



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

Síntesis de furanos 2,4-disustituídos naturales a través de γ,γ' -dihidroxienuonas acíclicas

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Leticia León Galeana



TUTOR: Dr. Luis A. Maldonado Graniel AÑO: 2010



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.

Esta tesis se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Angel Maldonado Graniel.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Angel Maldonado Graniel por darme la oportunidad de trabajar con él, por compartir sus conocimientos y brindarme su apoyo para poder realizar este trabajo.

A los miembros del jurado por sus valiosas aportaciones y comentarios para enriquecer esta tesis.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y al Sistema Nacional de Investigadores por la beca otorgada para realizar los estudios de doctorado.

Al personal Técnico del Instituto de Química de la UNAM en especial: a la Q. María de los Angeles Peña y a la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar por la determinación de los espectros de RMN, al IQ. Luis Velasco y al M. en C. Javier Pérez por la determinación de los espectros de masas y a la QFB. Rocío Patiño por la determinación de los espectros de IR.

A mis compañeros de laboratorio: Anita, Evin, Angel y Rogelio por su apoyo y amistad.

A la memoria de mi mamá Dolores Galeana, por todo el amor que me dió, y por impulsarme para seguir adelante y lograr mis objetivos.

A mi papá Filemón León, a mi hermanis Alicia León y a mi abuelita Ma. Siria por el amor que cada día me dan y la fortaleza para seguir adelante a pesar de las adversidades.

A José Fernando Fuentes por el amor, cariño, comprensión y por los hermosos momentos que compartimos mientras estuvimos juntos.

INDICE

Resumen	-----	1
Summary	-----	2
1).- Antecedentes:		
1.1).- Introducción	-----	3
1.2).- Biogénesis de furanos 2,4-disustituidos	-----	4
1.3).- Biosíntesis de los shikonofuranos	-----	8
1.4).- Síntesis de furanos 2,4-disustituidos	-----	11
2).- Objetivos	-----	18
3).- Discusión de resultados:	-----	20
3.1).- Síntesis de 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanol,		
2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanol y		
2-(4-angeloímetil-2-furil)-4-vinilanol	-----	23
3.2).- Síntesis de 4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-vinilanol,		
4-(4-formil-2-furil)-2-vinilanol y		
4-(4-angeloímetil-2-furil)-2-vinilanol	-----	51
4.3).- Experimentos para la síntesis de los shikonofuranos	-----	67

5).- Conclusiones	-----	94
6).- Parte experimental	-----	96
7).- Bibliografía	-----	125
8).- Espectroscopia	-----	130

RESUMEN

En éste trabajo se describe una ruta sintética para la obtención de furanos 2,4-disustituidos de origen natural.

La síntesis involucra una reacción de Hörner-Emmons entre un β -cetofosfonato y la 1,3-diacetoxi-2-propanona, seguida de la ciclización en medio ácido de la γ,γ' -diacetoxienona así generada, lo que da lugar a la formación de un anillo de furano.

Como resultado de ésta investigación se sintetizaron tres furanos 2,4-disustituidos de origen natural, el 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanol, el 2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanol y el 2-(4-angelóilmetil-2-furil)-4-vinilanol, así como los isómeros estructurales (no naturales) el 4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-vinilanol, el 4-(4-formil-2-furil)-2-vinilanol y el 4-(4-angelóilmetil-2-furil)-2-vinilanol. La síntesis de los isómeros no naturales se hizo necesaria para apoyar las estructuras propuestas originalmente por Bohlmann ya que debido a diferencias espectroscópicas y físicas con los compuestos sintéticos, se introdujeron dudas sobre su identidad

Por otro lado se sintetizó también otro furano 2,4-disustituido, el 2-[4-formilfuril]-4-metoxianisol, el cual es un precursor potencial para la síntesis del grupo de furanos de origen natural denominados shikonofuranos.

SUMMARY

In this work we describe the synthesis of natural 2,4-disubstituted furans.

The synthesis involves a Hörner-Emmons reaction between a β -ketophosphonate and 1,3-diacetoxy-2-propanone, followed by acid treatment of the γ,γ' -diacetoxyenone, which cyclizes to the furan ring.

The outcome of this investigation was the synthesis of the three natural 2,4-disubstituted furans 2-(4-acetoxymethyl-2-furyl)-4-vinylanisole, 2-(4-formyl-2-furyl)-4-vinylanisole and 2-(4-angeloylmethyl-2-furyl)-4-vinylanisole. The synthesis of the isomeric furans 4-(4-acetoxymethyl-2-furyl)-2-vinylanisole, 4-(4-formyl-2-furyl)-2-vinylanisole and 4-(4-angeloylmethyl-2-furyl)-2-vinylanisole was necessary because we found some differences in melting points and ^1H NMR spectroscopic data when compared with those published for the natural products.

On the other hand, another 2,4-disubstituted furan potentially useful intermediate for shikonofuran synthesis was also synthesized.

1) Antecedentes

1.1) Introducción

Al igual que otros compuestos heterocíclicos, los furanos tienen un papel importante en la industria química debido a su presencia como unidad estructural en muchas moléculas biológicamente activas empleadas en fármacos, saborizantes y fragancias.^{1, 2, 3}

Además, los furanos sustituidos son intermediarios sintéticos versátiles para la preparación de una gran variedad de compuestos orgánicos, tanto heterocíclicos como alicíclicos; ya que, por ejemplo, pueden ser usados como dienos en la reacción de Diels-Alder ó como compuestos 1,4-dicarbonílicos “latentes”.^{1, 2, 3}

Los anillos furánicos también se encuentran presentes en un importante número de compuestos de origen natural principalmente terpenos, siendo responsables de la actividad biológica mostrada por muchos de estos productos naturales. Ejemplos de ello son el ácido (1*E*,5*Z*)-(2,6-dimetilocta-1,5,7-trienil)-4-furanoico⁴ **1** (Figura 1), el cual fue aislado de *Sinularia gonatodes*, un coral australiano y posee actividad antiinflamatoria; el ácido cristático⁵ **2** (Figura 1), un metabolito secundario aislado del hongo *Allbatrellus cristatus* el cual muestra actividad antibiótica contra bacterias Gram positivas y el γ -aminoácido proximicina A **3** (Figura 1) aislado de un actinomicetes marino del género *Verrucosispora* y posee actividad antitumoral.⁶

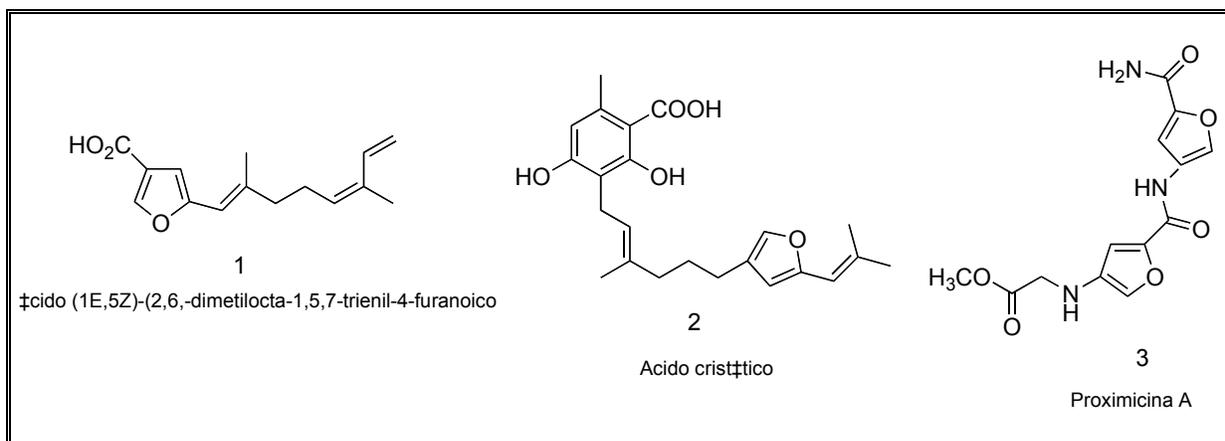


Figura 1. Algunos furanos de origen natural que muestran actividad biológica.

1.2) Biogénesis de furanos 2,4-disustituidos

El grupo de furanos 2,4-disustituidos de origen natural que se eligió para el desarrollo de esta tesis, lo conforman los compuestos 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanisol **4** (Figura 2), 2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol **5** y 2-(4-angeloímetil-2-furil)-4-vinilanisol **6**, los cuales fueron aislados por Bohlmann y colaboradores de las partes aéreas de *Trichogonia prancii*,^{7, 8} una planta brasileña.

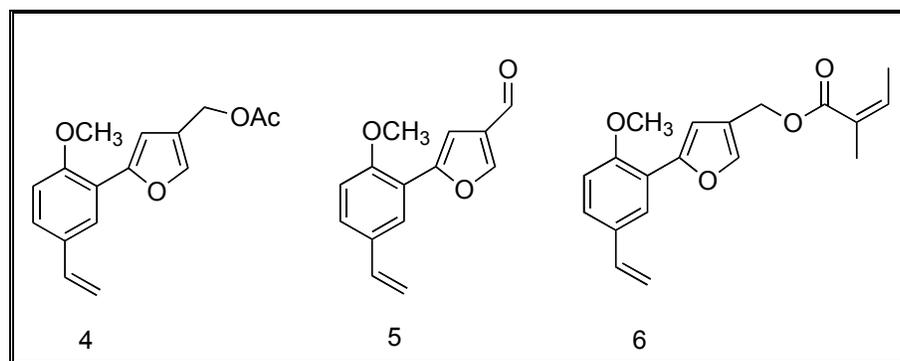


Figura 2. 2-(4-Acetoximetil-2-furil)-4-vinilanisol (**4**), 2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol (**5**) y 2-(4-angeloímetil-2-furil)-4-vinilanisol (**6**).

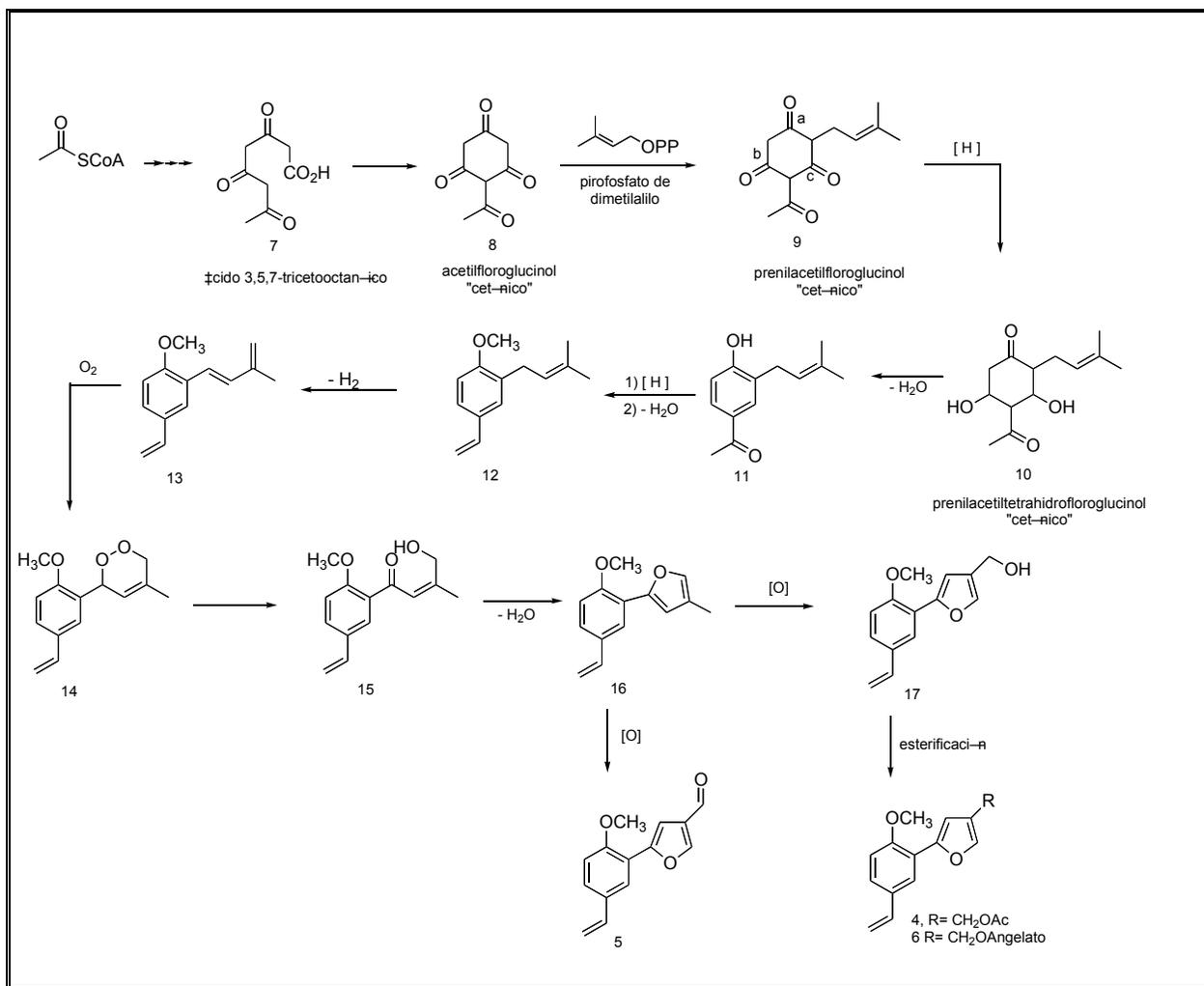
Si bien la fundamentación espectroscópica en que se basó la asignación estructural por parte de los investigadores alemanes parece correcta, no se consideró el detalle de la biogénesis de estos productos naturales.

Biogenéticamente la transformación de estos compuestos debe involucrar la condensación de 3 unidades de acetil CoA para dar como intermediario el ácido 3,5,7-tricetooctanóico **7** (Esquema 1), seguido de una condensación de Claisen intramolecular para obtener el acetilfloroglucinol cetónico **8**, al que se le incorpora una cadena prenilada mediada por el pirofosfato de dimetilalilo (prenilo).

El siguiente paso involucra la reducción de las cetonas de las posiciones **b** y **c** del prenilacetilfloroglucinol cetónico **9** (Esquema 1) seguido de una deshidratación y aromatización que da lugar a la formación de **11**. A continuación la cetona se reduce y deshidrata para formar el grupo vinilo **12** y la cadena prenilada se deshidrogena a un dieno conjugado **13** sobre el cual lleva a cabo la cicloadición de oxígeno.

Finalmente el peróxido cíclico resultante **14** (Esquema 1) se abre e isomeriza a su forma hidroxicetónica **15**, la cual se cicliza y deshidrata al anillo de furano **16**. La subsecuente oxidación del grupo metilo a aldehído genera **5** (Esquema 1), mientras que la esterificación del intermediario alcohólico **17** con el agente acilante apropiado da lugar a **4** y **6** (Esquema 1).

Es importante señalar que el verdadero orden en que ocurren las diferentes transformaciones biogénicas pueden ser distintos a los que se muestran en el esquema 1.



Esquema 1. Biogénesis hipotética de los furanos 2,4-disustituídos aislados de *Trichogonia prancii*.

Por otro lado, si en el intermediario de prenilacetilfloroglucinol cetónico **9** (Esquema 2) las cetonas que son reducidas son las de las posiciones **a** y **c**, y se siguen las mismas reacciones mencionadas antes, se obtendrían los furanos isoméricos **18-20** (Figura 3) que, sin embargo, poseen el mismo patrón de sustitución aromático 1, 2, 4 que los compuestos **4-6** (Figura 2). Esta observación es importante, pues si bien es seguro que el patrón de sustitución

de los productos naturales es 1, 2, 4, biogénicamente las estructuras podrían corresponder tanto a 4-6 (Esquema 1) como a 18-20 (Esquema 2). Más adelante se retomará este punto.

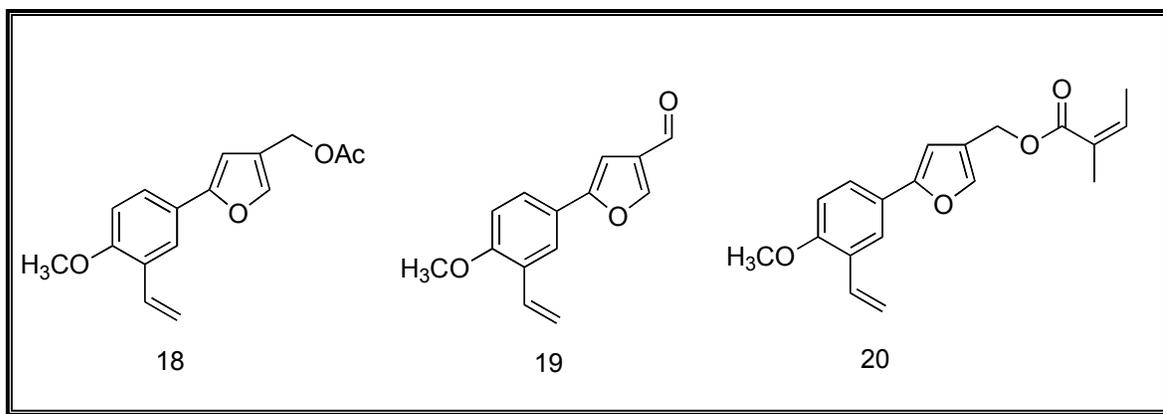
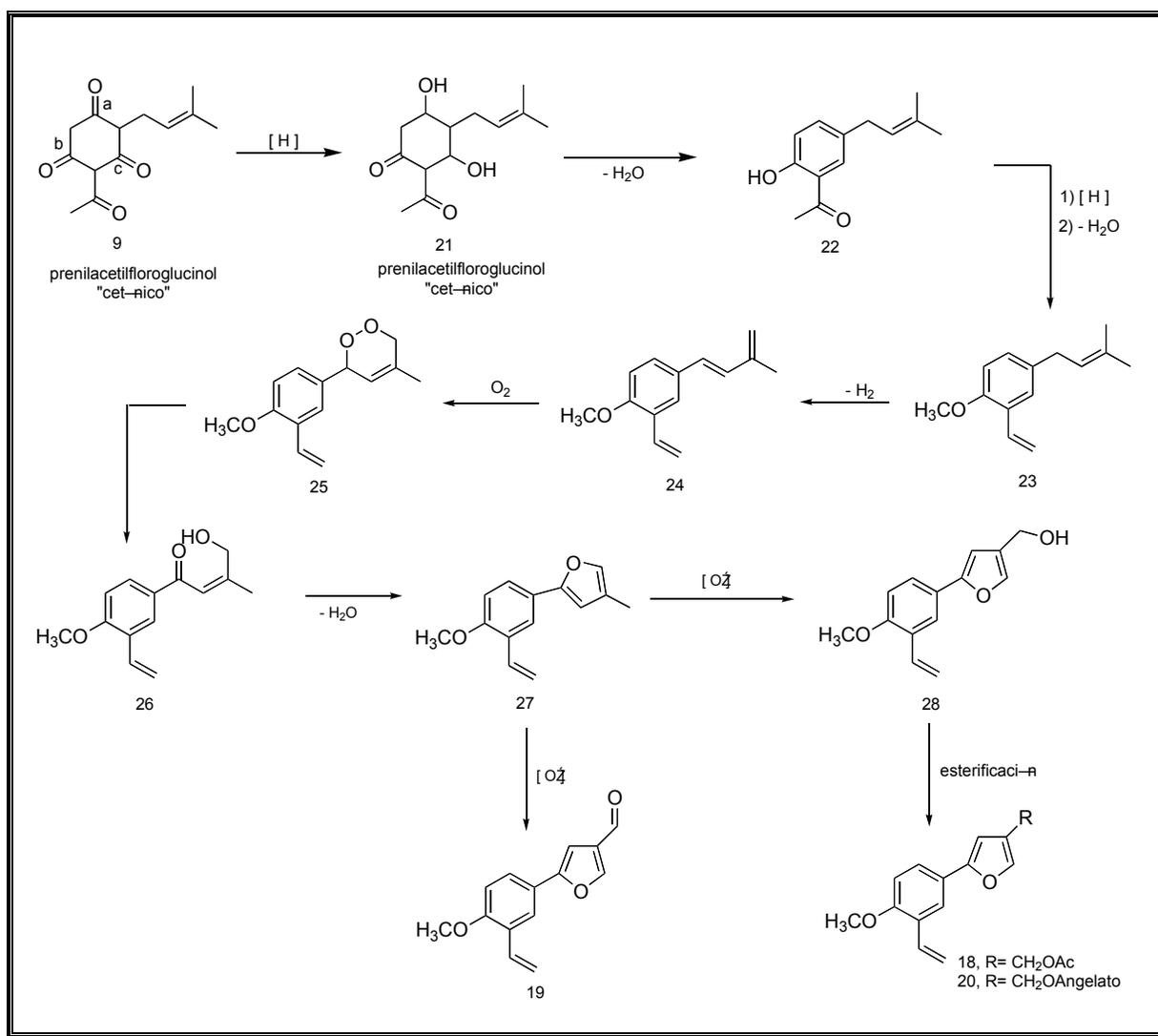


Figura 3. 4-(4-Acetoximetil-2-furil)-2-vinilanol (**18**), 4-(4-formil-2-furil)-2-vinilanol (**19**) y 4-(4-angelóilmetil-2-furil)-2-vinilanol (**20**).



Esquema 2. Biogénesis hipotética alterna dirigida hacia los furanos 2,4-disustituidos **18-20**.

1.3) Biosíntesis de los shikonofuranos

Otro grupo de furanos 2,4-disustituidos de origen natural que también se eligió para desarrollar su síntesis en el laboratorio, está integrado por los compuestos denominados

shikonofuranos A **29**, B **30** y C **31** (Figura 4), los cuales fueron aislados de las raíces de *Arnebia euchroma* y de *Lithospermum erythrorhizon*. Ambas plantas se usan en la medicina tradicional oriental por su actividad antipirética, antibacterial y anti-inflamatoria.^{9, 10, 11}

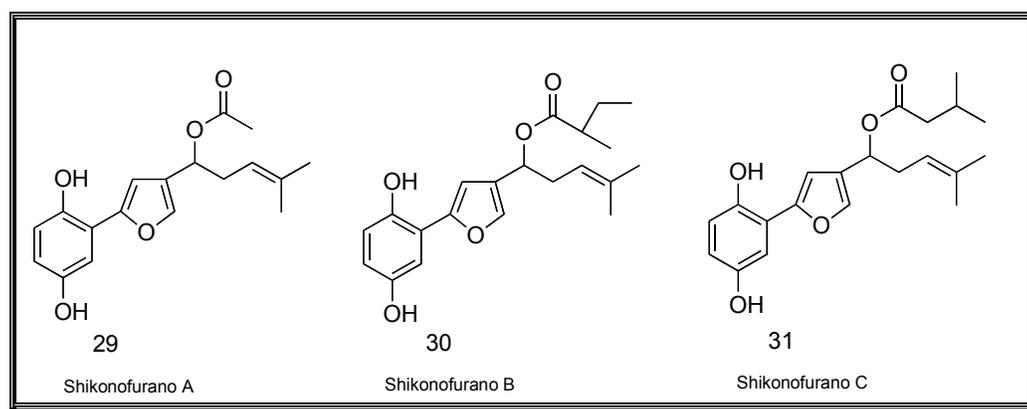
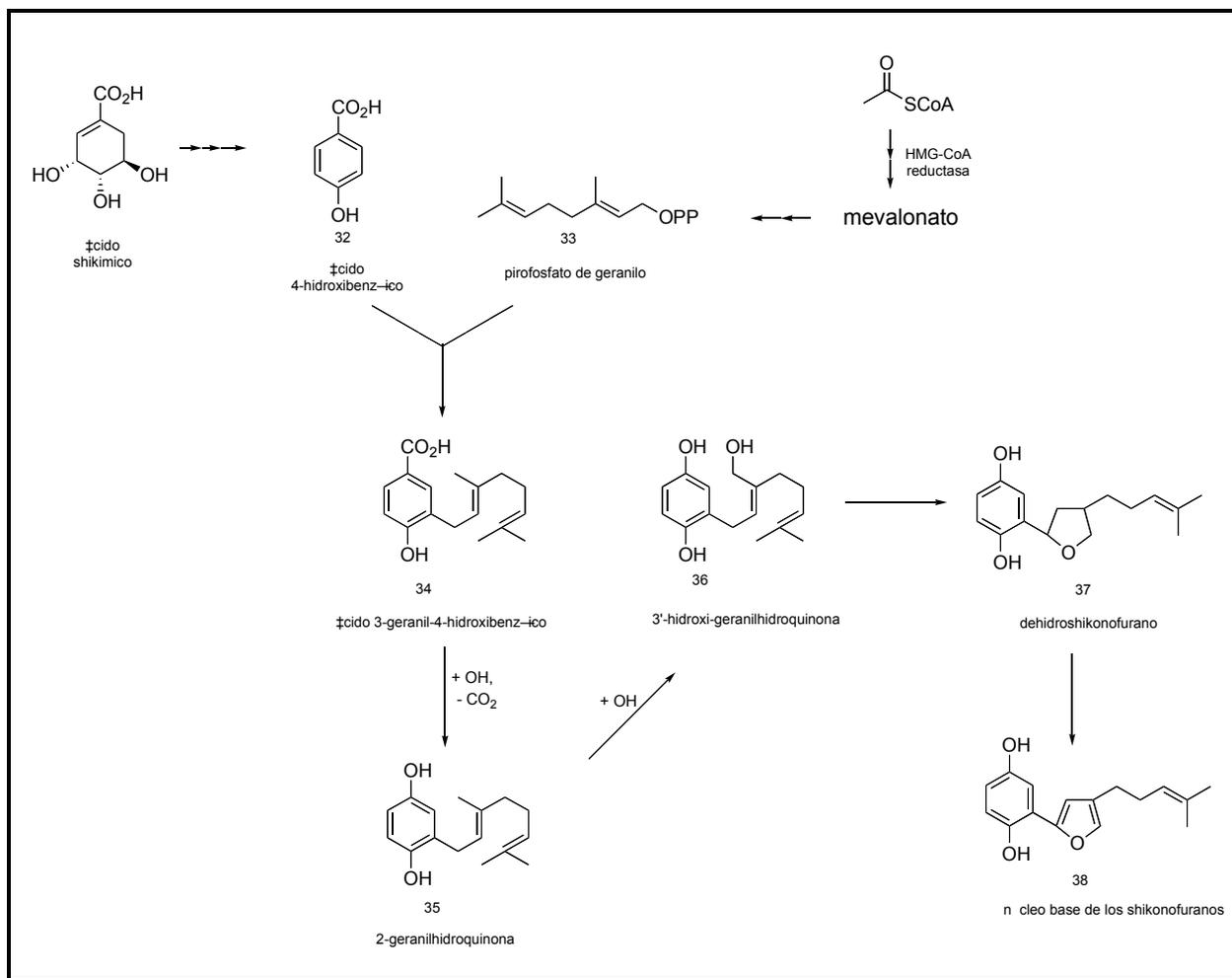


Figura 4. Shikonofuranos A (**29**), B (**30**) y C (**31**).

La ruta biosintética que se ha descrito en la literatura^{9, 10, 11} para la formación de los shikonofuranos sugiere que se inicia a partir de dos precursores: el ácido 4-hidroxibenzóico **32** (Esquema 3) y el pirofosfato de geranilo **33**. Esta reacción es catalizada por la 4-hidroxibenzoato geranil transferasa, dando lugar a la formación del primer intermediario, que es el ácido 3-geranil-4-hidroxibenzóico **34**.

El siguiente paso involucra la formación de la 2-geranilhidroquinona **35** (Esquema 3) via una hidroxilación y descarboxilación, a continuación se lleva a cabo la obtención de la 3'-hidroxigeranilhidroquinona **36** a través de una hidroxilación alílica de la geranilhidroquinona. El último paso de ésta biosíntesis consiste en la ciclización de la cadena de geranilo **37** (Esquema 3) que da lugar a la formación del anillo de furano **38** y, aunque se desconoce

como se lleva a cabo la transformación, probablemente sigue un mecanismo análogo al descrito para el caso de los compuestos furánicos aislados de *Trichogonia prancii*.



Esquema 3. Biosíntesis de los shikonofuranos.

1.4) Síntesis de furanos 2,4-disustituídos

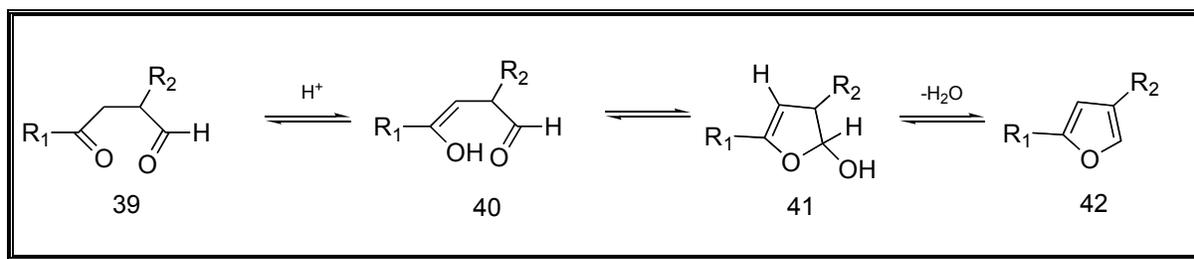
Se han desarrollado varios métodos para la preparación de furanos conteniendo un patrón de sustitución en las posiciones 2,4. Algunos de estos métodos involucran la sustitución del anillo de furano y otros la formación del heterociclo a partir de precursores acíclicos.

Sin embargo, la preparación de furanos 2,4-disustituídos a partir de un anillo de furano sustituido es difícil, debido a la tendencia del furano a aceptar electrófilos en las posiciones C-2 y/o C-5 del anillo heterocíclico y a la susceptibilidad de ser litiado en las mismas posiciones. Por lo tanto, el éxito de esta estrategia para preparar furanos 2,4-disustituídos dependerá del uso de grupos que dirijan y/o bloqueen la sustitución en las posiciones favorecidas. Por razones de espacio, este tipo de métodos no serán revisados en esta tesis y sólo se mencionarán algunos de los métodos del segundo grupo por ser del tipo al que pertenece el método que se empleó en esta investigación.

Así, a continuación se mencionan algunos métodos que se han utilizado en la obtención de furanos 2,4-disustituídos a partir de la ciclización de sustratos 1,4-difuncionales.

1.4.1 Síntesis de Paal-Knorr:

La ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos **39** (Esquema 4), en condiciones ácidas se conoce como la síntesis de Paal-Knorr y es uno de los métodos más importantes para la preparación de furanos¹² **42**.

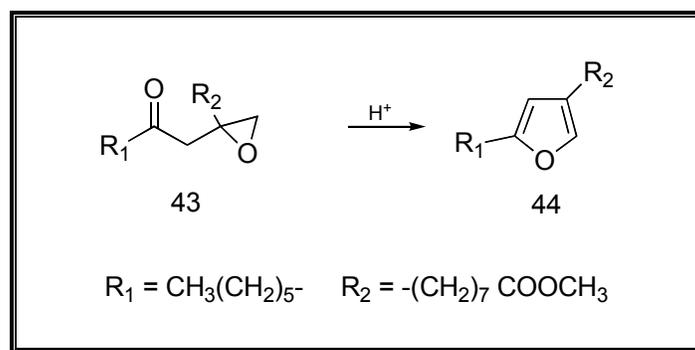


Esquema 4. Síntesis de Paal-Knorr.

El principal problema de este método es la preparación adecuada del sustrato de partida, así como a las condiciones relativamente drásticas que se requieren para la ciclización.

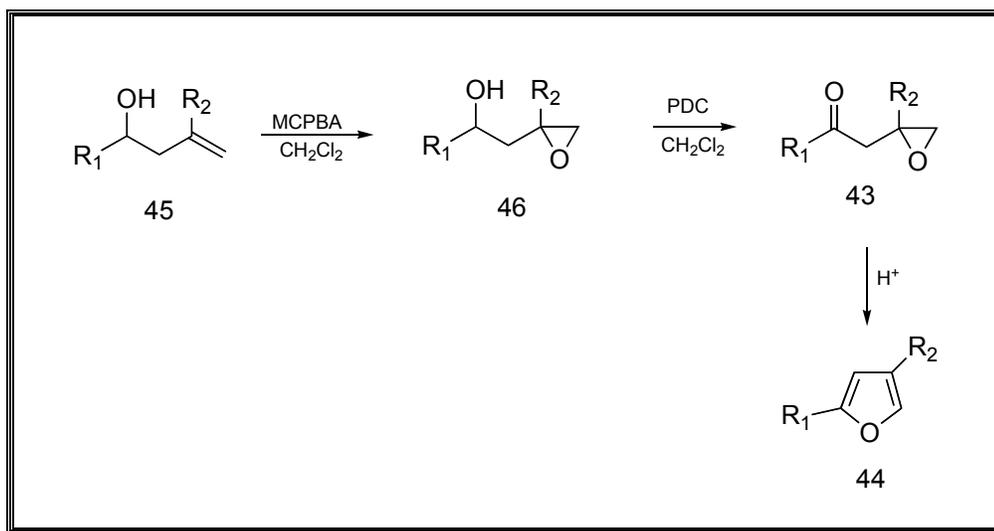
1.4.2 A partir de epoxicetonas:

La conversión de epoxicetonas en furanos 2,4-disustituídos mediante catálisis ácida, involucra la preparación de las β,γ-epoxicetonas **43** (Esquema 6) apropiadas para generar el furano **44** (Esquema 5) con los sustituyentes deseados.^{13, 14}



Esquema 5. Conversión de β,γ-epoxicetonas en furanos 2,4-disustituídos.

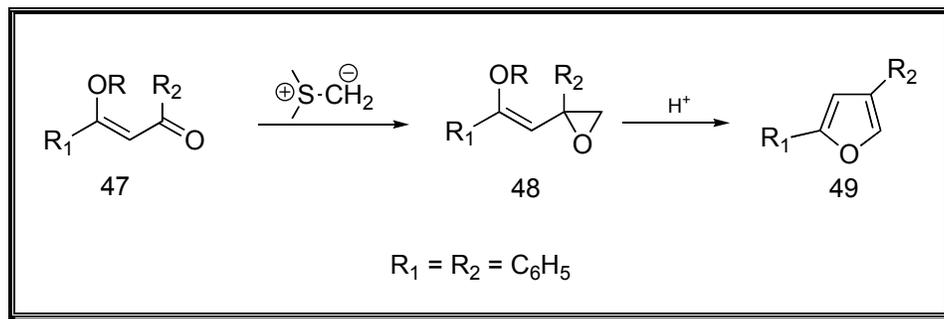
Las β,γ -epoxicetonas **43** (Esquema 6), se pueden preparar a partir de los alcoholes insaturados **45**, por epoxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico y posterior oxidación de **46** con dicromato de piridinio.



Esquema 6. Preparación de sustratos β,γ -epoxicetonas.

1.4.3 A partir de éteres de enol de compuestos β -dicarbonílicos:

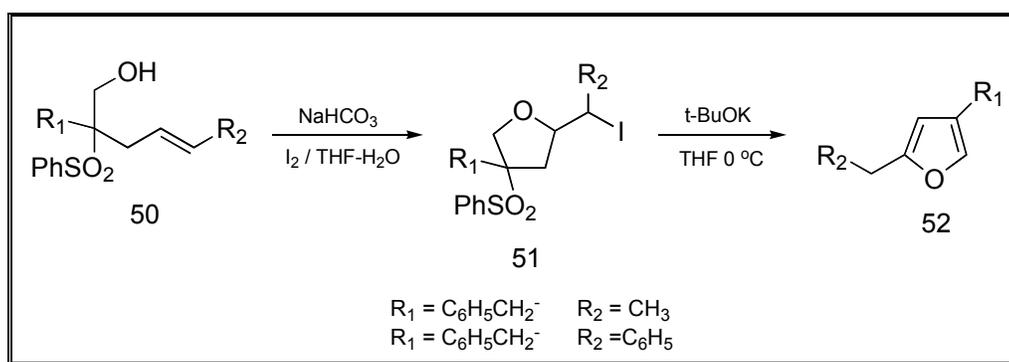
La condensación de éteres de enol de compuestos β -dicarbonílicos **47** (Esquema 7) con metiluro de dimetilsulfonio permite la preparación de furanos 2,4-disustituídos **49**. El ataque del iluro al carbono del carbonilo da lugar a la formación de los epóxi éteres de enol intermedarios **48** (Esquema 7), que por tratamiento ácido dan lugar al anillo de furano.¹⁵ Nótese que este método es similar al anterior.



Esquema 7. Conversión de éteres de enol de compuestos β-dicarbonílicos en furanos 2,4-disustituídos.

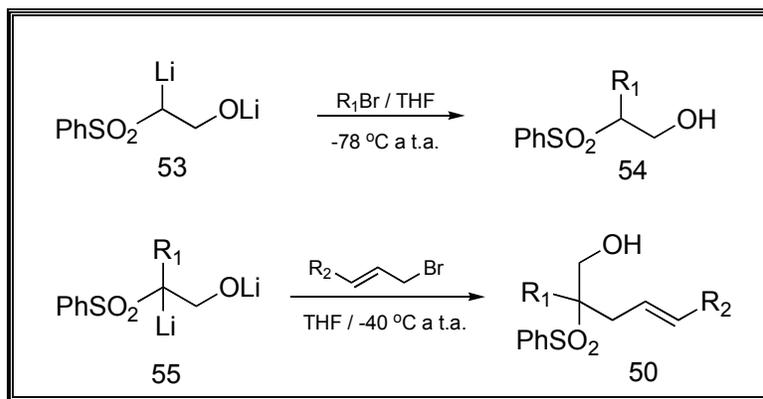
1.4.4 A partir de β-hidroxisulfonas:

Las β-hidroxisulfonas **50** (Esquema 8) pueden ser transformadas en furanos 2,4-disustituídos **52** por medio de una halociclización utilizando I_2 . Posteriormente el intermediario tetrahidrofurano **51** (Esquema 8), es tratado con $t\text{-BuOK}$ para eliminar los grupos salientes presentes e inducir la aromatización.¹⁶



Esquema 8. Conversión de β-hidroxisulfonas en furanos 2,4-disustituídos.

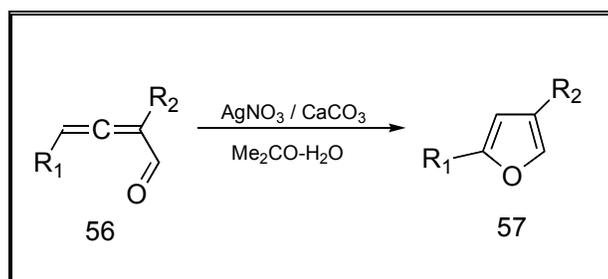
Las β-hidroxisulfonas **50** (Esquema 9) se preparan a partir de una doble C-alquilación del dianión del 2-(fenilsulfonyl)-etan-1-ol con un haluro de alilo y algún otro agente alquilante.



Esquema 9. Preparación de α -alquil,alil- β -hidroxisulfonas.

1.4.5 A partir de alenilaldehídos conjugados:

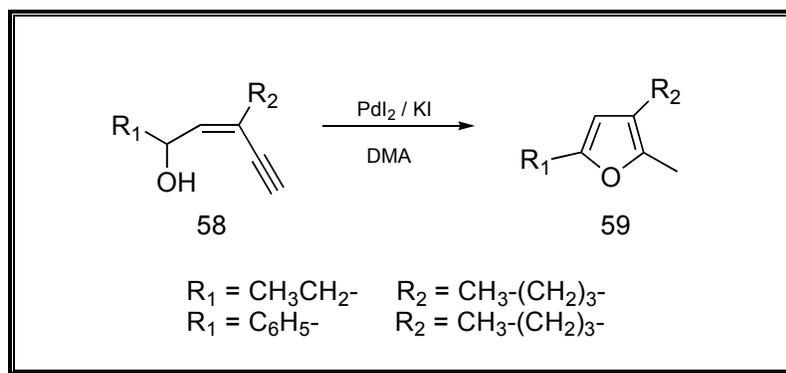
Otra ruta para preparar furanos 2,4-disustituidos **57** (Esquema 10) involucra la ciclización de alenilaldehídos conjugados **56** con $\text{AgNO}_3/\text{CaCO}_3$ en acetona acuosa.^{17,18}



Esquema 10. Conversión de alenilaldehídos conjugados en furanos 2,4-disustituidos.

1.4.6 A partir de γ -alquínalcoholes alílicos:

Una metodología alterna para la síntesis de furanos 2,4-disustituidos **59** (Esquema 11), involucra la ciclización de (*Z*)-2-en-4-in-1-oles **58** utilizando como catalizador PdI_2 junto con KI en N,N-dimetilacetamida como disolvente, bajo condiciones neutras.



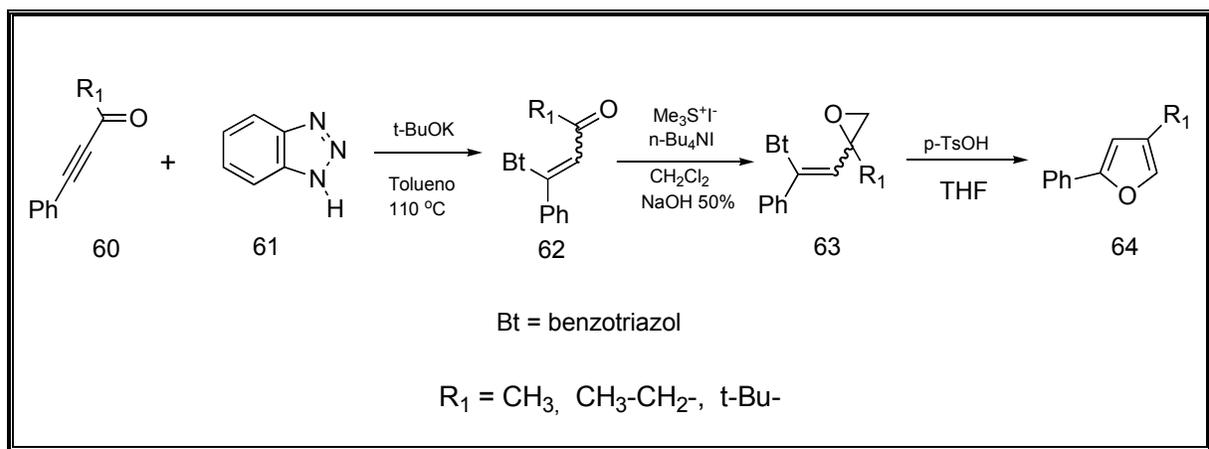
Esquema 11. Conversión de γ -alquínalcoholes alílicos en furanos 2,3,5-trisustituidos.

El exceso de ion yoduro es necesario para disolver el PdI_2 en el medio de reacción. La ciclización se produce por el ataque nucleofílico intramolecular del grupo hidroxilo al triple enlace C-C, el cual se encuentra coordinado con el Pd (II), seguido de la pérdida de un protón y subsecuente isomerización.²

1.4.7 A partir de 2-oxiranil-vinilbenzotriazoles:

La reacción entre alquínilcetonas conjugadas **60** (Esquema 12) y benzotriazol **61** en presencia de cantidades catalíticas de t-BuOK en tolueno, da lugar a la formación de

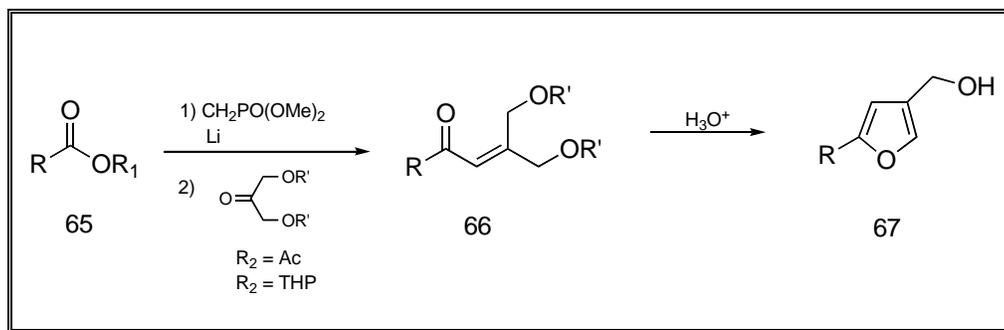
cetonas β -benzotriazolil insaturadas **62** como una mezcla de isómeros *E/Z*, cuyo tratamiento con yoduro de trimetilsulfonio permite la formación de los epóxidos intermediarios **63** (Esquema 12), los cuales en condiciones ácidas generan furanos 2,4-disustituidos¹⁹ **64**.



Esquema 12. Conversión de 2-oxiranil-vinilbenzotriazoles en furanos 2,4-disustituidos.

2) Objetivos

- a) Aplicar el método previamente desarrollado en nuestro laboratorio en la síntesis de furanos 2,4-disustituídos específicos, con el objeto de determinar la generalidad y versatilidad del procedimiento.
- b) Modificar el método original de síntesis de furanos 2,4-disustituídos mostrado en el Esquema 13 con la finalidad de usar condiciones ácidas menos severas durante la ciclización para generar el furano. Específicamente, se desea sustituir la 1,3-diacetoxi-2-propanona (R= Ac) por su derivado ditetrahidropirano que es conocido que debe hidrolizarse fácilmente en medio ácido.



Esquema 13. Formación del anillo de furano.

- c) Aplicar esta metodología a la síntesis de productos naturales. En esta fase de la investigación se eligieron moléculas relativamente sencillas con el propósito de explorar el método.
- d) Establecer rutas sintéticas para la obtención de los siguientes furanos naturales 2,4-disustituídos. (Figura 5).

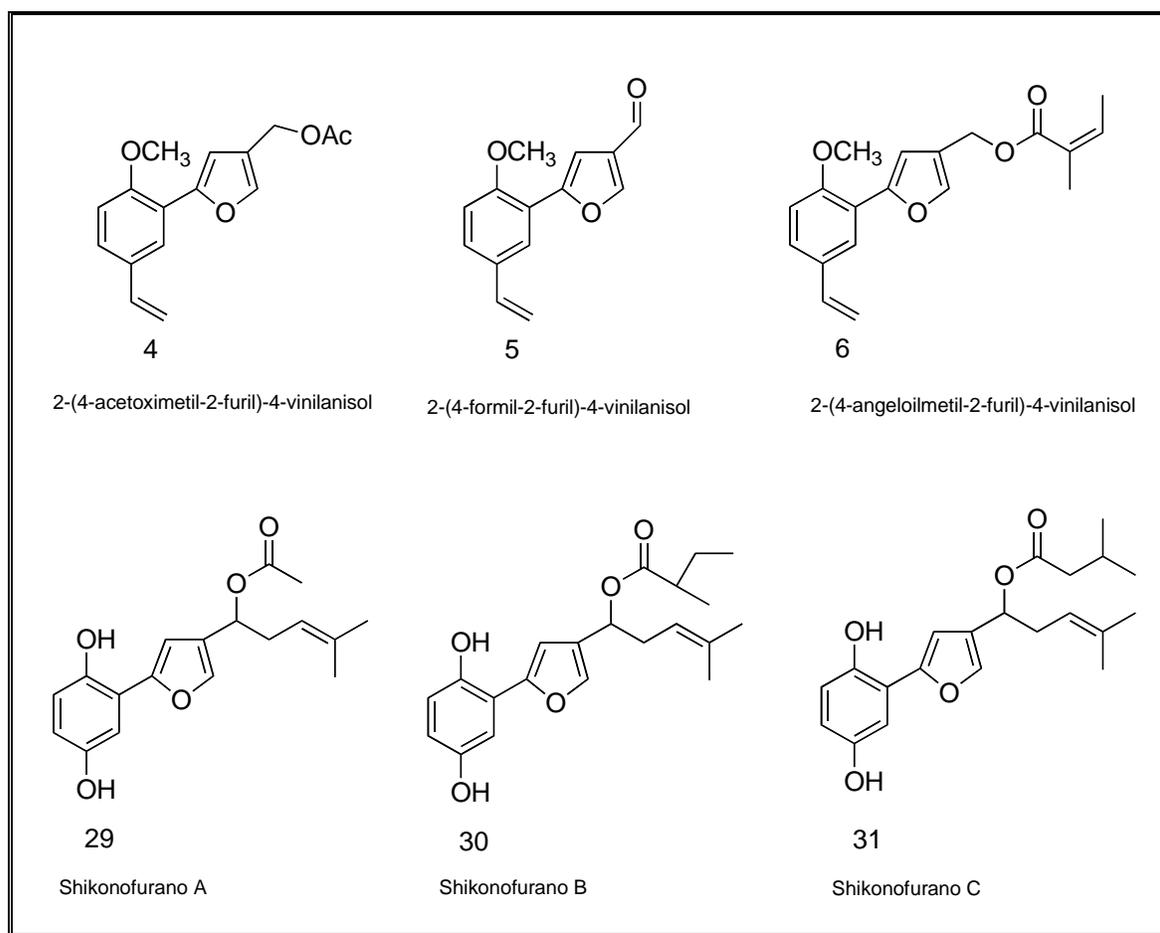
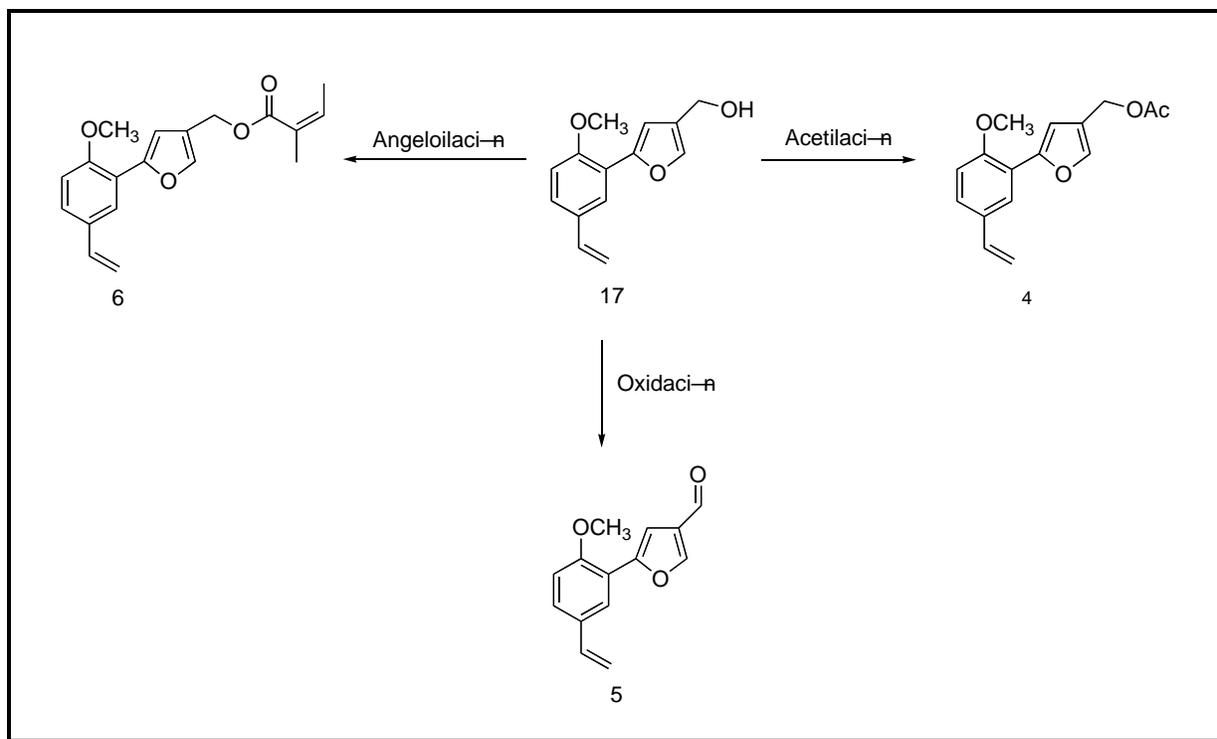


Figura 5. Furanos naturales 2,4-disustituidos elegidos para sus síntesis en la presente tesis.

