



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**PREPARACIÓN DE DIHIDROFURANOS MEDIANTE CATÁLISIS FOTOREDOX Y
ESTRATEGIAS PARA LA SÍNTESIS DE LA (-)-CURVULARINA**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Jorge Victoria Miguel

ASESOR

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, Agosto 2023.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**PREPARACIÓN DE DIHIDROFURANOS MEDIANTE CATÁLISIS FOTOREDOX Y
ESTRATEGIAS PARA LA SÍNTESIS DE LA (-)-CURVULARINA**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. JORGE VICTORIA MIGUEL

ASESOR

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Instituto de Química, UNAM



Ciudad de México, 2023

COMITÉ TUTORAL:

DR. ALEJANDRO CORDERO VARGAS

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

DR. JESÚS ARMANDO LUJÁN MONTELONGO

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

VOCAL: DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA

VOCAL: DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

VOCAL: DR. FERNANDO SARTILLO PISCIL

SECRETARIO: DR. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 2-2 del departamento de Química Orgánica del Instituto de Química, UNAM. Bajo la asesoría del Dr. Alejandro Cordero Vargas.

PARTE DE ESTE TRABAJO SE PUBLICÓ EN:

- Jorge Victoria-Miguel, William H. García-Santos and Alejandro Cordero Vargas. A Visible Light Ru-Catalyzed Photoredox Access to Substituted Dihydrofurans. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 9088-9099.

PARTE DE ESTE TRABAJO SE PRESENTÓ EN:

- Simposio Interno 2022 Instituto de Química UNAM.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme las herramientas necesarias para mi formación profesional y personal. Al Instituto de Química, por el acceso a las instalaciones, reactivos y los equipos utilizados en el presente trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de becario **811826**), así como al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por el apoyo otorgado durante mi estancia en el programa.

A los proyectos CONACyT **A1-S-7825** y PAPIIT **IN2000723** por los financiamientos concedidos para la realización de diversos trabajos de investigación.

Al Dr. Alejandro Cordero Vargas por permitirme formar parte de su grupo de investigación y por todas sus enseñanzas.

Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y al Dr. Jesús Armando Luján Montelongo, miembros del comité tutorial, por todo su tiempo y orientación durante mi estancia en el programa.

A los miembros del jurado designado, por sus valiosas aportaciones a este trabajo.

A la Dra. Beatriz Quiroz García, Dra. Celia Bustos Brito, Dra. Carmen García Gonzales, Q. María de los Ángeles Peña González y Dra. Adriana Romo Pérez por el soporte, capacitación y servicios relacionados a las técnicas instrumentales.

A mis amigos y colegas del Laboratorio 2,2 así como laboratorios vecinos: William García, Francisco Fuentes, Jefferson Mateus, Mónica Carillo, Javier Ordoñez, Luis Vázquez, Arely Solís, René Campos, Diego Espejel, Manuel Pastrana, Hugo Torres. Por hacer todo más ameno.

Dedicada con mucho cariño a...

Mis padres **Eduardo Victoria** y **Epifania Miguel**. Su esfuerzo, perseverancia y dedicación siempre será un ejemplo por seguir. Por creer en mí y animarme a seguir.

Mis hermanos y cuñadas **Eduardo, Alejandro, Nayeli** y **Belén**, por todos los increíbles momentos que hemos compartido a lo largo de tantos años. Por sus grandes consejos.

A **Diana Prado**, por ser parte fundamental de este viaje. Por todo su apoyo, cariño y sus valiosos consejos.

Mis tíos **Thomas** y **Ninfa** por toda la motivación y el apoyo.

Contenido

ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN GENERAL.....	12
ABSTRACT	13
CAPÍTULO I: PREPARACIÓN DE DIHIDROFURANOS MEDIANTE CATÁLISIS FOTOREDOX.....	14
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	15
1.1 Fotoquímica y la fotocatalisis	15
1.2 Fotocatalizadores y mecanismos involucrados	18
1.3 2,3-Dihidrofuranos	23
1.4 Síntesis de 2,3-dihidrofuranos.....	24
1.4.1 Métodos basados en ciclopropanación-expansión de anillo	24
1.4.2 Métodos basados en anillación promovida por base.....	26
1.4.3. Métodos basados en generación radicalaria oxidante	28
1.4.4. Métodos basados en fotocatalisis	29
1.5 Trabajo previo realizado en el grupo de investigación.....	31
2. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO.....	35
2.1 Hipótesis	35
2.2 Objetivos	35
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
4. CONCLUSIONES.....	53
5. PERSPECTIVAS	54

6. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	55
6.1 Síntesis de los precursores radicalarios.....	56
6.2 Procedimiento experimental general para las reacciones fotocatalíticas.....	57
6.3 Síntesis de los dihidrofuranos	60
CAPÍTULO II: ESTRATEGIAS PARA LA SÍNTESIS DE LA (-)-CURVULARINA	78
7. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	79
7.1 Macrólidos resorcinólicos	79
7.2 (-)-Curvularina (167).....	80
7.3 Síntesis previas de la (-)-curvularina (167)	81
7.3.1 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Gerlach.....	82
7.3.2 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Bracher.....	83
7.3.3 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Kunz	84
7.3.4 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Mohapatra	85
7.3.5 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Stoltz.....	86
7.3.6 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Jennings	87
7.3.7 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Yun He	88
7.4 Benzociclobutenoles.....	90
7.5 Trabajo previo realizado en el grupo de investigación.....	92
8. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO	94
8.1 HIPÓTESIS	94
8.2 OBJETIVOS.....	95
9. PROPUESTA SINTÉTICA INICIAL	96
10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	97

10.1 Síntesis del <i>orto</i> -bromotriflato 264.....	97
10.2 Síntesis del silil cetal de cetena 272	97
10.4 Preparación del benzociclobutenol 182	111
11. CONCLUSIONES.....	122
12. PERSPECTIVAS	123
13. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	124
ANEXO: PUBLICACIÓN DERIVADA DEL TRABAJO	131

ABREVIATURAS

(COCl)₂	Cloruro de oxalilo
1,2-DBE	1,2-Dibromoetano
Ac	Acetilo
Ac₂O	Anhídrido acético
ACCN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	1,1'-Azobisisobutironitrilo
AlI₃	Triioduro de aluminio
AlI	Alilo
ATR	Reflectancia total atenuada
ATRA	Adición radicalaria de transferencia de átomo
BF₃·OEt₂	Eterato de trifluoruro de boro
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
CaH₂	Hidruro de calcio
CCF	Cromatografía en capa fina
CFL	Lámpara fluorescente compacta
COSY	Espectroscopía de correlación ¹ H- ¹ H
DAIB	Diacetoxiyodobenceno
DAL	Lactonas dihidroxifenilacéticas ácidas
DART	Análisis directo en tiempo real
DBPO	Peróxido de benzoílo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N</i> '-Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEC	Carbonato de dietilo
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	<i>N,N</i> '-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DMPU	<i>N,N</i> '-Dimetilpropilenurea
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EM	Espectrometría de masas
EnT	Transferencia de energía
ET	Transferencia electrónica
Et₃SiH	Trietilsilano
FC	Fotocatalizador

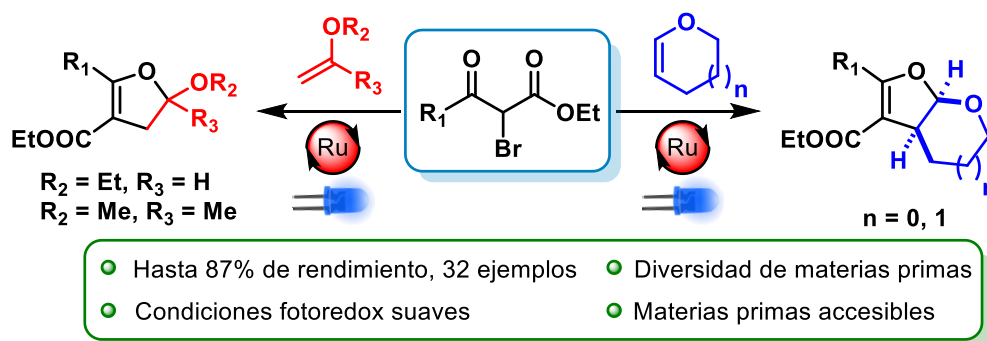
FTIR	Espectroscopía de infrarrojo de transformada de Fourier
GP	Grupo protector
Grubbs II	Catalizador de Grubbs de segunda generación
HMBC	Correlación heteronuclear de enlaces múltiples
HOMO	Orbital molecular ocupado más alto
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple
IC	Conversión interna
Ir(ppy)₃	Tris(2-fenilpiridina)iridio(III)
ISC	Cruce de intersistema
KSA	Alquilsilil acetales de cetena
LDA	Diisopropilamida de litio
LED	Diodo emisor de luz
LHMDS	Hexametildisilazano de litio
LTMP	Tetrametilpiperidina de litio
LUMO	Orbital molecular desocupado más bajo
<i>m</i>-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
MeCN	Acetonitrilo
MeI	Yoduro de metilo
MeOH	Metanol
MeONa	Metóxido de sodio
MHz	Mega Hertz
MLCT	Transferencia de carga metal a ligante
Mn(OAc)₃	Acetato de manganeso (III)
MP	Materia prima
MW	Microondas
NaH	Hidruro de sodio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Butillitio
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -Yodosuccinimida
NOE	Efecto nuclear Overhauser
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
Oxone®	Peroximonosulfato de potasio
PCC	Clorocromato de piridinio
Pd/C	Paladio sobre carbono
PDC	Dicromato de piridinio
PKS	Policétido sintasa
PMB	<i>para</i> -Metoxibencilo
POCl₃	Oxicloruro de fósforo
PPh₃	Trifenilfosfina

RAL	Lactonas resorcinílicas ácidas
Rh₂(OOct)₄	Bis octanoato de rodio(II)
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ru(bpy)₃Cl₂	Cloruro de tris(bipiridina)rutenio(II)
Ru(PPh₃)₃Cl₂	Diclotris(trifenilfosfina)rutenio(II)
SET	Transferencia monoelectrónica
S_n	Energías vibracionales
SO₃·Py	Trióxido de azufre acomplejado con piridina
t.amb.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil
TBPB	Peroxibenzoato de <i>tert</i> -butilo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
<i>t</i>-BuLi	<i>tert</i> -Butillitio
TCBC	Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo
TEA	Trietilamina
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
Tf	Triflato
Tf₂O	Anhídrido triflico
TFA	Ácido trifluoroacético
TFFA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N,N'</i> -Tetrametileendiamina
TMS	Trimetilsilil
T₁	Estado triplete
Ts	Tosilo
TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
UV	Ultravioleta
XantPhos	(9,9-Dimetil-9 <i>H</i> -xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano)

RESUMEN GENERAL

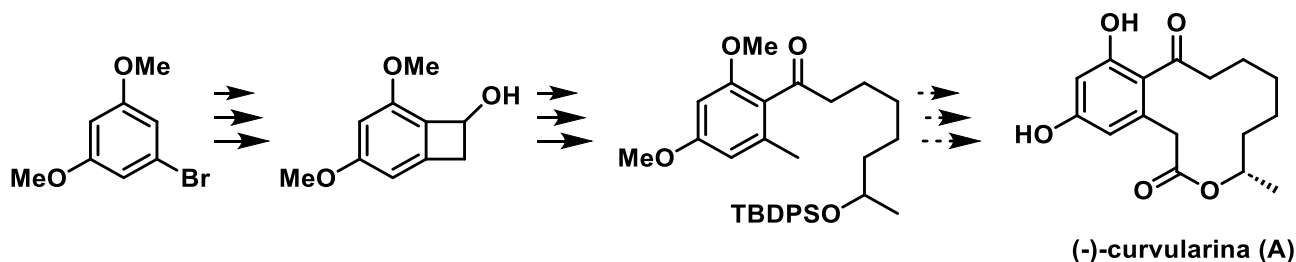
En esta tesis se desarrollaron dos proyectos independientes los cuales se muestran en dos capítulos.

En el primer capítulo se describe un método eficaz para la síntesis de 2,3-dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox utilizando $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$. El enfoque emplea 2-bromocetoésteres como precursores radicalarios y éteres de alquilenol como aceptores. El ciclo fotoredox da lugar a un ion oxonio, el cual es capturado por un nucleófilo interno que da origen a los dihidrofuranos correspondientes. Asimismo, los productos obtenidos contienen un acetal en el carbono C-2, lo que permite su transformación en una variedad de compuestos heteroaromáticos y no aromáticos (Esquema I).



Esquema I. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox.

En el segundo capítulo, se presentan diversas estrategias planteadas para la síntesis de la (-)-curvularina (**I**), un producto natural aislado de los hongos *Curvularia sp*, *Penicillium sp*, *Eupenicillium sp* y *Chrysosporium lobatum*, el cual ha mostrado actividad antiinflamatoria, antifúngica y anticancerígena. La síntesis contemplada considera como intermediario clave la construcción de un benzociclobutenol, el cual mediante una apertura electrocíclica conrotatoria, da lugar a un intermediario de utilidad para la síntesis total de la (-)-curvularina (**A**) (Esquema II).

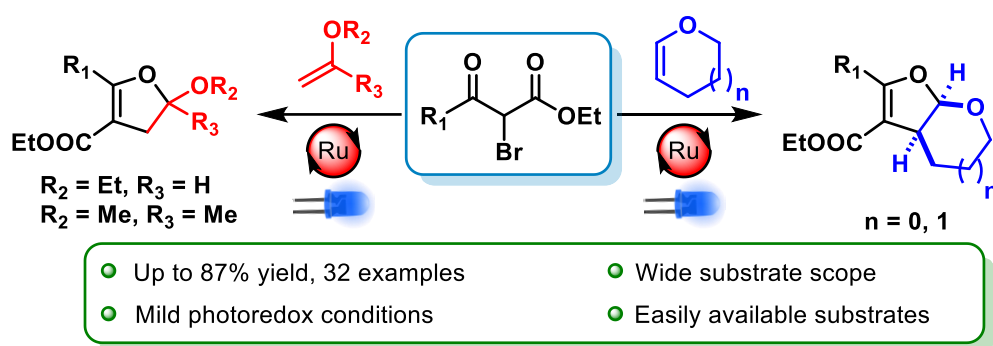


Esquema II. Estudio sintético para la (-)-curvularina (**A**).

ABSTRACT

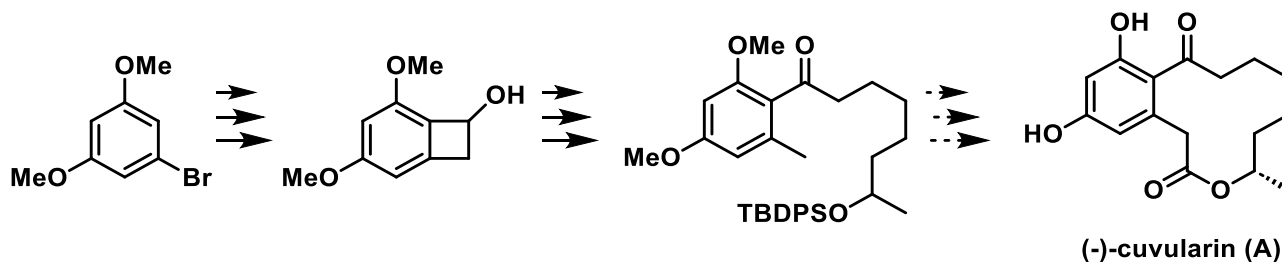
In this thesis, two independent works are reported, resumed in two chapters.

In the first chapter an efficient methodology for the synthesis of 2,3-dihydrofurans by photoredox catalyst using $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ is described. The approach employs 2-bromoketoesters as radical precursors and alkyl enol ethers as acceptors. The photoredox cycle yields an oxonium ion that is captured by an internal nucleophile to render the corresponding dihydrofurans. Moreover, the obtained products contain a versatile acetal moiety at C-2, allowing its transformation into a diverse variety of heteroaromatic and nonaromatic compounds. This method could serve as an important tool in the synthesis of complex tetrahydro- and dihydrofurans as well as heteroaromatic structures (Scheme I).



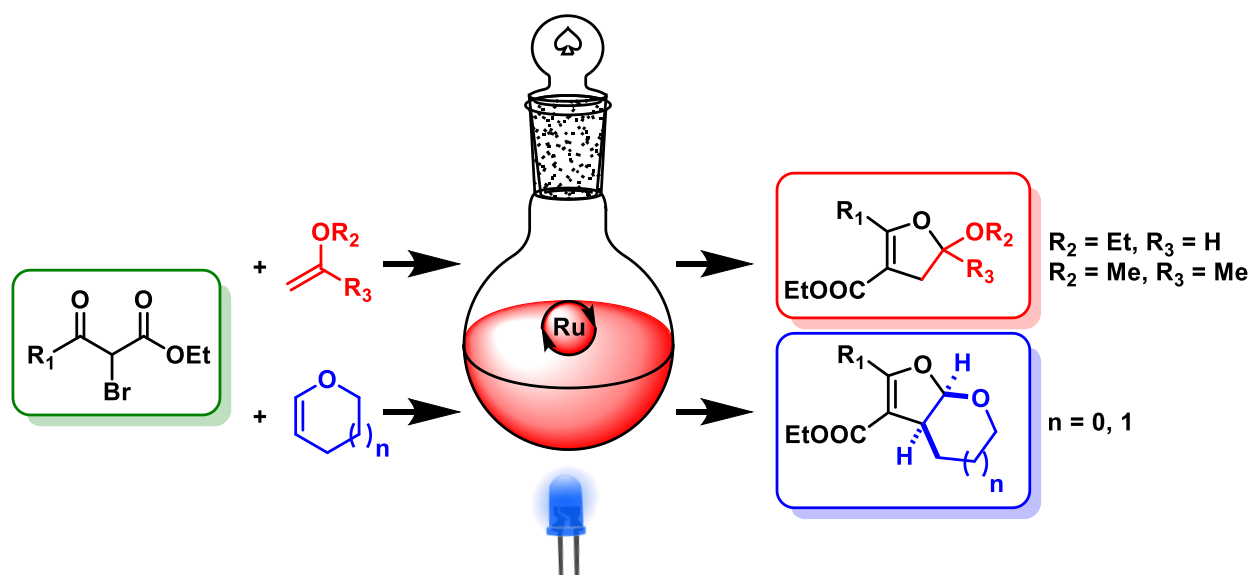
Scheme I. Synthesis of 2,3-dihydrofurans by photoredox catalyst.

In the second chapter, various strategies for the synthesis of (-)-curvularin (**I**), a natural product isolated from the fungi *Curvularia sp.*, *Penicillium sp.*, *Eupenicillium sp.* and *Chrysosporium lobatum* are described. This natural product has showed excellent anti-inflammatory, anti-fungal and anti-cancer activities. The strategy employs a benzocyclobutenol as the key intermediate, which is then opened by an electrocyclic conrotatory reaction. This gives rise to a useful compound for the total synthesis of the (-)-curvularin (**A**) (Scheme II).



Scheme II. Synthetic study of (-)-curvularin (A).

Capítulo I: Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox



1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 Fotoquímica y la fotocatalisis

La fotoquímica ha sido considerada como una herramienta poderosa en la química orgánica desde finales del siglo XIX, particularmente por la posibilidad de llevar a cabo transformaciones químicas que serían difíciles de percibir de otra manera a través del uso de la luz como fuente de energía. Históricamente, la fotoquímica surge como una disciplina que aprovechaba radiación solar, dejando en exposición por tiempos prolongados a las mezclas de reacción.¹ En ese sentido, en el año de 1834, Trommsdorff reportó la primera reacción fotoquímica cuando expuso los cristales del sesquiterpeno α -santonina a la luz solar, mencionando que dichos cristales se tornaban amarillos y estallaban. Pasaron alrededor de 134 años en comprender algunos de los mecanismos involucrados en esta transformación y algunos años más en descifrar completamente el proceso.²

Sin duda alguna, Giacomo Luigi Ciamician y Paul Silber realizaron invaluable aportaciones en la transformación de compuestos orgánicos con el uso de la fotoquímica. Por ello, Ciamician es considerado como el padre la fotoquímica orgánica moderna debido a los estudios sistemáticos en dicha disciplina.³ Entre las transformaciones más sobresalientes que presentaron estos dos investigadores en el año de 1908 se encuentran: cicloadiciones, isomerizaciones de alquenos, oxidaciones, reducciones y rupturas mediadas por fotoquímica.⁴ Después de muchos años de estudio en esta disciplina, Ciamician mencionó que el desarrollo de la fotoquímica significaría un avance en el futuro de la humanidad ya que podría ser una alternativa amigable con el ambiente.⁵ Podemos considerar estas aseveraciones muy revolucionarias para la época en la que realizaron. Desafortunadamente, Ciamician no lograría ver tal progreso, ya que la fotoquímica presentaba diversas limitantes en esa época.

Alternativamente al uso de energía solar, se exploró el uso de radiación UV; sin embargo, este tipo de energía presentaba ciertas desventajas como reacciones colaterales debido a poca selectividad de irradiar determinados grupos. Otra gran desventaja es la necesidad de equipo específico para efectuar las transformaciones. Por estas razones, la fotoquímica permaneció sin un avance significativo durante un

¹ Rigotti, T.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 11169-11190.

² (a) Trommsdorff, H. *Annalen der Pharmacie.* **1834**, 11, 190-207. (b) Natarajan, A.; Tsai, C.; Khan, S.; McCarren, P.; Houk, K.; Garcia-Garibay, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9846-9847.

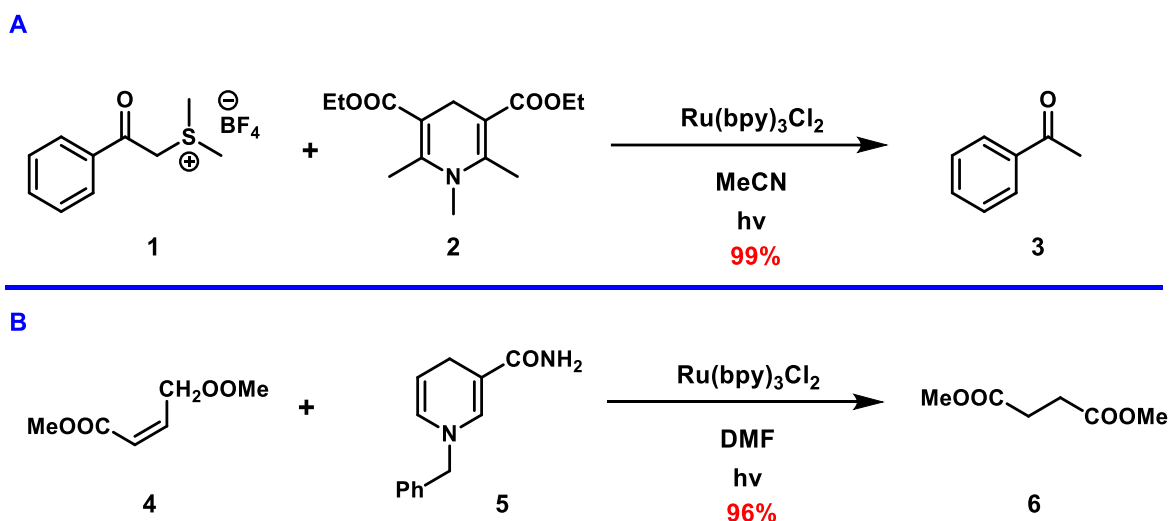
³ Taddia, M. *Chem Educator.* **2012**, 17, 128-132.

⁴ Dichiarante, V.; Albin, A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8, 248-254.

⁵ Ciamician, G. *Science* **1912**, 36, 385-394.

periodo de tiempo largo hasta el surgimiento de otras estrategias como la fotocatalisis y el uso de sensibilizadores.^{1,6}

Usualmente los fotocatalizadores (FC) más empleados son complejos metálicos con ligantes aromáticos que permitan la conjugación de los electrones y algunos colorantes orgánicos, los cuales facilitan la conversión de luz visible en energía química bajo condiciones diversas de reacción.⁷ Los primeros reportes de aplicación de la catálisis fotoredox en la química orgánica se remontan a 1978, en donde Richard Kellogg reportó la reducción de sales de sulfonio a los correspondientes alcanos y tioéteres, usando 1,4-dihidropiridinas y cantidades catalíticas de Ru(bpy)₃Cl₂ en presencia de luz (Esquema 1, A).⁸ Subsecuentemente, los grupos de Pac⁹ y Fukuzumi-Tanaka¹⁰ reportaron la reducción de diversos sustratos orgánicos como olefinas deficientes en electrones, cetonas aromáticas, así como haluros bencílicos y fenílicos bajo condiciones similares de luz visible en presencia de Ru(bpy)₃Cl₂ (Esquema 1, B).



Esquema 1. (A) Desulfuración reductiva reportada por el grupo de Kellogg en 1978. (B) Reducción de olefinas deficientes en electrones reportada por el grupo de Pac en 1981.

