesario comprobarlo experimentalmente) que la descomposición por bases de la dihidroxiacetona en el medio aprótico sea mucho más rápida que en el medio acuoso.

Siendo que la reacción de Hörner-Emmons procede en medios básicos, nuestra intención natural fue la de pensar primero en proteger los grupos OH de la dihidroxiacetona con aquellos grupos protectores que se conoce



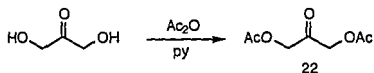
También en este caso, las técnicas experimentales resultaron simples de llevar a cabo (ver en la parte experimental) y aunque la evidencia de la espectroscopía de rmp indicó que sí se había obtenido el producto esperado (por las señales sencillas en δ 1.33 y 4.02 en relación de 3:2), el rendimiento y la pureza del mismo dejaron mucho que desear. El bajo rendimiento obtenido (~20%) lo explicamos inicialmente por la esperada alta solubilidad en agua de este compuesto, que hizo difícil su extracción completa, por procedimientos de extracción convencionales, del medio acuoso en que se obtuvo. A pesar de que en su publicación Woodward y Vorbrüggen reportan un rendimiento de ~90% sin la necesidad aparente de alguna técnica especial de extracción, nosotros intentamos el uso de un aparato de extracción continua líquido-líquido, usualmente muy eficiente, pero sin éxito. El material que se extrajo resultó con impurezas adicionales, sin un aumento importante en el peso del producto que se obtuvo.

Con respecto a la pureza del material sólo podemos decir que para una muestra típica, en rmp además de las señales ya mencionadas que le corresponden a 21, se observa también una señal sencilla en δ 5.30 y otras 2 señales sencillas en 2.95 y 2.85 (o doblete centrado en 2.90 con $J=9$ Hz?) en relación de ~2:5. De las diferentes posibilidades que se nos han ocurrido, ninguna de ellas explica satisfactoriamente las señales observadas en el espectro de rmp.

Como todos los productos que se obtuvieron en los diferentes experimentos de oxidación siempre mostraron en sus espectros de i.r. una fuerte banda de absorción en 3400-3200 cm^{-1} característica de grupos OH, tampoco consideramos la posibilidad de intentar usar este material impuro en la reacción subsecuente de Hörner-Emmons que pensábamos llevar a cabo en condiciones apróticas.

Posteriormente aprendimos⁽¹⁹⁾ que la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona **21** forma fácilmente un hidrato estable y, aunque es posible convertirlo en el material anhidro por calentamiento, su estabilidad relativa baja, así como su facilidad de hidrólisis y los bajos rendimientos de material impuro que obtuvimos, nos llevaron a suspender los estudios sobre el uso potencial de **21** en nuestra investigación.

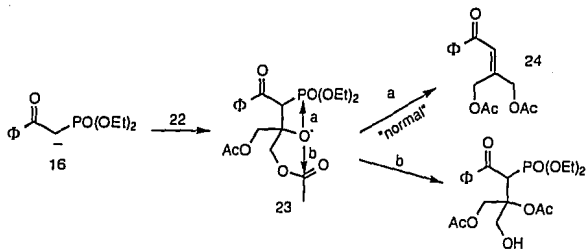
Antes de continuar experimentando con otras posibilidades de grupos protectores para los hidroxilos de la 1,3-dihidroxiacetona estables al medio básico, el hallazgo fortuito de una publicación nos hizo dar un giro en el tipo de grupos protectores que habíamos considerado hasta entonces. En 1970 Bentley y McCrae⁽²¹⁾ publicaron que la acetilación en las condiciones convencionales de anhídrido acético y piridina de la dihidroxiacetona produce, en alto rendimiento, el diacetato **22** como un sólido cristalino estable:



De hecho, en este caso, sí pudimos reproducir en el laboratorio la obtención de este compuesto y confirmar las características reportadas para el mismo. El espectro de i.r. de **22** muestra los dos diferentes tipos de carbonilo en 1740 y 1760 cm^{-1} ; la posición de estas bandas se

encuentra desplazada a mayor número de onda con respecto a las posiciones normales para los carbonilos de cetona y éster, probablemente por su cercanía dentro de la molécula, que los hace influenciarse a uno sobre el otro. Su espectro de rmp es muy simple, mostrando dos señales sencillas en δ 4.8 y 2.2, en la relación esperada de 2:3, respectivamente.

Aunque en términos generales los ésteres no se consideran como buenos grupos protectores de alcoholes, debido a la reactividad que muestran a una gran variedad de nucleófilos y bases, la disponibilidad prácticamente ilimitada de **22** nos hizo considerarlo como candidato carbonílico aceptor para nuestra hasta entonces frustrada reacción de Hörner-Emmons. A este respecto, nuestras expectativas eran que el carbonilo cetónico, por ser más reactivo que los de los ésteres, reaccionaría primero con el anión del β -cetofosfonato **16** y que el medio básico se elegiría de manera que no se usaran bases nucleofílicas que atacaran a los grupos éster. En contra de nuestras intenciones veíamos como principales problemas el factor estadístico de tener dos grupos éster por cada grupo cetónico y también la posibilidad (negativa para nuestros propósitos, pero a su vez interesante desde el punto de vista químico) de un atrapamiento intramolecular del intermediario alcoxi- β -cetofosfonato **23**. En efecto, dada la cercanía de los grupos acetato y el alcoxi en **23** podría ocurrir la migración de alguno de ellos al alcoxi, con lo que se bloquearía la segunda etapa mecanística de la reacción de Hörner-Emmons y que, al no poder eliminar el fosfato de dietilsodio, evitaría la formación de la doble ligadura (ruta b):



La reacción de Hörner-Emmons entre el β -cetofosfonato **16** y el diacetato **22** se hizo usando como base el NaH, que se sabe es una base no nucleofílica y en tetrahidrofurano (THF) seco como disolvente aprótico, el cual, por su alta polaridad, es ampliamente usado en reacciones de formación de carbaniones, como es el caso que nos ocupa. Después del trabajo usual y la purificación del producto crudo por cromatografía "relámpago" en columna de SiO₂, se obtuvo en 52% de rendimiento la enona esperada **24**, como un aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos de esta substancia estuvieron de acuerdo con su estructura y así, su espectro de rmp muestra dos singuletes en δ 2.03 y 2.16 que integran para 3 protones cada uno y corresponden a los dos metilos de los grupos acetoxi, un singulete en δ 4.82 y otro en δ 5.17, de los dos metilenos α a la doble ligadura, un triplete en δ 6.94 del protón vinílico ($-J=1.6\text{Hz}$) y señales múltiples centradas en δ 7.30 y 7.85 de los protones aromáticos.

Con la caracterización de **24** concluimos entonces esta primera etapa, pasando a la exploración de la formación del anillo de furano.

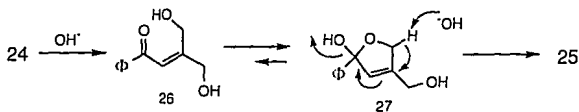
b) Preparación del 4-hidroximetil-2-fenilfurano 25:

La segunda etapa del método que aquí presentamos consiste en la conversión de la diacetoxienona **24** en el 4-hidroximetil-2-fenilfurano **25**:



Al iniciar los estudios de esta etapa, nos pareció que la presencia de los grupos acetoxi en la enona **24** nos abrían la posibilidad interesante de generar el anillo de furano en un medio básico. Esta transformación resultaba de gran interés práctico, pues se conoce la baja estabilidad que muestra este heterociclo en condiciones ácidas. Por lo tanto, nuestra hipótesis de partida consistía en saponificar los grupos acetoxi de **24**, pensando que la dioxienona libre **26** podría ciclizarse en el medio alcalino al anillo de furano, por un mecanismo como se muestra en el esquema VI:

ESQUEMA VI



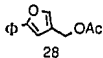
Aunque en particular el segundo paso de este mecanismo no parece ser muy favorable, tanto por la baja acidez del hidrógeno que debe ser removido por la base, como por la poca capacidad como grupo saliente del grupo OH, el que en este proceso se alcanzara la heteroaromaticidad

pensamos que sería la fuerza motriz que vencería lo desfavorable de la deshidratación básica del intermediario 27. Además debe recordarse, que el inicio de toda esta investigación tuvo su origen precisamente en nuestra proposición mecanística de una ciclización similar (ver la página 20, para una descripción no detallada de este mecanismo). Por lo tanto, durante la saponificación de 24 se nos presentaba la oportunidad de probar experimentalmente si teníamos o no razón sobre la validez de esta proposición.