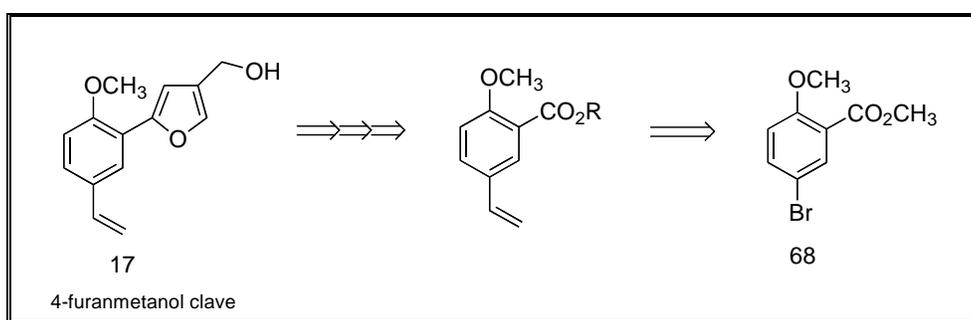
3) Discusión de resultados

Como se indica en el Esquema 13 (pág. 18), el método de síntesis de furanos 2,4-disustituidos permite preparar 4-furanmetanoles-2-sustituidos **67** que para el caso de las síntesis de los compuestos **4-6** (Esquema 14), resultan muy convenientes. En efecto, si en el Esquema 13 el sustituyente R representa un grupo 2-metoxi-5-vinilfenilo, el 4-furanmetanol resultante **17** (Esquema 14), en principio, podría ser convertido fácilmente en los compuestos **4** y **6** por una simple reacción de esterificación con el agente acilante apropiado, mientras que el compuesto **5** se obtendría por una reacción de oxidación.



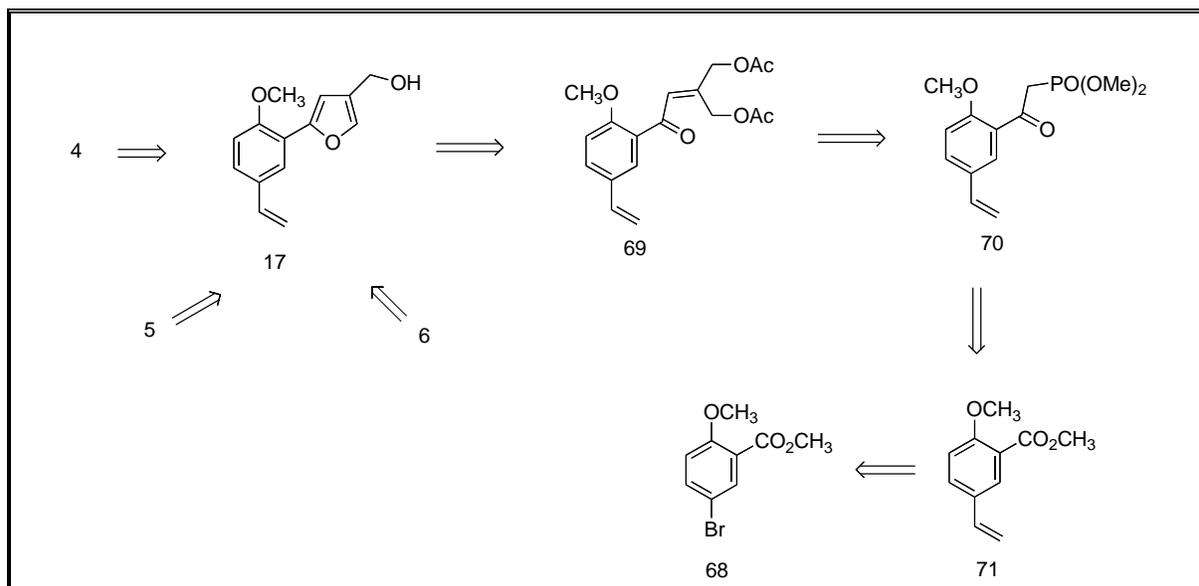
Esquema 14. El 2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-vinilanisol **17** como intermediario clave para la síntesis de los productos naturales **4-6**.

Por otro lado, para la preparación del 4-furanmetanol clave **17** (Esquema 15), se aplicaría la metodología ilustrada en el Esquema 13 (pág. 18), para generar el anillo de furano, que como también se indica en el Esquema 15 requiere del éster **68** como materia prima.



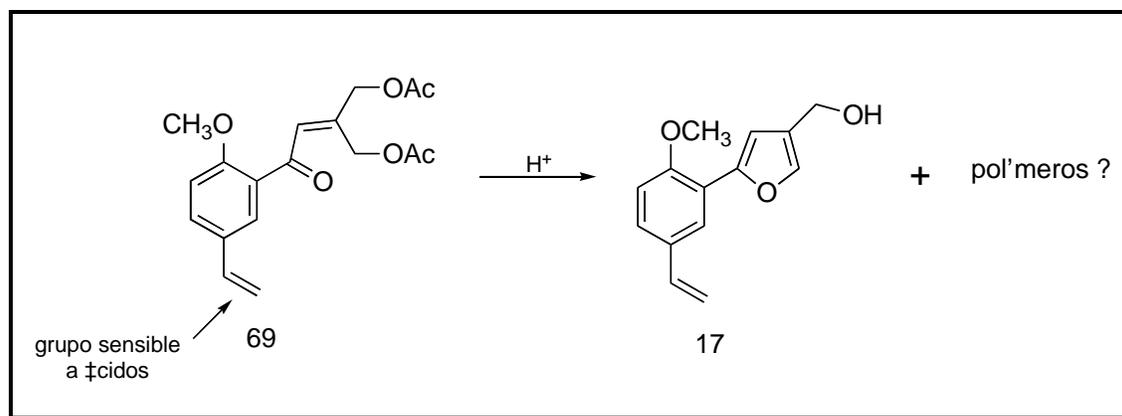
Esquema 15. El 5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (**68**) como materia prima para la síntesis de los productos naturales **4-6**.

Por lo tanto, el primer análisis retrosintético en el que se basarían las síntesis de **4-6**, se muestra en el Esquema 16.



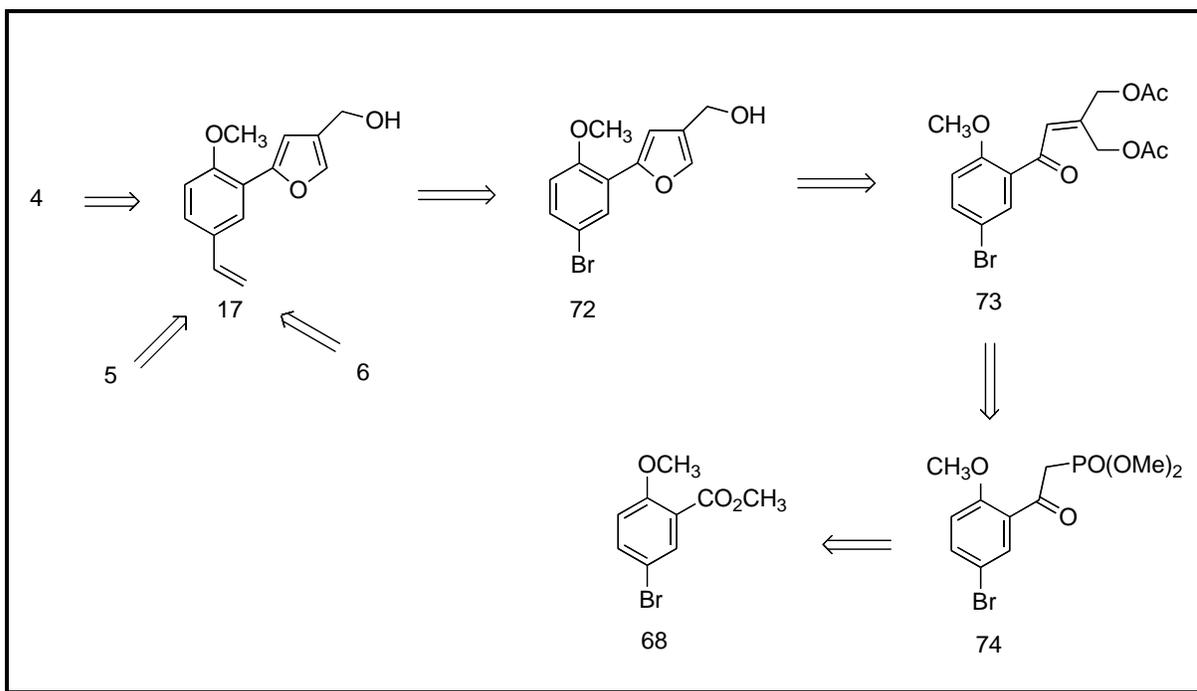
Esquema 16. Primer esquema retrosintético para los productos naturales **4-6**.

Sin embargo, aunque desde el punto de vista químico el esquema retrosintético anterior (Esquema 16) puede llevarse a cabo, por razones prácticas pareció conveniente hacerle una modificación. El método que desde un principio se consideró utilizar para introducir el grupo vinilo aromático era la reacción de Stille, por su probada eficiencia en un considerable número de casos y a su compatibilidad con el grupo éster presente. Obviamente, si la reacción de vinilación de Stille se realizara al inicio de la síntesis como indica el esquema retrosintético original (Esquema 16), existiría el peligro potencial que el grupo vinilo se afectara durante la reacción de ciclización para formar el furano en condiciones ácidas, pues este grupo es sensible a ácidos y podría polimerizarse (Esquema 17). Por lo tanto, en su lugar se optó por realizar la síntesis de un furano con un sustituyente aromático bromado requerido para la reacción de Stille y hasta las etapas finales de la síntesis introducir el grupo vinilo.



Esquema 17. Riesgo potencial del grupo vinilo aromático durante la formación del furano en condiciones ácidas.

Hechas estas consideraciones, el esquema retrosintético final para la síntesis de los productos naturales 4-6 (Esquema 18) fue el siguiente:



Esquema 18. Análisis retrosintético final para la síntesis de los productos naturales **4-6**.

3.1 SÍNTESIS DE:

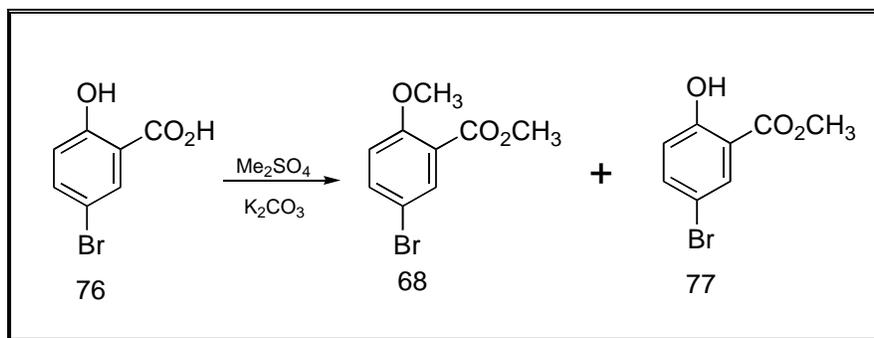
2-(4-ACETOXIMETIL-2-FURIL)-4-VINILANISOL (4),

2-(4-FORMIL-2-FURIL)-4-VINILANISOL (5),

2-(4-ANGELOÍLMETIL-2-FURIL)-4-VINILANISOL (6).

La ruta de síntesis se inició con la preparación del 5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo **68** (Esquema 19). Aunque la preparación de **68** a partir del ácido 5-bromosalicílico comercial **76** se debe poder hacer en etapas, por ejemplo, por una esterificación de Fischer seguida de la metilación de Williamson del fenol con sulfato de dimetilo y base, por razones obvias resultaba atractivo intentar su preparación en un solo paso. En efecto, puesto que antes de que se forme el fenóxido intermediario para la reacción de Williamson se debe

formar el anión carboxilato, si se agrega una cantidad suficiente de base se puede pensar en la formación del dianión cuya metilación daría el 5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo **68** (Esquema 19).



Esquema 19. Preparación del 5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (**68**).

Inicialmente la reacción se llevó a cabo con acetona que es el disolvente más común para este tipo de transformación.²⁰ Sin embargo, a pesar de los largos tiempos de reacción empleados (~48 h) la reacción no se pudo completar, obteniéndose en el mejor de los casos una mezcla 2:1 del 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo **77** (Tabla 1) y el 5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo **68**.

Disolvente	Rendimiento 68 (%)	Rendimiento 76 (%)
Acetona	33	67
2-Butanona	60	40
Acetonitrilo	88	12

Tabla 1. Disolventes empleados en la reacción para la preparación del 5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (**68**).

Una vez separados por cromatografía, la identificación de los compuestos se hizo por sus espectros de IR, ya que **77** (Esquema 19) muestra la banda correspondiente al OH en 3180 cm^{-1} , mientras que **68** no muestra ninguna banda de absorción en esa región. En este caso la espectroscopia de RMN- ^1H fue de igual ayuda, pues ambos compuestos presentan una sola señal sencilla para los grupos OCH_3 debido a la coincidencia de desplazamientos químicos para los dos OCH_3 de **68** (Esquema 19) en δ 3.88. Por supuesto, la integración de las señales para los OCH_3 es de 6H para **68** y de 3H para **77**. Por otro lado, el compuesto **77** (Figura 6) muestra la señal para el OH fenólico en δ 10.8, lo cual es indicativo que se encuentra formando un puente de hidrógeno con el carbonilo del éster. Resulta lógico pensar entonces que la fuerza de unión en el puente de hidrógeno presente en **77** es lo que dificulta su eliminación por la base y subsecuente metilación a **68** (Esquema 19) lo que explica el resultado experimental observado.

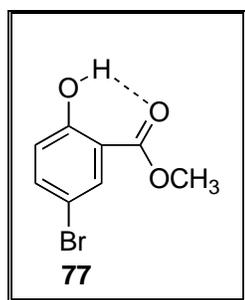
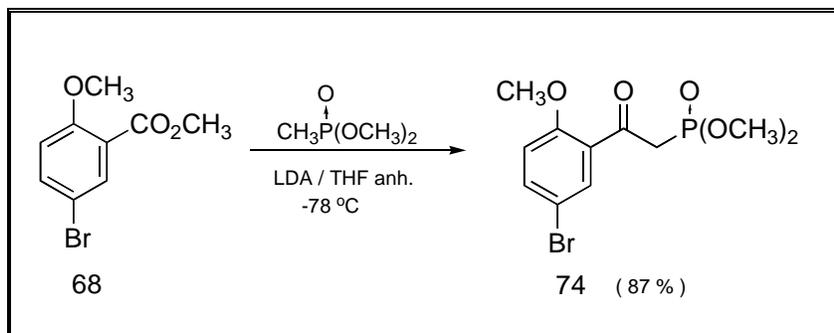


Figura 6. Formación del puente de hidrógeno del 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (**77**).

Para aumentar la reactividad del hidrógeno del fenol hacia la base, primero se incrementó la temperatura de la reacción manteniendo prácticamente constante la polaridad del disolvente (acetona vs 2-butanona) Tabla 1 y, aunque se observó alguna mejora en la relación de productos (relación 7/8 de 40:60), el resultado

todavía no era adecuado para los propósitos de la síntesis. Finalmente, el uso de acetonitrilo como disolvente resultó conveniente pues además de poder alcanzar una temperatura alta en el medio de reacción ($\sim 80\text{ }^{\circ}\text{C}$), su mayor polaridad permitió disminuir la cantidad de **77** a $\sim 10\%$.

El siguiente paso consistió en la preparación del 5-bromo-2-metoxifenacil fosfonato de dimetilo **74** (Esquema 20). Este se obtuvo como resultado de una condensación tipo Claisen del anión del metilfosfonato de dimetilo con el éster **68**. En esta reacción se usó como base LDA, en THF anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El producto se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 87 % y punto de fusión de $93\text{-}95\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Esquema 20. Preparación del 5-bromo-2-metoxifenacil fosfonato de dimetilo (**74**).

En el espectro de IR de **74** aparecen las bandas características de los enlaces P-O y P-O-C en 1254 y 1064 cm^{-1} , respectivamente. En el espectro de RMN-¹H de **74** (Figura 7), se observa la señal debida al metileno H-8 como un doblete por acoplamiento con el fósforo en δ 3.79 (d, $J = 22.0\text{ Hz}$, 2H). También se observan las señales debidas a los OCH₃ del fosfonato en δ 3.77 (s, 3H) y 3.72 (s, 3H).

Además se observan las señales correspondientes a los tres hidrógenos aromáticos H-6, H-4 y H-3 en δ 7.81 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.6, 9.0$ Hz, 1H) y 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) y el singlete para el OCH_3 del fenilo trisustituido en δ 3.94 (s, 3H).

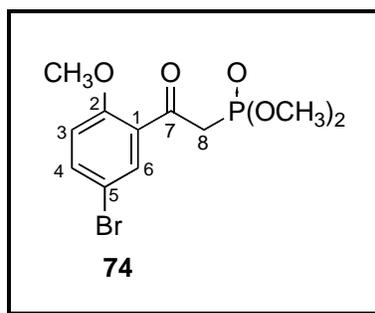
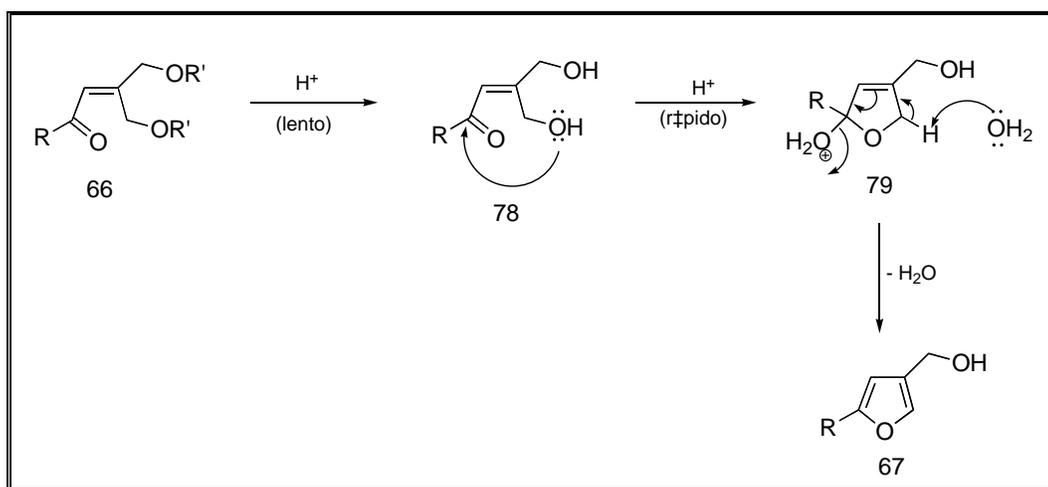


Figura 7. 5-Bromo-2-metoxifenacil fosfonato de dimetilo (**74**).

El siguiente paso involucra la reacción de Hörner-Emmons que da lugar a la formación de la enona precursora del furano 2,4-disustituido, y para ello es necesario preparar la 2-propanona-1,3-dioxiprottegida que se empleará para llevar a cabo esta reacción.

En la publicación original²¹ para la síntesis de 4-furanmetanoles 2-sustituidos **67** (Esquema 13, pág. 18), se describe el uso de la 1,3-diacetoxi-2-propanona como sustrato, sin embargo, se observó que la reacción que da lugar a la formación del furano solo procede a una velocidad adecuada con HCl conc. a la temperatura de reflujo del MeOH. (Esquema 21).

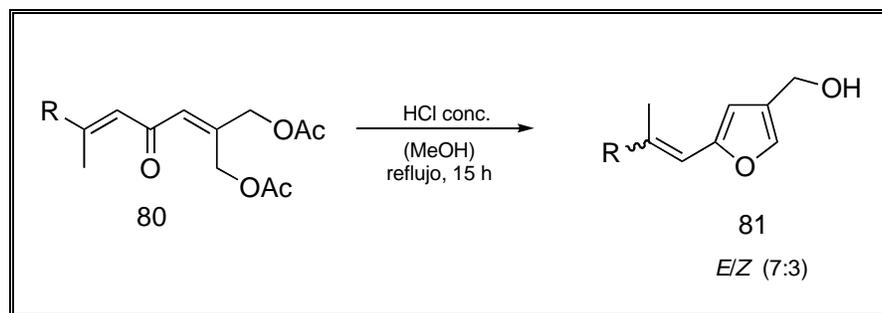


Esquema 21. Mecanismo de reacción para la formación del furano.

Puesto que estas condiciones ácidas resultan drásticas para el furano que se está generando, pareció interesante explorar otros sustratos con el sistema de 1,3-dioxi-2-propanona protegida para la reacción de Hörner-Emmons, que posteriormente pudiera liberar la γ,γ' -dihidroxi-2-propanona intermediaria **78** (Esquema 21), en condiciones menos energéticas.* Como indica el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 21, esta hipótesis se basaba en que el ácido fuerte utilizado como catalizador en las condiciones originales se requería, más para liberar el diol, que para formar el furano en sí.

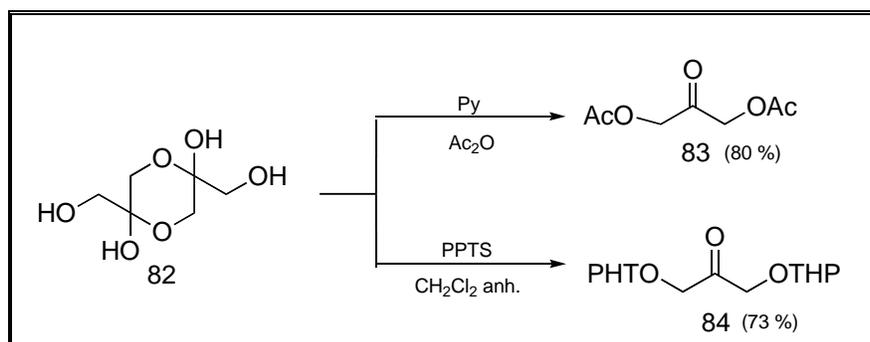
Por lo tanto, se pensó en usar para esta síntesis, además de la 1,3-diacetoxi-2-propanona **83** (Esquema 23), al diéter tetrahidropirano de la 1,3-dihidroxi-2-propanona **84** (Esquema 23), por la conocida facilidad de romper esta protección.

*Originalmente este estudio se realizó con la intención de incrementar los rendimientos que se encuentran entre el 50-60 %. Sin embargo, investigaciones recientes que se han desarrollado en el laboratorio mostraron que sustratos isoméricamente puros como **80** (Esquema 22), cuando se someten a las condiciones originales para generar el anillo de furano, dan lugar a una mezcla de productos en los que se isomeriza la doble ligadura trisustituida.



Esquema 22. Isomerización de **80** al someterse a las condiciones de reacción para la formación del furano.

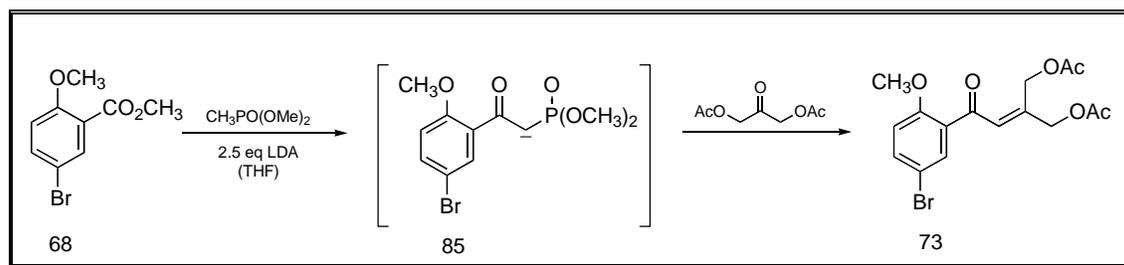
Ambas propanonas **83** y **84** (Esquema 23) se prepararon utilizando como materia prima el dímero de la 1,3-dihidroxiacetona **82**. La diacetoxi-2-propanona **83** se obtuvo como un sólido cristalino con p.f. 39-41 °C con un 80% de rendimiento, usando piridina y anhídrido acético,²² mientras que la ditetrahidropiraniloxi-2-propanona **84**, se obtuvo como un líquido viscoso transparente de color amarillo con un rendimiento del 73%, empleando *p*-toluensulfonato de piridinio en CH₂Cl₂ anhidro.²³



Esquema 23. Preparación de la 1,3-diacetoxi-2-propanona y la 1,3-ditetrahidropiraniloxi-2-propanona.

Primero se llevó a cabo la reacción de Hörner-Emmons entre el β -cetofosfonato **74** (Esquema 25) y la 1,3-diacetoxi-2-propanona²¹ **83**. Por los antecedentes con que se contaban y con la finalidad de encontrar las mejores condiciones para la obtención de la enona **73** (Esquema 25).

Sin embargo, antes de realizar estos experimentos se pensó que quizás se podrían combinar las condiciones de formación del cetofosfonato **74** (Esquema 20, pág. 26), con las de Hörner-Emmons para que en una sola operación se transformara el éster **68** (Esquema 24) en la γ,γ' -diacetoxienona **73**. En efecto, puesto que el producto de la primera reacción es el anión del β -cetofosfonato **85** (Esquema 24) y, precisamente esta especie es la que se necesita para la reacción de Hörner-Emmons siguiente, sería posible llevar a cabo experimentalmente estas dos reacciones consecutivamente en el mismo matraz.

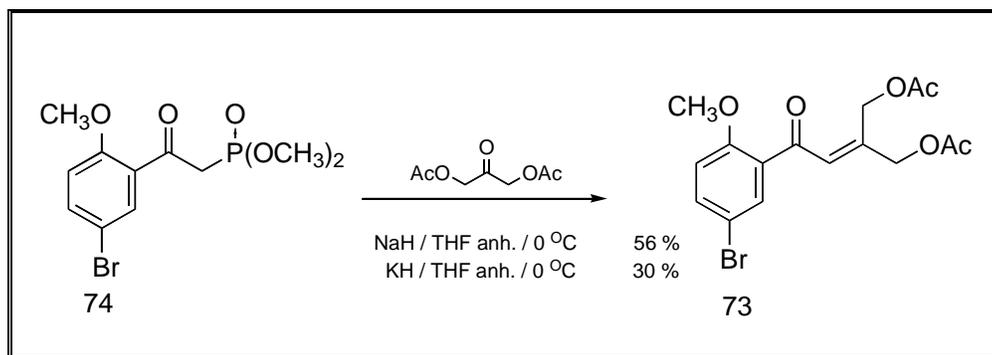


Esquema 24. Formación de **73** a partir de **68** a través de dos reacciones consecutivas en el mismo matraz

Desafortunadamente, aunque la hipótesis resultó correcta, el rendimiento de **73** (Esquema 24) fue sólo de 20% en una mezcla compleja de productos, lo que dificultó la purificación. Se realizaron algunos experimentos adicionales, ya sea agregando un equivalente adicional de base ó alargando a 24 h el tiempo de reacción, pero no hubo mejoras en el rendimiento, por lo que se optó por llevar a cabo la obtención de **73** (Esquema 25) por

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

pasos. Para lo cual se probaron diferentes bases y condiciones de reacción, como el NaH al 60% en aceite mineral y el KH al 30% disperso en aceite mineral.



Esquema 25. Preparación de la γ,γ' -diacetoxi-2-propanona (**73**).

Con las dos bases se obtuvo como producto de reacción la γ,γ' -diacetoxi-2-propanona deseada **73** (Esquema 25) como un aceite amarillo, y como se puede notar el mejor rendimiento se obtuvo con NaH en THF anhidro a 0 °C.

En el espectro de IR de **73** se observa una banda debida a los grupos carbonilo en 1744 cm^{-1} , y en el espectro de RMN- ^1H de **73** (Figura 8, pág. 130) aparecen las señales debidas a los dos metilenos de la molécula H-11 y H-10, como singuletes anchos en δ 5.23 (2H) y 4.80 (2H). Es probable que el CH_2 que se encuentra desplazado a campo más bajo corresponda al que se encuentra *syn* al grupo C=O debido a que este último ejerce un efecto desprotector. También se observa la señal asignada al metino H-8 como un multiplete en δ 6.90 (1H) y en δ 2.13 y 2.09 aparecen las señales características de metilos de acetato.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Finalmente, las señales de los tres hidrógenos del anillo aromático H-6, H-4 y H-3 se muestran en δ 7.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H) y 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) y el OCH₃ como un singulete en δ 3.87 (s, 3H).

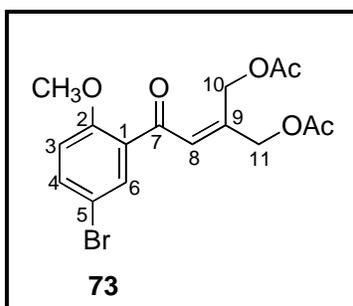
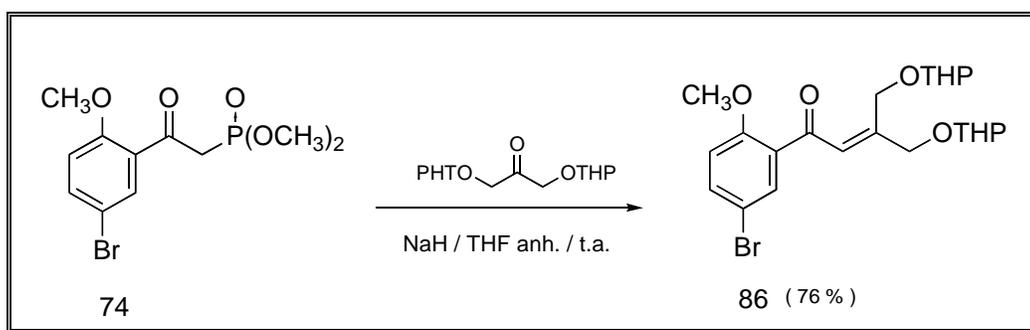


Figura 8. γ,γ' -Diacetoxi-2-propanona (**73**).

Cuando la reacción de Hörner-Emmons se llevó a cabo entre el β -cetofosfonato **74** (Esquema 26) y la 1,3-ditetrahidropiraniloxi-2-propanona, se obtuvo la enona **86** con un rendimiento del 76%. Para esta reacción solamente se realizó un experimento, ya que se probaron las condiciones óptimas encontradas para la 1,3-diacetoxi-2-propanona en la reacción de Hörner-Emmons.



Esquema 26. Preparación de la γ,γ' -ditetrahidropiranoxienona (**86**).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el espectro de IR de **86** se observa la banda debida al grupo carbonilo en 1736 cm^{-1} y las bandas debidas a los CH_2 del tetrahidropirano en 2942 y 2871 cm^{-1} , mientras que en el espectro de RMN- ^1H de **86** (Figura 9) aparecen las señales debidas a los metilenos H-10 y H-11, como un multiplete en δ 4.40, además, en esta región también aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos α al oxígeno del anillo de tetrahidropirano. También se observa la señal en δ 6.28 (s, 1H) asignada al metino H-8 y en δ 1.61 otro multiplete debido a los CH_2 del grupo tetrahidropirano. Finalmente, las señales de los tres hidrógenos del anillo aromático H-6, H-4 y H-3 se muestran en δ 7.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.7, 8.9$ Hz, 1H) y 6.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H) y el OCH_3 como un singulete en δ 3.92 (s, 3H).

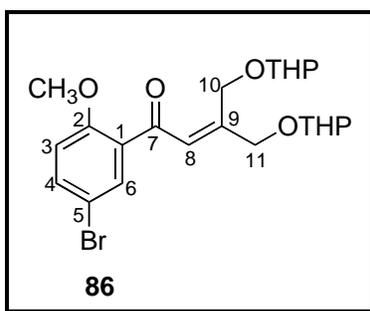


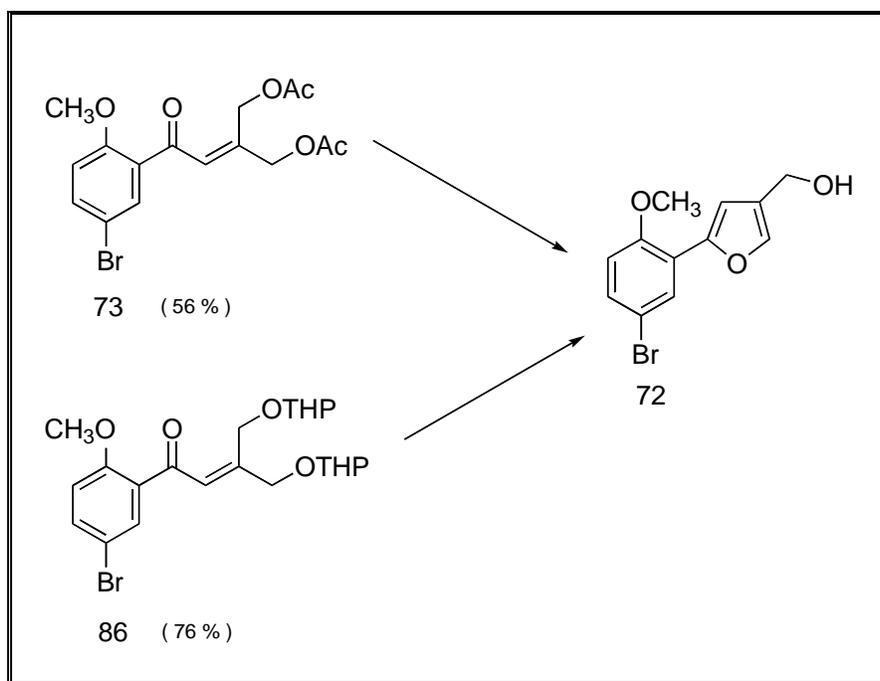
Figura 9. γ,γ' - Ditetrahidropiranoxienona (**86**).

Es importante hacer notar que el rendimiento de la enona es mayor cuando se usa la 1,3-ditetrahidpiraniloxi-2-propanona **84** (Esquema 26), que cuando se usa la 1,3-diacetoxi-2-propanona **83** (Esquema 25), lo cual se puede explicar debido a la mayor reactividad del grupo protector acetato, pues en el medio básico empleado el grupo protector tetrahidropirano es inerte. Lo que puede ocasionar pérdidas de producto por enolización de los acetatos

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

durante la fase anhidra de la reacción seguido de condensaciones tipo Claisen intermoleculares entre los acetatos.

La siguiente etapa consistió en la construcción del anillo de furano, la cual, como ya se comentó, es promovida por la ciclización de las enonas **73** y **86** (Esquema 27) en medio ácido. Para ello se probaron diferentes condiciones en medio ácido con cada una de las enonas para obtener el furano 2,4-disustituido **72**. (Tabla 2).



Esquema 27. Preparación del 2-[4-hidroximetilfuri]l-4-bromoanisol (**72**).

Enona	Catalizador	Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento 72 (%)
73	HCl coc.	MeOH 95 %	reflujo	6	53
	HCl coc.	EtOH 95 %	65 °C	8	10
86	HCl coc.	EtOH 95 %	65 °C	4	35
	HCl coc.	Acetona 95 %	reflujo	4	27
	PPTS	EtOH	55 °C	8	43
	PPTS	EtOH	65 °C	8	45
	PPTS	MeOH	reflujo	15	44
	HCl coc.	MeOH 95 %	reflujo	15	14

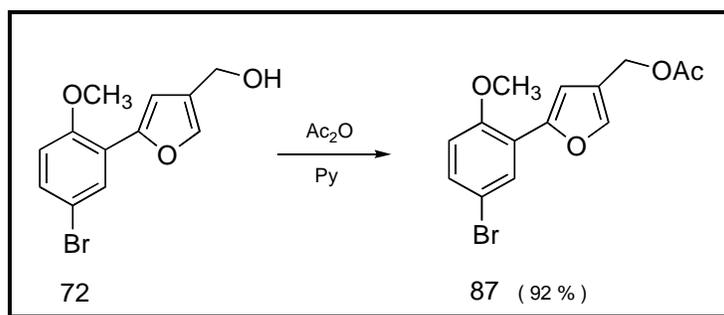
Tabla 2. Condiciones de reacción para la preparación del 2-[4-hidroximetilfural]-4-bromoanisol (**72**).

Cuando el furano 2,4-disustituido **72** se preparó a partir de la enona **86** (Tabla 2), las condiciones de reacción más favorables fueron cuando se usó *p*-toluensulfonato de piridinio como catalizador, en etanol a 65 °C y un tiempo de reacción de 8 h²⁴ (45 %); mientras que, al prepararlo a partir de la enona **73** (Tabla 2), las condiciones más favorables fueron cuando se usó HCl concentrado, en metanol al 95 % a temperatura de reflujo por un periodo de 6 h (53 %).

Por lo tanto, el uso de los éteres tetrahidropiranos en lugar de los acetatos en la enona precursora no representó ninguna ventaja y de hecho se obtuvo el anillo de furano **72** (Tabla 2) en rendimiento ligeramente más bajo. Sin embargo, si se considera el rendimiento en que se obtuvo la enona precursora, resulta más conveniente la obtención de **72** (Esquema 27) a partir de **86** (34 % de rendimiento para las dos reacciones) que a partir de **73** (30 % de rendimiento para las dos reacciones).

En realidad, como la diferencia en rendimiento entre ambas rutas no es tan grande, se puede decir que las dos son comparables y, de hecho, en esta investigación se prefirió la ruta a través del diacetato **73** (Esquema 27), más estable que **86** y como este último es una mezcla diastereoisomérica, además de dificultar la purificación cromatográfica, el espectro de RMN-¹H de **86** es más complicado que el de **73**.

Es importante destacar que el compuesto **72** (Esquema 28) no es muy estable, por lo que para los propósitos de la síntesis resultó conveniente protegerlo como su acetato por acetilación del alcohol aislado de la cromatografía usando anhídrido acético en piridina. El producto de acetilación **87** (Esquema 28) se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de 92-94 °C y un rendimiento del 92 %.



Esquema 28. Preparación del 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-bromoanisol (**87**).

En el espectro de IR de **87** se observan las bandas características del anillo de furano en 1589 y 960 cm⁻¹, así como la banda debida al grupo carbonilo en 1740 cm⁻¹. En el espectro de RMN-¹H de **87** (Figura 10, pág. 132), aparecen las señales propias de un anillo

de furano con un patrón de sustitución en las posiciones 2 y 4, H-10 y H-8 en δ 7.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H) y en 6.98 (s, 1H) respectivamente, también se observa la señal debida al metileno de la posición 4 del furano H-11 en δ 5.01 (s, 2H) y en δ 2.09 la señal característica del metilo del acetato. Por otro lado, las señales de los tres hidrógenos del fenilo sustituido H-3, H-5 y H-6 se encuentran en δ 7.93 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H) 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) y el del OCH₃ en δ 3.93 (s, 3H).

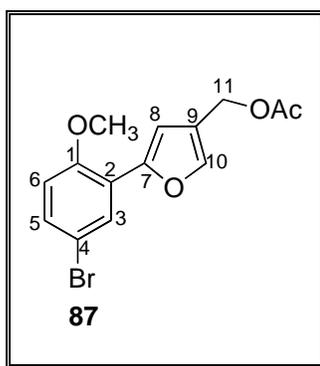
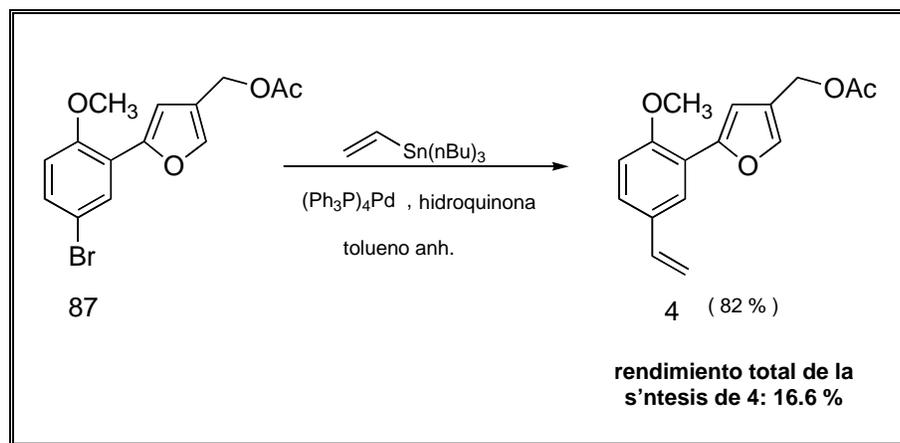


Figura 10. 2-(4-Acetoximetil-2-furil)-4-bromoanisol (**87**).

Para completar la construcción del esqueleto de los productos naturales aislados de *Trichogonia prancii*, a continuación se llevó a cabo una reacción de vinilación de Stille entre el compuesto acetilado **87** (Esquema 29) y el $n\text{Bu}_3\text{SnCH}=\text{CH}_2$. Se usó como catalizador tetrakis(trifenilfosfina)Pd(0) e hidroquinona como inhibidor potencial de la polimerización del producto estirénico, a la temperatura de reflujo del tolueno por un período de 4 h según la técnica descrita por Nakamura, *et. al.*²⁵ El producto de vinilación **4** (Esquema 29) se obtuvo como un sólido con punto de fusión de 52-54 °C y un rendimiento del 82 %.



Esquema 29. Preparación del 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanol (4).

El 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanol **4** (Figura 11, pág. 134-136), es uno de los productos que se propusieron sintetizar en el laboratorio en esta investigación y el rendimiento total de su síntesis fue del 16.6 %. Con propósitos de comparación, en la Tabla 3 se presentan los desplazamientos químicos y asignaciones de RMN-¹H según Bohlmann⁸ del compuesto aislado por este investigador alemán y el que se sintetizó en el laboratorio.

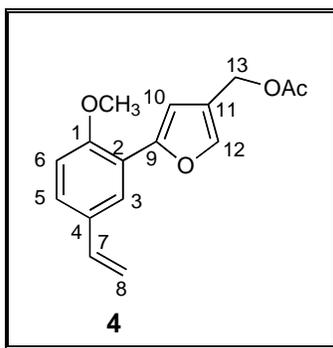


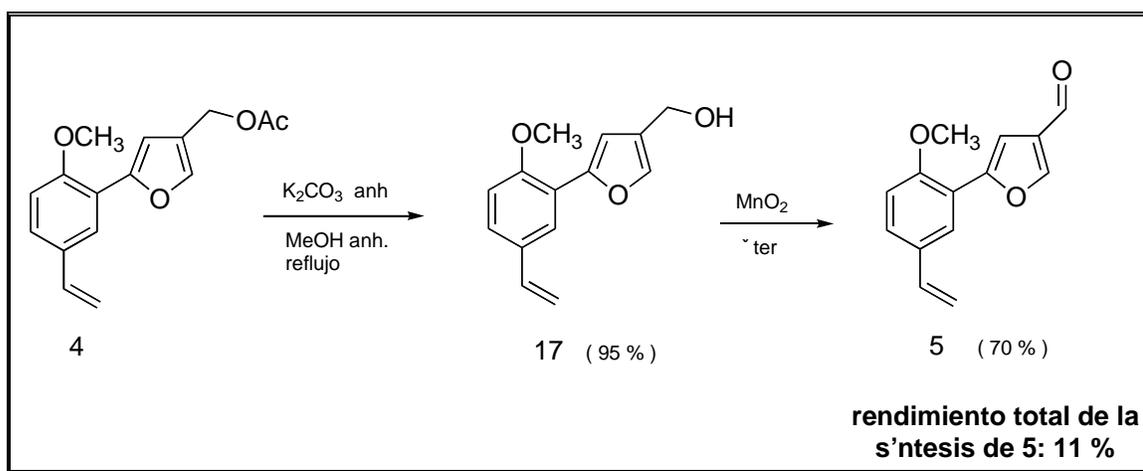
Figura 11. Preparación del 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanol (4).

	δ Compuesto aislado por Bohlmann	δ Compuesto preparado en este trabajo
H-3	7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)	7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)
H-5	7.31 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H)	7.30 (dd, $J = 2, 8.6$ Hz, 1H)
H-6	6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)
H-7	6.71 (dd, $J = 10.0, 17.0$ Hz, 1H)	6.70 (dd, $J = 11.0, 17.8$ Hz, 1H)
H-8 _t	5.69 (dd, $J = 1.0, 17.0$ Hz, 1H)	5.69 (dd, $J = 1.0, 17.8$ Hz, 1H)
H8 _c	5.18 (dd, $J = 1.0, 10.0$ Hz, 1H)	5.18 (dd, $J = 1.0, 11.0$ Hz, 1H)
H-10	6.98 (sa, 1H)	6.97 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H)
H-12	7.89 (dt, $J = 1.0, 1.0$ Hz, 1H)	7.50 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H)
H-13	5.02 (sa, 1H)	5.02 (s, 2H)
OCH ₃	3.95 (s, 3H)	3.95 (s, 3H)
OAc	2.09 (s, 3H)	2.09 (s, 3H)

Tabla 3. Desplazamientos químicos de RMN-¹H del compuesto 4.

Con excepción de la señal para H-12, los valores de los desplazamientos químicos de RMN-¹H de ambos compuestos son prácticamente iguales, no así el estado físico y el punto de fusión que en este caso se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de 52-54 °C, mientras que Bohlmann lo describe como una goma incolora.⁸

El siguiente producto natural que se sintetizó fue el 2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol **5** (Esquema 30). Esta síntesis se realizó por metanólisis del compuesto **4** con K_2CO_3 anhidro en metanol seco a temperatura de reflujo por 3 h y el alcohol resultante **17** inestable, al igual que **72** (Esquema 28, pág. 36), inmediatamente fue oxidado al aldehído deseado por tratamiento con MnO_2 activo, en éter. El MnO_2 que se empleó para esta transformación se preparó en el laboratorio, pues el MnO_2 activo de Aldrich no resultó tan eficiente para esta conversión.²⁶



Esquema 30. Preparación del 2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol (**5**).