Estos dos trabajos podrían ser considerados como pioneros en el campo de la fotocatalisis; sin embargo, esta disciplina permaneció con poca actividad hasta los años 2000 cuando diversos grupos de

⁶ Stephenson, J.; Yoon, T.; MacMillan, D. *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*. Wiley-VCH, **2018**, pp 1-22.

⁷ Shaw, M.; Twilton, J.; MacMillan D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.

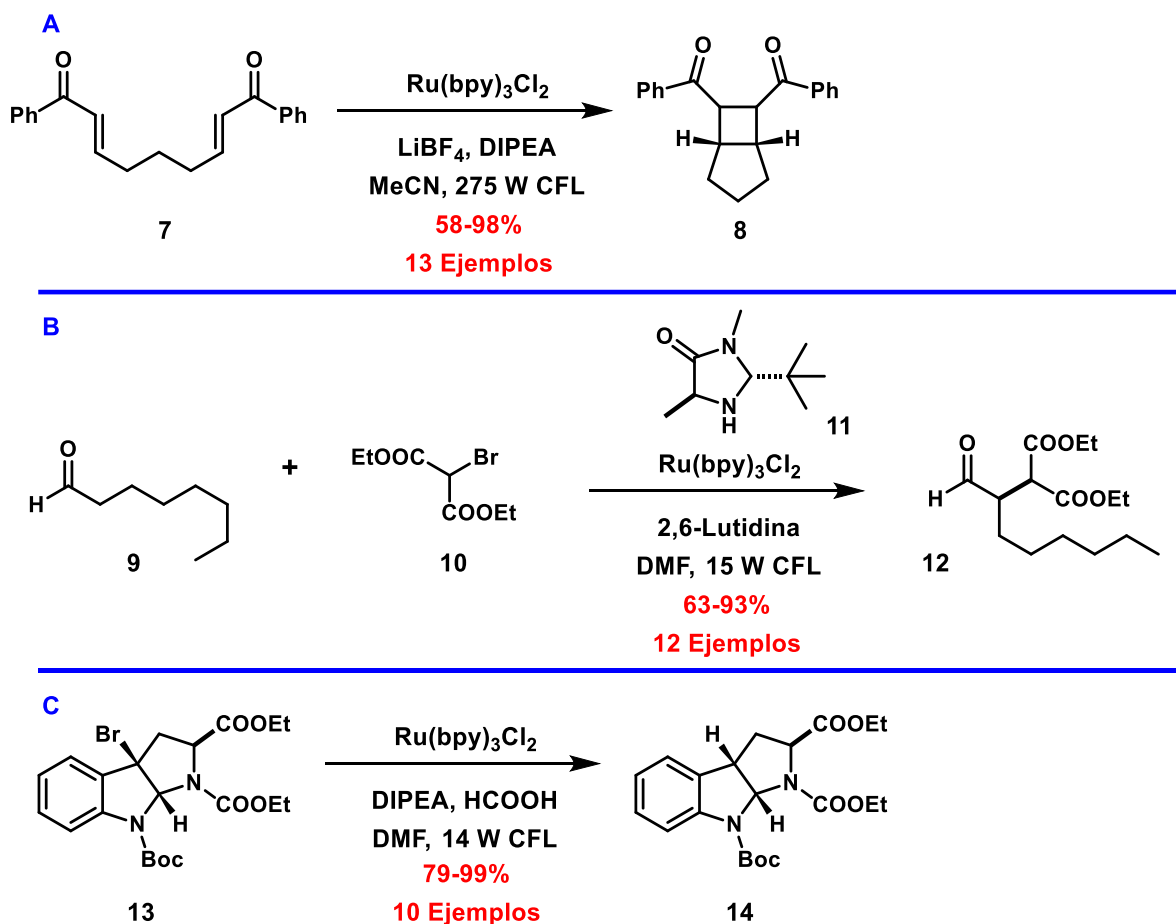
⁸ (a) Hedstrand, D.; Kruizinga, W.; Kellogg, R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255-1258. (b) Van Bergen, T.; Hestrand, D.; Kruizinga, W.; Kellogg, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4953-4962.

⁹ Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyauchi, Y.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495-6497.

¹⁰ Hironaka, K.; Fukuzumi, S.; Tanaka, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 1705-1709.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

investigación evidenciaron nuevas transformaciones y una gran variedad de aplicaciones de la fotocatalisis.⁷ En ese sentido, el grupo de Yoon en el año 2008 reportó la cicloadición [2+2] de enonas mediante el uso de catálisis fotoredox con el uso de una lampara compacta fluorescente (CFL) de 275 W y Ru(bpy)₃Cl₂ (Esquema 2, A).¹¹ En el mismo año, el grupo de MacMillan reportó una metodología asimétrica fotoredox para la α -alquilación de aldehídos mediante el uso de una CFL de 15W y Ru(bpy)₃Cl₂ (Esquema 2, B).¹² Al año siguiente, el grupo de Stephenson reportó una metodología fotoredox para deshalogenación reductora de haluros de alquilo usando Ru(bpy)₃Cl₂ y una CFL de 14W (Esquema 2, C).¹³



Esquema 2. (A) Cicloadición [2+2] reportada por el grupo de Yoon en 2008. (B) α -Alquilación de aldehídos reportada por el grupo de MacMillan en 2008. (C) Deshalogenación reductora reportada por el grupo de Stephenson en 2009.

¹¹ Ischay, M.; Anzovino, M.; Du, J.; Yoon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.

¹² Nicewicz, D.; MacMillan, D. *Science* **2008**, *322*, 77-80.

¹³ Narayanam, J.; Tucker, J.; Stephenson, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.

Estas tres metodologías representan el comienzo de la catálisis fotoredox moderna, debido a que, a partir de entonces comenzaron a publicarse una cantidad inmensa de artículos relacionados con dicha disciplina (Figura 1). La tendencia indica que el desarrollo de esta disciplina ha incrementado rápidamente y sugiere que la publicación de nuevas metodologías fotocatalíticas no se detendrá en próximas fechas.

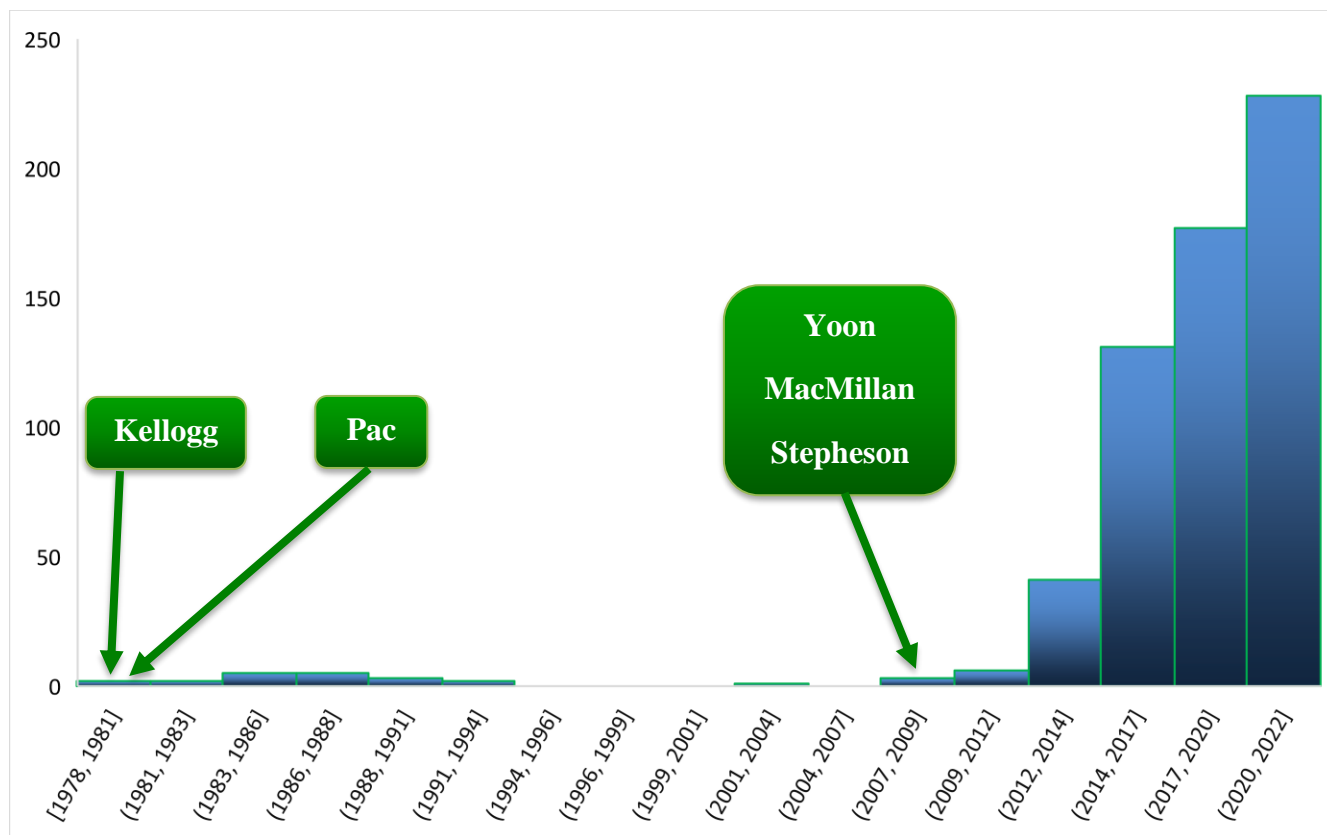


Figura 1. Artículos publicados por año en el campo de la catálisis fotoredox orgánica.¹⁴

A continuación, se describirán las particularidades de los fotocatalizadores más empleados en la disciplina. De igual forma, se describirán los mecanismos mediante los cuales se efectúa la catálisis fotoredox.

1.2 Fotocatalizadores y mecanismos involucrados

En primera instancia es importante mencionar las propiedades adecuadas para que un fotocatalizador sea viable. De acuerdo con MacMillan,⁶ los siguientes criterios fundamentales más deseables en un fotocatalizador son:

¹⁴ Los datos se obtuvieron de la base de datos Scopus. Se realizaron filtros adecuados para que los artículos mostrados estuvieran relacionados con la catálisis fotoredox en el contexto de química orgánica.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

- 1) Poseer una buena absorción de luz en una región del espectro electromagnético, preferentemente en regiones en las que no absorban otras especies presentes en la reacción.
- 2) Tener un alto rendimiento cuántico del estado excitado y con suficiente tiempo de vida de dicha especie (mayor a 10^{-9} s).
- 3) Ser estable en solución.
- 4) Tener un comportamiento redox reversible que permita la regeneración del fotocatalizador.
- 5) Ser accesible sintéticamente y tener la posibilidad de realizar modificaciones en su estructura base para ajustarlo a determinadas condiciones de reacción.

En ese sentido, los complejos de Ru e Ir comercialmente disponibles destacan ampliamente ya que cumplen con estos criterios, aunque también algunos compuestos orgánicos como los colorantes Eosina Y, rosa de bengala, por mencionar algunos, también son de gran utilidad en la fotocatálisis (Figura 2).

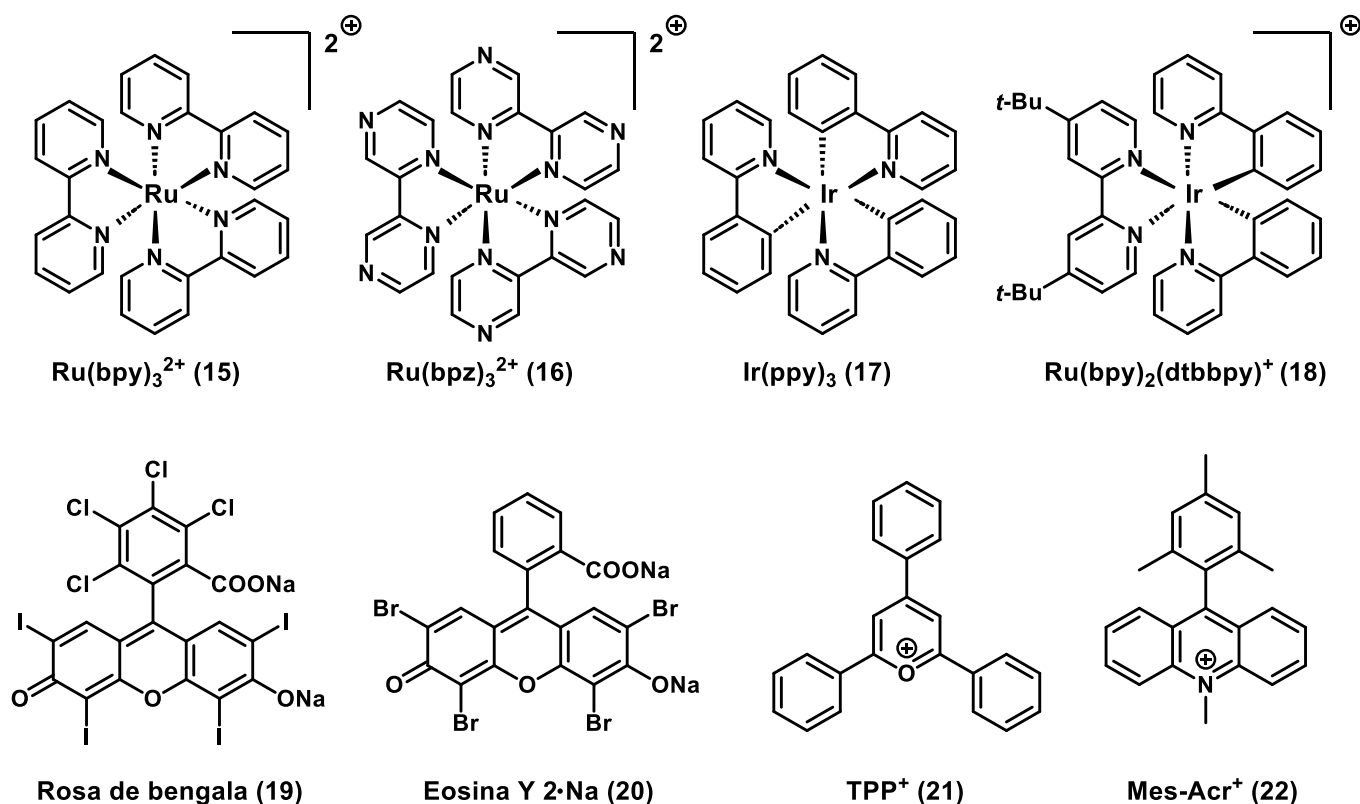
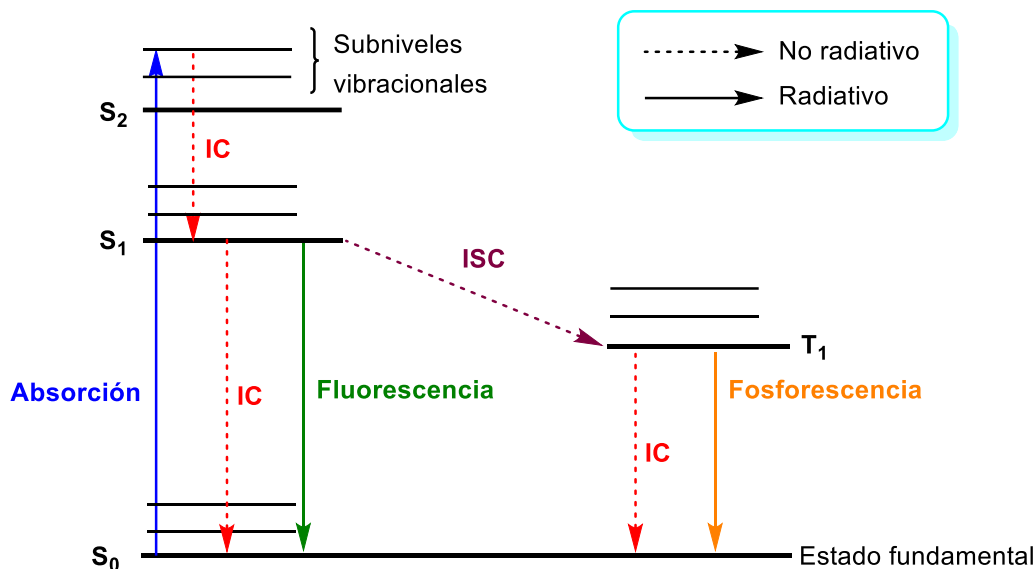


Figura 2. Estructuras químicas de algunos fotocatalizadores comunes comerciales.¹²

De manera general, cuando un compuesto fluorescente entra en contacto con una fuente de luz, la molécula absorbe un fotón y genera una molécula excitada energéticamente. En este punto, se genera la promoción de un electrón del estado basal (S_0) a un nivel singlete excitado (S_1). Dependiendo de la fuente

de energía, es posible alcanzar diversos niveles del estado excitado con diferentes energías vibracionales (S_n), sin embargo, estos subniveles se relajan al nivel energético más bajo, el primer estado singlete excitado (S_1) mediante conversión interna (IC). En este punto, S_1 puede presentar dos procesos distintos, el radiativo (emisión de luz) o el no radiativo (pérdida de calor). En caso de que S_1 retorne a S_0 , se lleva a cabo mediante fluorescencia (radiativo) o bien mediante IC (no radiativo). La otra posibilidad es que S_1 proceda al estado triplete (T_1) por un proceso no radiativo denominado cruce de intersistema (ISC), en el cual un espín sufre una inversión. En este punto, T_1 puede retornar a S_0 mediante fosforescencia (radiativo) o bien mediante un proceso no radiativo de igual forma. Tanto S_1 como T_1 , son los estados excitados más viables para participar en reacciones, ya sea por transferencia de energía (EnT) o transferencia electrónica (ET) (Esquema 3).¹⁵



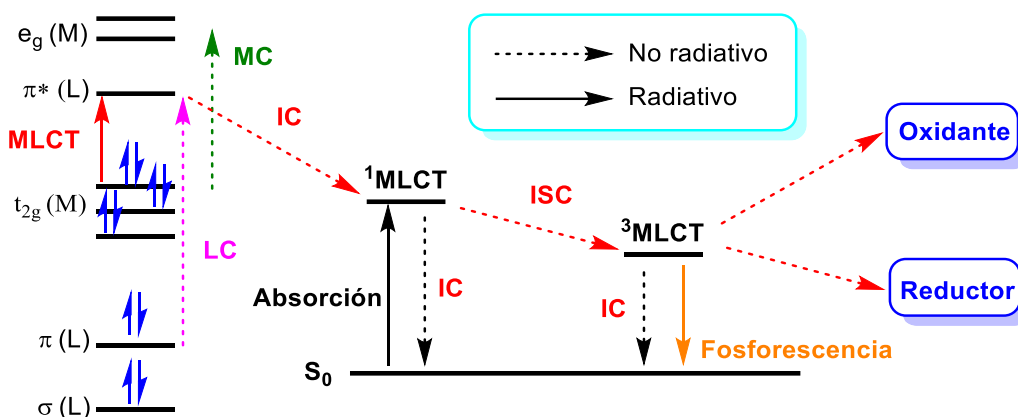
Esquema 3. Diagrama de Jablonski simplificado.¹⁶

En el caso particular de los complejos metálicos d^6 , como el compuesto $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (**15**), usualmente suelen prepararse con ligantes de tipo polipiridina, los cuales poseen orbitales σ localizados en el átomo de N y orbitales π y π^* aceptor deslocalizados en menor o en mayor medida en el anillo aromático. Mediante la interacción del complejo de Ru **15** con un fotón, se promueve una transición electrónica del HOMO del metal al LUMO del ligante. Eventualmente, mediante una IC, dicho electrón pasa al estado $^1\text{MLCT}$ (metal-to-ligand charge transfer). En tal estado, el electrón sufre una ISC, dando origen al estado $^3\text{MLCT}$. Este estado es considerado prohibido ya que no se puede acceder directamente por la interacción

¹⁵ Romero, N.; Nicewicz, D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.

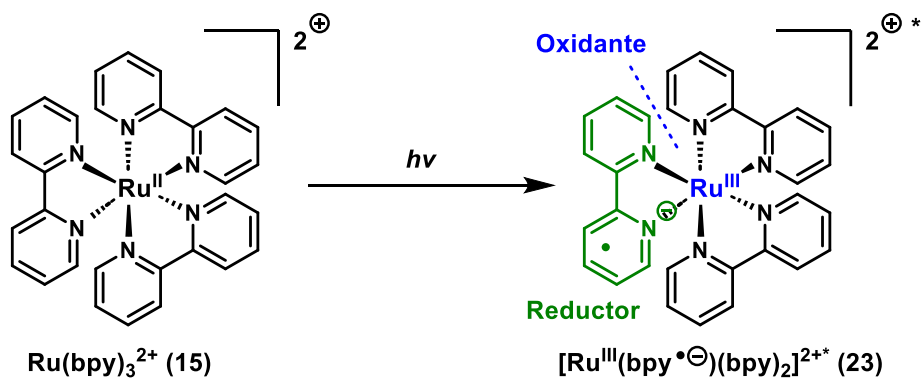
¹⁶ Lichtman, J.; Conchello, J. *Nature Methods* **2005**, *12*, 910-919.

de un fotón. Es destacable que tal estado presenta propiedades redox más altas que la molécula en estado basal, lo que lo hace viable para participar en reacciones mediante dos mecanismos (oxidante y reductor) que se explicaran a continuación (Esquema 4).^{17, 18}



Esquema 4. Diagrama de Jablonski simplificado para la especie $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.¹⁷

El estado MLCT puede ser visualizado como una oxidación y reducción simultánea del centro metálico y del ligante, respectivamente, que da lugar a la especie $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy}^{\cdot-})(\text{bpy})_2]^{2+\cdot}$ (Esquema 5). En el estado MLCT, las cargas se separan a través del compuesto, lo que le confiere las propiedades redox antes mencionadas: el Ru^{III} puede actuar como oxidante, mientras que el ligante ($\text{bpy}^{\cdot-}$) puede actuar como reductor.¹⁹



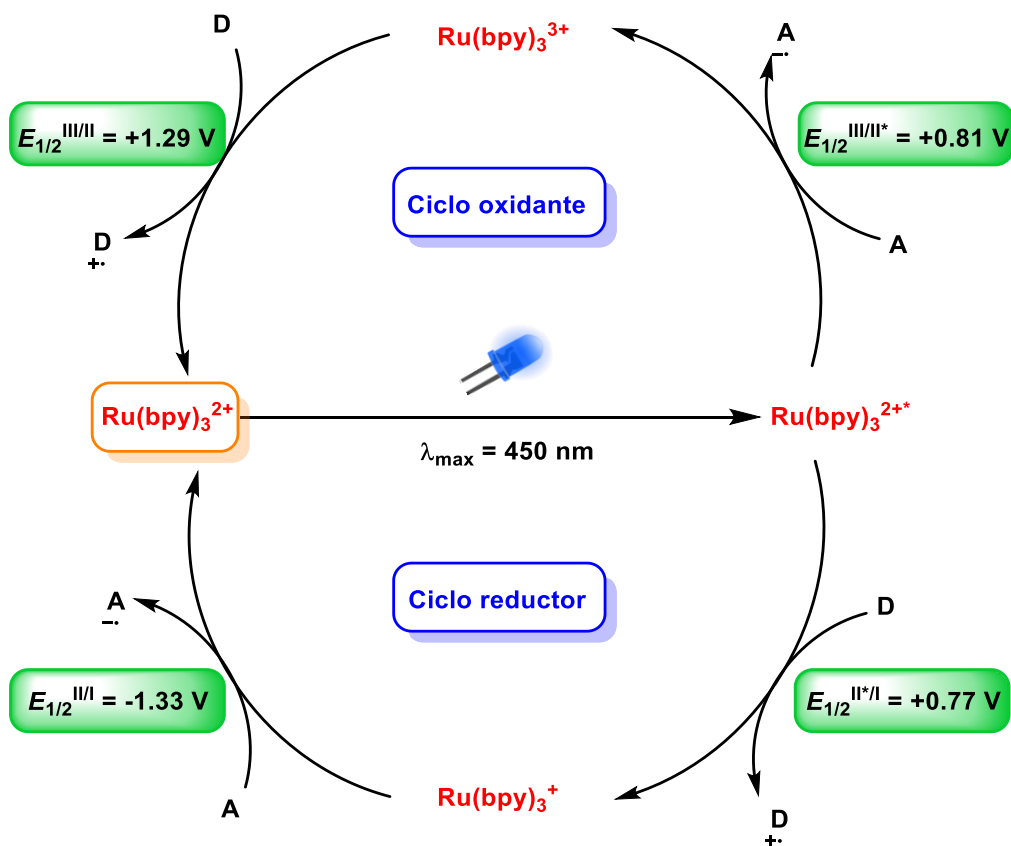
Esquema 5. Representación cualitativa del estado MLCT de la especie $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.⁶

¹⁷ Campagna, S.; Puntoriero, F.; Natasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Ruthenium*. Springer, **2007**, pp 117-214.

