

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS TOTAL FORMAL DE ALGUNOS FURANO —  
TERPENOS

T E S I S

GUSTAVO GUEVARA SOTO

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS  
QUIMICA ORGANICA

1 9 8 4 MEXICO, D.F.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE

Dr. FRANCISCO SANCHEZ V.

1 er. Vocal

Dra. GLORIA PEREZ DE GUZMAN

SECRETARIO

Dr. JOSE ANTONIO NOGUEZ A.

SUPLENTE

Dr. CARLOS RIUS


SUPLENTE

Dra. ADA CASARES

Sitio donde se desarrollo el tema: Laboratorios del Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, U N A M .

SUSTENTANTE

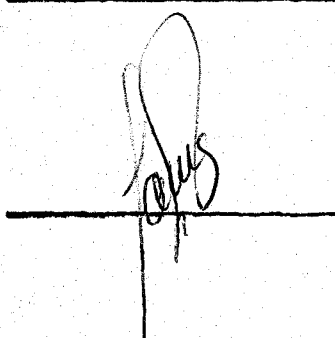
GUSTAVO GUEVARA SOTO



---

ASESOR DEL TEMA

Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL



---

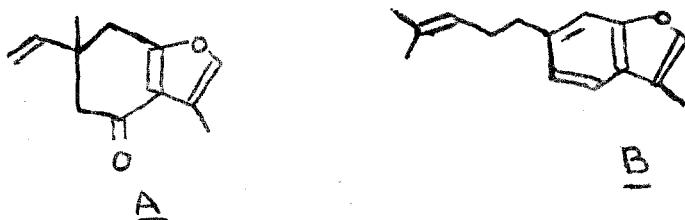
Agradezco de manera especial al Dr. Luis Angel Maldonado G. por su valiosa dirección, orientación y enseñanzas que me proporcionó en la elaboración de este trabajo.

Agradezco al M. en C. José Manuel Méndez por sus oportunas referencias.

## Síntesis total formal de algunos furanoterpénos

Compuestos conteniendo un anillo de furano están ampliamente difundidos en la naturaleza, especialmente en plantas y recientemente en organismos marinos.

La reducción de Birch de ácidos carboxílicos aromáticos está sujeta a un proceso a través de tri y dianiones. Sin embargo, el dianión intermediario puede ser atrapado por una variedad de agentes alquilantes, por nosotros conocidos. En la primera parte de este trabajo, usamos la reducción de Birch-alquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxibenzoico para la síntesis de A, una síntesis alternativa de A culmina en la síntesis total de linderolactona y curzeronona.

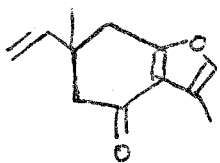


En la segunda parte de este trabajo, previamente, fué reportado que, en la síntesis de algunos sesquiterpenos furanocremefilanos, la elaboración del anillo de furano fué llevado a cabo por el tratamiento ácido de los productos obtenidos de la condensación aldólica cruzada con asistencia de cloruro de cinc entre el éter tetrahidropiránico del acetol con el enolato controlado cinéticamente del derivado ciclohexánico. La aplicación de esta metodología nos facilita la síntesis total formal de furoentaleno(B).

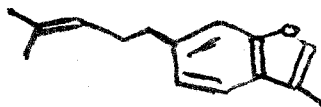
## Synthesis total formal of some furanoterpenes

Compounds having a furan ring have been widely found in nature, especially in plants and recently in marine organisms.

The Birch reduction of aromatic carboxylic acids has been suggested to proceed through trianion and dianion species. However, while dianion intermediates have been trapped by a variety of alkylation agents, to our knowledge. In the first part of this work, we use the Birch reduction-in situ alkylation of 3,5-dimethoxybenzoic acid for the synthesis of A, an alternative synthesis of A culminated in the total synthesis of linderalactone and curzerenone.



A



B

In the second part of this work, previously, was reported that, in the synthesis of several furanocremophilane sesquiterpenes, elaboration of the furan ring was achieved by acidic treatment of the products obtained from the zinc chloride-assisted cross-aldol condensation reaction of acetyl tetrahydropyranyl ether with kinetically controlled enolates of cyclohexenone derivatives. The applications of this methodology enabled us to complete a total formal synthesis of fureventalene (B).

## CONTENIDO

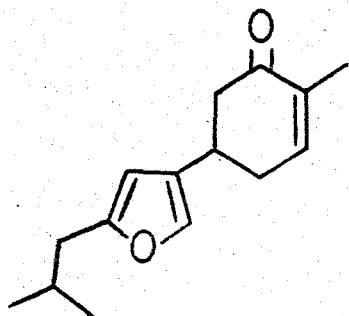
	Página
Introducción.....	1
Parte teórica .....	3
A) Método de síntesis de furanos 3-metil substituidos de Hagiwara .....	3
B) Acoplamiento de la reacción de Hagiwara a la reacción de Birch-dialquilación .....	4
C) Selección de los compuestos por sintetizar .....	9
Discusión .....	12
Síntesis del 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-vinil- benzofuran-4(5H)-ona( <u>6</u> ) .....	12
A) Antecedentes	
B) Ruta sintética	
C) Resultados	
Síntesis de Furoentaleno( <u>15</u> ) .....	36
A) Antecedentes	
B) Ruta sintética 1	
C) Resultados(1)	
D) Ruta sintética 2	
E) Resultados(2)	
Parte Experimental .....	47
Síntesis de <u>6</u> .....	47
Síntesis de Furoentaleno .....	53
Conclusiones .....	56
Bibliografía .....	57

I N T R O D U C C I O N

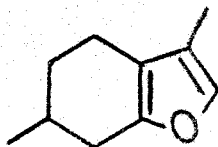


Substancias que contienen el anillo de furano se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y debido probablemente a la biogénesis por la que este sistema heterocíclico es construido en organismos vivos, los terpenos son los productos naturales en los que con mayor frecuencia se les ha encontrado.

Debido al interés que existe desde hace varios años en nuestro laboratorio por desarrollar rutas sintéticas a estructuras terpenoides, se ha empezado a incursionar en el campo de los furanoterpenos y así recientemente se reportó un nuevo método de síntesis de furanos 3-sustituídos, ejemplificado en una síntesis total de Bilobanona<sup>1</sup>. Desafortunadamente, nuestros intentos por introducirnos mas a fondo en este campo se ha visto frenado por la dificultad de extender este método a sistemas policíclicos fusionados como el Mentofurano<sup>2</sup>.



Bilobanona



Mentofurano

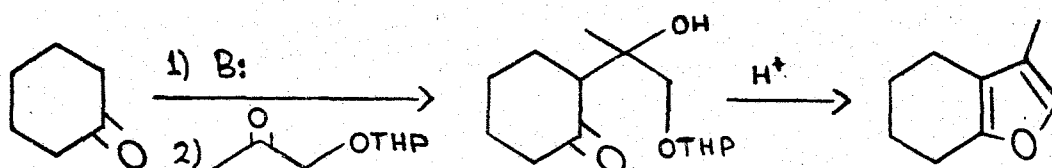
Recientemente Hagiwara y colaboradores<sup>3</sup>, reportaron un método de síntesis de furanos 3-metil sustituidos. La eficiencia y simplicidad del método (que se probó a través de la síntesis de algunos productos naturales) nos hizo considerar la posibilidad de usar también este método en algunos de nuestros proyectos y el objetivo de la presente tesis es mostrar como se ha podido acoplar el método de Hagiwara a metodología de uso reciente en nuestro laboratorio para resolver ejemplos específicos de síntesis.

Los resultados que se presentan a continuación si bien no mejoran ni modifican apreciablemente el método original de síntesis de furanos de Hagiwara, creemos que representan extensiones útiles de éste método principalmente en lo que se refiere a la posibilidad de usar ácidos aromáticos (generalmente muy disponibles) como materias primas convenientes para iniciar algunas síntesis.

PARTE TEORICA

### A) Método de síntesis de furanos 3-metil substituídos de Hagiwara

Este método tal y como fué concebido originalmente por estos autores consiste de 2 etapas. En la primera se introducen todos los átomos de carbono necesarios mediante la formación de una unión C-C utilizando una condensación aldólica cruzada entre el enolato de una cetona y como electrófilo el éter tetrahidropiránílico (THP) del acetol. En la segunda etapa se genera el anillo del furano al tratar el aldol intermediario con un ácido protónico. En el esquema I se ejemplifica este método para el caso de la ciclohexanona:



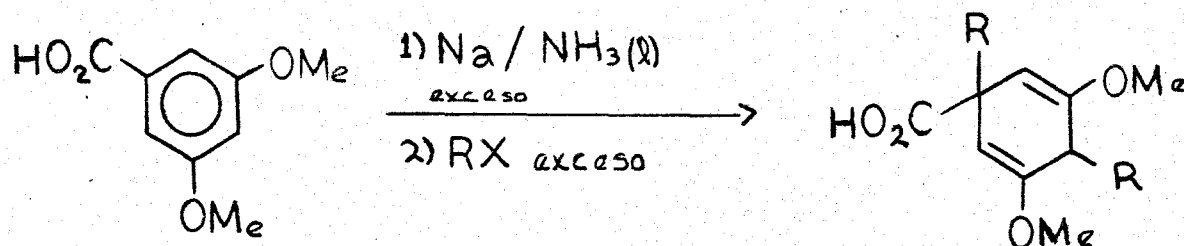
#### Esquema I

#### Síntesis de furanos 3-metil substituídos de Hagiwara

Apesar de la reconocida sensibilidad del anillo del furano al medio ácido, el tratamiento es tan breve que los productos pueden ser aislados en rendimientos razonables antes de que se inicie su descomposición. Aparentemente, el principal problema de éste método ocurre en la primera etapa en la que los rendimientos no son del todo satisfactorios. Este problema se ha podido resolver parcialmente efectuando la condensación aldólica en presencia de  $ZnCl_2$  lo que ha mejorado los rendimientos en este paso, pero aún así en algunos casos deja mucho que desear.

## B) Acoplamiento de la reacción de Hagiwara a la reacción de Birch-dialquilación

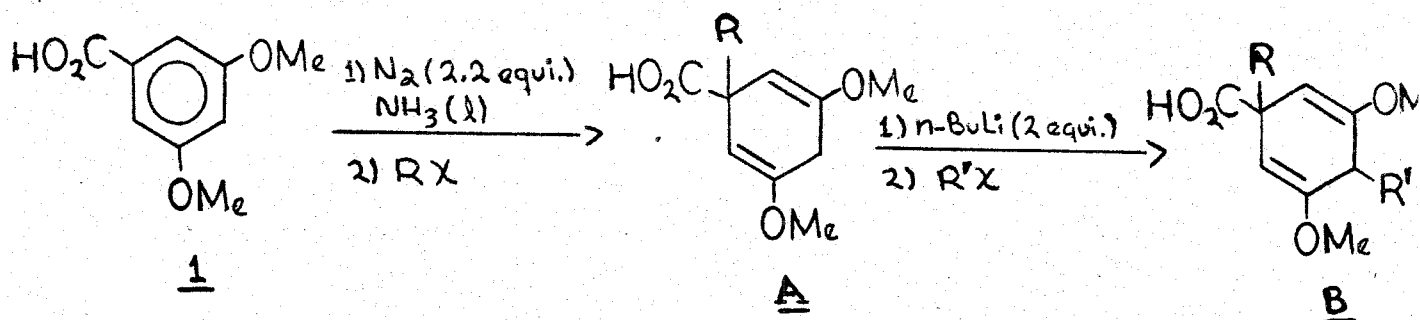
La reducción de Birch-dialquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos es una nueva reacción cuyo mecanismo y potencialidad sintética se encuentra en estudio en nuestro laboratorio<sup>4</sup>. Mediante esta reacción es posible reducir e introducir simultáneamente sustituyentes en las posiciones 1 y 4 de un anillo aromático, por ejemplo (esquema II):



### Esquema II

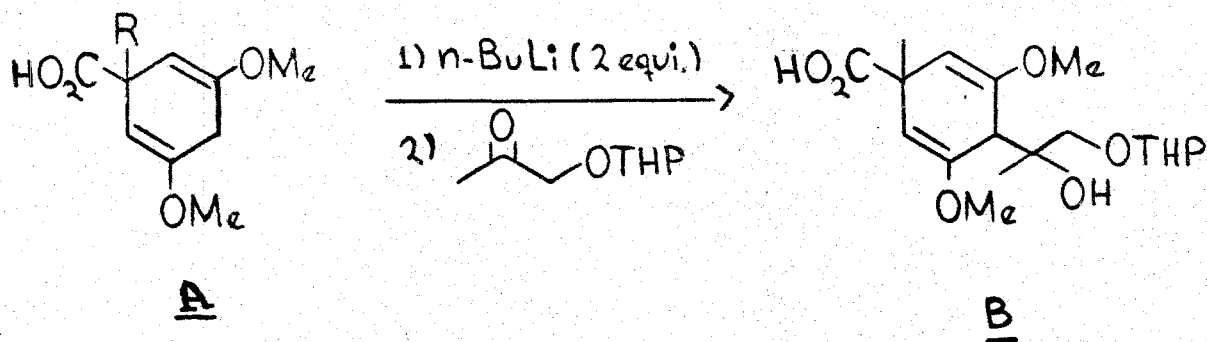
#### Reducción de Birch-dialquilación in situ

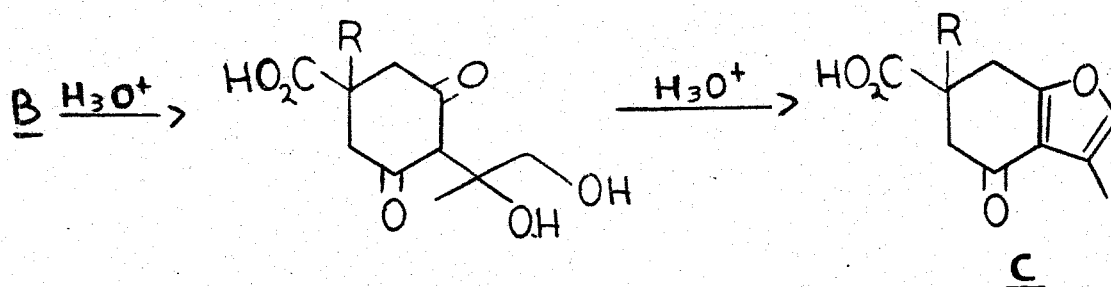
Una de las limitaciones originalmente encontradas para éste método es que los grupos introducidos deben ser iguales. Sin embargo, modificando apropiadamente las condiciones de reacción originales es posible introducir sustituyentes diferentes en las posiciones 1 y 4 a tiempos diferentes, lo cual extiende notablemente y le da versatilidad a ésta transformación. En esta modificación, el sustituyente en C-1 se introduce por una reducción de Birch-monocalquilación in situ convencional de 1 y el sustituyente en C-4 se introduce formando el dianión de A (con n-BuLi) y alquilación (esquema III):



**Esquema III**  
**Reducción de Birch-dialquilación**  
**(sustituyentes diferentes)**

No resulta difícil de imaginar que el uso del éter THP del acetol como electrófilo para introducir el segundo sustituyente en la secuencia anterior, seguido de tratamiento ácido del intermediario obtenido debe hidrolizar los éteres de enol a los grupos carbonilo, generando intermediarios análogos a los obtenidos en el método de Hagiwara lo que debe conducir como producto final al furano 3-metil sustituido requerido (esquema IV):



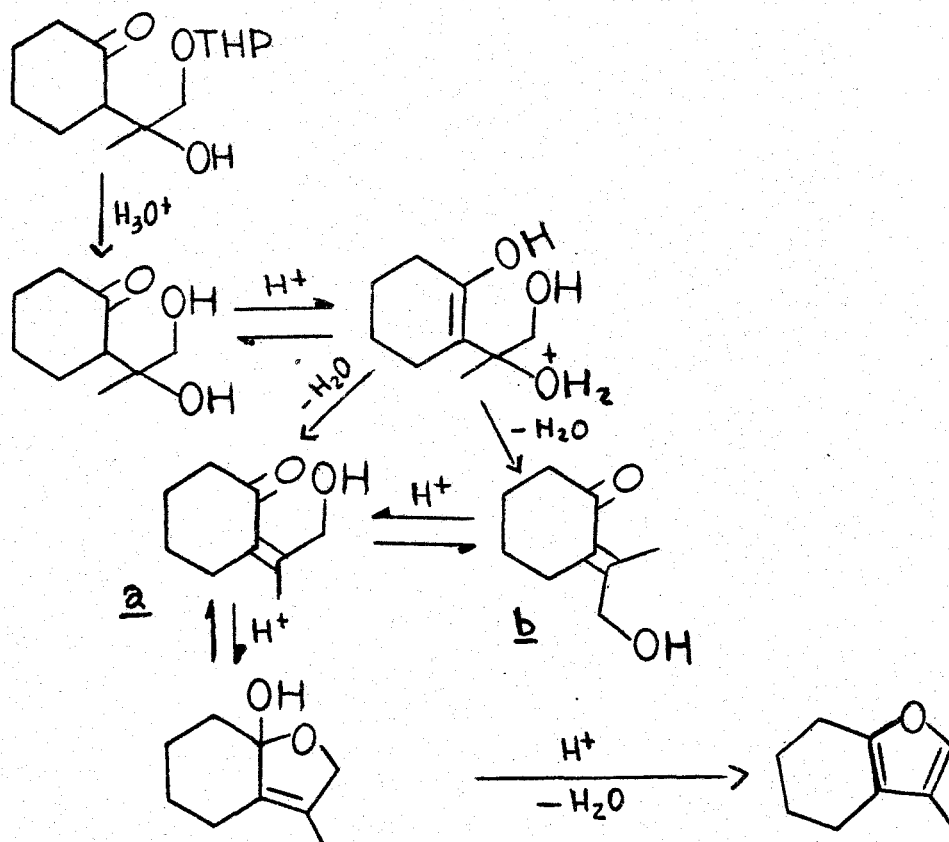


#### Esquema IV

#### Modificación propuesta al primer paso del método de Hagiwara

Las ventajas de usar esta modificación es que al no usar la condensación aldólica cruzada como reacción formadora de la unión C-C en la primera etapa del método de Hagiwara, se evitaría la reversibilidad característica de esta reacción que parece ser (entre otros factores) el causante de los bajos rendimientos obtenidos en ésta etapa. Además, dada la alta nucleofilicidad de los dianiones, la posibilidad de enolización del éter THP del acetol en este caso (como podría ocurrir en el método de Hagiwara), se debe ver reducida a un mínimo lo que se reflejaría en un rendimiento mejorado para ésta etapa.

Por lo que respecta a la segunda etapa, ésta no debe verse afectada ya que en general los éteres de enol se hidrólizan en medio ácido más rápido que los grupos THP, obteniéndose intermediarios equivalentes a los producidos por el método original. Adicionalmente se debe hacer notar que de acuerdo con el probable mecanismo que está operando durante la formación del anillo furánico, las características de los intermediarios por lo que se pasaría en la modificación debe ayudar para facilitar su formación. En efecto, en el método original de Hagiwara, después ó simultáneamente con la hidrólisis del grupo THP, el aldol se debe deshidratar para dar una cetona  $\alpha, \beta$  no saturada cuya hemiacetalización y nueva deshidratación conduce al anillo del furano (esquema V):



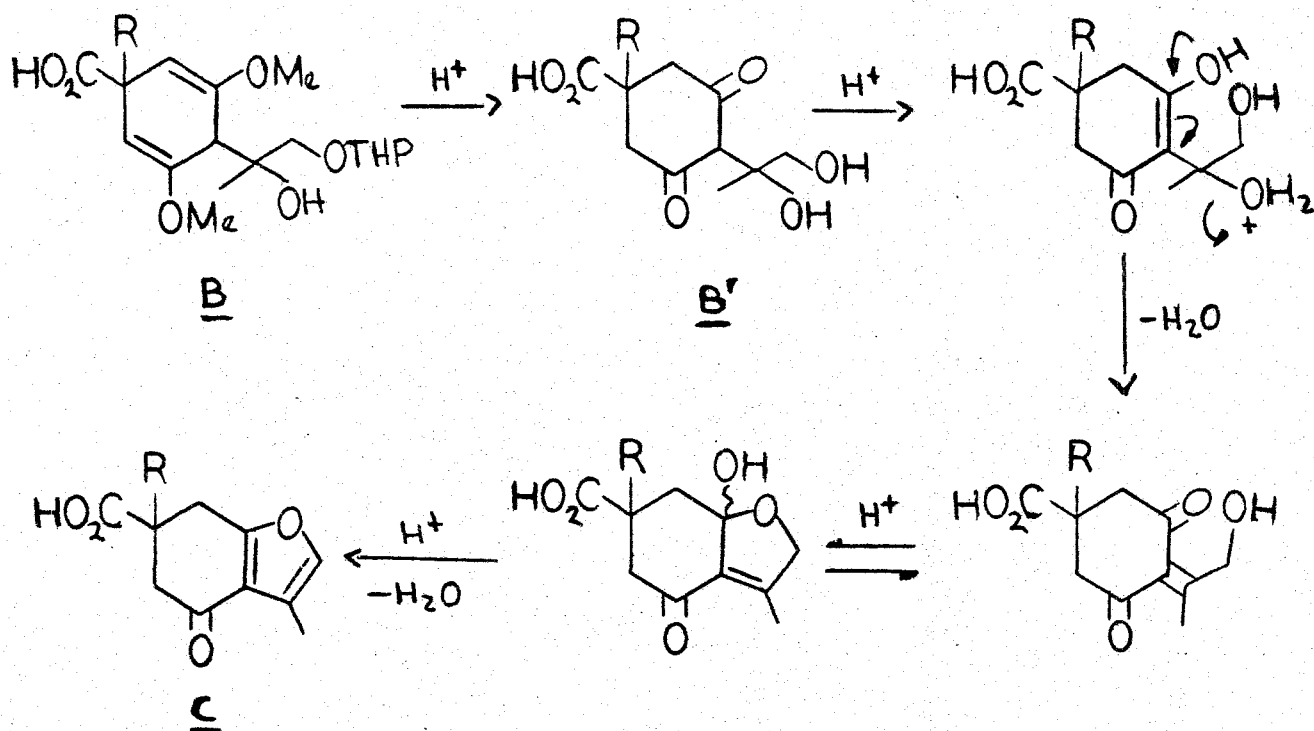
Esquema V

Los problemas con el mecanismo anterior son que la primera deshidratación es un proceso relativamente lento ya que depende de la facilidad con que se enoliza la cetona original y además que una vez que se deshidrata hay 2 posibilidades geométricas para la enona resultante, siendo que solo una de ellas puede conducir rápidamente al producto furánico. Aunque la enona **b** también puede conducir al anillo furánico previa isomerización catalizada por ácido a la enona **a**, el resultado global es que se debe requerir un mayor tiempo de contacto entre los diferentes intermediarios involucrados y el catalizador ácido para consumir toda la enona, dando lugar a una mayor probabilidad de formación de subproductos y consecuen-



temente a disminución del rendimiento.