La etanólisis de 24 se intentó primero en condiciones suaves de K_2CO_3 anh. en etanol absoluto a temperatura ambiente, pero no se observó cambio alguno, aún después de 24 horas. Por otro lado, cuando se calentó a $50-55^\circ C$ sólo se observó la formación de productos menos polares que 24 y dada la mayor polaridad esperada para el hidroxifurano 25, no se intentó el aislamiento y caracterización de ellos*.

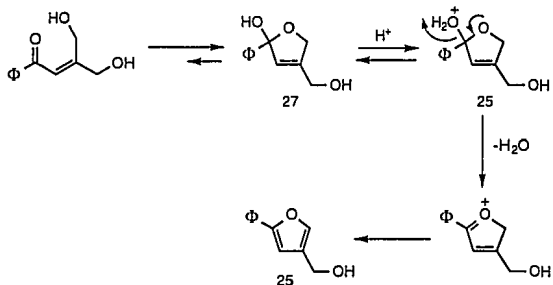
Al no tener éxito con las condiciones de etanólisis básica del diacetato 24, consideramos entonces la posibilidad alternativa de llevarla a cabo en medio ácido. Aunque las condiciones de hidrólisis (o alcoholólisis) ácida de ésteres es menos utilizada que las que proceden en medios básicos, en nuestro caso particular parecía ser provechoso el intentarlo, ya que en este medio la etapa de deshidratación del intermediario 27 para dar el furano debería ser ahora un proceso favorecido. En efecto, en el

*Aunque no fue posible hacer una comparación directa de este material con el acetato del furano 25, actualmente suponemos que el producto principal de esta reacción corresponde con 28:



Desafortunadamente, cuando caímos en la cuenta de la posible identidad de ambos, ya no se disponía del material obtenido durante la etanólisis básica de 24, lo que hubiera permitido su completa caracterización. Por lo tanto, será necesario repetir en el futuro este experimento antes de negar definitivamente la formación del anillo de furano en condiciones básicas.

medio ácido el intermediario **27** sería protonado, facilitándose la pérdida de agua, tanto por disponer ahora de un mejor grupo saliente como por la ayuda que le da el oxígeno anular:



Es importante hacer notar que la formación del anillo de furano en medio ácido a través de intermediarios como los arriba ilustrados, ya se había observado anteriormente en nuestro laboratorio, durante la preparación del 2-isobutil-4-hidroximetilfuran⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, existía cierta confianza de que era posible llevar a cabo esta transformación en medio ácido, a pesar de la manifiesta inestabilidad de estos heterociclos en ese medio.

Después de alguna experimentación que incluyó los ácidos p-toluensulfónico (TsOH) y HCl, se encontró que este último, en cantidades catalíticas y usando EtOH 95% como disolvente a 55°C por 5hs, producía en excelente rendimiento (90%) el furano deseado **25**, junto con trazas del acetato **28** correspondiente. Una vez separados por cromatografía "relámpago" en columna de SiO₂, los dos compuestos fueron

caracterizados por sus datos espectroscópicos. El furanoalcohol mostró en i.r. una banda ancha en $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$ característica para alcoholes, así como otras bandas adicionales en 1550 y 990 cm^{-1} del anillo de furano. En rmp presentó una señal ancha en $\delta 1.82$ que intercambia con D_2O y corresponde al protón del alcohol, un singulete en $\delta 4.5$ del metileno, un singulete en 6.6p.p.m del protón en la posición 3 del anillo furánico que está α al fenilo y señales múltiples entre $\delta 7.10$ y 7.70 que integran para 6 y corresponden a los hidrógenos aromáticos y el protón del furano en la posición 5.

Por su parte, el acetato **28** mostró en rmp un singulete en $\delta 2.06$ del metilo del acetato, un singulete en $\delta 2.06$ del metileno que soporta al grupo acetoxi, otro singulete en $\delta 6.67$ del protón furánico en la posición 3 y señales múltiples entre $\delta 7.2$ y 7.8 que integran para 6 protones, correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático y al protón en 5 del furano.

Finalmente, la relación entre ambos compuestos se pudo establecer por la acetilación de **25** en las condiciones normales de acetilación (anhídrido acético en piridina), para dar **28** en forma cuantitativa.

En conclusión, para el caso particular de la preparación del furano **25**, se puede decir que se cumplió con el objetivo de llevarlo a cabo en dos pasos y en un rendimiento global aceptable de 70%.

Antes de pasar a la discusión de aplicaciones más específicas de este nuevo método de síntesis de furanos 2,4-disustituidos, queremos hacer notar cómo en ambas etapas del método se necesitó cambiar nuestros criterios iniciales, aparentemente muy lógicos, por otras alternativas quizás menos lógicas, pero que sí procedieron experimentalmente. En nuestro caso tuvimos la suerte de disponer de

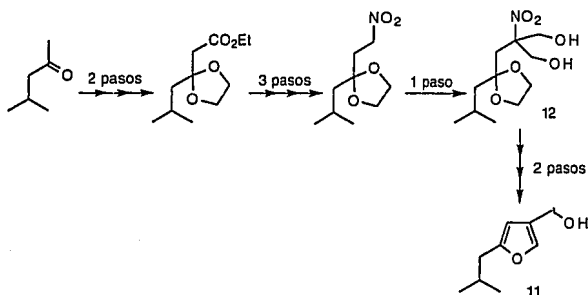
información adicional, que nos guió a intentar los cambios necesarios, pero cuántas otras investigaciones no se habrán perdido por la falta de alguna pista en el momento preciso, que indique el cambio a realizar.

APLICACIONES DEL METODO:

a) Nueva síntesis del 2-isobutil-4-hidroximetilfurano 11:

El 2-isobutil-4-hidroximetilfurano 11 es un intermediario en una síntesis total del sesquiterpeno bilobanona (V. pág. 19), que se llevó a cabo hace algunos años en nuestro laboratorio⁽¹⁵⁾. En aquella investigación, este intermediario se preparó por la ruta que se muestra en el esquema VII:

ESQUEMA VII

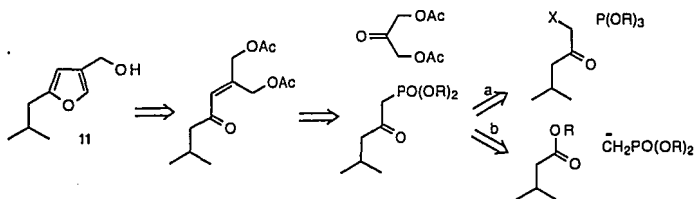


El rendimiento global para los 8 pasos fue de ~24%, que aunque muy aceptable dado el número de pasos involucrados, deja mucho que desear por el largo camino que hay que recorrer para llegar a él. Por lo tanto, la

estructura sencilla de este furano 2,4-disustituido nos hizo considerar la posibilidad de usar el método que aquí se describe, como una alternativa más conveniente para prepararlo.