¹⁸ Tang, K.; Liu, K.; Chen, I. *Chem Phys. Lett.* **2004**, *386*, 437-441.

¹⁹ Sutin, N.; Creutz, C. *Adv. Chem. Ser.* **1978**, *168*, 1-27.

En lo que respecta a los mecanismos posibles del estado MLCT, se pueden mencionar que en el ciclo oxidante el $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ actúa como reductor ya que reduce al compuesto **A** mediante SET, generando a un anión radical A^- y la especie oxidada del catalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. Esta especie es un oxidante fuerte debido a su potencial de +1.29 V, por lo que es capaz de aceptar un electrón de una especie donadora **D**, dando lugar a un radical catión D^+ y al FC en estado basal. Mientras que, en el ciclo reductor, el $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ actúa como oxidante ya que oxida a la especie donadora **D** aceptando un electrón mediante SET, generando el catión radical D^+ y la especie $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ la cual es una buena especie reductora debido a su potencial de -1.33 V. En este punto, la especie de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ dona un electrón a una especie aceptora **A**, generando un radical anión A^- y al FC en estado basal.²⁰ Es importante mencionar que el donador **D** y el aceptor **A** pueden ser directamente los precursores de radicales de una determinada reacción, o bien oxidantes o reductores de sacrificio que se emplean en cantidades estequiométricas.



Esquema 6. Ciclo oxidante y reductor para el fotocatalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.²⁰

²⁰ Prier, C.; Rankic, D.; MacMillan, D. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.

1.3 2,3-Dihidrofuranos

El núcleo de 2,3-dihidrofurano es un importante esqueleto de cinco miembros el cual se encuentra presente en una gran variedad de compuestos como productos naturales, colorantes y fármacos. Algunos ejemplos son la clerodina (**24**)²¹ y azadirectina (**26**),²² las cuales poseen propiedades repelentes de insectos, la nepetaefolina (**25**)²³ con propiedades anticancerígenas, la austocistina A (**27**)²⁴ que tiene propiedades antioxidantes o bien los fármacos experimentales **28**,²⁵ **29**²⁶ y **30**²⁷ que poseen importantes actividades biológicas (Figura 3). Además, los dihidrofuranos son precursores lógicos de los furanos, los cuales también son de gran importancia sintética y biológica.

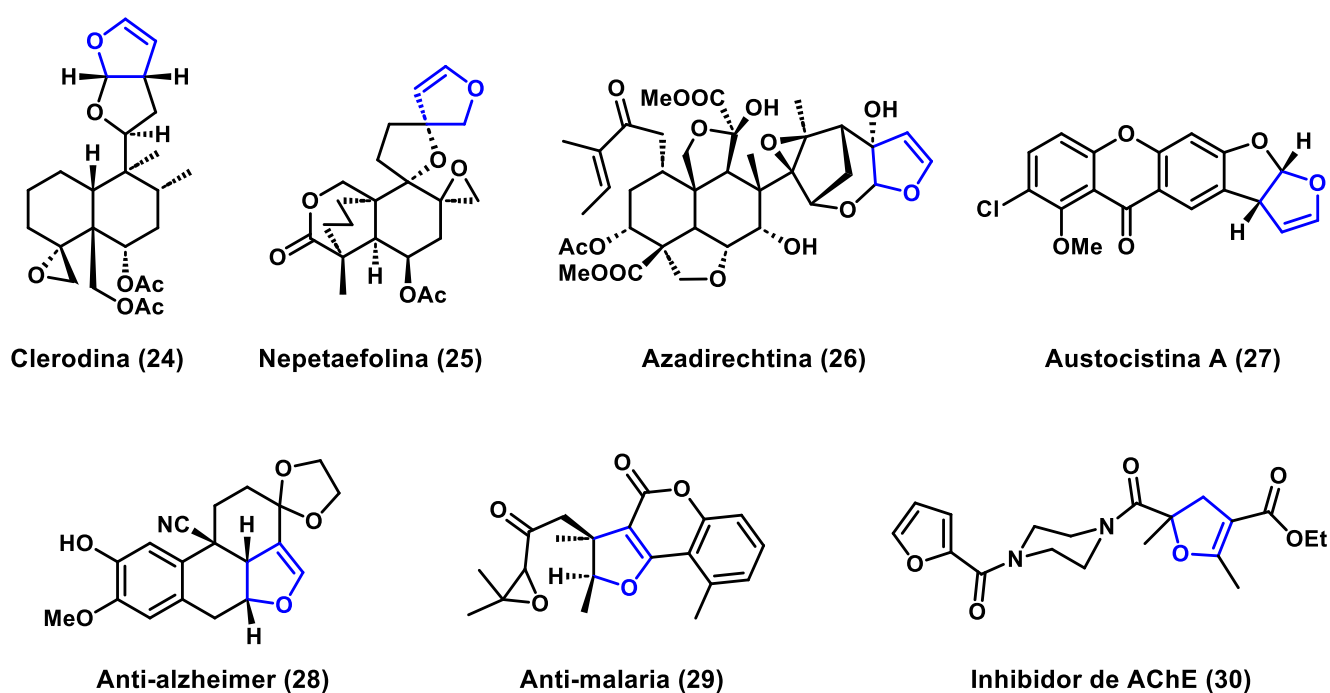


Figura 3. Dihidrofuranos presentes en algunos productos naturales y sintéticos con diversas aplicaciones de interés.

²¹ Krishna, K.; Balachandran, J.; Aravind, S.; Ganesh, M. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *52*, 1555-1559.

²² Schroeder, D.; Nakanishi, K. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 241-244.

²³ Zhang, C.; Chou, G.; Mao, X.; Yang, Q.; Zhou, J. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1742-1749.

²⁴ Amin M., Liang X., Ma X., Dong J., Qi S. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *35*, 318-326.

²⁵ Sugimoto, K.; Tamura, K.; Ohta, N.; Tohda, N.; Toyooka, H.; Nemoto, Y.; Matsuya, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 449-452.

²⁶ Oketch, R.; Lemmich, R.; Dossaii, S.; Theander, T.; Olsen, C.; Cornett, C.; Kharazmi, A.; Christensen S. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 458-461.

²⁷ Sari, S.; Yilmaz, M. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1804-1818.

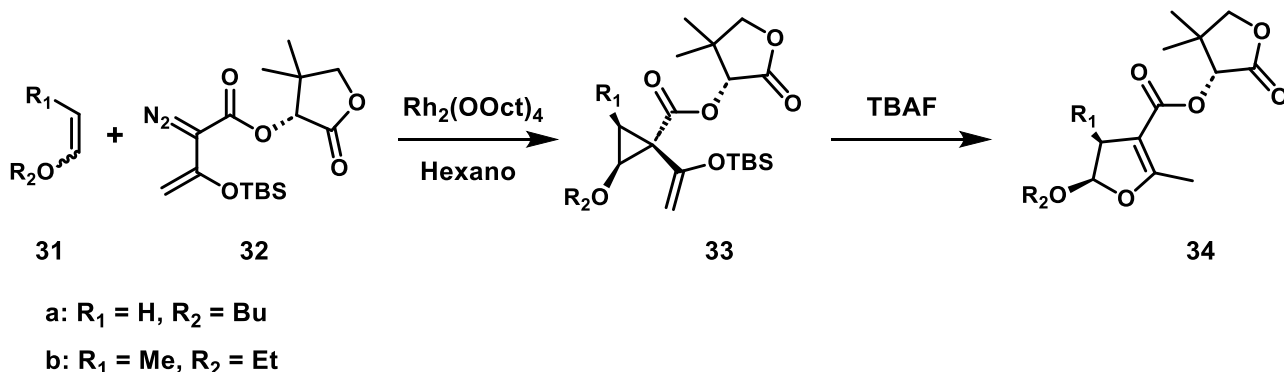
1.4 Síntesis de 2,3-dihidrofuranos

Debido a la gran diversidad de aplicaciones, resultan de gran interés las metodologías sintéticas para la preparación de dihidrofuranos. Estas metodologías se encuentran agrupadas de acuerdo con sus características mecanísticas más importantes.

1.4.1 Métodos basados en ciclopropanación-expansión de anillo

Los métodos de ciclopropanación-expansión de anillo se basan de manera general en la reacción de un carbeno α -carbonil derivado, generado a partir de un compuesto diazo o dibromo con un correspondiente alqueno, que da lugar a un ciclopropano, el cual sufre un reordenamiento y se transforma en el 2,3-dihidrofurano.²⁸⁻³³ Algunos ejemplos representativos se muestran a continuación.

El grupo de Davies reportó que los 2-azo-3-siloxibutenoatos (**32**), con un auxiliar quiral, en presencia de $Rh_2(OOct)_4$ y éteres de vinilo (**31**), dan lugar a la síntesis diastereoselectiva de ciclopropanos (**33**), los cuales podían transformarse eventualmente al 2,3-dihidrofurano **34** mediante una expansión de anillo con el uso de TBAF (Esquema 7).³⁴ Los sustituyentes evaluados en dicha metodología se limitaron a alquilos de cadena corta, con un solo ejemplo de fenilo halosustituido con rendimientos del 56 al 80%.



Esquema 7. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Davies.

²⁸ Yup, J.; Lee, Y. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2359-2367.

²⁹ Grass, S.; Ferri, M.; Allenbach, Y.; Bernardinelli, G.; Müller, P. *Synlett* **2005**, 9, 1397-1400.

³⁰ Liu, C.; Zhu, B.; Zheng, J.; Sun, X.; Xie, Z.; Tang, Y. *Chem. Commu.* **2011**, 47, 1342-1344.

³¹ Zhou, J.; Liang, Y.; Deng, C.; Zhou, H.; Wang, Z.; Sun, X.; Zheng, J.; Yu, Z.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7874-7878.

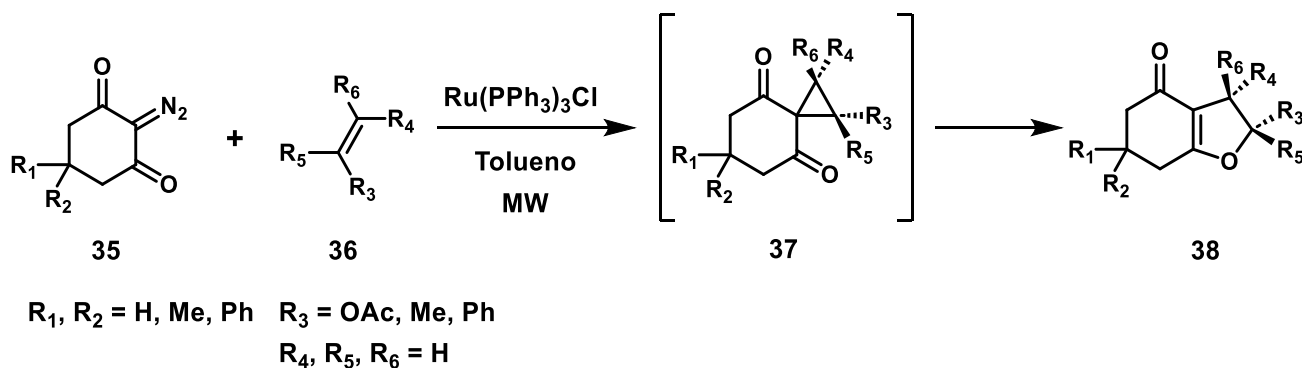
³² Aponte, J.; Phun, L.; Cavitt, M.; Taylor, J.; Davy, J.; France S. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 10405-10409.

³³ Sik, B.; Seo, Y.; Heum, S.; Rok, Y. *Synthesis* **2004**, 17, 2787-2798.

³⁴ Gulzar, R.; Calvo, R.; Churchill, M.; Churchill, D.; Davies, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2641-2645.

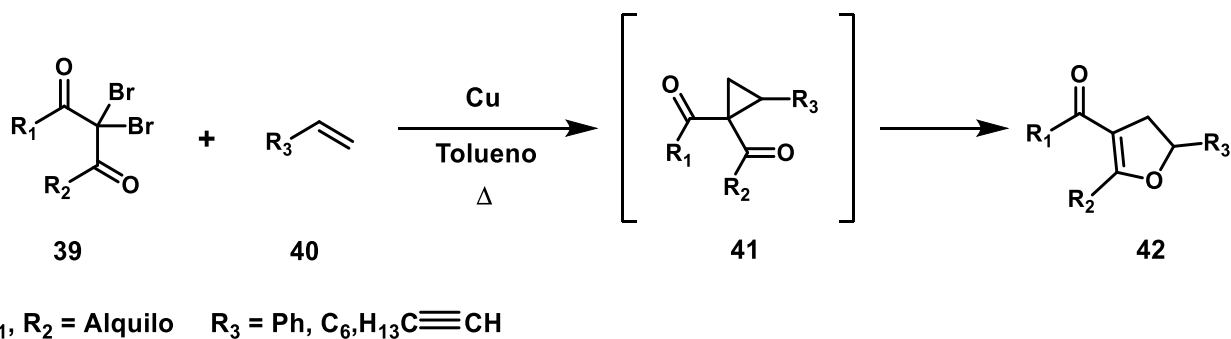
Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

El grupo de Lee desarrolló una metodología sintética con el uso de compuestos diazodicarbonílicos (**35**) en presencia de olefinas (**36**) y $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ mediante el uso de microondas. Es destacable que los ciclopropanos formados se reordenan *in-situ*, por lo que no resulta necesario el uso de otro reactivo para la obtención del 2,3-dihidrofurano. En este trabajo se exploraron una amplia gama de alquenos de diversa naturaleza con rendimientos del 68 al 98% (Esquema 8).³⁵



Esquema 8. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Lee.

El grupo de Kawabata exploró la reactividad de 2,2-dibromo-1,3-dicetonas (**39**) con olefinas, en su mayoría aromáticas (**40**), en presencia de cobre y calentamiento, observando la formación de dihidrofuranos con rendimientos mixtos del 26 al 99% (Esquema 9).³⁶ El principio de esta transformación es muy similar a lo mostrado anteriormente, ya que en este procedimiento tampoco se aísla el ciclopropano intermediario (**41**).



Esquema 9. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Kawabata.

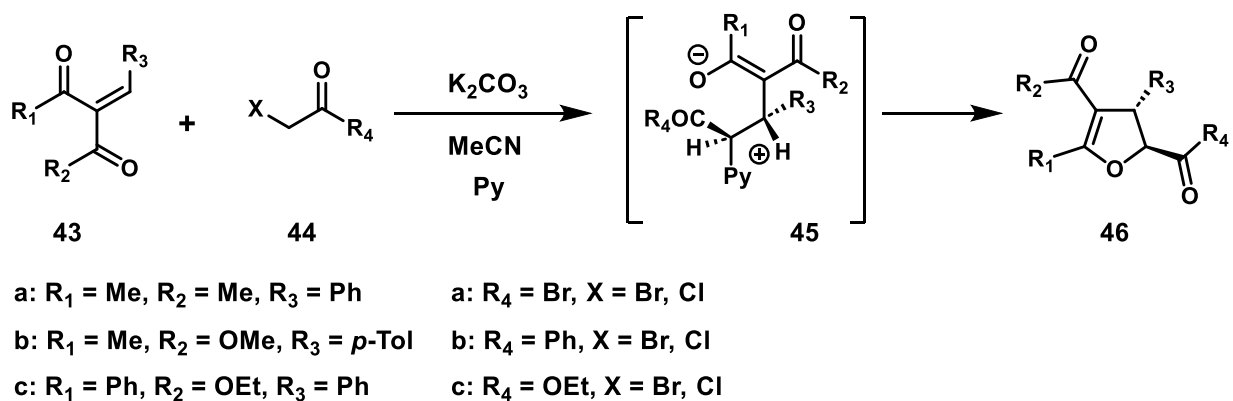
³⁵ Xia, L.; Lee, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2361-2374.

³⁶ Yoshida, J.; Yano, S.; Ozawa, T.; Kawabata, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2817-2820.

1.4.2 Métodos basados en anillación promovida por base

Los métodos de anillación promovida por base aprovechan diversos grupos salientes en presencia de una base que permiten concretar el proceso de ciclación y formación del dihidrofurano. Estas metodologías normalmente se encuentran libres de metales de transición y dan pauta al desarrollo de metodologías asimétricas mediante el uso de organocatálisis.

El grupo de Chuang desarrolló una metodología que involucra a enonas (**43**) y sales de piridinio (**44**) en presencia de K_2CO_3 como base, en donde la piridina funge como grupo saliente. El grupo de investigación exploró diversas enonas aromáticas y alifáticas, así como diferentes contraniones de la sal de piridinio y bases orgánicas e inorgánicas, obteniendo rendimientos del 79 al 96% (Esquema 10).³⁷ Una particularidad de la reacción es la diastereoselectividad obtenida en la transformación sin adición de auxiliares quilares adicionales.

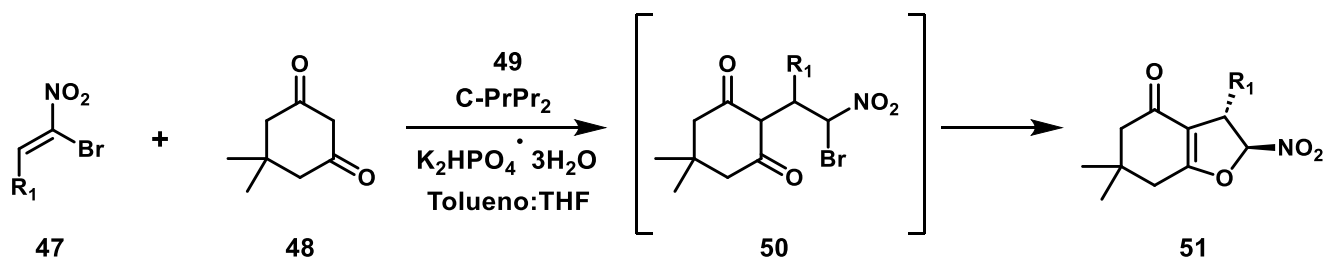


Esquema 10. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Chuang.

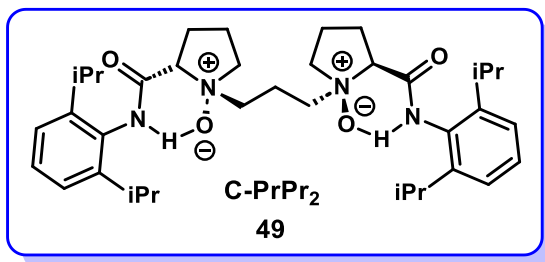
El grupo de Feng exploró el uso de un organocatalizador de tipo N,N' -dióxido C-PrPr₂ (**49**) y K_2HPO_4 en la preparación de 2,3-dihidrofuranos bicíclicos (**51**) mediante una alquilación asimétrica acoplada con una reacción de Michael, partiendo de nitroalquenos con sustituyentes aromáticos (**47**) y una 1,3-dicetona (**48**). En dicho artículo describen excelentes *e.e.* y rendimientos del 82 al 95%³⁸ (Esquema 11).

³⁷ Tsai, A.; Chuang, C. *Synthesis* **2006**, 4, 675-679.

³⁸ Feng, J.; Lin, L.; Yu, K.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1305-1310.

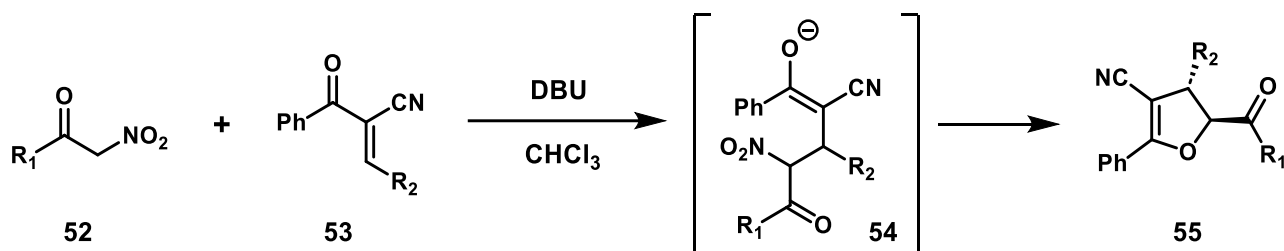


$\text{R}_1 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$



Esquema 11. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Feng.

Pan y colaboradores reportaron la formación de 2,3-dihidrofuranos a partir de α -nitroacetonas (**52**) con α -cianoenonas (**53**) en presencia de DBU. La transformación se caracterizó por los tiempos cortos de reacción y condiciones suaves, obteniendo rendimientos del 60 al 92%, con buena diastereoselectividad (Esquema 12).³⁹



$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{Ph}$
 $\text{R}_1 = 2\text{-Furil}, \text{R}_2 = \text{Ph}$
 $\text{R}_1 = t\text{-Butil}, \text{R}_2 = \text{Ph}$
 $\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{ciclohexil}$

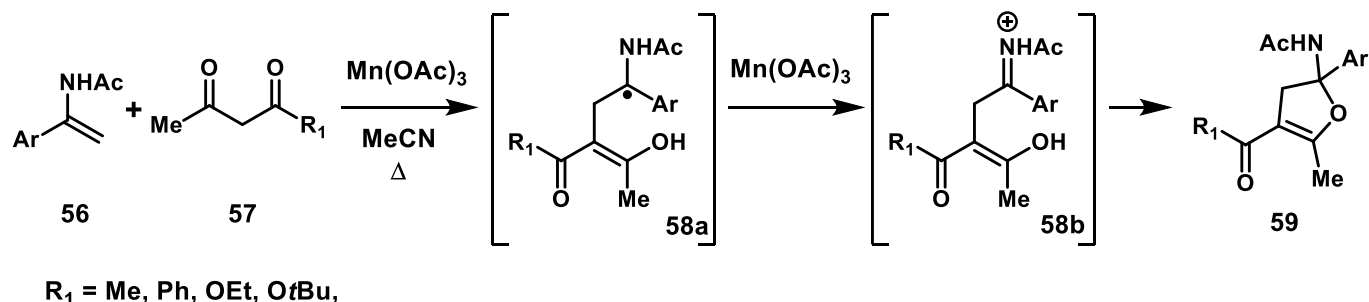
Esquema 12. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Pan.

³⁹ Sahoo, S.; Maity, R.; Pan, S. *ACS Omega* **2019**, *4*, 2792-2803.

1.4.3. Métodos basados en generación radicalaria oxidante

El método de generación radicalaria es uno de los más estudiados en la síntesis de los dihidrofuranos. En dicho método se busca la generación de un radical en un compuesto 1,3-dicarbonílico, el cual reacciona con un alqueno rico electrónicamente. Posteriormente, mediante una tautomería del compuesto carbonílico, se completa la formación del dihidrofurano. Para la generación del radical, es necesario el uso de cantidades estequiométricas de un metal oxidante como Mn(III), Ag(I), Cu(II), Ce(IV) o Fe(III), el cual también oxida el radical final y lo transforma en el catión que finalmente es capturado por el tautómero del compuesto carbonílico dando lugar al dihidrofurano correspondiente.^{40,41,42,43}

El grupo de Li reportó la preparación de dihidrofuranos mediante el uso de Mn(OAc)₃, partiendo de α -arilenamidas (**56**) y compuestos 1,3-dicarbonílicos (**57**) en condiciones de reflujo de MeCN. Los rendimientos oscilaron del 46 al 88%, explorando sustituyentes aromáticos, heterocíclicos y alifáticos (Esquema 13).⁴⁴



Esquema 13. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Li.

Guo y colaboradores desarrollaron una metodología sintética en la cual se parte de olefinas dicarbonílicas (**60**) y bencilarilos (**61**) de naturaleza electrónica diversa en presencia de FeCl₂ y TBPB bajo condiciones de calentamiento. Los rendimientos obtenidos fueron del 30 al 81%. De igual forma se destaca que se exploraron algunas olefinas alifáticas ricas en electrones, obteniendo resultados mixtos (Esquema 14).⁴⁵

⁴⁰ Matsumoto, R.; Nishino, H. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1807–1816.

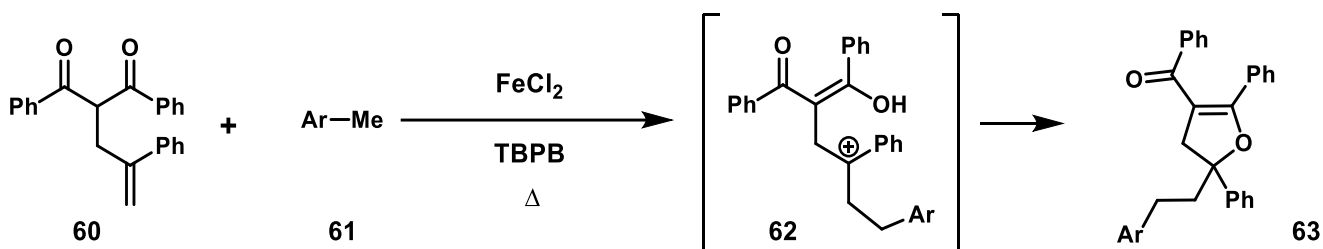
⁴¹ So, B.; Rok, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 2095-2098.

