



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

## PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE SESQUITERPENOS: ENOKIPODINAS A Y B.**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. EN C. JESÚS ARMANDO LUJÁN MONTELONGO



TUTOR: DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA AÑO: 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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 | <b>Dr. Eugene Bratoeff Titef</b>             | Facultad de Química, UNAM  |
| Vocal      | <b>Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel</b>      | Instituto de Química, UNAM |
| Vocal      | <b>Dr. Gustavo Alberto García de la Mora</b> | Facultad de Química, UNAM  |
| Vocal      | <b>Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas</b>   | Instituto de Química, UNAM |
| Secretario | <b>Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa</b>          | ENCB, IPN                  |

Este trabajo se realizó en el laboratorio 225 del Departamento de Química Orgánica, en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química. Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

---

**M. en C. Jesús Armando Luján Montelongo**

Sustentante

---

**Dr. José Gustavo Ávila Zárraga**

Director de tesis

## **Agradecimientos**

En primer lugar a Dios, por ser el motivo y el fin de mi superación personal y profesional.

De manera especial al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado mediante la beca de posgrado otorgada.

A la Facultad de Química de la UNAM por haber sido el lugar donde me he desarrollado profesionalmente.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi *alma mater* desde hace más de 10 años, posiblemente nunca podré retribuir todo lo que me proporcionó en innumerables aspectos.

Al Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP) de la Facultad de Química de la UNAM.

A los miembros del jurado, de los cuales recibí aportaciones, comentarios y sugerencias muy valiosas al manuscrito de esta tesis.

Al Dr. Moisés Romero Ortega y al Dr. José Alfredo Vázquez Jiménez, que en compañía del Dr. José Gustavo Ávila fueron miembros del comité tutelar, con el cual siempre fue un placer reunirme semestre con semestre; además de darme sugerencias, comentarios y críticas de manera sincera y constructiva, su apoyo fue fundamental para la conclusión satisfactoria del proyecto. Así mismo, al Dr. Eugene Bratoeff y al Dr. Luis D. Miranda por sus comentarios y apoyo como miembros del comité tutelar ampliado.

Al Dr. Luis Ángel Maldonado, en conjunto con el Dr. Luis D. Miranda y el Dr. Alfredo Vázquez dirigieron de manera excepcional el seminario de Síntesis Orgánica. Definitivamente mi estancia en aquellos seminarios marcaron un antes y después de mi concepción de la Química Orgánica.

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet por darme la oportunidad de ser parte del grupo de profesores de Química Orgánica, lo cual ha enriquecido mi formación enormemente.

Al Dr. José Gustavo Ávila Zárraga, por haber sido mi maestro, tutor, guía, apoyo y sobre todo amigo; quien siempre ha dedicado tiempo y esfuerzo en mi formación. Agradezco su paciencia y empatía en momentos difíciles, tanto profesionalmente como en el ámbito personal.

Al Dr. Gustavo García de la Mora, por las pláticas y comentarios siempre enriquecedores que en varias ocasiones fueron importantes en el desarrollo del trabajo.

Al Dr. Guillermo Delgado y al Dr. Lino Reyes por su interés en el presente trabajo, así como sus comentarios y aportaciones.

Al Q. Adrián Vázquez a quien le agradezco enormemente sus contribuciones. Adrián sabes que eres parte importante de este trabajo y espero sepas que te aprecio bastante.

A la coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas, con especial agradecimiento la Dra. Josefina de Gyves, en su momento al Dr. Guillermo Delgado y al Dr. Miguel Costas como coordinadores del programa, a la QFB Josefina Tenopala García y a Rosa Viñas Solano por estar siempre en disposición de ayudarme.

A mi esposa Fabiola, quien sin su amor, apoyo y comprensión posiblemente no hubiera logrado llegar a esta etapa profesional de mi vida. Muchas gracias por formar parte de mi vida Faby, ten por seguro que en mucho del trabajo aquí presentado proviene de tu esfuerzo por lo cual estaré agradecido para siempre. Esto es por ti y para ti.

A mis padres Rita y Pablo, hermanos Paulo y Marco, así como mis abuelitas por su amor y apoyo incondicional.

A mis tíos Sergio, Héctor y Cristina.

A mi nueva familia: padres y hermanos de mi esposa, de los cuales he recibido momentos muy gratos y apoyo incondicional.

A la M. en C. Margarita Romero y a la Sra. Josefina Betancourt por la ayuda brindada durante el desarrollo experimental del proyecto.

A los técnicos de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación de la UNAM. En especial a la Maestra Margarita Guzmán, a la Maestra Marisela Gutiérrez y a la Maestra Rosa del Villar.

A Christopher Pulichene por sus sugerencias en los manuscritos de los artículos provenientes de este trabajo.

A todas las personas que colaboraron en el proyecto.

**Gracias**

***A mi esposa Fabiola: mi amiga, amor, inspiración y ejemplo.***

*Algunos resultados de este trabajo han sido informados en el siguiente artículo:*

- Luján-Montelongo J. A.; Vázquez-Sánchez A.; Ávila-Zárraga, J. G. *Heterocycles* 2009, **78**, 1955-1976.

Segmentos de este trabajo han sido presentados en los siguientes congresos:

- *Nueva síntesis formal del ( $\pm$ )-Curcufenol* XLI Congreso Mexicano de Química, Sociedad Química de México, México D. F. México 2006.
- *Estudio de la regioselección en reacciones de Ciclación en medio básico de  $\alpha$ -Ari- $\delta,\epsilon$ -epoxiesteres.* XLII Congreso Mexicano de Química, Sociedad Química de México, Guadalajara Jal. México 2007.
- *Estudio sobre la síntesis de sesquiterpenos monocarbocíclicos aromáticos.* 44<sup>o</sup> Congreso Mexicano de Química, Sociedad Química de México, Puebla, Pue. México 2009.
- *Modulación de la regioselección en la ciclización tipo Stork de  $\alpha$ -Ari- $\delta$ -epoxinitrilos.* 44<sup>o</sup> Congreso Mexicano de Química, Sociedad Química de México, Puebla, Pue. México 2009.

## Abreviaturas y acrónimos

|       |  |
|-------|--|
| 9-BBN | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano   |
| AMCPB | Ácido <i>m</i> -Cloroperoxibenzóico  |
| ADN   | Ácido Desoxirribonucleico.   |
| APB   | Ácido <i>p</i> erbenzóico  |
| APTS  | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico  |
| CAL-B | Lipasa <i>Candida albicans</i>   |
| CAN   | Nitrato cérico amoniacal ( <i>Ceric Ammonium Nitrate</i> )   |
| CCF   | Cromatografía en capa fina   |
| CG    | Cromatografía de gases   |
| COSY  | Experimento de correlación $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ( <i>CO</i> rrelation <i>S</i> pectroscopy) |
| CTAB  | Bromuro de cetiltrimetilamonio ( <i>CetylTrimethylAmmonium Bromide</i> )                           |
| DABCO | 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano  |
| DBU   | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno   |
| DCB   | Diclorobenceno   |
| DCC   | Diciclohexilcarbodiimida   |
| DCE   | Dicloroetano   |
| DCM   | Diclorometano  |
| DEG   | Dietilenglicol   |
| DHP   | Dihidropirano  |
| DIBAH | Hidruro de diisobutilaluminio ( <i>DiisobutylAluminium Hydride</i> )                               |
| DIPEA | Diisopropil etil amina (Base de <i>Hunig</i> )   |
| DMDO  | Dimetildioxirano   |
| DME   | Dimetoxietano  |
| DMF   | Dimetilformamida   |
| DMAP  | Dimetilaminopiridina   |
| DMP   | Periodinano de Dess-Martin ( <i>Dess-Martin Periodinane</i> )                                      |



|                    |   |
|--------------------|---|
| DMSO               | Dimetilsulfóxido  |
| EDC                | Dicloruro de etileno, 1,2-Dicloroetano ( <i>Ethyl Dichloride</i> )  |
| EE                 | Etoxietil éter  |
| EMIE               | Espectrometría de masas por impacto electrónico   |
| ESAC               | Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos ( <i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption</i> ) |
| FDA                | Oficina de Administración de Alimentos y Drogas ( <i>Food and Drug Administration</i> )                         |
| HMBC               | Coherencia heteronuclear en enlaces múltiples ( <i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> )                  |
| HMDSA              | Hexametildisilazano   |
| HMDSL <sub>i</sub> | Sal de litio del hexametildisilazano (Hexametildisililamiduro de Litio)   |
| HMDSNa             | Sal de sodio del hexametildisilazano (Hexametildisililamiduro de Sodio)   |
| HMDSK              | Sal de potasio del hexametildisilazano (Hexametildisililamiduro de Potasio)                                     |
| HMPA               | Hexametilfosforamida  |
| HRMS               | Espectrometría de masas en alta resolución ( <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> )                         |
| HSQC               | Coherencia heteronuclear cuántica simple ( <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> )                      |
| IGF                | Interconversión de grupos funcionales   |
| IR                 | Infrarrojo  |
| LDA                | Sal de litio de la diisopropilamina   |
| LDBB               | 4,4'-di- <i>tert</i> -butilbifeniluro de litio ( <i>Lithium 4,4'-Di-tert-ButylBiphenylide</i> )                 |
| LD <sub>50</sub>   | Dosis letal media ( <i>Median Lethal Dose</i> )   |
| MEG, EG            | Monoetilénglicol, Etilénglicol  |
| MKs                | Término genérico para designar las diferentes variedades de Menaquinonas.                                       |
| NCS                | <i>N</i> -Cloro succinimida   |
| NOE                | Efecto nuclear Overhauser ( <i>Nuclear Overhauser Effect</i> )  |
| NOESY              | Espectroscopia de Efecto nuclear Overhauser ( <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> )                   |
| PCC                | Clorocromato de piridinio ( <i>Pyridinium ChloroChromate</i> )  |

|       |   |
|-------|---|
| PLE   | Esterasa porcina hepática ( <i>Porcine Liver Esterase</i> )                     |
| PPL   | Lipasa porcina pancreática ( <i>Porcine Pancreatic Lipase</i> )                 |
| PPTS  | <i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio ( <i>Pyridinium P-TolueneSulfonate</i> ) |
| RCM   | Metátesis para construcción de anillos ( <i>Ring Closing Metathesis</i> )       |
| RMN   | Resonancia Magnética Nuclear  |
| TBHP  | Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo ( <i>Tert-ButylHydroPeroxide</i> )         |
| TBDMS | <i>t</i> -Butildimetilsilano  |
| TEG   | Tetraetilénglicol   |
| THF   | Tetrahidrofurano  |
| TMEDA | Tetrametiletiléndiamina   |
| TPAP  | Perrutenato de Tetrapropilamonio ( <i>TetraPropylAmmonium Perrutenate</i> )     |

## Resumen

Se presentan las síntesis totales de los productos naturales enokipodinas A y B. El paso clave involucra la ciclación de un  $\alpha$ -arilepoxinitrilo en modo *5-endo*, promovida por la base HMDSK y mejorada regioquímicamente por PdCl<sub>2</sub> como catalizador. Inicialmente se intentó desarrollar una ruta sintética basada en el uso de  $\delta$ -epoxiésteres, sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios. Se cambió la ruta para utilizar  $\delta$ -epoxinitrilos, por lo que se efectuaron estudios de ciclación de seis 4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2-arylbutanonitrilos, enfocados a la obtención de quimio y regioselecciones favorables para la síntesis de ciclopentanos, encontrándose ciertos efectos electrónicos y termodinámicos que influyen en la regio y estereoselectividad de la reacción. En esta etapa se incluyó una molécula útil como intermediario clave en la síntesis de las enokipodinas. Se exploró la reacción de ciclación variando la temperatura y el disolvente, así como el contraión de la base utilizada, cambiando entre los cationes alcalinos Li, Na y K que acompañan al anión hexametildisililamiduro. Se encontró que las bases de Li y K, en tolueno como disolvente, promueven el camino *5-endo*; mientras que la base de Na en benceno, promueve el camino *4-exo* preferentemente. También fue desarrollada una metodología de ciclación, donde se utilizan amidas o trialkilaminas como disolventes e hidruro de sodio como base, presentándose en casi todos los casos regioselecciones prefiriendo las ciclaciones *5-endo*. Así mismo, se efectuó otro estudio donde se involucraron ácidos de Lewis con lo que se consiguió mejorar la regioselección de la ciclación del intermediario clave mencionado, obtenida del estudio previo. Se determinó que las reacciones de ciclación *4-exo* como *5-endo* ocurren con alta diastereoselección. Las enokipodinas A y B se obtuvieron en 7 pasos con rendimientos de 50% y 47% respectivamente.

## Abstract

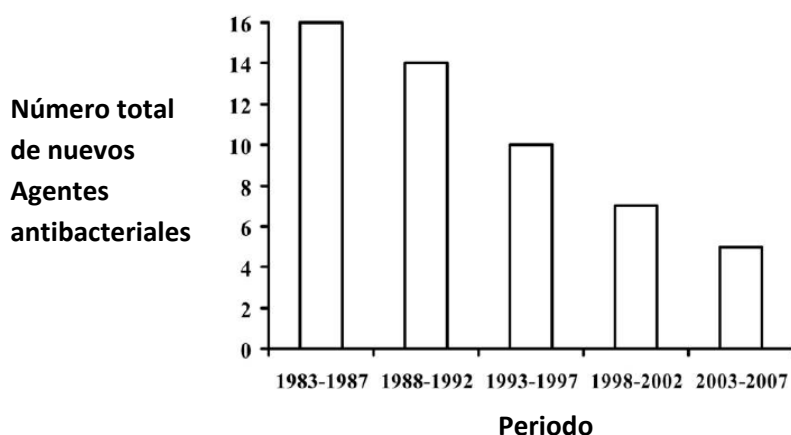
The total syntheses of the natural products enokipodins A and B are presented. The key step involves the cyclization of an  $\alpha$ -arylepoxynitrile in a *5-endo* mode, promoted by HMDSK and regiochemically improved by PdCl<sub>2</sub> as a catalyst. Initially, it was attempted to develop a synthetic route based on the use of epoxyesters, however, the results were non satisfactory. The route was changed to include epoxynitriles, and the cyclization study of six 4-(3,3-dimethyloxyran-2-yl)-2-arylbutanonitriles was made focused on the chemo and regioselectivity of this reaction. It was determined that certain electronic and thermodynamic effects have influence in the regio and stereoselectivity of the reaction. A molecule potentially useful as a key intermediary was included at this stage to be used in the enokipodin's syntheses. The cyclization was attempted varying the temperature and the solvent, as well as the counterion of the used base, changing among the Li, Na and K cations that accompanies the hexamethyldisilylamide anion, finding that Li and K, as well as toluene as solvent, are *5-endo* pathway promoters; while Na and benzene promote the *4-exo* pathway. Another cyclization methodology was also developed where amides or trialkylamines were used as solvents and sodium hydride as base. In almost all of the cases, the regioselectivity preferred the *5-endo* pathway. Likewise, another study was made where Lewis acids were included to improve the regioselectivity in the key step, obtained from the previous studies. It was determined that both the *4-exo* and *5-endo* cyclizations are completely diastereoselective. The enokipodins A and B were obtained in 7 steps with 50% and 47% yields, respectively.

|   | <b>Índice</b> |
|---|---------------|
|   | <b>Página</b> |
| 1. Introducción   | <b>2</b>      |
| 2. Antecedentes   | <b>5</b>      |
| 2.1 Quinonas e hidroquinonas, generalidades, química y aspectos farmacológicos  | <b>5</b>      |
| 2.2 Enokipodinas. Aspectos generales y farmacológicos   | <b>8</b>      |
| 2.3 Biosíntesis de las enokipodinas   | <b>14</b>     |
| 2.4 Estudios sintéticos previos   | <b>15</b>     |
| 3. Objetivos  | <b>26</b>     |
| 4. <i>Primera parte:</i> Estudios sobre la ciclación en medio básico de $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxiésteres  | <b>28</b>     |
| 4.1 Planteamiento del problema  | <b>28</b>     |
| 4.2 Antecedentes del método   | <b>29</b>     |
| 4.3 Discusión e hipótesis   | <b>36</b>     |
| 4.4 Metodología   | <b>37</b>     |
| 4.5 Resultados  | <b>40</b>     |
| 5. <i>Segunda parte:</i> Estudios preliminares en reacciones de ciclación aniónica de $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas A y B. | <b>49</b>     |
| 5.1 Replanteamiento del problema: Nueva estrategia y algunos aspectos de la química de los aniones de nitrilo   | <b>49</b>     |
| 5.2 Metodología   | <b>52</b>     |
| 5.3 Resultados  | <b>53</b>     |
| 6. <i>Tercera parte:</i> Estudios sobre la modulación de la regioquímica en reacciones de ciclación de $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos                            | <b>68</b>     |
| 6.1 Antecedentes  | <b>68</b>     |
| 6.2 Planteamiento del problema  | <b>70</b>     |
| 6.3 Resultados  | <b>71</b>     |
| 7. Última parte: Síntesis total de las enokipodinas A y B   | <b>83</b>     |
| 7.1 Estudios sobre la mejora de la regioselección 5- <i>endo</i> promovida por ácidos de Lewis  | <b>83</b>     |
| 7.2 Terminación de la síntesis total de las enokipodinas A y B  | <b>86</b>     |

|                                | <b>Página</b> |
|--------------------------------|---------------|
| 8. Conclusiones                | <b>96</b>     |
| 9. Parte Experimental          | <b>99</b>     |
| 10. Referencias Bibliográficas | <b>150</b>    |

***Introducción***

Distintas fuentes indican que estamos en una crisis emergente de farmacoresistencia de microorganismos patógenos en todo el mundo<sup>1</sup>. El uso, y sobre todo el uso indiscriminado de los antibióticos en humanos y animales de consumo, son la principal causa de la resistencia a los antibióticos. Así mismo, datos que provienen de la *Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos* (ESAC por sus siglas en inglés) muestran que altas tasas de uso general de productos antibacteriales incrementan el desarrollo de la resistencia<sup>2</sup>. De tal forma, la necesidad de nuevos antibióticos no se pone en duda. Desafortunadamente, de entre todos los factores que están involucrados en este fenómeno preocupante, tenemos el decaimiento en las actividades de investigación y desarrollo en antibióticos<sup>3</sup>. Tal vez la ilustración más dramática con respecto a la carencia de fármacos sistémicos, es un gráfico actualizado donde se documenta el número de nuevos agentes antibacterianos aprobados por la FDA durante el cuarto de siglo pasado<sup>4</sup> (Figura 1).



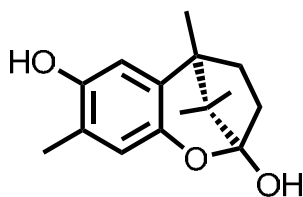
**Figura 1.** Agentes antibacterianos no tópicos (sistémicos) novedosos aprobados por la Oficina de Administración de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés) por periodos de 5 años.

Así como es importante el desarrollo y validación del potencial terapéutico de nuevos fármacos antibacteriales<sup>2,4</sup> y la identificación de nuevas rutas biosintéticas para el desarrollo de nuevas estrategias para combatir ciertos tipos de bacterias<sup>5</sup>, la proposición de nuevas metodologías sintéticas para la preparación de este tipo de compuestos resulta una actividad central para poder acceder a ellos cuando su obtención por aislamiento de fuentes naturales o producción biosintéticamente asistida no se encuentra disponible o aún no es redituable.

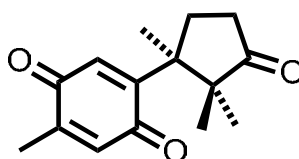
El trabajo que a continuación se presenta trata sobre una síntesis novedosa de un par de compuestos de origen natural llamados Enokipodinas A y B, los cuales poseen estructuralmente un núcleo hidroquinónico y un núcleo quinónico, respectivamente. Estas moléculas presentan actividad farmacológica contra ciertos microorganismos así como cualidades estructurales interesantes: aunque no son del todo complejas, su construcción si representa un desafío por ciertos aspectos topológicos de sus estructuras; de hecho, más de un autor se ha referido a ellas específicamente como objetivos atractivos de síntesis<sup>76h-i,79c</sup>.

La metodología que a continuación se propone para la síntesis de las Enokipodinas A y B se basa en una reacción denominada *ciclación de Stork*<sup>6</sup>, la cual no ha sido muy popular como herramienta sintética desde su aparición en 1974. En este trabajo se demuestra mediante un estudio sistemático, que para un cierto tipo de sustratos dicha herramienta puede ser no solamente eficaz, sino eficiente para la formación de estructuras orgánicas no predichas por teorías que intentan pronosticar procesos de ciclación (p. ejem. *Reglas de Baldwin*<sup>7</sup>).

El lector podrá apreciar que de todas las metodologías preparativas para la obtención de las Enokipodinas A y B descritas hasta la fecha, ésta resulta ser una de las más eficientes con cualidades interesantes; entre ellas, su potencial para poder aprovecharla en síntesis asimétrica. Por último cabe mencionar que se efectuaron algunos experimentos donde se genera Enokipodina B a partir de la Enokipodina A por oxidación atmosférica.



Enokipodina A



Enokipodina B



***Antecedentes***

## 2.1 Quinonas e hidroquinonas, generalidades, química y aspectos farmacológicos.

Dentro de los distintos tipos de compuestos bactericidas, tanto tópicos como sistémicos, se tienen a las quinonas, las cuales se pueden visualizar como compuestos aromáticos altamente oxidados. Aunque de manera general existe un par de regioisómeros quinónicos, es más fácil encontrar con mayor ocurrencia las 1,4-quinonas (Figura 2).

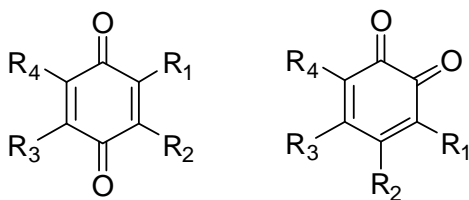
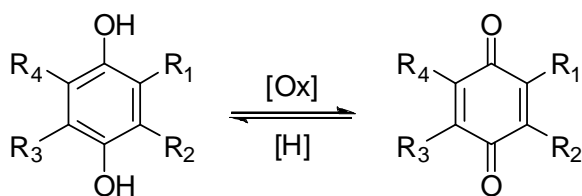


Figura 2. 1,4-Quinona (*p*-quinona) y 1,2-quinona (*o*-quinona)

Con respecto a su síntesis química, lo más común es sintetizarlas partiendo del precursor aromático dioxigenado como las hidroquinonas (también llamadas quinoles e hidroxiquinonas, esquema 1). Algunos sistemas oxidantes empleados para efectuar dicha transformación son:  $\text{CuSO}_4$  en  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>8</sup>,  $\text{FeCl}_3$  en  $\text{DMF}$ <sup>9</sup>,  $\text{CAN}$  en  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ <sup>10</sup>,  $\text{Ag}_2\text{O}$  en Benceno<sup>11</sup>,  $\text{NaOCl}$ <sup>12</sup>, etc.

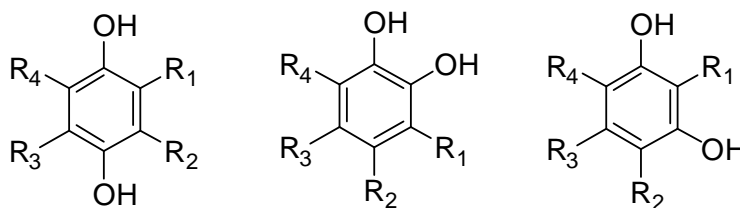


Esquema 1. Interconversión entre hidroquinonas y quinonas por procesos de óxido-reducción

Es conocido desde principios del siglo XX, que estos compuestos poseen actividad germicida importante<sup>13,14</sup>. Dicha cualidad ha sido explicada mediante diferentes mecanismos, dentro de los cuales destacan: Inhibición de la síntesis de ADN<sup>15</sup>, interrupción en los mecanismos de transferencia electrónica dentro de la célula (normalmente ejecutados o mediados por quinonas naturales como la ubiquinona y menaquinona, MK)<sup>16</sup>, interferencia en la síntesis de proteínas por interacción química con

aminoácidos<sup>17</sup>, la reducción intracelular de las quinonas por varias flavoproteínas que forman semiquinonas, las cuales efectúan la reducción de oxígeno a superóxido<sup>18a,b</sup>, así como su propiedad como oxidantes en general<sup>18c</sup>.

Con respecto a las hidroquinonas, se les considera compuestos íntimamente relacionados a las quinonas, en las cuales ambas funciones carbonílicas han sido sustituidas por fenólicas; dicho de otra manera, estos compuestos son típicamente dihidroxibencenos donde de manera opcional pueden estar sustituidas por uno o más grupos funcionales. Es común encontrar que el término *hidroquinona* se reserva para los dihidroxibencenos cuyas funciones hidroxiladas se encuentran en posiciones relativas 1,4, mientras que para aquellos con hidroxilos en posiciones 1,2 y 1,3 se reservan los términos *catecol* y *resorcinol*, respectivamente (figura 3).



**Figura 3.** 1,4-Dihidroxibenceno (hidroquinona), 1,2-dihidroxibenceno (catecol) y 1,3-dihidroxibenceno (resorcinol).

La actividad bactericida de los hidroxibencenos ha sido atribuida a la unidad funcional fenólica. Es conocido que los fenoles exhiben actividad germicida principalmente por su capacidad desnaturalizante de las proteínas bacterianas (a bajas concentraciones), así como por ocasionar *lisis* de las membranas celulares de estos microorganismos a altas concentraciones<sup>19</sup> debido a su acidez.

A pesar de que los fenoles y sus derivados han sido considerados como compuestos germicidas más generales y antecesores que las quinonas<sup>20</sup>, algunos autores han sugerido que la bioactividad significativa presentada por los compuestos hidroquinónicos (y en general fenólicos), es causada por los productos de su oxidación *in situ* por peroxidasas. Hay que considerar también que los derivados hidroquinónicos son

generalmente menos ácidos que los fenólicos, de tal forma que la actividad se presenta por la aparición gradual de especies quinónicas y no precisamente por la acidez de las hidroquinonas<sup>21</sup>. Se ha observado también que las hidroquinonas, en presencia de metales a nivel de trazas, poseen actividad muy similar a las *p*-benzoquinonas. Esto posiblemente sea consecuencia de la auto-oxidación catalizada por estos metales generando así quinonas<sup>22</sup>. Apoyando este hecho, se ha observado que la adición de agentes quelatantes o bien el uso de buffers con muy baja contaminación por metales en los ensayos, disminuyen drásticamente la toxicidad de las hidroquinonas aún en presencia de peróxido de hidrógeno, sin ignorar que los agentes quelatantes de metales afectan la permeabilidad de las membranas celulares de las bacterias Gram-negativas<sup>23</sup>, y por lo tanto la actividad de las benzoquinonas<sup>18c</sup>.

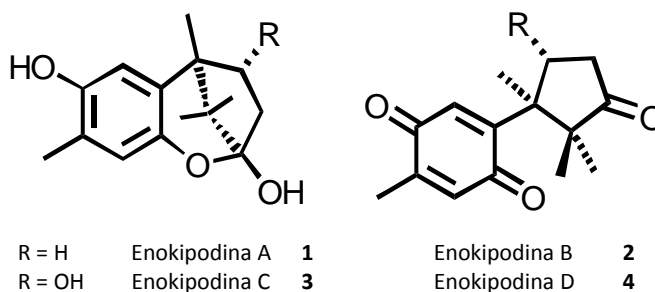
Con respecto al efecto promotor o inhibidor de la actividad por los grupos sustituyentes en las benzoquinonas (y también en las hidroquinonas), se ha encontrado de manera concisa que la toxicidad suele decrecer en cierta proporción conforme se reduce su potencial redox, lo cual sugiere que éste parámetro fisicoquímico es útil para predecir la toxicidad de las quinonas<sup>18c</sup> (tabla 1).

| Compuesto                   | LD <sub>50</sub> (μM) | P     | E (mV) |
|-----------------------------|-----------------------|-------|--------|
| <b>p-Benzoquinona</b>       | 10                    | 1.3   | +280   |
| <b>Cloro-</b>               | 10                    | 7.5   | +300   |
| <b>2,5-Dicloro</b>          | 15                    | 43    | +305   |
| <b>2,6-Dicloro</b>          | 15                    | 43    | +305   |
| <b>Tetracloro-</b>          | 20                    | 1100  | +322   |
| <b>Metil-</b>               | 35                    | 5.3   | +224   |
| <b>2,6-Dimetil</b>          | 170                   | 17.3  | +168   |
| <b>Trimetil-</b>            | 220                   | 29.2  | +109   |
| <b>Tetrametil-</b>          | 220                   | 130.8 | +46    |
| <b>2,5-Dihidroxi-</b>       | Nt                    | 0.006 | +108   |
| <b>2-Metil-6-isopropil-</b> | Nt                    | 92    | +169   |

**Tabla 1.** Resultados de Beckman y Siedow (*ref. 18c*) que muestran la relación entre los potenciales redox y el coeficiente de partición P con la actividad germicida contra *Pseudomonas fluorescens*. (Nt = No tóxico)

## 2.2 Enokipodinas. Aspectos generales y farmacológicos.

Las enokipodinas A, B, C y D (**1**, **2**, **3** y **4** respectivamente, figura 4) son compuestos de origen natural<sup>24</sup>, clasificadas dentro de la familia de los *sesquiterpenos cuparénicos*.



**Figura 4.** Enokipodinas A, B, C y D.

Fueron aisladas del hongo comestible *Flammulina vellutipes*, que en Japón se le conoce con el nombre común de *Enokitake*, y es frecuentemente consumido en ese país<sup>24,25</sup> (figura 5).

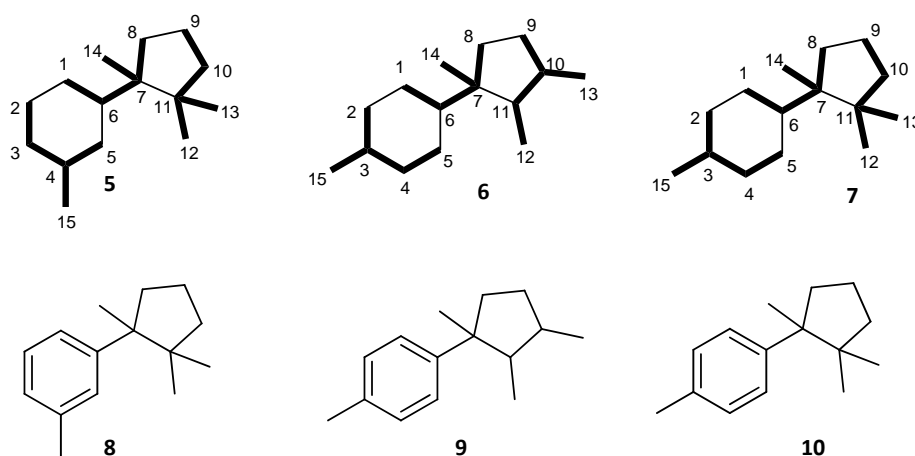


**Figura 5.** Enokitake (Japón). Hongo comestible (*Flammulina vellutipes*<sup>a</sup>).

De este hongo se han aislado compuestos con propiedades medicinales, incluyendo compuestos con actividad farmacológica diversa, como es el caso de la actividad antitumoral, inmunomodulatoria, antiviral (polisacáridos, proteínas, glucoproteínas<sup>26</sup>), entre otras.

<sup>a</sup> Esta imagen está disponible en: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:EnokitakeJapaneseMushroom.jpg> bajo una licencia cc-by-sa 2.5.

Así como en otras familias sesquiterpénicas (como los herbertanos **5** y los lauranos **6**), los cuparanos (**7**) están caracterizados por poseer un sistema cíclico de seis miembros (comúnmente aromático) unido directamente a una estructura ciclopentánica. Sin embargo a diferencia de las estructuras típicas de **5** y **6**, los cuparanos (**7**) (figuras 6, 7) están caracterizados por: 1) Un grupo metilo (o metilo funcionalizado) en la posición relativa 4 del anillo de seis miembros, con respecto al anillo ciclopentánico; y 2) Una doble sustitución metílica en la posición relativa 2 del anillo ciclopentánico, con respecto al anillo de seis miembros.



**Figura 6.** Estructura típica de los herbertanos (**5**), lauranos (**6**) y cuparanos (**7**), y sus hidrocarburos correspondientes: herberteno (**8**), laureno (**9**) y cupareno (**10**). Obsérvese que se indica cierto ensamble isoprénico que les da la identidad de *compuestos terpénicos*.

Estructuralmente, las enokipodinas están relacionadas cercanamente con ciertos cuparanos (figura 7). Esta relación se observa acentuada con la lagopodina A (**75**), para el caso de las enokipodinas B (**2**) y D (**4**) y con el coprínol (**84**) para el caso de las enokipodinas A (**1**) y C (**3**). La lagopodina A (**75**) (junto con la lagopodina B (**76**), así como otros compuestos relacionados) posee cierta actividad antibiótica<sup>27,b</sup>. Por otra parte, el coprínol (**84**) posee actividad contra bacterias *Gram-positivo* (*Bacillus brevis*, *Bacillus subtilis*), y bacterias *Gram-positivo* multifármaco-resistentes (*Pneumococci* resistentes a

<sup>b</sup> Aunque no se especifica contra cual(es) microorganismo(s) son activos estos compuestos, al parecer esta información se encuentra en el siguiente documento (al cual no fue posible su acceso): Bollinger, P. *Über die Konstitution und Konfiguration der Lagopodine A, B, und C*, Ph.D. Thesis, ETH, Zurich.

penicilina y eritromicina, *Staphylococci* resistentes a meticilina y quinolona, *Staphylococci* intermedio-resistentes a vancomicina intermedio-resistentes). No se presentó actividad en contra de bacterias Gram-negativo para este compuesto<sup>28</sup>.

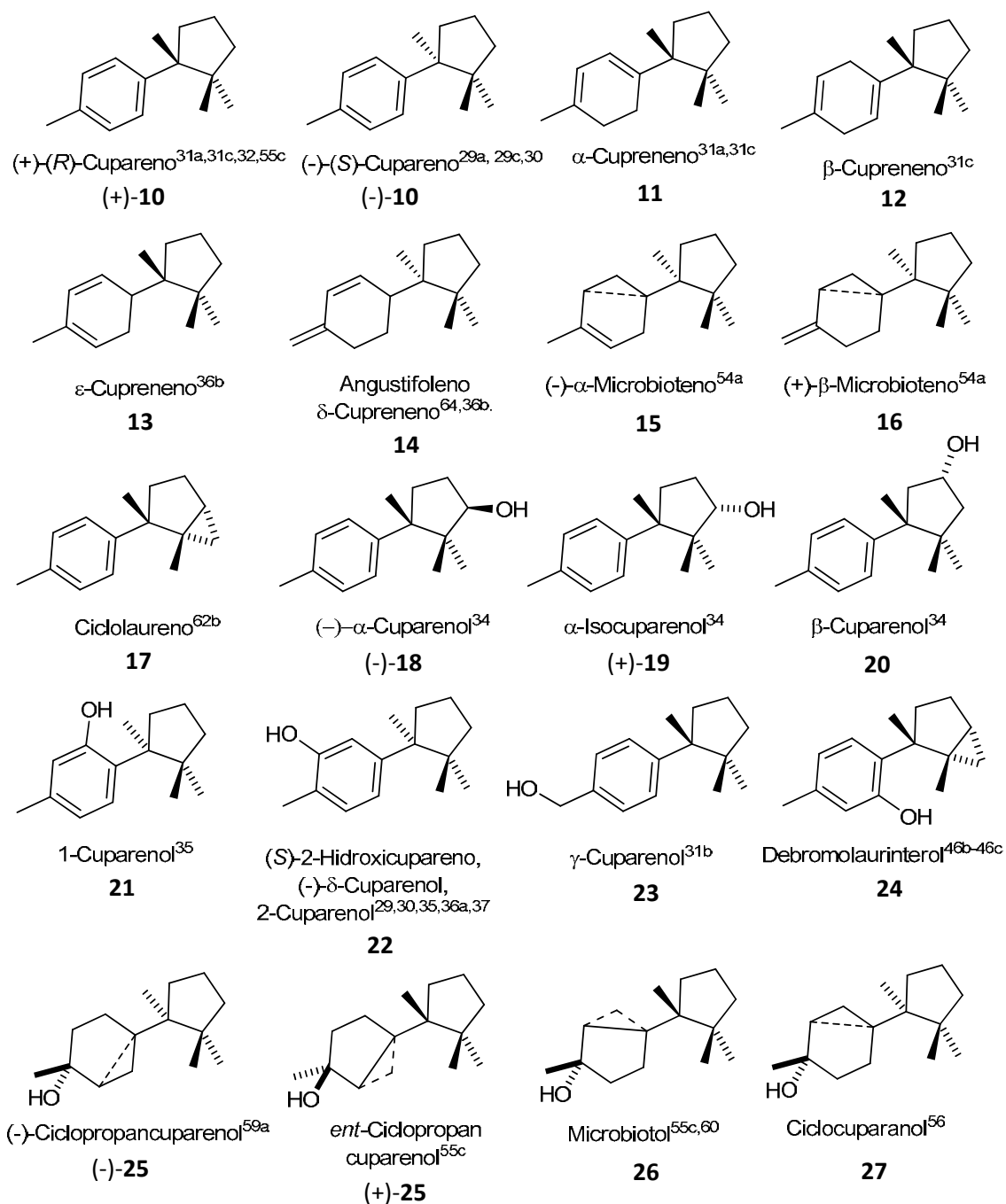


Figura 7

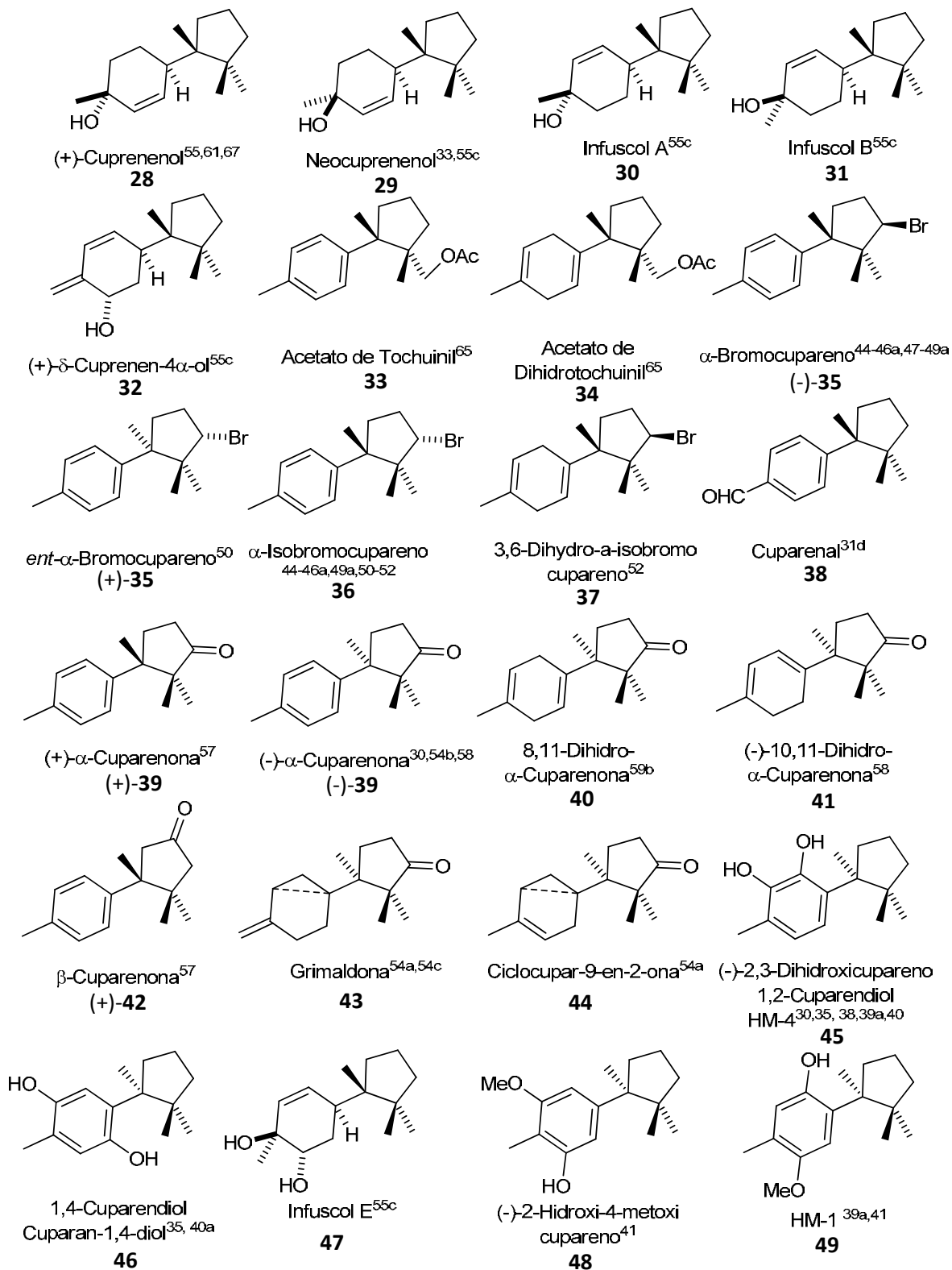


Figura 7 (continúa)



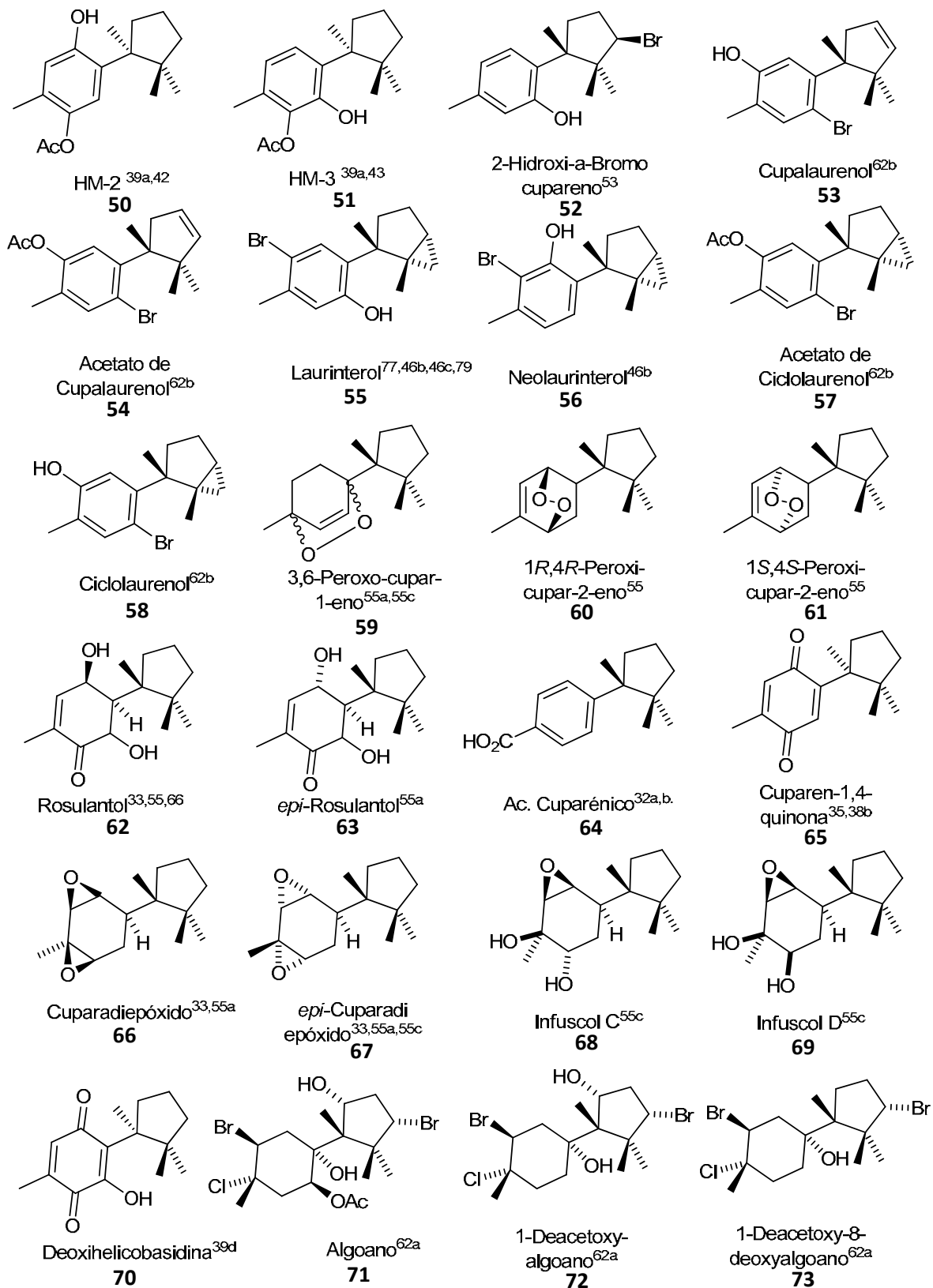
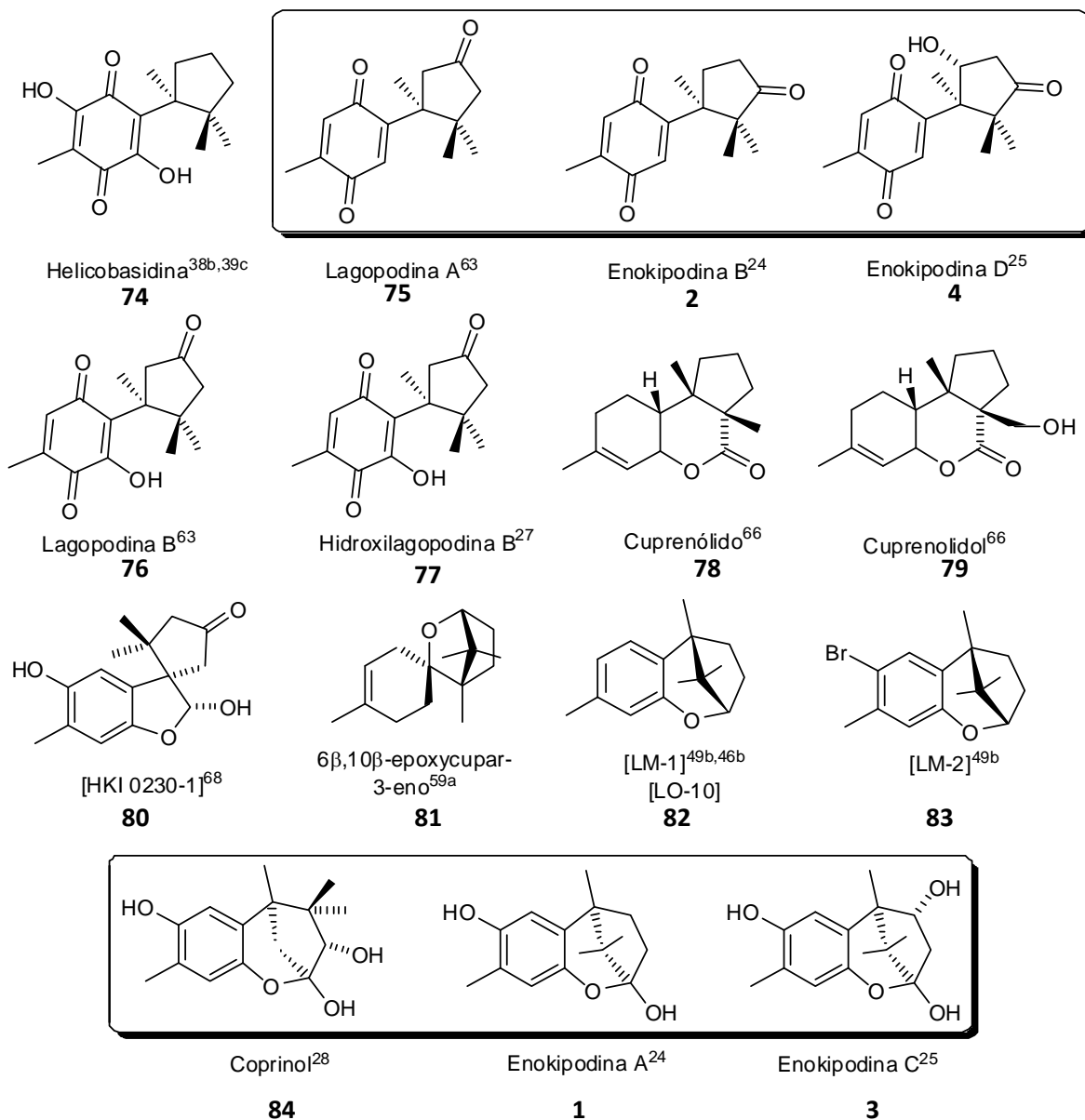


Figura 7 (continúa)



**Figura 7** (continúa)<sup>c</sup>

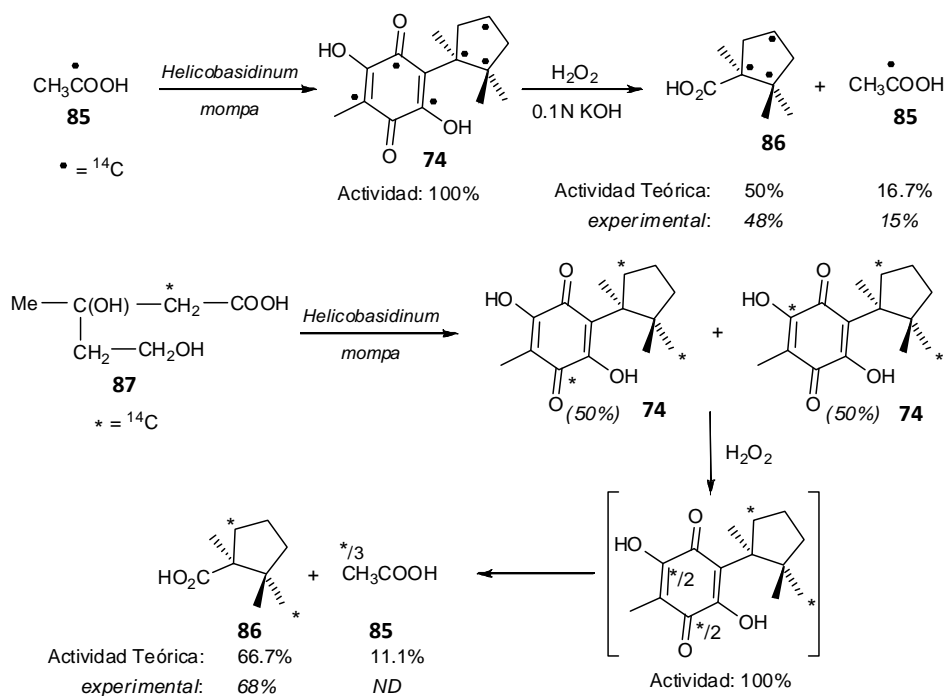
Como era de esperar, las enokipodinas poseen actividad biológica similar. Hasta el momento se ha encontrado que estos metabolitos poseen actividad contra las bacterias Gram-positivo *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*<sup>24,25,69</sup>; mientras que fueron inactivas contra bacterias Gram-negativo, levaduras, y hongos filamentosos, que no fueron afectados en pruebas de disco de papel. La exclusión de las bacterias Gram-

<sup>c</sup> No necesariamente los nombres presentan sistematización. Se presentan aquellos que se ocupan con mayor recurrencia por los autores. Las moléculas que presentan nombres dentro de corchetes no se les asignó alguno por parte de los autores que efectuaron el aislamiento-caracterización.

negativo en el espectro antimicrobiano de las enokipodinas se puede entender por la presencia de la membrana exterior en estos microorganismos, que actúa como barrera evitando la penetración del compuesto antimicrobiano hacia la célula bacteriana<sup>69</sup>. Se evidencia entonces la correspondencia estructural y bioactividad del coprinol (**84**) con las enokipodinas A (**1**) y C (**3**).

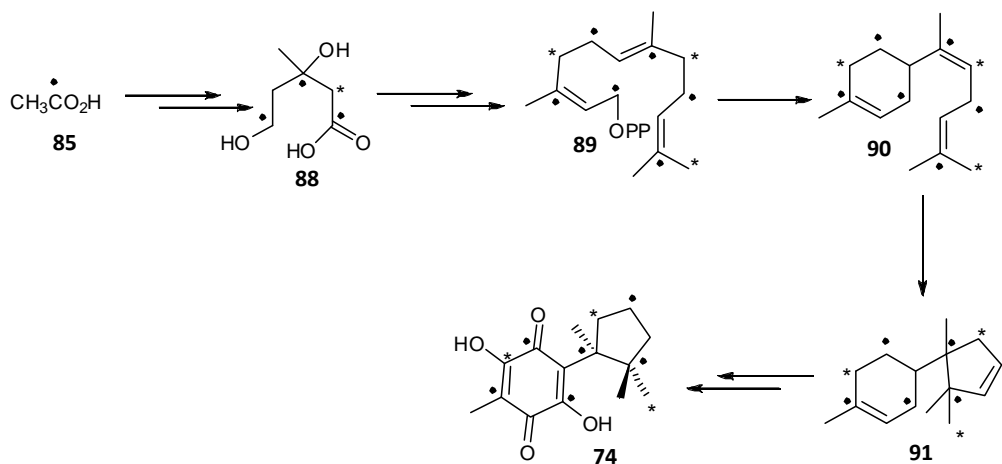
### 2.3 Biosíntesis de las enokipodinas.

A pesar de que no existe publicado algún estudio formal sobre la naturaleza biosintética de las enokipodinas, sí los hay para la helicobasidina<sup>70</sup> (**74**) que posee semejanza estructural con las enokipodinas quinónicas B (**2**) y D (**4**). Experimentos de incorporación del precursor radioactivo *acetato-1-<sup>14</sup>C*<sup>71</sup> (**85**), acompañado de degradación oxidativa básica para la formación del ácido canfonánico (**86**) y ácido acético (**85**), mostraron una incorporación prácticamente ideal de acuerdo a un modelo de biogénesis mevalónica. Así mismo, otros experimentos donde se incorporó al precursor (*±*)-*mevalonato-2-<sup>14</sup>C*<sup>72</sup> (**87**) sugirieron también el origen mevalónico (esquemas 2 y 3).



**Esquema 2:** Experimentos de marcaje isotópico con acetato-1-<sup>14</sup>C (**85**) y (*±*)-mevalonato-2-<sup>14</sup>C (**87**) (ND=No determinado)

Se llegó a la conclusión, considerando los patrones de marcaje obtenidos de los productos de degradación oxidativa, que el pirofosfato de farnesilo (**89**) es posiblemente el precursor de las estructuras ciclopentánicas y benzoquinónicas de la lagopodina A (**75**), a pesar de que las rutas principales de las biosíntesis de otras benzoquinonas involucran al *ácido shiquímico* o a la ruta del *acetato*<sup>73</sup>.



**Esquema 3:** Propuesta biosintética para la helicobasidina (**74**) partiendo de acetato-mevalonato (se indica el marcaje empleado en los experimentos anteriormente mencionados).

El hecho de que estructuralmente las enokipodinas sean muy similares a **74**, con especial destaque en la similitud de la configuración del estereocentro bencílico, así como clasificación científica de ambos organismos que las biosintetizan (*Flammulina vellutipes* para las enokipodinas (**1-4**) y *Helicobasidium mompa* para la helicobasidina (**74**), ambos del reino Fungi y *phylum* (o división) Basidiomycota<sup>69,72</sup>), dan lugar a inferir que las enokipodinas *posiblemente* sean biosintetizadas también por vía *mevalónica*.

## 2.4 Estudios sintéticos previos

En la literatura, una gran cantidad de autores reconocen a los sesquiterpenos cuparenoides como estructuras atractivas para su construcción, por la dificultad asociada en la generación del anillo ciclopentánico que presenta dos centros cuaternarios contiguos. A pesar de que este aspecto estructural se menciona en diferentes

publicaciones<sup>d</sup>, *solo algunos trabajos<sup>e</sup> presentan la construcción directa del enlace C-C de los centros cuaternarios vecinales con las funciones características de las estructuras cuparénicas*. De tal forma distintos miembros de esta familia de productos naturales suelen ser objetivos recurrentes para la evaluación de nuevas estrategias para la construcción de ciclopentanos altamente sustituidos.

A continuación se presentan las distintas metodologías empleadas para la síntesis de las enokipodinas A (**1**) y B (**2**), haciendo especial énfasis en aquellas *que presentan la construcción directa del enlace C-C de centros cuaternarios contiguos*, lo cual es un reto debido a la congestión estérica que poseen.

Cabe mencionar que a pesar de la actividad farmacológica significativa de ciertos miembros de la familia cuparénica, que presentan funciones oxigenadas sobre el núcleo aromático (ver sección anterior), la mayoría de los esfuerzos sintéticos han sido enfocados a tres especies cuparénicas: el cupareno (**10**), la  $\alpha$ -cuparenona (**39**) y la  $\beta$ -cuparenona (**42**). No fue sino hasta finales de la década anterior (1999) que comenzaron a aparecer publicaciones sobre la síntesis de sesquiterpenos cuparénicos con la porción aromática oxidada<sup>f</sup>, donde las enokipodinas (especialmente A (**1**) y B (**2**)) son posiblemente los objetivos sintéticos de mayor interés.

Las metodologías empleadas para la síntesis de sesquiterpenos cuparénicos son variadas e interesantes, siendo muy posiblemente las condensaciones intramoleculares de compuestos dicarbonílicos<sup>74-77</sup>, la expansión de especies ciclobutánicas<sup>78</sup>, y la metátesis de olefinas para construcción de anillos (*RCM por sus siglas en inglés*)<sup>79</sup>, las más recurridas para la síntesis de estos compuestos. No es de sorprender entonces, que las enokipodinas hayan sido sintetizadas empleando estrategias basadas en dichas aproximaciones.

Posiblemente sea la obtención de ciclos por *metátesis de olefinas* utilizando catalizadores de *Grubbs*, una de las aproximaciones más populares para la construcción de

---

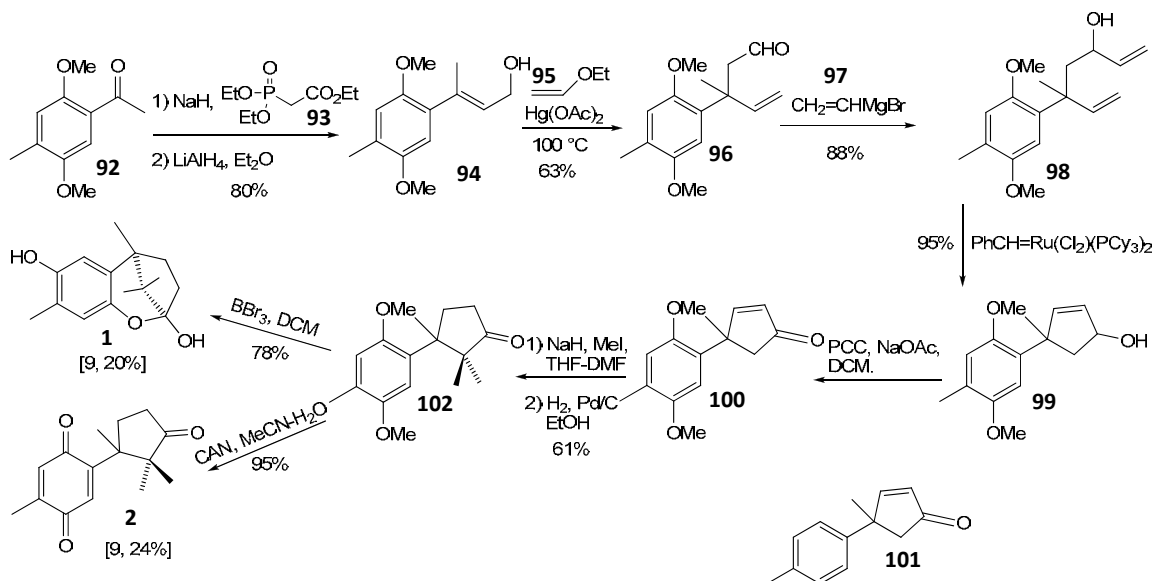
<sup>d</sup> En la mayoría de las publicaciones acerca de la síntesis de estructuras cuparénicas, se suele introducir al lector haciendo mención de dicha cualidad estructural de este tipo de compuestos.

<sup>e</sup> Refs., 78a, 78e-g, 78i-j, 79c, 79e, 84a-i.

<sup>f</sup> Refs. 42, 43, 74c, 84c, 79c-e. Enokipodinas: refs. 76j, 79h-i, 78j, 79b-c.

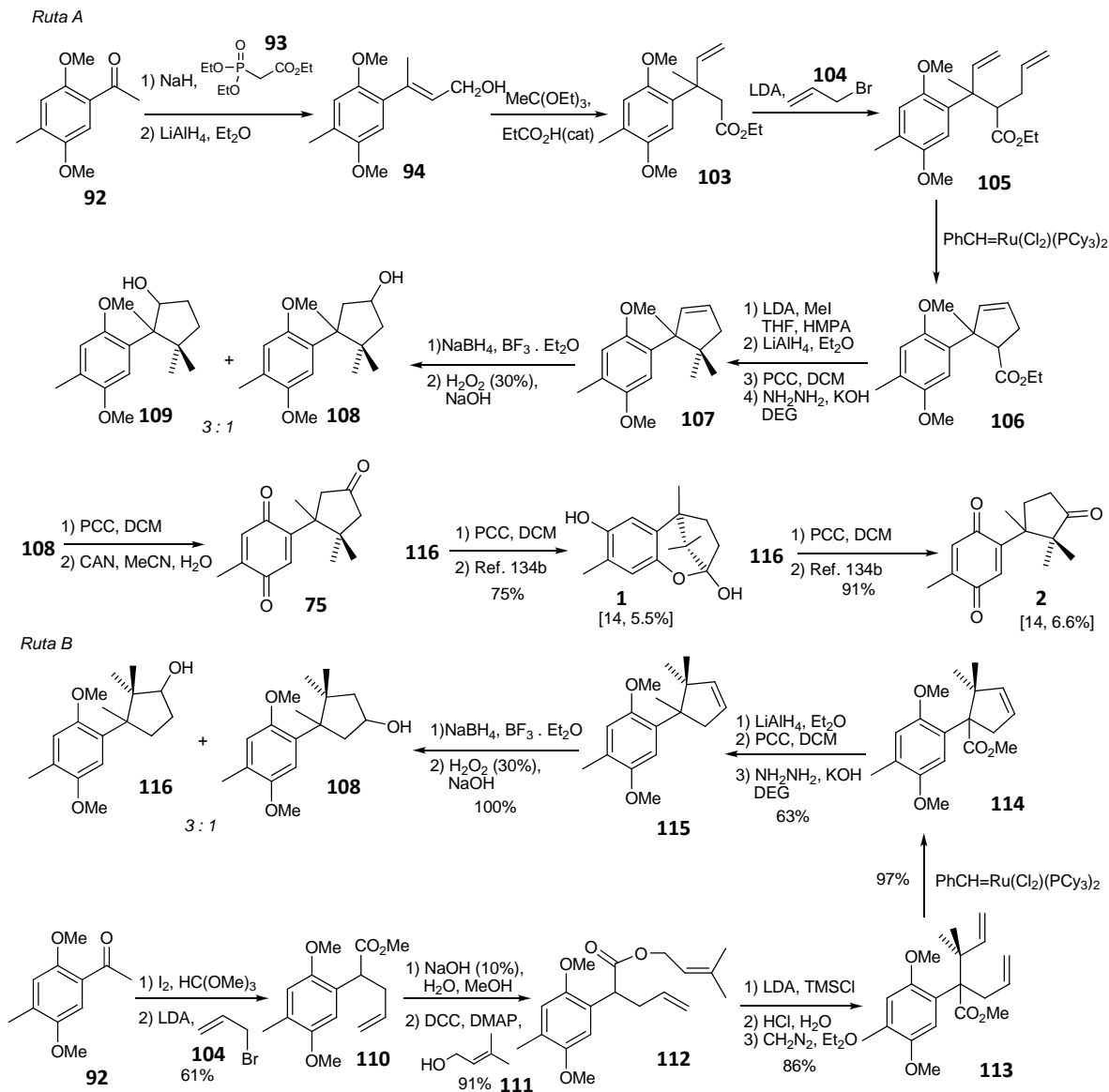
sesquiterpenos cuparénicos. Aunque esta metodología es de reciente incorporación a la colección de herramientas sintéticas para sintetizar estructuras cuparénicas, el número de trabajos publicados es ya considerable.