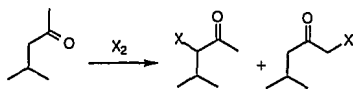
De acuerdo con las etapas en que procede nuestro método, se puede hacer el siguiente análisis retrosintético (Esquema VIII), para la preparación del furano 11:

ESQUEMA VIII



donde las principales diferencias con respecto a la ruta utilizada para la síntesis del compuesto modelo 25, residen en que ahora el sustituyente en 2 del furano es de tipo alifático y que se está indicando otra alternativa para preparar el β-cetofosfonato. Así, se recordará que en la preparación de 25, el β-cetofosfonato 16 se obtuvo a partir de la acetofenona por 1) bromación en α a la cetona y 2) reacción de Arbuzov con P(OEt)₃ (páginas 22 y 23). En el esquema retrosintético VIII, además de mostrar el método anterior para preparar el β-cetofosfonato (ruta a), se incluye la alternativa de usar la acilación del anión del metilfosfonato de dimetilo con un éster isovalérico (ruta b). Aparte de la ventaja obvia

que representa el usar una sola reacción contra las dos reacciones de la ruta a, existen comentarios adicionales que hacen más atractiva la ruta b sobre la ruta a. En primer lugar, al no usar la reacción de Arbuzov para preparar el β -cetofosfonato, se evita la reacción lateral de Perkow (que conduce al fosfato de enol) y que rara vez deja de acompañar a la primera, con la consecuente eliminación de separaciones cromatográficas o por destilación. Pero quizás más importante para el caso presente (y para otras cadenas alifáticas), es que se evita la necesidad de una preparación regioespecífica de la α -halocetona necesaria para la reacción de Arbuzov. En efecto, dado que la halogenación directa de una cetona flanqueada por grupos CH_2 y CH_3 (como es el caso presente) rara vez procede con una alta regioespecificidad, para preparar la α -halocetona requerida sería necesario utilizar secuencias alternativas de pasos múltiples:

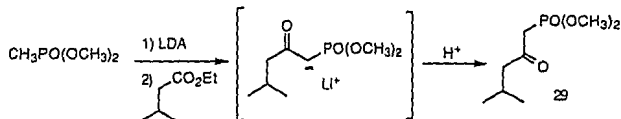


Nótese que este problema no se encuentra presente para el caso de las fenonas (como la acetofenona) que poseen una sola posición α -carbonílica para ser halogenada.

Por lo tanto, el ejemplo elegido de la síntesis de **11**, además de ser interesante por el hecho de incluir un sustituyente alifático en la posición 2 del furano, nos brindó la oportunidad de usar una síntesis alternativa del β -cetofosfonato que simplifica aún más nuestro método.

De acuerdo con el esquema retrosintético VIII, el primer paso de la secuencia de síntesis de **11** consistió en la isovalerilación del anión del

metilfosfonato de dimetilo, preparado por reacción con 2 equivalentes* de la sal de litio de la diisopropilamina (LDA) en THF seco a -78°C :

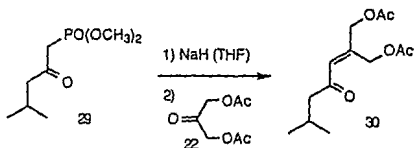


Después de purificar el producto crudo por cromatografía "relámpago" en columna de SiO_2 , se obtuvo 29 en 61% de rendimiento como un líquido amarillo claro, que muestra en i.r. una banda intensa en 1714 cm^{-1} del carbonilo (cetona alifática con ramificación), otra señal intensa en 1258 cm^{-1} para $\text{R}(\text{R}'\text{O})_2\text{P}=\text{O}$ y otra en 1032 cm^{-1} de $\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{alif.}}$. Por su parte, en rmp se observa un doblete en $\delta 0.93$ de los dos metilos del isobutilo, un multiplete en $\delta 2.15$ del metino que sostiene a los dos metilos, el doblete en $\delta 2.5$ del metileno unido al metino, otro doblete en $\delta 3.08$ del metileno alfa al fósforo ($J=25\text{ Hz}$) y los dos singuletes en $\delta 3.76$ y 3.82 de los metoxilos.

La formación de la γ,γ' -diacetoxienona 30 por la reacción de Hörner-Emmons entre 29 y 22 procedió sin incidente, siguiendo las condiciones utilizadas para el caso de 24 (NaH en THF, a temperatura ambiente), para dar un 77% de rendimiento después de purificar por cromatografía

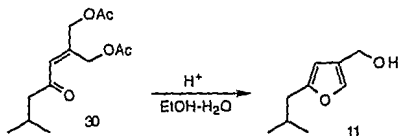
*Debido a la mayor acidez de los hidrógenos doblemente activados del β -cetofosfonato con respecto a la materia prima, se requiere un equivalente adicional de base para ir deprotonando el producto según se va formando. La interesante posibilidad de usar la solución resultante del anión del β -cetofosfonato directamente en la reacción de Hörner-Emmons que sigue (lo que constituiría una simplificación adicional de nuestro método), se encuentra actualmente en estudio.

"relámpago" en columna de SiO₂:



La diacetoxienona 30 presenta en i.r. una banda ancha en 1746 cm⁻¹ que contiene a los carbonilos de los ésteres y un hombro medianamente intenso en 1670 cm⁻¹ del carbonilo α,β -insaturado, mientras que en rmp se observaron nuevamente los diferentes multipletes del isobutilo y adicionalmente dos singuletes en δ 2.16 y 2.13 de los metilos de los acetatos, otros dos en δ 4.62 y 5.19 de los metilenos que soportan a los grupos acetoxi y un triplete en δ 6.32 (~1.65 Hz) del protón vinflico.

Finalmente, el tratamiento ácido de 30 con HCl catalítico en EtOH de 95% a reflujo por 5:30hs, produjo en 52% de rendimiento* el 2-isobutil-4-hidroximetilfurano 11, idéntico por comparación espectroscópica con el material obtenido por nuestra ruta original:



*Puesto que este producto se purificó por cromatografía "relámpago" en columna de SiO₂ y dada su relativa alta volatilidad (p.eb. 60°C/4mmHg), es probable que el rendimiento real sea mayor que el arriba indicado.

En i.r., este último presentó la banda ancha esperada en 3354 cm^{-1} propia de los alcoholes y en rmp se observó en δ 0.93 el doblete de los metilos, un multiplete en δ 2.0 del protón del metino, en δ 2.3 una señal ancha que intercambió con D_2O y corresponde al alcohol, otro doblete en δ 2.4, que pertenece al metileno unido al metino, un singulete en δ 4.43 del metileno unido al OH y los dos singuletes de los protones del anillo de furano, en δ 5.93 y 7.2, respectivamente.

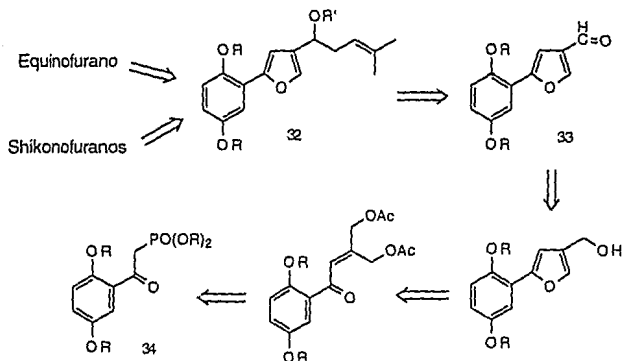
Es importante hacer notar que aunque los rendimientos totales del furano 11 obtenido por las dos rutas son comparables, la conveniencia de la nueva ruta con respecto a la primera es notable (3 pasos contra 8).

b) Preparación del 2-(2',5'-dimetoxifenil)-4-furaldehído 31, intermediario potencial para la síntesis del equinofurano 1 y los shikonofuranos 2:

Desde el inicio de esta investigación de síntesis de furanos 2,4-disustituídos, nos habíamos fijado la meta de que el método debería ser general y, por lo tanto, aplicable a la preparación del equinofurano 1 y los shikonofuranos 2. Luego entonces resultó natural que, como una segunda aplicación del método, pasáramos a explorar las posibles síntesis de estos productos naturales, lo que permitiría a su vez mostrar la versatilidad del mismo.