Por el contrario la aplicación del mismo mecanismo anterior al caso que nos ocupa debe facilitar la formación del anillo furánico, ya que por un lado la mayor facilidad de enolización de B' con respecto a la enolización de a debido a su carácter  $\beta$ -dicetónico debe acelerar la primera deshidratación y por otro lado dada la naturaleza simétrica de los intermediarios, solo es posible una enona que siempre tendrá del lado apropiado un grupo carbonilo con quién hemicetalizarse y deshidratarse para dar el anillo furánico (esquema VI);

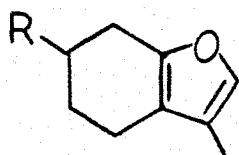


Esquema VI

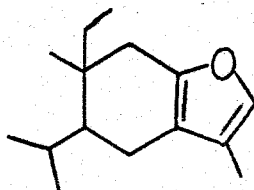
Aunque estas consideraciones mecanísticas presentan mayores dificultades predictivas ya que dependen de los valores de las velocidades relativas y absolutas con las que ocurre cada etapa, terminó por decidimos por intentar esta modificación.

### C) Selección de los compuestos por sintetizar

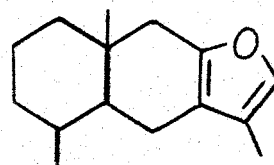
De la discusión anterior se consideró entonces la posibilidad de sintetizar algunos productos naturales que tuvieran como característica principal un anillo furánico 3-metil sustituido fundido a un anillo de 6 miembros. Un análisis rápido de algunos compuestos furanoterpénicos nos mostró que existen 3 tipos básicos de estructuras que reúnen estas características<sup>5</sup>:



D



E



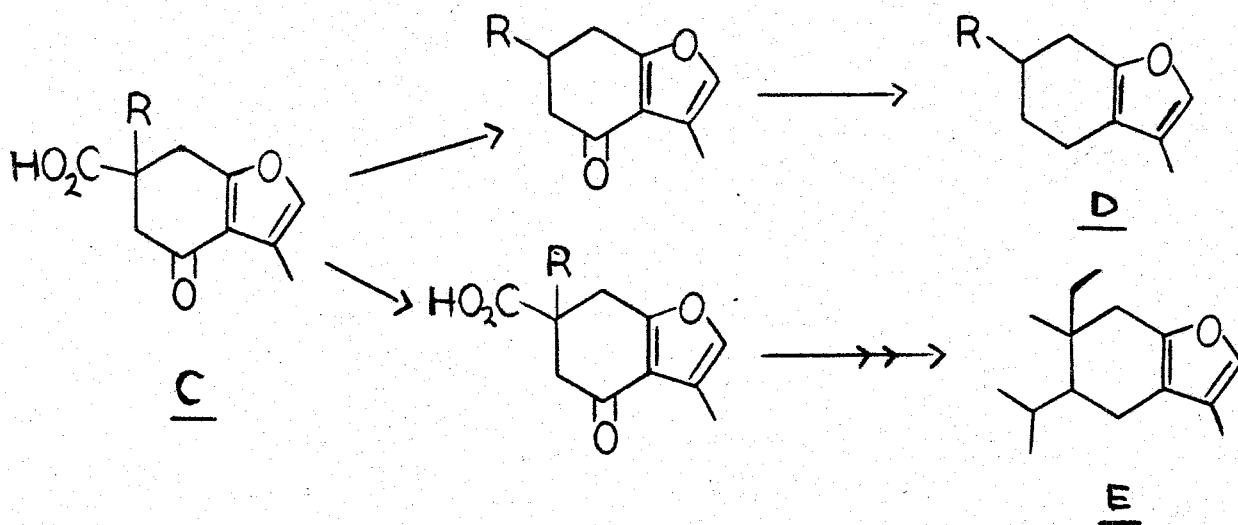
F

Otras estructuras furanoterpénicas igualmente importantes se pueden considerar derivables de las anteriores, por lo que estas reúnen los requisitos mínimos necesarios para ser consideradas como fundamentales.

Teniendo como guía el que (según la sección anterior) se pasaría por una estructura como C, se puede notar que los 2 primeros tipos de estructuras básicas se encuentran relacionados estructuralmente con C, mientras que el tercer tipo que posee un anillo ciclohexánico adicional representa un caso más complejo. En consecuencia decidimos escoger ejemplos que cayeran dentro de los 2 primeros tipos de esqueleto, dejando el tercer tipo para investigaciones posteriores en caso de tener éxito en este primer intento.

En principio, la conversión de una estructura como C en los esqueletos de D y E se puede hacer por una secuencia de reacciones corta y sencilla ya que la descarboxilación de C seguido de la eliminación del grupo cetónico produce el esqueleto de D. Para el esqueleto de E ya existe la disustitución geminal en el anillo ciclohexánico, necesitándose solo introducir el sustituyente isopropil-

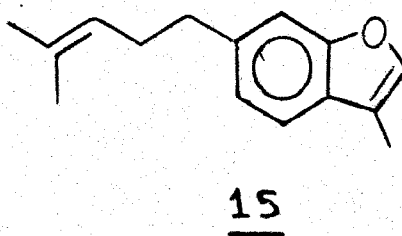
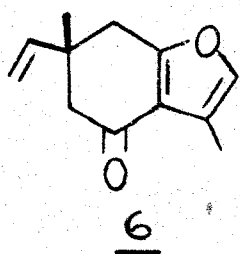
lico aprovechando el carbonilo cetónico presente,remover éste y re-  
funcionalizando apropiadamente los grupos geminales(esquema VII ):



Esquema VII

Notése que para el segundo caso existen 2 opciones según que el grupo R que trae el intermediario C' vaya a servir como la unidad de 1 ó la de 2 átomos de carbono. Esto hace flexible la ruta pues según convenga por la funcionalidad del producto natural particular por sintetizar, se puede usar una u otra opción.

De las diferentes estructuras posibles que se revisaron como probables candidatos por sintetizar, se eligieron el compuesto 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-vinilbenzofuran-4(5H)-ona (6) y al Furoentaleno (15) por representar estructuras sencillas cuyas síntesis no se apartan demasiado de la discusión anterior y al mismo tiempo ilustrarían la potencialidad del método para futuras aplicaciones mas complejas:



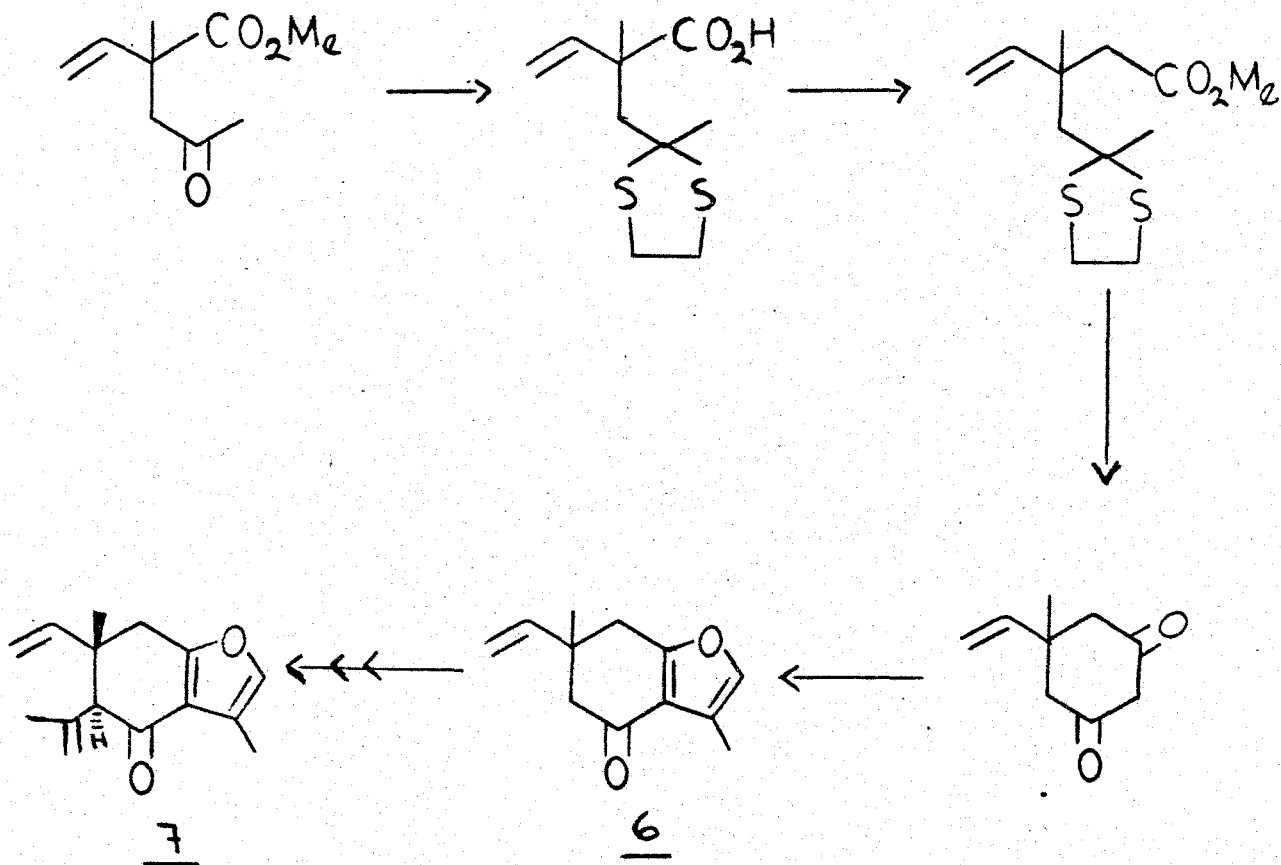
Aunque hasta ahora y por comodidad hemos tratado de mostrar en forma paralela el razonamiento y criterios que nos llevaron desde iniciar esta investigación hasta la selección de estos compuestos, creemos que en este punto resulta adecuada ya una separación de los mismos, pues los problemas encontrados durante la realización de las síntesis fueron muy diferentes para cada uno de ellos. Por lo tanto se discutirá primero el caso de la síntesis del compuesto furánico 6, para después pasar al caso de la síntesis del Furoentaleno (15).

DISCUSSION

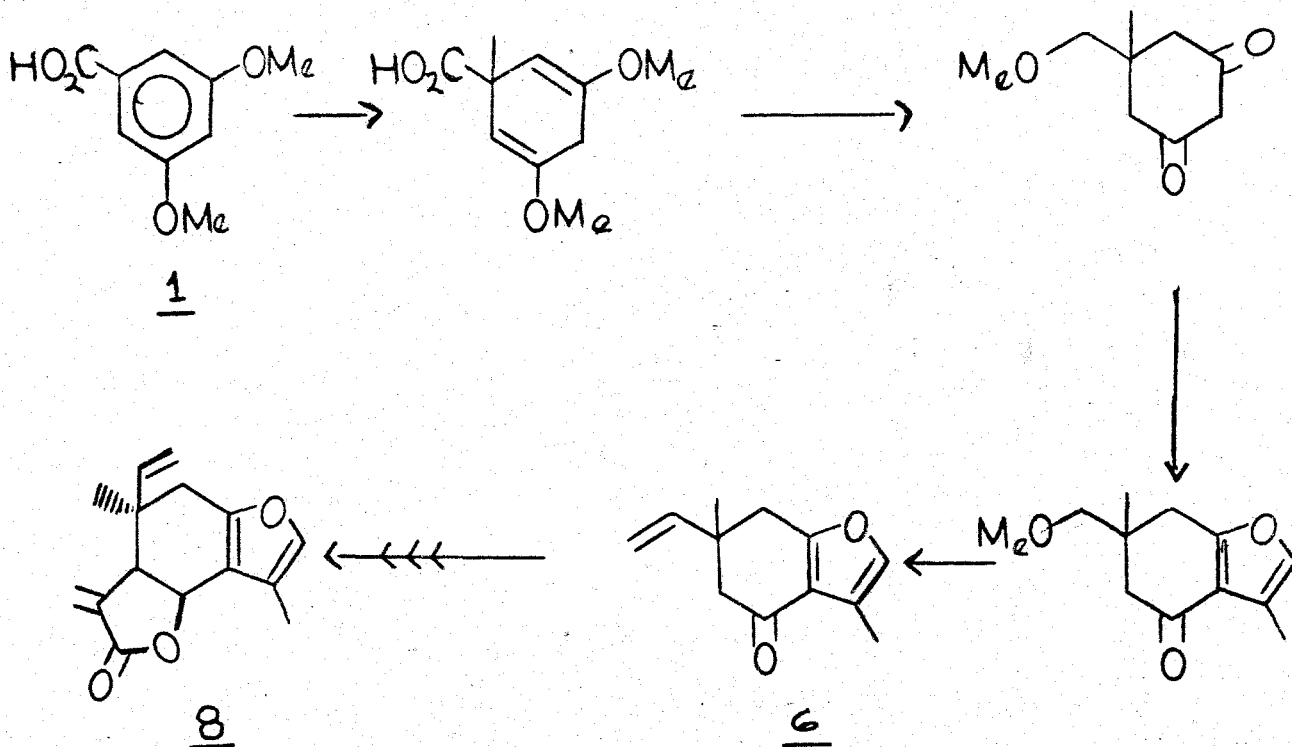
## Síntesis del 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-vinilbenzofuran-4(5H)-ona (6)

### A) Antecedentes:

El compuesto furánico 6 no es ni un furanoterpeno ni tampoco un producto natural. La razón de su elección para ser usado como prueba de la utilidad de nuestra ruta propuesta a hidrobenzofuranos se debe a que es un intermediario clave en la síntesis de varios productos naturales pertenecientes al segundo tipo de esqueleto mencionado en la página 9. En la actualidad se le ha preparado por 2 rutas diferentes como intermediario en la síntesis de los productos naturales Curzereona<sup>6</sup> (7) e Isolinderalactona<sup>7</sup> (8), esquemas VIII y IX respectivamente:



Esquema VIII  
Síntesis de Yoshikoshi

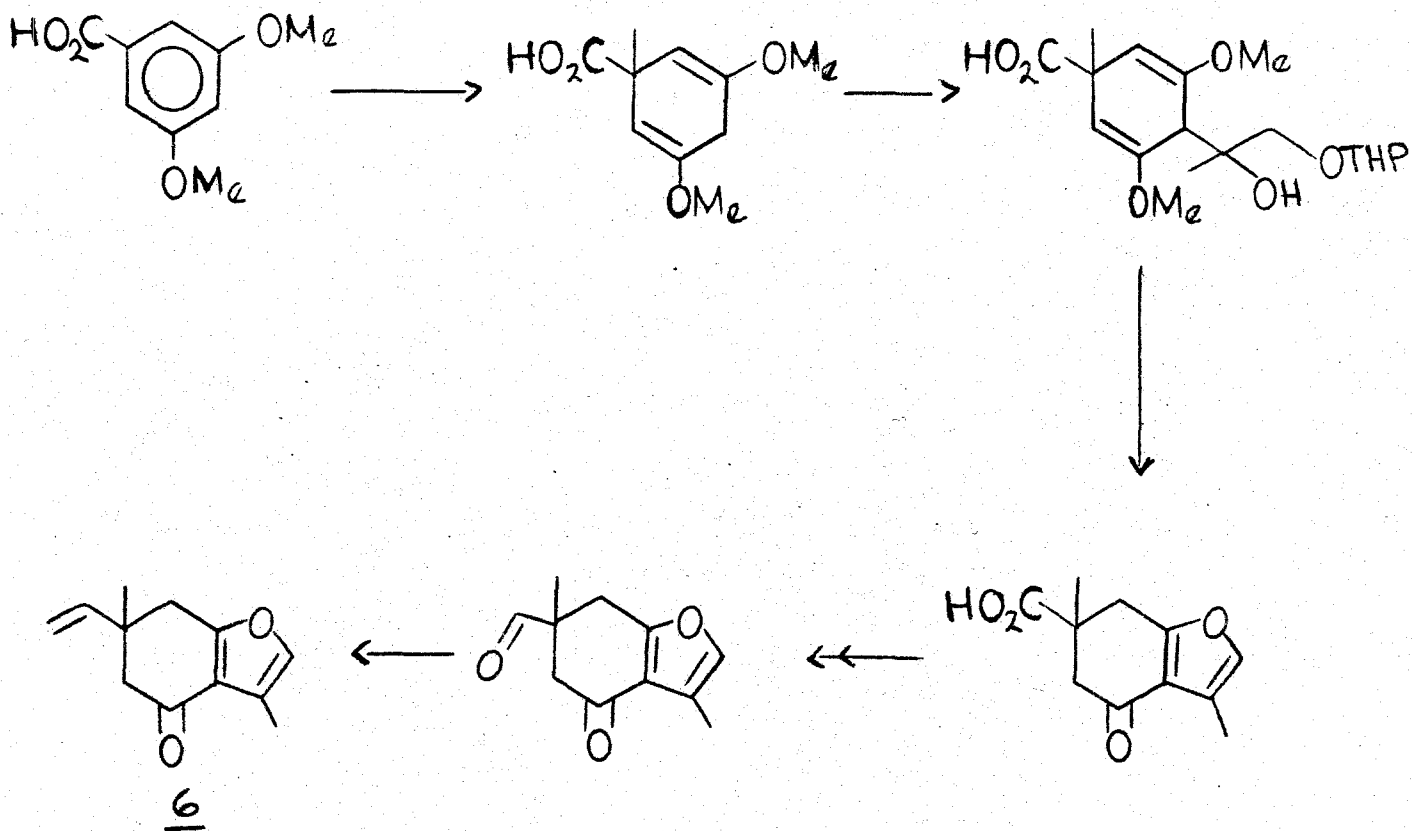


Esquema IX  
Síntesis de Magnus

Nos pareció que la preparación de este intermediario por una ruta que en principio pudiera mejorar las anteriores sería de gran utilidad sobre todo si tomamos en cuenta que en ambas síntesis, el compuesto furánico **6** es un intermediario avanzado de las mismas. Además es razonable suponer que algunos otros productos naturales relacionados se podrían sintetizar a partir de él en caso de hacerse mas accesibles.