Srikrishna emprende el uso de la *metátesis de olefinas* para la obtención de cuparenos altamente funcionalizados justo con la síntesis de las enokipodinas A (**1**) y B (**2**)<sup>79b</sup> (esquema 4). Este método está basado en sus investigaciones sobre la síntesis de la  $\alpha$ -cuparenona (**39**) y de algunos herbertanos presentada años antes<sup>79a</sup>. Siendo fiel a sus tácticas preparativas de sus intermediarios clave, Srikrishna construye el aldehído  $\gamma,\delta$ -insaturado (**96**) por la transposición de *Claisen* de un éter alil vinílico (formado a partir del alcohol alílico **94** y el éter etilvinílico **95**, esquema 4). El grupo carbonilo resultante es atacado con el reactivo de *Grignard* vinílico **97**, para así acceder al derivado 1,6-diénico **98** que mantiene una función oxigenada en posición  $\gamma$  con respecto al arilo. Con esta estructura en mano, se efectuó la reacción de *RCM* accediendo al ciclopentenol **99**. Una oxidación con PCC les permite llegar a la estructura ciclopentanónica **100**, la cual es muy similar en cuanto a estructura y funciones a un intermediario muy común (**101**) en diferentes síntesis de la  $\alpha$ -cuparenona (**39**)<sup>76a-b, 76d-e, 77, 80</sup>. Las síntesis finalizan difiriendo en la desprotección del diéter metílico **102**, que en medio ácido da lugar a la enokipodina A (**1**), mientras que en condiciones oxidantes da lugar a la enokipodina B (**2**). Definitivamente esta publicación de Srikrishna presenta una fuerte influencia de tres de sus contribuciones anteriores<sup>76b-c,81</sup>, y tal como se mencionó líneas arriba, está prácticamente basado en su síntesis de la  $\alpha$ -cuparenona (**39**) publicada en 2002.



**Esquema 4:** Primera síntesis de las *enokipodinas* A y B (**1** y **2**) por Srikrishna, presentando la *RCM* como metodología de ciclación [#pasos, rendimiento total].

Cabe mencionar que con esta misma metodología, Srikrishna sintetizó la lagopodina A (**75**). El autor presentó en un trabajo publicado en 2006, dos rutas de síntesis para la preparación de este producto natural, basadas en *RCM*<sup>79c</sup>, aunque como se puede apreciar en el esquema 5, la regioselectividad de las reacciones de oxidación de un par de intermediarios clave (**107** y **115**) no fue específica, rescatando el hecho de que en una de las rutas se obtuvo un precursor potencial (**116**) de las *enokipodinas* A y B (**1** y **2**). De esta manera, en esta investigación se puede considerar que la segunda ruta representa también *síntesis formales* de este par de compuestos.



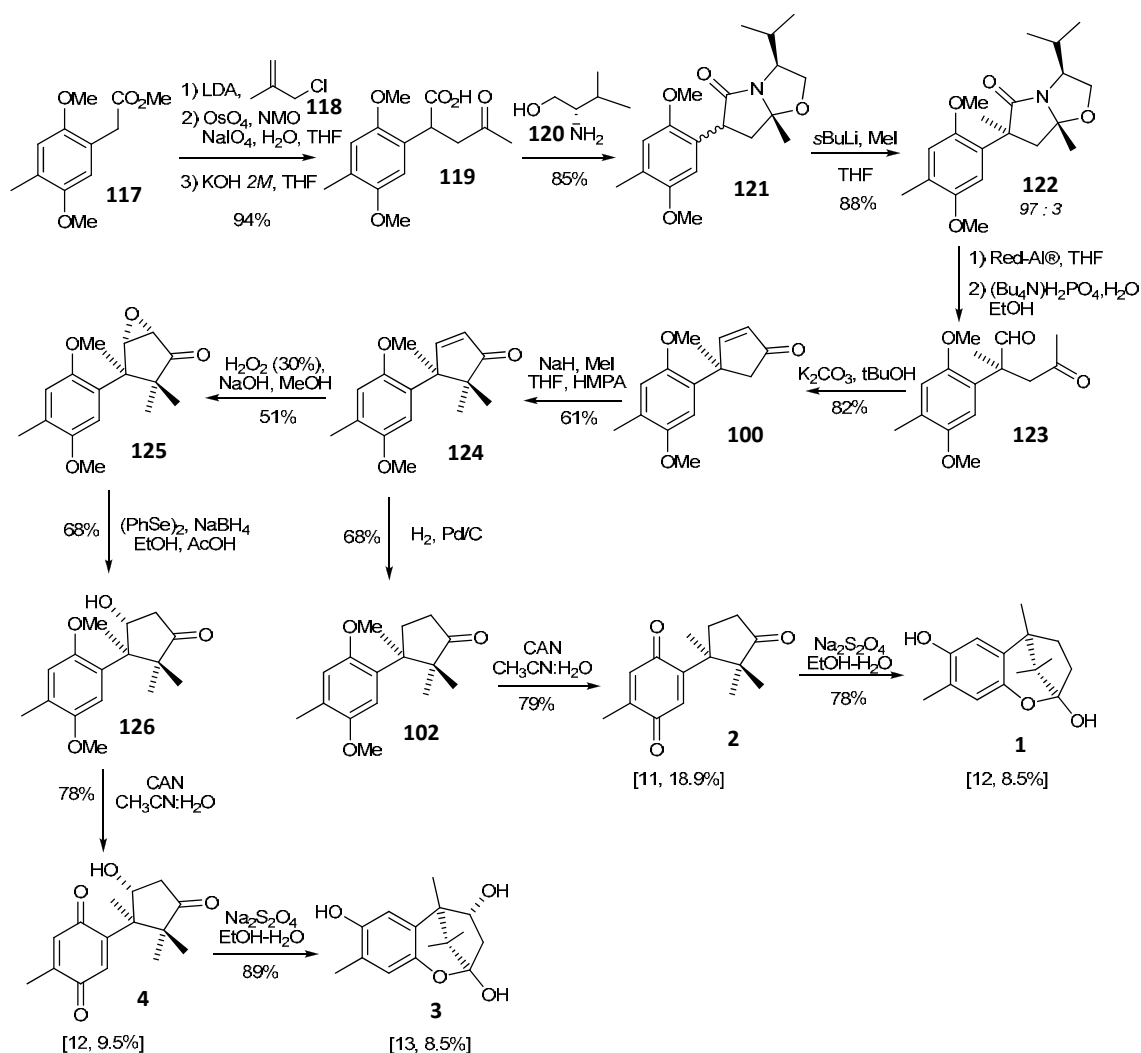
**Esquema 5:** Síntesis de la lagopodina A (**75**) y las enokipodinas A y B (**1** y **2**, formal) basada en RCM para la formación de ciclopentanos (la información dentro de los corchetes indica [# de pasos, rendimiento total]).

La segunda ruta (ruta B) mostrada en el esquema 5, estuvo basada en un trabajo sobre la primera síntesis total del metabolito espirobenzofuránico aislado del hongo *Acremonium* sp. HKI 0230<sup>79e</sup>.

La primera síntesis *total* enantioselectiva de las enokipodinas A-D (**1-4**), fue publicado en 2 distintas revistas por Kuwahara y Saito<sup>76h-i</sup> (esquema 6). Estos investigadores se basaron en el método de las lactamas bicíclicas quirales de Meyers para la síntesis enantioselectiva



del esqueleto cuparénico, tal como este autor y colaboradores lo habían usado para la síntesis enantioselectiva de la  $\alpha$ -cuparenona (**39**)<sup>76d</sup>. La construcción del estereocentro bencílico se efectuó por lo tanto utilizando el protocolo de alquilación diastereoselectiva de Meyers sobre la lactama quiral **121** (derivada del (*S*)-valinol (**120**) y el  $\gamma$ -cetoácido **119**). Dado que este trabajo fue basado casi por completo en la síntesis de la  $\alpha$ -cuparenona (**39**) ya mencionado<sup>76d</sup>, se puede considerar que su principal contribución radica en la oxidación de la ciclopentenona **124** y la apertura reductiva de tipo *Miyashita*<sup>82</sup> para introducir el hidroxilo en la posición 4 característico de las enokipodinas C (**3**) y D (**4**).



**Esquema 6:** Síntesis de las enokipodinas A-C (**1-4**) por Kuwahara (la información dentro de los corchetes indica [# de pasos, rendimiento total])

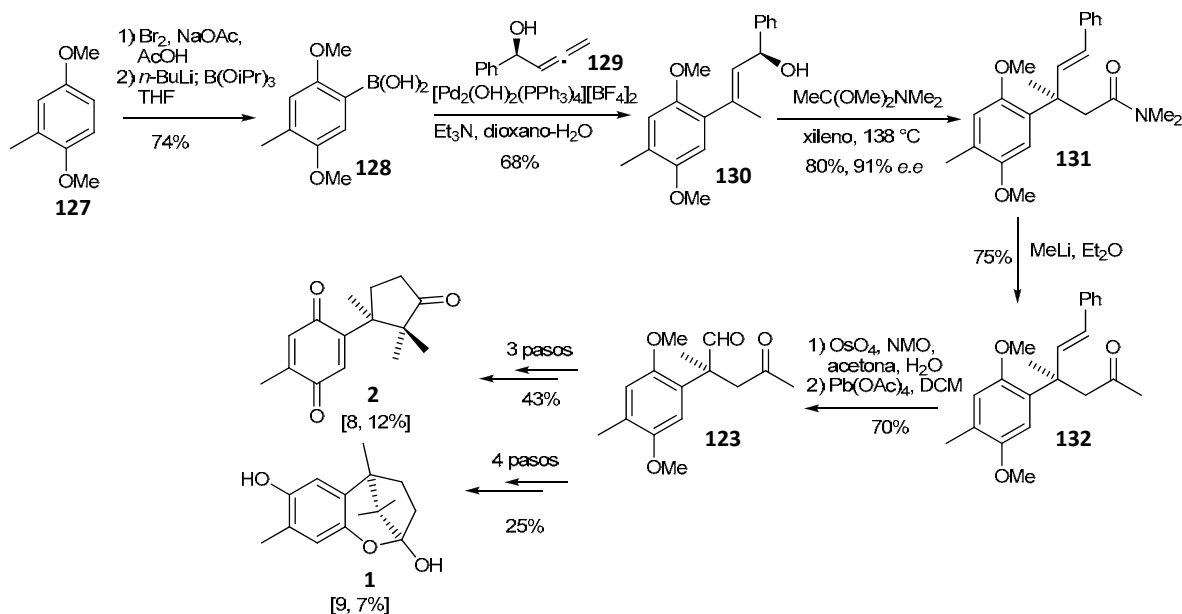
Por otro lado, este trabajo muestra una aproximación diferente para sintetizar **100** (también preparada por Srikrishna, esquema 4), que es resultado de la condensación aldólica intramolecular del precursor cetoaldehído **123**. Es un hecho interesante el que una cantidad considerable de autores han apreciado que la obtención de **100** (o **101**) por condensación en medio básico, resulta ser la vía más sencilla o expedita para lograr la síntesis de estructuras cuparénicas. Esto posiblemente sea consecuencia de la relativa sencillez en la cuaternarización del centro homobencílico, así como de la reducción de la porción ciclopentenónica mediante reacciones ampliamente conocidas. Por lo tanto es comprensible que en algunas ocasiones ciertos autores presentan la síntesis de sesquiterpenos cuparénicos a partir del precursor quiral **123**, lo cual obedece a la intención de evaluar la eficacia de metodologías novedosas para la construcción asimétrica de centros cuaternarios bencílicos.

Esto se puede apreciar de forma muy explícita en el trabajo publicado recientemente por Yoshida<sup>76j</sup> (esquema 7), el cual presenta una fuerte influencia por parte de la síntesis de la  $\alpha$ -cuparenona por (**39**) Srikrishna<sup>76b</sup>. Sin embargo, los autores le dan cierta *originalidad* a la secuencia de síntesis de las enokipodinas A y B (**1** y **2**) al cambiar la transposición de *Claisen-Johnson* en la síntesis de Srikrishna por la de *Claisen-Eschenmoser*, así como en la síntesis del cetoaldehído **123** a partir de una ceto-olefina donde usan la secuencia hidroxilación-ruptura oxidante con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , en lugar de la ozonólisis utilizada por Srikrishna. Otra aportación que se le puede atribuir al autor es el hecho de mejorar la eficiencia de la ciclación utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en  $t\text{BuOH}$ , para hacerla cuantitativa<sup>g</sup>. La síntesis en sí parte del ácido arilborónico **128**, que se obtiene a partir del diéter metílico de la metil hidroquinona (**127**), el cual es acoplado con el alcohol alénico ópticamente activo **129** catalizado por paladio<sup>h</sup>. El alcohol alílico **130** así obtenido, se sometió a la ya mencionada transposición de *Claisen-Eschenmoser* para obtener la amida **131**, que por acción de  $\text{MeLi}$  y la degradación oxidativa con  $\text{OsO}_4$  y  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  del alqueno, produjo el

<sup>g</sup> Los rendimientos típicos de las ciclaciones con cetoaldehídos utilizando  $\text{KOH}$  o inclusive  $\text{K}_2\text{CO}_3$  se encontraban alrededor del 80%. Ver *refs. 76a-c*

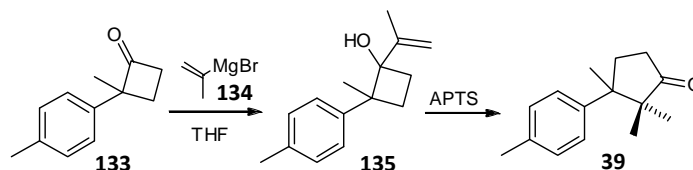
<sup>h</sup> Este nuevo acoplamiento es original del autor, por su importancia obvia no sería sorprendente que en un corto plazo se le conozca como *acoplamiento de Yoshida*. Ver *ref. 83*.

cetoaldehído **123**. De ahí se aplica por completo el protocolo de Kuwahara<sup>76h-i</sup> para obtener las enokipodinas A (**1**) y B (**2**).



**Esquema 7:** Síntesis de las enokipodinas A y B (**1** y **2**) por Yoshida (La información dentro de los corchetes indica [# de pasos, rendimiento total])

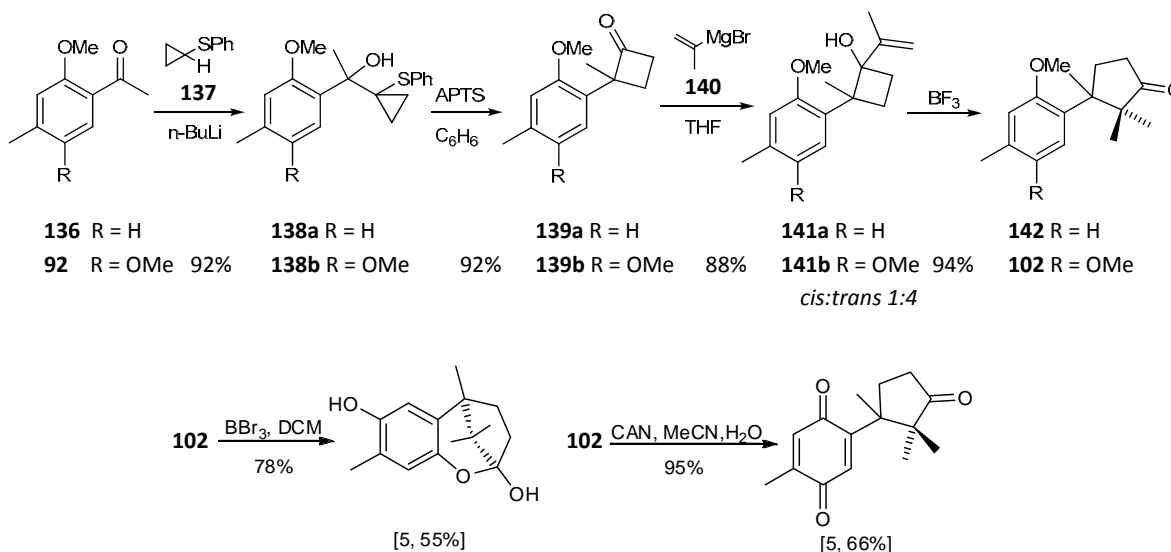
En 2005 Piras propuso una metodología muy interesante para sintetizar la  $\alpha$ -cuparenona (**39**)<sup>78i</sup> (esquema 8). Basándose en el trabajo propuesto por Fukumoto<sup>78g</sup> para la preparación del anillo ciclobutanónico **133** (aunque a diferencia de este último, Piras lo prepara de manera racémica), los autores adicionan sobre el carbonilo el reactivo de Grignard vinílico **134** para formar el ciclobutanol **135**, que en medio ácido presenta una transposición de tipo *semi-pinacólico* obteniéndose directamente la  $\alpha$ -cuparenona (**39**) con un buen rendimiento en la ciclación (76%).



**Esquema 8:** Empleo de ciclobutanoles  $\alpha,\beta$ -insaturados terminales para formar ciclopentanonas ( $\alpha$ -cuparenona).

Como puede apreciarse, la aproximación de Piras involucra la construcción directa del enlace que une dos centros cuaternarios, lo cual le da cierto atractivo especial.

Posteriormente, el mismo autor informó las síntesis de las ( $\pm$ )-enokipodinas A y B (**1** y **2**, esquema 9) así como del ( $\pm$ )-cupareno (**10**) y de la ( $\pm$ )-cuparen-1,4-quinona<sup>78j</sup> (**65**). La metalación y alquilación del sulfuro de ciclopropil fenilo (**137**) con las metilcetonas **136** y **92**, produjo los carbinoles **138a** y **138b**, respectivamente. Estos carbinoles sufren entonces la expansión de anillo catalizada por ácido para así obtener las ciclobutanonas **139a** y **139b**. La adición del bromuro de isopropenil magnesio (**140**) sobre las ciclobutanonas da lugar a los ciclobutanoles **141a** y **141b** de manera diastereoselectiva. Para finalizar la síntesis, el tratamiento de los ciclobutanoles *exo*-alílicos en medio ácido da lugar a las estructuras cuparenónicas **142** y **102**. El autor refiere a las reacciones necesarias para terminar las síntesis de las enokipodinas A y B las cuales ya habían sido exploradas por Srikrishna<sup>79b</sup> o Kuwahara<sup>76h-i</sup>.



**Esquema 9:** Síntesis de las enokipodinas A y B (**1** y **2**) por Piras *vía* expansión. (La información dentro de los corchetes indica [#pasos, rendimiento total])

Es interesante mencionar el hecho de que la adición del reactivo de *Grignard* **140** sobre las especies ciclobutanónicas **139a** y **139b** ocurra de manera diastereoselectiva, puesto que de

esta manera la transposición de tipo pinacólico también podría ocurrir de manera diastereodiferenciada, tal como lo demostró Fukumoto<sup>78g, i</sup>.

Una vez teniendo un panorama sobre las metodologías existentes para la síntesis de compuestos sesquiterpénicos cuparénicos, y con especial atención a aquellas enfocadas en la síntesis de las enokipodinas A y B (1 y 2, tabla 2), **se advirtió la oportunidad de aplicar una metodología aún no utilizada** para la construcción eficiente del anillo ciclopentánico, para así proponer una nueva síntesis de estos productos naturales.

**Tabla 2.** Comparación de las síntesis existentes de las enokipodinas A y B (1 y 2)

| Autor*     | Año  | Estrategia de construcción           | No. de pasos. <sup>†</sup><br>(1, 2) | Categoría y Estereoquímica | Rendimiento total <sup>‡</sup> %<br>(1, 2) | Ref.  |
|------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--|-------|
| Kuwahara   | 2004 | Condensación aldólica intramolecular | 13, 12                               | Total, asimétrica          | 8.5%, 9.5%                                 | 76h-i |
| Yoshida    | 2009 | Condensación aldólica intramolecular | 9, 8                                 | Formal, asimétrica         | 5%, 9%                                     | 76j   |
| Piras      | 2007 | Expansión de anillo                  | 5, 5                                 | Formal, racémica           | 55%, 66%                                   | 78j   |
| Srikrishna | 2004 | <i>RCM</i>                           | 9, 9                                 | Total, racémica            | 20%, 24%                                   | 79b   |
| Srikrishna | 2006 | <i>RCM</i>                           | 14, 14                               | Formal, racémica           | 5.5%, 6.6%                                 | 79c   |

\* Sólo se menciona al primer autor.

<sup>†</sup> Se considera que la síntesis expresamente comienza con la materia prima aromática *ya incluyendo* un vector de construcción.

<sup>‡</sup> Para fines de comparación, en las síntesis *formales* se consideraron los rendimientos de los pasos adicionales informados en las citas referidas.

De tal forma que la propuesta de una estrategia donde el paso clave involucrara **la síntesis de la estructura ciclopentánica, mediante la construcción de un enlace C-C para la generación de 2 centros cuaternarios contiguos**, nos pareció que resultaría bastante atractiva.

<sup>i</sup> Aunque es importante señalar que Fukumoto efectuó la expansión empleando una metodología basada en el uso de un selenóxido como especie saliente, lo cual a su vez fue propuesto originalmente por Gadwood (*ref. 78f*).

**Objetivos**

### 3.1 Objetivo principal

Sintetizar los sesquiterpenos cuparénicos enokipodinas A y B (**1** y **2**), mediante una ciclación intramolecular regiocontrolada para la obtención de sistemas ciclopentánicos.

### 3.2 Objetivos particulares

Implementar la ciclación intramolecular vía la apertura nucleofílica de epóxidos para la síntesis de las enokipodinas A y B.

Estudiar el efecto del grupo estabilizador de carbaniones bencílicos en la quimio y regioselectividad de la reacción de ciclación en sistemas epoxianiónicos.

Estudiar los efectos de disolvente y temperatura de la reacción de ciclación en sistemas epoxianiónicos que pudieran llevar a la síntesis de las enokipodinas A y B.

Estudiar el papel de las *especies ácidas* involucradas en la ciclación aniónica intramolecular de epóxidos.

Optimizar la metodología de ciclación para la construcción eficiente de sistemas ciclopentánicos.

Desarrollar y optimizar una ruta de síntesis eficiente para la obtención de las enokipodinas A y B.

*Primera parte:*

*Estudios sobre la ciclación en medio básico de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxiésteres*



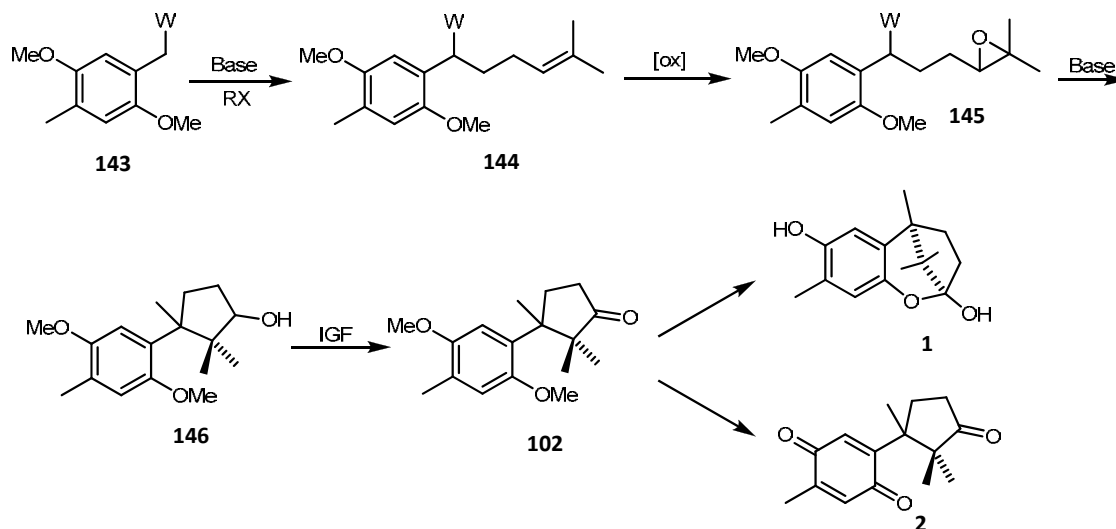
#### 4.1 Planteamiento del problema

La oportunidad de plantear *una nueva síntesis de las Enokipodinas A y B (1 y 2) empleando como metodología clave una ciclación tipo Stork* se apreció como un objetivo plausible, por lo que el reto principal de esta metodología consistió en **la construcción del anillo ciclopentanónico vía una apertura nucleofílica intramolecular de un epóxido trisustituído**.

La ruta sintética tentativa se basó parcialmente en el trabajo realizado por Ávila-Zárraga y Maldonado, en su síntesis de la  $\alpha$ -cuparenona (**39**)<sup>84i, j</sup>. La estrategia sintética (esquema 10) se planteó de la siguiente manera: 1) Partir de un sustrato aromático **143**, el cual ya incorpora las funciones características de las enokipodinas (grupos oxigenados y alquílicos, en posiciones relativas 1,4 para los primeros y 2,5 para los segundos); dicho sustrato deberá de incluir en uno de los grupos alquilo un vector de funcionalización con el cual se pueda lograr la construcción de la estructura lateral que al final constituirá el anillo ciclopentánico. 2) Mediante una C-alkilación, se anexará una cadena homoisoprenílica para así obtener un compuesto *monoalquilado* **144**. 3) Oxidación del residuo olefínico para la obtención de un epoxi derivado **145**. 4) El paso clave de la síntesis es efectuar la ciclación tipo *Stork* promoviendo un producto *no favorecido* por la teoría clásica de ciclaciones<sup>6,7</sup>, para la generación del anillo ciclopentánico **146**. Esto involucra la formación de un enlace C-C por apertura nucleofílica intramolecular del grupo oxiranilo, conduciendo a la construcción simultánea de dos centros cuaternarios contiguos. 5) Interconversión de grupos funcionales para así obtener la ciclopentanona **102**. 6) Divergencia de la ruta para efectuar desprotecciones quimiodiferenciadas de las funciones *1,4-dioxigenadas* para lograr la síntesis de ambas moléculas objetivo (**1 y 2**).

---

<sup>j</sup> Pág. 35

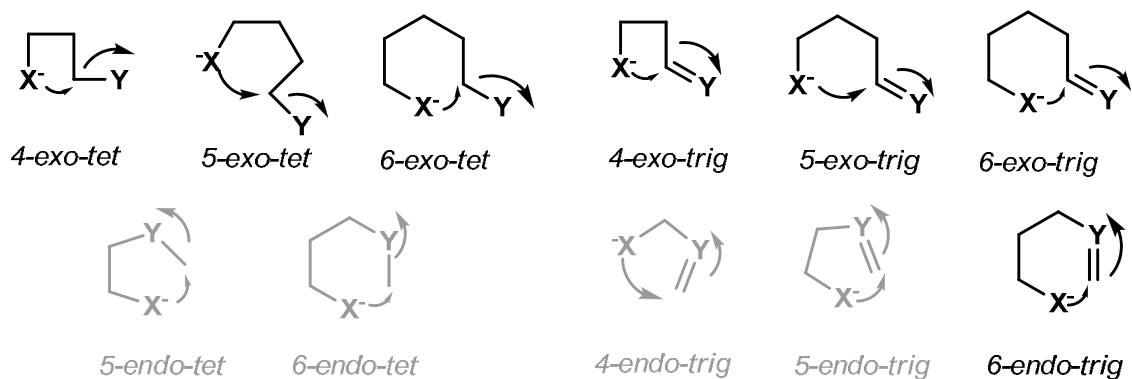
Primera parte: Estudios sobre la ciclación de  $\alpha$ -aril-  $\delta$ -epoxiésteres

**Esquema 10:** Ruta sintética tentativa para la preparación de las enokipodinas A y B (1 y 2).

#### 4.2 Antecedentes del método

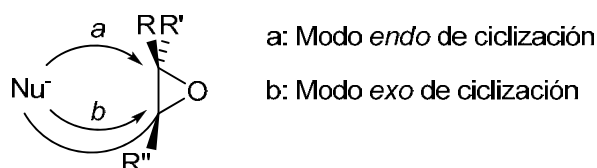
Existen informes donde las ciclaciones *5-endo*, consideradas como *no favorecidas*, son clasificadas dentro de tres categorías: régimen nucleofílico, régimen electrofílico, y ciclaciones iniciadas por radicales. Dentro de estas tres, las ciclaciones de tipo *5-endo* bajo régimen nucleofílico son las de menor frecuencia en química sintética, comparadas con los otros dos tipos de ciclación<sup>84i, 85</sup>.

Si bien es cierto que la regioquímica de este último tipo de ciclaciones dependerá de factores como la reorganización en términos de ángulos de enlace y distancia, así como la estabilización de la carga *positiva* incipiente sobre el o los carbonos que reciben el ataque nucleofílico<sup>85f</sup> (o inclusive la estabilidad del anillo final), es bien conocido, aunque hay excepciones<sup>85</sup>, que las ciclaciones que involucran el desplazamiento nucleofílico intramolecular *5-endo* no está favorecido, tal cual lo formalizó *Baldwin* en su trabajo donde se acuñó el término que lleva su nombre<sup>7</sup> (figura 8).

Primera parte: Estudios sobre la ciclación de  $\alpha$ -aril-  $\delta$ -epoxiésteres

**Figura 8.** Modelo de *algunos* modos de ciclación tetraedrales (tet) y trigonales (trig). En negro: ciclaciones predichas como *favorecidas*; en gris: ciclaciones predichas como *no favorecidas* por Baldwin.

Baldwin comenta que las *reglas de apertura de anillos de tres miembros para formar estructuras cíclicas*, parecen encontrarse dentro del comportamiento de los sistemas tetraedrales y trigonales, prefiriendo los modos *exo* de ciclación (figura 9). Esta afirmación hace referencia al trabajo realizado por Stork<sup>6b</sup> en 1974, y además está sustentada por evidencia experimental<sup>86</sup> y computacional<sup>87</sup> en la ciclación de epoxialcoholes.

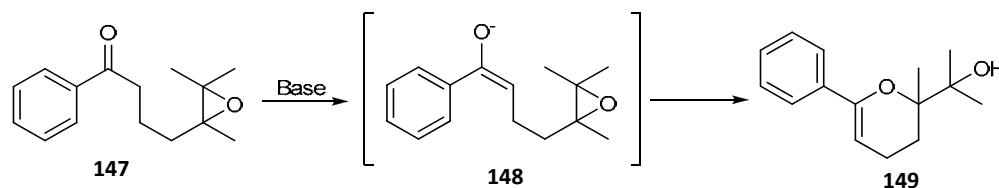


**Figura 9.** Modos de ciclación para la apertura nucleofílica intramolecular de *epóxidos*.

El trabajo mencionado arriba, fue publicado simultáneamente con otro donde Gilbert Stork propuso formalmente un *método general* de formación de anillos<sup>k</sup>. La elección de Stork por el grupo *ciano* como estabilizador de un carbanión (por acción de una base sobre el nitrilo correspondiente), estuvo apoyada en la alta nucleofilia de la especie, consecuencia de la baja acidez de los protones en posición  $\alpha$ . Aún más destacable, el intento por parte de Stork para ciclar otras especies bifuncionalizadas, como las epoxicetonas, lo llevaron a reacciones no eficaces o bien a la obtención de productos

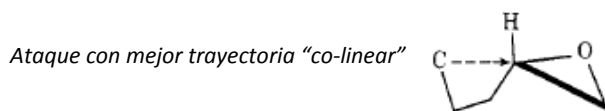
<sup>k</sup> Stork comenta que su interés por la obtención de  $\gamma$ -hidroxinitrilos cíclicos originalmente respondía a su inquietud por utilizarlos como precursores de sistemas desoxigenados, o bien como materias primas en secuencias involucrando la fragmentación de *Wharton*. Ver *ref.* 88.

indeseables como resultado de la hetero-alkilación en lugar de la C-alkilación<sup>1</sup> (esquema 10).



**Esquema 10.** Complicaciones en la formación de carbociclos por la hetero-alkilación intramolecular de epoxicetonas.

Teniendo a los epoxinitrilos como las materias primas con mejor perfil de reactividad, Stork observó que el anillo oxiránico imponía cierta rigidez estructural en el sistema para dificultar el ataque nucleofílico intramolecular en el carbono *distal*, por lo que la mejor trayectoria para el ataque nucleofílico correspondía a aquella donde el carbono *proximal* del anillo oxiránico era el participante (figura 11).

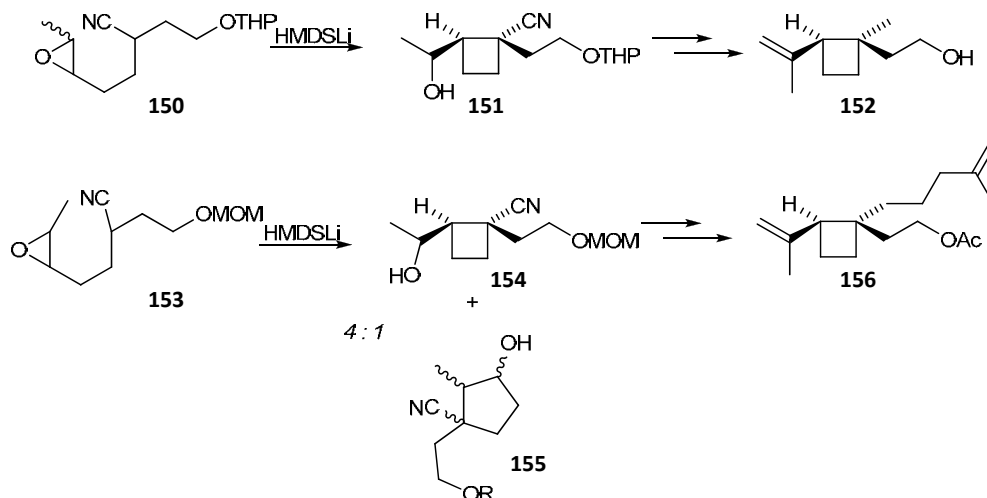


**Figura 11.** Modelo que sugiere una mejor interacción por parte de un carbono nucleofílico atacando al carbono *proximal* del anillo oxiránico.

Por lo tanto, el caso especial de la ciclación de  $\delta$ -epoxinitrilos podía considerarse como un método general para la síntesis de anillos de cuatro miembros *que no se basa en cicloadiciones [2+2]<sup>m</sup>*. Esto fue ejemplificado por el mismo Stork en la síntesis del ( $\pm$ )-grandisol<sup>6b</sup> (**152**), así como por Guerrero<sup>91</sup> en 1999, sintetizando a la feromona sexual de *Aspidiotus nerii* (**156**) (esquema 11).

<sup>1</sup> Aunque tal como lo refiere Stork, cuando el oxígeno queda geoméricamente fuera de la posibilidad como nucleófilo atacante, las epoxicetonas pueden ser materias prima útiles para la formación de carbociclos. Ver *ref. 89*

<sup>m</sup> Por lo general, los ciclobutanos han sido preparados de manera clásica vía ciclaciones [2+2] que son realizadas comúnmente por vía fotoquímica. Ver *ref. 90*.

Primera parte: Estudios sobre la ciclación de  $\alpha$ -aril-  $\delta$ -epoxiésteres

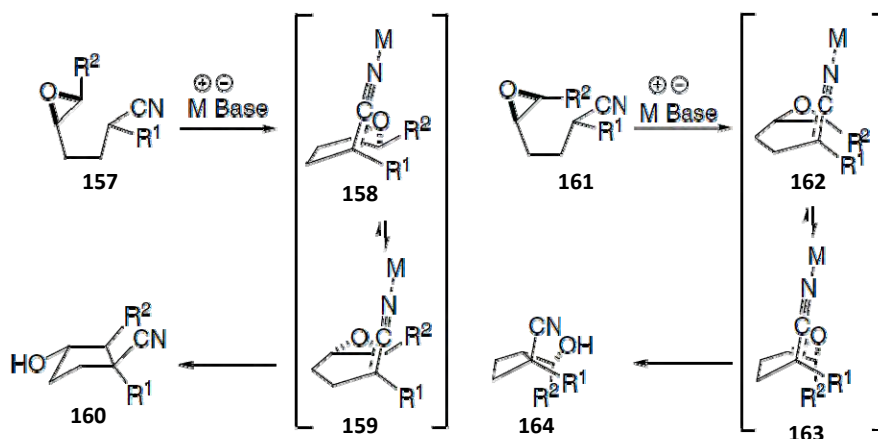
**Esquema 12.** Síntesis del ( $\pm$ )-grandisol (**152**) y la feromona sexual de *Aspidiotus nerii* (**156**) por Stork (1974) y Guerrero (1999) respectivamente.

Se pueden hacer dos observaciones interesantes con respecto a los trabajos de Stork y Guerrero. En primer lugar, aunque el primer autor no comenta la obtención de algún producto ciclopentánico, el segundo sí lo informa mencionando una proporción (proveniente de su *mejor* experimento) de 4 a 1, donde el isómero ciclobutánico **154** prevalece sobre el isómero ciclopentánico<sup>n</sup> **155**. En segundo lugar, Stork menciona que la estereoquímica *cis* de las cadenas carbonadas del producto ciclobutánico **151**, es atribuida a la demanda estérica del grupo ciano, que al parecer es mayor que la correspondiente a un grupo alquilo normal, consecuencia de la estructura alénica de la sal metálica. A su vez, Guerrero refiere esta aseveración de Stork para explicar también la estereoquímica *cis* de su producto de ciclación **154**.

Pero existe otro factor que Stork eludió y que fue destacado pertinentemente por Lallemand<sup>92</sup> en 1975. Experimentos realizados sobre epoxinitrilos que se diferenciaban en la configuración del anillo oxiránico (*cis* y *trans*), lo llevaron a proponer que en la ciclación de los epóxidos *trans*, al parecer por factores geométricos se obtenían especies **ciclopentánicas**. Incluso, aunque pudieran estar participando interacciones estéricas en los estados de transición de la ciclación altamente regioselectiva de *cis*- $\delta$ -epoxinitrilos

<sup>n</sup> Guerrero dejó indeterminadas las orientaciones de los sustituyentes pues al parecer no efectuó análisis complementarios que le permitieran asignar la identidad estereoquímica de la especie ciclopentánica **155**.

como lo afirma Stork, la formación preferencial de los isómeros **ciclobutánicos** obtenidos en sus primeros trabajos parece ser principalmente una consecuencia de la estereoquímica *cis* en el sustrato. Todo hace indicar que Stork no consideró la estereoquímica del oxirano, o incluso la desconocía, puesto que en los esquemas de reacción de su artículo la configuración de los epóxidos está *indeterminada* (ver esquema 12), cuando que había empleado la reacción de *Wittig* para la construcción del alqueno precursor del epóxido utilizando un *iluro* no estabilizado<sup>o</sup>. Fleming y Shook<sup>94a</sup> ofrecen una interpretación concisa: los  $\delta$ -epóxidos con sustituyentes *cis* (**161**) generan ciclobutanos (**164**, mediante un proceso de ciclación *exo*) con los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  alternados (esquema 13), de manera que reducen las interacciones repulsivas estéricas del estado de transición (**162**  $\rightleftharpoons$  **163**). Los  $\delta$ -epóxidos *trans* (**157**) dan lugar predominantemente a ciclopentanos (**160**), mediante una ciclación *endo*, al preferirse una conformación (**158**  $\rightleftharpoons$  **159**) donde las interacciones se minimizan por tener a los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  en disposiciones opuestas.

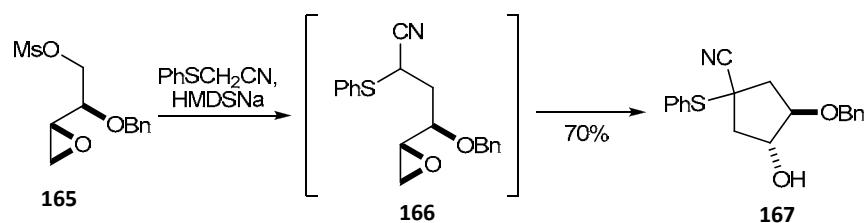


**Esquema 13.** Modelos de Fleming y Shook para representar las observaciones y conclusiones realizadas por Lallemand, con respecto a la influencia de la estereoquímica de los  $\delta$ -epoxinitrilos en la regioselectión de la reacción de ciclación (tomado de la ref. 94a).

<sup>o</sup> El hecho de que los *iluros no estabilizados* generan por la reacción de *Wittig* principalmente olefinas con configuración *Z*, se conoce desde antes de 1970 (el trabajo de Stork fue publicado en 1974). Ver la ref. 93 donde se comenta concretamente las consecuencias estereoquímicas de la reacción de *Wittig*. También ver ref. 109a.

A pesar de que la ciclación de *Stork* fue propuesta originalmente para la formación de anillos ciclobutánicos<sup>6b,91,92,p</sup>, su principal uso ha sido para la formación prácticamente exclusiva de ciclopropanos<sup>95</sup> a través de modos de ciclación *3-exo*. También ha sido empleada para la preparación de carbociclos y heterociclos de 5<sup>96</sup> y 6<sup>97</sup> miembros, mediante procesos *exocíclicos*. Por lo tanto resulta sorprendente que solamente un par de grupos de investigación, incluyendo el de *Stork*, han utilizado esta metodología para la construcción de estructuras ciclobutánicas con fines sintéticos.

Posiblemente el hecho de encuadrar a la ciclación de *Stork* como un método *exclusivo* para la obtención de anillos ciclobutánicos cuando se parte de  $\delta$ -cianoepóxidos, provocó que no se considerara como herramienta fiable para la obtención de ciclopentanos mediante un proceso *endo*. A pesar de esto, casi 10 años después, Barrière logró la síntesis de una estructura ciclopentánica **167** mediante un proceso *5-endo*<sup>98</sup> (esquema 14).



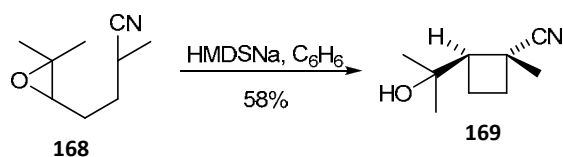
**Esquema 14.** Obtención del ciclopentano **167**, mediante un proceso *5-endo* por Barrière. Nótese que el epóxido se encuentra monosustituído.

Este resultado no está en contradicción con las observaciones originales de *Stork*, puesto que en su primer trabajo<sup>6a</sup> se indica que la formación *preferente* de las estructuras ciclobutánicas sobre las ciclopentánicas, se presenta cuando el anillo oxiránico se **encuentra igualmente sustituido** en ambos carbonos. Así, el resultado de Barrière se puede explicar por la menor congestión estérica al presentarse la aproximación carbaniónica hacia el oxirano por el carbono oxiránico *distal*.

Siendo las contribuciones de *Stork*, Guerrero, Lallemand y Barrière como las únicas evidencias experimentales sobre el comportamiento de los  $\delta$ -epoxinitrilos en ciclaciones

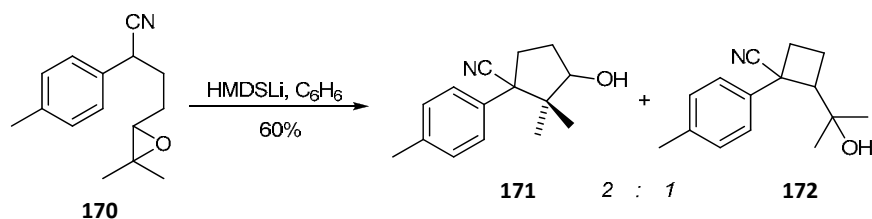
<sup>p</sup> Durst también logró preparar ciclobutanos mediante procesos *4-endo* al manejar condiciones especiales en sus sistemas de reacción. Ver *ref.* 95j.

intramoleculares, quedaba hasta cierto punto *un hueco de información* sobre el desempeño de los  $\delta$ -epoxinitrilos trisustituídos en este tipo de reacciones. La única excepción, que por cierto fue realizada por Stork, era la ciclación del epoxinitrilo **168** para dar el ciclobutano **169** en rendimiento moderado (58%)<sup>6b</sup> (esquema 15). No se informa sobre el aislamiento de ciclopentanos, aunque sí se comenta la estereoquímica *trans* (CN vs dimetilcarbinol) del ciclobutano obtenido (**169**).



**Esquema 15.** Único trabajo documentado de la ciclación aniónica de  $\delta$ -epoxinitrilos trisustituídos previo al trabajo de Ávila y Maldonado publicado en 2000<sup>84i</sup>.

Con este resultado como única evidencia experimental del comportamiento químico de los  $\delta$ -epoxinitrilos trisustituídos, Ávila-Zárraga y Maldonado<sup>84i,99</sup>, en la búsqueda de una preparación eficiente del ciclobutano **172**, observaron que las anotaciones hechas por Stork con respecto a la regioquímica de este tipo de sustratos no eran congruentes con sus resultados. Es más, la regioselección de la reacción presentaba una *inversión* con preferencia hacia el carbociclo ciclopentánico **171** (esquema 16).



**Esquema 16.** Ciclación de un  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilo con la finalidad de obtención del ciclobutano **172** (basados en los resultados de Stork). La regiopreferencia de la reacción se dirige hacia la obtención de **171**.

Esta excepción a la regioselección de la ciclación del arilonitrilo **170** posiblemente se deba a la evasión de las formas transitorias **158** y **163** (Esquema 13)<sup>q</sup> para así minimizar la compresión estérica entre el grupo aromático y el *gem*-dimetilo. Por lo tanto, dicho efecto

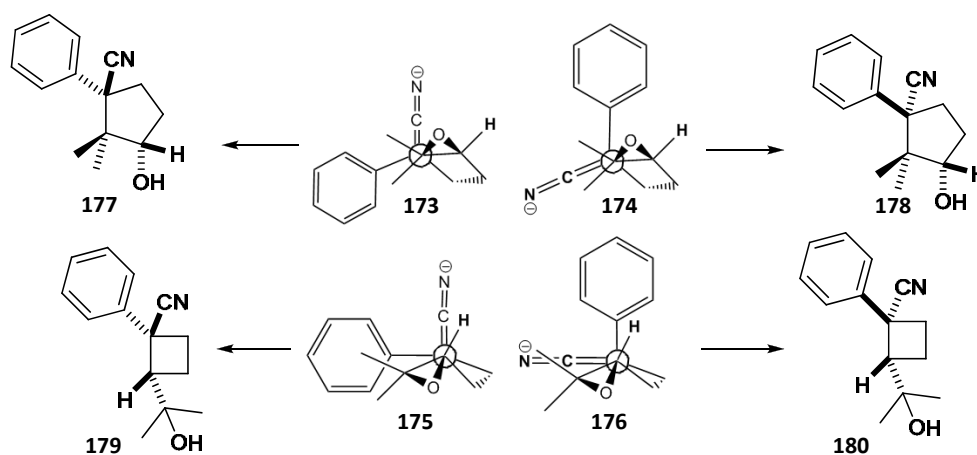
<sup>q</sup> Estas formas son equivalentes cuando se trata de un epoxinitrilo trisustituído y lo mismo sucede con **159** y **162**.



se ve disminuido al tomar la reacción el camino que involucra a los estados de transición **159** y **162**.

### 4.3 Discusión e hipótesis

Evaluando los resultados obtenidos por Ávila-Zárraga y Maldonado, se modelaron hipotéticamente los arreglos que pudieran presentar los estados de transición conducentes a los 4 isómeros (2 parejas diastereoisoméricas de regioisómeros) posibles<sup>r</sup>. (esquema 17)

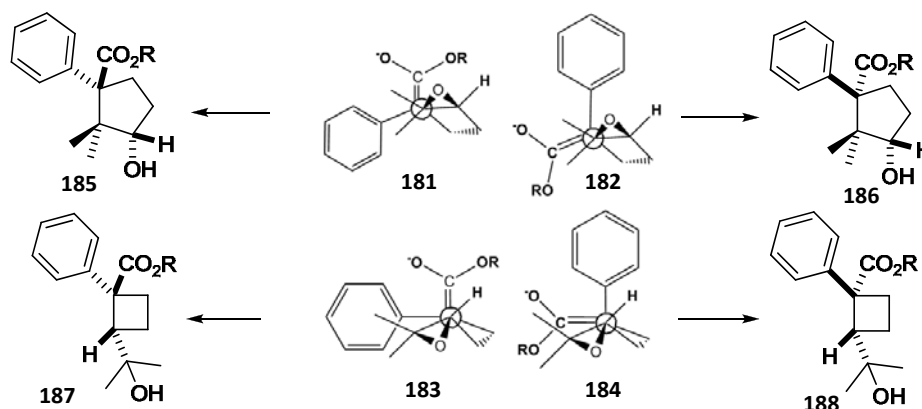


**Esquema 17.** Posibles arreglos de los estados de transición que conducen a la ciclación *endo* (proceso deseable, arriba), y aquellos que conducen a la ciclación *exo* (no deseable, abajo).

Si bien los trabajos de Stork y Guerrero sugieren que el estado de transición **176** no está favorecido (y por lo tanto no se espera la obtención del producto **180**), no existe información previa que pudiera proponer la estereoquímica de los productos ciclopentánicos.

<sup>r</sup> Si bien Ávila-Zárraga y Maldonado no comentan sobre la estereoquímica del producto ciclopentánico **171**, la estereoquímica de la estructura ciclobutánica **172** fue asignada como *trans* (ver refs. 84i, 100). Por su parte Stork determinó la estereoquímica *trans* del ciclobutano **169** por no lactonizarse el  $\gamma$ -hidroxiácido derivado de la hidrólisis de dicho ciclobutancarbonitrilo (ref. 6a-b). Finalmente la misma estereoquímica encontró Guerrero en un derivado *sililado* de **154** y en **156** empleando experimentos NOE (ref. 91a). En estos ejemplos, el descriptor *trans* se refiere a la relación que guardan los grupos CN y *gem*-dimetilcarbinol.

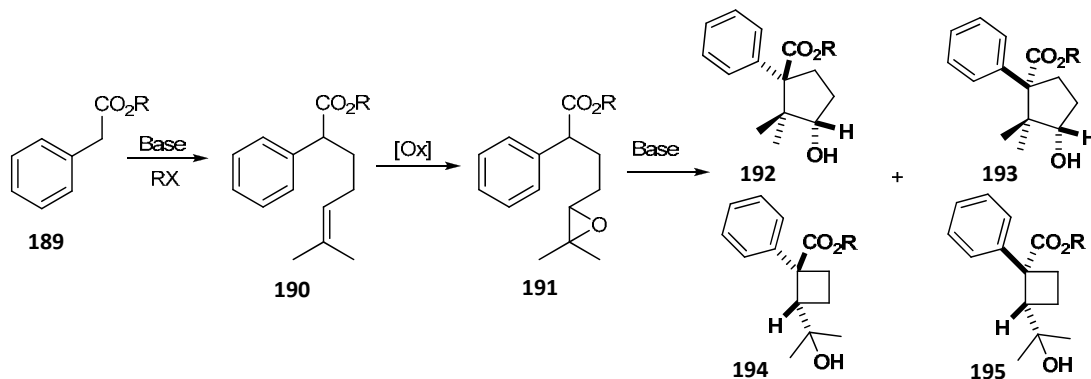
La propuesta inicial se basó entonces en el uso de  $\delta$ -epoxiésteres en lugar de  $\delta$ -epoxinitrilos; ya que se deseaba estudiar el efecto del grupo *carboxialquilo* de un éster y así evaluar una supuesta compresión estérica *acrecentada*; que permitiera regioselecciones mayores (esquema 18).



**Esquema 18.** Posibles arreglos de los estados de transición que conducen a la ciclación *endo* y *exo* con  $\delta$ -epoxiésteres.

#### 4.4 Metodología

Inicialmente el método involucró la preparación de una molécula modelo que incluyera las funciones mínimas necesarias para la evaluar la hipótesis formulada en la sección anterior. Por lo tanto, se planeó preparar al intermediario **191** por un protocolo de *alquilación-oxidación* de ésteres derivados del ácido fenilacético (**189**, esquema 19). Una vez que se dispusiera de **191**, se estudiaría su comportamiento diastereo y regioquímico en la ciclación, para lo cual se necesitaría emplear principalmente técnicas basadas en experimentos unidimensionales y bidimensionales de RMN-<sup>1</sup>H.



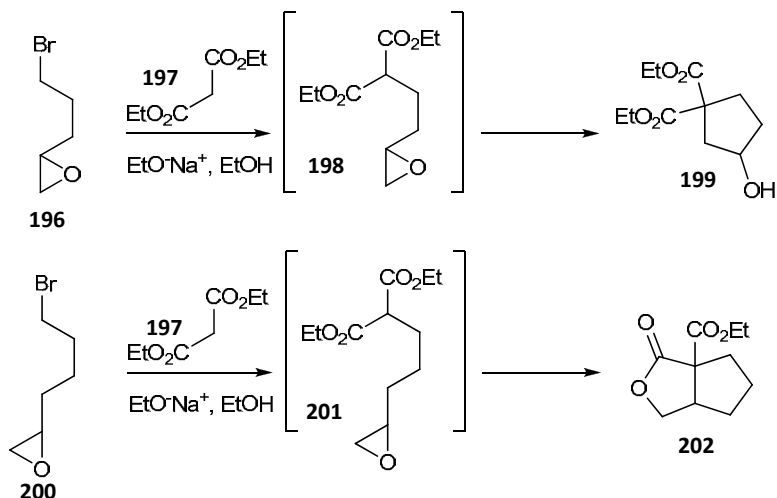
**Esquema 19.** Metodología planteada para el estudio de la ciclación de  $\delta$ -epoxiésteres en medio básico.

Desafortunadamente, existen pocos trabajos documentados donde se hayan empleado de manera satisfactoria los epoxiésteres como precursores de carbociclos. Si bien han sido utilizados para la formación de anillos ciclopropánicos,<sup>5,101</sup> así como en una ocasión para la preparación de anillos ciclohexánicos<sup>102a</sup> (en este último destacando el hecho de presentar procesos *endocíclicos*<sup>t</sup>), hasta donde se logró encontrar, sólo existe una publicación donde se emplean epoxiésteres para la construcción de estructuras ciclopentánicas<sup>103a</sup>.

Cruickshank y Fishman estudiaron la *condensación-ciclación tándem* tanto del 4-bromo-1,2-epoxibutano (**196**) como del 5-bromo-1,2-epoxipentano (**200**), con el malonato de dietilo<sup>103a</sup> (esquema 20). Evidencia espectroscópica de la reacción promovida por NaOEt mostró que en el primer caso se obtenía mayoritariamente el 3-hidroxi-ciclopentan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**199**). Así mismo, para el caso del segundo, todo indicó que se había obtenido el 1-oxo-2-oxabicyclo[3.3.0]octano-8-carboxilato de etilo (**202**).

<sup>s</sup> En uno de los trabajos donde se preparan carbociclos de 3 miembros, se aprecia una de las dificultades que potencialmente se podían presentar al trabajar con epoxiésteres, y es la formación de heterociclos por *O*-alquilación. Ver *ref. 101b*.

<sup>t</sup> En este trabajo Stork efectúa un ataque no favorecido *6-endo* al hacer participar al carbono distal del epóxido en un sistema alílico. Este efecto *endo* promotor ya había sido aplicado por Nicolaou para la síntesis de un fragmento tetrahidropiránico. Ver *ref. 102b*.

Primera parte: Estudios sobre la ciclación de  $\alpha$ -aril-  $\delta$ -epoxiésteres

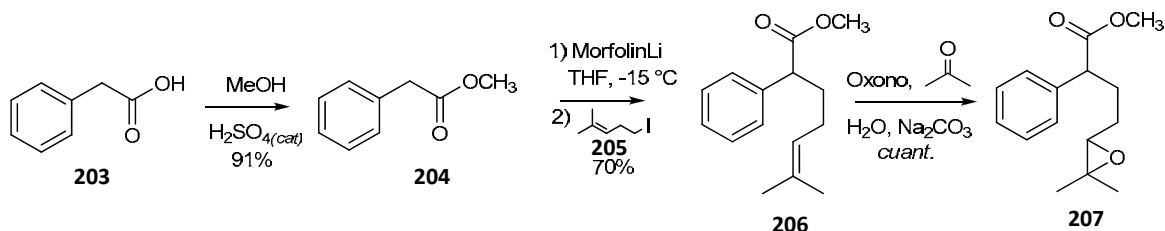
**Esquema 20.** Ensayos de interés realizados por Cruickshank y Fishman sobre la ciclación de  $\delta$ -epoxiésteres y  $\varepsilon$ -epoxiésteres.

Como puede apreciarse, ambos resultados son congruentes con los que se obtuvieron con los epoxinitrilos estudiados por Stork y Barrière, 5 y 15 años después respectivamente. Comparando la ciclación de **196** con el resultado obtenido por Barrière se puede observar que, al parecer también en este caso, el factor predominante para dirigir la ciclación es el estérico, llevándose a cabo entonces el ataque nucleofílico intramolecular sobre el carbono menos impedido. Así mismo, la ciclación *5-exo* presentada por el sustrato homólogo (**200**) posee congruencia tanto con los resultados de Stork como con las generalizaciones de *Baldwin*. El autor refiere al trabajo de Knipe y Stirling, quienes efectuaron un estudio cinético de la ciclación con diversos ésteres halogenoalquil malónicos<sup>103b</sup>. En este artículo se encontró que la formación de ciclopentanos está favorecida en un factor de  $10^3$  sobre la formación de anillos de 6 miembros. Evidentemente estos argumentos solamente se encuentran sustentados numéricamente sin formularse algún modelo o proyección tal como lo propusieron Stork o Baldwin.

Con este antecedente más cercano al método propuesto, era de esperarse que si se presentaba predilección por estructuras como **192** y/o **193**, (es decir, con resultados favorables tanto en regio como quimioselección) **dicha metodología sería aplicada entonces para la síntesis de las enokipodinas A y B (1 y 2)**.

#### 4.5 Resultados

Se comenzó entonces el trabajo experimental explorando la reacción de ciclación en medio básico con dos modelos de diferente demanda estérica. El primero (**207**), como ya se comentó, fue preparado mediante un protocolo de *esterificación-alkilación-oxidación* (esquema 21).

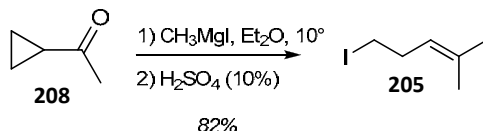


**Esquema 21.** Síntesis del epoxiéster **207** por un protocolo de *alkilación-oxidación*.

La alquilación fue efectuada bajo condiciones ya conocidas por nuestro grupo de investigación para anexas cadenas homoisoprenílicas a *nitrilos estabilizados*, donde bases nitrogenadas poco nucleofílicas resultan ser las idóneas para efectuar la formación de los enolatos<sup>84i,104</sup>. La oxidación de la cadena isoprenílica se realizó con DMDO pero con una ligera variante del método original<sup>105</sup>, en el cual se efectúa la oxidación de la insaturación por destilación directa del dimetildioxirano sobre el compuesto olefínico. En nuestro caso, la modificación consistió en la formación *in situ* del dimetildioxirano por tratamiento de la acetona con Oxono®, en medio básico acuoso y en presencia de la olefina **206**, con lo cual se logró formación satisfactoria de **207**.

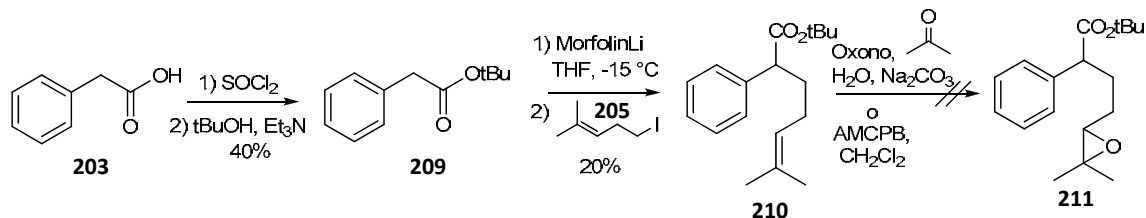
La preparación del agente alquilante **205** se realizó por el método de Biernacki<sup>106</sup>, que es una mejora del propuesto por Julia<sup>107, u</sup> (esquema 22).

<sup>u</sup> Brady (*ref. 108*) encontró que la metodología de Julia no es del todo estereoselectiva, por lo que la síntesis de olefinas disustituídas con este método no suele ser del todo confiable, dando mezclas de isómeros *E/Z*. Afortunadamente en nuestro caso, las consecuencias estereoquímicas de la reacción son irrelevantes.

Primera parte: Estudios sobre la ciclación de  $\alpha$ -aril-  $\delta$ -epoxiésteresEsquema 22. Síntesis del 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**205**).