Por consideraciones químicas y estructurales relativamente simples, es posible determinar que el diéter 32 podría ser un intermediario de gran valor para las síntesis del equinofurano 1 y los shikonofuranos 2:

ESQUEMA IX

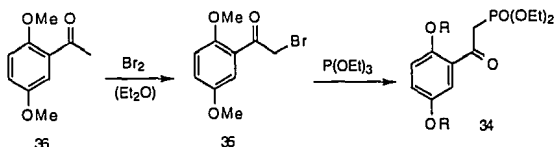


Así, la presencia del 1,4-dimetiléter aromático, mantendría de una forma estable al mismo anillo hacia prácticamente cualquier tipo de reacción, mientras se construía el esqueleto, pero a la vez podría generar, en el momento que se requiriera (funcionalidad latente), las funcionalidades de quinona e hidroquinona presentes en el equinofurano y los shikonofuranos, respectivamente. Por otro lado, la cadena alifática de la posición 4 del furano, que es común a todos ellos, se podría construir del aldehído 33, por reacciones más o menos convencionales. Incluso el desoxishikonofurano, que es el único compuesto de esta serie que no posee la función oxigenada de la cadena lateral, también se podría preparar de 33, por fisión reductora de la unión O-bencílica.

Aunque esta investigación se encuentra todavía en proceso y no podemos decir si las consideraciones anteriores son válidas en su

totalidad, ahora queremos presentar nuestros resultados hasta el punto en que se encuentran, que es la obtención del aldehído 33 (R=CH₃). La elección de los éteres metílicos como grupos de protección se debió a que existen diferentes procedimientos para removerlos, así como a que no deben introducir demasiadas complicaciones de interpretación en los espectros de rmp de los compuestos que los contengan.

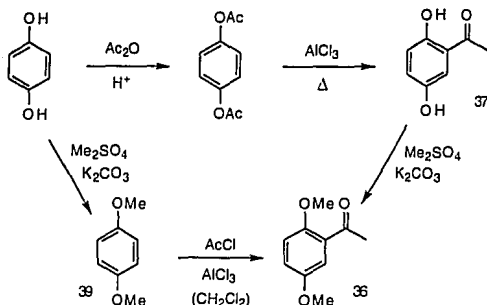
Para la preparación del β-cetofosfonato 34 requerido (R=Et), inicialmente utilizamos la reacción de Arbuzov con fosfito de trietilo sobre el bromuro de 2,5-dimetoxifenacilo 35, el cual se preparó por bromación (Et₂O, 0°C) de la 2,5-dimetoxiacetofenona 36:



El 2,5-dimetoxifenacilfosfonato de dietilo 34 así obtenido (26% de rendimiento, además de la formación colateral del fosfato de enol correspondiente, vease página 22) muestra en rmp un triplete en δ 1.24 de los metilos, dos singuletes en δ 3.71 y en 3.87 de los grupos metoxilo, un doblete en δ 3.84 con J=24 Hz del metileno unido al fósforo, un cuarteto centrado en δ 4.10 de los metilenos en los grupos etoxi y señales múltiples entre δ 6.8 y 7.3 de los 3 protones aromáticos.

A su vez la 2,5-dimetoxiacetofenona 36, precursora de 35, se preparó por las dos rutas mostradas en el esquema X, ambas usando como materia prima inicial a la hidroquinona:

ESQUEMA X

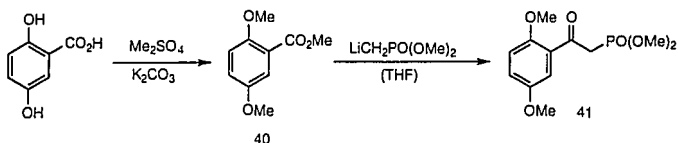


En el primer método, la transposición de Fries del diacetato de la hidroquinona **38**⁽²²⁾ produjo la 2,5-dihidroxiacetofenona **37**, cuya metilación con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio anhidro en acetona seca dio el producto deseado **36** en forma cuantitativa.

El segundo método, que es más corto que el primero, consistió en la acilación de Friedel-Crafts del éter dimetílico de la hidroquinona **39**⁽²³⁾, con cloruro de acetilo y tricloruro de aluminio anhidro en diclorometano seco a 0°C (76.4% de rendimiento).

Aunque esta ruta basada en la reacción de Arbusov procedió bien en términos generales, la conveniencia del método alternativo más directo por acilación del anión del metilfosfonato de dimetilo (ver página 39 para la discusión correspondiente), hacía necesario evaluarlo también en este caso. Por lo tanto, se preparó el agente acilante (el éter dimetílico del gentisato de dimetilo **40**) por una metilación exhaustiva del ácido gentísico, con excesos de sulfato de dimetilo y carbonato de potasio

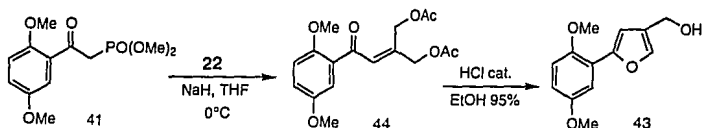
anhidro en acetona seca y se sometió a la reacción con el litiometilfosfonato de dimetilo, para dar en 80.7% de rendimiento el β -cetofosfonato 41:



En su espectro de i.r. se observa la banda intensa en 1670 cm^{-1} del carbonilo aromático y nuevamente las señales intensas en 1262 y 1024 cm^{-1} de las uniones $\text{R(R'O)}_2\text{P=O}$ y $\text{P-O-C}_{\text{alif}}$, respectivamente. En rmp se observó el doblete del metileno unido al fósforo centrado en $\delta 3.73$ ($J=22\text{ Hz}$), los cuatro singuletes entre $\delta 3.6$ y 3.9 de los metoxilos y multipletes entre $\delta 6.7$ y 7.3 de los protones aromáticos.

Como es de esperar, los espectros de rmp de ambos β -cetofosfonatos 42 (34, $\text{R}=\text{Et}$) y 41 (34, $\text{R}=\text{Me}$) son muy parecidos, con la diferencia que en este último el espectro es más sencillo, por la presencia de los grupos metilo en lugar de los etilo.

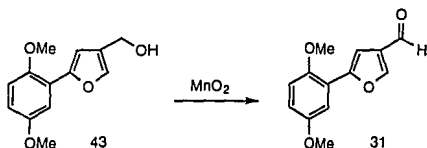
A partir del β -cetofosfonato 41 se obtuvo entonces el furano 43, siguiendo las condiciones usuales de nuestro método, esto es: 1) Por la reacción de Hörner-Emmons entre 41 y 22 (NaH , THF, temp. ambiente), para dar primero la enona intermediaria 44 en 80% de rendimiento y 2) por tratamiento ácido de 44 con HCl catalítico en etanol acuoso (42.4% de rendimiento).



La enona intermediaria 44 muestra en i.r. una señal intensa en 1744 cm^{-1} propia de un carbonilo de éster, mientras que por rmp se observaron dos singuletes en δ 2.07 y 2.1 de los grupos acetoxi, dos singuletes en δ 3.7 y 3.76 de los metoxilos, dos singuletes en δ 4.7 y 5.26 de los metilenos unidos al doble enlace y señales múltiples entre δ 6.9 y 7.4 que integran para los 3 protones aromáticos y el protón vinílico.

