

00573

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS TOTALES DE ALGUNOS
3-FURANOTERPENOS NATURALES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A
Q. ANA LUISA SILVA PORTILLO

284935

MEXICO, D.F.

2000





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente

Vocal

Secretario

Primer suplente

Segundo suplente

Dra. Marta Albores Velasco

Dr. Raymundo Cruz Almanza

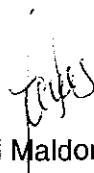
Dr. Francisco Yuste López

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Dr. Guillermo Delgado Lamas


El presente trabajo se realizó en el Departamento de
Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Química, UNAM y en el Instituto de Química, UNAM

Asesor



Dr. Luis Angel Maldonado Graniel

Sustentante



Q. Ana Luisa Silva Portillo

A mi madre
Raquel Portillo Hernández
por todo el amor, cariño y ejemplo
que me ha brindado

A mi esposo
Manuel Jesús Martín Peniche
por su amor, cariño y comprensión.
Por compartir conmigo la vida

A María de Lourdes, Jorge y Virginia
A mis sobrinos Jorge Alberto, Gabriela,
Ana Laura, Jorge, Eduardo,
Andrés y Itzel Xiadani
porque cada uno ha
llenado mi vida de alegría

En especial al
Dr. Luis Angel Maldonado Graniel
por su asesoría,
por compartir sus conocimientos y experiencias,
por su ejemplo de tenacidad y de dedicación,
y por su admirable labor como investigador

A todos mis compañeros
de laboratorio por su
apoyo y amistad

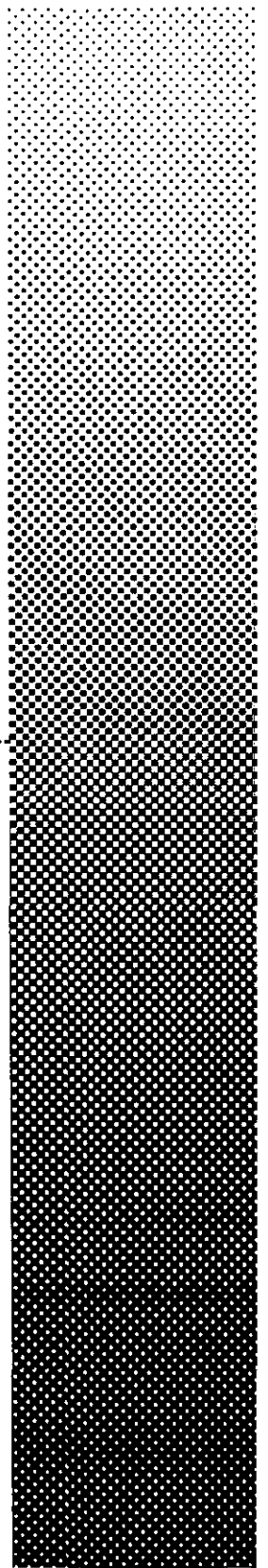
A los miembros del Departamento de Química Orgánica
de la División de Estudios de Posgrado
por los momentos compartidos

Quiero agradecer por la determinación de los espectros de infrarrojo a la Q. Marisela Gutierrez, a la Q.F.B. Graciela Chávez y a la Q.F.B. Rocío Patiño, de resonancia magnética nuclear a la Q. Alejandrina Acosta y a la Q. Ma. de los Angeles Peña, y de masas al Ing. Luis Velasco y al M. en C. Javier Pérez.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
Síntesis de Furanos 3-Substituidos	
i) Mediante reacciones de cicloadición de Diels-Alder-retroDiels-Alder en <i>tandem</i>	3
ii) A partir de precursores acíclicos.....	3
iii) De compuestos 3-metalofuranos.....	7
iv) Método diversos.....	9
OBJETIVOS.....	12
ANTECEDENTES	
Ocurrencia y Actividad	
a) La Egomacetona 1 y la Perilla cetona 2.....	13
b) La Dendrolasina 3 y el Perilleno 4.....	13
Biogénesis.....	14
Síntesis de la Egomacetona 1, la Perilla cetona 2, la Dendrolasina 3 y el Perilleno 4	
La Dendrolasina 3	
a) A partir de un compuesto furánico preformado.....	15
b) A partir de un compuesto acíclico.....	23
El Perilleno 4	
a) A partir de un compuesto furánico preformado.....	31
b) A partir de un compuesto acíclico.....	32
La Egomacetona 1	
A partir de un compuesto furánico preformado.....	36
La Perilla cetona 2	
a) A partir de un compuesto furánico preformado.....	38
b) A partir de un compuesto acíclico.....	41
DISCUSION Y RESULTADOS.....	43
PARTE EXPERIMENTAL.....	79
CONCLUSIONES.....	106
BIBLIOGRAFIA.....	107

RESUMEN

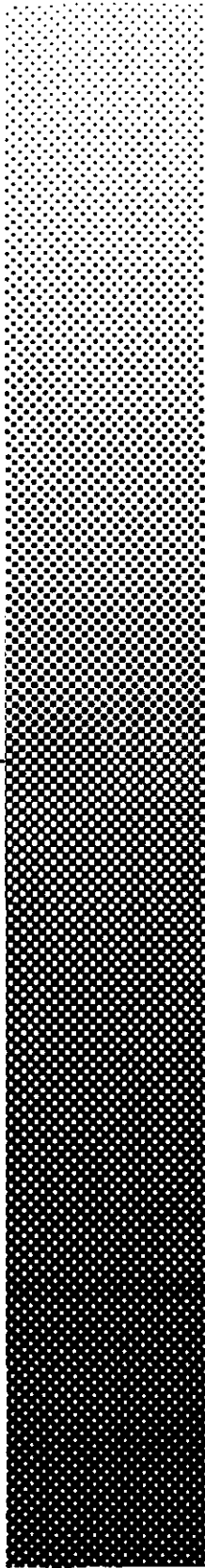


Desde hace varios años en nuestro laboratorio nos hemos dedicado a mostrar la utilidad de los aniones de cianhidrinas protegidas como eficientes equivalentes sintéticos de acilcarbaniones para preparar una gran variedad de compuestos como productos naturales sencillos, compuestos modelos de algunos de estos o en general de sustancias con cierto interés particular para nosotros.

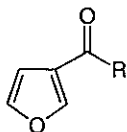
En la presente investigación se llevó a cabo la síntesis de los productos naturales la Egomacetona **1**, la Perilla cetona **2**, la Dendrolasina **3** y el Perilleno **4**, los cuales presentan como característica en común un anillo de furano 3-substituido. La reacción clave de estas síntesis es la alquilación del anión de la cianhidrina protegida del 3-furaldehído con haluros de alquilo apropiados.

La Egomacetona y la Perilla cetona se obtuvieron en secuencias de cinco pasos cada una y con rendimientos globales de 76% y 23% respectivamente. El Perilleno se preparó en ocho pasos con un rendimiento global de 55%. La *O*-etoxietil-9-hidroxidendrolasina que es un intermediario descrito en la síntesis de Still de la Dendrolasina, se generó en una secuencia de siete pasos con un rendimiento global de 42%.

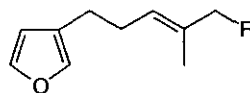
INTRODUCCION



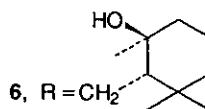
Los terpenos que contienen el residuo 3-furilo en su estructura se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza; por ejemplo la Egomacetona **1**, la Perilla cetona **2**, la Dendrolasina **3**, el Perilleno **4**, la Isoegomacetona **5**, el Ambliol-A **6**, la (-)-(S)-Mioporona **7**, la Ipomeamorona **8**, la Miodesmona **9** y la Ricciocarpina **10** por citar algunos¹.



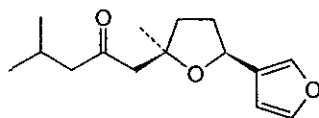
- 1**, R = CH₂CH=C(CH₃)₂
2, R = CH₂CH₂CH(CH₃)₂
5, R = CH=CHCH(CH₃)₂
7, R = CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂C(=O)CH₂CH(CH₃)₂



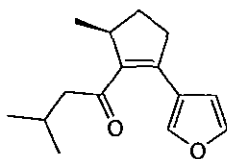
- 3**, R = CH₂CH=C(CH₃)₂
4, R = H



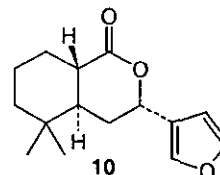
- 6**, R = CH₂



8



9



10

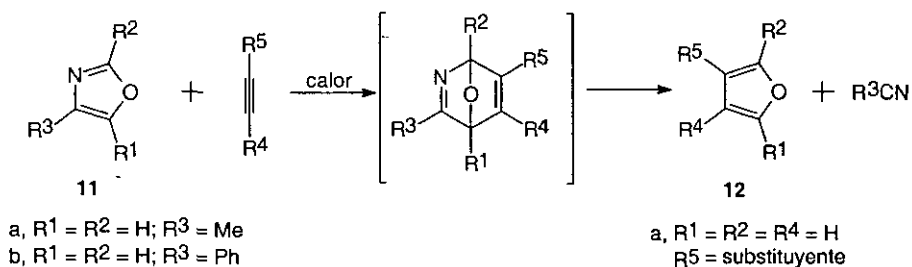
El desarrollo de métodos simples para la preparación de furanos 3-substituidos es de importancia significativa, no solo para sintetizar productos naturales sino en general para poderlos utilizar como intermediarios sintéticos.

La síntesis de furanos 3-substituidos² puede llevarse a cabo a partir de:

- i) Las reacciones de cicloadición Diels-Alder - retro Diels-Alder en *tandem*
- ii) Precursores acíclicos
- iii) Compuestos 3-metalofuranos
- iv) Métodos diversos

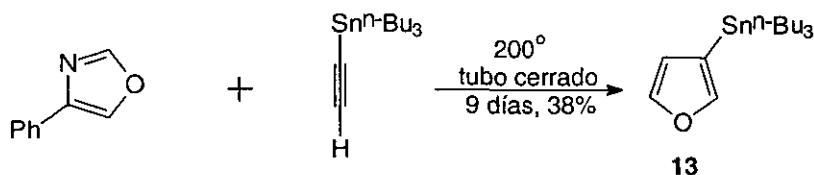
i) *Las reacciones de cicloadición Diels-Alder - retro Diels-Alder en tandem*

Para emplear este tipo de estrategia se requieren como materias primas los derivados del oxazol **11** (dienos) y alquinos (dienófilos), los cuales mediante una reacción de Diels-Alder producen intermediarios bicíclicos que pueden no ser aislados y transformarse directamente a los furanos 3-sustituidos **12** bajo condiciones térmicas^{3,4}.



Las ventajas de este método están en la compatibilidad de los grupos funcionales, así como también en la accesibilidad de los materiales de partida. Esto permite la preparación de una amplia variabilidad de furanos 3-sustituidos en un solo paso con rendimientos de buenos a excelentes.

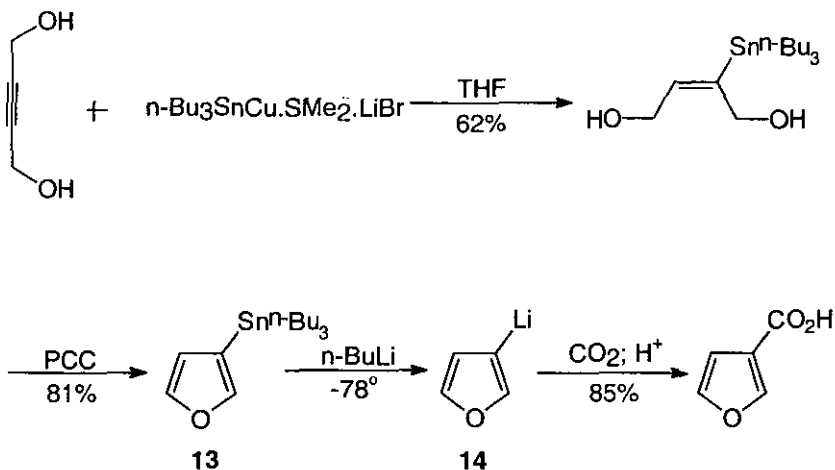
Usando esta estrategia se preparó el 3-tri-n-butilestanilfuran **13**⁵, el cual es un material de partida versátil para la obtención de otros furanos 3-sustituidos.



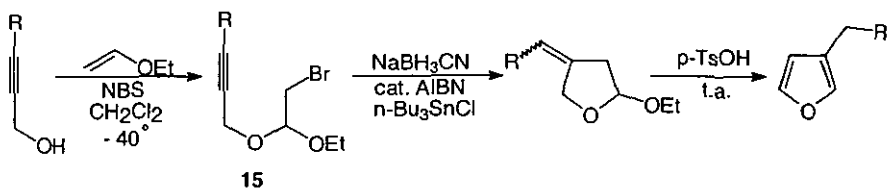
ii) *A partir de precursores acíclicos*

Aunque la construcción de anillos de furano a partir de precursores acíclicos es un proceso factible, hay relativamente pocos artículos en la literatura para la síntesis de furanos 3-sustituidos empleando esta metodología.

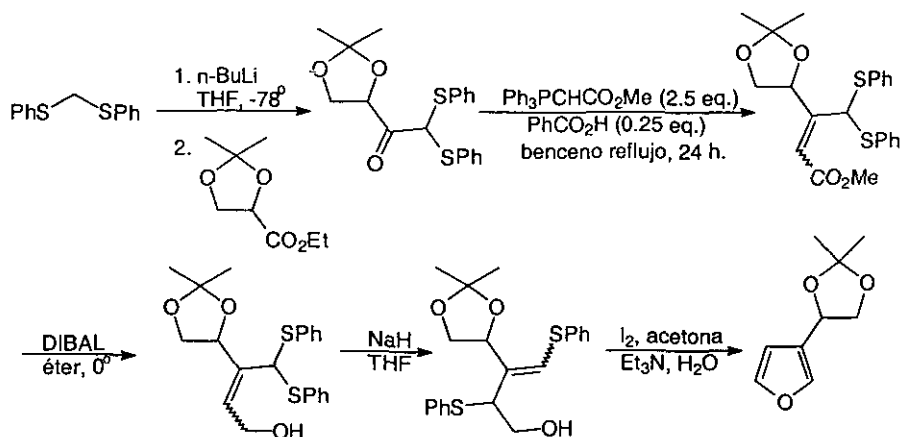
Usando esta estrategia, en una secuencia simple de dos pasos se pudo preparar **13**. Este furano puede ser fácilmente convertido al 3-litiofurano **14** y tanto **13** como **14** juegan un papel importante como bloques constructores para otros furanos 3-sustituidos⁶.



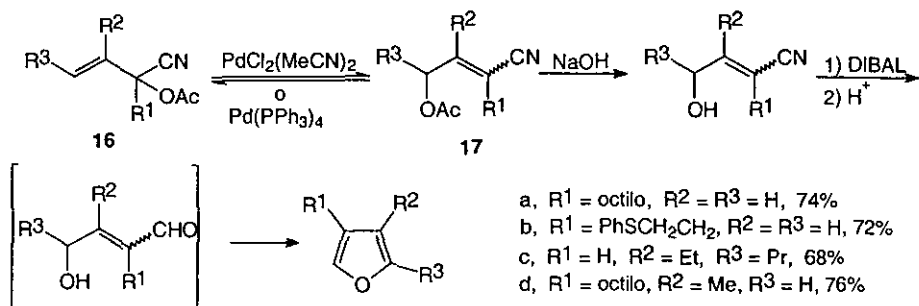
Otro ejemplo de cierre de anillo para formar furanos 3-sustituidos hace uso de una reacción de ciclación vía radicales⁷. Así el bromoacetal **15** se cicla con hidruro de tri-n-butilestaño generado *in situ*, para dar lugar a un 2-etoxi-4-alkilidientetrahidrofurano, que bajo catálisis ácida se aromatiza a los furanos 3-sustituidos. Dos terpenos naturales, el **4** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) y el **3** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), fueron sintetizados usando esta metodología.



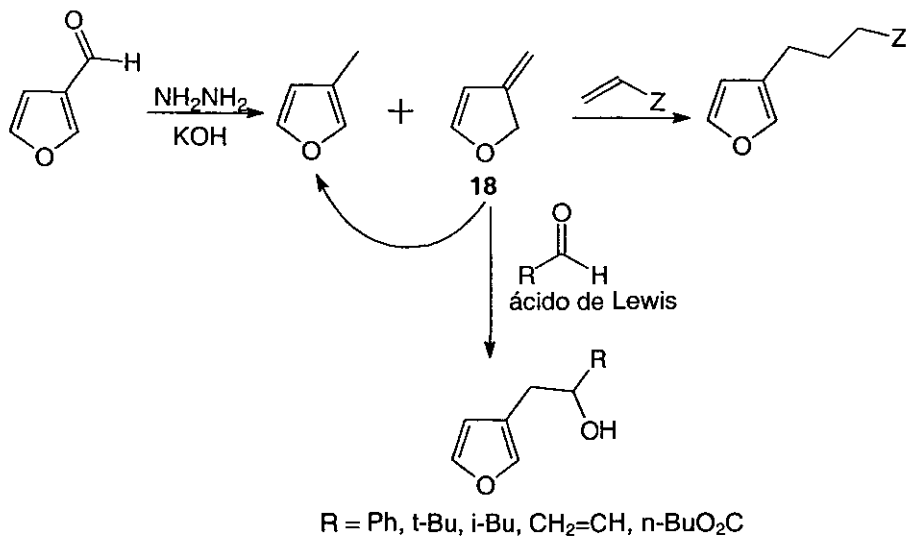
Recientemente se describió una síntesis de cinco pasos de furanos 3-sustituídos⁸ empleando como materias primas el bis(feniltio)metileno y el 2,3-acetonido del glicerato de etilo.



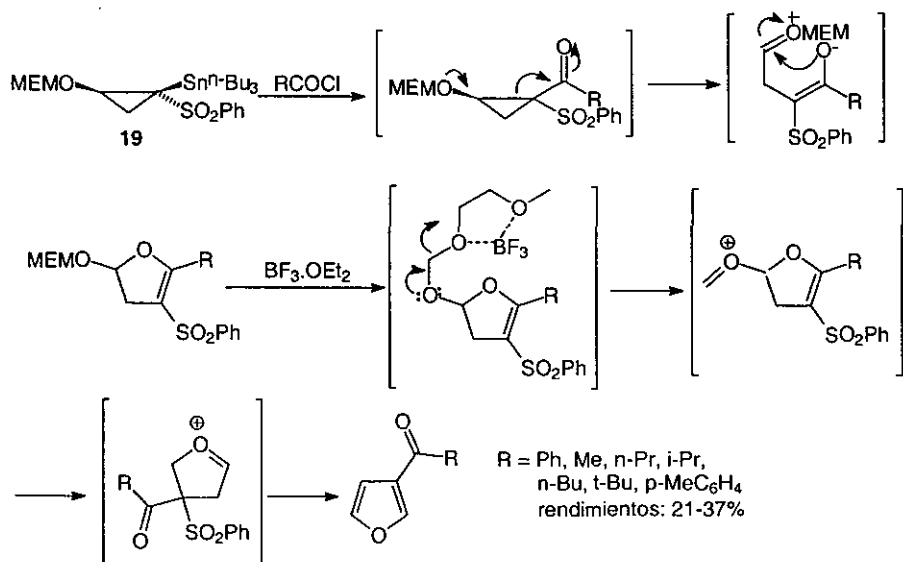
La transposición del acetato de α -cianoalilo 16 catalizada por $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ da el acetato de γ -cianoalilo 17, el cual reacciona secuencialmente con NaOH, DIBAL y HCl para dar furanos 3-sustituídos con rendimientos totales buenos⁹.



También pueden prepararse furanos 3-substituidos a partir del 3-metilen-2,3-dihidrofurano **18** y enófilos, tales como $\text{CH}_2=\text{CHCOMe}$, $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ o RCHO por medio de una reacción eno¹⁰.

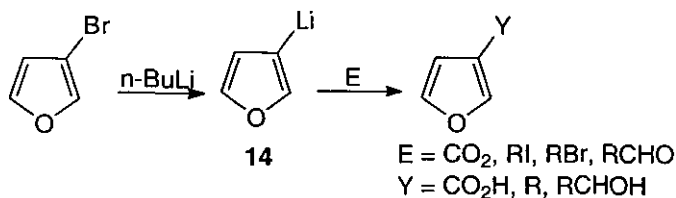


Se han utilizado exitosamente derivados de ciclopropano **19** en la preparación de 3-acilfuranos¹¹.



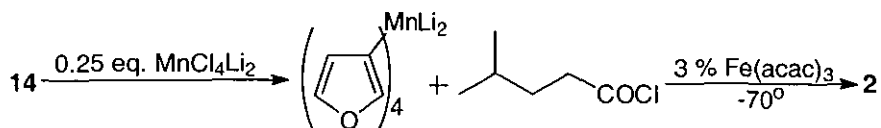
iii) De compuestos 3-metalofuranos

La mayor cantidad de síntesis de furanos-3-substituidos ha utilizado esta metodología. Así por ejemplo, **14** generado por reacción del 3-bromofurano con $n\text{-BuLi}^{12}$, se ha transformado a otros furanos 3-substituidos por reacción con varios electrófilos. Como electrófilos se han empleado ya sea haluros de alquilo o carbonilos¹³.



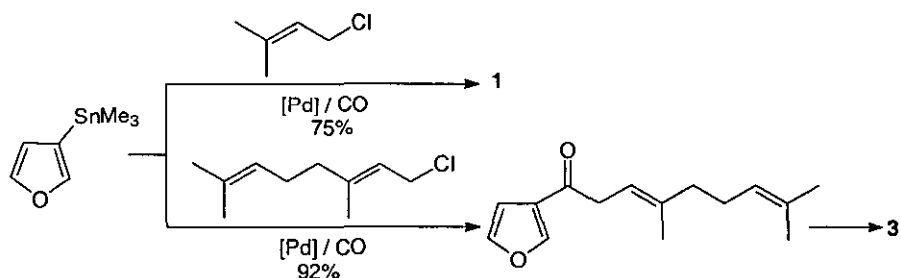
La principal desventaja del uso de **14** como precursor es que deben mantenerse temperaturas muy bajas durante la reacción, debido a que puede tener lugar la isomerización de **14** al 2-litiofuran a temperaturas más altas de -40° . Además, la quimioselectividad de **14** también es bastante baja y así electrófilos bifuncionales como compuestos con las funcionalidades de aldehído y éster, dan lugar a múltiples ataques nucleofílicos. Para algunos electrófilos menos reactivos, como halogenuros de alquilo primarios, se obtienen buenos rendimientos solo en la presencia de HMPA.

Esta estrategia fue utilizada para la síntesis de **2**¹⁴. En esta aproximación, **14** se hizo reaccionar con el complejo $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ para formar un compuesto de organomanganeso cuya acilación subsecuente se llevó a cabo mediante la adición de cloruro de isohexanoilo en presencia de una cantidad catalítica de acetilacetato de hierro (III) para dar el compuesto deseado.

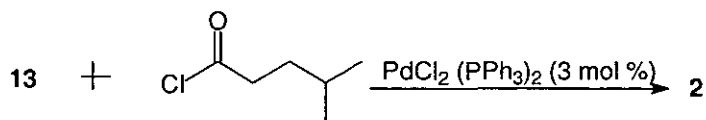


Otros 3-metalofuranos que han sido utilizados para la preparación de furanos 3-substituidos o polisubstituidos son los de titanio, de cobre, de zinc y de estaño. Los compuestos organoestánicos son intermediarios muy versátiles, los cuales pueden reaccionar con una variedad de electrófilos, incluyendo cloruros de ácido, haluros de alilo, de vinilo o de arilo, a través de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio para dar los productos correspondientes. También pueden reaccionar con organohaluros en presencia de CO bajo condiciones de carbonilación catalizada por paladio para dar los productos carbonílicos.

Stille y colaboradores¹⁵ estudiaron el acoplamiento cruzado directo catalizado por paladio de haluros de alilo con reactivos organoestánicos, así como también el acoplamiento de estos reactivos en presencia de CO y encontraron que se puede lograr una alta regio y estereoselectividad.

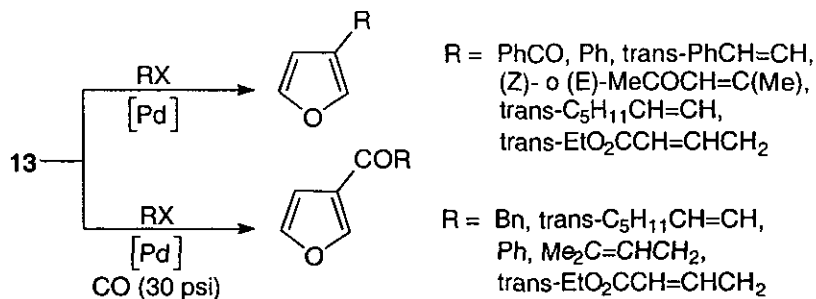


Haciendo uso de la reacción de acoplamiento de Stille, Bailey¹⁶ llevó a cabo una síntesis corta de **2** a partir de **13**.



Yang y Wong¹⁷ estudiaron sistemáticamente el uso de la reacción de acoplamiento de Stille para obtener furanos 3-substituidos y 3,4-disubstituidos. Ellos encontraron que **13** y el 3,4-bis(tri-*n*-butilestaniil)furano son excelentes

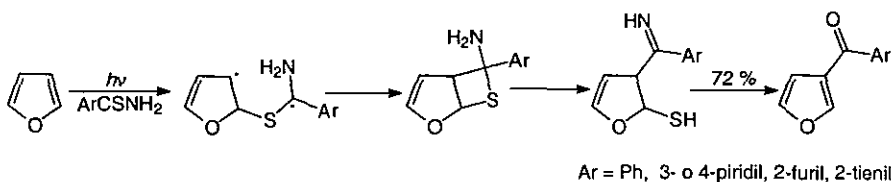
bloques constructores para la síntesis de furanos sustituidos. En sus estudios, un número importante de furanos 3-sustituidos fueron obtenidos mediante el uso de **13** como materia prima.



Las ventajas inherentes de la reacción de acoplamiento catalizada por paladio de **13** son sus condiciones de reacción suaves, de manera que muchos grupos funcionales pueden ser tolerados y es mucho más quimioselectivo que **14**. Además el uso de **13** evita los problemas de sobre adición con lo cual se hace innecesario el uso de otros reactivos organometálicos tales como los de cadmio, zinc y magnesio.

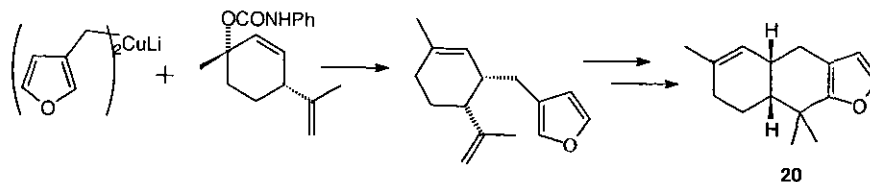
iv) Métodos diversos

Aunque el ataque electrofílico directo sobre el furano no puede dar furanos 3-sustituidos, los 3-acilfuranos pueden obtenerse de una manera regioselectiva a través de la reacción foto-inducida de una arilcarbotoiamida con un exceso de furano¹⁸.

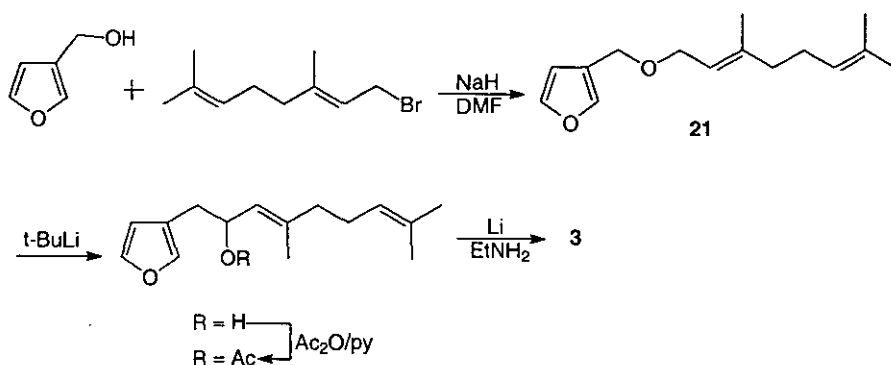


Hay algunos procedimientos en la literatura en los cuales los furanos 3-sustituidos pueden obtenerse a través de las transformaciones de un grupo funcional presente en la posición 3 del furano. Ho y Lee¹⁹ describieron la reacción del di(3-furilmetil)cuprato de litio y un N-fenilcarbamato alílico para

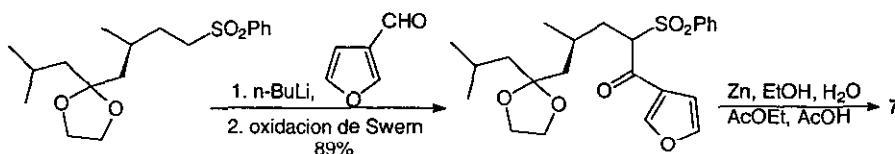
generar estereoselectivamente un furano 3-sustituido, el cual puede entonces servir como un intermediario para la síntesis de la (-)-Furodisina **20**.



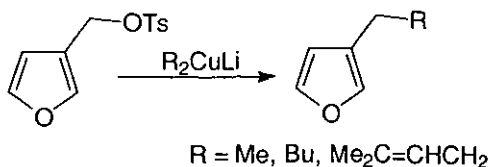
Tsubuki y colaboradores²⁰ mostraron que la transposición de Wittig del éter 3-furilmetil geránico **21** puede ser aplicado a la síntesis de **3**.



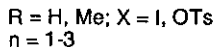
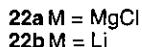
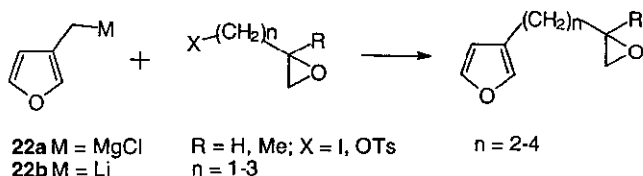
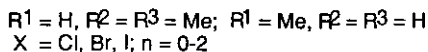
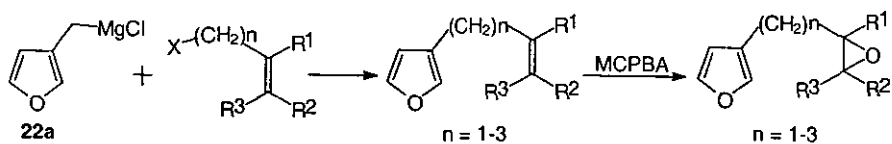
Enders y Jandeleit²¹ llevaron a cabo la síntesis de **7** usando al 3-furaldehído como uno de los reactivos.



Wiley y colaboradores²² obtuvieron de una manera directa furanos 3-alquil y 3-alquenil sustituidos a través de la reacción del tosilato de 3-furilmetilo con un dialquil o dialquenilcuprato de litio. De esta manera se pudo obtener **4**.

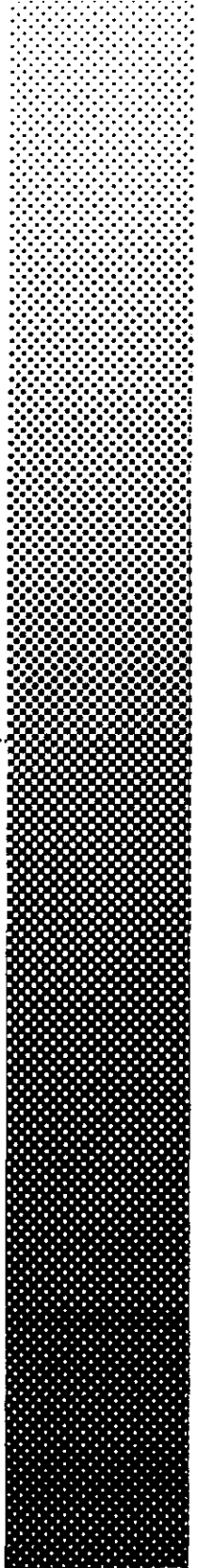


Tanis²³ usó el reactivo de Grignard **22a** como material de partida para preparar varios 3-furilépóxidos, los cuales pueden sufrir una ciclación catiónica en presencia de ácidos de Lewis para dar furanos 2,3-disustituidos.



El acoplamiento del reactivo de Grignard **22a** con una variedad de 1-haloalquenos procede suavemente y en rendimientos altos en presencia de Li_2CuCl_4 o FeCl_3 anhidro como catalizadores. El derivado de litio **22b** también sufre tales reacciones de acoplamiento en presencia de HMPA.

OBJETIVOS



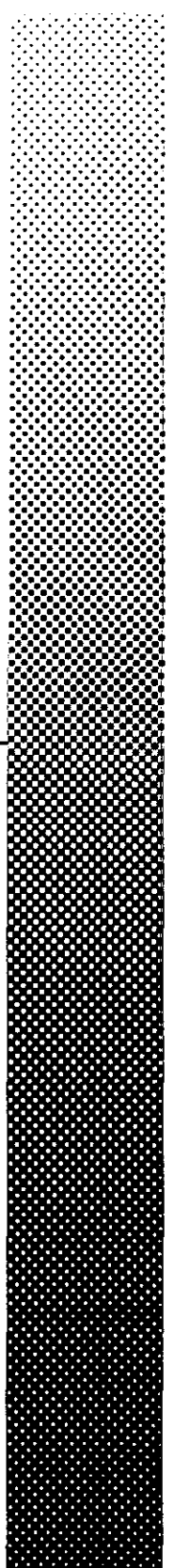
El uso de los aniones de cianhidrinas protegidas de aldehidos como eficientes equivalentes sintéticos de acilcarbaniones, se ha empleado con éxito en nuestro laboratorio para preparar una variedad de compuestos.

Un análisis retrosintético simple de las cetonas monoterpénicas la Egomacetona **1** y la Perilla cetona **2**, nos indica que el grupo 3-furoilo presente en ellas se puede introducir usando la reacción de acilación nucleofílica anterior. Además, mediante el manejo de intercambio funcional, la misma estrategia se puede usar para sintetizar también la Dendrolasina **3** y el Perilleno **4**. En todos los casos se necesitaría como materia prima el 3-furaldehido que es un compuesto comercial.

Con base en estos antecedentes y consideraciones se planteó como objetivos de la presente investigación:

- a) Sintetizar los furanoterpenos **1-4** utilizando como reacción clave la alquilación del anión de la cianhidrina protegida del 3-furaldehido con haluros de alquilo apropiados y
- b) Comparar los resultados que se obtengan con los informados por Hoppmann y Weyerstahl quienes para la síntesis de los compuestos **1**, **3** y **4** usaron como precursor del 3-furoil carbanión hipotético al 2-(3-furil)-1,3-ditiano.