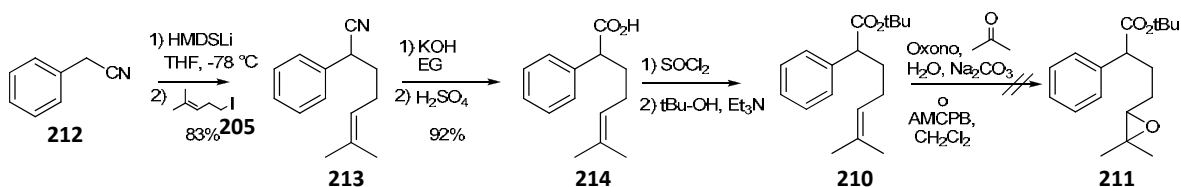
La caracterización de los productos fue realizada por análisis espectroscópico. Por un lado, tanto la especie olefínica alquilante **205** como el derivado monoalquilado **206**, debieron de compartir la señal del estiramiento C=C en IR, que para el primero se encuentra en  $1670 \text{ cm}^{-1}$ . Sin embargo, la presencia del grupo C=O para el caso del segundo en  $1737 \text{ cm}^{-1}$  posiblemente *ensombreció* la presencia del vinilo. De forma favorable para la caracterización, en RMN- $^1\text{H}$  ambos compuestos presentan el protón vinílico característico en 5.1 ppm en forma de triplete múltiple, cuya constante de acoplamiento es en ambos casos de 7.2 Hz (acoplamiento con hidrógenos alílicos). Para el caso del epoxiéster **207**, se observa la obtención de la mezcla diastereoisomérica (por RMN- $^{13}\text{C}$  y RMN- $^1\text{H}$ ), con el ión molecular en EMIE ( $m/z$  232) que es congruente con la estructura propuesta. En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  se aprecia la desaparición del protón vinílico en 5.1 ppm y la aparición de un par de señales *doble de doble* en 2.72 y 2.70 ppm, debidas a los protones oxiranílicos, con constantes de acoplamiento de 5.9 y 1.9 Hz para el primer diastereoisómero, y de 6.1 y 1.9 Hz para el segundo diastereoisómero (acoplamientos con los metilenos diastereoisotópicos  $\alpha$  al oxirano).

Puesto que deseábamos evaluar el efecto del tamaño del sustituyente alquílico del grupo carboxilo del  $\delta$ -epoxiéster, intentamos sintetizar al menos un segundo epoxiéster de mayor demanda estérica (**211**). Desafortunadamente cuando se intentó la ruta del esquema 21 para el éster terbutílico, tanto en el trabajo de la reacción de alquilación como en la oxidación del derivado alquilado **210** al parecer se obtuvieron productos de hidrólisis, por lo que los rendimientos eran bajos (esquema 23).



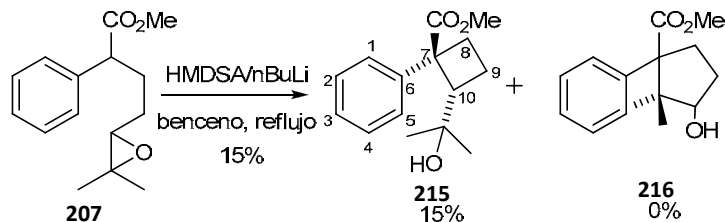
**Esquema 23.** Primera ruta explorada para la preparación del  $\delta$ -epoxiéster de terbutilo **211**.

También se intentó la síntesis del éster **210** de manera alterna (esquema 24) sustituyendo el éster terbutílico **209** por el fenilacetonitrilo (**212**) como materia prima, de tal forma que el derivado monoalquilado **213** se hidrolizó y funcionalizó al correspondiente cloruro de ácido, que por tratamiento con terbutanol y  $\text{Et}_3\text{N}$ , da lugar al éster deseado (**210**). Sin embargo, una vez más los intentos de epoxidación de **210** ya fuera con Oxono<sup>®</sup> o AMCPB fueron infructuosos. Posiblemente la sensibilidad de **211** se debe a las condiciones ácidas y básicas acuosas de ambos sistemas de reacción.



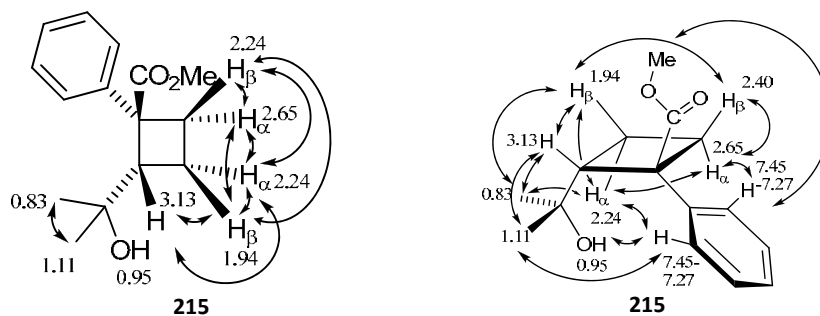
**Esquema 24.** . Ruta alterna para la preparación del  $\delta$ -epoxiéster de terbutilo **211**.

Puesto que hasta ese momento solamente se tenía acceso al epoxiéster de metilo **207**, se procedió a ensayar la ciclación intramolecular sobre éste. Para ello se emplearon sistemas de reacción como  $\text{NaH/benceno}^{109}$ ,  $\text{tBuOK/THF}^{110}$ ,  $\text{NaNH}_2/\text{THF}^{112}$ ,  $\text{LDA/THF}^{95b,95g}$ ,  $\text{HMDSLl/benceno}^{91a,84i}$  con la intención de encontrar las mejores condiciones que favorecieran la obtención de los productos deseados. Desafortunadamente, en todos los casos se presentaron perfiles de reacción que sugerían muy baja quimioselección siendo virtualmente imposible efectuar la separación y caracterización de algún producto. De todas las condiciones exploradas, el sistema HMDSLl/benceno presentó cierta tendencia hacia la obtención del ciclobutano **215** aunque con rendimiento pobre (15%, esquema 25).

Primera parte: Estudios sobre la ciclación de  $\alpha$ -aril-  $\delta$ -epoxiésteres

**Esquema 25.** Ciclación del  $\delta$ -epoxiéster **207** para la obtención de la especie ciclobutánica **215**.

El primer dato espectroscópico que llevó a la sospecha de que el producto aislado correspondía al isómero ciclobutánico **215**, fue la ausencia de una señal en  $\delta \approx 4.0$  que se esperaría para el protón base de carbinol en el ciclopentanol isomérico **216** en el espectro de RMN- $^1\text{H}$ . Por el contrario, nos encontramos con una señal *doble de doble* en 3.13 ppm, la cual supusimos corresponde al protón metínico del ciclobutano, acoplado con las señales en 1.94 ppm ( $J = 8.8$  Hz) y 2.24 ppm ( $J = 10.9$  Hz) que son los protones diastereotópicos del metileno vecino. Experimentos *COSY* y *NOESY*, corroboraron esta proposición para la asignación inequívoca de las señales correspondientes a los metilenos. La identidad de la disposición de los grupos sobre el anillo ciclobutánico **215** se asignó mediante el experimento *NOESY* ya mencionado, técnica que hasta este momento no había sido empleada para la caracterización estereoquímica de este tipo de sustancias<sup>v</sup>. Los resultados de este experimento y los *COSY* se pueden apreciar en la figura 12, lo que nos llevó a establecer la disposición de los grupos en el carbociclo como *trans* ( $-\text{CO}_2\text{R}$  vs *gem*-dimetilcarbinol).



**Figura 12.** Correlaciones *COSY* (izq) y *NOESY* (der) para el ciclobutano **215**.

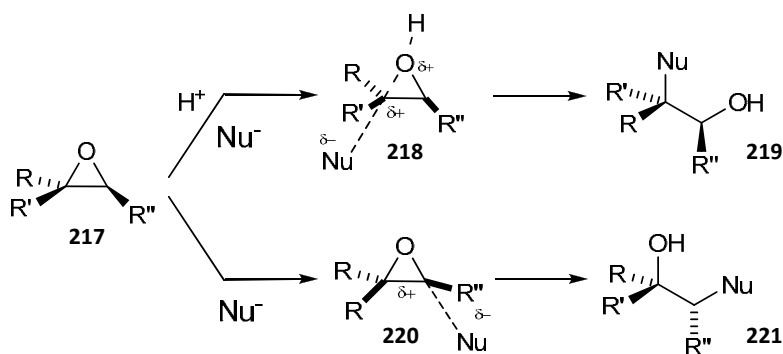
<sup>v</sup> Ver nota a pie *r* (pág. 36).



Parecía entonces que la apertura intramolecular de **207** se regía por un comportamiento *normal* de tipo  $S_N1$ , siendo el carbono con menor impedimento estérico el preferente para la formación del enlace C-C. Para los fines de la síntesis de las enokipodinas A y B (**1** y **2**), estos resultados no eran satisfactorios por presentar la reacción un perfil de quimioselección muy poco atractivo (15% de rendimiento de un solo carbociclo), así como de regioselección. De tal forma decidimos probar condiciones donde se involucrara una especie ácida, en específico, un *ácido de Lewis*.

Es conocido que de no presentar el grupo oxiranilo asociación con alguna especie ácida en el estado de transición, el nucleófilo se aproximará con mayor facilidad y se adicionará a la posición menos sustituida, por ser más accesible en términos estéricos<sup>113</sup>. El hecho de introducir un ácido de Lewis<sup>114</sup> al sistema de reacción, conduce a la asociación por parte del oxígeno del epóxido a la especie ácida, debilitando el enlace C-O y catalizando la apertura del anillo oxiránico<sup>w</sup>.

En estas condiciones se podría inducir ahora que el carbono más sustituido del oxiranilo fuera el preferente para la formación del enlace C-C, consecuencia de un estado de transición *más avanzado*, por el efecto de la coordinación del grupo ácido al oxígeno del oxiranilo<sup>x</sup>.



**Esquema 26.** Representación de la regiodivergencia de la apertura nucleofílica de un epóxido bajo condiciones clásicas (abajo) y con la asistencia de una especie ácida (arriba).

<sup>w</sup> Ver la ref. 115 donde se ciclan *alquinil-epoxialcoholes* utilizando TiCl<sub>4</sub> o SnBr<sub>4</sub> como promotores de la carbociclación.

<sup>x</sup> Además de catalizar la apertura del epóxido, es conocido que tanto ácidos de *Brønsted* como de *Lewis* favorecen la introducción de nucleófilos a las posiciones más sustituidas de los anillos oxiránicos. Ver refs. 116 y 117.

De tal forma se planteó efectuar la ciclación de **207** bajo condiciones aniónicas con asistencia de un ácido de *Lewis* como  $\text{TiCl}_4$ <sup>118, 119</sup> y  $\text{SnCl}_4$ <sup>120</sup>, y bases como DABCO,  $\text{Et}_3\text{N}$  y DIPEA (esquema 27). Los resultados se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Resultados de la ciclación con asistencia de un ácido de *Lewis*

| Entrada | Ac. Lewis                   | Base                              | Rendimiento (222)** |
|---------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| 1       | $\text{TiCl}_4$<br>(1.1 eq) | $\text{Et}_3\text{N}$<br>(2.5 eq) | 20% (38)            |
| 2       | $\text{TiCl}_4$<br>(1.1 eq) | DABCO<br>(2.5 eq)                 | 36% (40)            |
| 3       | $\text{TiCl}_4$<br>(1.1 eq) | DIPEA<br>(2.5 eq)                 | 10% (63)            |
| 4       | $\text{TiCl}_4$<br>(1.1 eq) | DIPEA<br>(1 eq)                   | 80% (5)             |
| 5       | $\text{TiCl}_4$<br>(1.1 eq) | TMEDA<br>(2.5 eqs)                | 51% (25)            |
| 6       | $\text{SnCl}_4$<br>(1.1 eq) | TMEDA<br>(2.5 eq)                 | *                   |
| 7       | $\text{SnCl}_4$<br>(1.1 eq) | DIPEA<br>(2.5 eq)                 | *                   |
| 3       | $\text{TiCl}_4$<br>(1.1 eq) | -                                 | 88% <sup>†</sup>    |

Todas las reacciones excepto las marcadas con \* se realizaron a  $-78^\circ\text{C}$ .

\* Mezclas complejas de reacción o descomposición al efectuar la reac. a t.a. No reac. a  $-78^\circ\text{C}$

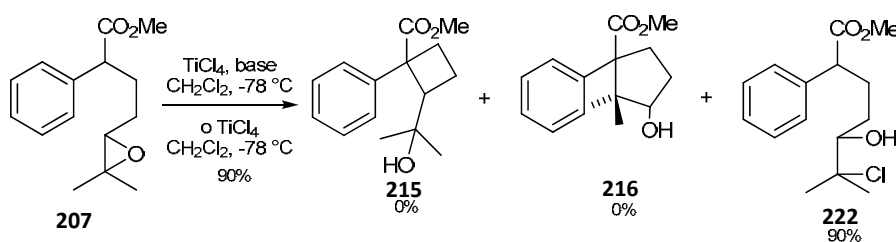
\*\* Los números entre paréntesis corresponden al porcentaje de epóxido recuperado

† Nótese que la base, además de no promover la ciclación, no era necesaria para efectuar la conversión hacia el producto observado.

El examen de las mezclas de reacción por *CCF* mostró perfiles de reacción muy favorables, puesto que solamente se observaba un solo producto (además de la materia prima en algunas ocasiones). Inicialmente se pensó que la reacción se estaba dirigiendo hacia la formación del ciclobutano, puesto que el  $R_f$  del producto era virtualmente *idéntico* al presentado por el compuesto **215**. Sin embargo, su espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  demostró que no se trataba del isómero ciclobutánico ya que mostró 2 protones en  $\delta$  3.5 lo que también descartó la asignación del producto como el posible isómero ciclopentánico. El análisis de la muestra en EMIE, mostró un ión molecular a  $m/z$  de 252 (el esperado debió estar en  $m/z$  248). Sin embargo, dicho ión presentaba una pérdida de 35 unidades por lo que se presumió que la muestra *incluía* un átomo de cloro en su estructura. Esto fue corroborado por presentar un ión a  $m/z$  de 254 con una tercera parte de *abundancia relativa* con respecto al ión de  $m/z$  252. De tal forma que posiblemente este ión no correspondía al ión

*molecular* sino al correspondiente por pérdida de metanol de la clorhidrina **222** ( $M^+$ -HOME, 284-32=252).

Puesto que al parecer solamente había sido obtenido un par de diastereoisómeros<sup>y</sup>, quedaba la duda con respecto a la regioquímica de la reacción<sup>z</sup>. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C además de mostrar que el producto aislado consistía en una mezcla diastereoisomérica, llevó a definir que el producto obtenido correspondía a la *clorhidrina* con el átomo de cloro conectado con el carbono más sustituido.



**Esquema 27.** Síntesis del 6-cloro-5-hidroxi-6-metil-2-fenilheptanoato de metilo (**222**) mediante  $TiCl_4$ . Nótese que la base, además de no promover la ciclación, no es necesaria para la formación de la clorhidrina.

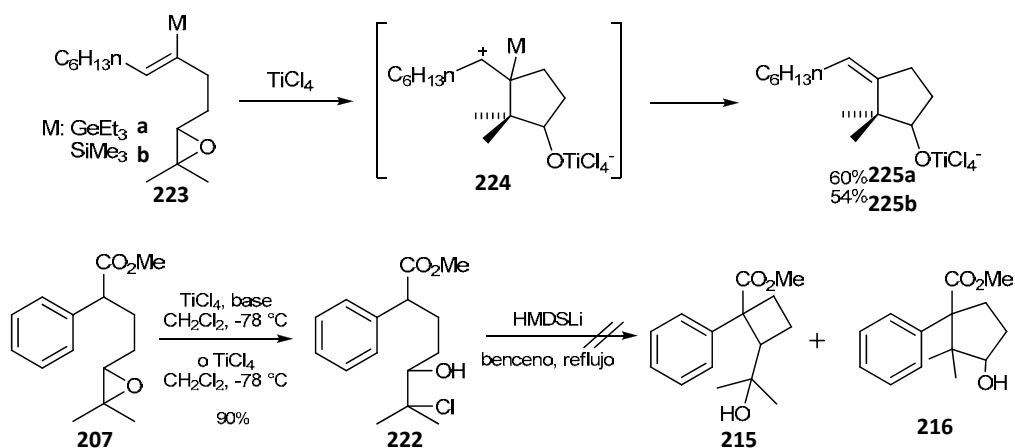
Los resultados indicaron entonces la formación *limpia* de la clorhidrina **222**, sin la aparente intervención de la base para formar la especie *carbaniónica*. La *hidrohalogenación* de epóxidos empleando  $TiCl_4$  ha sido descrita en distintas ocasiones ya sea utilizando base<sup>118</sup>, o bien en ausencia de ésta<sup>119</sup>, y también mediante el uso de  $SnCl_4$ <sup>120</sup>.

Este resultado no fue del todo desfavorable, puesto que finalmente se había efectuado la apertura sobre el carbono más sustituido del epóxido. Teniendo como referencia el trabajo de Oda<sup>119b</sup> sobre la síntesis de ciclopentanoles utilizando epoxivinilsilanos o epoxivinilgermanos vía alquilación intramolecular catalizada por  $TiCl_4$  (esquema 28), se intentó la ciclación ya sea por adición directa de HMDSL<sub>i</sub> o LDA sobre el sistema **207** /  $TiCl_4$ , (adición sobre la mezcla de reacción de formación de la *clorhidrina*), o bien por

<sup>y</sup> Esto se logró apreciar tanto en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H como en el de RMN-<sup>13</sup>C.

<sup>z</sup> Por cromatografía de gases, se observa un solo compuesto.

separado (aislamiento de la clorhidrina, y ciclación posterior por tratamiento con base). Desafortunadamente, los perfiles de reacción mostraron pobres quimioselecciones.



**Esquema 28** Metodología de Oda para la construcción de  $\alpha, \alpha$ -dimetilciclopentanoles a partir de epoxivinilsilanos y epoxivinilgermacranos (*arriba*). Ensayos para la ciclación de **207** en medio básico (*abajo*).

Posiblemente este resultado negativo fue consecuencia de la alta energía de activación, necesaria para lograr estados de transición *pro-ciclación*, por el efecto repulsivo ya comentado ejercido entre el grupo arilo y el *gem*-dimetilo (lo cual era congruente con el hecho experimental de necesitar temperaturas de reflujo para lograr algún producto de ciclación). Esta cualidad estructural no se presenta en los precursores introducidos por Oda como puede apreciarse en el esquema 28.

*Segunda Parte:*

*Estudios preliminares en reacciones de ciclación aniónica de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas A y B.*

### 5.1 Replanteamiento del problema: Nueva estrategia y algunos aspectos de la química de los aniones de nitrilo.

Puesto que no se logró la obtención del isómero ciclopentánico **216**, ya fuera por vía *aniónica* o con asistencia de un ácido de *Lewis*, se valoró que el uso de epoxiésteres para alcanzar el objetivo principal representaba una metodología problemática. Los rendimientos eran bajos y la regioselección de la reacción era totalmente desfavorable. Era evidente que el insistir en dicha metodología no parecía ser lo más adecuado para la síntesis de las enokipodinas A y B, de tal forma que se tomó la decisión de modificar la ruta sintética, cambiando el *vector de funcionalización* de  $-\text{CO}_2\text{R}$  a  $-\text{CN}$ .

Ya se han comentado algunas cualidades favorables para efectuar alquilaciones intramoleculares utilizando *aniones de nitrilo*, que fueron mencionadas convenientemente por Stork con respecto a la naturaleza electrónica y estructural del grupo *ciano*<sup>aa</sup>. Aunque comúnmente a los *aniones* de nitrilo se les representa ya sea con las formas tautoméricas *C-* o *N-metaladas* (**226** o **227**), en realidad las estructuras verdaderas distan de ser tan simples (figura 13).



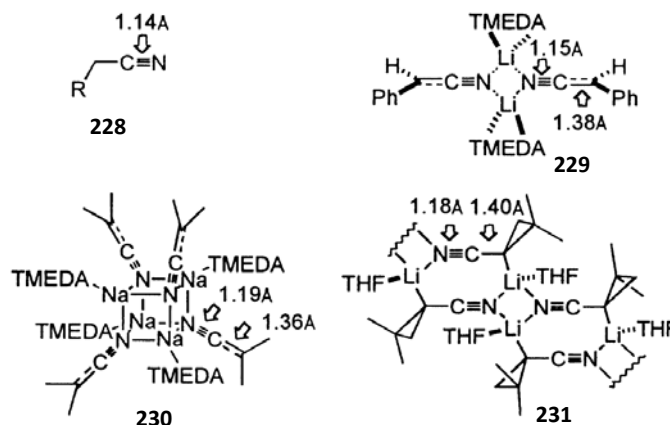
Figura 13. Representaciones clásicas de “aniones” de nitrilo.

Por ejemplo, es conocido que los sustituyentes pueden influir en la estructura de éstos y así el litioacetónitrilo posee una estructura tetramérica, mientras que el litiofenilacetónitrilo **229** es dimérico<sup>121</sup> (figura 14). Con estas premisas, podemos inferir que se pueden presentar variaciones en la reactividad cuando se tienen especies con diferencias estructurales<sup>ab</sup>.

<sup>aa</sup> Pág. 30-31.

<sup>ab</sup> Refs. 6b, 84i, 94a-b.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas



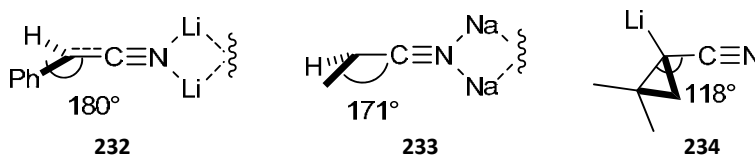
**Figura 14.** Algunas estructuras  $\alpha$ -metaladas de nitrilos determinadas mediante cristalografía de Rayos-X. Se incluyen algunas *N*-metaladas y una *C*-metalada. Nótese que la distancia del enlace CN difiere ligeramente en los “aniones” con respecto a la longitud de enlace “normal”. Tomado de la ref. 94a.

Análisis cristalográficos por rayos-X de *nitrilos desprotonados* muestran que al parecer se presenta una deslocalización muy sutil sobre el grupo *ciano*, ya que la longitud del enlace  $C\equiv N$  cambia muy ligeramente en comparación con los correspondientes a nitrilos *neutros*<sup>94a</sup> (ver fig. 14). Estudios de espectroscopia de IR realizados por Gornowicz y West<sup>122</sup> ya habían sugerido dicho comportamiento. Las especies monolitiadas como  $(Me_3Si)_2CLiC\equiv N$  y  $Me_2CLiC\equiv N$  muestran una absorción en  $2000\text{ cm}^{-1}$  lo cual sugiere que la especie metalada existe como una sola especie tautomérica; a decir de los autores, esta absorción resulta muy alta en *número de onda* para provenir de una especie *netamente* cetenimínica ( $R_2C=C=NLi$ ), por lo que aseveran que los “aniones” mencionados existen en la forma “*C*-metalada”. Complementario a lo anterior, Das<sup>121a</sup> reafirma lo observado por los autores anteriores, además de comentar que el espectro de IR del acetonitrilo metalado se vuelve más complejo cuando se adquiere en solución de DMSO (que posiblemente indique la presencia de otras formas tautoméricas como la cetenimínica). Si bien los análisis cristalográficos demuestran contundentemente que las especies aniónicas pueden presentarse en la forma *N*- o *C*- metalada, es innegable que en cualquier caso se presenta un cierto elongamiento del enlace  $C\equiv N$  (de 0.01 a 0.06 Å), lo cual implica necesariamente una deslocalización, aunque ligera, con el carbono adyacente.

**Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas**

Sin embargo, el hecho de que la variación de la longitud del enlace *triple* del *ciano* sea mínima, indudablemente evidencia que el mecanismo de estabilización principal de estas especies es de tipo *inductivo*, resultando en una atracción por polarización fuerte, similar a la estabilización típica de los *iluros*<sup>94a</sup>.

Otra evidencia de esta situación son de nueva cuenta análisis cristalográficos. Si bien la geometría estructural de los nitrilos  $\alpha$ -aromáticos es planar<sup>123</sup>, los alquilnitrilos muestran cierto grado de piramidalización; lo que de nuevo sugiere que dichos sistemas no requieren de ensamblajes *planares* para efectuar la estabilización (figura 15).



**Figura 15:** Ángulos de estructuras parciales obtenidas de análisis cristalográficos para aniones de nitrilo.

Este mecanismo de estabilización de los aniones de nitrilo, hasta cierto punto *inusual*, los convierten en excelentes especies nucleofílicas. El hecho de que exista deslocalización mínima conduce a una gran localización de densidad de carga en el *carbono*  $\alpha$  y como consecuencia, el perfil de dicha posición es altamente nucleofílico. Así mismo, la estabilidad térmica de los aniones de nitrilo permite el logro de alquilaciones *difíciles* a temperaturas relativamente altas, por lo que ofrecen rutas viables para la síntesis de carbociclos congestionados estéricamente<sup>94a</sup>.

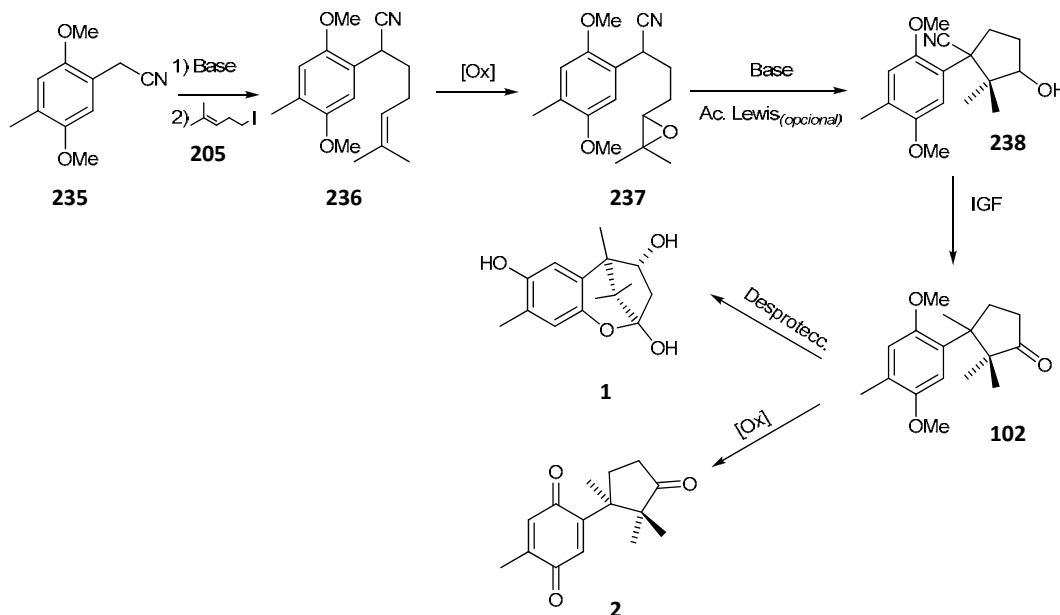
Con estas consideraciones, resultó atractivo *el cambio de la metodología usando ahora el grupo ciano como estabilizador de la especie nucleofílica*.

A diferencia de los estudios sobre la ciclación de los  $\alpha$ -fenil- $\delta$ -epoxiésteres, en esta nueva metodología se decidió el no efectuar los ensayos con un modelo simple. La estrategia se dirigió directamente a desarrollar la ruta sintética planteada (esquema 10) empleando un sustrato aromático que ya incluyera los sustituyentes necesarios de las enokipodinas A y B (**1** y **2**).



## 5.2 Metodología

Teniendo en consideración que el 2-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilo (**237**) sería el sustrato participante en la reacción de ciclación aniónica, se emprendió la preparación de dicho *intermediario clave* mediante dos tareas: 1) Preparación de la materia prima **235** y 2) Aplicar el protocolo de *alquilación-oxidación* implementada para la síntesis del  $\delta$ -epoxiéster **207** (esquema 21). Una vez accediendo al epoxinitrilo **237**, se exploraría la reacción de ciclación en medio básico o ácido-básico para encontrar las condiciones adecuadas que favorezcan la quimio y regioselección para la síntesis del carbociclo **238**. Se partiría de las condiciones que se definieron como *más favorables*, para la ciclación de **207**. En principio, de lograrse quimio y regioselecciones aptas para una preparación eficiente de **238**, permitiría su conversión en el precursor clave ya conocido **102**<sup>ac</sup>, y su posterior diferenciación hacia las enokipodinas A (**1**) y B (**2**) mediante los diferentes métodos de desprotección, según la táctica introducida por Srikrishna<sup>79b</sup> en la primera síntesis de estos productos naturales<sup>ad</sup> (esquema 29).



**Esquema 29.** Propuesta de síntesis de las enokipodinas A y B (**1** y **2**) basada en la ciclación aniónica intramolecular de  $\delta$ -epoxinitrilos.

<sup>ac</sup> El cual es común en casi todas las síntesis de las enokipodinas A y B.

<sup>ad</sup> Ver sección 2.4

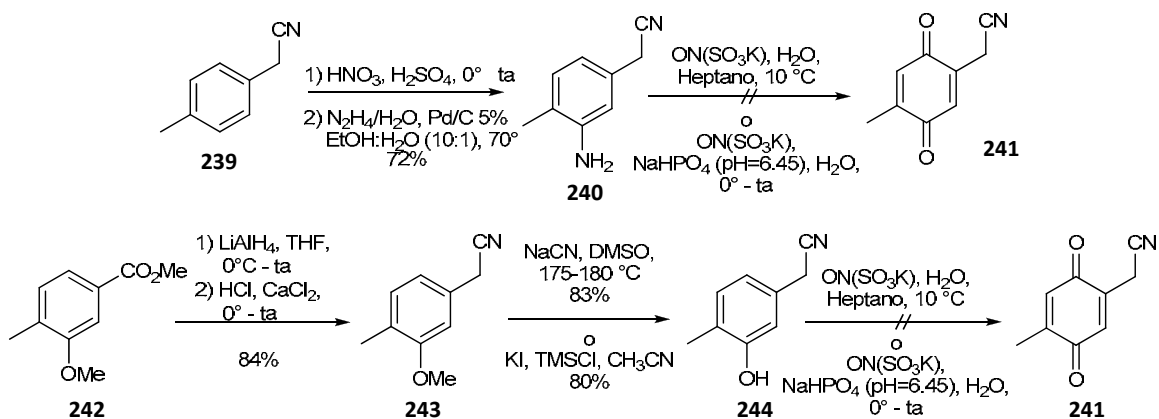
## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

De nueva cuenta, la caracterización de los intermediarios sería determinada por análisis espectroscópico, auxiliándonos de experimentos homo y heteronucleares (mono y bidimensionales) de RMN para la determinación de la estereoquímica de intermediarios clave (como **238**).

## 5.3 Resultados

Para la preparación de la materia prima **235**, se pensó originalmente en la síntesis del 2-(4-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)acetonitrilo (**241**), para posteriormente reducirlo y protegerlo (esquema 30).

Se ha informado que las 1,4-benzoquinonas se pueden preparar satisfactoriamente a partir de fenoles o aminas aromáticas mediante la oxidación con hidropéroxido de *tert*-butilo o peróxido de hidrógeno catalizada por vanadio<sup>124</sup>, rutenio<sup>125</sup> o renio<sup>126</sup>, con mezclas de sales de cobalto y manganeso del ácido *p*-aminobenzoico<sup>127</sup> (en soporte de SiO<sub>2</sub>), e inclusive por el procedimiento de *dos pasos* que consiste en una *para*-sulfinilación, seguida de una *transposición de Pummerer*<sup>128</sup>. Sin embargo, posiblemente sea la reacción de *Teuber*<sup>129</sup> la metodología más aplicada para la síntesis de las 1,4-quinonas. Esta oxidación que utiliza la sal de *Fremy*<sup>130</sup> se intentó tanto sobre la anilina **240** como el fenol **244** (esquema 30). Desafortunadamente, dichos ensayos fueron problemáticos debido a la inestabilidad del(los) producto(s), que inclusive por la técnica acoplada de *CG-EM* del material obtenido crudo, no fue posible localizar al ión molecular de la quinona **241**.

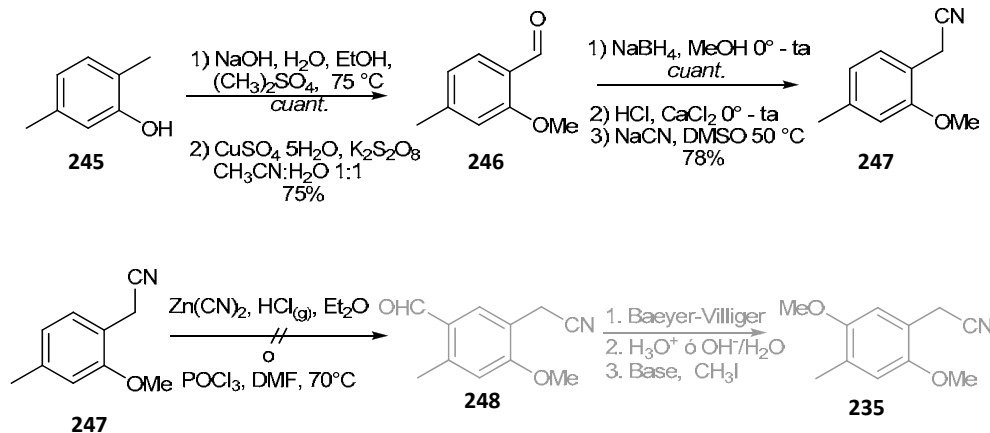


Esquema 30. Rutas no exitosas para la síntesis de la quinona **241**.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

También se intentó la oxidación del fenol **244** con reactivos de  $\text{Cr}^{\text{VI}}$  en  $\text{DCM}^{131}$ , o bien la hidroxilación con  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  en  $\text{NaOH}$  acuoso (oxidación de *Elbs*)<sup>132</sup>, pero los resultados fueron similares en la primera alternativa, así como la falta de regioselección en la segunda<sup>ae</sup>. De tal forma se tuvo que desistir en la funcionalización *para* mediante oxidación, por lo que fue necesario el trabajar de manera paralela con otras estrategias para la síntesis de **235**.

En un trabajo alterno de nuestro laboratorio, donde se propone una nueva síntesis de diversos compuestos de tipo curcuménico<sup>133</sup>, se había logrado la preparación eficiente del nitrilo **247**. Pensando en cambiar la estrategia de oxidación por la de sustitución, se evaluó entonces la posibilidad de formular **247** en la posición *relativa* 5. El benzaldehído resultante se sometería a un protocolo tipo reacción de *Dakin*<sup>132b</sup> donde el formiato resultante de la oxidación de *Baeyer-Villiger* y su posterior hidrólisis y metilación darían **235**. Así que se ensayaron formilaciones de *Gatterman*<sup>134</sup> y de *Vilsmeier-Haack* pero sin resultados positivos ya que la materia prima se recuperaba por completo (esquema 31).



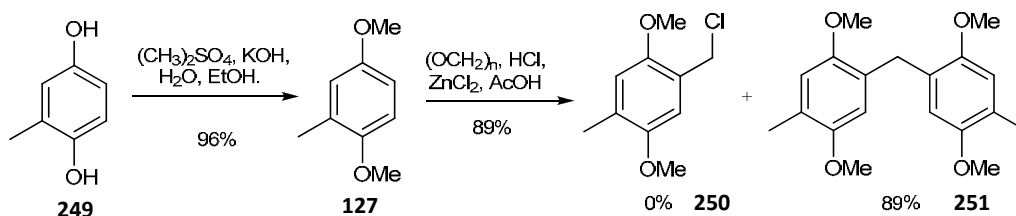
**Esquema 31.** Obtención del anisol **247** e intentos fallidos para la obtención del nitrilo **248**. Se muestran los pasos adicionales que, de obtener **248**, hubieran conducido al nitrilo **235** (en gris).

<sup>ae</sup> Por RMN- $^1\text{H}$  se observó un par de compuestos, en relación 1:1.5. Al minoritario se le asignó la estructura del isómero *orto*-dihidroxiado, puesto que presentaba dos señales *dobles* en la zona de aromáticos ( $\delta = 6.9$ - $6.5$  ppm) con  $J = 7.9$  Hz.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

La nula reactividad del anisol **247** ante los electrófilos *cloriminio* y *acilio* (provenientes de los reactivos de *Vilsmeier-Haack* y *Gatterman*, respectivamente), se atribuyó a la presencia del grupo cianometileno que desactiva el anillo aromático.

Se cambió entonces la ruta por otro procedimiento donde se pudiera efectuar la formilación o algún otro ataque electrofílico pero ahora sobre un sustrato aromático *activado*. El sustrato elegido fue el éter dimetílico de la metilhidroquinona (**127**) para intentar una clorometilación de *Blanc*<sup>135</sup>, por el procedimiento de Posternak<sup>136</sup>. Desafortunadamente, se obtuvo como producto único al diarilmetano **251** (esquema 32).

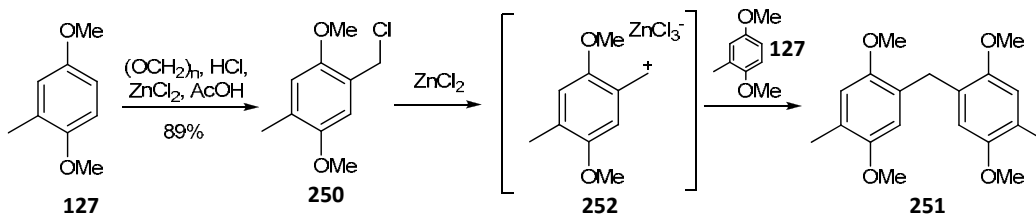


Esquema 32. Intento de clorometilación de **127** que da lugar al diarilmetano **251**.

Si bien Posternak había obtenido también el subproducto **251** en la reacción, el producto principal fue el derivado clorometilado **250**. Este resultado desfavorable fue consecuencia de seguir el procedimiento típico de la reacción de *Blanc*, donde se emplea  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador<sup>130b,c</sup> y no se percibió oportunamente que Posternak *no había* empleado  $\text{ZnCl}_2$  en su procedimiento. Como es bien conocido, los ácidos de *Lewis* catalizan la reacción de *alquilación de Friedel y Crafts* al formar especies altamente electrofílicas como lo es **252** (ver esquema 33); lo cual fue comentado por Nazarov<sup>135a</sup> en su momento, al comparar sus resultados en la clorometilación del tolueno con los obtenidos por Lock<sup>135d</sup>. Nazarov observó que se obtenían mejores resultados<sup>af</sup> empleando menores cantidades de catalizador ( $\text{ZnCl}_2$ ) y estos argumentos fueron corroborados posteriormente por nosotros durante el desarrollo experimental de este proyecto.

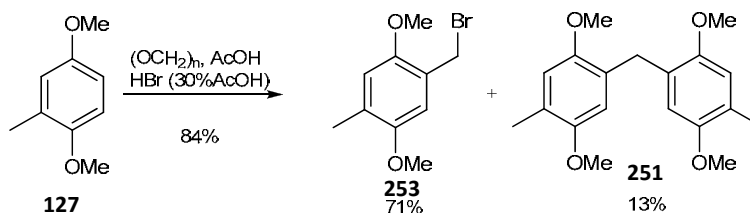
<sup>af</sup> En términos de una *menor cantidad* de *p*-ditolilmetano obtenido como subproducto, en la clorometilación del tolueno.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas



**Esquema 33.** Mecanismo de formación de **251**. Nótese que el carbocatión **252** está altamente estabilizado por los sustituyentes del anillo.

En un primer cambio se probó la bromometilación de *Darzens*, la cual está descrita como una alternativa útil que suele mejorar los resultados obtenidos por la reacción de *Blanc*<sup>ag</sup>, además de obtener un derivado que es ocasionalmente considerado como  *sintéticamente superior* a los compuestos clorometilados (esquema 34).

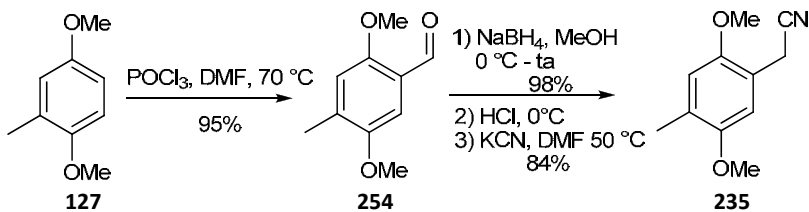


**Esquema 34.** Reacción de bromometilación del anisol **127**. Se obtiene una mezcla donde el producto diarilmetano (**251**) es el minoritario.

Efectivamente los resultados fueron más favorables pero no lo suficiente, por lo que se decidió efectuar la *funcionalización progresiva* por pasos del éter dimetílico **127**. Si bien está descrito que el 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído (**254**) se obtiene de manera satisfactoria mediante la reacción de *Gattermann*<sup>139</sup> sobre **127**, por cuestiones técnicas se decidió utilizar el protocolo de Standridge y Shulgin<sup>140</sup>, donde se efectúa la formilación de **127** empleando la reacción de *Vilsmeier-Haack* (esquema 35).

<sup>ag</sup> Anecdóticamente, el escrito original publicado por *Darzens*, fue interpretado erróneamente por Fuson y McKeever (*ref. 137*) donde se indicó que los “rendimientos de la bromometilación eran inferiores que en la clorometilación”. La frase tenía justamente el sentido opuesto (la bromometilación ofrece rendimientos superiores a aquellos obtenidos por clorometilación) y desafortunadamente en otro texto (*ref. 138*) se refirió la interpretación incorrecta de Fuson y McKeever como correcta en lugar del original descrito por *Darzens*.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas



Esquema 35. Aplicación del protocolo de Standridge y Shulgin para la síntesis del nitrilo **235**.

Inicialmente, la interconversión del alcohol derivado de **254** al cloruro de bencilo correspondiente se efectuó empleando el reactivo de *Lucas*<sup>141</sup> (HCl, ZnCl<sub>2</sub>), obteniéndose en cantidades considerables la impureza diarílica **251**. Sin embargo, la exclusión del ZnCl<sub>2</sub> en esta reacción permitió obtener exclusivamente al derivado clorometilado, que al ser tratado expeditamente con KCN en DMF anhidra<sup>ai</sup>, produjo el arilacetónitrilo **235** en buen rendimiento. El patrón de sustitución, tanto en el derivado formilado **254** como en el nitrilo **235**, fue corroborado inequívocamente por experimentos COSY y NOESY (figura 16).

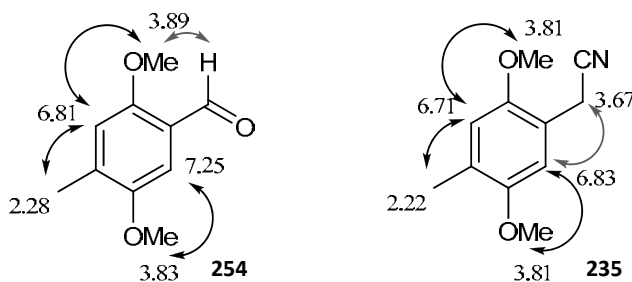


Figura 16. Correlaciones NOESY de los intermediarios **254** y **235** (se indican en gris las interacciones débiles).

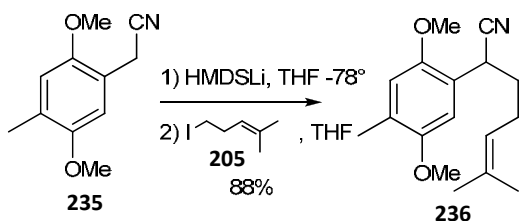
Una vez obtenida la materia prima **235**, se procedió a efectuar la C-alquilación bencílica para anexar la cadena homoisoprenílica. Para ello, se exploraron brevemente algunas técnicas basadas en el uso de bases poco nucleofílicas<sup>aj</sup> a temperaturas bajas<sup>ak</sup>, donde se

<sup>ai</sup> Para la obtención satisfactoria del cianuro de bencilo **235** en el presente trabajo, fueron necesarias ciertas variaciones al método original de Standridge y Shulgin (*ref. 140*). En primer lugar se usó el cloruro de bencilo **250** crudo con lo cual se obtuvo un incremento considerable del rendimiento. Por otra parte, los autores empleaban el sistema NaCN/DMSO para efectuar la sustitución, lo cual en nuestras manos llevaba a la obtención de **251** y al producto de hidrólisis (alcohol bencílico). Experimentación extensiva indicó que el sistema KCN/DMF proveía de los mejores rendimientos.

<sup>aj</sup> Comúnmente este tipo de alquilaciones se realizan con el uso de bases poco nucleofílicas para evitar la formación de especies *amidínicas* (como en el caso del uso de bases como los *amiduros*, *ref. 142a*) o bien alquilaciones no deseadas (ver *ref. 142b*).

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

incluyó la técnica que había resultado satisfactoria para la preparación del alquil-aril éster **206** (esquema 21, pág. 40). Como se puede apreciar en la tabla 4, prácticamente todas las técnicas ofrecieron muy buen rendimiento, siendo la mejor aquella donde se emplea como base el HMDSL*i* en THF (esquema 36).



**Esquema 36.** Alquilaciones de **235** en medio básico

**Tabla 4.** Rendimientos de distintas técnicas exploradas en la alquilación de **235**.

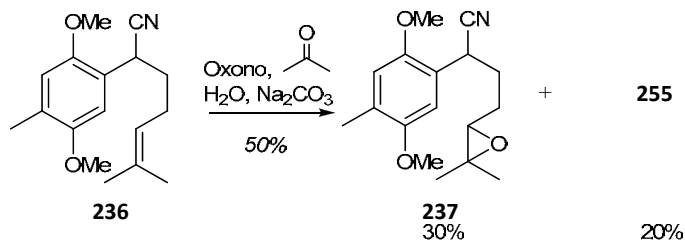
| Entrada* | Base           | Rendimiento ( <b>236</b> ) |
|----------|----------------|----------------------------|
| 1        | nBuLi          | 70%                        |
| 2        | LDA            | 75%                        |
| 3        | MorfolinLi     | 78%                        |
| 4        | HMDSL <i>i</i> | 88%                        |

\*En todos los casos se empleó THF como disolvente

La caracterización y asignación de señales en RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C se efectuó sin mayor contratiempo, con el auxilio de experimentos COSY, HMBC y HSQC, de tal forma que una vez obtenido el compuesto **236** de manera eficiente (el cual ya presentaba la cadena lateral con la cual pretendíamos construir el anillo ciclopentánico de las enokipodinas A y B) se continuó con la epoxidación del residuo *isoprenílico* empleando dimetildioxirano (DMDO). Si bien este tipo de *epoxidación* de fragmentos de tipo *gem*-dimetiletilideno han sido realizadas satisfactoriamente utilizando TBHP y catalizadores de vanadio<sup>144</sup>, o más solicitadamente con AMCPB<sup>145</sup>, nuestra experiencia adquirida en la obtención del  $\delta$ -epoxiéster de metilo (**207**, pág. 40) había sido ampliamente satisfactoria con el DMDO, por lo que fue la primera técnica en ser explorada. Desafortunadamente y a pesar de la aparente similitud del sustrato **236** con los antes utilizados, de manera *sorpresiva* se obtuvo un rendimiento considerablemente bajo de **237**, que en ningún ensayo sobrepasaba el 30% (esquema 37).

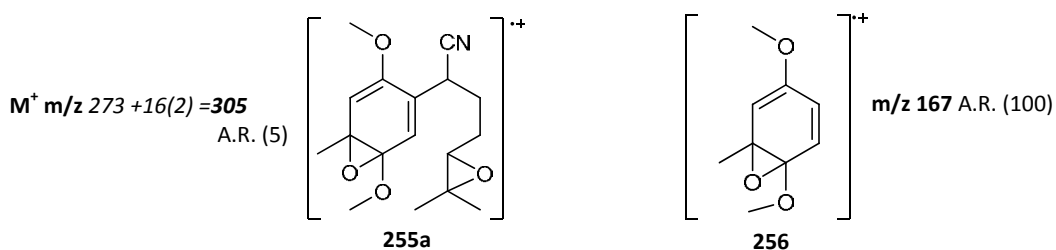
<sup>ak</sup> Es necesario que la reacción ocurra rigurosamente a -78 °C puesto que es conocido que a temperaturas más altas (0 °C y mayores), se forman especies dilitadas que son susceptibles a dialquilaciones. Ver *ref. 143*.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas



**Esquema 37.** Oxidación del nitrilo **236** empleando DMDO. Además del epóxido se obtenía un subproducto (**255**) en cantidad considerable.

Inicialmente se pensó que la mezcla de reacción incluía de manera importante un derivado quinónico<sup>al</sup>, producto de las condiciones oxidativas del sistema de reacción. Sin embargo, este compuesto resultó muy difícil de manejar por su inestabilidad, siendo sensible a luz y descomponiendo en un lapso relativamente corto a temperatura ambiente. Afortunadamente fue posible la obtención de su espectro de <sup>1</sup>H-RMN así como su espectro de masas; éste último fue el que nos permitió calcular su ión molecular al que se habían incorporado dos átomos de oxígeno en la molécula. Así mismo, del *pico base* se pudo calcular que uno de los átomos de oxígeno se había incorporado al núcleo *anteriormente aromático* (figura 17).



**Figura 17.** Ión molecular (*izq*) y pico base (*der*) del fragmento **255a** obtenido en un 20%, al oxidar **236** con DMDO.

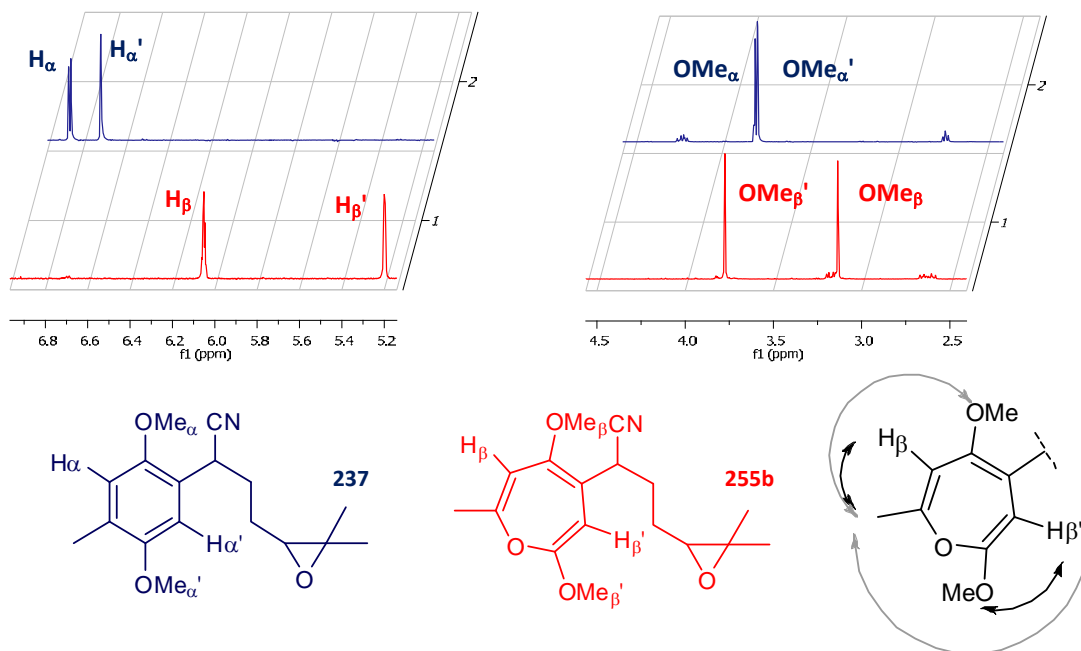
Por otra parte, el espectro de RMN-<sup>1</sup>H indicaba una pérdida de aromaticidad al desplazar los protones del anillo a campos más altos, además de presentar una mayor diferenciación; también se observa una diferencia con respecto a los desplazamientos químicos de los *metoxilos* (figura 18). Más interesante aún, resulta el hecho de

<sup>al</sup> Esta impureza se presenta como un compuesto amarillo brillante, color que en ocasiones se considera típico de las *p-quinonas*.



## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

presentarse un acoplamiento entre uno de los protones del anillo, con el metilo del mismo con una constante de acoplamiento de  $J = 1.5 \text{ Hz}^{\text{am}}$ , lo cual indica la naturaleza *allica* y no aromática, del ciclo. Así mismo, un experimento COSY apuntó que muy posiblemente la identidad del compuesto era la oxepina **255b**, especie denominada por Vogel<sup>146</sup> como *tautómero de valencia del óxido de areno* correspondiente.



**Figura 18.** Regiones selectas de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H del epóxido **237** y la oxepina **255b** donde se observan las diferencias en los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) de los protones y metoxilos anulares (arriba). Correlaciones COSY de la oxepina **255b** (abajo, derecha).

La regioquímica en la obtención del *óxido de areno*, consecuencia de la acción del DMDO sobre el anillo aromático de **237**, es aquella donde el *enlace* posee la mayor densidad electrónica<sup>147</sup> lo cual es congruente con la naturaleza electrofílica de la especie oxidante<sup>an</sup>.

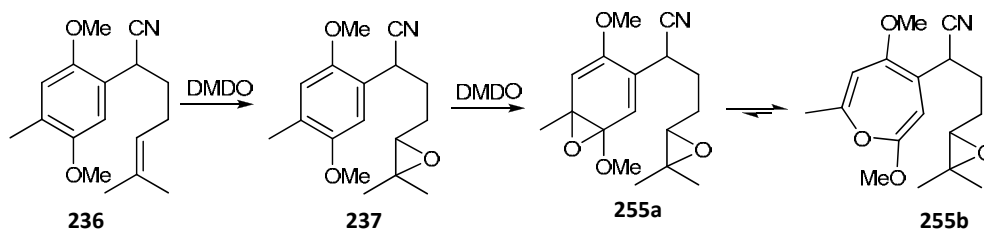
El hecho que la oxepina fue la especie aislada y no el *óxido de areno*, se ve respaldado por las correlaciones encontradas en el experimento COSY realizado a la muestra. Posiblemente esta preferencia se presenta por la situación conformacional más favorable

<sup>am</sup>  $J$  típico = 2 Hz.

<sup>an</sup> Es conocido que el DMDO es un reactivo electrofílico. Para más detalles ver *refs. 105, 148*

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

de la *oxepina* (se libera tensión estérica del eclipsamiento *cis* de los grupos metil y metoxilo presente en el *óxido*<sup>146a, 147b</sup>).



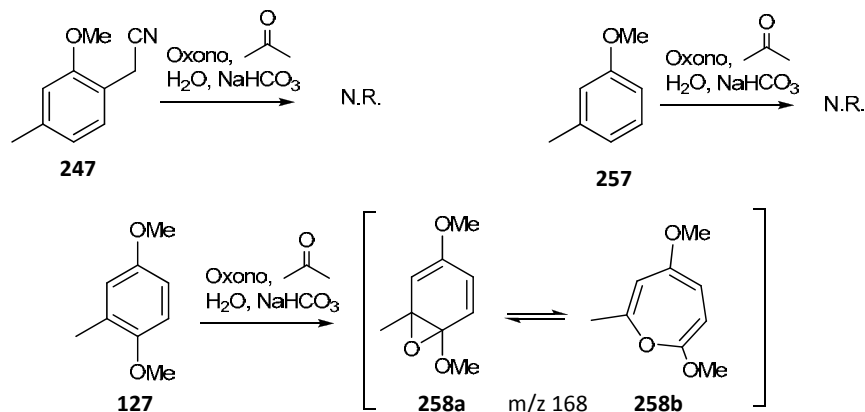
**Esquema 38.** Evolución de la reacción del nitrilo **236** hacia la obtención del óxido de areno **255a**, así como el equilibrio desplazado hacia la formación de la oxepina **255b**.

Si bien es conocido que el método químico predilecto para epoxidar arenos policíclicos es el dimetildioxirano (DMDO)<sup>149</sup>, no existe publicación alguna sobre su uso en arenos monocíclicos. Por lo anterior, se vio la oportunidad de desarrollar rápidamente una metodología para la oxidación de este tipo de compuestos. Desafortunadamente, los ensayos de oxidación realizados sobre el 4-metil-2-metoxifenilacetónitrilo (**247**) y el *m*-metilanisol (**257**), presentaron nula reactividad al DMDO (esquema 39). Solamente el éter dimetílico de la metilhidroquinona (**127**) presentó la oxidación<sup>ap</sup> aunque con descomposición importante<sup>ap</sup>. Este resultado también es congruente con el mecanismo de epoxidación hipotético donde las posiciones más activadas del anillo son las que efectúan el ataque nucleofílico.

<sup>ap</sup> Al parecer esta estructura fue susceptible a la oxidación, por ser un sistema más activado.

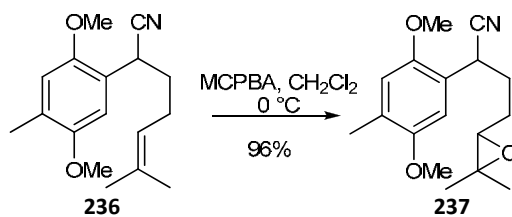
<sup>ap</sup> Esto fue detectado únicamente por *CG-EMIE*.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas



**Esquema 39.** Ensayos de oxidación de los anisoles **247**, **257**, y **127**. Solamente se detectó el ión  $m/z$  168 de las estructuras **258** por CG-EMIE.

Dados los resultados, este estudio preliminar se suspendió y regresamos a dirigir completamente nuestros esfuerzos a la terminación de la síntesis total de las enokipodinas. Para continuar la síntesis, era necesario obtener **237** libre de la oxepina **255b** y afortunadamente esto se pudo conseguir satisfactoriamente empleando la metodología más popular, la reacción de *Prileschajew*<sup>145h-j</sup> (esquema 40).



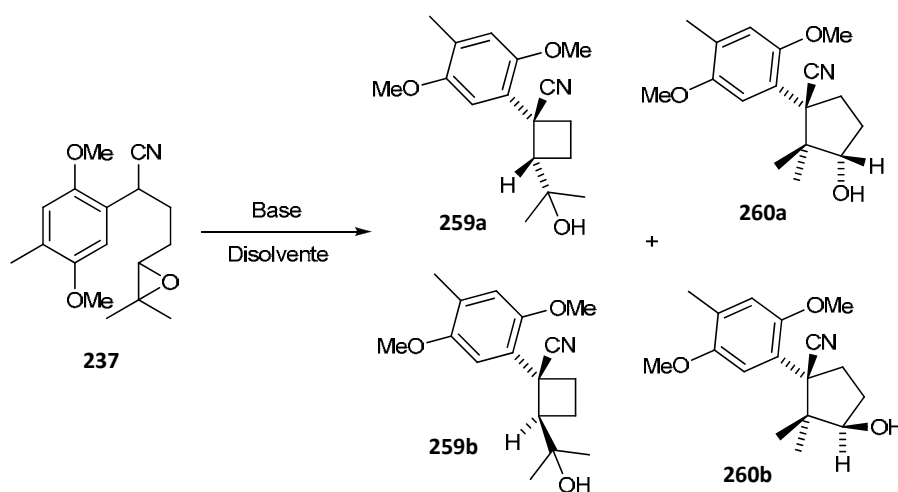
**Esquema 40.** Síntesis eficiente del epoxinitrilo **237**.

El epoxinitrilo **237** mostró señales espectroscópicas correspondientes a la estructura propuesta. Por una parte, el grupo *ciano* se encontraba intacto, puesto que presenta su absorción característica en IR a 2240 cm<sup>-1</sup>. Así mismo, en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H a  $\delta$  = 2.74 ppm se observó el par de protones *oxiránicos* (uno por cada diastereoisómero), los cuales presentan constantes de acoplamiento muy similares ( $J = 7.7, 5.7$  Hz y  $J' = 6.7, 4.7$  Hz), del sistema donde participan los protones de los metilenos vecinos correspondientes.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

Por lo tanto, los espectros de RMN-<sup>1</sup>H y de RMN-<sup>13</sup>C presentan los perfiles correspondientes a una mezcla diastereoisomérica<sup>aq</sup>. Esto no es sorprendente puesto que no existió ningún tipo de inductor para efectuar la epoxidación con diastereodiferenciación. La asignación de las señales del par de diastereoisómeros se realizó con la asistencia de experimentos HMBC, HSQC, COSY y NOESY.

Teniendo el epóxido **237** disponible, se continuó con la exploración de la reacción de ciclación aniónica intramolecular (esquema 41).



**Esquema 41.** Esquema general de ciclación aniónica intramolecular de **237**. Se muestran los productos *regio* y *diastereoisoméricos* posibles.

Aunque se emplearon bases de Li y Na en benceno, tolueno y THF como disolventes, se encontró que un disolvente hidrocarbonado favorecía la ciclación (tabla 5). Esto se encuentra en plena congruencia con los resultados observados para la ciclación del  $\delta$ -epoxiéster **207**.

<sup>aq</sup> Señales duplicadas, principalmente en RMN-<sup>13</sup>C.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas

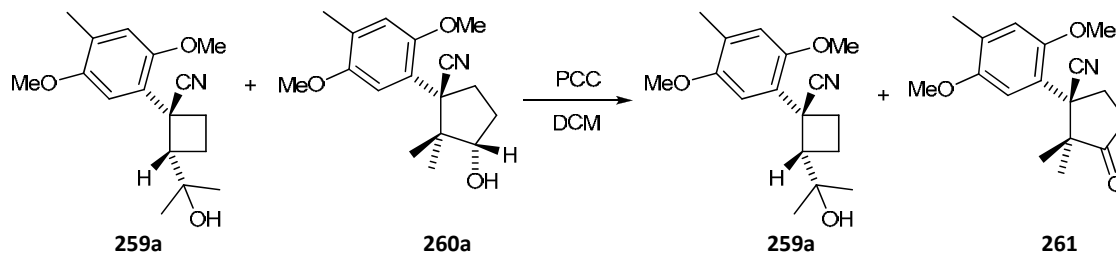
Tabla 5. Estudio preliminar de la ciclación del  $\delta$ -epoxinitrilo **237** en medio básico.

| Entrada | Base   | Eqs. Base | Disolvente | Condiciones de reacción   | Rend.     | 259a | 260a |
|---------|--------|-----------|------------|---------------------------|-----------|------|------|
| 1       | LDA    | 1.1       | THF        | 6 h, 0°C – ta             | nr        |      |      |
| 2       | LDA    | 1.1       | THF        | 2hr, reflujo              | Descomp.  |      |      |
| 3       | HMDSLi | 1.1       | THF        | 6 h, 0°C – ta             | nr        |      |      |
| 4       | HMDSLi | 2.5       | THF        | 1 h, reflujo              | Descomp.  |      |      |
| 5       | HMDSLi | 2.5       | benceno    | 0° - ta, 12 h             | nr        |      |      |
| 6       | nBuLi  | 2.5       | benceno    | 0° - ta - reflujo, 1 h    | Descomp.  |      |      |
| 7       | HMDSLi | 2.5       | benceno    | 0° - ta – reflujo, 1 h    | 70%       | 1.4  | 1    |
| 9       | HMDSLi | 1.1       | benceno    | 0° - ta – reflujo, 1 h    | 35% (40%) | 1.7  | 1    |
| 10      | HMDSLi | 2.5       | benceno    | 0° - ta – reflujo, 20 min | 84%       | 1    | 1    |
| 11      | HMDSLi | 2.5       | tolueno    | 0° - ta – reflujo, 30 min | 87%       | 1    | 1.2  |
| 12      | tBuLi  | 2.5       | benceno    | Reflujo, 1 h              | nr        |      |      |
| 13      | tBuLi  | 2.5       | benceno    | Reflujo, 24 h             | 50%       | 1.5  | 1    |
| 14      | NaH    | 10-30     | benceno    | Reflujo, 22 h             | nr        |      |      |
| 15      | NaH    | 10-30     | tolueno    | Reflujo, 1h               | 88%       | 1    | 1    |

Así mismo, se apreció que la base HMDSLi presentó la mejor quimioselección a la mezcla de carbociclos tanto en benceno como en tolueno, además de que con este último, la regioselección tendía a favorecer ligeramente el anillo ciclopentánico. Con el NaH, la reacción procede solamente cuando se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del tolueno (110 °C). Complementario a lo anterior, se determinó que prácticamente en todos los casos los únicos isómeros obtenidos de la carbociclación fueron los *trans*<sup>ar</sup>. La identificación entre el par de regioisómeros se realizó inicialmente por oxidación de la mezcla<sup>91a</sup>. Como era de esperar se presentó la transformación solamente en uno de ellos (**260a**) mientras que el isómero ciclobutánico **259a** se recuperó de manera total (esquema 42).