B) Síntesis del 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-vinilbenzofuran-4(5H)-ona(6)

Basándonos en la discusión de la sección anterior, inicialmente se consideraron 2 posibles síntesis para el compuesto furánico 6. En una de ellas el grupo R introducido durante la reducción de Birch-monoalquilación sería el sustituyente con un átomo de carbono, mientras que el grupo  $-CO_2H$  serviría como precursor del grupo vinilo (esquema X):

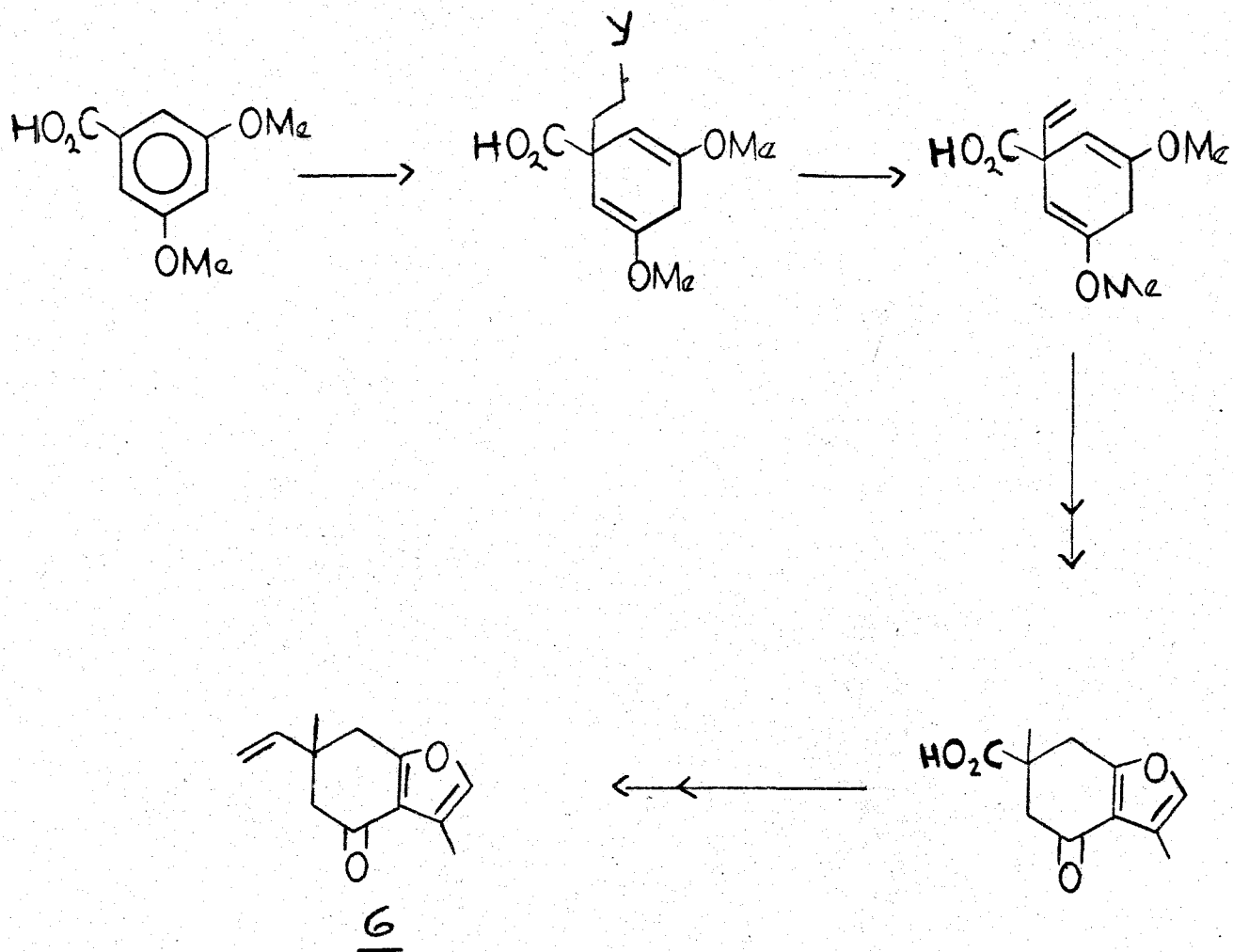


Esquema X

Ruta sintética propuesta para el furanocompues-  
to 6 (A)



En la otra ruta considerada, el grupo  $\text{-CO}_2\text{H}$  serviría como precursor del grupo  $\text{-CH}_3$  mientras que el sustituyente vinilo sería introducido indirectamente durante la reducción de Birch-monoalquilación primero introduciendo una cadena de 2 átomos de carbono y después refuncionalizándolo apropiadamente (esquema XI):



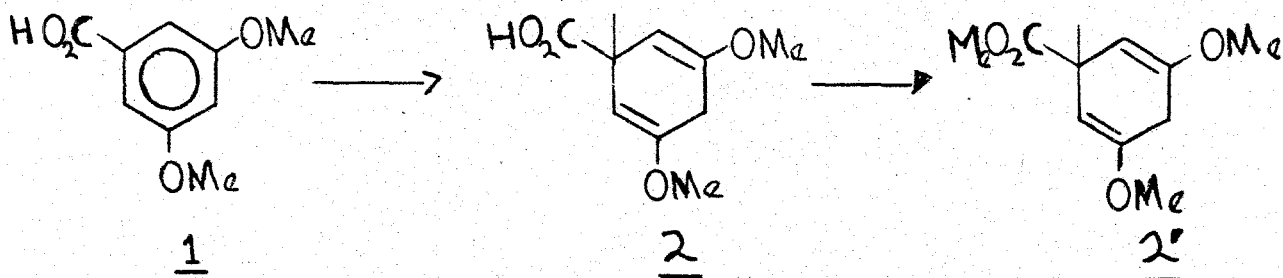
Esquema XI

Ruta sintética propuesta para el furanocompuesto **6** (B)

La necesidad de tener que modificar ambos sustituyentes geminales si se siguiera la ruta B, en comparación con la ruta A que solo necesita modificar una de ellas, hace que la ruta B resulte siempre mas larga, por lo que decidimos seguir la primera ruta (A). Además si se compara esta ruta A con la seguida por Magnus se puede notar que habría algunos intermediarios comunes lo que nos permitiría asegurarnos en etapas apropiadas el progreso correcto de la secuencia.

### C) Resultados:

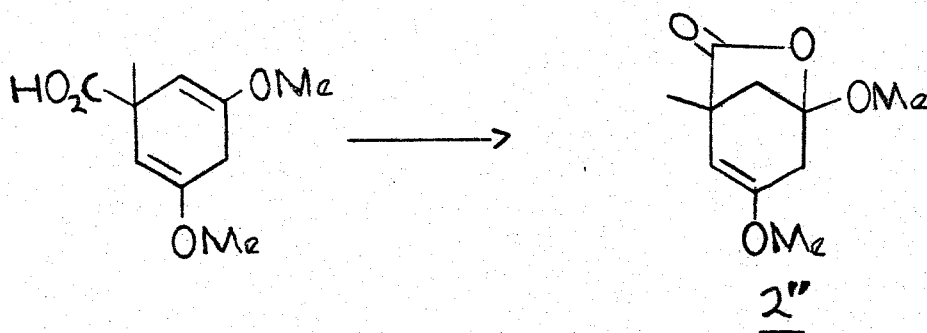
De acuerdo al esquema X el primer paso de la secuencia consistió en la reducción de Birch-monoalquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxibenzoico (1). Así, la reducción de Birch de 1 con 2,2 equivalentes de Na en  $\text{NH}_3$  líquido produjo una solución rojo-anaranjada del dianión que por tratamiento con exceso de MeI y acidulación cuidadosa de la solución acuosa que se obtuvo después de evaporar el  $\text{NH}_3$ , disolver el residuo en agua y separar la fracción neutra, produjo el ácido monometilado 2, con p.f. de 79-81°C en 86% de rendimiento:



La caracterización completa de este ácido se hizo por los datos espectroscópicos de su éster metílico 2' (preparado por esterificación cuantitativa con  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) que muestra en el espectro de infrarrojo (ir) bandas en 1740 y 1680  $\text{cm}^{-1}$  debidas al carbonilo del éster y a las dobles ligaduras  $\text{C}=\text{C}$  de los éteres de enol. Su espectro de resonancia

magnética protonica(rmp) muestra singuletes anchos en 4.58 y 2.63 para los 2 hidrógenos vinílicos y los alílicos respectivamente y singuletes finos en 3.60 , 3.55 y 1.30 que integran para 3 , 6 y 3 hidrógenos y que se han asignado al éster metílico, los éteres metílicos y el metilo cuaternario respectivamente.

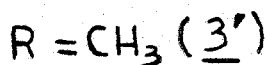
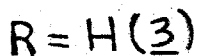
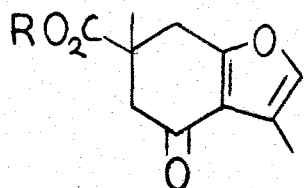
El ácido 2 no es muy estable, descomponiéndose para dar mezclas de productos entre los que parece estar presente la lactona bicíclica 2'' debido a la aparición de la banda en ir en  $1780\text{ cm}^{-1}$  en los productos de descomposición:



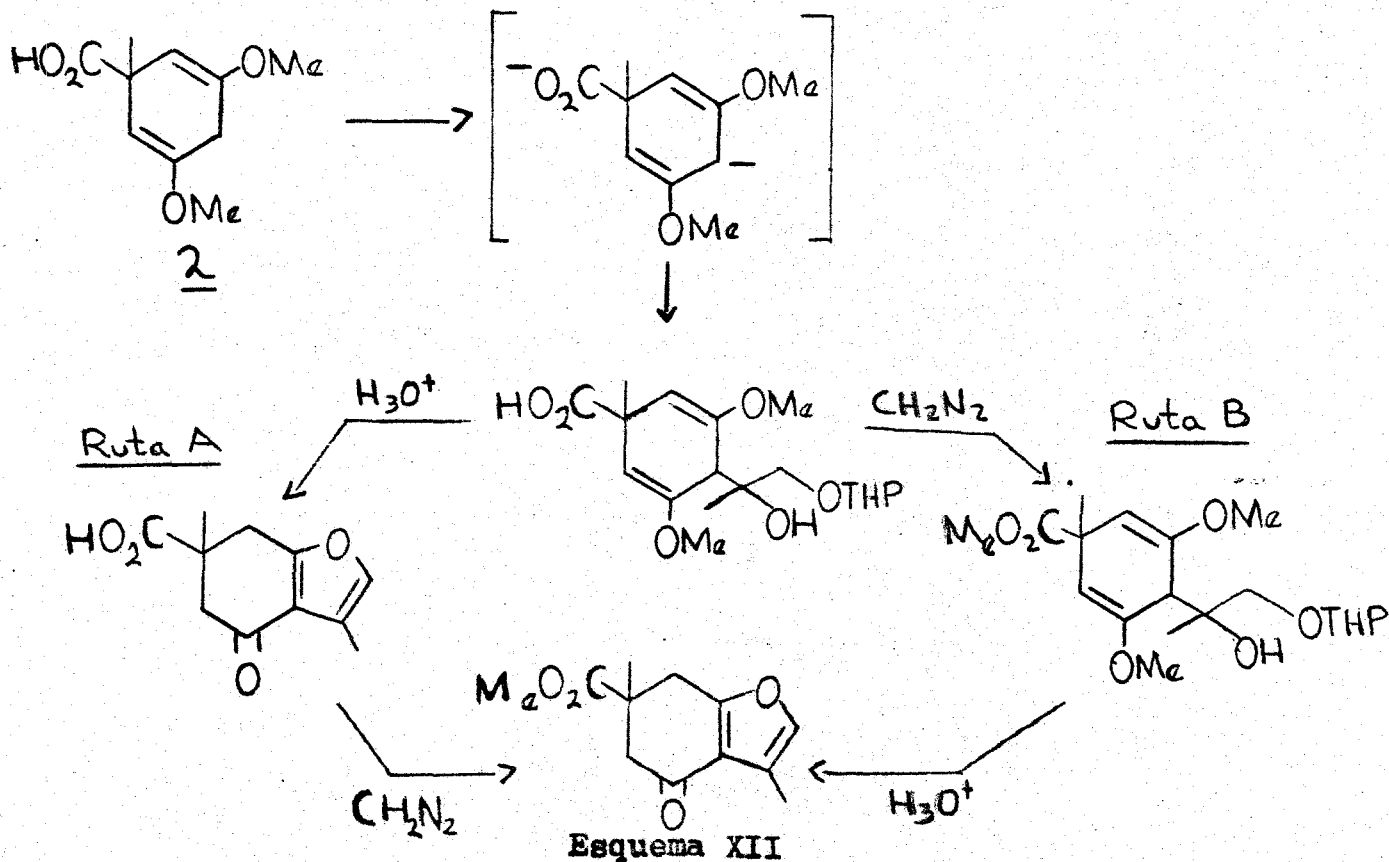
La metalación de 2 con 2.2 equivalentes de n-BuLi en THF a  $-78^\circ$  y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  para formar el dianión, seguido de la adición del éter THP del acetol y tratamiento ácido acuoso de la mezcla de reacción dió en bajo rendimiento un sólido blanco muy insoluble en los disolventes orgánicos usuales. Debido a esta insolubilidad, la caracterización espectroscópica de este material se tuvo que hacer sobre su éster metílico, obtenido al tratar su suspensión en etanol con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en éter.

El espectro de ir de este éster muestra como bandas importantes señales en  $1735$  y  $1680\text{ cm}^{-1}$  que se pueden asignar a grupos carbonilo del éster y cetona  $\alpha, \beta$  no saturada. A pesar de su relativa complejidad, su espectro de rmp resultó muy informativo y nos permitió asignar la estructura 3' a esta substancia. El  $\text{CH}_3$  sobre el anillo de furano aparece como un doblete ( $J=1.5\text{ Hz}$ ) en 2.16, el  $\text{CH}_3$  cuaternario aparece como un singulete en 1.40, el  $\text{CH}_2$  vecino al  $\text{C}=\text{O}$  aparece como un sistema AB con dobletes ( $J=18\text{ Hz}$ ) en 2.66 y 3.33, mientras

que el otro  $\text{CH}_2$  (vecino al anillo del furano) muestra un sistema AB con dobletes ( $J = 16\text{Hz}$ ) en 2.33 y 2.83. Finalmente el metoxilo del éster presenta un singulete en 3.66 y el hidrógeno furánico un singulete ancho en 7.06.

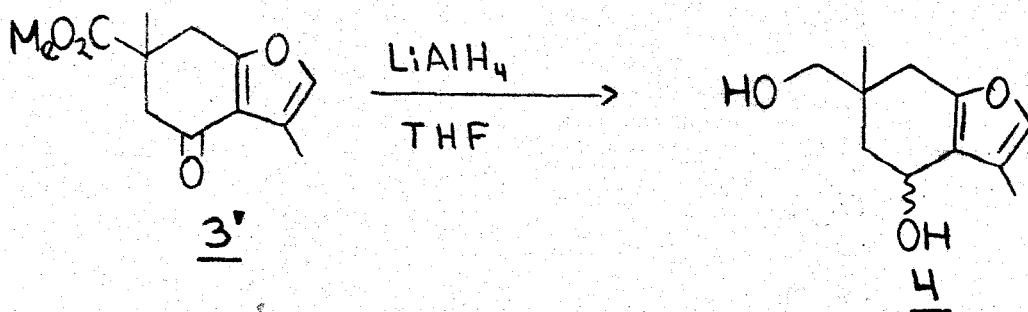


La caracterización de esta sustancia, permite identificar entonces al sólido blanco insoluble como el ácido correspondiente 3 y nos dice que la reacción clave de formación del anillo furánico ocurrió como se esperaba aunque en bajo rendimiento (esquema XII, ruta A);



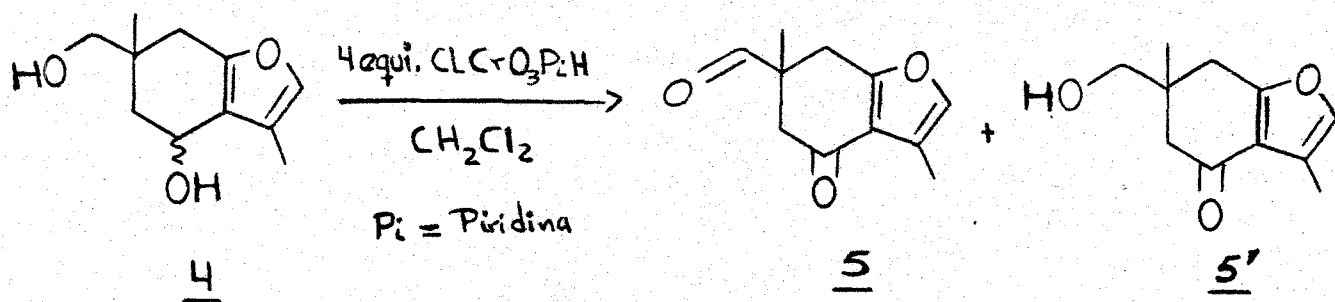
Razonando que las causas del rendimiento bajo obtenido se debieran a la alta polaridad del ácido 3 que lo hacían muy soluble en agua (ruta A) y por lo tanto difícil de extraer con los disolventes orgánicos comunes se modificó el procedimiento anterior de la siguiente forma (ruta B). Una vez hecha la metalación y después de adicionar el éter THP del acetol, en lugar de acidular fuertemente (como se hizo inicialmente), se aciduló cuidadosamente en frío en un sistema de dos fases usando un embudo de separación. Rápida extracción del material orgánico con éter ó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , esterificación del producto crudo de reacción con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en éter y tratamiento ácido breve (HCl al 10% en acetona acuosa) dió en rendimientos consistentes de  $\approx 55\%$  a partir del ácido monometilado 2 el éster furánico 3', después de purificar por cromatografía en columna. Aparentemente los intermediarios por los que se pasa en esta segunda ruta B son mucho menos polares que el ácido furánico 3, lo que permite su extracción más eficientemente de medios acuosos con disolventes orgánicos adecuados. Con la preparación eficiente del éster furánico 3' se cumplió entonces nuestro objetivo inicial pasando por lo tanto a intentar nuestro segundo objetivo consistente en transformar el éster furánico 3' en el furanocompuesto 6, intermediario en la síntesis de Curzerenona e Isolinderalactona.

Para este fin, la reducción del éster furánico 3' con  $\text{LiAlH}_4$  en THF a temperatura ambiente produjo el diol 4 como un sólido blanco cristalino, p.f. de  $100-105^\circ$  en 94% de rendimiento. El punto de fusión relativamente amplio de este producto se debe indudablemente a la mezcla de diastereoisómeros obtenidos, sobre los cuales no se hizo ningún intento de separación:



Los datos espectroscópicos del diol 4 (obtenidos sobre la mezcla diastereoisomérica) están de acuerdo con la estructura no mostrando bandas de C=O, pero presenta bandas de -OH ( $3400\text{ cm}^{-1}$ ) en su espectro de ir. Su espectro de rmp determinado en acetona y agua deuteradas muestra una señal sencilla ancha en 7.10 para el hidrógeno furánico, un triplete ( $J=6\text{ Hz}$ ) en 4.75 para el CH base del alcohol secundario, un singulete en 3.30 para el CH<sub>2</sub> del alcohol primario y singuletes en 2.00 y 1.10 para el CH<sub>3</sub> sobre el anillo furánico y cuaternario respectivamente. La presencia adicional de señales sencillas de baja intensidad relativa en 3.40 y 0.90 se puede asignar al CH<sub>2</sub> del alcohol primario y al CH<sub>3</sub> cuaternario respectivamente del diastereoisómero menos abundante. La relación de diastereoisómeros calculada a partir de las señales anteriores es de aproximadamente 7:3.

Para continuar con nuestro esquema, el plan inicial consistió en oxidar simultáneamente ambos grupos -OH del furanocompuesto 4 al ceto aldehído 5. Sin embargo en el mejor de los casos, con 4 equivalentes de clorocromato de piridinio en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>8</sup>, lo que se obtuvo fué una mezcla de ceto aldehído 5 y ceto alcohol 5' donde predomina este último:



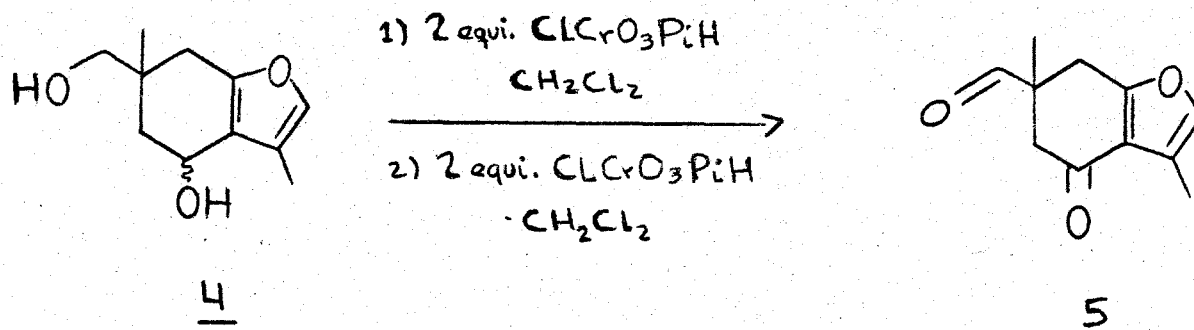
La separación de estos compuestos por cromatografía rápida en columna y su caracterización espectroscópica están de acuerdo con sus estructuras. Así, el ceto alcohol 5' presenta en ir bandas en  $3400$  y  $1680\text{ cm}^{-1}$ , mientras que en rmp se observa el singulete ancho en 7.05 para

el hidrógeno furánico, un singulete en 3.40 para el  $\text{CH}_2\text{OH}$ , los sistemas AB del  $\text{CH}_2$  vecino al  $\text{C}=\text{O}$  con dobletes centrados en 3.00 y 2.55 ( $J=18$  Hz) y el correspondiente al otro  $\text{CH}_2$  ciclohexánico con dobletes centrados en 2.60 y 2.25 ( $J=15$  Hz), un doblete ( $J=1.5$  Hz) en 2.15 para el  $\text{CH}_3$  sobre el anillo furánico y un singulete en 1.1 para el  $\text{CH}_3$  cuaternario.