ANTECEDENTES



LA EGOMACETONA 1, LA PERILLA CETONA 2, LA DENDROLASINA 3 Y EL PERILLENTO 4

Ocurrencia y Actividad

a) La Egomacetona 1 y la Perilla cetona 2

La planta de menta muy difundida *Perilla frutescens* Brit. es la causa principal de la toxicidad respiratoria en bovinos²⁴, enfermedad conocida como enfisema pulmonar aguda en bovinos (ABDE). De las hojas de esta planta se aislaron **1**²⁵, **2**²⁶ y **5**²⁷. La fórmula estructural de **2** fue dada por Goto ²⁶ en 1937.

El furano **5**, es el principal constituyente presente en las hojas en el verano temprano, pero **2** parece ser el furano principal encontrado en el verano tardío y antes de las heladas. Esto hace a **2** el agente de mayor interés toxicológico, dado que el envenenamiento del ganado siempre ocurre en esta época²⁸.

La toxicidad de **2** en animales parece aumentar con el contenido del citocromo P-450 del pulmón en esta especie. Aunque los pulmones de los humanos contienen poco citocromo P-450, los altos volúmenes de estos furanos podrían causar daño de forma inesperada.

De esta manera se justifica el cultivo restringido o cuidadosamente controlado de la *Perilla frutescens* cerca de la hierba de forraje. Además Mathela y colaboradores²⁹ han sugerido que debe tenerse especial cuidado en la utilización del aceite esencial de esta especie y de su cultivo cerca de las casas o campos.

b) La Dendrolasina 3 y el Perilleno 4

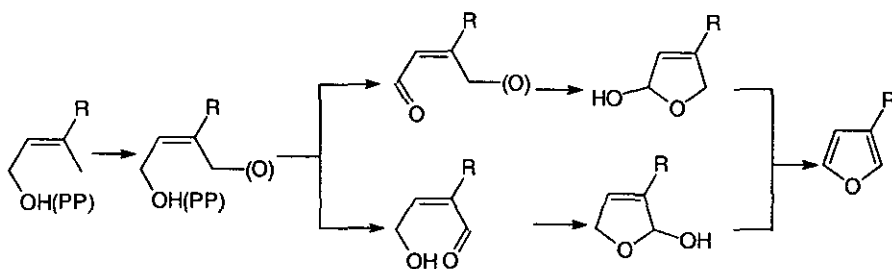
De la glándula mandibular de la hormiga *Lasius (Dendrolasius) fuliginosus* Latr. se aislaron **3**³⁰ y **4**³¹ en 1956 y en 1967, respectivamente. Más tarde, **3** fue aislada también del aceite del camote³² y del aceite de la madera de *Torreya nucifera* Sieb & Zucc³³.

Por su parte **4** fue aislado por primera vez del aceite esencial de las hojas de *Perilla citridora* Makino³⁴.

Hipóticamente 3 y 4 son sustancias de alarma³⁵ y de defensa^{30a} en muchas especies de hormigas.

Biogénesis

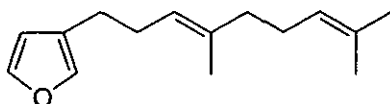
La formación del anillo de furano en metabolitos secundarios fue postulada por Sutherland y Park³⁶, proponiendo que dicho proceso se lleva a cabo mediante la oxigenación del grupo metilo, seguido de la oxidación de uno de los hidroxilos al aldehído y la posterior deshidratación 1,4 del hemiacetal correspondiente.



Nishizawa y colaboradores³⁷ propusieron que 2 no proviene de 5, sino que es sintetizada directamente de 1.

Síntesis de la Egomacetona 1, la Perilla cetona 2, la Dendrolasina 3 y el Perilleno 4

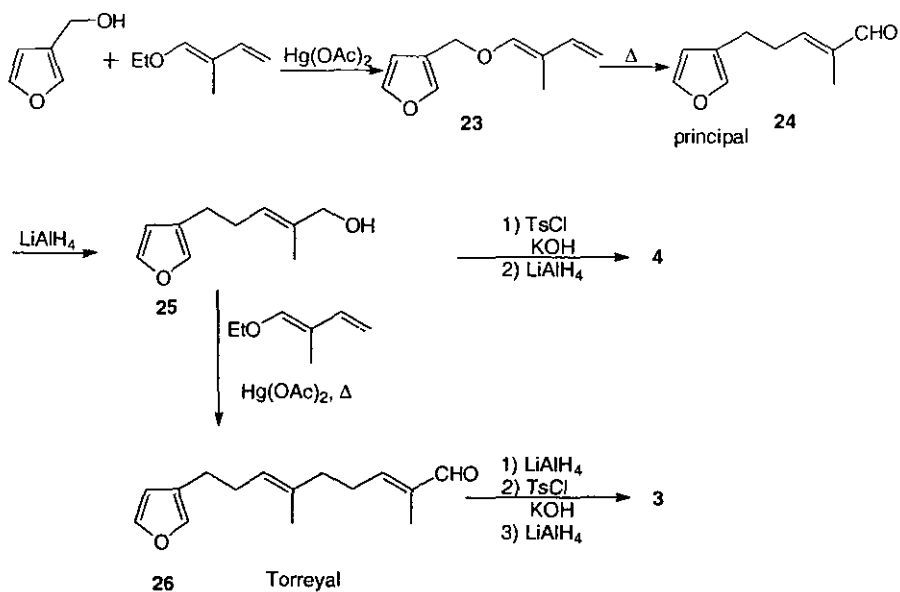
Las síntesis de estos compuestos se dividirá en dos grupos, dependiendo de si la materia prima contiene un compuesto furánico preformado o si se parte de precursores acíclicos.



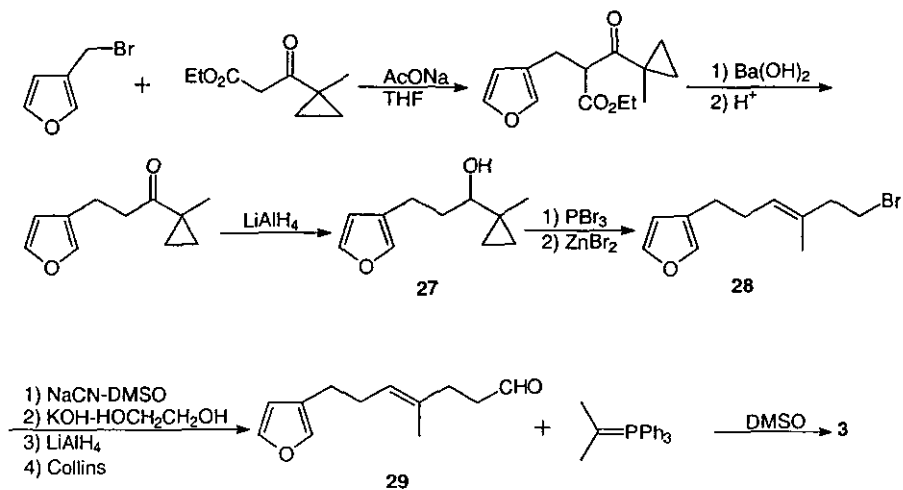
LA DENDROLASINA 3

a) A partir de un compuesto furánico preformado

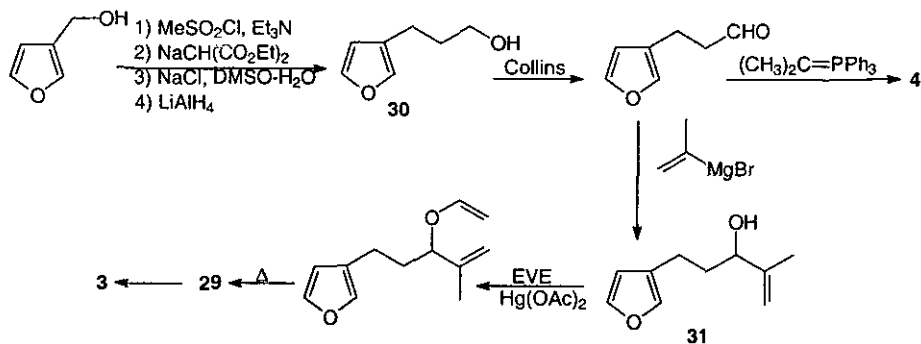
La primera síntesis de **3** y de **4** descrita en la literatura se debe a A. F. Thomas³⁸ en 1970, cuyo principio está basado en el uso de una doble transposición de Claisen y de Cope en *tandem*. Mediante este método se puede introducir cada vez una unidad isoprénica funcionalizada a partir de un alcohol alílico o algunos alcoholes tipo bencílico. Para el caso de **4** las transposiciones de Claisen y de Cope en *tandem* sobre el 1-(3-furilmetoxi)-2-metil-1,3-butadieno **23** da como producto principal el 2-metil-5-(3-furil)-2-pentalal **24**, cuyo alcohol **25** se transforma a **4** a través de la reducción del tosilato correspondiente. El éter 2-metil-1,3-butadienílico del alcohol **25** se convierte mediante una segunda secuencia de transposiciones de Claisen y de Cope en *tandem* al Torreyal **26**, a partir del cual se deriva **3** por la misma secuencia sintética usada para **4**.



Parker y Johnson³⁹ informaron una síntesis de **3** basada en la modificación de Johnson a la síntesis de olefinas de Julia. Este método involucra una transposición altamente estereoselectiva de un ciclopropilcarbinol **27** al sistema homoalílico para formar la olefina interna trans trisubstituida **28**, que por homologación se transforma al aldehído **29** a partir del cual se obtiene **3** mediante una reacción de Wittig.

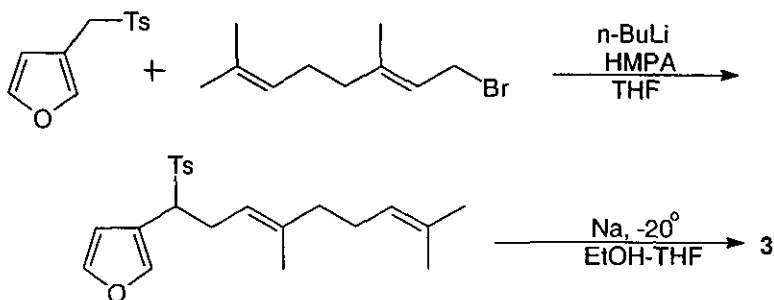


A partir del 3-furilmetanol, O. P. Vig y colaboradores⁴⁰ obtuvieron mediante homologación de dos átomos de carbono, el 3-(3-furil)propanol **30** que fue oxidado al aldehído correspondiente. La reacción de Wittig con isopropilidientrifetilfosforano sobre el aldehído da **4**. Cuando el aldehído se hace reaccionar con el bromuro de isopropenilmagnesio se obtiene el alcohol alílico **31**, cuyo éter vinílico por una transposición de Claisen da el aldehído **29** a partir del cual ya se había obtenido **3**.

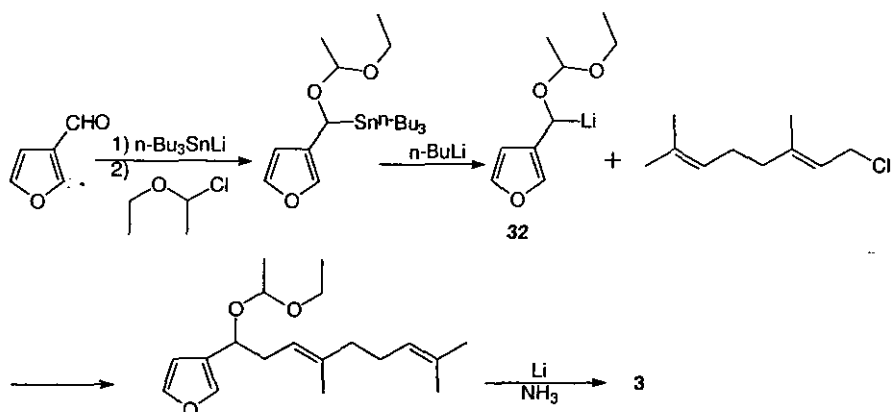


Como se describió anteriormente (pag. 10) Tsubuki y colaboradores²⁰ prepararon **3** haciendo uso de la transposición [1,2] de Wittig de **21** como paso clave.

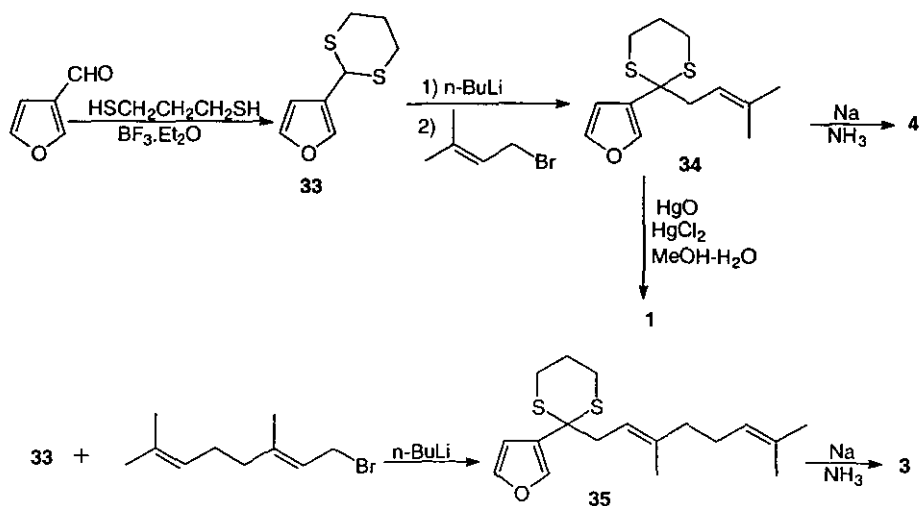
La alquilación de la 3-furilmetil-p-tolilsufona con bromuro de geranilo seguido de la desulfuración reductora fue el método empleado por Masaki y colaboradores⁴¹ para obtener **3**.



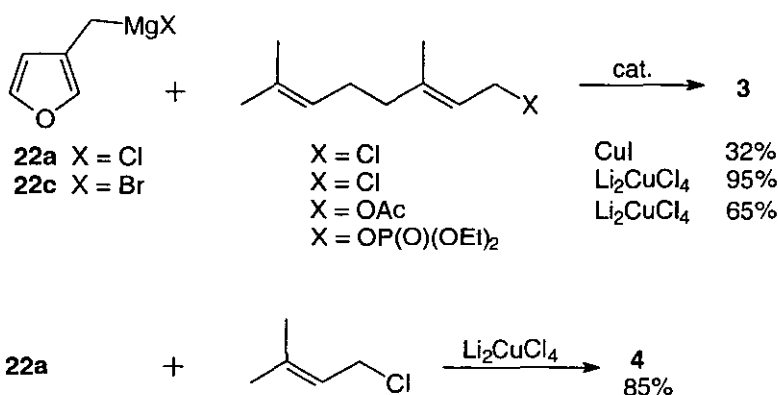
Still⁴² desarrolló una síntesis de **3** empleando el α -alcoxiorganolitio como equivalente sintético de un carbinil carbanión.



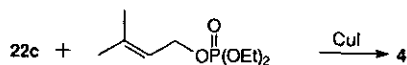
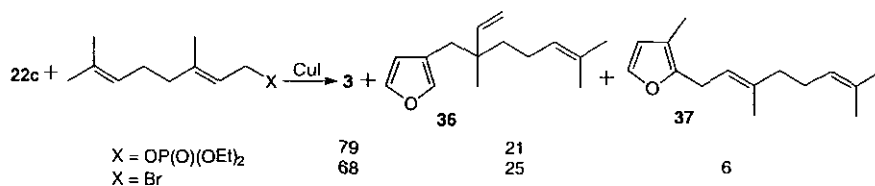
Por su parte Hoppmann y Weyerstahl⁴³ llevaron a cabo la preparación de **4**, de **3** y de **1** haciendo uso de la alquilación de los aniones de 1,3 ditanos como reacción clave. De esta manera el 2-(3-furil)-1,3-ditiano **33** se alquiló con bromuro de prenilo para dar lugar a **34**, a partir del cual se obtiene **4** mediante desulfuración reductora y **1** por hidrólisis. La alquilación de **33** con bromuro de geranilo genera el ditiano **35** del cual se obtiene **3** por desulfuración.



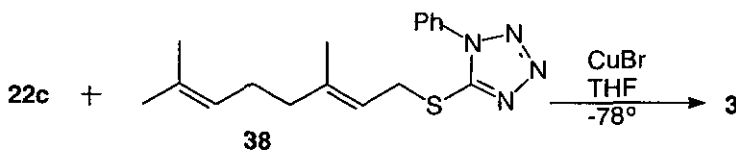
La reacción de acoplamiento de un haluro de 3-furilmetilmagnesio **22a**, **22c** con geranilos electrofílicos ha sido ampliamente utilizada para la síntesis de **3**. Así, la reacción del cloruro de 3-furilmetilmagnesio **22a** y el cloruro de geranilo utilizando como catalizador CuI fue realizada por Nasipuri y Das⁴⁴, mientras que Tanis²³ utilizó el catalizador de Kochi, para dar **3** en 32% y 95% de rendimiento respectivamente. Si en las condiciones de Tanis se usa el cloruro de prenilo en lugar del cloruro de geranilo, se obtiene **4** en 85% de rendimiento. Rossi y colaboradores⁴⁵ informaron también el acoplamiento del bromuro de 3-furilmetilmagnesio **22c** y el acetato de geranilo usando Li₂CuCl₄ como catalizador.



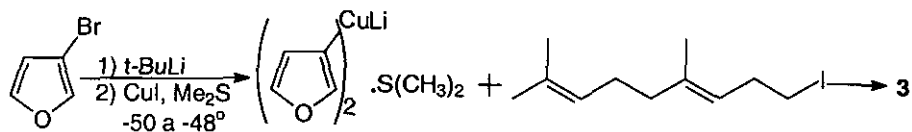
Araki y Butsugan⁴⁶ llevaron a cabo el acoplamiento de **22c** tanto con el dietilfosfato de geranilo como con el bromuro de geranilo en presencia de una cantidad catalítica de CuI, observándose para el primer caso la formación de **3** y de su regioisómero la Isodendrolasina **36** en una relación 79:21 y para el segundo caso de 68:25, con la formación adicional del Sesquiosafurano **37**. El uso del dietilfosfato de prenilo en presencia de CuI dio lugar a **4** con 98% de selectividad.



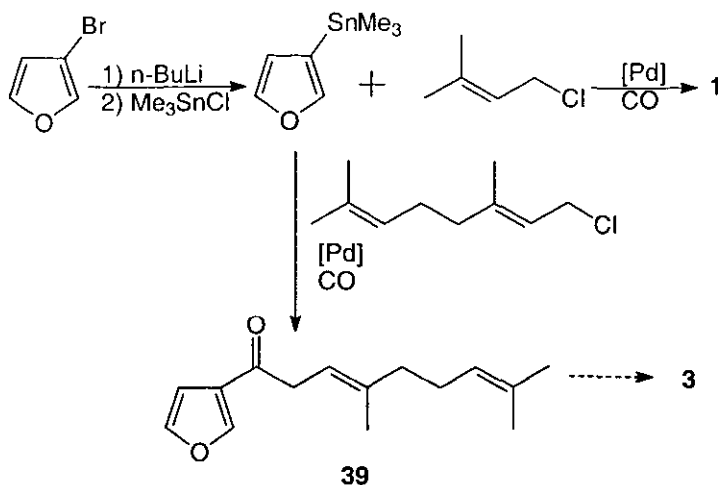
Ogura y colaboradores⁴⁷ efectuaron el acoplamiento del reactivo de Grignard **22c** con el 5-[(E)-3,7-dimetil-2,6-octadieniltio]-1-fenil-1-H-tetrazol **38** en presencia de CuBr dando 86% de rendimiento de **3**.



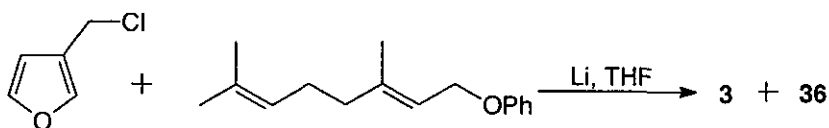
Kato y colaboradores⁴⁸ encontraron que **3** se puede preparar en un paso por reacción del di(3-furil)cuprato de litio con yoduro de homogeranilo.



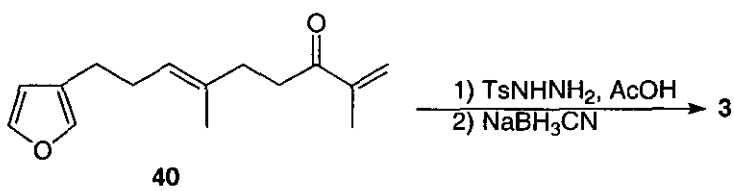
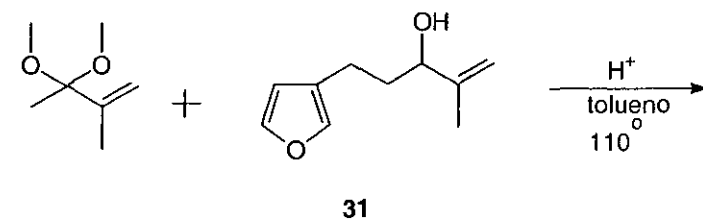
Como se mencionó anteriormente (pag. 8) Stille y colaboradores¹⁵ llevaron a cabo la reacción de acoplamiento con carbonilación catalizada por paladio del 3-tri-n-metilestanilfurano con el cloruro de prenilo y el cloruro de geranilo para obtener **1** y un precursor de **3**, la cetona **39**.



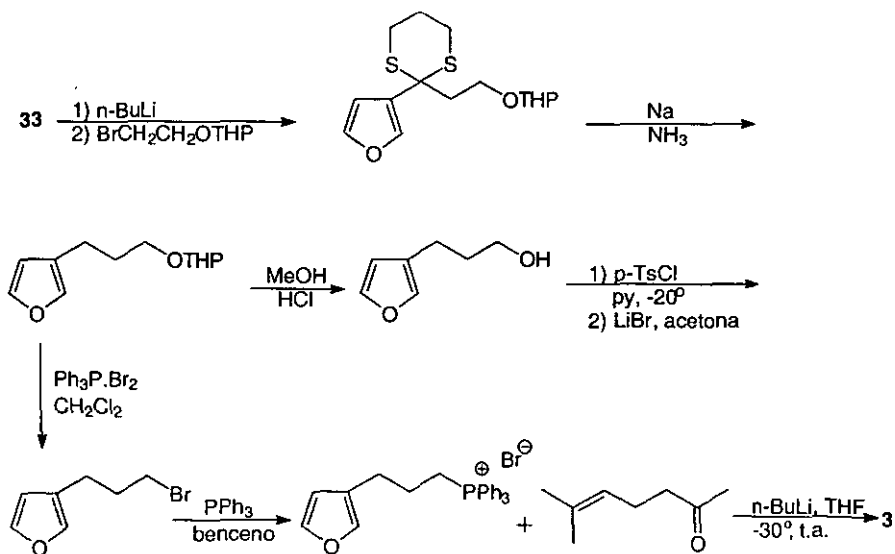
Por su parte Belardini y Lanzetta⁴⁹ al tratar el éter fenil geránico con litio seguido de la adición del 3-clorometilfurano obtuvieron 52% de rendimiento de **3** junto con 25% de rendimiento de **36**.



Baeckström y Li⁵⁰ informaron la síntesis de **3** en dos pasos. El primer paso involucra la reacción de transposición de Claisen del éter alil vínilico, formado del alcohol alílico **31** y el dimetilcetal de la metil isopropenil cetona, para dar la cetona α,β -insaturada **40** que se convierte a **3** por una reacción de desoxigenación la cual va acompañada de la migración del doble enlace.

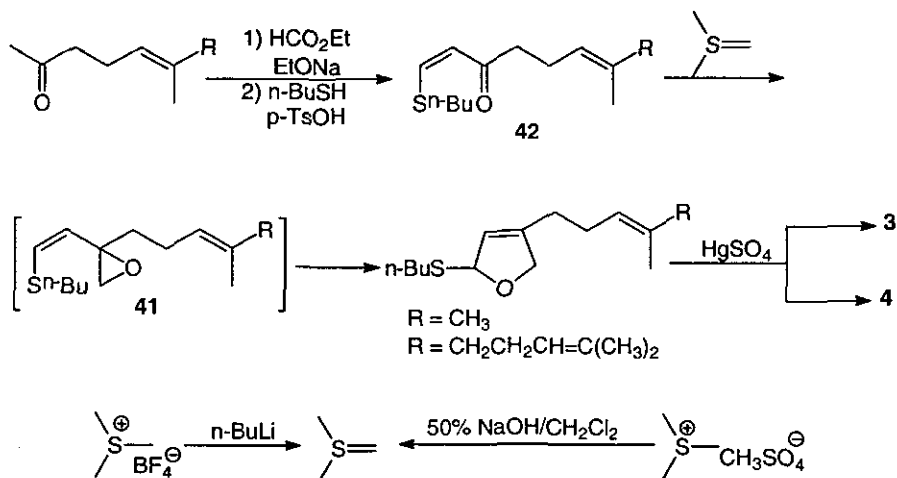


Por último Ray y colaboradores⁵¹ obtuvieron **3** en 27% de rendimiento por la reacción de Wittig entre la 6-metil-5-hepten-2-ona con el iluro generado del bromuro de [3(3'-furi)propil]trifenilfosonio.

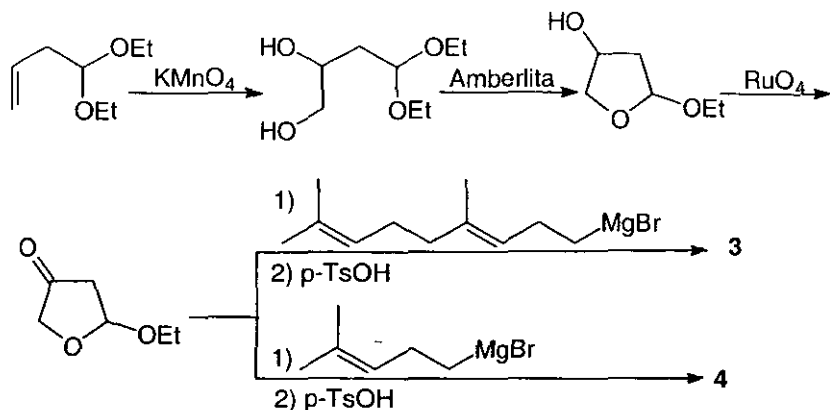


b) A partir de compuestos acíclicos

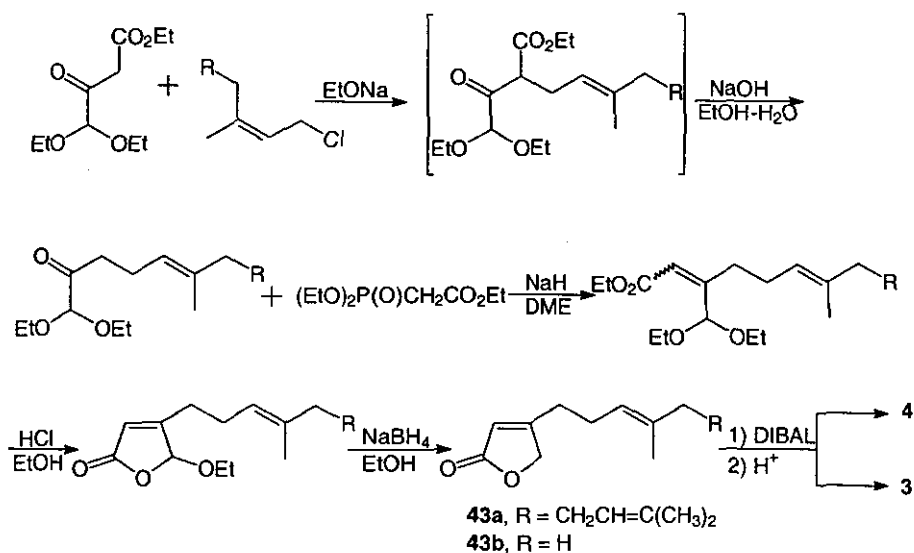
La primera síntesis descrita en la literatura de **3** donde se llevó a cabo la construcción del anillo de furano, es la informada por Garst y Spencer⁵² en 1973. El paso central en esta secuencia es la formación del vinil oxirano **41** por tratamiento de la *S*-*n*-butil- α -tiometilén geranilacetona **42** ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) con el metiluro de dimetilsulfonio, preparado del fluoroborato de trimetilsulfonio. De la misma manera, la reacción con el *S*-*n*-butil- α -tiometilén derivado de la 6-metil-5-hepten-2-ona produce **4**. En 1989 Price y Schore⁵³ informaron la preparación del oxirano **41** bajo condiciones de transferencia de fase usando el metilsulfato de trimetilsulfonio. Esta modificación evita el uso del fluoroborato de trimetilsulfonio el cual no es comercial y su preparación requiere de precursores caros.



Mori y colaboradores⁵⁴ obtuvieron **3** y **4** por la reacción de la 2-etoxitetrahydro-4-furanona con el bromuro de 4,8-dimetil-3,7-nonadienilmagnesio y el bromuro de 4-metil-3-pentenilmagnesio respectivamente, seguido de aromatización.

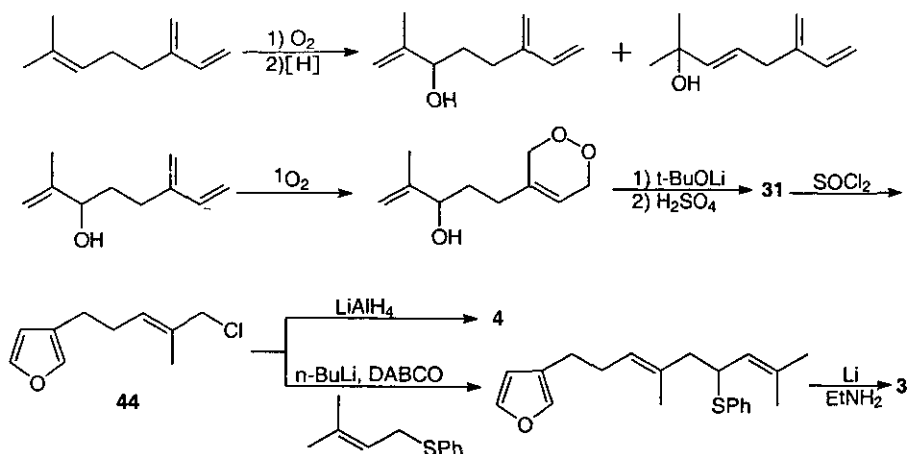


Takahashi⁵⁵ describió la síntesis de **3** y de **4** a través de la formación de los Δ^2 -butenólidos 3-sustituídos **43a** y **43b** respectivamente como intermediario. Este método sintético utiliza la modificación de Hörner-Emmons a la reacción de Wittig en uno de sus pasos clave.

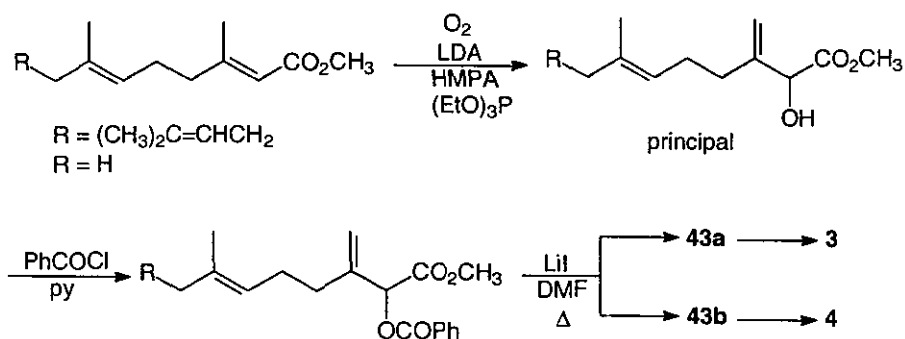


Kondo y Matsumoto⁵⁶ reportaron la doble fotooxigenación consecutiva del β -mirceno con oxígeno singulete para dar la 3,6-dihidro-1,2-dioxina, la cual se deshidrata fácilmente al furano **31**. El principio de la síntesis está basado en el uso de la reacción "eno", la reacción de cicloadición 1,4 del oxígeno singulete y

la cloración S_N1 del alcohol alílico para dar el trans- ω -cloroperilleno **44** que por reducción produce **4**. **3** se obtuvo por la reacción de alquilación de Biellmann del α -feniltioprenillitio con **44** seguido de desulfuración reductora.

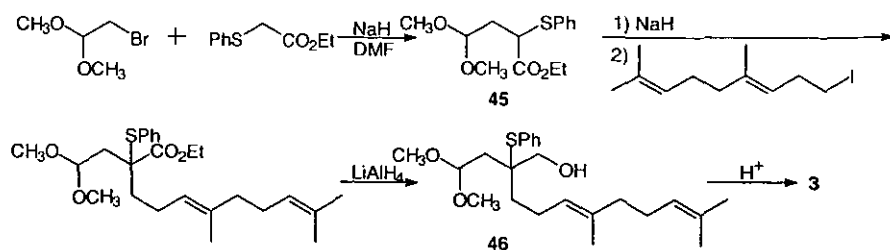


Ohnaka y colaboradores⁵⁷ describieron la síntesis en cuatro pasos de **4** y de **3** a partir de la oxigenación regioselectiva de los enolatos del geraniato de metilo y del farnesato de metilo respectivamente. El método involucra la formación de los Δ^2 -butenóidos-3-sustituidos **43a** y **43b** como intermediarios.

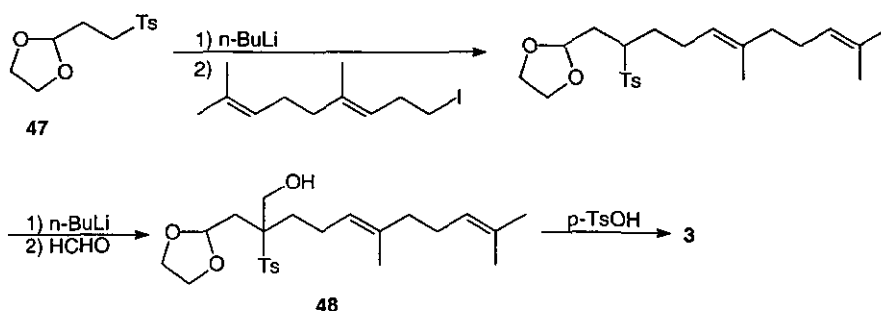


Inomata y colaboradores⁵⁸ informaron dos métodos para la preparación de **3**. El método A utiliza el 4,4-dimetoxi-2-(feniltio)butirato de etilo **45** el cual por la alquilación con yoduro de homogeranilo seguido de reducción del grupo éster

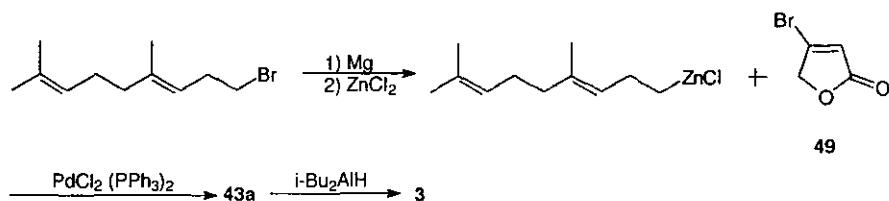
da lugar al intermediario clave **46**, que en medio ácido pierde metanol y el grupo fenilíto para dar el anillo de furano 3-substituido.