El compuesto **5** (Figura 12, pág. 137-139), se obtuvo como un sólido blanco con punto de fusión de 76-78 °C y un rendimiento del 70 %, en tanto que el rendimiento global de su síntesis fue del 11 %. En la Tabla 4 se presentan también los desplazamientos químicos y asignaciones de RMN-¹H según Bohlmann⁸ del compuesto aislado por él y el que se sintetizó en el laboratorio.

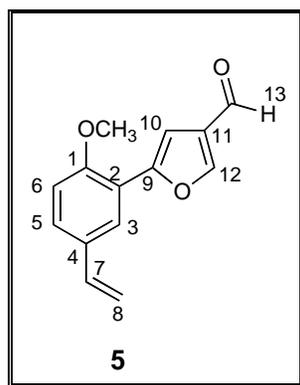


Figura 12. Preparación del 2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol (**5**).

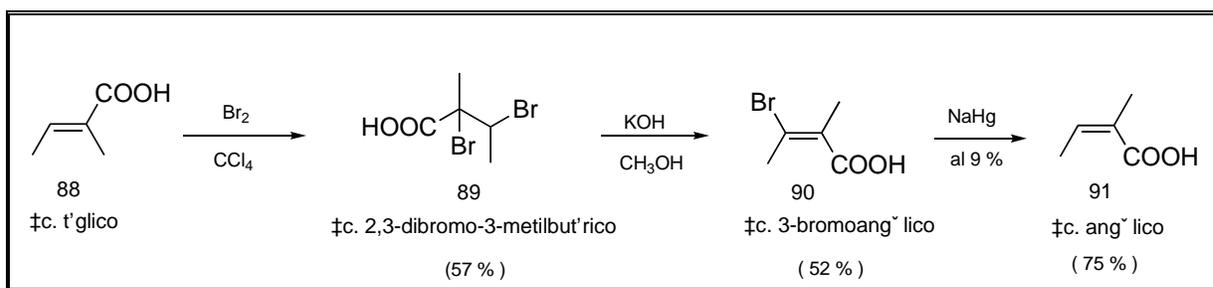
	δ Compuesto aislado por Bohlmann	δ Compuesto preparado en este trabajo
H-3	7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)	7.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)
H-5	7.37 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H)	7.35 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H)
H-6	6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
H-7	6.72 (dd, $J = 10.0, 17.0$ Hz, 1H)	6.70 (dd, $J = 11.0, 17.6$ Hz, 1H)
H-8 _t	5.70 (dd, $J = 1.0, 17.0$ Hz, 1H)	5.70 (dd, $J = 1.0, 17.6$ Hz, 1H)
H8 _c	5.21 (dd, $J = 1.0, 10.0$ Hz, 1H)	5.20 (dd, $J = 1.0, 11.0$ Hz, 1H)
H-10	7.30 (sa, 1H)	7.29 (s, 1H)
H-12	8.10 (dt, $J = 1.0, 1.0$ Hz, 1H)	8.08 (s, 1H)
H-13	9.98 (sa, 1H)	9.96 (s, 1H)
OCH ₃	3.96 (s, 3H)	3.95 (s, 3H)

Tabla 4. Desplazamientos químicos de RMN ¹H del compuesto **5**

En este caso todos los datos de RMN-¹H coinciden aceptablemente, pero al igual que el compuesto **4**, el compuesto **5** mostró una considerable diferencia en su punto de fusión con respecto al informado en la literatura. En este caso, el producto sintético tuvo un punto de fusión de 76-78 °C mientras que el descrito por Bohlmann para el producto natural es de 159 °C.⁸

El tercer y último producto natural que se sintetizó fue el 2-(4-angeloímetil-2-furil)-4-vinilanol **6** (Esquema 33, pág. 44). En este caso la conversión fue menos directa, ya que fue necesario preparar primero el ácido angélico a partir de su isómero el ácido tíglico, que, por ser el más estable de los dos, se encuentra comercialmente disponible.

Para la conversión del ácido tíglico **88** al angélico **91** (Esquema 31), se usó el procedimiento descrito por Buckles y Mock,²⁷ que representa un interesante ejercicio estereoquímico. Inicialmente, se adiciona bromo al ácido tíglico para dar el ácido α,β -dibromo- α -metilbutírico **89**; cuya eliminación de HBr usando KOH en metanol como base produce el ácido 3-bromoangélico **90**. El último paso comprende la reducción estereoespecífica del ácido 3-bromoangélico con amalgama de sodio al 9% en agua.²⁸ El rendimiento total de esta conversión es de 22 %.

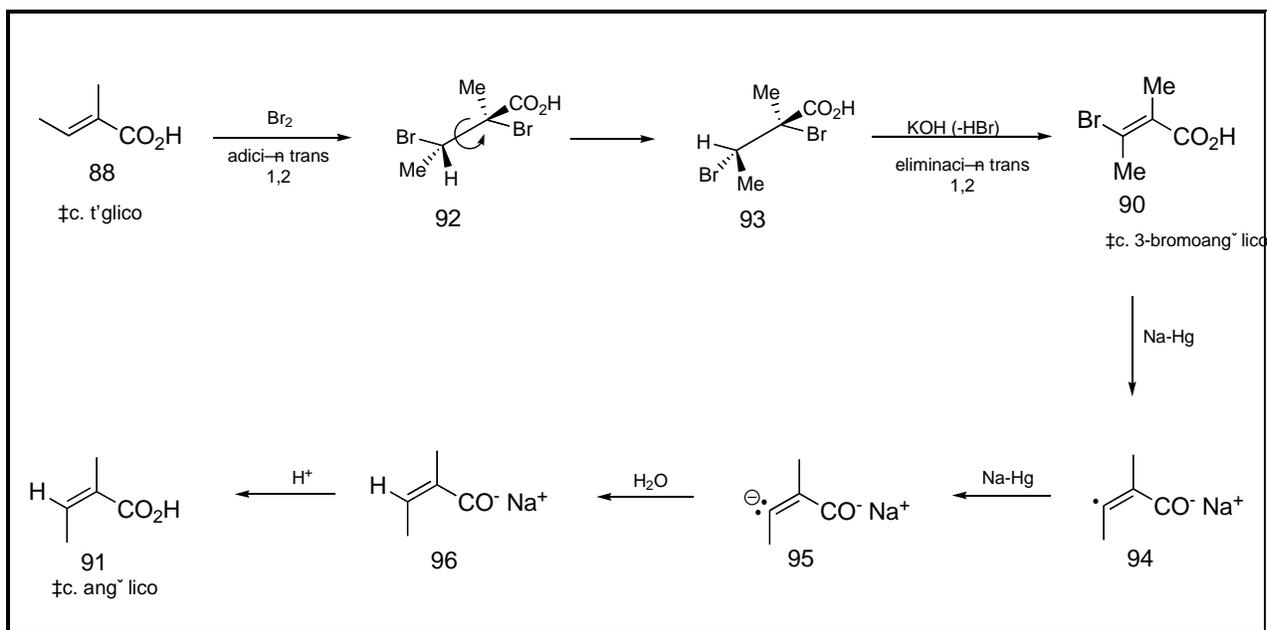


Esquema 31. Síntesis del ácido angélico (**91**).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Desde el punto de vista estereoquímico, la adición *trans* del bromo al ácido tíglico **88** (Esquema 32) debe dar el diastereoisómero **92**, que para que pueda deshidrobromarse con el KOH debe cambiar primero al rotámero **93** obteniéndose el ácido 3-bromoangélico (ácido (E)-3-bromo-2-metil-2-butenóico) **90**. Este ácido es reducido entonces estereoespecíficamente con la amalgama de sodio, probablemente a través del radical vinílico **94** y del carbanión vinílico **95**.

Aunque el mecanismo abajo indicado es iniciado por el ataque del bromo por la cara α del ácido tíglico **88** (Esquema 32), el mismo resultado se obtiene si el ataque inicial del bromo ocurre por la cara β .

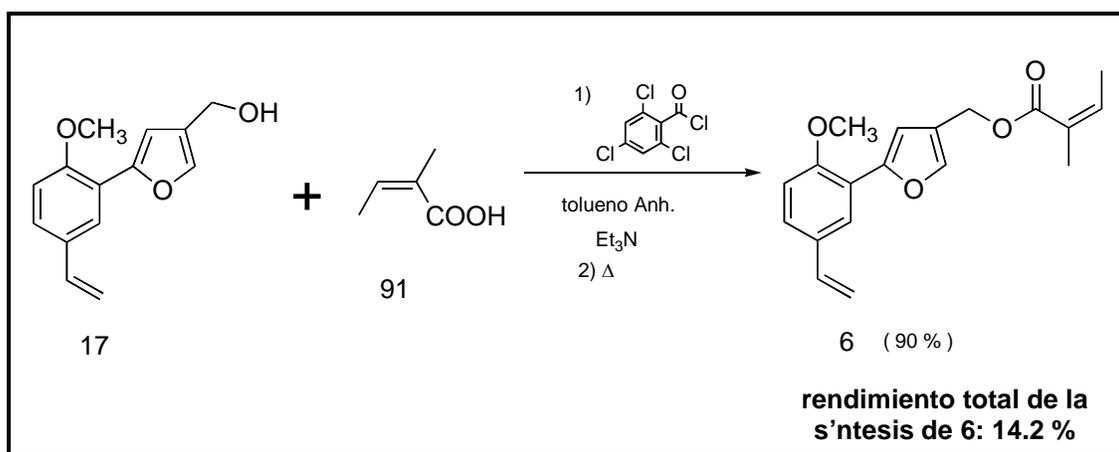


Esquema 32. Isomerización del ácido tíglico (**88**) a angélico (**91**) por el método de Buckles y Mock.

Existen diferentes métodos descritos en la literatura para obtener ésteres angelato, ya sea con el cloruro o el anhídrido angélico como agentes acilantes.^{29,30}

Sin embargo, estos procedimientos generalmente producen el éster angelato en rendimientos bajos y frecuentemente contaminados con cantidades importantes del éster tiglato.

El método que se eligió para preparar el angelato **6** (Esquema 33) se debe a Greene³¹ y utiliza como agente acilante el anhídrido mixto del ácido angélico con el ácido 2,4,6-triclorobenzóico (preparado *in situ* del ácido angélico y el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo en presencia de Et₃N). A pesar de la alta temperatura a la que ocurre la reacción de esterificación (~70 °C), ésta procedió satisfactoriamente obteniéndose el éster angelato como una cera, con un rendimiento del 90 %.



Esquema 33. Preparación del 2-(4-angeloilmetil-2-furil)-4-vinilanol (**6**) por el método de Greene y colaboradores.

Así, el rendimiento total de la síntesis del 2-(4-angeloilmetil-2-furil)-4-vinilanol **6** (Esquema 33, pág. 140-141) fue del 14.2 %. En la Tabla 5 se presentan tanto los desplazamientos químicos de RMN-¹H y asignaciones del éster angelato aislado por Bohlmann⁷ y el que se sintetizó en el laboratorio.

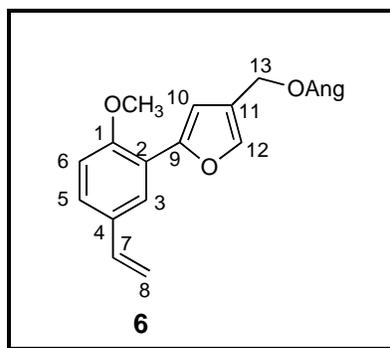


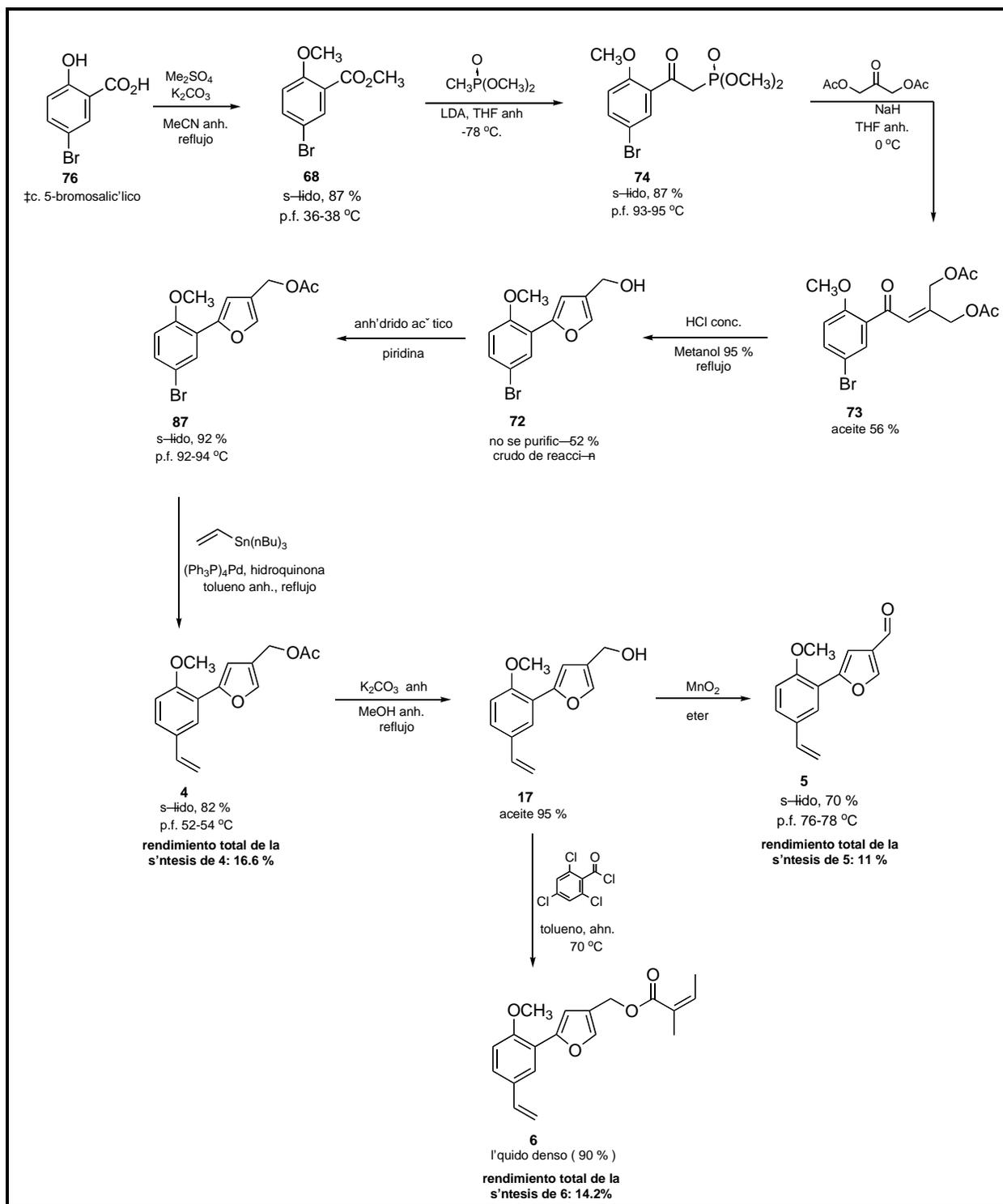
Figura 13. 2-(4-Angeloilmetil-2-furil)-4-vinilanisol (**6**).

	δ Compuesto aislado por Bohlmann	δ Compuesto preparado en este trabajo
H-3	7.90 d	7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)
H-5	7.33 dd	7.29 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H)
H-6	6.95 d	6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
H-7	6.74 dd	6.70 (dd, $J = 10.8, 17.0$ Hz, 1H)
H-8t	5.71 dd	5.68 (dd, $J = 1.0, 17.0$ Hz, 1H)
H-8c	5.21 dd	5.17 (dd, $J = 1.0, 10.8$ Hz, 1H)
H-10	7.02 d	6.98 (s, 1H)
H-12	7.54 dt	7.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H)
H-13	5.14 d	5.10 (s, 2H)
OCH ₃	3.96 s	3.94 (s, 3H)
OAng	6.07 qq	6.07 (qq, $J = 1.4, 7.2$ Hz, 1H)
	2.01 dq	1.99 (qq, $J = 1.4, 7.2$ Hz, 3H)
	1.94 dq	1.91 (m, 3H)

Tabla 5. Desplazamientos químicos de RMN ¹H del compuesto **6**.

Nótese que **6** (Figura 13) fue el único de los tres compuestos sintetizados cuyos datos de RMN-¹H y su estado físico coinciden en su totalidad con los informados para el producto natural.

A manera de resumen, a continuación se presenta la secuencia sintética empleada para la obtención de los compuestos **4**, **5** y **6**. (Esquema 34).



Esquema 34. Esquema sintético para la obtención de los compuestos 4, 5 y 6.

Una vez completada la síntesis de las tres estructuras propuestas por Bohlmann para los productos naturales aislados de *Trichogonia prancii*, y hechas las comparaciones correspondientes de los datos físicos y de RMN-¹H con los informados en la literatura, se encontró que sólo el éster angelato **6** cumplía en su totalidad con los criterios de identidad. En la Tabla **6** se resumen las diferencias encontradas durante dicho proceso de comparación.

Compuesto	Estado Físico		Punto de fusión		RMN- ¹ H (H-12)	
	Literatura ^{7,8}	Sintético	Literatura	Sintético	Literatura	Sintético
4	goma	Sólido cristalino	-	52-54 °C	7.89	7.50
5	Sólido cristalino	Sólido cristalino	159 °C	76-78 °C	-	-
6	aceite	aceite	-	-	-	-

Tabla 5. Diferencia físicas y de RMN-¹H entre **4-6** naturales y sintéticos

Por otro lado, resulta desconcertante que una de las estructuras (compuesto **6**, Figura 13) sí parece ser correcta, pero las otras dos mostraron algunas diferencias con lo informado. Siendo que esta síntesis es además de inequívoca, divergente (a partir de un intermediario común se prepararon los tres compuestos), o bien las tres estructuras serían diferentes o iguales a las estructuras informadas, pero no es posible que unas sean correctas y otras incorrectas.

Por lo tanto, la explicación que se dió a las diferencias observadas son de dos tipos: 1) Errores tipográficos involuntarios en el caso de los datos numéricos (puntos de fusión,

valores de desplazamiento químico en RMN-¹H) y 2) las cantidades minúsculas del compuesto **4** (Figura 11, pág. 38) aislado (15 mg), cuyo punto de fusión relativamente bajo debe dificultar su recristalización por la presencia de cualquier contaminante (por ejemplo, los disolventes de elución empleados en la separación cromatográfica).

Desafortunadamente, las explicaciones anteriores están basadas en sospechas y como éstas en general no son aceptadas por la ciencia, se analizaron y consideraron otras posibilidades para aclarar el problema de la no concordancia de datos.

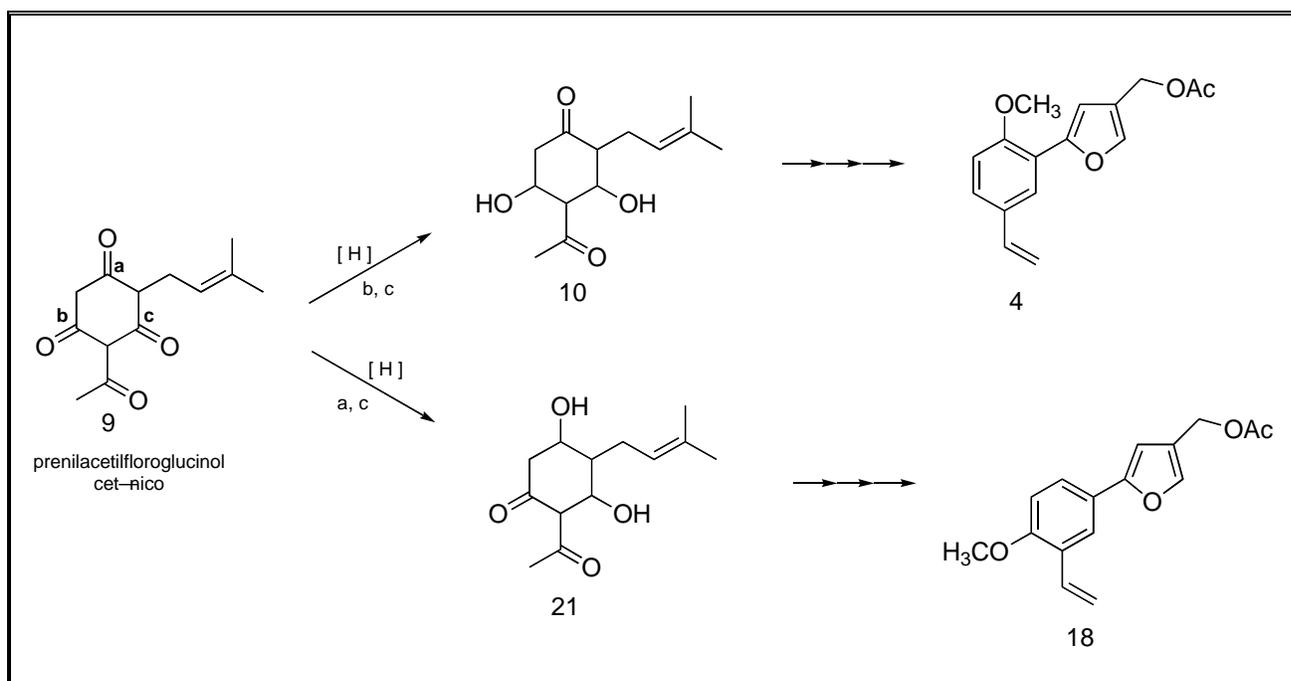
Por supuesto, lo ideal sería comunicarnos directamente con el Profesor Bohlmann para aclarar los posibles errores tipográficos y de ser posible conseguir las muestras originales de **4-6** (Figura 2, pág. 4) para obtener información espectroscópica adicional (como RMN-¹³C), pero desafortunadamente falleció hace muchos años. Igualmente, su colaboradora Christa Zdero, desapareció del panorama químico más ó menos por las mismas fechas.

La alternativa de volver a extraer la *Trichogonia prancii* para conseguir nuevas muestras de **4-6** naturales no fue una idea muy atractiva, pues se tendría que importar la planta brasileña con los consecuentes problemas administrativos que ello conlleva.

Por lo tanto, lo único que se pensó fue plantear la hipótesis que las estructuras **4-6** propuestas por Bohlmann pudieran ser incorrectas y que las verdaderas estructuras correspondían a algún isómero de ellas; que se tendrían que preparar para demostrarlo.

Aunque aparentemente esto no parece ser la solución ideal porque hay cinco posibles isómeros de las estructuras 4-6, en realidad no se tendrían que preparar todos ellos, pues biogénicamente sólo son posibles dos grupos de estructuras para estos productos naturales: los compuestos 4-6 (Figura 2, pág. 4) ya sintetizados y los 19-21 (Figura 4, pág. 9).

Como ya se mencionó en el capítulo de antecedentes, esta ruta biogénica pasa por un intermediario común a dos posibles caminos y corresponde a la forma cetónica del prenilacetilfloroglucinol 9 (Esquema 35). Si en este intermediario se lleva a cabo la reducción de las cetonas de las posiciones b y c se llega a la formación de los productos naturales 4, 5 y 6 (Esquema 1, pág. 6); pero si se llevara a cabo la reducción de las cetonas de las posiciones a y c los productos que se formarían serían 19, 20 y 21 (Esquema 2, pág. 8).



Esquema 35. Alternativas estructurales para los furanos aislados por Bohlmann de *Trichogonia prancii*, basados en su probable biogénesis.

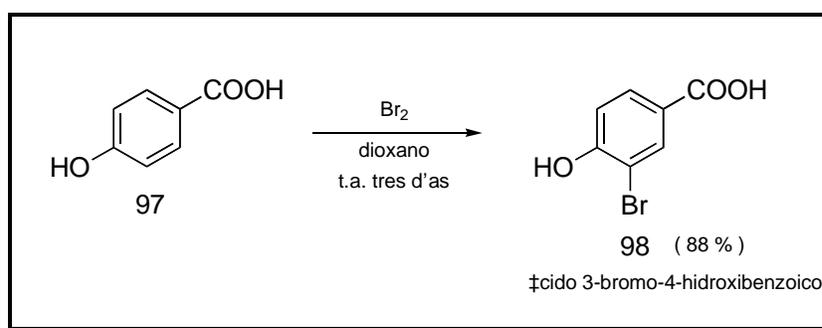
3.2 SÍNTESIS DE

4-(4-ACETOXIMETIL-2-FURIL)-2-VINILANISOL 18,

4-(4-FORMIL-2-FURIL)-2-VINILANISOL 19,

4-(4-ANGELOÍLMETIL-2-FURIL)-2-VINILANISOL 20.

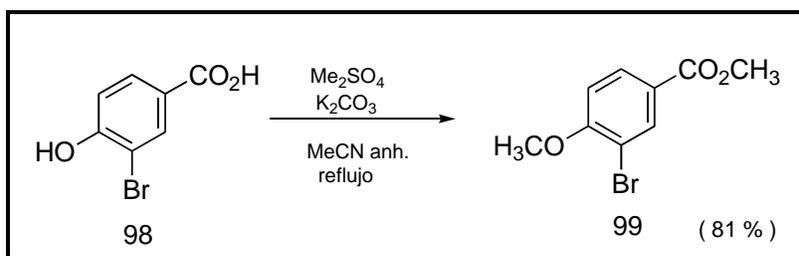
Para la síntesis de 18, 19 y 20 (Figura 3, pág. 7) se usaría la misma secuencia de reacciones ya establecidas para la síntesis de 4, 5 y 6 (Esquema 34, pág. 47), pero usando el ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico 98 (Esquema 36), como materia prima. Sin embargo, aunque este compuesto es comercial, no se disponía de él en el laboratorio por lo que se tuvo que preparar por bromación de la posición meta del ácido *p*-hidroxibenzoico 97 (Esquema 36) en dioxano a temperatura ambiente durante 3 días.³² Después de este tiempo se evaporó el disolvente, se recristalizó en etanol acuoso y se obtuvieron cristales blancos con p. f. 152-154 °C y un 88 % de rendimiento.



Esquema 36. Preparación del ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (98).

La reacción de metilación se realizó por el método de eterificación-esterificación del ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico 98 (Esquema 37). El 3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo

99 se obtuvo como un sólido blanco con punto de fusión de 89-91 °C y un rendimiento del 81 %.



Esquema 37. Preparación del 3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo (**99**).

En el espectro de IR de **99** aparece la banda característica del carbonilo en 1715 cm⁻¹. Por otra parte, en el espectro de RMN-¹H de **99** (Figura 14), aparecen las señales debidas a los tres hidrógenos del anillo aromático H-2, H-6 y H-5 en δ 8.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.1, 8.8$ Hz, 1H) y 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); también se observan las señales en δ 3.95 (s, 3H) y 3.89 (s, 3H) debidas a los OCH₃ del éster y el éter, respectivamente.

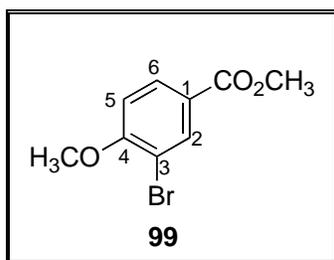
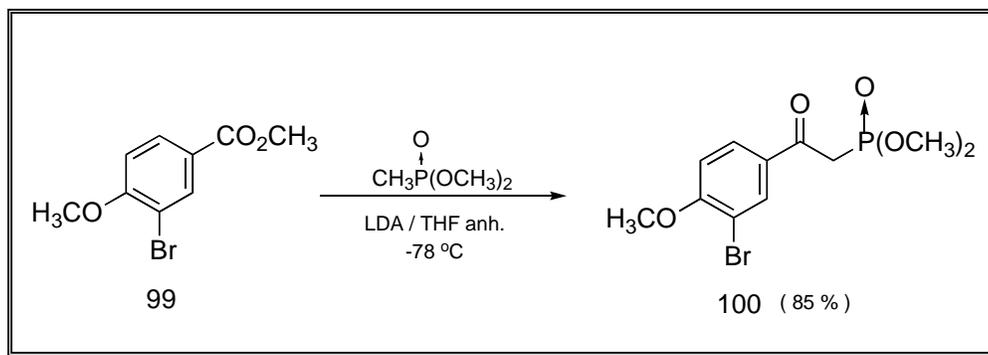


Figura 14. 3-Bromo-4-metoxibenzoato de metilo (**99**).

Para la preparación del 3-bromo-4-metoxifenacilfosfonato de dimetilo **100** (Esquema 38), se realizó la reacción entre el metilfosfonato de dimetilo con el éster **99** usando como

base LDA en THF anhidro a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El producto se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de $72\text{-}74\text{ }^{\circ}\text{C}$ y un rendimiento del 85 %.



Esquema 38. Preparación del 3-bromo-4-metoxifenacilfosfonato de dimetilo. (**100**).

En el espectro de IR de **100** aparecen las bandas características de los enlaces P-O y P-O-C en 1252 y 1016 cm^{-1} , respectivamente. En el espectro de RMN- ^1H de **100** (Figura 15), se observa la señal debida al metileno H-8 como un doblete por acoplamiento con el fósforo en δ 3.57 (d, $J = 21.0\text{ Hz}$, 2H). También se observan las señales debidas a los grupos OCH_3 , tanto del fosfonato como del éter del anillo aromático, en δ 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 3) y 3.76 (s, 3H). Además se observan las señales correspondientes a los tres hidrógenos aromáticos H-2, H-6 y H-5 en δ 8.21 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.1, 8.8\text{ Hz}$, 1H) y 6.95 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H).

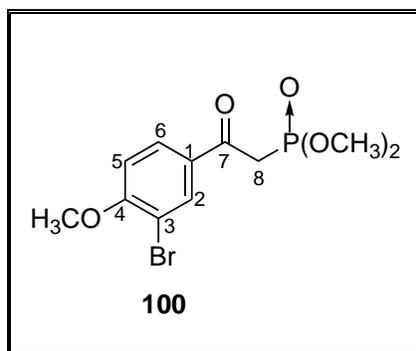
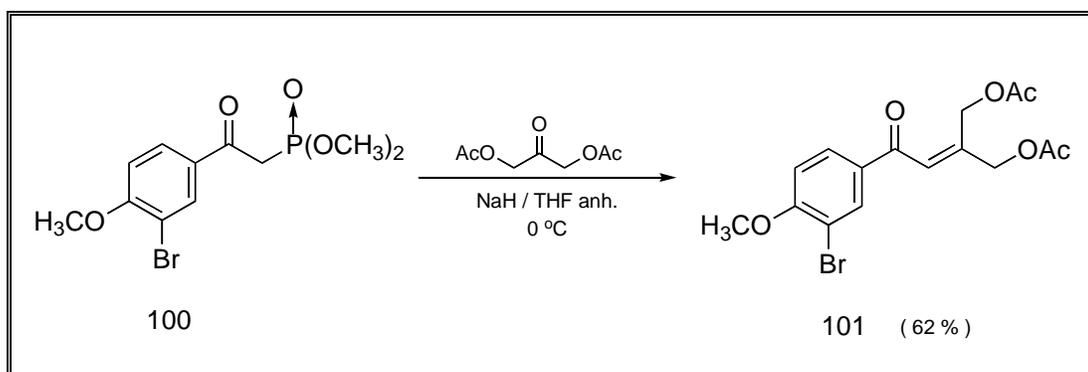


Figura 15. 3-Bromo-4-metoxifenacilfosfonato de dimetilo. (**100**).

El siguiente paso comprende la formación de la γ,γ' -diacetoxi-2-propanona **101** (Esquema 39), la cual se preparó por la reacción de Hörner-Emmons entre el β -cetofosfonato **100** y la 1,3-diacetoxi-2-propanona; la base que se usó fue el NaH al 60% en aceite mineral y como disolvente el THF anhidro a una temperatura de 0 °C.

El compuesto **101** (Esquema 39) se obtuvo como un sólido amarillo con un punto de fusión de 70-72 °C y un rendimiento del 62 %.



Esquema 39. Preparación de la γ,γ' -diacetoxi-2-propanona (**101**).

En el espectro de IR de **101** se observa una banda debida a la presencia de grupos carbonilo en 1741 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H de **101** (Figura 16, pág. 142), aparecen las señales debidas a los dos metilenos de la molécula H-10 y H-11 en δ 5.14 (s, 2H) y 4.82 (s, 2H), también se observa la señal en δ 6.93 (m, 1H) asignado al metino H-8, y en δ 2.17 y 2.05 los singuletes característicos de los metilos de los acetatos. Finalmente, las señales de los tres hidrógenos del fenilo trisustituido H-2, H-6 y H-5 se muestran en δ 8.14 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.1, 8.7\text{ Hz}$, 1H) y 6.97 (sa, 1H) y del OCH_3 en δ 3.87 (s, 3H).

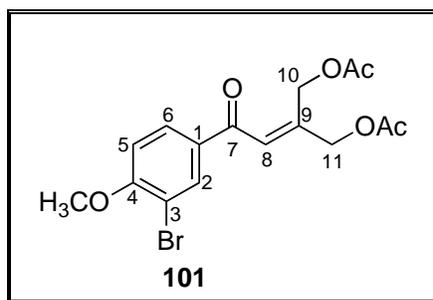
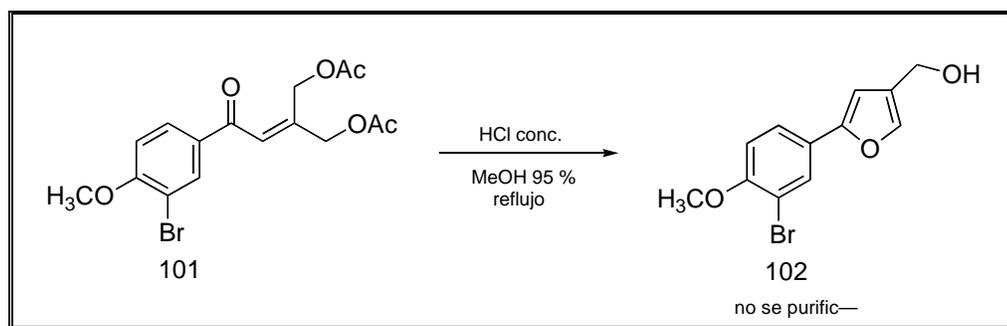


Figura 16. γ,γ' -Diacetoxi-2-propanona (**101**).

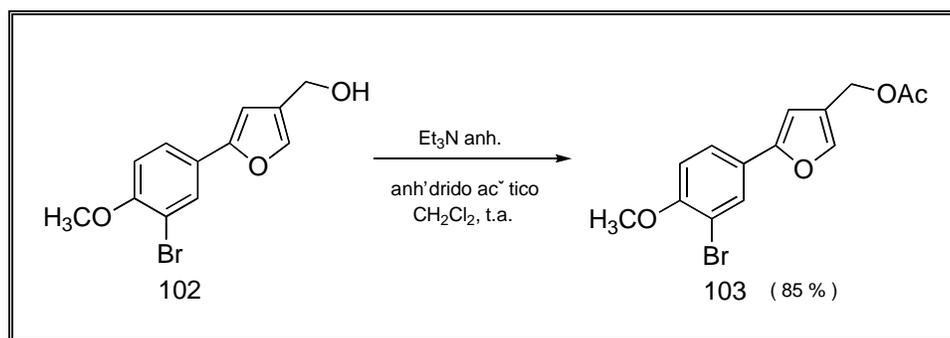
Para llevar a cabo la construcción del anillo de furano **102** (Esquema 40), se realizó la ciclización de la enona **101** en medio ácido.



Esquema 40. Formación del anillo de furano (**102**).

Al igual que con la síntesis de su isómero **72** (Esquema 27, pág. 34), el compuesto **102** no se purificó debido a su inestabilidad y se obtuvo un rendimiento del 51 % de la mezcla de reacción.

A continuación se llevó a cabo la acetilación del furano **102** (Esquema 41), utilizando trietilamina anhidra en CH_2Cl_2 anhidro y a temperatura ambiente. El derivado acetilado **103** se obtuvo como un sólido amarillo con un punto de fusión de 74-76 °C y un rendimiento del 85 %.



Esquema 41. Preparación del 4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-bromoanisol (**103**).

En el espectro de IR de **103** se observan las bandas características del anillo de furano en 1544 y 921 cm^{-1} , así como la banda debida al grupo carbonilo en 1737 cm^{-1} . En el espectro de RMN-¹H de **103** (Figura 17, pág. 144) aparecen las señales propias de un anillo de furano 2,4-sisustituido H-10 y H-8 como singuletes en δ 7.46 (s, 1H) y 6.57 (s, 1H) respectivamente. La señal debida al metileno de la posición 4 del furano H-11 se encuentra en δ 4.98 (s, 2H) y en δ 2.09 (s, 3H) la señal característica del metilo del acetato. Además las señales de los tres hidrógenos del fenilo trisustituido H-3, H-5 y H-6 se observan en δ 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H) y 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) y del OCH_3 en δ 3.91 (s, 3H).

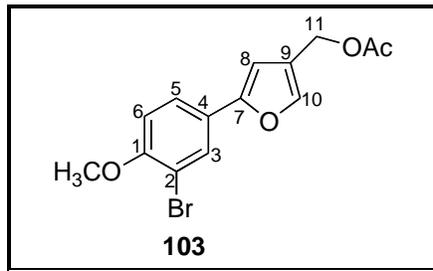
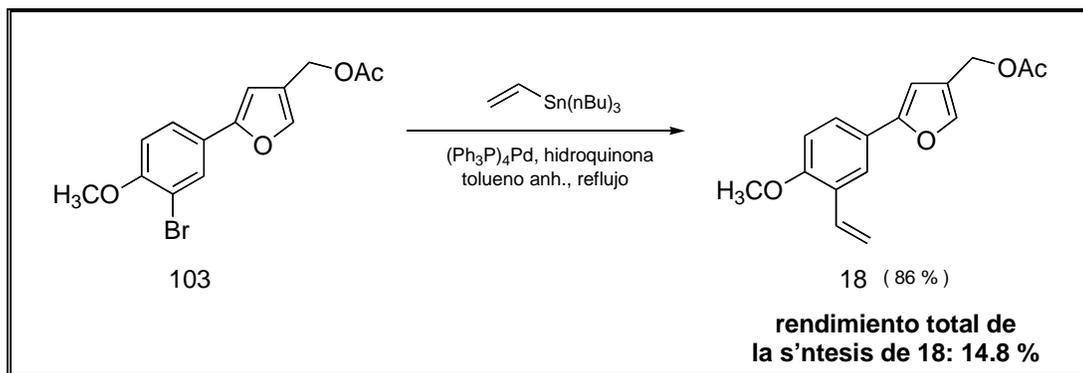


Figura 17. 4-(4-Acetoximetil-2-furil)-bromoanisol (**103**).

Para la vinilación de Stille sobre el derivado acetilado se utilizaron las mismas condiciones de reacción que se usaron para la síntesis del compuesto **4** (Esquema 29, pág. 38) y el producto de vinilación **18** (Esquema 42), se obtuvo como un sólido blanco con punto de fusión de 66-68 °C y un rendimiento del 80 %.



Esquema 42. Preparación del 4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-vinilanisol (**18**).

De esta forma se completó la síntesis del compuesto **18** (Figura 18, pág. 146-148), con un rendimiento global de 14.8 %.

En la Tabla 7 se presentan los desplazamientos químicos de RMN-¹H del acetato aislado por Bohlmann⁸ y el compuesto **18** sintetizado en el laboratorio.

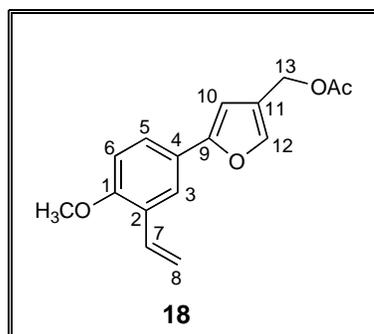


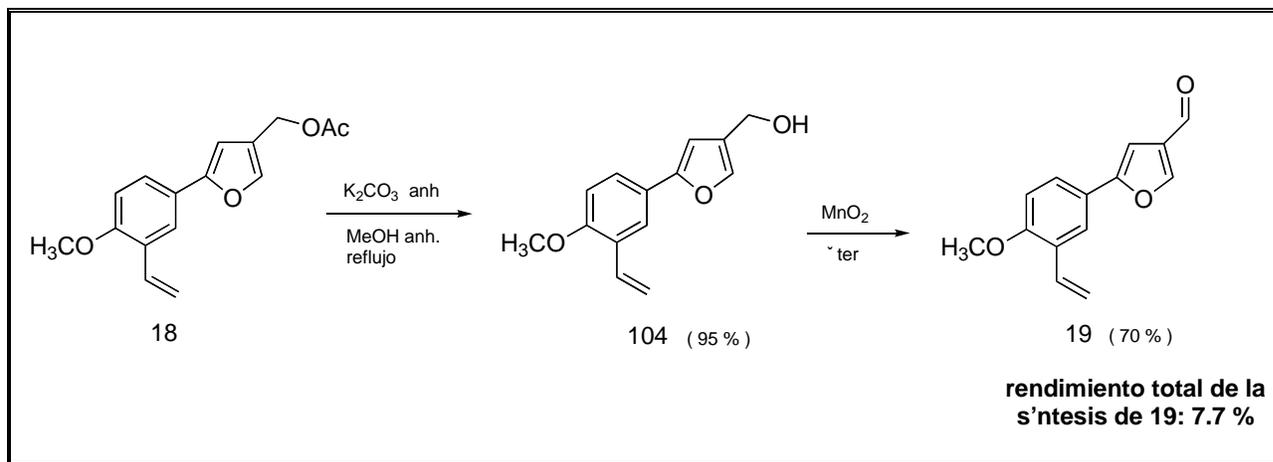
Figura 18. 4-(4-Acetoximetil-2-furil)-2-vinilanisol (**18**).

	δ Compuesto aislado por Bohlmann	δ Compuesto preparado en este trabajo
H-3	7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)	7.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)
H-5	7.31 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H)	7.52 (dd, $J = 2.1, 8.5$ Hz, 1H)
H-6	6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)
H-7	6.71 (dd, $J = 10.0, 17.0$ Hz, 1H)	7.04 (dd, $J = 11.1, 17.7$ Hz, 1H)
H-8 _t	5.69 (dd, $J = 1.0, 17.0$ Hz, 1H)	5.80 (dd, $J = 1.2, 17.7$ Hz, 1H)
H8 _c	5.18 (dd, $J = 1.0, 10.0$ Hz, 1H)	5.31 (dd, $J = 1.2, 11.1$ Hz, 1H)
H-10	6.98 (sa, 1H)	6.58 (s, 1H)
H-12	7.89 (dt, $J = 1.0, 1.0$ Hz, 1H)	7.46 (s, 1H)
H-13	5.02 (sa, 1H)	4.99 (s, 2H)
OCH ₃	3.95 (s, 3H)	3.87 (s, 3H)
OAc	2.09 (s, 3H)	2.09 (s, 3H)

Tabla 7. Desplazamientos químicos de RMN-¹H del compuesto **18**.

Como se puede notar ni las propiedades físicas, ni los desplazamientos químicos de RMN-¹H del compuesto **18** son semejantes con los descritos por Bohlmann para el acetato aislado en su grupo.

Para la síntesis del 4-(4-formil-2-furil)-2-vinilanisol **19** (Esquema 43), se llevó a cabo la metanólisis de **18** con K₂CO₃ anhidro en metanol anhidro a temperatura de reflujo por 3 h, para dar el alcohol **104** que fue oxidado al aldehído deseado por tratamiento con MnO₂ activo. El aldehído **19** (Figura 19, pág. 149-151), se obtuvo como sólido blanco con p. f. de 66-68 °C y un rendimiento del 70%, siendo el rendimiento global de la síntesis de **19** 7.7 %.



Esquema 43. Preparación del 4-(4-formil-2-furil)-2-vinilanisol (**19**).

En la Tabla 8 se presentan los desplazamientos químicos de RMN-¹H del aldehído aislado por Bohlmann⁸ y el compuesto sintetizado en el laboratorio.

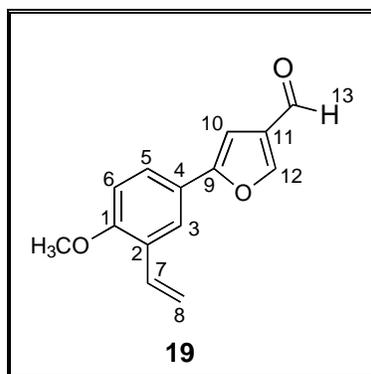


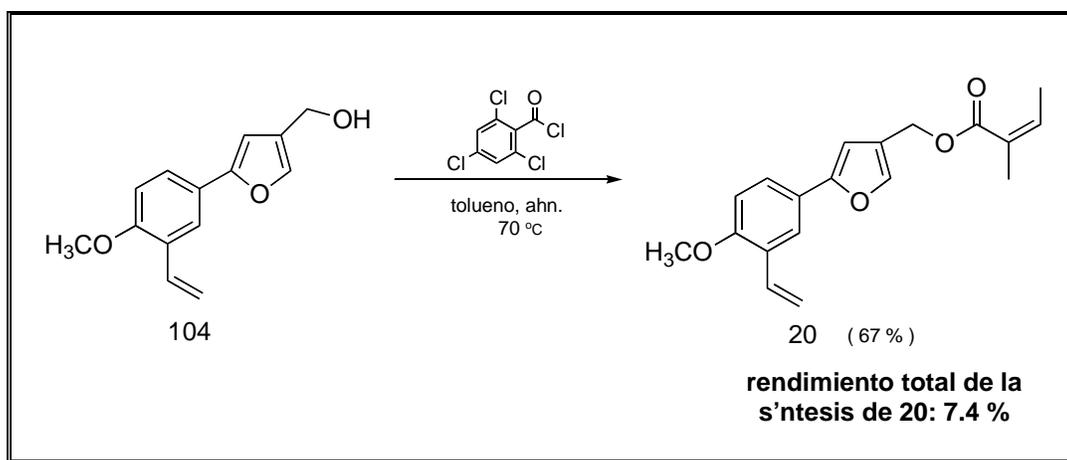
Figura 19. 4-(4-Formil-2-furil)-2-vinilanisol (**19**).

	δ Compuesto aislado por Bohlmann	δ Compuesto preparado en este trabajo
H-3	7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)	7.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)
H-5	7.37 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H)	7.56 (dd, $J = 2.2, 8.7$ Hz, 1H)
H-6	6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)
H-7	6.72 (dd, $J = 10.0, 17.0$ Hz, 1H)	7.04 (dd, $J = 11.1, 17.8$ Hz, 1H)
H-8 _t	5.70 (dd, $J = 1.0, 17.0$ Hz, 1H)	5.81 (dd, $J = 1.2, 17.8$ Hz, 1H)
H8 _c	5.21 (dd, $J = 1.0, 10.0$ Hz, 1H)	5.33 (dd, $J = 1.2, 11.1$ Hz, 1H)
H-10	7.30 (sa, 1H)	6.89 (s, 1H)
H-12	8.10 (dt, $J = 1.0, 1.0$ Hz, 1H)	8.05 (s, 1H)
H-13	9.98 (sa, 1H)	9.94 (s, 1H)
OCH ₃	3.96 (s, 3H)	3.43 (s, 3H)

Tabla 8. Desplazamientos químicos de RMN-¹H del compuesto **19**.

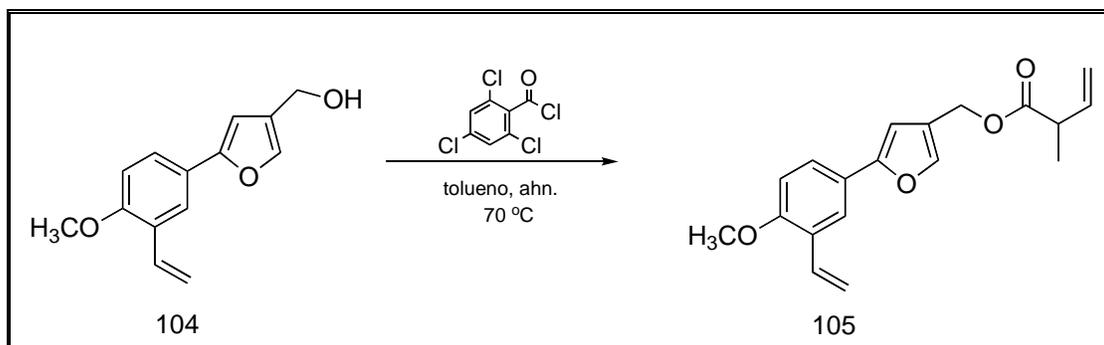
Nuevamente se observa que ni las propiedades químicas, ni los valores de los desplazamientos químicos de RMN-¹H del compuesto **19** (Figura 19), son semejantes con los descritos por Bohlmann para el aldehído aislado en su grupo.

El último isómero que se preparó fue el 4-(4-angeloímetil-2-furil)-2-vinilanol **20** (Esquema 44) a partir del alcohol **104**, usando la metodología de Greene³¹ y se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 67%, mientras que el rendimiento total de su síntesis fue del 7.4 %.



Esquema 44. Preparación del 4-(4-angeloímetil-2-furil)-2-vinilanol (**20**).