⁴² Naveen, T.; Kancherla, R.; Maiti, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5446-5449.

⁴³ Hwan, D.; So, B.; Rok, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8845-8853.

⁴⁴ Pan, L.; Zhao, J.; Xia, C.; Li, F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5992-5995.

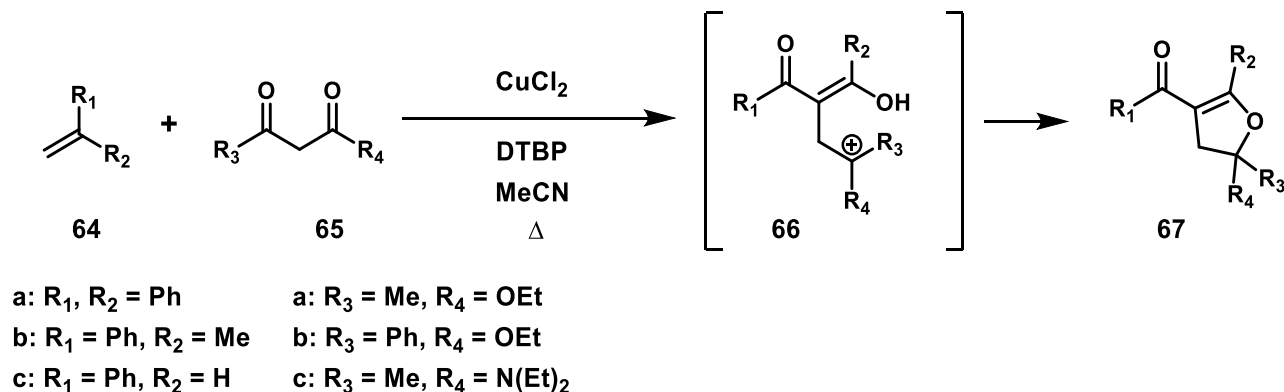
⁴⁵ Zhou, S.; Duan, X.; Wang, S.; Guo, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4803-4806.



Ar = Ph, Naftilo, *p*-Tol

Esquema 14. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Gou.

El grupo de Lei, elaboró un protocolo con CuCl_2 , utilizando compuestos 1,3-dicarbonílicos (64) y olefinas (65) bajo reflujo de MeCN. Los rendimientos observados fueron del 42 al 90%, explorando olefinas aromáticas en particular y algunos cetoésteres (Figura 15).⁴⁶



Esquema 15. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Lei.

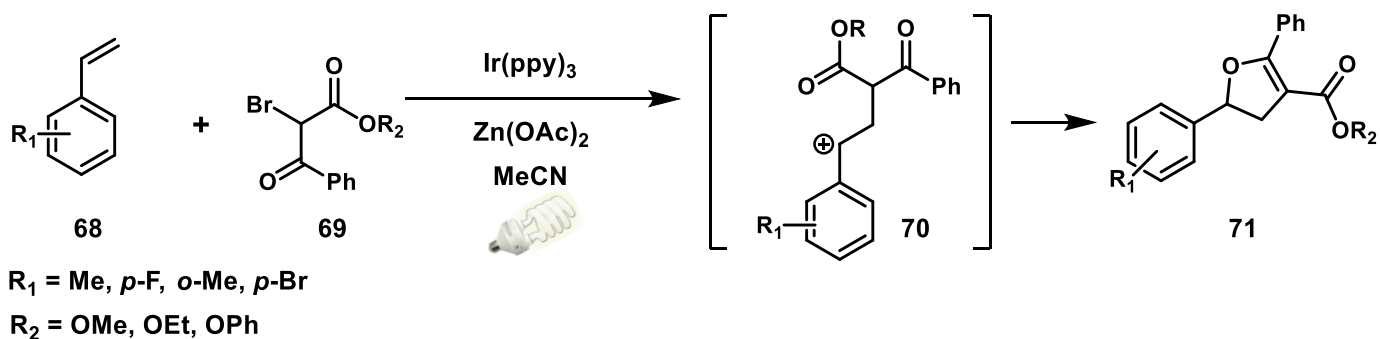
1.4.4. Métodos basados en fotocatalisis

Finalmente, en los métodos basados en fotocatalisis, se puede mencionar que son procedimientos fundamentados en el mismo principio que la generación radicalaria oxidante observada anteriormente, con la excepción de que utilizan luz visible para generar el radical libre. Estas metodologías representan un avance significativo en la síntesis de dihidrofuranos, ya que las condiciones de reacción son mucho más suaves, lo que permite utilizar diversos sustratos que por otras metodologías no sería posible.

⁴⁶ Yi, H.; Liao, Z.; Zhang, G.; Zhang, G.; Fan, C.; Zhang, X.; Bunel, E.; Pao, C.; Lee, J.; Lei, A. *Chem Eur. J.* **2015**, *21*, 18925-18929.

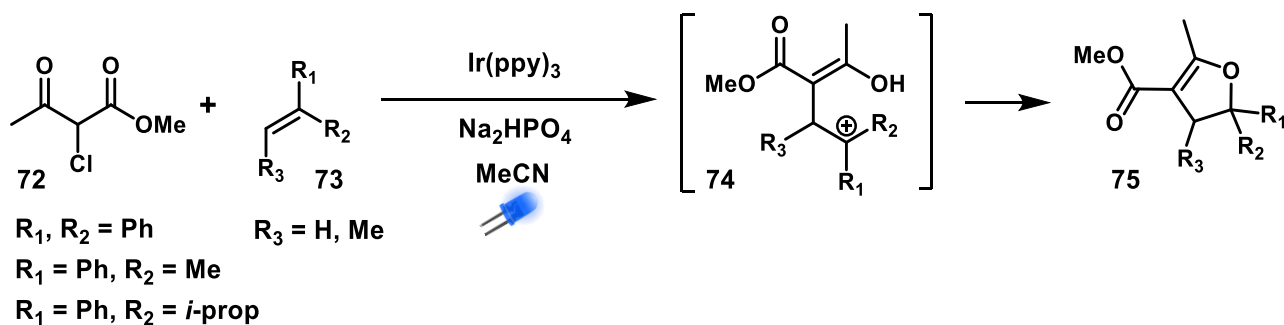
Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

El grupo de Greaney exploró una metodología fotoredox, en la cual hicieron reaccionar bromuros de alquilo (**69**) con derivados de estireno (**68**), usando como catalizador Ir(ppy)₃ y un foco de 30W como fuente de energía. Los rendimientos reportados variaron del 16 al 88%, con limitada tolerancia a grupos funcionales presentes en las materias de partida y con dependencia de la presencia de un grupo arilo en el aceptor correspondiente (Esquema 16).⁴⁷



Esquema 16. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Greaney.

El equipo de Lombardo reportó recientemente una metodología para la síntesis de dihidrofuranos a partir de α -halocetonas (**72**) y una gran diversidad de alquenos (**73**), utilizando como catalizador Ir(ppy)₃ y LED azul como fuente de energía. En esta metodología, se exploraron una gran variedad de sustituyentes alifáticos y aromáticos en **R**₁ y **R**₂ (Esquema 17).⁴⁸ Es importante denotar que la presencia de estos sustituyentes en **R**₁ y/o **R**₂ fue fundamental ya que fungen como grupos estabilizadores del carbocatión **74**. Por lo tanto, al obtener el dihidrofuran **75**, los sustituyentes **R**₁ y **R**₂ imposibilitan la formación de furanos o bien la eventual funcionalización de los dihidrofuranos.



Esquema 17. Síntesis de 2,3-dihidrofuranos del grupo de Lombardo.

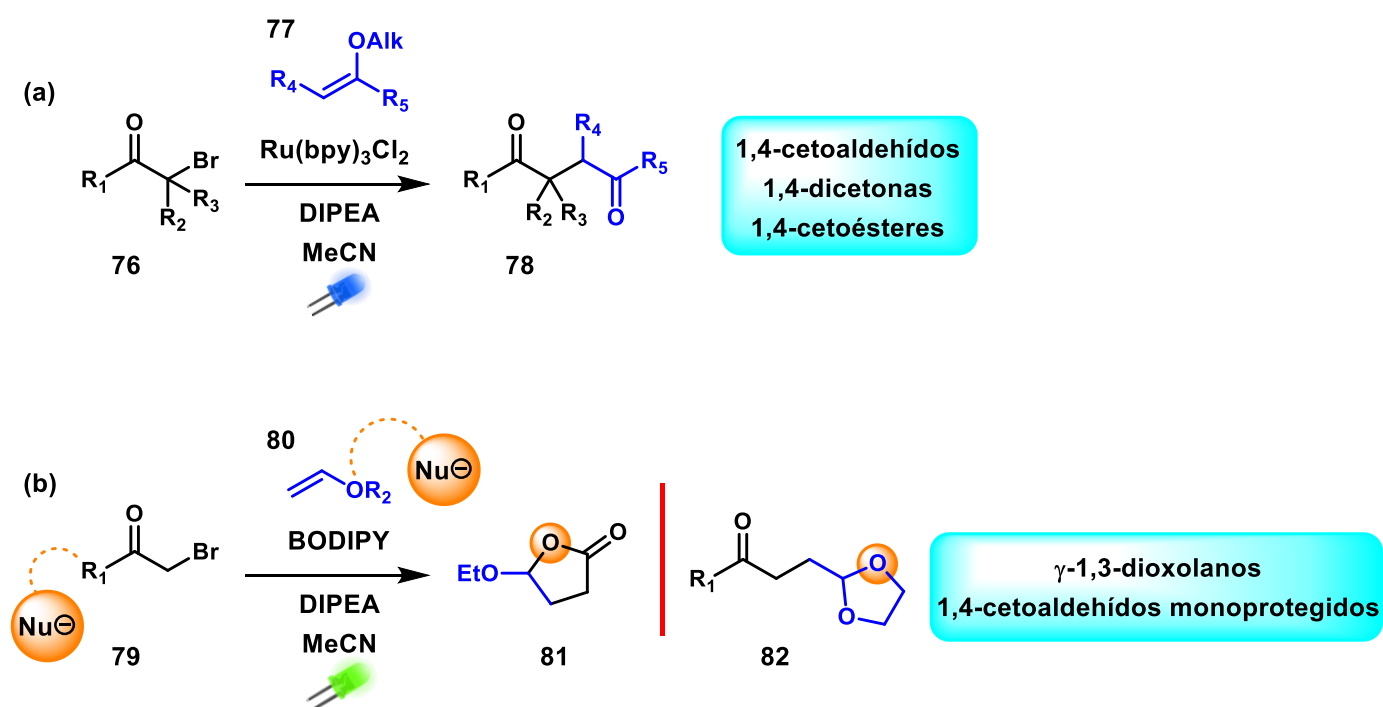
⁴⁷ Fumagalli, G.; Boyd, S.; Greaney, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2571-2573.

⁴⁸ Quintavalla, A.; Veronesi, R.; Carboni, D.; Martinelli, A.; Zaccheroni, N.; Mummolo, L.; Lombardo, M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3267-3282.

Como se puede observar en los ejemplos mostrados anteriormente, la síntesis de 2,3-dihidrofuranos ha sido explorada ampliamente. Sin embargo, gran parte de las metodologías requieren sustratos complicados de preparar, reactivos tóxicos, o bien condiciones de reacción drásticas. Por otra parte, en gran parte de las metodologías, resulta complicado funcionalizar el 2,3-dihidrofurano posterior a su formación. Por estas razones, la investigación de nuevas metodologías sintéticas resulta de gran importancia.

1.5 Trabajo previo realizado en el grupo de investigación

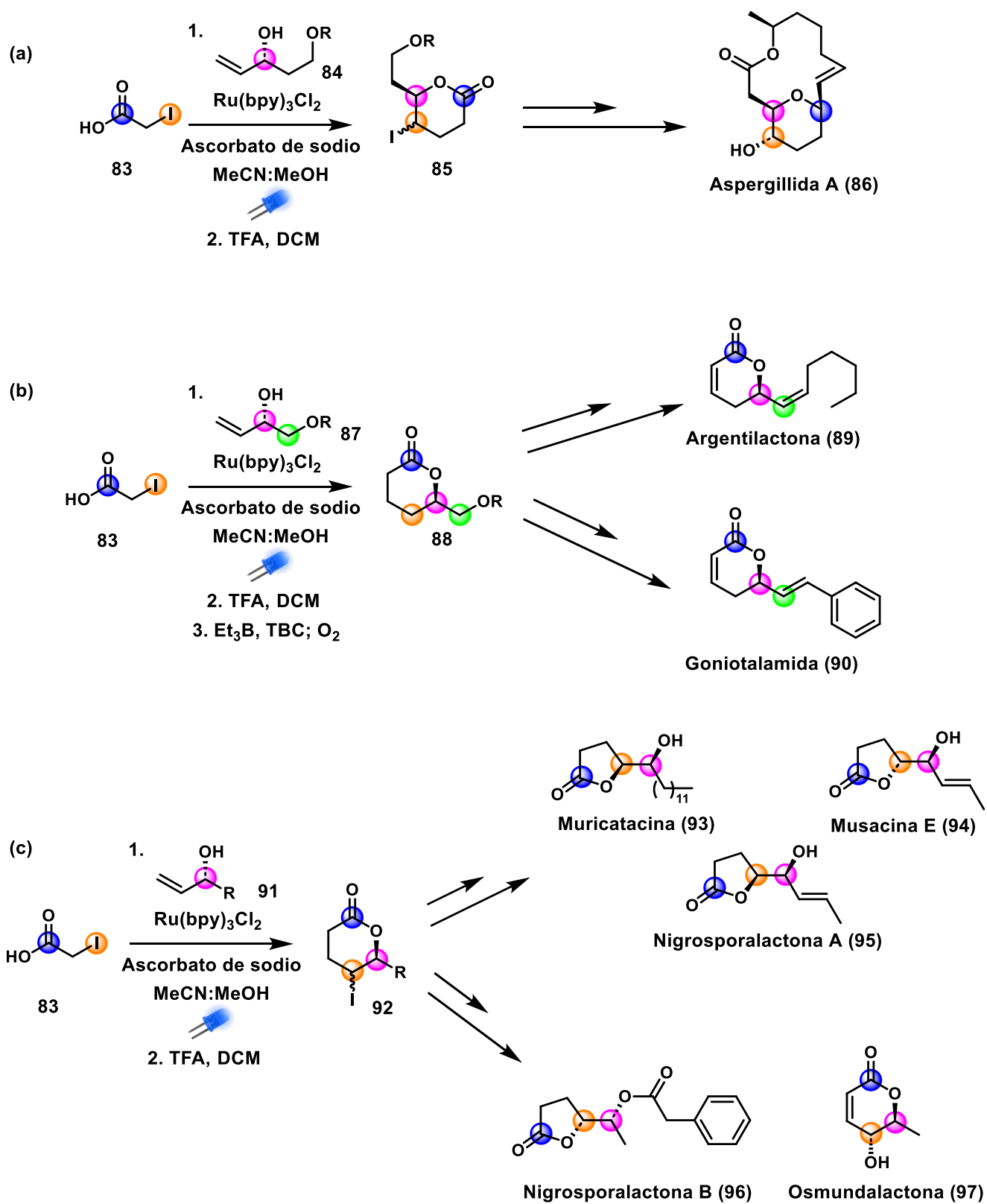
En nuestro grupo de investigación se han explorado algunas metodologías novedosas⁴⁹ (Esquema 18) y diversas síntesis totales de productos naturales⁵⁰ que involucran como paso clave la catálisis fotoredox (Esquema 19). De estas metodologías, para fines de este trabajo, es importante destacar la metodología publicada en el año 2019 para sintetizar compuestos 1,4-dicarbonílicos (Esquema 18a).



Esquema 18. Metodologías fotoredox desarrolladas en nuestro grupo de investigación.

⁴⁹ (a) García-Santos, W.; Mateus-Ruiz, J.; Cordero-Vargas, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4092-4096. (b) García-Santos, W.; Ordoñez-Hernández, J.; Farfán-Paredes, M.; Castro-Cruz, H.; Macías-Ruvalcaba, N.; Farfán, N.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16315-16326.

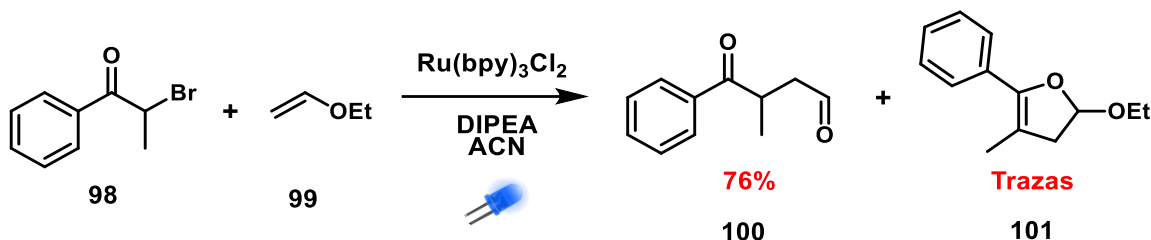
⁵⁰ (a) Mateus-Ruiz, J.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11848-11855. (b) Fuentes-Pantoja, F.; Cordero-Vargas, A. *Synthesis* **2021**, *53*, 4433-4439. (c) Fuentes-Pantoja, F.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200464 1-8.



Esquema 19. Síntesis totales efectuadas en nuestro grupo de investigación.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

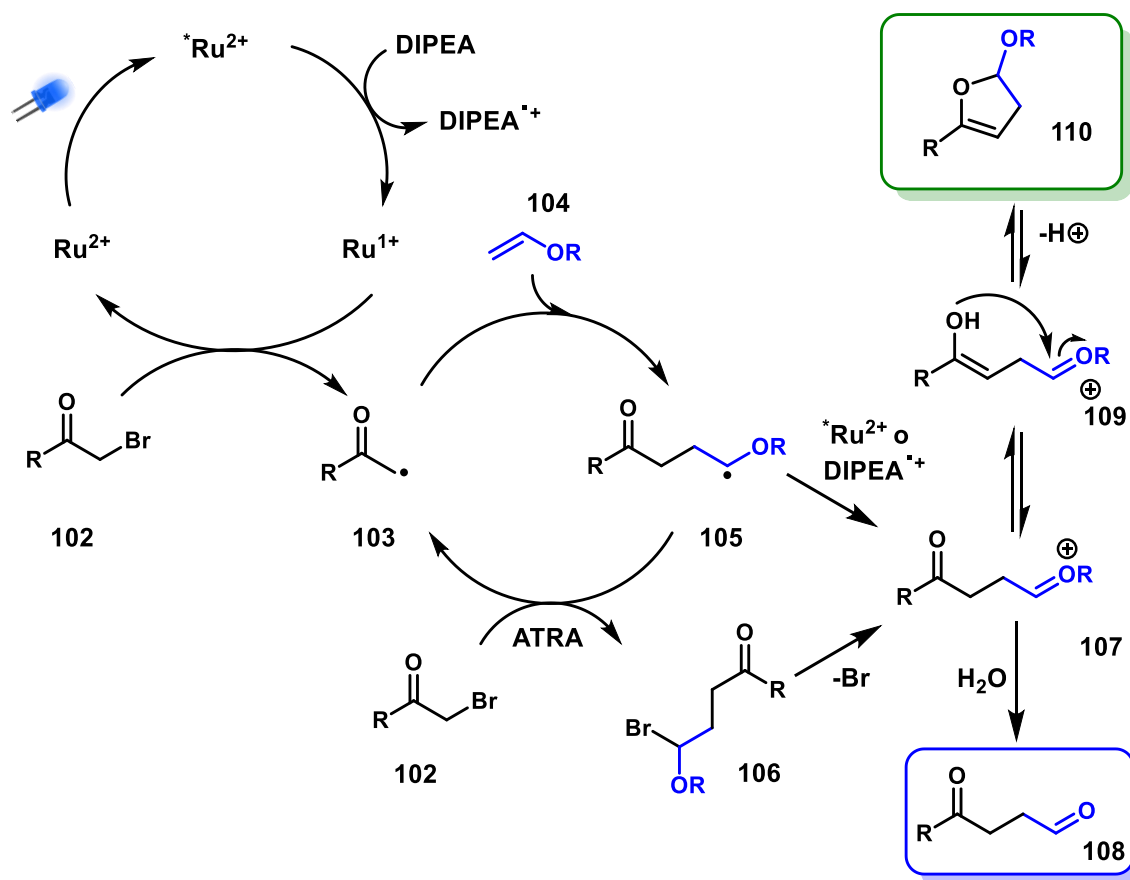
Durante el desarrollo de esta metodología, al utilizar el sustrato **98** para la formación del compuesto 1,4-dicarbonílico **100**, se encontraron trazas del 2,3-dihidrofurano **101** como subproducto de la reacción (Esquema 20). Este compuesto se pudo aislar; sin embargo, resultó inestable y con el paso del tiempo se transformó en el aldehído de interés **100**. Estas observaciones fueron de utilidad para realizar una propuesta mecanística de la transformación (Esquema 21).



Esquema 20. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante catálisis fotoredox.

El mecanismo de reacción propuesto está compuesto de una parte radicalaria y una iónica. La interacción del Ru^{2+} con la fuente de luz LED azul genera un estado excitado del FC ($^*\text{Ru}^{2+}$), el cual reacciona con la DIPEA y sufre una transferencia monoeléctrica (SET) generando a la especie reducida Ru^{1+} y la especie oxidada $\text{DIPEA}^{\cdot+}$. Posteriormente, la especie Ru^{1+} puede realizar una SET a la materia prima de partida (**102**) lo que origina al radical **103** y regenera la especie de Ru^{2+} . El radical **103** puede realizar una adición radicalaria en un aceptor vinílico (**104**) que da lugar a un segundo radical **105**. Después, el radical **105** reaccionaría con la especie $^*\text{Ru}^{2+}$ o bien con $\text{DIPEA}^{\cdot+}$, cediendo un electrón y generando un catión que es estabilizado por el oxígeno adyacente (**107**). Otra posibilidad es que otro equivalente de **102** realice una transferencia de átomo de bromo en el radical **105**, generando la halohidrina geminal **106**, la cual colapsa en el medio mediante eliminación, dando lugar al mismo oxocación **107**. En tal punto, un equivalente de agua podría reaccionar con el oxocación **107**, generando al aldehído de interés **108**.

Por otra parte, podría generarse una tautomería cetoenólica en **107** que daría lugar a un nucleófilo interno (**109**), el cual podría ciclar y dar origen al 2,3-dihidrofurano **110** observado como subproducto. En vista de los resultados obtenidos, se generó la interrogante sobre las condiciones adecuadas para la formación del dihidrofurano **101**, así como los requerimientos para aumentar la estabilidad de este compuesto.

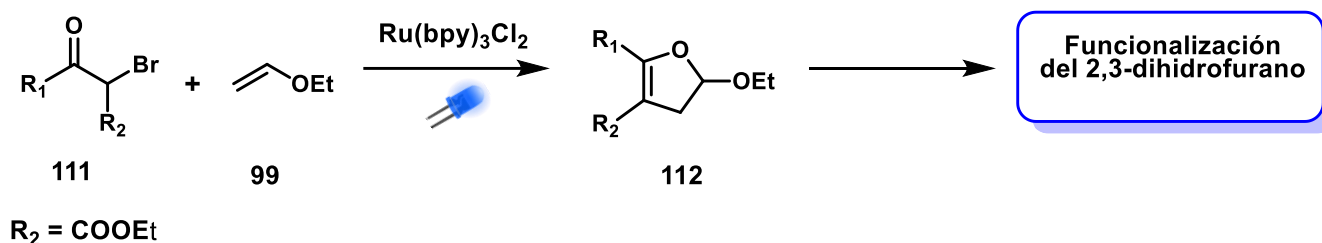


Esquema 21. Mecanismo propuesto para la formación de los compuestos 1,4-dicarbonílicos y el subproducto 2,3-dihidrofurano.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO

2.1 Hipótesis

Debido a la importancia de los 2,3-dihidrofuranos, los cuales se encuentran presentes en diversos compuestos de origen natural y sintético, se propone desarrollar y optimizar una metodología para la preparación de este tipo de estructuras. Con base a los resultados observados en nuestro grupo de investigación, se propone que la incorporación de un grupo electroatractor adicional en el dihidrofurano favorecería la estabilidad de estos compuestos. Dos consideraciones importantes son que las materias primas sean de fácil acceso y que los 2,3-dihidrofuranos sean funcionalizables posteriormente a su preparación (Esquema 22).