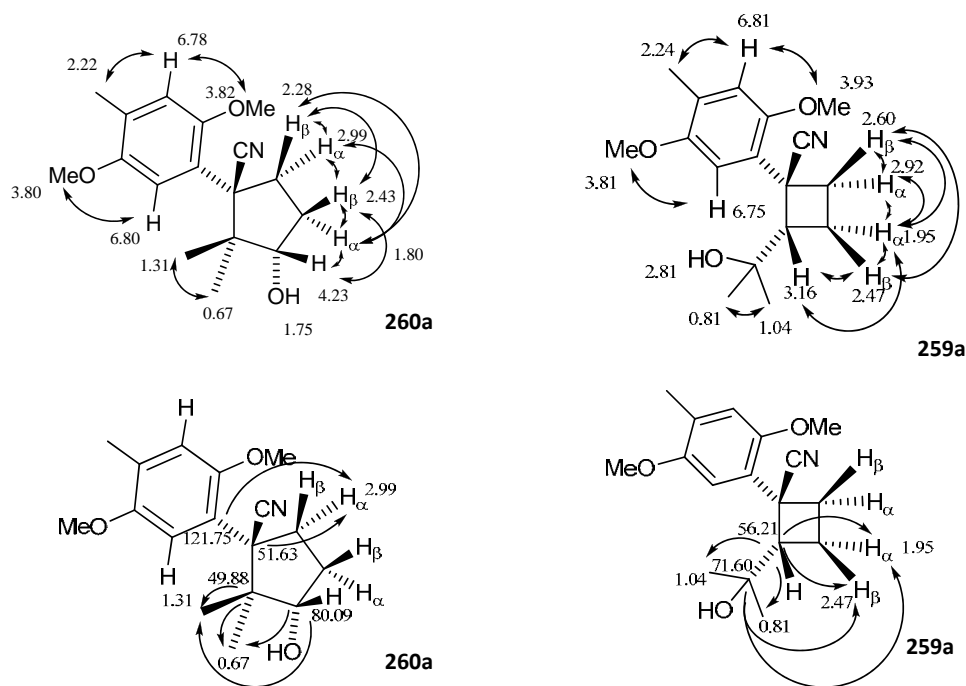
<sup>ar</sup> Para ambos regioisómeros el descriptor *trans* se refiere a la relación que guardan los grupos *CN* y *carbinol*.

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas



**Esquema 42.** Asignación de la identidad de los regioisómeros por oxidación con PCC. Solamente una especie es oxidada (ciclopentanol **260a**).

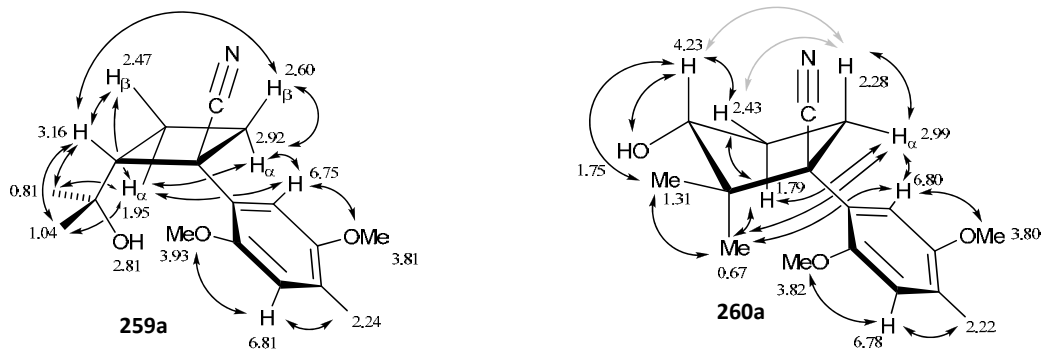
De manera complementaria, las correlaciones encontradas con experimentos COSY así como las relaciones  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de primero y segundo-tercer orden en RMN (HSQC y HMBC), sustentaron nuestra asignación (figura 19).



**Figura 19.** Correlaciones COSY de los carbociclos **260a** y **259a** (arriba). Algunas correlaciones heteronucleares útiles de 2o y 3er orden (HMBC) (abajo).

Finalmente la estereoquímica de los productos fue corroborada por un par de experimentos *NOESY* (figura 20).

## Segunda parte: Estudios preliminares con epoxinitrilos para la síntesis de las enokipodinas



**Figura 20.** Correlaciones NOESY que corroboran la estereoquímica *trans* de los carbociclos **259a** y **260a**.

Como se puede apreciar en la tabla 5, para lograr conversiones completas se necesitaron al menos 2.5 *equivalentes de base*, pese al extremo cuidado y condiciones anhidras de la reacción. Esto nos llevó a presumir, que dicho comportamiento obedecía a la necesidad de tener asociado un equivalente de catión metálico tanto para el *anión*, como para el oxígeno del grupo oxiranilo.

Con esta idea, hipotetizamos que el metal que acompaña a la especie básica bien podría tener alguna influencia en la reacción y una vez que pudimos acceder a las 3 variedades alcalinas de la base del anión hexametildisilazuro (HMDSL<sub>i</sub>, HMDSNa y HMDSK), nos propusimos efectuar un estudio con ellas, para evaluar los posibles cambios en la regioquímica y/o estereoquímica de la reacción.

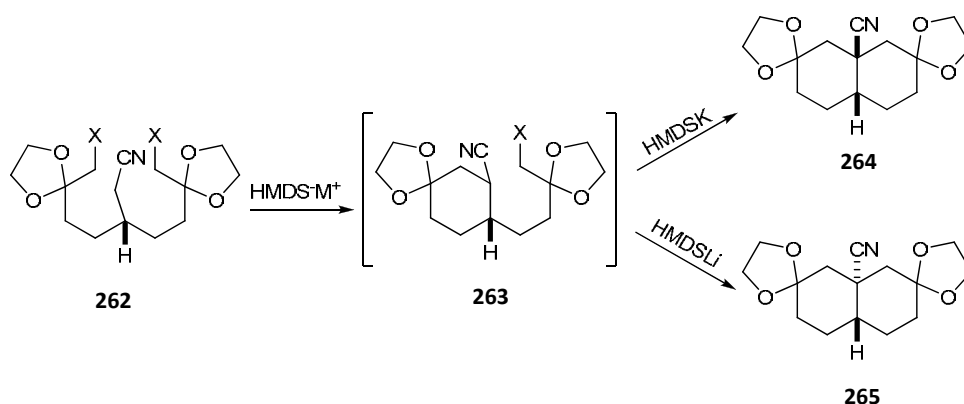
***Tercera Parte:***

***Estudios sobre la modulación de la regioquímica en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos***



### 6.1 Antecedentes

Tal como lo comentó Fleming<sup>94b</sup>, las llamadas *alquilaciones controladas por catión*, no son del todo comunes. Al publicar Stork en 1973 un trabajo pionero sobre este tema<sup>150</sup>, mostró el control estereoquímico mediado por *cationes de metales alcalinos* en la ciclación con  $\alpha$ -halocetales. Cuando se efectuaba la ciclación del compuesto *cianodihalogenado* **262** empleando HMDSK en benceno, obtenía predominantemente la *cis*-decalina **264**, mientras que con HMDSL<sub>i</sub> también en benceno, conducía por completo a la inversión de la estereoquímica (esquema 43).

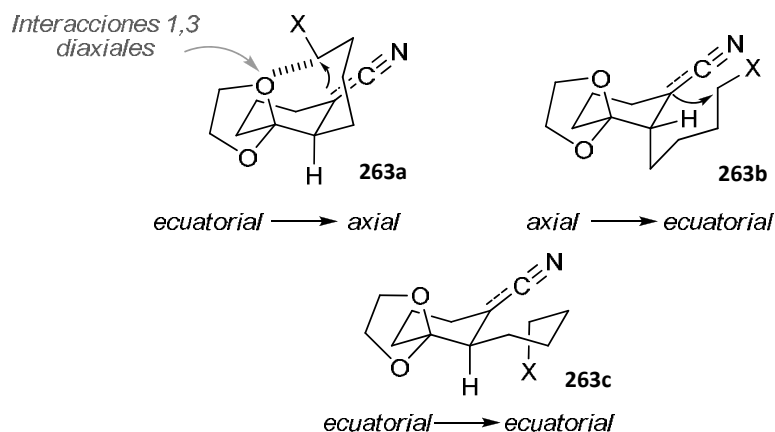


**Esquema 43.** Divergencia estereoquímica controlada por *cationes* en la síntesis de decalinas por Stork.

Stork teorizó que una aproximación axial por parte del halometileno (**263b**, figura 21) era más factible que una aproximación ecuatorial (**263a**), por posibles interacciones repulsivas *1,3-diaxiales* de este grupo con el oxígeno del cetal<sup>150b</sup> y como consecuencia se formaría la *cis* decalina (**264**, esquema 43). Sin embargo, si por alguna razón (por ejemplo, restricciones conformacionales) la cadena halocetálica se viera forzada a tomar una disposición ecuatorial para efectuar la ciclación, se formaría la *trans* decalina **265**. La disposición ecuatorial de la cadena haloalquílica, tal es el caso del estado de transición **263c** (figura 21), es requerida para que *los centros reaccionantes puedan alcanzarse* al tratar de ciclar una especie que presenta un par iónico íntimo en algún disolvente hidrocarbonado (este es el caso del sistema HMDSL<sub>i</sub> / benceno). Stork sustenta esta idea en el momento en que en sus experimentos se presenta la formación mayoritaria de la *cis*-

Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos

decalina (mediante la ciclación con la cadena en disposición axial) cuando se utiliza la base de litio pero también un disolvente *más disociante* que el benceno, como el THF<sup>as</sup>.

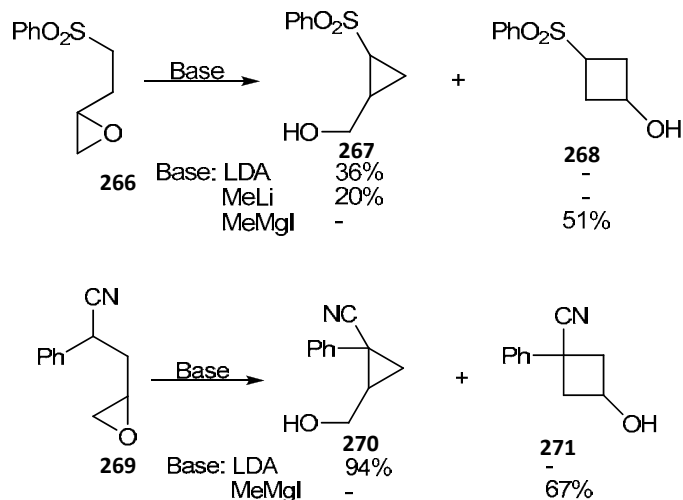


**Figura 21.** Estados de transición propuestos por Stork para explicar la estereoselectividad en la formación de decalinas, modulada por metales alcalinos.

En otro trabajo completamente independiente al anterior, Durst y Corbel lograron controlar el proceso de ciclación de  $\gamma$ -epoxisulfonas y  $\gamma$ -epoxinitrilos (modulación de modos *4-endo* y *3-exo*<sup>at</sup>) en función de la base utilizada. Gaoni<sup>152</sup> había mostrado previamente que las  $\gamma$ -epoxisulfonas se lograban ciclar por modo prácticamente exclusivo *3-exo* al ser tratadas con *n*-BuLi a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Durst encontró un comportamiento similar, tanto para  $\gamma$ -epoxinitrilos como para  $\gamma$ -epoxisulfonas, al tratarlas con bases de litio como el LDA o MeLi. Sin embargo, al utilizar reactivos de *Grignard* como base, observó una inversión en la regioselección de la reacción logrando sintetizar ciclobutanoles (esquema 44).

<sup>as</sup> Para ejemplos más recientes sobre estereocontrol mediante cationes metálicos, ver la *ref. 151*

<sup>at</sup> Evidentemente esta terminología no fue empleada por los autores, por ser su trabajo anterior al publicado por Baldwin.

Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos

**Esquema 44.** Algunos resultados mostrados por Durst y Corbel. La base de magnesio favorece los procesos *endo* mientras que las bases de litio favorecen los procesos *exo*.

Los autores proponen que esta diferenciación de reactividad ocurre por la apertura nucleofílica por parte de un halogenuro (en el caso del *Grignard*) sobre el carbono *menos sustituido*, “fijando” de esa manera la posición susceptible al ataque nucleofílico intramolecular<sup>au</sup>. Si bien este trabajo en su contenido no sugiere algún control por parte del catión, es interesante el hecho que se pueda modular la regioselección de la ciclación por la naturaleza de la base.

## 6.2 Planteamiento del problema

Por lo anterior se tuvo la inquietud de evaluar el efecto del metal que acompaña a la base en la reacción. Dado que este *control mediado por catión* es, hasta cierto punto, un elemento en muchas ocasiones evadido para la explicación de la reactividad de sistemas, se ha propuesto solo en contadas ocasiones para la explicación de modificaciones en la estereoquímica de las reacciones y no se le ha involucrado en cambios en la regioquímica de las mismas. Por esto se decidió evaluar las diferencias en cuanto a la estereo y regioquímica de la reacción de ciclación utilizando inicialmente el epoxinitrilo **237**. Se pretendió hacer el estudio ocupando la base hexametildisilazuro con distintos contraiones

<sup>au</sup> Este argumento está sustentado por el aislamiento de una yodhidrina al concluir la reacción con D<sub>2</sub>O antes de que se complete la reacción. Se observa monodeuteración incompleta, con lo cual se comprueba que la formación de la especie halohidríca es un proceso más rápido que la formación del carbanión.

metálicos: litio, sodio y potasio. Así mismo, se decidió ampliar la matriz de experimentos utilizando diferentes disolventes hidrocarbonados como benceno, tolueno y xileno.

### 6.3 Resultados

Los ensayos de ciclación se realizaron bajo las mismas condiciones a las cuales ya se había sometido el epoxinitrilo **237** al ocupar benceno o tolueno y la base HMDSL<sub>i</sub> (reflujo y 2.5 equivalentes de base, tabla 6). Desafortunadamente, los ensayos en xileno mostraron perfiles de reacción poco favorables, que para nuestros fines de comparación no fueron útiles.

**Tabla 6.** Estudio preliminar de la ciclación del  $\delta$ -epoxinitrilo **237** con bases de litio, sodio y potasio del hexametildisilazano, en benceno y tolueno.

| Entrada | Base               | Disolvente     | Rend. (%)  | 259a       | 260a       | 259a : 260a |
|---------|--------------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|
| 1       | HMDSL <sub>i</sub> | benceno        | 84%        | 42%        | 42%        | 1 : 1       |
| 2       | HMDSNa             | benceno        | 90%        | 52%        | 38%        | 1.4 : 1     |
| 3       | HMDSK              | benceno        | 83%        | 64%        | 19%        | 3.4 : 1     |
| 4       | HMDSL <sub>i</sub> | tolueno        | 87%        | 39%        | 48%        | 1 : 1.2     |
| 5       | HMDSNa             | tolueno        | 81%        | 50%        | 31%        | 1.6 : 1     |
| 6       | <b>HMDSK</b>       | <b>tolueno</b> | <b>89%</b> | <b>24%</b> | <b>65%</b> | 1 : 2.7     |

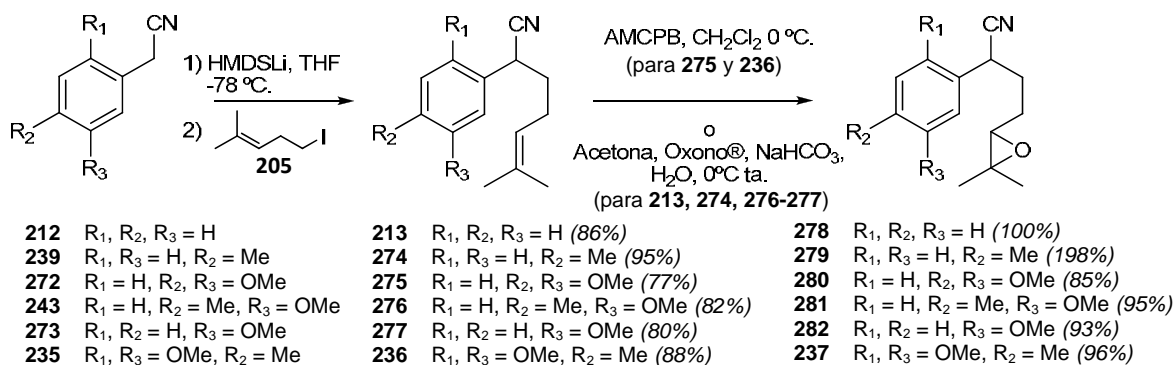
Los resultados muestran que en conjunto, tanto el metal como la temperatura efectivamente tienen efecto sobre la regioselección de la ciclación. Así mismo, la estereoquímica de la reacción se mantenía constante, es decir, solamente los productos *trans* fueron localizados en las mezclas de reacción.

Estos resultados fueron estimulantes para realizar un estudio de mayores dimensiones. Cabe recordar que los modelos de Stork y Lallemand están basados solamente en el *perfil estérico* de los epoxinitrilos, sin involucrar en lo absoluto algún efecto por parte de la temperatura, ni mucho menos otro de naturaleza electrónica generado por el catión

Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos

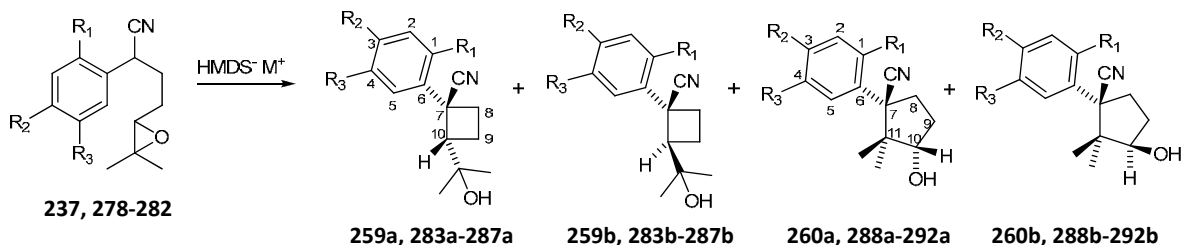
metálico de la base. Dado que al parecer existe un resurgimiento para efectuar el quimiocontrol mediado por cationes metálicos<sup>151a</sup>, se tomó la decisión de extender el estudio a otras 5 estructuras más.

La síntesis de los 2-aril-6,6-dimetil-epoxinitrilos adicionales (**278-282**) se efectuó aplicando el protocolo de *alquilación-oxidación* que utilizamos para preparar **207** y **237**. Se efectuaron las alquilaciones de los correspondientes nitrilos **212**, **235**, **239**, **243**, **272** y **273** empleando como agente alquilante al 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**205**) y como base HMDSL<sub>i</sub> en THF como disolvente (esquema 45). En general, los rendimientos fueron muy buenos. Para el caso de las epoxidaciones del residuo isoprenílico, éstas se realizaron empleando tanto DMDO como AMCPB como agentes oxidantes; siendo el segundo el reactivo de elección cuando se trabajaron sustratos *altamente activados* como los epoxialquenos **275** y **236**. Ambos grupos de *alquenonitrilos* (**213**, **236**, **274-277**) y epoxinitrilos (**237**, **278-282**) fueron caracterizados espectroscópicamente.



**Esquema 45.** Protocolo de preparación de los epoxinitrilos **278-282**. Se indican los rendimientos entre paréntesis.

Una vez que se obtuvieron los precursores **278-282**, se procedió al estudio de la reacción de ciclación intramolecular, utilizando el anión hexametildisililamiduro y los contraiones Li, Na y K tanto en benceno como en tolueno (esquema 46, tabla 7).

Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilosEsquema 46. Posibles productos de ciclaciones aniónicas de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos.Tabla 7. Resultados de la ciclación aniónica intramolecular de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos.

| Entrada         | Epóxido | Base <sup>d</sup> | Disolvente <sup>d</sup> | Rend. (%) <sup>c</sup> | Ciclo 4 <sub>trans</sub> | Ciclo 5 <sub>trans</sub> | Ciclo 4 <sub>d</sub> ;<br>Ciclo 5 |
|-----------------|---------|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 1               | 278     | HMDSLi            | benceno                 | 69%                    | 38%                      | 31%                      | 1.2 : 1                           |
| 2               | 278     | HMDSNa            | benceno                 | 70%                    | 53%                      | 17%                      | 3.1 : 1                           |
| 3               | 278     | HMDSK             | benceno                 | 86%                    | 56%                      | 30%                      | 1.9 : 1                           |
| 4               | 278     | HMDSLi            | tolueno                 | 65%                    | 29%                      | 36%                      | 1 : 1.2                           |
| 5               | 278     | HMDSNa            | tolueno                 | 70%                    | 42%                      | 28%                      | 1.5 : 1                           |
| 6               | 278     | HMDSK             | tolueno                 | 82%                    | 17%                      | 65%                      | 1 : 3.8                           |
| 7               | 279     | HMDSLi            | benceno                 | 68%                    | 32%                      | 36%                      | 1 : 1.1                           |
| 8               | 279     | HMDSNa            | benceno                 | 62%                    | 48%                      | 14%                      | 3.4 : 1                           |
| 9               | 279     | HMDSK             | benceno                 | 80%                    | 60%                      | 20%                      | 3.0 : 1                           |
| 10              | 279     | HMDSLi            | tolueno                 | 78%                    | 31%                      | 47%                      | 1 : 1.5                           |
| 11 <sup>e</sup> | 279     | HMDSNa            | tolueno                 | 77%                    | 40%                      | 37%                      | 1.1 : 1                           |
| 12              | 279     | HMDSK             | tolueno                 | 85%                    | 47%                      | 38%                      | 1.2 : 1                           |
| 13              | 280     | HMDSLi            | benceno                 | 69%                    | 32%                      | 37%                      | 1 : 1.2                           |
| 14              | 280     | HMDSNa            | benceno                 | 76%                    | 44%                      | 32%                      | 1.4 : 1                           |
| 15              | 280     | HMDSK             | benceno                 | 74%                    | 40%                      | 34%                      | 1.2 : 1                           |
| 16              | 280     | HMDSLi            | tolueno                 | 83%                    | 33%                      | 51%                      | 1 : 1.5                           |
| 17              | 280     | HMDSNa            | tolueno                 | 82%                    | 48%                      | 34%                      | 1.4 : 1                           |
| 18              | 280     | HMDSK             | tolueno                 | 65%                    | 29%                      | 36%                      | 1 : 1.2                           |
| 19              | 281     | HMDSLi            | benceno                 | 67%                    | 38%                      | 29%                      | 1.3 : 1                           |
| 20              | 281     | HMDSNa            | benceno                 | 65%                    | 53%                      | 12%                      | 4.4 : 1                           |
| 21              | 281     | HMDSK             | benceno                 | 77%                    | 64%                      | 13%                      | 4.9 : 1                           |

**Tabla 7. (continúa)**

| Entrada         | Epóxido | Base <sup>a</sup>  | Disolvente <sup>b</sup> | Rend. (%) <sup>c</sup> | Ciclo 4 <sub>trans</sub> | Ciclo 5 <sub>trans</sub> | Ciclo 4 ;<br>Ciclo 5 <sup>d</sup> |
|-----------------|---------|--------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 22              | 281     | HMDSL <sub>i</sub> | tolueno                 | 70%                    | 36%                      | 34%                      | 1.1 : 1                           |
| 23              | 281     | HMDSNa             | tolueno                 | 82%                    | 47%                      | 35%                      | 1.3 : 1                           |
| 24              | 281     | <b>HMDSK</b>       | <b>tolueno</b>          | <b>74%</b>             | <b>24%</b>               | <b>50%</b>               | 1 : 2.1                           |
| 25              | 282     | HMDSL <sub>i</sub> | <b>benceno</b>          | <b>72%</b>             | <b>27%</b>               | <b>45%</b>               | 1 : 1.7                           |
| 26              | 282     | HMDSNa             | benceno                 | 55%                    | 33%                      | 22%                      | 1.5 : 1                           |
| 27              | 282     | HMDSK              | benceno                 | 70%                    | 48%                      | 22%                      | 2.2 : 1                           |
| 28              | 282     | HMDSL <sub>i</sub> | <b>tolueno</b>          | <b>75%</b>             | <b>26%</b>               | <b>49%</b>               | 1 : 1.9                           |
| 29              | 282     | HMDSNa             | <b>tolueno</b>          | <b>60%</b>             | <b>17%</b>               | <b>43%</b>               | 1 : 2.5                           |
| 30 <sup>e</sup> | 282     | <b>HMDSK</b>       | <b>tolueno</b>          | <b>67%</b>             | <b>12%</b>               | <b>55%</b>               | 1 : 4.6                           |
| 31              | 237     | HMDSL <sub>i</sub> | benceno                 | 84%                    | 42%                      | 42%                      | 1 : 1                             |
| 32              | 237     | HMDSNa             | benceno                 | 90%                    | 52%                      | 38%                      | 1.4 : 1                           |
| 33              | 237     | HMDSK              | benceno                 | 83%                    | 64%                      | 19%                      | 3.4 : 1                           |
| 34              | 237     | HMDSL <sub>i</sub> | <b>tolueno</b>          | <b>87%</b>             | <b>39%</b>               | <b>48%</b>               | 1 : 1.2                           |
| 35              | 237     | HMDSNa             | tolueno                 | 81%                    | 50%                      | 31%                      | 1.6 : 1                           |
| 36              | 237     | <b>HMDSK</b>       | <b>tolueno</b>          | <b>89%</b>             | <b>24%</b>               | <b>65%</b>               | 1 : 2.7                           |

<sup>a</sup>En todos los casos se utilizaron 25 mg de epóxinitrilo, 1.3 mL de disolvente y 2.5 equivalentes de base. <sup>b</sup> Son necesarios 30 min de reflujo a la temperatura de ebullición del disolvente para transformaciones completas. <sup>c</sup>Rendimiento de mezcla de carbociclos aislado. <sup>d</sup>Las proporciones de los ciclobutanos y los ciclopentanos se determinaron por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de la reacción. <sup>e</sup> En estos casos se necesitaron 45 min de reflujo para lograr transformaciones completas.

El primer resultado sorprendente fue la ausencia de cualquiera de los carbociclos *cis* al efectuar el aislamiento-purificación cromatográfica de los productos. Así mismo, la examinación de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H no proveyó de evidencia suficiente para la existencia de estos compuestos. La asignación de la identidad de los productos ciclobutánicos o ciclopentánicos se logró por RMN-<sup>1</sup>H. Así, en congruencia con los datos espectroscópicos de **259a** y **260a**, se observan en todos los casos señales a  $\delta$  3.16-3.09 ppm correspondientes a los protones de los metinos que poseen el grupo *gem*-dimetilcarbinol, y señales a  $\delta$  4.37-4.23 para el CH base del grupo carbinol. La examinación conjunta de todos los espectros de RMN-<sup>13</sup>C también fue útil para asignar el carbono del

grupo carbinol en los ciclopentanos (alcohol secundario cíclico) entre  $\delta$  80.09 y 79.19 ppm; y para el carbono del grupo *gem*-dimetilcarbinol en los ciclobutanos (alcohol terciario acíclico) entre  $\delta$  71.60 y 71.46 ppm. Finalmente, los datos obtenidos de experimentos COSY y NOESY sustentaron las identidades de los productos, además de apoyar en la determinación de la estereoquímica de todos los productos de ciclación (figura 22).

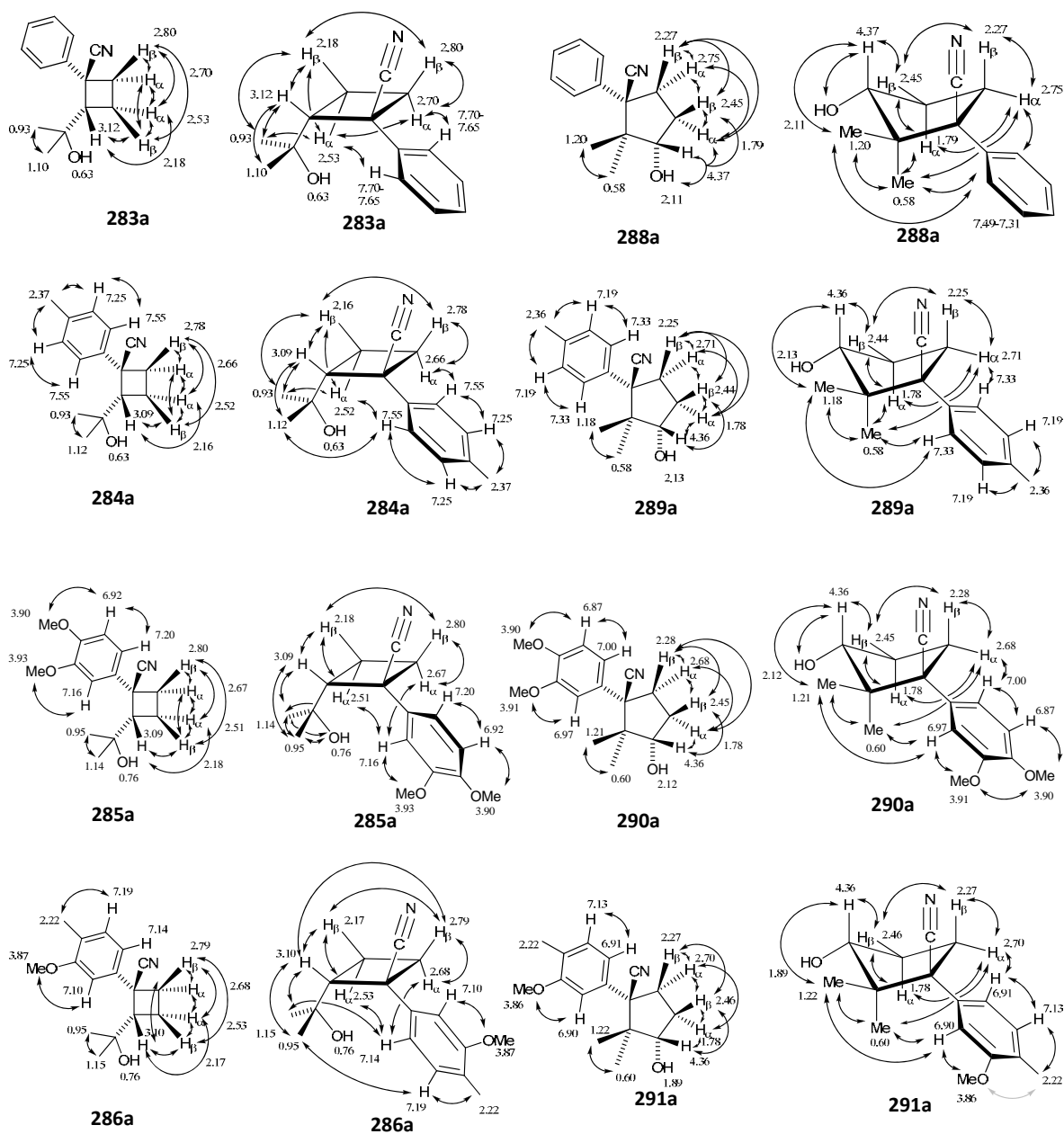


Figura 22. Correlaciones COSY y NOESY para los carbociclos 283a-292a.



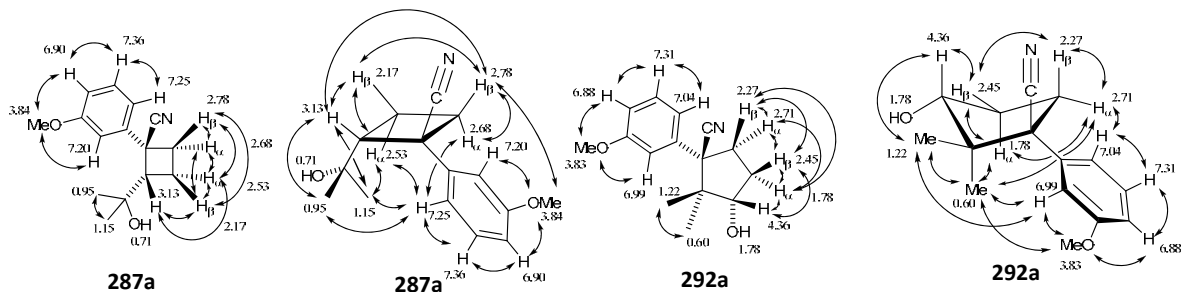
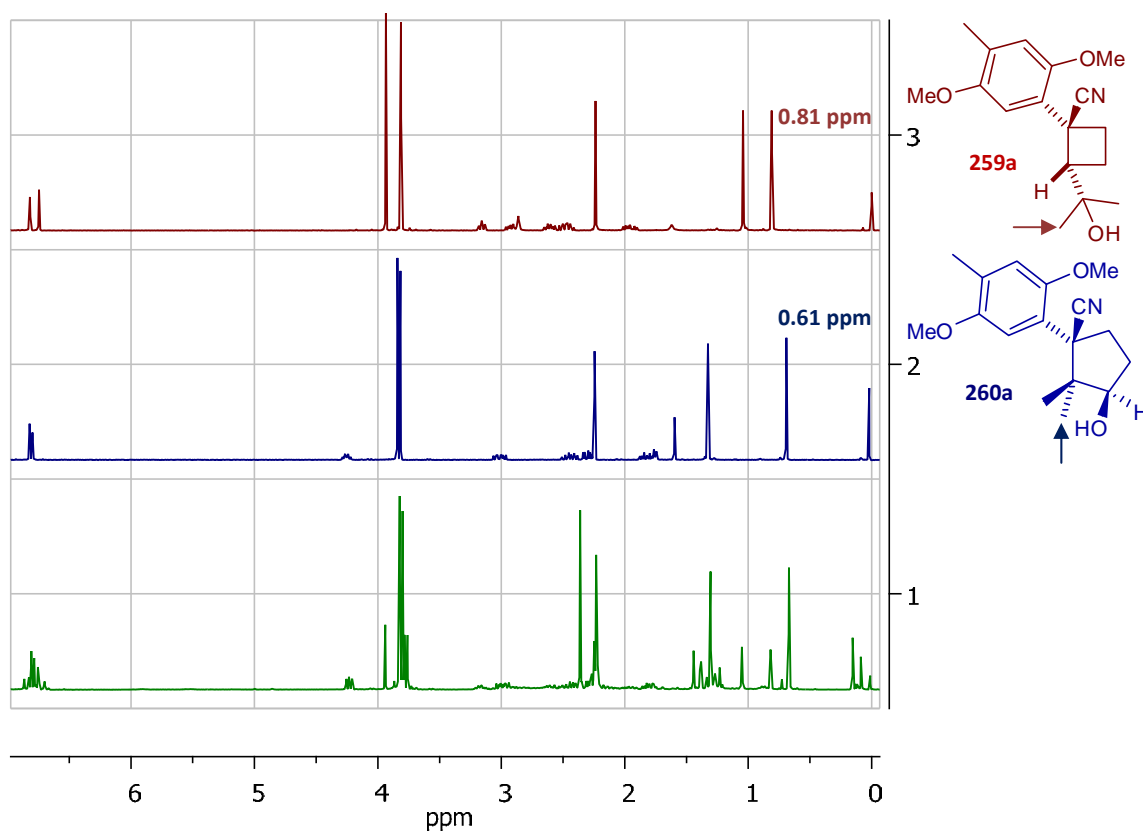
Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos

Figura 22 (continúa). Correlaciones *COSY* y *NOESY* para los carbociclos **283a-292a**.

Es importante indicar cuál fue el criterio para la cuantificación de los ciclobutanos **259a**, **283a-287a** y los ciclopentanos **260a**, **288a-292a** (figura 23). Éste se basó en las señales correspondientes al metilo de campo alto (protegido por el grupo arilo) en el fragmento ciclopentánico para el caso de **260a**, **288a-292a** ( $\delta$  0.58-0.67 ppm). Este efecto está bien documentado en este tipo de compuestos, como lo fue en el caso del aislamiento del  $\delta$ -cuparenol (**22**) por Matsuo<sup>29a</sup>, quien observó la anisotropía inducida por el núcleo aromático sobre el metilo *syn* que se ubicaba en  $\delta$  0.53 ppm. Para los compuestos **259a**, **283a-287a**, se consideraron las señales mostradas por el metilo de campo alto (más cercano al arilo) del fragmento *gem*-dimetilcarbinol ( $\delta$  0.81-0.95 ppm).



**Figura 23.** Ejemplo de cuantificación de proporciones de las especies ciclobutánicas/ciclopentánicas en las mezclas de carbociclos. Como ejemplo se presenta a los carbociclos **259a** y **260a** (rojo, azul) y el resultado correspondiente a la entrada **36** de la tabla 7 (verde). Nótese la proporción de las señales en  $\delta$  0.61 y 0.81 ppm.

Es importante destacar que el ciclobutano **259a** muestra diferencias importantes en los desplazamientos químicos del grupo dimetilcarbinol, tanto en los grupos metilo como hidroxilo. Para los demás casos (**283a-287a**) los metilos de campo alto se localizaron en  $\delta$  0.95-0.93 ppm, mientras que para **259a** se encontró en  $\delta$  0.81 ppm. Profundizando más, las estructuras con arilos “libres de oxígeno” mostraban sus protones hidroxílicos en  $\delta$  0.58-0.63, mientras que las 3 estructuras restantes (3 o 4,4-dioxigenadas) desplazaban ligeramente sus señales a campo más bajo ( $\delta$  0.76-0.71 ppm).

Esto se puede comprender en términos de los *puentes de hidrógeno* causados por las funciones oxigenadas del anillo aromático, que son aún más intensos cuando se

encuentran en las posiciones 2 y 5 (y por lo tanto, más cercanas al grupo *gem*-dimetilcarbinol).

Estas diferencias no se presentan en los isómeros ciclopentánicos. Por otra parte, los grupos metilo de la posición *homobencílica* se encuentran en todos los casos (excepto **260a**) en un intervalo corto (0.58-0.60 y 1.18-1.22 ppm), lo mismo que los protones hidroxílicos (1.75-2.13 ppm). Al comparar lo anterior con las señales espectroscópicas de las especies ciclobutánicas, se refleja la relativa rigidez de los sistemas cíclicos de cuatro miembros, que al tener a los sustituyentes del anillo más próximos y con menor libertad conformacional, manifiestan con mayor intensidad sus efectos.

Como puede apreciarse en la tabla 7, en general los rendimientos son considerablemente buenos en la mayoría de los casos.

Pasando a la regioselección de las reacciones, se determinó que la temperatura es el factor que presenta el efecto más importante. En prácticamente todos los casos, exceptuando los ensayos 7, 13 y 25, la formación de los ciclobutanos **283a-287a** se favoreció cuando la reacción se realizó en reflujo de benceno. En las excepciones se encontró como factor común el uso de la base de litio (HMDSL<sub>i</sub>) y con ella los ciclopentanos se favorecieron no solamente cuando se empleó benceno, sino también en tolueno (aunque en los casos donde se ocupa el segundo disolvente se aprecia además un incremento en la regioselectividad a los ciclopentanos).

En la mayoría de los casos, el uso del HMDSNa dirigió las reacciones hacia una mezcla de carbociclos enriquecida con los isómeros ciclobutánicos, con una regioselectividad más definida cuando el disolvente es benceno. Por otro lado, el HMDSK en benceno no mostró alguna tendencia clara.

Cuando la reacción se realizó a temperaturas más altas (110 °C, reflujo de tolueno), la regioselectividad favorece a los ciclopentanos en las reacciones donde se ocupan las bases HMDSL<sub>i</sub> o HMDSK. En el caso del HMDSNa, encontramos que la preferencia sobre los ciclobutanos se disminuye (con respecto a lo obtenido en benceno), exceptuando el

Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos

epóxido **282** que la invierte, o **237** que la incrementa, pero sigue presente en la mayoría de los casos.

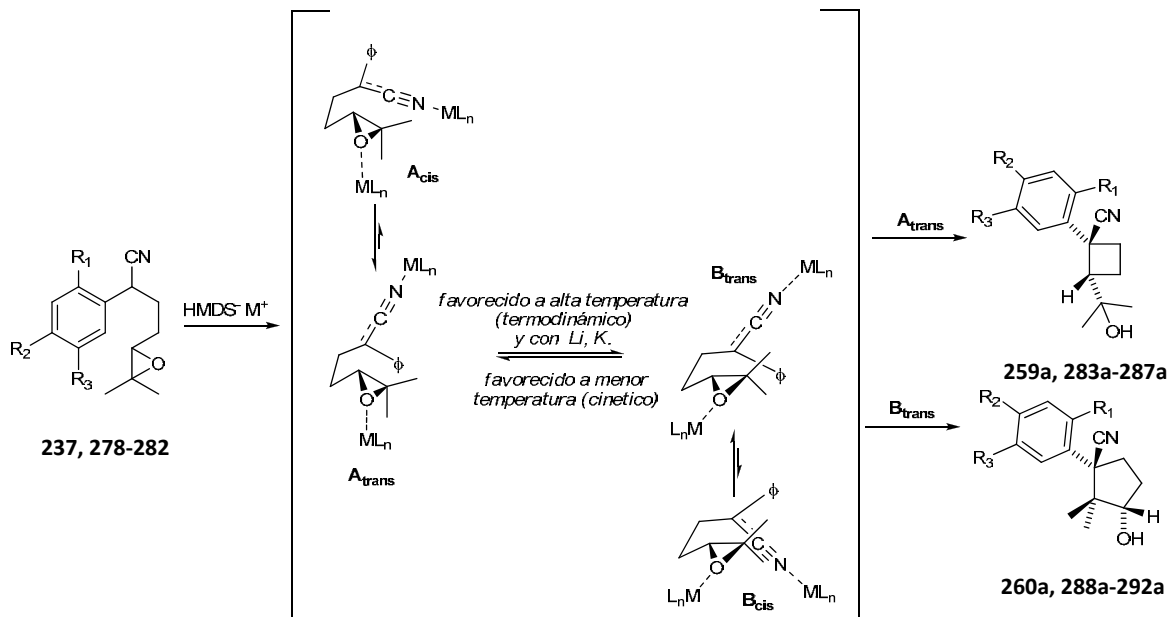
La preferencia de las reacciones por el modo *endo*, cuando se emplean las bases de litio o de potasio, la asociamos con la *mayor* afinidad de dichos metales para asociarse con el oxígeno, comparados con el sodio. Para ello comparamos los valores de  $\Delta H_f$  de los correspondientes óxidos o hidróxidos<sup>153</sup> (tabla 8).

**Tabla 8.** Entalpías de formación de los óxidos e hidróxidos metálicos de Li, Na, K.

| Óxido/<br>Hidróxido | $\Delta H_f$ 298, kJ mol <sup>-1</sup>                        |
|---------------------|---|
| Li <sub>2</sub> O   | -166.94 ± 10.5*, -160.7 <sup>†</sup>                          |
| Na <sub>2</sub> O   | -36.0 ± 8 <sup>‡</sup> , -35.6 <sup>‡</sup>                   |
| K <sub>2</sub> O    | -142 ± 15 <sup>°</sup> , -63 <sup>‡</sup>                     |
| LiOH                | -234.30 ± 6.3*, -229.0 ± 5 <sup>!</sup> , -238.1 <sup>‡</sup> |
| NaOH                | -197.76 ± 12.6*, -191 ± 8 <sup>!</sup> , -207.1 <sup>‡</sup>  |
| KOH                 | -232.63 ± 12.6*, -231.0 <sup>‡</sup>                          |

\* Ref. 153c. <sup>‡</sup> Ref. 153b., <sup>†</sup> Ref. 153d., <sup>°</sup> Ref. 153e., <sup>!</sup> Ref. 153f.

Los resultados de nuestros estudios nos condujeron a la proposición de un modelo de ciclación, el cual complementa con efectos térmicos y electrónicos a los anteriores de Stork y Lallemand. Si bien la estructura y reactividad de los nitrilos metalados varía considerablemente de acuerdo al disolvente<sup>94b</sup>, en general los disolventes hidrocarbonados favorecen la *N*-metalación, mientras que los éteres pueden favorecer la *N*- o *C*- metalación (dependiendo de la combinación metal-ligante<sup>154</sup>), y los disolventes altamente polares favorecen pares iónicos separados<sup>155</sup>. Por lo tanto las especies en nuestro modelo son propuestas *a priori* como *N*-metaladas (esquema 47).

Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos

**Esquema 47.** Posibles rutas que llevan a la formación de las especies ciclobutánicas/ciclopentánicas.

La alta diastereoselectividad de la reacción a los productos *trans*, sugiere que los estados de transición donde se involucran interacciones *repulsivas* entre el grupo *gem*-dimetilo y el agregado metal-ligante(s) asociado al grupo *ciano* ( $A_{cis}$ ,  $B_{cis}$ , esquema 47), son energéticamente mayores (y por lo tanto no favorecidos), a aquellos donde se presentan interacciones *gem*-dimetilo – arilo ( $A_{trans}$ ,  $B_{trans}$ ). Esto es completamente congruente con las observaciones de Stork y Guerrero acerca de las implicaciones estéricas del grupo *ciano* en este tipo de reacciones<sup>av</sup>.

Como una consecuencia de la exploración exhaustiva para encontrar condiciones que condujeran a la reacción de ciclación preferentemente por un camino *5-endo*, se encontraron de manera adicional un par de metodologías con las cuales se lograron obtener ciclopentanos con alta regioselectión, aunque con rendimientos moderados. Dichos métodos se basaron en el uso de amidas y alquil-aminas terciarias como disolventes. Si bien existen reportadas ciclaciones de halonitrilos empleando NaH / DMF<sup>192</sup>, este no es el caso de las alquilaminas. Las reacciones con NaH en DMF o N-

<sup>av</sup> Pág. 32.

Tercera parte: Modulación en reacciones de ciclación de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos

metilmorfolina mostraron una preferencia excepcional por el mecanismo *5-endo*. Otras aminas como la TMEDA, trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y DIPEA mostraron pobres rendimientos o velocidades de reacción bajas.

**Tabla 9.** Ciclaciones de  $\delta$ -epoxinitrilos utilizando NaH como base y aminas terciarias o amidas como disolventes.

| Entrada <sup>a</sup> | Epóxido | Disolvente                | Rend. (%) <sup>b</sup> | Ciclobut. | Ciclopent. | Ciclobut. : Ciclopent. |
|----------------------|---------|---------------------------|------------------------|-----------|------------|------------------------|
| 1                    | 278     | DMF                       | 72%                    | 9%        | 63%        | 1 : 7                  |
| 2                    | 279     | DMF                       | 65%                    | 12%       | 53%        | 1 : 4.4                |
| 3                    | 279     | DMF                       | 57%                    | 13%       | 44%        | 1 : 3.6                |
| 4                    | 280     | DMF                       | 50%                    | -         | 50%        | -                      |
| 5                    | 281     | DMF                       | 47%                    | 9%        | 38%        | 1 : 4.2                |
| 6                    | 282     | DMF                       | 59%                    | -         | 49%        | -                      |
| 7                    | 237     | DMF                       | 53%                    | 5%        | 48%        | 1 : 8.7                |
| 8                    | 278     | <i>N</i> -metil morfolina | 67%                    | 6%        | 61%        | 1 : 10                 |
| 9                    | 279     | <i>N</i> -metil morfolina | 67%                    | 12%       | 55%        | 1 : 4.6                |
| 10                   | 280     | <i>N</i> -metil morfolina | 71%                    | 11%       | 60%        | 1 : 5.5                |
| 11                   | 281     | <i>N</i> -metil morfolina | 25%                    | 12%       | 13%        | 1 : 1.1                |
| 12                   | 282     | <i>N</i> -metil morfolina | 61%                    | 4%        | 57%        | 1 : 14                 |
| 13                   | 237     | <i>N</i> -metil morfolina | 61%                    | -         | 61%        | -                      |

<sup>a</sup>Las reacciones se efectuaron a 100°C por 10 min para las entradas 3-8, para las entradas 9-13 a 120°C por 24 h y a 70° por 10 min para las entradas 1 y 2. En todos los casos se utilizó un exceso de NaH (30 eqs). <sup>b</sup> Rendimiento neto de la mezcla de carbociclos. <sup>c</sup> La proporción se determinó por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de la reacción.

Si bien la alta regioselección de estas reacciones no resulta del todo clara, sugerimos que la capacidad coordinante del disolvente pudiera dar lugar a *un bloqueo* de la posición menos impedida en el grupo oxiranilo. Esto, en conjunto con el manejo de condiciones termodinámicas (altas temperaturas), bien pudiera estar desplazando las ciclaciones al modo *5-endo*.

***Última parte:***

***Síntesis total de las enokipodinas A y B***

### 7.1 Estudios sobre la mejora de la regioselección 5-endo promovida por ácidos de Lewis.

Si bien se había logrado determinar las condiciones favorables para dirigir la ciclación del epoxinitrilo **237** a un modo preferente 5-endo empleando la base HMDSK en tolueno (tabla 7, pág. 74), nos pareció de interés el mejorar la regioselección del proceso, así como la eficiencia, empleando ácidos de Lewis. El criterio aplicado trató de *mimetizar* la catálisis en reacciones aldólicas donde se involucra algún metal<sup>156</sup>, especialmente en los casos donde se emplean especies de Pd(II)<sup>157</sup>, Cu(II)<sup>158</sup>, Ti(IV)<sup>159, 156</sup>, Sc(III)<sup>160</sup>, In(III)<sup>161</sup> y Bi(III)<sup>162</sup> y de esta manera, seguir la estrategia ilustrada en el esquema 26 (pág. 44). Además, algunos de estos metales se encuentran involucrados en la apertura catalítica de epóxidos<sup>163</sup>. Por lo tanto, inicialmente se manejaron las condiciones de reacción previamente establecidas, para que por acción del catalizador se lograra la mejora de la regioselección. Los resultados se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10.** Ciclaciones de  $\delta$ -epoxinitrilos con la asistencia de ácidos de Lewis.

| Entrada | Base               | Disolvente     | Cat.                          | Rend (%)     | 259a : 260a    |
|---------|--------------------|----------------|-------------------------------|--------------|----------------|
| 1       | HMDSK              | tolueno        | Ti(OiPr) <sub>4</sub> (20%)   | 20%<br>(60%) | 2.9 : 1        |
| 2       | HMDSK              | tolueno        | InCl <sub>3</sub> , (20%)     | 79%          | 1 : 2.1        |
| 3       | HMDSK              | tolueno        | Cu(OTf) <sub>2</sub> (20%)    | 60%          | 1 : 4.9        |
| 4       | HMDSK              | benceno        | Cu(OTf) <sub>2</sub> (20%)    | 74%          | 3 : 1          |
| 5       | HMDSK              | tolueno        | BiI <sub>3</sub> (20%)        | 27%          | 2.2 : 1        |
| 6       | HMDSK              | tolueno        | Bi(OTf) <sub>3</sub> (20%)    | -            | -              |
| 7       | HMDSK              | tolueno        | Sc(OTf) <sub>3</sub> (20%)    | 19%          | 3.7 : 1        |
| 8       | <b>HMDSK</b>       | <b>tolueno</b> | <b>PdCl<sub>2</sub> (20%)</b> | <b>65%</b>   | <b>1 : 4.8</b> |
| 9       | HMDSK              | benceno        | PdCl <sub>2</sub> (20%)       | 79%          | 3.2 : 1        |
| 10      | <b>HMDSK</b>       | <b>tolueno</b> | <b>PdCl<sub>2</sub> (10%)</b> | <b>80%</b>   | <b>1 : 4.7</b> |
| 11      | <b>HMDSK</b>       | <b>tolueno</b> | <b>PdCl<sub>2</sub> (5%)</b>  | <b>85%</b>   | <b>1 : 4.9</b> |
| 12      | DIPEA              | tolueno        | PdCl <sub>2</sub> (10%)       | nr           | -              |
| 13      | -                  | tolueno        | PdCl <sub>2</sub> (10%)       | nr           | -              |
| 14      | HMDSL <sub>i</sub> | tolueno        | PdCl <sub>2</sub> (5%)        | 80%          | 1.2 : 1        |



De los ácidos de Lewis que se ensayaron, tanto el PdCl<sub>2</sub> como el Cu(OTf)<sub>2</sub> destacaron por mejorar considerablemente la regioselección en la reacción de ciclación con HMDSK y tolueno. Sin embargo, las reacciones donde participó el PdCl<sub>2</sub> presentaron los mejores rendimientos, además de presentar perfiles de reacción más limpios<sup>aw</sup>. Habiendo seleccionado el catalizador, nos enfocamos en optimizar la proporción del mismo cuidando que no disminuyera tanto la regioselección como el rendimiento. Las condiciones óptimas se lograron con una carga de PdCl<sub>2</sub> en un 5% en mol, donde se observó de hecho un incremento en el rendimiento y se mantuvo la regioselección.

Pensando en la posibilidad de utilizar una base distinta al HMDSK, y así lograr un mayor control en la *regiocatálisis*, se realizaron experimentos adicionales donde se demostró que para lograr buenos resultados son esenciales tanto la naturaleza de la base como el contraión metálico (tabla 10, entradas 12-14).

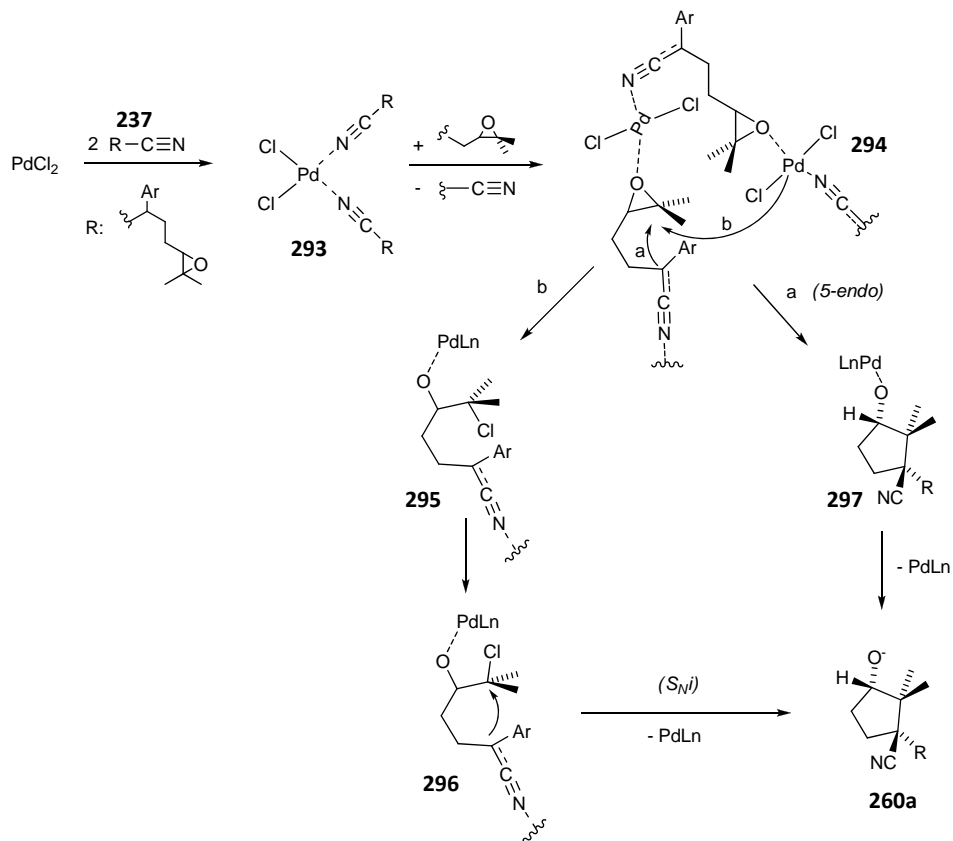
Se presume que el mecanismo de acción del PdCl<sub>2</sub> ocurre mediante dos efectos concomitantes involucrados en un par de rutas que al final convergen en una ciclación 5-*endo* (esquema 48). Inicialmente, el PdCl<sub>2</sub> pudiera formar complejos con el sustrato nitrílico<sup>ax</sup>, de tal forma que al darse la coordinación al oxígeno del grupo oxirano (inter o intramolecular) se desplace a uno de los ligantes de nitrilo. Una vez activado el oxirano por cualquiera de los dos casos, se podría dar la ciclación 5-*endo* por parte del C-nucleófilo (ruta a), o bien como lo refiere Mincione<sup>164b,c</sup> en su trabajo sobre la apertura regio y estereoselectiva de epóxidos esteroidales con PdCl<sub>2</sub>, al adicionarse un *cloruro* al oxirano de otra molécula en el complejo<sup>ay</sup> y formar la especie clorhidrínica, la cual también podría ser atacada por parte el C-nucleófilo para dar en esencia el mismo producto (ruta b).

---

<sup>aw</sup> Evaluado por RMN-<sup>1</sup>H

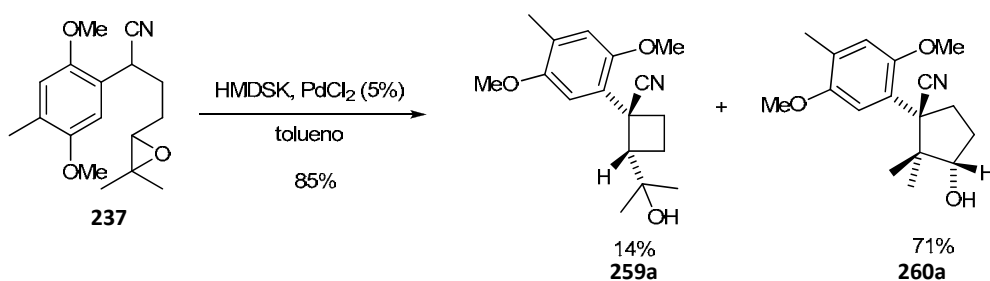
<sup>ax</sup> Es bien conocido que los nitrilos forman especies solubles tetracoordinadas de Pd(II), por ejemplo el PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>. Ver *refs. 164a-164c*.

<sup>ay</sup> Creemos en este caso que la *coordinación intermolecular* parece estar en congruencia con las características estereoelectrónicas de las aperturas nucleofílicas de los epóxidos, donde el nucleófilo atacante (*Cl*, ruta b, esquema 48) se aproxima a los carbonos del anillo en dirección periplanar.



**Esquema 48.** Posibles caminos de la ciclación del epoxinitrilo **237** asistida por PdCl<sub>2</sub>. Se ilustra únicamente el caso de la coordinación *intermolecular* del oxígeno oxiránico.

Con la reacción optimizada para la formación preferente del regioisómero deseado (esquema 49), se continuó con la parte final de la síntesis.

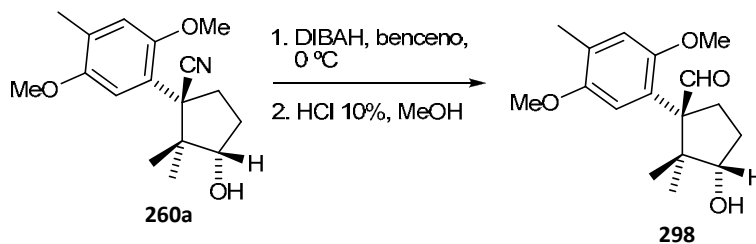


**Esquema 49.** Condiciones finales optimizadas para la ciclación en medio básico del  $\delta$ -epoxinitrilo **237** asistida por PdCl<sub>2</sub>

## 7.2 Terminación de la síntesis total de las enokipodinas A y B.

El siguiente paso consistió en la interconversión del grupo *ciano* de **237** al metilo correspondiente. Para ello, fueron propuestas 2 reducciones consecutivas, primero sobre el grupo *ciano* para dar el correspondiente grupo carbonilo y posteriormente, efectuar la desoxigenación reductiva de ese intermediario.

El DIBAH es un reactivo reductor soluble tanto en disolventes apróticos polares (Et<sub>2</sub>O, THF, DME, etc.) como en tolueno y hexano<sup>165</sup>. Es poco común que este reductor se emplee utilizando benceno<sup>166</sup>, puesto que a 0°C (temperatura a la cual la reacción procede con completa quimioselección a la imina, y como consecuencia al aldehído) dicho disolvente *solidifica* dificultando así la transformación<sup>az</sup>. Inicialmente, la reacción se llevó a cabo utilizando tolueno como disolvente, pero su remoción al terminar la transformación sin pérdidas apreciables de producto resultó problemática por lo que se decidió utilizar un disolvente más volátil, pero con cualidades similares al tolueno para no modificar el perfil de reactividad del reductor. Se empleó entonces benceno como disolvente y el DIBAH en disolución de tolueno, de tal forma que la mezcla de disolventes resultó de fácil eliminación sin presentar solidificación a baja temperatura. Aunque por el análisis del crudo se observa que la reacción procede de manera satisfactoria<sup>ba</sup>, al tratar de aislar el aldehído por destilación o purificarlo por cromatografía en columna resultó en su *descomposición*, por lo que decidimos utilizarlo crudo en el siguiente paso directamente después de la hidrólisis con HCl metanólico diluido (esquema 50).



Esquema 50. Reducción de **260a** con DIBAH.

<sup>az</sup> Es mucho más común encontrar ejemplos donde se emplea tolueno como disolvente en esta reducción. Ver *ref. 167*.

<sup>ba</sup> Verificado por RMN-<sup>1</sup>H y CG

A pesar de la relativa inestabilidad del aldehído **298** se pudo caracterizar por su espectro de EMIE que mostró el peso molecular esperado al presentar un ión molecular de  $m/z$  292 y por su espectro de RMN-<sup>1</sup>H que presenta la señal correspondiente al protón aldehídico en 9.41 ppm, así como las demás señales diferenciadas y congruentes con la estructura propuesta.