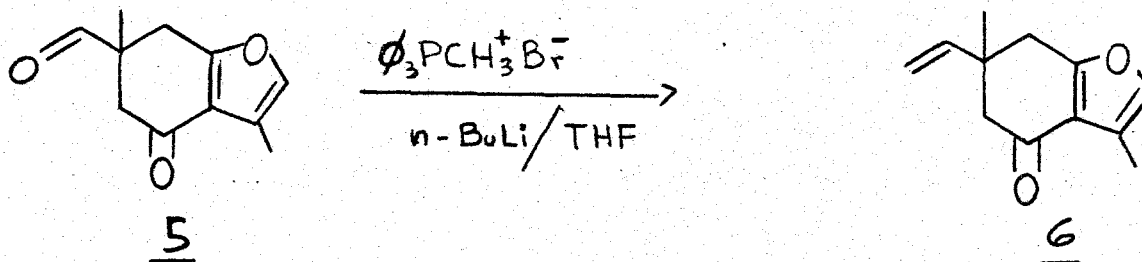
El ceto aldehído 5, obtenido como un sólido amarillo pálido, con p.f.  $75^\circ$ , presenta en ir bandas en 2710 (débil), 1735 y  $1680\text{ cm}^{-1}$ . En rmp se observa un singulete ancho en 9.50 para el hidrógeno del aldehído, un singulete ancho en 7.10 para el hidrógeno del furano, los sistemas AB del  $\text{CH}_2$  vecino al  $\text{C}=\text{O}$  con dobletes centrados en 3.25 y 2.75 ( $J=18$  Hz) y el  $\text{CH}_2$  ciclohexánico con dobletes centrados en 2.75 y 2.45 ( $J=16$  Hz), un doblete ( $J=1.5$  Hz) en 2.15 para el  $\text{CH}_3$  sobre el anillo de furano y finalmente un singulete en 1.25 para el  $\text{CH}_3$  cuaternario.

Ambos compuestos, 5 y 5', han sido descritos por Magnus durante la síntesis de Isolinderalactona y los datos espectroscópicos informados por estos autores están de acuerdo con los encontrados por nosotros. Este resultado nos permitió por lo tanto asegurar las estructuras intermedias, aunque se hacía necesario mejorar el rendimiento de este paso para que la secuencia fuera eficiente.

Notando que durante los intentos de oxidación simultánea de ambos grupos OH, la adición al diol de un número de equivalentes de clorocromato de piridinio mayor a 4, solo condujeron a la destrucción del ceto aldehído 5 (Posiblemente por oxidación ulterior al ceto ácido 3) y siendo que el ceto alcohol 5' parecía ser el producto de oxidación inicial, se decidió efectuar esta oxidación por etapas. Para este fin, la adición de 2 equivalentes de clorocromato de piridinio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al diol 4 produjo rápidamente el ceto alcohol 5'. El aislamiento de este intermediario y oxidación del producto crudo con otros 2 equivalentes de oxidante dieron, después de purificar por cromatografía en columna, el ceto aldehído 5 en 64% de rendimiento a partir del diol 4.



Para completar la secuencia, la reacción de Wittig del ceto aldehído 5 con 1.1 equivalentes de metilentrifenilfosforano ( $\phi_3\text{P}=\text{CH}_2$ , preparado a partir de  $\phi_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$  y  $n\text{-BuLi}$  en THF) produjo el furanocompuesto 6 en 60% de rendimiento :



Los datos espectroscópicos del producto así obtenido estuvieron de acuerdo con los descritos para el mismo compuesto (preparado por 2 rutas diferentes) por Magnus y Yoshikoshi.

Su espectro de ir presenta bandas en 1680 para el  $\text{C}=\text{O}$  y en 1640 y 920  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo vinilo. Su espectro de rmp muestra una señal sencilla ancha en 7.05 para el hidrógeno furánico, un doblete de dobletes ( $J_{\text{cis}} = 10.5$  y  $J_{\text{trans}} = 18$  Hz) en 5.83 para el CH vinílico del



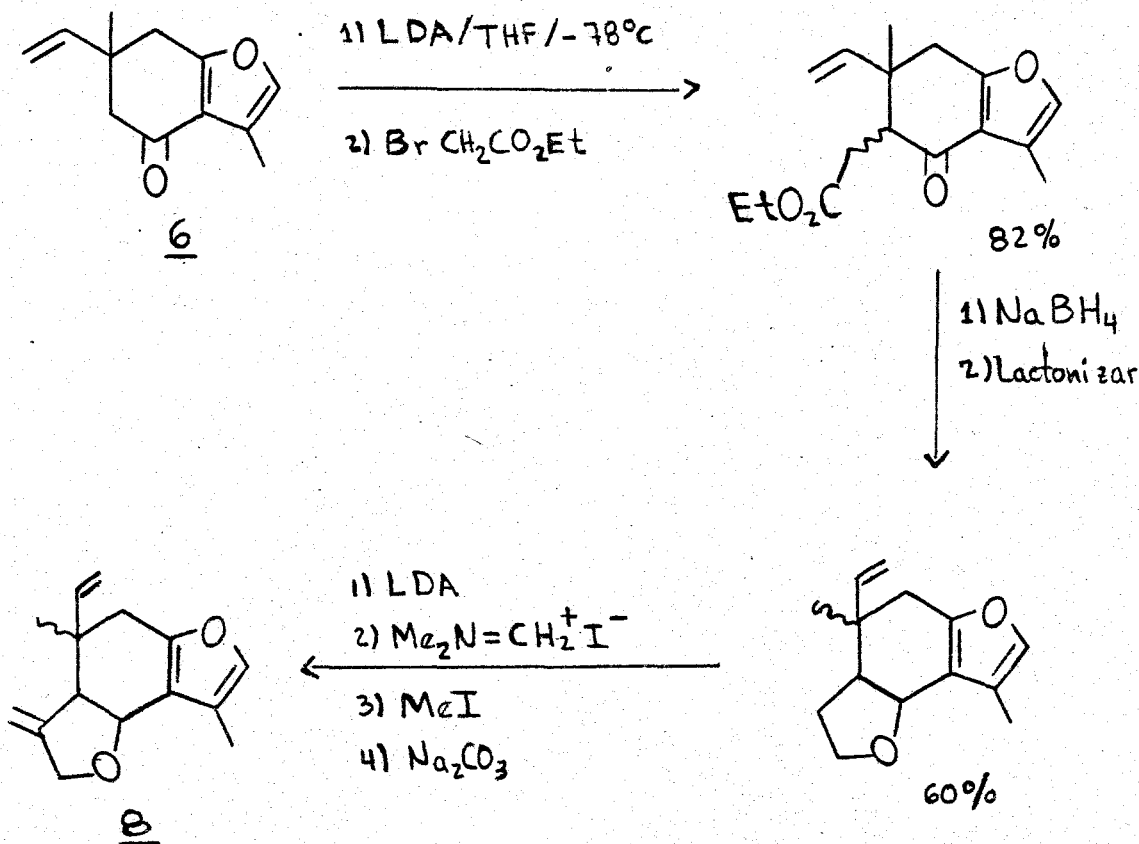
CH=CH<sub>2</sub>, un doblete ( $J_{\text{trans}} = 18$  Hz) en 5.00 para el hidrógeno trans del CH<sub>2</sub> vinílico, un doblete en 4.95 ( $J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz) para el hidrógeno cis del CH<sub>2</sub> vinílico, un sistema AB ( $J = 16.5$  Hz) con dobletes 2.90 y 2.70 para el CH<sub>2</sub> vecino al C=O, un sistema AB ( $J = 15$  Hz) en 2.55 y 2.32 para el otro CH<sub>2</sub> ciclohexánico, un doblete ( $J = 1.5$  Hz) en 2.16 para el CH<sub>3</sub> del anillo furánico y un singulete en 1.20 para el CH<sub>3</sub> cuaternario.

Habiendo completado la síntesis del furanocompuesto 6 se alcanzó entonces el objetivo de poder acoplar la reducción de Birch-dialquilación de ácidos aromáticos con la síntesis de furanos de Hagiwara y utilizar esta secuencia en la preparación de alguna estructura hidrobenzofuránica de interés. La conveniencia de este método queda de manifiesto cuando se compara la síntesis del furanocompuesto 6 descrita aquí con las informadas por Magnus y Yoshikoshi. Así, en nuestro caso involucra 7 reacciones (5 manipulaciones) y procede con un rendimiento global de 17%, mientras que la ruta de Magnus (que se inicia de la misma materia prima utilizada por nosotros) requiere de 10 reacciones, con un rendimiento global de 7% y finalmente la ruta de Yoshikoshi es de 12 reacciones con un rendimiento global de 8%. Aunque es probable que en ambas rutas, ciertas secuencias se puedan realizar sin aislar intermediarios a fin de tener un menor número de manipulaciones (lo que sí parece haberse hecho en la ruta de Yoshikoshi, mas no así en la de Magnus) no creemos que estas puedan reducirse en menos de 5.

Finalmente queremos hacer notar que algunos de los pasos de nuestra secuencia son exactamente iguales (en reacciones e intermediarios) a los de la ruta de Magnus, quién reporta mejores rendimientos que los encontrados por nosotros. Esto quiere decir por lo tanto, que el rendimiento global de nuestra ruta podría ser en realidad superior al valor que indicamos antes.

Aunque con la síntesis del furanocompuesto 6 formalmente estábamos completando síntesis de Curzerenona (7) e Isolinderalactona (8),

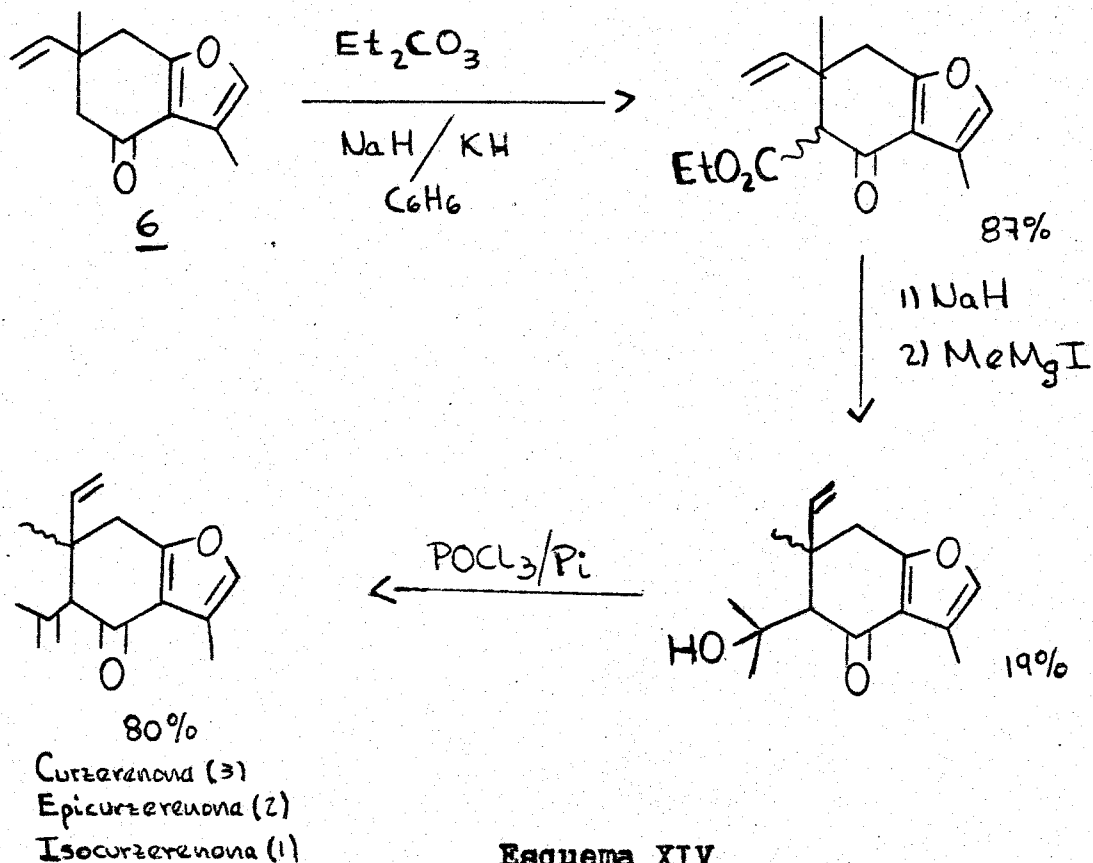
nos pareció que todavía podía investigarse mas en este tema. De acuerdo con Magnus, la conversión del furanocompuesto 6 en Isolinderalactona(8) procede en buenos rendimientos(esquema XIII) por lo que intentar alguna mejora en esta secuncia no pareció prudente.



Esquema XIII

Síntesis de Magnus de Isolinderalactona(8)

Por el contrario durante la síntesis de Curzerenona(7) por Yoshikoshi, la conversión del furanocompuesto 6 en este producto natural ocurrió en bajo rendimiento, debido a los problemas encontrados durante la construcción del sustituyente isopropenílico(esquema XIV):

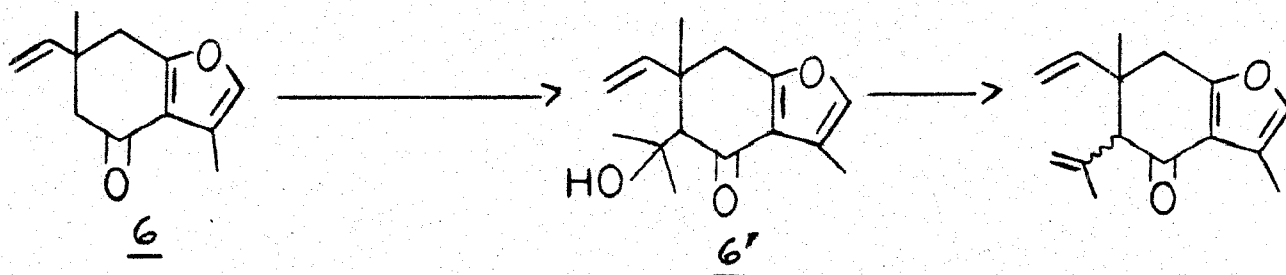


#### Esquema XIV

#### Síntesis de Yoshikoshi de Curzerenona (2)

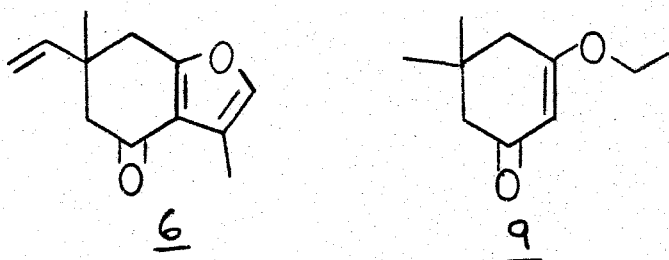
Por lo tanto decidimos intentar alguna mejora a fin de hacer adecuada la preparación de este producto natural.

Debido a experiencias previas de nuestro laboratorio en donde se habían efectuado condensaciones aldólicas de enolatos cinéticos con acetona y la deshidratación regioespecífica de los aductos obtenidos al sistema isopropenílico<sup>9</sup>, se consideró la siguiente posibilidad para preparar Curzerenona a partir del furanocompuesto 6 :



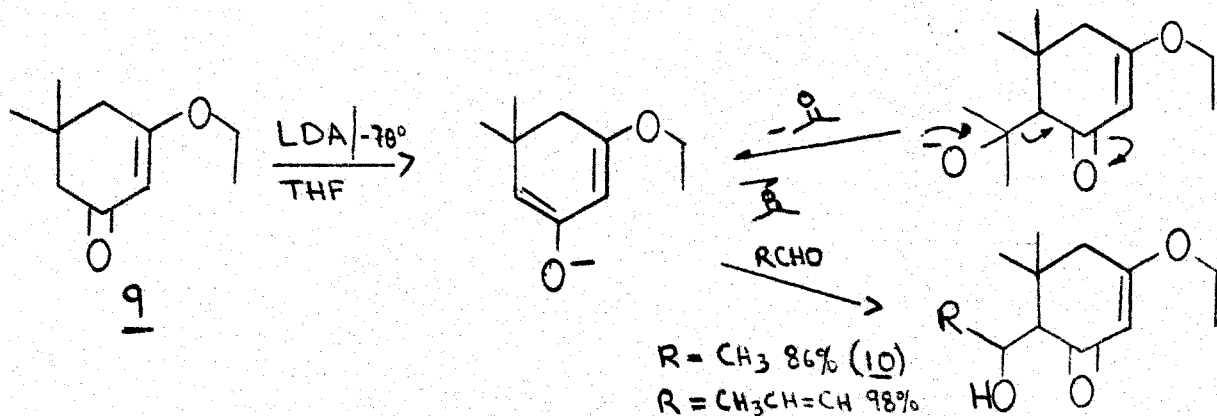
Sin embargo, en total acuerdo con Yoshikoshi todos los intentos por realizar la condensación aldólica entre el enolato del furanocompuesto 6 y acetona fallaron, no pudiendo detectarse el producto esperado 6' en una variedad de condiciones.

De acuerdo con el resultado negativo anterior y previendo las dificultades para encontrar la ruta adecuada, se escogió un compuesto modelo sobre el cual probar los diferentes caminos antes de extrapolarlo al caso del furanocompuesto 6. El compuesto elegido fué el monoéter de enol etílico de la dimedona 9 por parecernos que reunía características semejantes al compuesto 6 :



Las semejanzas entre 6 y 9 fueron tan perfectas que al igual que para el compuesto furánico 6, todos los intentos de condensar el enolato cinético del éter de enol 9 con acetona fueron infructuosos a pesar de las variaciones experimentales que se hicieron.

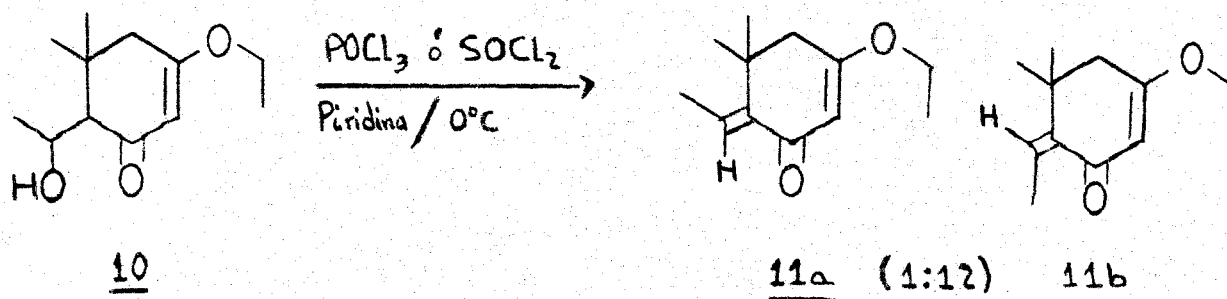
El que el problema en esta reacción no se debía a dificultades en la formación del enolato, se pudo demostrar para el caso del éter de enol 9 (aunque probablemente sea válido también para el furanocompuesto 6) porque su tratamiento con  $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$  en THF a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de un aldehído como electrófilo sea 6 no saturado, produce en buen rendimiento el aducto de condensación aldólica normal <sup>10</sup> :



Aparentemente el intermediario 9a por el que se pasaría en caso de condensarse con acetona, encuentra fuertes interferencias estéricas con los grupos  $\text{CH}_3$  vecinos lo que origina un equilibrio desfavorable evitándose su formación. Evidencias indirectas de que esto parece ser así la hemos encontrado durante estos estudios y se presentarán mas adelante.

Debido a nuestra imposibilidad de efectuar la condensación aldólica entre el enolato cinético del éter de enol 9 y acetona, se trató de aprovechar el aducto 10 obtenido al usar acetaldehído como electrófilo. Este compuesto, obtenido como un aceite amarillo pálido, presenta en ir bandas en 3400 para el grupo OH y en 1630 y 1610 para el  $\text{C}=\text{O}$  y la unión  $\text{C}=\text{C}$  del éter de enol. En rmp presenta un singulete en 5.40 para el hidrógeno vinílico, centrado en 3.90 se alcanza a distinguir el cuarteto ( $J=6$  Hz) para el  $\text{CH}_2$  del grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  sobrepuesto con la señal ancha debida al CH base del grupo OH, en 3.60 una señal ancha desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el grupo OH, entre 2.23 y 2.40 se encuentra un grupo de señales que debe incluir el  $\text{CH}_2$  alílico y el CH vecino al grupo  $\text{C}=\text{O}$ , en 1.30 se observa un triplete ( $J=6$  Hz) para el  $\text{CH}_3$  del grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , en 1.20 un doblete ( $J=6$  Hz) para el  $\text{CH}_3$  secundario y finalmente un singulete en 1.15 para el grupo gemdimetilo. La presencia adicional (en menor relación) de un singulete en 5.30 y de una señal ancha en 3.50 que también desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ . Las otras señales de este diastereoisómero menos abundante deben coincidir con las mencionadas en primer término.