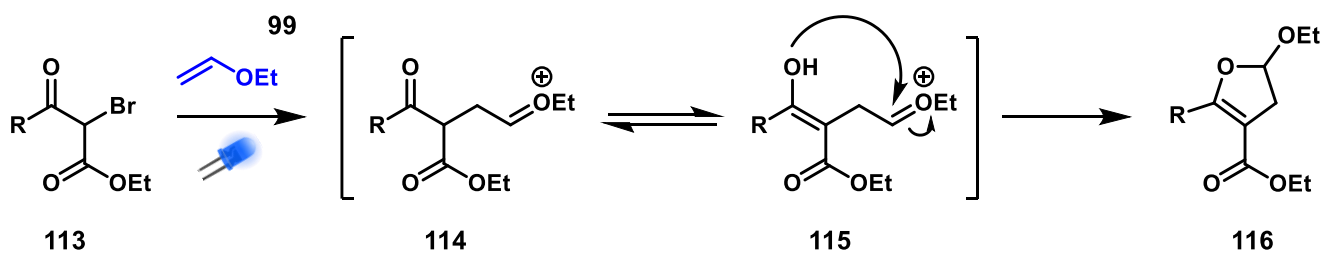
Esquema 22. Propuesta sintética para la preparación de 2,3-dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox.

2.2 Objetivos

- Desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de 2,3-dihidrofuranos basada en la catálisis fotoredox.
- Explorar los alcances y limitantes de la metodología desarrollada.
- Demostrar la utilidad sintética de los 2,3-dihidrofuranos generados mediante la metodología desarrollada.

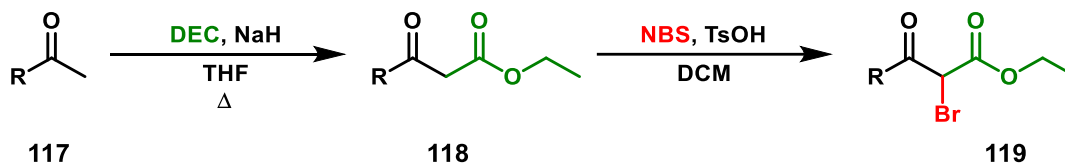
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La modificación fundamental de partida fue el cambio de los sustituyentes de la materia prima para así generar un compuesto más estable. Para ello, se propuso el uso de sustratos 2-bromo-1,3-dicarbonílicos en sustitución de las α -bromocetonas, ya que se razonó que estos compuestos generarían un intermediario capaz de atrapar al compuesto de interés debido a una tautomería cetoenólica más favorecida, en la que uno de los oxígenos carbonílicos actuaría como un nucleófilo interno. Además, la presencia de un segundo grupo carbonilo (éster) en la estructura permitiría una mayor estabilidad del doble enlace y, por lo tanto, una mayor estabilidad del 2,3-dihidrofurano (Esquema 23).



Esquema 23. Tautomería cetoenólica altamente favorecida por la presencia del segundo grupo carbonilo.

Los precursores radicalarios 2-bromo-1,3-dicarbonílicos **119a**, **119o**, **119q**, **119r**, **119s**, **119** y **119ab**, se sintetizaron a partir del compuesto 1,3-dicarbonílico comercialmente disponible realizando la bromación correspondiente, mientras que, para el resto de los compuestos fue necesario sintetizar el compuesto 1,3-cetoéster a partir de la cetona correspondiente mediante de los métodos reportados en la literatura por el grupo de Hilt (Esquema 24).⁵¹ En general, las cetonas se obtuvieron de manera comercial, con la excepción de determinados sustratos (**119d**, **119h**, **119m**, **119n**, **119p**, **119t-119x**) en donde se requirieron sintetizar a partir de su precursor más próximo disponible (oxidación del alcohol secundario después de adición de un reactivo de Grignard sobre el aldehído).



Esquema 24. Preparación de los precursores radicalarios.

⁵¹ Li, L.; Babaoglu, E.; Harms, K.; Hilt, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4543-4547.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

De esta manera, construimos una galería de materias primas adecuada para realizar los experimentos fotoredox con una gran diversidad de compuestos aromáticos con grupos electroattractores, electrodonadores o halógenos, así como sustituyentes alifáticos, heterocíclicos y otros ejemplos particulares (Figura 4).

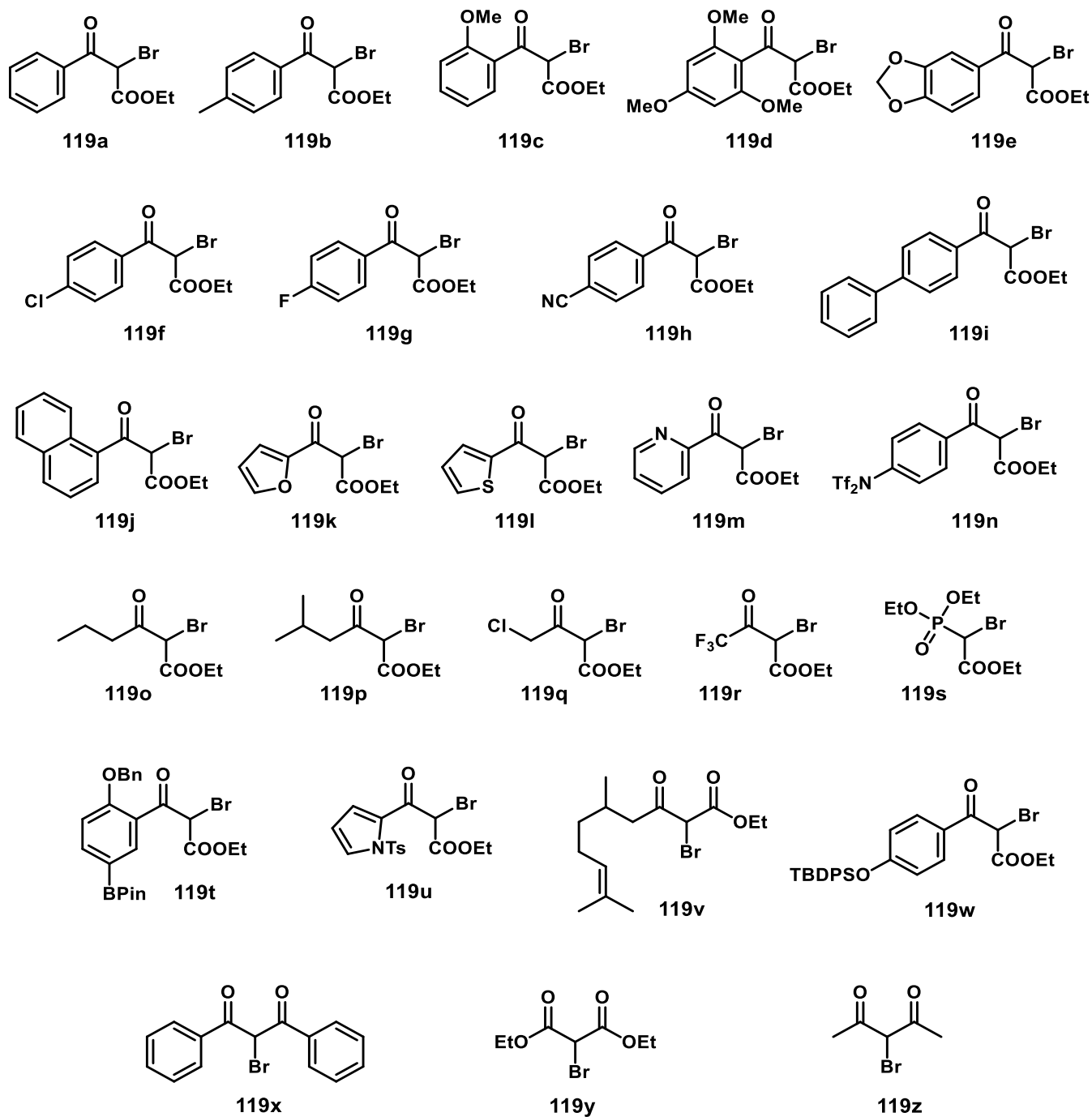
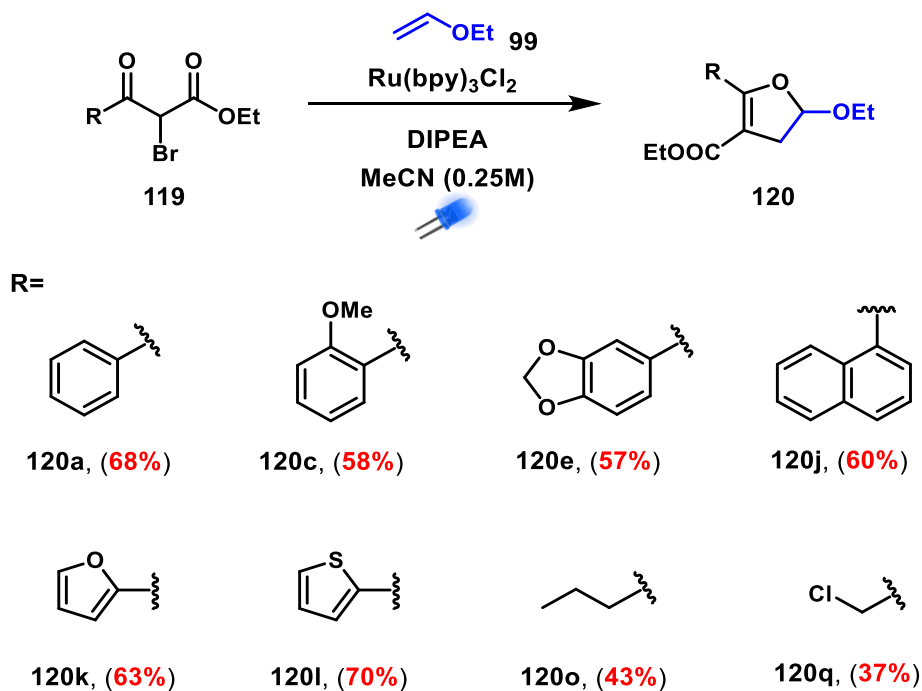


Figura 4. Galería de precursores radicalarios sintetizados.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

Con la galería de precursores completa, se comenzó la exploración sintética fotoredox. Como punto de partida, utilizamos las condiciones reportadas previamente por nuestro grupo de investigación,⁵⁹ en las cuales se utiliza $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ como fotocatalizador y se favorece un mecanismo reductor utilizando DIPEA como base de sacrificio. Por otra parte, el uso del etilvinil éter (**99**) resulta de gran importancia en la transformación debido a su naturaleza electrónica. Debido a que el radical formado en los precursores 1,3-dicarbonílicos es un radical electrofílico, la transformación se favorece al utilizar una olefina de naturaleza rica en electrones.

En ese sentido, se irradió con luz de LEDs azules una mezcla de 1 equivalente del precursor radicalario **119a**, 4 eq. de etilvinil éter (**99**), 4 eq. de DIPEA, 2% de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ a una concentración de 0.25 M en acetonitrilo durante 12 h. De este experimento se obtuvo el 2,3-dihidrofurano **120a** con un rendimiento del 43%. Con este resultado, optamos por realizar algunas modificaciones ligeras a la metodología como incrementar los equivalentes del aceptor **99** a 10, con la finalidad de compensar su alta volatilidad. De igual manera, optamos por reducir los equivalentes de DIPEA a 2 con la intención de disminuir la proporción de materia prima reducida en la transformación (formación del compuesto 1,3-dicarbonílico). Con estas modificaciones, se logró un aumento significativo del rendimiento de reacción al 68% para el sustrato **119a** (Esquema 25).



Esquema 25. Exploración de sustratos para la formación de 2,3-dihidrofuranos mediante las condiciones fotoredox parcialmente optimizadas.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

Como se observó la formación del producto de interés, se exploraron otros precursores radicalarios aromáticos (**119c**, **119e**, **119j**), heterocíclicos (**119k**, **119l**) y alifáticos (**119o**, **119q**) con la finalidad de evaluar la viabilidad de las condiciones exploradas. Los resultados obtenidos indicaron que la formación de 2,3-dihidrofuranos fue viable mediante las condiciones fotoredox ya que dio origen a compuestos estables, comprobando la hipótesis de que un grupo éster presente en el dihidrofurano sería de utilidad para criterios de estabilidad. Sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron bajos en los compuestos alifáticos **119o** y **119q** y no evidenciaron alguna tendencia en los compuestos aromáticos ni heterocíclicos debido a que presentaron rendimientos muy similares. Por estas razones, se optó por realizar una optimización de la metodología completa, con la finalidad de encontrar las condiciones de reacción más adecuadas al evaluar más criterios con respecto a los explorados en ese momento.

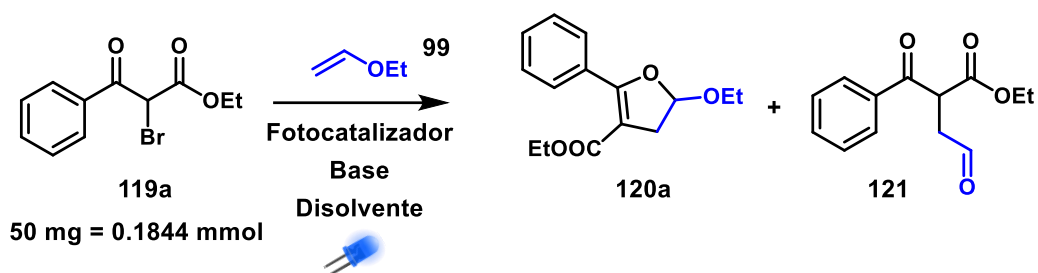
Como se puede observar en la Tabla 1, se utilizó el precursor radicalario **119a** para los estudios de optimización. Las condiciones exploradas fueron variaciones en los equivalentes de aceptor (**99**), el fotocatalizador, la base, la presencia de un aditivo y el cambio de disolvente con su correspondiente concentración. Los experimentos 1 a 5 representan las modificaciones mencionadas anteriormente.

Posteriormente, se evaluó el uso de LiBr como aditivo (Exp. 6) usando las mismas condiciones previas, sin embargo, la transformación se redujo hasta un 5% de formación de producto **120a**. En los experimentos 7 a 11 se evaluó el cambio de la base de sacrificio por otras bases comúnmente utilizadas junto con el fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, encontrando que la 2,6-lutidina (Exp. 11) aumentó ligeramente el rendimiento respecto a las mejores condiciones previas (Exp. 5). Es destacable que en los experimentos con trietilamina y 2,6-lutidina, se logró aislar en pequeña proporción el aldehído **121**, subproducto de la hidrólisis del oxonio formado en la transformación.

Subsecuentemente, en las condiciones 12 a 14 se evaluaron otros disolventes, observando que se obtuvo un decremento casi total del rendimiento con el uso de THF y DCM, mientras que con tolueno no se observó ninguna transformación por problemas de solubilidad del catalizador. Después, se buscó evaluar el efecto de la concentración del medio de reacción con MeCN (Exp. 15 – 19), observando que, al aumentar la concentración a 0.5M, se favoreció la formación del aldehído **121** (Exp. 15), mientras que al disminuir gradualmente la concentración hasta 0.05M, se logró incrementar la formación del dihidrofurano **120a** hasta un 80% a la vez que se disminuyó la formación del aldehído **121**. Una vez alcanzada la concentración de 0.04M, el rendimiento disminuyó hasta el 70%, estableciendo así a 0.05M como la concentración adecuada para la metodología.

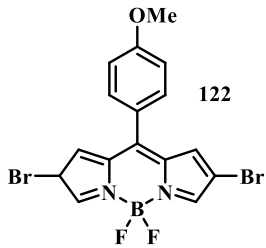
Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de los 2,3-dihidrofuranos.



Exp.	119a: 99 (eq.)	Fotocatalizador	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	Disolvente	Rend. ^b 120a (%)	Rend. ^b 121 (%)
1	1:4	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	DIPEA (4)	-	MeCN (0.25 M)	43	-
2	1:4	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	DIPEA (2)	-	MeCN (0.25 M)	53	-
3	1:4	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	DIPEA (1)	-	MeCN (0.25 M)	24	-
4	1:6	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	DIPEA (2)	-	MeCN (0.25 M)	60	-
5	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	DIPEA (2)	-	MeCN (0.25 M)	68	-
6	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	DIPEA (2)	LiBr (1)	MeCN (0.25 M)	5	-
7	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	Ascorbato de sodio (2)	-	MeCN (0.25 M)	24	-
8	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	Ascorbato de sodio (2)	LiBr (1)	MeCN (0.25 M)	-	-
9	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	Et ₃ N (2)	-	MeCN (0.25 M)	61	13
10	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	Et ₃ N (2)	LiBr (1)	MeCN (0.25 M)	12	14
11	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.25 M)	73	18
12	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	Tolueno (0.25 M)	-	-
13	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	THF (0.25 M)	Traza	-
14	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	DCM (0.25 M)	7	-
15	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.5 M)	18	27
17	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.1 M)	72	16

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

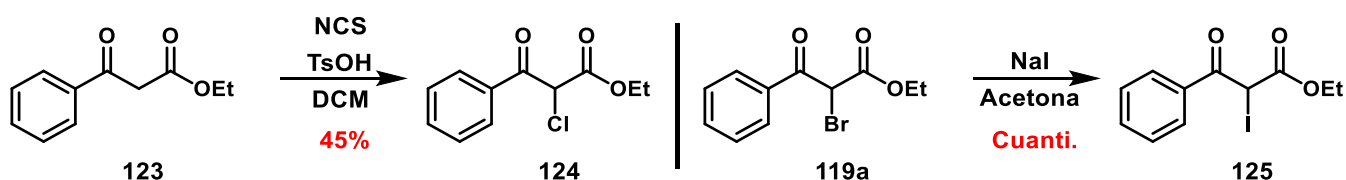
18	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05 M)	80	15
19	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.04 M)	70	7
20	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (1)	-	MeCN (0.05 M)	49	15
21	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ ^c	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05 M)	66	10
22	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05 M) ^d	87	Traza
23	1:15	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05 M) ^d	86	Traza
24	1:10	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂]PF ₆	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05 M) ^d	76	Traza
25	1:10	BODIPY ^e 	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05 M) ^d	27	Traza
26 ^f	1:5	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05M)	74	Traza
27 ^f	1:2	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05M)	52	Traza
28	1:10	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ ^g	2,6-lutidina (2)	-	MeCN (0.05 M) ^d	Sin reacción	Sin reacción

^aCondiciones de reacción: una mezcla desoxigenada de **119a** (1 eq.), etilvinil éter (**99**), fotocatalizador y la base indicada en el disolvente indicado bajo atmósfera de N₂ se irradió con luz LED azul (24W, marca Wahrngenomen) durante 24 h a temperatura ambiente. ^bRendimiento determinado del aislamiento de las moléculas. ^cSe utilizó 1% de catalizador. ^dSe utilizó disolvente anhidro. ^eIrradiado con luz LED verde. ^fLa reacción se llevó a cabo en un tubo sellado. ^gLa reacción se llevó a cabo en oscuridad.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

En los experimentos 20 y 21, se buscó disminuir los equivalentes de base y la carga de catalizador, respectivamente, observando una disminución significativa del rendimiento en ambos experimentos. Eventualmente, se buscó disminuir la proporción de aldehído formado mediante el uso de MeCN anhidro recién destilado, observando así un incremento del rendimiento (87%) del dihidrofurano, mientras que solo se observaron trazas del aldehído (Exp. 22). En el experimento 23 se incrementaron los equivalentes del aceptor hasta 15, sin embargo, no se percibió mejora alguna, mientras que en los experimentos 24 y 25 se evaluaron otros catalizadores como $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ y un BODIPY (**122**)^{49b}, observando un decremento en los rendimientos de reacción. Posteriormente, se muestran los experimentos 26 y 27 los cuales se llevaron a cabo en un tubo sellado con la intención de evitar la evaporación del aceptor, observando la formación del producto de interés sin mostrar un incremento del rendimiento. Finalmente, se realizó el experimento 28 en donde se demuestra que la reacción no procede en la oscuridad.

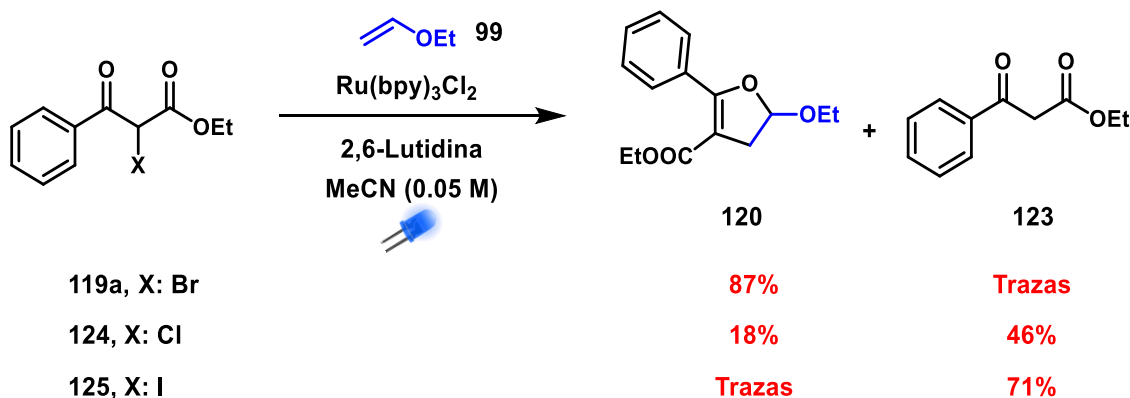
Después del proceso optimización, se encontró que las condiciones ideales para la transformación deseada correspondieron a 10 equivalentes de aceptor, 2 equivalentes de 2,6-lutidina, 2% de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ y MeCN anhidro al 0.05 M de concentración durante 24 h a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno y bajo la irradiación de luz LED azul. Teniendo en cuenta la metodología optimizada, se procedió a realizar un experimento relacionado con el halógeno del precursor radicalario. Es conocido por trabajos previos, que el uso de los cloruros en estas metodologías no es viable debido a que no generan el radical deseado de manera eficiente, mientras que el uso de yoduros tampoco es viable ya que tienden a ser muy reactivos y por lo tanto se reducen rápidamente.⁴⁹ Para comprobar la reactividad, se sintetizaron los derivados **124** y **125**. En el caso del compuesto **124**, se realizó una reacción de halogenación con NCS en presencia de TsOH catalítico, obteniendo el compuesto clorado con un rendimiento del 45%. En el caso del derivado yodado, se sintetizó mediante la reacción de Finkelstein a partir del compuesto **119a**, utilizando un exceso de NaI en acetona. De tal, forma se obtuvo el compuesto **125** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 26).



Esquema 26. Preparación de los compuestos halogenados **124** y **125**.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

Con los compuestos **124** y **125** en mano, se procedió a realizar los experimentos fotoredox empleando las condiciones optimizadas anteriormente (Esquema 27). Como se esperaba, los resultados reflejan el mismo comportamiento observado anteriormente en nuestro grupo, por lo que el uso de compuestos bromados sigue siendo idóneo para esta metodología.

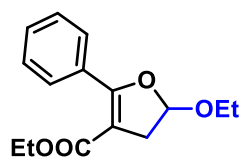
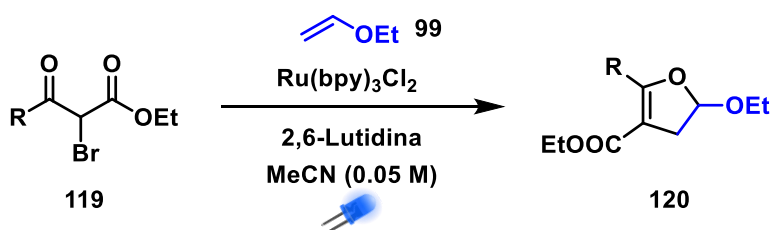


Esquema 27. Exploración de los halogenuros con las condiciones de reacción optimizadas.

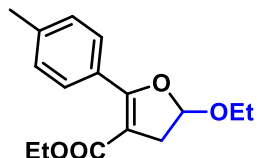
Teniendo en cuenta estos resultados, se procedió a explorar los diversos precursores radicalarios mostrados anteriormente. En el Esquema 28 se observan los resultados obtenidos destacando que los rendimientos en los compuestos **120a**, **120c**, **120e**, **120j**, **120k**, **120l**, **120o** y **120q** fueron superiores a los obtenidos bajo las condiciones de reacción previas.

De manera general se puede mencionar que los compuestos aromáticos simples y sustituidos (**120a**, **120b**, **120c**, **120d** y **120e**) tienden a presentar mejores resultados en la formación de los dihidrofuranos (64-87%) y una menor o mínima proporción de materia prima reducida. En lo que respecta a los sustituyentes halogenados (**120f** y **120g**), así como el sustituyente electroattractor (**120h**), se observaron rendimientos moderados (54-57%). Los sustituyentes bisaromáticos (**120i** y **120j**) presentaron rendimientos superiores (67 y 70%) a los compuestos electroattractores y los fenilos halogenados. Los sustituyentes heterocíclicos **120k** y **120l** (83 y 81%) mejoraron considerablemente en rendimiento respecto a la metodología anterior, alcanzando porcentajes similares a los obtenidos con el sustrato de optimización **120a**, con mínima formación de producto reducido. Con respecto a los sustituyentes alifáticos (**120o** y **120p**), los rendimientos aumentaron (52-60%), pero no cambiaron sustancialmente a los obtenidos previamente.