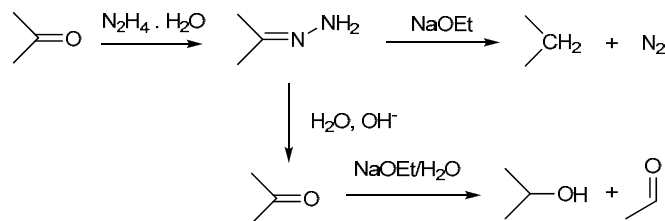
El siguiente paso, consistió en la *desoxigenación reductiva* del aldehído empleando la reacción de Wolff-Kishner<sup>bb,169</sup>. Desde la aparición de la versión mejorada de esta reacción, la variación de Huang-Minlon<sup>170</sup>, se han propuesto una gran cantidad de variantes donde en considerables ocasiones los reactivos originales han sido sustituidos por otros similares para ajustar las condiciones de reacción a las necesidades de la estructura a desoxigenar. Difícilmente se podría considerar a alguna como la metodología *estándar* para lograr buenos resultados, por lo que nuestra experiencia indica que en la mayoría de los casos suele necesitarse un número considerable de experimentos para su optimización. Por lo tanto exploramos la reacción en diferentes disolventes (etilénglicol, dietilénglicol, trietilénglicol, trietanolamina), temperaturas e intervalos de tiempo. Una primera observación fue que al tratar el aldehído **298** con hidrato de hidrazina en trietanolamina se obtenía limpiamente la hidrazona en un periodo corto de tiempo, siempre y cuando se use una mezcla 1 : 1 del disolvente de punto de ebullición alto y EtOH. De esta forma, no se observa la formación de la *azina*, la cual es una impureza común en esta primera etapa de condensación<sup>bc</sup>. Por otra parte, originalmente efectuábamos la adición de la base (KOH) en forma de disolución concentrada en agua y a baja temperatura (disminuíamos la temperatura justo después de la formación total de la *hidrazona*); sin embargo, estábamos cometiendo un error que en su momento *Dutcher* señaló, con respecto a la formación de especies carbinólicas en lugar de alquílicas por este

---

<sup>bb</sup> La secuencia DIBAH – Wolff-Kishner posiblemente resulte la vía más corta para interconvertir *CN* a *Me*, cuando no se tiene comprometida la integridad de las especies por el medio básico o la alta temperatura. Ver *ref. 168 y 84i*.

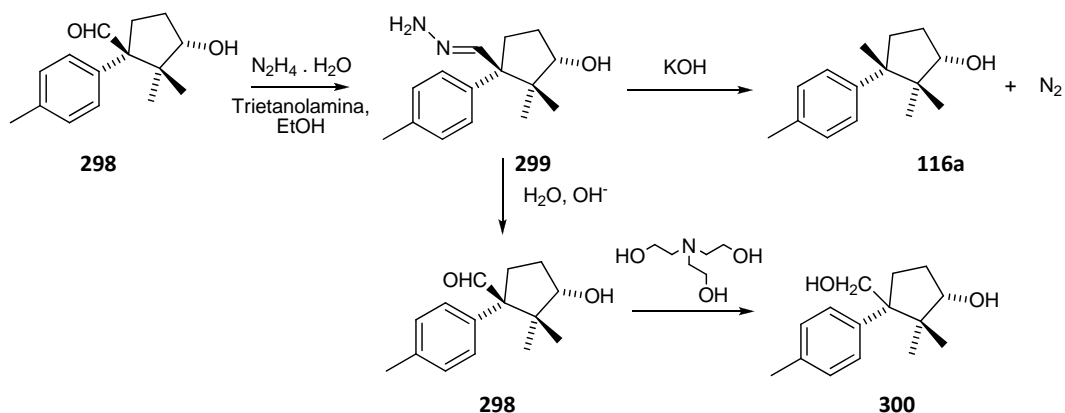
<sup>bc</sup> Si bien están informadas las *azinas* como subproductos indeseables en la formación de las hidrazonas (ver *ref. 171*), Toyota demostró que estas también sufren desoxigenación bajo las condiciones de *Wolff-Kishner*. Ver *ref. 168*.

método<sup>172</sup>. Al parecer, la base puede hidrolizar la hidrazona regenerando el compuesto carbonílico que es reducido por el etóxido de sodio empleado como base (esquema 51).



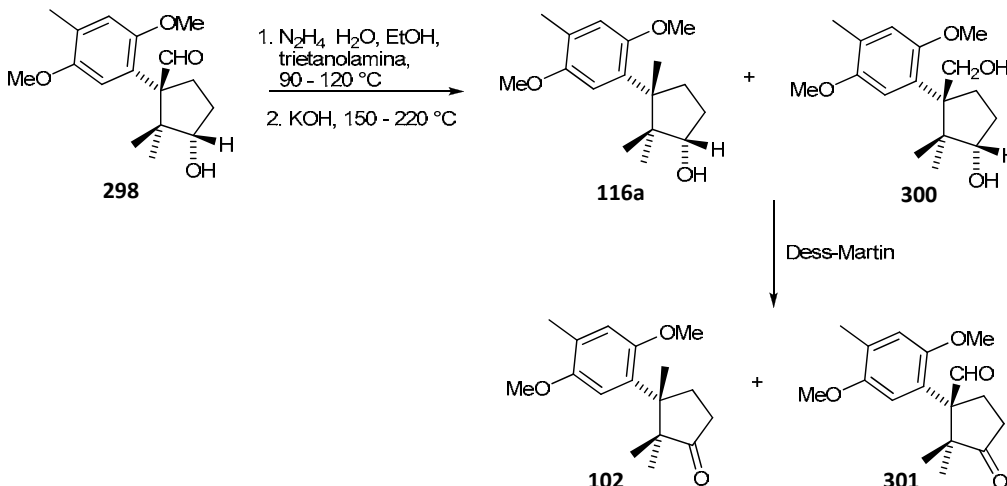
**Esquema 51.** Propuesta de *Dutcher* para explicar la obtención de especies carbinólicas en las condiciones de la reacción de *Wolff-Kishner*.

Si bien en esa etapa del estudio no se empleó etóxido de sodio como base, sí era utilizada la trietanolamina como disolvente<sup>173</sup> (esquema 52).



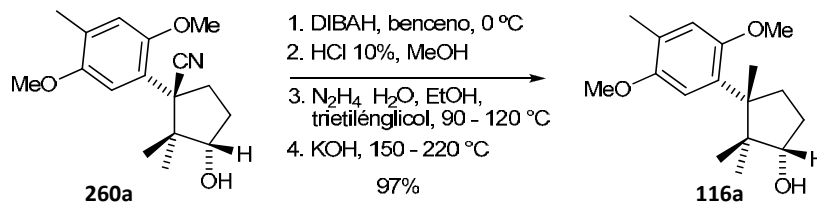
**Esquema 52.** Ruta basada en el modelo de *Dutcher* para explicar la formación de la especie diólica **301**.

Esto explica que se obtuviera una mezcla difícilmente separable del monoalcohol **116a** y el diol **300**, lo cual era corroborado en el siguiente paso de oxidación por la obtención del producto deseado (**102**) y el compuesto dicarbonílico **301** (esquema 53).



**Esquema 53.** Diferenciación química para la obtención de la ciclopentanona **102** y la impureza dicarbonílica **301**.

Esta complicación fue superada al agregar la base (KOH) hasta que se hubiera eliminado cualquier traza de agua manteniendo la disolución de la hidrazona a  $160^\circ\text{C}$  y que no se observara desprendimiento de vapores. Con esta variación, no se promovía la hidrólisis de la hidrazona por incorporar la base en condiciones plenamente anhidras. Finalmente, cuando se cambió el disolvente a trietilglicol<sup>170a</sup>, se obtuvo **116a** en un rendimiento muy elevado (97%) para una reducción de este tipo (esquema 54).

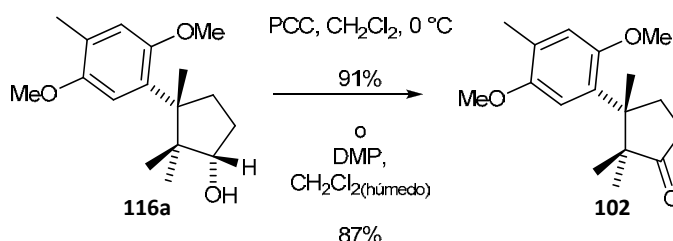


**Esquema 54.** Procedimiento optimizado para la conversión del *cianociclopentanol* **260a** en el ciclopentanol **116a**.

Como era de esperar, las características espectroscópicas del ciclopentanol **116a** con respecto al *cianoalcohol* **260a** difieren en la ausencia de las señales características tanto del grupo *ciano* como del *carbonilo* ( $\text{RMN}^{-13}\text{C}$ ,  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  e IR). Destacando el espectro de IR de **116a**, no se presentaron las señales en  $2226\text{ cm}^{-1}$  o en  $1736\text{ cm}^{-1}$  (del grupo ciano o del grupo carbonilo del aldehído, respectivamente). Pero por otro lado en  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  se

presentaba la aparición de una nueva señal en correspondiente a un nuevo metilo cuaternario en  $\delta$  1.34 ppm.

El siguiente paso consistió en efectuar la oxidación del ciclopentanol<sup>bd</sup> a la ciclopentanona, y así obtener el precursor inmediato **102** de las enokipodinas A y B (**1** y **2**). Para ello, se exploraron dos variantes de la oxidación. La primera utilizando PCC<sup>174,79c</sup> y la segunda empleando el periodinano de *Dess-Martin*<sup>be</sup> (esquema 55).



**Esquema 55.** Oxidación del ciclopentanol **116a** vía PCC o DMP.

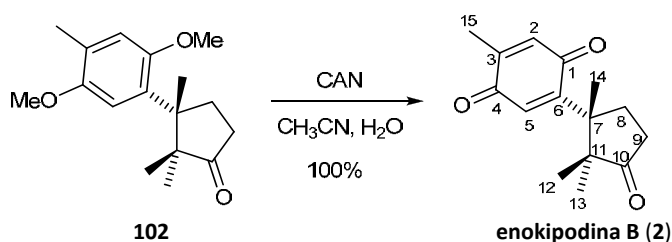
Como puede apreciarse, ambas oxidaciones dan el resultado deseado con buenos rendimientos. El producto **102** presenta la banda en IR correspondiente al grupo carbonilo ( $1738\text{ cm}^{-1}$ ). Así mismo, el carbono carbonílico se aprecia en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C al presentar una señal en  $\delta$  223.02 ppm.

Con la síntesis del intermediario **102**, se había logrado completar la *síntesis formal* de las enokipodinas A y B (**1** y **2**). Sin embargo, se tomó la decisión de efectuar los pasos complementarios para presentar la ruta como *síntesis total*. Para la síntesis de la enokipodina B (**2**) invariablemente se pensó en el CAN como oxidante<sup>178</sup>.

<sup>bd</sup> Si bien este producto ya se había preparado como un precursor de las enokipodinas A y B (*ref* 79c, pág. 19), en la respectiva publicación no se proporciona ningún dato espectroscópico, por lo que en esta etapa aún no era posible considerar a la síntesis como una síntesis formal de las enokipodinas A y B.

<sup>be</sup> Este reactivo se preparó a partir del ácido o-iodobenzóico, el cual fue convertido al oxidante IBX empleando la metodología de Santagostino (*ref*. 175), y este se acetiló empleando el procedimiento de Ireland (*ref*. 176). Por otra parte, el DMP se empleó con la variante de Meyer (*ref*. 177), que recomienda la adición de DCM húmedo a la mezcla de reacción para acelerarla.

La reacción es excelente, superando incluso los rendimientos informados para la misma transformación por Srikrishna<sup>bf</sup>, Kuwahara y Saito<sup>bg</sup>, y Piras<sup>bh</sup> en sus respectivas síntesis (esquema 56).



Esquema 56. Síntesis de la enokipodina B (2).

Los datos espectroscópicos del producto obtenido fueron similares a los informados por Ishikawa<sup>24</sup>, y prácticamente idénticos a los obtenidos por Srikrishna<sup>79b, bi</sup>.

Para la síntesis de la Enokipodina A (1), nuestra intención fue usar una metodología eficiente a las ya reportadas para la desprotección *no-oxidativa* de éteres aril-metílicos. Inicialmente se intentó con HBr en AcOH<sup>179</sup> pero la desprotección ocurría en muy baja proporción a las 12 horas de reacción. Así mismo el uso de NaCN o KCN a reflujo de DMSO<sup>180</sup> por periodos largos de tiempo, tratando de obtener conversiones completas, presentaba descomposición apreciable. Una situación similar se presentó con el uso del HI<sup>181</sup>. Solamente las desprotecciones donde se empleó KI/TMSCl<sup>182</sup> (8h, 60%) y BBr<sub>3</sub><sup>183</sup> (7.5 h, 75%) mostraron resultados aceptables. Sin embargo, el mejor rendimiento se obtuvo cuando se empleó una técnica novedosa (yoduro de ciclohexilo **302**, DMF a reflujo, 5 h, 93%) para desproteger indirectamente con HI<sup>184</sup> (esquema 57).

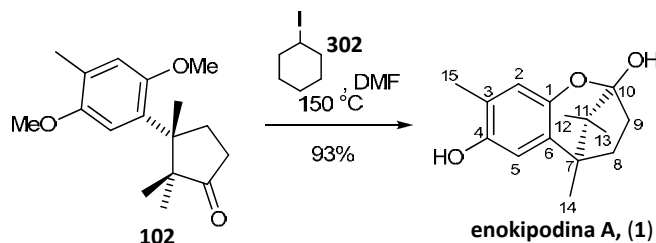
<sup>bf</sup> Pág. 17, ref. 79b.

<sup>bg</sup> Pág. 19, ref. 76h-i.

<sup>bh</sup> Pág. 23, ref. 78j.

<sup>bi</sup> Tanto Srikrishna (ref. 79b) como Yoshida (ref. 76j) sí comentan el acoplamiento correspondiente al sistema benzoquinónico entre el protón en posición relativa 3 ( $\delta = 6.57$  ppm,  $\delta_{\text{ref. 79b}}$ : 6.55 ppm,  $\delta_{\text{ref. 76j}}$ : 6.56 ppm) y el metilo ( $\delta = 2.04$  ppm,  $\delta_{\text{refs. 76j, 79b}}$  = 2.04 ppm) con valor de  $J = 1.6$  Hz (refs. 76j, 79b:  $J = 1.5$  Hz). Ishikawa (ref. 24) informa ambas señales como *singuletes* (6.56 y 2.04 ppm). Curiosamente Kuwahara y Saito informan en uno de sus trabajos la presencia de este acoplamiento (ref. 76i), mientras que en el otro (ref. 76h), se comenta *literalmente* que sus datos espectroscópicos son *idénticos* a los presentados por Ishikawa.

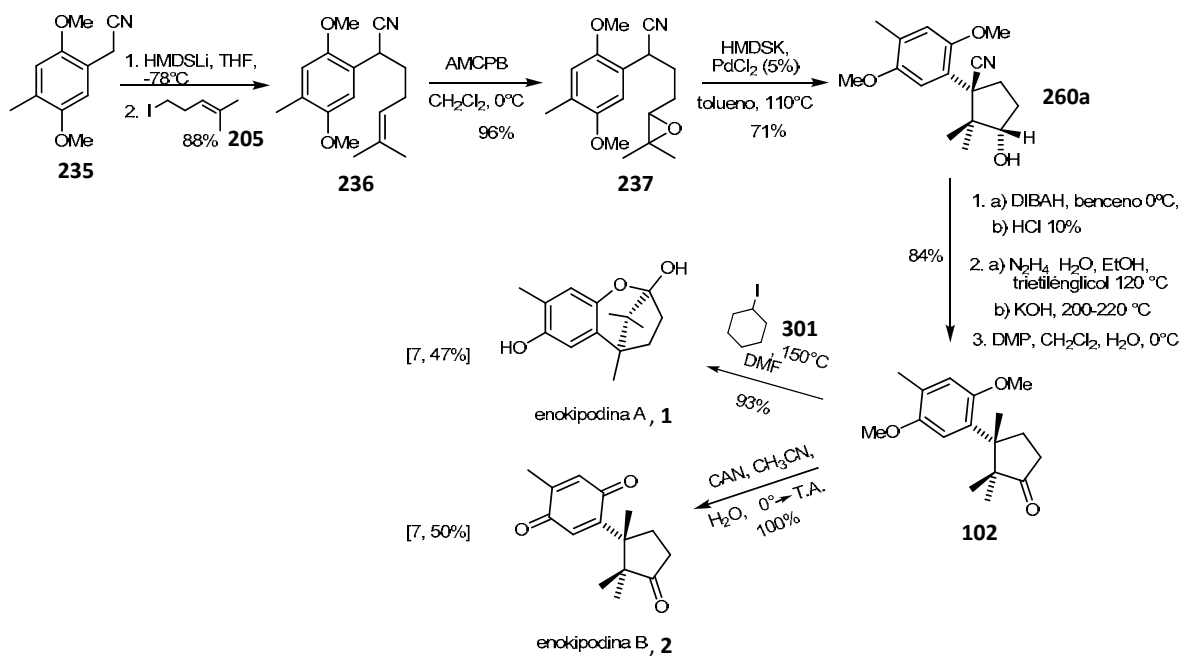




Esquema 57. Síntesis de la enokipodina A (1).

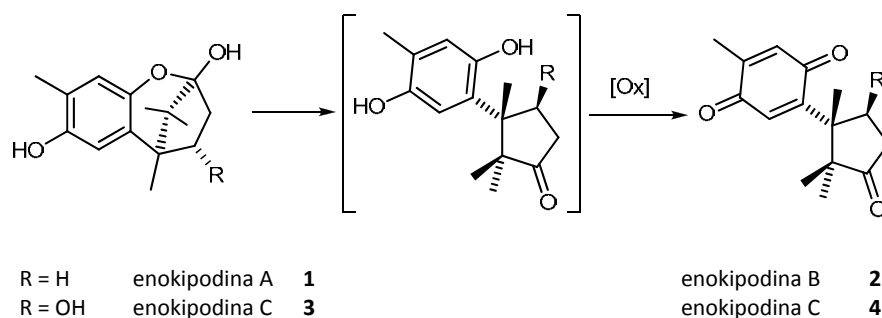
Los datos espectroscópicos del producto sintético presentaron el perfil completo de la enokipodina A (1) informado por Ishikawa<sup>24</sup>, Srikrishna<sup>79b</sup> y Yoshida<sup>76j</sup>. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H destacan el par de señales correspondientes a los -OH que aparecen en  $\delta$  4.25 ppm y 2.70 ppm (arílico y hemiacetalico respectivamente). Así mismo, la ausencia de la banda de ciclopentanona en el espectro de IR ( $1750\text{ cm}^{-1}$ ) corrobora la estructura hemiacetalica policíclica propuesta por Ishikawa<sup>24</sup>.

Con este resultado quedaron concluidas las síntesis totales de las enokipodinas A y B (1 y 2) a partir de 235, con rendimientos globales del 47 y 50% respectivamente. Las rutas sintéticas completas se muestran en el esquema 58.



Esquema 58. Síntesis totales de las Enokipodinas A y B (1 y 2). (La información dentro de los corchetes indica [# de pasos, rendimiento global]).

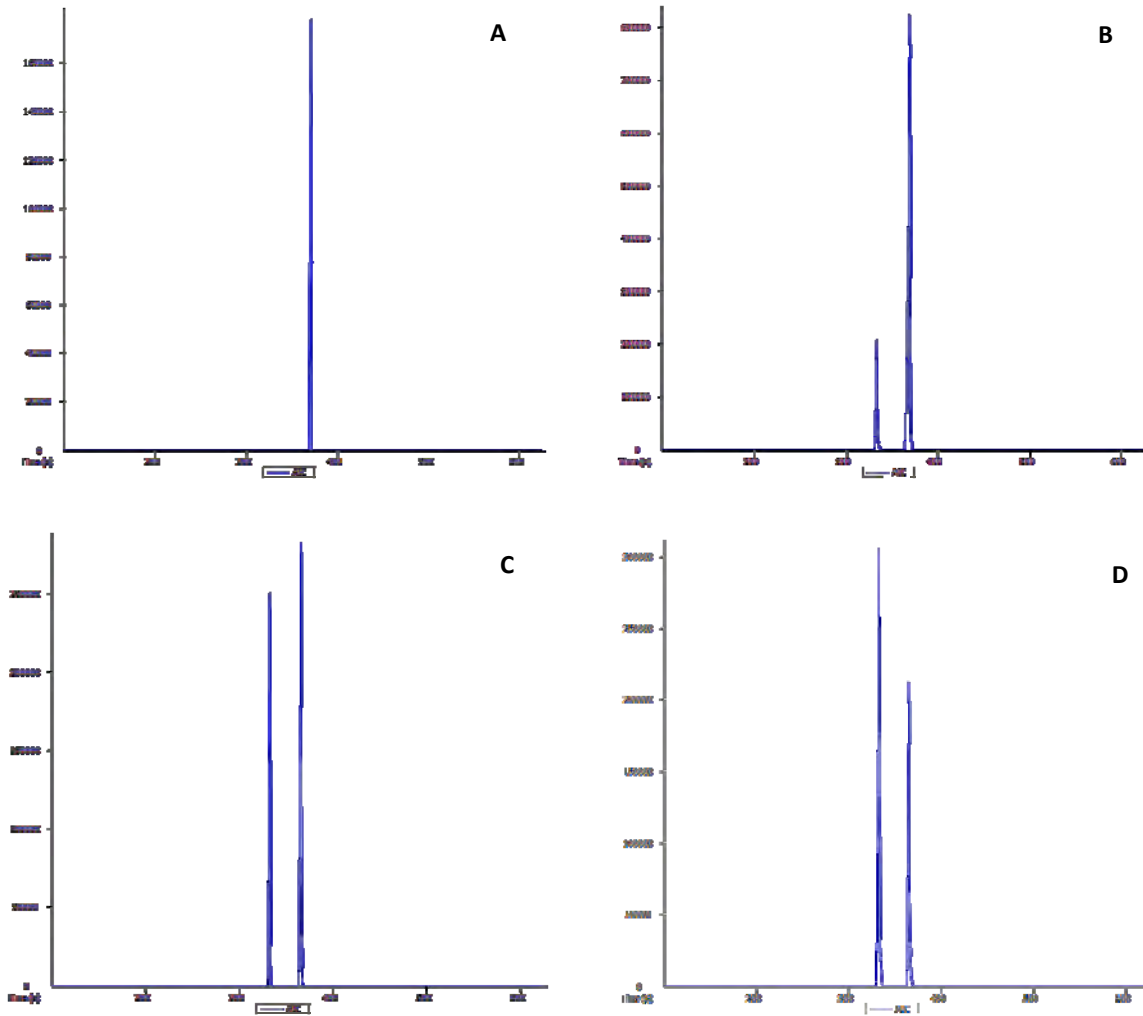
Ishikawa comenta en su artículo sobre el aislamiento de las enokipodinas<sup>24</sup> que de cada 100 mg de extracto crudo, 40 mg correspondían a la enokipodina A (**1**) y solamente 2.2 mg correspondían a la Enokipodina B (**2**); es decir, un 95% correspondía a la primera y un 5% a la segunda. Así mismo, se comenta que muy posiblemente ambos compuestos están presumiblemente “conectados” por un intermediario común (no se especifica si *biosintéticamente*). Un año después, en su trabajo acerca del aislamiento de las enokipodinas C y D<sup>25</sup> (**3** y **4**), menciona que las enokipodinas A y C (**1** y **3**) se “autoxidaron” a las enokipodinas B y C (**2** y **4**) respectivamente, en placas de cromatografía en placa fina, posiblemente a través un tautómero cetónico.



**Esquema 59.** Posible ruta para la obtención de las enokipodinas B y C (**2** y **4**).

En nuestro caso se observó que al efectuar la purificación cromatográfica de **1**, prácticamente *siempre* se obtenía entre un 3 a un 5% de la enokipodina B (**2**) como *subproducto*. Esta proporción resultó bastante cercana a la mencionada por Ishikawa, cuando aisló cromatográficamente a las enokipodinas A (**1**) y B (**2**) de cultivos de *Flammulina vellutipes*<sup>24</sup>.

Para verificar que **2**, se estuviera generando por la oxidación atmosférica de **1**, se dejó una muestra *pura* de esta última expuesta al *aire* por un lapso de 8 semanas. Por cromatografía de gases se fue observando que la enokipodina A (**1**) se interconvertía gradualmente la enokipodina (**2**) B hasta llegar a una relación de 1 : 1.7, respectivamente. Así mismo, en un experimento paralelo se determinó que la adición de SiO<sub>2</sub> al medio de reacción, no aumentaba la tasa de interconversión (figura 24).



**Figura 24.** Desarrollo de la oxidación atmosférica de la Enokipodina A (**1**). A (*arriba-izq*): 72 h. B (*arriba-der*): 3 semanas. C (*abajo-izq*): 6 semanas. D (*abajo-der*): 8 semanas.

***Conclusiones***

Se logró la síntesis de los sesquiterpenos cuparénicos enokipodinas A (**1**) y B (**2**), de manera satisfactoria, al implementar una metodología de ciclación intramolecular regiocontrolada para la construcción de sistemas ciclopentánicos.

Este trabajo logró aclarar y abrir nuevas áreas de oportunidad para desarrollar ciclaciones de epoxianiones con alto *quimio* y *regiocontrol*.

Así mismo, presentamos un estudio que complementa a los modelos existentes, involucrando factores electrónicos y termodinámicos, que explican la modulación de la regioselección en ciclaciones de  $\alpha$ -aril- $\delta$ -epoxinitrilos.

Por otro lado, se confirmaron las observaciones documentadas en la literatura donde se destaca el perfil reactivo de los aniones de nitrilo, que resultaron ser los indicados para efectuar las carbociclaciones realizadas durante el presente trabajo. Se corroboró que, efectivamente, el grupo *ciano* es un estabilizador de carbaniones bastante tolerante, dejando claro que la química de los epoxinitrilos posee mucho más versatilidad que la de los epoxiésteres.

Se logró optimizar la metodología de carbociclación para la síntesis de las enokipodinas A (**1**) y B (**2**), donde además se lograron determinar factores como la naturaleza del catión que acompaña a la base con los cuales se puede modular el regiocontrol.

Como evidencia de dicho control, se desarrolló la síntesis eficiente de las enokipodinas A y B (**1** y **2**, con rendimientos globales de 47% y 50% respectivamente, a partir de **235**) donde el paso clave consistió en una ciclación aniónica de tipo *5-endo –no favorecida–*, para la obtención de una especie ciclopentánica. Hasta nuestro conocimiento, no existen descritas en la literatura ciclaciones altamente regioselectivas de tipo *5-endo* de especies epoxianiónicas.

Así mismo, se logró potencializar la regioselección *5-endo* del proceso de carbociclación al involucrar especies ácidas de *Lewis*, dentro de las cuales, el PdCl<sub>2</sub> fue el que presentó los mejores resultados.

Si bien basados en la literatura se proponen los caminos posibles a los cuales se les pudiera atribuir el incremento en la regioselección, también se determinó que todas las especies y iones son *fundamentales* para lograr los resultados obtenidos.

Por otro lado, se logró definir que las reacciones de ciclación *4-exo* como *5-endo* de apertura nucleofílica sobre epóxidos, son completamente diastereoselectivas. Por lo tanto, será posible desarrollar en un futuro cercano síntesis asimétricas de productos naturales ciclopentánicos y ciclobutánicos, donde se involucre como precursor clave un epóxido quiral.

***Parte Experimental***

Las separaciones por cromatografía en columna se efectuaron utilizando vacío y empleando como fase estacionaria gel de sílice Merck® 60 G.

Para cromatografía en capa fina se utilizaron placas con soporte de aluminio Merck® TLC 60 G F<sub>254</sub>.

Los disolventes en general fueron destilados previamente antes de su uso. El tetrahidrofurano (THF), el éter etílico (Et<sub>2</sub>O), el benceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), el tolueno y el metanol (MeOH) fueron utilizados justo después de su destilación de sodio metálico.

La *N,N*-dimetilformamida (DMF), la *N*-metilmorfolina, la diisopropiletilamina (DIPEA), la trietilamina (Et<sub>3</sub>N) y el hexametildisilazano (HMDSA) fueron utilizados justo después de su destilación de CaH<sub>2</sub>.

El diclorometano (DCM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y el cloroformo fueron utilizados directamente del envase o bien, si se requería, destilados de pentóxido de fósforo (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) e utilizados inmediatamente.

Las bases HMDSK, HMDSL<sub>i</sub> y HMDSNa fueron utilizadas como soluciones estandarizadas comerciales disponibles de Sigma-Aldrich®.

Las demás sustancias químicas fueron obtenidas de la misma empresa u otro distribuidor comercial y poseían grado analítico o químicamente puro. Fueron utilizadas tal cual se recibieron.

Todos los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Mel-Temp II®, y no están corregidos.

Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C fueron realizados obtenidos un equipo Varian Unity INOVA 300 (para determinaciones en 300 MHz para RMN-<sup>1</sup>H y 75 MHz para RMN-<sup>13</sup>C).



Los análisis NOESY, COSY, HMBC y HSQC se realizaron en el equipo arriba mencionado, o bien en un aparato Varian INOVA 400.

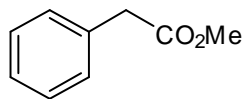
El disolvente usado para los análisis de RMN fue cloroformo-*D* (CDCl<sub>3</sub>) y como referencia interna el tetrametilsilano (TMS).

Los espectros de IR fueron obtenidos utilizando un espectrómetro Perkin–Elmer FT-IR RXI.

Los espectros de EMIE tanto de baja como alta resolución fueron obtenidos mediante un espectrómetro Thermo DFS, o bien en un espectrómetro LECO Pegasus.

Los microanálisis (análisis elemental) se realizaron en un aparato Fisons EA 1108.

**Fenilacetato de metilo (204)** (ref. 185)



A una solución de ácido fenilacético (15g, 110.3 mmol) en metanol (85 mL) se le adicionó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8 mL). El sistema se calentó a reflujo entonces por 2 horas, se enfrió y se virtió la mezcla de reacción sobre 250 mL de hielo-agua. Se evaporó a presión reducida aproximadamente 40 mL de metanol y la mezcla bifásica resultante se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 mL) y con salmuera (2 x 10 mL). Se seca, se evapora el disolvente y el residuo se destila a presión reducida (118 °C / 18 mmHg) para obtener 15 g de un líquido incoloro (91% de rendimiento).

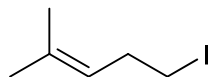
IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3064, 3032, 2953, 2843, 1740, 1497, 1455, 1436, 1257, 1160, 1013, 725, 705.

EMIE m/z: 150 (100%, M<sup>+</sup>), 135 (4), 119 (25), 105 (9), 77 (3) 65 (60).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.36-7.22 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 171.95, 133.93, 129.19 (2C), 128.52 (2C), 127.04, 51.95, 41.14.

**5-Yodo-2-metilpent-2-eno (205)**(ref.106)



A una solución etérea fría y en agitación de yoduro de metilmagnesio, que se preparó con yoduro de metilo (6.2 mL, 14.19 g, 100 mmol) y magnesio (2.43 g, 100 mg-atomo) en éter etílico anhidro (40 mL), se adicionó lentamente una solución de ciclopropilmetilcetona (8.2 g, 97 mmol) en éter etílico anhidro (10 mL). La mezcla resultante se adiciona lentamente a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 50% frío, teniendo cuidado de que la temperatura no alcance los 10 °C. La mezcla de reacción se agita por 30 minutos, se separan las fases y la acuosa se

extrae con éter etílico (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con NaHSO<sub>3</sub> al 5% (2 x 20 mL), NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a presión reducida. El residuo se destila a presión reducida (65-75 °C / 15 mmHg) para dar 16.8 g de un aceite puro que corresponde al 82% de rendimiento.

IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2969, 2927, 1670 (C=C), 1447, 1377, 1248, 1210, 1165, 1090, 832, 599, 520, 453.

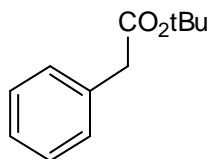
p. eb.: 67-75 °C / 15 mmHg (lit.: 65 °C / 10 mmHg, *ref. 106*)

EMIE: m/z 210 (10%, M<sup>+</sup>), 127 (6), 95 (6), 83 (100), 67 (12), 55 (45), 41 (25).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.10 (mt, *J* = 7.20, 1H), 3.11 (t, *J* = 7.43 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 7.37 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 0.74 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 134.49, 123.05, 32.50, 25.67, 17.93, 6.05.

### **Fenilacetato de ter-butilo (209)**



A un matraz frío conteniendo ácido fenilacético (15g, 110.3 mmol) se le adiciona gota a gota SOCl<sub>2</sub> (40 g, 336 mmol) en un lapso de 30 minutos. Se coloca en un baño de aceite y se calienta a reflujo por 30 minutos (monitoreo por CCF). Una vez completada la formación del cloruro de ácido, el exceso de SOCl<sub>2</sub> se evapora al vacío, el matraz se enfría en un baño de hielo y se adiciona gota a gota t-BuOH (31.6 mL, 24.5 g, 331 mmol) y posteriormente Et<sub>3</sub>N (14.5g, 143.4 mmol). El HCl<sub>g</sub> que alcanza a liberarse es conducido a una trampa que contiene NaOH<sub>(s)</sub> para evitar su liberación directa a la atmósfera. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se destila a presión reducida (85 °C / 1 mmHg) para obtener 8.5 g de producto puro (40% de rendimiento).

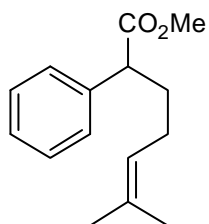
IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3065, 3032, 2979, 2932, 1733, 1497, 1455, 1368, 1299, 1257, 1143, 954, 743, 713, 696.

EMIE m/z: 192 (3%, M<sup>+</sup>), 177 (2), 136 (2), 119 (15), 91 (93), 65 (10), 57 (100), 41 (10).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.34-7.20 (m, 5H), 3.52 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 170.86, 134.66, 129.13 (2C), 128.38 (2C), 126.75, 80.70, 42.60, 27.98.

**2-Fenil-6-metilhept-5-enoato de metilo (206)**



A una solución en agitación de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilamiduro de litio, preparada de una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano al 99.9% (4.6 mL, 3.5 g, 21.6 mmol) en THF (100 mL) y n-BuLi 1.6 M (8.1 mL 13 mmol) a -70 °C, se le adicionó gota a gota una solución del fenilacetato de metilo **204** (1.62 g, 10.8 mmol) en THF (10 mL). La solución se agita por 30 minutos a esa temperatura, se adiciona rápidamente una solución de 5-yodo-2-metilpent-2-eno (2.4g, 11.4 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se mantiene a la misma temperatura por 2 horas (monitoreando por CCF). La mezcla de reacción se vierte en un vaso con 50 mL de agua-nieve. Se agrega NH<sub>4</sub>Cl hasta saturación y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 30 mL) y se reúne con la orgánica separada inicialmente. El disolvente de las fases orgánicas se seca y se elimina al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando gel de sílice y una mezcla de Hexano / AcOEt (98 : 2) como eluente. Se obtiene 1.75 g del compuesto monoalquilado (70% de rendimiento).

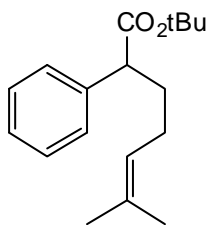
IR (película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3029, 2950, 2927, 2857, 1737, 1453, 1435, 1255, 1204, 1166, 1154, 699.

EMIE m/z: 232 (2%, M<sup>+</sup>), 200 (1), 173 (3), 163 (3), 150 (100), 135 (4), 118 (27), 104 (7), 191 (8), 69 (10), 55 (2), 41 (3).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 7.40-7.27 (m, 5H), 5.07 (tm, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.99 (dddd, *J* = 13.7, 8.7, 8.1, 5.8 Hz, 1H), 1.86 (dtd, *J* = 13.7, 7.8, 6.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.60 (s, 1H).

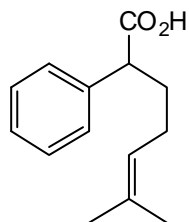
RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 174.49, 139.11, 132.54, 128.52 (2C), 127.95 (2C), 127.12, 123.27, 51.84, 50.87, 33.48, 25.85, 25.68, 17.63.

### **2-Fenil-6-metilhept-5-enoato de *ter*-butilo (210)**



Método A. Se sigue en esencia el mismo procedimiento que para el 2-fenil-6-metil-hept-5-enoato de metilo **206**. Se obtiene el producto puro en un 20% de rendimiento.

Método B. Se sigue el procedimiento de monoalquilación del compuesto **212** (pág. 127) para obtener el producto monoalquilado 2-fenil-6-metilhept-5-enitrilo **213** en un 83% de rendimiento (1.78 g del compuesto puro). Se disuelve **213** (1.5 g, 7.5 mmol) en 15 mL de etilenglicol, se adiciona KOH pulverizado (1.7 g, 30 mmol) y se aplica caliente a reflujo por 4 horas (monitoreo por CCF). Una vez consumida la materia prima, se continúa el calentamiento a reflujo por 30 minutos más y se introduce el matraz de reacción en un baño de hielo. Se adiciona 25 mL de agua fría así como HCl concentrado frío, hasta llegar a pH=1. La mezcla se satura con NaCl y se extrae con AcOEt (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (10 mL) y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evapora el disolvente con vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hexano / AcOEt (99 : 1) para dar 1.51 g (92%) del ácido 2-fenil-6-metilhept-5-enoico **214** como un líquido viscoso ligeramente amarillo.



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3063, 3030, 2966, 2927, 2661, 1706, 1496, 1454, 1414, 1377, 1282, 1243, 940, 727, 698.

EMIE  $m/z$ : 218 (25%,  $M^+$ ), 201 (3), 200 (2), 173 (9), 161 (15), 136 (100), 118 (7), 104 (18), 83 (38), 69 (36), 57 (33).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.35-7.22 (m, 1H), 5.07 (tm,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 180.05, 138.42, 132.78, 128.61 (2C), 128.11 (2C), 127.40, 123.11, 50.83, 33.04, 25.78, 25.66, 17.67.

A un matraz frío conteniendo **214** (1.2 g, 5.5 mmol), se le adiciona  $\text{SOCl}_2$  (2.2 mL, 3.6 g, 16.5 mmol) gota a gota. Se calienta a 50 °C por 30 minutos y se evacúa el  $\text{SOCl}_2$  residual con vacío. Se adiciona t-BuOH anhidro (10 mL) lentamente y se deja la mezcla en agitación por 10 minutos. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla hexano / acetona (99 : 1). Se obtiene 1.3 g (86%) de producto como un líquido incoloro.

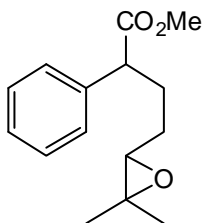
IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3063, 3030, 2977, 2929, 1728, 1454, 1368, 1256, 1143, 698.

EMIE  $m/z$ : 274 (1%,  $M^+$ ), 218 (42), 201 (54), 173 (15), 161 (24), 149 (4), 136 (61), 118 (12), 104 (41), 91 (16), 83 (69), 69 (74), 57 (100).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.24 (m, 5H), 5.10 (tm,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 8.0, 7.1$  Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 173.23, 139.72, 132.22, 128.32 (2C), 127.83 (2C), 126.79, 123.53, 80.35, 52.08, 33.56, 27.90 (3C), 25.95, 25.68, 17.63.

***l,u-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2-fenilbutanoato de metilo (207)***



A una solución de **206** (1 g, 4.3 mmol) y agua (2 mL) en acetona (15 mL), se adiciona en una sola porción Oxono<sup>®</sup> (5.3 g, 8.6 mmol). Se enfría a 0 °C y se adiciona NaHCO<sub>3</sub> en pequeñas porciones teniendo la precaución de no rebasar los 10 °C de temperatura. Se observa evolución de gas y la mezcla se mantiene en agitación por 30 minutos. Se diluye la mezcla de reacción con 40 mL de salmuera, y se extrae con AcOEt (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evapora el disolvente con vacío a temperatura ambiente y el residuo se purifica por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando una mezcla hexano : acetona (98 :2) para dar 1.1 g (100%) de la mezcla diastereoisomérica pura como un aceite incoloro.

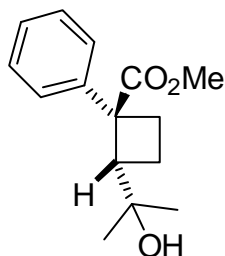
IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3063, 3030, 2957, 2928, 1736, 1494, 1454, 1435, 1378, 1256, 1216, 1163, 1121, 734, 700.

EMIE m/z: 248 (1%, M<sup>+</sup>), 230 (1), 216 (5), 198 (1), 188 (9), 173 (2), 162 (4), 131 (100), 104 (28), 91 (21), 77 (6),

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.36-7.22 (m, 10H), 3.65 (s, 6H), 3.63 (dd, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 2.33-2.14 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.61-1.35 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 174.11, 174.06, 138.77, 138.57, 128.65 (2C), 128.61 (2C), 127.92 (2C), 127.73 (2C), 127.31 (2C), 63.75, 63.67, 58.17, 58.05, 51.95 (2C), 51.18, 51.03, 30.33, 30.22, 27.00, 26.64, 24.74, 24.73, 18.58, 18.50.

***l*-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenilciclobutancarboxilato de metilo (215)**



A una solución en agitación de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilamiduro de litio, que se preparó al tratar una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0.13 mL, 0.1 g, 0.6 mmol) en benceno (5 mL) a 0 °C con nBuLi 1N (0.6 mL, 0.6 mmol), se le adicionó gota a gota y en frío (0 °C) una solución de **207** (0.050 g, 0.2 mmol) en benceno (1 mL). La solución se dejó en agitación por 30 minutos, calentó a la temperatura de reflujo por 1 hora y se dejó enfriar. Se vertió la mezcla en un vaso con 10 mL de agua-nieve, se saturó con NH<sub>4</sub>Cl y extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). El disolvente de las fases orgánicas se secó y el disolvente se eliminó con vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice y una mezcla de hexano / acetona (95 : 5) como eluente. Se logró aislar puro solamente 7.5 mg del isómero ciclobutánico **215** (15% de rendimiento).

IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3589, 3457, 3060, 3026, 2974, 2879, 1731, 1499, 1447, 1435, 1319, 1297, 1248, 1225, 1104, 1068, 943, 742, 702.

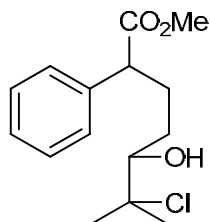
EMIE  $m/z$ : 248 (2%, M<sup>+</sup>), 230 (7), 216 (34), 201 (3), 188 (37), 172 (28), 162 (100), 144 (62), 131 (45), 115 (32), 103 (96), 91 (17), 71 (37), 59 (59).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.45-7.27 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 10.9, 8.8$  Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J = 11.7, 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.40 (ddd,  $J = 11.7, 10.9, 8.8$  Hz, 1H), 2.24 (dq,  $J = 10.9, 8.8$  Hz, 1H), 1.94 (dtd,  $J = 10.9, 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 1H, D<sub>2</sub>O), 0.83 (s, 3H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 177.21, 137.46, 128.81 (2C), 127.75 (2C), 127.58, 71.64, 55.71, 52.25, 51.70, 28.71, 28.30, 26.56, 18.66.



***l,u-6-Cloro-2-fenil-5-hidroxi-6-metilheptanoato de metilo(222)***



Una solución de **207** (mezcla diastereoisomérica, 0.1 g, 0.4 mmol) en DCM (10 mL), se enfría en un baño de hielo seco / acetona por 5 minutos. Se le adiciona lentamente  $\text{TiCl}_4$  (0.9 mmol) y se deja agitando a esta temperatura por 1 hora. Se diluye con 20 mL de agua fría, y se extrae con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan con  $\text{CaCl}_2$  y el disolvente es removido al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente acetona al 10% en hexanos, obteniéndose 0.1 g (88%) de producto puro.

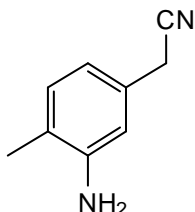
IR (película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3494, 3029, 2975, 2952, 2933, 2871, 1733, 1495, 1454, 1435, 1388, 1368, 1264, 1216, 1156, 734, 700.

EMIE m/z: 252 (4%,  $\text{M}^+$ -MeOH), 216 (55), 188 (72), 173 (35), 150 (29), 117 (100), 104 (55), 91 (38).

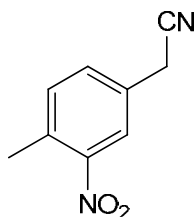
RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.39-7.25 (m, 10H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 7.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 7.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.4, 2.1$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 10.3, 2.2$  Hz, 1H), 2.44 (dddd,  $J = 13.5, 9.9, 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.89 (dddd,  $J = 13.5, 9.9, 7.0, 6.1$  Hz, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.48-1.24 (m, 3H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 174.34, 174.25, 138.87, 138.76, 128.63 (2C), 128.61 (2C), 127.83 (4C), 127.26 (2C), 78.64, 78.47, 75.93, 75.80, 51.94, 51.93, 51.22, 51.14, 30.49, 30.33, 29.31, 29.18, 29.12, 29.03, 27.10, 26.94.

**2-(3-Amino-4-metilfenil)acetonitrilo (240)**



A una mezcla de  $\text{HNO}_3(\text{conc})$  (0.9 mL) y  $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{conc})$  (1 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se le adiciona lentamente y con agitación p-tolilacetonitrilo **239** (1 g, 7.33 mmol, 1.2 mL), manteniendo la temperatura entre  $10 - 20^\circ\text{C}$ . Se continúa la agitación por 2 horas hasta conversión completa (monitoreo por CCF). La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua precipitando rápidamente un sólido amarillo. El producto crudo se aísla por filtración al vacío y se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano / AcOEt (90 : 10) como eluyente. Se obtiene 1.28 g (95%) de un sólido blanco, que corresponde al 2-(3-nitro-4-metilfenil)acetonitrilo.



IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3065, 2977, 2248, 1571, 1526, 1495, 1459, 1444, 1410, 1348, 1291, 1206, 1155, 907, 888, 844, 811, 770, 705, 675, 492.

p. f.:  $44^\circ\text{C}$ .

EMIE m/z: 176 (23%, M<sup>+</sup>), 159 (100), 146 (3), 131 (24), 130 (16), 104 (54), 103 (36), 177 (30), 63 (8), 51 (7).

HRMS m/z calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  (M<sup>+</sup>): 176.0586. Encontrado: 176.0590

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.95 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 140.37, 135.09, 130.89, 126.15, 122.64, 116.53, 22.41, 20.85.

Se disuelve el nitrocompuesto anterior (1 g, 5.7 mmol) y H<sub>2</sub>O (0.9 mL) en EtOH (11 mL) y se le adiciona con agitación Pd/C al 5% (90 mg), y monohidrato de hidrazina (1.09 g, 34 mmol, 1.1 mL). Se calienta a la temperatura de reflujo por un periodo de 1.5 h, al término del cual se enfría y filtra la mezcla sobre celita, lavando el catalizador retenido con 3-5 mL de EtOH. El filtrado se concentra hasta eliminar todo el EtOH y se adiciona salmuera (5 mL). El producto se extrae con AcOEt (4x10 mL), los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2x10 mL), se secan y el disolvente es removido al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano / AcOEt (80 : 20). Se obtienen 0.79 g (95%) de un sólido blanco, que corresponde al 2-(3-amino-4-metilfenil)acetonitrilo.

IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3468, 3367, 3225, 2967, 2922, 2851, 2250, 1631, 1580, 1515, 1462, 1428, 1402, 1319, 1262, 998, 922, 861, 785.

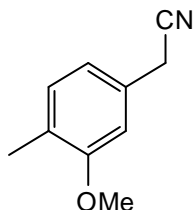
p.f.: 39 °C.

EMIE m/z: 146 (100), 131 (22), 106 (58), 91 (10), 77 (8), 65 (5), 51 (5), 39 (4).

HRMS m/z calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 146.0844. Encontrado: 146.0835

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.01 (d, 8.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.60 (d, 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, D<sub>2</sub>O, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 144.85, 130.94, 128.40, 122.02, 117.84, 114.01, 23.08, 16.91.

**2-(3-Metoxi-4-metilfenil)acetonitrilo (243)**

A una suspensión fría y en agitación de  $\text{LiAlH}_4$  (2.3 g, 61.1 mmol) en 50 mL de THF seco, se adiciona lentamente una solución de 3-metoxi-4-metilbenzoato de metilo **242** (10 g, 55.6 mmol) en 100 mL de THF seco. La suspensión se agita por 2 h (monitoreada por CCF) y se adiciona lentamente y en frío 100 mL de agua. La mezcla de reacción se filtra al vacío para eliminar la mayoría de las sales insolubles de litio y aluminio, las cuales se lavan con 20 mL de AcOEt. El filtrado se satura con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con AcOEt. El disolvente de las fases orgánicas se remueve por destilación al vacío, dejando un residuo que se adiciona en frío y con agitación, a una solución de  $\text{CaCl}_2$  (11 g) en HCl conc. (60 mL). La agitación se mantiene por 3 h, se diluye con agua fría (50 mL) y la fase acuosa se extrae con DCM (3 x 30 mL), que se seca con  $\text{CaCl}_2$ . El disolvente se remueve a 0 °C al vacío y al residuo se le agrega NaCN (5.45 g, 111.2 mmol) seguido de DMSO (80 mL). La mezcla se coloca en un baño de aceite precalentado (80 – 100 °C) y se deja en agitación a esa temperatura por 1.5 h. La mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre 100 mL de agua fría y se extrae con AcOEt. El disolvente se remueve por destilación y el residuo es a su vez destilado con un aparato de destilación integral de trayecto corto a 80-85 °C / 0.1 mmHg para dar 8.1 g (90%) de un aceite puro ligeramente amarillo que corresponde al 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetonitrilo **243**.

IR (película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3004, 2939, 2838, 2250 (CN), 1614, 1589, 1511, 1465, 1417, 1256, 1154, 1135, 1040, 809.

EMIE m/z: 161 (100%, M<sup>+</sup>), 146 (55), 130 (10), 121 (33), 116 (10), 91 (35), 77 (8).

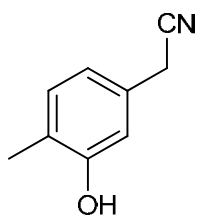
HRMS: m/z Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$  161.0841. Encontrado 161.0840.

Anal. Calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ : C, 74.51%; H, 6.88%; N, 8.69. Encontrado: C, 74.24%; H 7.07%; N, 8.66%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.8 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84, (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 158.10, 130.98, 128.34, 126.54, 119.62, 118.05, 109.38, 55.29, 23.48, 15.86.

### **2-(3-Hidroxi-4-metilfenil)acetonitrilo (244)**



Técnica A (*ref.* 180): A una solución de 2-(3-Metoxi-4-metilfenil)acetonitrilo **243** (1.0 g, 6.2 mmol) en DMSO (10 mL), se le adiciona cianuro de sodio (1.52 g, 31.1 mmol) y se calienta en un baño de aceite a la temperatura de reflujo (180 °C). La reacción se monitorea por CCF y al término de 6 horas, se enfría y se vierte sobre 20 mL de H<sub>2</sub>O. La mezcla se acidula con HCl<sub>(conc)</sub> y el precipitado se colecta por filtración al vacío. Se obtiene 0.76 g de producto, que corresponde a un 83% de rendimiento. Este crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando AcOEt al 5% en hexano, para dar 0.48 g (53%) de producto puro.

Técnica B (*ref.* 182): A una suspensión de KI (0.31 g, 1.86 mmol) en MeCN seco (18 mL), se le adiciona sucesivamente TMSCl (0.25 mL, 0.2 g, 1.86 mmol) y 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetonitrilo **243** (0.3 g, 1.86 mmol). Se deja en agitación por 48 horas, se adiciona H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (4x10 mL). El disolvente se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se remueve por destilación al vacío. El producto se recristaliza de EtOH/H<sub>2</sub>O para dar 0.22 g (80%) del 2-(3-hidroxi-4-metilfenil) acetonitrilo.

IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3336, 3022, 2942, 2922, 2853, 2273, 1622, 1599, 1526, 1457, 1421, 1402, 1307, 1257, 1121, 998, 922, 789, 676.

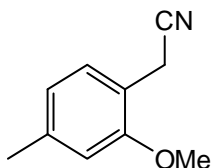
EMIE *m/z*: 147 (100%, M<sup>+</sup>), 132 (40), 12 (13), 107 (73), 91 (20), 77 (13), 65 (6), 51 (7).

HRMS: m/z Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO 147.0684. Encontrado 147.0697

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.93 (s, 1H, D<sub>2</sub>O), 3.68 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 154.57, 131.55, 128.32, 124.04, 119.86, 117.98, 114.21, 23.08, 15.45.

### **2-(2-Metoxi-4-metilfenil)acetonitrilo (247)**



(Protección basada en la *ref.* 186): A una solución fría (0 °C) del 2-hidroxi-1,4-dimetilbenceno **245** (10.0 g, 82 mmol) en EtOH (63 mL), se le adicionó lentamente una solución de NaOH (3.93 g, 98.3 mmol) en H<sub>2</sub>O (21 mL). La mezcla básica se enfría en un baño de hielo-agua, y se adiciona poco a poco (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9.3 mL, 12.4 g, 98.3 mmol). La reacción es exotérmica por lo que se observa la ebullición del disolvente. Después de transcurridos aprox. 20 min., la solución se alcaliniza agregando una solución de NaOH (2.08 g, 51.9 mmol) en H<sub>2</sub>O (4.2 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en un baño de agua por 3 horas. El etanol se elimina por destilación al vacío y al residuo se le adiciona 50 mL de NaOH (15% en H<sub>2</sub>O) permaneciendo en agitación toda la noche. Se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evapora el disolvente y el residuo se destila a presión reducida en un aparato de destilación de trayecto corto (90 °C / 10 mmHg). Se obtienen 11.13 g (100%) del 2-metoxi-1,4-dimetilbenceno.

IR (película): ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 3052, 2914, 1601, 1543, 1484, 1435, 1308, 1243, 1100, 693, 518.

EMIE m/z: 136 (85%, M<sup>+</sup>), 121 (83), 105 (29), 91 (100), 77 (90), 65 (40).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 157.55, 136.51, 130.29, 123.35, 120.72, 110.95, 55.13, 21.36, 15.70.

(Oxidación basada en la *ref. 187*): A una solución del 2-metoxi-1,4-dimetilbenceno (11.13g, 81.9 mmol) en MeCN (250 mL), se le adiciona una solución de  $K_2S_2O_8$  (66.3g, 245.5 mmol) en 250 mL de  $H_2O$ , y posteriormente  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  pulverizado (20.5 g, 81.9 mmol). La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo con agitación vigorosa por un lapso de 2.5 h. La mezcla de reacción se enfría, el MeCN se remueve por destilación, el residuo acuoso se satura con NaCl y se extrae con  $Et_2O$  (3x250 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan con  $Na_2SO_4$ , se remueve el disolvente al vacío, y el producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando acetona al 1% en hexanos como eluyente. El producto obtenido de la cromatografía se lava con 5 mL de hexano frío (-78°C), obteniéndose 9.21 g (75%) del aldehído **246**.

IR (KBr):  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3019, 2982, 2953, 2850, 2759, 1678 (C=O), 1609, 1577, 1498, 1476, 1458, 1415, 1393, 1265, 1205, 1030, 814.

p. f.: 42.5-43 °C. (Lit.: 42-43 °C, *ref. 187*)

EMIE m/z: 150 (88%, M+), 133 (55), 119 (33), 105 (65), 91 (100), 77 (89), 63 (55).

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 10.44 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.36$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.36$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 189.46, 161.83, 147.40, 128.60, 122.58, 121.62, 112.14, 55.51, 22.34.

A una solución fría del 2-metoxi-4-metilbenzaldehído **246** (2 g, 13.3 mmol) en MeOH absoluto o iPrOH analítico (18 mL), se adiciona en pequeñas porciones  $NaBH_4$  (0.60 g, 15.8 mmol) y se deja en agitación por 45 min. Se le adiciona agua fría (10 mL) y se elimina el disolvente orgánico al vacío. Se adicionan 2 mL de HCl al 5% y se mantiene en agitación por 10 minutos. El producto crudo se extrae con AcOEt (4 x 10 mL), se seca y se concentra al vacío. Al residuo resultante se le adiciona en pequeñas porciones en frío y con agitación, una solución de  $CaCl_2$  (2 g) en  $HCl_{(conc)}$  (20 mL). La agitación se mantiene por 30 min y se extrae con  $CHCl_3$  (4 x 15 mL). La fase orgánica se seca con  $CaCl_2$  y el disolvente es removido a 0 °C al vacío. El residuo se disuelve en DMSO (15 mL), se le adiciona NaCN (1.47 g, 30 mmol) y se calienta en agitación en un baño María a 50 °C por 30 min. La mezcla de reacción se deja enfriar a t.a., se vierte sobre 30 mL de  $H_2O$  y se extrae con

AcOEt (4 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se remueve el disolvente al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt al 10% en hexano. Se obtiene 1.7 g (79%) de un aceite translúcido ligeramente amarillo, que corresponde al 2-(2-metoxi-4-metilfenil)acetonitrilo **247**.

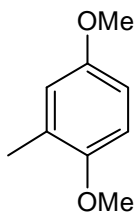
IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3006, 2940, 2839, 2251, 1616, 1588, 1510, 1466, 1415, 1284, 1272, 1191, 1155, 1120, 1039, 817.

EMIE m/z: 146 (100%, M<sup>+</sup>-[CH<sub>3</sub>]), 134 (15), 116 (42), 103 (25), 89 (23), 77 (34), 63 (70).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 156.53, 139.64, 128.85, 121.22, 118.19, 115.48, 111.32, 55.30, 21.49, 18.24.

#### **1,4-Dimetoxi-2-metilbenceno (127)**



A una solución fría (0 °C) y en agitación de metilhidroquinona **249** al 84% (15g, 121 mmol) en EtOH (95 mL), se adiciona lentamente una solución de KOH (17 g, 302 mmol) en agua (30 mL). A la mezcla resultante se le adiciona gota a gota (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (28 mL, 37.2 g, 290 mmol). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se alcaliniza por la adición de una solución de KOH (5 g) en agua (6 mL). La solución comienza a ebullición y se mantiene en calentamiento a reflujo y agitación por 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta t.a., se adiciona una solución de NaOH (23.6 g) en agua (100 mL) y se deja en agitación de 10 a 12 horas para destruir todo el sulfato de dimetilo residual. Se separa la fase orgánica y la acuosa se extrae con éter etílico (4 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución de hidróxido de sodio al 10% (2x25 mL) y con salmuera hasta alcanzar pH neutro.



El extracto orgánico se seca con  $\text{CaCl}_2$  y se concentra al vacío. El residuo se destila a presión reducida (115 °C / 15 mmHg) obteniéndose 13.4 g (96%) de un líquido incoloro.

IR (película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2996, 2948, 2833, 1504, 1466, 1281, 1224, 1050, 1032, 798, 712.

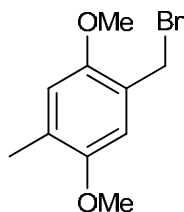
EMIE m/z: 152 (52%,  $\text{M}^+$ ), 137 (100), 109 (19), 95 (11), 77 (16).

Análisis calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ : C, 71.03%; H, 7.95%. Encontrado: C, 71.29%; H 7.95%.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.77-6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 153.32, 151.99, 127.74, 116.99, 110.83, 110.64, 55.79, 55.55, 16.32.

### **1-(Bromometil)-2,5-dimetoxi-4-metilbenceno (253)**

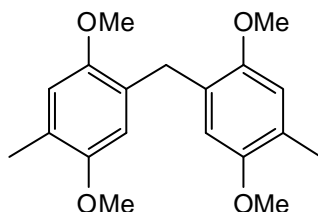


A una solución de 1,4-dimetoxi-2-metilbenceno **127** (2.0 g, 13.2 mmol) y paraformaldehído (0.44 g, 14.5 mmol) en ácido acético glacial (8 mL), se le adicionó una solución al 30% de HBr en AcOH (3.2 mL). La mezcla de reacción se calienta durante 45 min entre 40 y 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió y vertió en agua (30 mL) cristalizando el producto de inmediato, que es recolectado por filtración al vacío obteniéndose 2.83 g de un sólido blanco, que consiste de una mezcla de **253** (2.29 g, 71%) y **251** (0.54 g, 13%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.1 (s, 3H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151.59, 151.19, 128.73, 123.59, 114.46, 112.67, 56.25, 55.91, 29.52, 16.44.

**bis(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)metano (251)**



IR (película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2998, 2959, 2934, 2848, 2829, 1510, 1464, 1401, 1376, 1211, 1176, 1046, 936, 874, 664.

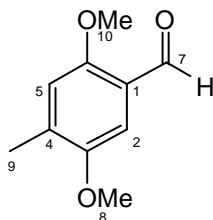
p. f.: 140-141°C (lit. 138-140 °C, *ref. 188*)

EMIE m/z: 316 (33%,  $M^+$ ), 301 (7), 285 (14), 255 (12), 226 (8), 211 (11), 165 (48), 151 (98), 135 (100), 115 (22), 91 (37), 77 (42).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151.55, 151.25, 127.23, 124.65, 113.90, 113.34, 56.17, 56.00, 29.64 (2C), 16.08.

**2,5-Dimetoxi-4-metilbenzaldehído (254)**



**Técnica A** (*Basado en la ref. 189*): A una solución del reactivo de *Vilsmeier*, preparado con  $\text{POCl}_3$  (40.35 g, 253.2 mmol) y DMF (39 g, 526.3 mmol) en un baño de hielo, se adiciona lentamente 1,4-dimetoxi-2-metilbenceno **127** (10 g, 65.8 mmol). La mezcla de reacción rojiza se calienta con un baño de vapor a 60-70 °C por 16 horas. La mezcla resultante se enfría, se vierte lentamente sobre aguanieve (100 mL) y se le adiciona una solución de NaOH al 30% hasta llegar a pH neutro. El sólido resultante se filtra al vacío, se disuelve en MeOH caliente (75 mL) y se concentra a 2/3 del volumen original. La solución se guarda a -

15 °C por 8 horas y los cristales blancos obtenidos se filtran y secan al vacío obteniéndose 11.25 g (95%) de 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído **254**.

**Técnica B** (*Basado en la ref. 190*): A una solución de 1,4-dimetoxi-2-metilbenceno **127** (15 g, 98.5 mmol) y dimetilformamida (11.5 mL, 10.8 g, 147.8 mmol) en 1,2-dicloroetano se le adiciona lentamente y con agitación POCl<sub>3</sub> (18.4 mL, 30.2 g, 197.1 mmol). Terminada la adición, la mezcla de reacción se coloca en un baño de aceite a 80°C por 20 horas. La mezcla de reacción se enfría y se vierte sobre hielo-agua (100 mL). A la suspensión resultante se le adiciona en pequeñas porciones una solución saturada de acetato de sodio hasta alcanzar un pH de 4. La mezcla se deja en agitación por media hora y se satura con NaCl. Esta mezcla se extrae con éter etílico (5 x 50 mL), se reúnen todos los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (2 x 50 mL), se secan y se concentran al vacío. El residuo sólido naranja se disuelve en la cantidad mínima de MeOH y se enfría a -78 °C. Los cristales obtenidos son filtrados y secados al vacío para así obtener 15.25 g (86%) de cristales blancos del 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído **254**.

IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3010, 2919, 2832, 2780, 1661, 1613, 1501, 1407, 1213, 1046.

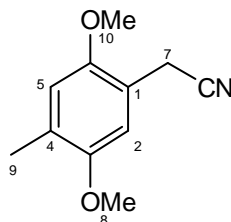
p. f.: 81-81.5 °C (lit. 77-78 °C, *ref. 140*)

EMIE m/z: 180 (100%, M<sup>+</sup>), 165 (48), 137 (30), 109 (16), 77 (10).