Por su parte, el furano 2,4-disustituido 43 se caracterizó satisfactoriamente por su espectro de i.r., que presenta la banda típica ancha del alcohol en 3300 cm^{-1} y su espectro de rmp, que presenta una señal ancha en δ 1.97 para el alcohol (int. con D_2O), dos singuletes en δ 3.7 y 3.8 de los metoxilos, un singulete en δ 4.53 de los protones del metileno y varias señales comprendidas entre δ 6.6 y 7.4, que integran para los 5 hidrógenos del anillo aromático y del furano.

Finalmente, el aldehído 31 se obtuvo como un sólido amarillo (p.f. 94-96°C), por oxidación de 43 con MnO_2 , en una mezcla de hexano-acetato de etilo, a 45°C, por 4hs. (45% de rendimiento):



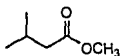
El aldehído **31** presenta en i.r. la señal característica para ese grupo funcional en 1688 cm^{-1} (intensa) y en 2834 cm^{-1} (pequeña), así como en rmp la señal esperada para el mismo, en δ 9.9.

Aunque todavía faltan algunas reacciones de cierto riesgo para poder concluir las síntesis del equinofurano **1** y los shikonofuranos **2** que nos propusimos en esta etapa, consideramos que el dejar bien establecido el método de preparación de furanos 2,4-disustituidos representa un avance considerable en este sentido y sólo será cuestión de tiempo y paciencia para quienes continúen el presente trabajo.

P A R T E
E X P E R I M E N T A L

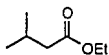
Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (c.c.f) en placas de gel de sílice con el eluyente apropiado. Las purificaciones respectivas de los compuestos se efectuaron por cromatografía en columna "relámpago" (c.c.r.) sobre gel de sílice (230-400M.) con el sistema de elución indicado en cada caso. Los valores de los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Fisher-Johns. Los espectros de infrarrojo (i.r.) se realizaron en un espectrómetro Perkin Elmer series 1600 FTIR y 1320 y las frecuencias están dadas en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética protónica (rmp) se efectuaron en un espectrómetro analítico Varian EM-390 (de 90MHz). Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ , utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento están dadas en Hertz. La multiplicidad de las señales se indicó de la manera siguiente: s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, m=multiplete y ba=banda ancha.

Se agradece a la Q. Marisela Gutiérrez F., Q.F.B. Graciela Chávez B. y Q. Alejandrina Acosta H. por los espectros de infrarrojo y resonancia magnética protónica.

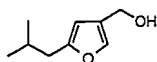


Isovalerato de metilo: En un matraz bola de una boca de 100ml, provisto de agitación magnética, se colocaron 10ml (91.16 mmol) de ácido isovalérico y 20ml de metanol. Se adicionaron 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se mantuvo a reflujo por 12 hs. Se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor, se disolvió el residuo en éter etílico y se adicionó agua. Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con Et_2O

(2X10ml). Se juntaron las fases etereas y secaron sobre Na₂SO₄ anh.. Se eliminó el disolvente, pero sólo se obtuvieron 1.7132g (16.5%) del producto, que es bastante volátil (se pierde gran cantidad del material evaporando en el rotavapor).



Isovalerato de etilo: En un matraz bola de una boca de 250ml, provisto de agitación magnética, adaptado a una trampa de Dean-Stark y refrigerante, se mezclaron 10ml (91.16 mmol) de ácido isovalérico, 50ml de etanol 95% y 50ml de benceno. Se adicionaron 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a reflujo por 15 hs. Se destiló la mezcla de reacción a presión atmosférica, colectándose inicialmente la fracción entre 56 y 70°C (mezcla etanol-benceno) y después la fracción entre 115 y 122°C del producto como un líquido blanco, que pesó 9.4880g (79.98%).

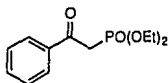


4-hidroximetil-2-isobutilfurano (11): En un matraz bola de una boca de 25ml, provisto de agitación magnética y refrigerante, se pesaron 0.7219g de 4-acetoxi-3-acetoximetil-1-isobutil-2-buten-1-ona (30) y adicionaron 12ml de EtOH 95% y 2 gotas de HCl conc. Se calentó a 60-65°C durante 5:30hs. Se agregó Na₂CO₃. Se filtró, evaporó el disolvente y purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:2), obteniéndose 0.1581g (36.4%) de (11) como un líquido amarillo.

i.r. (CHCl₃): 3354 (b. ancha, OH).

rmp (CDCl₃): 0.93 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 2.0 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.3 (b.a., 1H, int D₂O, OH), 2.4 (d, 2H, CH₂CH), 4.43 (s, 2H, CH₂OH), 5.93 y 7.2 (s, s, 1H, 1H,

protones furánicos).

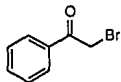


Fenacilfosfonato de dietilo (16): En un matraz bola de una boca de 25ml provisto de agitación magnética, se colocaron 1.7064g (8.57mmol) de bromuro de fenacilo (17) y se adicionaron gota a gota, manteniendo a temperatura ambiente, 1.7616g (8.57mmol) de trietilfosfito. Después de una hora de agitación se observó por c.c.f. que ya se había consumido en su mayoría la materia prima y se purificó la mezcla de reacción por c.c.r., eluyendo con acetato de etilo. Se obtuvieron 1.3219g (60%) de fenacilfosfonato de dietilo (16) como un líquido amarillo, 0.4609g (21%) de dietilfosfato de 1-fenilvinilo (18), también como un líquido amarillo y trazas de acetofenona. (Ref.24).

(16) i.r.(CHCl₃: 1250 (intensa, R(R'O)₂P=O), 1000 (intensa, POC_{alif.}), 1750 (intensa, β-cetoéster).

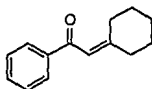
rmp (CDCl₃): 1.3 (t, 6H, J=7, CH₃-CH₂O-), 3.66 (d, 2H, J=22.5, -CH₂-P(O)R₂), 4.2 (c, 4H, J=7, CH₃-CH₂-O), 7.56-8.05 (m, m, 5H, Φ-).

(18) rmp (CDCl₃): 1.36 (t, 6H, J=7, CH₃-CH₂O-), 4.16 (c, 4H, J=7, CH₃-CH₂O-), 5.03-5.23 (s, m, 2H, CH₂=C), 7.33-7.5 (m, m, 5H, Φ-).



Bromuro de fenacilo (17): En un matraz bola de una boca de 25ml se virtió una solución de 1.03g (8.57mmol) de acetofenona en 5ml de éter. Se agregaron cuidadosamente, con agitación constante y enfriando en baño de

hielo a 0°C, 1.5g (9.39mmol) de bromo. Por otro lado, en un tubo de ensayo se disolvieron unas gotas de acetofenona en éter y se agregó bromo. Se calentó con precaución (se produce burbujeo inmediato) en baño de agua hasta desaparición de la coloración y se virtió en el matraz con la mezcla de reacción. Después de una hora se observó una notable atenuación en la coloración, permaneciendo amarilla. El contenido del matraz se vació en agua/hielo (20ml), se separó la fase orgánica misma que se lavó con agua (2X5ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y eliminó el disolvente con vacío. El residuo mieloso se cristalizó de etanol absoluto, dando 1.365g (80%) del bromuro de fenacilo como agujas blancas, con p.f. 50°C. (¡LACRIMOGENO!) (Ref. 18).