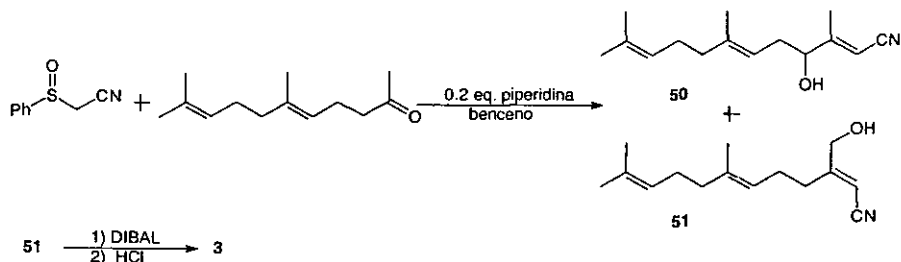
En el método B se emplea el etilenacetal del 3-tosilpropanal **47**, el cual se dialquila primero con yoduro de homogeranilo y después con formaldehído, para dar el intermediario clave **48** precursor del anillo de furano.



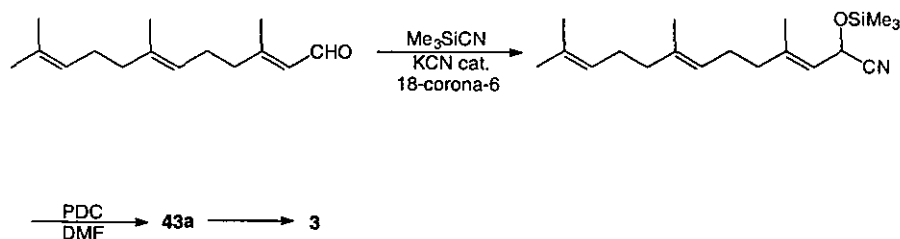
Kobayashi y Negishi⁵⁹ llevaron a cabo la generación del Δ^2 -butenólido **43a** precursor de **3** por la reacción de acoplamiento catalizada con Pd de la 4-bromo-2(5H)-furanona **49** con el cloruro de homogeranilzinc. Este último se generó por la reacción de transmetalación del bromuro de homogeranilmagnesio con $ZnCl_2$.



Nokami y colaboradores⁶⁰ describieron la reacción del fenilsulfonilacetnitrilo con la geranilacetona en presencia de 0.2 eq. de piperidina en benceno para dar los 4-hidroxinitrilos α,β -insaturados **50** y **51** en una relación 1:6. La conversión de **51** a **3** se llevó a cabo por tratamiento con DIBAL seguido de hidrólisis ácida.

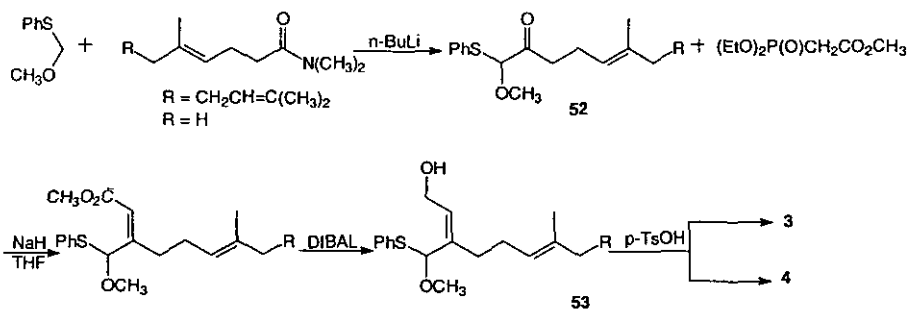


Corey y Schmidt⁶¹ describieron una ruta simple hacia el Δ^2 -butenólido **43a** mediante la oxidación de la O-trimetilsilicianhidrina de un aldehído α,β -insaturado usando PDC en DMF. Este procedimiento fue utilizado por Tius y Takaki⁶² para preparar **3** encontrando que del *trans,trans*-farnesal se obtiene exclusivamente **3**, mientras que del *cis,trans*-farnesal se genera una mezcla 60:40 de **3** y de **37**.

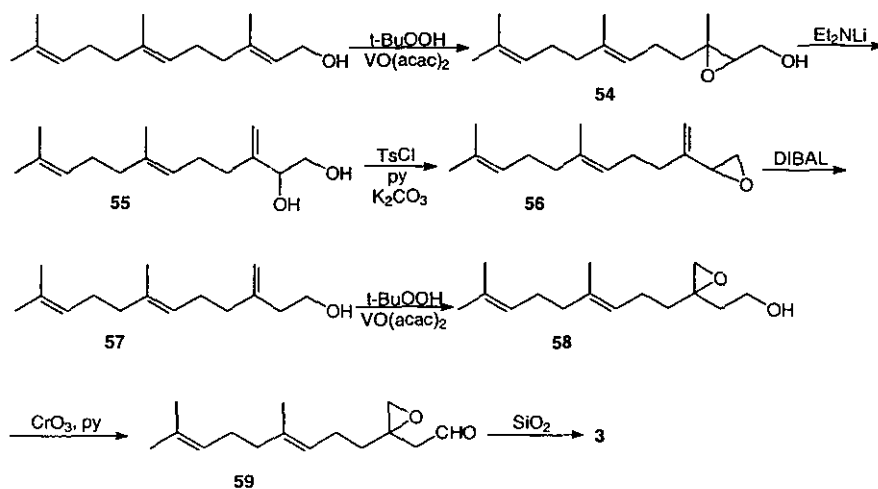


Otera y colaboradores⁶³ informaron que el carbanión del sulfuro de metoximetil fenilo reacciona con N,N' -dimetilalcanamidas para dar sulfuro de 1-metoxi-2-oxoalquil fenilo, los cuales son intermediarios novedosos para sintetizar furanos 3-sustituidos. De esta manera la reacción del sulfuro de metoximetil fenilo con la N,N' -dimetil-5,9-dimetil-4,8-decadienamida produce el compuesto **52** ($\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), que mediante la reacción de Hörner-Emmons con el dietilfosfonoacetato de metilo, seguido de reducción del éster da

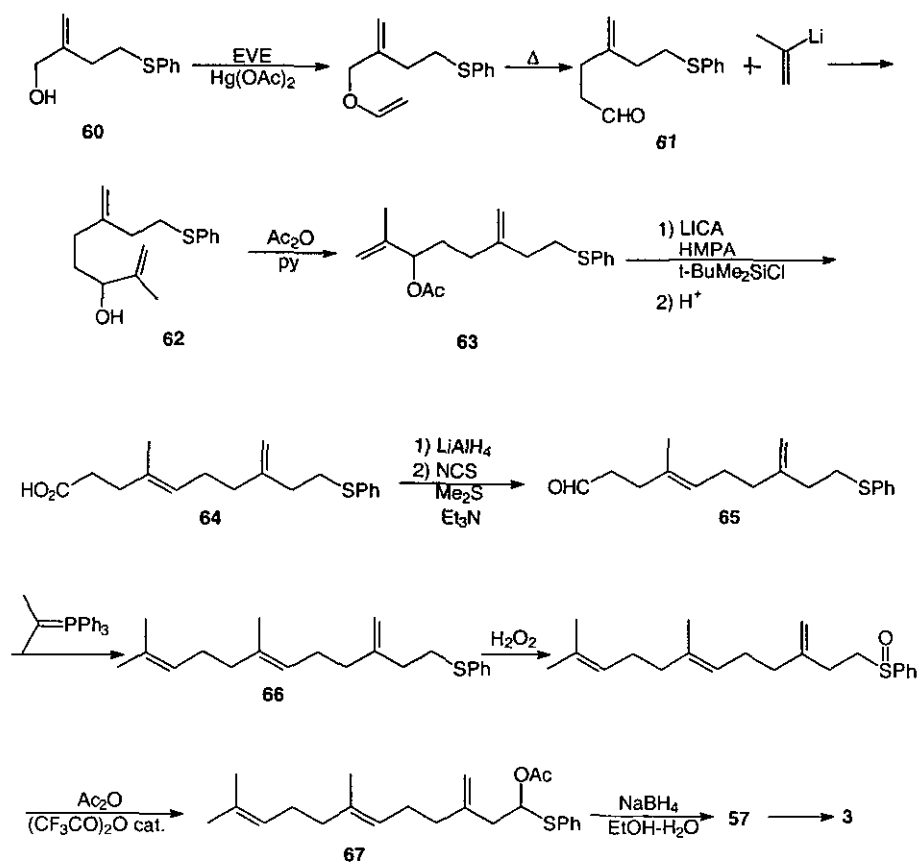
compuesto **53** ($R = (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2$) que en medio ácido se transforma a **3**. Siguiendo la misma secuencia pero con la *N,N'*-dimetil-5-metil-4-hexenamida se obtiene **4**.



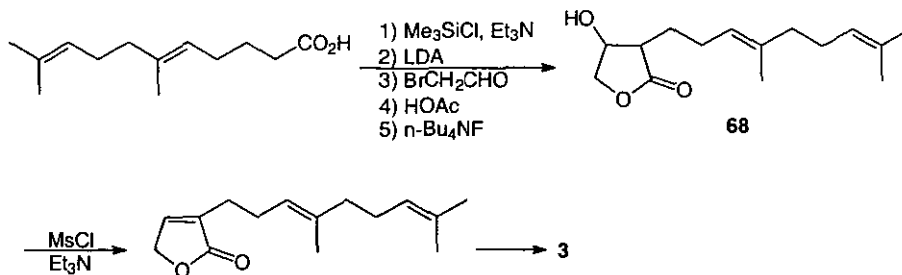
Lee y colaboradores⁶⁴ sintetizaron **3** a partir del farnesol vía intermediarios tipo biogenético. De esta manera el farnesol es convertido al 2-epoxifarnesol **54** bajo las condiciones estándares de Sharpless. **54** se transforma con el dietilamido de litio al trienodiol **55** que a través de su monotosilato genera el epóxido alílico **56** y éste se reduce con DIBAL al alcohol homoalílico **57**. La epoxidación de Sharpless de **57** da el epoxialcohol **58** que es oxidado al epoxialdehído **59**. El paso de **59** a través de una columna de SiO_2 conduce a **3**.



Otera y colaboradores⁶⁵ sintetizaron **3** utilizando como materia prima el 2-(hidroximetil)-4-(fenilitio)-1-buteno **60**. De esta manera primero se convierte **60** al aldehído **61** mediante una transposición de Claisen de su éter vinílico y es transformado a un nuevo alcohol alílico **62** por la reacción con el isopropenillitio. El ácido carboxílico **64** se genera entonces mediante la transposición de Ireland-Claisen del cetal mixto O-sililado de la cetena derivado de la enolización de **63**. Este ácido carboxílico **64** se transforma al aldehído **65** que por la reacción de Wittig con el isopropilidientrifenílfosforano genera el compuesto **66**, cuyo sulfóxido por medio de una transposición de Pummerer origina el compuesto **67** que se transforma a **57** por reducción con NaBH₄. El alcohol homoalílico **57** se convierte a **3** como ya se describió anteriormente.

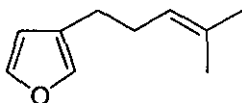


Kraus y Gottschalk⁶⁶ prepararon **3** a través de la α -(4,8-dimetil-3,7-nonadienil)- β -hidroxibutirolactona **68** generada por tratamiento del enolato del 6,10-dimetil-5,9-undecenoato de trimetilsililo con bromoacetaldehído.



Como se describió anteriormente (pag. 4), Srikrishna y Sunderbabu⁷ llevaron a cabo la síntesis de **3** y de **4** utilizando como paso clave la ciclación vía radicales del éter 2-bromo-1-etoxietil-6,10-dimetil-5,9-undecadien-2-ilílico **15a** ($\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2$) y del éter 2-bromo-1-etoxietil-6-metil-5-hepten-2-ilílico **15b** ($\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2$) respectivamente.

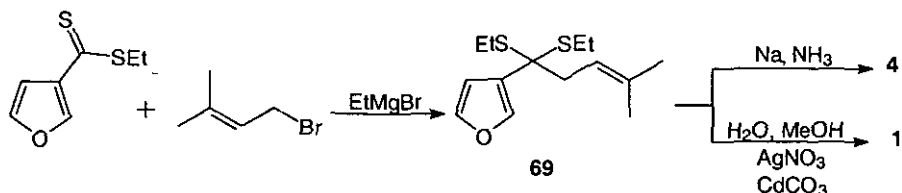
EL PERILLENO 4



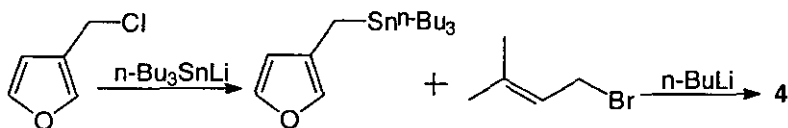
Además de las síntesis de este producto natural descritas con anterioridad en las referencias 7, 23, 38, 40, 43, 46, 52, 54, 55, 56, 57 y 63 (pags. 30, 15, 17, 18, 19, 23, 24, 25 y 27), existen once más. Cinco de estas síntesis utilizan un anillo de furano preformado, mientras que en las seis restantes se construye dicho anillo.

a) A partir de un compuesto furánico preformado

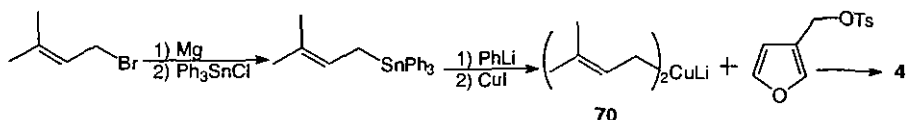
Thuillien y colaboradores⁶⁷ describieron la preparación de **4** y de **1** utilizando como reacción clave la adición tiofílica del bromuro de etilmagnesio al 3-furanditiocarbóxilato de etilo y la alquilación del carbanión resultante con bromuro de prenilo. El ditiocetal **69** así obtenido por hidrólisis da **1**, mientras que **4** se obtiene por la ruptura reductora del ditiocetal **69**.



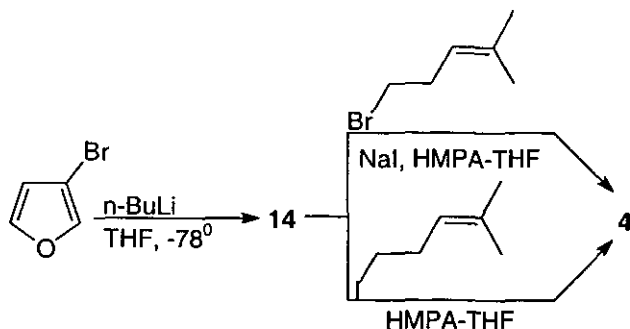
Burka y colaboradores⁶⁸ llevaron a cabo la síntesis de **4** por la reacción de acoplamiento del bromuro de prenilo con el 3-furilmetilitio **22b**; éste último se preparó por transmetalación del tri-(n-butil)-3-furilmetilestanano.



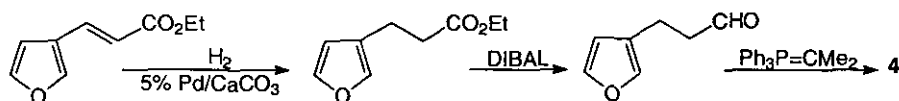
Como se mencionó anteriormente (pag. 10) Wiley y colaboradores²² obtuvieron **4** mediante reacción de alquilación del diprenilcuprato de litio **70** con el tosilato de 3-furilmetilo. El compuesto litiado necesario para producir el cuprato **70** se obtuvo vía el trifenilprenilestanano.



Como se describió en la pag. 7, Bornowski¹³ estableció que el 3-litiofurano **14** se puede preparar por la metalación regioespecifica del 3-bromofurano con *n*-BuLi a temperaturas por debajo de -40°. La alquilación de **14** con el yoduro o bromuro de homogeranilo genera **4**.

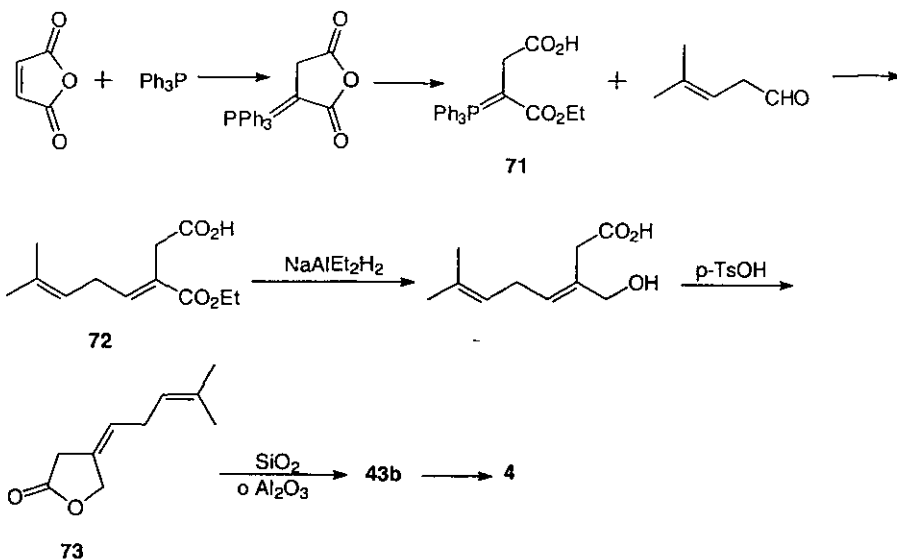


En la síntesis más reciente de **4**, Weyerstahl y colaboradores⁶⁹ prepararon el 3-(3-furil)propanal a partir del 3-furanacrilato de etilo y lo transformaron en **4** mediante una reacción de Wittig.

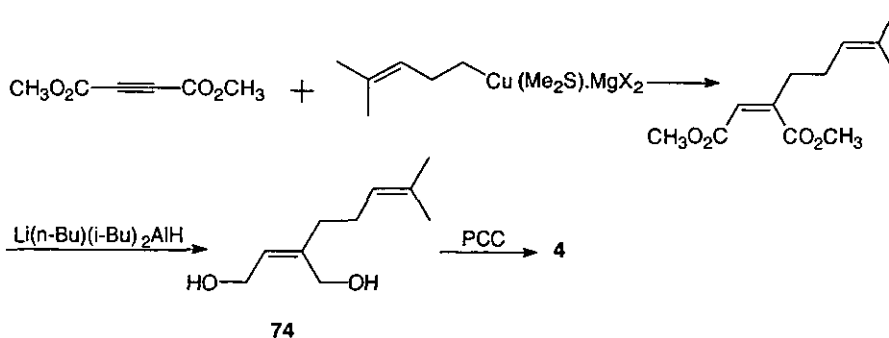


b) A partir de precursores acíclicos

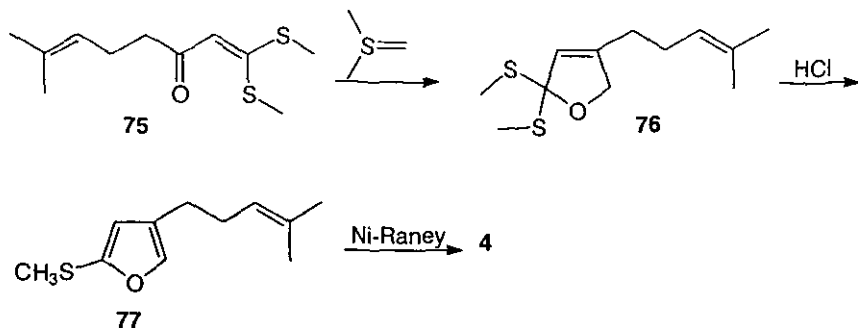
McMurry y Donovan⁷⁰ llevaron a cabo la síntesis de **4** utilizando la reacción de Wittig entre el 4-metil-3-pentenal y el fosforano del hemiéster succínico **71** para obtener el compuesto **72**, que mediante la reducción selectiva del grupo éster seguido de la lactonización genera la lactona **73**. Esta se convierte rápidamente al Δ^2 -butenólido **43b** precursor de **4**.



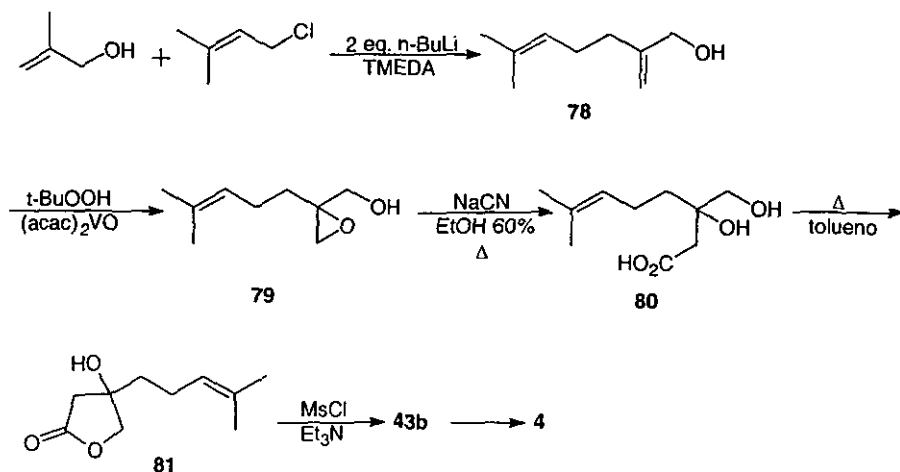
Itoh y colaboradores⁷¹ mediante el proceso de oxidación-deshidratación en un paso del 2-(4-metil-3-pentenil)-(Z)-2-buten-1,4-diol **74** con PCC obtuvieron **4**. El compuesto **74** se preparó mediante la adición estereoselectiva del complejo (4-metil-3-pentenil)cobre-sulfuro de dimetilo al acetilendicarboxilato de metilo, seguido de reducción.



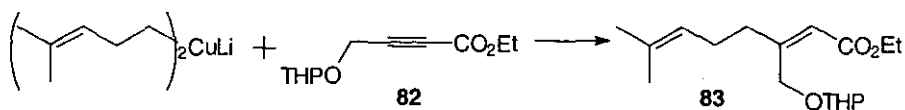
Okazaki y colaboradores⁷² encontraron que la reacción del ditiocetal de la α -oxocetena **75** con metiluro de dimetilsulfonio da el 2,2-bis(metil-3-pentenil)-2,5-dihidrofurano **76**, que por tratamiento en medio ácido genera el 2-metil-4-(4-metil-3-pentenil)furano **77** a partir del cual se deriva **4** por desulfuración reductora.



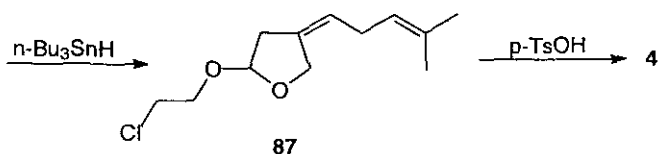
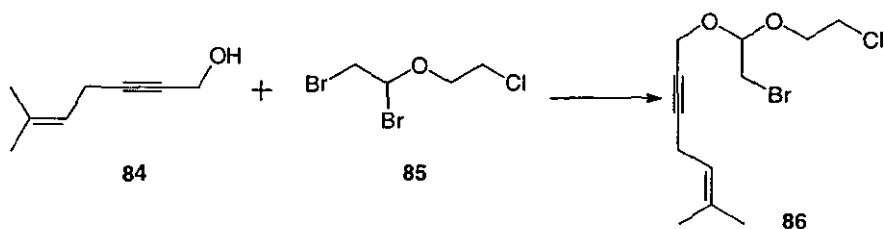
Takano y colaboradores⁷³ reportaron una síntesis de **4** en donde el alcohol alílico **78**, obtenido por la C-prenilación del C,O-dilitio derivado del alcohol metálico con cloruro de prenilo, se transforma mediante la epoxidación de Sharpless al epoxialcohol **79**. La apertura del anillo de epóxido con NaCN en etanol acuoso al 60% ocurre con la simultánea hidrólisis del nitrilo dando el dihidroxiácido **80**. El calentamiento de **80** en tolueno lo convierte a la hidroxilactona **81** que es deshidratada con cloruro de mesilo y Et₃N al Δ²-butenólido **43b** precursor de **4**.



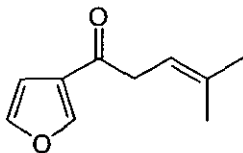
Kramp y Bohlmann⁷⁴ prepararon el Δ^2 -butenolido **43b** a partir de la ciclación del éter THP del γ -hidroxiéster **83**, generado por la reacción del bis(4-metil-3-pentenil)cuprato de litio con el éster acetilénico **82**.



Por último Stork y Mook⁷⁵ desarrollaron un método ingenioso para obtener furanos 3-sustituídos, cuyo principio consiste en la formación del enlace C-3, C-4 del anillo de furano, mediante la adición intramolecular de un radical libre a un triple enlace. De esta manera para la síntesis de **4** se preparó el éter 2-[bromo-1-(2-cloroetoxi)]etil 6-metil-5-hepten-2-ínflico **86** por la reacción del alcohol acetilénico **84** con el éter 1,2-dibromoetil 2-cloroetílico **85**. La ciclación reductora de **86** con hidruro de tri(n-butil)estaño seguido de la desacetilización del acetal cíclico intermediario **87** con p-TsOH produjo el compuesto deseado. Como se puede observar esta estrategia es idéntica a la desarrollada posteriormente por Srikrishna y Sunderbabu⁷ para la síntesis de **3** y de **4** (pag. 30).



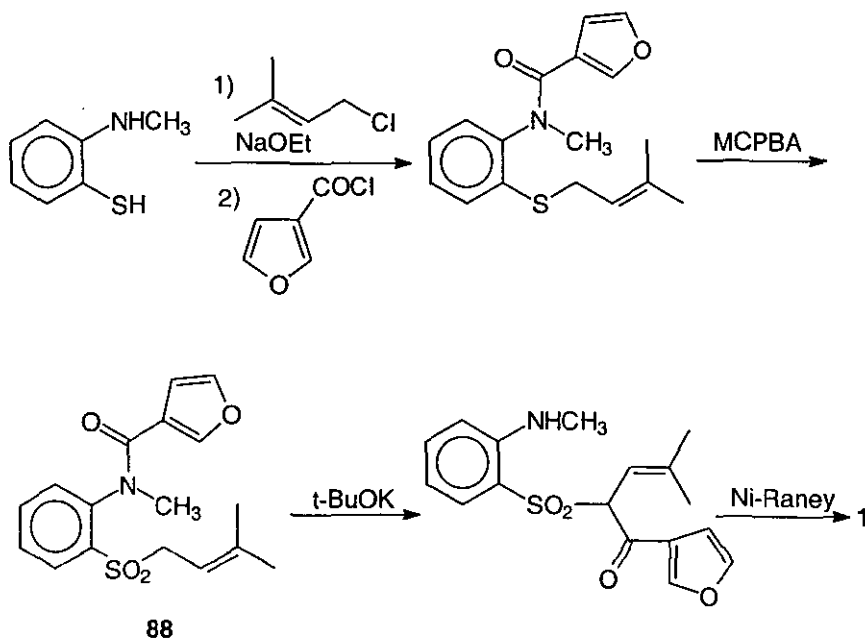
LA EGOMACETONA 1



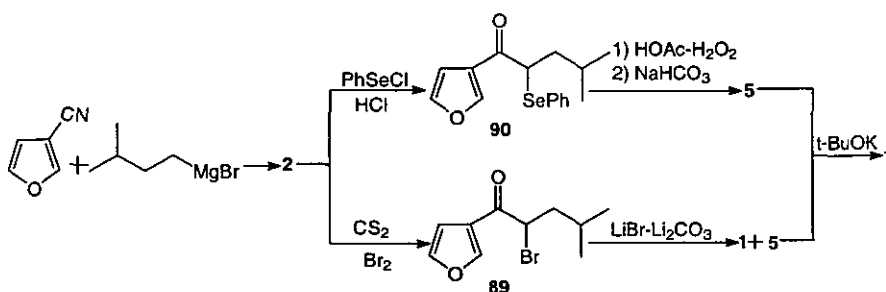
Además de las tres síntesis de la Egomacetona descritas en las referencias 15, 43 y 67 (págs. 20,18, 31), existen cuatro síntesis más, todas ellas utilizando un anillo de furano preformado.

A partir de un compuesto furánico preformado

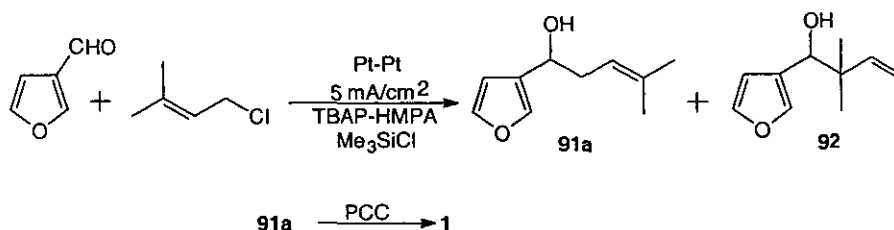
Ohtsuka y colaboradores⁷⁶ llevaron a cabo la síntesis de **1** utilizando como reacción clave la transferencia intramolecular N→C del grupo acilo de la 2-[N-(3-furoamido)]fenil prenil sulfona **88**.



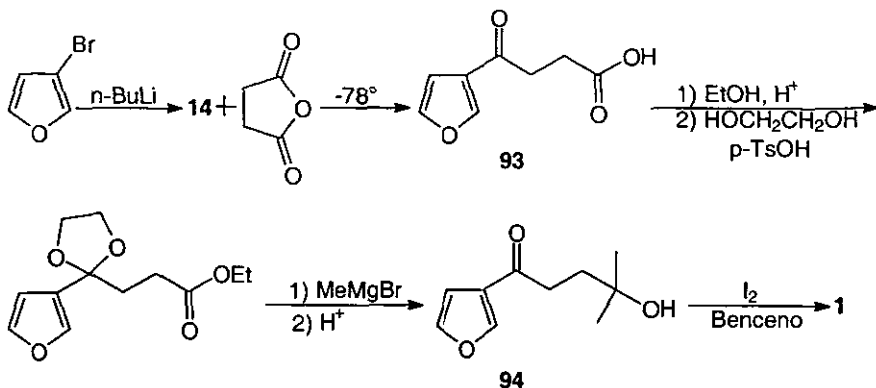
Garst y Wilson²⁸ prepararon **2** por reacción del 3-cianofurano con bromuro de isoamilmagnesio. La deshidrobromación de la 1-(3-furil)-2-bromo-4-metil-1-pentanona **89** con LiBr-Li₂CO₃ da lugar a una mezcla de **1** y de **5** en una relación 3.8 a 1. La desconjugación de esta última con t-BuOK genera **1**. Por otra parte, se puede obtener exclusivamente **5** a partir de **2** a través de la α -fenilselenilcetona **90**.



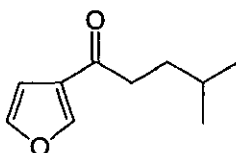
Tokuda y colaboradores⁷⁷ mediante la alilación electroquímica del 3-furaldehído generaron una mezcla 74:26 de los alcoholes homoalílicos **91a** y **92** en un rendimiento combinado de 67%. La oxidación de **91a** con PCC produce **1**.



La síntesis más reciente de **1** es debida a Tanaka y colaboradores⁷⁸ los cuales prepararon como intermediario el ácido 4-(3-furil)-4-oxobutanoico **93** por la reacción de **14** con el anhídrido succínico. Sobre el éster del ácido **93** se lleva a cabo la reacción con el bromuro de metilmagnesio previa protección de la cetona como su cetal. Después de la hidrólisis ácida se aísla la γ -hidroxicetona **94** que por deshidratación se convierte a **1**.



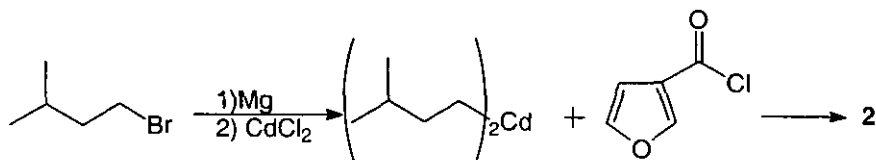
LA PERILLA CETONA 2



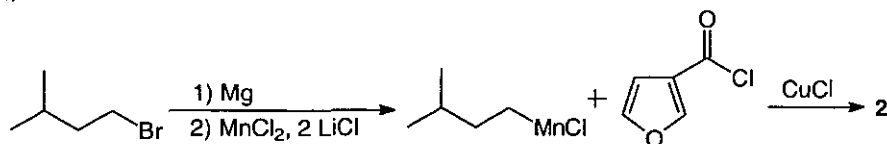
Además de la síntesis de la Perilla cetona descrita en la referencia 28 (pag. 37) existen once más. Ocho de estas síntesis utilizan como materia prima un anillo de furano preformado y en el resto de ellas se genera dicho anillo.

a) A partir de un compuesto furánico preformado

Matsuura⁷⁹ llevó a cabo la primera síntesis de 2 en 1957 mediante la reacción de acoplamiento entre el cloruro de 3-furoilo y el diisoamilcadmio.



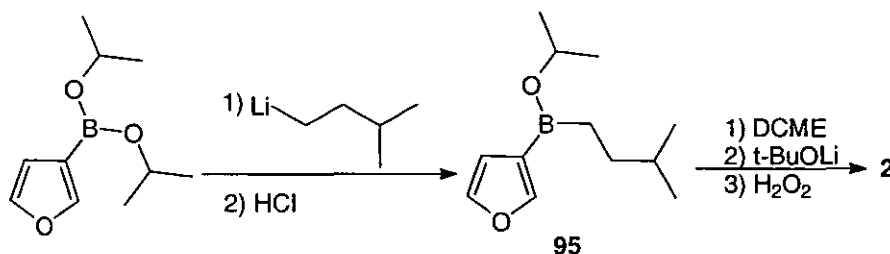
Cahiez y colaboradores¹⁴ desarrollaron dos síntesis de **2** usando la reacción de acoplamiento entre un compuesto organometálico y un halogenuro de acilo. En la primera síntesis hicieron reaccionar el cloruro de 3-furilo con el cloruro de isoamilmanganeso en presencia de una cantidad catalítica de cloruro cuproso.