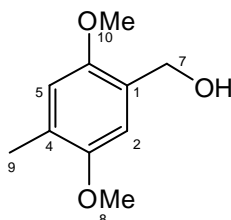
Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.65%; H, 6.71%; O, 26.64%. Encontrado: 66.34%; H, 6.59%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 10.40 (1H, s) [**H-7**], 7.25 (1H, s) [**H-2**], 6.81 (1H, s) [**H-5**], 3.89 (3H, s) [**H-10**], 3.83 (3H, s) [**H-8**], 2.28 (3H, s) [**H-9**]

RMN-<sup>13</sup>C (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 189.09 [**C-7**, **C=O**], 156.54 [**C-6**], 151.93 [**C-3**], 136.47 [**C-4**], 122.83 [**C-1**], 114.65 [**C-5**], 107.61 [**C-2**], 56.08 [**C-10**], 55.67 [**C-8**], 17.16 [**C-9**]

**2-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)acetonitrilo (235)**


A una suspensión fría de 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído **254** (8 g, 44.4 mmol) en metanol absoluto (80 mL), se adiciona en pequeñas porciones  $\text{NaBH}_4$  (1.2 g, 31.6 mmol) y se deja en agitación por 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en agua-nieve (20 mL) y se adiciona  $\text{H}_3\text{PO}_4$  acuoso al 10% hasta alcanzar  $\text{pH}=6$ . La mezcla se enfría por 30 minutos para inducir la formación máxima de cristales de producto. Los cristales son colectados por filtración al vacío y el filtrado es concentrado por destilación al vacío hasta alcanzar la mitad del volumen inicial. Al enfriar se obtiene un nuevo lote de cristales los cuales se filtran al vacío. Los cristales reunidos de ambas cosechas se lavan con agua fría y se secan al aire. Se obtienen 7.9 g (98%) de cristales blancos de (2,5-dimetoxi-4-metilfenil)metanol que poseen suficiente pureza para ser utilizados en la siguiente reacción.



IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3288, 3002, 2951, 2933, 1511, 1466, 1402, 1213, 1048, 868.

p. f.: 76-76.5 °C (lit. 80-81 °C, *ref.* 191)

EMIE  $m/z$ : 182 (100%,  $\text{M}^+$ ), 165 (18), 149 (18), 139 (34), 124 (30), 107 (16), 91 (22), 77 (34).

Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 65.91%; H, 7.74. Encontrado: 66.10%; H, 7.75%.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.79 (s, 1H) [**H-2**], 6.70 (s, 1H) [**H-5**], 4.64 (s, 1H) [**H-7**], 3.80 (s, 1H) [**H-8**], 3.78 (s, 1H) [**H-10**], 2.45 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ) [**OH**], 2.22 (s, 1H) [**H-9**].

RMN- $^{13}\text{C}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151.57 [**C-6**], 150.95 [**C-3**], 126.82 [**C-4**], 126.57 [**C-1**], 113.60 [**C-5**], 111.52 [**C-2**], 61.83 [**C-7**], 56.01 [**C-10**], 55.83 [**C-8**], 16.21 [**C-9**].

5 g de (2,5-dimetoxi-4-metilfenil)metanol (27.5 mmol) se enfrían en un baño de hielo y con agitación se le adiciona lentamente HCl concentrado (50 mL). Después de agitar por 10 minutos la mezcla se vierte en agua-nieve (60 mL) induciendo la cristalización por no más de un minuto. El producto se filtra al vacío y se seca por 2-3 minutos. El sólido resultante se adiciona en porciones muy pequeñas a una suspensión precalentada (50 °C) de KCN (7.2 g) en DMF anhidra (54 mL). La reacción se agita a 50-60 °C por 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en 100 mL de aguanieve, manteniéndola a 0 °C hasta que todo el producto cristalice. El sólido se filtra al vacío y se destila en un aparato Kugelrohr (155-160 °C / 5 mmHg). Se obtienen 4.41 g (84%) de 2-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)acetonitrilo **235** como un sólido blanco.

IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3049, 2931, 2835, 2250 (CN), 1514, 1464, 1403, 1416, 1219, 1043, 866.

p.f.: 65.5-66 °C (lit. 65-66 °C, *ref.* 140)

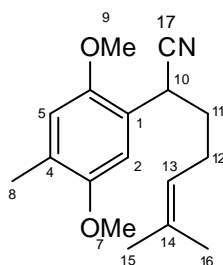
EMIE: m/z 191 (50%, M<sup>+</sup>), 176 (100), 161 (4), 148 (5), 133 (5).

HRMS m/z calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 191.0941. Encontrado: 191.0936.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 6.83 (s, 1H) [H-2], 6.71 (s, 1H) [H-5], 3.81 (s, 3H) [H-10], 3.81 (s, 3H) [H-8], 3.67 (s, 2H) [H-7], 2.22 (s, 3H) [H-9].

RMN-<sup>13</sup>C (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 151.68 [C-3], 150.34 [C-6], 127.49 [C-1], 118.23 [CN], 115.84 [C-4], 113.73 [C-5], 111.59 [C-2], 56.04 [C-8], 55.94 [C-10], 18.37 [C-7], 16.23 [C-9].

**(±)-2-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (236)**



Una solución de HMDSLi preparada previamente en atmósfera inerte con hexametildisilazano al 99.9% (3.38 g, 20.9 mmol) y una solución de n-butil litio 1.6 M (7.9

mL, 12.56 mmol) en THF anhidro, se enfrió en un baño de acetona/hielo seco y se agregó una solución de 2-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)acetonitrilo **235** (2 g, 10.4 mmol) en THF anhidro (1 mL). Se deja la mezcla en agitación por 30 minutos y posteriormente se adiciona rápidamente una solución de 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **205** (2.4 g, 11.5 mmol) en THF anhidro (1 mL). Se mantiene la agitación a baja temperatura (-78 °C) por un periodo de 2.5 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 50 mL de agua-nieve, se satura con NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secan con sulfato de sodio, el disolvente es removido por destilación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como gradiente de elución una mezcla 98 : 2 hexano / AcOEt. Se obtienen 2.51 g (88%) de 2-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo **236** como un líquido incoloro.

*Nota: La reacción también se puede llevar a cabo también con rendimientos similares utilizando LDA, MorfolinLi y PirrolidinLi.*

IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2932, 2854, 2240 (CN), 1513, 1466, 1400, 1214, 1045, 862, 682.

EMIE m/z: 273 (100%, M<sup>+</sup>), 258 (10), 203 (36), 191 (40), 190 (32), 176 (30), 152 (16).

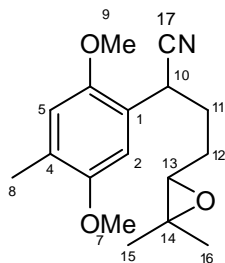
HRMS m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 273.1723. Encontrado: 273.1728

Anal. Calcd para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74.69%; H, 8.48%; N, 5.12%. Encontrado: 74.67%; H, 8.52%; N, 5.13%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.85 (s, 1H) [**H-2**], 6.70 (s, 1H) [**H-5**], 5.12 (mt,  $J = 7.1$  Hz 1H) [**H-13**], 4.15 (dd,  $J = 8.8, 5.9$  Hz, 1H) [**H-10**], 3.81 (s, 3H) [**H-7**], 3.79 (s, 3H) [**H-9**], 2.22 (s, 3H) [**H-8**], 2.18 (m, 2H) [**H-12**], 1.97-1.75 (m, 2H) [**H-11**], 1.70 (s, 3H) [**H-16**], 1.62 (s, 3H) [**H-15**].

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 151.75 [**C-3**], 149.69 [**C-6**], 133.37 [**C-14**], 127.24 [**C-4**], 122.25 [**C-13**], 121.80 [**C-1**], 121.37 [**CN, C-16**], 114.06 [**C-5**], 110.47 [**C-2**], 55.99 (2C) [**C-7,9**], 34.01 [**C-11**], 30.81 [**C-10**], 25.69 [**C-12**], 25.63 [**C-16**], 17.70 [**C-15**], 16.19 [**C-8**].

***l,u*-2-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilo (237)**



*Vía DMDO:* Se sigue un procedimiento similar al empleado para preparar al  $\delta$ -epoxiéster **206**. Se obtiene **237** en un 30% de rendimiento y un 20% para el compuesto **255**.

*Vía AMCPB:* A una solución fría (0 °C) de 2-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo **236** (1.6 g, 5.9 mmol) en diclorometano (16 mL), se le adiciona en 3 porciones durante intervalos de 15 minutos, ácido meta-cloroperoxibenzoico (1.73 g, 70%, 7 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). La mezcla se mantiene en agitación por 3 horas a 0 °C, y se filtra con vacío para eliminar la mayor cantidad de ácido clorobenzoico. El matraz de reacción y el sólido colectado se lavan con 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío. Al filtrado se le adiciona una solución de sulfito de sodio al 5% (15 mL) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y se agita vigorosamente a temperatura ambiente por 15 minutos. Se separa la fase orgánica y la acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran al vacío a t. a. El residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla 95 : 5 de hexano / acetato de etilo obteniéndose **237** como un líquido ligeramente amarillo que cristaliza en refrigeración. Rendimiento 96%.

IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2961, 2854, 2240 (CN), 1510, 1466, 1400, 1214, 1044, 863.

p.f.: 41-42 °C (Mezcla diastereoisomérica)

EMIE: m/z 289 (64%, M<sup>+</sup>), 216 (10), 203 (100), 190 (56), 188 (58), 178 (20), 163 (14), 150 (14).

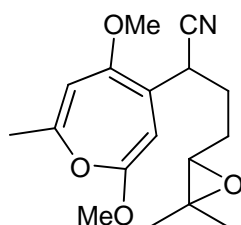
HRMS m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 289.1672. Encontrado: 289.1655.

Anal. Calcd para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.56%; H, 8.01%; N, 4.84%. Encontrado: 70.40%; H, 8.00%; N, 4.80%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.87 (s, 1H) [H-2], 6.86 (s, 1H [H-2']), 6.72 (s, 2H) [H-5,5'], 4.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H) [H-10], 4.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H) [H10'], 3.83 (s, 3H) [H-7], 3.82 (s, 3H) [H-7'], 3.80 (s, 6H) [H-9,9'], 2.74 (2 x dd, *J* = 7.7, 5.7 Hz, *J'* = 6.7, 4.7 Hz, 2H) [H-13,13'], 2.23 (s, 6H) [H-8,8'], 2.16-1.90 (m, 4H) [H-11, 11'], 1.88-1.58 (m, 4H) [H-12, 12'], 1.32 (s, 6H) [H-16, 16'], 1.28 (s, 3H) [H-15], 1.27 (s, 3H) [H-15'].

RMN-<sup>13</sup>C (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 151.85 [C-6,6'], 149.70 [C-3,3'], 127.64 [C-1], 127.60 [C-1'], 121.35 [C-17], 121.15 [C-17'], 121.06 [C-4], 121.00 [C-4'], 114.15 [C-5], 114.11 [C-5'], 110.62 [C-2], 110.46 [C-2'], 63.40 [C-13], 63.17 [C-13'], 58.37 [C-14], 58.21 [C-14'], 56.10 [C-7,7'], 56.05 [C-9,9'], 31.40 [C-10], 31.22 [C-11], 31.09 [C-10'], 30.83 [C-11'], 26.78 [C-12], 26.38 [C-12'], 24.74 [C-16,16'], 18.70 [C-15,15'], 16.29 [C-8,8'].

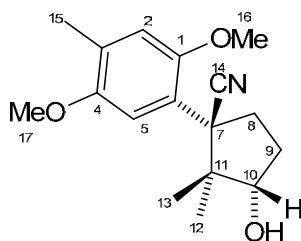
***l,u-2-(2,5-Dimetoxi-7-metiloxepin-4-il)-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilo (255b)***



EMIE: *m/z* 305 (4%, M<sup>+</sup>), 287 (1), 194 (5), 167 (100), 153 (16), 139 (36), 124 (10), 107 (7), 69 (10).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.05 (d p, *J* = 1.5, 0.5 Hz, 2H), 5.20 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.20-3.14 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 6H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.11 (dt, *J* = 1.5, 0.6 Hz, 6H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

***l-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilo (260a)***



A una solución fría (0 °C) de **237** (500 mg, 1.73 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (5% mol, 15 mg, 0.086 mmol) en 25 mL de tolueno, se le adicionó lentamente una solución 0.5M de HMDSK en



tolueno (9.5 mL, 4.75 mmol). Al término de la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación por 10 minutos a 0 °C, y 10 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo por 50 minutos a 110 °C utilizando un baño de aceite, se enfrió a 0 °C y se vertió sobre 50 mL de hielo con agitación constante. El pH de la mezcla se neutraliza utilizando primero pequeñas cantidades de NH<sub>4</sub>Cl y posteriormente ácido cítrico. Los residuos sólidos de paladio son removidos por filtración al vacío, y se lavan con 20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con Acetato de Etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentran con rotavapor. El residuo se purifica por columna cromatográfica utilizando gel de sílice (gradiente de hexano : AcOEt, 80 : 20) obteniendo 2 productos más polares que la materia prima: **260a** (355 mg, 71%) y **259a** (60 mg, 13%).

IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3471, 2973, 2947, 2917, 2226 (CN), 1516, 1469, 1395, 1375, 1288, 1217, 1096, 1044, 856, 785, 714.

p. f.: 98-98.5 °C.

EMIE: m/z 289 (18%, M<sup>+</sup>), 256 (2), 217 (2), 203 (100), 188 (23), 173 (2), 152 (2), 91 (2), 77 (2).

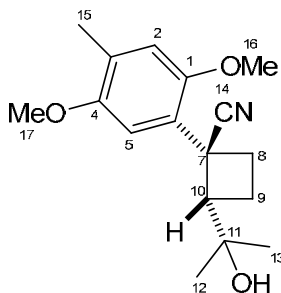
HRMS m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 289.1672. Encontrado: 289.1676.

Anal. Calcd para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.56%; H, 8.01%; N, 4.84%. Encontrado: 70.61%; H, 8.05%; N, 4.81%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.80 (s, 1H) [**H-5**], 6.78 (s, 1H) [**H-2**], 4.23 (dd, *J* = 7.6, 6.1 Hz, 1H) [**H-10**], 3.82 (s, 3H) [**H-16**], 3.80 (s, 3H) [**H-17**], 2.99 (ddd, *J* = 13.2, 10.1, 7.5 Hz, 1H) [**H-8<sub>α</sub>**], 2.43 (tdd, *J* = 13.2, 8.7, 7.5 Hz, 1H) [**H-9<sub>α</sub>**], 2.28 (ddd, *J* = 13.2, 8.7, 3.9) [**H-8<sub>β</sub>**], 2.22 (s, 3H) [**H-15**], 1.8 (dddd, *J* = 13.2, 10.1, 6.1, 3.9 Hz, 1H) [**H-9<sub>β</sub>**], 1.75 (bs, 1H) [**OH, D<sub>2</sub>O**], 1.31 (s, 3H) [**H-13**], 0.67 (s, 3H) [**H-12**].

RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 151.74 [**C-1**], 151.53 [**C-4**], 127.93 [**C-6**], 123.84 [**C-14**], 121.75 [**C-3**], 116.03 [**C-2**], 111.55 [**C-5**], 80.09 [**C-10**], 56.25 [**C-17**], 56.18 [**C-16**], 51.63 [**C-7**], 49.88 [**C-11**], 32.83 [**C-8**], 29.89 [**C-9**], 25.23 [**C-13**], 17.32 [**C-12**], 16.02 [**C-15**].

***l*-1-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutancarbonitrilo (259a)**



IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3523, 3491, 3391, 2972, 2853, 2230 (CN), 1504, 1468, 1398, 1216, 1047, 857, 786.

p.f.: 84-85 °C.

EMIE:  $m/z$  289 (5%,  $M^+$ ), 271 (2), 246 (2), 203 (100), 188 (34), 173 (5), 160 (3), 99 (3), 77 (2), 71 (3).

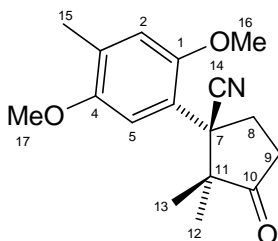
HRMS  $m/z$  calculado para  $C_{17}H_{23}NO_3$  ( $M^+$ ): 289.1672. Encontrado: 289.1674.

Anal. Calcd. para  $C_{17}H_{23}NO_3$ : C, 70.56%; H, 8.01%; N, 4.84%. Encontrado: 70.62%; H, 7.98%; N, 4.86%.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 6.82 (s, 1H) [H-2], 6.74 (s, 1H) [H-5], 3.93 (s, 1H) [H-16], 3.81 (s, 1H) [H-17], 3.16 (ddd,  $J = 8.5, 6.9, 2.0$  Hz, 1H) [H-10], 2.92 (ddd,  $J = 11.4, 9.4, 6.7$  Hz, 1H) [H-8 $_{\alpha}$ ], 2.81 (s, 1H) [OH,  $D_2O$ ], 2.61 (dddd,  $J = 11.4, 8.5, 6.0, 2.0$  Hz, 1H) [H-8 $_{\beta}$ ], 2.47 (dtd,  $J = 11.6, 8.5, 6.7$  Hz, 1H) [H-9 $_{\alpha}$ ], 2.24 (s, 3H) [H-15], 1.96 (dddd,  $J = 11.6, 9.4, 6.9, 6.0$  Hz, 1H) [H-9 $_{\beta}$ ], 1.04 (s, 3H) [H-12], 0.81 (s, 3H) [H-13].

RMN- $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 152.58 [C-1], 150.63 [C-4], 128.65 [C-6], 124.95 [C-14], 121.92 [C-3], 116.03 [C-2], 109.85 [C-5], 71.60 [C-11], 56.61 [C-16], 56.26 [C-17], 56.21 [C-10], 39.44 [C-7], 29.19 [C-8], 28.39 [C-12], 24.92 [C-13], 21.02 [C-9], 16.20 [C-15].

**(±)-3-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-2,2,3-trimetilciclopentanona (261)**



A una solución fría (0 °C) de la mezcla de **260a** y **259a** (67 mg,  $2.318 \times 10^{-4}$  mol) (relación 2.7 : 1, por RMN- $^1\text{H}$ ), en diclorometano (6 mL), se le adiciona lentamente una suspensión de PCC (142.9 mg,  $6.96 \times 10^{-4}$  mol) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a t. a. por 30 minutos. Se adiciona agua fría (10 mL) y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) y Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con una solución de HCl al 10% y una solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado. El extracto orgánico se seca con  $\text{CaCl}_2$  y se concentra al vacío a t. a. El residuo se separa por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 90 : 10 de hexano / AcOEt. Se obtienen 42 mg (63%) de la (±)-3-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2,2,3-trimetilciclopentanona **261** como un sólido blanco y se recuperan 16 mg de **259a**.

IR (KBr): 2958, 2934, 2834, 1736 (C=O), 1516, 1467, 1344, 1217, 1186, 1172, 1047, 673.

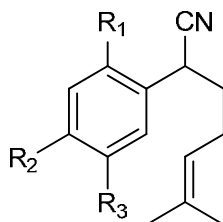
EMIE: m/z 287 (70%,  $\text{M}^+$ ), 272 (2), 256 (100), 241 (16), 217 (13), 203 (60), 188 (43), 176 (17), 156 (12), 128 (20), 115 (36), 103 (30), 91 (40), 77 (45).

p. f.: 129-130°C

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.04 (s, 1H) [**H-5**], 6.72 (s, 1H) [**H-2**], 3.83 (s, 3H) [**H-17**], 3.69 (s, 3H) [**H-16**], 2.77-2.50 (m, 4H) [**H-8, 9**], 2.23 (s, 3H) [**H-15**], 1.41 (s, 3H) [**H-13**], 0.74 (s, 3H) [**H-12**].

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 216.17 [**C-10**], 151.51 [**C-1**], 150.14 [**C-4**], 128.02 [**C-6**], 122.65 [**C-3**], 122.13 [**C-14**], 114.67 [**C-2**], 111.17 [**C-5**], 56.04 [**C-17**], 54.84 [**C-16**], 52.53 [**C-11**], 52.03 [**C-7**], 34.25 [**C-8**], 31.13 [**C-9**], 25.26 [**C-13**], 19.25 [**C-12**], 16.00 [**C-15**].

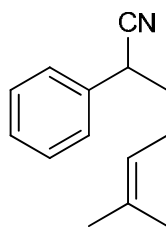
**(±)-2-aril-6-metilhept-5-enonitrilos (213, 274-277)**



|            |   |
|------------|---|
| <b>213</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H          |
| <b>274</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me      |
| <b>275</b> | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = OMe     |
| <b>276</b> | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me, R <sub>3</sub> = OMe |
| <b>277</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = OMe     |
| <b>236</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> = OMe, R <sub>2</sub> = Me    |

Método general para la síntesis de **213, 274-277**: A una solución en agitación del 1,1,1,3,3,3-hexametildisililamiduro de litio, preparada previamente al tratar una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (4.4 mL, 3.4 g, 21 mmol) con una solución 1.6 M de n-BuLi en hexanos (7.9 mL, 12.6 mmol) en THF (100 mL) a -70 °C, se adicionó gota a gota con jeringa una solución del correspondiente 2-arilacetnitrilo (**212, 239, 243, 272-273**) (10.5 mmol) en THF (10 mL). La solución se agita por 30 min y se le agrega con jeringa, en una sola adición, una solución de 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **105** (2.31 g, 11 mmol) en THF anhidro (10 mL). La mezcla se mantiene en agitación a baja temperatura por 2-3 h (monitoreada por CCF) y se vierte en un vaso con 50 mL de agua-nieve. Se extrae con AcOEt (3 x 30 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se remueve al vacío. El crudo obtenido se purifica por columna cromatográfica utilizando gel de sílice y mezclas de hexano-AcOEt o acetona como eluyentes, para dar los productos monoalquilados puros con rendimientos del 77% al 95%.

**2-fenil-6-metilhept-5-enonitrilo (213)**



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3064, 3032, 2968, 2928, 2860, 2240 (CN), 1958, 1879, 1812, 1601, 1496, 1453, 1378, 1108, 1030, 831, 757, 699.

EMIE m/z: 199 (30%, M<sup>+</sup>), 184 (14), 171 (18), 143 (6), 129 (30), 117 (38), 103 (14), 89(14), 83 (20), 69 (36), 55(100).

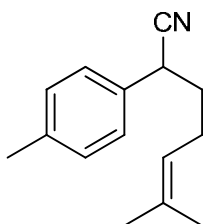
HRMS: m/z Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N 199.1361. Encontrado 199.1353.

Anal. Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N: C, 84.37%; H, 8.60%; N, 7.03%. Encontrado 84.39%; H, 8.64%; N, 6.98%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41-7.27 (m, 5H, Ar), 5.07 (mt, *J* = 7.16 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.99 (dddd, *J* = 5.7, 8.2, 8.7, 13.7 Hz, 1H), 1.86 (dtd, *J* = 13.7, 7.8, 6.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 135.94, 133.95, 128.96 (2C), 127.91, 127.22 (2C), 121.83, 120.84, 36.56, 35.88, 25.65, 25.39, 17.75.

### 6-Metil-2-*p*-tolilhept-5-enonitrilo (274)



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3052, 3026, 2968, 2926, 2860, 2240 (CN), 1902, 1797, 1673, 1514, 1450, 1377, 1111, 813, 511.

EMIE m/z: 213 (100%, M<sup>+</sup>), 198 (17), 185 (13), 172 (11), 157 (8), 143 (70), 131 (32), 117 (12), 83 (12), 69 (7), 55 (17).

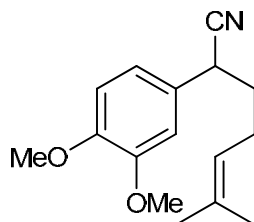
HRMS: m/z Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N: 213.1517. Encontrado 213.1520.

Anal. Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N: C, 84.46%; H, 8.98%; N, 6.57%. Encontrado: 84.33%; H, 8.97%; N, 6.53%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.23-7.14 (m, 4H, Ar), 5.07 (mt, *J* = 7.15 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.97 (dddd, *J* = 13.7, 9.2, 8.7, 8.2, 5.8 Hz, 1H), 1.84 (dtd, *J* = 13.7, 7.8, 6.3 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 137.71, 133.90, 132.94, 129.62 (2C), 127.12 (2C), 121.93, 121.05, 36.20, 35.91, 25.68, 25.41, 20.99, 17.78.

**2-(3,4-Dimetoxifenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (275)**



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2962, 2935, 2838, 2239 (CN), 1594, 1518, 1464, 1421, 1379, 1262, 1241, 1145, 1027, 854, 811, 764.

EMIE  $m/z$ : 259 (100%,  $M^+$ ), 244 (22), 218 (10), 189 (72), 177 (62), 162 (20), 146 (16).

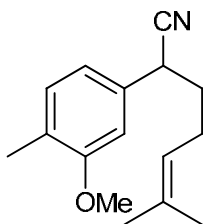
HRMS:  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{21}NO_2$  259.1572. Encontrado 259.1571.

Anal. Calcd. para  $C_{16}H_{21}NO_2$ : C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Encontrado: 74.10%; H, 8.10%; N, 5.34%.

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 6.86-6.84 (m, 2H), 6.83-6.81 (bs, 1H), 5.08 (mt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J = 8.6, 6.4$  Hz, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 2H), 1.98 (dddd,  $J = 13.6, 8.6, 8.1, 6.0$  Hz, 1H), 1.85 (dtd,  $J = 13.6, 7.8, 6.4$  Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 1H).

RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 149.29, 148.72, 133.80, 128.28, 121.83, 121.00, 119.54, 111.39, 110.29, 55.88, 55.84, 36.09, 35.79, 25.59, 25.34, 17.71.

**2-(3-Metoxi-4-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (276)**



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2927, 2860, 2239 (CN), 1612, 1588, 1511, 1465, 1415, 1378, 1254, 1136, 1040, 850, 814, 642.

EMIE  $m/z$ : 243 (85%,  $M^+$ ), 228 (15), 173 (60), 161 (100), 146 (30), 121 (10), 83 (10), 55 (15).

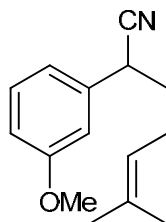
HRMS:  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{21}NO$  243.1623. Encontrado 243.1634.

Anal. Calcd para  $C_{16}H_{21}NO$ : C, 78.97%; H, 8.70%; N, 5.76%. Encontrado: 79.05%; H, 8.68%; N, 5.70%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.08 (mt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (dddd, *J* = 13.4, 8.9, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 1.86 (dtd, *J* = 13.4, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 158.06, 134.58, 133.91, 130.89, 126.50, 121.93, 121.08, 119.06, 108.74, 55.31, 36.56, 35.92, 25.68, 25.46, 17.81, 15.86.

### 2-(3-Metoxifenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (277)



IR (película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2965, 2931, 2861, 2838, 2240 (CN), 1602, 1588, 1491, 1455, 1438, 1378, 1324, 1264, 1164, 1043, 783, 697.

EMIE *m/z*: 229 (10%, M<sup>+</sup>), 159 (12), 147 (100), 161 (10), 77 (8), 55 (16), 41 (20).

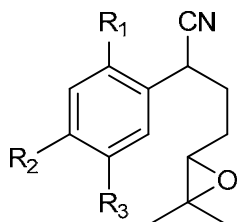
HRMS: *m/z* Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO 229.1467. Encontrado 229.1456.

Anal. Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO: C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Encontrado: 78.64%; H, 8.33%; N, 6.05%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 7.31-7.25 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 3H), 5.07 (mt, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.99 (dddd, *J* = 13.7, 8.7, 8.1, 5.8 Hz, 1H), 1.86 (dtd, *J* = 13.7, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 159.97, 137.36, 134.04, 130.02, 121.81, 120.83, 119.53, 113.27, 113.06, 55.26, 36.54, 35.79, 25.71, 25.40, 17.81.

**2-Aril-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilos (278-282)**



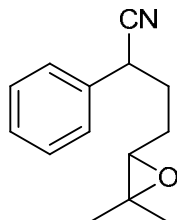
|            |   |
|------------|---|
| <b>278</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H          |
| <b>279</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me      |
| <b>280</b> | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = OMe     |
| <b>281</b> | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me, R <sub>3</sub> = OMe |
| <b>282</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = OMe     |
| <b>237</b> | R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> = OMe, R <sub>2</sub> = Me    |

**Método A** (Este método es apropiado para la preparación de los epóxidos **237** y **280**): A una solución agitada (0 °C) del 2-aril-6-metilhept-5-enonitrilo (5.9 mmol) en 16 mL de DCM, se le adiciona en tres porciones (por intervalos de 15 min) AMCPB comercial al 77% (1.6 g, 7.1 mmol). La mezcla resultante se agita por 3 h a 0 °C, se filtra al vacío y el sólido se lava con 45 mL de DCM frío. El filtrado se adiciona a una solución fría en agitación compuesta de sulfito de sodio al 5% (15 mL) y bicarbonato de sodio al 5% (15 mL). El matraz se retira del baño de hielo y se agita a temperatura ambiente por 15 min. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran al vacío a temperatura ambiente. El residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice utilizando mezclas de hexano – AcOEt obteniéndose los productos en rendimientos de 85-96%.

**Método B** (Éste método es apropiado para la preparación de los epóxidos **278-279** y **281-282**.): A una solución fría y en agitación del 2-aril-6-metilhept-5-enonitrilo (5.9 mmol) y agua (2 mL), en 20 mL de acetona, se adicionó en una porción Oxono® (7.25 g, 11.8 mmol). Se agregó NaHCO<sub>3</sub> sólido en porciones muy pequeñas teniendo la precaución de mantener la temperatura debajo de 10 °C. Se deja en agitación por 30 min notándose la evolución de gas. La reacción se diluye con 50 mL de salmuera y se extrae con AcOEt (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentran *in vacuo* a temperatura ambiente. Los productos se purifican por cromatografía en columna utilizando gel de sílice y mezclas hexano - acetona como eluyentes, para dar los productos puros con rendimientos del 95-100%.



***l,u-4-(3,3-Dimetiloxiran-2-il)-2-fenilbutanonitrilo (278)***



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3064, 3032, 2964, 2928, 2868, 2240 (CN), 1959, 1884, 1601, 1496, 1455, 1379, 1326, 1251, 1123, 900, 758, 700.

EMIE  $m/z$ : 215 (5%,  $M^+$ ), 200, (5), 172 (22), 156 (15), 145 (10), 130 (58), 128 (80), 117 (45), 116 (72), 104 (100), 91 (32), 86 (28), 77 (12), 71 (16), 59 (19).

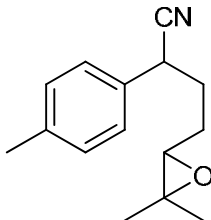
HRMS  $m/z$  Calculado para  $C_{14}H_{17}NO$ : 215.1310. Encontrado: 215.1309.

Anal. Calcd para  $C_{14}H_{17}NO$ : C, 78.10%; H, 7.96%; N, 6.51%. Encontrado: 78.11%; H, 7.99%; N, 6.50%.

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.32 (m, 10H), 3.94-3.87 (m, 2H), 2.74, (dd,  $J = 5.4, 4.9$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 5.7, 4.8$  Hz, 1H), 2.25-1.95 (m, 4H), 1.91-1.50 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 135.61, 135.30, 129.09 (2C), 129.06 (2C), 128.15, 128.12, 127.34 (2C), 127.11 (2C), 120.51, 120.39, 63.26, 62.93, 58.31, 58.20, 37.25, 36.65, 33.19, 32.73, 26.53, 25.83, 24.64 (2C), 18.67, 18.65.

***l,u-4-(3,3-Dimetiloxiran-2-il)-2-p-tolilbutanonitrilo (279)***



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3026, 2964, 2927, 2868, 2240 (CN), 1906, 1802, 1514, 1455, 1380, 1326, 1250, 1121, 900, 874, 816, 678, 530, 514.

EMIE  $m/z$ : 229 (18%,  $M^+$ ), 186 (14), 159 (10), 156 (14), 143 (100), 130 (48), 118 (95), 103 (19), 91 (16), 86 (39), 77 (12), 71 (16).

HRMS  $m/z$  Calculado para  $C_{15}H_{19}NO$ : 229.1467. Encontrado: 229.1464.

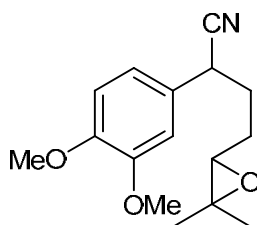
Anal. Calcd para  $C_{15}H_{19}NO$ : C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Encontrado: 78.57%; H, 8.38%;

N, 6.10%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 7.27-7.15 (m, 8H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.73 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.22-1.92 (m, 4H), 1.89-1.50 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 137.89, 137.87, 132.55, 132.24, 129.67 (2C), 129.65 (2C), 127.16 (2C), 126.93 (2C), 120.65, 120.54, 63.24, 62.93, 58.23, 58.13, 36.79, 36.22, 33.12, 32.68, 26.46, 25.81, 24.61, 24.60, 20.93 (2C), 18.62 (2C).

***l,u*-2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilo (280)**



IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2934, 2860, 2838, 2239 (CN), 1594, 1518, 1465, 1421, 1378, 1342, 1262, 1240, 1145, 1028, 850, 809, 764, 641.

p. f.: 50-52 °C (mezcla diastereoisomérica)

EMIE m/z: 275 (12%, M<sup>+</sup>), 189 (100), 176 (62), 164 (15), 146 (10), 119 (11), 91 (5), 77(5).

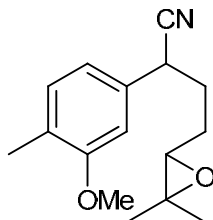
HRMS m/z Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 275.1521. Encontrado: 275.1523.

Anal. Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 69.79%; H, 7.69%; N, 5.09%. Encontrado: 69.81%; H, 7.66%; N, 5.14%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 6.92-6.82 (m, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 3.86 (m, 2H), 2.76 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.24-1.49 (m, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ ppm 149.41, 149.36, 148.89 (2C), 127.99, 127.64, 120.74, 120.60, 119.72, 119.43, 111.49, 111.46, 110.45, 110.19, 63.31, 63.01, 58.27, 58.22, 55.95 (2C), 55.91 (2C), 36.83, 36.14, 33.22, 32.81, 26.52, 25.74, 24.63, 24.62, 18.67 (2C).

***l,u-4-(3,3-Dimetiloxiran-2-il)-2-(3-metoxi-4-metilfenil) butanonitrilo (281)***



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2962, 2928, 2868, 2839, 2240 (CN), 1612, 1588, 1511, 1465, 1416, 1379, 1254, 1154, 1136, 1040, 853, 817, 676, 642.

EMIE  $m/z$ : 259 (4%,  $M^+$ ), 243 (4), 186 (5), 173 (100), 161 (27), 148 (14), 121 (4), 103 (5), 91 (5), 77 (5).

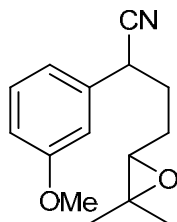
HRMS  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{21}NO_2$ : 259.1572. Encontrado: 259.1563.

Anal. Calcd para  $C_{16}H_{21}NO_2$ : C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Encontrado: 74.14%; H, 8.14%; N, 5.31%.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.82 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.8 (d,  $J = 1.78$  Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.73 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.93-1.51 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 158.14, 158.11, 134.24, 133.92, 131.01, 130.98, 126.74 (2C), 120.74, 120.61, 119.14, 118.88, 108.91, 108.65, 63.36, 63.04, 58.30, 58.23, 55.35 (2C), 37.25, 36.60, 33.26, 32.82, 26.60, 25.87, 24.67, 24.66, 18.71 (2C), 15.85 (2C).

***l,u-4-(3,3-Dimetiloxiran-2-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (282)***



IR (Película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2963, 2930, 2839, 2240 (CN), 1603, 1588, 1490, 1456, 1438, 1380, 1325, 1264, 1152, 1124, 1047, 871, 785, 698.

EMIE  $m/z$ : 245 (6%,  $M^+$ ), 202 (5), 159 (100), 147 (29), 134 (38), 121 (9), 116 (11), 103 (9), 91 (10), 77 (9), 43 (15).

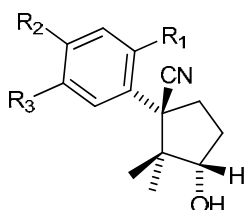
HRMS  $m/z$  Calculado para  $C_{15}H_{19}NO_2$ : 245.1416. Encontrado: 245.1406.

Anal. Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.44%; H, 7.81%; N, 5.71%. Encontrado: 73.29%; H, 7.79%; N, 5.65%.

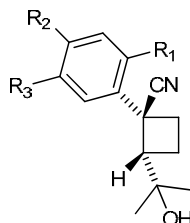
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.33-7.26 (m, 2H), 6.96-6.83 (m, 6H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.24-1.95 (m, 4H), 1.92-1.51 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 160.05, 160.02, 137.02, 136.70, 130.15, 130.11, 120.47, 120.35, 119.58, 119.35, 113.55, 113.48, 113.13, 112.93, 63.30, 62.97, 58.34, 58.25, 55.28 (2C), 37.23, 36.63, 33.11, 32.65, 26.53, 25.84, 24.65 (2C), 18.68 (2C).

**1-Aril-3-hidroxi-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilos (288a-292a) y 1-aril-2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutancarbonitrilos (283a-287a).**



- 288a** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H  
**289a** R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me  
**290a** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = OMe  
**291a** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = OMe  
**292a** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OMe

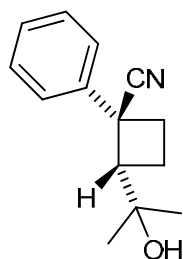


- 283a** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H  
**284a** R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me  
**285a** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = OMe  
**286a** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = OMe  
**287a** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OMe

**Método general para el sistema hexametildisililamiduro / benceno-tolueno:** A una solución fría (0 °C) en agitación del correspondiente 2-aril-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilo **278-282** (0.086 mmol) en el disolvente elegido (tolueno o benceno, 1.3 mL), se adicionó gota a gota mediante jeringa una solución comercial de la base 1,1,1,3,3,3-hexametildisililamiduro alcalino en tolueno (0.216 mmol). La solución se mantiene en agitación en un baño de hielo por 15 min, se saca de este y se permite que aumente la temperatura hasta t. a. La agitación se mantiene por otros 15 min. La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite precalentado a la temperatura de ebullición del disolvente elegido, y se deja refluir por 30-45 min. La mezcla se enfría en un baño de agua y se vierte sobre 4 mL de agua-nieve. La fase orgánica se separa y la acuosa se satura con NH<sub>4</sub>Cl para ser extraída sucesivamente con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan y evaporan con vacío para que el residuo crudo sea analizado por RMN-<sup>1</sup>H para calcular la proporción de los productos. Rendimientos: 70-90%

**Método general para el sistema NaH / DMF – N-metilmorfolina:** A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 2 g, 5.19 mmol), en el disolvente elegido (DMF o N-metilmorfolina, 2 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota mediante jeringa una solución del 2-aryl-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilo **278-282** (0.086 mmol) en 0.5 mL de disolvente anhidro. La solución se mantiene en agitación dentro del baño frío por 15 min, y después se deja llegar a t. a. La agitación se mantiene en estas condiciones por otros 5 min y se sumerge en un baño de aceite precalentado a la temperatura de ebullición del disolvente elegido. Después de 10 min (DMF) o 24 h (N-metilmorfolina), la mezcla se enfría en un baño de agua y se vierte sobre 5 mL de hielo. La mezcla se satura con NH<sub>4</sub>Cl y se acidula con adición de ácido cítrico hasta un pH = 3 - 4. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentran al vacío y el producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando mezclas de hexano - acetona. Los productos libres de parafina se analizaron por RMN-<sup>1</sup>H para obtener la proporción de los carbociclos. Los rendimientos obtenidos fueron de 72-25%.

***l*-1-Fenil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutancarbonitrilo (283a)**



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3468, 2971, 2930, 2879, 2230 (CN), 1498, 1465, 1447, 1370, 1238, 1151, 946, 761, 701.

EMIE:  $m/z$  215 (3%, M<sup>+</sup>), 200 (1), 182 (4), 172 (88), 156 (8), 143 (18), 129 (80), 115 (18), 103 (52), 86 (37), 77 (15), 71 (100).

HRMS  $m/z$  Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO: 215.1310. Encontrado: 215.1300.

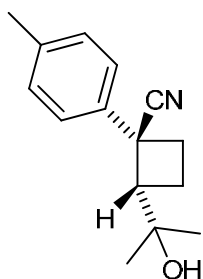
Anal. Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO: C, 78.10%; H, 7.96%; N, 6.51%. Encontrado: 78.07%; H, 7.94%; N, 6.48%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.70-7.65 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 3.12 (dd,  $J = 10.8$ ,

8.8 Hz, 1H), 2.80 (ddd, 12.0, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J = 12.0, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 11.5, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.18 (dtd,  $J = 11.5, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.63 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 134.53, 128.98 (2C), 128.43, 127.92 (2C), 124.24, 71.46, 55.61, 42.07, 29.95, 27.16, 26.99, 20.17.

***l*-2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-*p*-tolilciclobutancarbonitrilo (284a)**



IR (película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3470, 3029, 2973, 2927, 2879, 2231 (CN), 1759, 1666, 1514, 1464, 1445, 1371, 1238, 1151, 945, 814, 506.

EMIE  $m/z$ : 229 (3%, M<sup>+</sup>), 211 (4), 196 (5), 186 (25), 143 (100), 131 (9), 115 (21), 91 (28), 86 (8), 77 (5), 71 (28), 59(10).

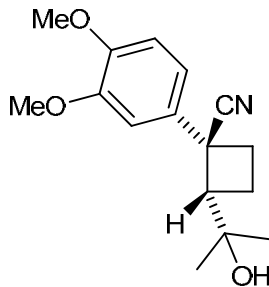
HRMS  $m/z$  Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO: 229.1467. Encontrado: 229.1466.

Anal. Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO: C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Encontrado: 78.37%; H, 8.33%; N, 6.05%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 11.7, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 11.7, 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 11.4, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (dddd,  $J = 11.4, 8.9, 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.63 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 138.47, 131.26, 129.76 (2C), 127.75 (2C), 124.34, 71.51, 55.40, 41.66, 29.98, 27.17, 26.97, 20.95, 20.11.

***l*-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutancarbonitrilo (285a).**



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3521, 2968, 2838, 2230 (CN), 1605, 1590, 1519, 1464, 1455, 1414, 1261, 1241, 1172, 1153, 1026, 950, 853, 810, 768.

EMIE  $m/z$ : 275 (2%,  $M^+$ ), 257 (4), 226 (4), 214 (4), 189 (100), 176 (6), 174 (14), 146 (7), 119 (10), 103 (3), 91 (3).

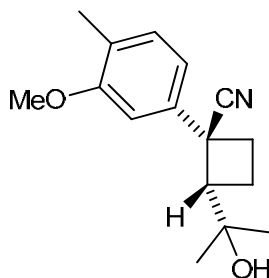
HRMS  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{21}NO_3$ : 275.1521. Encontrado: 275.1523.

Anal. Calcd para  $C_{16}H_{21}NO_3$ : C, 69.79%; H, 7.69%; N, 5.09%. Encontrado: 69.58%; H, 7.67%; N, 5.05%.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.20 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.09 (dd,  $J = 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.80 (ddd,  $J = 12.0, 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 12.0, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 11.3, 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.18 (dddd,  $J = 11.3, 8.9, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (bs, 1H,  $D_2O$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 149.23 (2C), 126.52, 124.40, 120.10, 111.57, 111.34, 71.50, 56.07, 55.91, 55.49, 41.75, 30.13, 27.29, 26.96, 20.19.

***l*-2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-(3-metoxi-4-metilfenil)ciclobutancarbonitrilo (286a).**



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3469, 2966, 2927, 2836, 2230 (CN), 1612, 1581, 1510, 1465, 1408, 1379, 1253, 1173, 1143, 1037, 947, 820.

EMIE  $m/z$ : 159 (2%,  $M^+$ ), 241 (5), 226 (4), 216 (8), 198 (5), 187 (4), 173 (100), 158 (22), 121 (6), 115 (10), 103 (12), 91 (5), 77 (8), 71 (7).

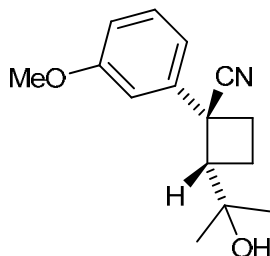
HRMS m/z Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 259.1572. Encontrado: 259.1570.

Anal. Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Encontrado: 74.17%; H, 8.19%; N, 5.35%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 10.7, 8.9 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 11.9, 10.7, 8.9 Hz, 1H), 2.68, (ddd, 11.9, 8.9, 2.7 Hz, 1H), 2.53, (ddd, *J* = 11.4, 10.7, 8.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (dtd, *J* = 11.4, 8.9, 2.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 158.08, 132.95, 131.08, 127.46, 124.41, 119.34, 109.95, 71.54, 55.62, 55.42, 42.08, 30.10, 27.26, 27.01, 20.26, 15.84.

***1-2-(2-Hidroxipropan-2-il)-1-(3-metoxifenil)ciclobutancarbonitrilo (287a)***



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3468, 2967, 2917, 2848, 2230 (CN), 1602, 1584, 1491, 1464, 1433, 1318, 1293, 1252, 1169, 1044, 948, 806, 784, 702.

EMIE m/z: 245 (3%, M<sup>+</sup>), 227 (3), 202 (30), 173 (20), 159 (100), 147 (28), 133 (12), 129 (17), 116 (15), 89 (15), 77 (5), 71 (17).

HRMS m/z Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 245.1416. Encontrado: 245.1413.

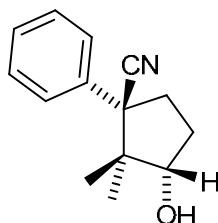
Anal. Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.44%; H, 7.81%; N, 5.71%. Encontrado: 73.24%; H, 7.79%; N, 5.65%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.36 (dd, *J* = 8.2, 7.9 Hz, 1H), 7.25, (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 3.84, (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 11.8, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 11.7, 8.8, 2.5, Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 11.4, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.17 (dtd, *J* = 11.4, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.71 (s, 1H, D<sub>2</sub>O).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 159.96, 136.03, 130.14, 124.20, 120.03, 114.41, 113.42, 71.55, 55.66, 55.35, 42.05, 30.00, 27.25, 27.00, 20.25.



***u-1-Fenil-3-hidroxi-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilo (288a)***



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3436, 2966, 2877, 2232 (CN), 1496, 1470, 1448, 1386, 1370, 1102, 1084, 1030, 767, 743, 699.

EMIE:  $m/z$  215 (16%,  $M^+$ ), 197 (1), 172 (6), 156 (2), 143 (3), 129 (18), 115 (16), 103 (12), 86 (100), 77 (10), 71 (90).

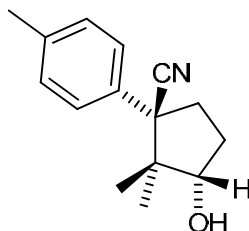
HRMS  $m/z$  Calculado para  $C_{14}H_{17}NO$ : 215.1310. Encontrado: 215.1306.

Anal. Calcd. para  $C_{14}H_{17}NO$ : C, 78.10%; H, 7.96%; N, 6.51%. Encontrado: 78.12%; H, 7.94%; N, 6.52%.

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.49-7.31 (m, 5H), 4.37 (dd,  $J = 8.8, 8.0$  Hz, 1H), 2.75 (ddd,  $J = 13.7, 11.9, 6.3$  Hz, 1H), 2.45 (dddd,  $J = 13.4, 9.6, 8.8, 6.3$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 13.7, 9.6, 4.1$  Hz, 1H), 2.11 (bs, 1H,  $D_2O$ ), 1.79 (dddd,  $J = 13.4, 11.9, 8.0, 4.1$  Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 134.75, 128.30 (2C), 128.05, 127.43 (2C), 123.72, 79.26, 53.99, 48.98, 30.42, 28.72, 22.26, 15.76.

***u-3-Hidroxi-2,2-dimetil-1-p-tolilciclopentancarbonitrilo (289a)***



IR (Película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3436, 3029, 2964, 2930, 2877, 2232 (CN), 1515, 1469, 1452, 1385, 1370, 1100, 1072, 1034, 1021, 814, 528.

EMIE  $m/z$ : 229 (39%,  $M^+$ ), 211 (20), 196 (21), 169 (12), 157 (11), 143 (100), 128 (6), 115 (28), 91 (17), 86 (48), 77(5), 71 (32).

HRMS  $m/z$  Calculado para  $C_{15}H_{19}NO$ : 229.1467. Encontrado: 229.1459.

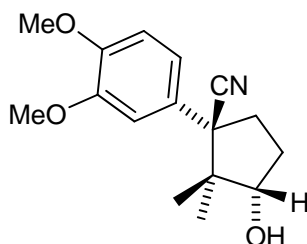
Anal. Calcd para  $C_{15}H_{19}NO$ : C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Encontrado: 78.60%; H, 8.39%;

N, 6.05%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.36 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.7, 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.44 (dddd, *J* = 13.5, 9.6, 9.1, 6.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (ddd, *J* = 13.7, 9.6, 4.1 Hz, 1H), 2.13 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O), 1.78 (dddd, *J* = 13.5, 12.0, 7.8, 4.1 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 137.87, 131.66, 128.97 (2C), 127.31 (2C), 123.84, 79.28, 53.66, 48.86, 30.40, 28.66, 22.19, 20.90, 15.70.

***u*-1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilo (290a)**



IR (Película):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3484, 2964, 2937, 2837, 2231 (CN), 1663, 1590, 1520, 1466, 1413, 1329, 1262, 1151, 1026, 854, 809, 758.

EMIE *m/z*: 275 (6%, M<sup>+</sup>), 203 (2), 189 (100), 174 (10), 146 (2), 128 (2), 119 (5), 103 (2), 91 (2), 77 (2).

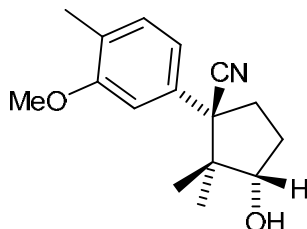
HRMS *m/z* Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 275.1521. Encontrado: 275.1513.

Anal. Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 69.79%; H, 7.69%; N, 5.09%. Encontrado: 69.60%; H, 7.67%; N, 5.03%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.00 (d, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 8.8, 7.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.68 (ddd, *J* = 13.6, 11.8, 6.3 Hz, 1H), 2.44 (dddd, *J* = 13.3, 9.5, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 13.6, 9.5, 3.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H, D<sub>2</sub>O), 1.78 (dddd, *J* = 13.3, 11.8, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 148.76, 148.47, 127.10, 123.79, 119.70, 111.04, 110.55, 79.19, 55.98, 55.85, 53.58, 48.96, 30.61, 28.66, 22.32, 15.78.

***u-3-Hidroxi-1-(3-metoxi-4-metilfenil)-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilo (291a)***



IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3437, 2963, 2835, 2232 (CN), 1612, 1582, 1514, 1466, 1407, 1261, 1164, 1142, 1102, 1074, 1037, 846, 814, 734, 648..

p. f.: 71-72 °C.

EMIE m/z: 259 (8%, M<sup>+</sup>), 241 (2), 216 (2), 187 (4), 173 (100), 158 (12), 115 (6), 103 (5), 91 (5), 77 (4), 71 (3).

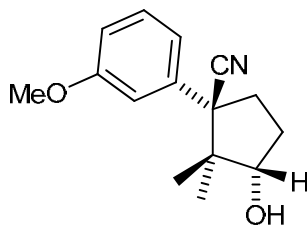
HRMS m/z Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 259.1572. Encontrado: 259.1565.

Anal. Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Encontrado: 74.13%; H, 8.21%; N, 5.39%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 8.8, 7.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.70 (ddd, *J* = 13.6, 11.9, 6.2 Hz, 1H), 2.46 (dddd, *J* = 13.4, 9.6, 8.8, 6.2 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 13.6, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O), 1.78 (dddd, *J* = 13.4, 11.9, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 157.49, 133.50, 130.19, 126.75, 123.81, 119.12, 109.68, 79.37, 55.39, 54.00, 48.96, 30.63, 28.81, 22.41, 15.86, 15.78.

***u-3-Hidroxi-1-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilo (292a)***



IR (película):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3349, 2964, 2878, 2838, 2232 (CN), 1602, 1584, 1493, 1469, 1433, 1294, 1264, 1165, 1107, 1049, 1034, 782, 698.

EMIE: 245 (8%, M<sup>+</sup>), 202 (2), 159 (100), 147 (4), 133 (4), 129 (5), 86 (9), 77 (4), 71 (14).

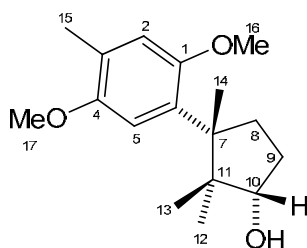
HRMS m/z Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 245.1416. Encontrado: 245.1414.

Anal. Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.44%; H, 7.81%; N, 5.71%. Encontrado: 73.27%; H, 7.78%; N, 5.66%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.31 (dd, *J* = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.3, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (ddd, *J* = 13.7, 11.8, 6.3 Hz, 1H), ), 2.45 (dddd, *J* = 13.4, 9.6, 9.0, 6.3 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 13.7, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 1.78 (dddd, *J* = 13.4, 11.8, 7.8, 4.00 Hz, 1H), 1.78 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O), 1.22 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 159.44, 136.40, 129.27, 123.61, 119.84, 114.12, 112.84, 79.34, 55.32, 53.94, 49.01, 30.51, 28.77, 22.37, 15.84.

***u*-1-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilo (116a)**



A una solución fría (0 °C) de **260a** (300 mg, 1.04 mmol) en benceno (30 mL), se le adiciona poco a poco y con agitación, una solución 1.0 M de DIBAL-H en tolueno (3.3 mL, 3.3 mmol). La reacción se mantiene a 0 °C en agitación por 4 horas y después se adiciona gota a gota EtOH para destruir el DIBAL-H residual. Se adicionan lentamente 6 mL de agua fría y 12 mL de HCl al 10% (con 1% de MeOH) para después mantener la agitación por otros 30 minutos más. De la mezcla de reacción se separa la fase orgánica y la acuosa se extrae con AcOEt (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con 15 mL de salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran al vacío a t. a. Al residuo se le adiciona hidrato de hidrazina al 98% (6 mL, 6.19 g, 123.8 mmol), etanol (6 mL) y trietilglicol (6 mL). La mezcla se calienta con agitación en un baño de aceite a 90-100 °C por 45 minutos. Se deja evaporar el etanol a 100 °C y posteriormente el agua y el hidrato de hidrazina residuales a 150 °C. Una vez que no se aprecia burbujeo en la mezcla de reacción, se adiciona poco a poco y a una temperatura entre 150 y 160°C, hidróxido de potasio pulverizado (300 mg, 5.36 mmol). El calentamiento se incrementa hasta llegar a una temperatura de 200-220°C,

y se mantiene a esta temperatura en agitación por 2.5 horas. Al término se permite que la temperatura de la mezcla de reacción disminuya a temperatura ambiente, y posteriormente se introduce en un baño de hielo. La mezcla de reacción se diluye con 25 mL de agua fría, se satura con NH<sub>4</sub>Cl y por último se adiciona en porciones ácido cítrico monohidratado hasta llegar a un pH = 4. Esta mezcla acuosa se extrae con AcOEt (4 x 30 mL), tratando de incluir en la fase orgánica las metafases turbias intermedias. Los extractos orgánicos reunidos se secan y se concentran hasta eliminar los disolventes volátiles y el agua remanente. El aceite residual se purifica por cromatografía en columna, utilizando como gradiente de elución mezclas hexano / AcOEt hasta una proporción 90 : 10. Se obtienen 291 mg (97%) de un aceite incoloro que cristaliza en refrigeración.

IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3402, 2959, 2848, 1503, 1464, 1390, 1372, 1212, 1182, 1047, 1005, 863.  
 p. f.: 71°C.

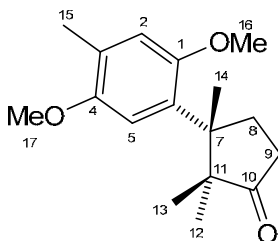
EMIE: m/z 278 /18%, M<sup>+</sup>, 260 (56), 245 (100), 229 (7), 205 (6), 195 (94), 192 (12), 175 (14), 165 (8), 152 (9), 91 (4).

HRMS m/z Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 278.1876. Encontrado: 278.1872.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.86 (s, 1H) [H-5], 6.69 (s, 1H) [H-2], 4.01 (dd, *J* = 8.25, 6.29 Hz, 1H) [H-10], 3.79 (s, 3H) [H-17], 3.74 (s, 3H) [H-16], 2.67 (ddd, *J* = 12.16, 10.81, 7.14 Hz, 1H) [H-8 <sub>$\alpha$</sub> ], 2.27-2.19 (m, 1H) [H-9 <sub>$\beta$</sub> ], 2.20 (s, 3H) [H-15], 1.68 (ddd, *J* = 12.71, 8.73, 4.21 Hz, 1H) [H-8 <sub>$\beta$</sub> ], 1.64-1.55 (m, 1H) [H-9 <sub>$\alpha$</sub> ], 1.52, (bs, 1H, D<sub>2</sub>O) [OH], 1.34 (s, 3H) [H-14], 1.15 (s, 3H) [H-13], 0.69 (s, 3H) [H-12].

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 152.34 [C-1], 151.11 [C-4], 133.60 [C-6], 124.91 [C-3], 115.32 [C-2], 112.41 [C-5], 81.51 [C-10], 56.33 [C-17], 55.59 [C-16], 50.57 [C-11], 47.53 [C-7], 35.41 [C-8], 30.07 [C-9], 24.30 [C-14], 23.44 [C-13], 19.07 [C-12], 15.74 [C-15].

**(±)-3-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-2,2,3-trimetilciclopentanona (102)**



**Técnica A (PCC):** A una solución fría (baño de hielo) de **116a** (200 mg,  $7.194 \times 10^{-4}$  mol) en diclorometano (10 mL) se le agrega lentamente una suspensión de clorocromato de piridinio (474 mg,  $2.201 \times 10^{-3}$  mol) en diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción se deja en agitación a baja temperatura por 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluye con 10 mL de agua, se separa la fase orgánica y la acuosa se satura con NaCl. La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x8 mL), los extractos orgánicos se reúnen y se lavan con HCl al 5% (5 mL). La solución de producto crudo se seca con  $\text{CaCl}_2$  y el disolvente se evapora por destilación al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 97 : 3 de hexano / AcOEt. Se obtienen 180 mg (91%) de **102** como un sólido ligeramente amarillo.

**Técnica B (Dess-Martin):** A una solución fría (0 °C) de **116a** (200 mg,  $7.194 \times 10^{-4}$  mol) en DCM seco (5 mL), se le adiciona lentamente el reactivo de *Dess-Martin* (913 mg,  $2.158 \times 10^{-3}$  mol) recientemente preparado por la metodología de Ireland (*ref. 176*). La reacción se deja en agitación por 15 min y se adiciona lentamente diclorometano (6 mL) previamente humedecido con agua (1  $\mu\text{L}$ ). La mezcla se agita por 1 hora a 0 °C y posteriormente se adiciona una solución al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL). Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con DCM (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan con  $\text{CaCl}_2$ , y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 97 : 3 de hexano / AcOEt para dar 172 mg (87%) de **102**.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2958, 2921, 2850, 1738, 1504, 1464, 1392, 1373, 1214, 1089, 1045, 859, 789.

p.f.: 70-70.5 °C.

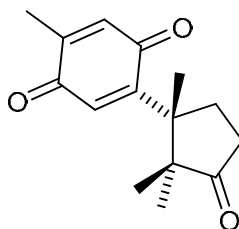
EMIE: m/z 276 (98%, M<sup>+</sup>), 261 (35), 245 (8), 227 (21), 219 (7), 205 (100), 192 (32), 177 (32), 165 (12), 152 (14), 135 (11), 115 (9), 109 (8), 91 (14), 77 (7).

HRMS m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 276.1720. Encontrado: 276.1726.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.85 (s, 1H) [H-5], 6.68 (s, 1H) [H-2], 3.80 (s, 3H) [H-17], 3.71 (s, 3H) [H-16], 2.58-2.41 (m, 3H) [H8<sub>ω</sub>, H9], 2.21 (s, 3H) [H-15], 2.09-2.01 (m, 1H) [H-8<sub>β</sub>], 1.38 (s, 3H) [H-14], 1.23 (s, 3H) [H-13], 0.70 (s, 3H) [H-12].

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 223.01 [C-10], 151.99 [C-4], 151.31 [C-17], 132.55 [C-3], 125.44 [C-6], 114.40 [C-2], 111.75 [C-5], 56.40 [C-17], 54.89 [C-16], 52.80 [C-11], 48.94 [C-7], 34.49 [C-9], 32.59 [C-8], 23.55 [C-14], 21.83 [C-12], 21.57 [C-13], 15.80 [C-15].

**(±)-2-Metil-5-(1,2,2-trimetil-3-oxociclopentil)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (enokipodina B, 2)**



A una solución fría (0°C) de (±)-**102** (54 mg, 1.957x10<sup>-4</sup> mol) en MeCN (2.5 mL), se le adiciona gota a gota y en agitación la mitad de una solución de CAN (1.3 g, 2.35x10<sup>-3</sup> mol) en agua (2.5 mL). La reacción se deja en agitación por una hora antes de adicionar el remanente de la solución de CAN. La mezcla de reacción se sigue agitando pero ahora a temperatura ambiente por 2 horas más. Se adicionan 10 mL de agua fría, se satura con NaCl y se extrae con AcOEt (4 x 15 mL). El disolvente se evapora por destilación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla 96 : 4 de hexano / AcOEt. Se obtiene la enokipodina B (**2**) como un sólido amarillo (47 mg, 98% rendimiento).

IR (KBr): ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 2966, 2919, 2850, 1745, 1648, 1594, 1464, 1348, 1363, 1252, 1117, 999, 934, 555.

p.f.: 124-125 °C. (lit., 146-147 °C, *ref. 76h*; 120-122 °C, *ref. 76j*)

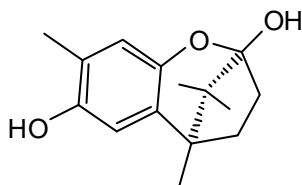
EMIE: m/z 246 (8%, M<sup>+</sup>), 231 (17), 218 (33), 203 (16), 190 (62), 175 (100), 161 (18), 147 (9), 133 (2), 91 (2).

HRMS m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 246.1256. Encontrado: 246.1261

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.70 (s, 1H), 6.57 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 19, 9.9, 2.7), 2.45 (ddd, *J* = 19, 10.4, 8.1), 2.27 (ddd, *J* = 12.4, 10.4, 9.9, 12.6) 1H), 2.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.88 (ddd, *J* = 12.6, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 220.70, 188.09, 187.72, 153.42, 144.39, 135.25, 134.09, 52.30, 48.93, 33.67, 31.03, 23.04, 22.11, 20.55, 14.82.