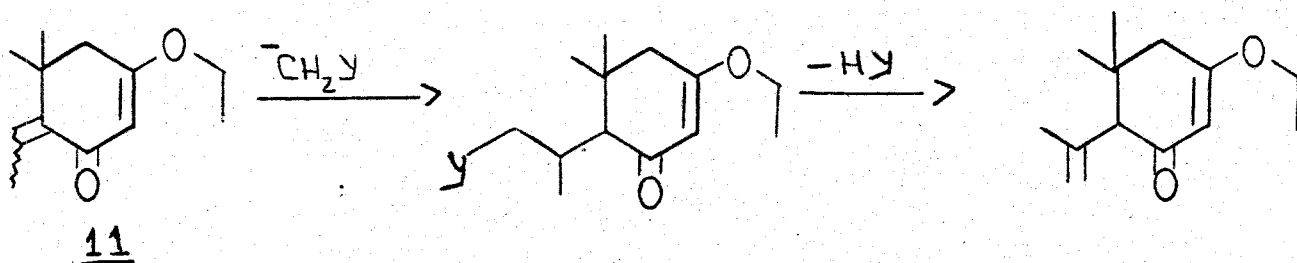
La deshidratación del aldol 10 con  $\text{POCl}_3$  ó  $\text{SOCl}_2$  en piridina<sup>9</sup> a  $0^\circ$  generó una mezcla de isómeros geométricos 11a y 11b separables por cromatografía en placa fina:



Probablemente debido a la sencibilidad del grupo éter de enol de 10 a las condiciones de reacción anteriores, los rendimientos obtenidos fueron siempre moderados, observándose el mejor resultado (55%) con  $\text{POCl}_3$  y obteniéndose una relación de isómeros de  $\approx 12:1$ . Debido a que en sus espectros de rmp el isómero mas abundante presenta la señal del hidrógeno vinílico de la cadena como un cuarteto ( $J = 7.5 \text{ Hz}$ ) en 5.80 mientras que la señal correspondiente en el isómero menos abundante aparece con la misma multiplicidad en 6.80, pensamos que a este le corresponde la estructura de 11a. De esta forma el hidrógeno vinílico de la cadena de 11a quedaría dentro de la zona de desprotección del grupo  $\text{C=O}$  lo que explicaría su mayor desplazamiento químico en comparación con 11b.

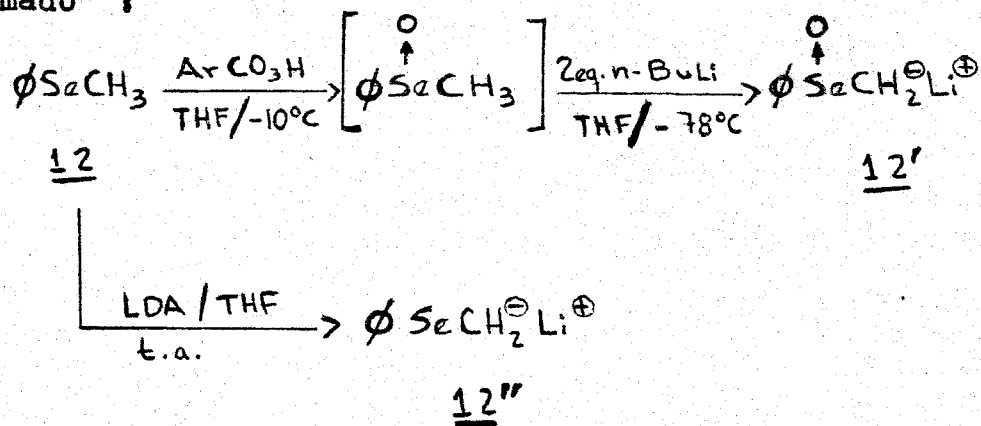
Las asignaciones estructurales anteriores se deben tomar sin embargo, solo como tentativas ya que se necesita justificar adecuadamente algunas de las señales presentes en estos isómeros. Así por ejemplo, uno esperaría que de la misma forma como el compuesto 11b muestra la señal del hidrógeno vinílico de la cadena a campo mas alto que el isómero 11a, por las mismas razones ahora el grupo  $\text{CH}_3$  vinílico debería aparecer a campo mas bajo para el isómero 11b, cuando que en ambos isómeros no existe prácticamente ninguna diferencia de desplazamiento químico para esa señal (doblete con  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ). De la misma manera los grupos  $\text{CH}_3$  geminales esperábamos que tuvieran el mismo desplazamiento químico en ambos isómeros pero aparecen a campo mas bajo en el isómero menos abundante ( $\delta 1.35$ ) en comparación con el isómero mas abundante ( $\delta 1.2$ ). Sin embargo, como para la secuencia de reacciones que se consideran a continuación la geometría de las dobles ligaduras no eran importantes, no se intentó en ningún momento obtener una asignación inequívoca de las mismas.

Nuestra idea de usar los productos de deshidratación, 11a y 11b, para construir el grupo isopropenilo se basaron en la posibilidad de adicionar en forma conjugada un grupo  $\text{CH}_2$  que trajera algún sustituyente Y cuya eliminación 1,2 produjera la olefina buscada:



El grupo Y debería por lo tanto reunir al mismo tiempo las características de ayudar al grupo  $\text{CH}_2$  a adicionarse en forma conjugada y por otro lado eliminarse fácilmente, de preferencia sin necesitar de transformaciones adicionales. El grupo arilselenóxido nos pareció que reunía ambas características tanto por su reconocida capacidad para estabilizar cargas negativas vecinas como por la facilidad con que sufre eliminaciones 1,2 para formar olefinas en condiciones excepcionalmente suaves.

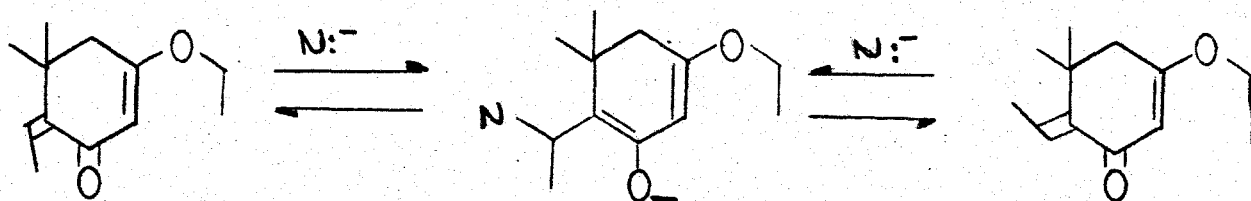
La formación del anión 12' se hizo como se ha descrito a partir del fenil metil selenio (12) por oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico y la adición inmediata de 2 equivalentes de *n*-BuLi al selenóxido así formado <sup>11</sup>:



Sin embargo, bajo ninguna circunstancia se pudo conseguir la adición de este anión al compuesto 11b recuperándose siempre este último.

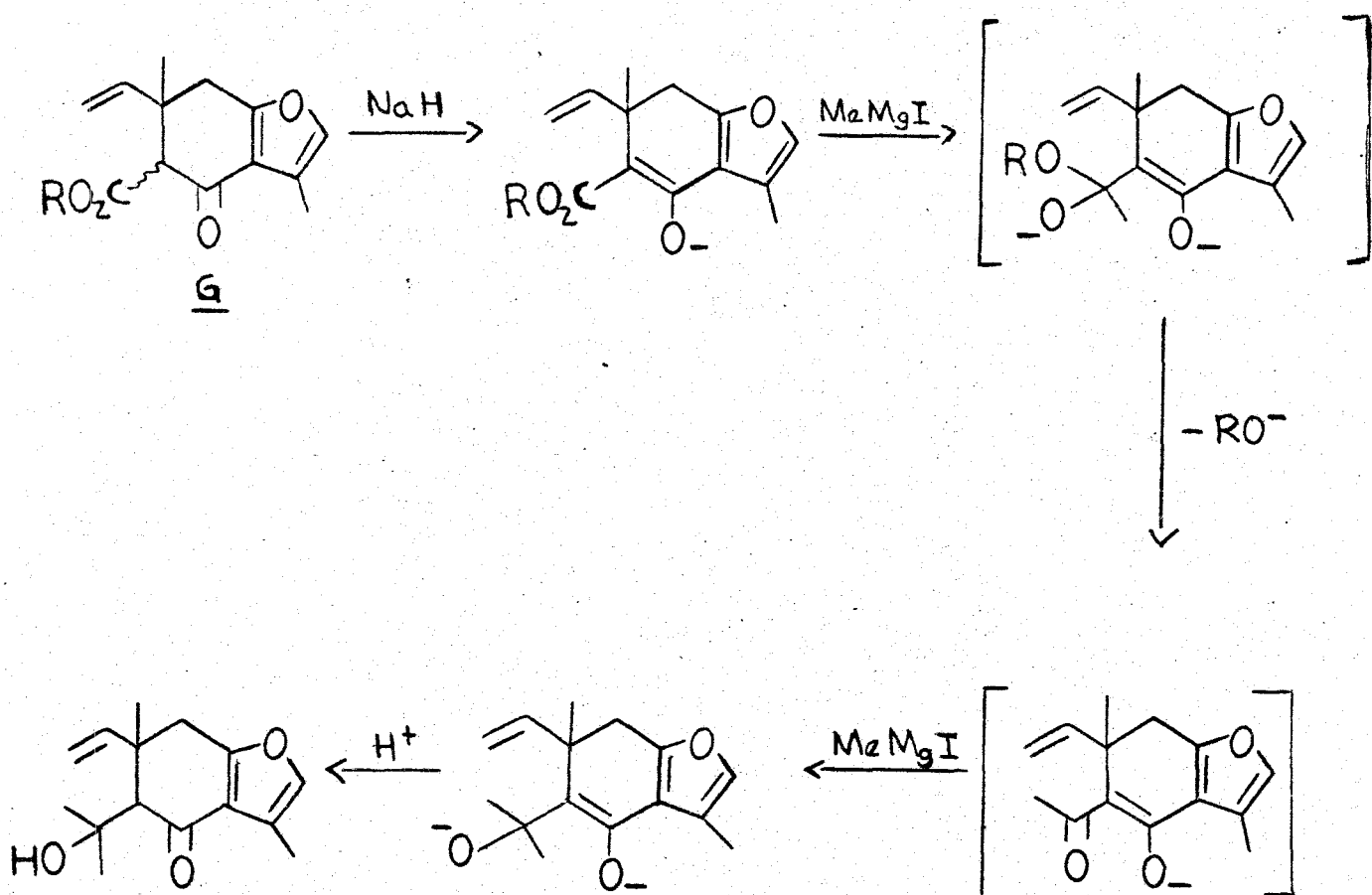
Antes de abandonar esta ruta se intentó también la adición del anión 12'' (preparado a partir de 12 con  $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$  en THF) al compuesto 11b pero una vez mas sin éxito. En estos experimentos la reacción se hizo en presencia de CuI suponiendo que se formaría un cuprato cuya característica principal es adicionarse en forma conjugada. En ausencia de CuI el anión 12'' podría adicionarse en forma 1,2 debido a su mayor reactividad en comparación con el anión 12'.

Es interesante mencionar en este punto que en las reacciones anteriores en que se usó el isómero geométrico mas abundante puro, se recuperó el material pero ahora como una mezcla de ambos isómeros geométricos. Esta observación sugiere que posiblemente si esté siendo atacada la doble ligadura por algún nucleófilo, pero que por razones estéricas no sean estables los intermediarios obtenidos, lográndose la isomerización de la doble ligadura al ser expulsado de nuevo el nucleófilo inicialmente introducido:



En la síntesis de Yoshikoshi de Curzerenona (ver esquema IV) la elaboración del grupo isopropenilo se inició a partir del  $\beta$ -ceto éster 6 formando su enolato y haciendo reaccionar éste con  $\text{MeMgI}$ . La formación del enolato parece ser crucial pues permite proteger al grupo cetónico del ataque por el reactivo de Grignard. Como la transformación del éster en el alcohol terciario debe pagar por la metil cetona como intermediario, se nos ocurrió que la preparación alternativa de ésta y su subsecuente reacción con  $\text{MeMgI}$  podría presentar algunas ventajas con respecto a la ruta usada por Yoshikoshi (esquema XV):



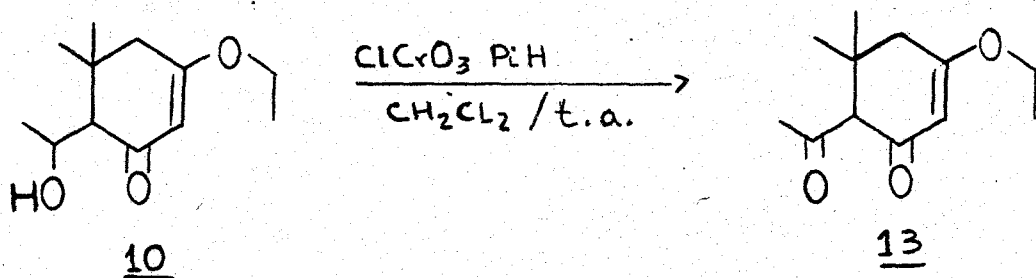


Esquema XV

En primer lugar, siendo más reactivo a ataque nucleofílico una metil cetona que un éster, se evitaría uno de los pasos más lentos de la secuencia anterior. Además, se abre la posibilidad que la dicetona intermedia debida a la mayor diferenciación en reactividad de sus 2 grupos  $\text{C}=\text{O}$ , puede ser atacada preferentemente en la metil cetona con nucleófilos apropiados, evitándose la formación de su anión que aunque en la secuencia anterior ayudó a proteger uno de los grupos  $\text{C}=\text{O}$ , también es cierto que debe haber dificultado el ataque del reactivo de Grignard

por repulsión eléctrica.

Por las razones anteriores se preparó entonces la 1,3-dicetona modelo 13 en 65% de rendimiento por oxidación del aldol 10 con clorocromato de piridinio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  <sup>8</sup> :

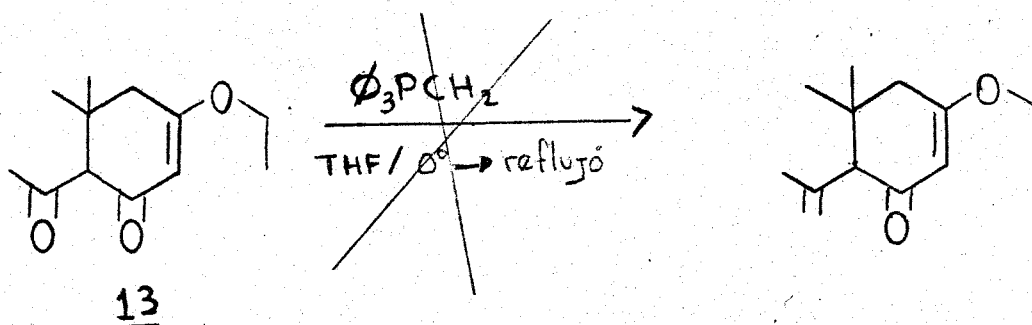


La 1,3-dicetona 13 presenta en el ir bandas en 1710 intensas para la metil cetona y en 1650 y 1600  $\text{cm}^{-1}$  para el carbonilo endocíclico y la doble ligadura C=C del éter de enol. Su espectro de rmp presenta un singulete en 5.26 para el hidrógeno vinílico, un cuarteto ( $J=7\text{Hz}$ ) en 3.90 para el  $\text{CH}_2$  del grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , un singulete en 3.33 para el CH flanqueado por los dos carbonilos, un sistema AB con dobletes ( $J=18\text{Hz}$ ) en 2.0 y 2.90 para el  $\text{CH}_2$  ciclohexánico, un singulete en 2.23 para la metil cetona, un triplete ( $J=7\text{Hz}$ ) en 1.33 para el  $\text{CH}_3$  del grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  y dos singuletes en 1.06 y 1.10 para los metilos ciclohexánicos.

A pesar de que el espectro de ir de esta sustancia mostró cierta absorción en la región de  $3400\text{cm}^{-1}$  sugiriendo cierta enolización de la 1,3-dicetona, su espectro de rmp no muestra evidencia de enolización alguna debido a la ausencia de señales en campo bajo. Además el espectro no muestra desaparición de señales cuando se determina después de agitarlo con  $\text{D}_2\text{O}$ .

La ausencia de enolización en solución de la 1,3-dicetona 13 nos pareció interesante ya que hizo abrigar esperanzas de que su reacción con nucleófilos ocurriera solo en los grupos C=O sin que necesariamente se formara primero su enolato con la consecuente disminución de reactividad del sistema hacia el nucleófilo.

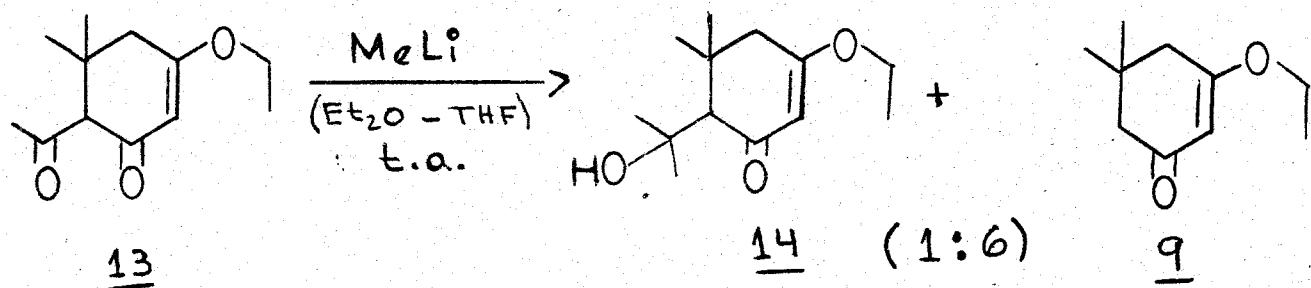
El primer nucleófilo que se probó sobre la 1,3-dicetona 13 fué el reactivo de Wittig ya que en caso de reaccionar de la forma esperada hubiera conducido al grupo isopropenilo directamente:



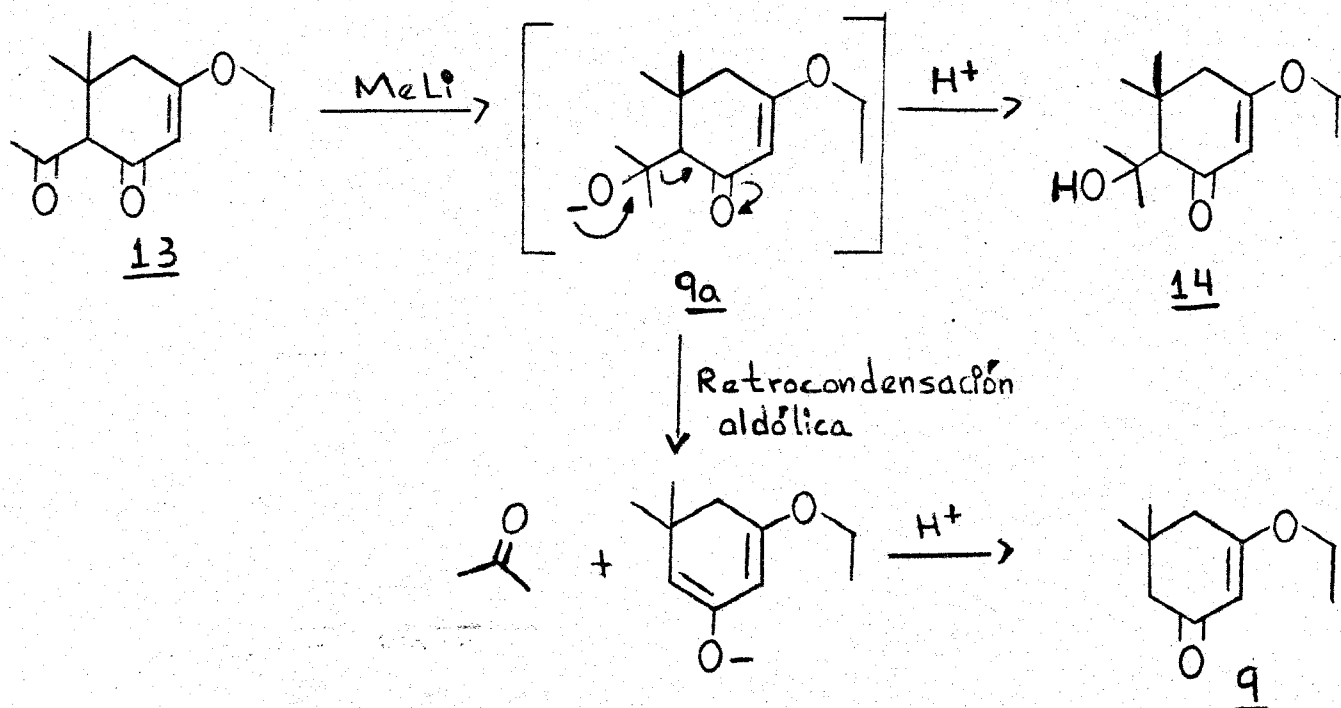
Sin embargo, a pesar de las variaciones experimentales que se hicieron siempre se recuperó la 1,3-dicetona inalterada.

El siguiente nucleófilo que se intentó fué el MeLi a temperatura ambiente obteniéndose una mezcla de 2 sustancias en relación de 6:1 por cromatografía en columna. El producto menos abundante se identificó como el cetoalcohol buscado 14 debido a sus datos espectroscópicos de ir que muestra bandas importantes en 3400 para el alcohol terciario y en 1650 y 1600  $\text{cm}^{-1}$  para el carbonilo y la doble ligadura C=C del éter de enol. Su espectro de rmp muestra un singulete en 5.26 para el hidrógeno vinílico, un cuarteto ( $J = 7 \text{ Hz}$ ) en 3.90 para el  $\text{CH}_2$  del grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , sobrepuesta a la señal anterior se nota una señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el grupo OH, un singulete en 2.80 para el CH vecino al C=O, un sistema AB con dobletes ( $J = 16 \text{ Hz}$ ) en 2.70 y 2.00 para el  $\text{CH}_2$  ciclohexánico, un triplete ( $J = 7 \text{ Hz}$ ) en 1.32 para el  $\text{CH}_3$  del grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , un singulete en 1.20 para los  $\text{CH}_3$  base del alcohol terciario y dos singuletes en 1.06 y 1.03 para los  $\text{CH}_3$  ciclohexánicos.