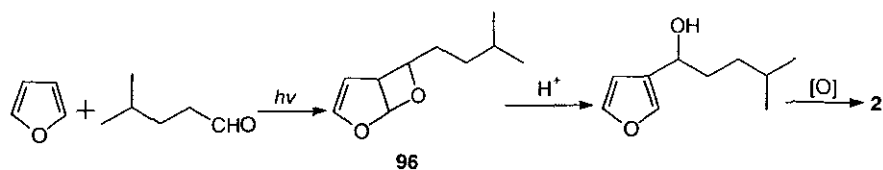
En la segunda síntesis (ya descrita en la pag. 7), se llevó a cabo el acoplamiento entre el tetra(3-furil)manganato de dilitio con el cloruro de isohexanoilo utilizando acetilacetionato de fierro (III) como catalizador¹⁴.

Como se mencionó anteriormente (pag. 8) Bailey¹⁶ llevó a cabo un acoplamiento catalizado por paladio del cloruro de isohexanoilo y **13** obteniéndose **2** en 74% de rendimiento.

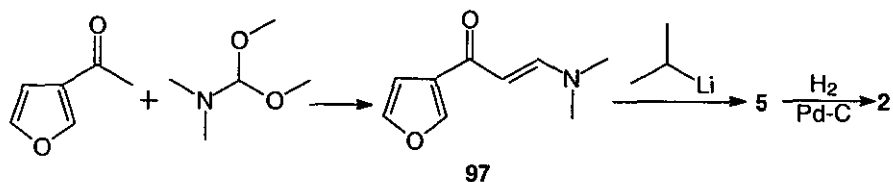
Brown y colaboradores⁸⁰ prepararon el (3-furil)(isoamil)(isopropoxi)borano **95** por la reacción del (3-furil)bis(isopropoxi)borano con isoamillitio y lo convirtieron en **2** por tratamiento con el éter diclorometil metílico (DCME) en presencia de t-butoxido de litio, seguido de la oxidación con peróxido de hidrógeno.



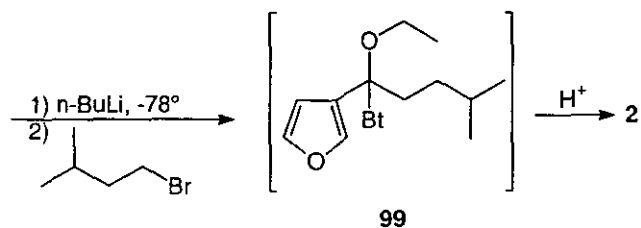
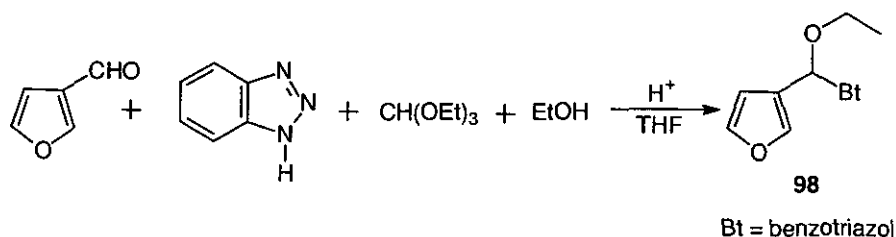
Kawanisi y colaboradores⁸¹, y Zamojski y Kozluk⁸² de manera independiente describieron un método para obtener **2** mediante la oxidación del producto obtenido por isomerización catalizada por ácido del oxetano **96**, el cual se prepara por la reacción de cicloadición fotoquímica de furano con el 4-metilpentanal.



Abdulla y Fuhr⁸³ encontraron que la β -acilenamina **97** (formada por la reacción entre el dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida y el 3-acetilfurano) reacciona con isopropililitio para dar **5**, la cual se transforma a **2** mediante hidrogenación catalítica.

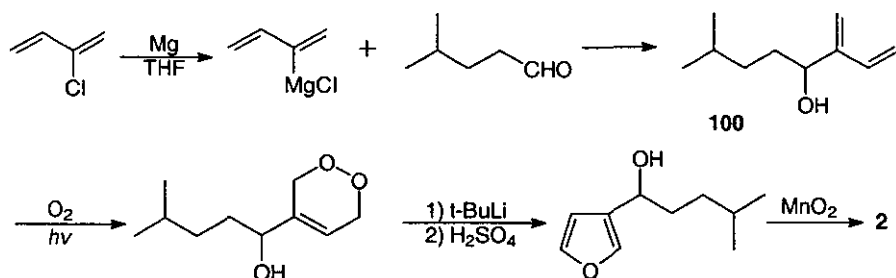


La síntesis más reciente de **2** se debe a Katritzky y colaboradores⁸⁴, los cuales generaron el éter [α -(benzotriazol-1-il)- α -(3-furil)]metil etílico **98** como precursor del equivalente sintético de un acilcarbanión. La alquilación del carbanión derivado de **98** con bromuro de isopentilo produjo el intermediario **99** que sufre hidrólisis durante el trabajo ácido de la reacción para dar **2**.

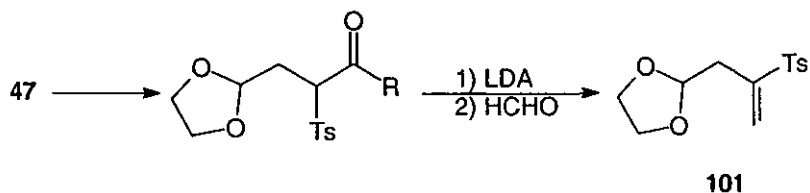


b) A partir de compuestos acíclicos

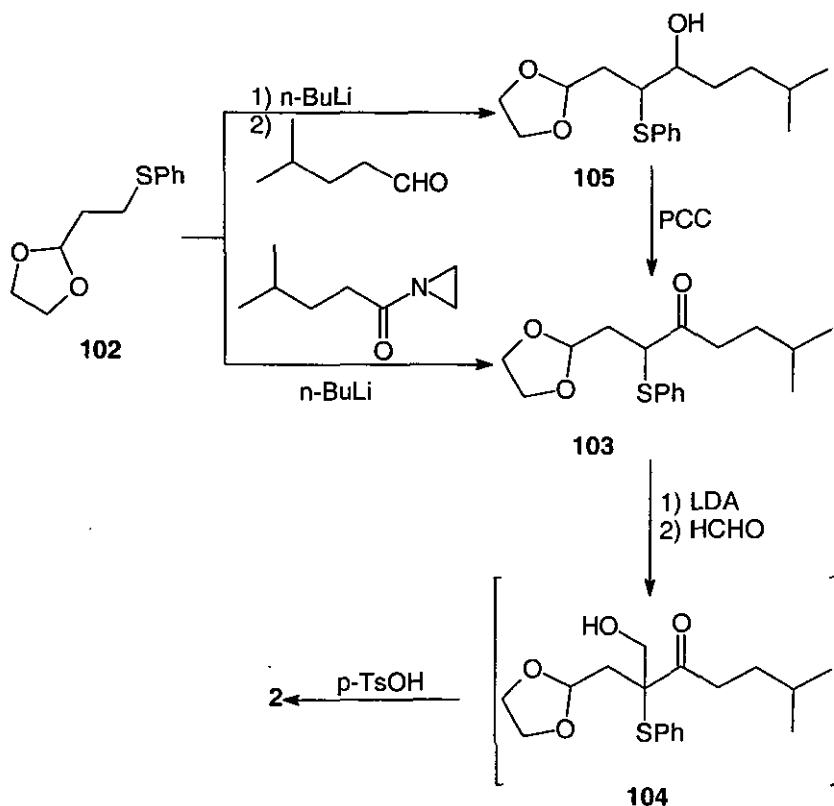
Como ya se mencionó anteriormente Kondo y Matsumoto⁵⁵ (pag. 24) llevaron a cabo la síntesis de **3** mediante la oxigenación del β -mirceno con oxígeno singulete. Utilizando la misma metodología estos autores pudieron preparar **2**⁸⁵. El dieno conjugado acíclico **100** necesario para llevar a cabo la oxigenación se generó por la reacción del cloruro de 2-(1,3-butadienil)magnesio con 4-metilpentanal.



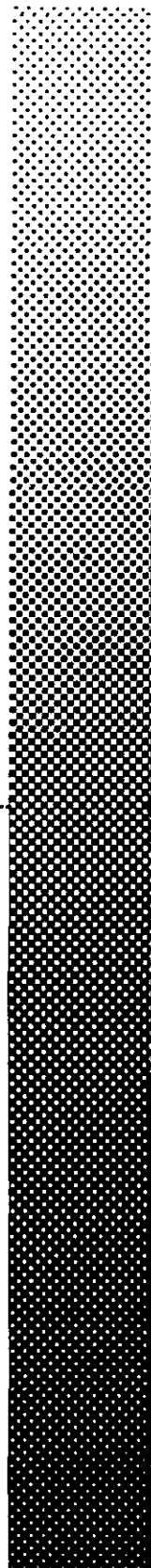
Por último Inomata y colaboradores trataron de extender su método descrito anteriormente en la síntesis de la Dendrolasina⁵⁸ (pags. 25 y 26) para la preparación de **2**. Sin embargo, esto no fue exitoso dada la formación inesperada de la vinil sulfona **101**⁸⁶, por lo que se tuvo que modificar la ruta original.



Esto se hizo utilizando el etilenacetal del 3-(feniltio)propanal **102** en lugar de **47** para evitar la reacción de desacilación. De esta manera **102** se aciló con la N-(4-metilpentanoil)aziridina para dar el compuesto **103**, que por reacción con LDA y HCHO genera el cetoalcohol **104**, que en medio ácido se convierte a **2**. Otra alternativa para obtener el producto acilado **103** es por la oxidación del alcohol **105**, el cual se prepara por la reacción del compuesto **102** con n-BuLi y 4-metilpentanal.

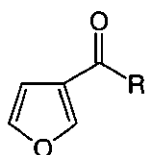


**DISCUSION
Y
RESULTADOS**

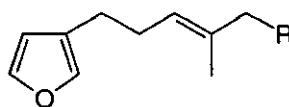


Para la resolución de cualquier problema sintético, la identificación de una materia prima potencial puede conducir a una mayor simplificación. Esta materia prima puede ser usada en conjunto con las características moleculares del compuesto que se desea sintetizar para establecer un análisis retrosintético que estará más restringido, enfocado y dirigido que un análisis retrosintético puro⁸⁷.

Dada la reciente disponibilidad comercial del 3-furaldehído nos pareció interesante llevar a cabo la síntesis de los productos naturales **1**, **2**, **3** y **4**, cuyas estructuras muestran como característica común un anillo de furano 3-sustituido.



- 1**, R = CH₂CH=C(CH₃)₂
2, R = CH₂CH₂CH(CH₃)₂



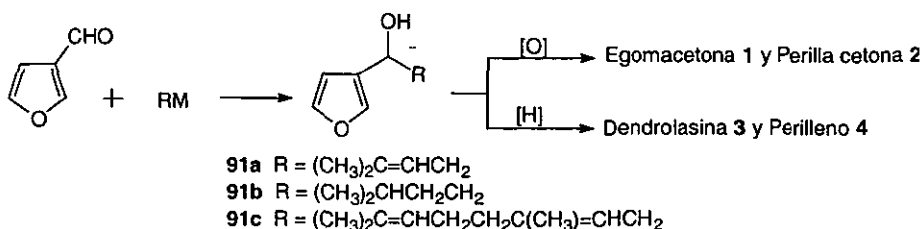
- 3**, R = CH₂CH=C(CH₃)₂
4, R = H

Estando establecida la materia prima, nuestro problema se limitaba a definir las reacciones químicas necesarias para efectuar la síntesis de cada uno de estos compuestos.

Inicialmente nos pareció que en general la forma más directa de introducir cada una de las cadenas alquílicas laterales faltantes en el 3-furaldehído, era a través de los compuestos organometálicos. De esta manera, dependiendo del grupo alquilo a utilizar, se obtendrían los alcoholes correspondientes **91a**, **91b** y **91c**, que para el caso de **91a** y **91b** podrían convertirse mediante una oxidación a **1** y a **2** respectivamente, y para el caso de **91c** y **91a** mediante una desoxigenación reductora a **3** y a **4** respectivamente (Esquema I).

Esquema I

Ruta general de síntesis de la Egomacetona **1**, la Perilla cetona **2**, la Dendrolasina **3** y el Perilleno **4** empleando como reacción clave la adición nucleofílica de un compuesto organometálico al 3-furaldehído



Es importante hacer notar que esta propuesta sintética aunque simple y lógica, no se ha descrito en la literatura a pesar del gran número de rutas sintéticas existentes para estos compuestos (ver los capítulos de introducción y antecedentes). Indudablemente la no disponibilidad comercial del 3-furaldehído hasta hace algunos años, ha contribuido a no considerar este método para las síntesis de **1-4**.

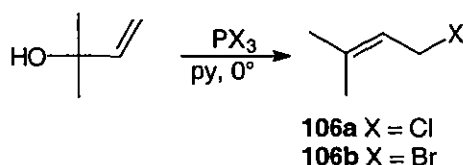
En resumen, haciendo uso de una estrategia por asociación a una materia prima, se planteó llevar a cabo la síntesis de cuatro productos naturales a través de una secuencia de dos pasos que consistirían en:

- 1) La adición nucleofílica del compuesto organometálico correspondiente al 3-furaldehído, y
- 2) La oxidación o hidrogenólisis, según sea el caso, del alcohol intermediario respectivo.

Como compuestos organometálicos decidimos utilizar los reactivos de Grignard, requiriéndose de esta manera para el caso de la síntesis de **1** del cloruro de prenilmagnesio.

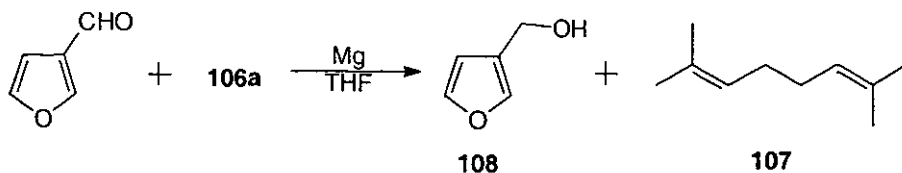
La preparación del cloruro de prenilo precursor **106a**, se llevó a cabo mediante la transposición-cloración del 2-metil-3-buten-2-ol con PCl₃ y piridina a 0°,

obteniéndose el producto como un líquido incoloro cuyo espectro de ir^* muestra para el doble enlace una banda fina en 1668 y para la vibración C-Cl una banda ancha e intensa en 670. En su espectro de rmp se observa en 4.05 una señal doble ($J = 8$) para el metileno alílico, y en 1.75 y 1.73 dos señales sencillas para los metilos geminales. Por su parte, el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.40 como una señal triple ($J = 8$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada uno de los picos anteriores aparece como una señal múltiple por su *acoplamiento con los metilos geminales*.

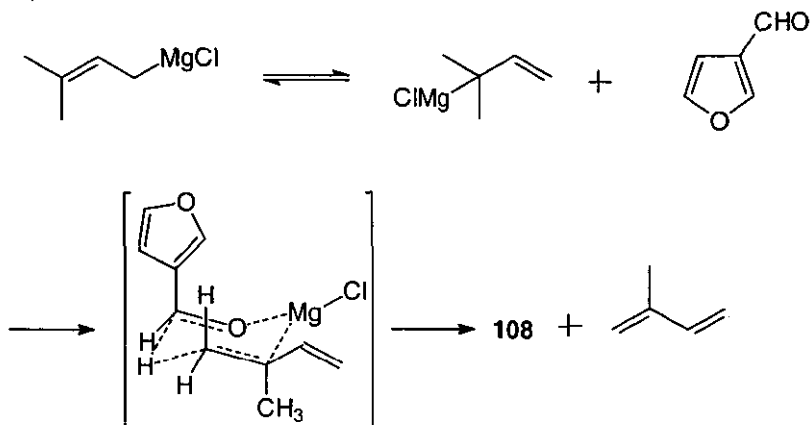


Una vez formado el cloruro de prenilmagnesio por la reacción del derivado halogenado con magnesio en THF seco, se adicionó el 3-furaldehído y la mezcla de reacción se dejó a t.a. toda la tarde y noche. Después de trabajar la reacción de la manera usual extrayendo con éter, se obtuvo un líquido que se lavó con solución de $NaHSO_3$, para eliminar la materia prima sin reaccionar. El espectro de rmp del crudo de reacción mostró ser una mezcla del 2,7-dimetil-2,6-octadieno **107** y del 3-furilmetanol **108**, observándose como señales para este último compuesto dos señales sencillas anchas en 7.35 para los hidrógenos 5 y 2 del anillo de furano y en 6.35 para el hidrógeno 4 de dicho anillo, una señal sencilla en 4.45 para el metileno base del alcohol, así como una señal ancha entre 2.60-2.00 que desaparece por la adición de D_2O para el hidrógeno del alcohol. Por su parte, para **107** aparecen dos grupos de señales complejas entre 5.25-4.95 y 2.05-1.85 asignados a los dos hidrógenos vinílicos y a los dos metilenos alílicos respectivamente, y dos señales sencillas en 1.65 y en 1.60 para los cuatro metilos geminales.

* Para las discusiones siguientes se convendrá que las absorciones en el infrarrojo (ir) están en cm^{-1} , el desplazamiento de las bandas de resonancia magnética protónica (rmp) y de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (rmn ^{13}C) están en ppm y las constantes de acoplamiento (J) están en Hz, aún cuando esto no siempre se indique, para mayor claridad en la exposición.

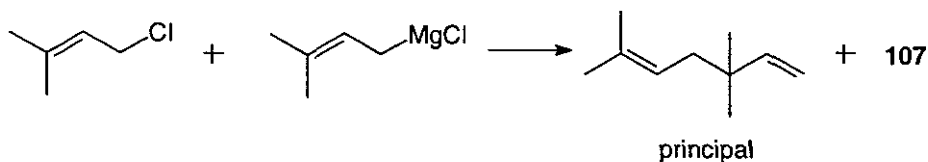


La acidulación de la capa acuosa y extracción con Et₂O dio en bajo rendimiento un sólido amarillo identificado por su espectro de rmp como el ácido 3-furoico por las tres señales complejas en 7.95, 7.40 y 6.65 las dos primeras para los hidrógenos α y la última para el hidrógeno β del anillo de furano, y una señal ancha entre 10.00-9.00 que desaparece por la adición de D₂O para el hidrógeno del grupo carboxilo. El ácido 3-furoico se debe haber formado por la oxidación del 3-furaldehído con el oxígeno del aire, aunque no se puede descartar tampoco que provenga de una reacción tipo Cannizzaro. Por su parte **108** puede provenir de la citada reacción de Cannizzaro o por la reducción del 3-furaldehído con el reactivo de Grignard, lo cual procede a través de la formación de un estado de transición de seis miembros, tal y como se muestra a continuación:

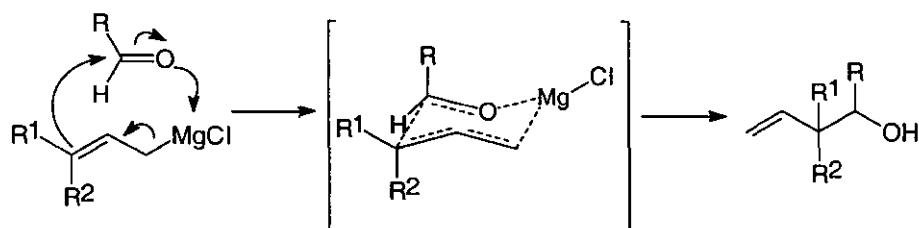


Por su parte **107** debe de provenir de la reacción de acoplamiento entre el cloruro de prenilmagnesio y el cloruro de prenilo aunque este resultado no deja de ser extraño, ya que se encuentra descrito en la literatura^{BB} que dicho acoplamiento

produce principalmente el 3,3,6-trimetil-1,5-heptadieno y solo trazas del compuesto **107**.



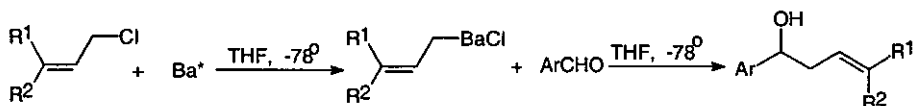
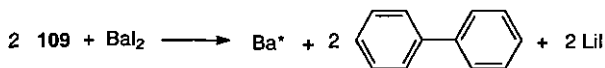
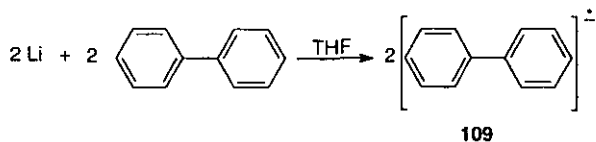
Al encontrar descrito en la literatura⁸⁹ que los reactivos de Grignard de la serie alílica sustituida, tienden a reaccionar preferentemente sobre el carbono interno del sistema alílico (posición γ) se abandonaron los experimentos con estos compuestos organometálicos. La reacción por el carbono interno del sistema alílico debe proceder por un estado de transición de 6 miembros:



Por la misma razón la reacción de adición nucleofílica usando el prenilitio no se intentó.

Recientemente se estableció⁹⁰ que los compuestos organometálicos de bario de la serie alílica sustituida tienden a reaccionar de forma altamente selectiva en la posición α . Esta regioquímica observada para los compuestos organometálicos de bario nos abría entonces la posibilidad de obtener los alcoholes homoalílicos **91a** y **91c**.

La generación de los reactivos del tipo alilbario procede por la reacción del cloruro alílico correspondiente con bario activado a -78° . Este bario activado se prepara a su vez por la reducción de BaI_2 con 2 eq. del anión radical del bifenilo con litio **109** en THF seco a t.a. por 30 min.



Sin embargo, aunque tratamos de ajustarnos lo mas cercano posible a la técnica descrita en la literatura, todos nuestros intentos por preparar el prenilbario fueron infructuosos. A fin de poder discutir los problemas encontrados al efectuar esta reacción, se hace necesario describir los procedimientos empleados para generar el bario reactivo y para llevar a cabo la reacción de alilación de los compuestos carbonílicos con el reactivo de alilbario.

Procedimiento para la generación del bario reactivo (Ba).* Un tubo de Schlenk seco de 20 ml provisto con una barra magnética, se purgó con Ar. Se colocaron en el aparato litio recientemente cortado (15 mg, 2.2 mg-átomos) y bifenilo (350 mg, 2.3 mmol), se cubrieron con THF seco (5 ml) y la mezcla se agitó por 2 h a 20-25°. Por otro lado en otro tubo de Schlenk seco de 50 ml, equipado con una barra magnética se colocó BaI₂ anhidro (430 mg, 1.1 mmol) bajo atmósfera de Ar, se cubrió con THF seco (5 ml) y se agitó por 5 min a t.a. A la solución amarillenta resultante de BaI₂ en THF se le adicionó a t.a. bajo una corriente de Ar, la solución del anión radical **109** a través de una cánula de acero inoxidable. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a t.a. y la suspensión café obscura resultante del bario reactivo así preparada fue usada rápidamente.

Procedimiento general para la alilación de compuestos carbonílicos con reactivos de alilbario. A la suspensión de bario reactivo (1.1 mg-átomos) en THF seco (10 ml) se le adicionó lentamente una solución del cloruro alílico (1.0 mmol)

en THF (1.5 ml) a -78° . Después de agitar por 20 min la mezcla se trató con una solución del compuesto carbonílico (0.5 mmol) en THF (1 ml) a -78° y se agitó por otros 20 min a esta temperatura. A la mezcla se le adicionó HCl 1 N (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con éter (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de tiosulfato de sodio 1 N (20 ml) y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash de SiO_2 .

Yamamoto y colaboradores⁹⁰ describen que el BaI_2 anhidro se prepara por secado de $\text{BaI}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a 150° por 2 h a presión reducida (≈ 10 Torr). Sin embargo Coffey y Roush⁹¹ encontraron que bajo estas condiciones la generación del Ba activo a partir del BaI_2 no es exitosa, y que se obtienen mejores resultados mediante secado a 150° (1-2 mm Hg) por 12 a 24 h. Ahora bien, el grado de Ar que utilizaron los primeros autores fue estándar (oxígeno <10 ppm), el cual adicionalmente purificaron pasándolo a través de una columna GAS CLEAN (GC-RX, NIKKA SEIKO Co.) para remover las trazas de oxígeno, mientras que los últimos autores utilizaron Ar grado UHP/Zero que pasaron por un tubo de Drierita antes de usarlo.

Nosotros empleamos Ar de alta pureza el cual se pasó primero por una solución básica de pirogalol para eliminar el oxígeno presente seguido por una trampa de H_2SO_4 conc. y por una columna con Drierita para secarlo. Por otro lado, no se llevó a cabo la reacción en los tubos de Schlenk dado que no se contaba con ellos.

El primer problema con el que nosotros nos encontramos fue en la generación del anión radical **109**, ya que bajo las condiciones descritas éste nunca se formó, lográndose obtenerlo solo cuando se siguieron las observaciones dadas por Freeman y Hutchinson⁹². Las diferencias entre esta técnica con la descrita anteriormente son que el material que se utiliza se flamea bajo una corriente de Ar positiva y que el litio se adiciona aplastado en pedazos de ≈ 12 mg.

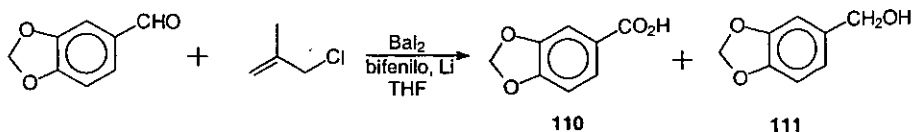
Una vez que se obtuvo el anión radical **109**, lo cual se hace evidente por su *coloración azul intensa se transfirió mediante una cánula a la solución de BaI_2* , observándose la formación de una solución blanca lechosa y no café oscura como se describe en la literatura. Como variante se llevó a cabo la adición de la

solución del BaI_2 seco al anión radical **109**, pero se obtuvieron los mismos resultados negativos.

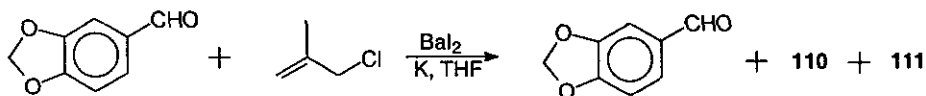
Puesto que Corey y Shieh⁹³ han informado que un buen BaI_2 anhidro se obtiene solo por secado de $\text{BaI}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en condiciones más severas ($200^\circ/0.05$ por 1.5 h) decidimos seguir sus indicaciones alargando incluso el tiempo a 4 h. La adición subsecuente del anión radical **109** dio lugar a la solución café oscura esperada, por lo que se continuó la reacción como se describió en las pags. 48 y 49, utilizando como reactantes modelo el cloruro de metalilo y como compuesto carbonílico el piperonal.

Después de trabajar la reacción se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano:AcOEt 80:20) aislándose dos productos. El producto más polar resultó ser un sólido (pf.: $215-7^\circ$) cuya espectroscopía de rmp reveló que se trataba del ácido piperonílico **110**, observándose para el grupo metilendioxi una señal sencilla en 6.10, para los hidrógenos aromáticos dos señales dobles en 6.93 ($J_o = 8$) y en 7.41 ($J_m = 2$) y una señal doble de dobles en 7.65 ($J_o = 8$; $J_m = 2$), y para el hidrógeno del ácido carboxílico una señal ancha entre 10.50-8.30 que desaparece por la adición de D_2O .

Al encontrar que el piperonal se había transformado en dos productos en proporciones iguales y habiendo identificado a uno de ellos como el ácido **110** resultaba claro que había ocurrido una reacción de Cannizzaro y que el producto líquido menos polar debía corresponder al alcohol piperonílico **111**. A fin de corroborar esta última estructura se preparó una muestra auténtica del alcohol **111** por reacción del piperonal con NaBH_4 en etanol, observándose por cpf (hexano:AcOEt 80:20, 6 veces) que el alcohol **111** y la muestra auténtica presentaban el mismo R_f así como la misma intensidad de revelado tanto con la lámpara de luz UV como con el yodo, concluyéndose de esta manera que ambos correspondían al mismo compuesto.



Cuando se intentó generar el Ba activo⁹⁴ por la reacción del BaI_2 seco con K en THF a reflujo por 2 h se observó la formación de una solución de color azul turquesa. La adición del cloruro de metalilo y el piperonal condujo de nuevo a la formación de los productos provenientes de la reacción de Cannizzaro aunque en bajo rendimiento, recuperándose principalmente el aldehído.



Las condiciones clásicas de la reacción de Cannizzaro requieren de iones hidroxilo, pero en nuestro caso no es claro como pudieron éstos generarse si es que a ellos se debe los productos formados. Como primera aproximación se podría pensar que el BaI_2 no estuviera totalmente seco y que el anión radical **109** en un caso y el K en el otro, reaccionaran con el agua presente para dar lugar al LiOH y al KOH respectivamente, los cuales podrían conducir a la reacción de Cannizzaro. Aun así habría que explicar porque la reacción se lleva a cabo en condiciones tan suaves (t.a. y base diluida) siendo que la reacción de Cannizzaro necesita temperaturas mas altas e hidróxidos alcalinos concentrados.

Ahora bien el que el BaI_2 no se hubiera secado adecuadamente se descartó mediante la diferencia de peso de una muestra de BaI_2 antes y después del secado, detectándose una pérdida de 78% del agua teórica.

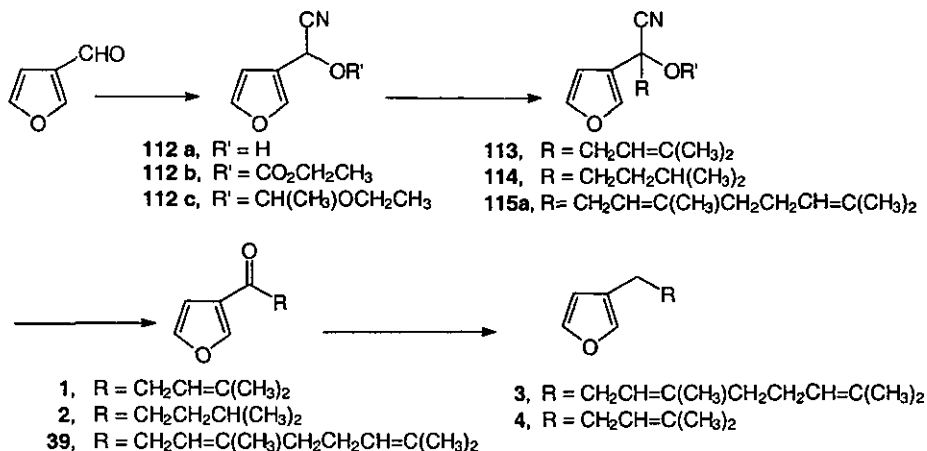
Dado los resultados negativos, en este punto decidimos suspender las investigaciones sobre la adición de compuestos organometálicos al 3-furaldehído y se cambió la estrategia por aquella que usa una reacción de acilación nucleofílica para introducir el grupo 3-furoilo.

Esta estrategia ya ha sido utilizada con éxito tanto por Hoppmann y Weyerstahl⁴³, como por Katritzky⁸⁴ para la síntesis de los furanos 3-sustituídos naturales que nos ocupan. En el primer caso los investigadores alemanes utilizaron los aniones de 1,3-ditianos (reactivos de Corey) como equivalentes sintéticos del acilcarbanión (pag. 18), mientras que Katritzky y colaboradores utilizaron los éteres de α -(1-benzotriazolilo) como los precursores del mismo carbanión hipotético (pag. 40).

Desde hace varios años en nuestro laboratorio nos hemos dedicado a mostrar la utilidad de los aniones de cianhidrinas protegidas como equivalentes sintéticos eficientes de acilcarbaniones para preparar una gran variedad de compuestos como productos naturales sencillos, compuestos modelo de algunos de éstos o en general de sustancias con cierto interés particular para nosotros⁹⁵.

Dada la ya citada disponibilidad comercial del 3-furaldehído, así como la relativa simplicidad de **1-4**, nos pareció que estos productos naturales representaban estructuras convenientes para ser sintetizadas utilizando como reacción clave la alquilación de los aniones de las cianhidrinas protegidas del 3-furaldehído **112b** ó **112c** con los haluros de alquilo apropiados. Las cianhidrinas protegidas alquiladas **113**, **114** y **115a** serían las precursoras de **1**, de **2**, y de la cetona **39** respectivamente, requiriéndose como paso adicional para generar **3** y **4** la conversión del grupo carbonilo de las cetonas **39** y **1** al grupo metileno (esquema II).

Esquema II
Ruta sintética hacia la Egomacetona¹, la Perilla cetona², la Dendrolasina³
y el Perilleno⁴ utilizando como reacción clave la alquilación del
anión de la cianhidrina protegida del 3-furaldehído



Resulta claro que esta propuesta no representa ninguna novedad metodológica para la síntesis de furanos naturales 3-sustituidos, pero para nosotros sí era importante esta investigación, pues permitiría evaluar y comparar la capacidad de los aniones de las cianhidrinas protegidas contra la de otros equivalentes sintéticos de acilcarbaniones, y en particular, la de los aniones de 1,3-ditianos que probablemente son los más populares de todos.

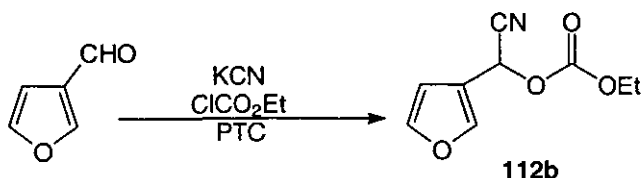
Existen dos grupos protectores en las cianhidrinas protegidas, que hemos utilizado con cierta regularidad: los éteres α -etoxietílicos* y los carbonatos mixtos. A partir del aldehído, los primeros son introducidos en 2 pasos: 1) la formación de la cianhidrina y 2) la protección del grupo OH con éter etil vinílico (EVE) y catálisis ácida, mientras que los segundos se pueden introducir en una sola etapa atrapando *in situ* el oxianión de la cianhidrina, según se va formando bajo condiciones de transferencia de fase (PTC), con un cloroformiato. Aparte de

* Aunque los éteres α -etoxietílicos en realidad son acetales, comúnmente se les denomina de ésta manera y será la forma como los llamaremos en esta tesis (compárese también con los éteres THP).