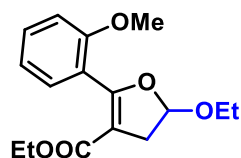
Adicionalmente, se realizó un experimento a escala de 1.0 g para la formación del dihidrofurano **120a** obteniendo un rendimiento del 61% el cual es menor que el obtenido en pequeña escala (87%).



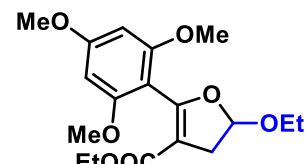
120a (87%, 61%^a)



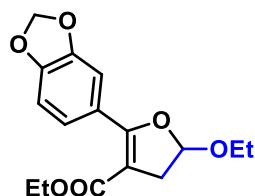
120b (80%)



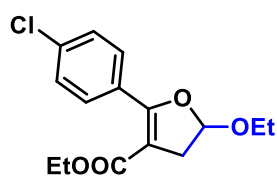
120c (74%)



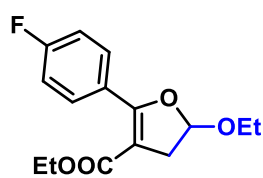
120d (68%)



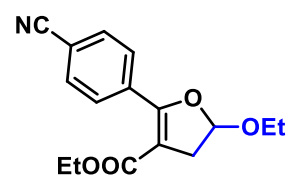
120e (64%)



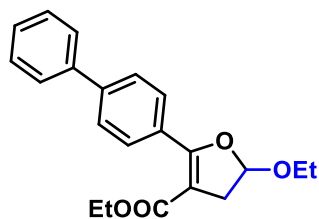
120f (57%)



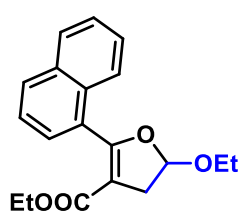
120g (54%)



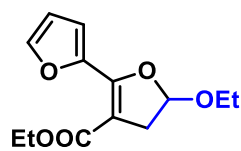
120h (55%)



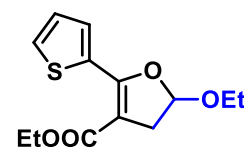
120i (67%)



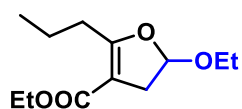
120j (70%)



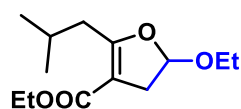
120k (83%)



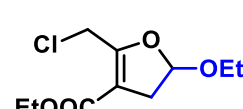
120l (81%)



120o (56%)



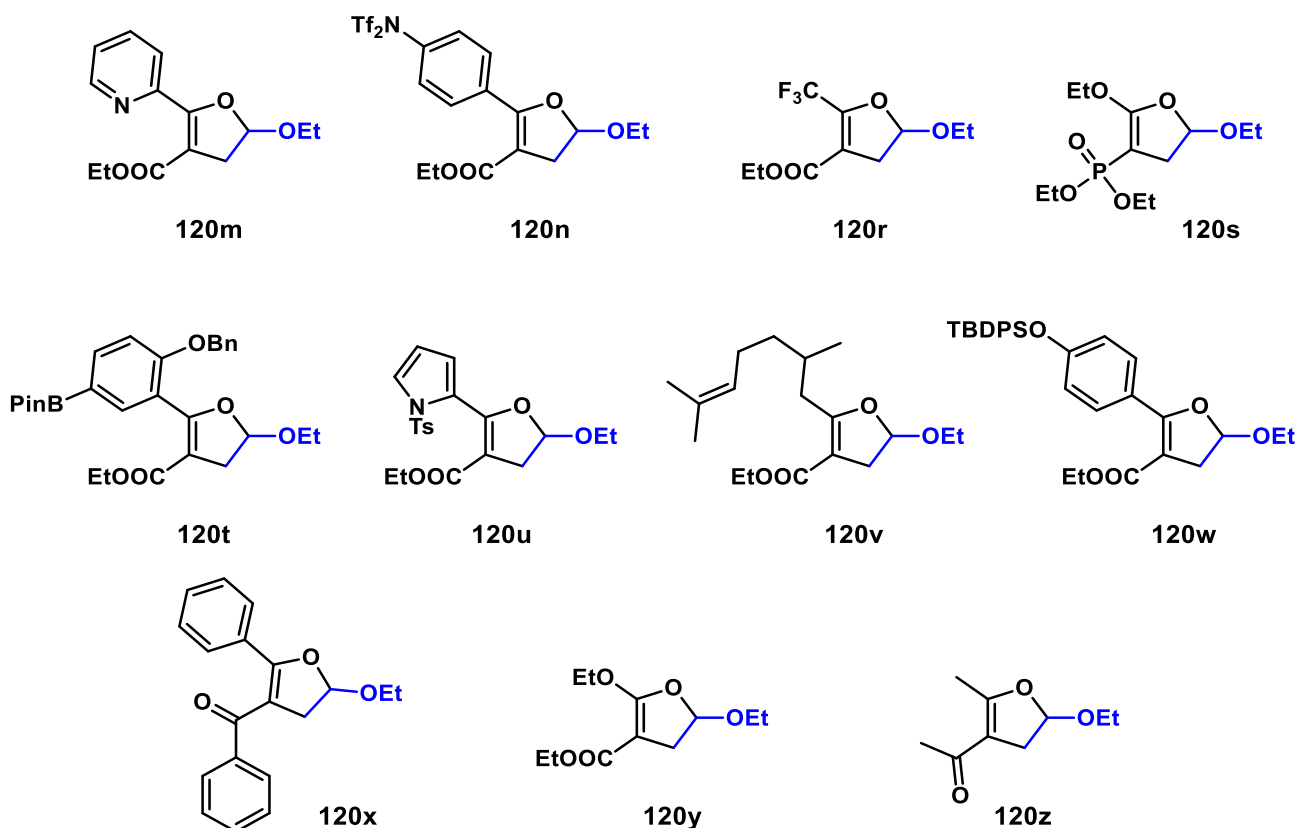
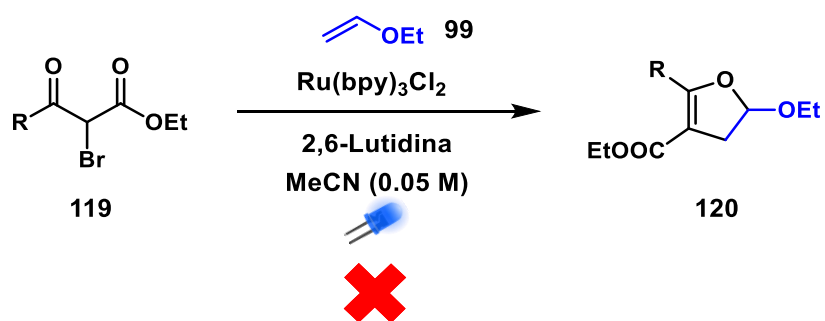
120p (60%)



120q (52%)

Esquema 28. Alcance de la metodología utilizando el aceptor **99**. ^aLa reacción se realizó a escala de 1.0 g.

De manera contrastante, al someter los precursores radicalarios a las condiciones de reacción de la metodología, algunos compuestos no reaccionaron de la manera esperada o bien no proporcionaron los resultados de interés (Esquema 29).



Esquema 29. Dihidrofuranos no viables mediante la metodología fotoredox.

En los casos de los sustituyentes de piridina (**119m**), bistriflato (**119n**) y pirrol tosilado (**119u**), se obtuvo exclusivamente producto de reducción. Esto es debido a la presencia del par libre de electrones en el N de cada molécula. A pesar de utilizar grupos atractores adyacentes al N en **119n** y **119u**, este par sigue teniendo implicación en el ciclo catalítico y funge como base de sacrificio, lo que da origen a las grandes proporciones de producto de reducción.

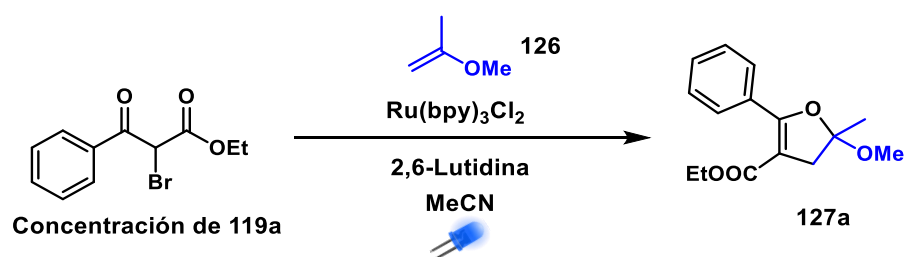
Los sustratos **119r** y **119s** no mostraron reacción alguna en primera instancia. Sin embargo, para el sustrato **119r** se realizó un experimento control en el cual se utilizó 1 equivalente de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$,

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

observando mayoritariamente materia prima reducida y una mínima cantidad de materia prima bromada. Estos resultados indican que el radical se forma efectivamente, sin embargo, la adición al aceptor **99** es muy lenta debido a su alta estabilidad, lo que culmina en la correspondiente reducción del sustrato. Los precursores **119t**, **119v**, **119x** y **119z** proporcionaron mezclas complejas de las cuales no se logró aislar el producto de interés. En el caso particular de los sustratos **119t** y **119v**, se puede considerar que poseen sustituyentes que pudieran generar interferencias y reacciones colaterales en el ciclo catalítico. Finalmente, el sustrato **119w** se obtuvo en cantidades mínimas (5%) pero el compuesto resultó altamente inestable. Por esta razón decidimos descartar tal compuesto.

Con los resultados previamente obtenidos, se buscó evaluar otros aceptores radicalarios de mayor complejidad (2-metoxipropeno y 2,3-dihidropirano). Se comenzó la exploración con el 2-metoxipropeno (**126**) bajo las mismas condiciones exploradas previamente, sin embargo, los rendimientos preliminares evidenciaron poca formación del producto de interés y gran proporción de materia prima reducida. Este fenómeno se asoció al hecho de que el radical se formó de manera eficaz, pero debido a las propiedades electrónicas del aceptor (mayor estabilidad del segundo radical y probablemente impedimento estérico), no se logró la adición de manera efectiva. Buscando disminuir la proporción de producto reducido, se realizó una breve exploración en la variación de la concentración con la cual se favoreciera la formación del dihidrofurano (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de la concentración usando 2,3-metoxipropeno como aceptor radicalario.

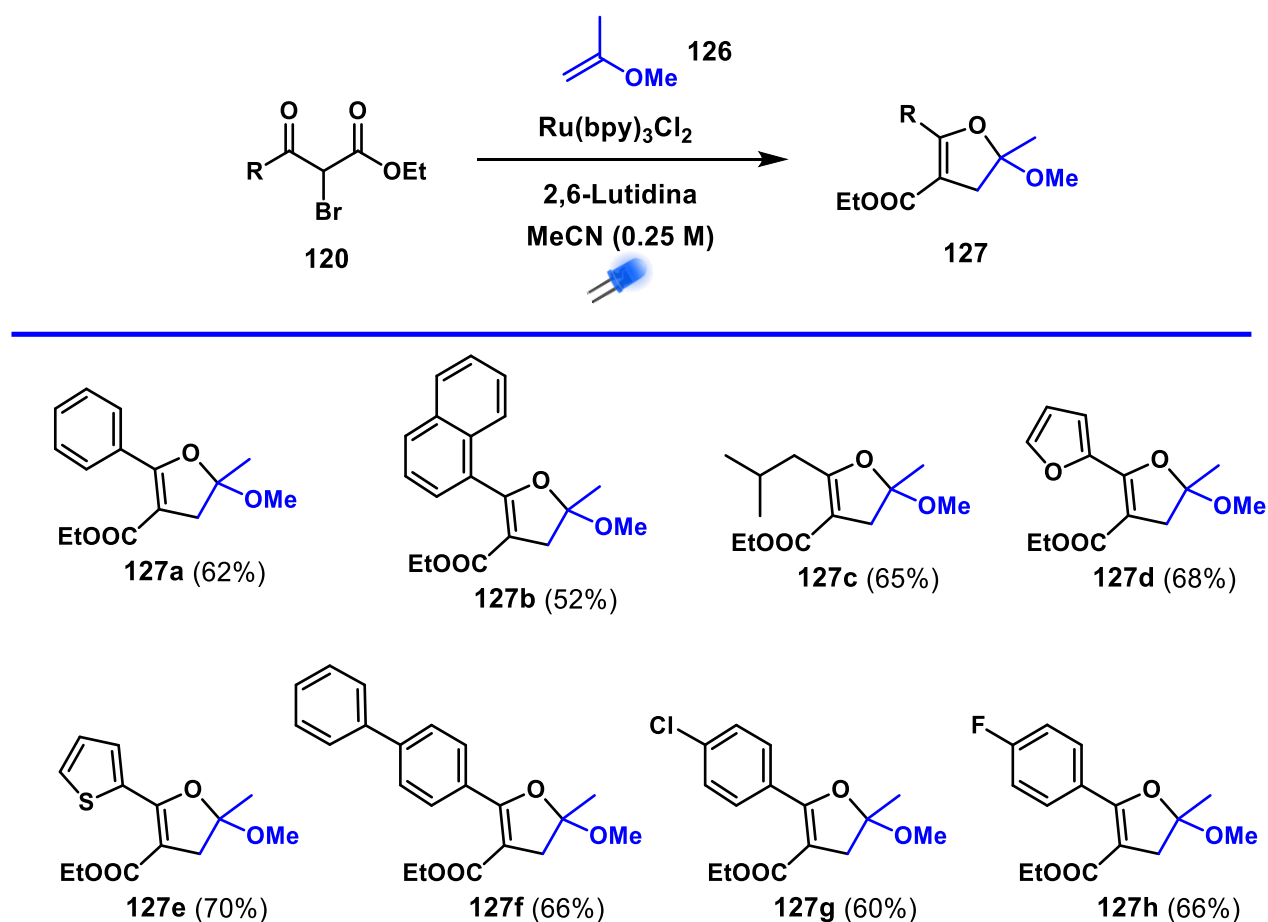


Experimento	Concentración de 119a (M)	Rend. 127a (%)
1	0.05	15
2	0.1	33
3	0.25	62
4	0.3	57
5	0.5	46

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

Como se observa en la Tabla 2, al aumentar la concentración de la reacción, se observó un incremento directo en el rendimiento en la formación del dihidrofurano hasta alcanzar el máximo de 62% a 0.25M. Sin embargo, al continuar incrementando la concentración, se observó una ligera disminución del rendimiento (67%) a 0.3M y una disminución mayor (46%) a 0.5M.

Con los resultados obtenidos, se procedió a realizar la exploración de diversos precursores radicalarios con dicho aceptor utilizando la concentración de 0.25M de MeCN. En el esquema 30 se muestran los rendimientos obtenidos para los dihidrofuranos sintetizados, sin embargo, no se tiene clara una tendencia de reactividad en estos compuestos evaluados. De manera general estos rendimientos se mantuvieron en el rango del 60 al 70%.

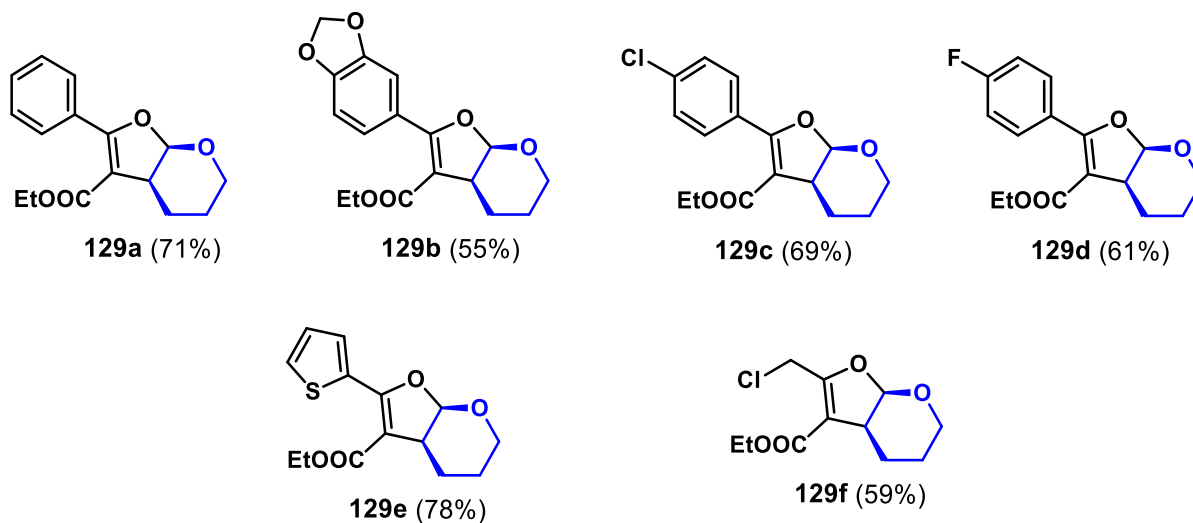
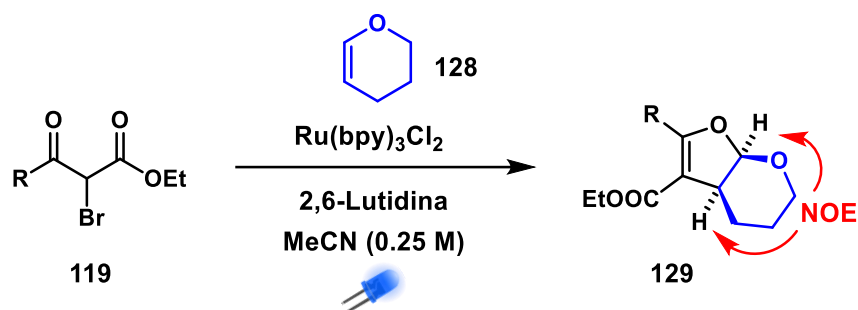


Esquema 30. Preparación de 2,3-dihidrofuranos usando 2-metoxipropeno **126** como aceptor.

Eventualmente, se procedió a evaluar al 2,3-dihidropirano (**128**) como aceptor radicalario bajo las mismas condiciones usadas con el 2-metoxipropeno (0.25M) debido a la mayor complejidad de llevar a cabo la ciclación intramolecular en estos compuestos bicíclicos. En el Esquema 31 se muestran los

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

resultados obtenidos en la formación de los tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piranos, mostrando que los compuestos aromáticos **129a-e** presentaron rendimientos ligeramente superiores de hasta el 78%, mientras que el compuesto alifático **129f** fue ligeramente inferior al 60%. De nueva cuenta, resultó complicado encontrar una tendencia clara en la reactividad de estos compuestos. La estereoquímica relativa obtenida de estos compuestos es *cis*, la cual se confirmó mediante experimentos NOE diferenciales.

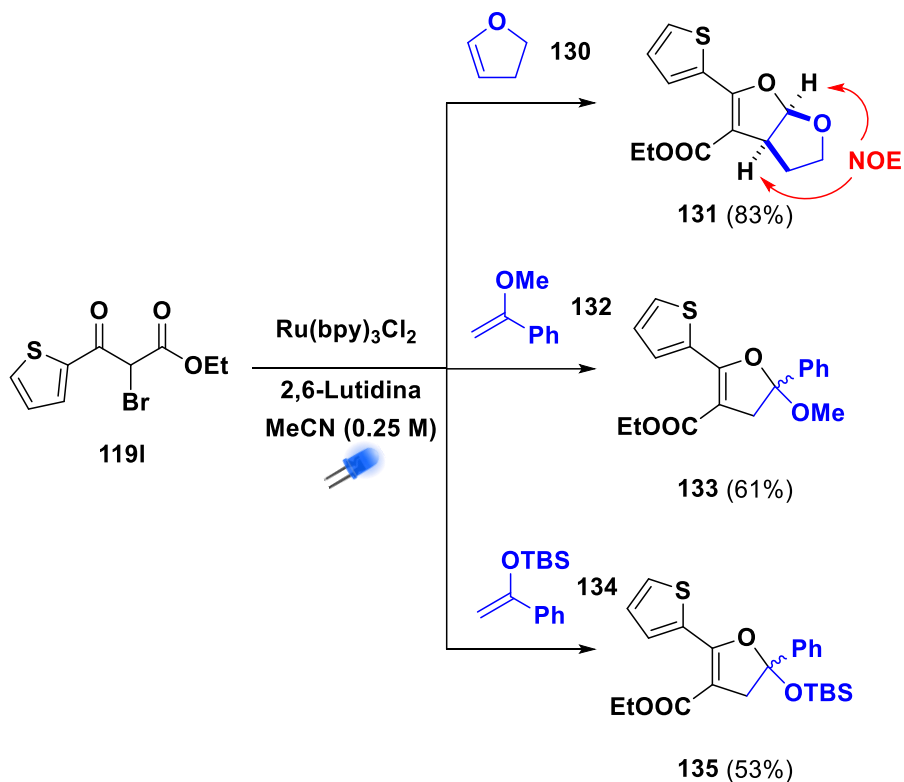


Esquema 31. Preparación de tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piranos usando 2,3-dihidropirano **128** como aceptor.

Con la finalidad de encontrar otros aceptores viables para la metodología fotoredox, se exploraron diversos compuestos con alquenos presentes en su estructura. En el Esquema 32 se observan tres aceptores diferentes viables. Para estos experimentos se empleó el precursor radicalario **119l** ya que en todos los experimentos previos fue uno de los compuestos que mejor reaccionó, de fácil purificación y de sencilla caracterización.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

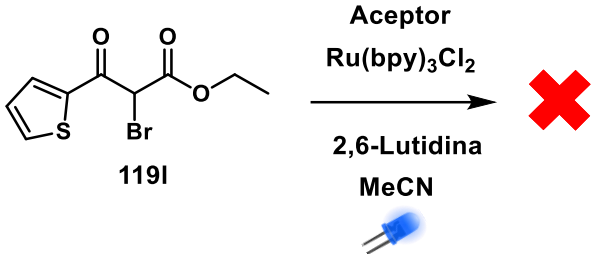
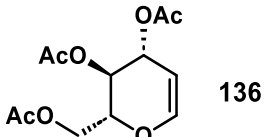
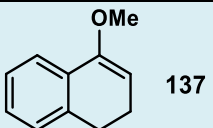
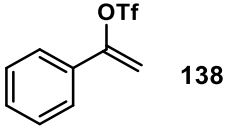
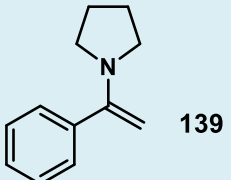
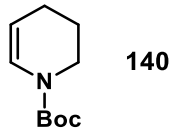
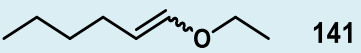
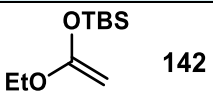
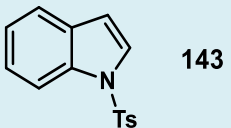
Dentro de los aceptores explorados se encuentra el tetrahidrofurano **130**, que dio origen al compuesto bicíclico **131** con un rendimiento del 83%. Por otra parte, al utilizar los éteres de enol **132** y **134**, se obtuvieron los dihidrofuranos **133** y **135** con rendimientos del 53 y 61%, respectivamente.



Esquema 32. Alcance de la metodología con otros aceptores radicalarios.