Puesto que a pesar de haber utilizado las mismas condiciones de reacción para la angeloilación de **17** (Esquema 33, pág. 44) y **104** (Esquema 44), el rendimiento había sido superior en el primer caso (90% vs 67%), se repitió la reacción con **104** (Esquema 45), pero aumentando el tiempo de calentamiento (70 °C) hasta 36 h. Sin embargo, en su lugar se obtuvo otro producto al que se le asignó tentativamente la estructura isomérica desconjugada de **105** (Esquema 45).



Esquema 45. Isomerización en el doble enlace del compuesto **105**.

Probablemente, el mayor tiempo de reacción y/o la presencia de excesos de bases (Et_3N) promovieron esta isomerización, pero no se pudo estudiar más a fondo esta transformación por la falta de material para hacer más experimentos.

En el espectro de IR de **105** se observan las bandas características del anillo de furano en 1546 y 921 cm^{-1} , así como la banda debida al grupo carbonilo en 1732 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H de **105** (Figura 20, pág. 152), aparecen las señales propias de un anillo de furano 2,4-sisustituido H-12 y H-10 como singletes en δ 7.46 (s, 1H) y 6.57 (s, 1H) respectivamente. La señal debida al metileno de la posición 4 del furano H-13 se encuentra en δ 5.01 (s, 2H), así como las señales debidas al doble enlace de la porción del éster H-16 y H-17 en δ 5.98 (dd, $J = 10.0, 17.2\text{ Hz}$, 1H), 5.93 (dd, $J = 1.8, 17.2\text{ Hz}$, 1H) y 5.16 (dt, $J = 1.8, 10.0\text{ Hz}$, 1H) respectivamente, mientras que en δ 3.19 (m, 1H) aparece el multiplete asignado al metino de la molécula H-15 y, finalmente, en δ 1.29 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H) la señal correspondiente al metilo del éster H-18.

Además las señales de los tres hidrógenos del fenilo trisustituido H-3, H-5 y H-6 se observan en δ 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) y del OCH₃ en δ 3.87 (s, 3H).

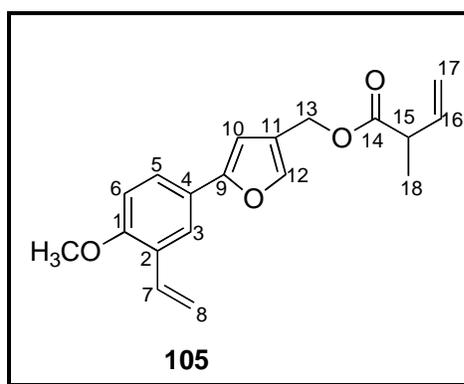


Figura 20. Compuesto **105**.

En la Tabla 9 se presentan los desplazamientos químicos de RMN-¹H del angelato aislado por Bohlmann⁷ y el compuesto **20** sintetizado en el laboratorio.

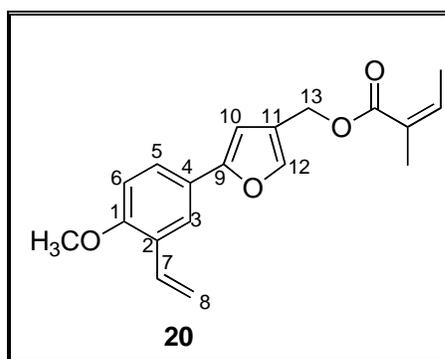


Figura 21. 4-(4-Angeloílmethyl-2-furil)-2-vinilanol (**20**).

	δ Compuesto aislado por Bohlmann	δ Compuesto preparado en este trabajo
H-3	7.90 d	7.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)
H-5	7.33 dd	7.52 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H)
H-6	6.95 d	6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)
H-7	6.74 dd	7.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)
H-8t	5.71 dd	5.80 (dd, $J = 1.5, 18.$ Hz, 1H)
H-8c	5.21 dd	5.31 (dd, $J = 1.5, 12.0$ Hz, 1H)
H-10	7.02 d	6.56 (s, 1H)
H-12	7.54 dt	7.45 (s 1H)
H-13	5.14 d	5.02 (s, 2H)
OCH ₃	3.96 s	3.87 (s, 3H)
OAng	6.07 qq	6.07 (qq, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 1H)
	2.01 dq	1.99 (qq, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 3H)
	1.94 dq	1.95 (m, 3H)

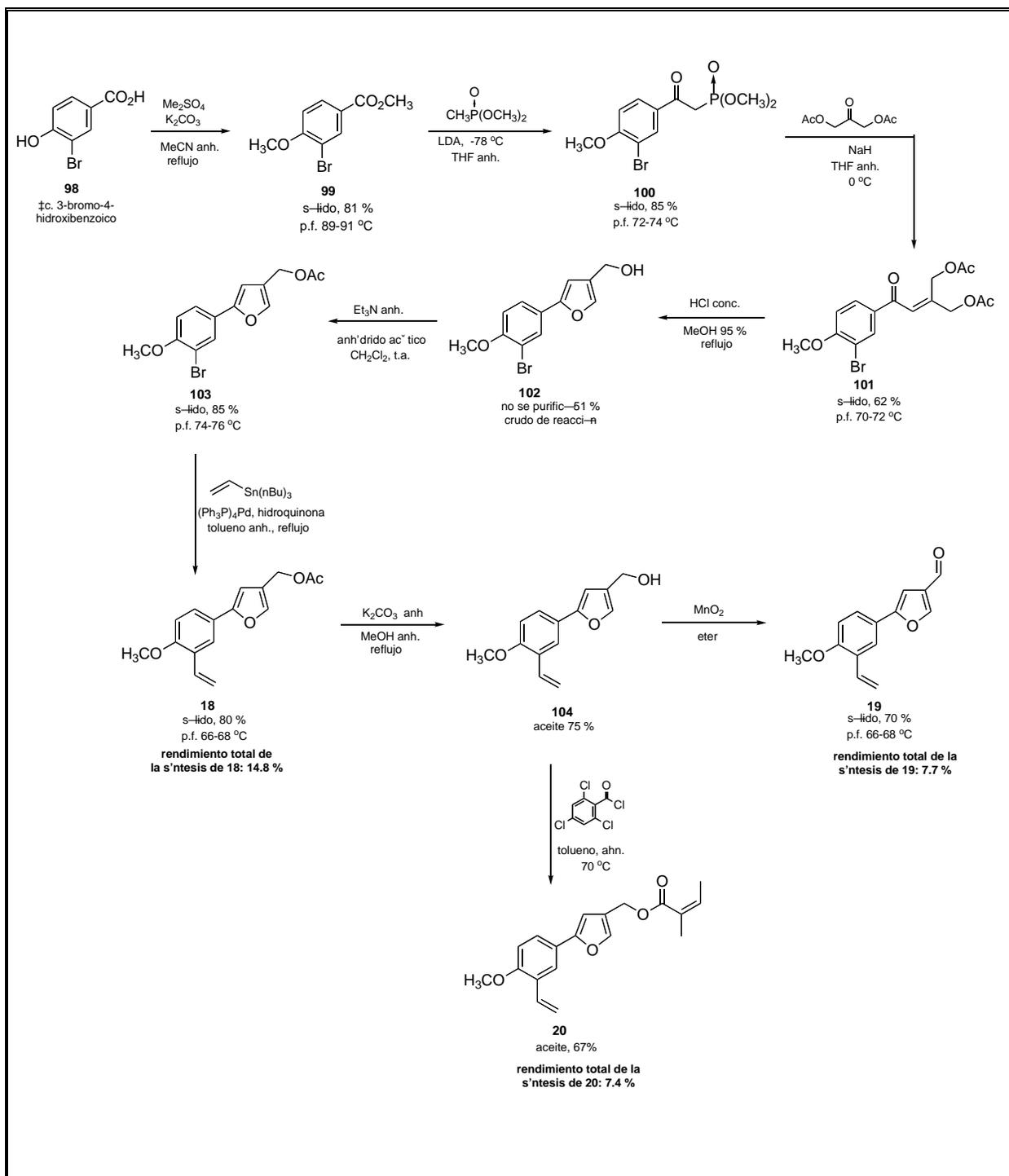
Tabla 9. Desplazamientos químicos de RMN-¹H del compuesto **20**.

Al igual que los furanos **18** (Figura 18) y **19** (Figura 19), el angelato **20** tampoco fue semejante con los valores de los desplazamientos químicos de RMN-¹H descritos por Bohlmann en la literatura.

Como conclusión podemos decir que después de haber sintetizado los dos grupos de furanos isoméricos **4-6** (Figura 2, pág. 4) y **19-21** (Figura 3, pág. 7), los primeros mostraron

una mejor concordancia en sus características físicas y datos de RMN-¹H que los segundos cuando se compararon con los de los productos naturales aislados de *Trichogonia prancii* por Bohlmann y colaboradores. Por lo tanto, las estructuras **4-6** son las correctas a pesar de las diferencias físicas y espectroscópicas ya mencionadas entre los productos naturales y los sintéticos. Finalmente, se considera que dichas diferencias podrían deberse a errores de carácter tipográficos.

Para concluir esta parte de la tesis, en el Esquema 46 se presenta la secuencia sintética que se usó para la obtención de los compuestos **18, 19 y 20**.

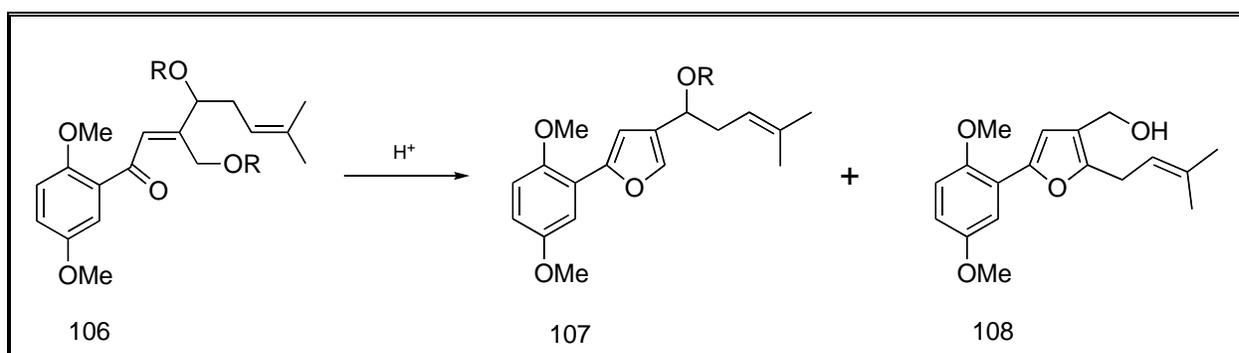


Esquema 46. Esquema sintético para la obtención de los compuestos 18, 19 y 20.

3.3 EXPERIMENTOS PARA LA SÍNTESIS DE SHIKONOFURANOS A (29), B (30) y C (31)

Como ya se indicó en la primera parte de esta tesis, el método para la obtención del furano que se está estudiando permite obtener de una forma simple 4-furanmetanoles-2-sustituidos a partir de enonas γ,γ' -dioxiprotegidas (Esquema 13, pág 18). Por lo tanto, la utilización de este método para una eventual síntesis de los shikonofuranos requiere de algún ajuste, ya que estos productos naturales son ésteres de 4-furanmetanoles-2-sustituidos con un grupo adicional "prenilo" (3,3-dimetilalilo ó 3-metil-2-butenilo) en el sustituyente metanólico.

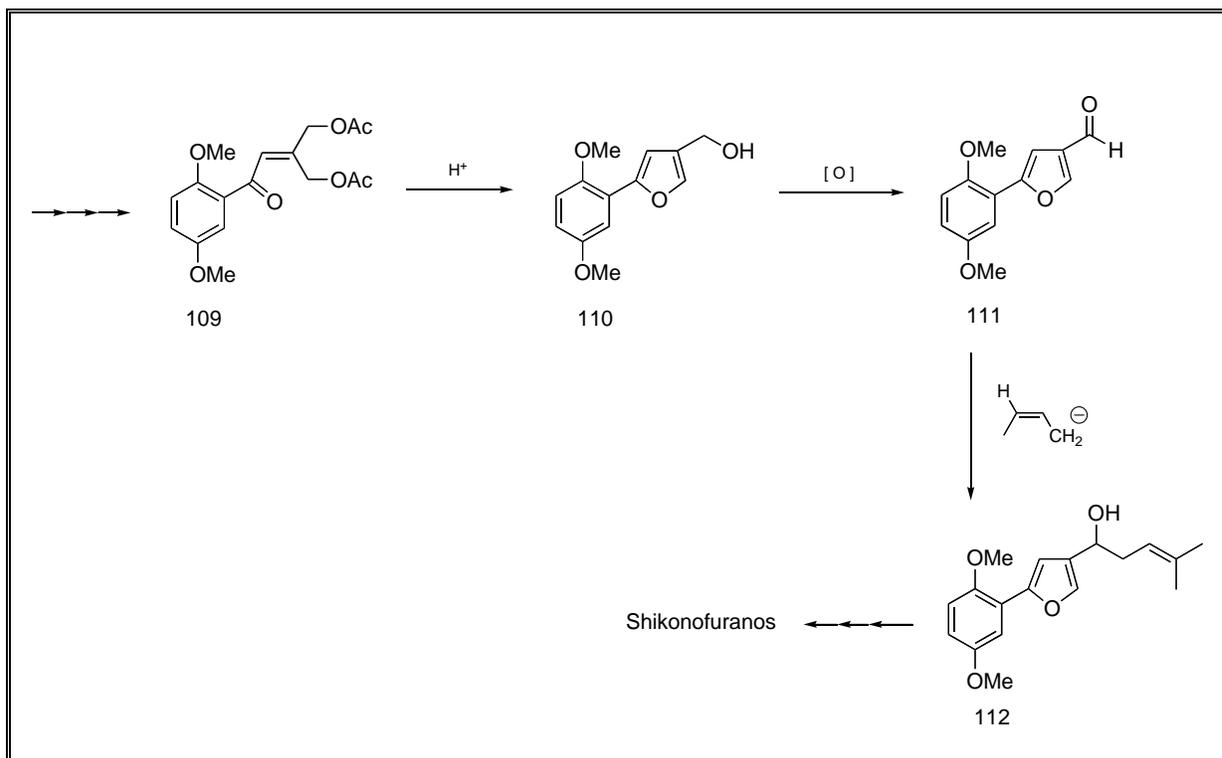
Una primera posibilidad de ajuste al método podría consistir en la preparación de una enona γ -prenílica como **106** (Esquema 47), cuya ciclización catalizada por ácidos debe dar el 4-furanmetanol prenulado **107**, precursor directo de los shikonofuranos. Sin embargo, esta ruta tiene los problemas de la síntesis del precursor acíclico **106**, pues durante la etapa de formación del anillo de furano se corre el riesgo de obtener los furanos isoméricos **107** y **108** (Esquema 47).



Esquema 47. Furanos hipotéticos obtenidos por ciclización ácida de **106**.

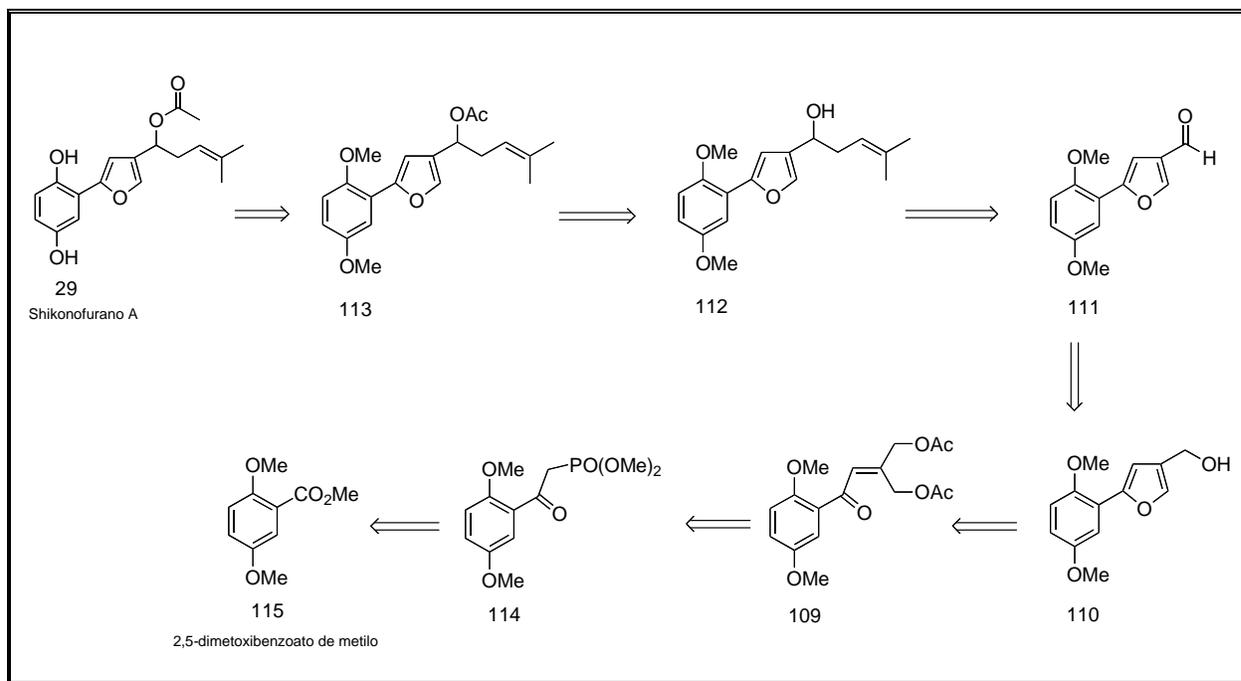
En este punto sería interesante hacer un estudio de esta reacción de ciclización con el objeto de determinar si existe alguna dependencia entre la estructura de los furanos **107** y **108** y la geometría de la enona de partida.

Dadas las dificultades que se esperaban en la ruta anterior, se optó por preparar el 4-furanmetanol-2-arilsustituido **110** (Esquema 48) por la metodología normal ya ilustrada en la primera parte de esta tesis, oxidarlo al aldehído **111** (también con antecedentes satisfactorios) e introducir el grupo prenilo faltante. Los pasos finales de la síntesis consistirían en introducir el grupo acilo particular y remover los éteres metílicos.



Esquema 48. Pasos finales de una síntesis hipotética de los shikonofuranos, basada en nuestro método de síntesis de 4-furanmetanoles-2-sustituidos.

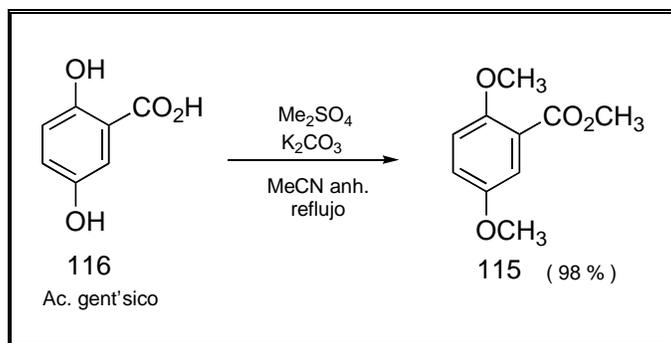
A continuación se muestra el esquema retrosintético (Esquema 49) para la síntesis de los shikonofuranos (se ejemplifica para el caso del shikonofurano A):



Esquema 49. Análisis retrosintético para el shikonofurano A.

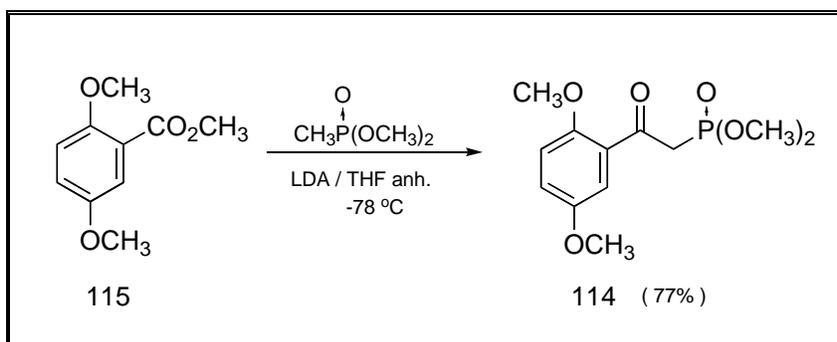
De acuerdo con el Esquema 49, la primera parte de esta investigación consistió en la preparación del aldehído furánico **111**, para lo cual se consideró la metodología descrita en la primera parte de esta tesis. Todas las reacciones involucradas para preparar **111** se reprodujeron sin dificultad, por lo que no fue necesario modificar ningún paso de la síntesis. Además, los rendimientos en cada paso fueron similares a los obtenidos en la síntesis de **5** (Esquema 34, pág. 47) y **19** (Esquema 46, pág. 66).

La ruta de síntesis hacia este grupo de furanos naturales se inició con la reacción de permetilación del ácido gentísico **116** (ácido 2,5-dihidroxibenzoico) para formar el 2,5-dimetoxibenzoato de metilo **115** (Esquema 50), el cual se obtuvo como un aceite amarillo en 98 % de rendimiento.



Esquema 50. Preparación del 2,5-dimetoxibenzoato de metilo (**115**).

A continuación se preparó el β -cetofosfonato **114** (Esquema 51), por la reacción entre el metilfosfonato de dimetilo y el éster **115** utilizando como base la LDA y como disolvente el THF anhidro, a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$. El 2,5-dimetoxifenacilfosfonato de dimetilo **114** se obtuvo como un aceite amarillo en 77 % de rendimiento.



Esquema 51. Preparación del 2,5- dimetoxifenacilfosfonato de dimetilo (**114**).

En el espectro de IR de **114** aparecen las bandas características de los enlaces P-O y P-O-C en 1260 y 1026 cm^{-1} respectivamente, así como la banda correspondiente al grupo carbonilo en 1670 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H de **114** (Figura 22), se observa la señal debida al metileno H-8 como un doblete por acoplamiento con el fósforo en δ 3.84 (d, $J = 21.0$ Hz, 2H). También se observan las señales debidas a los OCH_3 del fosfonato y los del anillo aromático en δ 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H) y 3.74 (s, 3H). Además las señales correspondientes a los tres hidrógenos aromáticos H-3, H-5 y H-6 se encuentran en δ 7.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H) y 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

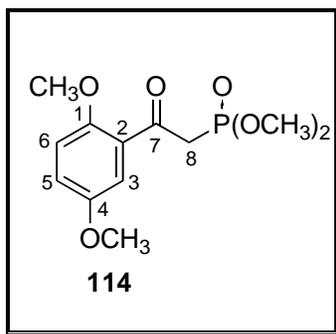
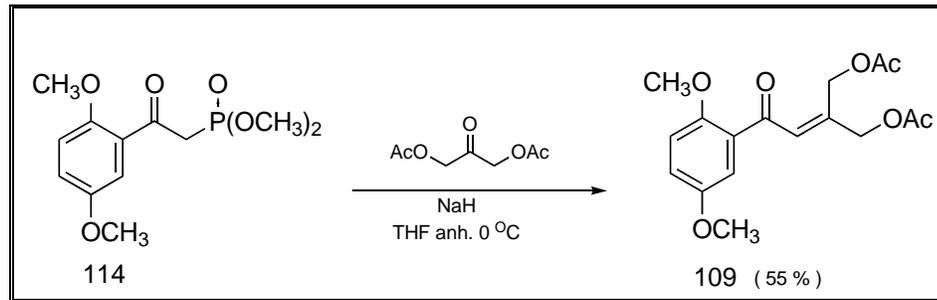


Figura 22. 2,5- Dimetoxifenacilfosfonato de dimetilo (**114**).

A continuación se llevó a cabo la reacción de Hörner-Emmons entre el β -cetofosfonato **114** (Esquema 52) y la 1,3-diacetoxi-2-propanona obteniéndose la γ,γ' -diacetoxienona **109** como un sólido con un punto de fusión de 55-57 $^{\circ}\text{C}$ y un rendimiento del 55%.



Esquema 52. Preparación de la γ,γ' -diacetoxienona (**109**).

En el espectro de IR de **109** se observa una banda debida a los grupos carbonilos en 1741 cm^{-1} , y en el espectro de RMN- ^1H de **109** (Figura 23, pág. 153), aparecen las señales debidas a los dos metilenos de la molécula H-11 y H-10 en δ 5.24 (sa, 2H) y 4.81 (sa, 2H); también se observa la señal en δ 7.00 (t, $J = 1.6$, Hz, 1H) asignada al metino H-8 y en δ 2.18 y 2.12 aparecen las señales características de los metilos de los acetatos. Finalmente, las señales de los tres hidrógenos del anillo aromático se encuentran H-3, H-5 y H-6 en δ 7.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H) 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) y de los OCH₃ en δ 3.88 (s, 3H) y 3.80 (s, 3H).

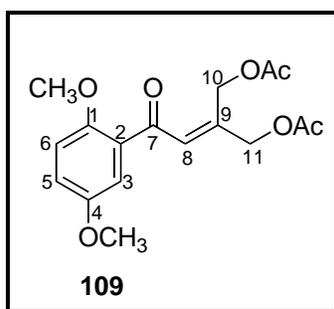
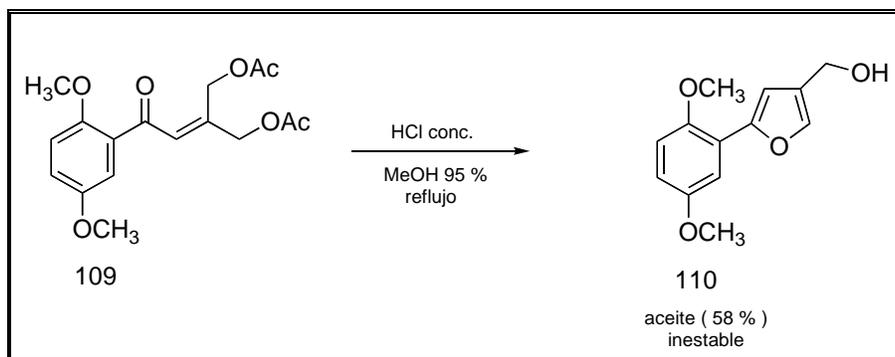


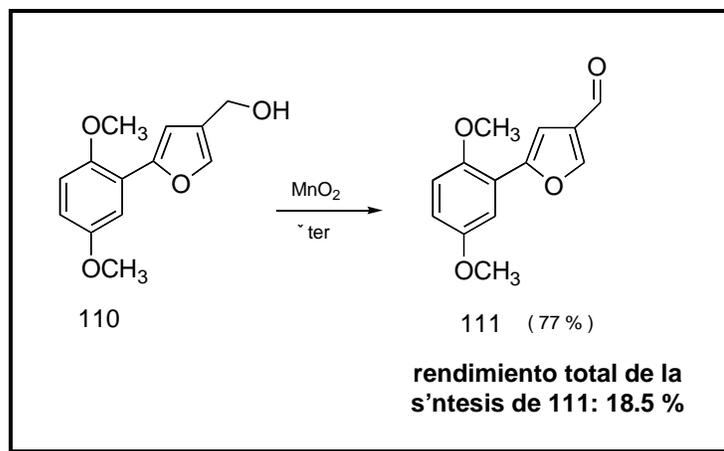
Figura 23. γ,γ' -Diacetoxienona (**109**).

En el siguiente paso se obtuvo el 2-[4-hidroximetilfuri]-4-metoxianisol **110** (Esquema 53) como resultado de la ciclación de la γ,γ' -diacetoxienona **109** en medio ácido.



Esquema 53. Preparación del 2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-metoxianisol (**105**).

Al igual que los alcoholes furánicos **72** y **17** (Esquema 34, pág. 47), **102** y **104** (Esquema 46, pág. 66), descritos anteriormente, **111** (Esquema 54), obtenido como un aceite amarillo en 58 % de rendimiento, que se descompone rápidamente por lo que se usó inmediatamente para la reacción de oxidación con MnO_2 . El rendimiento del aldehído cristalino **106**, clave para la síntesis de los shikonofuranos, fue de 77% (18% global) y su punto de fusión de 95-96 ° C.



Esquema 54. Preparación del 2-(4-formil-2-furil)-4-metoxianisol (**111**).

En el espectro de IR de **111** se observan las bandas características del anillo de furano en 1538 y 1025 cm^{-1} , así como la banda debida al grupo carbonilo en 1686 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H de **111** (Figura 24, pág. 155-157), aparecen las señales propias de un anillo de furano con un patrón de sustitución en las posiciones 2 y 4 H-10 y H-8 en δ 8.07 (s, 1H) y en 7.31 (s, 1H) respectivamente, y la señal debida al aldehído H-11 en δ 9.96 (s, 1H). Además de las señales de los tres hidrógenos del fenilo H-3, H-5 y H-6 que se encuentran en δ 7.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) y los OCH_3 en δ 3.90 (s, 3H) y 3.82 (s, 3H).

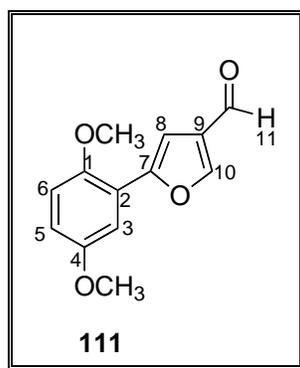
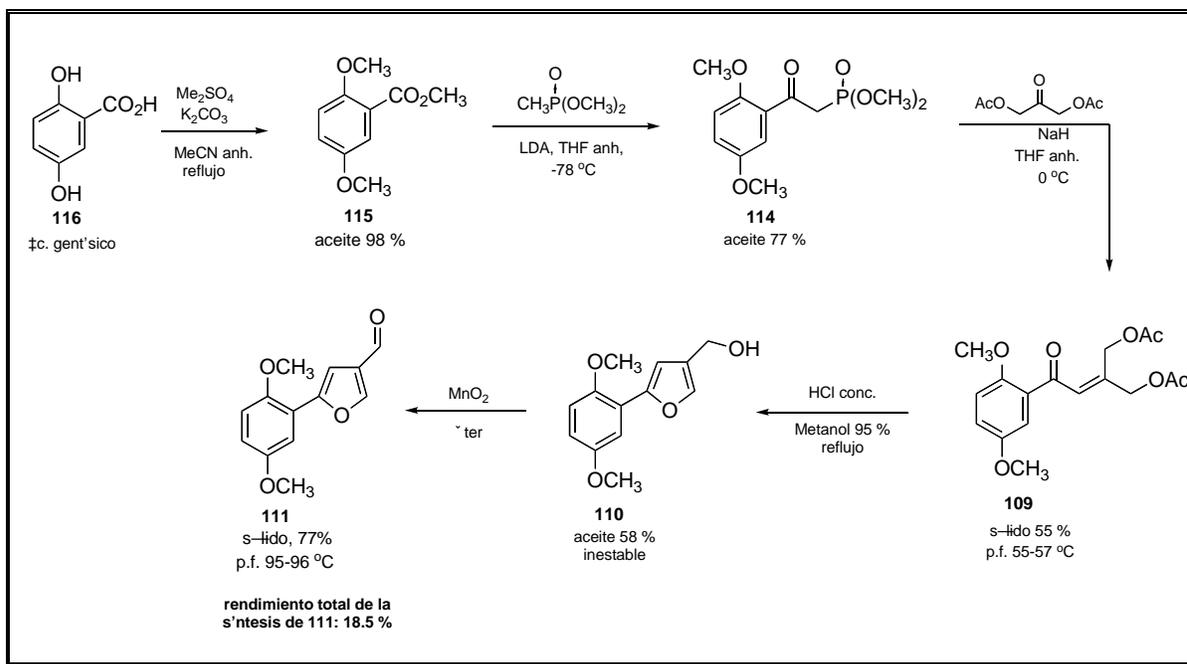


Figura 24. 2-(4-Formil-2-furil)-4-metoxianisol (**111**).

A continuación se presenta la secuencia sintética completa que se usó para la obtención del aldehído **111**. (Esquema 55).



Esquema 55. Ruta sintética para la obtención del 2-[4-Formilfuryl]-4-metoxianisol (**111**).

Con la obtención del aldehído **111** se concluyó la primera parte del intento de síntesis de los shikonofuranos y a continuación se realizaron los experimentos para introducir el grupo prenilo faltante que completaría la construcción del esqueleto carbonado de estos productos naturales. Teniendo en consideración los antecedentes de los alcoholes primarios **72** y **17** (Esquema 34, pág. 47), **102** y **104** (Esquema 46, pág. 66), se esperaba que el alcohol secundario **112** (Figura 25) también fuera inestable.

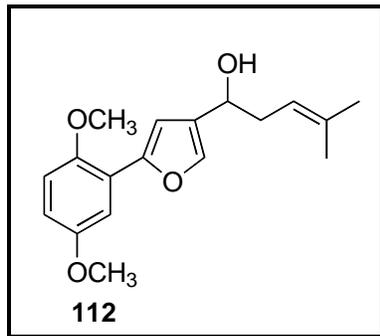
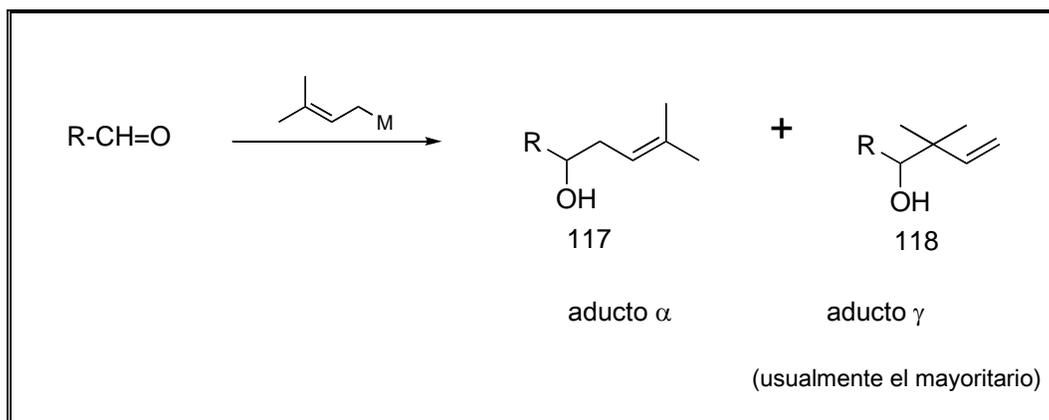


Figura 25. Furano alcohol secundario (**112**), compuesto con el esqueleto carbonado completo de los shikonofuranos.

Aunque en principio basta con adicionar un derivado organometálico apropiado de prenilo, al carbonilo del aldehído **111** (Figura 24), para obtener **112** (Figura 25), en la práctica esto no fue tan simple, pues es ampliamente conocido que dichos compuestos organometálicos tienden a adicionarse a carbonilos dando mezclas del aducto α y el aducto γ . (Esquema 56).



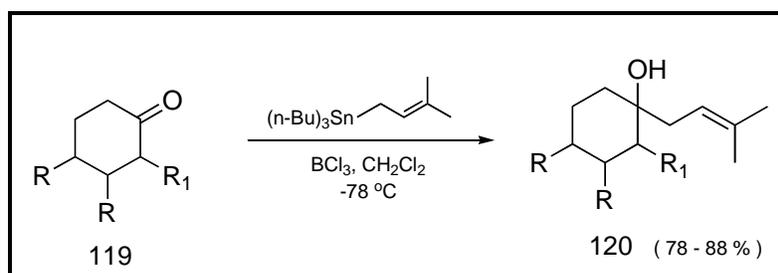
Esquema 56. Aductos α (**117**) y γ (**118**) obtenidos por la adición de un compuesto organometálico α de prenilo al carbonilo de un aldehído.

Dada la importancia que tiene el que esta transformación sea regioselectiva, se probaron una variedad de compuestos organometálicos aunque sin éxito. No fue hasta que

en 1991 Yamamoto y colaboradores informaron³³ que los compuestos organometálicos de bario derivados de γ,γ -dialquilalilos reaccionaban regioespecíficamente en la posición α . Posteriormente, los mismos investigadores publicaron en 1994 los detalles experimentales de esta reacción³⁴, e incluso en 1997 se publicó la preparación de un ácido β,γ -insaturado empleando esta metodología.³⁵

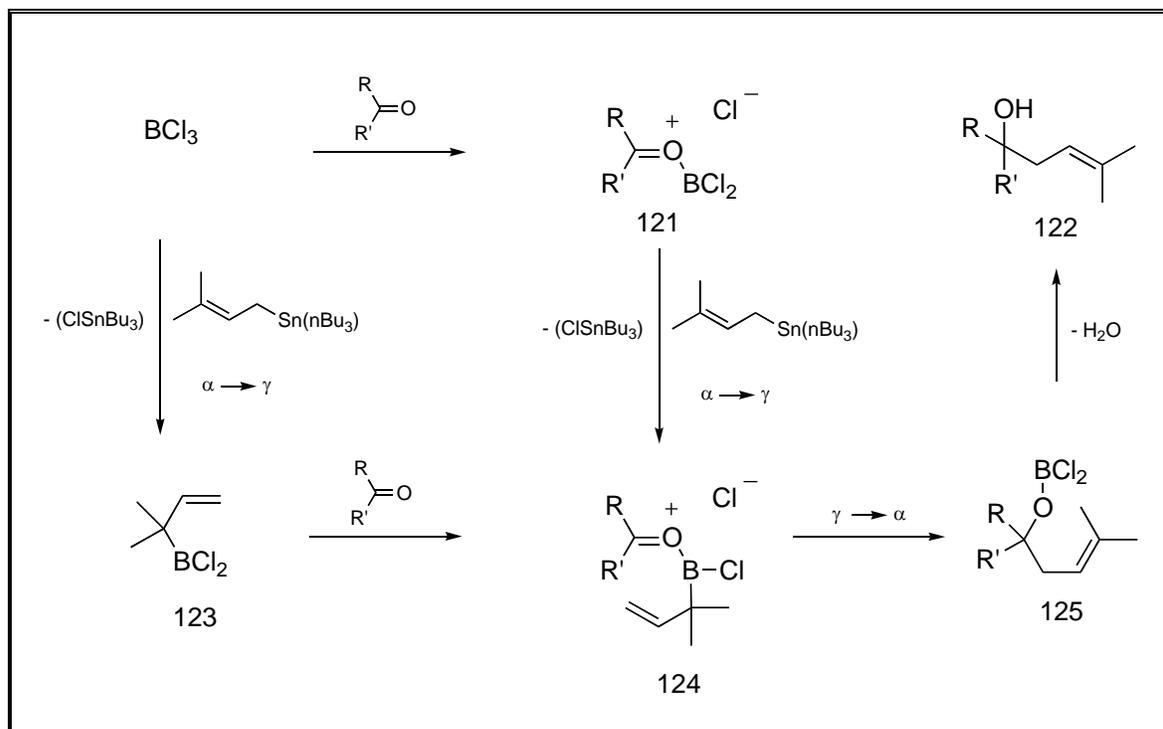
A pesar de estos prometedores antecedentes que resultaban adecuados para este propósito de introducir un grupo α -prenilo al aldehído **111**, la experiencia que se tiene en la preparación de compuestos organometálicos de alilbario es desalentadora.³⁶ De hecho, en investigaciones sobre este tema realizado hace algunos años en el laboratorio, a pesar de todos los esfuerzos, nunca se pudo lograr la adición de un grupo prenilo al aldehído **111** aplicando esta metodología.

Danishefsky y colaboradores informaron que con un exceso (4 eq.) de tri(*n*-butil)prenilestanano y 1.1 eq. de BCl_3 a -78°C ,³⁷ es posible adicionar exclusivamente de forma α un grupo prenilo al carbonilo de cetonas en excelente rendimiento. La reacción se llevó a cabo específicamente con 3 ciclohexanonas en rendimientos comprendidos entre 78 y 88 %. (Esquema 57).



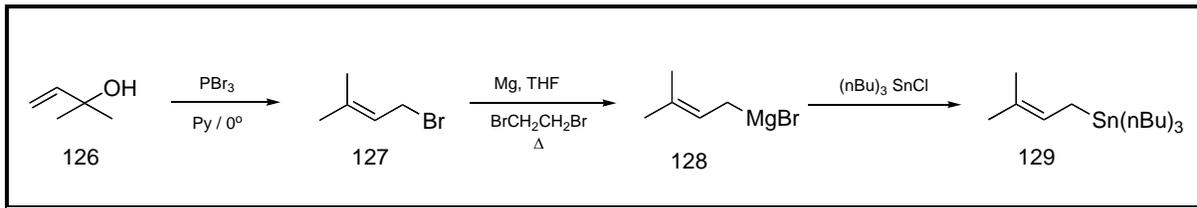
Esquema 57. Formación exclusiva de aductos α -prenilo con ciclohexanonas (**119**) por el método de Danishefsky.

El mecanismo de esta reacción se ha propuesto como el resultado de dos inversiones consecutivas del sistema α -prenilo inicial. La primera ($\alpha \rightarrow \gamma$) (Esquema 58) es promovida por el BCl_3 , ya sea como tal ó previamente coordinado al carbonilo, y la segunda inversión ($\gamma \rightarrow \alpha$) es la que forma la unión C-C.



Esquema 58. Mecanismo propuesto para la reacción de Danishefsky.

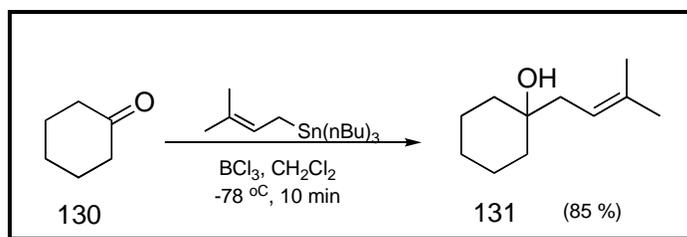
Para poder utilizar el método de α -prenilación de Danishefsky en la síntesis de los shikonofuranos, primero se tuvo que preparar el tri(n-butil)prenilestanano **129** (Esquema 59), el cual a su vez requiere de bromuro del prenilo **127** como materia prima. Si bien ambos compuestos son comerciales (aunque caros), de ninguno de ellos se disponía en el laboratorio, por lo que se prepararon según se ha descrito en la literatura.³⁸



Esquema 59. Síntesis del tri(n-butil)prenilestanano (**129**).

El bromuro de prenilo **127** (Esquema 59) se obtuvo como un líquido incoloro, volátil (p. eb. 58-60 °C/60) y muy lacrimógeno. Por su parte, el tri(n-butil)prenilestanano **129** es un aceite incoloro de olor desagradable (p. eb. 114-116 °C/1).

A fin de no arriesgar el aldehído **111** (Figura 24, pág. 74), primero se reprodujeron las condiciones de Danishefsky, utilizando como sustrato la ciclohexanona **130** (Esquema 60). La reacción procedió sin dificultad, obteniéndose el aducto α -prenilado esperado **131** en un rendimiento ligeramente superior al informado por Danishefsky (85% vs 78%).



Esquema 60. α -Prenilación de la ciclohexanona (**130**) por el método de Danishefsky.

En el espectro de IR de **131** se observa la banda característica del alcohol en 3384 cm⁻¹. En el espectro de RMN-¹H de **131** (Figura 26), aparece la señal debida al hidrógeno del doble enlace H-8 en δ 5.24 (tt, $J = 1.2, 7.8, 15.6$ Hz, 1H) y la señal correspondiente al

metileno de la cadena prenilada H-7 en δ 2.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). Además de las señales de los dos metilos de la molécula que se observan en δ 1.75 (s, 3H) y 1.64 (s, 3H).

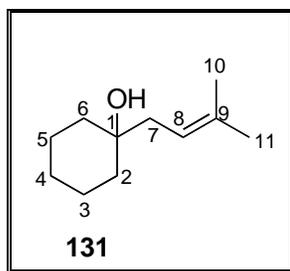
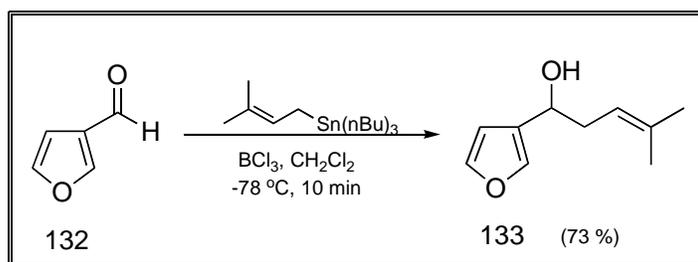


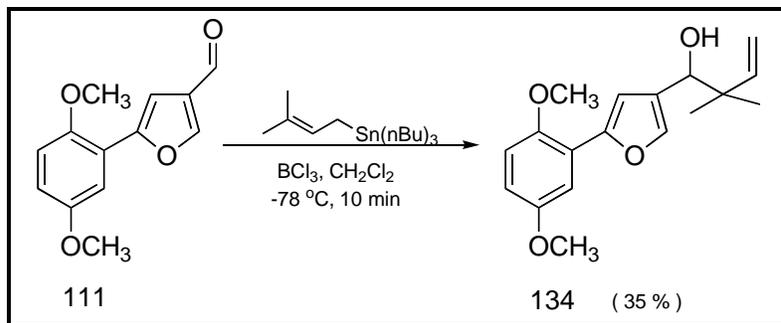
Figura 26. α -Prenilación de la ciclohexanona (**131**).

El siguiente paso consistió en probar esta reacción empleando un aldehído como sustrato. Se eligió como aldehído el 3-furaldehído **132** (Esquema 61) por estar disponible en el laboratorio, además de que parece un compuesto modelo adecuado, estructuralmente muy cercano al aldehído **111** (Figura 24, pág. 74). Afortunadamente, no se encontró ningún problema en la reacción y se obtuvo de nuevo el aducto α -prenilado **133** (Esquema 61) en un satisfactorio 73% de rendimiento.



Esquema 61. α -Prenilación del 3-furaldehído (**132**) por el método de Danishefsky.

Se probaron entonces las condiciones de la α -prenilación de Danishefsky sobre el aldehído **111** (Esquema 62), pero para este caso se obtuvo exclusivamente el aducto γ -prenilado **134** en rendimiento modesto (35%).



Esquema 62. α -Prenilación del aldehído (**111**) por el método de Danishefsky.

En el espectro de IR de **134** se observan las bandas características del anillo de furano en 1502 y 1027 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H de **134** (Figura 27, pág. 158), aparecen las señales propias de un anillo de furano con un patrón de sustitución en las posiciones 2 y 4 H-10 y H-8 como singuletes en δ 7.36 (s, 1H) y 6.93 (s, 1H) respectivamente, también se observa la señal debida al metino base del OH H-11 en δ 4.42 (s, 1H). Las señales debidas al doble enlace terminal H-13 y H-14 aparecen en δ 5.96 (dd, $J = 9.5, 17.0\text{ Hz}$, 1H), 5.16 (dd, $J = 1.3, 9.5\text{ Hz}$, 1H) y 5.11 (dd, $J = 1.3, 17.0\text{ Hz}$, 1H). Mientras que las señales debidas a los metilos H-15 y H-16 aparecen en δ 1.07 (s, 3H) y 1.05 (s, 3H). Además de las señales de los tres hidrógenos del fenilo trisustituido H-3, H-6 y H-5 en δ 7.38 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J = 3.0, 8.7\text{ Hz}$, 1H) y de los OCH_3 en δ 3.88 (s, 3H) y 3.82 (s, 3H).

Tomando en consideración los desplazamientos químicos que se observan en el espectro de RMN- ^1H de **134** (Figura 27), para los hidrógenos de las posiciones H-13 y H-14

así como sus constantes de acoplamiento sugieren que el doble enlace se localiza al final de la cadena. Por otra parte, la ausencia de la señal en el espectro de RMN-¹H de **134** debida al metileno de la posición H-12 que se esperaría en el compuesto **112** corrobora lo anterior.

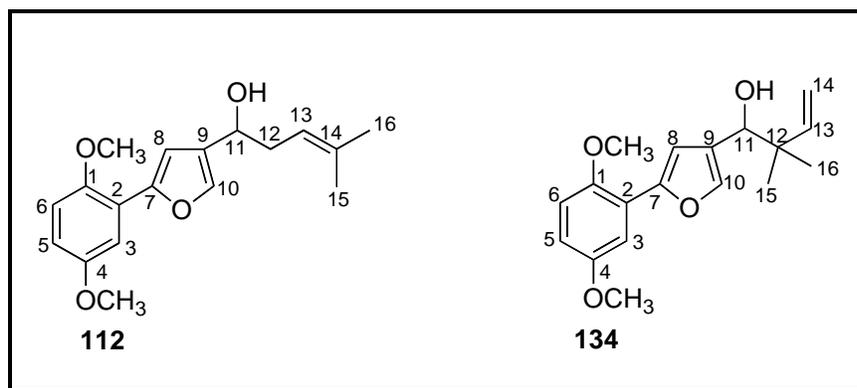


Figura 27. Aductos α -prenilado (**112**) y γ -prenilado (**134**).