Benzilmetilciclohexano (19): En un matraz bola de una boca de 25ml, se disolvieron 0.3043g (1.19mmol) de fenacilfosfonato de dietilo (16) en una mezcla EtOH-H₂O 1:1 y adicionaron 0.2462g (1.78mmol) de carbonato de potasio, con agitación constante. Se calentó la mezcla de reacción a 50-55°C en baño de aceite y adicionaron 0.1166g (1.19mmol) de ciclohexanona. Después de 20hs de calentamiento, sin mostrar por placa un avance significativo, se neutralizó con HCl diluido y extrajo con éter, obteniéndose 0.0964g (40.59%) de (19) como un líquido amarillo.

No se tiene espectro de i.r.

rmp (CDCl₃): 1.6 (ba, 6H, (CH₂)₃), 2.26-2.8 (ba, ba, 4H, RHC=C-CH₂), 6.5 (1H, CH₂)

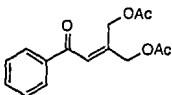
RCH=CR'₂), 7.4-7.9 (m, 5H, Φ-).



Diacetato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ona (22): En un matraz bola de una boca de 25ml se disolvieron 2g (22.2mmol) de 1,3-dihidroxiacetona (dímero) en 6.7ml de piridina seca y 6.7ml (70.94mmol) de anhídrido acético. Se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y eliminó el disolvente con vacío. El residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con agua, HCl 5%, agua y secó sobre Na₂SO₄ anh. Se evaporó el disolvente y el residuo mieloso se recristalizó de CH₂Cl₂-hexano, obteniéndose 1.3501g (34.92%) de (22) como agujas blancas (p.f.43-44°C). (Ref. 21)

ī.r.(CHCl₃): 1745, 1765 (intensas, C=O de éster), 1230 (intensa, éster).

rmp (CDCl₃): 2.18 (s, 6H, CH₃-CO₂-), 4.72 (s, 2H, CH₂OCOCH₃).

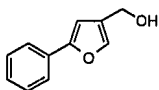


4-acetoxi-3-acetoximetil-1-fenil-2-buten-1-ona (24): En un matraz bola de una boca de 50ml, provisto de agitación magnética, se pesaron 0.073g (1.52mmol) de dispersión al 50% en aceite de hidruro de sodio y se lavaron con hexano (3X5ml), se burbujeó nitrógeno y adicionaron 10ml de THF seco. Se agregaron gota a gota 0.3g (1.17mmol) de fenacilfosfonato de dietilo (16) disueltos en 2ml de THF seco. Se dejó agitando a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de hidrógeno y se adicionó una solución de 0.2648g (1.52mmol) de diacetato de 1,3-dihidroxiacetona (22) en THF seco. Se agitó por 18 hs, agregó agua y eliminó el disolvente con vacío. El residuo se disolvió en 7ml acetato de etilo y se separó de la fase acuosa, misma que se extrajo con más AcOEt (3X5ml). Se juntaron las fases orgánicas y secaron sobre Na₂SO₄ anh. Se

purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:4), obteniéndose 0.1202g (37.2%) de (24) como un líquido amarillo.

No se tiene espectro de i.r.

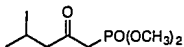
rmp (CDCl₃): 2.03-2.16 (s, s, 3H, 3H, CH₃CO₂CH₂), 4.82 (s, 2H, CH₂O₂CCH₃), 5.17 (s, 2H, CH₂O₂CCH₃), 6.94 (t, 1H, RCH=CR'₂), 7.38-7.85 (m, m, 5H, H_{arom}).



2-fenil-4-hidroximetilfuran (25): En un matraz de una boca de 25ml se disolvieron 0.1g (0.36 mmol) de 4-acetoxi-3-acetoximetil-1-fenil-2-buten-1-ona (24) en 7ml de EtOH 95% y se adicionó una gota de HCl conc. Se adaptó un refrigerante y calentó a -65°C por 5 horas. Se eliminó el disolvente con vacío y purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:2), obteniéndose 0.0572g (90.74%) de (25) como un líquido amarillo.

i.r. (CHCl₃): 3300 (b. ancha, OH), 1550 y 990 (b. adicionales del furano).

rmp (CDCl₃): 1.82 (b.a., 1H, int. D₂O, OH), 4.5 (s, 2H, CH₂OH), 6.6 (s, 1H, H_{3-furánico}) y 7.1-7.7 (m, 6H, H_{ar} e H_{5-furánico}).

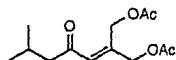


4-metil-2-oxopentilfosfonato de dimetilo (29): En un matraz de dos bocas de 50ml, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se pesaron 1.9169g (18.94 mmol) de diisopropilamina seca en 5ml de THF anh. y se enfrió a -77°C (hielo seco-acetona). Se adicionaron lentamente 17.2ml de nBuLi 1.1M y se dejó 10 minutos. Después se agregaron 1.2821g (10.33 mmol) de metilfosfonato de dimetilo disueltos

en THF seco y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se adicionó agua y evaporó el disolvente. Se extrajo con éter etílico (3X15ml), secó sobre Na_2SO_4 anh. y evaporó el disolvente, quedando 1.6294g de un residuo líquido amarillo que se purificó por c.c.r. (eluyendo primero con hexano /AcOEt 6:4 y posteriormete con AcOEt), obteniéndose 1.095g (61.1%) de (29) como un sólido amarillo (No se determinó p. fusión).

i.r. (CHCl_3): 1715 (intensa, C=O, cetona alifática ramificada), 1258 (intensa, $\text{R(R'O)}_2\text{P=O}$), 1032 (intensa, P-O-C_{alif}).

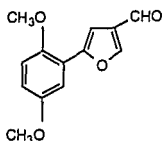
rmp (CDCl_3): 0.93 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.15 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.5 (d, 2H, CH_2CH), 3.08 (d, 2H, $J=25\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-PO(OR)}_2$), 3.76 y 3.82 (2s, 6H, CH_3O).



1-Acetoxy-2-acetoximetil-6-metil-2-hepten-4-ona (30): En un matraz bola de dos bocas de 25ml, provisto de agitación magnética, se pesaron 0.2305g (4.8 mmol) de dispersión al 50% en aceite de hidruro de sodio. Se lavó con hexano (3X5ml) y adicionaron 8ml de THF anh. Se agregaron lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno 0.9g (4.3 mmol) de 4-metil-2-oxopentilfosfonato de dimetilo (29) disueltos en 2ml de THF seco. Se dejó agitando a temperatura ambiente hasta que cesó de evolucionar gas (~2 hs.) y se adicionaron 1.0028g de diacetato de 1,3-dihidroxiacetona (22) disueltos en 1ml THF seco (NOTA: se forma un gel, por lo que puede agregarse más THF). Se dejó agitando 2 hs. más y se agregó agua. Se evaporó el disolvente, se extrajo con éter (4X10ml), secó sobre Na_2SO_4 anh. y evaporó el disolvente. Se purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:4), obteniéndose 0.8488g (76.7%) de (30) como un líquido amarillo.

i.r. (CHCl₃): 1746 (b. ancha, C=O de éster), 1670 (C=O α,β-insat.).

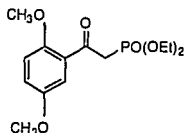
rmp (CDCl₃): 0.93 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 2.13 y 2.16 (2s, 6H, CH₃CO₂), 2.15 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.38 (d, 2H, CH₂CH), 4.62 y 5.19 (2s, 4H, CH₂-OAc) y 6.32 (m, 1H, CH=CR₂).