**(±)-2,3,4,5-Tetrahidro-2,7-dihidroxi-5,8,10,10-tetrametil-2,5-metan-1-benzoxepina**  
**(enokipodina A).**



**Técnica A** (BBr<sub>3</sub>, *ref.183*). A una solución fría (-78 °C) de la (±)-**102** (20 mg, 7.246x10<sup>-5</sup> mol) en DCM (1 mL), se le adiciona una solución de BBr<sub>3</sub> (0.182 g, 7.246x10<sup>-4</sup> mol) en DCM (1 mL). La agitación se mantiene a baja temperatura por 2 horas, y a temperatura ambiente por 10 horas más. La mezcla de reacción se adiciona cuidadosamente, con agitación y en frío, agua fría (5 mL) para destruir el BBr<sub>3</sub> remanente y diluir el ácido generado. El producto se extrae con AcOEt (4 x 10 mL) y el extracto orgánico combinado se lava con salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran al vacío. La enokipodina A cruda se purifica por cromatografía en columna con gradiente de elución (hexano / AcOEt, 90 : 10) para dar 14 mg (75%) de la enokipodina A (**1**) como un sólido blanco. También se aísla una pequeña cantidad de **2** (1 mg, 5% de rendimiento)

**Técnica B** (yoduro de ciclohexilo, *ref. 184*). Una solución de (±)-**102** (12 mg, 4.317x10<sup>-5</sup> mol) y yoduro de ciclohexilo (91 mg, 4.317x10<sup>-4</sup> mol) en DMF (1 mL), se calienta en un baño de aceite a 150 °C por 5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 2 mL de agua



fría, se satura con NaCl y se extrae con una mezcla 95 : 5 de AcOEt / hexanos (4 x 5 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con salmuera fría (3 mL) y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se elimina al vacío, y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como gradiente de elución hexanos / AcOEt 90 : 10 para dar 10 mg (93%) de la enokipodina A (**1**) como un sólido blanco. También se logra aislar a nivel de trazas enokipodina B (**2**).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3475, 3394, 2979, 2876, 1499, 1397, 1368, 1313, 1294, 1150, 1124, 1039, 910.

p. f.: 138.5 °C. (lit., 138.5-138.9 °C, *ref.* 24)

EMIE: m/z 248 (M<sup>+</sup>, 43%), 205 (7), 177 (100), 162 (48), 149 (21), 131 (8), 121 (16), 105 (10), 91 (27), 77 (27), 71 (37), 55 (23).

HRMS m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 246.1256. Encontrado: 246.1254

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.55 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.25 (s, 1H, -OH, D<sub>2</sub>O), 2.69 (s, 1H, -OH, D<sub>2</sub>O), 2.17 (ddd, *J* = 14.4, 9.7, 6.8 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (ddd, *J* = 14.4, 12.0, 4.0), 1.90 (ddd, *J* = 12.7, 12.0, 6.8), 1.78 (ddd, *J* = 12.7, 9.7, 4.0), 1.24 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 147.44, 146.16, 131.15, 122.44, 116.86, 111.04, 109.57, 47.35, 43.27, 38.23, 34.79, 18.44, 16.03, 15.53, 15.46.

***Referencias Bibliográficas***

1. Alanis, A. J. *Arch. Med. Res.* 2005, **36**, 697.
2. Taubes, G. *Science* 2008, **321**, 356.
3. The Royal Society, *RS Policy Document: Innovative mechanisms for tackling antibiotic resistance, 2008*, <http://royalsociety.org/displaypagedoc.asp?id=30717>
4. Spellberg, B.; Guidos, R.; Gilbert, D.; Bradley, J.; Boucher, H. W.; Scheld, W. M.; Bartlett, J. G.; Edwards, J. *Clin. Infect. Dis.* 2008, **46**, 155.
5. Hiratsuka, T.; Kazuo, F.; Ishikawa, J.; Yamashita, H.; Itoh, N.; Seto, H.; Dairi, T. *Science* 2008, **321**, 1670.
6. a) Stork, G.; Cama, L.; Coulson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**, 5268. B) Stork, G., Cohen, J. F. *ibid* 1974, **96**, 5270.
7. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.
8. Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, C. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 3194.
9. Scheib, S.; Cava, M. P.; Baldwin, J. W.; Metzger, R. M. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 1198.
10. a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Urbano A.; Lopez-Solera, M. I. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 976. b) Marchand, A. P.; Alihodzic, S.; Shukla, R. *Synth. Commun.* 1998, **28**, 541. c) Valderrama, J. A.; Gonzalez, M. F. *Heterocycles* 1997, **45**, 1703.
11. a) Pardasani, R. T.; Pardasani, P.; Mukawat, S.; Ghosh, R.; Mukherjee, T. *Heterocycl. Commun.* 1998, **4**, 77. b) Taing, M.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 329. c) Ahmad, F. B.; Bruce, J. M. *Synth. Commun.* 1996, **26**, 1263. d) Xiong, Y.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 9168.
12. Lockshin, M. P.; Filosa, M. P.; Zuraw, M. J.; Carlier, P. R. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 2556.
13. a) Browne, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1906, **28**, 453. b) Thalheimer, W.; Palmer, B. *J. Infect. Diseases*, 1911, **9**, 172.
14. Morgan, G. T.; Cooper, E. A. *Biochem. J.* 1921, **15**, 587.
15. Nishina, A.; Uchibori, T. *Agric. Biol. Chem.* 1991, **55**, 2395.
16. Ambroggi, V.; Artini, D.; De Carneri, I.; Castellino, S.; Dradi, E.; Logemann, W.; Meinardi, G.; Di Somma, M.; Tosolini, G. *Br. J. Pharmac.* 1970, **40**, 871.
17. Cooper, E. A.; Haynes, R. B. *Biochem. J.* 1928, **22**, 317.
18. A) Svingen, B. A.; Powis, G. *Arch. Biochem. Biophys.* 1981, **209**, 119. b) Chesis, P. L.; Levin, D. E.; Smith, M. T.; Ernster, L.; Ames, B. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1984, **81**, 1696. Es importante destacar que este mecanismo de acción se encuentra en duda puesto que la actividad tóxica de *la p-benzoquinona* en ensayos de actividad bactericida no se encuentra

- disminuída por *anaerobiosis*. Ver: c) Beckman, J. S.; Siedow, J. N. *J. Biol. Chem.* 1985, **260**, 14604.
19. Block, J. J.; Beale, J. M. *Wilson & Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11th Ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 2004. Pág. 221.
20. Un indicativo es el hecho que se tenga desde principios del siglo XX parámetros empíricos como el *coeficiente de Rideal-Walker (coeficiente fenol)* para medir la capacidad bactericida general de una sustancia química o producto antiséptico relativo a la capacidad germicida del fenol. Ver: Tilley, F. W. *Am. J. Public Health* 1921, **11**, 513, y las referencias citadas dentro del documento.
21. Rama Rajee Urs, N. V.; Dunleavy, J. M. *Phytopathology* 1975, **65**, 886.
22. Eckshlager, K.; Veprek-Siska, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973, **38**, 1623.
23. Leive, L.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1974, **235**, 109.
24. Ishikawa, N. K.; Yamaji, K.; Taharab, S.; Fukushi, Y.; Takahashi, K. *Phytochemistry* 2000, **54**, 777.
25. Ishikawa, N. K.; Fukushi, Y.; Yamaji, K.; Tahara, S.; Takahashi, K. *J. Nat. Prod.* 2001, **64**, 932.
26. a) Zhang, H.; Gong, F.; Feng, Y.; Zhang, C. *Inter. J. Med. Mushrooms* 1999, **1**, 89. b) Breene, W. M. *J. Food Prot.* 1990, **53**, 883. c) Wasser, S. P.; Weis, A. L. *Crit. Rev. Immunol.* 1999, **19**, 65. d) Wang, H.; Ng, T. B.; Ooi, V. E. C. *Mycol. Res.* 1998, **102**, 897. e) Yaoita, Y.; Amemiya, K.; Ohnuma, H.; Furumura, K.; Masaki, A.; Matsuki, T.; Kikuchi, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1998, **46**, 994. f) Hirai, Y.; Ikeda, M.; Murayama, T.; Ohata, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1998, **62**, 1364. g) Jiunn-Liang K.; Chyong-Ing H.; Rong-Hwa L.; Chuan-Liang K.; Jung-Yaw L. *Eur. J. Biochem.* 1995, **228**, 244. h) Wang, H.; Ng, T. B. *Life Sciences* 2001, **68**, 2151. i) Leung, M. Y. K.; Fung, K. P.; Choy, Y. M. *Immunopharmacology* 1997, **35**, 255.
27. Bottom, C.; Shier, D. J. *Phytochemistry* 1975, **14**, 1433.
28. *De Coprinus* sp.: Johansson, M.; Sterner, O.; Labischinski, H.; Anke, T. *Z. Naturforsch.* 2001, **56c**, 31.
29. *De Bazzania pompeana*: a) Matsuo, A.; Nakayama, M.; Maeda, T.; Noda, Y.; Hayashi, S. *Phytochemistry* 1975, **14**, 1037 (Los autores erróneamente asignan la configuración como *R*, siendo *S* la correcta para el Cupareno). b) Matsuo, A.; Nakayama, M.; Hayashi, S.; *Chem. Lett.* 1972, 341. *De Herberta adunca*: c) Matsuko, A.; Yuki, S.; Nakayama, M. *Chem. Lett.* 1982, 463.

30. De *Herbertus aduncus*: Asakawa, Y.; Matsuda, R.; Schofield, W. B.; Gradstein, S. R. *Phytochemistry* 1982, **21**, 2471.
31. De *Thujopsis dolabrata*: a) Nozoe, T.; Takeshita, H. *Tetrahedron Lett.* 1960, 14. b) Itô, S.; Endo, K.; Honma, H.; Ota, K. *Tetrahedron Lett.* 1965, 3777. c) Dauben, W. G.; Oberhänsli, P.; *J. Org. Chem.* 1966, **31**, 315. d) Yanagawa, T.; Hirose, Y.; Nakatsuka, T. *Nippon Mokuzai Gakkaishi* 1967, **13**, 160. (*Chem. Abstr.* 1967, **67**, 116966g).
32. De a) *Widdringtonia sp.*, b) *Chamaecyparis thyoides* y c) *Biota orientalis*: Enzell, C.; Erdtman, H. *Tetrahedron* 1958, **4**, 361.
33. De *Jungermannia hattoriana*: Nagashima, F.; Tanaka, H.; Takaoka, S.; Asakawa, Y.; *Phytochemistry* 1997, **45**, 353.
34. De *Biota orientalis*: Tomita, B.; Hirose, Y.; Nakatsuka, T. *Tetrahedron Lett.* 1968, 843.
35. De *Lejeunea aquatica*: Toyota, M.; Koyama, H.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* 1997, **46**, 145.
36. De *Marchantia polymorpha*: a) Hopkins, B. J.; Perold, G. W. *J. Chem. Soc.: Perkin I* 1974, 32. b) Matsuo, A.; Nakayama, N.; Nakayama, M. *Phytochemistry* 1985, **24**, 777. (Los autores asignan erróneamente el estereocentro bencílico).
37. De *Dumortiera hirsuta*: Toyota, M.; Yoshida, T.; Matsunami, J.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* 1997, **44**, 293.
38. De *Radula perrottetii*: a) Asakawa, Y.; Takikawa, K.; Toyota, M.; Takemoto, T. *Phytochemistry* 1982, **21**, 2481. b) Toyota, M.; Kinugawa, T.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* 1994, **37**, 859.
39. De *Helicobasidium mompa*: a) Kajimoto, T.; Yamashita, M.; Imamura, Y.; Takahashi, K.; Nohara, T.; Shibata, M. *Chem. Lett.* 1989, 527. b) Nishikawa, H. *Agr. Biol. Chem.* 1962, **26**, 696. c) Natori, S.; Inoue, Y.; Nishikawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1964, **12**, 236. d) Natori, S.; Inouye, Y.; Nishikawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1967, **15**, 380.
40. De a) *Lejeunea flava* y b) *Lejeunea japonica*: Toyota, M.; Koyama, H.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* 1997, **46**, 145.
41. De *Bazzania decrescens*: Harinantenaina, L.; Kurata, R.; Asakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 2005, **53**, 515.
42. Srikrishna, A.; Ravikumar, P. C. *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 6105 (corrigen la estructura de HM-2).
43. Srikrishna, A.; Ravikumar, P. C. *Tetrahedron Lett.* 2006, **62**, 9393 (corrigen la estructura de HM-3).

44. De *Laurencia glandurifera* y *Laurencia nipponica*: a) Irie, T.; Suzuki, T.; Yasunari, Y.; Kurosawa, E.; Masamune, T. *Tetrahedron* 1969, **25**, 459. b) Suzuki, T.; Suzuki, M.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3057.
45. De *Aplysia punctata*: Findlay, J. A.; Li, G. *Can J. Chem.* 2002, **80**, 1697.
46. De *Laurencia okamurai*: a) Suzuki, M.; Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1979, **52**, 3352. b) Susuki, M.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* 1978, 2503. c) Irie, T.; Suzuki, M.; Jayakawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1969, **42**, 843.
47. De *Laurencia filiformis*: Capon, R.; Ghisalberti, E. L.; Mori, T. A.; Jefferies, P. R. *J. Nat. Prod.* 1988, **51**, 1302.
48. De *Laurencia flexilis*: De Nys, R.; König, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O. *Phytochemistry* 1993, **34**, 725.
49. De *Laurencia microcladia*: a) Kladi, M.; Vagias, C.; Papazafiri, P.; Furnari, G.; Serio, D.; Roussis, V. *Tetrahedron* 2007, **63**, 7606. b) Kladi, M.; Vagias, C.; Furnari, G.; Moreau, D.; Roussakis, C.; Roussis, V. *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 5732.
50. De *Laurencia obtusa*: Guella, G.; Öztunc, A.; Mancini, I.; Pietra, F. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**, 8261.
51. De *Laurencia Tristicha*: Ji, N.Y.; Li, X. M.; Li, K.; Ding, L. P.; Wang, B. G.; *Nat. Prod. Res.* 2008, **22**, 715.
52. De *Laurencia majuscula*: Wright, A. D.; König, G. M.; de Nys, R.; Sticher, O. *J. Nat. Prod.* 1993, **56**, 394.
53. De *Laurencia Implicata*: a) Coll, J. C.; Wright, A. D. *Aust. J. Chem.* 1989, **42**, 1685. b) Suzuki, M.; Kurosawa, E.; Furusaki, A.; Katsuragi, S.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* 1984, 1033.
54. De *Mannia fragans*: a) Melching, S.; Blume, A.; König, W. A.; Muhle, H. *Phytochemistry* 1998, **48**, 661. b) Benesová, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1976, **41**, 3812. c) Huneck, S.; Connolly, J. D.; Freer, A. A.; Rycroft, D. S. *Phytochemistry* 1988, **27**, 1405.
55. De *Jungermannia infusca*: a) Nagashima, F.; Suzuki, M.; Takaoka, S.; Asakawa, Y.; *Tetrahedron* 1999, **55**, 9117. b) Nagashima, F.; Suzuki, M.; Takaoka, S.; Asakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1998, **46**, 1184. c) Nagashima, F.; Suzuki, M.; Takaoka, S.; Asakawa, Y. *J. Nat. Prod.* 2001, **64**, 1309.
56. De *Cryptothallus mirabilis*: Rycroft, D. S.; Cole, W. J. *J. Chem. Research (S)* 1998, 600.
57. De *Thuja orientalis*: Chetty, G. L.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* 1964, 73.

58. De *Lophocolea bidentada*, *Plagiothecium undulatum* y *Mnium hornum*: Saritas, Y.; Sonwa, M. M.; Iznaguen, H.; König, W. A.; Muhle, H.; Mues, R. *Phytochemistry* 2001, **57**, 443.
59. De *Reboulia hemisphaerica*: a) Toyota, M.; Konoshima, M.; Yoshinori, A. *Phytochemistry* 1999, **52**, 105. b) Morais, R. M. S. C.; Harrison, L. J.; Becker, H. *J. Chem. Res., Synop.* 1988, 380.
60. De *Microbiota decusata*: Tkachev, A. V.; Shakirov, M. M.; Raldugin, V. A. *J. Nat. Prod.* 1991, **54**, 849.
61. De *Jungermania rosulans*: Matsuo, A.; Terada, I.; Nakayama, M.; Hayashi, S. *Tetrahedron Lett.* 1977, **43**, 3821.
62. De *Aplysia dactylomela*: a) McPhail, K. L.; Davies-Coleman, M. T.; Copley, R. C. B.; Eggleston, D. S. *J. Nat. Prod.* 1999, **62**, 1618. b) Ichiba, T.; Higa, T. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 3364.
63. De *Coprinus cinereus*: Bu'Lock, J. D.; Darbyshire, J. *Phytochemistry* 1976, **15**, 2004.
64. De *Mastigophora diclados*: Wu, C. L. *J. Hattori Bot. Lab.* 1984, **56**, 221 (*Chem. Abstr.* 1985, **102**, 3225).
65. De *Tochuina tetraquetra* y *Gersemia rubiformis*: Williams, D. E.; Andersen, R. J. *Can. J. Chem.* 1987, **65**, 2244.
66. De *Ricciocarpos natans*: Wursel, G.; Becker, H. *Phytochemistry* 1990, **29**, 2565.
67. De *Laurencia pacifica*: Sims, J. J.; Fenical, W.; Wing, R. M.; Radlick, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 3774.
68. De *Acremonium sp.*: Kleinwachter, P.; Schlegel, B.; Dorfelt, H.; Grafe, U. *J. Antibiot.* 2001, **54**, 526.
69. Rodrigues de Melo, M.; Paccola-Meirelles, L. D. P.; Faria, T.; Ishikawa, N. K. *Mycoscience* 2009, **50**, 78.
70. Weiss, U.; Edwards, J. M. *The Biosynthesis of Aromatic Compounds*. John Wiley & Sons. New York. Pág. 613.
71. Bentley R.; Chen, D. *Phytochemistry* 1969, **8**, 2171.
72. Natori, S.; Inouye, Y.; Nishikawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1967, **15**, 380.
73. Dewick, P. M., *Medicinal Natural Products*. John Wiley & Sons. West Sussex, 2002. Págs. 158-164.
74. *Vía Condensaciones tipo Dieckmann*: a) Parker, W.; Ramage, R.; Raphael, R. A. *J. Chem. Soc.* 1962, 1558. b) Shiao, M. -J.; Liang, D. *Syn. Comm.* 1988, **18**, 1553. c) Pal, A.; Gupta, P. D.;

- Roy, A.; Mukherjee, D. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 4733. d) Asaoka, M.; Takenouchi, K.; Takei, H.; *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 325. e) Asaoka, M.; Hayashibe, S.; Sonoda, S.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 4761. f) Shindo, M.; Sato, Y.; Shishido, K. *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 7818.
75. *Vía Condensaciones de 1,4-dicetonas*: a) Casares, A.; Maldonado, L. A. *Syn. Comm.* 1976, **6**, 11. b) Anand, R. C.; Ranjan, H.; *Indian J. Chem.* 1985, **24B**, 673. c) Kametani, T.; Masayoshi, T.; Nemoto, H. *Heterocycles* 1979, **12**, 791. d) Kametani, T.; Masayoshi, T.; Nemoto, H. *J. Chem. Soc. Perkin I* 1980, 759.
76. *Vía condensaciones de 1,4-cetoaldehídos*: a) Wenkert, E.; Buckwalter, B. L.; Craveiro, A. A.; Sanchez, E. L.; Sathe, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, **100**, 1267. b) Srikrishna, A.; Krishnan, K. *Indian J. Chem.* 1990, **29B**, 879. c) Srikrishna, A.; Reddy, T. J. *Tetrahedron* 1998, **54**, 8133. d) Meyers, A. I.; Lefker, B. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 1541. e) Fadel, A.; Canet, J. -L.; Salaün, J. *Synlett* 1991, 61. f) Fadel, A.; Canet, J. -L.; Salaün, J. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 3463. g) Fadel, A.; Canet, J. -L.; Salaün, J. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 6687. h) Kuwahara, S.; Saito, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 5047. i) Kuwahara, S.; Saito, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005, **69**, 374. j) Yoshida, M.; Shoji, Y.; Shishido, K. *Org. Lett.* 2009, **11**, 1441. k) Kulkarni, M. G.; Pendharkar, D. S. *Tetrahedron* 1997, **53**, 3167.
77. *Vía condensaciones de diácidos*: a) Gharpure, M. M.; Rao, A. S. *Syn. Comm.* 1989, **19**, 679. b) Gharpure, M. M.; Rao, A. S. *Syn. Comm.* 1989, **19**, 1813.
78. *Vía expansiones de especies ciclobutánicas*: a) Leriverend, P. *Bull. Soc. Chim. France* 1973, 3498. b) Greene, A. E.; Lansard, J. -P.; Luche, J. -L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 4763. c) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M. J.; Moyano, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**, 4752. d) Green, A. E.; Lansard, J. -P.; Luche, J. -L., Petrier, C., *J. Org. Chem.* 1984, **49**, 931. e) Halazy, S.; Zutterman, F.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**, 4385. f) Gadwood, R. C. *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 2098. g) Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 1707. h) Ho, T. -L.; Chang, M. -H. *Can. J. Chem.* 1997, **75**, 621. i) Bernard, A. M.; Floris, C.; Frongia, A.; Piras, P. P.; Secci, F. *Tetrahedron* 2004, **60**, 449. j) Secci, F.; Frongia, A.; Ollivier, J.; Piras, P. P. *Synthesis* 2007, 999. k) Mandelt, K.; Fitjer, L. *Synthesis* 1998, 1523.
79. *Vía RCM*: a) Srikrishna, A.; Srinivasa Rao, M. *Synlett* 2002, 340. b) Srikrishna, A.; Srinivasa Rao, M. *Synlett* 2004, 374. c) Srikrishna, A.; Vasantha Lakshmi, B. V.; Ravikumar, P. C. *Tetrahedron Lett.* 2006, **47**, 1277. d) Srikrishna, A.; Babu, R. R.; Ravikumar, P. C. *Synlett*



- 2007, 655. e) Srikrishna, A.; Lakshmi, B. V. *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 7029. f) Kulkarni, M. G.; Davawala, S. I.; Shinde, M. P.; Dhondge, A. P.; Borhade, A. S.; Chavhan, S. W.; Gaikwad, D. D. *Tetrahedron Lett.* 2006, **47**, 3027. g) Chavan, S. P.; Dhawane, A. N.; Kalkote, U. R. *Synthesis* 2007, 3827. h) Chavan, S. P.; Dhawane, A. N.; Kalkote, U. R. *Tetrahedron Lett.* 2007, **48**, 965. i) Srikrishna, A.; Rao, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 499. Refs. 42 y 43.
80. Kosaka, T.; Bando, T.; Shishido, K. *Chem. Commun.* 1997, 1167.
81. Srikrishna, A.; Sundarababu, G. *Tetrahedron* 1990, **46**, 3601.
82. Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* 1997, **53**, 12469.
83. Yoshida, M.; Matsuda, K.; Shoji, Y.; Gotou, T.; Ihara, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* 2008, **10**, 5183.
84. a) Natarajan, A.; Ng, D.; Yang, Z.; Garcia-Garibay, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, **46**, 6485. b) Srikrishna, A.; Nagamani, S. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1999, 3393. c) Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; García, T. G.; Zaragoza, R. J. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 5916. d) Hayakawa, Y.; Shimizu, F.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* 1978, 993. e) Krief, A.; Barbeaux, P. *Synlett* 1990, 511. f) Cohen, T.; Kreethadumrongdat, T.; Liu, X.; Kulkarni, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 3478. g) Tapas, P.; Ashutosh, P.; Mukherjee, D. *ARKIVOC* 2003, **ix**, 104. h) Tapas, P.; Ashutosh, P.; Gupta, P. D.; Mukherjee, D. *Tetrahedron Lett.* 2003, **44**, 737. i) Ávila-Zárraga, J. G.; Maldonado, L. A. *Chem. Lett.* 2000, 512.
85. a) Ichikawa, J.; Mori, T.; Iwai, Y. *Chem. Lett.* 2004, 1354. b) Ichikawa, J.; Nadano, R.; Mori, T.; Wada, Y. *Org. Synth., Ann. Vol. 83*, 2006, 111. c) Ichikawa, J.; Wada, Y.; Fujiwara, M.; Sakoda, K. *Synthesis* 2002, 1917. d) Bailey, D.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. *Tetrahedron* 2003, **59**, 3369. e) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembsinski, R. *Org. Lett.* 2005, **7**, 1769. f) Gruttadauria, M.; Aprile, C.; D'Anna, F.; Lo Meo, P.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron* 2001, **57**, 6815.
86. Coxon, J. M.; Hartshorn, M. P.; Swallow, W. H. *Aust. J. Chem.* 1973, **26**, 2521.
87. a) Na, J.; Houk, K. N.; Shevlin, C. G.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 8453. b) Coxon, J. M.; Thorpe, A. J. *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 5530.
88. Wharton, P.S.; Hiegel, G. A. *J. Org. Chem.* 1965, **30**, 3254.
89. a) Barton, D. H. R.; Lindsay, A. S. *J. Chem. Soc.* 1951, 2988. b) Woodward, R. B.; Fukunaga, T.; Kelly, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**, 3162. c) Hodgson, G. L.; MacSweeney, D. F.; Money, T. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3683. d) McMurry, J.; Isser, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 7132. e) Crandall, J. K.; Huntington, R. D.; Brunner, G. L. *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 2911.

- f) Dechoux, L.; Doris, E.; Jung, L.; Stambach, J. F. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 5633. g) Crotti, P.; Di Bussolo, V. D.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M.; Napolitano, E. *Tetrahedron* 1999, **55**, 5853.
90. Ejemplos de cicloadiciones fotoquímicas: Aitken, D. J.; Gauzy, C.; Pereira, E. *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 6177. No fotoquímicas: Boxer, M. B.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* 2005, **7**, 3127 (y referencias incluidas dentro del artículo).
91. a) Petschen, I.; Parrilla, A.; Bosch, M. P.; Amela, C.; Botar, A. A.; Camps, F.; Guerrero, A. *Chem. Eur. J.* 1999, **5**, 3299. b) *Aproximación asimétrica*: Petschen, I.; Bosch, M. P.; Guerrero, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, **11**, 1691.
92. Lallemand, J. Y.; Onanga, M. *Tetrahedron Lett.* 1975, 585.
93. Schlosser, M. "*Topics in Stereochemistry*", vol. 5, eds. Eliel, E. L.; Allinger, N. L., Wiley, New York, 1970. Pág. 1.
94. a) Fleming, F. F.; Shook, B. C. *Tetrahedron* 2002, **58**, 1. b) Fleming, F. F.; Wei, Y.; Liu, W.; Zhang, Z. *Tetrahedron* 2008, **64**, 7477.
95. a) Hughes, A.; Griffiths, G.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 1253. b) Lambs, L.; Singh, N. P.; Biellmann, J. -F. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 6301. c) Aitken, D. J.; Royer, J.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 2814. d) *Idem.* *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 3315. e) Taber, D. F.; Bui, G.; Chen, B. *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 3423. f) Afarinkia, K.; Mahmood, F. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 1287. g) Nivlet, A.; Dechoux, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, **12**, 3251. h) Ando, M.; Wada, K.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 235. i) Okugawa, S.; Takeda, K. *Org. Lett.* 2004, **6**, 2973. j) Corbel, B.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1976, **41**, 3648.
96. a) Garrat, P. J.; Doecke, C. W.; Weber, J. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 449. b) Zhang, Y.; Miller, J. A.; Negishi, E. -I. *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 2043. c) Hübscher, T.; Helmchen, G. *Synlett* 2006, 1323. d) Achini, R.; Oppolzer, W. *Tetrahedron Lett.* 1975, 369. e) Levine, S. G.; Bonner, M. P. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 4767.
97. Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hiramata, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 6505.
98. Barrière, F.; Barrière, J. -C.; Barton, D. H. R.; Cleophax, J.; Gateau-Olesker, A.; Géro, S. D.; Tadj, F. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 3121.
99. Ávila-Zárraga, J. G. *Síntesis de Terpenos Policíclicos*, Tesis Doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F., 2000.

100. Avila, G.; Maldonado, L. A.; Toscano, R. A. *J. Chem. Cryst.* 1997, **27**, 125.
101. a) Bourgeois, M. -J.; Montaudon, E. *Helv. Chim. Acta* 2001, **84**, 2430. b) Vialemaringe, M.; Bourgeois, M. -J.; Campagnole, M.; Montaudon, E. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 4901.
102. a) Stork, G.; Kobayashi, Y.; Suzuki, T.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 1661. b) Nicolau, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 6676.
103. a) Cruickshank, P. A.; Fishman, M. *J. Org. Chem.* 1969, **34**, 4060. b) Knipe, A. C.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. B* 1968, 67.
104. Luján-Montelongo, J. A.; Covarrubias-Zúñiga, A.; Romero-Ortega, M.; Ávila-Zárraga, J. G. *Lett. Org. Chem.* 2008, **5**, 470.
105. Murray, R. W.; Singh, M. *Org. Synth.*, 1998, Coll. Vol. **9**, 288; 1997, Ann. Vol. **74**, 91.
106. Biernacki, W.; Gdula, A. *Synthesis* 1979, 37.
107. Julia, M.; Julia, S.; Guégan, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1960, 1072.
108. Brady, S. F.; Ilton, M. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**, 2882.
109. Kusumoto, T.; Nakayama, A.; Sato, K.; Hiyama, T.; Takehara, S.; Osawa, M.; Nakamura, K. *Chem. Lett.* 1992, 2047.
110. a) Aelterman, W.; Tehrani, K. A.; Coppens, W.; Huybrechts, T.; De Kimpe, N.; Tourwe, D.; Declercq, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 239. b) De Kimpe, N.; Sulmon, P.; Stevens, C. *Tetrahedron* 1991, **47**, 4723. c) De Kimpe, N.; Sulmon, P. *Synlett* 1990, 161.
111. Arseniyadis, S.; Kyler, K. S.; Watt, D. S. *Org. React.* 1984, **31**, 26.
112. a) Kametani, T.; Yukawa, H.; Suzuki, Y.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1985, 2151. b) DeBernardis, J. F.; Kynel, J. J.; Basha, F. Z.; Arendsen, D. L.; Martin, Y. C.; Winn, M.; Kerkman, D. J. *J. Med. Chem.* 1986, **29**, 463.
113. Parker, R. E.; Isaacs, N. S. *Chem. Rev.* 1959, **59**, 737.
114. a) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 4661. b) Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 433. c) Auge, J.; Leroy, F. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**, 7715.
115. Marson, C. M.; McGregor, J.; Khan, A. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 7833.
116. Stewart, C. A.; VanderWerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 1259.
117. Winstein, S.; Ingraham, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**, 1160.
118. Mitzlaff, M.; Warning, K.; Rehling, H. *Synthesis* 1980, 3145.

119. a) Aziz, M.; Rouessac, F.; *Tetrahedron* 1988, **44**, 101. b) Oda, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Chem. Lett.* 1985, 53. c) Majetich, G.; Lowery, D.; Khetani, V. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 51.
120. Aziz, M.; Rouessac, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 555.
121. a) Das, R.; Wilke, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 4555. b) Boche, G.; Marsch, M.; Harms, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, **25**, 373.
122. West, R.; Gornowicz, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 1714.
123. a) Enders, D.; Shilvock, J. P.; *Chem. Soc. Rev.* 2000, **29**, 359. b) Langlotz, I.; Marsch, M.; Harms, K.; Boche, G. *Z. Kristallography* 1999, **214**, 509. c) Zarges, W.; Marsch, M.; Harms, K.; Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1989, **28**, 1392.
124. Suresh, S.; Skaria, S.; Ponrathnam, S. *Synth. Commun.* 1996, **26**, 2113.
125. Murahashi, S. -I.; Naota, T.; Miyaguchi, N.; Noda, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 2509.
126. Adam, W.; Herrmann, W. A.; Lin, J.; Saha-Möller, C. R. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 8281.
127. Hashemi, M. M.; Beni, Y. A. *J. Chem. Res. (S)* 1998, 138.
128. Akai, S.; Takeda, Y.; Iio, K.; Takahashi, K.; Fukuda, N.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 5526.
129. Zimmer, H.; Lankin, D. C.; Horgan, S. W. *Chem. Rev.*, 1971, **71**, 229.
130. a) Teuber, H. -J.; Hasselbach, M. *Chem. Ber.* 1959, **92**, 674. b) Teuber, H. -J. *Org. Synth.* 1988, Coll. Vol. **6**, 480; 1972, Ann. Vol. **52**, 88. c) Werli, P. A., Pigott, F., *Org. Synth.*, 1988, Coll. Vol. **6**, 1010; 1972, Ann. Vol. **52**, 83.
131. Cortés, E., Salmón, M., Walls, F. *Bol. Inst. Quim. Univ. Nac. Autónom. Méx.* 1965, **17**, 19.
132. a) Sethna, S. M. *Chem. Rev.* 1951, **49**, 101. b) Parker, K. A.; Spero, D. M.; Koziski, K. A.; *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 183. c) Schulte, K. E.; Rücker, G. *Arch. Pharm.* 1964, **297**, 182.
133. Luján-Montelongo, J. A.; Vázquez-Sánchez A.; Ávila-Zárraga, J.G. (*resultados sin publicar*).
134. Solladié, G.; Rubio, A.; Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, **1**, 187.
135. a) Nazarov, I. N.; Semenovskiy, A. V. *Russ. Chem. Bull.* 1956, **5**, 1529. b) Ginsburg, A.; Rueggeberg, W. C.; Tharp, I. D.; Nottorf, H. A. *Ind. Eng. Chem.* 1946, **38**, 478. c) Harms, A.; Ulmer, E.; Kovar, K. -A. *Archiv. Pharmazie* 2003, **336**, 155. d) Lock, G. *Ber.* 1941, **74**, 1568.
136. Posternak, T.; Huguenin, R.; Alcalay, W. *Helv. Chim. Acta* 1956, **39**, 1564.
137. Fuson, R. C.; McKeever, C. H. *Org. React.* 1942, **1**, 63.
138. Olah, G. A.; Tolgyesi, W. S. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Olah, G. A., Ed., Interscience, New York, 1964, **II**, 659.

139. Sayigh, A. A. R.; Ulrich, H.; Green M. *J. Chem. Soc.* 1964, 3482.
140. Standridge, R. T.; Howell, H. G.; Gyls, J. A.; Partyka, R. A.; Shulgin, A. T. *J. Med. Chem.* 1976, **19**, 1400.
141. Senaratne, P. A.; Orihuela, F. M.; Malcom, A. J.; Anderson, K. G. *Org. Proc. Res. Dev.* 2003, **7**, 185.
142. a) Eby, C. J.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 723. b) Stevens, R. V.; Lesko, P. M.; Lapalme, R. *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 3495.
143. Kaiser, E. M.; Solter, L. E.; Schwarz, R. A.; Beard, R. D.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 4237. Y ref. 122.
144. a) Hartung, J.; Schmidt, P. *Synlett* 2000, 367. b) Hartung, J.; Dress, S.; Greb, M.; Schmidt, P.; Svodoba, I.; Fuess, H.; Murso, A.; Stalke, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 2388.
145. a) Claessens, S.; Kesteleyn, B.; Van, T. N.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* 2006, **62**, 8419. b) Weyerstahl, P. Marschall-Weyerstahl, H.; Scholz, S. *Liebigs Ann. Chemm.* 1986, 1248. c) Vig, O. P.; Dua, D. M.; Gauba, R.; Puri, S. K. *Indian J. Chem.* 1983, **22B**, 406. d) Vig, O. P.; Kad, G. L.; Kumari, S.; Jit, U.; Singh, J. *J. Indian Chem. Soc.* 1984, 338. e) Macías, F. A.; Chinchilla, D.; Molinillo, J. M. G.; Marín, D.; Varela, R. M.; Torres, A. *Tetrahedron* 2003, **59**, 1679. f) Deng, F.; Zhang, F. J.; Zhao, M.; Wang, Y. P.; Zhang, J. S. *Chin. Chem. Lett.* 2006, **17**, 11771. g) Chen, X.; Zhang, J. S.; Zhao, M. *Chin. Chem. Lett.* 2001, **12**, 297. h) Pérez-Sacau, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Gutiérrez-Yapu, D.; Giménez-Turba, A. *Chem. Biodiv.* 2005, **2**, 264. i) Pérez-Sacau, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Ferro, E. A.; Tokuda, H.; Mukainaka, T.; Nishino, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, **11**, 483. j) Matsumoto, T.; Tanaka, Y.; Terao, H.; Takeda, Y.; Wada, M. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1993, **66**, 3053.
146. a) Vogel, E.; Günther, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1967, **6**, 385. b) Vogel, E.; Böll, W. A.; Günther, H. *Tetrahedron Lett.* 1965, 609.
147. a) Boyd, D. R.; Sharma, N. D. *Chem. Soc. Reviews* 1996, 289. b) Boyd, D. R.; Jerina, D. M. en *Small Ring Heterocycles, Part III*, en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, ed. Hassner, A., Interscience, New York, 1985, **45**, 197.
148. a) Baumstark, A. L.; Vasquez, P. C. *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 3437. b) Murray, R. W.; Shiang, D. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* 1990, 349. c) Curci, R.; Dinoi, A.; Rubino, M. F. *Pure & Appl. Chem.* 1995, **67**, 811.
149. a) Agarwal, S. K.; Boyd, D. R.; Jennings, W. B.; McGuckin, J. J.; O’Kane, G. A. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 123. b) Jeyaraman, R.; Murray, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 2462. c)

- Adam, W.; Hadajiarapoglou, L.; Mosandl, T.; Saha-Moller, C. R.; Wild, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, **113**, 8005. d) Adam, W.; Hadajiarapoglou, L.; Peters, K.; Sauter, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, **32**, 735. e) Adam, W.; Ahrweiler, M.; Sauter, M.; Schmiedeskamp, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, **34**, 5247.
150. a) Stork, G.; Gardner, J. O.; Boeckman, R. K. Jr.; Parker, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 2014. b) Stork, G.; Boeckman, R. K. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 2016.
151. a) Hu, Y.; Bishop, R. L.; Luxenburger, A.; Dong, S.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2006**, **8**, 2735. b) Spivey, A. C.; Shukla, L.; Hayler, J. F. *Org. Lett.* **2007**, **9**, 891.
152. Gaoni, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 503.
153. a) Sullivan, M. B.; Iron, M. A.; Redfern, P. C.; Martin, J. M. L.; Curtiss, L. A.; Radom, L. *J. Phys. Chem. A* **2003**, **107**, 5617. b) Wagman, D. D.; Evans, W. H.; Parker, V. B.; Schumm, R. H.; Halow, I.; Bailey, S. M.; Chumey, K. L.; Nuttall, R. L. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1982**, **11** (Suppl. 2). c) Chase, M. W. Jr. *NIST-JANAF Thermochemical Tables*, 4<sup>th</sup> ed., *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1988**, **17** (Suppl. 1). d) Steinberg, M.; Schofield, K. *J. Chem. Phys.* **1991**, **94**, 3901. e) Lias, S. G.; Bartmess, J. E.; Liebman, J. F.; Holmes, J. L.; Levin, R. D.; Mallard, W. G. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1988**, **17** (Suppl.1). f) Gurvich, L. V.; Bergman, G. A.; Gorokhov, L. N.; Iorish, V. S.; Leonidov, V. Y.; Yungman, V. S. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1996**, **25**, 1211.
154. Sott, R.; Granander, J.; Hilmersson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, **126**, 6798.
155. a) Carlier, P. R.; Lo, C. W. –S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, **122**, 12819. b) Bradamante, S.; Pagani, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1035.
156. Yanagisawa, A. en *Modern Aldol Reactions*, Mahrwald, R. (ed.), Vol. **2**, Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
157. a) Sodeoka, M.; Tokunoh, R.; Miyazaki, F.; Hagiwara, E.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, **60**, 2648. b) Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Pure. Appl. Chem.* **1998**, **70**, 411.
158. a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, **118**, 5814. b) Evans, D. A.; Kozlowsky, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, **121**, 669.
159. a) Yachi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, **121**, 9465. b) Crimmins, M. T.; Carroll, C. A.; King, B. W. *Org. Lett.* **2000**, **2**, 597. c) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, **2**, 775. d) Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, **43**, 4459.
160. a) Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689. b) Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15.

161. a) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Sik Han, J.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* 1991, **20**, 949. b) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 1579. c) Muñoz-Muñiz, O.; Quintanar-Audelo, M.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 1622.
162. a) Yamamoto, H.; Abell, J. P. *Synfacts* 2008, 378. b) Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Can. J. Chem.* 2008, **86**, 209. c) Le Roux, C.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 1835.
163. a)(Cu) Pineschi, M.; Del Moro, F.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Macchia, F. *Synthesis* 2005, 334. b) (Ti(OiPr)<sub>4</sub>) Cole, B. M.; Shimizu, K. D.; Krueger, C. A.; Harrity, J. P. A.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, **35**, 1668. c)(Pd) Imi, K.; Yanagihara, N.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 1013. d) (Bi) Pinto, R. M. A.; Salvador, J. A. R.; Le Roux, C. *Tetrahedron* 2007, **63**, 9221.
164. a) Brahma, S. *Synlett* 2006, 1449. b) Mincione, E.; Ortaggi, G.; Sirna, A. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4575. c) Mincione, E.; Ortaggi, G.; Sirna, A. *J. Org. Chem.* 1979, **44**, 1569.
165. Seyden-Penne, J., *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*. 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley-VCH: New York, 1997. Pág. 4.
166. Sánchez, I. H.; Soria, J. J.; Larraza, M. I.; Flores, H. J. *Tetrahedron Lett.* 1983, **24**, 551.
167. Brasher, C. K.; Edgar, K. J. *J. Org. Chem.* 1981, **46**, 4600.
168. Toyota, K.; Matsushita, Y.; Shinohara, N.; Yoshifuji, M. *Heteroatom Chem.* 2001, **12**, 418.
169. a) Kishner, N. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 1911, **43**, 582. b) Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1912, **394**, 86.
170. a) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 2487. b) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**, 3301.
171. Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 5436, así como las referencias incluídas dentro.
172. Dutcher, J. D.; Wintersteiner, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **61**, 1992.
173. a) Gardner, P. D.; Rand, L.; Haynes, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 3425. b) Hünig, S.; Lücke, E.; Brenninger, W. *Org. Synth.*, 1973, Coll. Vol. **5**, 533; 1963, Ann. Vol. **43**, 34.
174. Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* 1975, **16**, 2647.
175. Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 4537.
176. Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 2899.
177. Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 7549.

178. a) Panek, J. S.; Masse, C. E. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 8290. b) Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Urbano, A.; López-Solera, M. I. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 976. c) Marchand, A. P.; Alihodzic, S.; Shukla, R. *Synth. Commun.* 1998, **28**, 541. d) Valderrama, J. A.; González, M. F. *Heterocycles* 1997, **45**, 1703.
179. a) Kawasaki, I.; Matsuda, K.; Kaneko, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1971, **44**, 1986. b) Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Synthesis* 1978, 771.
180. McCarthy, J. R.; Moore, J. L.; Cregge, J. *Tetrahedron Lett.* 1978, 5183
181. Canonica, L.; Rindone, B.; Santaniello, E.; Scolastico, C. *Tetrahedron* 1972, **28**, 4395.
182. Olah, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P.; Mehrota, A. K. *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 3667.
183. McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron* 1968, **24**, 2289.
184. Zuo, L.; Yao, S.; Wang, W.; Duan, W. *Tetrahedron Lett.* 2008, **49**, 4054.
185. Durham, L. J.; McLeod, D. J.; Cason, J. *Org. Synth.*, 1963, Coll. Vol. **4**, 635; 1958, Ann. Vol. **38**, 55.
186. Vyas, G. N.; Shah, N. M. *Org. Synth.*, 1963, Coll. Vol. **4**, 836; 1951, Ann. Vol. **31**, 90.
187. Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R. *Synthesis*, 1987, 723.
188. Lewin, A. H. *Org. Prep. Proc. Int.* 1978, **10**, 201.
189. a) Campaigne, E.; Archer, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**, 989; b) Campaigne, E., Archer, W. L., *Org. Synth.*, 1963, Coll. Vol. **4**, 331; 1953, Ann. Vol. **33**, 27.
190. a) Silverstein, R. M.; Ryskiewicz, E. E.; Willard, C. *Org. Synth.*, 1963, Coll. Vol. **4**, 831; 1956, Ann. Vol. **36**, 74. b) Mikhaleva, A. I.; Zaitsev, A. B.; Ivanov, A. V.; Schmidt, E. Y.; Vasil'tsov, A. M.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron Lett.* 2006, **47**, 3693.
191. Raston, T.; Sargent, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1990, 133.
192. Sato, M.; Suzuki, T.; Morisawa, H.; Fujita, S.; Inukai, S.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, **35**, 3647.



An  
International  
Journal  
for  
Reviews  
and  
Communications  
in  
Heterocyclic  
Chemistry

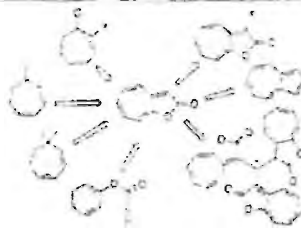
# HETEROCYCLES

Volume 78  
Number 8  
August 1  
2009

HTCYAM  
ISSN 0385-5414

■ REVIEW

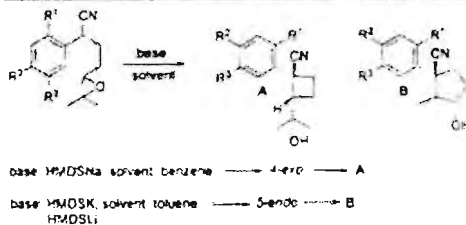
- 1617 The Chemistry of 2*H*-Cyclohepta[*B*]furan-2-one: Synthesis, Transformation and Spectral Properties  
Nicoles Morita,\* Kozo Toyota, and Shunji Ito



2*H*-Cyclohepta[*B*]furan-2-one Tropone Dichlorotropone 8-Oxocyclohept-2-ene Cycloaddition

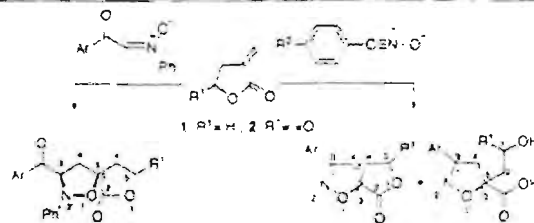
■ PAPERS

- 1955 Regio and Stereo Selectivity on the *o*-Aryl- $\beta$ -epoxynitrile Anionic Cyclization Reactions: Modulation towards a 5-Endo or 4-Exo Process  
Jesus Armando Lujan-Montielongo, Adrian Vazquez-Sánchez, and José Gustavo Ávila-Zárraga\*



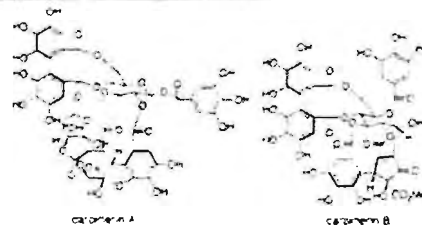
Epoxynitrile Cyclization Regioselectivity Stereoselectivity Cuparene

- 1977 Reactivity of Arylnitrile Oxides and *C*-Aryl-*N*-phenylintrones with 3-Methylenedihydro-(3*H*)-furan-2-one and Itaconic Anhydride  
Christophe Roussel, Kabula Ciamaia,\* Joël Vebret, and Claude Roche



Cycloaddition 3-Methylene-3*H*-furan-2-one Arylnitrile Oxide *C*-Aryl-*N*-phenylintrone Regioselective

- 1993 Two New Hydrolyzable Tannins, Carpinerins A and B, from Galls of *Carpinus tschanoskii*  
Takao Ono and Hideoyuki Shigemori\*



*Carpinus tschanoskii* GAB Hydrolyzable Tannin Carpinerin A Carpinerin B

HETEROCYCLES, Vol. 78, No. 8, 2009, pp. 1955 - 1976. © The Japan Institute of Heterocyclic Chemistry  
Received, 30th January, 2009, Accepted, 31st March, 2009, Published online, 1st April, 2009  
DOI: 10.3987/COM-09-11669

**REGIO AND STEREO SELECTIVITY ON THE  
 $\alpha$ -ARYL- $\delta$ -EPOXYNITRILE ANIONIC CYCLIZATION REACTIONS:  
MODULATION TOWARDS A 5-ENDO OR 4-EXO PROCESS**

**Jesús Armando Luján-Montelongo, Adrián Vázquez-Sánchez, and José  
Gustavo Ávila-Zárraga\***

Chemistry Faculty, National Autonomous University of Mexico, Mexico City,  
04510. Mexico. gavila@correo.unam.mx

**Abstract** – Here we present a study focused on the regio and stereoselectivity of the anionic intramolecular cyclization reactions of several 4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-2-arylbutanonitriles. The first part comprises the exploration of the reaction varying the temperature/solvent as well as the base counter-ion; switching between Li, Na and K that companies hexamethyldisilylamide anion. This is a well-known base used widely. In the second part, we provide a pair of methodologies that lead almost exclusively to pentacarbocycles through a *5-endo* pathway, although is known to be a non-favored process in many cases. We found that both the metal counter-ion and the temperature have an important effect on the regioselectivity of the reaction and, independently of the pathway presented, the preferred diastereoselectivity is *trans*.

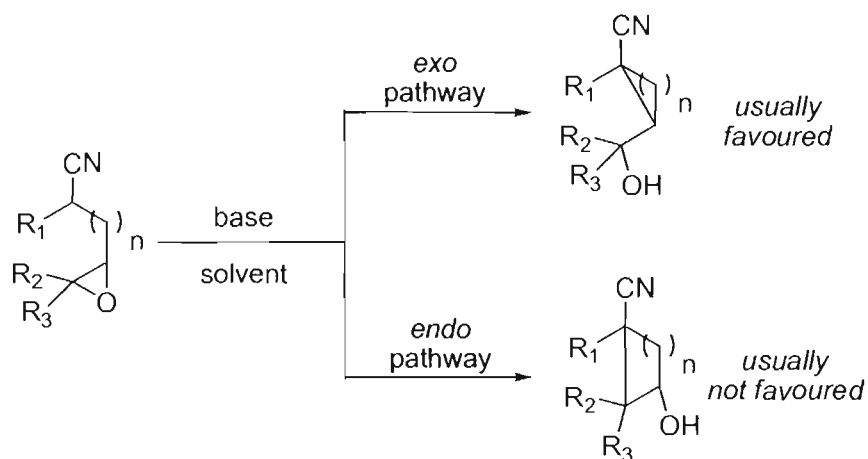
## INTRODUCTION

Epoxides are intermediaries used commonly in the carbocyclic and heterocyclic syntheses, which are frequently the central moiety in compounds of biological and non-biological origin. One classic way to build these structures is by cyclization reactions of nucleophilic intramolecular displacement where the oxiranyl group participates as an electrophile. In such a way we found several examples where the use of heteroatom-based nucleophiles yields heterocycles.<sup>1</sup> On the other hand, the use of carbon-based nucleophiles usually yields carbocycles.<sup>2</sup>

So, as a subtype of the last reaction type, we find a special circumstance in which epoxynitriles<sup>3</sup> are used as precursors. It is important to mark that these types of intermediaries have been used in a very novel way in radical-type reactions.<sup>4</sup> This protocol can achieve high regioselectivity because of the formation of

the more stable radical species, leading to highly substituted C-C bonds. In most cases, the procedure occurs preferentially through an *exo* cyclization pathway<sup>5</sup> and no evidence of a preference on an *endo* pathway based procedure have been published.

It's a well-known fact, besides for a few selected cases<sup>6</sup> that the *endo* pathway in intramolecular anionic cyclization of the epoxynitriles is not favored, exploiting this methodology only for the carbocyclic syntheses which go through an *exo* pathway<sup>7</sup> (Scheme 1).



**Scheme 1.** Possible pathways for the epoxynitrile intramolecular cyclization

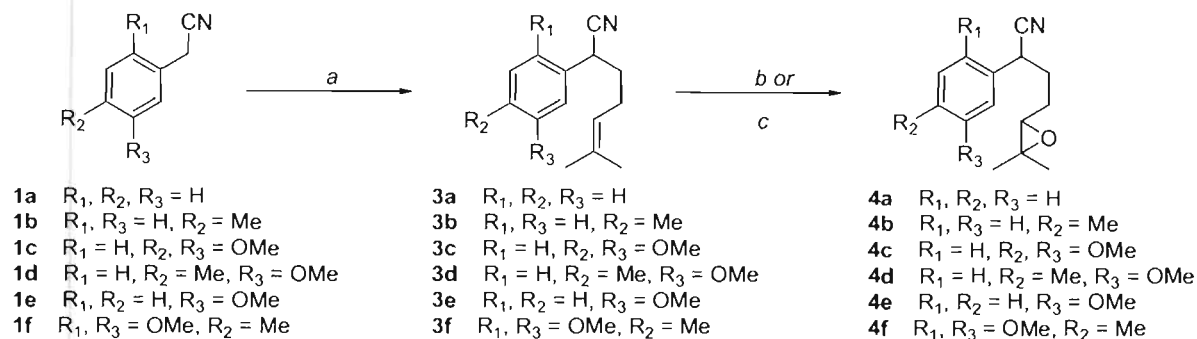
Undoubtedly, the difference in the regioselectivity of the epoxide opening arises in first place from the substitution degree of the oxiranyl function. Lallemand and Onanga<sup>6</sup> were the first that complemented the Stork's vision about the "collinearity requirements"<sup>8</sup> of the nucleophilic attack as the main reason for the observed regioselectivity. Their argument was found only on steric factors<sup>9</sup>:  $\delta$ -Epoxides bearing *cis* substituents generated cyclobutanes (through an exocyclic ring closure, minimizing the steric interactions in the transition state) and the complementary epoxides with *trans* substituted yielded cyclopentanes, mainly (through an endocyclic ring closure, where steric interactions are minimal through a staggered orientation).

Unfortunately, evidence for the regioselectivity prediction in cyclization reactions for trisubstituted epoxides was unclear for a long time.<sup>10</sup> Ávila-Zárraga and Maldonado found that despite the Stork's work-based prediction about the cyclobutane formation starting from  $\alpha$ -substituted- $\delta$ -epoxynitriles, the specific case of  $\alpha$ -tolyl- $\delta$ -epoxynitriles yielded mostly a cyclopentane structure. It was also evident that the so-called collinearity requirements were not the predominant factor in this reaction. The  $\alpha$ -substituent of the  $\delta$ -epoxynitrile had an important role too. On the other hand, Fleming and co-workers recently made a series of well accomplished works.<sup>9, 11</sup> Now it can be concluded that the  $\alpha$ -metalated nitriles are "chameleonic" species which can give regio, and stereochemically diverse consequences, depending on the experimental conditions as the counterions involved, solvents, additives, reaction temperature, etc.

Considering the epoxides as very reliable and easy-obtainable intermediaries, as of the potential of this methodology to give enantiomeric pure products because of the diastereoselectivity shown in many of the existent works, we show the study on six frameworks based on 2-aryl-6,6-dimethyl-5-epoxynitriles. We evaluate the regio and stereochemical effect of the reaction temperature and the metallic cation of the hexamethyldisilylamide anion, a well-known recurred base used to generate  $\alpha$ -nitrile anionic species. We also provide a pair of methodologies that promote the cyclization reaction to go through a *S-endo* pathway giving 1-aryl-2,2-dimethyl-cyclopentanecarbonitriles as main products, which could be potential precursors on the syntheses of some natural products of the cuparane family.<sup>12</sup>

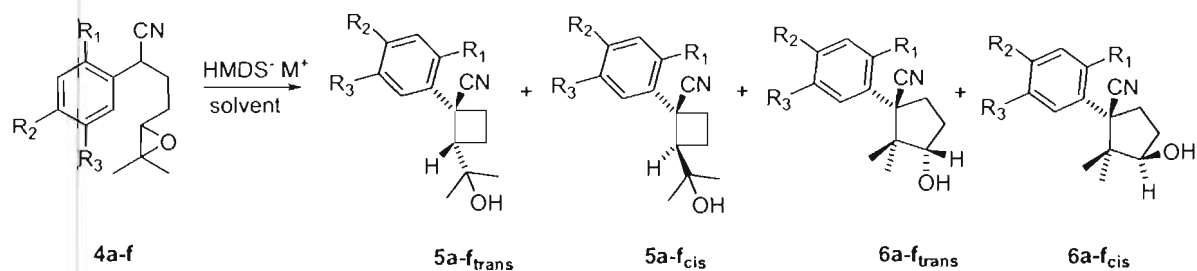
## RESULTS AND DISCUSSION

The syntheses of the 2-aryl-6,6-dimethyl-5-epoxynitriles **4a-f** were accomplished by an alkylation-oxidation protocol. Extensive experimental exploration of the alkylation reaction of the corresponding nitrile<sup>13</sup> **1a-f** with the alkenyl iodide 5-iodo-2-methyl-pent-2-ene<sup>14</sup> **2** showed that the use of the lithium hexamethyldisilylamide base in THF at  $-78$  °C, usually give the best yields. Epoxidation of the alkylated products on the homoisoprenylic residue were then carried out employing MCPBA or dimethyldioxirane as oxidants. Both groups of alkylated nitriles **3a-f** and epoxynitrile compounds **4a-f** were completely characterized by spectroscopic analyses.<sup>15</sup>



**Scheme 2.** Alkylation-oxidation protocol for the epoxynitrile synthesis of compounds **4a-f**. Reaction conditions: *a.* i) HMDSL<sub>i</sub>, THF  $-78$  °C. ii) 5-iodo-2-methylpent-2-ene **2**  $-78$  °C. *b)* MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  $0$  °C. *c)* acetone, Oxone<sup>®</sup>, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O,  $0$  °C  $\rightarrow$  rt.

Once we obtained the epoxynitrile compounds **4a-f**, we then proceed to the study of the intramolecular cyclization reaction using the hexamethyldisilylamide anion in benzene and toluene, exchanging the counterion between Li, Na and K (Scheme 3). We also tried to explore the cyclization in xylene, but we found clearly that the chemoselectivity using it decreased significantly.<sup>16</sup>



**Scheme 3.**  $\alpha$ -Aryl- $\delta$ -epoxynitrile anionic cyclization

It's important to say that this reaction is only able to proceed when heating is applied to the system. Therefore, in all cases the reflux temperature of the chosen solvent was applied.

**Table 1.**  $\alpha$ -Aryl- $\delta$ -epoxynitrile anionic intramolecular cyclization results

| Entry           | Epoxide | Base <sup>a</sup> | Solvent <sup>b</sup> | Yield (%) <sup>c</sup> | 5 <sub>trans</sub> | 6 <sub>trans</sub> | 5 : 6 <sup>d</sup> |
|-----------------|---------|-------------------|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1               | 4a      | HMDSLi            | benzene              | 69%                    | 38%                | 31%                | 1.2 : 1            |
| 2               | 4a      | HMDSNa            | benzene              | 70%                    | 53%                | 17%                | 3.1 : 1            |
| 3               | 4a      | HMDSK             | benzene              | 86%                    | 56%                | 30%                | 1.9 : 1            |
| 4               | 4a      | HMDSLi            | toluene              | 65%                    | 29%                | 36%                | 1 : 1.2            |
| 5               | 4a      | HMDSNa            | toluene              | 70%                    | 42%                | 28%                | 1.5 : 1            |
| 6               | 4a      | HMDSK             | toluene              | 82%                    | 17%                | 65%                | 1 : 3.8            |
| 7               | 4b      | HMDSLi            | benzene              | 68%                    | 32%                | 36%                | 1 : 1.1            |
| 8               | 4b      | HMDSNa            | benzene              | 62%                    | 48%                | 14%                | 3.4 : 1            |
| 9               | 4b      | HMDSK             | benzene              | 80%                    | 60%                | 20%                | 3.0 : 1            |
| 10              | 4b      | HMDSLi            | toluene              | 78%                    | 31%                | 47%                | 1 : 1.5            |
| 11 <sup>e</sup> | 4b      | HMDSNa            | toluene              | 77%                    | 40%                | 37%                | 1.1 : 1            |
| 12              | 4b      | HMDSK             | toluene              | 85%                    | 47%                | 38%                | 1.2 : 1            |
| 13              | 4c      | HMDSLi            | benzene              | 69%                    | 32%                | 37%                | 1 : 1.2            |
| 14              | 4c      | HMDSNa            | benzene              | 76%                    | 44%                | 32%                | 1.4 : 1            |
| 15              | 4c      | HMDSK             | benzene              | 74%                    | 40%                | 34%                | 1.2 : 1            |
| 16              | 4c      | HMDSLi            | toluene              | 83%                    | 33%                | 51%                | 1 : 1.5            |
| 17              | 4c      | HMDSNa            | toluene              | 82%                    | 48%                | 34%                | 1.4 : 1            |
| 18              | 4c      | HMDSK             | toluene              | 65%                    | 29%                | 36%                | 1 : 1.2            |
| 19              | 4d      | HMDSLi            | benzene              | 67%                    | 38%                | 29%                | 1.3 : 1            |
| 20              | 4d      | HMDSNa            | benzene              | 65%                    | 53%                | 12%                | 4.4 : 1            |

Table 1. (continued)

| Entry           | Epoxide | Base <sup>a</sup> | Solvent <sup>a</sup> | Yield (%) <sup>c</sup> | 5 <sub>trans</sub> | 6 <sub>trans</sub> | 5 : 6 <sup>d</sup> |
|-----------------|---------|-------------------|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 21              | 4d      | HMDSK             | benzene              | 77%                    | 64%                | 13%                | 4.9 : 1            |
| 22              | 4d      | HMDSLi            | toluene              | 70%                    | 36%                | 34%                | 1.1 : 1            |
| 23              | 4d      | HMDSNa            | toluene              | 82%                    | 47%                | 35%                | 1.3 : 1            |
| 24              | 4d      | HMDSK             | toluene              | 74%                    | 24%                | 50%                | 1 : 2.1            |
| 25              | 4e      | HMDSLi            | benzene              | 72%                    | 27%                | 45%                | 1 : 1.7            |
| 26              | 4e      | HMDSNa            | benzene              | 55%                    | 33%                | 22%                | 1.5 : 1            |
| 27              | 4e      | HMDSK             | benzene              | 70%                    | 48%                | 22%                | 2.2 : 1            |
| 28              | 4e      | HMDSLi            | toluene              | 75%                    | 26%                | 49%                | 1 : 1.9            |
| 29              | 4e      | HMDSNa            | toluene              | 60%                    | 17%                | 43%                | 1 : 2.5            |
| 30 <sup>e</sup> | 4e      | HMDSK             | toluene              | 67%                    | 12%                | 55%                | 1 : 4.6            |
| 31              | 4f      | HMDSLi            | benzene              | 84%                    | 42%                | 42%                | 1 : 1              |
| 32              | 4f      | HMDSNa            | benzene              | 90%                    | 52%                | 38%                | 1.4 : 1            |
| 33              | 4f      | HMDSK             | benzene              | 83%                    | 64%                | 19%                | 3.4 : 1            |
| 34              | 4f      | HMDSLi            | toluene              | 87%                    | 39%                | 48%                | 1 : 1.2            |
| 35              | 4f      | HMDSNa            | toluene              | 81%                    | 50%                | 31%                | 1.6 : 1            |
| 36              | 4f      | HMDSK             | toluene              | 89%                    | 24%                | 65%                | 1 : 2.7            |

<sup>a</sup> In all cases 25mg of epoxide, 1.3mL of solvent and 2.5 eqs of base were used. Quantities less than this gave incomplete transformations.