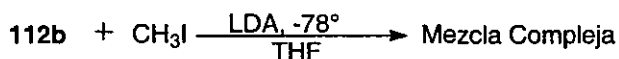
requerir una sola operación sintética, la formación de los cianocarbonatos tiene la ventaja de dar buenos rendimientos con cualquier aldehído incluyendo aquellos que forman con dificultad su cianhidrina ya que las condiciones de reacción son tales que permiten ir desplazando el equilibrio hacia la formación del producto. Esto no sucede para la otra protección, que está condicionada a que se puede aislar en buen rendimiento la cianhidrina, para entonces proteger el grupo OH.

Una vez efectuada la alquilación de la cianhidrina protegida, la liberación del grupo carbonilo en principio también resulta más sencilla para los cianocarbonatos que solo requieren de un tratamiento ácido o básico acuoso diluido, mientras que los éteres α -etoxietílicos necesitan de dos (ácido y base acuosos consecutivos).

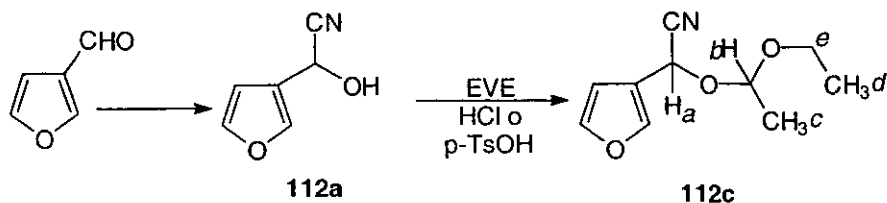
Tomando como base estos antecedentes, se decidió como primera alternativa preparar el carbonato de α -ciano(3-furil)metil etilo **112b** siguiendo la técnica descrita en la literatura⁹⁶. Después de destilar en el Kugelrohr (60°/0.05) se obtuvo en 84% de rendimiento el carbonato **112b**, como un líquido ligeramente amarillo que muestra en su espectro de IR una banda intensa en 1758 del grupo carbonato y señales en 3138, 1506, 1372, 1162, 874 y 780, características del anillo de furano. Por su parte su espectro de RMN presenta para los hidrógenos del anillo de furano en 7.65 una señal sencilla ancha para el hidrógeno 2, y en 7.45 y 6.55 señales complejas para los hidrógenos 5 y 4 respectivamente, una señal sencilla en 6.20 del metino α al grupo CN, y un sistema A_2X_3 en 4.25 y 1.35 ($J = 7$) para el grupo etilo.



Antes de intentar la reacción de alquilación del cianocarbonato **112b** con los diferentes halogenuros de alquilo necesarios para la síntesis de los furanoterpenos elegidos, decidimos probar primero la reacción con un halogenuro de alquilo sencillo que no presentara impedimento estérico y del que dispusiéramos en cantidad suficiente. De esta manera decidimos llevar a cabo la reacción con el yoduro de metilo, por lo que el cianocarbonato **112b** se trató con diisopropilamidiuro de litio (LDA) en THF a -78° haciéndose inmediatamente oscura (casi negra) la solución. Después de agitar durante 1 h se le adicionó el yoduro de metilo, conservándose el color oscuro de la solución, y la mezcla de reacción se trabajó de manera usual, obteniéndose un residuo viscoso que por cpf mostró que se trataba de una mezcla compleja, la cual se desechó.



Puesto que nuestra experiencia con las cianhidrinas protegidas como éteres α -etoxietílicos, nos hacía prever que la del 3-furaldehído debería alquilarse sin ningún problema, decidimos no dedicarle mas tiempo a la alquilación del cianocarbonato **112b** y procedimos a la preparación de **112c**. Esto se hizo formando primero la cianhidrina **112a** ya sea a través de la reacción del compuesto de adición bisulfítica del 3-furaldehído con KCN (KCN-H₂O-éter dietílico), o directamente por tratamiento del 3-furaldehído con NaCN en ácido acético (NaCN-AcOH-H₂O, THF) y después protegiendo el OH con EVE en medio ácido (HCl o *p*-TsOH).



El 2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)acetonitrilo **112c** muestra en su espectro de ir una serie de señales en 1159, 1141, 1080, 1049 y 1028 que indican la existencia del acetal, así como bandas en 3149, 1505, 1389, 876 y 807 características del anillo de furano. Por su parte en el espectro de rmp se hace evidente que tenemos una mezcla de diastereoisómeros dada la presencia de dos señales sencillas en 5.50 y en 5.40 para el metino base de la cianhidrina Ha, dos señales cuádruples en 5.05 y 4.92 ($J = 5.4$) para el metino del acetal Hb, dos señales dobles en 1.45 y 1.40 ($J = 5.4$) para el metilo *c* (CH_3c), dos señales triples en 1.24 y 1.20 ($J = 7$) para el metilo *d* (CH_3d), mientras que el metileno *e* (CH_2e) aparece como una señal compleja entre 3.80-3.48. Los hidrógenos del anillo de furano se observan como una señal compleja en 7.60 para el hidrógeno 2, dos señales dobles de dobles en 7.46 ($J_{2,5} = J_{4,5} = 1.6$) y 6.50 ($J_{4,5} = 1.6$; $J_{2,4} = 0.74$) para los hidrógenos 5 y 4 respectivamente.

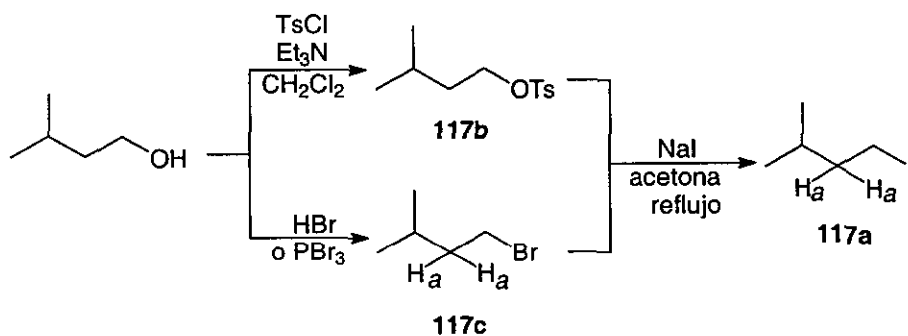
De acuerdo a nuestra secuencia de síntesis, el siguiente paso consistía en llevar a cabo la alquilación de **112c** con los diferentes halogenuros de alquilo para dar lugar a las cianhidrinas protegidas alquiladas **113**, **114** y **115a**, las cuales podrían entonces convertirse de manera fácil, cuantitativa y en pocos minutos a las cetonas correspondientes **1**, **2** y **39** por un tratamiento sucesivo primero ácido y después básico.

De los tres halogenuros de alquilo necesarios para continuar con las síntesis, se disponía del bromuro y el cloruro de geranilo **116a** y **116b**, y del cloruro de prenilo **106a** (pags. 44), haciendo falta únicamente un halogenuro de isoamilo suficientemente reactivo (bromuro o yoduro) para completar la serie. Sin embargo, como es ampliamente conocido que las reacciones de alquilación de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N^2), como las que se iban a realizar con el carbanión de **112c**, proceden mejor con derivados bromados o yodados que con clorados, decidimos preparar también el bromuro de prenilo **106b**.

El compuesto **106b** se preparó en 59% de rendimiento por el método descrito para el derivado clorado (pags. 44) pero utilizando PBr_3 en lugar de PCl_3 . Su espectro de ir muestra la presencia del doble enlace por la banda en 1663. En su espectro de rmp se observa una señal doble en 4.00 ($J = 8.6$) para el metileno alílico, y señales sencilla en 1.78 y doble en 1.73 ($J = 1.1$) para los metilos

geminales. Por su parte, el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.50 como una señal triple ($J = 8.6$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada uno de los picos anteriores aparece como una señal séptuple por su acoplamiento alílico con los metilos geminales ($J = 1.5$).

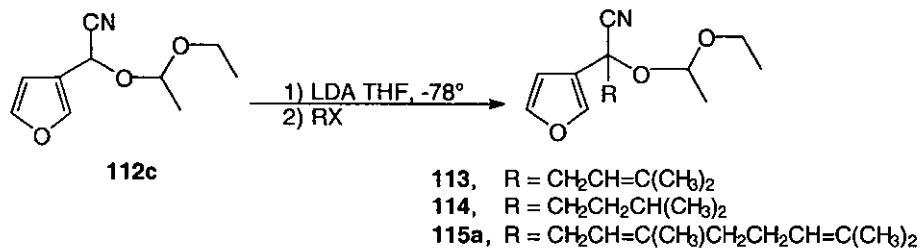
Por su parte, el yoduro de isoamilo **117a** se formó por desplazamiento del tosilato de isoamilo **117b** con el yoduro de sodio en acetona a reflujo o por la reacción de Finkelstein entre el bromuro de isoamilo **117c** y el yoduro de sodio. El compuesto **117b** se preparó a su vez por reacción del alcohol isoamílico con cloruro de tosilo en CH_2Cl_2 y Et_3N , mientras que **117c** se generó por reacción del alcohol isoamílico con HBr^{97} o con PBr_3^{98} .



Los compuestos **117c** y **117a** son líquidos incoloros con p. eb. 105° y 125° respectivamente, que muestran en su espectro de ir bandas características de la cadena hidrocarbonada en 2981, 2871, 1464, 1385 y 1368. En sus espectros de rmp se observan las multiplicidades de señal triple para el metileno vecino al halógeno, de señal compleja para el metileno α ($\text{CH}_2\alpha$) y el metino, y de señal doble para los metilos geminales. Los desplazamientos químicos para el caso de **117c** son de 3.40 ($J = 7$), 1.90-1.65 y 0.90 ($J = 7$) respectivamente, mientras que para **117a** son de 3.15 ($J = 7.5$), 1.90-1.55 y 0.85 ($J = 7.5$) respectivamente.

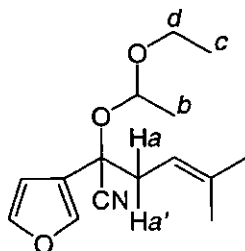
La formación del anión de la cianhidrina protegida se llevó a cabo de la forma usual como se ha venido haciendo en nuestro laboratorio desde hace varios años, adicionando la cianhidrina protegida **112c** disuelta en THF anhidro al diisopropilamido de litio (LDA) generado *in situ* de diisopropilamina y $n\text{-BuLi}$ a

-78° bajo atmósfera de nitrógeno. La formación del anión se hizo evidente por la aparición en todos los casos de una solución colorida que varía (según la dilución) de anaranjado a rojo vino. Después de agitar a -78° durante 1 h, se llevó a cabo la alquilación del anión adicionando el halogenuro de alquilo correspondiente **106b**, **116a** ó **117a** disuelto en THF anhidro. Se dejó subir la temperatura a la ambiente y se agitó toda la tarde y noche. Se adicionaron 5 ml de agua, se evaporó el disolvente en la trompa de agua y se trabajó la reacción de la manera usual, extrayendo con éter. El material crudo de cada una de estas reacciones se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose los compuestos **113**, **114** y **115a** en los rendimientos que se indican a continuación para cada caso.



El 2-(1-etoxiethoxy)-2-(3-furil)-5-metil-4-hexenonitrilo **113** es un líquido que se obtuvo en 84% de rendimiento. Su espectro de ir muestra una señal muy pequeña casi imperceptible en 2200 para el grupo ciano, bandas en 1162, 1142, 1078 y 1034 para el grupo acetal y las señales características del anillo de furano en 3132, 1504, 1382, 874 y 800. En su espectro de rmp se observa para los hidrógenos del anillo de furano una señal sencilla ancha en 7.64 para el hidrógeno 2, dos señales dobles de dobles parcialmente sobrepuestas en 7.45 y 7.44 ($J_{2,5} = J_{4,5} = 1.7$) para el hidrógeno 5, dos señales dobles de dobles en 6.48 y 6.39 ($J_{4,5} = 1.7$; $J_{2,4} = 0.74$) para el hidrógeno 4, dos señales cuádruples en 4.88 y 4.81 ($J = 5.2$) para el metino base del acetal, dos señales dobles de dobles en 2.88 y 2.65 ($J_1 = 14.2$; $J_2 = 7.5$) para los hidrógenos diastereotópicos del metileno alílico *aa'* (Haa'), dos señales sencillas en 1.71 y 1.63 para los dos metilos geminales,

dos señales dobles en 1.42 y 1.19 ($J = 5.2$) para el metilo *b* (CH_3b) y dos señales triples en 1.24 y 1.01 ($J = 7$) para el metilo *c* (CH_3c). Por su parte el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.12 y 5.08 como dos señales triples ($J = 7.5$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada uno de los picos anteriores aparece como una señal quintuple ($J = 1.42$) por su acoplamiento con los metilos geminales y por último el metileno *d* (CH_2d) aparece como una señal compleja entre 3.75-3.08, en la cual se alcanzan a ver dos señales dobles en 3.37 y 3.16 ($J = 9$), en donde cada uno de los picos anteriores de cada una de estas señales aparece como una señal cuádruple ($J = 7$) por su acoplamiento con el metilo *c*. Como se puede advertir, su espectro de rmp resultó ser muy complejo debido a la presencia de diastereoisómeros y a la no equivalencia de los hidrógenos de los metilenos *a* y *d*.

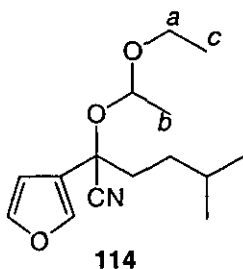


113

Por su parte el 2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-5-metilhexanonitrilo **114** se obtuvo en solo 23% de rendimiento, recuperándose 61% de rendimiento de la cianhidrina protegida **112c**.

El compuesto **114** es un líquido que presenta en su espectro de ir una banda pequeña casi despreciable en 2224 para el nitrilo, varias señales en 1175, 1158, 1070 y 1026 del grupo acetal y las señales características del anillo de furano en 3134, 1504, 1382, 872 y 802. Su espectro de rmp muestra que se trata de una mezcla de diastereoisómeros ya que muchas de las señales se encuentran duplicadas, observándose para los hidrógenos del furano señales complejas en 7.60 para el hidrógeno 2, en 7.35 para el hidrógeno 5, y en 6.40 y 6.30 para el hidrógeno 4, dos señales cuádruples parcialmente sobrepuestas en 4.80 y en 4.75

($J = 6$) para el metino del acetal, una señal compleja entre 3.75-2.95 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno *a* (CH_2a) y por último una señal compleja entre 2.30-0.70 en donde se encuentran los metilos *b* y *c* (CH_3b , CH_3c) junto con el metino, los metilenos y los metilos de la cadena hidrocarbonada.

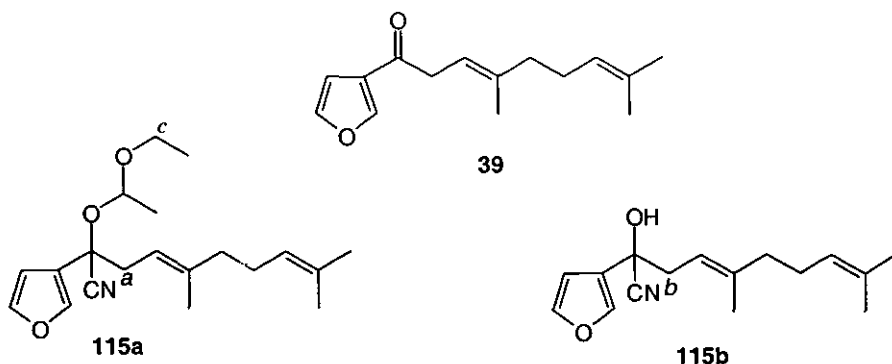


Es conocido que los disolventes apróticos polares, entre los que se encuentra la hexametilfosfórico triamida (HMPA), aumentan la reactividad de los aniones presentes en el medio hacia las reacciones de alquilación. Estos disolventes facilitan la separación del catión contraiónico del carbanión, haciendo a éste una especie más reactiva, lo que se manifiesta en una mayor nucleofilia. Con estos antecedentes resultó lógico y atractivo intentar la reacción de alquilación del anión de la cianhidrina protegida **112c** con los halogenuros de isoamilo **117a** y **117c** en presencia de HMPA con la intención de aumentar el bajo rendimiento obtenido de **114**. La reacción se llevó a cabo de la misma manera descrita en las pags. 57 y 58, con la excepción de que la cianhidrina protegida **112c** se adicionó disuelta en HMPA. Sin embargo, la mejora no fue muy importante ya que después de purificar por cromatografía en columna de SiO_2 los rendimientos fueron de 27% y 28% respectivamente, recuperándose al mismo tiempo $\approx 70\%$ de rendimiento de la cianhidrina protegida materia prima **112c** en cada caso.

Puesto que el anión de **112c** se alquila en excelente rendimiento con **106b**, los bajos rendimientos cuando se usan **117a** y **117c** como agentes alquilantes demuestran que ellos no son suficientemente reactivos en esta transformación.

Por último, para la reacción de alquilación del anión de la cianhidrina **112c** con **116a** no se pudo obtener de manera pura el 2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-(4E)-5,9-dimetil-4,8-decadienonitrilo **115a**, aislándose en su lugar una mezcla formada por los compuestos **115a**, la 1-(3-furil)-(3E)-4,8-dimetil-3,7-nonadien-1-ona **39** y el 2-(3-furil)-2-hidroxi-(4E)-5,9-dimetil-4,8-decadienonitrilo **115b** (R = H). La presencia de estos compuestos se hizo evidente tanto por cpf utilizando como revelador la lámpara de luz UV, así como por su espectroscopía de ir y de rmp.

El espectro de ir fue muy representativo ya que muestra por un lado varias bandas entre 1158, 1082 y 1030 debidas al grupo acetal del compuesto **115a**, por otro lado, se observa una banda ancha entre 3570-3200 para el grupo hidroxilo, lo que indica la existencia de la cianhidrina **115b** y por último una banda intensa en 1676 para el grupo carbonilo lo que establece la presencia de la cetona **39**. Obviamente el espectro de rmp resultó ser muy complejo dado que se trata de una mezcla, pero aun así fue posible establecer la presencia de los tres componentes mencionados. Para la cetona **39** aparecen tres señales complejas para los hidrógenos del anillo de furano en 7.95 para el hidrógeno 2, en 7.35 para el hidrógeno 5 y en 6.70 para el hidrógeno 4, y una señal doble en 3.40 (J = 7) para el metileno alílico α a la cetona. De las señales que pueden corresponder tanto al compuesto **115a** como al compuesto **115b** se encuentran las señales complejas en 7.55 para el hidrógeno 2, en 7.35 para el hidrógeno 5, y en 6.45 y 6.35 para el hidrógeno 4 del anillo de furano, y una señal compleja en 2.90-2.55 para el metileno alílico *a* (CH₂*a*) del compuesto **115a** y el metileno alílico *b* (CH₂*b*) de la cianhidrina **115b**. Por último las señales que nos indican la presencia del acetal y por lo tanto del compuesto **115a** se encuentran las señales complejas entre 4.90-4.70 y entre 3.70-3.00 para el metino base del acetal y el metileno *c* (CH₂*c*) respectivamente.

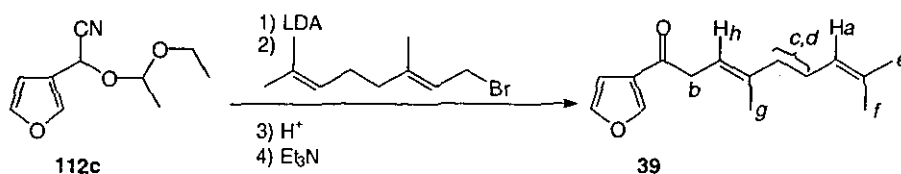


Dada la característica ácida de la SiO₂, la formación de los compuestos **39** y **115b** debió de haber ocurrido durante el proceso de purificación cromatográfica, ya que la mezcla de reacción antes de purificarla no presenta absorción fuerte bajo la luz UV, mientras que después de la cromatografía se hace muy intensa (por la presencia de la cetona **39**).

La mayor labilidad del grupo protector en **115a**, comparada con la de **113** y **114**, probablemente se deba al tamaño de la cadena introducida que propicia la pérdida del acetal para liberar de esta manera la tensión estérica formando primero la cianhidrina **115b** y de ahí la cetona **39**.

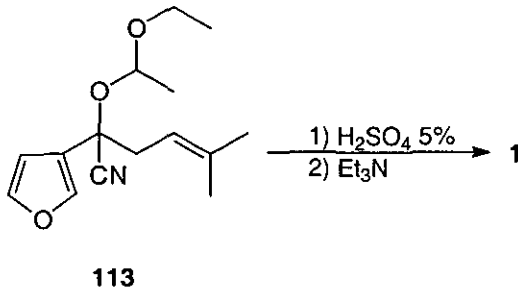
Como el siguiente paso de nuestro esquema II (pag. 53) es la obtención de la cetona **39** mediante un tratamiento sucesivo de la cianhidrina protegida alquilada **115a** primero en medio ácido para liberar la cianhidrina, seguido de medio básico para propiciar la deshidrocianación, no nos preocupó sobremanera que la cianhidrina protegida alquilada **115a** se encontrara contaminada con la cianhidrina **115b** y la cetona **39**. Lo que se procedió a hacer fue tratar la mezcla anterior con H₂SO₄ al 5% en acetona a t.a. por 1 h, tiempo en el cual se completó la hidrólisis del acetal, lo cual se siguió por cpf (hexano:AcOEt, 80:20). A continuación se adicionó unas gotas de Et₃N hasta pH básico y se agitó a t.a. por 1 h. La cromatografía en columna de SiO₂ (hexano:AcOEt, 95:5) del crudo de reacción dio la cetona **39** en 22% de rendimiento global a partir de la cianhidrina **112c**.

Por otro lado, como el grupo acetal de la cianhidrina protegida alquilada **115a** se remueve parcialmente durante el proceso de purificación por cromatografía en columna de SiO₂, decidimos eliminar esta etapa y someter el crudo de la reacción de alquilación (que debe contener exclusivamente la cianhidrina **115a**) al tren de tratamientos primero ácido y después básico. Así, la hidrólisis del acetal se hizo en acetona y H₂SO₄ al 5% a t.a. durante 2.5 h. La adición de Et₃N hasta pH básico y agitación a t.a. por ≈20 h dio un líquido que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (hexano:AcOEt, 95:5) obteniéndose la cetona **39** en 52% de rendimiento global a partir de la cianhidrina **112c**. Su espectro de ir muestra una banda intensa en 1679 del grupo carbonilo y las señales características del anillo de furano en 3134, 1563, 1509, 1384, 1156, 873 y 743. Su espectro de rmp muestra para los hidrógenos del anillo de furano tres señales dobles de dobles en 8.03 ($J_{2,5} = 1.5$; $J_{2,4} = 0.9$) para el hidrógeno 2, en 7.43 ($J_{4,5} = 1.9$; $J_{2,5} = 1.5$) para el hidrógeno 5 y en 6.77 ($J_{4,5} = 1.9$; $J_{2,4} = 0.9$) para el hidrógeno 4, una señal compleja entre 5.10-5.00 para el hidrógeno vinílico *a* (CH*a*), una señal doble en 3.46 ($J = 7$) para el metileno alílico *b* (CH₂*b*), una señal compleja entre 2.15-1.90 para los metilenos alílicos *c* y *d* (CH₂*c*, CH₂*d*), y tres señales dobles en 1.68 ($J = 1.2$) para el metilo alílico *e* (CH₃*e*), en 1.66 ($J = 0.9$) y en 1.59 ($J = 0.9$) para los otros dos metilos alílicos *f*, *g* (CH₃*f*, CH₃*g*). Por su parte el hidrógeno vinílico *h* (CH*h*) se encuentra en 5.40 como una señal triple ($J = 7$) por la interacción con el grupo metileno *b*, en donde cada uno de los picos anteriores aparece como una señal séxtuple ($J = 1.2$) por su acoplamiento alílico con el metilo *g* y el metileno *c*. Su em muestra el ión molecular en 232 (M⁺, 1.7), así como picos importantes en 95 (C₅H₃O₂, 100), 69 (C₅H₉, 23.2) y 67 (C₅H₇, 7.9).



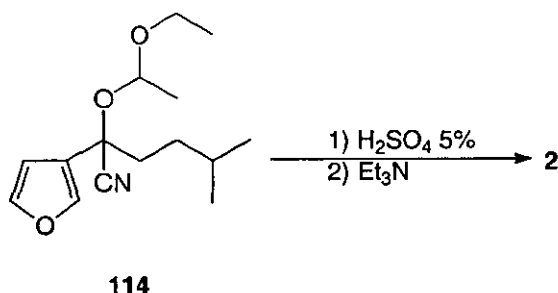
De igual forma el tratamiento de las cianhidrinas protegidas alquiladas **113** y **114** en acetona con H_2SO_4 al 5% primero y Et_3N después siguiendo la técnica antes descrita, dieron lugar a **1** y a **2** en rendimientos de 92% y 82% respectivamente.

El espectro de ir de **1** muestra una banda intensa en 1678 para el grupo carbonilo y señales características del anillo de furano en 3132, 1562, 1519, 1388, 1154, 872 y 738. Su espectro de rmp presenta una señal sencilla ancha en 8.05 para el hidrógeno 2, una señal doble de dobles en 7.43 ($J_{4,5} = J_{2,5} = 1.6$) para el hidrógeno 5, una señal doble de dobles en 6.78 ($J_{4,5} = 1.6$; $J_{2,4} = 0.74$) para el hidrógeno 4, una señal doble en 3.46 ($J = 7$) para el metileno alílico y dos señales sencillas en 1.76 y en 1.60 para los dos metilos geminales. Por su parte el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.39 como una señal triple ($J_1 = 7$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada uno de los picos anteriores aparece como una señal quintuple ($J_2 = J_3 = 1.45$) por su acoplamiento alílico con los metilos geminales. En su em aparece el ión molecular en 164 (M^+ , 0.7) junto con picos importantes en 149 ($M^+ - CH_3$, 0.1), 95 ($C_5H_3O_2$, 13.8), 41 (C_2HO , 42.5), 39 (C_3H_3 , 100) y 38 (C_3H_2 , 16.6).



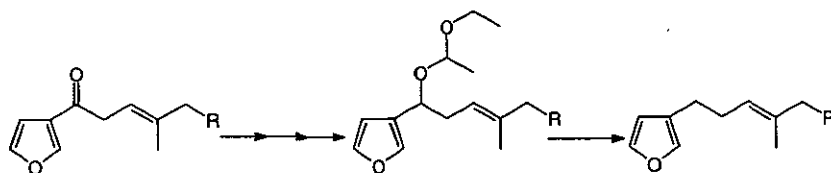
El espectro de ir de **2** presenta una señal intensa en 1678 para el carbonilo, así como las bandas características del anillo de furano en 3134, 1564, 1510, 1390, 1156, 872 y 740. En su espectro de rmp aparece una señal sencilla ancha en 7.90 para el hidrógeno 2, dos señales complejas en 7.35 y 6.70 para los hidrógenos 5 y 4 respectivamente, una señal compleja entre 2.80-2.55 para el metileno α a la cetona, una señal compleja entre 1.75-1.35 para el metileno β a la cetona y el metino, y una señal doble en 0.90 ($J = 6$) para los dos metilos

geminales. Su em muestra el ión molecular en 166 (M^+ , 1.4) junto con picos importantes en 110 ($M^+-C_4H_8$, 60.1), 95 ($C_5H_3O_2$, 100).



Hasta este punto se tenían resueltas las síntesis de los monoterpenos **1** y **2**, quedando por completar las síntesis de **3** y de **4**.

Como se describió en la pag. 18, Still⁴² desarrolló una síntesis de **3** haciendo uso de los compuestos organoestánicos y que procede a través del intermediario **118**. Puesto que en un principio este compuesto se podría preparar a partir de la cetona **39** de una forma simple, esta observación permitiría sintetizar formalmente **3**.



39, R = $(CH_3)_2C=CHCH_2$
1, R = H (Egomacetona)

118, R = $(CH_3)_2C=CHCH_2$
119, R = H

3, R = $(CH_3)_2C=CHCH_2$ (Dendrolasina)
4, R = H (Perilleno)

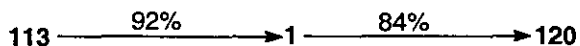
Pero además, para el caso de **4** se podría seguir la misma metodología, para lo cual requeríamos convertir **1** en el *O*-etoxietil 5-hidroxiperilleno **119** [3-(1-(1-etoxietoxi)-4-metil-3-pentenil)furano], que mediante la reducción con Li en amoniaco/THF nos daría el producto deseado.

En resumen, nuestro plan para concluir las síntesis de **3** y de **4** consistió en reducir las cetonas **39** y **1** a los alcoholes correspondientes, protegerlos como su acetal con EVE para dar los compuestos **118** y **119** respectivamente, y reducirlos

con Li en amoniaco. Sin embargo, para el caso de **3** la última reacción no es necesario realizarla experimentalmente pues ya fue hecha previamente por Still (síntesis total formal).

De esta manera, se redujeron **1** y **39** con NaBH_4 en etanol a t.a. por 1 h, obteniéndose el 5-hidroxiperilleno **120** [1-(3-furil)-4-metil-3-penten-1-ol] y la 9-hidroxidendrolasina **121** [1-(3-furil)-(3E)-4,8-dimetil-3,7-nonadien-1-ol] en 84% y 87% de rendimiento respectivamente.

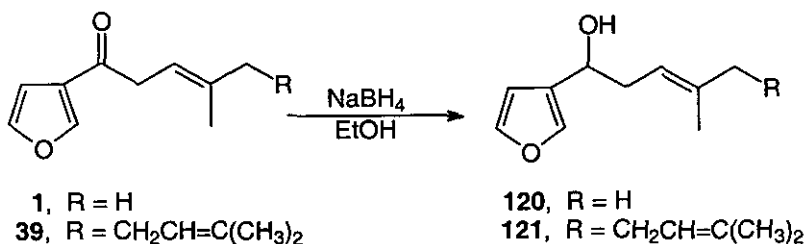
Cuando **113** se sometió consecutivamente a la hidrólisis, la deshidrocianación y la reducción sin aislar intermediarios, se obtuvo en 88% de rendimiento **120**. Este rendimiento es superior al obtenido cuando estas reacciones se efectúan por etapas (77%).



El alcohol **120** muestra en su espectro de ir la presencia del grupo alcohol por la banda ancha en 3620-3180 y la señal intensa en 1024 para las vibraciones O-H y C-O respectivamente, así como las señales características del anillo de furano en 1502, 1378, 874 y 792. Su espectro de rmp presenta para los hidrógenos del anillo de furano una señal doble ancha en 7.38 ($J_{2,5} = J_{2,4} = J_{4,5} = 1.4$) para los hidrógenos 2 y 5, y una señal doble de dobles en 6.41 ($J_{2,4} = J_{4,5} = 1.4$) para el hidrógeno 4, una señal doble de dobles en 4.66 ($J_1 = 7, J_2 = 5.9$) para el metino base del alcohol, una señal compleja entre 2.53-2.37 para el metileno alílico, dos señales sencillas en 1.73 y 1.65 para los dos metilos geminales y una señal ancha entre 2.00 -1.75 que desaparece por la adición de D_2O para el hidrógeno del alcohol. Por su parte el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.19 como una señal triple ($J_1 = 7.3$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada uno de los picos anteriores aparece como una señal quintuple ($J_2 = J_3 = 1.4$) por su acoplamiento alílico con los metilos geminales.

Su espectro de rnm ^{13}C muestra señales en 143.13, 138.96, 128.71 y 108.60 para los carbonos 5, 2, 3 y 4 respectivamente del anillo de furano, en 135.67 y 119.40 para los carbonos del doble enlace C y CH respectivamente, en 66.79 para el carbono base del alcohol, en 36.80 para el metileno alílico, y por

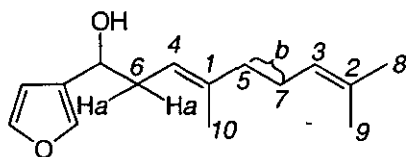
último en 25.87 y 18.00 para los dos metilos geminales el trans y el cis al metileno respectivamente. Su em presenta el ión molecular en 166 (M^+ , 15.5), junto con picos importantes en 97 ($C_5H_5O_2$, 100), 70 (C_5H_{10} , 45.8), 69 (C_5H_9 , 28.2) y 41 (C_2HO , 14). Su espectro de masas de alta resolución (HRMS) calculado para $C_{10}H_{14}O_2$ da un m/z de 166.0994, siendo el valor encontrado de m/z 166.0998.



Para el compuesto 121 la presencia del alcohol se hizo evidente por las bandas en 3600-3050 y 1027 para las vibraciones O-H y C-O respectivamente, observándose además las señales características del anillo de furano en 1502, 1380, 1160, 876 y 791. Su espectro de rmp muestra para los hidrógenos del anillo de furano una señal doble ($J = 1.4$) en 7.38 para los hidrógenos 2 y 5, y una señal doble de dobles en 6.42 ($J_{2,4} = J_{4,5} = 1.4$) para el hidrógeno 4, una señal doble de dobles ($J_1 = J_2 = 6.45$) en 4.67 para el metino base del alcohol, una señal compleja entre 2.52-2.42 para el metileno alílico *a* (CH_a), una señal compleja entre 2.18-1.84 para los dos metilenos alílicos *b* (CH_2b) y el OH, y tres señales sencillas en 1.68, 1.64 y 1.60 para los tres metilos alílicos. Los hidrógenos vínlicos se encuentran el primero entre 5.10-5.00 como una señal compleja y el segundo en 5.16 como una señal triple ($J = 7.3$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada una de los picos anteriores aparece como una señal múltiple por su acoplamiento con los metilos geminales.

Su espectro de rnm ^{13}C presenta señales en 143.11, 138.96, 128.65 y 108.61 para los carbonos 5, 2, 3 y 4 respectivamente del anillo de furano, en 139.43, 131.73, 124.05 y 119.30 para los carbonos de los dobles enlaces C_1 , C_2 , C_3 y C_4 respectivamente, en 66.68 para el carbono base del alcohol, en 39.78, 36.71 y 26.43 para los tres metilenos alílicos C_5 , C_6 y C_7 respectivamente, y por

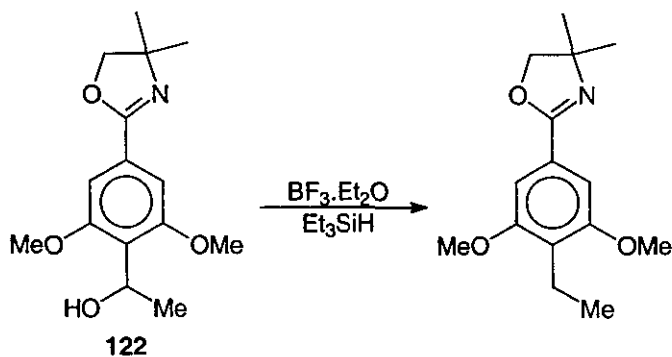
último en 25.67, 17.65 y 16.27 para los tres metilos C₈, C₉ y C₁₀ respectivamente. Su em muestra el ión molecular en 234 (M⁺, 0.2) junto con picos importantes en 97 (C₅H₅O₂, 62.1), 95 (C₅H₃O₂, 33.5), 69 (C₅H₉, 100) y 41 (C₂HO, 60).