2-(2',5'-dimetoxifenil)-4-furaldehído (31): En un matraz bola de una boca de 50ml, provisto de agitación magnética y refrigerante se disolvieron 0.3776g (1.61 mmol) de 2-(1',4'-dimetoxifenil)-4-hidroxiimidilfurano (43) en una mezcla hexano-AcOEt y adicionaron 3.9648g (4.56 mmol) de dióxido de manganeso activado. Se calentó a -43°C por 2 hs.. Se filtró a través de celita y lavó con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente con vacío y purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:2), obteniéndose 0.1679g (44.85%) de (31) como un sólido amarillo (no se determinó p. fusión).

i.r. (CHCl₃):2834 (pequeña, CH=O), 1688 (intensa, CH=O).

rmp (CDCl₃): 3.8 y 3.87 (2s, CH₃O), 6.8-8.1 (m, 5H, H_{arom} y H_{furano}) y 9.9 (s, 1H, CH=O).

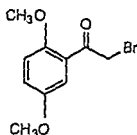


2',5'-dimetoxifenacilfosfonato de dietilo (34, R=Et): En un matraz bola de una boca de 25ml se disolvieron 0.5941g de 2-bromo-2',5'-

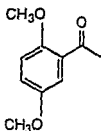
dimetoxiacetofenona en 10ml de dimetoxietano y se adicionaron 0.3813g (2.29mmol) de trietilfosfito. Se calentó a 77-80°C por 24 hs.. Se eliminó el disolvente con vacío y se purificó por c.c.r. (acetato de etilo), obteniéndose 0.1868g (25.76%) de (34) como un líquido amarillo.

No se tiene espectro de i.r.

rmp (CDCl₃): 1.24 (t, 6H, CH₂-CH₂O), 4.1 (c, 4H, OCH₂-CH₃), 3.84 (d, 2H, J=24Hz, CH₂-PO(OR)₂), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.87 (s, 3H, CH₃O) y 6.8-7.3 (m, 3H, H_{arom}).



2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona (35): En un matraz bola de una boca de 50ml se disolvieron 0.4551g (2.53mmol) de 2',5'-dimetoxiacetofenona (36) en 15ml de éter seco y se enfrió en un baño de hielo, a 0°C. Se adicionaron gota a gota y con agitación constante 0.4439g (2.78mmol) de bromo (NOTA: en ocasiones llega a solidificar la mezcla de reacción, por lo que se puede adicionar más éter o bien calentar ligeramente, a temperatura ambiente). Después de la atenuación total de la coloración roja de la mezcla de reacción se virtió sobre hielo-agua y separó la fase etérea, misma que se lavó con agua (2X5ml). Se secó sobre Na₂SO₄ anh. y eliminó con vacío el disolvente. El producto crudo, de consistencia mielosa, pesó 0.5941g (~90.85%).

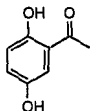


2',5'-dimetoxiacetofenona (36): En un matraz bola de una boca de 50ml, provisto de agitación magnética, refrigerante con trampa de humedad, se disolvieron en 20ml de acetona seca 0.4395g (2.89mmol) de 2',5'-dihidroxiacetofenona(37). Se agregaron 0.9989g (7.23mmol) de carbonato de potasio anhidro. Se dejó agitando 30 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se agregaron 0.9117g (7.23mmol) de sulfato de dimetilo. Se calentó a reflujo hasta completa desaparición de la materia prima. Se trabajó en la misma forma que (39) y el residuo se purificó por c.c.r., obteniéndose (36) cuantitativamente, como un líquido amarillo.

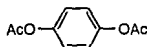
Otro método alternativo consistió en lo siguiente: en un matraz bola de dos bocas de 50ml, provisto de refrigerante con trampa de humedad y embudo de adición, se entró a 5°C una suspensión de 1.2647g (9.48mmol) de $AlCl_3$ en 2.5ml de cloruro de metileno seco. Se agregó gota a gota y con agitación constante una solución fría de 0.6443g (8.21mmol) de cloruro de acetilo y 1g (7.25mmol) de 1,4-dimetoxibenceno (39) en 2.5ml de cloruro de metileno seco. Se agitó la mezcla a 5°C por 3hs. y a temperatura ambiente por 17hs. más. El residuo verdoso se hidrolizó con una mezcla de HCl concentrado (0.5ml) y hielo (15ml). Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3X5ml). Se juntaron las fases orgánicas y lavaron con sol. dil. de NaOH (2 porciones) y agua (una porción) y secaron con Na_2SO_4 anh. Se separó por c.c.r. (hexano/AcOEt 5:1), obteniéndose 0.8790g (67.39%) de (36) como un líquido amarillo. (Ref. 23) i.r.($CHCl_3$): 1670 (intensa, C=O aromático), 1210 (intensa, $ArOC_{alif.}$) y 1030

(media, $\text{ArOC}_{\text{all.}}$).

rmp (CDCl_3): 2.6 (s, 3H, CH_3CO), 3.73-3.83 (s, 3H, CH_3O), 6.83-7.2 (m, m, H_{arom}).

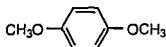


2',5'-dihidroxiacetofenona (37): Se pulverizaron finamente 2.6443g (19.83mmol) de tricloruro de aluminio anhidro y 1.1398g (5.88mmol) de diacetato de hidroquinona (38) en un matraz bola de una boca de 50ml adaptado a un condensador de aire y una trampa de humedad. Se calentó el matraz en un baño de aceite hasta 110-120°C en un lapso aproximado de 30 minutos. En este punto comenzó a evolucionar HCl. Después se aumentó la temperatura del baño hasta 160-165°C en 10 min. y se mantuvo así por 3 horas más. La mezcla de reacción adquirió una coloración verde oscuro y consistencia pastosa. Se quitó el matraz del baño y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se trató con 7g de hielo picado, seguido de 0.5ml de HCl concentrado. El sólido se filtró a través de un embudo Büchner y lavó con agua (2X5ml). El producto crudo pesó 0.5339g (67.63%) y se usó como tal en la siguiente reacción. (Ref. 22)

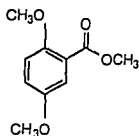


Diacetato de hidroquinona (38): En un matraz bola de una boca de 25ml provisto de agitación magnética, se mezclaron 1g (9.1mmol) de hidroquinona y 1.87g (18.2mmol) de anhídrido acético destilado. Se adicionó una gota de ácido sulfúrico concentrado y después de 5 min. la solución clara se vertió en 40ml de hielo picado. Se filtró el sólido

formado a través de un embudo Büchner y se lavó con agua (2X5ml), obteniéndose 1.7021g (96.51%) de (38), con p.f. 118-119°C.

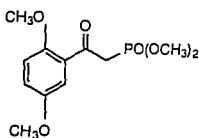


1,4-dimetoxibenceno (39): En un matraz bola de una boca de 50ml provisto de agitación magnética, refrigerante y trampa de humedad, se disolvió 1g (9.09mmol) de hidroquinona en 20ml de acetona seca y se adicionaron 2.8925g (20.93mmol) de carbonato de potasio anhidro. Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se adicionaron gota a gota 2ml (20.93mmol) de sulfato de dimetilo y se calentó a reflujo, hasta desaparición de la materia prima. Se filtraron las sales y se lavaron con acetona, se eliminó el disolvente con vacío. Se adicionó agua, se ajustó a pH=7 con sol. dil. de NaOH. Se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se eliminó el disolvente. Se destiló el residuo a presión reducida (65-75°C, 0.2mmHg), obteniéndose 1.1645g (92.82%) de (39) como un sólido blanco (p.f. 56-60°C).