<sup>b</sup> 30 mins of refluxing the reaction mix at boiling point of the solvent was needed for complete transformation.

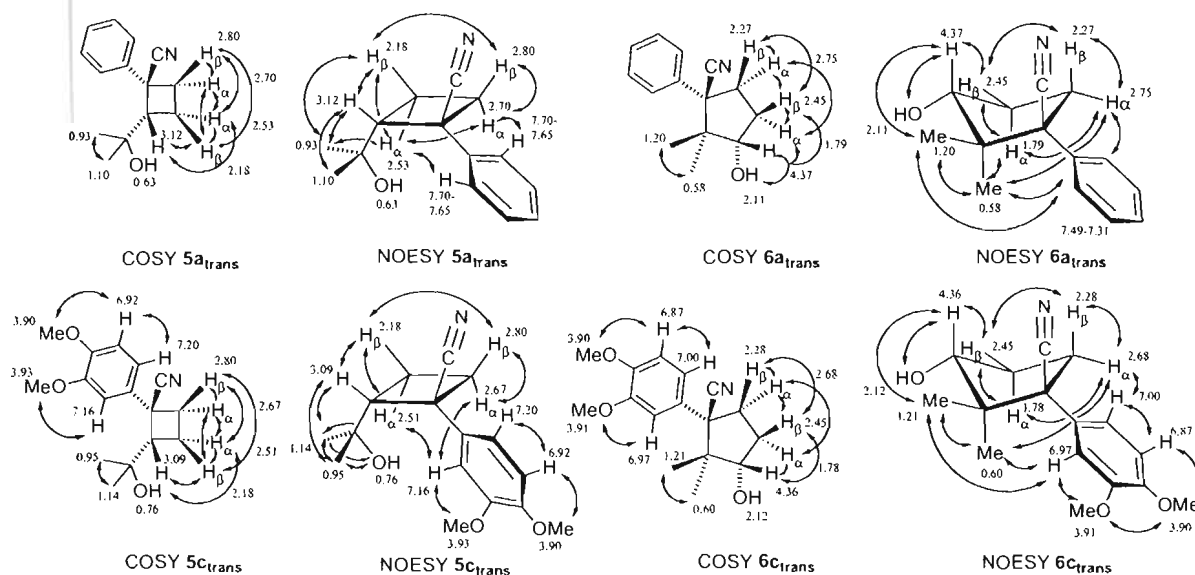
<sup>c</sup> Isolated yield of the carbocycle mix.

<sup>d</sup> 5 and 6 proportions were determined by <sup>1</sup>H-NMR of the crude sample;

<sup>e</sup> In these cases 45 mins of reflux were needed for complete transformation

The first result that surprised us is that no evidence of the 6<sub>cis</sub> product was detected when chromatographic isolation-purification of compounds were made. Examination of <sup>1</sup>H-NMR of the crude product could not provide enough evidence for the existence of this compound. On the other hand, we desisted on the proposal about the existence of the 5<sub>cis</sub> product on the reaction mixtures, because the isolated candidates showed inconsistency on <sup>13</sup>C-NMR, IR and MS data. Identity of the cyclobutane or cyclopentane products was achieved through <sup>1</sup>H-NMR (signals at  $\delta$  3.16-3.09 for the methine proton that holds the dimethylcarbinol moiety and  $\delta$  4.37-4.23 for the carbinol group). 6a<sub>trans</sub> and 6f<sub>trans</sub> compounds were also oxidized to their corresponding cyclopentanones. <sup>13</sup>C-NMR examination of the spectra is also useful to assign the C from the carbinol group (secondary cyclic alcohol) in the 6a-f<sub>trans</sub> frameworks

between  $\delta$  80.09 and 79.19, and for the C from the dimethylcarbinol moiety (tertiary acyclic alcohol) in the **5a-f**<sub>trans</sub> frameworks between  $\delta$  71.60-71.46. COSY and NOESY experiments of selected examples also supported the identity of the compounds (Scheme 4).



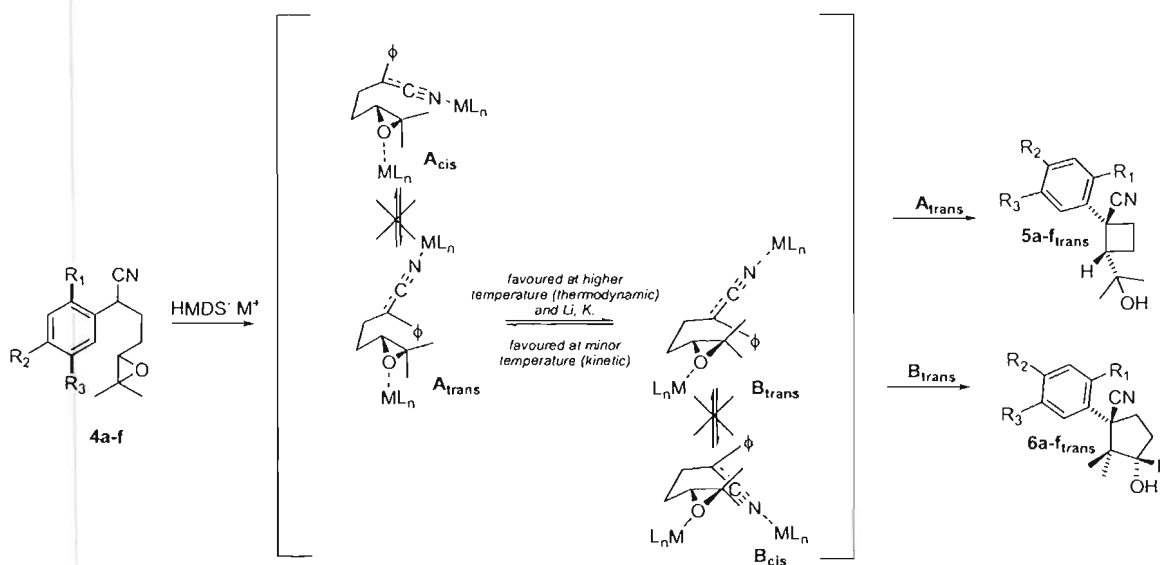
**Scheme 4.** COSY and NOESY correlations for compounds **5a**<sub>trans</sub>, **6a**<sub>trans</sub>, **5c**<sub>trans</sub>, and **6c**<sub>trans</sub>

It is important to say that the criteria for the quantification of the cyclobutanes **5a-f** and cyclopentanes **6a-f**, were based on the signals shown by the high-field methyl group ( $\pi$  shielded) on the cyclopentane moiety for the case of **6a-f** ( $\delta$  0.58-0.67) and for the compounds **5a-f** the signals shown by the high field methyl group (nearer to the aryl) on the dimethylcarbinol moiety ( $\delta$  0.81-0.95). It's remarkable that the **5f**<sub>trans</sub> product show important difference on the chemical shifts of the dimethylcarbinol moiety in both methyl and hydroxyl groups. In the other cases (**5a-e**<sub>trans</sub>) the high field methyl was located on  $\delta$  0.95-0.93, while in **5f**<sub>trans</sub> appeared on 0.81 ppm; the "oxygen-free" aryl frameworks showed high field hydroxyl protons on  $\delta$  0.58-0.63, and both 3 or 3,4-dioxygenated aryl frameworks shifted that signal slightly to lower field ( $\delta$  0.76-0.71). This can be understood by terms of more intense hydrogen-bonds caused by these oxygenated moieties that are higher when are located in the positions 2 and 5 (closer to the dimethyl carbinol moiety in the *trans* product) relative to the aryl. Yields are considerably good in all cases. In terms of the regioselectivity, we found that reaction temperature had the most important effect. In all cases, excepting entries 7, 13, and 25 cyclobutanes **5a-f** were favored when the reaction was carried out in refluxing benzene over cyclopentanes **6a-f**. These exceptions feature HMDSLi as the base used, and it can be seen that cyclopentanes were favored not only when the reaction was effected in benzene but in toluene also (with an increase on the regioference over cyclopentanes). In most of these cases,



the use of HMDSNa led to a more cyclobutane enriched mix of carbocycles with a more defined regioselectivity when benzene is the solvent. On the other hand, the use of HMDSK showed no clear tendency. When the reaction was carried out at higher temperatures (110 °C, refluxing toluene), it's clear that the regioselectivity favors cyclopentanes in the reactions where the HMDSL<sub>i</sub> or HMDSK bases were used.<sup>17</sup> In the case of HMDSNa, we found that preference over cyclobutanes is lowered, excepting **4e** which reverses it and **4f** that increase it, but is still present in most cases.

Lallemand-Onanga's model in some way agrees with our results, but the regio and stereochemical divergence when we switch the counterion or temperature, prompt us to propose complementary electronical and thermal factors (Scheme 5).



**Scheme 5.** Possible pathways that lead to the carbocycle compounds **5a-f<sub>trans</sub>** and **6a-f<sub>trans</sub>**

According to our model, both temperature and a more oxophilic Lewis Acid promoted the **B** transition state.<sup>18</sup> This is sustained by our experimental results because the *5-endo* pathway is promoted by HMDSL<sub>i</sub> and HMDSK, and also with higher reaction temperatures.

Complementary to this it can be seen that the high stereoselectivity *trans*, when the reaction goes either *4-exo* (**A**) or *5-endo* pathway (**B**), is caused by the steric hindrance of the cyano group. This is known to exist as an N-metalated species<sup>19</sup> when hydrocarbon solvents are used. The contrast with the representation of nitrile anions or “keteniminates” is because they are commonly represented as individual coordinated structures. However, several spectroscopic analyses show that the metallic centers are commonly accompanied with solvent or counterion ligands.<sup>9</sup> In fact, Stork's appreciation is not all erroneous when he assumed that the steric hindrance of the “cyano anion” was larger than a conventional alkyl group in the case of the trisubstituted epoxide 2,6,6-trimethyl-5-epoxynitrile<sup>3a</sup>; unfortunately the

“keteniminate” structure was claimed as the responsible of this regioselectivity instead of the whole steric bulk of ligands coordinated with the metal center. The apparent loss of stereoselectivity when the reaction is carried out in refluxing toluene and goes through a 4-*exo* pathway is understandable because of the increased mobility of the system promoted by a raising on the kinetic energy of the system.

The result of the exhaustive exploration to find conditions that could lead the reaction preferably toward an *endo* pathway led us to find a couple of methodologies that give cyclopentanes in moderately good yields. This is based on the use of amides or tertiary alkyl amines as solvents. Reactions carried out with NaH<sup>20</sup> in DMF or *N*-methylmorpholine (Table 2) showed exceptional preference for the 5-*endo* pathway and gave moderately good yields.<sup>15</sup> TMEDA, triethylamine, *N,N*-dimethylaniline and DIPEA showed poor yields, low regioselectivity or very slow rate of cyclization.

**Table 2.**  $\delta$ -Epoxynitrile cyclizations using tertiary amine as solvents

| Entry <sup>a</sup> | Epoxide   | Solvent                    | Yield (%) <sup>b</sup> | 5 <sub>trans</sub> | 6 <sub>trans</sub> | 5 : 6 <sup>c</sup> |
|--------------------|-----------|----------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1                  | <b>4a</b> | DMF                        | 72%                    | 9%                 | 63%                | 1 : 7              |
| 2                  | <b>4b</b> | DMF                        | 65%                    | 12%                | 53%                | 1 : 4.4            |
| 3                  | <b>4b</b> | DMF                        | 57%                    | 13%                | 44%                | 1 : 3.6            |
| 4                  | <b>4c</b> | DMF                        | 50%                    | -                  | 50%                | -                  |
| 5                  | <b>4d</b> | DMF                        | 47%                    | 9%                 | 38%                | 1 : 4.2            |
| 6                  | <b>4e</b> | DMF                        | 59%                    | -                  | 49%                | -                  |
| 7                  | <b>4f</b> | DMF                        | 53%                    | 5%                 | 48%                | 1 : 8.7            |
| 8                  | <b>4a</b> | <i>N</i> -methylmorpholine | 67%                    | 6%                 | 61%                | 1 : 10             |
| 9                  | <b>4b</b> | <i>N</i> -methylmorpholine | 67%                    | 12%                | 55%                | 1 : 4.6            |
| 10                 | <b>4c</b> | <i>N</i> -methylmorpholine | 71%                    | 11%                | 60%                | 1 : 5.5            |
| 11                 | <b>4d</b> | <i>N</i> -methylmorpholine | 25%                    | 12%                | 13%                | 1 : 1.1            |
| 12                 | <b>4e</b> | <i>N</i> -methylmorpholine | 61%                    | 4%                 | 57%                | 1 : 14             |
| 13                 | <b>4f</b> | <i>N</i> -methylmorpholine | 61%                    | -                  | 61%                | -                  |

<sup>a</sup> Reactions were carried out at 100°C for 10 min. in entries 3-8, and 120°C for 24 hr in entries 9-14; except for entries 1-2 where 70°C was the optimum reaction temperature. In all cases, a excess of NaH (30 eqs) was used.

<sup>b</sup> Isolated yield of the carbocycle mix.

<sup>c</sup> 5 and 6 proportions were determined by <sup>1</sup>H-NMR of the crude sample;

In conclusion, we found that both the metal that coordinates hexamethyldisilylamide anion and the temperature have an important effect on the regioselectivity of the reaction. It seems that lithium and

potassium promote a more advanced transition state who slightly leads to a *5-endo* process. This tendency is achieved with an increase of the reaction temperature too. Independently of the cyclization pathway, the preferred diastereoselectivity is that which leads to the *trans* product. Also, we could achieve high regio and stereo selectivity using DMF or *N*-methylmorpholine as solvents. We are still studying the methodologies presented and the potential use of them for racemic and enantioselective syntheses of natural products.

## EXPERIMENTAL

Column chromatography was performed with vacuum on Merck<sup>®</sup> 60 G silica gel. For thin layer chromatography Merck<sup>®</sup> TLC silica gel 60 F<sub>254</sub> aluminum plates were used. Tetrahydrofuran (THF), ethyl ether (Et<sub>2</sub>O), benzene, toluene and methanol (MeOH) were used freshly distilled from metallic sodium. *N,N*-Dimethylformamide (DMF) and *N*-methylmorpholine were used freshly distilled from P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and calcium hydride respectively. HMDSK, HMDSL<sub>i</sub> and HMDSNa were used as standard commercial solutions in toluene from Sigma-Aldrich<sup>®</sup>. Other chemicals were obtained from commercial sources and had analytical or synthetic grade and were used as received. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR data was obtained using Varian Unity INOVA 300 (for 300MHz <sup>1</sup>H-NMR and 75MHz <sup>13</sup>C-NMR data). IR spectra were obtained using a Perkin-Elmer FT-IR RXI spectrometer. Low and high resolution EIME spectra were measured using a Thermo DFS spectrometer. Microanalyses (Elemental analyses) were carried out on a Fisons EA 1108 elemental analyzer.

**2-(3-Methoxy-4-methylphenyl)acetonitrile (1d).** To a stirred and cold (0 °C) suspension of LiAlH<sub>4</sub> (2.3 g, 61.1 mmol) in 50 mL of dry THF is added slowly a previously made solution of commercially available methyl 3-methoxy-4-methyl benzoate (10g, 55.6 mmol) in 100 mL of dry THF. The solution is stirred for 2 h (monitored by TLC) and then, 100 mL of cold water is added. The reaction mixture is vacuum filtered to eliminate mostly of lithium and aluminum insoluble salts, which are washed with 20 mL of EtOAc. The aqueous mixture is then saturated with NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc. The solvent from the organic phases is removed by distillation and to the solvent-free residue is added slowly with stirring at 0 °C, a solution of 11 g of CaCl<sub>2</sub> in 60 mL of conc. HCl. Stirring is maintained for 3 h and the reaction mixture is diluted with 50 mL of cold water. The aqueous phase is then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the organic extracts are dried with CaCl<sub>2</sub>. Next, solvent is removed at 0°C in vacuo and to the residue is added NaCN (5.45, 111.2 mmol) and 80 mL of DMSO. The mixture is immersed with agitation on a preheated oil bath (80-100°C) for 1.5 h. The reaction mixture is then poured on 100 mL of cold water and extracted with EtOAc. The solvent is removed by distillation and the residue is distilled with a short path integral distillation apparatus (80-85 °C, 0.1 mmHg) to yield 8.1 g of **1d** as a pure oil (90%). IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3004, 2939, 2838, 2250 (CN), 1614, 1589, 1511, 1465, 1417, 1256, 1154, 1135, 1040,

809. EIMS  $m/z$ : 161 (100%,  $M^+$ ), 146 (55), 130 (10), 121 (33), 116 (10), 91 (35), 77 (8). HRMS:  $m/z$  Calculated for  $C_{10}H_{11}NO$  161.0841. Found 161.0840. Anal. Calcd for  $C_{10}H_{11}NO$ : C, 74.51%; H, 6.88%; N, 8.69. Found: C, 74.24%; H 7.07%; N, 8.66%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.8 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84, (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 158.10, 130.98, 128.34, 126.54, 119.62, 118.05, 109.38, 55.29, 23.48, 15.86.

**2-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)acetonitrile (1f)**. To a cold stirred solution of commercial 84% methylhydroquinone (15g, 121 mmol) and 95 mL of EtOH, is added a solution of KOH (17 g, 302 mmol) in water (30 mL). Dimethyl sulphate (37.2 g, 290 mmol) is then added dropwise through a controlled-pressure funnel on 25 or 30 min interval. Next, the mixture is alkalized by a solution of KOH (5 g) on water (6 mL), and heating is applied with stirring until boiling is reached. This is maintained for 4 h and finally EtOH is removed in vacuo. A solution of NaOH (23.6 g, 0.59 mmol) in water (100 mL) is added to the reaction mixture and stirred for 12 h. The organic layer is then collected and the aqueous is extracted with  $Et_2O$ . The organic phases are put together, washed with brine and  $CaCl_2$  dried. The solvent is removed by distillation and the residue is vacuum distilled (98-100 °C, 1 mmHg) obtaining 13.4 g of 1,4-dimethoxy-2-methylbenzene as a pure oil (96% yield). IR (film):  $\nu_{max}/cm^{-1}$  2996, 2948, 2833, 1504, 1466, 1281, 1224, 1050, 1032, 798, 712. EIMS  $m/z$ : 152 (52%,  $M^+$ ), 137 (100), 109 (19), 95 (11), 77 (16). Anal. Calcd for  $C_9H_{12}O_2$ : C, 71.03%; H, 7.95%. Found: C, 71.29%; H 7.95%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 6.77-6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 153.32, 151.99, 127.74, 116.99, 110.83, 110.64, 55.79, 55.55, 16.32. To a cold Vilsmeier reagent, prepared with  $POCl_3$  (40.35 g, 253.2 mmol) and DMF (39 g, 526.3 mmol) on an ice bath, is added slowly 1,4-dimethoxy-2-methylbenzene (10 g, 65.8 mmol). The red mixture is heated with a steam bath at 60-70 °C for 16 h. After this, the reaction mixture is poured slowly on water-ice (100 mL) and added with half saturated aqueous NaOH solution until pH=7. The resultant solid is quickly vacuum filtered and then diluted with hot MeOH (75 mL). Heating is applied and maintained until approximately one third of MeOH is evaporated. The solution is stored at -15°C overnight and the resultant solid is vacuum filtered and washed with cold MeOH. The white solid is finally vacuum dried to give 11.25 g of 2,5-dimethoxy-4-methylbenzaldehyde as pure white crystals (95% yield). mp 81-81.5 °C. IR (KBr):  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3010, 2919, 2832, 2780, 1661, 1613, 1501, 1407, 1213, 1046. EIMS  $m/z$ : 180 (100%,  $M^+$ ), 165 (48), 137 (30), 109 (16), 77 (10). Anal. Calcd for  $C_{10}H_{12}O_3$ : C, 66.65%; H, 6.71%. Found: C, 66.34%; H, 6.59%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 10.40 (1H, s), 7.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.28 (3H, s).  $^{13}C$ -NMR (76 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 189.09, 156.54, 151.93, 136.47, 122.83, 114.65, 107.61, 56.08, 55.67, 17.16. To a cold stirred suspension of 2,5-dimethoxy-4-methylbenzaldehyde (8 g, 44.4 mmol) in absolute MeOH, is added in small portions  $NaBH_4$  (1.2 g, 31.6 mmol) and stirred for 1 h. Next, the reaction mixture is poured on water-ice (20 mL)

and added aqueous  $\text{H}_3\text{PO}_4$  10% until pH=6. Once crystals appear, these are collected by vacuum filtration. The filtrate is concentrated by distillation to half of initial volume and new crystals are formed. These are collected by vacuum filtration too and both crops are washed with cold water and dried to air. (2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)methanol is obtained as white crystals that have enough purity to be used in the next reaction (9.9 g, 98% yield). mp 76-76.5 °C. IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3288, 3002, 2951, 2933, 1511, 1466, 1402, 1213, 1048, 868. EIMS  $m/z$ : 182 (100%,  $\text{M}^+$ ), 165 (18), 149 (18), 139 (34), 124 (30), 107 (16), 91 (22), 77 (34). Anal. calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 65.91%; H, 7.74%. Found: 66.10%; H, 7.75%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.45 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 2.22 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151.57, 150.95, 126.82, 126.57, 113.60, 111.52, 61.83, 56.01, 55.83, 16.21. To cold pulverized (2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)methanol (5 g, 27.5 mmol) is added slowly with stirring conc. HCl (50 mL). After 10 min of stirring the mixture is poured on 60 mL of water-ice and crystallization is induced for not more than a minute. The solid is then vacuum filtered and air dried for 2-3 min. The solid is then added in very small portions to a preheated (50 °C) KCN/DMF suspension, which had been prepared with KCN (7.2 g, 110.8 mmol) and anhydrous DMF (54 mL). The reaction is stirred at 50-60 °C for 30 min. The orange reaction mix is poured on 100 mL of water-ice and is maintained at 0 °C until all the product crystallizes. The solid is then vacuum filtered and distilled with a Kugel-Rohr apparatus (155-160 °C, 5 mmHg). 2-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)acetonitrile (**1f**) crystallizes upon standing to give 4.41 g of a white solid (84% yield). mp 65.5-66 °C. IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3049, 2931, 2835, 2250 (CN), 1514, 1464, 1403, 1416, 1219, 1043, 866. EIMS:  $m/z$  182 (50%,  $\text{M}^+$ ), 176 (100), 161 (4), 148 (5), 133 (5). HRMS  $m/z$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 191.0946. Found: 191.0936. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 69.09%; H, 6.85%; N, 7.32%. Found: 69.14%; H, 6.88%; N, 7.30%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.83 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 151.68, 150.34, 127.49, 118.23, 115.84, 113.73, 111.59, 56.04, 55.94, 18.37, 16.23.

**5-Iodo-2-methylpent-2-ene (2)** was prepared as proposed by Biernacki and Gdula (Reference **14**). To a stirred and cold ethereal solution of methylmagnesium iodide, which had been prepared with methyl iodide (6.2 mL, 14.19 g, 100 mmol) and magnesium turnings (2.43 g, 100 mg-atom) in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL), was added dropwise a solution of commercial cyclopropyl methyl ketone (8.2 g, 97 mmol) in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL). The resultant slurry is slowly added to cold  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50%) being careful that the temperature does not reach 10 °C. Next, the resulting mixture is stirred for 30 min. Phases are then separated and the aqueous is extracted with ethyl ether. Organic extracts are then washed twice with aqueous  $\text{NaHSO}_3$  (5%, 10 mL each), aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (10%, 10 mL each) and brine (10 mL). Organic extract is then dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated in vacuo. Residue is distilled with a short path integral apparatus (65-75 °C, 15 mmHg) to give 16.8 g of product **2** as pure clear oil (82% yield). IR (film):

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2969, 2927, 1670 (C=C), 1447, 1377, 1248, 1210, 1165, 1090, 832, 599, 520, 453. EIMS:  $m/z$  210 (10%,  $M^+$ ), 127 (6), 95 (6), 83 (100), 67 (12), 55 (45), 41 (25).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.10 (mt,  $J = 7.2$ , 1H), 3.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.57 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 134.49, 123.05, 32.50, 25.67, 17.93, 6.05.

**General method for the syntheses of the 6-methyl-2-arylhept-5-enenitriles 3a-f:** To a stirred solution of lithium 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilylamide, which had been prepared with by treating a solution of 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane (4.4 mL, 3.4 g, 21 mmol) with a 1.6 M *n*-BuLi solution in hexanes (7.9 mL, 12.6 mmol) in THF (100 mL) at  $-70^\circ\text{C}$ , was added dropwise a solution of the 2-arylacetonitrile **1a-f** (10.5 mmol) in THF (10 mL) through a syringe. The solution is stirred for 30 min and then, a solution of the 5-iodo-2-methylpent-2-ene (**2**) (2.31 g, 11 mmol) in THF (10 mL) is added in one portion through syringe. The mixture is maintained with stirring at low temperature for the next 2-3 h (monitored by TLC). After this, the resulting slurry is poured into a flask containing 50 mL of ice-water. The aqueous phase is saturated with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the phases are separated. The aqueous phase is extracted with EtOAc. The solvent from the organic phases is removed in vacuo while the crude is purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc or acetone as eluants to give the pure monoalkylated product **3a-f**. Yields: 77 – 95%.

**6-Methyl-2-phenylhept-5-enenitrile (3a)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3064, 3032, 2968, 2928, 2860, 2240 (CN), 1958, 1879, 1812, 1601, 1496, 1453, 1378, 1108, 1030, 831, 757, 699. EIMS  $m/z$ : 199 (30%,  $M^+$ ), 184 (14), 171 (18), 143 (6), 129 (30), 117 (38), 103 (14), 89(14), 83 (20), 69 (36), 55(100). HRMS:  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$  199.1361. Found 199.1353. Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$ : C, 84.37%; H, 8.60%; N, 7.03%. Found: 84.39%; H, 8.64%; N, 6.98%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.41-7.27 (m, 5H, Ar), 5.07 (mt,  $J = 7.16$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 8.7$ , 6.2 Hz, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.99 (dddd,  $J = 5.7$ , 8.2, 8.7, 13.7 Hz, 1H), 1.86 (dtd,  $J = 13.7$ , 7.8, 6.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 135.94, 133.95, 128.96 (2C), 127.91, 127.22 (2C), 121.83, 120.84, 36.56, 35.88, 25.65, 25.39, 17.75.

**6-Methyl-2-*p*-tolylhept-5-enenitrile (3b)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3052, 3026, 2968, 2926, 2860, 2240 (CN), 1902, 1797, 1673, 1514, 1450, 1377, 1111, 813, 511. EIMS  $m/z$ : 213 (100%,  $M^+$ ), 198 (17), 185 (13), 172 (11), 157 (8), 143 (70), 131 (32), 117 (12), 83 (12), 69 (7), 55 (17). HRMS:  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}$ : 213.1517. Found 213.1520. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}$ : C, 84.46%; H, 8.98%; N, 6.57%. Found: 84.33%; H, 8.97%; N, 6.53%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.23-7.14 (m, 4H, Ar), 5.07 (mt,  $J = 7.15$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 8.7$ , 6.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.97 (dddd,  $J = 13.7$ , 9.2, 8.7, 8.2, 5.8 Hz, 1H), 1.84 (dtd,  $J = 13.7$ , 7.8, 6.3 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 137.71, 133.90, 132.94, 129.62 (2C), 127.12 (2C), 121.93, 121.05, 36.20, 35.91, 25.68, 25.41, 20.99, 17.78.

**2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-methylhept-5-enenitrile (3c)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2962, 2935, 2838, 2239 (CN), 1594, 1518, 1464, 1421, 1379, 1262, 1241, 1145, 1027, 854, 811, 764. EIMS  $m/z$ : 259 (100%,  $M^+$ ), 244 (22), 218 (10), 189 (72), 177 (62), 162 (20), 146 (16). HRMS:  $m/z$  Calculated for  $C_{16}H_{21}NO_2$  259.1572. Found 259.1571. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{21}NO_2$ : C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Found: 74.10%; H, 8.10%; N, 5.34%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.86-6.84 (m, 2H), 6.83-6.81 (bs, 1H), 5.08 (mt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J = 8.6, 6.4$  Hz, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 2H), 1.98 (dddd,  $J = 13.6, 8.6, 8.1, 6.0$  Hz, 1H), 1.85 (dtd,  $J = 13.6, 7.8, 6.4$  Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 149.29, 148.72, 133.80, 128.28, 121.83, 121.00, 119.54, 111.39, 110.29, 55.88, 55.84, 36.09, 35.79, 25.59, 25.34, 17.71.

**2-(3-Methoxy-4-methylphenyl)-6-methylhept-5-enenitrile (3d)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2927, 2860, 2239 (CN), 1612, 1588, 1511, 1465, 1415, 1378, 1254, 1136, 1040, 850, 814, 642. EIMS  $m/z$ : 243 (85%,  $M^+$ ), 228 (15), 173 (60), 161 (100), 146 (30), 121 (10), 83 (10), 55 (15). HRMS:  $m/z$  Calculated for  $C_{16}H_{21}NO$  243.1623. Found 243.1634. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{21}NO$ : C, 78.97%; H, 8.70%; N, 5.76%. Found: 79.05%; H, 8.68%; N, 5.70%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.10 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.08 (mt,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J = 8.9, 6.3$  Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (dddd,  $J = 13.4, 8.9, 8.1, 6.0$  Hz, 1H), 1.86 (dtd,  $J = 13.4, 7.9, 6.3$  Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 158.06, 134.58, 133.91, 130.89, 126.50, 121.93, 121.08, 119.06, 108.74, 55.31, 36.56, 35.92, 25.68, 25.46, 17.81, 15.86.

**2-(3-Methoxyphenyl)-6-methylhept-5-enenitrile (3e)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2965, 2931, 2861, 2838, 2240 (CN), 1602, 1588, 1491, 1455, 1438, 1378, 1324, 1264, 1164, 1043, 783, 697. EIMS  $m/z$ : 229 (10%,  $M^+$ ), 159 (12), 147 (100), 161 (10), 77 (8), 55 (16), 41 (20). HRMS:  $m/z$  Calculated for  $C_{15}H_{19}NO$  229.1467. Found 229.1456. Anal. Calcd for  $C_{15}H_{19}NO$ : C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Found: 78.64%; H, 8.33%; N, 6.05%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.31-7.25 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 3H), 5.07 (mt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 8.7, 6.3$  Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.99 (dddd,  $J = 13.7, 8.7, 8.1, 5.8$  Hz, 1H), 1.86 (dtd,  $J = 13.7, 7.9, 6.3$  Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 159.97, 137.36, 134.04, 130.02, 121.81, 120.83, 119.53, 113.27, 113.06, 55.26, 36.54, 35.79, 25.71, 25.40, 17.81.

**2-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-6-methylhept-5-enenitrile (3f)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2932, 2854, 2240 (CN), 1513, 1466, 1400, 1214, 1045, 862, 682. EIMS  $m/z$ : 273 (100%,  $M^+$ ), 258 (10), 203 (36), 191 (40), 190 (32), 176 (30), 152 (16). HRMS  $m/z$  Calculated for  $C_{17}H_{23}NO_2$ : 273.1729. Found: 273.1728. Anal. Calcd for  $C_{17}H_{23}NO_2$ : C, 74.69%; H, 8.48%; N, 5.12%. Found: 74.67%; H, 8.52%; N, 5.13%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.85 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.12 (mt,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 8.8, 5.9$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151.75, 149.69, 133.37, 127.24, 122.25, 121.80, 121.37, 114.06,

110.47, 55.99 (2C), 34.01, 30.81, 25.69, 25.63, 17.70, 16.19.

**Syntheses of the 4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-2-arylbutanenitriles: Method A** (This method is suitable for the preparation of the epoxides **3c** and **3f**): To a stirred cold solution (0 °C) of the 2-aryl-6-methylhept-5-enonitrile (5.9 mmol) in 16 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, was added in three portions (intervals of 15 min) commercial 77% m-chloroperoxybenzoic acid (1.6 g, 7.1 mmol). The resulting mixture was stirred for 3 h at 0 °C. The reaction mixture was then vacuum filtered and the solid was washed with 45 mL of cold CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The filtrate was added then 15 mL of 5% aqueous sodium sulfite and 15 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate. The flask is then pulled out from the bath and is stirred at ambient temperature for 15 min. The organic phase is collected and the aqueous is extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After this, the organic extracts are put together, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* at ambient temperature. The residue was chromatographed over silica gel using hexane-EtOAc mixtures as eluants. Yields: 85-96%. **Method B** (This method is suitable for the preparation of the epoxides **3a**, **3b**, **3d** and **3e**): To a stirred cold solution of the 2-aryl-6-methylhept-5-enonitrile (5.9 mmol) and 2 mL of water, in 20 mL of acetone, was added in one portion Oxone<sup>®</sup> (7.25g, 11.8 mmol). After this, NaHCO<sub>3</sub> is added in very small portions taking care of maintain the temperature below 10 °C. Gas development occurs and the mixture is stirred for 30 min. Then the reaction is diluted with 50 mL of brine and extracted with EtOAc. The organic extracts are put together, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* at ambient temperature. The product is purified over silica gel using hexane-acetone mixtures as eluants to give the pure products. Yields: 95%-100%.

**Diastereoisomeric mixture of the 4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-2-phenylbutanenitrile (4a)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3064, 3032, 2964, 2928, 2868, 2240 (CN), 1959, 1884, 1601, 1496, 1455, 1379, 1326, 1251, 1123, 900, 758, 700. EIMS *m/z*: 215 (5%, M<sup>+</sup>), 200, (5), 172 (22), 156 (15), 145 (10), 130 (58), 128 (80), 117 (45), 116 (72), 104 (100), 91 (32), 86 (28), 77 (12), 71 (16), 59 (19). HRMS *m/z* Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO: 215.1310. Found: 215.1309. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO: C, 78.10%; H, 7.96%; N, 6.51%. Found: 78.11%; H, 7.99%; N, 6.50%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.43-7.32 (m, 10H), 3.94-3.87 (m, 2H), 2.74, (dd, J = 5.4, 4.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 5.7, 4.8 Hz, 1H), 2.25-1.95 (m, 4H), 1.91-1.50 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 135.61, 135.30, 129.09 (2C), 129.06 (2C), 128.15, 128.12, 127.34 (2C), 127.11 (2C), 120.51, 120.39, 63.26, 62.93, 58.31, 58.20, 37.25, 36.65, 33.19, 32.73, 26.53, 25.83, 24.64 (2C), 18.67, 18.65.

**Diastereoisomeric mixture of the 4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-2-p-tolylbutanenitrile (4b)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3026, 2964, 2927, 2868, 2240 (CN), 1906, 1802, 1514, 1455, 1380, 1326, 1250, 1121, 900, 874, 816, 678, 530, 514. EIMS *m/z*: 229 (18%, M<sup>+</sup>), 186 (14), 159 (10), 156 (14), 143 (100), 130 (48), 118 (95), 103 (19), 91 (16), 86 (39), 77 (12), 71 (16). HRMS *m/z* Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO: 229.1467. Found: 229.1464. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO: C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Found: 78.57%; H, 8.38%; N,



6.10%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.27-7.15 (m, 8H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.71 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.22-1.92 (m, 4H), 1.89-1.50 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 137.89, 137.87, 132.55, 132.24, 129.67 (2C), 129.65 (2C), 127.16 (2C), 126.93 (2C), 120.65, 120.54, 63.24, 62.93, 58.23, 58.13, 36.79, 36.22, 33.12, 32.68, 26.46, 25.81, 24.61, 24.60, 20.93 (2C), 18.62 (2C).

**Diastereoisomeric mixture of the 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butanenitrile (4c)** IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2934, 2860, 2838, 2239 (CN), 1594, 1518, 1465, 1421, 1378, 1342, 1262, 1240, 1145, 1028, 850, 809, 764, 641. mp 50-52 °C (diastereoisomeric mixture) EIMS  $m/z$ : 275 (12%,  $\text{M}^+$ ), 189 (100), 176 (62), 164 (15), 146 (10), 119 (11), 91 (5), 77(5). HRMS  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : 275.1521. Found: 275.1523. Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C, 69.79%; H, 7.69%; N, 5.09%. Found: 69.81%; H, 7.66%; N, 5.14%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.92-6.82 (m, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 3.86 (m, 2H), 2.76 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.73 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.24-1.49 (m, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 149.41, 149.36, 148.89 (2C), 127.99, 127.64, 120.74, 120.60, 119.72, 119.43, 111.49, 111.46, 110.45, 110.19, 63.31, 63.01, 58.27, 58.22, 55.95 (2C), 55.91 (2C), 36.83, 36.14, 33.22, 32.81, 26.52, 25.74, 24.63, 24.62, 18.67 (2C).

**Diastereoisomeric mixture of the 4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-2-(3-methoxy-4-methylphenyl)butanenitrile (4d)** IR (Film):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2962, 2928, 2868, 2839, 2240 (CN), 1612, 1588, 1511, 1465, 1416, 1379, 1254, 1154, 1136, 1040, 853, 817, 676, 642. EIMS  $m/z$ : 259 (4%,  $\text{M}^+$ ), 243 (4), 186 (5), 173 (100), 161 (27), 148 (14), 121 (4), 103 (5), 91 (5), 77 (5). HRMS  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : 259.1572. Found: 259.1563. Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Found: 74.14%; H, 8.14%; N, 5.31%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.82 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.8 (d,  $J = 1.78$  Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.73 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.93-1.51 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 158.14, 158.11, 134.24, 133.92, 131.01, 130.98, 126.74 (2C), 120.74, 120.61, 119.14, 118.88, 108.91, 108.65, 63.36, 63.04, 58.30, 58.23, 55.35 (2C), 37.25, 36.60, 33.26, 32.82, 26.60, 25.87, 24.67, 24.66, 18.71 (2C), 15.85 (2C).

**Diastereoisomeric mixture of the 4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-2-(3-methoxyphenyl)butanenitrile (4e)** IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2963, 2930, 2839, 2240 (CN), 1603, 1588, 1490, 1456, 1438, 1380, 1325, 1264, 1152, 1124, 1047, 871, 785, 698. EIMS  $m/z$ : 245 (6%,  $\text{M}^+$ ), 202 (5), 159 (100), 147 (29), 134 (38), 121 (9), 116 (11), 103 (9), 91 (10), 77 (9), 43 (15). HRMS  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : 245.1416. Found: 245.1406. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 73.44%; H, 7.81%; N, 5.71%. Found: 73.29%; H, 7.79%; N, 5.65%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.33-7.26 (m, 2H), 6.96-6.83 (m, 6H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.75 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.72 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.24-1.95 (m, 4H), 1.92-1.51 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 160.05, 160.02, 137.02,

136.70, 130.15, 130.11, 120.47, 120.35, 119.58, 119.35, 113.55, 113.48, 113.13, 112.93, 63.30, 62.97, 58.34, 58.25, 55.28 (2C), 37.23, 36.63, 33.11, 32.65, 26.53, 25.84, 24.65 (2C), 18.68 (2C).

**Diastereoisomeric mixture of the 2-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-butanenitrile (4f)** IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2961, 2854, 2240 (CN), 1510, 1466, 1400, 1214, 1044, 863. mp: 41-42 °C (Diastereoisomeric mixture) EIMS:  $m/z$  289 (64%,  $M^+$ ), 216 (10), 203 (100), 190 (56), 188 (58), 178 (20), 163 (14), 150 (14). HRMS  $m/z$  calculated for  $C_{17}H_{23}NO_3$  ( $M^+$ ): 289.1678. Found: 289.1655. Anal. Calcd for  $C_{17}H_{23}NO_3$ : C, 70.56%; H, 8.01%; N, 4.84%. Found: 70.40%; H, 8.00%; N, 4.80%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.87 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.25 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.22 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 2.73 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.16-1.90 (m, 4H), 1.88-1.58 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151.85 (2C), 149.70 (2C), 127.64, 127.60, 121.35, 121.15, 121.06, 121.00, 114.15, 114.11, 110.62, 110.46, 63.40, 63.17, 58.37, 58.21, 56.10 (2C), 56.05 (2C), 31.40, 31.22, 31.09, 30.83, 26.78, 26.38, 24.74 (2C), 18.70 (2C), 16.29 (2C).

**General Method A for the hexamethyldisilylamide base / benzene or toluene system:** To a stirred solution of the corresponding 2-aryl-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butanenitrile (0.086 mmol) **4a-f** in the chosen solvent (toluene or benzene, 1.3 mL) at 0°C, was added drop wise through syringe a commercial solution of the 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilylamide base in toluene (0.216 mmol). The solution is maintained with stirring in the cold bath for 15 min, and then pulled out from to allow the temperature to increase; the stirring is maintained for other 15 min. After this, the reaction mixture is immersed in a pre-heated oil bath at the corresponding reflux temperature of the chosen solvent, and then refluxed for 30-45 min. After this time, the mixture is immersed in a water bath and then poured on 4 mL of ice-water. The organic phase is collected, and the aqueous is saturated with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted successively with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The crude product is analyzed immediately by  $^1\text{H-NMR}$  to obtain the proportion of the products. Yields: 70-90%.

**General Method B for the sodium hydride / DMF or *N*-methylmorpholine system.** To a stirred suspension of benzene washed sodium hydride (2 g, 5.19 mmol, in the chosen solvent (DMF or *N*-methylmorpholine, 2 mL) at 0 °C, was added drop wise through a syringe a solution of the 2-aryl-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butanenitrile **4a-f** (0.086 mmol) in 0.5 mL of anhydrous solvent. The solution is maintained with stirring in the cold bath for 15 min, and then pulled out from it to allow the temperature to increase; the stirring is maintained for other 5 min. After this, the reaction mixture is immersed in a pre-heated oil bath at the corresponding boiling temperature of the chosen solvent, and refluxed for 10 min (DMF) or 24 h (*N*-methylmorpholine). Next, the mix is immersed in a water bath and then poured on 5 mL of ice, followed by a  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturation, and addition of citric acid until pH=3-4 is reached. The organic phase is collected, the aqueous is extracted successively with  $\text{Et}_2\text{O}$ , and the organic

extracts are concentrated *in vacuo*. The crude product is then chromatographed using mixtures of hexane-acetone collecting all products that are included in the carbocycles mix fractions. This paraffin-free product is analyzed by  $^1\text{H-NMR}$  to obtain the proportion of the products. Yields: 72-25%.

***l*-2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-phenylcyclobutanecarbonitrile (5a<sub>trans</sub>)** IR (film):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3468, 2971, 2930, 2879, 2230 (CN), 1498, 1465, 1447, 1370, 1238, 1151, 946, 761, 701. EIMS:  $m/z$  215 (3%,  $\text{M}^+$ ), 200 (1), 182 (4), 172 (88), 156 (8), 143 (18), 129 (80), 115 (18), 103 (52), 86 (37), 77 (15), 71 (100). HRMS  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ : 215.1310. Found: 215.1300. Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ : C, 78.10%; H, 7.96%; N, 6.51%. Found: 78.07%; H, 7.94%; N, 6.48%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.70-7.65 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 3.12 (dd,  $J = 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.80 (ddd, 12.0, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J = 12.0, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 11.5, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.18 (dtd,  $J = 11.5, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.63 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 134.53, 128.98 (2C), 128.43, 127.92 (2C), 124.24, 71.46, 55.61, 42.07, 29.95, 27.16, 26.99, 20.17.

***l*-2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-*p*-tolylcyclobutanecarbonitrile (5b<sub>trans</sub>)** IR (film):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3470, 3029, 2973, 2927, 2879, 2231 (CN), 1759, 1666, 1514, 1464, 1445, 1371, 1238, 1151, 945, 814, 506. EIMS  $m/z$ : 229 (3%,  $\text{M}^+$ ), 211 (4), 196 (5), 186 (25), 143 (100), 131 (9), 115 (21), 91 (28), 86 (8), 77 (5), 71 (28), 59(10). HRMS  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$ : 229.1467. Found: 229.1466. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$ : C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Found: 78.37%; H, 8.33%; N, 6.05%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 11.7, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 11.7, 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 11.4, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (dddd,  $J = 11.4, 8.9, 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.63 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 138.47, 131.26, 129.76 (2C), 127.75 (2C), 124.34, 71.51, 55.40, 41.66, 29.98, 27.17, 26.97, 20.95, 20.11.

***l*-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)cyclobutanecarbonitrile (5c<sub>trans</sub>)**. IR (film):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3521, 2968, 2838, 2230 (CN), 1605, 1590, 1519, 1464, 1455, 1414, 1261, 1241, 1172, 1153, 1026, 950, 853, 810, 768. EIMS  $m/z$ : 275 (2%,  $\text{M}^+$ ), 257 (4), 226 (4), 214 (4), 189 (100), 176 (6), 174 (14), 146 (7), 119 (10), 103 (3), 91 (3). HRMS  $m/z$  Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : 275.1521. Found: 275.1523. Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C, 69.79%; H, 7.69%; N, 5.09%. Found: 69.58%; H, 7.67%; N, 5.05%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.20 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.09 (dd,  $J = 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.80 (ddd,  $J = 12.0, 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 12.0, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 11.3, 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.18 (dddd,  $J = 11.3, 8.9, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 149.23 (2C), 126.52, 124.40, 120.10, 111.57, 111.34, 71.50, 56.07, 55.91, 55.49, 41.75, 30.13, 27.29, 26.96, 20.19.

***l*-2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-(3-methoxy-4-methylphenyl)cyclobutanecarbonitrile (5d<sub>trans</sub>)**. IR

(film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3469, 2966, 2927, 2836, 2230 (CN), 1612, 1581, 1510, 1465, 1408, 1379, 1253, 1173, 1143, 1037, 947, 820. EIMS  $m/z$ : 159 (2%,  $M^+$ ), 241 (5), 226 (4), 216 (8), 198 (5), 187 (4), 173 (100), 158 (22), 121 (6), 115 (10), 103 (12), 91 (5), 77 (8), 71 (7). HRMS  $m/z$  Calculated for  $C_{16}H_{21}NO_2$ : 259.1572. Found: 259.1570. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{21}NO_2$ : C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Found: 74.17%; H, 8.19%; N, 5.35%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.19 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.79 (ddd,  $J = 11.9, 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.68, (ddd, 11.9, 8.9, 2.7 Hz, 1H), 2.53, (ddd,  $J = 11.4, 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 2.17 (dtd,  $J = 11.4, 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 158.08, 132.95, 131.08, 127.46, 124.41, 119.34, 109.95, 71.54, 55.62, 55.42, 42.08, 30.10, 27.26, 27.01, 20.26, 15.84.

***l*-2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclobutanecarbonitrile (**5e<sub>trans</sub>**)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3468, 2967, 2917, 2848, 2230 (CN), 1602, 1584, 1491, 1464, 1433, 1318, 1293, 1252, 1169, 1044, 948, 806, 784, 702. EIMS  $m/z$ : 245 (3%,  $M^+$ ), 227 (3), 202 (30), 173 (20), 159 (100), 147 (28), 133 (12), 129 (17), 116 (15), 89 (15), 77 (5), 71 (17). HRMS  $m/z$  Calculated for  $C_{15}H_{19}NO_2$ : 245.1416. Found: 245.1413. Anal. Calcd for  $C_{15}H_{19}NO_2$ : C, 73.44%; H, 7.81%; N, 5.71%. Found: 73.24%; H, 7.79%; N, 5.65%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.36 (dd,  $J = 8.3, 7.7$  Hz, 1H), 7.25, (dd, 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 2.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1H), 3.84, (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 11.8, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.68 (ddd,  $J = 11.7, 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 11.4, 10.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.17 (dtd,  $J = 11.4, 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.71 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 159.96, 136.03, 130.14, 124.20, 120.03, 114.41, 113.42, 71.55, 55.66, 55.35, 42.05, 30.00, 27.25, 27.00, 20.25.

***l*-1-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)cyclobutanecarbonitrile (**5f<sub>trans</sub>**)** mp: 84-85 °C. IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3523, 3491, 3391, 2972, 2853, 2230 (CN), 1504, 1468, 1398, 1216, 1047, 857, 786. EIMS:  $m/z$  289 (5%,  $M^+$ ), 271 (2), 246 (2), 203 (100), 188 (34), 173 (5), 160 (3), 99 (3), 77 (2), 71 (3). HRMS  $m/z$  calculated for  $C_{17}H_{23}NO_3$  ( $M^+$ ): 289.1678. Found: 289.1674. Anal. Calcd. for  $C_{17}H_{23}NO_3$ : C, 70.56%; H, 8.01%; N, 4.84%. Found: 70.62%; H, 7.98%; N, 4.86%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (ddd,  $J = 8.5, 6.9, 2.0$  Hz, 1H), 2.92 (ddd,  $J = 11.4, 9.4, 6.7$  Hz, 1H), 2.81 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 2.61 (dddd,  $J = 11.4, 8.5, 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 2.47 (dtd,  $J = 11.6, 8.5, 6.7$  Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (dddd,  $J = 11.6, 9.4, 6.9, 6.0$  Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 152.58, 150.63, 128.65, 124.95, 121.92, 116.03, 109.85, 71.60, 56.61, 56.26, 56.21, 39.44, 29.19, 28.39, 24.92, 21.02, 16.20.

***u*-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-phenylcyclopentanecarbonitrile (**6a<sub>trans</sub>**)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3436, 2966, 2877, 2232 (CN), 1496, 1470, 1448, 1386, 1370, 1102, 1084, 1030, 767, 743, 699. EIMS:  $m/z$  215 (16%,  $M^+$ ), 197 (1), 172 (6), 156 (2), 143 (3), 129 (18), 115 (16), 103 (12), 86 (100), 77 (10), 71 (90). HRMS

$m/z$  Calculated for  $C_{14}H_{17}NO$ : 215.1310. Found: 215.1306. Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{17}NO$ : C, 78.10%; H, 7.96%; N, 6.51%. Found: 78.12%; H, 7.94%; N, 6.52%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.49-7.31 (m, 5H), 4.37 (dd,  $J = 8.8, 8.0$  Hz, 1H), 2.75 (ddd,  $J = 13.7, 11.9, 6.3$  Hz, 1H), 2.45 (dddd,  $J = 13.4, 9.6, 8.8, 6.3$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 13.7, 9.6, 4.1$  Hz, 1H), 2.11 (bs, 1H,  $D_2O$ ), 1.79 (dddd,  $J = 13.4, 11.9, 8.0, 4.1$  Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 134.75, 128.30 (2C), 128.05, 127.43 (2C), 123.72, 79.26, 53.99, 48.98, 30.42, 28.72, 22.26, 15.76.

***$\mu$ -3-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-p-tolylcyclopentanecarbonitrile (6b<sub>trans</sub>)*** IR (Film):  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3436, 3029, 2964, 2930, 2877, 2232 (CN), 1515, 1469, 1452, 1385, 1370, 1100, 1072, 1034, 1021, 814, 528. EIMS  $m/z$ : 229 (39%,  $M^+$ ), 211 (20), 196 (21), 169 (12), 157 (11), 143 (100), 128 (6), 115 (28), 91 (17), 86 (48), 77(5). 71 (32). HRMS  $m/z$  Calculated for  $C_{15}H_{19}NO$ : 229.1467. Found: 229.1459. Anal. Calcd for  $C_{15}H_{19}NO$ : C, 78.56%; H, 8.35%; N, 6.11%. Found: 78.60%; H, 8.39%; N, 6.05%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.36 (dd,  $J = 9.1, 7.8$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 13.7, 12.0, 6.3$  Hz, 1H), 2.44 (dddd,  $J = 13.5, 9.6, 9.1, 6.3$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (ddd,  $J = 13.7, 9.6, 4.1$  Hz, 1H), 2.13 (bs, 1H,  $D_2O$ ), 1.78 (dddd,  $J = 13.5, 12.0, 7.8, 4.1$  Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 137.87, 131.66, 128.97 (2C), 127.31 (2C), 123.84, 79.28, 53.66, 48.86, 30.40, 28.66, 22.19, 20.90, 15.70.

***$\mu$ -1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylcyclopentanecarbonitrile (6c<sub>trans</sub>)*** IR (Film):  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3484, 2964, 2937, 2837, 2231 (CN), 1663, 1590, 1520, 1466, 1413, 1329, 1262, 1151, 1026, 854, 809, 758. EIMS  $m/z$ : 275 (6%,  $M^+$ ), 203 (2), 189 (100), 174 (10), 146 (2), 128 (2), 119 (5), 103 (2), 91 (2), 77 (2). HRMS  $m/z$  Calculated for  $C_{16}H_{21}NO_3$ : 275.1521. Found: 275.1513. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{21}NO_3$ : C, 69.79%; H, 7.69%; N, 5.09%. Found: 69.60%; H, 7.67%; N, 5.03%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.00 (d,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 8.8, 7.8$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.68 (ddd,  $J = 13.6, 11.8, 6.3$  Hz, 1H), 2.44 (dddd,  $J = 13.3, 9.5, 8.8, 6.3$  Hz, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 13.6, 9.5, 3.9$  Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.78 (dddd,  $J = 13.3, 11.8, 7.8, 3.9$  Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 148.76, 148.47, 127.10, 123.79, 119.70, 111.04, 110.55, 79.19, 55.98, 55.85, 53.58, 48.96, 30.61, 28.66, 22.32, 15.78.

***$\mu$ -3-Hydroxy-1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2,2-dimethylcyclopentanecarbonitrile (6d<sub>trans</sub>)*** mp 71-72 °C. IR (KBr):  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3437, 2963, 2835, 2232 (CN), 1612, 1582, 1514, 1466, 1407, 1261, 1164, 1142, 1102, 1074, 1037, 846, 814, 734, 648. EIMS  $m/z$ : 259 (8%,  $M^+$ ), 241 (2), 216 (2), 187 (4), 173 (100), 158 (12), 115 (6), 103 (5), 91 (5), 77 (4), 71 (3). HRMS  $m/z$  Calculated for  $C_{16}H_{21}NO_2$ : 259.1572. Found: 259.1565. Anal. Calcd for  $C_{16}H_{21}NO_2$ : C, 74.10%; H, 8.16%; N, 5.40%. Found: 74.13%; H, 8.21%; N, 5.39%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 8.8, 7.9$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.70 (ddd,  $J = 13.6, 11.9, 6.2$  Hz, 1H), 2.46 (dddd,  $J = 13.4, 9.6, 8.8, 6.2$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 13.6, 9.6, 4.0$  Hz, 1H), 2.22 (s, 3H),

1.89 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O), 1.78 (dddd, J = 13.4, 11.9, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 157.49, 133.50, 130.19, 126.75, 123.81, 119.12, 109.68, 79.37, 55.39, 54.00, 48.96, 30.63, 28.81, 22.41, 15.86, 15.78.

***μ*-3-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylcyclopentanecarbonitrile (6e<sub>trans</sub>)** IR (film):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3349, 2964, 2878, 2838, 2232 (CN), 1602, 1584, 1493, 1469, 1433, 1294, 1264, 1165, 1107, 1049, 1034, 782, 698. EIMS: 245 (8%, M<sup>+</sup>), 202 (2), 159 (100), 147 (4), 133 (4), 129 (5), 86 (9), 77 (4), 71 (14). HRMS m/z Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 245.1416. Found: 245.1414. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.44%; H, 7.81%; N, 5.71%. Found: 73.27%; H, 7.78%; N, 5.66%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.31 (dd, J = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.3, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.24, 2.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (ddd, J = 13.7, 11.8, 6.3 Hz, 1H), 2.45 (dddd, J = 13.4, 9.6, 9.0, 6.3 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.7, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 1.78 (dddd, J = 13.4, 11.8, 7.8, 4.00 Hz, 1H), 1.78 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O), 1.22 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 159.44, 136.40, 129.27, 123.61, 119.84, 114.12, 112.84, 79.34, 55.32, 53.94, 49.01, 30.51, 28.77, 22.37, 15.84.

***l*-1-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylcyclopentanecarbonitrile (6f)** mp: 98-98.5 °C. IR (KBr):  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3471, 2973, 2947, 2917, 2226 (CN), 1516, 1469, 1395, 1375, 1288, 1217, 1096, 1044, 856, 785, 714. EIMS: m/z 289 (18%, M<sup>+</sup>), 256 (2), 217 (2), 203 (100), 188 (23), 173 (2), 152 (2), 91 (2), 77 (2). HRMS m/z calculated for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 289.1678. Found: 289.1676. Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.56%; H, 8.01%; N, 4.84%. Found: 70.61%; H, 8.05%; N, 4.81%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (ddd, J = 13.2, 10.1, 7.5 Hz, 1H), 2.43 (tdd, J = 13.2, 8.7, 7.5 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 13.2, 8.7, 3.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.8 (dddd, J = 13.2, 10.1, 6.1, 3.9 Hz, 1H), 1.75 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O), 1.31 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 151.74, 151.53, 127.93, 123.84, 121.75, 116.03, 111.55, 80.09, 56.25, 56.18, 51.63, 49.88, 32.83, 29.89, 25.23, 17.32, 16.02.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by Facultad de Química UNAM, and the CONACYT through a PhD scholarship for J. A. Luján-Montelongo. We wish to thank to Rosa Del Villar, Nuria Esterau, Marisela Gutiérrez, Margarita Guzmán, Nayeli López and Georgina Duarte for their assistance in acquiring the spectral data, and Christopher Pulichene for helpful suggestion this manuscript.

#### REFERENCES AND NOTES

1. a) J. Gyimesi and A. Melera, *Tetrahedron Lett.*, 1967, **17**, 1665; b) T. Masamune, S. Sato, A. Abiko, M. Ono, and A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, **53**, 2895; c) M. Ando, K. Wada, and K. Takase,

- Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 235; d) K. Ishii, T. Nakano, T. Zenko, M. Kotera, and M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 2057; e) Y. Mori, K. Yaegashi, and H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 8158; f) C. Beier and E. Schaumann, *Synthesis*, 1997, **11**, 1296; g) T. Kakuchi, R. Nonokawa, S. Umeda, T. Satoh, and K. Yokota, *Macromolecules*, 2000, **33**, 246; h) Y. Cui, Y. Dang, Y. Yang, and R. Ji, *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, **43**, 1071.
2. a) P. Cruickshank and M. Fishman, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 4060; b) M. Kodama, Y. Matsuki, and S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **14**, 1121; c) B. Corbel and T. Durst, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 3648; d) R. Maurya and E. Ghera, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5179; e) D. F. Tabber, L. J. Silverberg, and E. D. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6639; f) K. Afarinkia and F. Mahmood, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1287. One example of a carbon based nucleophile used in nucleophilic intramolecular displacement leading to a heterocycle: g) C. K. Bradsher and D. C. Reames, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 3800.
  3. a) G. Stork and J. F. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 5270; b) P. Garratt, C. W. Doecke, J. C. Weber, and L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 449; c) A. Wahhab, M. Ottosen, and F. W. Bachelor, *Can. J. Chem.*, 1991, **69**, 570. d) L. Lambs, N. P. Singh, and J. Biellmann, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2637; e) I. Petschen, A. Parrilla, M. P. Bosch, C. Amela, A. A. Botar, F. Camps, and A. Guerrero, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 3299; f) J. G. Avila-Zárraga and L. A. Maldonado, *Chem. Lett.*, 2000, 512. g) J. Wang, S. Sakamoto, K. Kamada, A. Nitta, T. Noda, H. Oguri, and M. Hirama. *Synlett*, 2003, **6**, 891; h) T. Hübscher and G. Helmchen, *Synlett*, 2006, **9**, 1323.
  4. a) A. Fernández-Mateos, L. Mateos Buón, R. Rabanedo Clemente, A. I. Ramos Silvo, and R. Rubio González, *Synlett*, 2004, **6**, 1011; b) L. M. Monleón, M. Grande, and J. Anaya, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 3017; c) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijn, L. Mateos Burn, R. Rabanedo Clemente, and R. Rubio González, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 9973; d) L. Monleón, M. M. Grande, and J. Anaya, *Synlett*, 2007, **8**, 1243; e) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, and F. Sanz González, *Synlett*, 2007, **17**, 2718.
  5. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 734.
  6. J. Y. Lallemand and M. Onanga, *Tetrahedron Lett.* 1975, **8**, 585.
  7. See references **3a-b**, **3d-e**, and **3g-h**.
  8. G. Stork, L. D. Cama, and D. R. Coulson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 5268.
  9. F. F. Fleming and B. C. Shook, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 1.
  10. Besides the pioneering work of Stork on  $\delta$ -epoxynitriles (ref **8**), no attempts were made for the synthetic exploit of this reaction in long time.
  11. F. F. Fleming, Y. Wei, W. Liu, and Z. Zhang, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 7477, and references included within.

12. Selected examples of the cuparane family: a) C. Enzell and H. Erdtman, *Tetrahedron*, 1958, **4** 361; b) B. Tomita, Y. Hirose, and Y. Nakatsuka, *Tetrahedron Lett.*, 1968, **7**, 843; c) G. Chetty and S. Dev, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 73. d) N. Ishikawa, K. Yamaji, S. Tahara, Y. Fukushi, and K. Takahashi, *Phytochemistry*, 2000, **54**, 777; e) J. D. Bu'lock and J. Darbyshire, *Phytochemistry*, 1976, **15**, 2004; f) S. Natori, H. Nishikawa, and H. Ogawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, **12**, 236.
13. Compounds **1a**, **1b**, **1c**, and **1e** are commercially available from Sigma-Aldrich. Compounds **1d** and **1f** were prepared as described on experimental section.
14. W. Biernacki and A. Gdula, *Synthesis*, 1979, 37.
15. See experimental section.
16. Refluxing temperatures are needed for the complete conversion of the carbocycles. When the reaction is carried out at temperatures below 50 °C, transformation does not occur.
17. This can be rationalized in terms of the oxygen's affinity for lithium and potassium over sodium. In fact the experimental and theoretical  $\Delta H_f$  values of their corresponding oxide or hydroxide show that preference. See M. B. Sullivan, M. A. Iron, P. C. Redfern, J. M. L. Martin, L. A. Curtiss, and L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 5617.
18. It is well known that oxirane rings present increased electrophilicity when acid entities are coordinated to oxygen. It also could contribute for a more advanced transition state leading to an attack to the more substituted position. For a general, easily comprehensible explanation about this see F. A. Carey and R. J. Sundberg, 'Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis', Fourth Edition, Kluwer Academic – Plenum Publishers, New York, 2001, pp. 773-774.
19. In general, hydrocarbon solvents favor *N*-metalation; see F. F. Fleming and B. C. Shook, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2885.
20. We tried also to use HMDS<sup>M+</sup> bases with the mentioned trialkylamine solvents but results were poor either in regioselectivity or yields.