La reacción anterior se repitió hasta 5 veces más para eliminar la posibilidad de que se hubiera cometido algún error experimental involuntario, pero en todos los casos se obtuvo el aducto γ -prenilado **134** (Esquema 62) con rendimientos similares sin ninguna evidencia de la presencia del aducto α -prenilado **112** deseado.

Dado el resultado inesperado obtenido en la prenilación de **111**, se tuvieron que explorar algunos cambios en la metodología original de la reacción de Danishefsky, poniendo énfasis en el tiempo de reacción (para darle al aldehído **111** la oportunidad de reaccionar) y en el número de equivalentes de BCl_3 empleado, ya que el sustrato **111** es rico en funciones oxigenadas que se pueden coordinar también con el BCl_3 . La temperatura de reacción se

mantuvo fija en los $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ como lo indica la técnica original. Sin embargo, como se puede notar en la Tabla 10, si bien se pudo incrementar un poco el rendimiento del producto (40%), aumentando el tiempo de reacción a 45 min. y los equivalentes de BCl_3 a 4.2, el compuesto **134** fue el único producto que se obtuvo en todos los casos y no se observaron trazas de la formación de compuesto deseado **112**.

Equivalentes de BCl_3	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento de 35 (%)
1.1	5	30
1.1	20	25
2.5	10	28
4.2	45	40

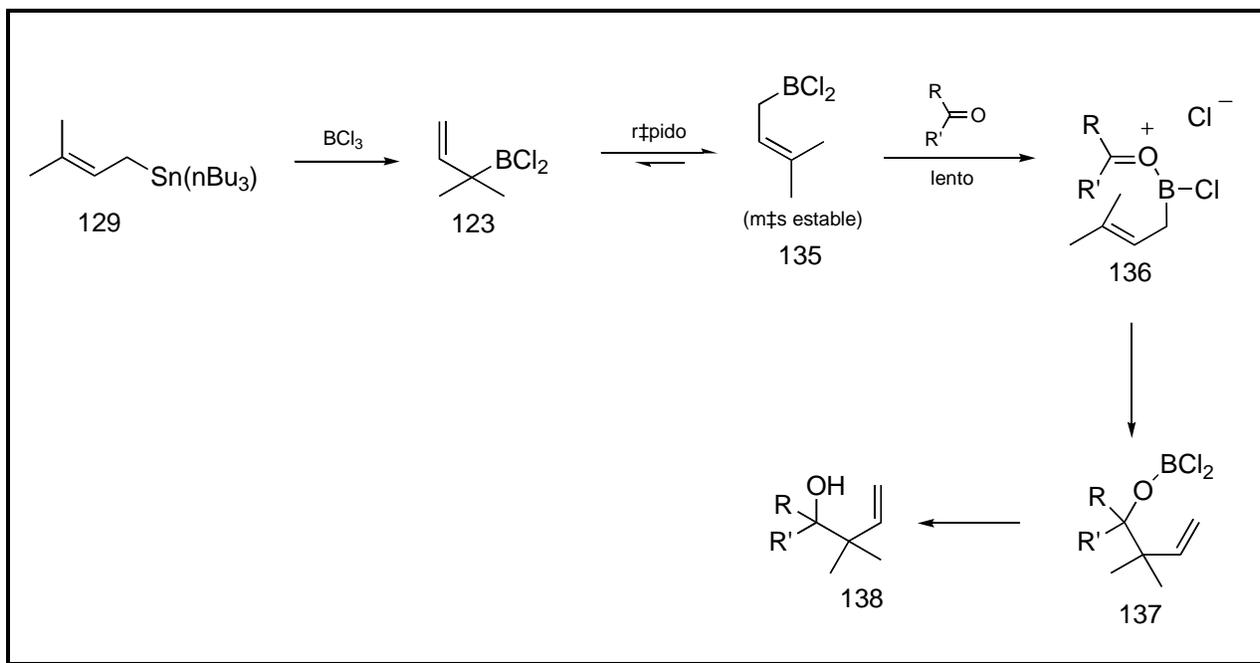
Tabla 10. γ -Prenilación de **111** variando los equivalentes de BCl_3 y el tiempo de reacción. La temperatura ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) y los equivalentes de tri(n-butil)prenilestanano (4) se mantuvieron constantes.

Otra modificación que se hizo consistió en utilizar las condiciones originales de Danishefsky, pero con un tiempo de reacción largo (90 min) y luego se mantuvo por 2 h a temperatura ambiente antes de agregar agua para detener la reacción. El rendimiento de **134** se incrementó a 50%, pero una vez más no se encontró evidencia de la formación de **112**.

Finalmente, la última modificación que se probó consistió en invertir el orden de adición de los reactivos. Así, en lugar de adicionar el BCl_3 a una mezcla de tri(n-butil)prenilestanano y el aldehído **111** como dice la técnica original, primero se mezcló el tri(n-butil)prenilestanano con el BCl_3 (para favorecer la formación del γ -prenildicloroborano) y al final agregar el

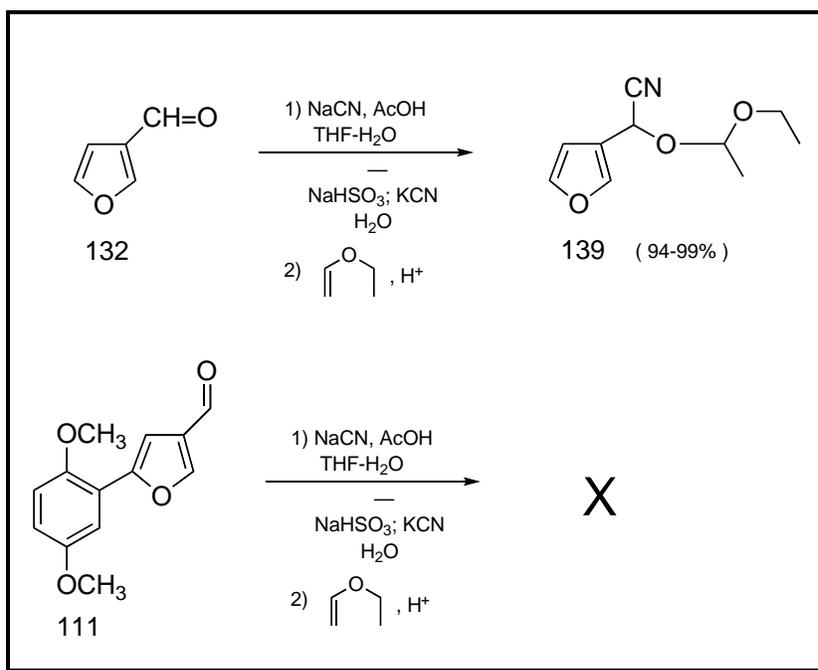
aldehído. La temperatura de reacción fue de -78°C y el tiempo de 5 min (como dice la técnica original), pero nuevamente se obtuvo **134** aunque sólo en 20% de rendimiento.

Para explicar el resultado de γ -prenilación observado se propone que el grupo $\text{C}=\text{O}$ de **111** es poco reactivo (comparado con los sustratos carbonílicos probados hasta ahora, que sí dan la reacción de α -prenilación), lo que le da oportunidad al dicloroborano γ -prenílico (Esquema 63) inicialmente formado a equilibrarse por una transposición sigmatrópica [1,3] con el isómero dicloroborano α -prenílico, que por razones estéricas debe ser el más estable. Por lo tanto, éste último es el que reacciona por el mecanismo del esquema 58 (pág. 78), dando lugar al aducto γ -prenilado (Esquema 63).



Esquema 63. Propuesta mecanística para explicar la γ -Prenilación de **111** por el método de Danishefsky.

Evidencias experimentales de la baja reactividad observada para **111** se hacen más notorias cuando se les compara con las reacciones dadas por su análogo el 3-furaldehído. Así, mientras que este último forma sin dificultad la cianohidrina por los métodos convencionales (NaHSO₃-NaCN ó NaCN-AcOH), el compuesto **111** es totalmente no reactivo en las mismas condiciones. De hecho, solo bajo condiciones especiales (KCN, Me₂tBuSiCl, ZnI₂, CH₃CN) se pudo preparar y atrapar *in situ* la cianohidrina de **111** en bajo rendimiento (15-25%), aunque el éster de silicio así obtenido fue tan inestable durante su purificación cromatográfica, que se revirtió al aldehído de partida.* (Esquema 64).



Esquema 64. Diferencias en reactividad hacia la reacción de formación de cianohidrinas entre el aldehído **111** y el 3-furaldehído.

*Estos experimentos fueron realizados por la M. C. Ana Luisa Silva Portillo.³⁶

Puesto que en el aldehído **111** (Figura 28) no existen problemas estéricos con el sustituyente arílico, la razón de su baja reactividad debe ser de carácter electrónico. Es conocido que en aldehídos aromáticos la presencia de sustituyentes donadores de electrones en *orto* y *para* los hace pocos reactivos hacia los nucleófilos, pero en el caso de **111** el sustituyente aromático oxigenado y el aldehído se encuentran aislados y al menos por resonancia, no parece posible que interaccionen. Por lo tanto, es una incógnita el porqué de la baja reactividad del carbonilo de **111**, aunque lógicamente tiene que deberse al sustituyente dimetoxifenílico.

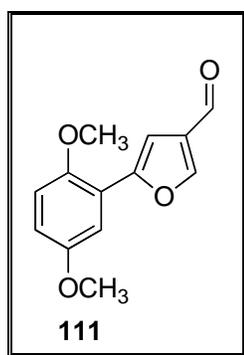


Figura 28. 2-[4-Formilfuryl]-4-metoxianisol (**111**).

Esto se pudo confirmar por cálculos teóricos realizados por el Dr. Fernando Cortés Guzmán de este Instituto para los compuestos 132, 143 y 111. Para ello primero se encontraron las geometrías de mínima energía de las moléculas mostradas en la figuras 29, 30 y 31 utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-311G(2d,2P) con el programa G03. Después se calcularon las poblaciones electrónicas de cada átomo utilizando el programa AIMall dentro de la teoría de átomos en moléculas y los resultados se muestran en la tabla 11.

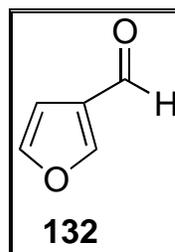
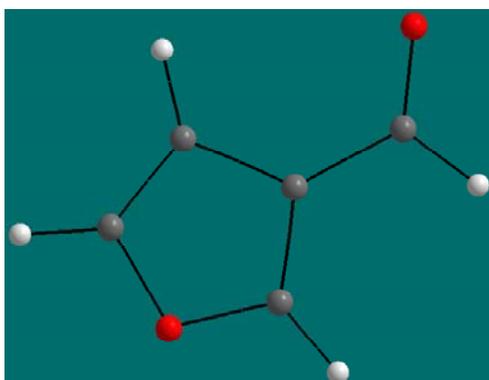


Figura 29. 3-Furaldehído (132)

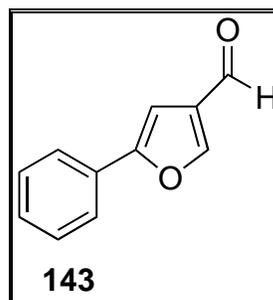
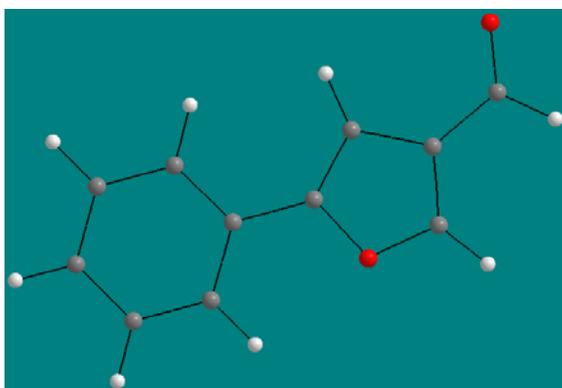


Figura 30. 5-fenil-3-furaldehído (143).

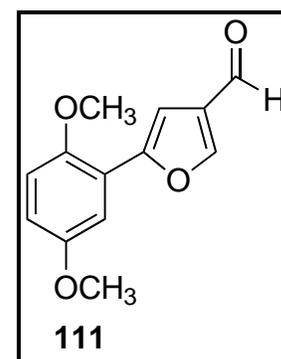
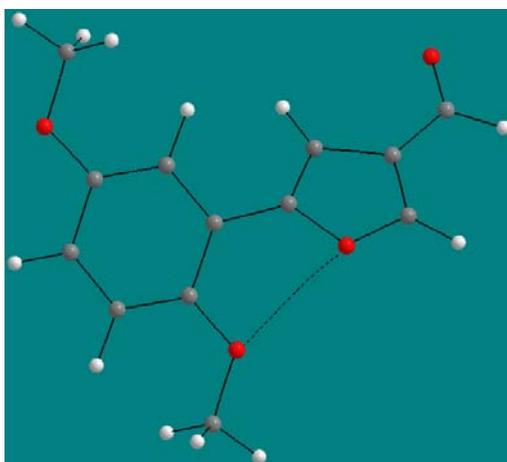
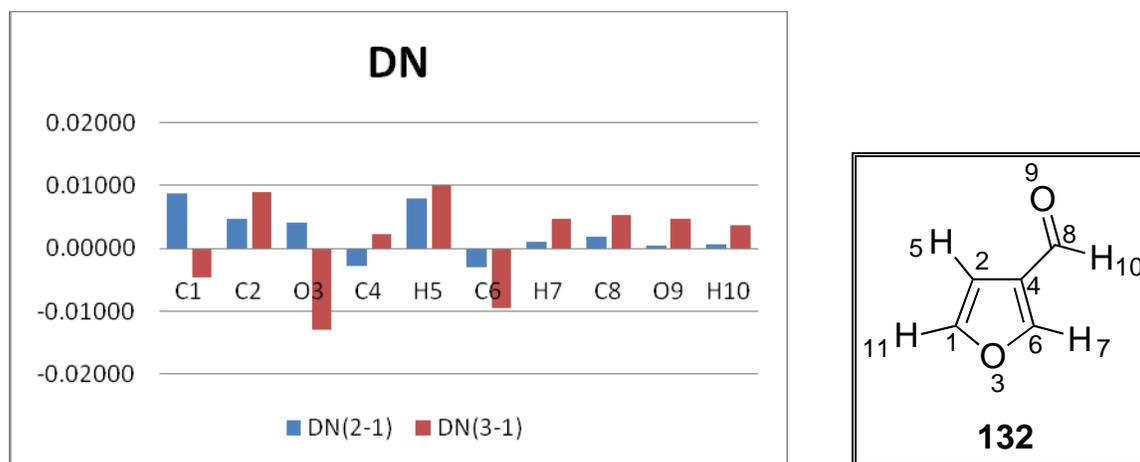


Figura 31. 2-(4-Formil-2-furil)-4-metoxianisol (111).

Atómo	1	2	3	$\Delta N(2-1)$	$\Delta N(3-1)$
C-1	5.56961	5.57839	5.56500	0.00879	-0.00461
C-2	5.98858	5.99330	5.99763	0.00472	0.00905
O-3	9.05368	9.05774	9.04066	0.00406	-0.01302
C-4	6.01471	6.01186	6.01694	-0.00284	0.00223
H-5	0.93295	0.94085	0.94296	0.00791	0.01001
C-6	5.51106	5.50799	5.50167	-0.00306	-0.00939
H-7	0.92342	0.92445	0.92814	0.00103	0.00473
C-8	4.99696	4.99893	5.00233	0.00196	0.00537
O-9	9.08355	9.08401	9.08836	0.00047	0.00481
H-10	0.99881	0.99954	1.00244	0.00073	0.00363
H-11	0.92659				

Tabla 11. Poblaciones electrónicas atómicas y sus diferencias en el anillo de furano.

Para poder conocer el efecto del sustituyente en la población electrónica del carbonilo del furano, se calcularon entonces las diferencias en las poblaciones electrónicas atómicas tomando como referencia las poblaciones del furano sin sustituir. Estos datos también se muestran en la tabla 11 y en la gráfica 1.

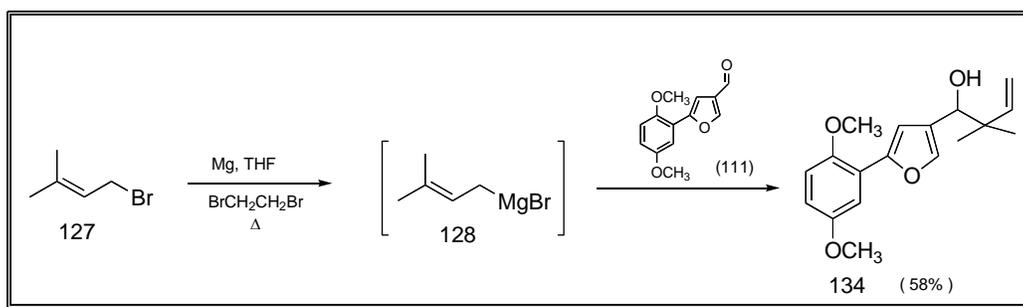


Gráfica 1. Poblaciones electrónicas atómicas y sus diferencias en el anillo de furano.

Como se puede observar, la población electrónica del C-8, el carbono del carbonilo, aumenta al incluir un fenilo como sustituyente del furano, pero el aumento es mayor al incluir los dos metoxilos en el fenilo.

Regresando al problema de la síntesis de los shikonofuranos y en particular a la reacción de α -prenilación de **111** necesaria para poder continuar la ruta sintética, se eligió probar la adición del bromuro de prenilmagnesio sobre el aldehído **111**. Esta reacción da con compuestos carbonílicos casi exclusivamente el aducto γ -prenilado, pero como **111** se había comportado en forma opuesta a lo normal en la reacción de Danishefsky, quizás con el reactivo de Grignard prenulado sucediera lo mismo, lo cual llevaría al derivado α -prenilado **112** buscado.

La preparación del reactivo de Grignard prenulado se llevo a cabo entonces según el Esquema 65, con la diferencia de que el electrófilo empleado ahora fue el aldehído **111**.

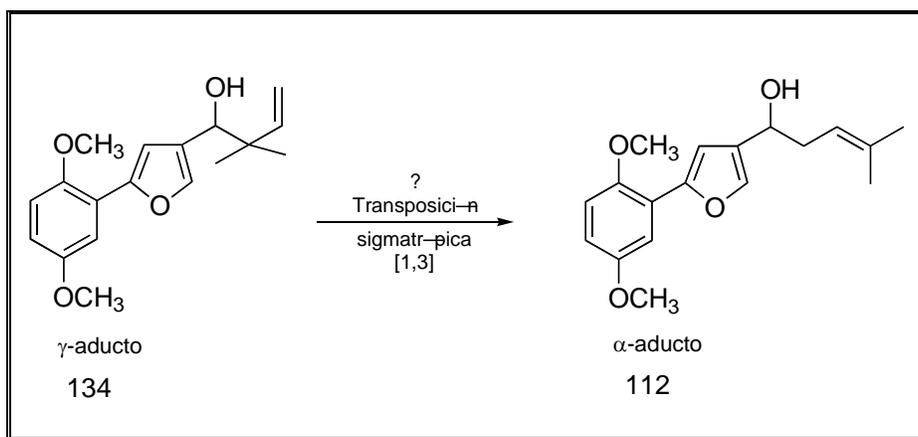


Esquema 65. Adición del bromuro de prenilmagnesio al aldehído **111** para dar el aducto γ -prenilado **134**.

Desafortunadamente el aducto obtenido fue nuevamente **134**, el aldehído **111** ahora se comportó normalmente. Lo rescatable de este resultado es que la estructura del reactivo de

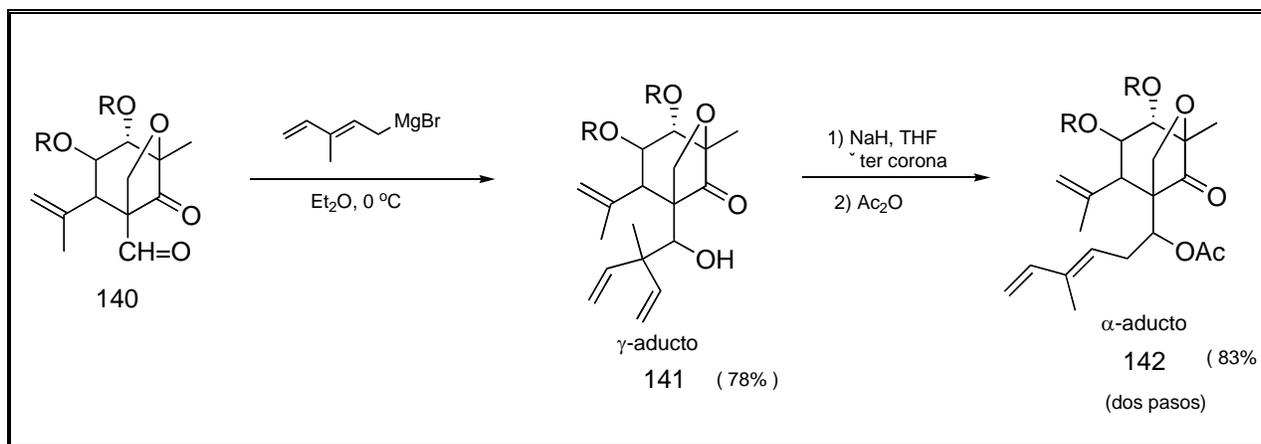
Grignard prenilico parece ser la indicada (α -prenilico) y muestra poca tendencia a isomerizarse al γ -prenilico, quizás por las mismas razones (estéricas) que el dicloroboranoprenilico del Esquema 58 (pág. 78).

Puesto que tanto el método de α -prenilación de Danishefsky como la adición del bromuro de prenilmagnesio sobre **111** (Esquema 65) condujeron al aducto de γ -prenilación **134** no deseado, a continuación se intentó isomerizar **134** a **112** por una transposición sigmatrópica [1,3]. (Esquema 66).



Esquema 66. Isomerización hipotética de **134** a **112** usando una transposición sigmatrópica [1,3].

Así por ejemplo, en la síntesis reciente de un producto natural complejo³⁹ la adición del reactivo de Grignard 3-metil-2,4-pentadienílico al ceto aldehído **140** (Esquema 67) produjo el aducto γ no deseado, que sin embargo se pudo isomerizar al aducto α a temperatura ambiente por una transposición sigmatrópica [1,3] catalizada por base.

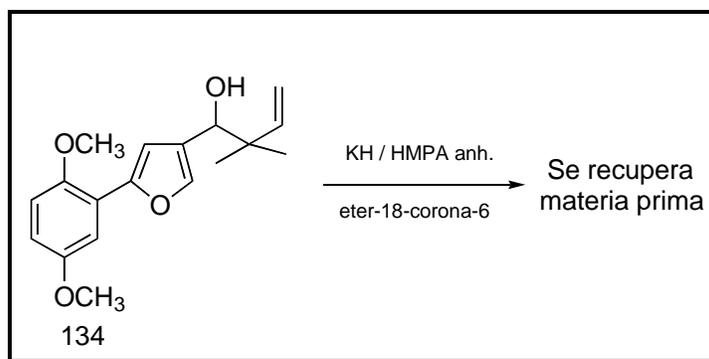


Esquema 67. Isomerización de un aducto γ -alílico en α -alílico por Shing y Yeung usando una transposición sigmatrópica [1,3].

La función de la base es desprotonar el alcohol y la del éter corona secuestrar el catión metálico alcalino de manera que se mantenga “desnudo” el alcoholato durante la transposición. Se ha encontrado que estas condiciones son adecuadas para facilitar (generalmente millones de veces más rápidas) muchas transposiciones sigmatrópicas en compuestos que poseen sustituyentes hidroxílicos sobre el sistema que se va a transponer.

En este caso no se usaron exactamente las mismas condiciones de reacción,³⁹ pues estos autores emplearon un éter corona especial (el éter 4-metil-benzo[15]corona-5) del que no se disponía y que además no se encontró en el catálogo de Aldrich. En su lugar se usó como base el KH y el éter 18-corona-6⁴⁰ (agente complejante para el catión potasio) combinación que ha dado resultados excelentes en otras transposiciones sigmatrópicas en compuestos que poseen sustituyentes hidroxílicos como la de oxi-Cope que es del tipo [3,3].

Sin embargo, bajo las condiciones que se emplearon (Tabla 11) no se pudo lograr la isomerización, recuperándose el sustrato de partida (Esquema 68). Nótese en la Tabla 12 que además del THF se usó como disolvente HMPA,⁴⁰ pues también se ha informado su empleo en esta reacción con resultados positivos, pero en este caso tampoco fue efectiva.



Esquema 68. Intento de transposición sigmatrópica [1,3] del compuesto **134**.

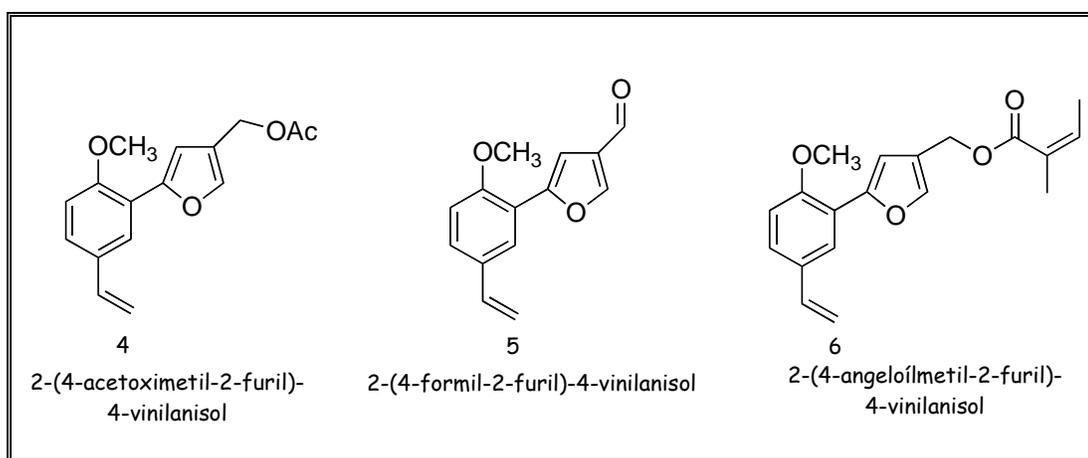
Disolvente	Temperatura (° C)	Tiempo (h)
THF	0	1
HMPA	0	1
THF	t.a	24
HMPA	t.a	45
HMPA	50	24

Tabla 12. Condiciones de reacción para la transposición sigmatrópica [1,3] de **134**.

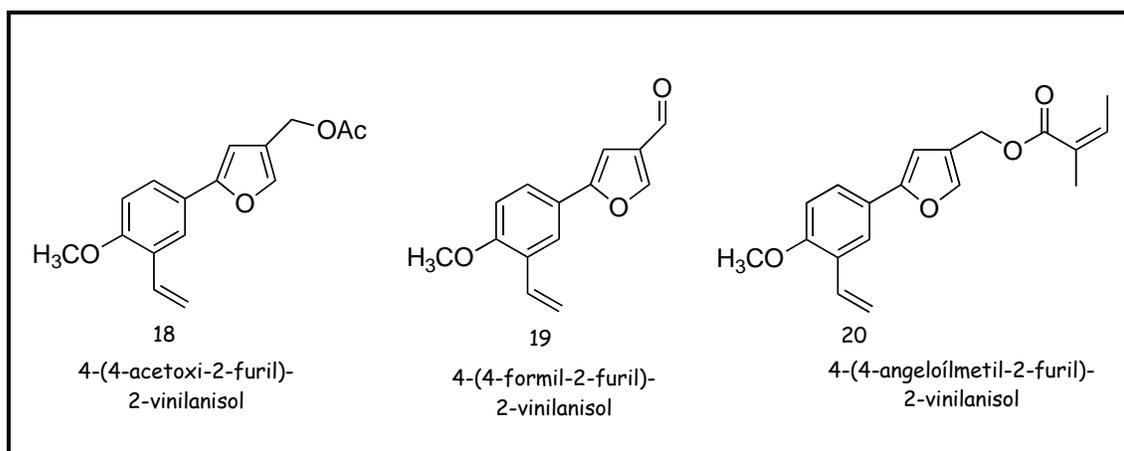
Estos experimentos fueron los últimos que se realizaron en esta investigación, ya que para entonces no se disponía de más aldehído **111** para continuar intentando la introducción del grupo α -prenilo, y en caso de éxito, culminar la hasta ahora la elusiva síntesis de los aparentemente simples shikonofuranos.

4) Conclusiones

Se estableció una ruta sintética y se sintetizaron los siguientes furanos 2,4-disustituidos de origen natural:

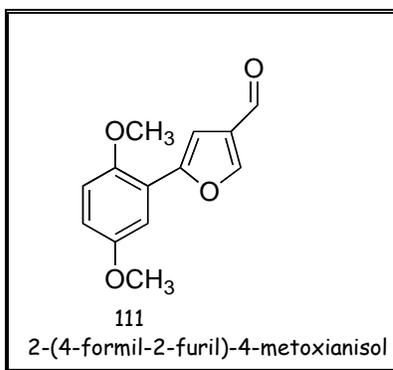


Se sintetizaron los isómeros estructurales no naturales de los furanos 2,4- disustituidos naturales anteriores.

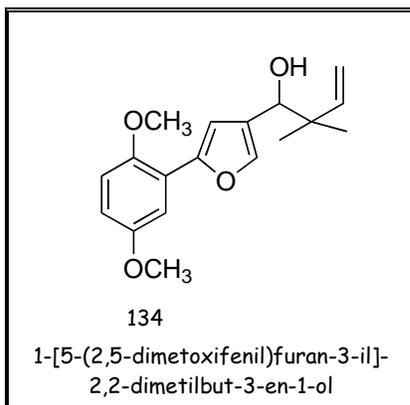


Con estas síntesis se demostró que las estructuras de los furanos 2,4-disustituidos naturales aislados por Bohlmann, son correctas. Por lo tanto, las diferencias entre los datos físicos y espectroscópicos entre los productos naturales y los sintéticos se deben a errores de carácter tipográfico.

Se sintetizó por la misma metodología el furano 2,4-disustituido 2-(4-formil-2-furil)-4-metoxianisol, el cual es un intermediario potencialmente útil para la síntesis del grupo de furanos de origen natural denominados shikonofuranos.



Se obtuvo el producto de adición γ en la reacción de prenilación de **111** por diferentes métodos, lo que impidió continuar con la síntesis de los shikonofuranos.



5) Parte experimental

MATERIAL Y EQUIPO:

Los reactivos que se mencionan fueron adquiridos comercialmente.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

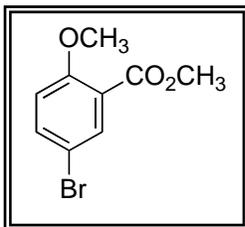
Para la cromatografía rápida (flash) se empleó gel de sílice Merck 60 (230-400 Mesh).

Para la cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios Alugram Sil G/V₂₅₄ de 0.25 mm. Se utilizó como revelador una lámpara de UV Spectroline modelo CX-20 a 254 y 366 nm.

Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Magno 750, se usaron las técnicas de película, pastilla de KBr y disolución en CHCl₃.

Los espectros de masas se registraron utilizando la técnica de impacto electrónico a 70 eV en un espectrómetro Jeol 1-AX-505HA.

Los espectros de RMN-¹H y ¹³C se registraron en los espectrómetros Eclipse 300 MHz JEOL (E) y Varian-Gemini 200 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm. Se utilizó como disolvente deuteriocloroformo y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

**5-bromo-2-metoxibenzoato demetilo [68]:**

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=2.6, 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H).

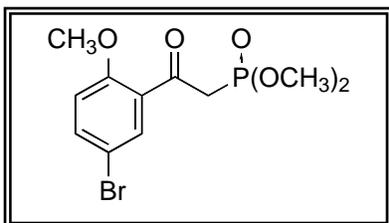
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 158.2, 136.0, 134.1, 121.6, 113.8, 112.1, 56.2, 52.2.

IR (CHCl₃) 1725, 1273 (O-C=O), 1488 (C-C ar) cm⁻¹

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 244 [M⁺ C₉H₉BrO₃] (45), 246 [M⁺ C₉H₉BrO₃] (45), 213 [M⁺-OCH₃] (100), 215 [M⁺-OCH₃] (70), 185 [213-CO] (10).

A una disolución de ácido 5-bromosalicílico (2.00 g, 9.21 mmol, 1 eq.) en MeCN anhidro (35 mL) con agitación constante, se le adicionó K₂CO₃ anhidro (2.78 g, 20.26 mmol, 2.2 eq.) en pequeñas porciones en un período de 30 min. Después de 1 h de reacción se agregó lenta y cuidadosamente Me₂SO₄ (1.9 mL, 20.26 mmol, 2.2 eq.); se adaptó un refrigerante con trampa de humedad y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 h. Se evaporó el disolvente, el residuo se suspendió en H₂O y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (95:5, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido blanco (1.98 g, 87 %), p.f. 36-38 °C.



**5-bromo-2-metoxifenacilfosfonato
de dimetilo [74]:**

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.6, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (d, J= 22.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

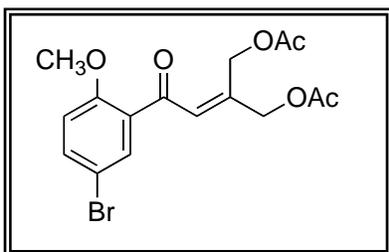
RMN -¹³C (50 MHz, CDCl₃ +DMSO-d₆) δ 191.0, 157.2, 136.3, 132.6, 128.0, 113.2, 112.6, 55.5, 52.3, 52.2, 39.5.

IR(CHCl₃) 1677 (C=O), 1462 (C-C ar), 1254 (P-O), 1064 (P-O-C) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 336 [M⁺ C₁₁H₁₄BrO₅P] (20); 338 [M⁺ C₁₁H₁₄BrO₅P] (20), 318 [M⁺ -H₂O] (70), 213 [C₇H₆BrOCO] (100), 215 [C₇H₆BrOCO] (100), 109 [C₂H₆O₃P] (35).

A una disolución de diisopropilamina anhidra (1.4 mL, 10.20 mmol, 2.5 eq.) en THF anhidro (10 mL) a -78 °C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante, se le adicionó lentamente n-BuLi (7.4 mL, 1.38 M en hexano, 2.5 eq.). Después de 15 min. de reacción, se agregó gota a gota una solución de metilfosfonato de dimetilo (0.6 mL, 6.12 mmol, 1.5 eq.) en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se agitó por un período de 30 min., y se adicionó 5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (1.00 g, 4.08 mmol, 1 eq.) disueltos en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 15 h más. Se agregó H₂O hasta la disolución del precipitado, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3x10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (60:40, hexano/acetona). Se obtuvo un sólido blanco (995 mg, 87 %), p.f. 93-95 °C.



4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-buten-1-ona [73]:

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz 1H), 5.23 (sa, 2H), 4.80 (sa, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 189.9, 170.3, 170.0, 157.4, 146.6, 136.1, 133.3, 130.3, 126.6, 113.6, 113.3, 64.0, 62.3, 55.9, 20.7.

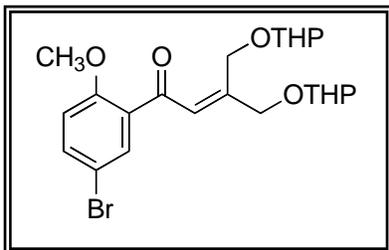
IR (Película) 1744, 1234 (OAc), 1662 (CH=C), 1482 (ar C-C) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 384 [M⁺ C₁₆H₁₇BrO₆] (1), 386 [M⁺ C₁₆H₁₇BrO₆] (1), 213 [C₇H₆BrOCO] (75), 215 [C₇H₆BrOCO] (70), 43 [CH₃CO] (100).

97 mg (2.41 mmol, 1.3 eq.) de NaH al 60 % en dispersión en aceite mineral, se lavó con hexano anhidro (3 x 5 mL) y se suspendió en THF anhidro (10 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante. Se agregó gota a gota una disolución de 5-bromo-2-metoxifenacilfosfonato de dimetilo (626 mg, 1.85 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (5 mL), la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h más. Se adicionó lentamente la 1,3-diacetoxipropanona (42 mg, 2.41 mmol, 1.3 eq.) disuelta en 5 mL de

THF anhidro. Después de 15 h se agregaron 5 mL de H₂O, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (70:30, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite amarillo (40 mg, 56%).



4-tetrahidropiraniloxi-3-tetrahidropiraniloximetil-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-buten-1-ona [86]:

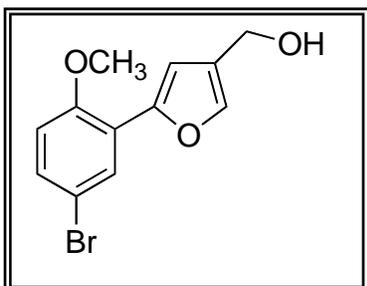
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=2.7, 8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.9 Hz 1H), 6.28 (s, 1H), 4.5 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 1.6 (m, 28H).

IR (Película) 1736 (C=O), 1685 (CH=C), 1440 (ar C-C) cm⁻¹.

27 mg (1.11 mmol, 1.2 eq.) de NaH al 60 % en dispersión en aceite mineral, se lavó con hexano anhidro (3 x 3 mL) y se suspendió en THF anhidro (5 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante, se agregó gota a gota una disolución de 5-bromo-2-metoxifenacilfosfonato de dimetilo (312 mg, 0.92 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (5 mL), la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h más. Se adicionó lentamente la 1,3-ditetrahidropiraniloxi-2-propanona (287 mg, 1.11 mmol, 1.2 eq.) disuelta en 5 mL de THF anhidro. Después de 15 h se agregaron 5 mL de H₂O, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt

(3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

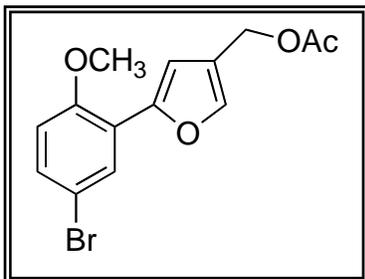
La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (80:20, hexano/AcOEt). Se obtuvo un líquido viscoso de color amarillo (329 mg, 75.8%).



2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-bromoanisol [72]:

A una disolución de 4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-buten-1-ona (137 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) en MeOH al 95% (10 mL), se adicionó una gota de HCl concentrado y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante. Después de 15 h la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7 con disolución saturada de NaHCO₃, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (90:10, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite amarillo viscoso (52 mg, 52%) poco estable que sin caracterizar se usó en la siguiente reacción.



2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-bromoanisol [87]:

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d,

J= 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

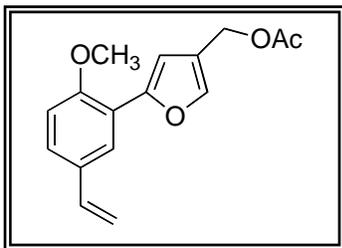
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 154.3, 149.5, 140.5, 130.6, 128.4, 122.4, 121.2, 113.1, 112.6, 111.6, 57.8, 55.6, 21.0

IR (Película) 1740, 1258 (OAc), 1589, 960 (furano), 1465 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 324 [M⁺ C₁₄H₁₃BrO₄] (100), 326 [M⁺ C₁₄H₁₃BrO₄] (100), 282 [M⁺-C₂H₂O] (40), 284 [C₂H₂O] (40), 203 [282-Br] (10), 175 [203-CO], (70), 43 [CH₃CO] (45).

A una disolución de 2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-bromoanisol (50 mg, 0.17 mmol) en piridina anhidra (1 mL), se adicionó Ac₂O (0.03 mL, 0.35 mmol, 2 eq.) con agitación constante, bajo atmósfera de Ar y a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla de reacción se aciduló con HCl al 10 % hasta pH 5 y se extrajo con éter (3 x 5 mL); la fase etérea se lavó con H₂O, se llevó hasta pH 7 con disolución saturada de NaHCO₃ y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (90:10, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido cristalino blanco (53 mg, 92%), p.f. 92-94 °C.

**2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanisol [4]:**

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=0.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.0, 17.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=1.0, 17.8 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=1.0, 11.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

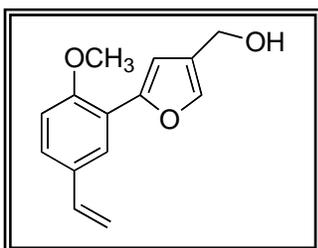
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 155.1, 150.8, 140.1, 136.0, 130.3, 126.1, 123.8, 122.2, 119.4, 112.1, 110.9, 110.8, 58.0, 55.5, 21.0.

IR (KBr) 1737, 1257 (OAc), 1630, 892 (CH=CH₂), 1505, 990 (furano), 1464 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 272 [M⁺ C₁₆H₁₆O₄] (100), 230 [M⁺-C₂H₂O] (42), 215 [230-CH₃] (8), 201 [230-CHO] (29), 43 [CH₃CO] (60).

A una disolución de 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-bromoanisol (152 mg, 0.46 mmol, 1 eq.) en tolueno anhidro (5 mL), se le agregó tri(*n*-butil)vinilestaño (0.27 mL, 0.93 mmol, 2 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0.009 mmol, 0.02 eq.) y unos cristales de hidroquinona (18 mg, 0.16 mmol, 0.35 eq.) como inhibidor de la polimerización. La suspensión se calentó a reflujo por 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, concentró y se diluyó con éter. La disolución etérea se trató con una disolución acuosa de NaF al 20% (5 mL) y se agitó vigorosamente por 30 min. La fase etérea se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad.

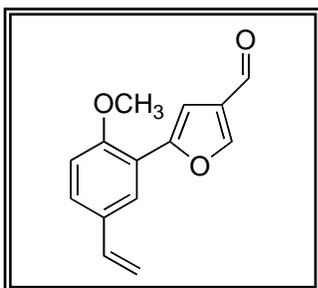
La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (98:2, Hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido blanco (104 mg, 82 %) p. f. 52-54 °C.



2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-vinilanisol [17]:

A una disolución de 2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanisol (104 mg, 0.38 mmol, 1 eq.) en MeOH anhidro (5 mL) se le agregó K₂CO₃ anhidro (106 mg, 0.76 mmol, 2 eq.) y la suspensión se calentó a reflujo. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con éter (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

Se obtuvo un aceite amarillo viscoso (84 mg, 95%) poco estable que sin purificar se usó para las reacciones de oxidación y acilación.



2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol [5]

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.0, 17.6 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=1.0, 17.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=1.0, 11.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

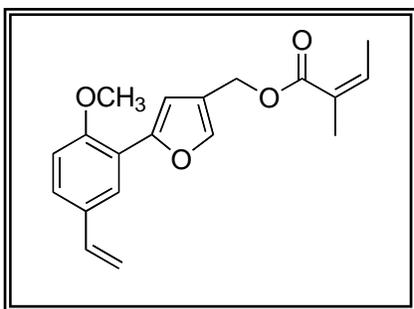
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 184.6, 155.4, 152.5, 149.7, 135.7, 130.4, 130.3, 127.0, 123.9, 118.2, 112.4, 111.0, 106.2, 55.5.

IR (CHCl₃) 1686 (C=O), 1631, 905 (CH=CH₂) 1505, 989 (furano), 1462 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 228 [M⁺ C₁₄H₁₂O₃] (100), 213 [M⁺ CH₃] (5), 185 [213-CO] (16), 157 [185-CO] (27).

A una disolución de 2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-vinilanol (88 mg, 0.38 mmol, 1 eq.) en éter (5 mL) se le adicionaron pequeñas porciones de MnO₂ activo (400 mg, 4.59 mmol, 12 eq.) durante 1 h con agitación constante. Después de 4 h se filtró el precipitado, se lavó con abundante éter y se evaporó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (92:8, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido blanco (61 mg, 70%) que se cristalizó de éter/hexano, p. f. 76-78 °C.



2-(4-angeloil-2-furil)-4-vinilanol [6]:

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91, (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=10.8, 17.0 Hz, 1H), 6.07 (qq, J=1.4, 7.2 Hz, 1H), 5.68 (dd J=1.0, 17.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=1.0, 10.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.99 (dq, J=1.4, 7.2 Hz, 3 H), 1.91 (m, 3H), 3.94 (s, 3H).

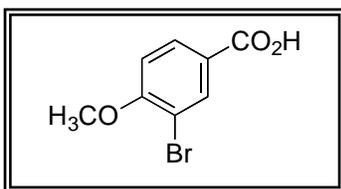
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 155.0, 150.6, 139.9, 137.9, 136.1, 130.3, 127.8, 126.1, 123.8, 122.6, 119.5, 112.1, 111.0, 110.8, 57.7, 55.5, 20.5, 15.8

IR (película) 1715, 1255 (O-C=O), 1630, 900 (CH=CH₂), 1505, 988 (furano), 1459 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 312 [M⁺ C₁₉H₂₀O₄] (92), 83 [C₄H₇CO] (100), 55 [83-CO] (22).

A una disolución de ácido angélico (70 mg, 0.69 mmol, 2 eq.) en tolueno anhidro (5 mL) bajo atmósfera de Ar y agitación constante, se le adicionó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.11 mL, 0.69 mmol, 2 eq.) y trietilamina anhidra (0.10 mL, 0.69 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20 °C, se agregó una disolución de 2-[4-hidroximetilfural]-4-vinilanol (80 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) en tolueno anhidro (5 mL) y se calentó a la 70 °C. Después de 36 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente se diluyó con agua y el residuo se extrajo con éter (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

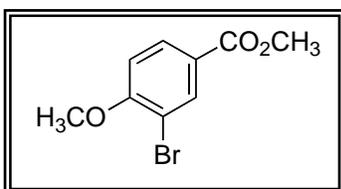
La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (99.5:0.5, hexano/AcOEt). Se obtuvo un líquido incoloro viscoso (98 mg, 90 %)



Ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoíco [98]:

A una disolución de ácido *p*-hidroxibenzoíco (2.00 g, 14.4 mmol, 1

eq.) en dioxano (20 mL) con agitación constante, se le adicionó bromo gota a gota durante 20 min. (0.74 mL, 14.4 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agitó por un período de 3 días a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en etanol acuoso. Se obtuvo un sólido blanco (2.77 g, 88%) p.f. 152-154 °C.



3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo [99]

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

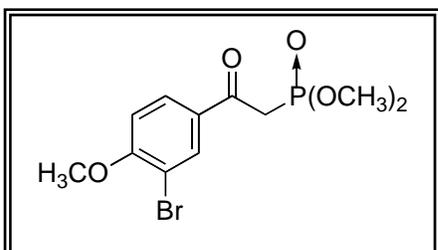
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 159.4, 134.8, 130.6, 123.8, 111.4, 111.0, 56.4, 52.1.

IR (CHCl₃) 1715 (C=O), 1269 (O-C=O), 1498, 1436 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 244 [M⁺ C₉H₉BrO₃] (60), 246 [M⁺ C₉H₉BrO₃] (60), 213 [M⁺-OCH₃] (100), 215 [M⁺-OCH₃] (100).

A una disolución de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (3.55 g, 16.3 mmol, 1 eq.) en MeCN anhidro (35 mL) con agitación constante, se le adicionó K₂CO₃ anhidro (4.97 g, 35 mmol, 2.2 eq.) en pequeñas porciones en un periodo de 30 min. Después de 1 h de reacción se agregó lenta y cuidadosamente Me₂SO₄ (3.39 mL, 35.9 mmol, 2.2 eq.), se adaptó un refrigerante con trampa de humedad y la reacción se calentó a reflujo por 12 h. Se evaporó el disolvente, el residuo se suspendió en H₂O y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (95:5, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido blanco (3.24 g, 81%), p.f. 89-91 °C.



3-bromo-4-metoxifenacilfosfonato

de dimetilo [100]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (d, J= 21.0 Hz, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 189.1, 160.1, 134.4, 130.5, 130.3, 112.7, 111.1, 56.5, 53.2, 53.1, 37.3.

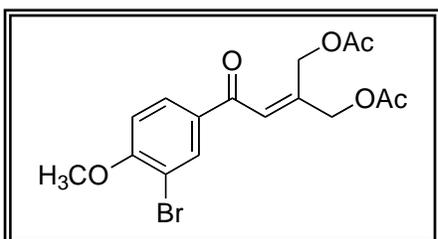
IR (KBr) 1663 (C=O), 1460 (C-C ar), 1252 (P-O), 1016 (P-O-C) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 336 [M⁺ C₁₁H₁₄BrO₅P] (25), 338 [M⁺ C₁₁H₁₄BrO₅P] (25), 213 [C₇H₆BrOCO] (100), 215 [C₇H₆BrOCO] (100).

A una disolución de diisopropilamina anhidra (2.3 mL, 16.32 mmol, 2.5 eq.) en THF anhidro (5 mL) a -78 °C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante, se le adicionó lentamente n-BuLi 2.5 M en hexano (6.5 mL, 16.32 mmol, 2.5 eq.). Después de 15 min. de reacción, se agregó gota a gota una disolución de metilfosfonato de dimetilo (1 mL, 9.79 mmol, 1.5 eq.) en THF anhidro (3 mL). La mezcla de reacción se agitó por un período de 30 min., y se adicionó 3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo (1.60 g, 6.53 mmol, 1 eq.) disuelto en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 15

h más. Se agregó H₂O hasta la disolución del precipitado, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (60:40, hexano/acetona). Se obtuvo un sólido blanco (1.87 g, 85 %), p.f. 72-74 °C.