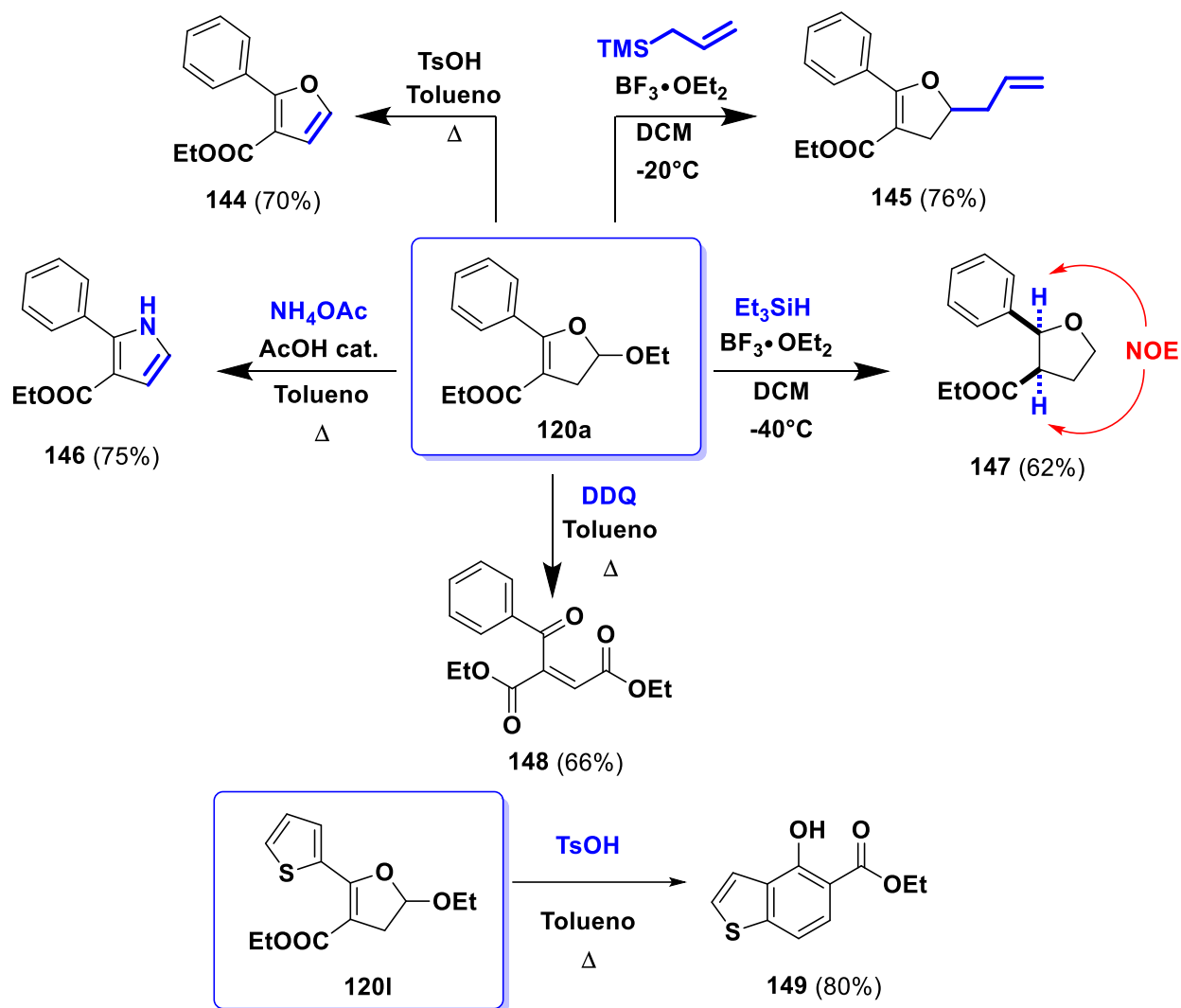
Durante la exploración de aceptores radicalarios, se encontraron diversas moléculas que no fue posible implementar en nuestra metodología fotoredox (Tabla 3). En dicha tabla se puede observar una tendencia en donde las olefinas menos ricas en electrones tienden a dar productos de reducción, lo cual es probablemente debido a la mayor estabilidad del segundo radical formado (como con los sustratos **136** y **138**). Con las enaminas **139** y **140** se observó algo similar en relación con el producto de reducción. En otros casos, como con los compuestos **137** y **141** en donde la olefina es rica electrónicamente, se propone que el impedimento estérico es el responsable del resultado obtenido. En el caso del aceptor **142**, se obtuvieron mezclas complejas sin la aparente formación de algún derivado de dihidrofurano.

Tabla 3. Galería de aceptores no viables en la metodología fotoredox.

Experimento	Aceptor	Resultado
	 <p>Aceptor Ru(bpy)₃Cl₂ 2,6-Lutidina MeCN</p>	
1	 <p>136</p>	Materia prima reducida
2	 <p>137</p>	Materia prima reducida
3	 <p>138</p>	Materia prima reducida
4	 <p>139</p>	Materia prima reducida
5	 <p>140</p>	Materia prima reducida
6	 <p>141</p>	Materia prima reducida
7	 <p>142</p>	Mezcla compleja
8	 <p>143</p>	Materia prima reducida

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

Como se mencionó anteriormente, una de las ventajas de los 2,3-dihidrofuranos preparados mediante nuestra metodología fotoredox, es la posibilidad de funcionalizar o transformar estos compuestos en otros de gran interés sintético, ya que poseen un acetal en posición 2. En el Esquema 33 se pueden visualizar 6 transformaciones llevadas a cabo para los compuestos.



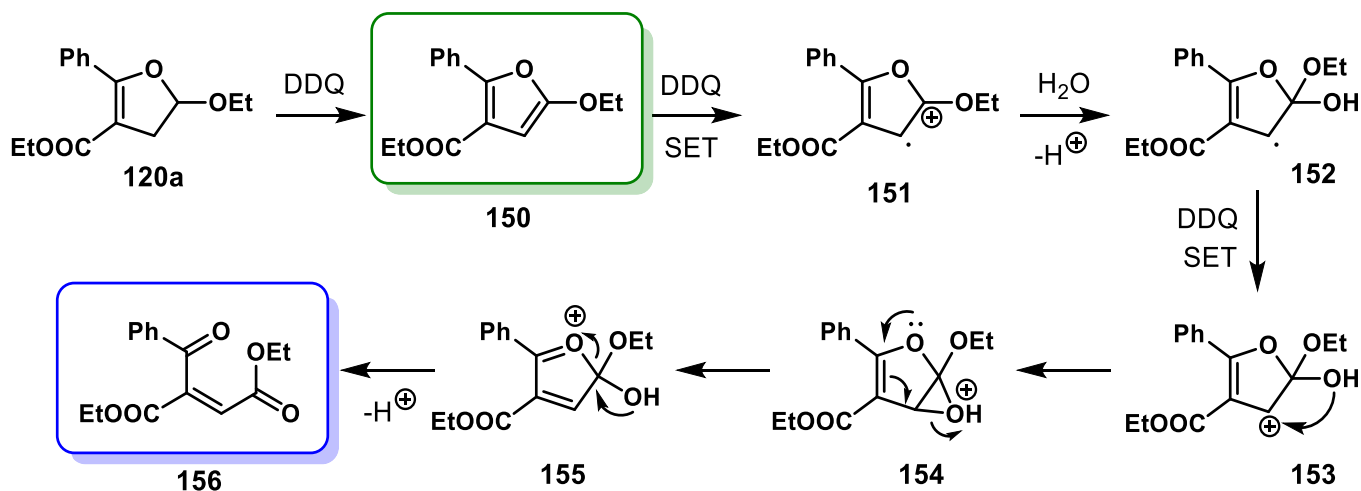
Esquema 33. Transformaciones sintéticas de los 2,3-dihidrofuranos.

En primera instancia, **120a** se calentó a reflujo de tolueno en presencia de TsOH, dando lugar al furano **144** con un rendimiento del 70%. Alternativamente, se realizó una alilación sobre el dihidrofuranos mediante el uso de aliltrimetilsilano en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis a -20°C en DCM. La transformación se logró exitosamente con un rendimiento del 76% (**145**).

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

El correspondiente pirrol **146** se preparó mediante el uso de NH_4OAc con AcOH catalítico bajo reflujo de tolueno con rendimiento del 75%. Eventualmente, se propuso una reducción del sustituyente etoxilo del dihidrofurano con el uso de trietilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a -40°C , sin embargo, al realizar la caracterización del producto, se observó la reducción del etoxilo y del doble enlace de la materia prima, dando lugar al tetrahidrofurano **147** con un rendimiento del 62%. Mediante experimentos NOE se determinó que la estereoquímica relativa del producto es *cis*.

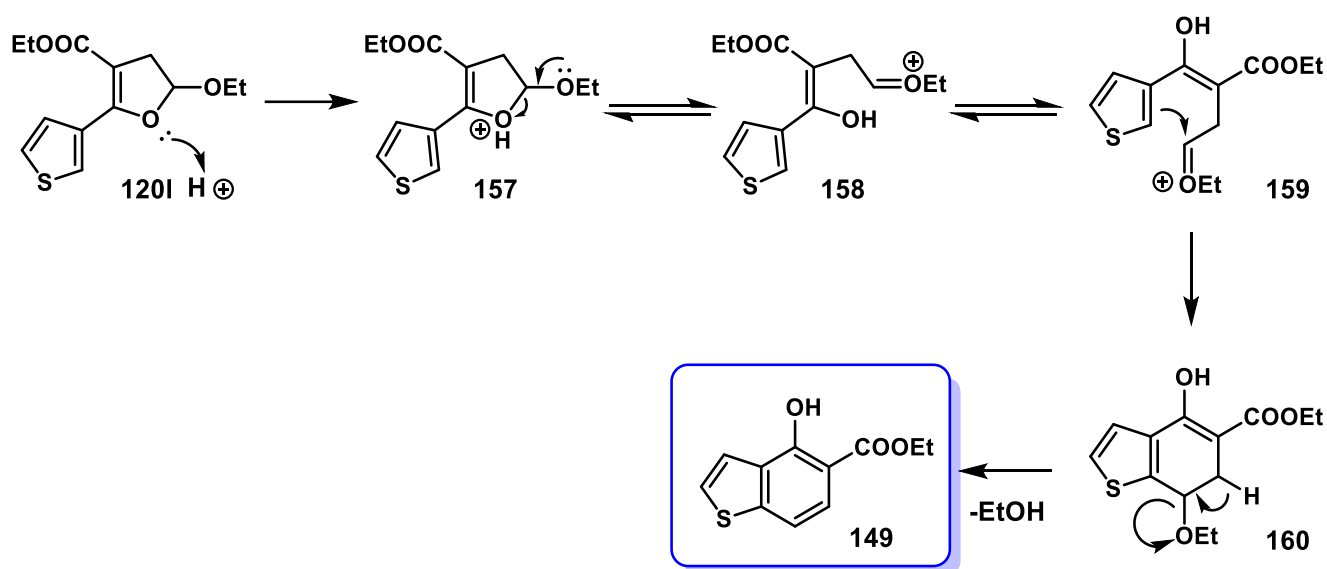
Cuando se intentó aromatizar el dihidrofurano **120a** con DDQ se observaron resultados diferentes a los que se tenían previstos. Al efectuar dicha reacción se observó la apertura del dihidrofurano para dar al fumarato **148** con un rendimiento del 66%. Hasta donde conocemos, es el primer reporte de una apertura de un dihidrofurano mediada por DDQ. Nuestra propuesta mecanística se puede observar en el Esquema 34.



Esquema 34. Mecanismo propuesto para la apertura del dihidrofurano **120a** con DDQ.

Como se observa en el Esquema 34, la propuesta para la apertura del dihidrofurano es que en un primer paso el dihidrofurano **120a** se aromatice mediante la reacción correspondiente con el DDQ (**150**). Después, el furano **150** puede sufrir una SET con el DDQ, generando el catión radical **151**, el cual reaccionaría con una molécula de agua del medio y formaría el intermediario **152**, que podría sufrir una segunda SET dando origen al catión **153**. Este catión podría reaccionar de manera intramolecular generando al biciclo **154**, el cual colapsaría en el medio y daría lugar al intermediario **155**, que finalmente daría lugar al fumarato **156** mediante deslocalización electrónica.

Por otra parte, cuando el dihidrofurano **120I** se sometió a reflujo de tolueno en TsOH, se obtuvo el hidroxibenzotiofeno **149** con un rendimiento del 80%. Dicho reordenamiento se reportó recientemente por el grupo de France⁵² y es consistente con nuestros resultados. Es importante denotar que este reordenamiento solo es posible en sustratos ricos electrónicamente. El mecanismo propuesto por el grupo de France es el mostrado en el esquema 35. En esta propuesta, el dihidrofurano **120I** se protonaría y subsecuentemente colapsaría en el medio de reacción, dando lugar al oxocación **158**, el cual podría reaccionar con el sustituyente aromático rico en electrones, dando lugar al intermediario **160**, el cual mediante una desprotonación rearomatizaría el sistema y daría origen al hidroxibenzotiofeno **149**.



Esquema 35. Mecanismo propuesto para la formación del hidroxibenzotiofeno **149** con TsOH.

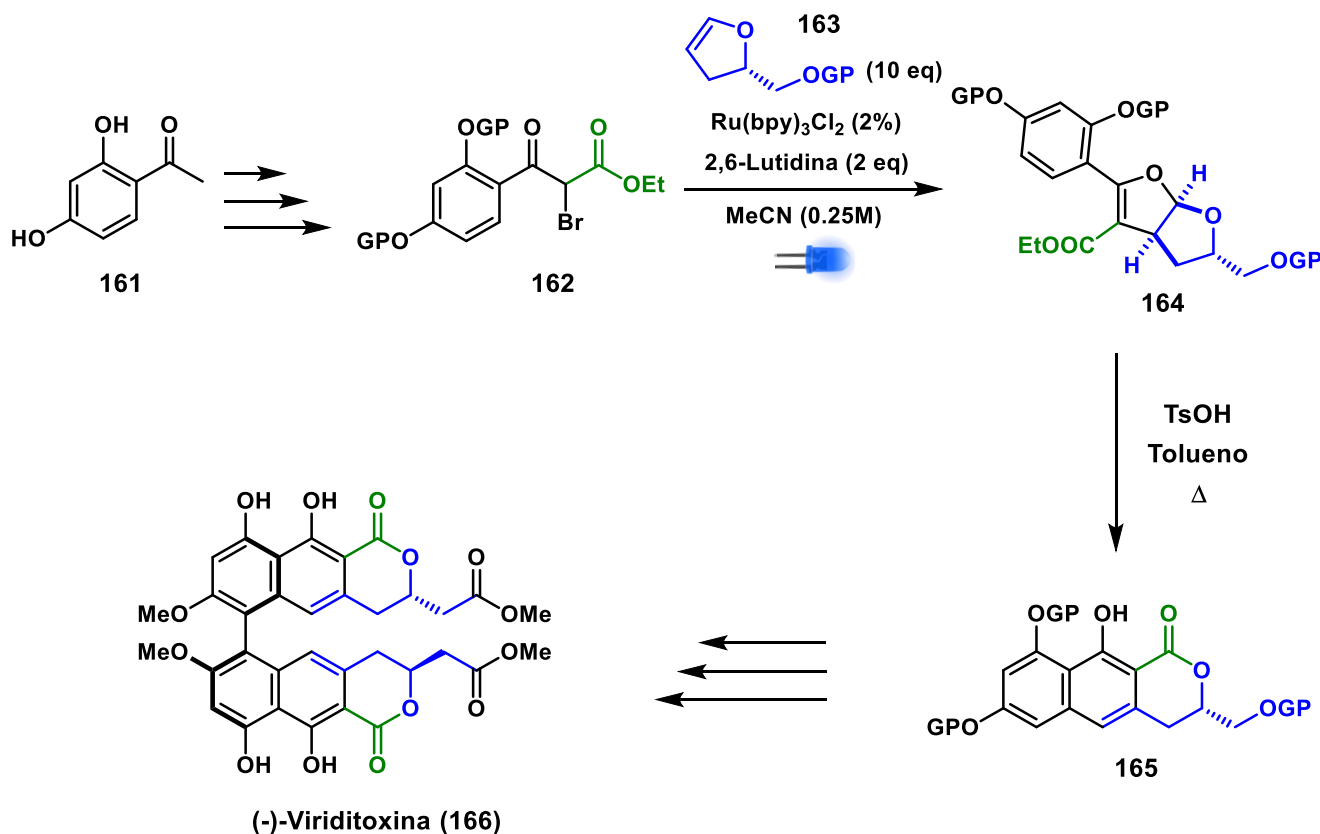
4. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología eficiente para la generación de 2,3-dihidrofuranos por medio de la catálisis fotoredox explorando los alcances y limitaciones de ésta con diversos ejemplos.
- Se demostró la utilidad sintética de los 2,3-dihidrofuranos sintetizados mediante la metodología desarrollada.

⁵² Aponte-Guzmán, J.; Lien, H.; Marchello, P.; Cavitt, A.; Taylor, E.; Davy, J.; Stefan, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10405 – 10409.

5. PERSPECTIVAS

Con base a los resultados observados, se visualizó y propuso una ruta sintética de un producto natural, aprovechando la metodología fotoredox desarrollada, así como el reordenamiento de dihidrofuranos ricos en electrones reportado previamente por el grupo de France. Para ello, se propone partir de la 2,4-dihidroxiacetofenona (**161**) comercialmente disponible, la cual sería transformada al correspondiente 2-bromocetoéster **162**, el cual se haría reaccionar con el dihidrofurano **163** bajo condiciones fotoredox, dando lugar al compuesto bicíclico **164**. Posteriormente, se realizaría el reordenamiento del dihidrofurano y subsecuente lactonización en medio ácido de dicho compuesto con TsOH en reflujo de tolueno, lo que daría lugar al compuesto tricíclico **165**. Este compuesto podría funcionar como un intermediario avanzado de utilidad en la preparación de la (-)-viriditoxina (**166**). Para ello, sería necesario someter dicho compuesto a condiciones de dimerización, transformación del alcohol alifático al correspondiente éster metílico homologado y remoción de los grupos protectores.



Esquema 36. Propuesta sintética de la (-)-viriditoxina aprovechando la catálisis fotoredox y el reordenamiento del dihidrofurano en medio ácido.

6. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Todas las reacciones mencionadas en el presente trabajo se realizaron en material de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno a menos que se indique lo contrario. Los reactivos comercialmente disponibles se utilizaron directamente sin ningún proceso de purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Todos los disolventes y bases se secaron de acuerdo con las técnicas reportadas en la literatura: THF, éter etílico y tolueno destilados de sodio metálico y benzofenona; DCM, MeCN, DIPA, DIPEA, TMP y HMDS destilados de CaH_2 .

Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina (CCF) empleando placas recubiertas de gel de sílice marca Merck 60 F254 (0.25 mm) y dichas cromatoplasas se visualizaron mediante luz UV, así como mediante reveladores (*p*-anisaldehído, molibdato cérico amoniacal, vainillina o permanganato de potasio). La cromatografía en columna flash se realizó con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 230-400 ATSM) de Mancherey-Nagel GmbH & Co.

Los espectros de RMN (^1H , ^{13}C , NOE 1D) se efectuaron utilizando CDCl_3 como disolvente con TMS como patrón interno. Los experimentos se realizaron en los espectrómetros Jeol Eclipse 300 MHz, Fourier 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz o Bruker 500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y las multiplicidades de las señales se indican como: s: señal simple, sa: señal simple ancha, d: señal doble, dd: señal doble de dobles, dt: señal doble de triples, t: señal triple, q: señal cuádruple y m: señal múltiple. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hz. En algunos casos, se complementó la caracterización de los compuestos con espectros bidimensionales de RMN (COSY, NOESY, HMBS y HSQC).

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC y los valores de las señales se encuentran expresados en unidades de masa/carga (m/z).

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un equipo Perkin-Elmer Frontier FT-IR mediante la técnica de Reflexión Atenuada Total (ATR-FTIR) y los valores se encuentran expresados en números de onda (cm^{-1}).

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Melt-Temp II y no están corregidos.

Las reacciones fotoredox se realizaron en matraces Pyrex de 10 mL bajo atmósfera de nitrógeno, empleando irradiación de luz visible ($\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$) con tiras de LED azul de 24W marca Wahrenomen, con un tamaño de LED de 5050, las cuales se adhirieron a un cilindro de plástico (130 x 90 mm) (7

vueltas de la tira LED en el cilindro). Las reacciones se colocaron 4 cm alejadas de las paredes del cilindro y se mantuvieron bajo flujo de aire durante el curso de la reacción (Figura 5).

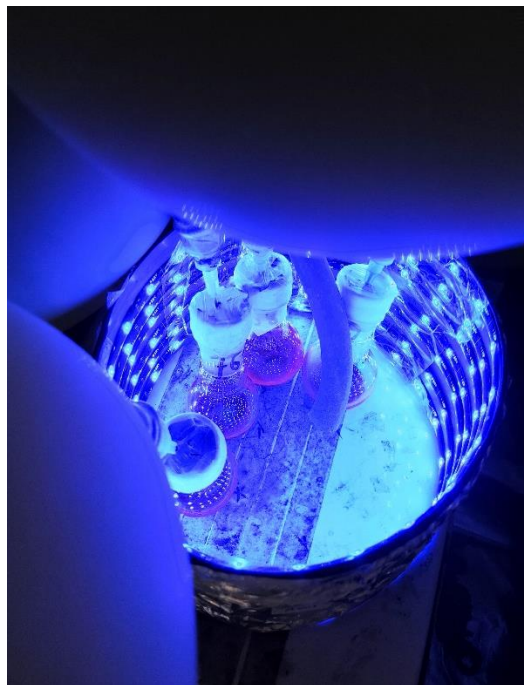


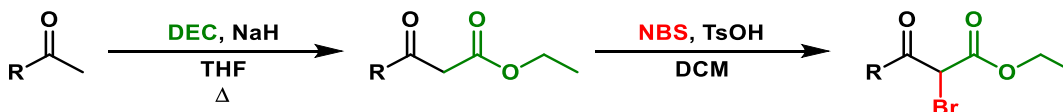
Figura 5. Fotoreactor empleado para las reacciones fotocatalíticas.

6.1 Síntesis de los precursores radicalarios

Los precursores radicalarios 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (**119a**), 2-bromo-3-oxohexanoato de etilo (**119o**), 2-bromo-4-cloro-3-oxabutanoato de etilo (**119q**), 2-bromo-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (**119r**) y 2-bromo-2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (**119s**) se sintetizaron a partir de la materias primas no halogenadas correspondientes disponibles comercialmente utilizando los procedimientos reportados en la literatura los cuales emplean NBS y TsOH catalítico en DCM.⁵¹ Los precursores radicalarios 2-bromo-3-oxo-3-(*p*-tolil)propanoato de etilo (**119b**), 2-bromo-3-(2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119c**), 2-bromo-3-oxo-3-oxo-(2,4,6-trimetoxifenil)propanoato de etilo (**119d**), 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-bromo-3-oxopropanoato de etilo (**119e**), 2-bromo-3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119f**), 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119g**), 2-bromo-3-(4-cianofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119h**), 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-bromo-3-oxopropanoato de etilo (**119i**), 2-bromo-3-(naftalen-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (**119j**), 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (**119k**), 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119l**), 2-bromo-3-oxo-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (**119m**), 2-bromo-3-oxo-3-(4-((1,1,1-trifluoro-*N*-

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

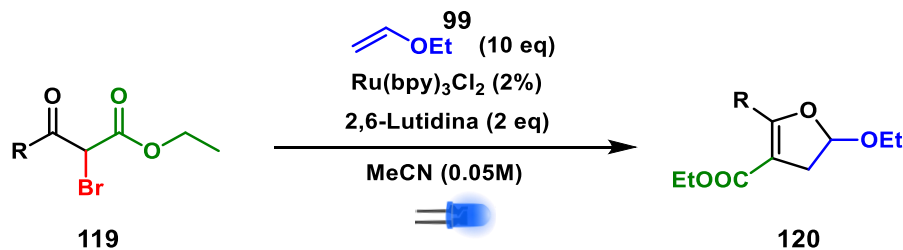
((trifluorometil)sulfonyl)metil)sulfonamido)fenil)propanoato de etilo (**119n**) y 2-bromo-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (**119p**) se sintetizaron mediante los reportes previos en la literatura. Estos compuestos se prepararon a partir de la cetona correspondiente comercialmente disponible, transformando dicha cetona en el 1,3-cetoéster con el uso de DEC y NaH en THF anhidro. Posteriormente, estos compuestos se transformaron en el correspondiente compuesto bromado siguiendo la metodología de bromación anteriormente mencionada (Esquema 37).



Esquema 37. Preparación de los precursores radicalarios.

6.2 Procedimiento experimental general para las reacciones fotocatalíticas

▪ Procedimiento general A



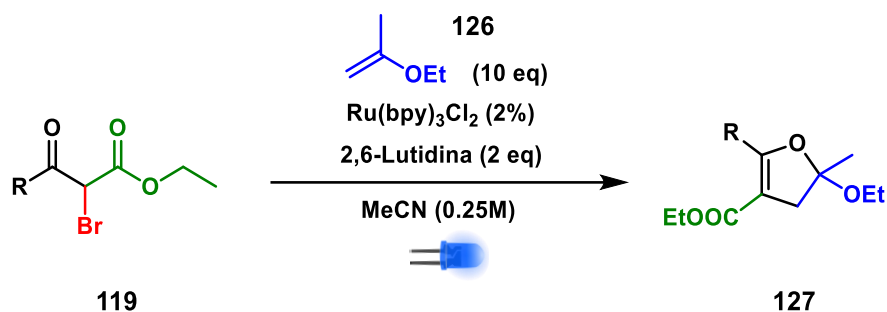
Matraz A: En un matraz bola equipado con un septum, se adicionaron 20 mL de MeCN anhidro recién destilado y se selló con parafilm. El sistema se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío hasta que el disolvente se descongeló totalmente. El procedimiento de desoxigenación se repitió 5 veces y posteriormente el sistema se saturó con atmósfera de nitrógeno.