Sorprendentemente, el producto mas abundante que se obtuvo en esta reacción fué identificado como el éter de enol etílico de la dimedona 9, esto es como si se hubiera perdido el grupo acetilo en estas condiciones:



Para justificar el resultado anterior pensamos que, como se había supuesto, el ataque del MeLi ocurre sobre el grupo acetilo para dar el mismo intermediario que se obtiene durante la condensación aldólica entre el enolato de 9 y acetona (pagina 26). La inestabilidad de este intermediario (supuestamente por Razones estéricas) propicia principalmente una retrocondensación aldólica para dar acetona y el enolato del éter de enol etílico de la dimedona cuya protonación durante la fase final produce 9. Por otro lado la protonación de lo que no alcanzó a descomponerse de este intermediario 9a por la ruta retroaldólica produce el compuesto 14 (esquema XVI):



Esquema XVI

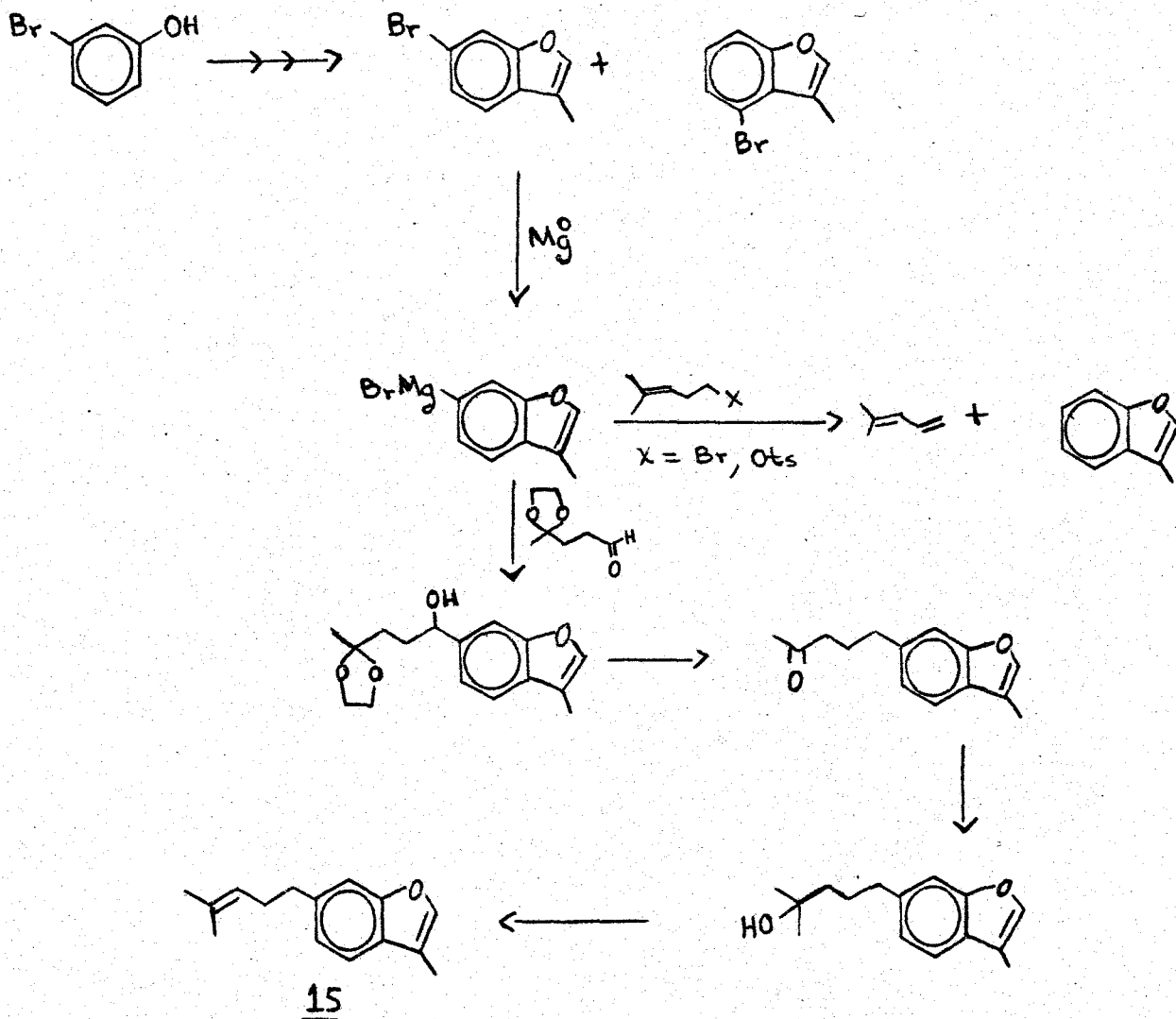
Pretendiendo ayudar a estabilizar el intermediario 9a para evitar la retrocondensación aldólica, se hicieron varios experimentos por ejemplo a baja temperatura ( $-78^{\circ}\text{C}$ ), en presencia de  $\text{ZnCl}_2$  ó usando  $\text{MeMgI}$  en lugar de  $\text{MeLi}$ , pero en todos los casos se obtuvieron resultados similares al anterior ó bién no se consumió totalmente la materia prima 13.

A pesar del resultado negativo anterior que nos llevó a abandonar estos experimentos, creemos que el aislamiento del compuesto 9 en la reacción anterior permite evaluar la importancia de los efectos estéricos para facilitar la reversibilidad de una reacción y al mismo tiempo confirma la sospecha que son estos mismo efectos estéricos los que impiden efectuar la condensación aldólica entre el enolato de 9 (y razonablemente también del compuesto 6) y acetona.

## Síntesis de Furoentaleno(15)

### A) Antecedentes

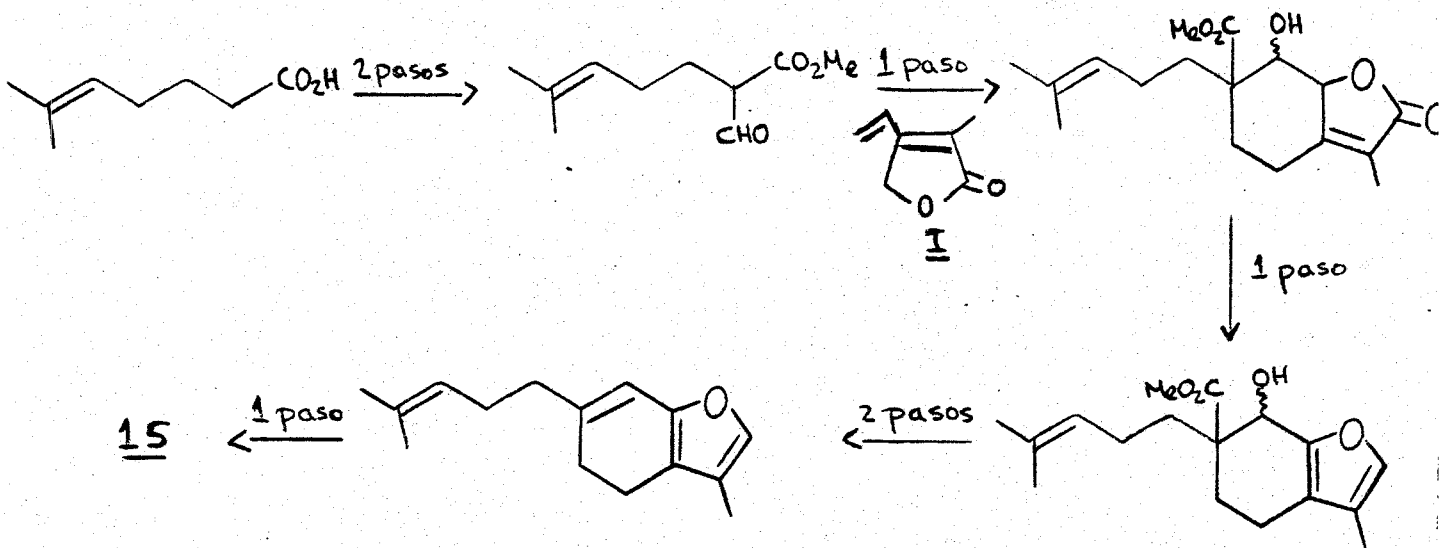
El furoentaleno(15) es un benzofurano isoprenoide irregular aislado del coral blando *Gorgonia Ventalina*. Su estructura fué determinada por Weinheimer y Washecheck<sup>12</sup> en 1969 quienes confirmaron la estructura por síntesis a partir del 6-bromo-3-metilbenzofurano(H), esquema XVII:



Esquema XVII

Síntesis de Furoentaleno por Weinheimer y Washecheck

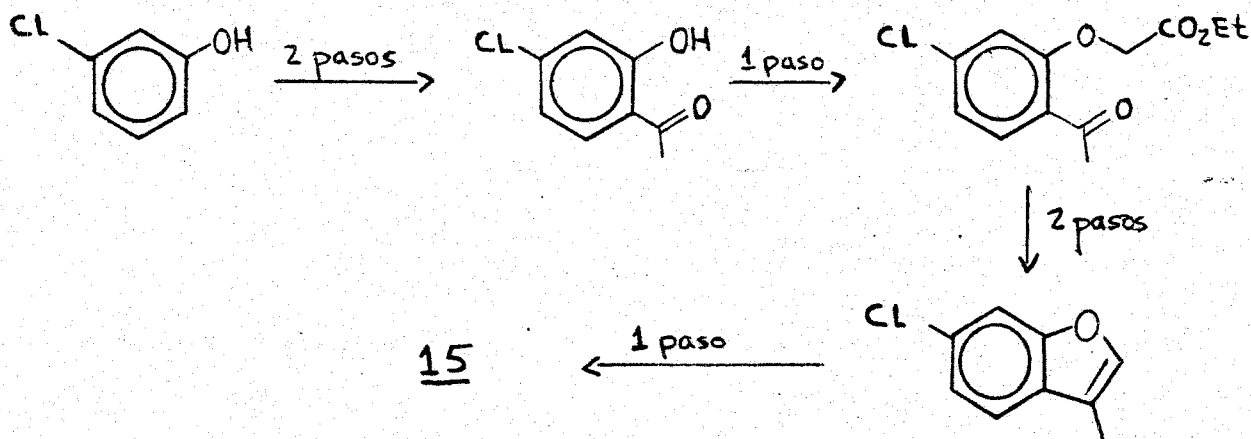
Una segunda síntesis del furoentaleno que utiliza como reacción clave la anillación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y el  $\beta$ -vinil butenólido I para introducir los átomos de carbono necesarios y construir el sistema bicíclico simultáneamente, fué informado por Yoshikoshi y colaboradores<sup>13</sup> en 1981 (esquema XVIII);



Esquema XVIII

Síntesis de Furoentaleno por Yoshikoshi y colaboradores

Finalmente, Berstrom y Reddy<sup>14</sup> informaron en 1983 una tercera síntesis total "corta" del furoentaleno (esquema XIX);



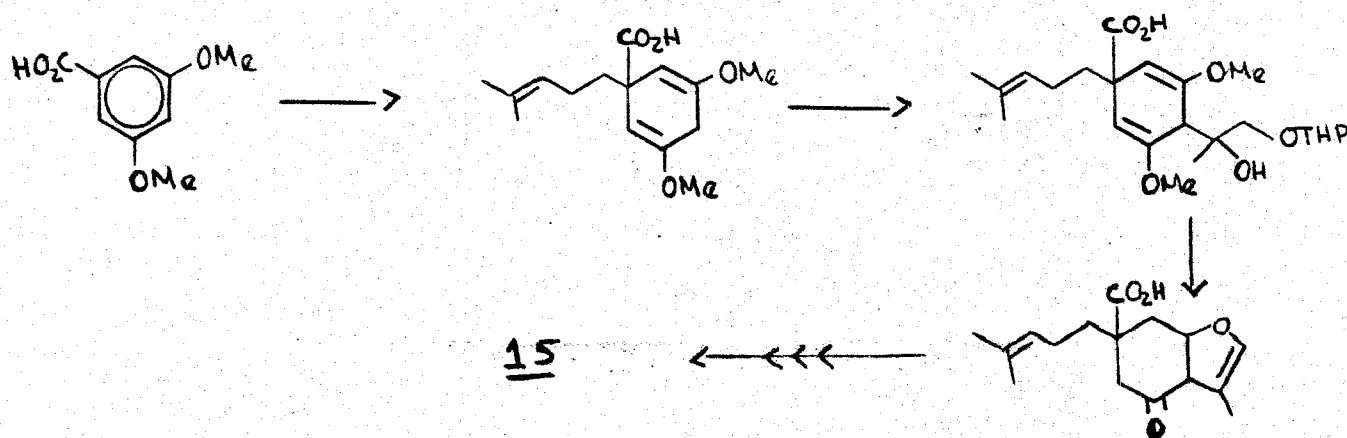
Esquema XIX

Síntesis de Furoentaleno por Bergstrom Y Reddy

De las 3 síntesis anteriores la de Bergstrom y Reddy es la mas conveniente ya que consta de solo 6 pasos y procede en  $\approx 28\%$  de rendimiento global, mientras que la de Yoshikoshi y colaboradores aunque altamente imaginativa, consta de 7 pasos y procede en 8% de rendimiento (sin tomar en cuenta la preparación del  $\beta$ -vinil butenólido I). La síntesis de Weinheimer y Washecheck, debido a la ausencia de datos de rendimientos y a la falta de regioespecificidad en 2 de los pasos, no se puede comparar con las otras síntesis, aunque en su tiempo cumplió con su función de establecer la posición correcta de la cadena en el anillo aromático del producto natural.

### B) Síntesis del Furoentaleno (15)

De acuerdo a la discusión presentada en la página 4 y siguientes, el principal objetivo de esta investigación es demostrar que se podía acoplar el método de síntesis de furanos de Hagiwara con la reducción de Birch-dialquilación. Por lo tanto, partiendo de la base que estas 2 reacciones deberían estar incorporadas al plan sintético, nuestra estrategia inicial a la síntesis de Furoentaleno consistía en preparar el compuesto 16 por una reducción de Birch-monoalquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxibenzoico, introducir los carbonos necesarios faltantes en la posición 4 a través del dianión de 16 y formar el anillo de furano por tratamiento ácido del intermediario así obtenido. La conversión de este furano 17 al furoentaleno se haría por modificación funcional apropiada (esquema XX):

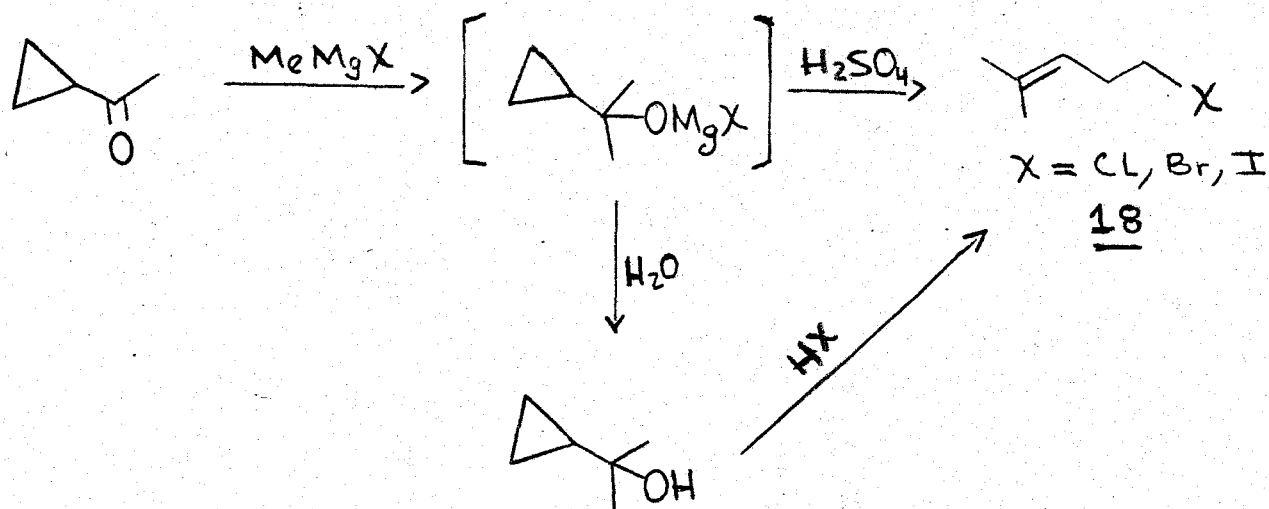


Esquema XX. Síntesis propuesta para el Furoentaleno



### C) Resultados (ruta sintética 1);

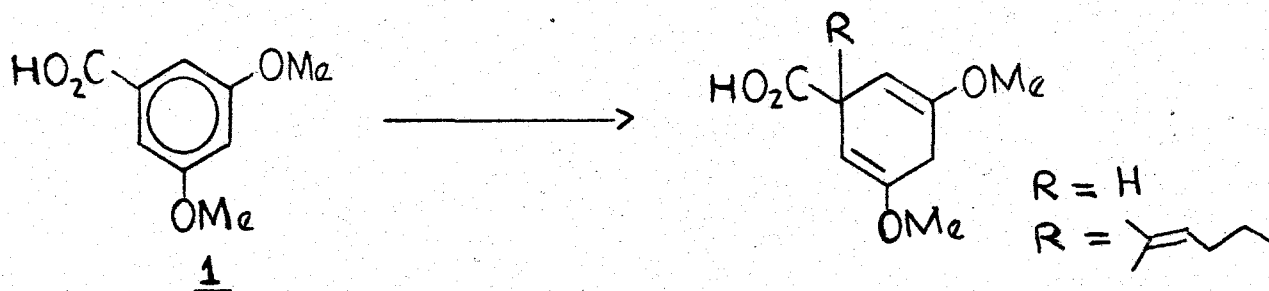
Con el fin de poder iniciar el plan anterior era necesario preparar el agente alquilante 18. Estas sustancias son compuestos conocidos cuya síntesis se efectúa muy convenientemente por transposición del dimetil ciclopropil carbinol en presencia del hidrácido halogenado apropiado<sup>15</sup>;



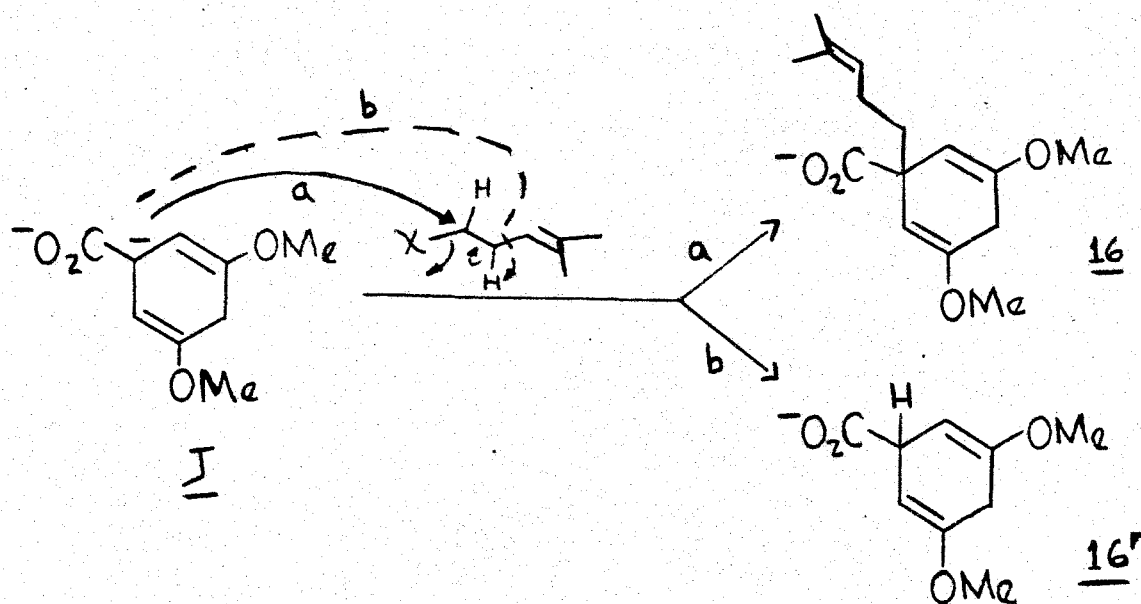
Aprovechando que a su vez, el dimetil ciclopropil carbinol se prepara usualmente por reacción de Grignard entre ciclopropil metil cetona y  $\text{MeMgX}$ , recientemente se ha descrito una modificación experimental para simplificar la preparación del compuesto halogenado 18. En esta modificación (que evita el aislamiento del dimetil ciclopropil carbinol intermediario) se necesita usar como reactivo de Grignard en la primera reacción un haluro de metil magnesio que contenga el haluro que se necesita en el producto final y la sal de halomagnesio del dimetil ciclopropil carbinol intermediario se descompone con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. De esta forma el  $\text{H}_2\text{SO}_4$  libera al mismo tiempo el dimetil ciclopropil carbinol y el hidrácido halogenado necesarios para que ocurra la transposición del catión terciario dimetil ciclopropil carbonio, iniciador de la misma.