4-acetoxi-3acetoximetil-1-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-buten-1-ona [101]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J= 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.97 (sa, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 186.4, 170.3, 170.2, 159.8, 147.2, 134.0, 131.7, 129.8, 123.4, 112.0, 111.2, 64.1, 61.9, 56.5, 20.8, 20.6.

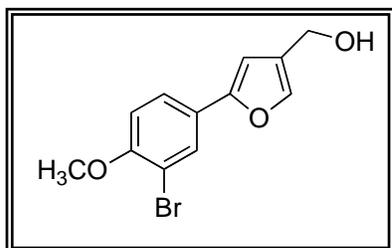
IR (CHCl₃) 1741 (C=O), 1236 (O-C=O), 1663 (CH=C), 1460 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 384 [M⁺ C₁₆H₁₇BrO₆] (3), 386 [M⁺ C₁₆H₁₇BrO₆] (3), 324 [M⁺ - Me, -OAc] (27), 326 [M⁺ -Me, -OAc] (27), 282 [324-C₂H₂O] (100), 284 [326-C₂H₂O] (100), 213 [C₇H₆BrOCO] (25), 215 [C₇H₆BrOCO] (25), 43 [CH₃CO] (65).

130 mg (5.40 mmol, 1.3 eq.) de NaH al 60 % en dispersión en aceite mineral, se lavaron con hexano anhidro (3 x 3mL) y se les suspendió en THF anhidro (5 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante.

Se agregó gota 4.15 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (5 mL), la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h más. Se adicionó lentamente la 1,3-diacetoxipropanona (940 mg, 5.40 mmol, 1.3 eq.) disuelta en THF anhidro (8 mL). Después de 15 h se agregaron 5 mL de H₂O, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

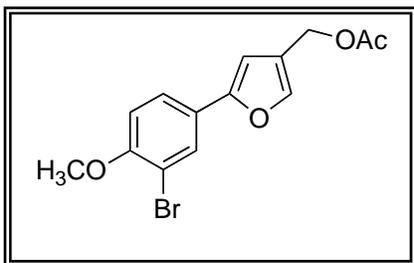
La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (70:30, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido amarillo (99 mg, 62 %). p.f. 70-72 °C.



4-(4-hidroxitetil-2-furil)-2-bromoanisol [102]:

A una disolución de 4-acetoxi-3-acetoximetil-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-buten-1-ona (440 mg, 1.13 mmol, 1 eq.) en MeOH al 95% (10 mL), se adicionó una gota de HCl concentrado y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante. Después de 15 h la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7 con disolución saturada de NaHCO₃, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción inestable (161 mg, 51%) no se purificó, sino que se usó como tal para la reacción de acetilación.

**4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-bromoanisol [103]:**

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H),

6.57 (s, 1H), 4.98 (s; 2H), 3.91 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

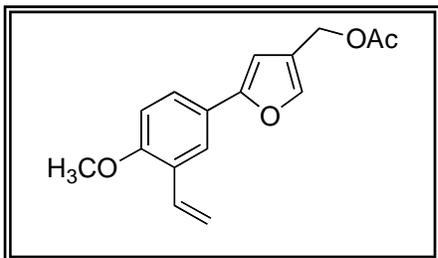
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 155.4, 153.3, 140.7, 128.9, 124.8, 124.1, 122.5, 112.0, 111.9, 105.2, 57.8, 56.3, 20.9.

IR (CHCl₃) 1737 (C=O), 1250 (O-C=O), 1486 (C-C ar), 1544, 921 (furano) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 324 [M⁺ C₁₄H₁₃BrO₄] (100), 326 [M⁺ C₁₄H₁₃BrO₄] (100), 282 [M⁺-C₂H₂O] (47), 284 [C₂H₂O] (47), 203 [282-Br] (3), 175 [203-CO] (38), 43 [CH₃CO] (25).

A una disolución de 4-(4-hidroximetil-2-furil)-2-bromoanisol (55 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL) con agitación constante, bajo atmósfera de Ar y a temperatura ambiente, se agregó primero gota a gota Et₃N anhidra (0.08 mL, 0.57 mmol, 3 eq.) durante 30 min. y después se adicionó lentamente Ac₂O (0.03 mL, 0.28 mmol, 1.5 eq.). Después de 12 h la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (90:10, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido amarillo (53 mg, 85 %) p.f. 74-76 °C.



4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-vinilanisol [18]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.04 (dd, J=11.1, 17.7, Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.80 (dd, J=1.2, 17.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=1.2, 11.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

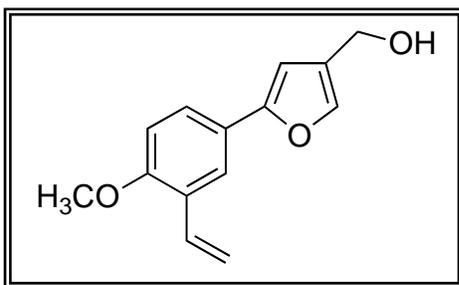
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 156.4, 154.8, 140.3, 131.38, 126.9, 124.6, 123.5, 122.4, 122.3, 115.1, 111.0, 104.4, 57.9, 55.6, 21.01.

IR (CHCl₃) 1737 (C=O), 1248 (O-C=O), 1546, 916 (furano), 1487 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 272 [M⁺ C₁₆H₁₆O₄] (100), 230 [M⁺-C₂H₂O] (22), 201 [230-CHO] (30).

A una disolución de 4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-bromoanisol (110 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) en tolueno anhidro (5 mL) se le agregó tri(n-butil)vinilestaño (0.20 mL, 0.67 mmol, 2 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (9 mg, 0.008 mmol, 0.025 eq.) y unos cristales de hidroquinona (13 mg, 0.11 mmol, 0.35 eq.) como inhibidor de la polimerización. La suspensión se calentó a reflujo por 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, concentró y se diluyó con éter. La disolución etérea se trató con una disolución acuosa de NaF al 20% (5 mL) y se agitó vigorosamente por 30 min. La fase etérea se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (98:2, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido blanco (72 mg, 80 %) p.f. 66-68 °C.



4-(4-hidroxiometil-2-furil)-2-vinilanisol [104]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (dd, J=11.1, 17.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.80 (dd, J=1.5, 17.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=1.5, 11.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

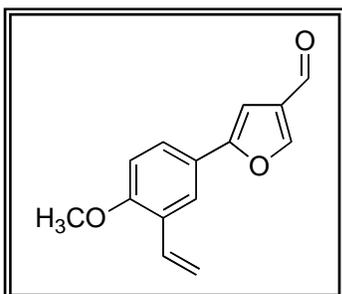
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 154.8, 138.7, 131.4, 127.1, 126.9, 124.5, 123.6, 122.3, 115.0, 111.0, 103.7, 56.9, 55.6.

IR (Película) 3352 (OH), 1488 (C-C ar), 1542, 911 (furano). cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 230 [M⁺ C₁₄H₁₄O₃] (100), 215 [M⁺-CH₃] (5), 187 [213-CO] (10), 159 [185-CO] (10).

A una disolución de 4-(4-acetoximetil-2-furil)-2-vinilanisol (109 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) en MeOH anhidro (5 mL) se le agregó K₂CO₃ anhidro (111 mg, 0.8 mmol, 2 eq.) y la suspensión se calentó a reflujo. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con éter (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (70:30, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite amarillo (69 mg, 75%) inestable que se usó como tal para las reacciones de oxidación y acilación.



4-(4-formil-2-furil)-2-vinylanisol [19]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.2, 8.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=11.1, 17.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.81 (dd, J=1.2, 17.8

Hz, 1H), 5.33 (dd, J=1.2, 11.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H).

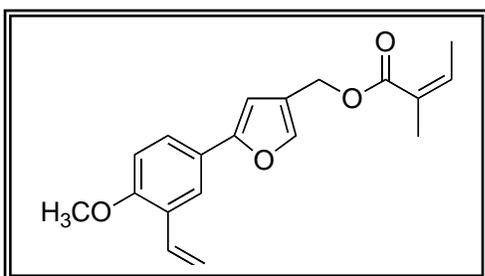
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 184.5, 157.1, 156.6, 150.2, 131.2, 130.5, 127.2, 125.0, 122.8, 122.2, 115.5, 111.1, 99.8, 55.6.

IR (CHCl₃) 1686 (C=O), 1489 (C-C ar), 1540, 919 (furano) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 228 [M⁺ C₁₄H₁₂O₃] (100), 213 [M⁺ CH₃] (5), 185 [213-CO] (16), 157 [185-CO] (17).

A una disolución de 4-(4-hidroximetil-2-furil)-2-vinylanisol (26 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) en éter (5 mL) se adicionaron pequeñas porciones de MnO₂ activo (167 mg, 1.92 mmol, 17 eq.) durante 1 h con agitación constante. Después de 4 h se filtró el precipitado, se lavó con abundante éter y se evaporó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (92:8, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido blanco (18 mg, 70 %) p.f. 66-68 °C.



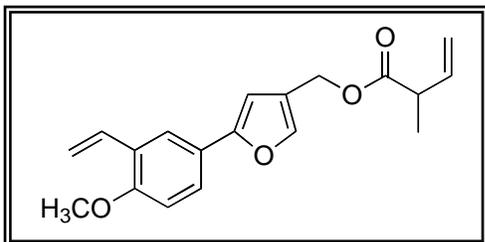
4-(4-angeloil-2-furil)-2-vinilanisol [20]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (d, J=12.0 Hz, 1H), 6.88, (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.29 (qq, J=1.5, 7.3 Hz, 1H), 5.80 (dd J=1.5, 18.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=1.5, 12 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.05 (dq, J=1.5, 7.3 Hz, 3 H), 1.95 (m, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 156.4, 154.7, 140.3, 136.9, 131.4, 130.9, 126.9, 124.5, 123.4, 122.4, 115.1, 111.0, 104.3, 58.1, 55.6, 16.0, 11.9.

A una disolución de ácido angélico (37 mg, 0.37 mmol, 2 eq.) en tolueno anhidro (5 mL) bajo atmósfera de Ar y agitación constante, se le adicionó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.06 mL, 0.37 mmol, 2 eq.) y trietilamina anhidra (0.05 mL, 0.37 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20 °C, se agregó una disolución de 4-[4-hidroximetilfuryl]-2-vinilanisol (43 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) en tolueno anhidro (5 mL) y se calentó a 70 °C. Después de 36 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente, se diluyó con agua y el residuo se extrajo con éter (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (99.5:0.5, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite incoloro (39 mg, 67%).



(5-[4-metoxi-3-vinilfenil]furan-3-il)

metil-2-metilbut-3-enoato [105]:

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.04 (dd, J=11.3, 17.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.98 (dd, J=10.0, 17.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=1.8, 17.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, J=1.3, 17.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=1.3, 11.3 Hz, 1H), 5.16 (dt, J=1.8, 10.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (quinteto J=1.2, 7.0 Hz, 1H), 1.29 (d, J=7.0 Hz, 3H).

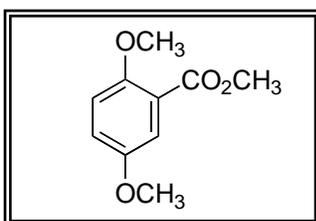
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 156.4, 154.7, 140.2, 136.9, 131.3, 126.9, 124.5, 123.4, 122.3, 116.0, 115.1, 110.9, 104.3, 58.0, 55.6, 43.6, 16.7.

IR (Película) 1732, 1252 (O-C=O), 1461 (C-C ar), 1546, 921 (furan) cm⁻¹.

A una disolución de ácido angélico (37 mg, 0.37 mmol, 2 eq.) en tolueno anhidro (5 mL) bajo atmósfera de Ar y agitación constante, se le adicionó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.06 mL, 0.37 mmol, 2 eq.) y trietilamina anhidra (0.05 mL, 0.37 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20 °C, se agregó una disolución de 4-[4-hidroximetilfural]-2-vinilanol (43 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) en tolueno anhidro (5 mL) y se calentó a 70 °C. Después de 36 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el

disolvente se diluyó con agua y el residuo se extrajo con éter (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (99.5:0.5, hexano/AcOEt). El producto se obtuvo como un aceite incoloro (39 mg, 67%).



2,5-dimetoxibenzoato de metilo [115]:

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=3.2, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73

(s, 3H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 153.4, 153.3, 127.3, 121.5, 114.1, 113.2, 56.1, 52.8, 42.9.

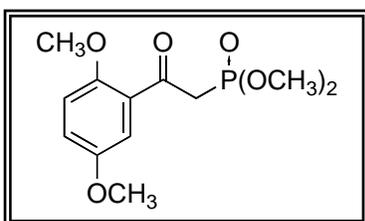
IR (Película) 1690 (C=O), 1503 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 288 [M⁺ C₁₂H₁₇O₆P] (72), 270 [M⁺ -H₂O] (40), 178 [M⁺ -C₂H₇O₃P] (50), 165 [C₉H₉O₃] (100), 109 [C₂H₆O₃P] (35).

A una disolución de ácido gentísico (1.60 g, 10.36 mmol, 1 eq.) en MeCN anhidro (10 mL) con agitación constante, se le adicionó K₂CO₃ anhidro (6.43 g, 46.52 mmol, 4.5 eq.) en pequeñas porciones en un periodo de 30 min. Después de 1 h de reacción se agregó lenta y cuidadosamente Me₂SO₄ (4.40 mL, 46.52 mmol, 4.5 eq.); se adaptó un refrigerante con trampa de humedad y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 h. Se evaporó el

disolvente, el residuo se suspendió en H₂O y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (95:5, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite amarillo (1.83 g, 98 %).



2,5-dimetoxifenacilfosfonato de dimetilo [114]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s,

1H), 3.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 192.5, 153.4, 153.3, 127.2, 121.4, 114.0, 113.1, 56.0, 55.8, 52.8, 52.7, 41.5.

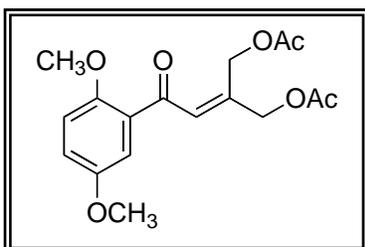
IR (Película) 1670 (C=O), 1496 (C-C ar), 1260 (P-O), 1026 (P-O-C) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 288 [M⁺ C₁₂H₁₇O₆P] (72), 270 [M⁺ -H₂O] (40), 178 [M⁺ -C₂H₇O₃P] (50), 165 [C₉H₉O₃] (100), 109 [C₂H₆O₃P] (35).

A una disolución de diisopropilamina anhidra (2.14 mL, 15.3 mmol, 2.5 eq.) en THF anhidro (10 mL) a -78 °C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante, se le adicionó lentamente n-BuLi (8.1 mL, 1.8 M en hexano, 2.5 eq.). Después de 15 min. de reacción, se agregó gota a gota una disolución de metilfosfonato de dimetilo (0.99 mL, 9.1 mmol, 1.5 eq.) en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 30 min. y se

adicionó 2,5-dimetoxibenzoato de metilo (1.46 g, 6.1 mmol, 1 eq.) disuelto en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 15 h más. Se agregó H₂O hasta la disolución del precipitado, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (60:40, hexano/acetona). Se obtuvo un aceite amarillo (1.6720 g, 77%).



4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(2, dimetoxifenil)-

2-buten-1-ona [109]:

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J=1.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.24 (sa, 2H), 4.81 (sa, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

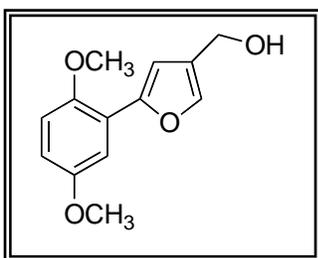
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 170.4, 170.1, 153.7, 153.0, 145.4, 128.9, 127.5, 120.6, 114.3, 113.5, 64.2, 62.3, 56.3, 55.8, 20.8.

IR (CHCl₃) 1741, (C=O), 1495 (C-C ar) cm⁻¹

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 336 [M⁺ C₁₇H₂₀O₇] (100), 276 [M⁺ C₂H₄O₂] (45), 234 [276-C₂H₂O] (76), 165 [C₉H₉O₃] (63).

98 mg (2.4 mmol, 1.3 eq.) de NaH al 60 % en dispersión en aceite mineral, se lavaron con hexano anhidro (3 x 5 mL) y se les adicionó THF anhidro (5 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante. Se agregó gota a gota una disolución de 2,5-dimetoxifenacilfosfonato de dimetilo (544 mg, 1.8 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (8 mL), la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h más. Se adicionó lentamente la 1,3-diacetoxipropanona (427 mg, 2.4 mmol, 1.3 eq.) disuelta en 5 mL de THF anhidro. Después de 15 h se agregaron 5 mL de H₂O, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

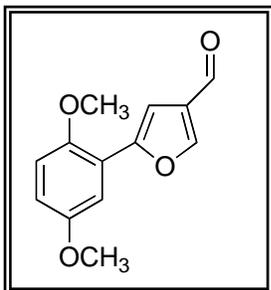
La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (70:30, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido amarillo (331 mg, 65%) p.f. 55-57 °C.



2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-metoxianisol [110]:

A una disolución de 4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-buten-1-ona (331 mg, 0.98 mmol, 1 eq.) en MeOH al 95% (10 mL), se adicionó una gota de HCl concentrado y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante. Después de 15 h la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7 con disolución saturada de NaHCO₃, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (90:10, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite amarillo inestable (134 mg, 58%).



2-(4-formil-2-furil)-4-metoxianisol [111]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H) 3.82 (s, 3H).

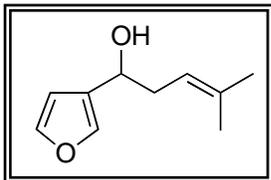
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 184.8, 153.5, 152.7, 150.3, 149.8, 149.7, 130.5, 118.8, 114.6, 112.2, 111.4, 106.4, 55.8.

IR (CHCl₃) 1686 (C=O), 1538, 1025 (furano), 1504 (C-C ar) cm⁻¹.

EM/(IE), *m/z* (% int. rel.) 232 [M⁺ C₁₃H₁₂O₄] (100), 217 [M⁺ CH₃] (45), 189 [217-CO] (18).

A una disolución de 2-(4-hidroximetil-2-furil)-4-metoxianisol (41 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) en éter (5 mL) se adicionaron pequeñas porciones de MnO₂ activo (277 mg, 3.18 mmol, 18 eq.) durante 1 h con agitación constante. Después de 4 h se filtró el precipitado, se lavó con abundante éter y se evaporó el disolvente.

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (92:8, hexano/AcOEt). Se obtuvo un sólido amarillo (31 g, 77 %) p.f. 95-96 °C.

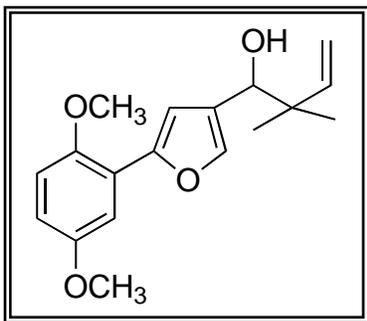


1-(furan-3-yl)-4-metilpent-3-en-1-ol [133]:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.41 (t, J=1.3, 2.4 Hz, 1H), 5.16 (tt, J=1.2, 7.3, 14.0 Hz, 1H), 4.56 (dd J=5.7, 7.3 Hz, 1H), 2.45 (q, J=7.3, 14.0 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

IR (CHCl₃) 3378 (OH), 1502, 964 (furano) cm⁻¹.

A una disolución de 3-furaldehído (50 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) y tri(n-butil)prenilestaño (746 mg, 2.08 mmol, 4 eq.) en 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro a -78 ° C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante se le adicionó rápidamente una disolución de BCl₃ 0.5 M en CH₂Cl₂ (66 mg, 0.57 mmol, 1.1 eq.). Después de 5 min. la reacción se virtió en 5 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se agitó vigorosamente con disolución saturada de NaF, se separó el CH₂Cl₂, se seco sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (90:10, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite viscoso amarillo (74 mg, 73%).



1-[5-(2,5-dimetoxifenil)furan-3-yl]-2,

2-dimetilbut-3-en-1-ol [134]

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=3.0, 8.7

Hz, 1H), 5.96 (dd, J=9.5, 17.0 Hz, 1H), 5.16 (dd J=1.3, 9.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=1.3, 17.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

IR (Película) 2923, 1462 (C-C ar), 1661, 914 (CH=CH₂), 1502, 1027 (furano) cm⁻¹.

Método A: A una disolución de 2-(4-formil-2-furil)-4-metoxianisol (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) y tri(n-butil)prenilestaño (309 mg, 0.86 mmol, 4 eq.) en 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro a -78 ° C, bajo atmósfera de Ar y agitación constante se le adicionó rápidamente una solución de BCl₃ 0.5 M en CH₂Cl₂ (27 mg, 0.23 mmol, 1.1 eq.). Después de 5 min. la reacción se vertió en 10 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). La fase orgánica se agitó vigorosamente con solución saturada de NaF, se separó el CH₂Cl₂, se seco sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (90:10, hexano/AcOEt). Se obtuvo un aceite incoloro (23 g, 35%).

Método B: A una suspensión de Mg (26 mg, 1.07 mmol, 2.5 eq.) en 3 mL de THF anhidro se le adicionó 1,2-dibromoetano (16 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo. Se adicionó al mismo tiempo gota a gota una disolución de 4-bromo-2-metil-2-buteno (161 mg, 1.07 mmol, 2.5 eq.) y 2-(4-formil-2-furil)-4-metoxianisol (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) en THF anhidro conservando la temperatura de reflujo. Después de 15 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó cuidadosamente una disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con éter (4 x 10 mL)

y los extractos combinados se lavaron con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando gel de sílice como adsorbente (95:5, hexano-AcOEt). Se obtuvo un aceite incoloro (75 mg, 58%).

6) Bibliografía

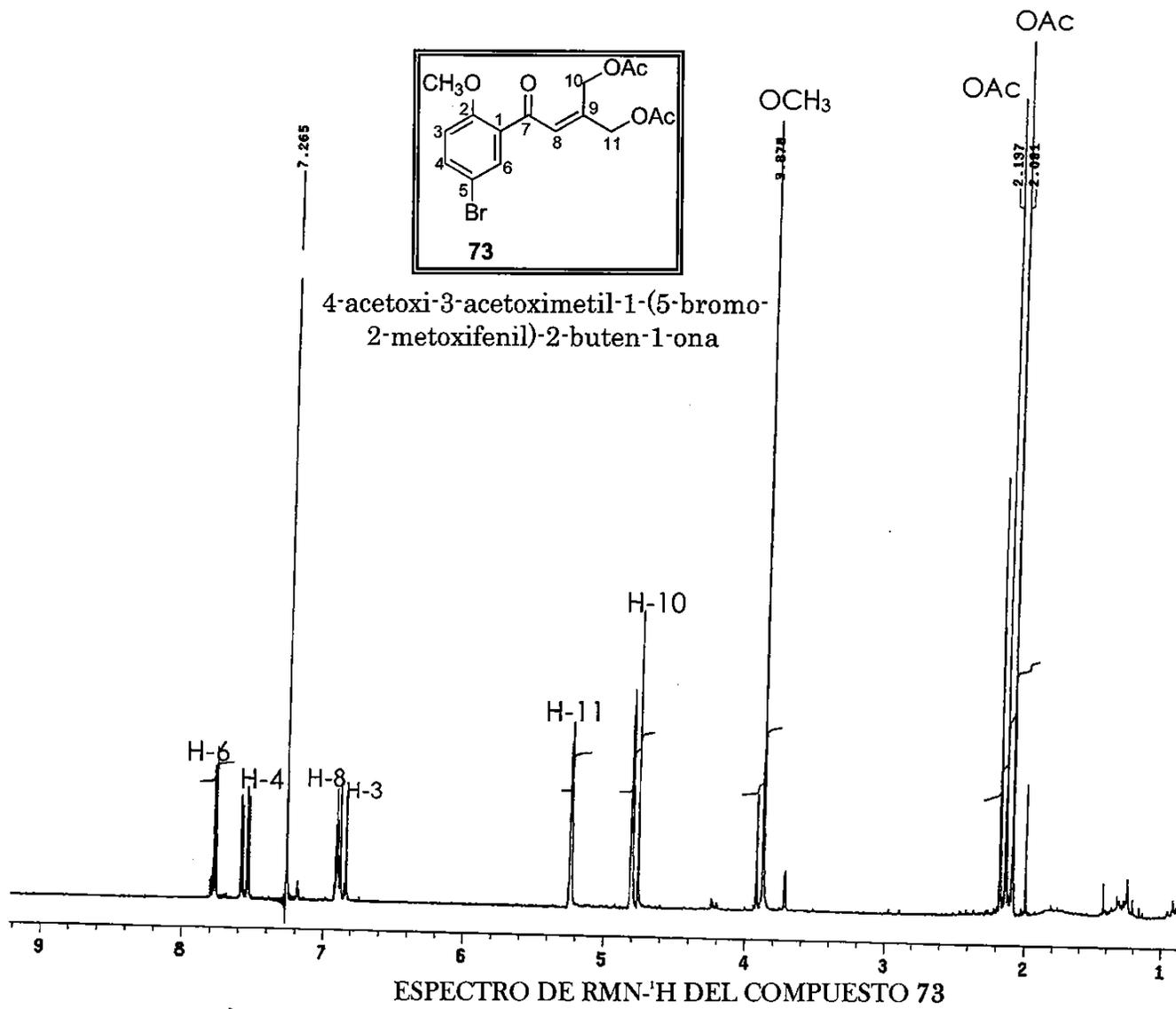
- 1) MaGee, D. I.; Leach, J. D.; Setiadji, S. **Direct Furan Formation by Treatment of Alkynyl Ketones with Strong Potassium Bases.** *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2847-2856.
- 2) Gabriele, B.; Salerno, G.; Lauria, E. **A General and Facile Synthesis of Substituted Furans by Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of (Z)-2-En-4-yn-1-ols.** *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7687-7692.
- 3) Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. **Regioselective Syntheses of Substituted Furans.** *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1955-2020.
- 4) Williams, D.H.; Faulkner, D. J. **Two Practical Syntheses of an Anti-inflammatory Sesquiterpene Furoic Acid from *Sinularia* spp.** *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4245-4256.
- 5) Fürstner, A.; Gastner. **Total Synthesis of Cristatic Acid.** *T. Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2467-2470.
- 6) Schneider, K.; Keller, S.; Wolter, F. E.; Röglin, L.; Beil, W.; Seitz, O.; Nicholson, G.; Bruntner, C.; Riedlinger, J.; Fiedler, H. P.; Süßmuth, R. D. **Proximicins A, B, and C-Antitumor Furan Analogues of Netropsin from the Marine Actinomycete *Verrucosispora* Induce Upregulation of p53 and the Cyclin Kinase Inhibitor p21.** *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 3258-3261.
- 7) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Jakupovic, J.; Gerke, T.; Wallmeyer, M.; King, R. M.; Robinson, H. **Neue Sesquiterpenlactone und Rosan-Derivate aus *Trichogonia*-Arten.** *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 162-185.

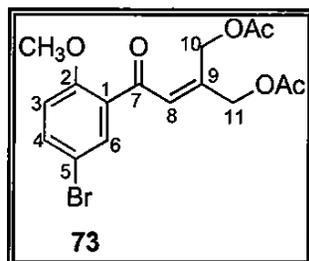
- 8) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Pickard, J.; Robinson, H.; King, R. M. **New Types of Sesquiterpene lactones and other Constituents from *Trichogonia* Species.** *Phytochemistry*, **1981**, *20*, 1323-1333.
- 9) Yao, X-S.; Ebizuka, Y.; Noguchi, H.; Kiuchi, F.; Shibuya, M.; Iitaka, Y.; Seto, H.; Sankawa, U. **Biologically active constituents of *Arnebia euchroma*: structure of arnebinol, an ansa-type monoterpenylbenzenoid with inhibitory activity on prostaglandin biosynthesis.** *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2956-2961.
- 10) Boehm, R.; Sommer, S.; Li, S-M.; Heide, L. **Genetic Engineering on Shikonin Biosynthesis: Expression of the Bacterial *ubiA* Gene in *Lithospermum erythrorhizon*.** *Plant Cell Physiol.* **2000**, *41*, 911-919.
- 11) Yamamoto, H.; Inouye, K.; Li, S. M.; Heide, L. **Geranylhydroquinone 3''-Hydroxylase, a Cytochrome P-450 Monooxygenase from *Lithospermum erythrorhizon* Cell Suspension Cultures.** *Planta*, **2000**, *210*, 312-317.
- 12) Stauffer, F.; Neier, R. **Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Furans Catalyzed by Trifluoroacetic Acid.** *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3535-3537.
- 13) Cormier, R. A.; Francis, M. D. **The Epoxyketone-Furan Rearrangement.** *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 365-369.
- 14) Maurer, B.; Hauser, A. **5-Isobutyl-3-methyl-2-furancarbaldehyde, a new monoterpenoid from the essential oil of *Tagetes glandulifera* Schrank.** *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1061-1062.
- 15) Harris, C. M.; Cleary, J. J.; Harris, T. M. **Condensations of Enol Ethers of β -Dicarbonyl Compounds with Dimethylsulfonium Methylide and Dimethyloxosulfonium Methylide.** *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 72-77.
- 16) Jung, J. H.; Lee, J. W.; Oh, D. Y. **A Facile Synthesis of 2,4-Disubstituted Furans from β -Hydroxy Sulfones.** *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 923-926.

-
- 17) Marshall, J. A.; Robinson, E. D. **A Mild Method for the Synthesis of Furans. Application to 2,5-Bridged Furano Macrocyclic Compounds.** *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3450-3451.
- 18) Marshall, J. A.; Wang, X. J. **Synthesis of Furans by Ag(I)-Promoted Cyclization of Allenyl Ketones and Aldehydes.** *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 960-969.
- 19) Katritzky, A. R.; Hür, D.; Kirichenko, K.; Ji, Y.; Steel, P. J. **Synthesis of 2,4-Disubstituted Furans and 4,6-Diaryl-substituted 2,3-Benzo-1,3a,6a-Triazapentalenes.** *Arkivoc*, **2004**, (ii), 109-121.
- 20) Silva, A. L.; Quiroz, B.; Maldonado, L. A. **Unexpected Aldol Condensations Under Williamson Arylmethyl Ether Synthesis Conditions.** *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2055-2058.
- 21) Días-Cortéz, R., Silva, A. L.; Maldonado, L. A. **A Simple Approach to 2-Substituted-4-Furanmethanol Compounds.** *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2207-2210.
- 22) Bentley, P. H.; McCrae, W. **Synthesis of symmetrical 1,3-diglycerides.** *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2082-2083.
- 23) Uesato S.; Kobayashi, K.; Inouye, H. **Studies on monoterpene glucosides and synthesis of ¹³C-labeled acyclic monoterpenes for studies on the mechanism of the Iridane skeleton formation In the biosynthesis of Iridoid glucosides.** *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 927-940.
- 24) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. **Pyridinium *p*-toluensulfonate. A mild and efficient catalyst for the tetrahydropyranlation of alcohols.** *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.
- 25) Nakamura, Y.; Tsuihiji, T.; Mita, T.; Minowa, T.; Tobita, S.; Shizuka, H.; Nishimura, J. **Synthesis, structure, and electronic properties of *syn*-[2.2]**

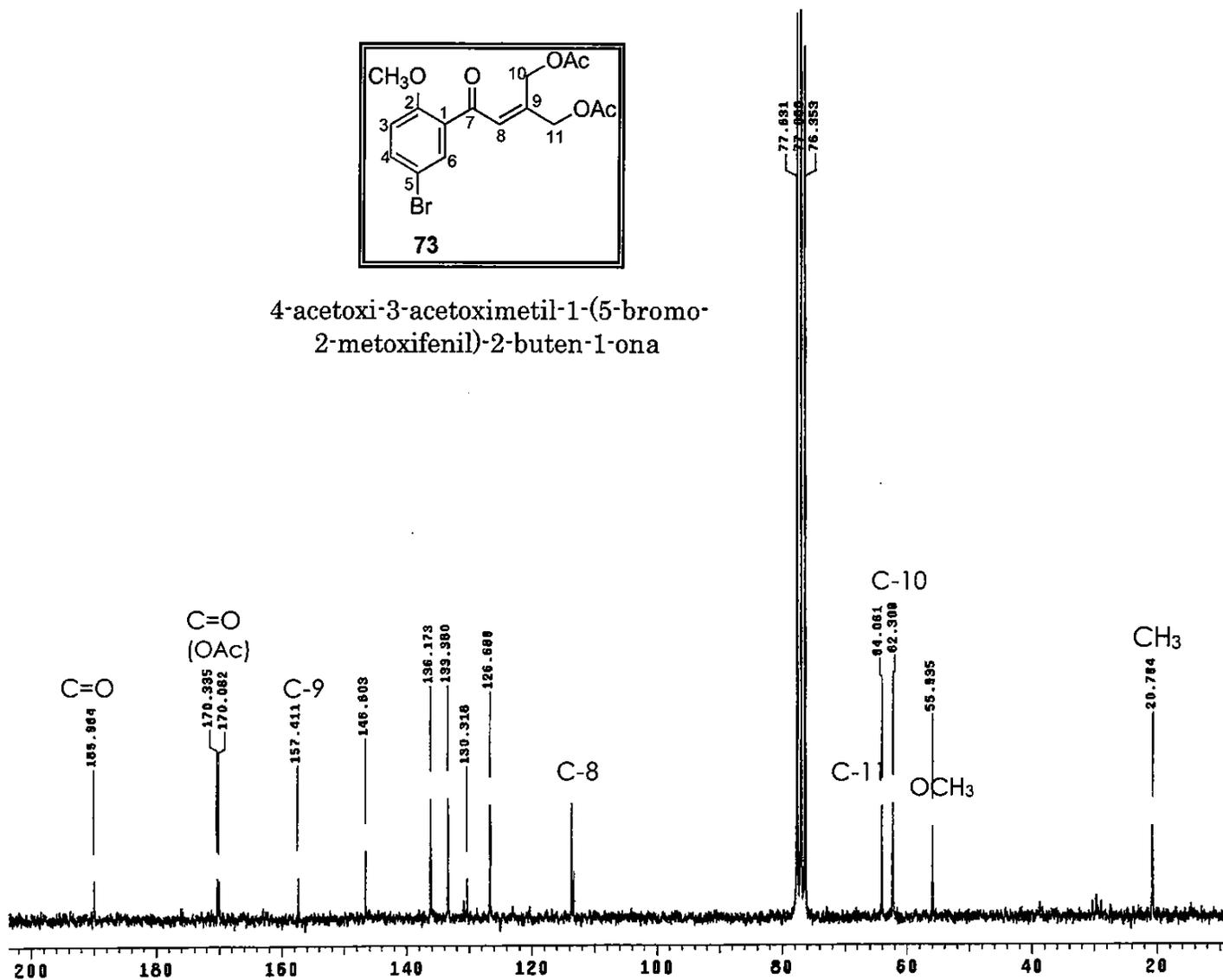
- phenanthrenophanes: First observation of their excimer fluorescence at high temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1006-1012.
- 26) Attenburrow, J.; Cameron, A. F. B.; Chapman, J. H.; Evans, R. M.; Hems, B. A.; Jansen, A. B. A.; Walter, T. **A synthesis of vitamin A from cyclohexanone.** *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094-111.
- 27) Buckles, R. E.; Mock, G. V. **The preparation of tiglic and angelic acid and esters.** *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 680-684.
- 28) A. F. Holleman. Xanthidrol. *Organic Syntheses Collective*, John Wiley & Sons. Inc. **1941**, vol. *1*, 554-555.
- 29) Kubo, A.; Nakahara, S.; Inaba, K.; Kitahara, Y. **Synthesis of renierone, 7-methoxy-1,6-dimethyl-5,8-dihydroisoquinoline-5,8-dione and N-formyl-1,2-dihydrorenierone, antimicrobial metabolites from a marine sponge, *Reniera* sp.** *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4056-4068.
- 30) Beeby, P. J.; **Angeloyl chloride: Synthesis and utilisation In the partial synthesis of lantadene A (rehmannic acid).** *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3379-3382.
- 31) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J. P.; Greene, A. E. **Improved preparation of angelate esters.** *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077-5080.
- 32) Tee, O. S.; Iyengar, N. R.; Kraus, B. **The Bromination of *p*-Hydroxybenzoic Acid in Aqueous Solution. Reaction via the Minor *p*-Carboxyphenoxide Anion Tautomer.** *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 973-976.
- 33) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. **Allylbarium in Organic Synthesis: Unprecedented Selective and Stereospecific Allylation of Carbonyl Compounds.** *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8955-8956.

- 34) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. **Allylbarium Reagents: Unprecedented Regio- and Stereoselective Allylation Reactions of Carbonyl Compounds.** *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130-6141.
- 35) Yanagisawa, A.; Yasue, K.; Yamamoto, H. **Regio- and stereoselective carboxylation of allylic barium reagents: (*E*)-4,8-dimethyl-3,7-nonadienoic acid (3,7-nonadienoic acid, 4,8-dimethyl-, (*E*-).** *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons. Inc., **1997**, vol. *74*, pp 178-186.
- 36) Silva Portillo Ana Luisa. **Síntesis totales de algunos 3-furanoterpenos naturales.** Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM, (2000).
- 37) Schkeryantz, J. M.; Woo, J. C. G.; Siliphaivanh, P.; Depew, K. M.; Danishefsky, S. J. **Total Synthesis of Gypsetin, Deoxybrevianamide E, Brevianamide E, and Tryprostatin B: Novel Constructions of 2,3-Disubstituted Indoles.** *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11964-11975.
- 38) Engler, T. A.; Reddy, J. P.; Combrink, K. D.; Velde, D. V. **Formal 2+2 and 3+2 cycloaddition reactions of 2H-chromenes with 2-alkoxy-1,4-benzoquinones: Regioselective synthesis of substituted pterocarpanes.** *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1248-1254.
- 39) T. K. M. Shing, Y. Y. Yeung, **Total Synthesis of (-)-Samaderine Y from (*S*)-(+)-Carvone.** *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7981-7984
- 40) Evans, D. A.; Golob, A. M. **[3,3] Sigmatropic Rearrangements of 1,5-Diene Alkoxides. The Powerful Accelerating Effects of the Alkoxide Substituent.** *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765-4766.

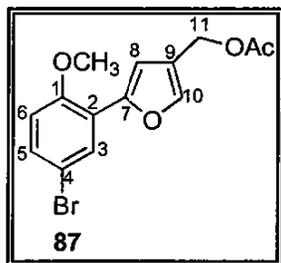




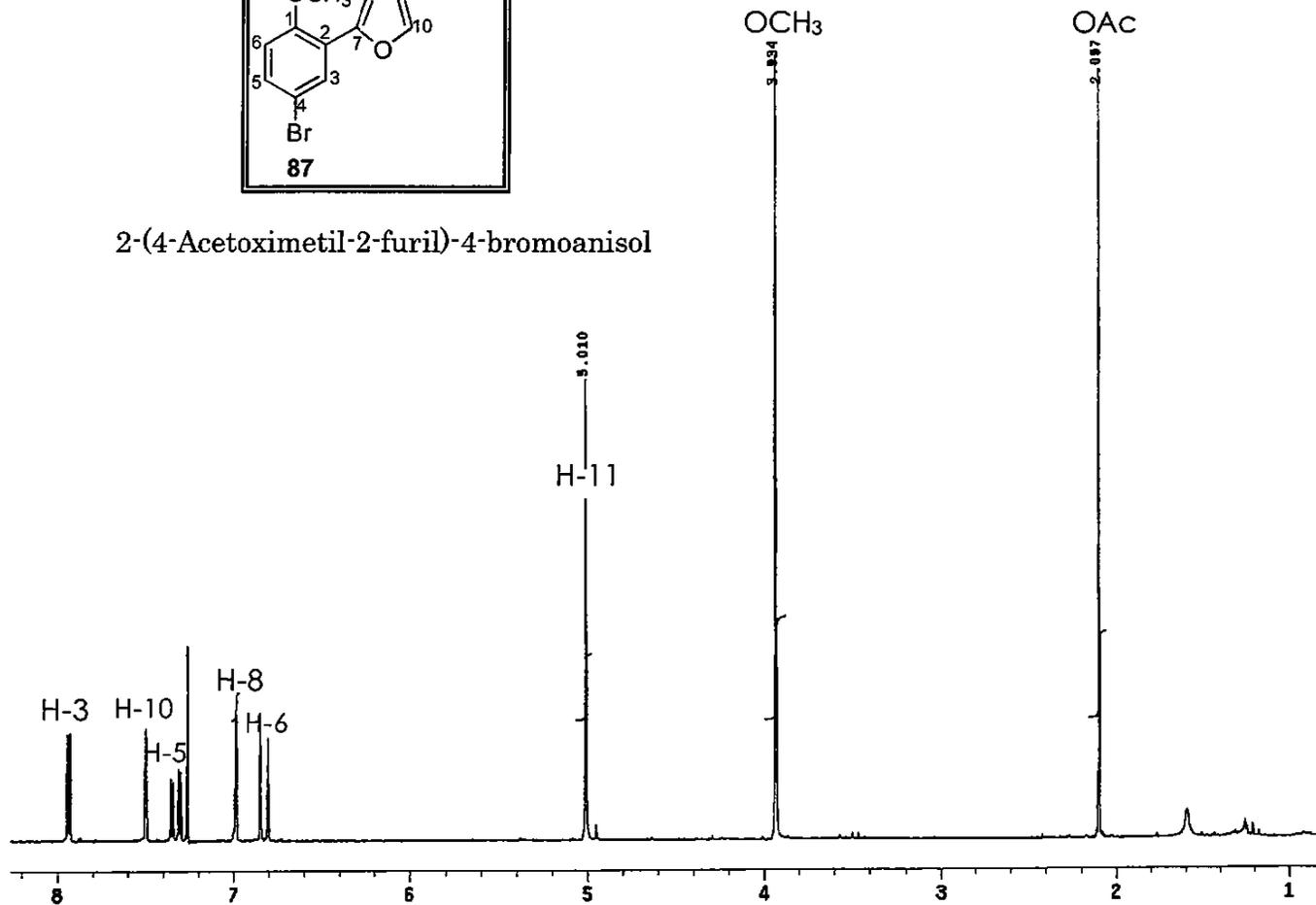
4-acetoxy-3-acetoximetil-1-(5-bromo-
2-metoxifenil)-2-buten-1-ona



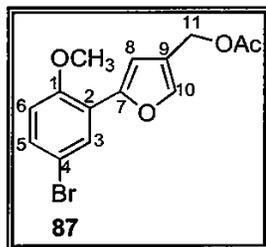
ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 73



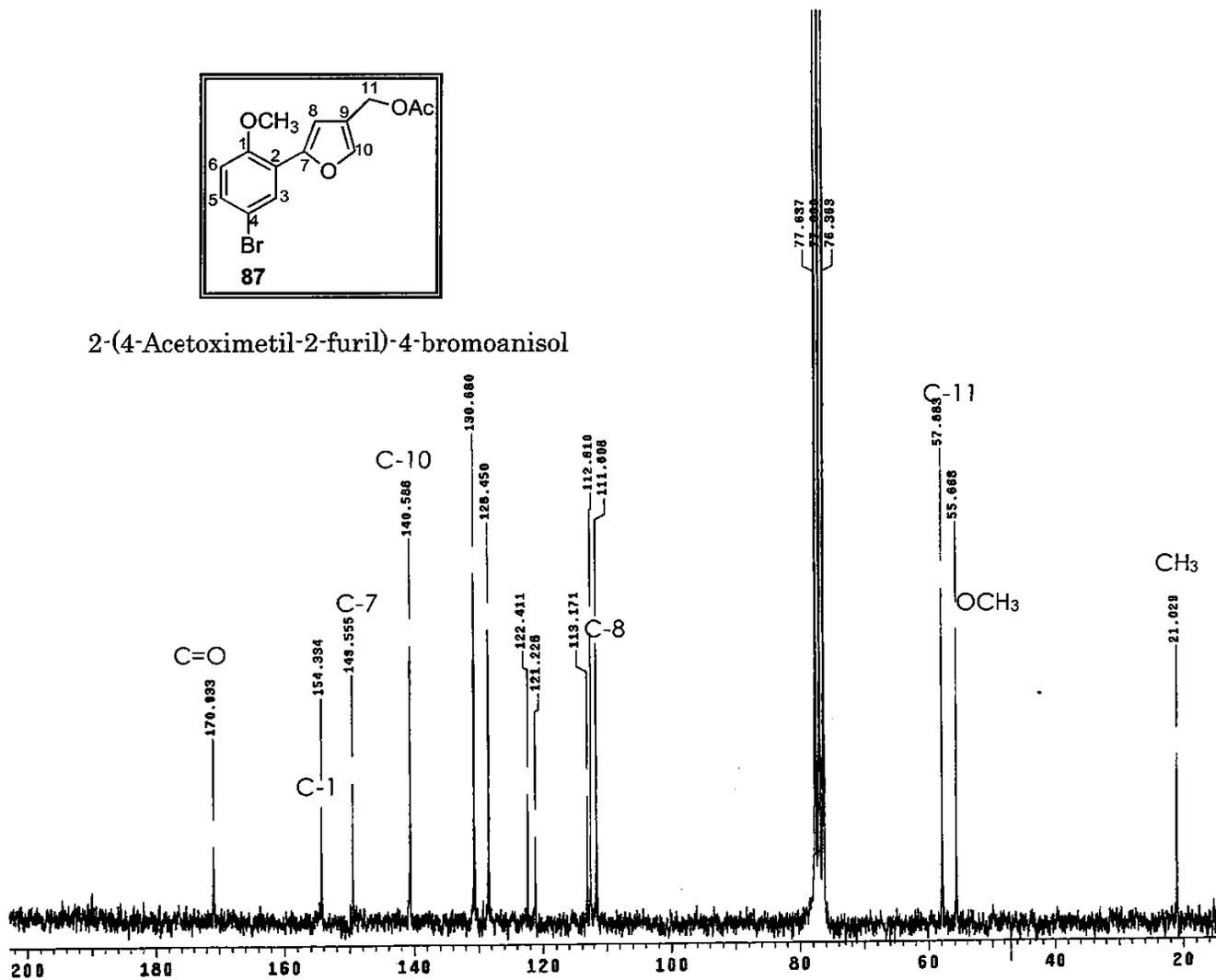
2-(4-Acetoximetil-2-furil)-4-bromoanisol



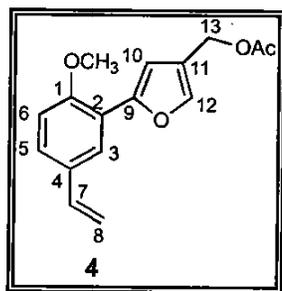
ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 87



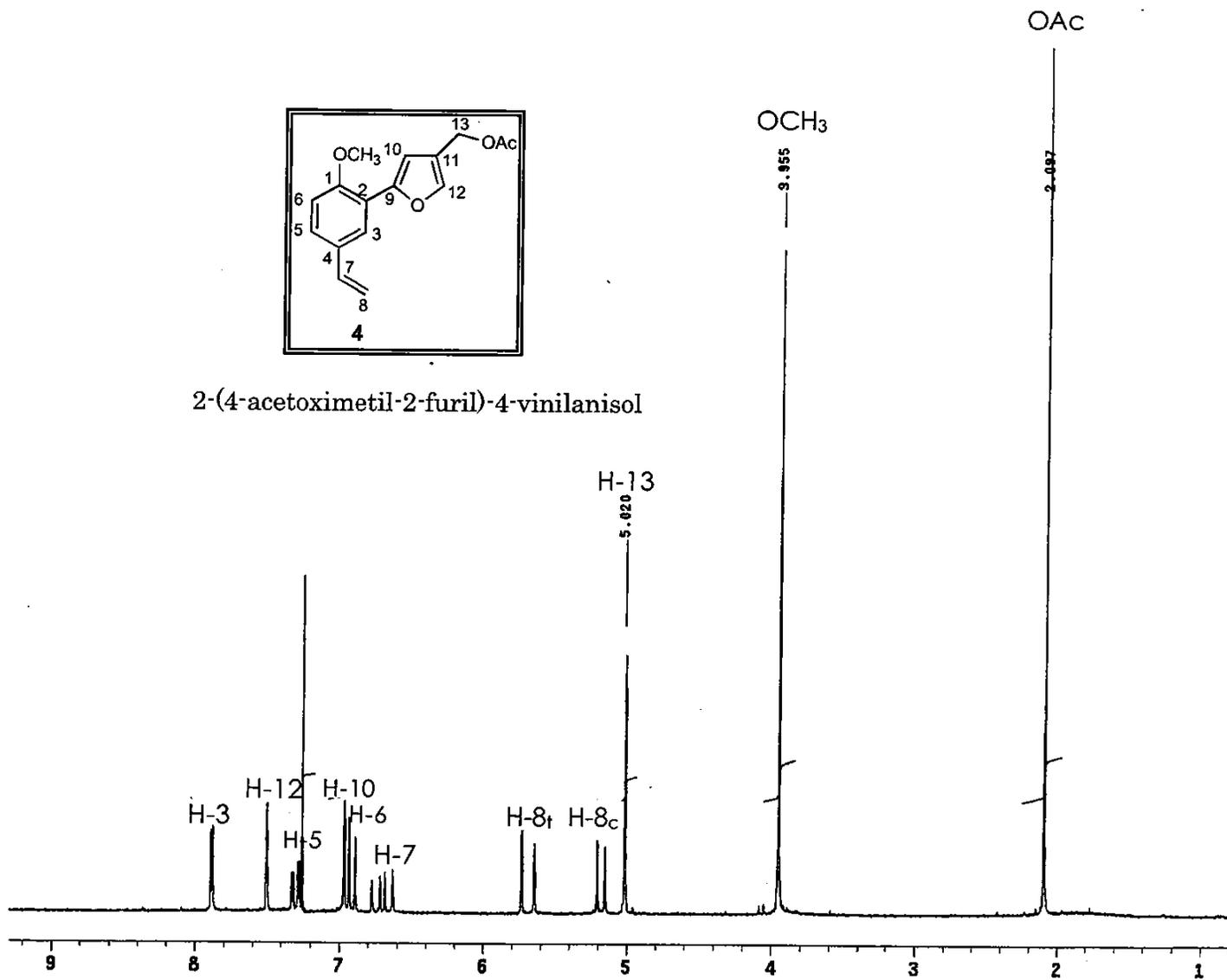
2-(4-Acetoximetil-2-furil)-4-bromoanisol