121

Es conocido que los alcoholes de tipo bencílico se pueden hidrogenolizar a los hidrocarburos correspondientes en buenos rendimientos. Puesto que la aplicación de esta transformación sobre los alcoholes **120** y **121** nos darían **4** y **3** directamente ahorrándonos un paso en el plan original, decidimos explorar algunos métodos con este fin.

El primer método que se probó fue con Et₃SiH y BF₃.Et₂O ya que previamente en nuestro laboratorio se había utilizado con éxito estas condiciones sobre el compuesto **122**.

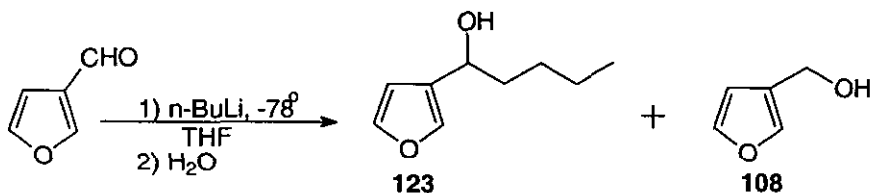


122

Sin embargo, el alcohol **120** resultó demasiado sensible a estas condiciones obteniéndose una mezcla compleja. Indudablemente la gran reactividad del anillo de furano hacia el ácido de Lewis promueve un sinnúmero de reacciones laterales con el resultado ya señalado.

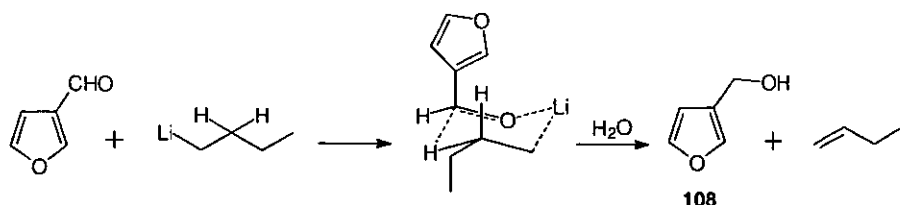
Puesto que los alcoholes bencílicos y sus alcóxidos suelen ser reducidos eficientemente a los hidrocarburos correspondientes con una solución de Li en NH_3 líquido en presencia de $\text{NH}_4\text{Cl}^{99}$, nos pareció oportuno probar estas condiciones sobre los alcoholes **120** y **121**.

Sin embargo, debido a las cantidades limitadas que disponíamos de ellos decidimos preparar un compuesto modelo fácilmente accesible y del cual pudiéramos disponer en mayor cantidad. De esta manera se preparó el 1-(3-furil)-1-pentanol **123** por reacción del 3-furaldehído con n-BuLi a -78° en THF anhidro. El crudo de esta reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose un 72% de rendimiento del compuesto **123** junto con 13% de rendimiento de **108** caracterizado por comparación de sus datos espectroscópicos con los de la muestra obtenida según se indicó en la pag. 45.



El compuesto **123** es un líquido que destiló en el Kugelrohr a $70^\circ/0.05$. En su espectro de ir se hacen evidentes, por un lado, el grupo alcohol por la señal ancha entre 3650-3030 para la vibración O-H y la señal intensa en 1024 de la vibración C-O, la cadena hidrocarbonada por las bandas en 1466 y 730, y el anillo de furano por las señales en 1502, 874 y 790. Su espectro de rmp muestra para los hidrógenos del anillo de furano señales complejas en 7.30 para los hidrógenos 2 y 5, y en 6.30 para el hidrógeno 4, dos señales complejas entre 1.85—1.50 y entre 1.50-1.10 para los metilenos de la cadena hidrocarbonada, dos señales triples en 4.55 ($J = 7$) y 0.85 ($J = 6$) para el metino base del alcohol y el metilo respectivamente, y una señal ancha entre 2.25-1.85 que desaparece por la adición de D_2O , para el alcohol.

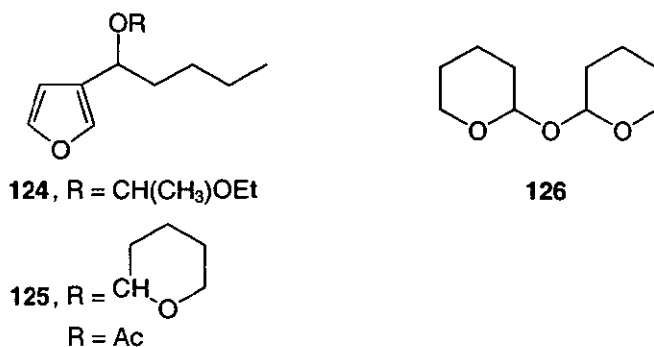
El compuesto **108** debió de haberse formado por donación de un hidruro por parte del n-BuLi al 3-furaldehído, a través de la formación de un estado de transición de seis miembros.



El que el n-BuLi pueda generar un hidruro no es del todo raro y de hecho este comportamiento se ha sugerido para explicar su descomposición lenta en LiH y 1-buteno. Sin embargo, hasta donde sabemos, este es el primer caso en donde el hidruro fue interceptado por un electrófilo externo (el 3-furaldehído).

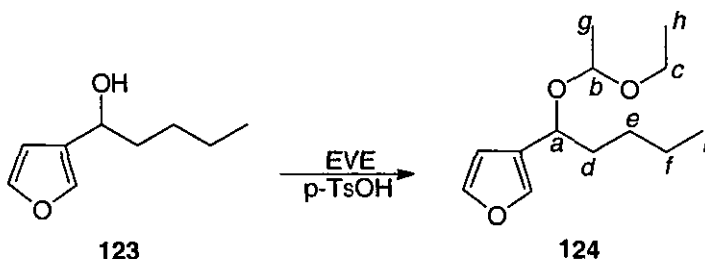
Una vez obtenido el alcohol 3-furílico modelo **123** se procedió a intentar la desoxigenación reductora con Li en NH₃ líquido y NH₄Cl como fuente protónica pero sin éxito. Se hicieron experimentos con 3.0, 4.6 y 8.6 equivalentes de Li, pero en cada caso se recuperó el alcohol **123** inalterado.

Regresamos entonces a probar el método de Still sobre **123** para lo cual se prepararon primero de la forma usual los acetales **124** con EVE (71% de rendimiento) y **125** con 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) (95% de rendimiento). Durante la preparación de este último se pudo aislar e identificar también al subproducto **126**.



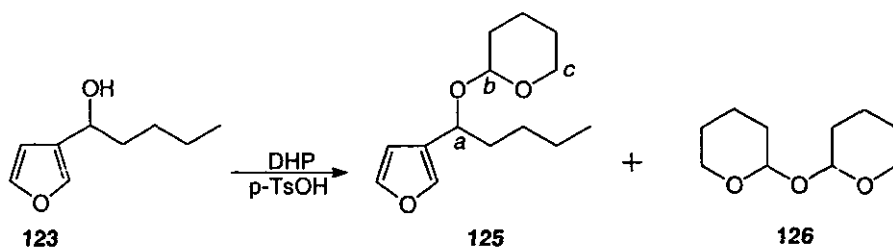
Como los ésteres bencílicos también se pueden desalcoxilar reductoramente, se intentó preparar el acetato de **123** por el método del Ac₂O y la piridina, pero resultó demasiado volátil y se perdió durante el trabajo de la reacción.

El espectro de ir del compuesto **124** muestra las señales características del anillo de furano en 3128, 1502, 1380, 874 y 790, así como la serie de bandas para el grupo acetal en 1158, 1132, 1092, 1056 y 1022. Su espectro de rmp resultó ser muy complejo ya que se tiene una mezcla de diastereoisómeros, observándose para los hidrógenos del anillo de furano señales complejas en 7.25 para los hidrógenos 2 y 5, y en 6.32 y en 6.25 para el hidrógeno 4, una señal compleja entre 4.75-4.25 para el metino *a* (CH*a*) y el metino base del acetal (CH*b*), una señal compleja entre 3.65-3.00 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno *c* (CH₂*c*) y sobrepuesto se nota en 3.50 una señal cuádruple (*J* = 7), una señal compleja entre 2.00-1.50 para el metileno *d* (CH₂*d*), una señal compleja entre 1.50-1.00 en donde se encuentran los metilenos *e* y *f* (CH₂*e*, CH₂*f*) junto con los metilos *g* y *h* (CH₃*g*, CH₃*h*), y una señal triple en 0.85 (*J* = 6) para el metilo *i* (CH₃*i*).

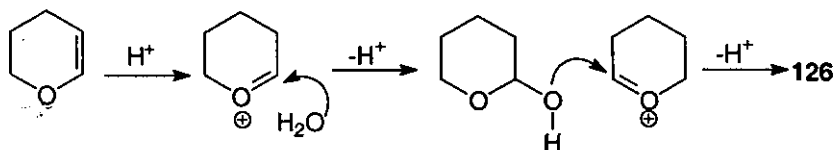


Para el caso del compuesto **125** su espectro de ir muestra las bandas que caracterizan al anillo de furano en la misma posición que para las del compuesto **124**, detectándose la presencia del grupo acetal por las bandas en 1160, 1116, 1076 y 1022. Como se esperaba, su espectro de rmp resultó ser muy complejo dada la gran cantidad de metilenos que presenta la molécula, observándose tres grupos de señales complejas, el primero de ellos entre 4.80-4.40 que integra para dos hidrógenos debido al metino *a* (CH*a*) y al metino base del acetal (CH*b*), el segundo entre 4.00-3.20 para dos hidrógenos asignada al metileno *c* (CH₂*c*) y el último entre 2.00-1.00 para 12 hidrógenos correspondientes a los seis metilenos, tres de la cadena hidrocarbonada y tres del anillo de tetrahidropirano. Por último se observa una señal triple en 0.85 (*J* = 6) para el metilo de la cadena hidrocarbonada y señales complejas para los hidrógenos del anillo de furano en 7.35 para los hidrógenos 2 y 5, y en 6.40 y 6.35 para el hidrógeno 4. Este último

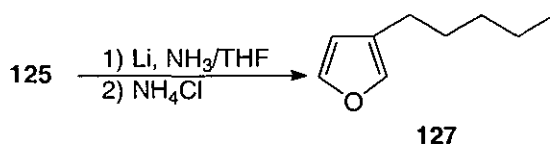
par de señales hacen evidente la existencia de los dos diastereoisómeros posibles en el compuesto obtenido.



El compuesto **126** muestra en su espectro de ir la serie de bandas que indican la presencia del acetal en 1200, 1126, 1074, 1036, 1030 y 900. Su espectro de rmp presenta tres señales complejas entre 5.05-4.85 para los dos metinos, entre 4.05-3.25 para los dos metilenos CH_2O y entre 2.15-1.25 para los seis metilenos restantes. Este último compuesto debió de haberse formado por la adición de una molécula de agua a dos de dihidropirano catalizado por el medio ácido.



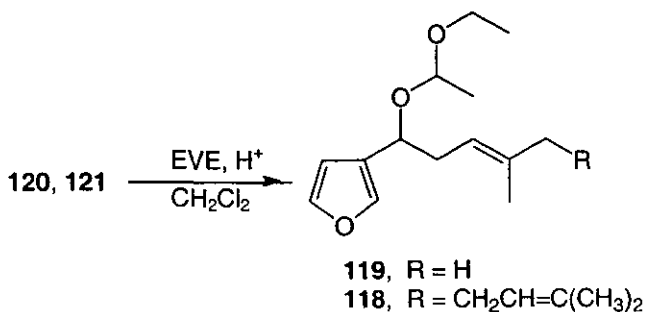
La reducción de **125** con Li/NH_3 en THF y NH_4Cl dio en 66% de rendimiento el 3-n-pentilfurano **127**. El espectro de ir de este compuesto muestra las señales características del anillo de furano y de la cadena hidrocarbonada en 1500, 1378 y 874, y en 2926, 2860, 1460 y 774 respectivamente. Su espectro de rmp presenta tres señales complejas para los tres hidrógenos del anillo de furano H-5, H-2 y H-4 en 7.30, 7.15 y 6.20 respectivamente, dos señales triples en 2.35 ($J = 7$) y 0.85 ($J = 6$) para el metileno vecino al anillo de furano y el metilo respectivamente, y una señal compleja entre 1.75-1.10 para los tres metilenos restantes de la cadena hidrocarbonada.



Aunque originalmente se prepararon los dos acetales, **124** y **125** para tener dos sustratos potenciales sobre los cuales probar la desoxigenación reductora, con la transformación satisfactoria del alcohol **123** a **127** a través de la reducción del acetal **125** ya no pareció necesario intentarlo sobre **124** y pasamos a completar las síntesis de **3** y de **4**.

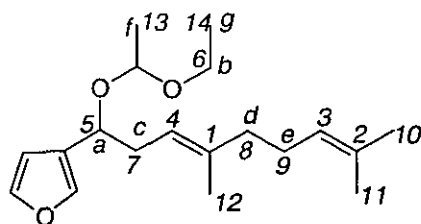
De esta manera los alcoholes **120** y **121** se hicieron reaccionar con EVE y ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) en CH_2Cl_2 , aislándose después de purificar por cromatografía en columna de SiO_2 (hexano:AcOEt, 95:5) el *O*-etoxietil 5-hidroxiperilleno **119** y la *O*-etoxietil 9-hidroxiendrolasina **118** en 77 % y 85% de rendimiento respectivamente.

Cuando se llevó a cabo la protección de los alcoholes **120** y **121** utilizando como catalizador *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) (24 h, t.a.) se lograron mejoras importantes en los rendimientos de los productos **118** y **119**. De esta manera, el compuesto **118** se obtuvo en 95% de rendimiento después de purificarlo por cromatografía en columna de SiO_2 , mientras que el compuesto **119** se generó de manera cuantitativa. El espectro de rmp del compuesto **119** crudo mostró que éste se había formado en un alto grado de pureza por lo que no fue necesario purificarlo.



El compuesto **118** presenta en su espectro de ir señales características del anillo de furano y del acetal en 3140, 1502, 1446, 1381, 875 y 790, y en 1154, 1128, 1095, 1057 y 1027 respectivamente. Su espectro de rmp muestra para los hidrógenos del anillo de furano dos señales dobles de dobles en 7.37 y 7.36 ($J_{4,5} = J_{2,5} = 1.76$) para el hidrógeno 5, una señal compleja en 7.33 para el hidrógeno 2 y dos señales dobles de dobles en 6.42 y 6.38 ($J_{4,5} = 1.76$; $J_{2,4} = 0.82$) para el hidrógeno 4, una señal compleja entre 5.20 y 5.00 para los dos hidrógenos vinílicos, dos señales cuádruples en 4.73 y 4.64 ($J = 5.3$) para el metino del acetal, dos señales triples en 4.57 ($J = 7$) y 4.45 ($J = 6.74$) para el metino *a* (CH_a), una señal compleja entre 3.67-3.20 para el metileno *b* (CH_2b), una señal compleja entre 2.62-2.29 para el metileno *c* (CH_2c), una señal compleja entre 2.10-1.90 para los metilenos *d* y *e* (CH_2d y CH_2e), tres señales sencillas en 1.67, 1.58 y 1.57 para los metilos alílicos, dos señales dobles en 1.30 y 1.24 ($J = 5.3$) para el metilo *f* (CH_3f) y dos señales triples en 1.19 ($J = 7.14$) y 1.10 ($J = 7.08$) para el metilo *g* (CH_3g).

Para hacer una asignación correcta de las señales del espectro de rnm ^{13}C se hizo uso de los experimentos de DEPT y HETCOR, así como de la correlación entre los desplazamientos químicos del compuesto en cuestión con los informados para la cetona **39** y el compuesto **3**. De esta manera se designaron las señales en 143.17 y 142.93, 140.02 y 139.40, 127.16 y 126.23, y 109.10 y 108.84 para los carbonos 5, 2, 3 y 4 del anillo de furano respectivamente, en 137.32, 131.34, 124.20 y 119.79 para los carbonos del doble enlace C_1 , C_2 , C_3 y C_4 respectivamente, en 98.80 y 97.00 para el carbono del acetal, en 70.39 y 70.06 para el metino C_5 , en 60.80 y 59.05 para el metileno C_6 , en 35.49 y 35.31 para el metileno C_7 , en 39.72 y 26.55 para los metilenos C_8 y C_9 respectivamente, en 25.65, 17.63 y 16.22 para los metilos alílicos C_{10} , C_{11} y C_{12} respectivamente, en 20.34, 20.20, y 15.42, 15.08 para los metilos C_{13} y C_{14} respectivamente. Como se puede advertir sus espectros de rmp y de rnm ^{13}C resultaron muy complejos debido a la presencia de diastereoisómeros. Su em presenta el ión molecular en 306 (M^+ , 0.7) junto con picos importantes en 217 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2$, 25.7), 169 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$, 58.5), 73 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 60.6), 69 (C_5H_9 , 33.8) y 45 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 100).



118

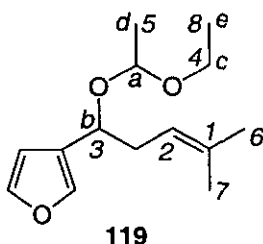
Con la obtención de la *O*-etoxietil 9-hidroxidendrolasina **118** se concluyó entonces la síntesis total formal de **3**.

El compuesto **119** muestra en su espectro de ir las señales del anillo de furano en 3129, 1502, 1381, 874 y 792, mientras que la serie de señales que caracterizan al acetal se encuentran en 1156, 1127, 1096, 1058 y 1026. Su espectro de rmp resultó ser muy complejo dado que se tiene una mezcla de diastereoisómeros, observándose para los hidrógenos del anillo de furano dos señales dobles de dobles en 7.38 y 7.37 ($J_{2,5} = J_{4,5} = 1.67$) para el hidrógeno 5, una señal sencilla ancha en 7.34 para el hidrógeno 2, dos señales dobles anchas en 6.41 y 6.38 ($J = 0.98$) para el hidrógeno 4, dos señales cuádruples en 4.73 y 4.63 ($J = 5.3$) para el metino del acetal CH_a, dos señales triples en 4.56 ($J = 6.9$) y 4.45 ($J = 6.6$) para el metino homoalílico CH_b, una señal compleja entre 3.68-3.20 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno *c* (CH₂*c*), una señal compleja entre 2.60-2.30 para el metileno alílico, dos señales sencillas en 1.67 y 1.57 para los dos metilos geminales, dos señales dobles en 1.29 y 1.24 ($J = 5.3$) para el metilo *d* (CH₃*d*) y, dos señales triples en 1.19 y 1.10 ($J = 7.1$) para el metilo *e* (CH₃*e*). Por su parte el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.09 como una señal triple ($J_1 = 7$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada uno de los picos anteriores aparece como una señal múltiple por su acoplamiento alílico con los metilos geminales.

Su espectro de rnm ¹³C presenta señales en 143.20 y 142.96, 140.01 y 139.41, 127.16 y 126.25, 109.07 y 108.81 para los carbonos 5, 2, 3 y 4 del anillo de furano respectivamente, en 133.69 para el carbono C₁ del doble enlace, en 119.99 y 119.84 para el carbono C₂ del doble enlace, en 98.77 y 96.99 para el

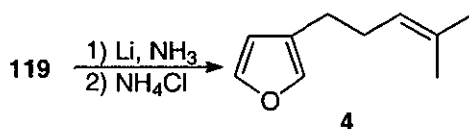
carbono del acetal, en 70.27 y 70.06 para el metino C₃, en 60.84 y 59.04 para el metileno C₄, en 35.58 y 35.26 para el metileno alílico, en 20.32 y 20.19 para el metilo C₅, en 25.72 y 17.89 para los metilos alílicos C₆ y C₇ respectivamente, y en 15.40 y 15.08 para el metilo C₈.

Su em utilizando como modo de ionización el impacto electrónico (i.e.) muestra el pico base en 73 (C₄H₉O, 100) junto con señales en 169 (M⁺-C₅H₉, 19), 149 (C₁₀H₁₃O, 22) y 45 (C₂H₅O, 36). Bajo estas condiciones no fue posible obtener el ión molecular (M⁺, 238), ni aún cuando la ionización se realizó por ionización química (i.q.) y por bombardeo rápido de átomos (FAB). En éste último caso se obtuvieron las señales de 149 (100) y de 73 (46), mientras que cuando se empleo la i.q. además del pico en 149 (39), se detectaron señales en 297 (C₂₀H₂₅O₂, 100) y en 221 (C₁₄H₂₁O₂, 23). Estos dos últimos fragmentos deben de provenir de la combinación con pérdida de hidrógeno de dos fragmentos 149, y de los fragmentos 149 y 73 respectivamente. Su análisis elemental calculado para C₁₄H₂₂O₃ es de C, 70.59; H, 9.24, siendo el encontrado de C, 70.69; H, 9.32.



Por último, se llevó a cabo la hidrogenólisis del compuesto **119** con Li en NH₃ líquido y NH₄Cl obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna de SiO₂ (pentano o hexano) 24% de rendimiento de **4** como un líquido incoloro. Se obtuvo un mejor rendimiento de **4** (75%) si el producto crudo se purifica por destilación en el Kugelrohr a 125°/585. A juzgar por la cromatografía en placa fina del crudo de reacción pensamos que el rendimiento de esta reacción debe ser considerablemente más alto que el obtenido, y que las pérdidas durante el aislamiento y purificación se deben a su volatilidad. El espectro de ir de **4** muestra para el anillo de furano y la cadena hidrocarbonada señales en 3135,

1564, 1501, 1164, 873, 778 y 2967, 2918, 2855, 1444, 1378 respectivamente. En su espectro de rmp se observa para los hidrógenos del anillo de furano una señal doble de dobles en 7.33 ($J_{2,5} = J_{4,5} = 1.65$) para el hidrógeno 5, dos señales sencilla anchas en 7.20 y 6.27 para los hidrógenos 2 y 4 respectivamente, dos señales complejas entre 2.48-2.40 y 2.28-2.17 para los metilenos homoalílico y alílico respectivamente, una señal doble en 1.69 ($J = 1.1$) y una señal sencilla en 1.59 para los metilos geminales. Por su parte el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.15 como una señal triple ($J_1 = 7$) por la interacción con el grupo metileno, en donde cada uno de los picos anteriores aparecen como una señal quintuple ($J_2 = J_3 = 1.4$) por su acoplamiento alílico con los metilos geminales. Su em presenta el ión molecular en 150 (M^+ , 79.5) junto con picos importantes en 135 ($M^+ - CH_3$, 13), 81 ($M^+ - C_5H_9$, 62.5) y 69 ($M^+ - C_5H_9$).



En resumen, se logró cumplir el objetivo del presente trabajo de llevar a cabo la síntesis de cuatro terpenos: la Egomacetona **1**, la Perilla cetona **2**, la Dendrolasina **3** y el Perilleno **4**. La secuencia general mediante la cual se obtuvieron estos compuestos (Esquema III) tiene como reacción clave la alquilación del anión de la cianhidrina protegida del 3-furaldehído **112c** resultando éstos, ejemplos adicionales que muestran la aplicación de las cianhidrinas protegidas en síntesis orgánica.

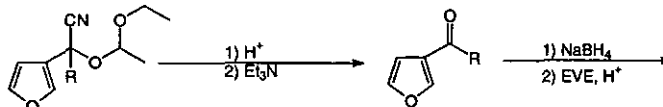
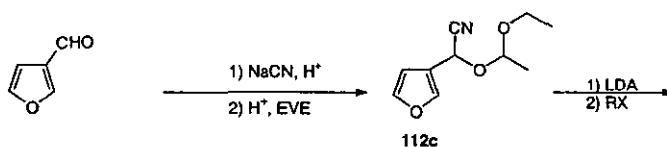
Resulta importante destacar que los rendimientos totales obtenidos a partir del 3-furaldehído de los productos naturales **1**, **3** y **4** sintetizados en esta tesis, muestran claramente una gran ventaja del método de la cianhidrina protegida sobre la del 1,3-ditiano. No se hace referencia a **2** dado que éste no fue sintetizado mediante esta última metodología. En la Tabla I se hace una comparación entre los rendimientos por ambas rutas:

Tabla I

Compuesto	Cianhidrina protegida	1,3 ditiano
Egomacetona 1	76%	22%
Dendrolasina 3	39%	14%
Perilleno 4	55%	18%

Puesto que los reactivos y condiciones de reacción de ambas rutas son similares (uso de n-BuLi, reducciones con metales alcalinos en NH₃ líquido, etc.) la comparación de rendimientos anteriores nos parece apropiada.

Esquema III
Ruta sintética hacia la Egomacetona **1**, la Perilla cetona **2**, la Dendrolasina **3** y el Perilleno **4** utilizando como reacción clave la alquilación del anión de la cianhidrina protegida del 3-furaldehído



113, R = CH₂CH=C(CH₃)₂

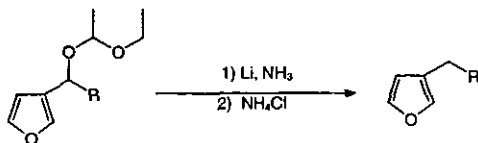
Egomacetona **1**, R = CH₂CH=C(CH₃)₂

114, R = CH₂CH₂CH(CH₃)₂

Perilla cetona **2**, R = CH₂CH₂CH(CH₃)₂

115a, R = CH₂CH=C(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂

Cetona **39**, R = CH₂CH=C(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂



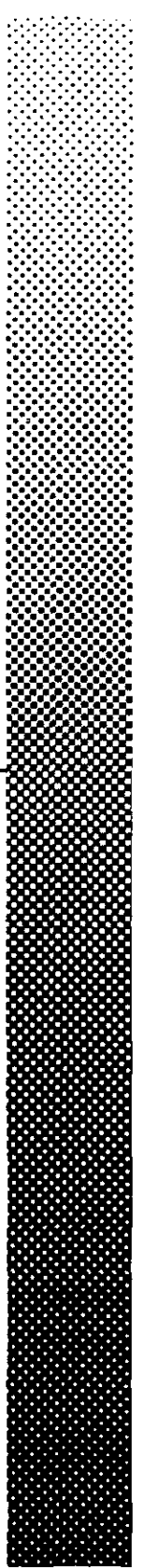
118, R = CH₂CH=C(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂

Dendrolasina **3**, R = CH₂CH=C(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂

119, R = CH₂CH=C(CH₃)₂

Perilleno **4**, R = CH₂CH=C(CH₃)₂

PARTE EXPERIMENTAL



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Los espectros de infrarrojo (ir) se determinaron en un instrumento Perkin-Elmer 599 B o en un FT-IR Nicolet Magna 750 (a no ser que se señale otra cosa) en película. Las frecuencias están especificadas en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética de protón (rmp) fueron efectuados en un Espectrómetro Analítico Varian EM-390 o Varian Gemini 200 (a no ser que se especifique otro), empleando como disolvente CCl_4 o CDCl_3 según se indique. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) empleando unidades δ y utilizando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Las multiplicidades de las señales se abrevian con las letras: s = sencilla, d = doble, t = triple, c = cuádruple, q = quintuple, sext = séxtuple, sept = séptuple, m = múltiple, sc = señal compleja.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (rmn ^{13}C) se determinaron en un Espectrómetro Analítico Varian Gemini 200, empleando como disolvente CDCl_3 . Los desplazamientos están expresados en partes por millón (ppm) empleando unidades δ y utilizando el CDCl_3 como referencia interna.

Los espectros de masas (em) se obtuvieron a 70 eV en un instrumento Hewlett-Packard 5985B-GC/MS System o Jeol JMS-AX 505HA (a no ser que se señale otro), utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico (i.e.) (a no ser que se especifique otro). Solo se dan los valores de m/z de los picos más importantes con sus correspondientes intensidades relativas y asignaciones (entre paréntesis). Por comodidad no se representan las cargas de estos fragmentos con excepción de la del ión molecular. El espectro de masas de alta resolución (HRMS) se efectuó en un instrumento Jeol JMX-AX 505HA empleando la técnica de ionización por i.e.

El microanálisis fue realizado por los Laboratorios Galbraith, Inc., Knoxville, Tenn.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Jones y no se encuentran corregidos. En el caso de los compuestos líquidos que se destilaron a presión reducida, ésta se da en mm de Hg (Torricellis), pero no se indica.

Para las purificaciones por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice flash (230-400 mallas). Para las cromatografías en placa fina (cpf) ya sea preparativas o cualitativas se usó gel de sílice Merck GF₂₅₄. El revelado de las placas se hizo usando una lámpara de luz ultravioleta (uv) Mineralight UVSL-25, vapores de yodo y/o rociado con solución de vainillina al 2% en etanol-ácido sulfurico (1:1), seguido de calentamiento.

Para encontrar las condiciones de reacción más apropiadas para cada uno de los pasos de las síntesis se efectuaron pruebas piloto con cantidades pequeñas (20-100 mg). Una vez establecidas las condiciones adecuadas se efectuaron las mismas reacciones en cantidades mayores. Las técnicas que a continuación se indican representan aquellas para las que se obtuvieron los rendimientos más altos, ya sea en la prueba piloto o en el lote principal.

El término "se trabajó de la manera usual" significa extraer con el disolvente orgánico indicado, lavar con solución saturada de cloruro de sodio, secar con sulfato de sodio anhidro, filtrar, evaporar el disolvente a presión reducida empleando un rotavapor Büchi y secar a presión reducida primero con un aspirador de agua y posteriormente con una bomba de alto vacío.

Por comodidad se han empleado las siguientes abreviaturas:

AcOEt = acetato de etilo

AcOH = ácido acético

p-TsOH = ácido p-toluensulfónico

Ac₂O = anhídrido acético

n-BuLi = n-butillitio

PTC = catálisis por transferencia de fase

TsCl = cloruro de tosilo

DHP = 3,4-dihidro-2H-pirano

LDA = diisopropilamiduro de litio

éter = éter dietílico

EVE = éter etil vinílico

HMPA = hexametilfosfórico triamida

t.a. = temperatura ambiente

Cloruro de prenilo 106a

Lote a: Tiempo de reacción 1 h utilizando pentano como disolvente

A una solución de 1.0033 g (11.6 mmol) del 2-metil-3-buten-2-ol y 0.2607 g (3 mmol) de piridina seca se le agregó lentamente a 0° 0.45 ml (0.615 g, 4.4 mmol) de PCl_3 disuelto en 6 ml de pentano. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h se adicionó trozos de hielo y se trabajó de la manera usual extrayendo con pentano, obteniéndose un líquido que se destiló en el Kugelrohr a 60°/100 dando 0.1818 g (1.74 mmol, 15% de rendimiento) de **106a** como un líquido incoloro.

Lote b: Tiempo de reacción 16 h utilizando CH_2Cl_2 como disolvente

Se llevó a cabo la reacción como en el lote a, a 0° con 5.0473 g (58 mmol) del 2-metil-3-buten-2-ol, 0.82 ml (0.802 g, 10 mmol) de piridina y 2.2 ml (3.0074 g, 22 mmol) de PCl_3 disueltos en 30 ml de CH_2Cl_2 seco. La mezcla de reacción se agitó por 16 h permitiendo que ésta llegara a t.a. El trabajo de la reacción se llevó a cabo como se describió anteriormente extrayendo con CH_2Cl_2 , obteniéndose un líquido que se destiló fraccionadamente a 58-60°/120 dando 3.6214 g (34.6 mmol, 60% de rendimiento) de **106a**.

Cloruro de prenilo **106a**: ir: 1668 (C=C), 670 (C-Cl); rmp (90 MHz, CDCl_3): 5.40 (tm, J = 8, 1 H, H vinílico), 4.05 (d, J = 8, 2 H, CH_2 alílico), 1.75 (s, 3 H, CH_3), 1.73 (s, 3 H, CH_3).

Bromuro de prenilo 106b

A 12.5058 g (0.1452 mol) del 2-metil-3-buten-2-ol y 2.0119 g (0.0254 mol) de piridina seca se le adicionó lentamente a 0° 15.0758 g (0.0557 mol) de PBr_3 en 70 ml de hexano. La mezcla de reacción se dejó llevar a t.a. manteniendo la agitación por 19 h. Se agregó hielo, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron primero con solución saturada de NaHCO_3 seguido de solución saturada de NaCl . A continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío a una presión de 100, obteniéndose 14.013 g de un líquido ligeramente amarillo. El producto se purificó por destilación

a presión reducida en el Kugelrohr (58-60°/13) dando 12.6979 g (0.0852 mol, 59% de rendimiento) de **106b**, como un líquido incoloro.

Bromuro de prenilo **106b**: ir: 1663 (C=C); rmp (200 MHz, CDCl₃): 5.50 (tsept, J = 8.6; J = 1.5, 1 H, H vinílico), 4.00 (d, J = 8.6, 2 H, CH₂ alílico), 1.78 (s, 3 H, CH₃), 1.73 (d, J = 1.1, 3 H, CH₃).

Intento infructuoso de adición del cloruro de prenilmagnesio al 3-furaldehido

A 0.1228 g (5 mg-átomos) de Mg en 4 ml de THF seco y un cristal de yodo se le aplicó ultrasonido, seguido de la adición en un periodo de 30 min de 0.5052 g (4.83 mmol) de **106a**. El ultrasonido se continuó por 1.5 h y se agregó 0.5014 g (4.8 mmol) más de **106a** manteniendo el ultrasonido por 30 min mas, reaccionando de esta manera todo el Mg. Al reactivo de Grignard así formado se le adicionó 0.46 g (4.78 mmol) de 3-furaldehido manteniéndose el ultrasonido por 1 h más. La mezcla de reacción se dejó a t.a. toda la tarde y noche tiempo después de lo cual se adicionó una solución saturada de NH₄Cl, se evaporó el disolvente en la trompa de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter. La capa acuosa se aciduló con una solución de HCl al 10% y se trabajó de manera usual extrayendo con éter dando 0.0449 g de un sólido amarillo identificado como el ácido 3-furoico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío obteniéndose 0.2408 g de un líquido café. Para eliminar las trazas de 3-furaldehido presente el residuo anterior se disolvió en éter y se agitó vigorosamente en un embudo de separación con solución de NaHSO₃. La capa etérea se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío dando 0.075 g de material crudo que por rmp mostró ser una mezcla del 3-furilmetanol **108** y del 2,7-dimetil-2,6-octadieno **107**.