Con la fácil disponibilidad de los agentes alquilantes 18 se intentó entonces la reducción de Birch-monoalquilación in situ del ácido

3,5-dimetoxibenzoico. Sin embargo, en las mismas condiciones que hemos usado con regularidad para otros ácidos aromáticos y derivados halogenados, en este caso solo se obtuvieron mezclas del producto deseado reducido y alquilado y de ácido reducido sin alquilar (producto principal):



Buscando alguna variación experimental que permitiera alterar la relación de productos en el sentido que nos interesaba, se utilizaron los 3 derivados halogenados 18 (X= Cl, Br, I ) pero los resultados fueron en cada caso similares, esto es, predominio del producto reducido sin alquilar. Dado que en esta reacción el derivado halogenado se usa siempre en exceso la presencia de producto reducido sin alquilar se puede justificar a través de una reacción lateral en la que el dianión J actuó principalmente como base deshidrohalogenando al derivado halogenado:

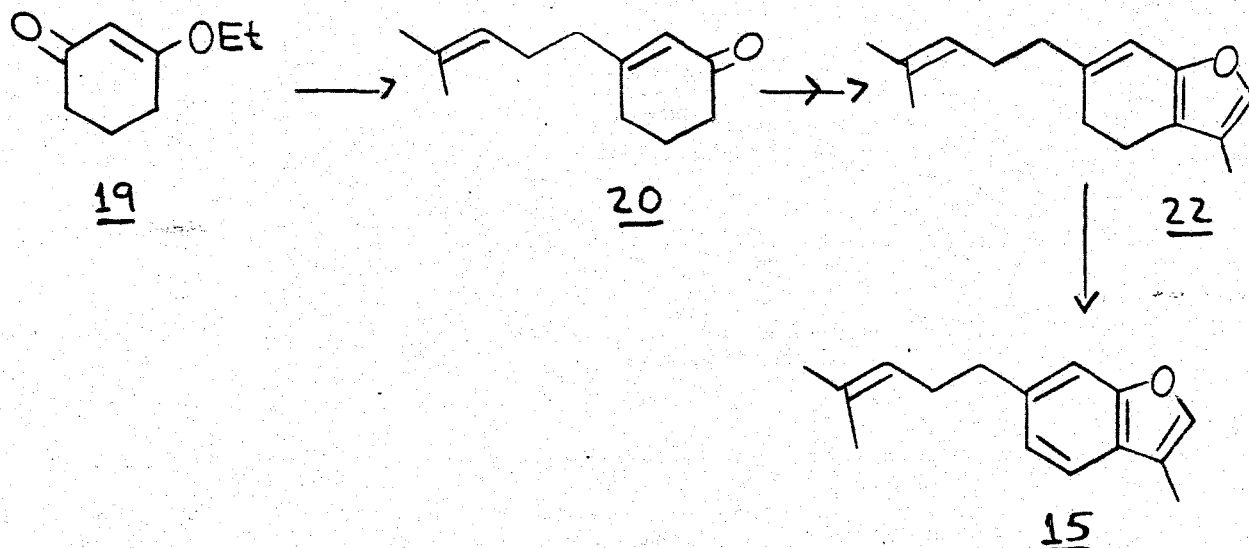


Indudablemente la naturaleza homoaliflica de los derivados halogenados 18 es un factor muy importante para favorecer la deshidrohalogenación y se encuentran descritas en la literatura evidencias ajenas sobre este tipo de comportamiento de 18.

Aunque se puede pensar en alternativas para preparar por pasos la cadena alquílica del compuesto 16, con la síntesis satisfactoria de Furoventaleno nos pareció que esto ya no era tan importante por lo que decidimos explorar otra ruta sintética de Furoventaleno que aunque cambiara nuestro objetivo inicial, permitiera utilizar algunas de las materias primas ya preparadas, intentando por supuesto una mejora de las síntesis conocidas de este producto natural.

#### D) Ruta alternativa al Furoventaleno(15):

Nuestra nueva ruta sintética al furoventaleno siguió usando como transformación clave la construcción del anillo de furano por el método de Hagiwara. Se pensó entonces, que si se aplicaba este método a una enona como 19 se obtendría un dihidrofuroventaleno cuya aromati-zación nos llevaría a este producto natural (esquema XXI):



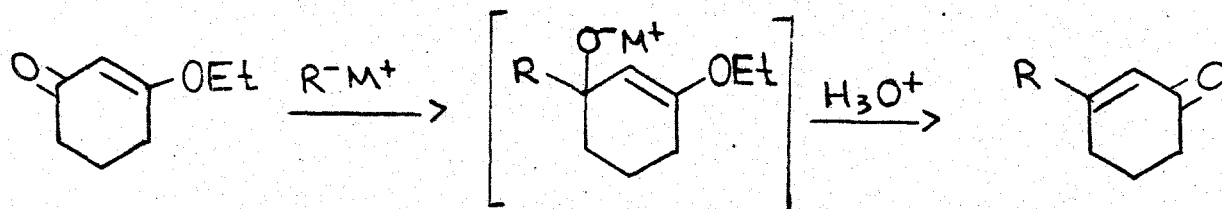
Esquema XXI

Ruta alternativa para la síntesis de Furoventaleno

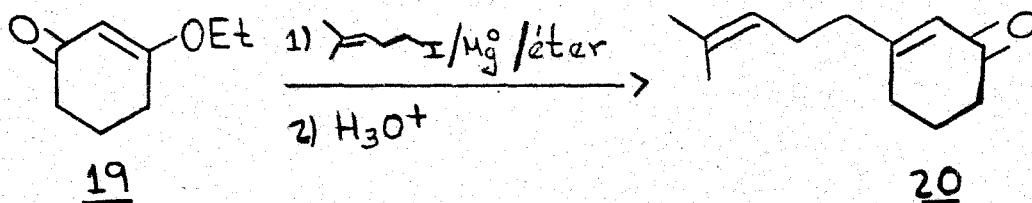
Dada la conveniencia que representaba lo breve de esta ruta, la simplicidad con que se podría preparar la enona 19 de una materia prima fácilmente disponible, sumado a que el dihidrofuroentaleno 22 es un compuesto conocido cuya transformación a furoentaleno fué descrita durante la síntesis de este producto natural por Yoshikoshi (página 37), pensamos que valía la pena intentar esta ruta. De hecho se podría pensar que en el esquema anterior la única reacción de pronóstico relativamente incierto era la aplicación del método de Hagiwara a la enona 20.

E) Resultados (ruta sintética 2):

Para la preparación de la ciclohexenona 20 se siguió un método conocido, ampliamente usado, que utiliza como materia prima el monoéter etílico de la 1,3-ciclohexanodiona. La reacción de este éter de enol con un compuesto organometálico apropiado, seguido de tratamiento ácido in situ del intermediario producido, genera la ciclohexenona 3-substituida, usualmente en buen rendimiento:



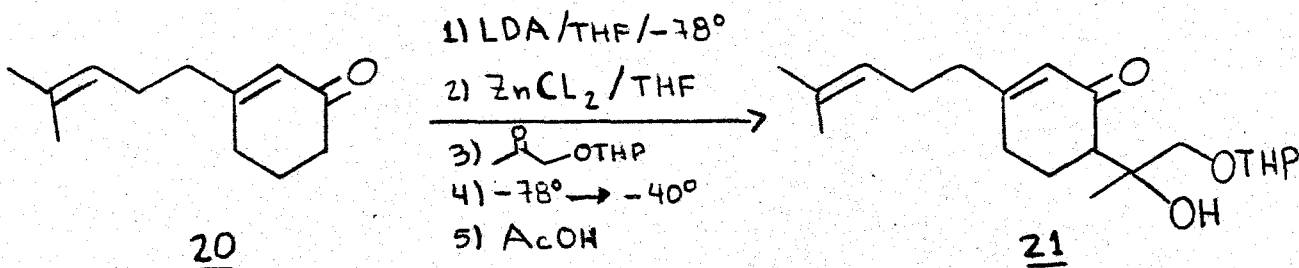
Por lo tanto la aplicación de esta reacción al caso que nos ocupa usando 2.5 equivalentes del reactivo de Grignard derivado del compuesto halogenado 18 y tratamiento ácido con  $H_2SO_4$  al 10% produjo la ciclohexenona 20 en 96% de rendimiento:



Lo conveniente de éste método para nuestros propósitos es que además del excelente rendimiento obtenido, nos permitió usar los derivados halogenados 18 que se habían preparado en nuestro primer intento de síntesis de Furoentaleno.

La ciclohexenona 20 se identificó por su ir que muestra bandas en 1670 y 1620  $\text{cm}^{-1}$  asignadas al grupo carbonilo y a las dobles ligaduras respectivamente. Su espectro de rmp muestra una señal sencilla en 5.70 para el hidrógeno vinílico del anillo, una señal ancha centrada en 5.05 para el hidrógeno vinílico de la cadena y dos singuletes en 1.66 y 1.60 para los grupos  $\text{CH}_3$ .

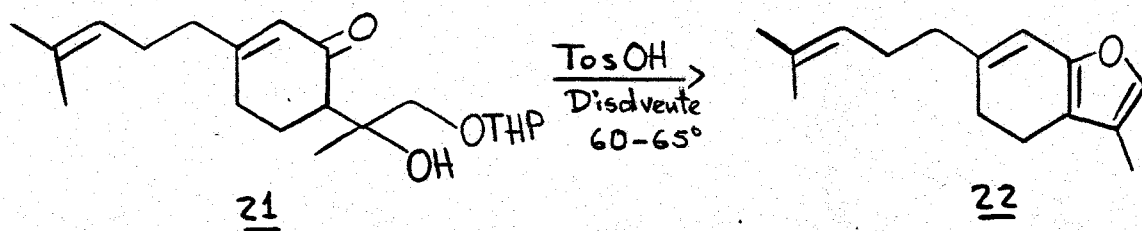
Para realizar el primer paso de la síntesis de furanos de Hagiwara se intentó primero la condensación aldólica entre el enolato cinético de litio de 20 (preparado en THF a  $-78^\circ$  con  $i\text{Pr}_2\text{NLi}$ ) y el éter THP del acetol pero la reacción no procedió, recuperándose en su mayor parte la materia prima. Sin embargo, repitiendo las condiciones anteriores pero ahora en presencia de  $\text{ZnCl}_2$  se obtuvo el aducto deseado 21 en 79% de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna:



Debido a los 3 centros asimétricos de 21 este compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros, lo cual hizo difícil de seguir el proceso cromatográfico de purificación e interpretar su espectro de rmp. Sin embargo, cualitativamente se pudo establecer que la reacción había ocurrido en el sentido deseado, por su diferencia de polaridades en cromatografía en placa fina con respecto a la materia prima 20 y por la presencia espectroscópica en ir de bandas en 3450 para el grupo OH, en 1695 para el grupo  $\text{C}=\text{O}$  y en 1040 y 1130 (anchas) para las u-

niones C-O (principalmente debidas al grupo OTHP). Adicionalmente, la presencia de señales en rmp como un singulete en 5.83 para el hidrógeno vinílico del anillo, un singulete ancho en 5.16 que desaparece con D<sub>2</sub>O para el grupo OH, un singulete ancho en 5.05 para el hidrógeno vinílico de la cadena, un singulete ancho en 4.60 para el hidrógeno acetálico del grupo OTHP y los singuletes en 1.66 y 1.60 para los CH<sub>3</sub> sobre la doble ligadura apoyan la estructura asignada. Debido probablemente a que el CH<sub>3</sub> cuaternario se encuentra apoyado precisamente en uno de los centros asimétricos, este aparece como 2 singuletes (debido a los diastereoisómeros) en 1.15 y 1.10.

El tratamiento ácido del aducto 21 con TosOH en THF (en presencia ó ausencia de agua adicionada) ó en acetona a 60-65° durante 15 mins., produjo el dihidrofuroentaleno 22 :



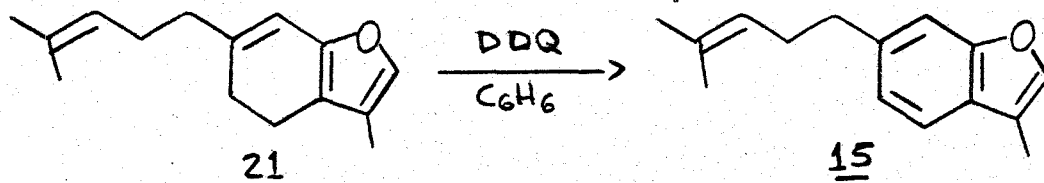
Es importante indicar que la transformación de la enona 20 en el dihidrofuroentaleno 22 se pudo hacer en 49% de rendimiento total sin necesidad de purificar el alcohol intermediario 21, lo que simplifica aún mas la ruta sintética aquí presentada.

La identificación de este compuesto como el intermediario preparado en la síntesis de Furoentaleno de Yoshikoshi, se hizo por comparación de los espectros de ir y rmp de esta substancia (proporcionados por el profesor Yoshikoshi) con los obtenidos por nosotros.

El dihidrofuroentaleno 22 es un aceite amarillo pálido muy inestable (se descompone en cuestión de horas aún en el refrigerador) que presenta en su espectro de rmp singuletes en 7.00 para el hidrógeno del anillo de furano, en 6.05 para el hidrógeno vinílico del anillo, en 5.10(

ancho) para el hidrógeno vinílico de la cadena, en 1.93 para el CH<sub>3</sub> del anillo de furano y en 1.65 y 1.60 para los CH<sub>3</sub> vinílicos de la cadena.

Puesto que la conversión del dihidrofuroentaleno 22 en el Furoentaleno (15) ya ha sido descrita por Yoshikoshi, nuestra síntesis de este producto natural constituye una síntesis total formal .



En un intento por mejorar aún mas ésta síntesis, se exploraron brevemente algunas alternativas al último paso que de acuerdo con Yoshikoshi ocurre en solo 33% de rendimiento cuando se usa DDQ en benceno como agente aromatizante. Sin embargo, cuando 22 se expone al aire ó se trata con MnO<sub>2</sub> activo, se convierte en una mezcla compleja de productos, entre los cuales parece existir pequeñas cantidades de Furoentaleno por las señales en rmp que muestran un multiplete entre 7.40 y 6.96 asignables a los 3 hidrógenos aromáticos y al hidrógeno furánico, una señal ancha en 5.16 para el hidrógeno vinílico de la cadena, un multiplete en 2.70 para el CH<sub>2</sub> bencílico y singuletes en 1.66 y 1.56 para los CH<sub>3</sub> vinílicos. Sin embargo, la inestabilidad y complejidad de estas mezclas fué tal que ya no se intentó la separación y purificación de algunos de los compuestos, abandonándose la idea de intentar mejorar este paso.

Aunque en la publicación original que trata del aislamiento del furoentaleno no se hace ningún comentario especial acerca de su posible inestabilidad, al solicitarle al profesor Yoshikoshi los espectros de ir y rmp del Furoentaleno sintético, él amablemente nos ha comunicado de la inestabilidad observada para este compuesto cuando se le expone al aire. Probablemente esto explique tanto el comentario de Weinheimer y Washecheck acerca de "la muy baja concentración del Furoven-

taleno en el gorgonio'' ( ¡ se usó arrastre de vapor para el aislamiento! ), así como nuestra falla de no detectar cantidades apreciables de Furoentaleno en los intentos de aromatizar 22 (no se tomaron precauciones adecuadas durante nuestros experimentos).

Durante la fase de escribir esta tesis apareció una publicación por Hagiwara y Uda<sup>16</sup> reportando la síntesis de Furoentaleno por una ruta idéntica a la que se describió arriba, si bien con rendimientos superiores en la etapa de formación del anillo furánico (20 → 22). Al igual que nosotros, Hagiwara y Uda confirman la inestabilidad del dihidrofuroentaleno 22 estableciendo que ''aproximadamente la mitad de él se descompone al dejar una muestra en el congelador durante la noche''.

Como comentario final queremos expresar nuestra reflexión que el incursionar en el campo de los furanoterpenos usando sin ninguna modificación el método de Hagiwara se debe hacer con mucha prudencia, ya que por lo antes expuesto es obvio que este autor continúa trabajando activamente en este campo.



P A R T E   E X P E R I M E N T A L

Los espectros de Infrarrojo(ir)\* se determinaron en un instrumento Perkin-Elmer 599 B,y las frecuencias están especificadas en  $\text{cm}^{-1}$  .

Los espectros de Resonancia Magnética de Protón(rmp)\* fueron efectuados en un Espectrometro Analítico Varian EM-390,empleando como disolventes  $\text{CCl}_4$  , $\text{CDCl}_3$  según se indique en los datos.Los desplazamientos químicos están expresados en ppm empleando unidades  $\delta$  y utilizando como referencia interna  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  (TMS).Se utilizan las siguientes abreviaturas para las señales:

S = Singulete

D = Doblete

T = Triplete

C = Cuarteto

M = Multiplete

Para las purificaciones por cromatografía en columna "rápida" se utilizó Sílica gel 230-400 mallas de Merck y empleando como eluyente mezclas hexano-acetato de etilo.

Para las cromatografías en placa fina(cpf) ya sea preparativas o cualitativas se usó Sílica gel GF-254 de Merk.El revelado de las placas se hizo usando una lámpara de luz ultravioleta(u.v.) Mineralight UVSL-25,y vapores de yodo.

\*Agradezco a la Q. Alejandrina Acosta,de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química el haber realizado los espectros de rmp y a la Q.F.B. Graciela Chávez,Q.F.B. Silvia Mendoza y Q. Maricela Patricia Gutiérrez,de la misma institución por haber determinado los espectros de ir .

### Síntesis del ácido 1,4-dihidro-3,5-dimetoxi-1-metilbenzoico(2)

Reducción de Birch del ácido 3,5-dimetoxibenzoico y alquilación in situ con yoduro de metilo.

La reacción se hizo en un matraz de fondo redondo de 1L de tres bocas, con refrigerante de Dewar (enfriado con hielo seco-acetona), capucha de hule y entrada para amoníaco, provisto de agitador magnético. Se disuelven 5g (27.44 mmol) de ácido 3,5-dimetoxibenzoico en 500 ml de amoníaco líquido seco (secado sobre sodio por 2 hrs.) y se agregan en pequeñas porciones 1.38g (2.2 equivalentes) de sodio metálico hasta que persista la coloración azul de la solución. Se deja bajo agitación por 20 min. y se agrega rápidamente 15.58g (6.8 ml, 4 equivalentes) de yoduro de metilo, punto en el cual la solución se torna incolora. El amoníaco se deja evaporando durante toda la noche. El residuo se disuelve en aproximadamente 100 ml de agua y se extrae neutros con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se acidula hasta un pH de 3 a 4 con HCl al 10% en frío se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El extracto orgánico se lava con bisulfito de sodio al 5% (si es necesario) y después con solución saturada de NaCl, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y se evapora el disolvente. Se obtuvieron 4.67g (86% de rendimiento) de producto crudo (p.f. = 79-81°).

Ir (película): Del éster metílico, en 1740 y 1680  $\text{cm}^{-1}$  C=O y C=C-OCH<sub>3</sub> respectivamente.

rmp( $\text{CCl}_4$ ): Del éster metílico, 1.3 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 3.5 (2H, 9H), 4.58 (s<sub>anch.</sub>, 2H).

### Síntesis de 6-carboxi-6,7-dihidro-3,6-dimetilbenzofuran-4(5H)-ona(3)

La reacción se llevó a cabo en condiciones totalmente anhidras en un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas, con entrada para  $\text{N}_2$ , trampa de humedad y capucha de hule, provisto de agitador magnético. Se colocan 1g (7.12 mmol) de 2 disueltos en 15 ml de THF seco, se enfría a -78° en baño de hielo seco-acetona, se adicionan poco a poco 0.7g (2.2 equivalentes) de solución al 15% en hexano de n-BuLi y se deja bajo agitación por 1 hr.. Se añaden gota a gota 0.96g (1.5 equivalentes) del éster

THP del acetol, disueltos en 10 ml de THF seco, se deja bajo agitación hasta que alcance la temperatura ambiente. Se evapora el THF y se le adicionan 20 ml de agua, se extraen neutros con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se acidula con HCl al 10%. Después de 1 hr. bajo agitación a temperatura ambiente, se extrae con éter ó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se evapora el disolvente dando como resultado un aceite café muy viscoso y pequeños granulos blancos. Se disolvió en éter ó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró. Los granulos blancos se tratan en una suspensión en etanol con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en éter obteniéndose 81 mg de 3'. Por otro lado el tratamiento con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en éter del aceite café muestra cierta descomposición observándose una mezcla de productos difícil de separar.

ir(película, 3'): 1735  $\text{cm}^{-1}$  C=O, 1680  $\text{cm}^{-1}$  C=O, 3010 y 750  $\text{cm}^{-1}$  aromático, 1600 C=C, 1100 y 1200  $\text{cm}^{-1}$  C-O.

rmp( $\text{CDCl}_3$ , 3'): 1.4(S, 3H), 2.16(D, 3H, J= 1.5 Hz), 2.66 y 3.33(DD, sistema AB, J= 18 Hz), 2.33 y 2.83(DD, sistema AB, J= 16 Hz), 3.66(S, 3H), 7.06( $S_{\text{ancho}}$ , 1H).