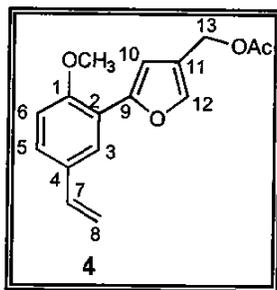


ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 87

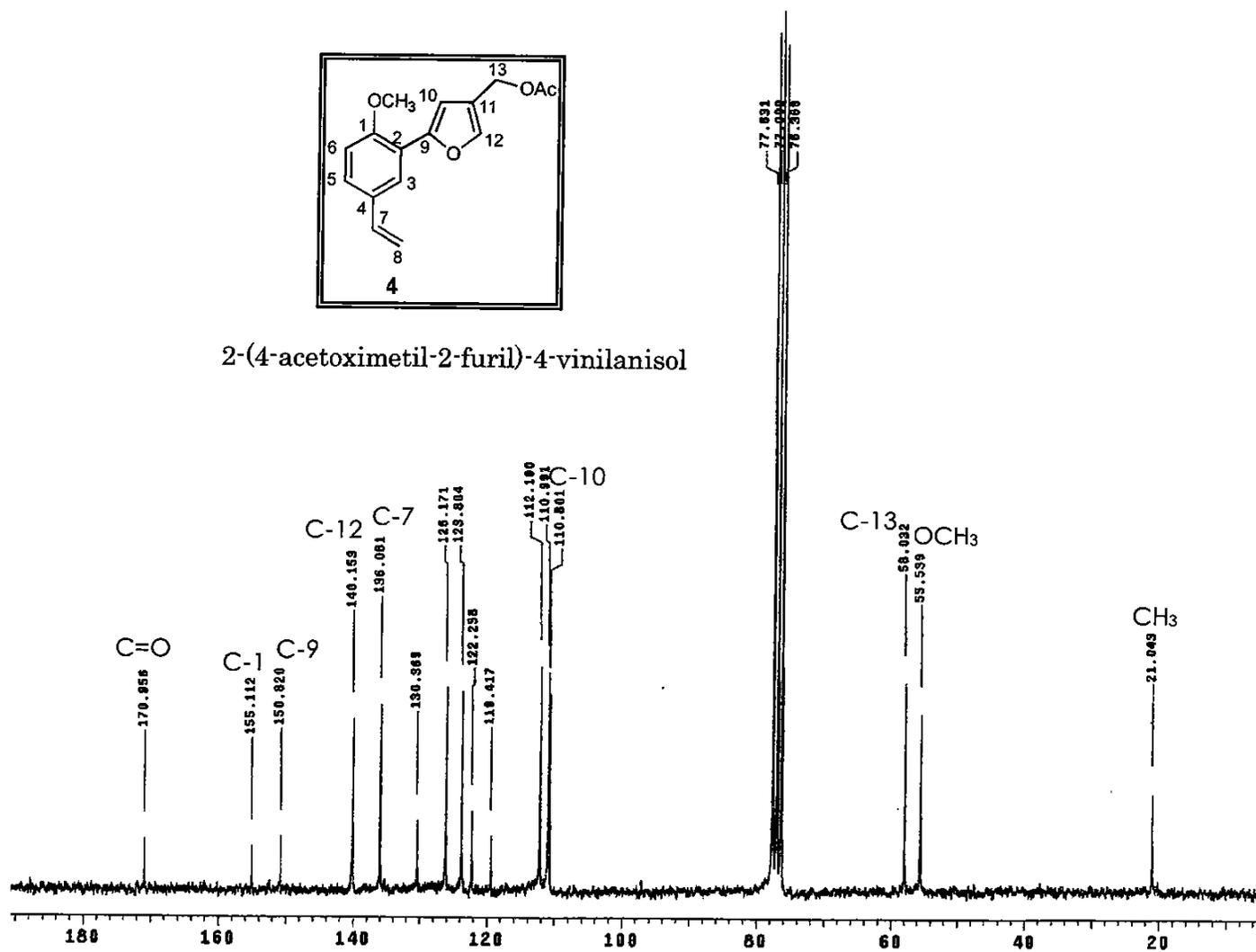


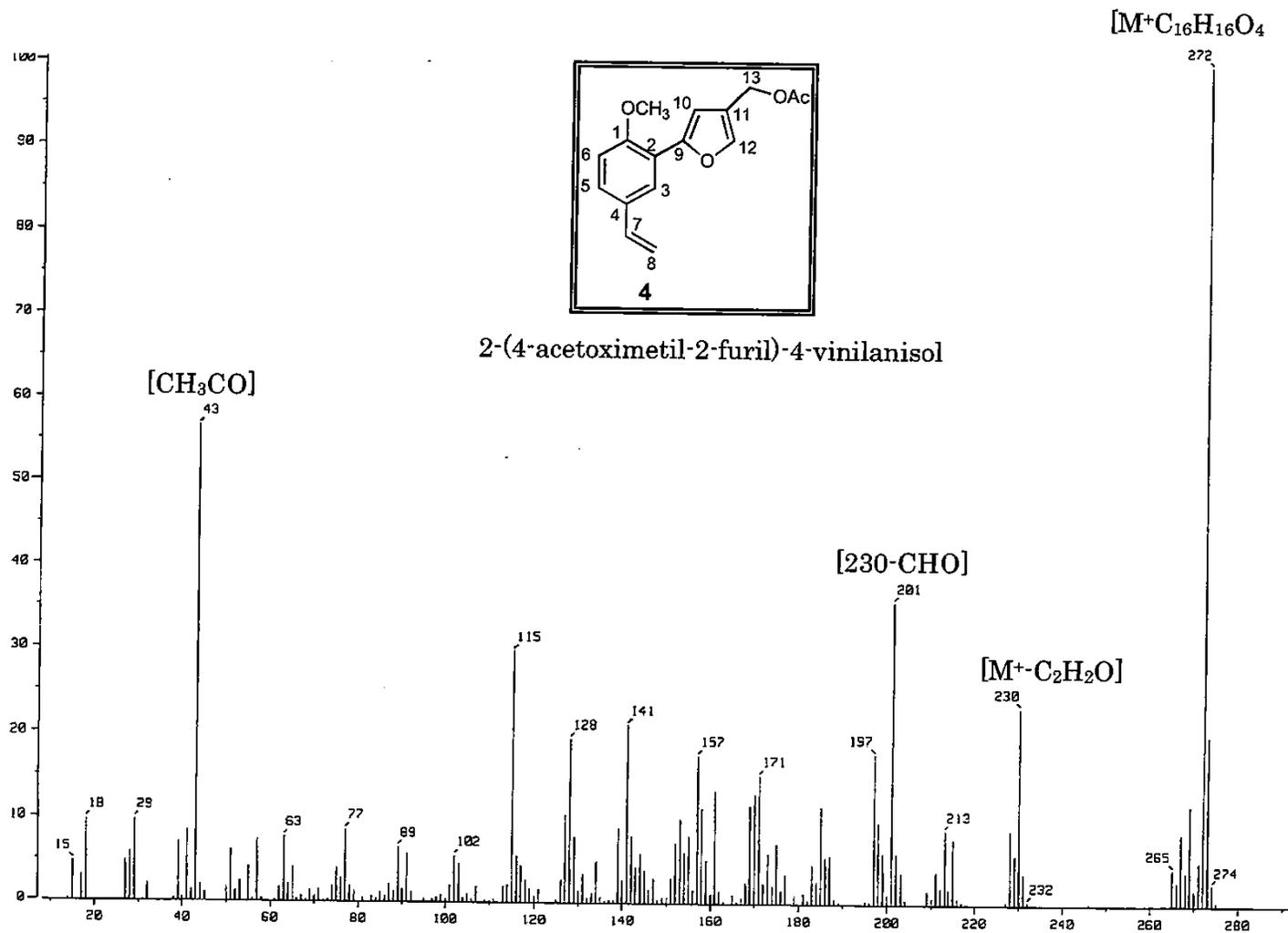
2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanisol

ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 4

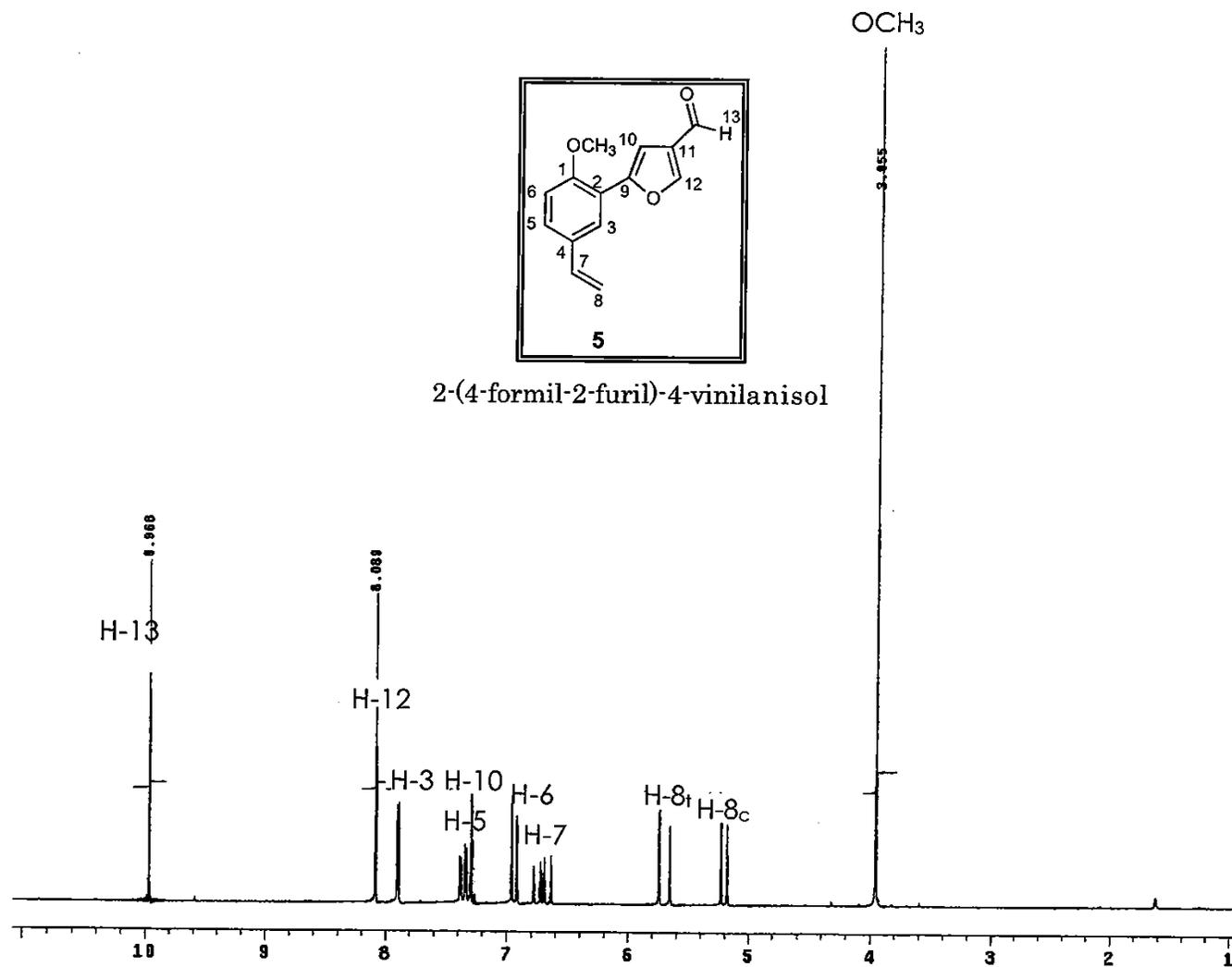


2-(4-acetoximetil-2-furil)-4-vinilanol

ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 4

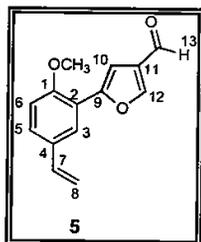


ESPECTRO DE MASAS DEL COMPUESTO 4

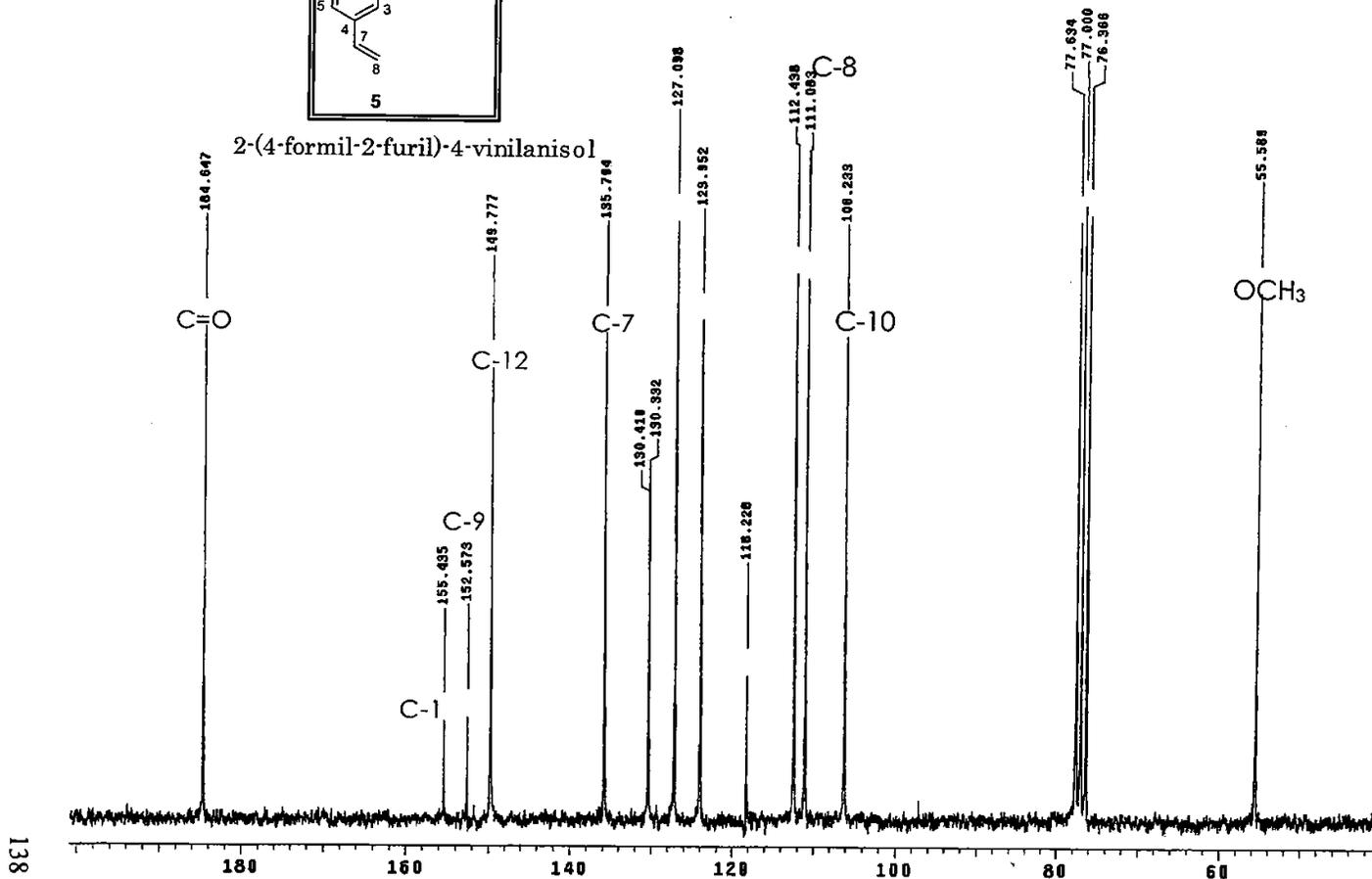


2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol

ESPECTRO DE RMN¹H DEL COMPUESTO 5

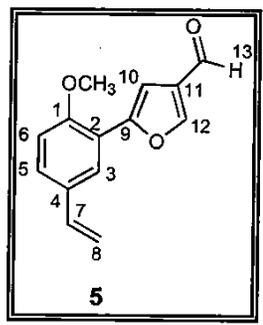


2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol

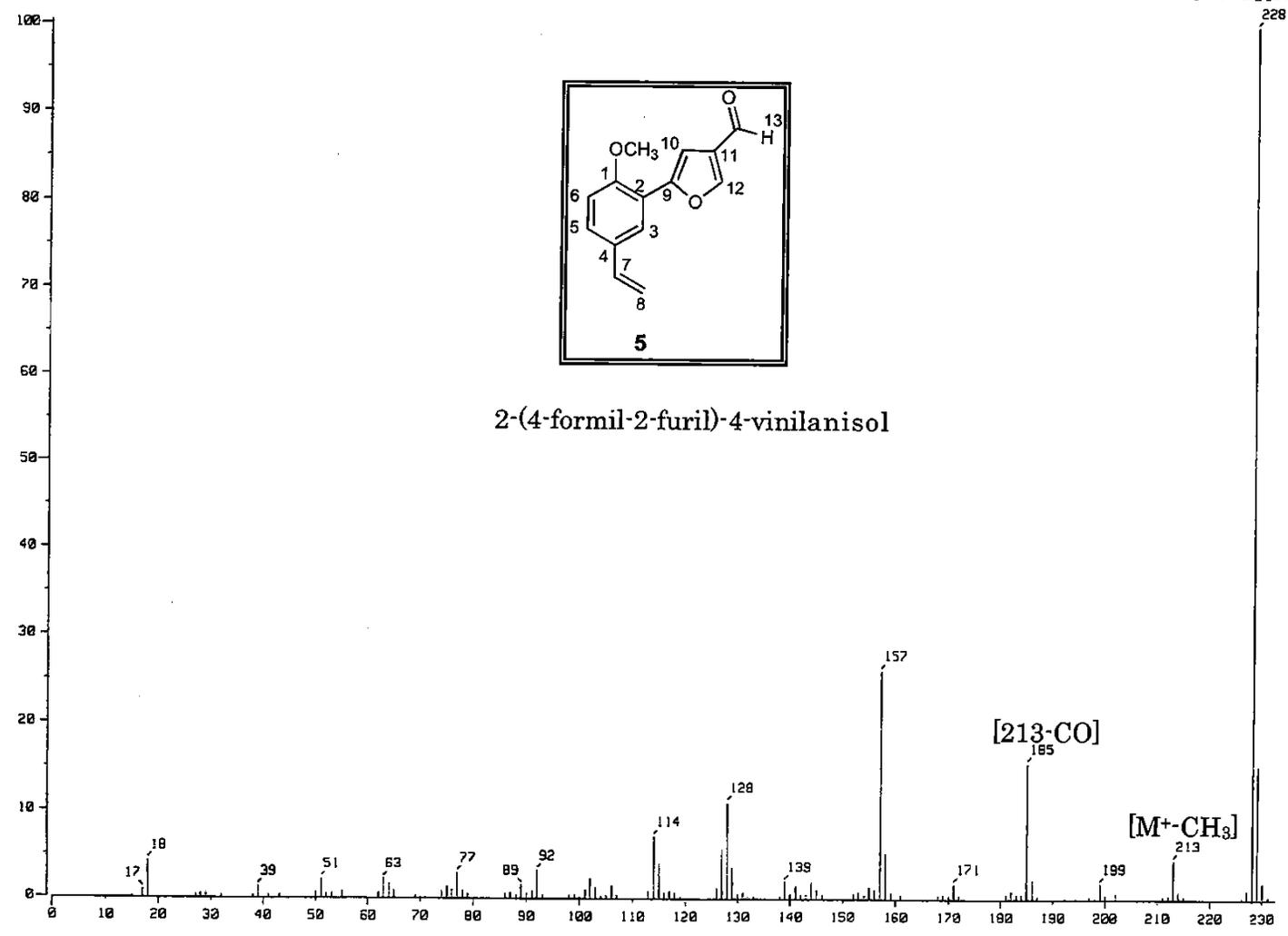


ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 5

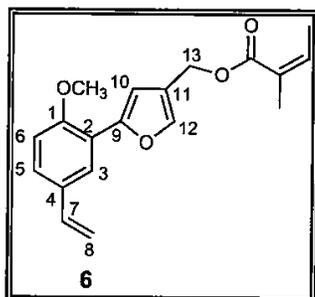
$[M^+C_{14}H_{12}O_3]$



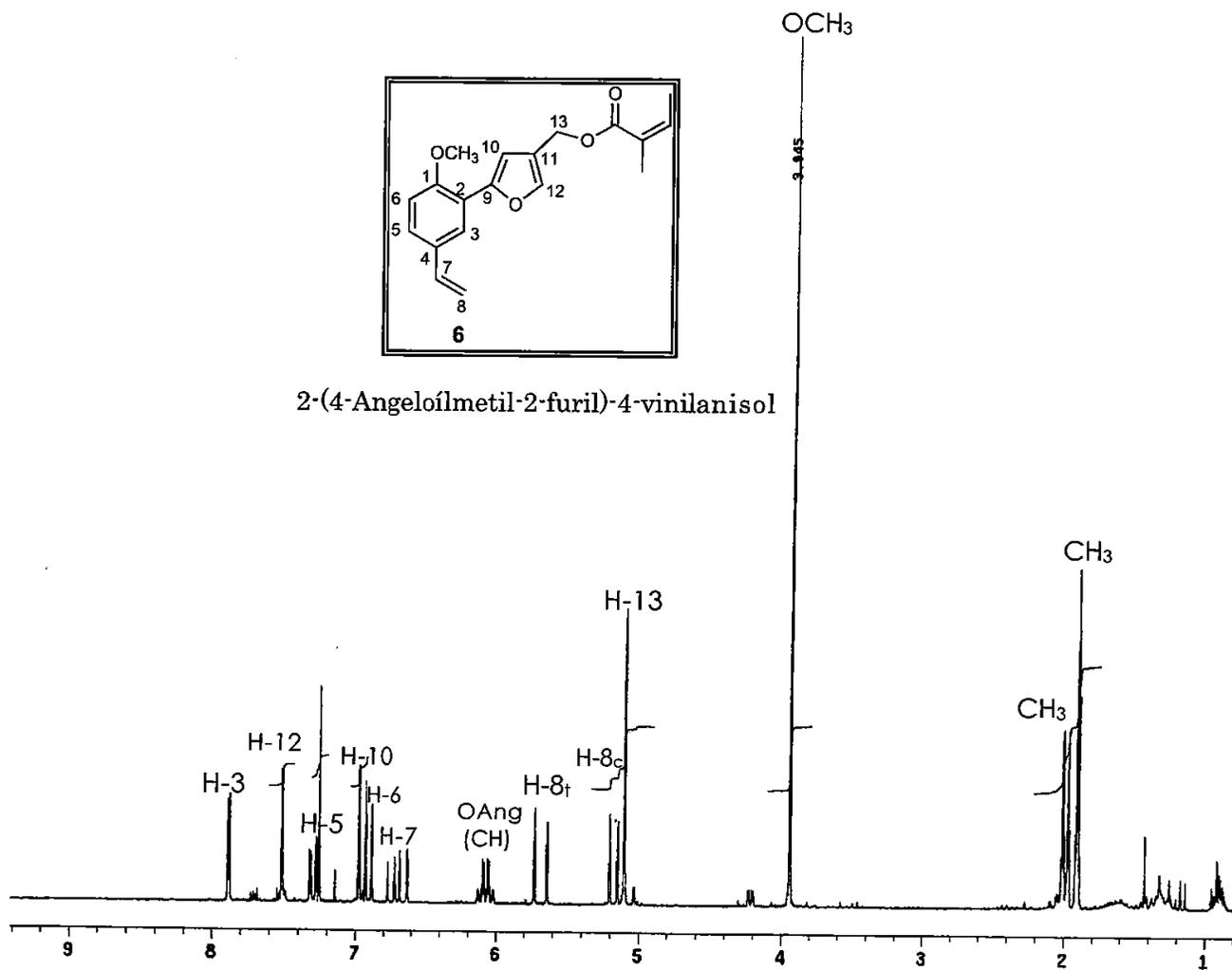
2-(4-formil-2-furil)-4-vinilanisol



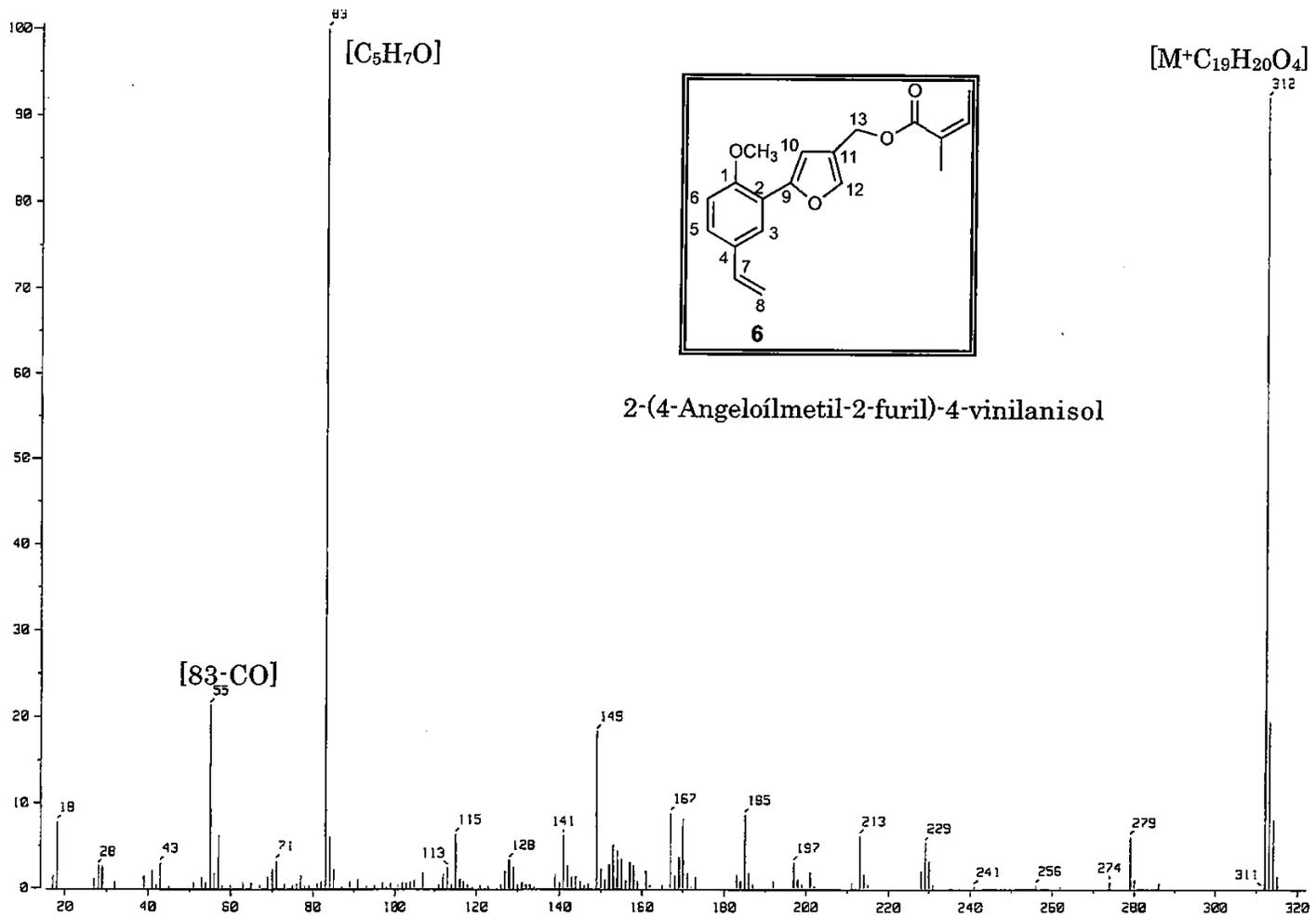
ESPECTRO DE MASAS DEL COMPUESTO 5



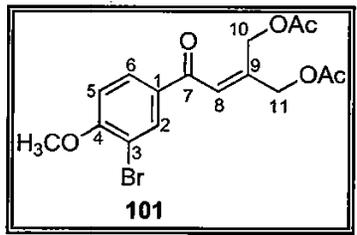
2-(4-Angelolmetil-2-furil)-4-vinilanol



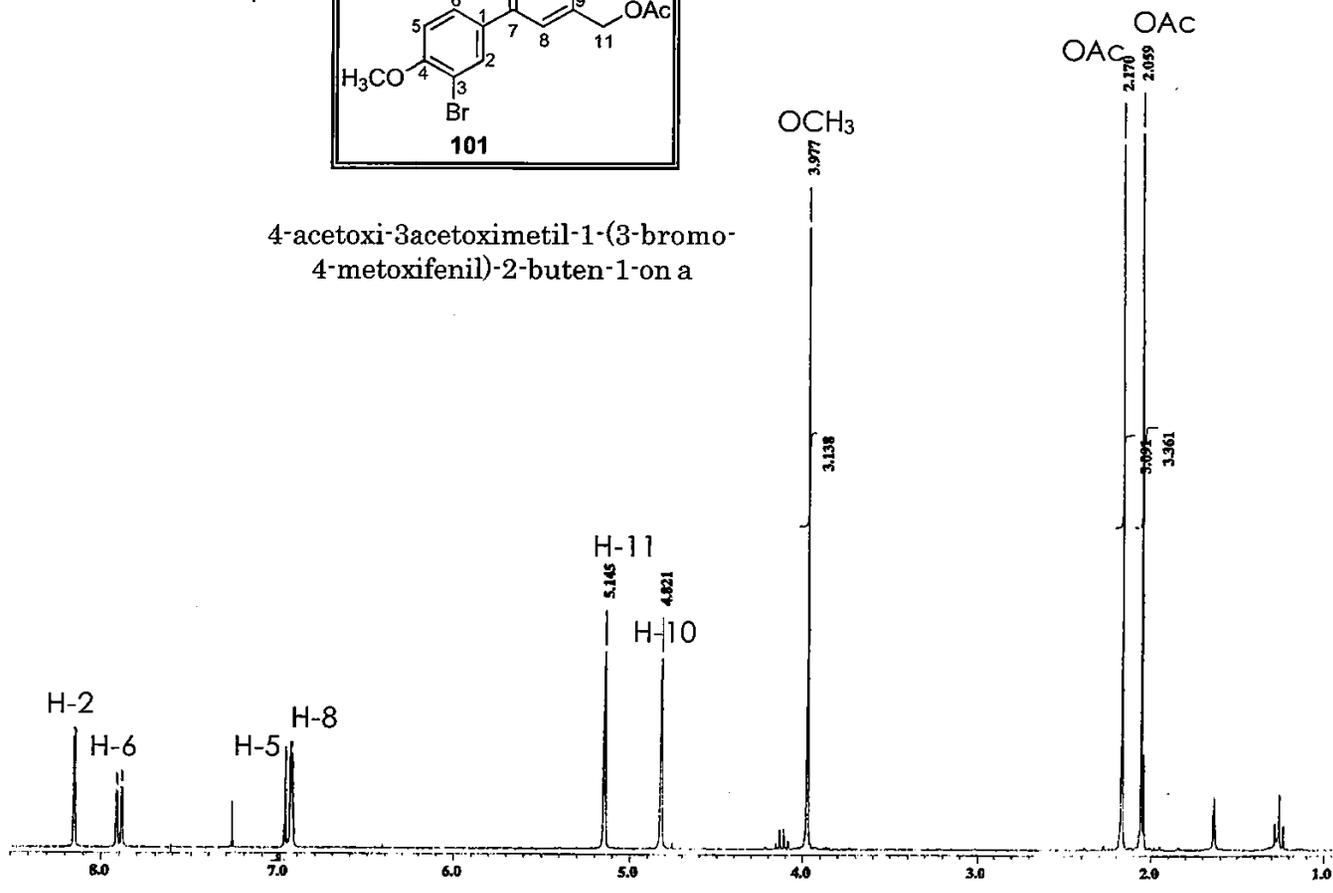
ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 6



ESPECTRO DE MASAS DEL COMPUESTO 6



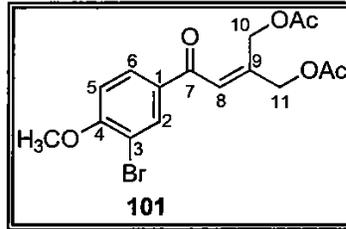
4-acetoxi-3acetoximetil-1-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-buten-1-ona



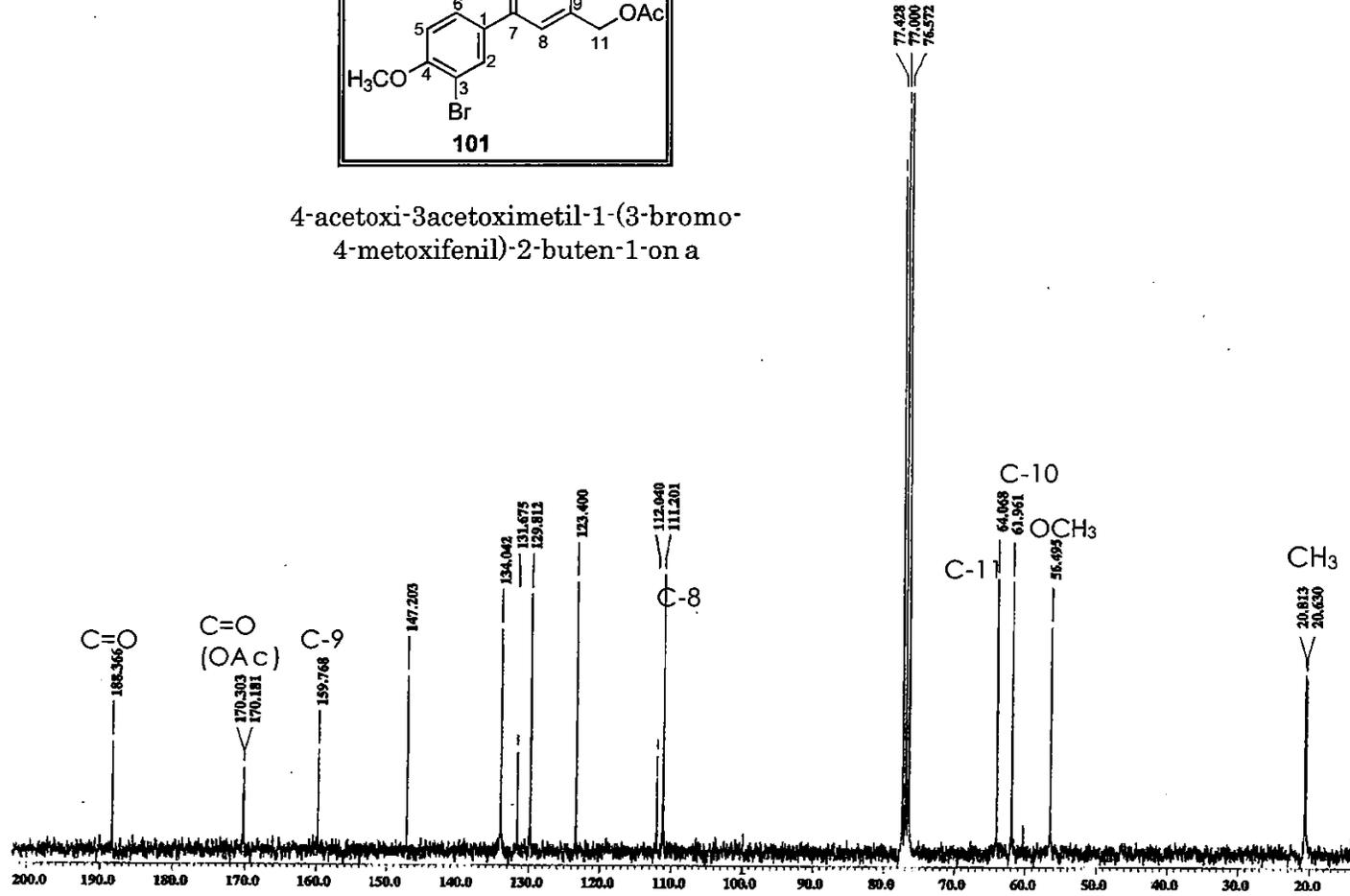
ESPECTRO DE RMN-H DEL COMPUESTO 101

142

ESPECTROSCOPIA

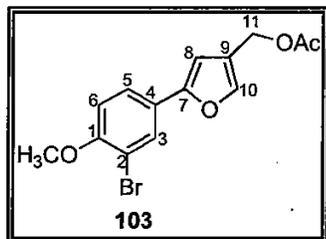


4-acetoxi-3acetoximetil-1-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-buten-1-on a

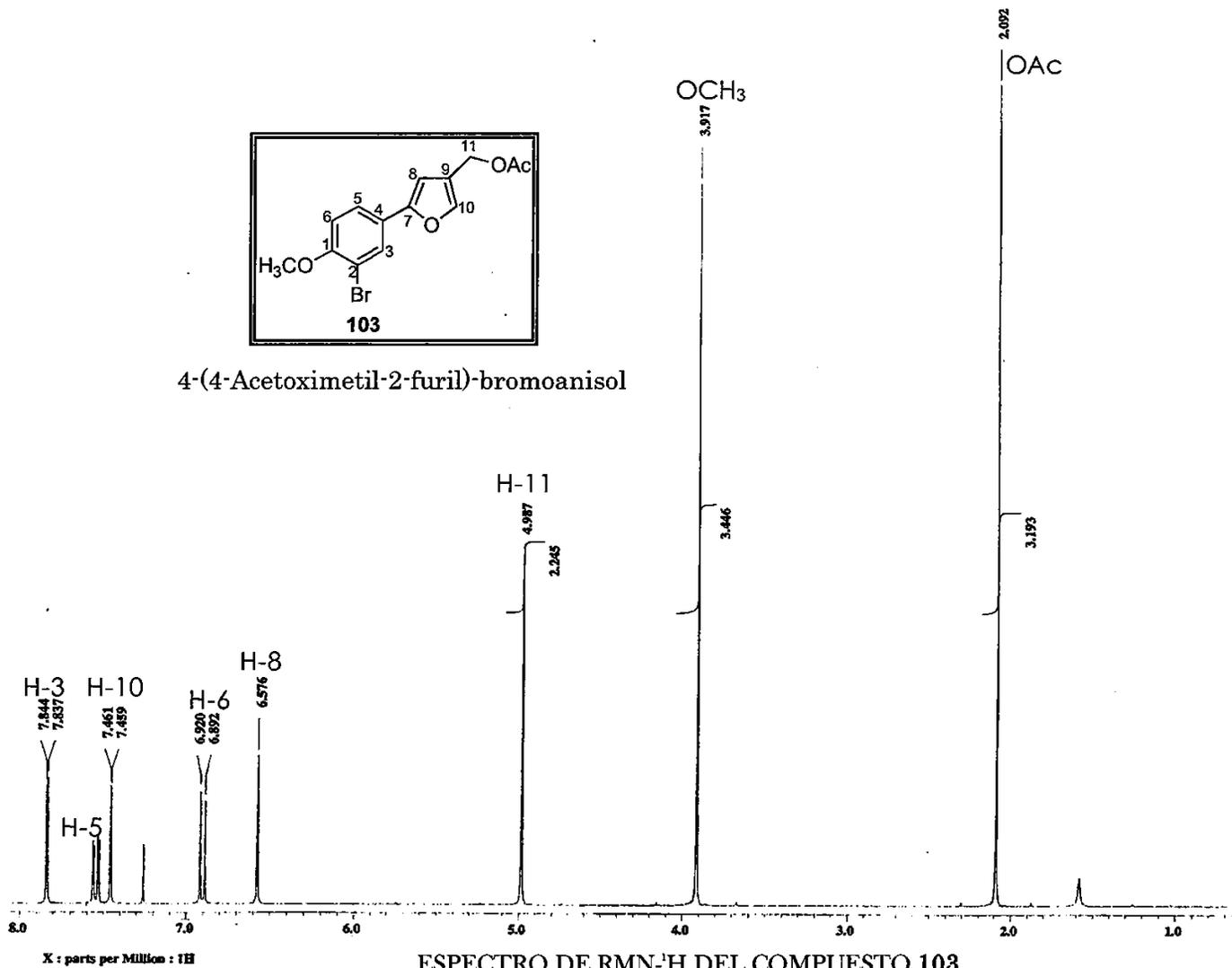


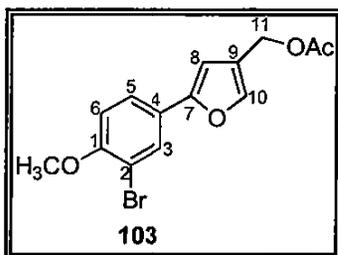
ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 101

ESPECTROSCOPIA

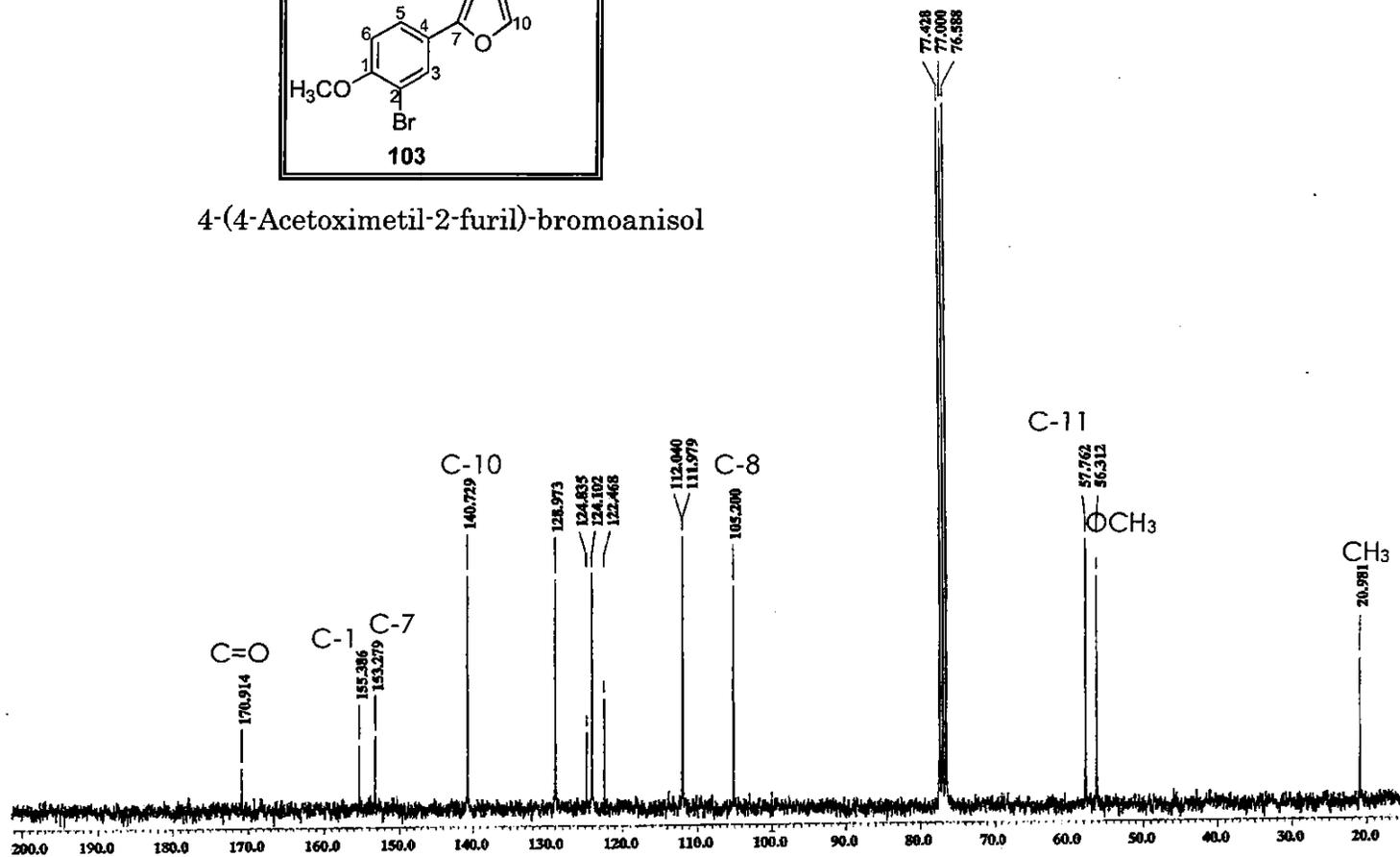


4-(4-Acetoximetil-2-furil)-bromoanisol

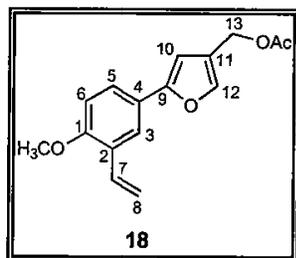




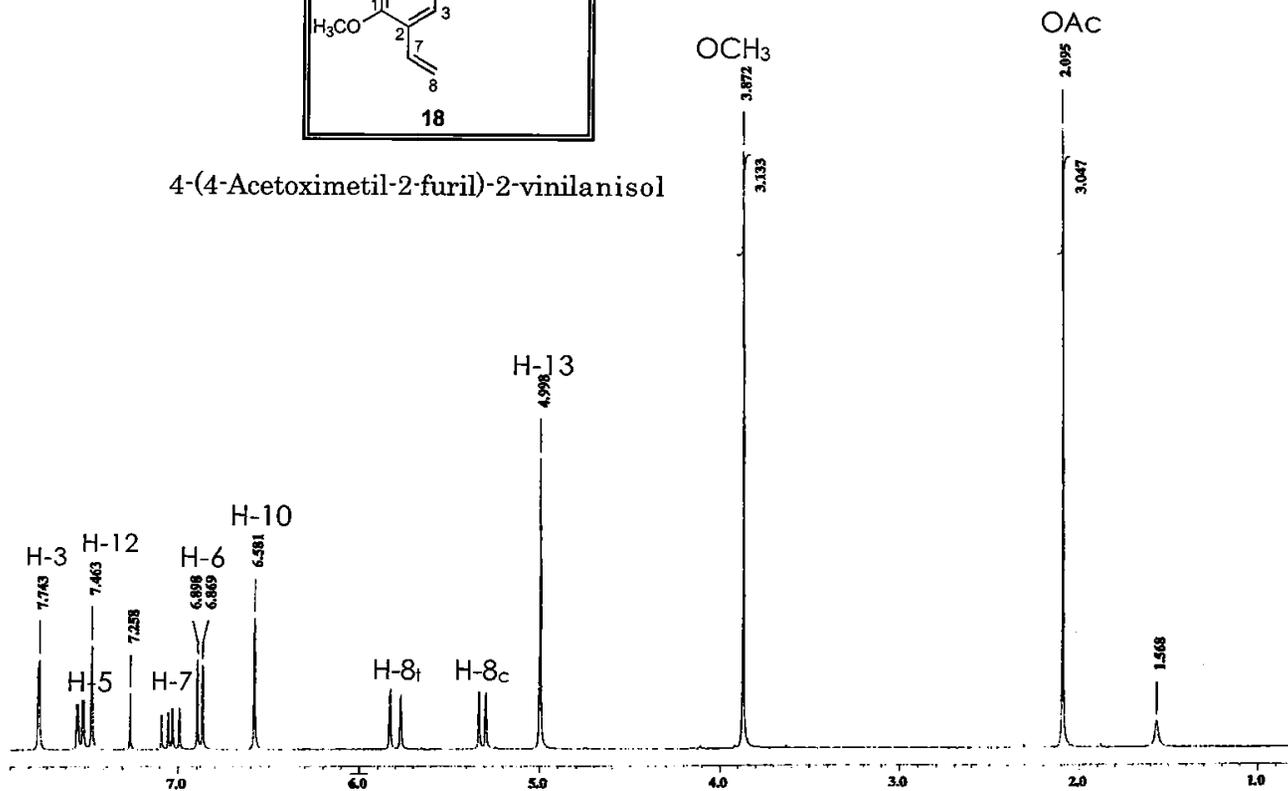
4-(4-Acetoximetil-2-furil)-bromoanisol



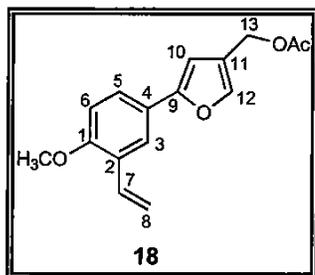
ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 103