3-furilmetanol **108** y 2,7-dimetil-2,6-octadieno **107**: rmp (90 MHz, CDCl₃): señales de **108**: 7.35 (s ancha, H-2 y H-5 furano), 6.35 (s ancha, H-4 furano), 4.45 (s, CH₂), 2.60-2.00 (señal ancha que desaparece por la adición de D₂O, OH); señales de **107**: 5.25-4.95 (sc, 2 H vinílicos), 2.05-1.85 (sc, 2 CH₂ alílicos), 1.65 (s, 2 CH₃ geminales), 1.60 (s, 2 CH₃ geminales).

Acido 3-furoico: rmp (90 MHz, CDCl_3 +DMSO): 10.00-9.00 (señal ancha que desaparece por la adición de D_2O , 1 H, CO_2H), 7.95 (sc, 1 H, H- α furano), 7.40 (sc, 1 H, H- α furano), 6.65 (sc, 1 H, H- β furano).

Intento infructuoso de preparación del cloruro de metalilbario con Ba^* activo y su reacción con piperonal

En todos los experimentos que a continuación se describen el Ar que se empleó se pasó primero por una solución básica de pirogalol, a continuación por una trampa de H_2SO_4 conc. y por último por un tubo con Drierita. El THF seco se destiló inmediatamente antes de usarlo y se desoxigenó burbujeándole Ar por espacio de 1 h. El Li se agregó aplastado en pedazos de ≈ 11 mg.

Aproximadamente 0.6259 g (1.46 mmol) de BaI_2 anhidro se preparó por secado de $\text{BaI}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en un tubo bajo agitación vigorosa a 210° (baño de sal) y una presión de 0.05 por 4 h.

Lote a: Se puso el BaI_2 anhidro junto con el bifenilo y el Li.

El BaI_2 anhidro se disolvió a t.a. en aproximadamente 20 ml de THF seco bajo atmósfera de Ar dando una solución amarilla; transcurridos 5 min se agregó 0.6502 g (4.21 mmol) de bifenilo y 0.0199 g (2.86 mg-átomos) de Li observándose después de agitar por 5 h que la solución adquiere una coloración rojiza. Se agitó a esta temperatura por 2 h más y entonces se adicionó lentamente a -78° 0.1356 g (1.49 mmol) de cloruro de metalilo en 3 ml de THF a -78° . Después de agitar por 30 min se agregó 0.1004 g (0.67 mmol) de piperonal en 3 ml de THF a -78° . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 min sin que por cpf (hexano:AcOEt, 80:20) se observara reacción, por lo que se dejó llevar a t.a. y se agitó durante toda la noche. Dado que por cpf no se detectó reacción el material se descartó.

Lote b: La solución de BaI_2 se transfirió a la solución del anión radical del bifenilo con litio 109

Se flameó un matraz bola de dos bocas bajo una presión positiva de Ar, se colocó 0.6602 g (4.28 mmol) de bifenilo en 5 ml de THF y 0.0208 g (2.99 mg-átomos) de Li. Transcurridos 15 min la solución se puso inicialmente roja y

posteriormente azul. Después de agitar a t.a. 2.5 h se transfirió con una cánula una solución de BaI_2 anhidro en THF (3 ml) cambiando la solución azulada a una coloración café oscura. La mezcla de reacción se agitó a t.a. 1 h, se enfrió a -78° y se agregó lentamente 0.1284 g (1.41 mmol) de cloruro de metalilo en 3 ml de THF a -78° . Transcurridos 30 min se adicionó 0.1014 g (0.67 mmol) de piperonal en 3 ml de THF a -78° . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min sin que por cpf se observara reacción por lo que se dejó llevar a t.a. y se agitó por 15 h. Se agregó HCl 1 N, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se continuó con el trabajo de reacción de la manera usual, extrayendo con éter y haciendo un lavado con solución de tiosulfato de sodio 1 N previo al lavado con solución saturada de NaCl. Se obtuvo 0.7908 g de un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano:AcOEt 1:1) dando 0.0515 g (0.31 mmol, 46% de rendimiento) de ácido piperonílico **110** (pf.: 215-217°) y 0.0535 g (0.35 mmol, 52% de rendimiento) de un líquido que por cpf (hexano:AcOEt 80:20, 6 veces) mostró tener el mismo R_f y revelar de igual manera con la lámpara de luz UV y con vapores de yodo que una muestra auténtica de alcohol piperonílico **111**, preparado por reducción del piperonal con $NaBH_4$ en etanol.

*Lote c. A la solución de BaI_2 se le adicionó el anión radical **109***

En un matraz bola de dos bocas que se flameó bajo atmósfera de Ar positiva se colocó 0.6547 g (4.24 mmol) de bifenilo en 5 ml de THF seco y 0.0202 g (2.9 mg-átomos) de Li. Transcurridos aproximadamente 15 min apareció el color azul intenso característico del anión radical **109**. La agitación se continuó por 3 h y esta solución se transfirió con ayuda de una cánula a una solución de BaI_2 anhidro en THF (3 ml) adquiriendo la solución una coloración rojiza. Después de agitar a t.a. la solución durante 1 h se enfrió a -78° y se le agregó lentamente 0.1251 g (1.38 mmol) de cloruro de metalilo en 3 ml de THF a -78° . La mezcla de reacción se agitó 30 min y entonces se adicionó 0.106 g (0.7 mmol) de piperonal en 3 ml de THF a -78° . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura 30 min, a continuación se dejó llevar a t.a. ambiente en donde se mantuvo bajo agitación 13 h. Se adicionó HCl 1N, se evaporó el disolvente y se continuó con el trabajo de

reacción de la manera usual extrayendo con éter, haciendo un lavado con solución de tiosulfato de sodio 1 N previo al lavado con solución saturada de NaCl, dando un sólido que por cpf (hexano:AcOEt 80:20) mostró ser una mezcla de bifenilo, trazas de piperonal, **111** y **110**. Se adicionó hexano disolviéndose los tres primeros compuestos. El hexano se decantó quedando 0.0371 g de **110** como un sólido que se disolvió en solución saturada de NaHCO₃ y que precipitó por la adición de HCl al 10% hasta pH ácido.

Lote d. Generación de Ba por reacción de Ba₂ con K.*

A un matraz redondo de 25 ml conteniendo 0.099 g (2.53 mg-átomos) de K en 2 ml de THF seco se le adicionó bajo atmósfera de Ar por medio de una cánula una solución de Ba₂ anhidro en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 60° hasta que el K se disolvió (de 2 a 24 h) formándose una suspensión azul turquesa. Se enfrió a -78° y se agregó lentamente 0.1217 g (1.34 mmol) de cloruro de metalilo en 3 ml de THF a -78°. Después de agitar 30 min se adicionó 0.099 g (0.66 mmol) de piperonal en 3 ml de THF a -78° sin que el color azul turquesa de la solución cambiara. La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche encontrándose una suspensión amarilla lechosa. Se adicionó t-BuOH seguido de una solución de HCl 1 N, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y se continuó con el trabajo usual de la reacción dando 0.074 g de un líquido café que por cpf (hexano:AcOEt 80:20, 6 veces) mostró ser principalmente piperonal con un poco de **111**. La capa acuosa se aciduló con HCl conc. y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH₂Cl₂ obteniéndose 0.0235 g de **110** como un sólido amarillo.

Ácido piperonílico **110**: rmp (200 MHz, CDCl₃): 10.50-8.30 (señal ancha que desaparece por la adición de D₂O, 1 H, CO₂H), 7.65 (dd, 1 H, J_o = 8; J_m = 2, H aromático), 7.41 (d, 1 H, J_m = 2, H aromático), 6.93 (d, 1 H, J_o = 8, H aromático), 6.10 (s, 2 H, CH₂).

Carbonato de α -ciano(3-furil)metil etilo 112b

A una solución de 1.8128 g (18.86 mmol) de 3-furaldehído recién destilado (95°/97, Kugelrohr) y 2.3015 g (21.2 mmol) de cloroformiato de etilo en 20 ml de CH₂Cl₂, se le adicionó la punta de la espátula de bromuro de tetrabutilamonio seguido de una solución acuosa de KCN (2.463 g, 37.8 mmol de KCN en 15 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y se continuo con el trabajo usual de la reacción extrayendo con CH₂Cl₂, obteniéndose 3.3965 g de un líquido café obscuro que por destilación en el Kugelrohr (60°/0.05) dio lugar a 3.0765 g (15.7 mmol, 84% de rendimiento) de **112b** como un líquido ligeramente amarillo.

Carbonato de α -ciano(3-furil)metil etilo **112b**: ir: 1758 (C=O, carbonato), 3138, 1506, 1372, 1162, 874 y 780 (furano); rmp (90 MHz, CDCl₃): 7.65 (s ancha, 1 H, H-2 furano), 7.45 (sc, 1 H, H-5 furano), 6.55 (sc, 1 H, H-4 furano), 6.20 (s, 1 H, CH), 4.25 (c, 2 H, J =7, OCH₂CH₃), 1.35 (t, 3 H, J = 7, OCH₂CH₃).

Intento de alquilación de 112b con CH₃I

A 0.3195 g (3.1 mmol) de diisopropilamina seca y 2.8 ml (0.1971 g, 3.08 mmol) de n-BuLi 1.1 M se le adicionó a -78° y bajo atmósfera de N₂ 0.5001 g (2.56 mmol) de **112b** disuelto en 5 ml de THF anhidro. La solución negra así formada se dejó agitando durante 1 h y se le agregó 0.5 ml (1.14 g, 8 mmol) de CH₃I. La mezcla de reacción se dejó llevar a t.a. y se agitó toda la tarde y noche, se adicionó agua, se evaporó el disolvente en la trompa de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter dando 0.2241 g de un líquido café que por cpf (hexano:AcOEt, 70:30) reveló ser una mezcla compleja.

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)acetonitrilo 112c

Lote a: A través de la formación del compuesto de adición bisulfítica

En un embudo de separación se agitó vigorosamente durante 30 min 3 g (0.0312 mol) de 3-furaldehído recién destilado (95°/97, Kugelrohr) con una solución de 8.94 g (0.047 mol) de metabisulfito de sodio disuelto en 30 ml de agua. La capa acuosa amarilla conteniendo el compuesto de adición bisulfítica se lavó

con 5 ml de éter y se descartó la capa etérea. A la capa acuosa fría contenida en el embudo de separación, se le adicionó lentamente una solución fría de 12.195 g (0.187mmol) de KCN disuelto en 30 ml de agua y se agitó vigorosamente durante 30 min. La cianhidrina **112a** así formada, se extrajo con éter y la capa etérea se lavó primero con solución saturada de NaCl seguido de solución de HCl 0.1 N saturada con NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor obteniéndose 3.431 g del 2-(1-hidroxi)-2-(3-furil)acetonitrilo **112a** como un líquido anaranjado oscuro. Al crudo **112a** se le adicionó a 0° 3 gotas de HCl conc. y 7 ml (5.3 g, 0.073 mol) de EVE. La mezcla de reacción se dejó llevar a t.a. y se agitó 2 h. Se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose 7 g de un líquido anaranjado que se destiló en el Kugelrohr (120°/ 0.3) dando 5.72 g (0.029 mol, 94% de rendimiento) de **112c** como un líquido incoloro que se almacenó sobre K₂CO₃ anhidro.

Lote b: Por reacción del 3-furaldehido con HOAc y NaCN

A una solución fría de 5.8711 g (0.12 mol) de NaCN en 20 ml de agua y 20 ml de THF, se le adicionó gota a gota una solución de 5.0073 g (0.052 mol) de 3-furaldehido recién destilado (95°/97 Kugelrohr) en 6.3815 g (6.7 ml, 0.106 mol) de AcOH. La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche obteniéndose una solución rojiza. Se evaporó el disolvente a presión reducida con un aspirador de agua y se extrajo el material orgánico con éter. La capa etérea se lavó con una solución de HCl 0.1 N saturada con NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor dando 6.9531 g de **112a** como un líquido rojizo. Se disolvió en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se enfrió a 0° y se le agregó un cristal de p-TsOH y 8 ml (6 g, 0.083 mol) de EVE. Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. toda la noche, se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y se continuó con el trabajo usual de la reacción extrayendo con CH₂Cl₂, obteniéndose 10.7938 g de un líquido rojizo que se destiló en el Kugelrohr (120°/0.3) se obtuvo 10.051 g (0.0515 mol, 99% de rendimiento) de **112c** como un líquido ligeramente amarillo que se almacenó sobre K₂CO₃ anhidro.

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)acetonitrilo **112c**: ir: 3149, 1505, 1389, 876, 807 (furano), 1159, 1141, 1080, 1049, 1028 (acetal); rmp (200 MHz, CDCl_3): 7.60 (sc, 1 H, H-2 furano), 7.46 (dd, 1H, $J_{2,5} = J_{4,5} = 1.6$, H-5 furano), 6.50 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 1.6$; $J_{2,4} = 0.74$, H-4 furano), 5.50 y 5.40 (2 s, 1H, CHCN), 5.05 y 4.92 (2 c, 1 H, $J = 5.4$, CH acetal), 3.80-3.48 (sc, 2 H, OCH_2CH_3), 1.45 y 1.40 (2 d, 3 H, $J = 5.4$, CH_3CHO), 1.24 y 1.20 (2 t, 3 H, $J = 7$, OCH_2CH_3).

Bromuro de isoamilo 117c

Lote a: Con HBr-H₂SO₄

A 21.0308 g (0.125 mol) de HBr al 48% enfriado a 0° se le adicionó gota a gota 6 g (0.061 mol) de H₂SO₄ conc. La mezcla se llevó a t.a. y se le agregó gota a gota 8.8076 g (0.1 mol) de alcohol isopentílico seguido de 1.0114 g (0.01 mol) de H₂SO₄ conc. La solución obtenida se calentó a reflujo suave por 6 h y se destiló fraccionadamente (85-90°/585) una mezcla de agua y bromuro de isoamilo. La capa acuosa se separó del material orgánico y esta última se lavó con H₂SO₄ conc. (1 ml) seguido de una solución de Na₂CO₃ (0.5 g/5 ml agua). La capa orgánica se secó sobre CaCl₂ toda la noche dando 10.2658 g de un líquido incoloro que se purificó por destilación fraccionada (95-100°/585) obteniéndose 8.8354 g (0.058 mol, 59% de rendimiento) de **117c**.

Lote b: Con PBr₃

A 8.0045 g (0.091 mol) de alcohol isopentílico enfriado a 0° se le adicionó gota a gota 3.5 ml (9.975 g, 0.037 mol) de PBr₃ sin permitir que la temperatura interna subiera de 0°. Terminada la adición, se dejó que la mezcla de reacción llegara a t.a. en donde se mantuvo en agitación toda la tarde y noche. **117c** que se obtuvo por destilación fraccionada del crudo de reacción se lavó con H₂SO₄ conc. (3 X 2 ml) y se le agregó K₂CO₃ sólido, se decantó el producto y se redestiló fraccionadamente (105°/585) dando 8.922 g (0.059 mol, 65% de rendimiento) de un líquido turbio que se almacenó sobre CaCl₂.

Bromuro de isoamilo **117c**: ir: 2981, 2871, 1464, 1385, 1368 (cadena hidrocarbonada), 647 (C-Br); rmp (90 MHz, CDCl_3) : 3.40 (t, 2 H, $J = 7$, CH₂Br), 1.90-1.65 (sc, 3 H, CHCH_2), 0.90 (d, 6 H, $J = 7$, 2 CH₃).

Yoduro de isoamilo 117a

Lote a: A través del tosilato de isoamilo 117b

A una solución de 5.0053 g (0.056 mol) de alcohol isoamílico en 70 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se le agregó 12 ml (8.7 g, 0.086 mol) de Et_3N , se enfrió a 0° y se le agregó en pequeñas porciones 12.967 g (0.068 mol) de TsCl . Terminada la adición, la mezcla de reacción se llevó a t.a. manteniendo la agitación durante toda la tarde y noche. Se adicionó agua, se extrajo el material orgánico con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida con un aspirador de agua dando 13.5445 g de **117b** como un líquido que solidificó parcialmente. Se disolvió en 100 ml de acetona anhidra, se agregó 12.7525 g (0.085 mol) de NaI y se calentó a reflujo durante toda la tarde y noche. Las sales formadas se filtraron al vacío, se evaporó el disolvente en el rotavapor a t.a., se diluyó el residuo con agua, se extrajo con éter, se lavó con solución de Na_2SO_3 al 10% y se trabajó de la manera usual dando 5.244 g de un líquido café que se purificó por destilación fraccionada ($120\text{--}125^\circ/585$) obteniéndose 3.7523 g (0.019 mol, 34% de rendimiento) de **117a** como un líquido incoloro. .

Lote b: A través de 117c

A 7.0874 g (0.047 mol) de **117c** en 35 ml de acetona anhidra se le adicionó 10.5529 g (0.07 mol) de NaI . La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave toda la noche. Se destiló fraccionadamente la acetona seguido de **117a** ($125^\circ/585$) obteniéndose 6.07 g (0.03 mol, 66% de rendimiento) del producto como un líquido incoloro que se almacenó sobre K_2CO_3 anhidro y limaduras de cobre.

Yoduro de isoamilo **117a**: ir: 2950, 2870, 1465, 1384, 1367 (cadena hidrocarbonada); rmp (90 MHz, CDCl_3): 3.15 (t, 2 H, $J = 7.5$, CH_2I), 1.90-1.55 (sc, 3 H, CH_2CH), 0.85 (d, 6 H, $J = 7.5$, 2 CH_3).

Método general para la alquilación de 112c.

En un matraz bola de dos bocas provisto de una barra magnética, un séptum y una llave de paso, se puso la diisopropilamina anhidra con 5 ml de THF anhidro, se enfrió a -78° y bajo atmósfera de N_2 se adicionó el n-BuLi. Después de agitar a esta temperatura durante 10 min se agregó 0.5 g (0.0025 mol) de **112c** disuelto en 5 ml de THF anhidro adquiriendo la solución una coloración que varió de anaranjada a rojo vino. La mezcla de reacción se agitó a -78° durante 1 h y entonces se adicionó el halogenuro de alquilo correspondiente (**106b**, **117a**, **c** y **116a**, **b**) disuelto en 5 ml de THF anhidro. Se permitió que la mezcla de reacción llegara a t.a. y se dejó agitando a esta temperatura toda la tarde y noche. Se adicionó agua, se evaporó el disolvente a presión reducida con un aspirador de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter. El producto de cada una de estas reacciones se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose **113**, **114** y **115a** respectivamente.

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-5-metil-4-hexenonitrilo **113**

Relación de materias primas: 500 mg (2.5 mmol) de **112c**, 0.465 g (3.12 mmol) de **106b**, 2.8 ml (0.1971 g, 3.08 mmol) de n-BuLi 1.1 M y 0.3154 g (3.12 mmol) de diisopropilamina.

Se obtuvo 0.5644 g (2.14 mmol, 84% de rendimiento) de **113**.

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-5-metil-4-hexenonitrilo **113**: ir: 2200 (CN), 1162, 1142, 1078 y 1034 (acetal), 3132, 1504, 1382, 874, 800 (furano); rmp (200 MHz, $CDCl_3$): 7.64 (s ancha, 1 H, H-2 furano), 7.45 y 7.44 (2 dd, 1 H, $J_{2,5} = J_{4,5} = 1.7$, H-5 furano), 6.48 y 6.39 (2 dd, 1 H, $J_{4,5} = 1.7$; $J_{2,4} = 0.74$, H-4 furano), 5.12 y 5.08 (2 tq, 1 H, $J_1 = 7.5$; $J_2 = 1.42$, H vinílico), 4.88 y 4.81 (2 c, 1 H, $J = 5.2$, CH acetal), 3.75-3.08 (sc, 2 H, OCH_2CH_3), 2.88 y 2.65 (2 dd, 2 H, $J_1 = 14.2$; $J_2 = 7.5$, $CH_2CH=$), 1.71 y 1.63 (2 s, 6 H, 2 CH_3 geminales), 1.42 y 1.19 (2 d, 3 H, $J = 5.2$, CH_3CHO), 1.24 y 1.01 (2 t, 3H, $J = 7$, CH_3CH_2O).

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-5-metilhexanonitrilo 114

Lote a: Con 117a, LDA, THF

Relación de materias primas: 0.5005 g (2.55 mmol) de la cianhidrina **112c**, 1.0045 g (6.79 mmol) de **117a**, 3.2 ml (3.5 mmol) de n-BuLi 1.1 M y 0.374 g (3.7 mmol) de diisopropilamina.

Se obtuvo 0.1548 g (0.584 mmol, 23% de rendimiento) de **114** y se recuperó 0.3055 g (1.56 mmol, 61% de rendimiento) de **112c**.

Lote b: Con 117a, HMPA, LDA, THF

Se llevó a cabo la reacción como se describió en el método general con excepción de que **112c** se adicionó disuelta en HMPA.

Relación de materias primas: 0.3923 g (3.88 mmol) de diisopropilamina en 4 ml de THF, 4.8 ml (0.1966 g, 3 mmol) de n-BuLi 0.64 M, 0.5496 g (2.8 mmol) de **112c** en 0.5662 g (3.16 mmol) de HMPA anhidra y 0.7198 g (3.63 mmol) de **117a** en 6 ml de THF.

Se recuperó 0.3822 g (1.96 mmol, 70% de rendimiento) de **112c** y se obtuvo 0.2025 g (0.76 mmol, 27% de rendimiento) de **114**.

Lote c: Con 117c, LDA, THF, HMPA.

Se llevó a cabo la reacción de la misma manera descrita en el lote b pero con **117c**.

Relación de materias primas: 0.3335 g (3.3 mmol) de diisopropilamina en 4 ml de THF, 2.5 ml (0.152 g, 2.3 mmol) de n-BuLi 0.95 M, 0.5035 g (2.58 mmol) de **112c** en 0.5709 g (3.18 mmol) de HMPA y 0.6048 g (4 mmol) de **117c** en 5 ml de THF.

Se recuperó 0.3172 g (1.63 mmol, 63% de rendimiento) de **112c** y se obtuvo 0.1928 g (0.72 mmol, 28% de rendimiento) de **114**.

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-5-metilhexanonitrilo **114**: ir: 2224 (CN), 3134, 1504, 1382, 872, 802 (furano), 1175, 1158, 1070 y 1026 (acetal); rmp (90 MHz, CDCl₃): 7.60 (sc, 1 H, H-2 furano), 7.35 (sc, 1 H, H-5 furano), 6.40 y 6.30 (2 sc, 1 H, H-4 furano), 4.80 y 4.75 (2 c, 1 H, J = 6, CH acetal), 3.75-2.95 (sc, 2H, OCH₂CH₃), 2.30-0.70 (sc, 17 H, CH₃CHOCH₂CH₃, CH₂CH₂CH(CH₃)₂).

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-(4E)-5,9-dimetil-4,8-decadienonitrilo 115a, 1-(3-furil)-(3E)-4,8-dimetil-3,7-nonadien-1-ona 39 y 2-(3-furil)-2-hidroxi-(4E)-5,9-dimetil-4,8-decadienonitrilo 115b

En el caso del compuesto **115a** éste no se pudo aislar puro ya que al tratar de purificarlo por cromatografía en columna de SiO₂ flash se hidrolizó dando lugar a una mezcla formada por **115a**, **39** y **115b**. La aparición de **39** se hizo evidente por cpf cuando se utilizó para revelar la lámpara de luz ultravioleta, ya que la mezcla de reacción antes de purificarla no presenta absorción fuerte en el ultravioleta mientras que después de purificarla si se observa absorción intensa.

Relación de materias primas: 500 mg (2.5 mmol) de **112c**, 0.829 g (3.8 mmol) de bromuro de geranilo **116a**, 2.8 ml (0.1971 g, 3.08 mmol) de n-BuLi 1.1 M y 0.3318 g (3.28 mmol) de diisopropilamina.

Se obtuvo 0.5078 g de la mezcla formada por **115a**, **39** y **115b**.

2-(1-etoxietoxi)-2-(3-furil)-(4E)-5,9-dimetil-4,8-decadienonitrilo **115a**, 1-(3-furil)-(3E)-4,8-dimetil-3,7-nonadien-1-ona **39** y 2-(3-furil)-2-hidroxi-(4E)-5,9-dimetil-4,8-decadienonitrilo **115b**: ir: 3570-3200 (OH), 1676 (C=O), 1158, 1082 y 1030 (acetal), 1508, 1380 y 874 (furano); rmp (90 MHz, CDCl₃): señales para **39**: 7.95 (sc, H-2 furano), 7.35 (sc, H-5 furano), 6.70 (sc, H-4 furano), 3.40 (d, J = 7, COCH₂); señales tanto para **115a** como para **115b**: 7.55 (sc, H-2 furano), 7.35 (sc, H-5 furano), 6.45 y 6.35 (2 sc, H-4 furano), 2.90-2.55 (sc, CH₂CH=); señales para **115a**: 4.90-4.70 (sc, OCH), 3.70-3.00 (sc, OCH₂CH₃).

1-(3-furil)-(3E)-4,8-dimetil-3,7-nonadien-1-ona 39

Método a: Utilizando la mezcla de 115a, 39 y 115b

0.5 g de la mezcla indicada en el experimento anterior se disolvió en 10 ml de acetona y se trató con 3 gotas de una solución de H₂SO₄ al 5%. Después de agitar a t.a. por 1 h se le adicionó 2 gotas de Et₃N y se agitó a esta misma temperatura por otra hora. Se agregó agua, se evaporó el disolvente con un aspirador de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.314 g de un líquido café claro que se purificó por cromatografía en

columna de SiO₂ flash (hexano:AcOEt, 95:5), obteniéndose 133 mg (0.57 mmol, 22 % de rendimiento a partir de **112c**) de **39**, el cual solidificó parcialmente.

*Método b: Utilizando **115a** cruda, proveniente de la reacción de alquilación de **112c** con cloruro de geranilo **116b**.*

0.5 g (2.5 mmol) de **112c** se alquiló siguiendo la técnica descrita anteriormente (pag. 91) empleando 3.2 ml (0.2253 g, 3.5 mmol) de n-BuLi 1.1 M, 0.356 g (3.52 mmol) de diisopropilamina seca y 0.7663 g (4.4 mmol) de **116b**. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 1.2157 g de material crudo el cual se disolvió en 10 ml de acetona y se trató con 10 gotas de H₂SO₄ al 5%. Después de agitar a t.a. 2.5 h se agregó 25 gotas de Et₃N y la mezcla de reacción se agitó durante toda la tarde y noche. Se evaporó el disolvente en la trompa de agua, se adicionó agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.8615 g de un líquido café que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano:AcOEt, 95:5) obteniéndose 0.2287 g (0.986 mmol, 39% de rendimiento a partir de **112c**) de **39** como un líquido ligeramente amarillo.

*Método c: Utilizando **115a** cruda, proveniente de la reacción de alquilación de **112c** con bromuro de geranilo **116a**.*

Se llevó a cabo la reacción como se describió en el método b pero empleando bromuro de geranilo **116a**.

Relación de materias primas: 0.5031 g (2.58 mmol) de **112c**, 2.05 ml (0.1969 g, 3.07 mmol) de n-BuLi 1.5 M, 0.316 g (3.13 mmol) de diisopropilamina, 0.787 g (3.62 mmol) de **116a**.

Se obtuvo 0.3074 g (1.32 mmol, 52% de rendimiento a partir de **112c**) de **39** como un líquido ligeramente amarillo, que a 0° solidificó a un sólido blanco.

1-(3-furil)-(3E)-4,8-dimetil-3,7-nonadien-1-ona **39**: ir: 1679 (C=O), 3134, 1563, 1509. 1384, 1156, 873, 743 (furano); rmp (Varian VXR-300, 300 MHz, CDCl₃): 8.03 (dd, 1 H, J_{2,5} = 1.5; J_{2,4} = 0.9, 1 H, H-2 furano), 7.43 (dd, 1 H, J_{4,5} = 1.9; J_{2,5} = 1.5, H-5 furano), 6.77 (dd, 1 H, J_{4,5} = 1.9; J_{2,4} = 0.9, H-4 furano), 5.40 (tsext, 1 H, J₁ = 7; J₂ = 1.2, O=CCH₂CH=), 5.10-5.00 (sc, 1 H, CH=C(CH₃)₂), 3.46 (d, 2 H, J = 7, O=CCH₂), 2.15-1.90 (sc, 4 H, CH₂CH₂), 1.68 (d, 3 H, J = 1.2, CH₃), 1.66 (d,

3 H, $J = 0.9$, CH_3), 1.59 (d, 3 H, $J = 0.9$, CH_3); em: 232 (M^+ , 1.7), 95 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2$, 100), 69 (C_5H_9 , 23.2), 67 (C_5H_7 , 7.9).

Egomacetona [1-(3-furil)-4-metil-3-penten-1-ona] **1** y Perilla cetona [1-(3-furil)-4-metil-1-pentanona] **2**.

Método general

Cada una de las cianhidrinias alquiladas **113** y **114** disueltas en acetona, se agitaron 1 h a t.a. con tres gotas de una solución de H_2SO_4 al 5%. A continuación se les adicionó 2 gotas de Et_3N y las mezclas de reacción se agitaron a esta temperatura por 1 h más. Se les agregó agua, se les evaporó el disolvente a presión reducida con un aspirador de agua y se trabajaron de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose en ambos casos productos líquidos que se purificaron por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano:AcOEt 95:5) dando **1** y **2** respectivamente.

0.1885 g (0.716 mmol) de **113** dio 0.1081 g (0.66 mmol, 92% de rendimiento) de **1** como un líquido incoloro que solidificó a un sólido blanco a 0° .

0.1185 g (0.447 mmol) de **114** produjo 60.5 mg (0.36 mmol, 82% de rendimiento) de **2** como un líquido incoloro.

Egomacetona **1**: ir : 1678 (C=O), 3132, 1562, 1519, 1388, 1154, 872, 738 (furano); rmp (200 MHz, CDCl_3): 8.05 (s ancha, 1 H, H-2 furano), 7.43 (dd, 1 H, $J_{4,5} = J_{2,5} = 1.6$, H-5 furano), 6.78 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 1.6$; $J_{2,4} = 0.74$, H-4 furano), 5.39 (tq, 1 H, $J_1 = 7$; $J_2 = J_3 = 1.45$, CH=C), 3.46 (d, 2 H, $J = 7$, CH_2), 1.76 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, CH_3); em: 164 (M^+ , 0.7), 149 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 0.1), 95 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2$, 13.8), 41 (C_2HO , 42.5), 39 (C_3H_3 , 100), 38 (C_3H_2 , 16.6).

Perilla cetona **2**: ir: 1678 (C=O), 3134, 1564, 1510, 1390, 1156, 872, 740 (furano); rmp (90 MHz, CDCl_3): 7.90 (s ancha, 1 H, H-2 furano), 7.35 (sc, 1 H, H-5 furano), 6.70 (sc, 1 H, H-4 furano), 2.80-2.55 (sc, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.75-1.35 (sc, 3 H, CH_2CH), 0.90 (d, 6 H, $J = 6$, 2 CH_3); em: 166 (M^+ , 1.4), 110 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 60.1), 95 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2$, 100).

5-hidroxiperilleno [1-(3-furil)-4-metil-3-penten-1-ol] 120

Lote a: Por reducción de 1

53.5 mg (0.326 mmol) de **1** disuelto en 0.7 ml de etanol se le adicionó NaBH₄ (punta de la espátula). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 1 h, se adicionó agua, se evaporó el disolvente a presión reducida con un aspirador de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, dando un residuo líquido que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano:AcOEt 90:10), obteniéndose 45.1 mg (0.27 mmol, 84% de rendimiento) de **120**.

Lote b: A partir de 113 llevándolo a cabo la hidrólisis, la deshidrocianación y la reducción consecutivamente sin aislar intermediarios..

0.8282 g (3.15 mmol) de **113** disuelta en 1.5 ml de etanol se agitó a t.a. por 4 h con unas gotas de H₂SO₄ al 5%. La mezcla de reacción se llevó a pH básico con solución saturada de NaHCO₃, se agitó durante 30 min, se agregó la punta de la espátula de NaBH₄ y se continuó agitando por 40 min más. Se evaporó el disolvente a presión reducida con un aspirador de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose 0.5133 g de un líquido ligeramente amarillo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano:AcOEt 90:10) dando 0.46 g (2.77 mmol, 88% de rendimiento a partir de **113**) de **120**.

5-hidroxiperilleno **120**: ir: 3620-3180 (OH), 1024 (C-O), 1502, 1378, 874, 792 (furano); rmp (200 MHz, CDCl₃): 7.38 (d ancho, J_{2,5} = J_{2,4} = J_{4,5} = 1.4, 2 H, H-2 y H-5 furano), 6.41 (dd, J_{2,4} = J_{4,5} = 1.4, 1 H, H-4 furano), 5.19 (tq, 1 H, J₁ = 7.3; J₂ = J₃ = 1.4, CH=C), 4.66 (dd, 1 H, J₁ = 7; J₂ = 5.9, CH), 2.53-2.37 (sc, 2 H, CH₂), entre 2.00-1.75 (señal ancha que desaparece con D₂O, 1 H, OH), 1.73 (s, 3 H, CH₃), 1.65 (s, 3 H, CH₃); rmn ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 143.13 (CH, C-5 furano), 138.96 (CH, C-2 furano), 135.67 (C vinílico), 128.71 (C, C-3 furano), 119.40 (CH vinilo), 108.60 (CH, C-4 furano), 66.79 (CH homoalílico), 36.80 (CH₂ alílico), 25.87 (CH₃ alílico), 18.00 (CH₃ alílico); em : 166 (M⁺, 15.5), 97 (C₅H₅O₂, 100), 70 (C₅H₁₀, 45.8), 69 (C₅H₉, 28.2), 41 (C₂HO, 14); HRMS: calculado para C₁₀H₁₄O₂, m/z 166.0994; encontrado m/z 166.0998.

9-hidroxiendrolasina [1-(3-furil)-(3E)-4,8-dimetil-3,7-nonadien-1-ol] 121

Se llevó a cabo la reducción de 0.297 g (1.28 mmol) de **39** de la misma manera descrita para **1** lote a (pag. 96) obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano:AcOEt 95:5) 0.2612 g (1.12 mmol, 87% de rendimiento) de **121**.