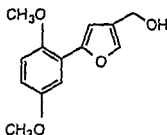
2,5-dimetoxibenzoato de metilo (40): En un matraz bola de una boca de 100ml, se disolvieron 3g (16.3 mmol) de ácido gálico en 50ml de acetona seca. Se adicionaron con agitación vigorosa y en varias porciones 10.1404g (73.4 mmol) de carbonato de potasio anhidro. Se dejó aproximadamente una hora y después se agregaron cuidadosamente 9.25g (73.3 mmol) de sulfato de dimetilo, se adaptó un refrigerante con trampa

de humedad y se calentó a reflujo por 20 hs. Se filtraron las sales, se lavaron con acetona y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en agua y se ajustó a pH=7. Se extrajo con acetato de etilo (4X15ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se eliminó el disolvente. Se purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:4). Los subproductos parcialmente metilados se sometieron a las mismas condiciones de la reacción, dando finalmente (40) en forma cuantitativa, como un líquido amarillo.



2',5'-dimetoxifenacilfosfonato de dimetilo (41): En un matraz bola de dos bocas de 50ml, provisto de agitación magnética, se disolvieron 3.8984g (38.59 mmol) de diisopropilamina seca en 7ml de THF anh. Se enfrió en baño de hielo seco-acetona (-77°C) y se agregaron lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno 2.4703g (38.59 mmol) de nBuLi. Se dejó agitando a la misma temperatura por 15 minutos y se agregaron gota a gota 2.8697g (23.12 mmol) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich) disueltos en THF seco. Se agitó por 30 minutos más y a esa temperatura se agregó lentamente una solución de 3.0261g (15.42 mmol) de 2',5'-dimetoxibenzoato de metilo (40). Se dejó llegar a temperatura ambiente. Se agregó agua hasta disolución del precipitado y se evaporó con vacío. Se extrajo con AcOEt (4X10ml) y secó sobre Na₂SO₄ anh. Se purificó por c.c.r. (AcOEt), obteniéndose 2.5649g (57.69%) de (41) como un líquido amarillo. i.r. (CHCl₃): 1670 (b.a., C=O arom), 1262 (b.a., R(R'O)₂P=O), 1024 (b.a., unión P-O-C_{alif}).

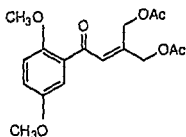
rmp (CHCl₃): 3.73 (d, 2H, J=22Hz, CH₂-PO(OR)₂), 3.64, 3.74, 3.8 y 3.87 (4s, CH₃O) y 6.7-7.3 (m, 3H, H_{arom}).



2-(2',5'-dimetoxifenil)-4-hidroxiimidofurano (43): En un matraz de una boca de 25ml se disolvieron 0.2945g (0.88 mmol) de 4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(1',4'-dimetoxifenil)-2-buten-1-ona (44) en 10ml de EtOH 95% y se adicionó una gota de HCl conc. Se adaptó un refrigerante y se calentó a -65°C por 4hs. Se eliminó el disolvente con vacío y se purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:2), obteniéndose 0.062g (30.23%) de (43) como un líquido amarillo.

i.r. (CHCl₃): 3300 (b.a., OH).

rmp (CDCl₃): 1.97 (s, 1H, int. D₂O, OH), 3.7 y 3.8 (s, s, 3H, 3H, CH₃O), 4.53 (s, 2H, CH₂OH) y 6.6-7.4 (m, 5H, H_{arom} y H_{imidofurano}).



4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(2',5'-dimetoxifenil)-2-buten-1-ona (44): En un matraz de dos bocas de 50ml se pesaron 0.1320g (2.75 mmol) de dispersión al 50% en aceite de hidruro de sodio que se extrajeron con hexano (3X5ml). Se pasó corriente de N₂ y adicionaron 10ml de THF seco. Se adicionó gota a gota y con agitación constante una solución de 0.6598g (2.29 mmol) de 2',5'-dimetoxifenacilfosfonato de dietilo en THF seco. se

dejó a temperatura ambiente por 3 horas. Posteriormente, se agregó una solución de 0.4875g (2.75 mmol) de diacetato de 1,3-dihidroxiacetona (22) en THF seco y se dejó agitando por 18 hs. más. Se adicionaron 10ml de agua y eliminó el disolvente con vacío. Se extrajo con acetato de etilo (4X10ml) y secó sobre Na₂SO₄ anh. Se purificó por c.c.r. (hexano/AcOEt 6:4), obteniéndose 0.3445g (44.75%) de (44) como un sólido amarillo (no se determinó p. fusión).

i.r. (CHCl₃): 1744 (intensa, C=O de éster)

rmp (CDCl₃): 2.07 y 2.1 (s, s, 6H, CH₂CO₂), 3.7 y 3.76 (s, s, 6H, CH₂O), 4.7 y 5.26 (s, s, 2H, 2H, R(CH₂)CR¹=CR²) y 6.9-7.4 (m, 4H, H_{arom} y H_{vinílico}).

CONCLUSIONES

Mediante un método sintético novedoso, se llevó a cabo la preparación en el laboratorio de furanos 2,4-disustituidos.

La aplicación de esta ruta sintética en la obtención de un intermediario clave, el 2-isobutil-4-hidroximetilfurano, para la síntesis de la (\pm)bilobanona, tuvo como logro una notable disminución en el número de pasos requeridos, no obstante una ligera mejora en el rendimiento global.

Se alcanzó el objetivo de sintetizar un sustrato furánico, el 2-(2',5'-dimetoxifenil)-4-hidroximetilfurano, que constituye un precursor potencial para la preparación de los productos naturales equinofurano y shikonofuranos.

Y tomando en cuenta la funcionalidad requerida de las materias primas, finalmente se corroboró la aplicabilidad de esta nueva estrategia sintética para sustratos tanto alifáticos como aromáticos.

Por último, resta agradecer a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (D.G.A.P.A.) por el apoyo económico otorgado durante la realización de este trabajo.

B I B L I O G R A F I A

1. Anand, R. C., and Singh, V., *Heterocycles*, 1993, **36**, 1333.
2. Lee, G. C. M., Holmes, J. M., Harcourt, D. A., and Garst, M. E., *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3126.
3. Padwa, A., Murphree, S. S., and Yeske, P. E., *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4241.
4. Elliott, M., Janes, N. F., and Pearson, B. C., *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2551.
5. Inouye, H., Matsumura, H., Kawasaki, M., Inoue, K., Tsukada, M., and Tabata, M., *Phytochemistry*, 1981, **20**, 1701.
6. Yoshizaki, F., Hisamichi, S., Kondo, Y., Sato, Y., and Nozoe, S., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, **30**, 4407.
7. C. A. **97** 36118m.
8. C. A. **100** 179999r.
9. C. A. **116** 191002y.
10. Inouye, H., Veda, S., Inoue, K., and Matsumura, H., *Phytochemistry*, 1979, **18**, 1301.
11. Devon, T. K., and Scott, A. I., *Handbook of Naturally Occuring Compounds. Vol I*, Academic Press Inc. New York (1972).
12. C.A. **105** 112025e.
13. C.A. **107** 39588a.
14. C.A. **107** 39378g.
15. Garst, M. E., and Spencer, T. A., *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2442.
16. Escalona, H. Un método nuevo para la síntesis de furanos

- substituidos. Síntesis de (\pm)-bilobanona. Tesis de Maestría. U.N.A.M. (1980).
17. Rev: Wadsworth, W.S. *Org. React.* (1977) **25**, 73.
 18. Dauben, W. G., Evans, W. L., and Meltzer, R. I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 1883.
 19. Uesato, S. Kobayashi, K., and Inouye, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, **30**, 927.
 20. Hoppe, D., Schmincke, H., and Kleemann, H., *Tet.*, 1989, **45**, 687.
 21. Bentley, P. H., and McCrae, W., *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 2082.
 22. Amin, G. C., and Shah, N. M., *Org. Synth.*, 1948, **28**, 42.
 23. Abbott, L. de F., and Smith, J. D., *J. Biol. Chem.*, 1949, **174**, 365.
 24. Borowitz, I. J., Ansel, M., and Firstenberg, S., *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 1723.