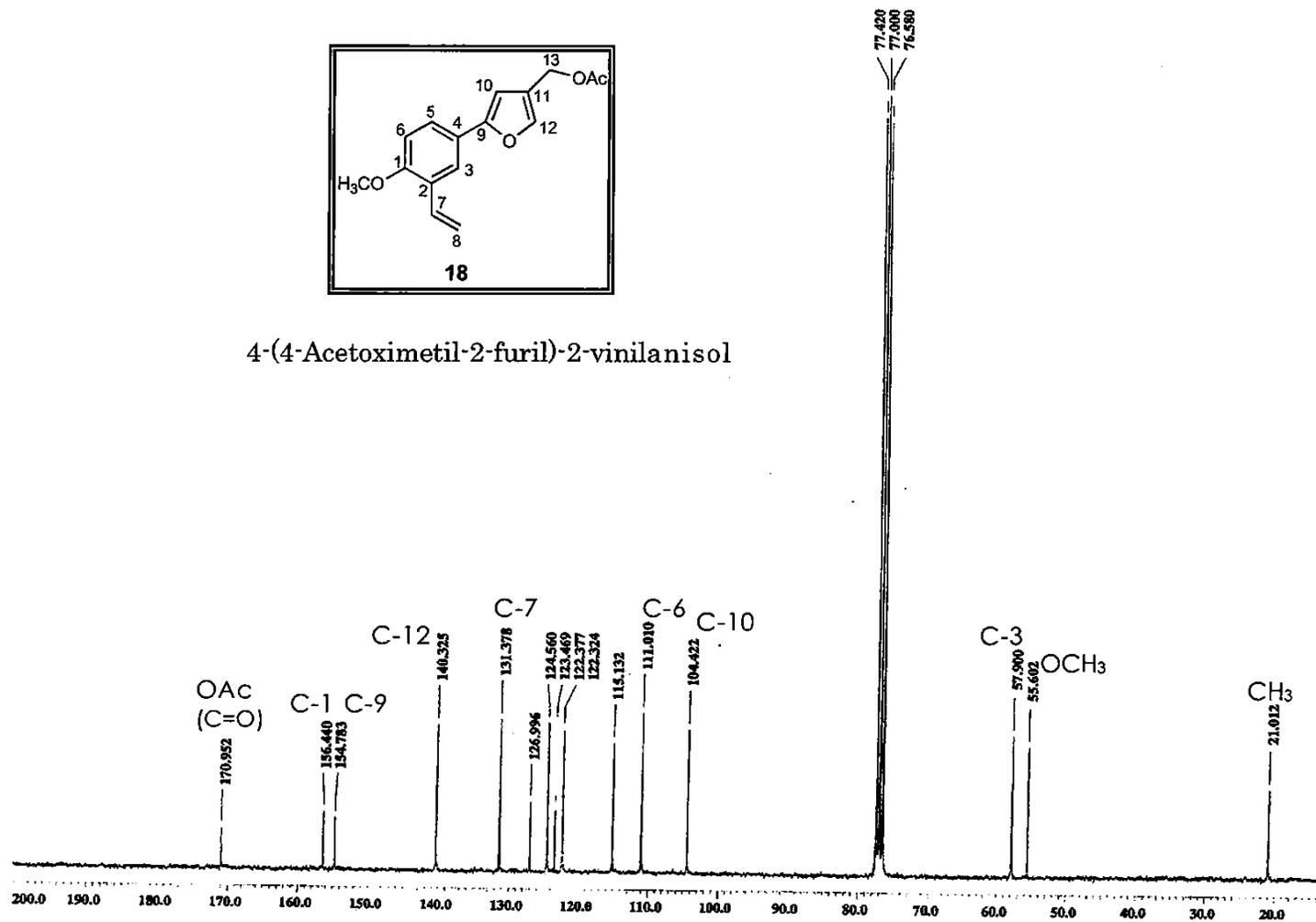
4-(4-Acetoximetil-2-furil)-2-vinilanol



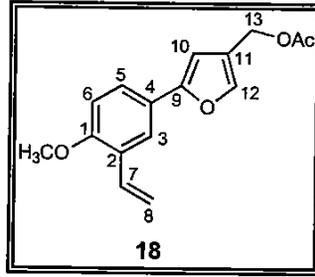
ESPECTRO DE RMN-H DEL COMPUESTO 18



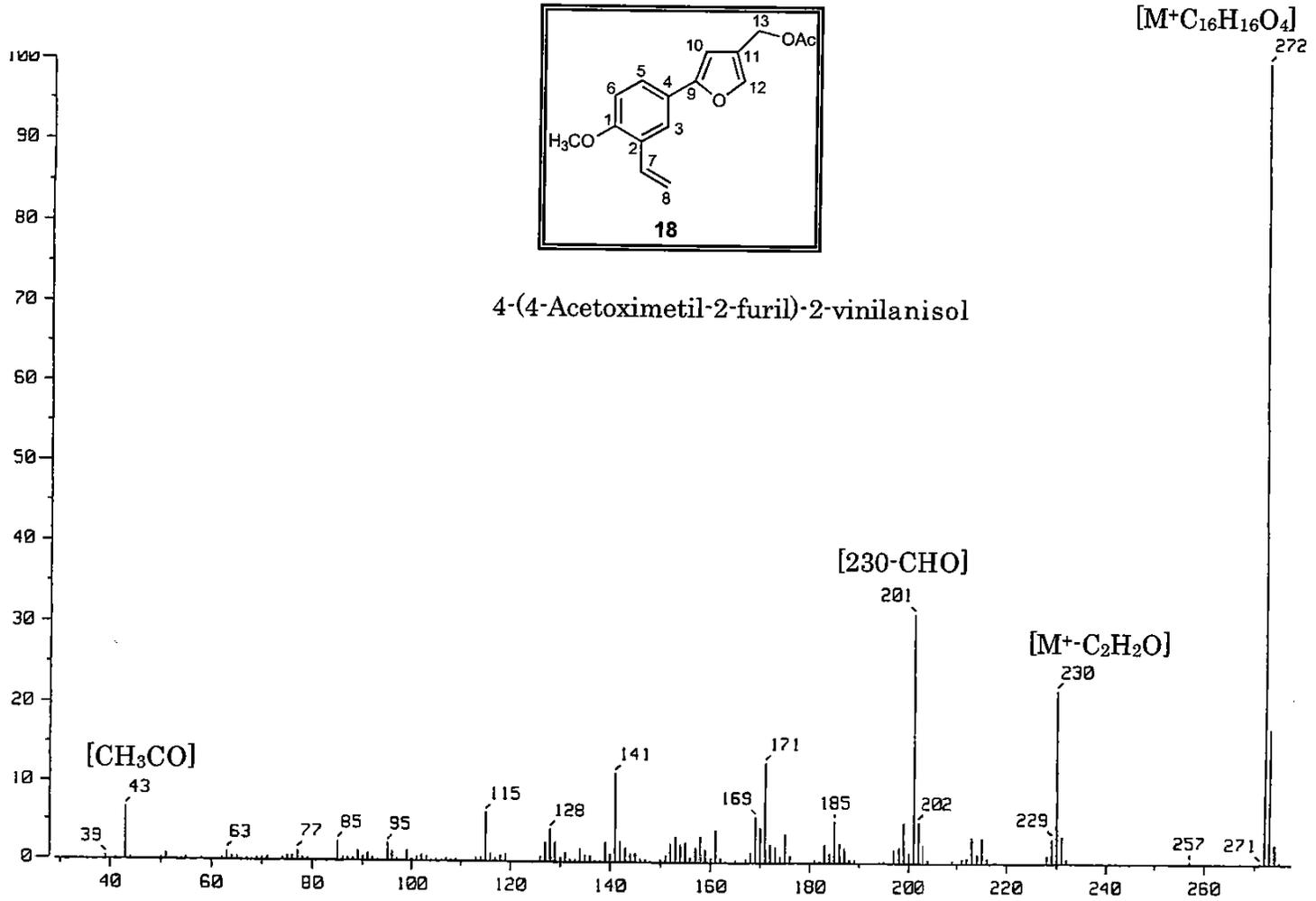
4-(4-Acetoximetil-2-furil)-2-vinilanol



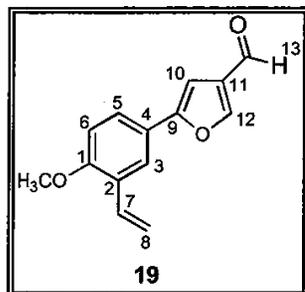
ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 18



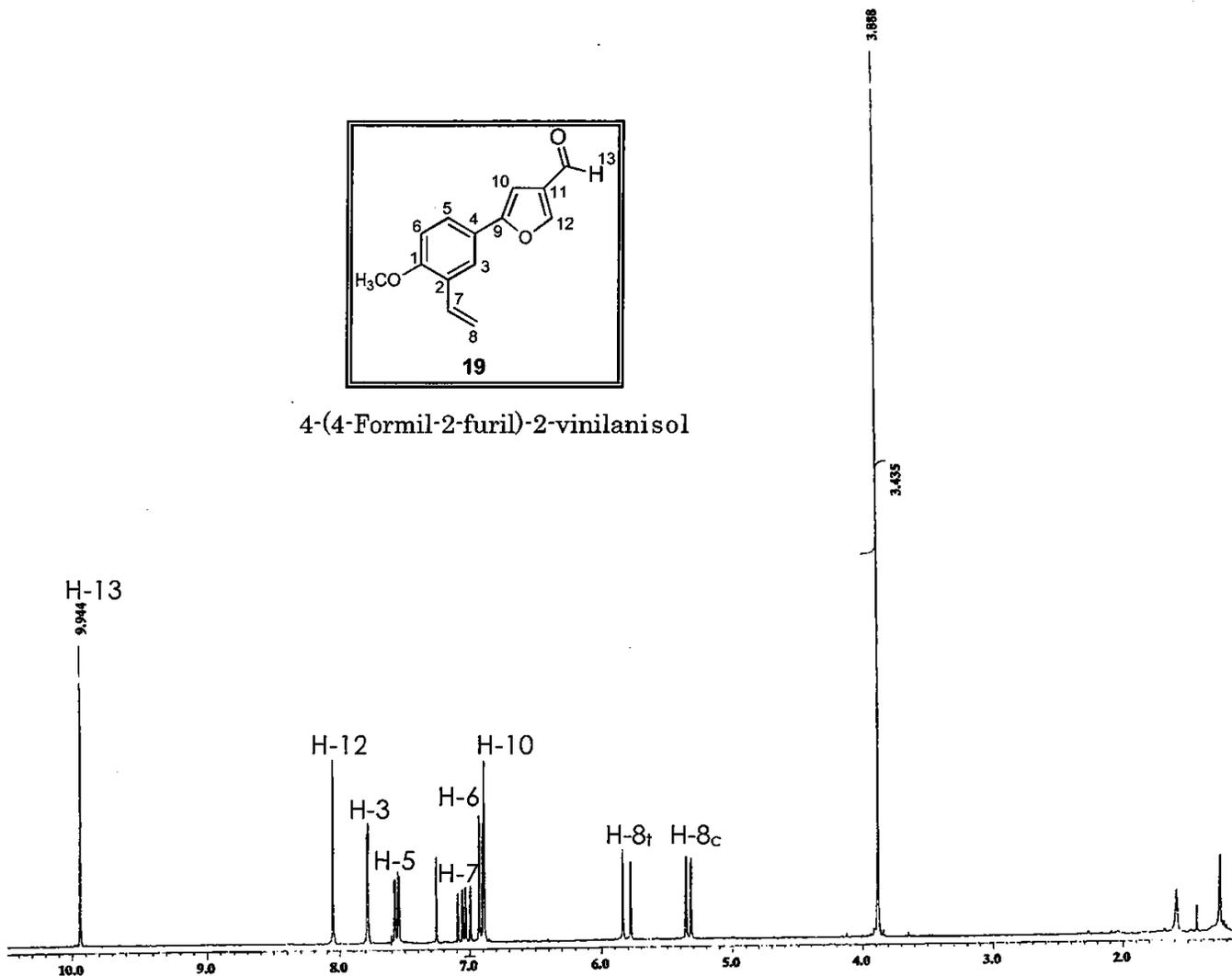
4-(4-Acetoimetil-2-furil)-2-vinilanisol



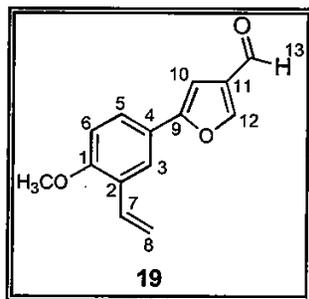
ESPECTRO DE MASAS DEL COMPUESTO 18



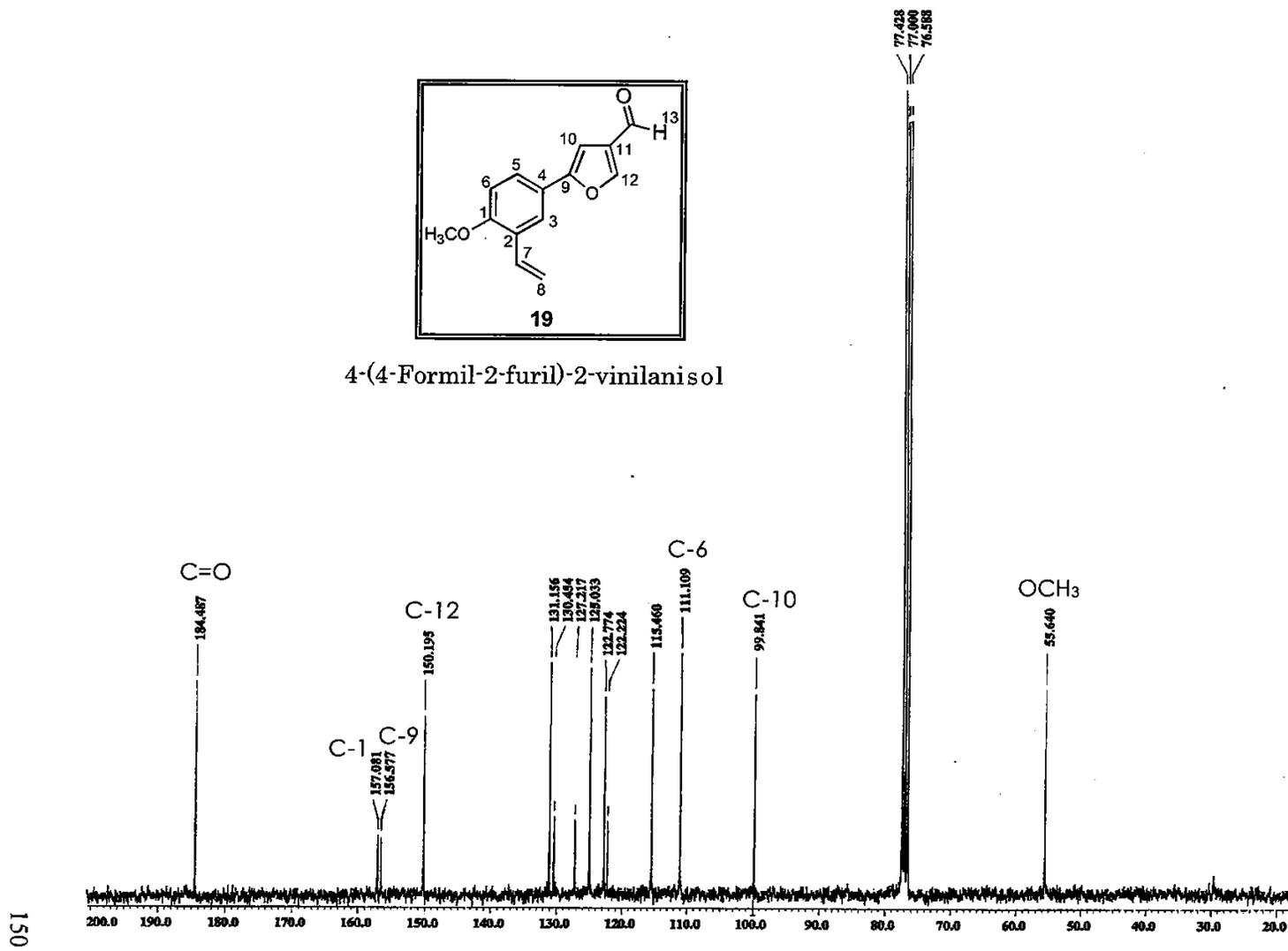
4-(4-Formil-2-furil)-2-vinilanisol



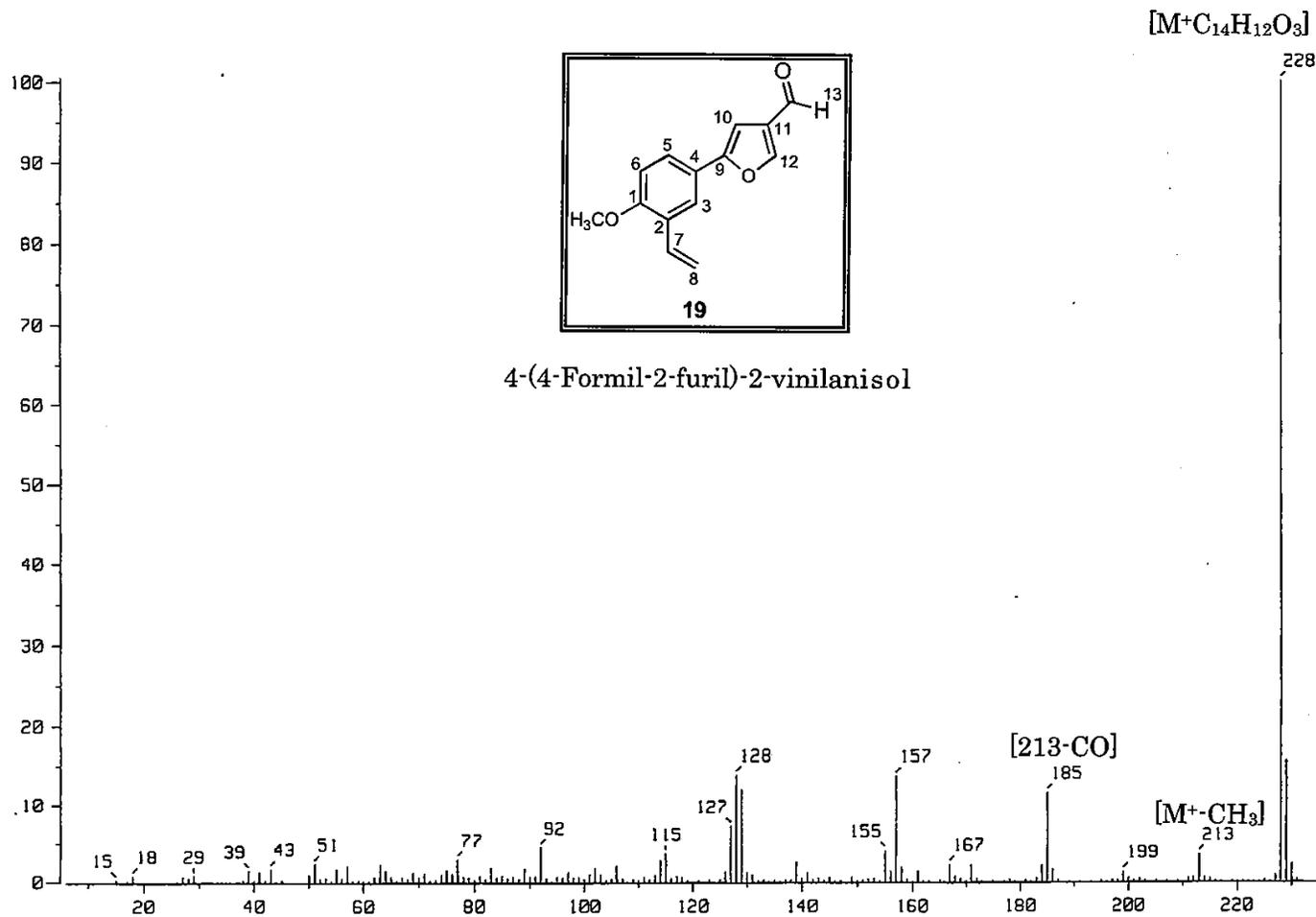
ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 19



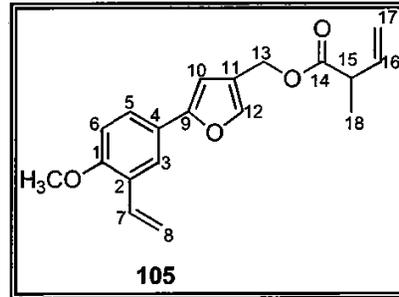
4-(4-Formil-2-furil)-2-vinilanisol



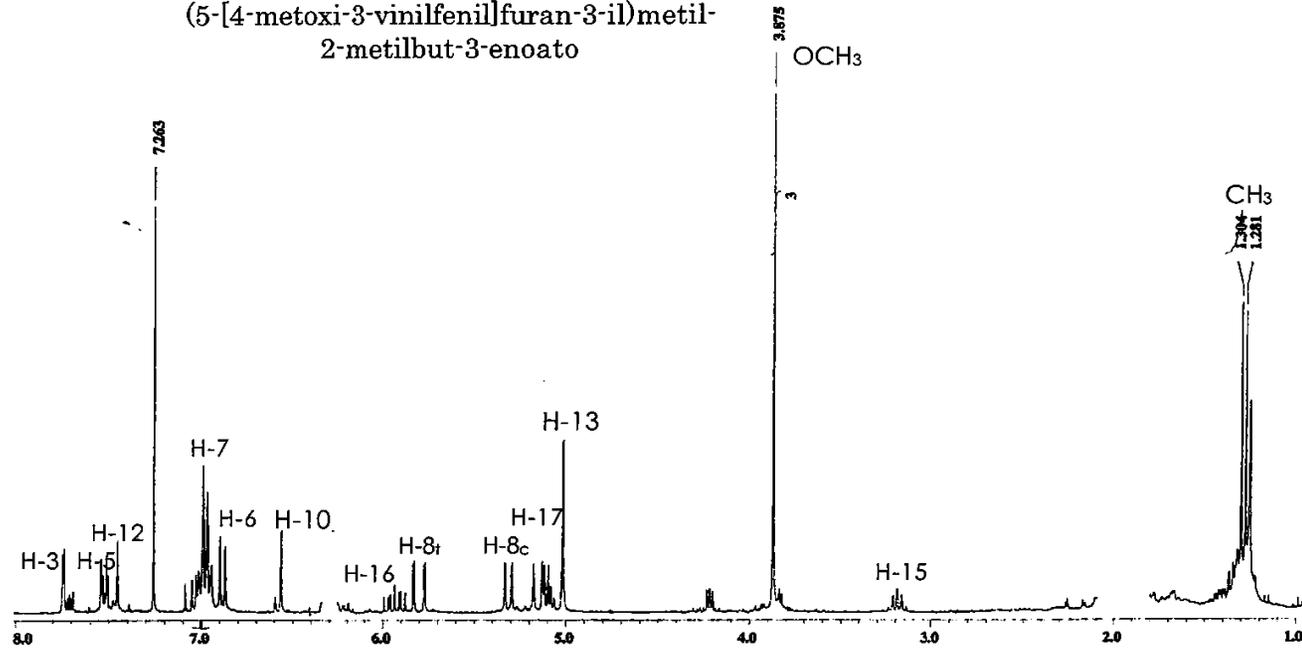
ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 19



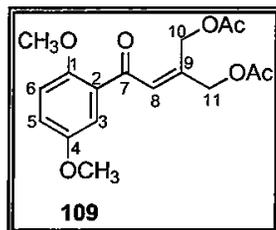
ESPECTRO DE MASAS DEL COMPUESTO 19



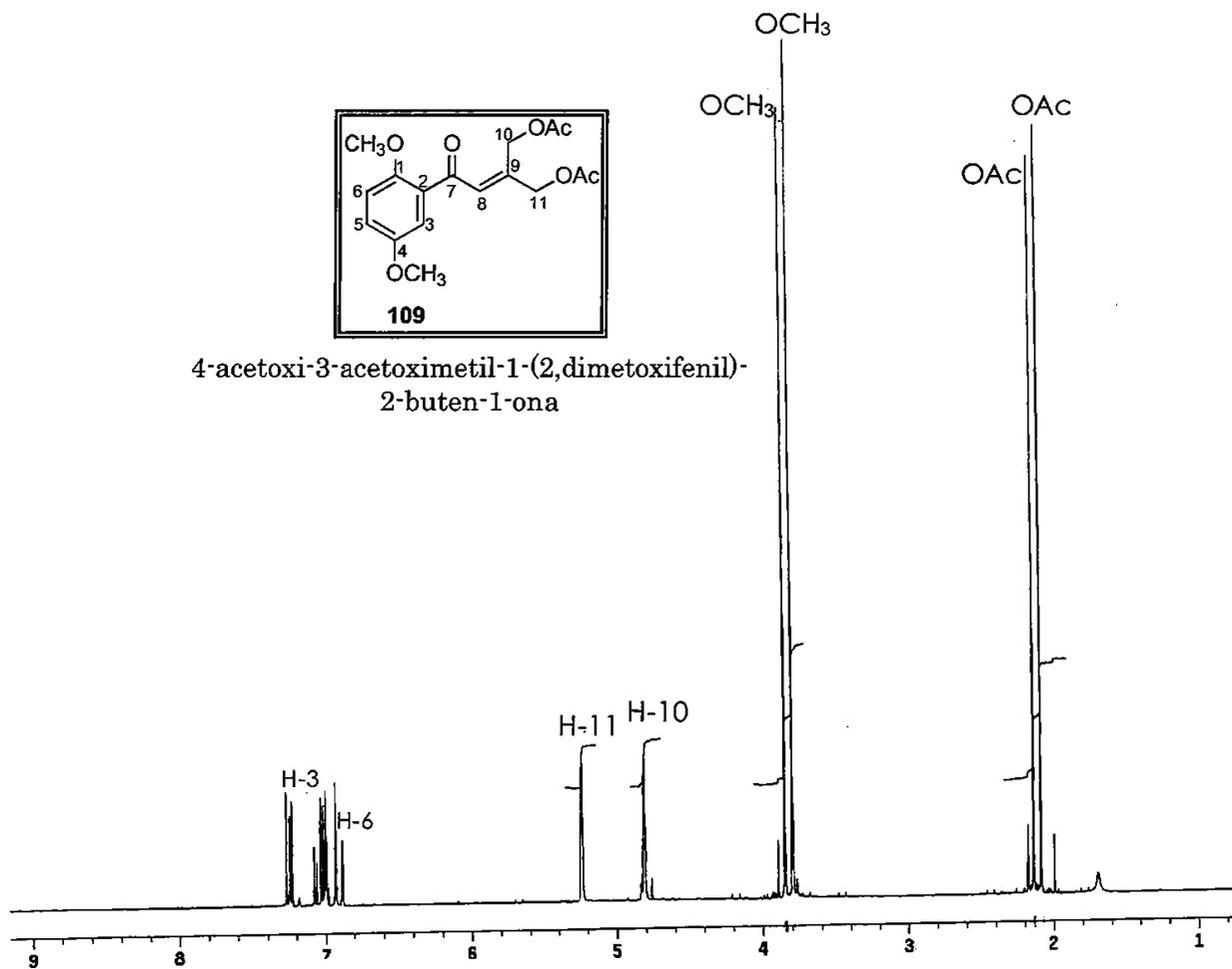
(5-[4-metoxi-3-vinilfenil]furan-3-il)metil-
2-metilbut-3-enoato



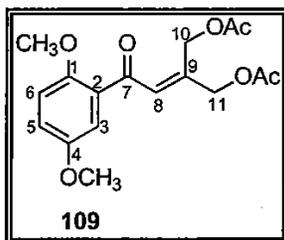
ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 105



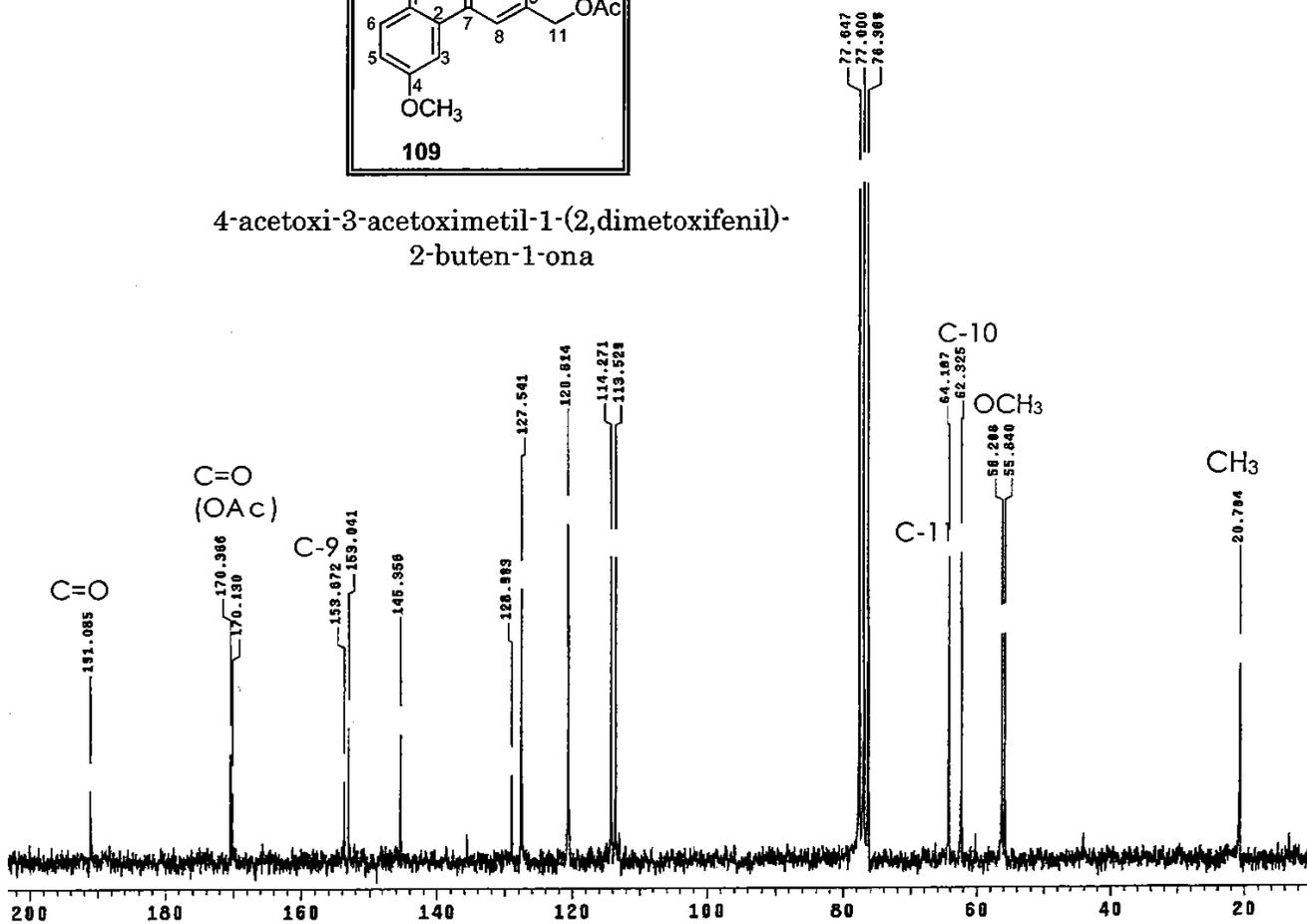
4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(2, dimetoxifenil)-
2-buten-1-ona



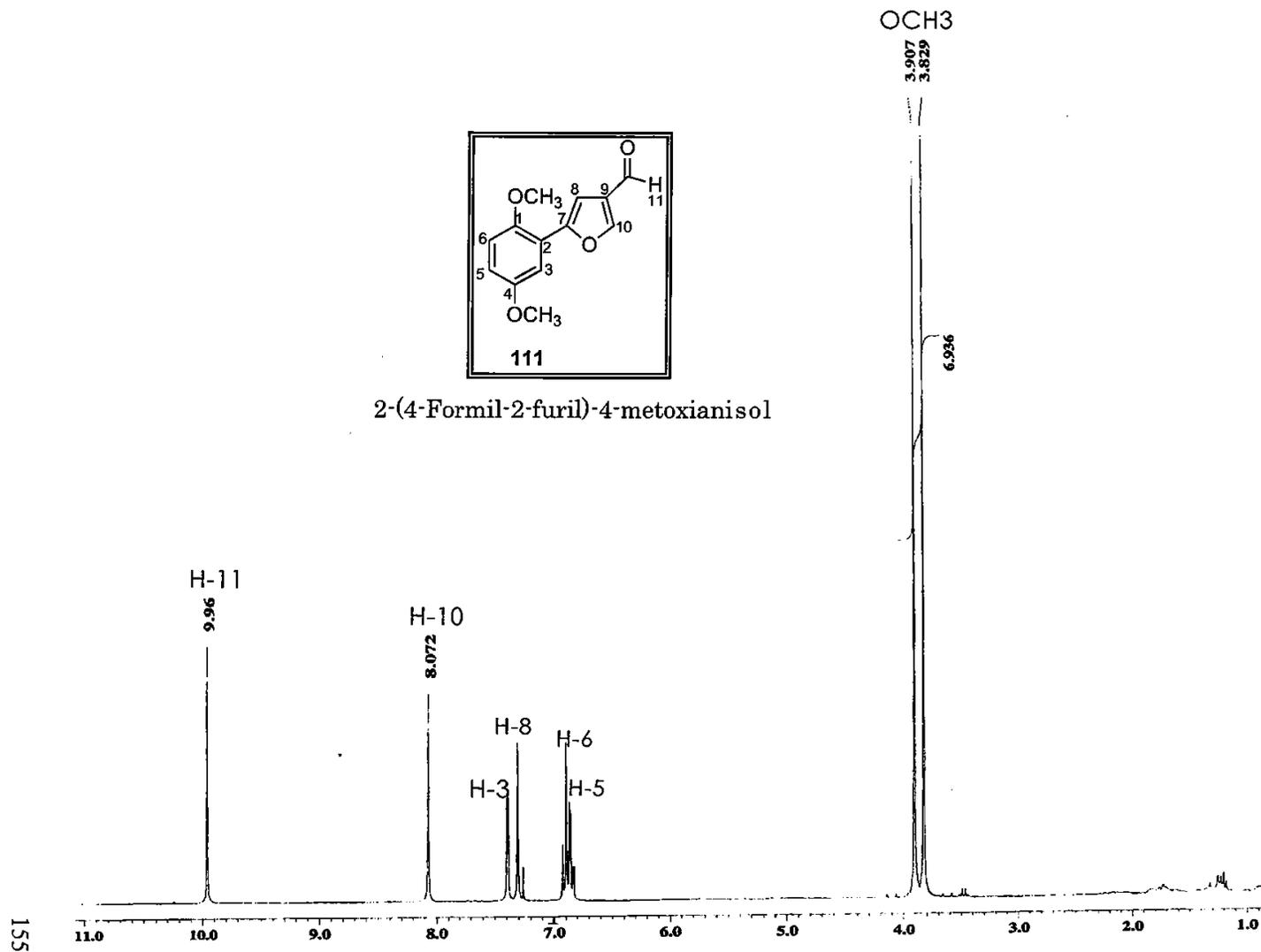
ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 109



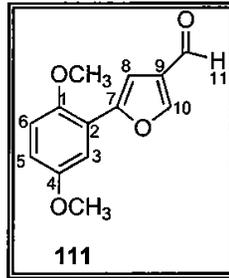
4-acetoxi-3-acetoximetil-1-(2,dimetoxifenil)-
2-buten-1-ona



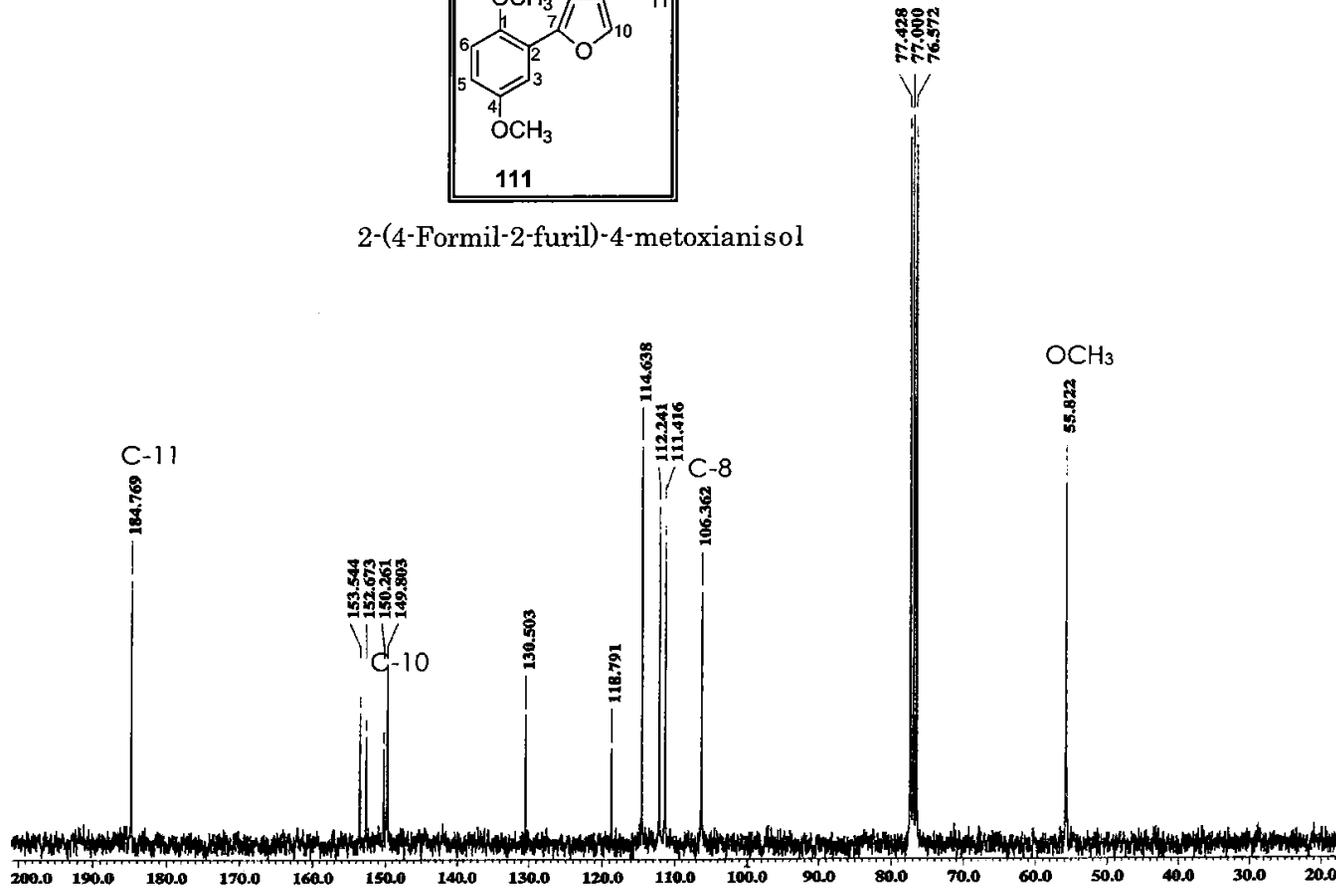
ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 109



ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 111

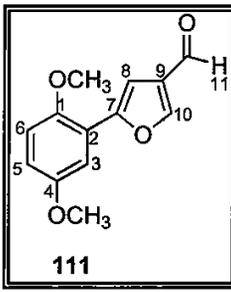
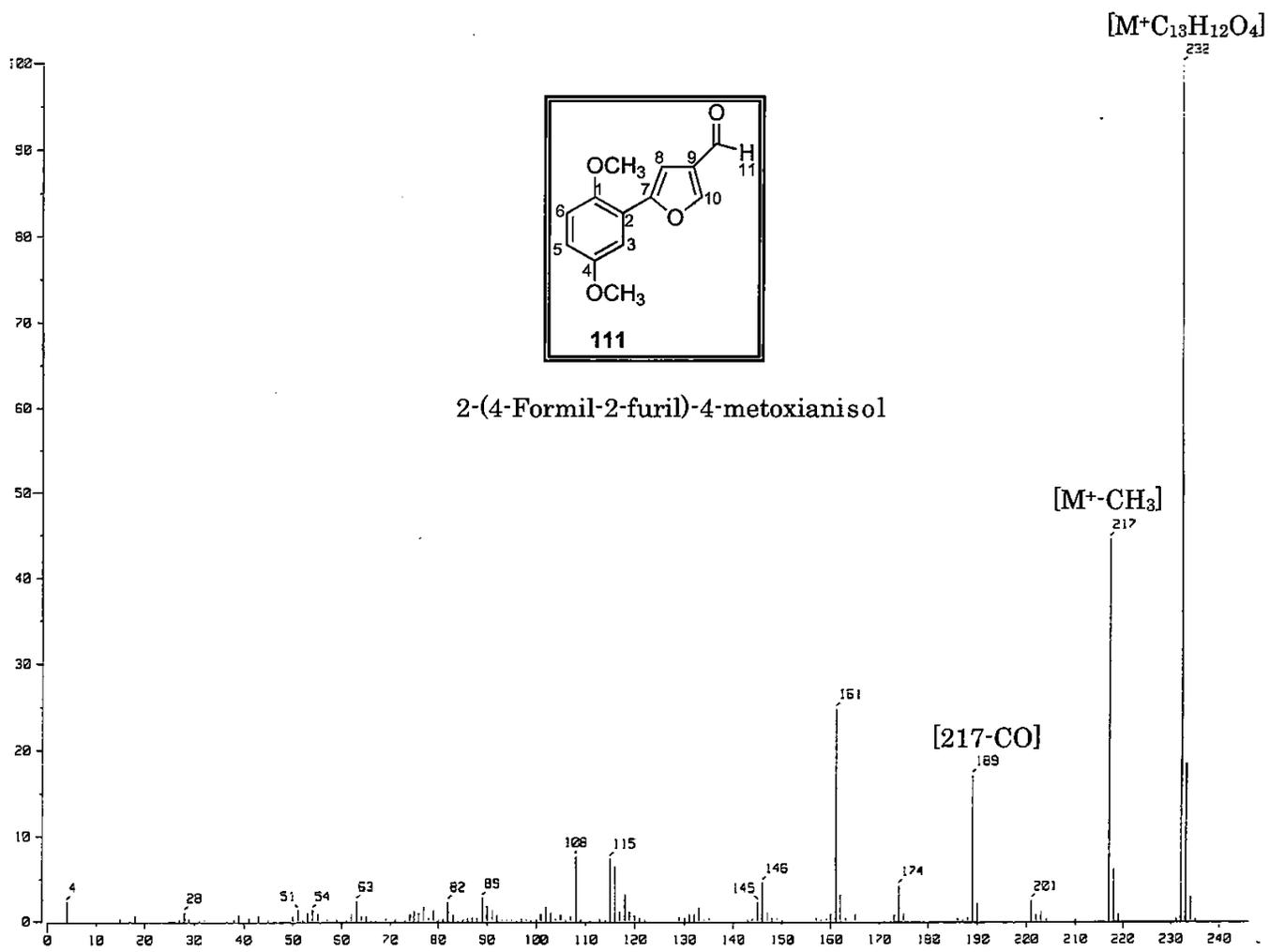


2-(4-Formil-2-furil)-4-metoxianisol



ESPECTRO DE RMN-¹³C DEL COMPUESTO 111

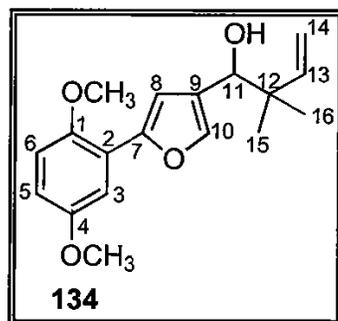
157



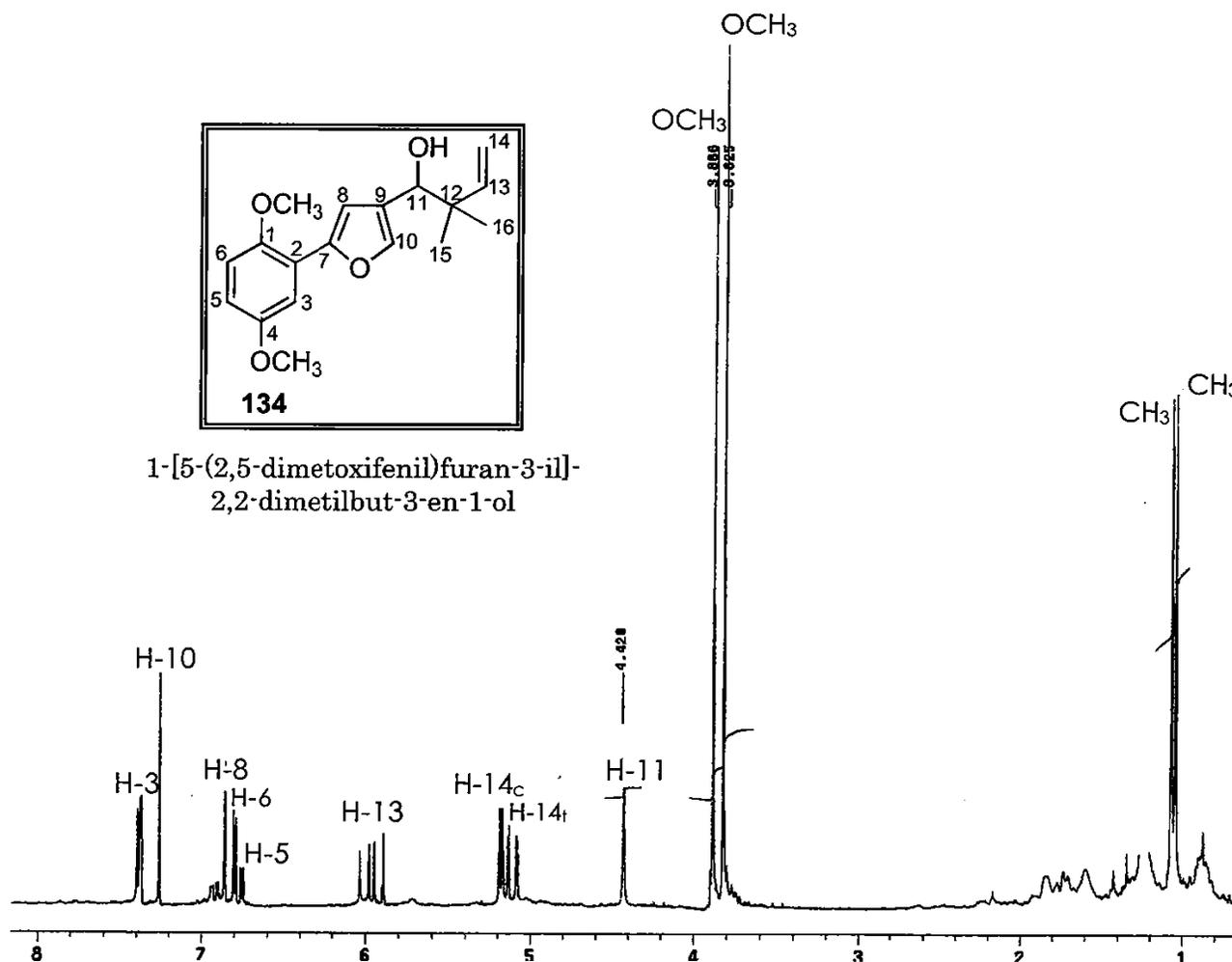
2-(4-Formil-2-furil)-4-metoxianisol

ESPECTRO DE MASAS DEL COMPUESTO 111

ESPECTROSCOPIA



1-[5-(2,5-dimetoxifenil)furan-3-il]-
2,2-dimetilbut-3-en-1-ol



ESPECTRO DE RMN-¹H DEL COMPUESTO 134