### Síntesis de 6-carbometoxi-6,7-dihidro-3,6-dimetilbenzofuran-4(5H)-ona(3'

La reacción se llevó a cabo en condiciones totalmente anhidras en un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas, con entrada para  $\text{N}_2$ , trampa de humedad y capucha de hule, provisto de agitador magnético. Se colocan 1.6g(8.08 mmol) de 2 disueltos en 15 ml de THF seco, se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  en baño de hielo seco-acetona, se adicionan poco a poco 1.3g(2.5 equivalentes) de solución al 15% en hexano de n-BuLi y se deja bajo agitación por 1 hr.. Se añaden gota a gota 2g(12.6 mmol, 1.5 equivalentes) del éter THP del acetol, disueltos en 15 ml de THF seco, se deja bajo agitación hasta que alcance la temperatura ambiente. Se evapora el THF y se adicionan 25 ml de agua, se extraen neutros con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se acidula con HCl al 10% hasta un pH de 3 a 4 en frío, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y se evapora el disolvente. El residuo se trata con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en éter, se evapora el disolvente. El residuo se disuelve con acetona, se acidula con HCl al 10%(pH de 1), siguiendo la reacción por placa comparativa. Terminada la reacción se evapora la acetona y se extrae con éter, se seca y se evapora el disolvente. El producto crudo se puri-

fica en cromatografía rápida eluyendo con hexano(80);Acetato de etilo (20),obteniendose 0.94g(52% de rendimiento) de producto puro 3' .

Los datos espectroscópicos resultaron idénticos al producto del experimento anterior.

### Síntesis del éter tetrahidropiránflico del acetol

La reacción se hizo en un matraz de fondo redondo de 50 ml de 1 boca, con trampa de humedad y provisto de agitador magnético.Se colocan 1g(13.49 mmol) de acetol,1.36g(1.2 equivalentes) de dihidropirano disueltos en 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco,y se le adicionan unos cristales de ácido p-toluensulfónico.La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente por 2 hrs..Se agrega  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro y se filtra,se evapora el disolvente y el dihidropirano.El crudo puede ser usado para las reacciones siguientes o si se desea se puede destilar a presión reducida 65-67° a 0.2 mm Hg.

ir(película):1735  $\text{cm}^{-1}\text{C}=\text{O}$ ,1135,1040 y 1080  $\text{cm}^{-1}\text{C}-\text{O}$  .

rmp( $\text{CCl}_4$ ):4.56( $T_{\text{ancho}}$ ,1H),3.96(2S,2H),3.5(m,2H),1.3-1.9( $M_{\text{ancho}}$ ,6H),  
2.1(S,3H).

### Síntesis de 3,6-dimetil-6-hidroximetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-4-ol(4)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de 1 boca,con trampa de humedad,provisto con agitador magnético.Se suspenden 0.3176g(2.5 equivalentes) de  $\text{LiAlH}_4$  en 15 ml de THF seco,se adiciona una solución de 0.9372g(4.18 mmol) de éster(3') en 10 ml de THF seco,la reacción se sigue por placa comparativa y despues de 4 hrs. no hay materia prima.La reacción se trabaja siguiendo la técnica "113",se filtra y el residuo se lava con éter,se evapora el disolvente,resultando un sólido blanco(p.f.=100-105°) 0.77g(94% de rendimiento) del diol 4 .

rmp(acetona y agua deuteradas):7.10( $S_{\text{ancho}}$ ,1H),4.75(T,J= 6 Hz,1H),3.30(S,2H),2.0(S,3H),1.10(S,3H) para uno de los diastereoisómeros.Y adicionalmente señales sencillas en 3.40 y 0.90 para 2H y 3H res-

pectivamente del otro diastereoisómero (relación de 7:3 entre los dos diastereoisómeros).

### Síntesis de 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-formilbenzofuran-4(5H)-ona(5)

La reacción se hizo en un matraz de fondo redondo de 100 ml de 1 boca, con trampa de humedad, y provisto con agitador magnético. Se suspenden 2.17g (2 equivalentes) de clorocromato de piridinio en 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se le adicionan rápidamente 0.9698g (4.94 mmol) del diol 4 disueltos en 5ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (y algunas gotitas de piridina), la reacción se sigue por placa comparativa. Cuando ya no haya materia prima se agregan 150 ml de éter y se decanta sobre florisil, se lava y evapora el disolvente. El crudo de la reacción que es una mezcla de alcohol-cetona 5' y aldehído-cetona 5, se le repite el tratamiento anterior y el producto crudo se purifica en columna rápida utilizando como eluyente hexano (75); Acetato de etilo (25). Se obtuvieron 0.6083g de aldehído cetona 5 (64% de rendimiento), p.f. = 67-70°.

Nota: Si se adicionan 4 equivalentes de oxidante la reacción tarda mucho, incluso hay formación del ácido 3 y no hay desaparición total del diol 4.

Ir (solución en  $\text{CHCl}_3$ ): 3020  $\text{cm}^{-1}$  aromático, 2710  $\text{cm}^{-1}$  (débil), 1735 y 1680  $\text{cm}^{-1}$  C=O (aldehído y cetona  $\alpha$ ;  $\beta$  no saturada).

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.50 (s, 1H), 7.10 (s ancho, 1H), 3.25 y 2.75 (2D, J = 18 Hz, sistema AB, 2H), 2.75 y 2.45 (2D, J = 16 Hz, sistema AB, 2H), 2.15 (D, J = 1.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H).

### Síntesis de 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-vinilbenzofuran-4(5H)-ona(6)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 bocas, con trampa de humedad, provisto con agitador magnético y entrada para  $\text{N}_2$ . Se colocan 1.23g (3.4 mmol) de  $\phi_3\text{PCH}_2\text{Br}$  en 10 ml de THF seco y se le adiciona una solución de n-BuLi (218.9 mg, solución en hexano) formándose un precipitado de color amarillo. Se deja bajo agitación por 15 mins. y se le adiciona una solución de 0.6g (3.15 mmol) de aldehído 5 en 5 ml de THF se-

co. La reacción se sigue por placa comparativa, y terminada esta se adiciona hexano se decanta sobre florisil, se laba y evapora el disolvente, se purifica en columna rápida (AcOEt 20:Hex 80). Se obtuvieron 0.3571 g (60% de rendimiento) de producto puro 6 (se puede purificar destilándolo de bola a bola).

rmp(CDCl<sub>3</sub>): 7.05 (s, 1H), 5.83 (DD,  $J_{cis} = 10.5$  Hz y  $J_{trans} = 18$  Hz), 5.00 (D,  $J_{trans} = 18$  Hz, 1H), 4.95 (D,  $J_{cis} = 10.5$  Hz, 1H), 2.90 y 2.70 (2D,  $J = 16.5$  Hz, sistema AB, 2H), 2.55 y 2.32 (2D,  $J = 15$  Hz, sistema AB, 2H), 2.16 (D,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.20 (s, 3H).

### Síntesis de 3-etoxi-5,5-dimetil-6-(1'-hidroxietyl)ciclohex-2-en-1-ona (10)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 bocas, provisto con entrada para N<sub>2</sub>, trampa de humedad, capucha de hule, y agitador magnético. Se colocan 0.36g (3.5 mmol) de diisopropilamina en 10 ml de THF seco, y 0.23 g (3.5 mmol) de n-BuLi (solución en hexano) enfriando a -78°C, se le adicionan 0.5g (3 mmol) del éter de enol 9, en 10 ml de THF seco, dejando bajo agitación por 6 hrs. Se adicionan 0.66 ml (0.52g, 12 mmol) de acetaldehído recién destilado en 5 ml de THF, y se deja agitando por 10 mins., se agrega en frío 0.22g (3.5 mmol) de ácido acético glacial. Se evapora el THF y se le adicionan 20 ml de agua, se extrae con éter ó AcOEt, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se evapora el disolvente. Se purifica en columna cromatográfica, usando como eluyente Hex (80):AcOEt (20) y sílice 70-230 mallas, obteniéndose 0.5453g (86% de rendimiento) de producto puro 10.

ir (película): 3400 cm<sup>-1</sup> OH, 1630 y 1610 cm<sup>-1</sup> C=O y C=C del éter de enol, 1210 cm<sup>-1</sup> C-O.

rmp(CDCl<sub>3</sub>): 5.40 (s, 1H), 3.90 (C,  $J = 6$  Hz, 2H, y sobrepuesto S<sub>ancho</sub>, 1H), 3.60 (S<sub>ancho</sub>, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O), 2.23-2.40 (M, 3H), 1.30 (T,  $J = 6$  Hz, 3H), 1.15 (s, 6H).

### Síntesis de 6-(Z)-etiliden-3-etoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (11b) y 6-(E)-etiliden-3-etoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (11a)

1) El tratamiento del compuesto 10 con alúmina (activada a 100° y 2 mm Hg por 3 hrs.) en THF sin subir la temperatura de 35°, no se deshi-

drató.

- 2) El tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  en piridina de 10 dió como resultado una reacción muy sucia y lenta, no se consume toda la materia prima.
- 3) En un matraz de fondo redondo de 50 ml de 1 boca, provisto con trampa de humedad y agitador magnético. Se colocan 0.4g (2 mmol) de 10 en 10 ml de piridina, se enfría a  $0^\circ$  con baño de hielo agua, y se adicionan lentamente 0.433g (0.26 ml, 2.7 mmol) de  $\text{POCl}_3$ , apareciendo de inmediato un precipitado amarillo-naranja. Después de 1 hr. se agrega agua, se extrae con éter. El crudo (243 mg) se purifica en placa fina (20x20) utilizando como eluyente Hex(80):AcOEt(20), obteniéndose 185.3 mg de 11b y 16 mg de 11a (55% de rendimiento).

rmp: Para 11b, 5.8 (C, J= 7.5 Hz, 1H), 5.36 (S, 1H), 3.86 (C, 2H), 2.3 (S, 2H), 1.96 (D, J= 7.5 Hz, 3H), 1.33 (T, 3H), 1.2 (S, 6H). Para 11a, 6.8 (C, J= 7.5 Hz, 1H), 5.4 (S, 1H), 3.9 (C, 2H), 2.3 (S, 2H), 1.93 (D, J= 7.5 Hz, 1H), 1.33 (S y T, 6H y 3H respectivamente). Se utilizó  $\text{CDCl}_3$ .

#### Síntesis de 6-acetil-5,5-dimetil-3-etoxiciclohex-2-en-1-ona (13)

La reacción se hizo en un matraz de fondo redondo de 100 ml de 1 boca, con trampa de humedad, y provisto con agitador magnético. Se suspenden 0.73g (3.4 mmol) de  $\text{Pi-CrO}_3 \cdot \text{HCl}$  en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se le adicionan rápidamente 0.678g (3.2 mmol) de 10 en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la reacción se sigue por placa comparativa. Se agregan 100 ml de éter y se decanta sobre florisil, se lava y se evapora el disolvente. El crudo se purificó en cromatografía en columna, eluyendo con Hex(65):AcOEt(35) en sílice 70-230 mallas, obteniéndose 365 mg de producto puro 13 (65% de rendimiento) y 106 mg de materia prima.

ir (película): 1710  $\text{cm}^{-1}$  C=O de metil cetona, 1650 y 1600  $\text{cm}^{-1}$  C=O y C=C del éter de enol, 1200 y 1100  $\text{cm}^{-1}$  C-O.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.26 (S, 1H), 3.90 (C, J= 7 Hz, 2H), 3.33 (S, 1H), 2.00 y 2.90 (2D, J= 18 Hz, sistema AB, 2H), 2.23 (S, 3H), 1.33 (T, J= 7 Hz, 3H), 1.10 (2S, 6H).



Síntesis de 5,5-dimetil-3-etoxi-6-hidrohiisopropilciclohex-2-en-1-ona  
(14)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 bocas, provisto con entrada para  $N_2$ , trampa de humedad, capucha de hule, y agitador magnético. Se colocan 84 mg (2.2 equivalentes, 3.8 mmol) de MeLi (solución en éter, 31 mg/ml), y se le adicionan 0.365g (1.74 mmol) de 13 disueltos en 10 ml de THF seco, se deja bajo agitación a temperatura ambiente. Se sigue por placa comparativa (casi de inmediato aparecen productos). Se adicionan 5 ml de agua y se extrae con éter, el crudo se purifica en cromatografía en columna usando como eluyente Hex(70), AcOEt(30), obteniéndose 180 mg de 9 y 30 mg de 14 (aproximadamente 71% de rendimiento).

Ir (película): 3400  $cm^{-1}$  OH; 1650 y 1600  $cm^{-1}$  C=O del éter de enol, 1220  $cm^{-1}$  C-O.

rmp (CDCl<sub>3</sub>): 5.26 (s, 1H), 3.90 (c, J=7 Hz, 2H, y sobrepuesto una señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.70 y 2.00 (2d, J=16 Hz, sistema AB, 2H), 1.32 (t, J=7 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.06 y 1.03 (2s, 6H).

Síntesis de 3-etoxi-2-ciclohexenona (19)

Gannon W.F. and House H.O., Org. Syntheses Coll. Vol. V, 539 (1973).

Síntesis de 4-metil-1-yodo- $\Delta^3$  penteno (18)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas, provisto con embudo de adición, tapón de hule, y corriente de  $N_2$ . Se colocan 2.43g (0.1 mol) de viruta de magnesio y se la adiciona lentamente una solución de yoduro de metilo (14.19g, 0.1 mmol) en 40 ml de éter anhidro, dejándose bajo agitación hasta casi desaparición total del magnesio. Se le adiciona una solución de ciclopropil metil cetona (8.2g, 0.1 mmol) en 10 ml de éter anhidro, gota a gota. El aducto del Grignard formado se le adiciona lentamente, con agitación y enfriando a 0° una solución concentrada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15 ml concentrado/30 ml de agua) manteniendo la tempe-

ratura abajo de 10°. Después de que la adición es completa se continúa la agitación por 30 mins. Se extrae con éter, se decolora con sulfito de sodio al 5% y neutraliza con solución acuosa de carbonato de sodio al 5%, lavando con solución saturada de NaCl y secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se destila el crudo a 65°/10 mm Hg, obteniéndose 14.18g (72%) de producto puro.

rmp(CCl<sub>4</sub>): 1.63(S, 3H), 1.7(S, 3H), 2.56(DD, 2H), 3.00(T, 2H), 5.03(T<sub>ancho</sub>, 1H)

Si se quiere preparar el compuesto bromado o clorado se adiciona HCl ó HBr concentrados en lugar de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

### Síntesis de 3-(4-metilpent-3-enil)ciclohex-2-en-1-ona (20)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas, provisto con embudo de adición, tapón de hule y corriente para N<sub>2</sub>. Se colocan 0.34g (14 mmol) de viruta de magnesio en 15 ml de éter seco, se le adiciona una solución de 4-metil-1-yodo- $\Delta^3$  penteno 3.05g (14 mmol) en 30 ml de éter seco, para iniciar la reacción es necesario adicionar un cristal de I<sub>2</sub>. Se deja bajo agitación hasta casi desaparición total de magnesio. Se le adicionan 0.8g (5.7 mmol) de 3-etoxi-2-ciclohexenona en 20 ml de éter seco, gota a gota, dejando bajo agitación por 3.5 hrs. Se acidula con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%, dejando bajo agitación por 20 mins., se extrae con éter, se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lava con agua, se seca y evapora el disolvente. Se purifica en columna rápida, usando como eluyente Hex(90):AcOEt(10), obteniéndose 0.97g (96% de rendimiento) de producto 20 puro.

ir(película): 1670 y 1620 cm<sup>-1</sup> carbonilo y doble ligadura

rmp(CCl<sub>4</sub>): 5.70(S, 1H), 5.05(S<sub>ancho</sub>, 1H), 1.7-2.3(M<sub>ancho</sub>, 10H), 1.66(S, 3H), 1.6(S, 3H).

### Síntesis de 4,5-dihidro-3-metil-6-(4-metilpent-3-enil)benzofurano (22)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 bocas, provisto con entrada para N<sub>2</sub>, trampa de humedad, capucha de hule, y de agitador magnético. Se colocan 112mg (1.5 eq, 1.1 mmol) de diisopropilamina disueltos en 2 ml de

THF seco, se le adicionan 70.4 mg (1.1 mmol) de n-BuLi (solución en hexano), se enfria a  $-78^{\circ}$  y se le adiciona gota a gota una solución de 20, 133 mg (0.74 mmol) en 2 ml de THF seco. Se deja bajo agitación por 20 min. y se le adicionan 111 mg de  $ZnCl_2$  en THF seco (147 mg de  $ZnCl_2$ /ml THF), se deja agitando 5 mins.. Se le adicionan 177 mg del éter THP del acetol en 3ml de THF seco, dejando llevar la temperatura hasta  $-40^{\circ}$  (baño de hielo seco- $CCl_4$  y un poco de  $CHCl_3$ ), y agitar por 1 hr. mas. Se agregan 45 mg de ácido acético glacial, se evapora el THF, se le adiciona 10 ml de agua y se extrae con AcOEt, se seca y evapora.

El crudo se disuelve en THF(2);  $H_2O$ (1), y se le agregan unos cristales ácido p-toluensulfónico, se calienta a reflujo ( $60-65^{\circ}$ ), hasta desaparición de materia prima. El crudo se pasa por cromatografía en columna, usando como eluyente Hexano, obteniéndose 79.5 mg (49% a partir de 20) del dihidrofuroentaleno 22.

Nota: La formación del furano se puede realizar con THF ó acetona a la misma temperatura (sin agua).

El  $ZnCl_2$  se secó al vacío y calentando el matraz directamente con un mechero de Bunsen.

El dihidrofuroentaleno 22 descompone rápidamente, dando trazas del Furoentaleno.

rmp( $CDCl_3$ ): 1.6(S, 3H), 1.65(S, 3H), 1.93(D,  $J= 1.5$  Hz, 3H), 2.1-2.66(M, 8H), 5.1( $S_{ancho}$ , 1H), 6.05(S, 1H), 7.00(S, 1H).

CONCLUSIONES

- 1.-Con la síntesis del 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-vinilbenzofuran-4(5H)-ona(6) se demuestra que es posible acoplar el método de síntesis de furanos de Hagiwara con la reducción de Birch-dialquilación.
- 2.-Nuestra preparación de 6,7-dihidro-3,6-dimetil-6-vinilbenzofuran-4(5H)-ona(6) representa síntesis totales formales de varios productos naturales terpénicos y que dado lo conveniente del método, los hace ahora mas fácilmente disponibles.
- 3.-Aunque los intentos por mejorar la síntesis de Curzerenona no fueron afortunados, de los resultados obtenidos con compuestos modelo se demuestra que es el factor estérico el responsable de esta falla.
- 4.-Se intentó aplicar la metodología al caso del Furoentaleno sin éxito aunque por razones diferentes a las propias de las reacciones involucradas. Sin embargo, se encontró una ruta sintética alternativa al Furoentaleno que procede en solo 3 pasos, lo que representa a la fecha, la síntesis mas corta a este producto natural.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Síntesis de Bilobanona, H. Escalona y L.A. Maldonado, *Synthetic Comm.* 10, 857 (1980).
- 2) N. Manjarrez, Experimentos en la síntesis de terpenos. Informe de trabajo, Facultad de Química, UNAM (1981).
- 3) H. Hagiwara, H. Uda y T. Kodoma, *J.C.S. Perkin* 1, 963 (1980).
- 4) Tesis desarrolladas en el laboratorio:
  - a) A. Casares. Algunos usos de ácidos dihidrobenzoicos en síntesis, Tesis de Doctorado, Facultad de Química, UNAM (1980).
  - b) J.A. Guzman. El mecanismo de la reducción de Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos. Estudios sintéticos dirigidos a la preparación de la vernolepina. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM (1984).
- 5) Devon T.K. y Scott A.I., *Handbook of Naturally occurring Compounds*, Academic Press. N.Y., Vol II (1972).
- 6) M. Miyashita, T. Kumesawa y A. Yoshikoshi, *Chem. Letters*, 593 (1981).
- 7) A. Gopalan y P. Magnus, *J.A.C.S.*, 102, 1756 (1980).
- 8) E.J. Corey y W. Suggs, *Tetrahedron Letters*, 2647 (1975).
- 9) Deshidrataciones realizadas en el mismo laboratorio:
  - a) Observaciones no publicadas por Oee-Sook Park (1975).
  - b) O. Soria y L.A. Maldonado, *Synthetic Comm.* 13, 1093 (1983).
- 10) S. Torii, J. Inokuchi y H. Ogawa, *J.O.C.*, 44, 3412 (1979).
- 11) H.A. Reich y S.K. Shali, *J.A.C.S.* 97, 3250 (1975).
- 12) A.J. Weinheimer y P.H. Washecheck, *Tetrahedron Letters*, 3315 (1969).
- 13) F. Kido, Y. Noda, T. Murayama, C. Kabuto y A. Yoshikoshi, *J O.C.*, 46, 4264 (1981).
- 14) D.E. Bergstrom y P. A. Reddy, *J. Heterocyclic Chem.*, 20, 469 (1983).
- 15) W. Biernacki y A. G. Dula, *Synthesis* [1] 37 (1979).
- 16) H. Hagiwara y H. Uda, *J.C.S. Perkin Trans I*, 91 (1984).