9-hidroxiendrolasina **121**: ir: 3600-3050 (OH), 1027 (C-O), 1502, 1380, 1160; 876, 791 (furano); rmp (200 MHz, CDCl₃): 7.38 (d, 2 H, J = 1.4, H-2 y H-5 furano), 6.42 (dd, 1 H, J_{2,4} = J_{4,5} = 1.4, H-4 furano), 5.16 (tm, 1 H, J = 7.3, CH=C), 5.10-5.00 (sc, 1 H, CH=C), 4.67 (dd, 1 H, J₁ = J₂ = 6.45, CHOH), 2.52-2.42 (sc, 2 H, HOCHCH₂), 2.18-1.84 (sc, 5 H, CH₂CH₂ y OH), 1.68 (s, 3 H, CH₃), 1.64 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃); rmn ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 143.11 (CH, C-5 furano), 139.43 (C vinílico), 138.96 (CH, C-2 furano), 131.73 (C vinílico), 128.65 (C, C-3 furano), 124.05 (CH vinílico), 119.30 (CH vinílico), 108.61 (CH, C-4 furano), 66.68 (CH homoalílico), 39.78 (CH₂ alílico), 36.71 (CH₂ alílico), 26.43 (CH₂ alílico), 25.67 (CH₃ alílico), 17.65 (CH₃ alílico), 16.27 (CH₃ alílico); em: 234 (M⁺, 0.2), 97 (C₅H₅O₂, 62.1), 95 (C₅H₃O₂, 33.5), 69 (C₅H₉, 100), 41 (C₂HO, 60).

Intento infructuoso de desoxigenación-reductora del 5-hidroxiaperilleno **120** con el par BF₃.Et₂O-Et₃SiH

Lote a: Reacción de **120** con 5.4 eq. de BF₃.Et₂O y 4.15 eq. de Et₃SiH a -78°, 0° y t.a.

Una solución de 0.0892 g (0.537 mmol) de **120** en 3 ml de CH₂Cl₂ seco se enfrió a -78° y bajo atmósfera de N₂ se agregó 0.4 ml (0.2912 g, 2.5 mmol) de Et₃SiH seguido de 0.4 ml (0.4616 g, 3.25 mmol) de BF₃. Et₂O. La mezcla de reacción se agitó por intervalos de 1 h primero a -78°, después a 0° y por último a t.a. Se adicionó agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con CH₂Cl₂ haciendo un lavado con solución saturada de NaHCO₃ previo al lavado con solución saturada de NaCl, dando 0.0928 g de un residuo amarillo chicloso que por cpf (hexano: AcOEt, 80:20) mostró ser una mezcla compleja por lo que se descartó.

Lote b: Reacción de 120 con 1.48 eq. de BF₃.Et₂O y 2.3 eq. de Et₃SiH a -78°

Se llevó a cabo la reacción como en el lote a con 0.1362 g (0.82 mmol) de **120** en 4 ml de CH₂Cl₂, 0.3 ml (0.2184 g, 1.88 mmol) de Et₃SiH y 0.15 ml (0.1731 g, 1.22 mmol) de BF₃.Et₂O. La mezcla se agitó a -78° 1 h y se continuó con el trabajo de la reacción como se describió en el lote anterior, recuperándose 0.1355 g de **120**.

Lote c: Reacción de 120 con 1.5 eq. de BF₃.Et₂O y 2.3 eq. de Et₃SiH a -35°

Se llevó a cabo la reacción como en el lote a pero a -35° con 0.1355 g (0.81 mmol) de **120** en 4 ml de CH₂Cl₂, 0.3 ml (0.218 g, 1.88 mmol) de Et₃SiH y 0.15 ml (0.1731 g, 1.2 mmol) de Et₂O.BF₃. Después de agitar a esta temperatura por 1 h se continuó con el trabajo de la reacción como en el lote a, dando 0.13 g de un residuo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano:AcOEt 95:5) obteniéndose como fracción importante 0.064 g de un líquido que por rmp mostró ser una mezcla compleja.

1-(3-furil)-1-pentanol 123

A 1.035 g (10.7 mmol) de 3-furaldehído recién destilado (100°/100, Kugelrohr) disuelto en 20 ml de THF seco, se le adicionó a -78° bajo atmósfera de N₂, 11.4 ml (0.8025 g, 12.5 mmol) de n-BuLi 1.1 M. Después de agitar la mezcla de reacción 1 h a -78° y 1 h a 0° se adicionó agua, se evaporó el disolvente con un aspirador de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, dando 1.799 g de un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano:AcOEt 80:20) obteniéndose 0.1318 g (1.34 mmol, 13% de rendimiento) de **108** y 1.1436 g (7.42 mmol, 72% de rendimiento) de **123** el cual se destiló en el Kugelrohr (70°/0.05).

3-furilmetanol **108**: ir: 3600-3000 (O-H), 1022 (C-O), 1502, 874, 792 (furano); rmp (90 MHz, CDCl₃): 7.35 (s ancha, 2 H, H-2 y H-5 furano), 6.40 (s ancha, 1 H, H-4 furano), 4.50 (s, CH₂), 2.50-1.90 (señal ancha que desaparece por la adición de D₂O, OH).

1-(3-furil)-1-pentanol **123**: ir: 3650-3030 (O-H), 1024 (C-O), 1502, 874, 790 (furano), 1466, 730 (cadena hidrocarbonada); rmp (90 MHz, CDCl₃): 7.30 (sc, 2 H,

H-2 y H-5 furano), 6.30 (sc, 1 H, H-4 furano), 4.55 (t, 1 H, J = 7, CH), 2.25-1.85 (señal ancha que desaparece por la adición de D₂O, 1 H, OH), 1.85-1.50 (sc, 2 H, OCHCH₂), 1.50-1.10 (sc, 4 H, CH₃CH₂CH₂), 0.85 (t, 3 H, J = 6, CH₃).

Intento de deoxigenación reductora de **123**

Lote a: Con 3 eq. de Li

5 ml de NH₃ líquido seco (secado por no menos de 2 h sobre Na) se destiló condensándolo en un matraz que contenía 0.0212g (3 mg-átomos) de Li y 3 ml de THF anhidro. A la solución azul así formada se le adicionó 0.151 g (0.98 mmol) de **123** disuelto en 4 ml de THF seco, se agitó 20 min y se agregó 0.2634 g (4.9 mmol) de NH₄Cl (¡precaución!) cambiando la solución de azul a blanca. Se dejó evaporar el NH₃ t.a., se eliminó el THF con un aspirador de agua, se adicionó agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, recuperándose 0.1696 g de **123**.

Lote b: Con 4.6 eq. de Li

Se llevó a cabo la reacción de la misma manera descrita en el lote a en NH₃ líquido seco con 0.0356 g (5.08 mg-átomos) de Li en 3 ml de THF seco y 0.1696 g (1.1 mmol) de **123** en 5 ml de THF seco. Después de agitar 1.33 h se agregó 0.2435 g (4.55 mmol) de NH₄Cl. El trabajo de la reacción se llevó a cabo como en el lote a recuperándose 0.1447 g de materia prima.

Lote c: Con 8.68 eq. de Li

Se llevó a cabo la reacción como en el lote a con 10 ml de NH₃ seco, 0.0571 g (8.15 mg-átomos) de Li en 4 ml de THF seco y 0.1447 g (0.9 mmol) de **123** en 6 ml de THF seco. Después de agitar durante 1 h se agregó 1 ml (0.681 g, 10 mmol) de isopreno seguido de 0.3115 g (5.8 mmol) de NH₄Cl. Se continuó con el trabajo de la reacción como en el lote a recuperándose 0.146 g de materia prima.

3-[1-(1-etoxietoxi)pentil]furano 124

A 0.0935 g (0.607 mmol) de **123** en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro se le adicionó 0.3 ml (0.2262 g, 3.14 mmol) de EVE destilado y un cristal de p-TsOH. Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. por 1 h se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con CH_2Cl_2 , dando 0.2323 g de un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano:AcOEt 95:5). Se obtuvo 0.1033 g (0.457 mmol, 71% de rendimiento) de **124**.

3-[1-(1-etoxietoxi)pentil]furano **124**: ir: 3128, 1502, 1380, 874, 790 (furano), 1158, 1132, 1092, 1056 y 1022 (acetal); rmp (90 MHz, CDCl_3): 7.25 (sc, 2 H, H-2 y H-5 furano), 6.32 y 6.25 (2 sc, 1 H, H-4 furano) 4.75-4.25 (sc, 2 H, 2 CH), 3.65-3.00 (sc, 2 H, OCH_2CH_3), 2.00-1.50 (sc, 2 H, OCHCH_2), 1.50-1.00 (sc, 10 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_3\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 0.85 (t, 3 H, J = 6, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Eter 1-(3-furil)pentil tetrahidro-2H-2-piranílico 125

A 0.1025 g (0.66 mmol) de **123** en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro se le adicionó 0.2 ml (0.1844 g, 2.2 mmol) de DHP y un cristal de p-TsOH. Después de un minuto la solución adquirió una coloración rosa que cambió a amarilla a los 15 min y a verde a los 10 min. Después de agitar la mezcla de reacción por 45 min, se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla de reacción se trabajó de la manera usual extrayendo con CH_2Cl_2 , dando 0.4498 g de un líquido que se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano) obteniéndose 0.1467 g (0.61 mmol, 95% de rendimiento) de **125** y 0.1415 g (0.76 mmol) del éter di(tetrahidro-2H-2-piranílico) **126**.

Eter 1-(3-furil)pentil tetrahidro-2H-2-piranílico **125**: ir: 3130, 1502, 1382 y 874 (furano), 1160, 1116, 1076 y 1022 (acetal); rmp (90 MHz, CDCl_3): 7.35 (sc, 2 H, H-2 y H-5 furano), 6.40 y 6.35 (2 sc, 1 H, H-4 furano), 4.80-4.40 (sc, 2 H, 2 CH), 4.00-3.20 (sc, 2 H, OCH_2), 2.00-1.00 (sc, 12 H, 6 CH_2), 0.85 (t, 3 H, J = 6, CH_3).

Eter di(tetrahidro-2H-2-piranílico) **126**: ir: 1200, 1126, 1074, 1036 1030 y 900 (acetal); rmp (90 MHz, CDCl_3): 5.05-4.85 (sc, 2 H, 2 CH), 4.05-3.25 (sc, 4 H, 2 CH_2O), 2.15-1.25 (sc, 12 H, 6 CH_2).

3-n-pentilfurano 127

A 25 ml de NH_3 líquido seco recién destilado, después de dejarse por no menos de 2 h sobre Na metálico, se le adicionó poco a poco 0.1018 g (14.54 mg-átomos) de Li en pequeños pedazos adquiriendo la solución una coloración azul marino. Se agitó 20 min bajo atmósfera de N_2 y se agregó 0.4197 g (1.76 mmol) del compuesto **125** disuelto en 5 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó 45 min, se adicionó 2 ml (1.362 g, 20 mmol) de isopreno y 0.383 g (7.16 mmol) de NH_4Cl sólido decolorándose la solución azul. Se dejó evaporar el NH_3 a t.a. y el THF se eliminó parcialmente con la línea de vacío. Se adicionó agua, se trabajó de la manera usual extrayendo con éter y se evaporó el disolvente únicamente con la línea de vacío (debido al punto de ebullición relativamente bajo del producto no se puede usar el aspirador de agua o la bomba de vacío para evaporar el disolvente). El material obtenido (0.2281 g) se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (pentano), evaporando el disolvente en la línea de vacío, para dar 0.1611 g (1.16 mmmol, 66% de rendimiento) de **127**.

3-n-pentilfurano **127**: ir: 1500, 1378, 874 (furano), 2926, 2860, 1460 y 774 (cadena hidrocarbonada); rmp (90 MHz, CDCl_3): 7.30 (sc, 1H, H-5 furano), 7.15 (sc, 1 H, H-2 furano), 6.20 (sc, 1 H, H-4 furano), 2.35 (t, 2 H, $J = 7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.75-1.10 (sc, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.85 (t, $J = 6$, CH_3).

O-etoxietil-9-hidroxidendrolasina 118

Lote a: Con p-TsOH

Una solución de 0.1716 g (0.73 mmol) de **121**, 0.2 ml (0.1508 g, 2.1 mmol) de EVE y un cristal de p-TsOH en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro se agitó a t.a. durante 1.5 h. Se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo el producto orgánico con CH_2Cl_2 sin lavar los extractos orgánicos con la solución saturada de NaCl para mantener un pH básico en el medio. Se secó el CH_2Cl_2 sobre K_2CO_3 anhidro y se evaporó el disolvente con un aspirador de agua dando 0.569 g de producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano:AcOEt 95:5) obteniéndose 0.1895 g (0.62 mmol, 85% de rendimiento) de **118** como un líquido incoloro que solidifica en el congelador.

Lote b: Con PPTS

A 0.1004 g (0.429 mmol) de **121** en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro se le adicionó 0.13 ml (0.098 g, 1.36 mmol) de EVE y unos cristales de PPTS. Después de agitar la mezcla de reacción 30 h a t.a., se trabajó como se describió anteriormente (lote a) dando 0.1334 de producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 flash (hexano:AcOEt 95:5) obteniéndose 0.1245 g (0.407 mmol, 95% de rendimiento) de **118**.

Si durante el aislamiento de **118**, los extractos de CH_2Cl_2 se lavan con solución saturada de NaCl, se hidroliza parte de la protección.

O-etoxietil-9-hidroxidendrolasina **118**: ir: 3140, 1502, 1446, 1381, 875, 790 (furano), 1154, 1128, 1095, 1057, 1027 (acetal); rmp (200 MHz, CDCl_3): 7.37 y 7.36 (2 dd, 1 H, $J_{4,5} = J_{2,5} = 1.76$, H-5 furano), 7.33 (sc, 1H, H-2 furano), 6.42 y 6.38 (2 dd, 1 H, $J_{4,5} = 1.76$; $J_{2,4} = 0.82$, H-4 furano), 5.20-5.00 (sc, 2 H, 2 H vinílicos), 4.73 y 4.64 (2 c, 1 H, $J = 5.3$, CH acetal), 4.57 y 4.45 (2 t, 1 H, $J = 7$ y $J_2 = 6.74$, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 3.67-3.20 (sc, 2 H, OCH_2CH_3), 2.62-2.29 (sc, 2 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.10-1.90 (sc, 4 H, CH_2CH_2), 1.67 (s, 3 H, CH_3 alílico), 1.58 (s, 3 H, CH_3 alílico), 1.57 (s, 3 H, CH_3 alílico), 1.30 y 1.24 (2 d, 3 H, $J = 5.3$, CH_3CHO), 1.19 y 1.10 (2 t, $J = 7.14$ y $J = 7.08$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); rnm ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 143.17 y 142.93 (CH, C-5 furano), 140.02 y 139.40 (CH, C-2 furano), 137.32 (C vinílico), 131.34 (C vinílico), 127.16 y 126.23 (C, C-3 furano), 124.20 (CH vinílico), 119.79 (CH vinílico), 109.10 y 108.84 (CH, C-4 furano), 98.80 y 97.00 (CH acetal), 70.39 y 70.06 (CH homoalílico), 60.80 y 59.05 (CH_2), 39.72 (CH_2 alílico), 35.49 y 35.31 (CH_2 alílico), 26.55 (CH_2 alílico), 25.65 (CH_3 alílico), 20.34 y 20.20 (CH_3), 17.63 (CH_3 alílico), 16.22 (CH_3 alílico), 15.42 y 15.08 (CH_3); em: 306 (M^+ , 0.7), 217 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2$, 25.7), 169 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$, 58.5), 73 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 60.6), 69 (C_5H_9 , 33.8), 45 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 100).

O-etoxietil-5-hidroxiperilleno 119

Lote a: Con p-TsOH

A 0.1873 g (1.13 mmol) de **120** en 2 ml de CH₂Cl₂ anhidro se le adicionó 0.2 ml (0.15 g, 2.1 mmol) de EVE y un cristal de p-TsOH. Después de agitar la mezcla de reacción 3 h a t.a., se agregó una solución saturada de NaHCO₃, se separó la capa orgánica y se secó sobre K₂CO₃ anhidro. Se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida con un aspirador de agua dando 0.2877 g de un líquido que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano:ACOEt 95:5), obteniéndose 0.206 g (0.87 mmol, 77 % de rendimiento) de **119**.

Lote b: Con PPTS

A 0.9397 g (5.66 mmol) de **120** en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro se le adicionó unos cristales de PPTS seguido de 1.5 ml (1.13 g, 15.7 mmol) de EVE. Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. por 23 h se trabajó como se describió anteriormente (lote a) dando 1.3461 g (5.66 mmol, 100% de rendimiento) de **119** crudo como un líquido ligeramente amarillo.

O-etoxietil-5-hidroxiperilleno 119: ir: 3129, 1502, 1381, 874, 792 (furano); 1156, 1127, 1096, 1058, 1026 (acetal); rmp (200 MHz, CDCl₃): 7.38 y 7.37 (2 dd, 1 H, J_{2,5} = J_{4,5} = 1.67, H-5 furano), 7.34 (s ancha, 1 H, H-2 furano), 6.41 y 6.38 (2 d anchas, 1H, J = 0.98, H-4 furano), 5.09 (tm, 1 H, J = 7, CH=C), 4.73 y 4.63 (2 c, 1 H, J = 5.3, CH acetal), 4.56 y 4.45 (2 t, 1 H, J = 6.9 y J = 6.6, CHCH₂CH=), 3.68-3.20 (sc, 2 H, OCH₂CH₃), 2.60-2.30 (sc, 2 H, CH₂ alílico), 1.67 y 1.57 (2 s, 6 H, 2 CH₃ geminales), 1.29 y 1.24 (2 d, 3 H, J = 5.3, CH₃CH), 1.19 y 1.10 (2 t, 3 H, J = 7.1, CH₂CH₃); rmn ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 143.20 y 142.96 (CH, C-5 furano), 140.01 y 139.41 (CH, C-2 furano), 133.69 (C vinílico), 127.16 y 126.25 (C, C-3 furano), 119.99 y 119.84 (CH vinílico), 109.07 y 108.81 (CH, C-4 furano), 98.77 y 96.99 (CH acetal), 70.27 y 70.06 (CH homoalílico), 60.84 y 59.04 (CH₂), 35.58 y 35.26 (CH₂ alílico), 25.72 (CH₃ alílico), 20.32 y 20.19 (CH₃), 17.89 (CH₃ alílico), 15.40 y 15.08 (CH₃); em (i.e): 169 (M⁺- C₅H₉, 19), 149 (C₁₀H₁₃O, 22), 73 (C₄H₉O, 100), 45 (C₂H₅O, 36); (i.q.): 297 (C₂₀H₂₅O₂, 100), 149 (C₁₀H₁₃O, 38.39), 221 (C₁₄H₂₁O₂, 23); (JEOL JMX-SX 102A, fab): 149 (C₁₀H₁₃O, 100), 73 (C₄H₉O, 46). Anal. Calcd. para C₁₄H₂₂O₃: C, 70.59; H, 9.24. Encontrado: C, 70.69; H, 9.32.

Perilleno [3-(4-metil-3-pentenil)furano] **4**

Lote a: Isopreno para destruir el exceso de Li y purificación cromatográfica del producto

Se llevó a cabo la reacción como se describió para la obtención de **127** (pag. 101) con 25 ml de NH₃ líquido seco, 0.1088 g (15.5 mg-átomos) de Li, 0.4457 g (1.87 mmol) de **119** en 8 ml de THF seco, 1 ml de isopreno (0.68 g, 10 mmol) y 0.46 g (8.6 mmol) de NH₄Cl dando 0.3055 g de un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ flash (hexano o pentano). Por la volatilidad de **4** el disolvente se eliminó en el rotavapor empleando únicamente la línea de vacío obteniéndose 0.0675 g (0.45 mmol, 24% de rendimiento) de **4** como un líquido incoloro.

Lote b: Ácido benzoico para destruir el exceso de Li y purificación del producto por destilación

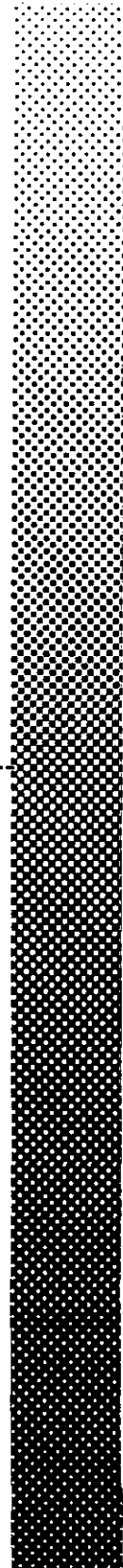
A 60 ml de NH₃ líquido seco y destilado (secado sobre Na metálico por no menos de 2 h) se le adicionó 0.218 g (31 mg-átomos) de Li en pequeños pedazos adquiriendo la solución una coloración azul marino. Se agitó durante 50 min bajo atmósfera de Ar y se agregó 0.8091 g (3.4 mmol) del compuesto **119** en 15 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó 1 h y se le adicionó lentamente primero 1.3902 g (11.4 mmol) de ácido benzoico disuelto en 5 ml de THF seco (cambiando la coloración de la solución de azul a anaranjada) seguido de 0.9146 g (17 mmol) de NH₄Cl (poniéndose la solución blanquizca). Se dejó evaporar el NH₃ toda la noche a t.a., se adicionó agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter y se evaporó el disolvente exclusivamente en el rotavapor con la línea de vacío (debido al punto de ebullición relativamente bajo del producto no se puede usar la bomba de vacío para evaporar el disolvente). El material obtenido (0.5555 g) como un líquido ligeramente café se purificó por destilación en el Kugelrohr (125°/585) aislándose 0.3834 g (2.55 mmol, 75% de rendimiento) de producto puro.

Perilleno **4**: ir (FT-IR 1605 Perkin-Elmer): 3135, 1564, 1501, 1164, 873, 778 (furano), 2967, 2918, 2855, 1444, 1378 (cadena hidrocarbonada); rmp (200 MHz, CDCl₃): 7.33 (dd, 1 H, J_{2,5} = J_{4,5} = 1.65, H-5 furano), 7.20 (s ancha, 1 H, H-2

furano), 6.27 (s ancha, 1 H, H-4 furano), 5.15 (tq, 1 H, $J_1 = 7.0$; $J_2 = J_3 = 1.4$, H vinílico), 2.48-2.40 (sc, 2 H, CH_2 homoalílico), 2.28-2.17 (sc, 2 H, CH_2 alílico), 1.69 (d, 3 H, $J = 1.1$, CH_3), 1.59 (s, 3 H, CH_3); em: 150 (M^+ , 79.5), 135 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 13), 81 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9$, 62.5), 69 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9$).

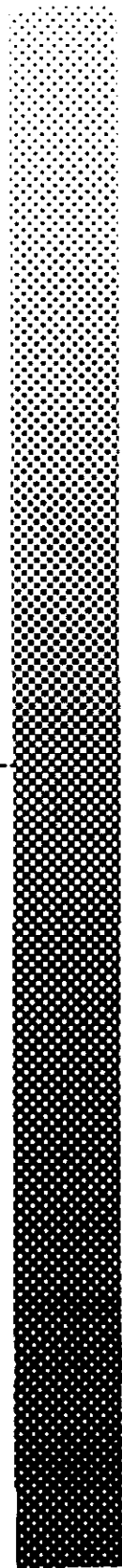


CONCLUSIONES



1. Se describen nuevas síntesis totales de la Egomacetona **1**, de la Perilla cetona **2** y del Perilleno **4**.
2. Se preparó la *O*-etoxietil-9-hidroxiendrolasina **118**, intermediario descrito en la síntesis de Still⁴² de la Dendrolasina **3**, realizándose así una nueva síntesis total formal de dicho sesquiterpeno.
3. Los diferentes terpenos se obtuvieron utilizando como reacción clave la alquilación del anión de la cianhidrina protegida del 3-furaldehído, con lo que se ejemplifica la aplicación de las cianhidrinas protegidas en síntesis orgánica.
4. La Egomacetona **1** y la Perilla cetona **2** se prepararon en una secuencia de cinco pasos con rendimientos globales de 76% y 23% respectivamente, mientras que el Perilleno **4** y la *O*-etoxietil-9-hidroxiendrolasina **118** en ocho y en siete pasos respectivamente con rendimientos globales de 55% y 42% respectivamente.
5. Los rendimientos totales de **1**, **3** y **4** resultan superiores a los informados por Hoppmann y Weyerstahl⁴³ usando la ruta del 1,3-ditiano, como se hace notar en la Tabla I (pag. 78).

BIBLIOGRAFIA



1. Connolly, J. D.; Hill, R. A. Dictionary of Terpenoids; Chapman & Hall, 1991, Vol. 1 pp 16, 17, 18, 21, 165, 168, 173, 177; Vol. 2 pp. 673.
2. Hou X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1955-2020.
3. König, H.; Graf, F.; Weberndörfer, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 668-682.
4. Liotta, D.; Saindane, M.; Ott, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2473-2476.
5. Yu, P.; Yang, Y.; Zhang, Z. Y.; Mak, T. C. W.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6359-6366.
6. Fleming, I.; Taddei, M. *Synthesis* **1985**, 898.
7. a) Srikrishna, A.; Sunderbabu, G. *Chem. Lett.* **1988**, 371-372.
b) *Ibid. Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6393-6394.
8. da Silva, G. V. J.; Pelisson, M. M. M.; Constantino, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7327-7330.
9. Mandai, T.; Hashio, S.; Goto, J.; Kawada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2187-2190.
10. a) Miles, W. H.; Berreth, C. L.; Smiley, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5221-5222. b) Miles, W. H.; Berreth, C. L.; Anderton, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7893-7896.
11. Pohmakotr, M.; Takampon, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4585-4588.
12. Fukuyama, Y.; Kawashima, Y.; Miwa, T.; Tokoroyama, T. *Synthesis* **1974**, 443-444
13. Bock, I.; Bornowski, H.; Ranft, A.; Theis, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1199-1210.
14. Cahiez, G.; Chavant, P.-Y.; Metais, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5245-5248.
15. Sheffy, F. K.; Godschalx, J. P.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833-4840.
16. Bailey, T. R. *Synthesis* **1991**, 242-243.
17. Yang, Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9583-9608.
18. Oda, K.; Machida, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4421-4422.
19. Ho, T.-L.; Lee, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 947-948.

20. Tsubuki, M.; Okita, H.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2135-2136
21. Enders, D.; Jandeleit, B. *Synthesis* **1994**, 1327-1330.
22. Wiley, R. A.; Choo, H.-Y.; McClellan, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1106-1107.
23. a) Tanis, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3115-3118. b) Tanis, S. P.; Herrinton, P. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4572-4580.
24. a) Wilson, B. J.; Garst, J. E.; Linnabary, R. D.; Channell, R. B. *Science (Washington, D.C.)* **1977**, *197*, 573. b) Wilson, B. J.; Garst, J. E.; Linnabary, R. D.; Doster, A. R. In *Effects of Poisonous Plants on Livestock*; Keeler, R. R.; Van Kampen, K. R.; James, L. F. Eds.; Academic Press: New York, 1978; pp 311; ambas referencias citadas por Garst, J. E.; Wilson, B. J. en la referencia 26.
25. Ueda, T.; Fujita, Y. *Chem. Ind. (London)* **1962**, 1618-1619.
26. Goto, R. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1937**, *57*, 77; citado por Matsuura T. en la referencia 77.
27. Ito, H. J., *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1964**, *84*, 1123; citado por ApSimon J. *The Total Synthesis of Natural Products*; John Wiley & Sons 1973; Vol. 2 pp160.
28. Garst, J. E.; Wilson, B. J. *J. Agric. Food Chem.* **1984**, *32*, 1083-1087.
29. Mathela, C. S.; Shah, G. C.; Melkani, A. B.; Joshi, P. *J. Indian Chem. Soc.* **1989**, *66*, 183-184.
30. a) Pavan, M. *Ric. Sci.* **1956**, *26*, 144. b) Quilico, A.; Piozzi, F.; Pavan, M. *Ibid.* **1956**, *26*, 177; ambas referencias citadas por Quilico, A.; Piozzi, F.; Pavan, M. *Tetrahedron* **1957**, *1*, 177-185.
31. Bernardi, R.; Cardani, C.; Ghiringhelli, D.; Selva, A.; Baggini, A.; Pavan, M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3893-3896.
32. Hirose, Y.; Abu, M.; Sekiya, Y. *J. Chem Soc. Jpn., Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi)* **1961**, *82*, 725; referencia citada por Sakai, T.; Nishimura, K.; Hirose, Y. en la referencia 31.
33. Sakai, T.; Nishimura, K.; Hirose, Y. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1171-1173.

34. a) Kondo, H.; Yamaguchi, S. *Yakugaku Zasshi* **1919** *446*, 363; citado por Nakahara, Y.; Matsui, M.; Mori, K. en la referencia 52. b) Suzuki, H. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1936**, *56*, 841; citado por Thomas, A. F. en la referencia 36a.
35. Pavan, M. *Atti Accad. Naz. Ital. Entomol. Rend.* **1961**, *8*, 228; citado por Cavill, G. W. K.; Williams, P. J.; Whitfield, F. B. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2201-2205.
36. Sutherland, M. D.; Park, R. J. In *Terpenoids in Plants*; Pridham, J. B. Editor; Academic Press: New York, 1967; pp 147 citado por Burka, L. T.; Felice, L. J.; Jackson, S. W. en la referencia 66.
37. Nishizawa, A.; Honda, G.; Tabata, M. *Planta Medica* **1989**, *55*, 251-253.
38. a) Thomas, A. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1657-1659.
b) Thomas, A. F.; Ozainne, M. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 220-224.
39. Parker, K. A.; Johnson, W. S. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *17*, 1329-1332.
40. Vig, O. P.; Chugh, O. P.; Handa, V. K.; Vig, A. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1975**, *52*, 199-202.
41. Masaki, Y.; Hashimoto, K.; Sakuma, K.; Kaji, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1289-1295.
42. Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481-1487.
43. Hoppmann, A.; Weyerstahl, P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1723-1728.
44. Nasipuri, D.; Das, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1979**, 2776-2778.
45. Carpita, A.; Bonaccorsi, F.; Rossi, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1984**, *114*, 443-449.
46. a) Araki, S.; Butsugan, Y. *Chem. Lett.* **1982**, 177-178. b) *Ibid. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1446-1449.
47. a) Takeda, K.; Tsuboyama, K.; Torii, K.; Murata, M.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4105-4108. b) Tsuboyama, K.; Takeda, K.; Torii, K.; Ogura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2357-2363.
48. Kojima, Y.; Wakita, S.; Kato, N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *47*, 4577-4580.
49. Belardini, M.; Lanzetta, R. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 481-482.
50. Baekström, P.; Li, L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6533-6538.

51. Chakraborty, A.; Kar, G. K.; Ray, J. K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8513-8518.
52. Garst, M. E.; Spencer, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 250-252.
53. Price, M. E.; Schore, N. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2777-2778.
54. Nakahara, Y.; Matsui, M.; Mori, K. *Agr. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 2243-2245.
55. Takahashi, S. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 331-337.
56. Kondo, K.; Matsumoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *5*, 391-394.
57. Katsumura, S.; Ohsuka, A.; Kotake, T. M. *Heterocycles* **1978**, *10*, 87-91.
58. Inomata, K.; Aoyama, S.-I.; Kotake, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 930-932.
59. Kobayashi, M.; Negishi, E.-I. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223-5225.
60. Nokami, J.; Mandai, T.; Imakura, Y.; Nishiuchi, K.; Kawada, M.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4489-4490.
61. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 731-734.
62. Tius, M. A.; Takaki, K. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3166-3168.
63. Mandai, T.; Takeshita, M.; Mori, K.; Kawada, M.; Otera, J. *Chem. Lett.* **1983**, 1909-1910.
64. Lee, E.; Paik, Y. H.; Park, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2671-2672.
65. Mandai, T.; Kawada, M.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5183-5185.
66. Kraus, G. A.; Gottschalk, P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5356-5357.
67. Gosselin, P.; Masson, S.; Thuillier, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2807-2809.
68. Burka, L. T.; Felice, L. J.; Jackson, S. W. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 647-652.
69. Weyerstahl, P.; Schenk, A.; Marschall, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1995**, 1849-1853.
70. McMurry, J. E.; Donovan, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *33*, 2869-2872.
71. Nishiyama, H.; Sasaki, M.; Itoh, K. *Chem. Lett.* **1981**, 1363-1366.
72. a) Okazaki, R.; Negishi, Y.; Inamoto, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1055-1056. b) *Ibid. J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3819-3824.

73. Takano, S.; Morimoto, M.; Satoh, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1984**, 1261-1262.
74. Kramp, W.; Bohlmann, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 226-233.
75. Stork, G.; Mook, R. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3720-3722.
76. Ohtsuka, Y.; Sasahara, T.; Oishi, T. *Chem Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1106-1109.
77. Tokuda, M.; Satoh, S.; Suginome, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5608-5613.
78. Koyanagi, J.; Yamamoto, K.; Nakayama, K.; Tanaka, A. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1955-1957.
79. Matsuura, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1957**, *30*, 430-431.
80. Brown, H. C.; Srebnik, M.; Bakshi, R. K.; Cole, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5420-5426.
81. Kitamura, T.; Kawakami, Y.; Imagawa, T.; Kawanisi, M. *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 521-528.
82. Zamojski, A.; Kozluk, T. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1089-1090.
83. Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4248-4250.
84. Katritzky, A. R.; Lang, H.; Wang, Z.; Zhang, Z., Song, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7619-7624.
85. Kondo, K.; Matsumoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *48*, 4363-4366.
86. Inomata, K.; Sumita, M.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1979**, 709-712.
87. Corey E. J., Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 1989; pp 33.
88. a) Courtois, G.; Miginiac, L. *J. Organometal. Chem.* **1974**, *69*, 1-44.
b) Thomas, A. F.; Powlak, W. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1822-1845.
89. Benkeser, R. A. *Synthesis* **1971**, 347-358.
90. Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130-6141.
91. Yanagisawa, A.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *Organic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc., 1997, Vol. 74 pp 178-186.
92. Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930.

93. Corey, E. J.; Shieh, W.-C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6435-6438.
94. McCormick, M. J.; Moon, K. B.; Jones, S. R.; Hanusa, T. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *10*, 778-779.
95. a) Noguez, J. A.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 39-45.
b) Malanco, F. L.; Maldonado, L. A. *Ibid* **1976**, *6*, 515-519. c) Casares, A.; Maldonado, L. A. *Ibid* **1976**, *6*, 11-16. d) Park, O. S.; Maldonado, L. A. *Ibid* **1979**, *9*, 81-89. e) Laredo, G. C.; Maldonado, L. A. *Heterocycles* **1987**, *25*, 179-182.
96. Au, A. T. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 743-748.
97. Kamm, O.; Marvel, C. S. *Organic Syntheses Collective*; John Wiley & Sons, Inc., 1941, Vol. 1 pp 27-28.
98. Noller, C. R.; Dinsmore, R. W. *Organic Syntheses Collective*; John Wiley & Sons, Inc., 1943, Vol. 2 pp 358-360.
99. Small, G. H.; Minnella, A. E.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3151-3152.