Matraz B: En un matraz bola equipado con agitador magnético, se adicionó el precursor radicalario correspondiente **119** (1 mmol) y $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0.02 mmol). El sistema se selló con un septum y posteriormente se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío. Subsecuentemente, se adicionó etilvinil éter **99** (10 mmol) mediante una jeringa y se repitió el proceso de congelamiento/purga. Finalmente, se adicionó 2,6-lutidina (2 mmol) mediante una jeringa y se efectuó el proceso de congelamiento/purga una última vez.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

El contenido del matraz A se transfirió al matraz B mediante una cánula. La mezcla resultante se irradió con luz LED durante 24 h a temperatura ambiente. Concluido el tiempo de reacción, se removió el disolvente mediante presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash con el sistema mencionado para cada producto.

▪ Procedimiento general B

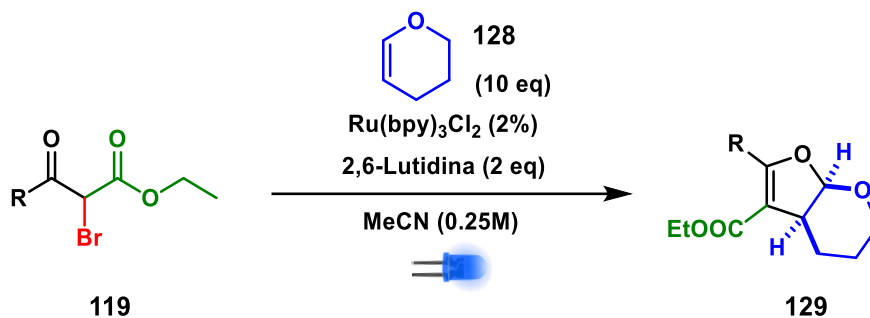


Matraz A: En un matraz bola equipado con un septum, se adicionaron 4 mL de MeCN anhidro recién destilado y se selló con parafilm. El sistema se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío hasta que el disolvente se descongeló totalmente. El procedimiento de desoxigenación se repitió 5 veces y posteriormente el sistema se saturó con atmósfera de nitrógeno.

Matraz B: En un matraz bola equipado con agitador magnético, se adicionó el precursor radicalario correspondiente **119** (1 mmol) y $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0.02 mmol). El sistema se selló con un septum y posteriormente se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío. Subsecuentemente, se adicionó 2-metoxipropeno **126** (10 mmol) mediante una jeringa y se repitió el proceso de congelamiento/purga. Finalmente, se adicionó 2,6-lutidina (2 mmol) mediante una jeringa y se efectuó el proceso de congelamiento/purga una última vez.

El contenido del matraz A se transfirió al matraz B mediante una cánula. La mezcla resultante se irradió con luz LED durante 24 h a temperatura ambiente. Concluido el tiempo de reacción, se removió el disolvente mediante presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash con el sistema mencionado para cada producto.

▪ Procedimiento general C



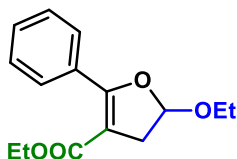
Matraz A: En un matraz bola equipado con un septum, se adicionaron 4 mL de MeCN anhidro recién destilado y se selló con parafilm. El sistema se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío hasta que el disolvente se descongeló totalmente. El procedimiento de desoxigenación se repitió 5 veces y posteriormente el sistema se saturó con atmósfera de nitrógeno.

Matraz B: En un matraz bola equipado con agitador magnético, se adicionó el precursor radicalario correspondiente **119** (1 mmol) y $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0.02 mmol). El sistema se selló con un septum y posteriormente se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío. Subsecuentemente, se adicionó 3,4-dihidropirano **128** (10 mmol) mediante una jeringa y se repitió el proceso de congelamiento/purga. Finalmente, se adicionó 2,6-lutidina (2 mmol) mediante una jeringa y se efectuó el proceso de congelamiento/purga una última vez.

El contenido del matraz A se transfirió al matraz B mediante una cánula. La mezcla resultante se irradió con luz LED durante 24 h a temperatura ambiente. Concluido el tiempo de reacción, se removió el disolvente mediante presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash con el sistema mencionado para cada producto.

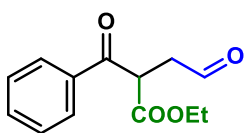
6.3 Síntesis de los dihidrofuranos

5-Etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120a**).



El compuesto **120a** se sintetizó a partir del 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (**119a**) (50 mg, 0.18 mmol) y etilvinil éter (**90**) (1.8 mmol) siguiendo el procedimiento general A. Mediante purificación en cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), se obtuvieron 42 mg (87% de rendimiento) de **120a** como un aceite amarillo. Cuando la reacción se efectuó a escala de 1.0 g (3.95 mmol), se obtuvo el compuesto **120a** con un rendimiento del 61%. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 5.64 (dd, *J* = 7.4, 2.7 Hz, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.95 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 16.6, 7.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 16.6, 2.8 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 163.0, 130.3, 130.1, 129.4, 127.7, 104.2, 102.2, 64.3, 59.8, 38.4, 15.2, 14.3. IR (ATR-FTIR) 3060, 2935, 2850, 2842, 1714, 1681, 1610, 1600, 1412, 1361, 1268, 876. cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₅H₁₉O₄ [M + H⁺]: 263.1283; encontrada: 263.1282. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵³

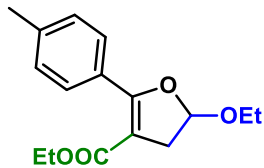
2-Benzoil-4-oxobutanoato de etilo (**121**).



El compuesto **121** se obtuvo durante la optimización de las condiciones de reacción a partir del 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (**119a**) y etilvinil éter (**99**) como aceptor radicalario. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 60:40). Líquido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 4.91 (dd, *J* = 7.4, 6.1 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (qd, *J* = 19.2, 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 198.5, 193.9, 168.8, 135.8, 133.8, 128.9, 128.7, 61.9, 47.5, 42.6, 13.9. IR (ATR-FTIR) 2923, 1722, 1682, 1597, 1448, 1235, 1179, 911, 731 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₃H₁₅O₄ [M + H⁺]: 235.0965; encontrada: 235.0963.

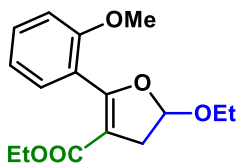
⁵³ Reyes, Y.; Mead, K. *Synthesis* **2015**, *47*, 3020–3026.

5-Etoxi-2-(*p*-tolil)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120b).



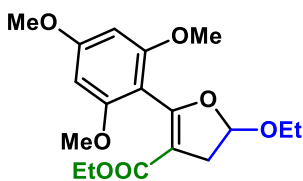
El compuesto **120b** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-3-(*p*-tolil)propanoato de etilo (**119b**) (50 mg, 0.17 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.75 mmol) siguiendo el procedimiento general **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 39 mg (80% de rendimiento) de **120b** como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.62 (dd, $J = 7.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.94 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.65 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 16.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 16.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 163.2, 140.6, 129.4, 128.4, 127.2, 104.1, 101.5, 64.2, 59.8, 38.4, 21.6, 15.2, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2979, 2159, 1976, 1703, 1610, 1510, 1249, 823 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 277.1434; encontrada: 277.1439.

5-Etoxi-2-(2-metoxifenil)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120c).



El compuesto **120c** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119c**) (50 mg, 0.17 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.90 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento general **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 70:30), obteniendo así 36 mg (74% de rendimiento) de **120c** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 5.67 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.01 (qd, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 161.3, 157.4, 131.1, 130.8, 120.2, 120.0, 111.0, 104.9, 104.5, 64.0, 59.5, 55.7, 37.3, 15.2, 14.1. IR (ATR-FTIR) 2927, 1689, 1651, 1597, 1494, 1435, 1254, 842 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 293.1384; encontrada: 293.1376.

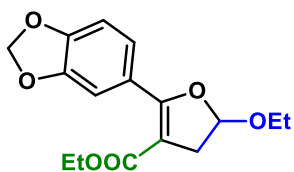
5-Etoxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120d).



El compuesto **120d** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(2,4,6-trimetoxifenil)propanoato de etilo (**119d**) (50 mg, 0.17 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.40 mmol) empleando las condiciones del método general **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 70:30), obteniendo así 32.5 mg (68% de rendimiento) de **120d** como un aceite

amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (s, 2H), 5.67 (dd, $J = 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.22 (dd, $J = 16.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.4, 2.4$ Hz), 1.26 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 162.6, 159.4, 158.9, 105.9, 104.6, 102.4, 90.6, 63.4, 59.2, 55.9, 55.4, 36.8, 15.2, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2972, 2927, 1684, 1651, 1603, 1499, 1374, 1245, 912 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 353.1595; encontrada: 353.1597.

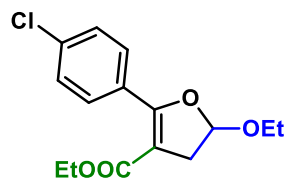
2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-etoxy-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120e**).



El compuesto **120e** se sintetizó a partir del 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-bromo-3-oxopropanoato de etilo (**119e**) (50 mg, 0.16 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.6 mmol) siguiendo el procedimiento general A. Mediante purificación en cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 85:15), se obtuvieron

31 mg (64% de rendimiento) de **120e** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.59 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.64 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 16.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 162.4, 149.3, 147.0, 124.5, 123.8, 109.9, 107.7, 103.9, 101.4, 101.2, 64.3, 59.9, 38.5, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2981, 2917, 1704, 1624, 1489, 1377, 1265, 815 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 307.1176; encontrada: 307.1179.

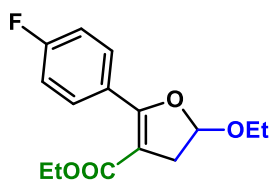
2-(4-Clorofenil)-5-etoxi-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120f**).



El compuesto **120f** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119f**) (50 mg, 0.16 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.63 mmol) siguiendo el método general A. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así

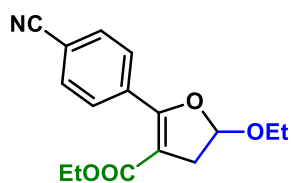
28 mg (57% de rendimiento) de **120f** como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.63 (dd, $J = 7.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.66 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 16.7, 2.8$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 161.8, 136.4, 130.9, 128.5, 128.0, 104.3, 102.7, 64.5, 60.1, 38.5, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2924, 1703, 1629, 1490, 1374, 1342 1250, 835 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 297.0888; encontrada: 297.0896.

2-(4-Fluorofenil)-5-etoxi-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120g).



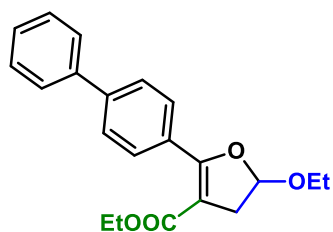
El compuesto **120g** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119g**) (50 mg, 0.17 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.73 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 26 mg (54% de rendimiento) de **120g** como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.63 (dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 16.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 163.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251.4$ Hz), 162.0, 131.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 126.2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 114.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 104.3, 102.1, 64.5, 60.0, 38.5, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2919, 1704, 1605, 1252, 841 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 281.1184; encontrada: 281.1179.

2-(4-Cianofenil)-5-etoxi-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120h).



El compuesto **120h** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(4-cianofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119h**) (50 mg, 0.17 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.69 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 99:1 después 95:5), obteniendo así 26.7 mg (55% de rendimiento) de **120h** como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.66 (dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.67 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 17.0, 7.4$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 17.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 160.5, 134.4, 131.5, 130.2, 118.7, 113.6, 104.7, 104.7, 64.7, 60.3, 38.6, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2923, 2229, 1705, 1679, 1450, 1341, 1251, 844 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 288.1236; encontrada: 288.1230.

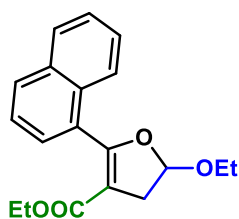
2-([1,1'-Bifenil]-4-il)-5-etoxi-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120i).



El compuesto **120i** se sintetizó a partir de 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-bromo-3-oxopropanoato de etilo (**119i**) (50 mg, 0.17 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.73 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 98:2), obteniendo así 33 mg (67% de rendimiento)

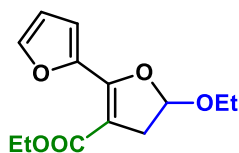
de **120i** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.62 (dt, $J = 7.7$, 1.0 Hz, 4H), 7.45 (tt, $J = 6.6$, 1.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 5.68 – 5.64 (dd, $J = 7.2$, 2.7 Hz, 1H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 3.97 (dq, $J = 9.5$, 7.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 16.7$, 7.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 16.7$, 2.8 Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 162.7, 143.0, 140.5, 129.9, 129.0, 128.8, 127.7, 127.2, 126.3, 104.1, 102.1, 64.3, 59.9, 38.4, 15.2, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2981, 2926, 1702, 1608, 1487, 1372, 1250, 844 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 339.1591; encontrada: 339.1590.

5-Etoxy-2-(naftalen-1-il)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120j**).



El compuesto **120j** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(naftalen-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (**119j**) (50 mg, 0.16 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.60 mmol) siguiendo el procedimiento experimental **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 34 mg (70% de rendimiento) de **120j** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.83 (m, 3H), 7.59 – 7.45 (m, 4H), 5.76 (dd, $J = 7.3$, 2.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.83 (m, 3H), 3.68 (dq, $J = 9.5$, 7.1 Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 16.4$, 7.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 16.4$, 2.6 Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 163.2, 133.3, 131.2, 130.0, 128.6, 128.2, 127.8, 126.4, 125.9, 125.4, 124.7, 105.7, 105.4, 64.5, 59.6, 37.4, 15.2, 13.8. IR (ATR-FTIR) 2925, 1691, 1646, 1374, 1254, 841 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 313.1434; encontrada: 313.1424.

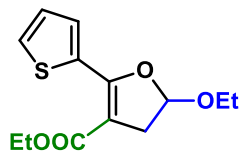
5-Etoxi-4,5-dihidro-[2,2'-bifuran]-3-carboxilato de etilo (**120k**).



El compuesto **120k** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (**119k**) (50 mg, 0.19 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.91 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 40 mg (83% de rendimiento) de **120k** como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 3.6$, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 7.2$, 2.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.97 (dq, $J = 9.5$, 7.1 Hz, 1H), 3.67 (dq, $J = 9.5$, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.8$, 7.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.9$, 2.6 Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 152.6, 144.4, 143.9, 117.6, 111.9, 104.6, 100.9, 64.4, 59.9, 38.0, 15.1, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2980, 2919, 2850, 1689, 1616, 1565, 1446, 1251, 840. EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$ [$\text{M} +$

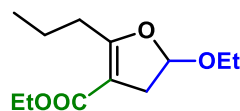
H⁺]: 253.1076; encontrada: 253.1075. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵²

5-Etoxi-2-(tiofen-2-il)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120i**).



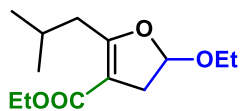
El compuesto **120i** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119i**) (50 mg, 0.18 mmol) y etilvinil éter (**99**) (1.80 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental A. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 39 mg (81% de rendimiento) de **120i** como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (dd, *J* = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 3.95 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H), 3.67 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 156.6, 132.1, 131.6, 130.0, 127.1, 104.0, 100.4, 64.2, 59.9, 38.4, 15.2, 14.5. IR (ATR-FTIR) 2979, 2933, 1694, 1606, 1521, 1426, 1249, 851, 822. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₃H₁₇O₄S [M + H⁺]: 269.0842; encontrada: 269.0844. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵²

5-Etoxi-2-propil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120o**).



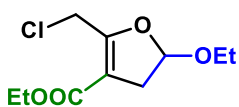
El compuesto **120o** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxohexanoato de etilo (**119o**) (50 mg, 0.21 mmol) y etilvinil éter (**99**) (2.11 mmol) siguiendo el procedimiento experimental A. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 27 mg (56% de rendimiento) de **120o** como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.52 (dd, *J* = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (qd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.84 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.58 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.28 – 1.25 (m, 3H), 1.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 3.3 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 165.7, 104.7, 101.4, 64.0, 59.4, 36.6, 29.6, 20.2, 15.1, 14.4, 13.7. IR (ATR-FTIR) 2970, 2935, 1715, 1645, 1463, 1237, 843 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₂H₂₁O₄ [M + H⁺]: 229.1440; encontrada: 229.1443.

5-Etoxi-2-isobutil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120p).



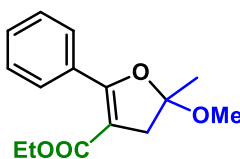
El compuesto **120p** se sintetizó a partir de 2-bromo-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (**119p**) (50 mg, 0.20 mmol) y etilvinil éter (**99**) (2.0 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 29 mg (60% de rendimiento) de **120p** como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.51 (dd, $J = 7.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.15 (qd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.84 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.58 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.01 (dddd, $J = 15.9, 7.2, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 2.45 (dddd, $J = 13.4, 7.2, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 2.01 (dp, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 165.7, 104.6, 102.1, 64.0, 59.4, 36.6, 36.4, 27.1, 22.3, 15.1, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2959, 1699, 1644, 1465, 1370, 1265, 1246, 843 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 243.1591; encontrada: 243.1596.

2-(Clorometil)-5-etoxi-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (120q).



El compuesto **120q** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119q**) (50 mg, 0.20 mmol) y etilvinil éter (**99**) (2.0 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental **A**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 25 mg (52% de rendimiento) de **120q** como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (dd, $J = 7.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (dq, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.61 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 1.31 – 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 161.3, 105.4, 105.1, 64.5, 60.2, 36.7, 35.7, 15.1, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2928, 1703, 1655, 1371, 1262, 1242, 841 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 235.0732; encontrada: 235.0736.

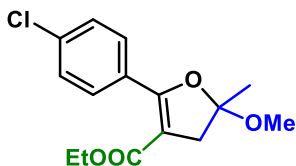
5-Metoxi-5-metil-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (127a).



El compuesto **120a** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (**119a**) (50 mg, 0.18 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.84 mmol) siguiendo el procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 30 mg (62% de rendimiento) de **127a** como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 16.8$ Hz,

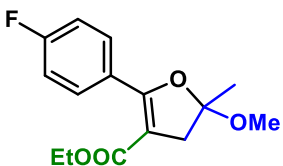
1H), 1.66 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 163.2, 130.4, 129.9, 129.3, 127.6, 110.0, 102.3, 59.8, 50.0, 41.3, 24.9, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2936, 1738, 1686, 1598 1494, 1367, 1262, 841 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 263.1278; encontrada: 263.1274.

2-(4-Clorofenil)-5-metoxi-5-metil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (127b).



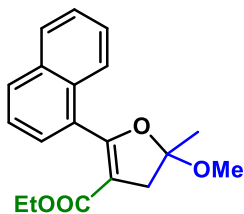
El compuesto **127b** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119b**) (50 mg, 0.16 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.64 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 29 mg (60% de rendimiento) de **127b** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 161.7, 136.3, 130.7, 128.3, 127.9, 110.0, 102.8, 60.0, 50.0, 41.4, 24.7, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2925, 1738, 1687, 1590, 1488, 1366, 1274, 839 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 297.0888; encontrada: 297.0893.

2-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-5-metil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (127c).



El compuesto **127c** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119g**) (50 mg, 0.16 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.64 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 32 mg (66% de rendimiento) de **127c** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 163.8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251.9$ Hz), 162.0, 131.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 125.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 114.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 109.9, 102.2, 59.9, 50.0, 41.3, 24.8, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2930, 2857, 1713, 1613, 1509, 1463, 1245, 836 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 281.1184; encontrada: 281.1180.

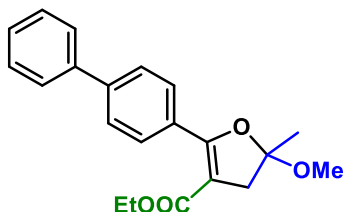
5-Metoxi-5-metil-2-(naftalen-1-il)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (127d).



El compuesto **127d** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(naftalen-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (**119j**) (50 mg, 0.15 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.56 mmol) siguiendo el procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 25 mg (52% de rendimiento) de **127d** como un aceite amarillo. ¹H

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 – 7.82 (m, 3H), 7.58 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 163.1, 133.3, 131.1, 130.0, 128.7, 128.3, 127.6, 126.5, 125.9, 125.2, 124.7, 111.5, 105.8, 59.6, 50.2, 40.9, 24.5, 13.7. IR (ATR-FTIR) 2926, 1693, 1463, 1377, 1278, 1232, 843 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₉H₂₁O₄ [M + H⁺]: 313.1434; encontrada: 313.1433.

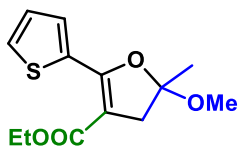
5-Etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (127e).



El compuesto **127e** se sintetizó a partir de 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-bromo-3-oxopropanoato de etilo (**119i**) (50 mg, 0.14 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.44 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 32 mg (66% de rendimiento) de **127e** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 4H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 162.9, 143.3, 140.6, 129.9, 129.0, 128.7, 127.8, 127.3, 126.5, 110.0, 102.4, 60.0, 50.1, 41.5, 25.0, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2971, 2938, 1710, 1610, 1463, 1372, 1254, 865 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₂₁H₂₃O₄ [M + H⁺]: 339.1591; encontrada: 339.1593.

El compuesto **127e** se sintetizó a partir de 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-bromo-3-oxopropanoato de etilo (**119i**) (50 mg, 0.14 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.44 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 32 mg (66% de rendimiento) de **127e** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 4H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 162.9, 143.3, 140.6, 129.9, 129.0, 128.7, 127.8, 127.3, 126.5, 110.0, 102.4, 60.0, 50.1, 41.5, 25.0, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2971, 2938, 1710, 1610, 1463, 1372, 1254, 865 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₂₁H₂₃O₄ [M + H⁺]: 339.1591; encontrada: 339.1593.

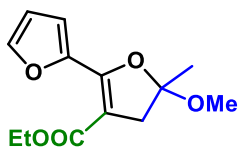
5-Metoxi-5-metil-2-(tiofen-2-il)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (127f).



El compuesto **127f** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119l**) (50 mg, 0.18 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.80 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 34 mg (70% de rendimiento) de **127f** como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 3.9,

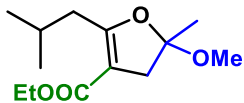
1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 156.8, 132.2, 131.2, 130.1, 127.1, 109.8, 100.5, 60.0, 49.9, 41.3, 24.8, 14.5. IR (ATR-FTIR) 2933, 1694, 1604, 1425, 1373, 1265, 854 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 269.0842; encontrada: 269.0838.

5-Metoxi-5-metil-4,5-dihidro-[2,2'-bifuran]-3-carboxilato de etilo (**127g**).



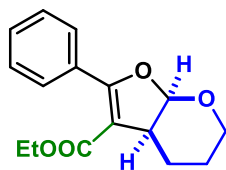
El compuesto **127g** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (**119k**) (50 mg, 0.19 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.91 mmol) siguiendo el procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 33 mg (68% de rendimiento) de **127g** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 152.7, 144.0, 117.7, 111.9, 110.6, 101.0, 59.9, 50.1, 40.7, 24.9, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2970, 1691, 1617, 1465, 1276 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 253.1071; encontrada: 253.1065.

2-Isobutil-5-metoxi-5-metil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**127h**).



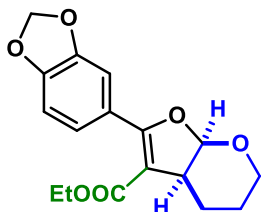
El compuesto **Xh** se sintetizó a partir de 2-bromo-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (**119p**) (50 mg, 0.15 mmol) y 2-metoxipropeno (**126**) (1.56 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **B**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 99:1 después 95:5), obteniendo así 31 mg (65% de rendimiento) de **127h** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.55 (tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H), 2.01 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 165.7, 110.6, 102.3, 59.5, 49.8, 39.4, 36.4, 27.1, 25.0, 22.5, 22.4, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2961, 1683, 1639, 1464, 1282, 725 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 243.1591; encontrada: 243.1596.

(3a*S*,7a*R*)-2-Fenil-3a,5,6,7a-tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piran-3-carboxilato de etilo (129a).



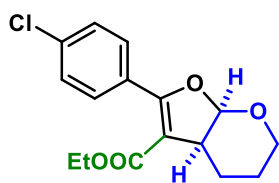
El compuesto **129f** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (**119a**) (50 mg, 0.18 mmol) y 3,4-dihidropirano (**128**) (1.84 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental **C**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 36 mg (71% de rendimiento) de **129a** como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 5.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.16 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 164.1, 130.5, 129.9, 129.4, 127.7, 107.8, 104.0, 61.3, 59.8, 39.4, 23.3, 20.4, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2928, 1688, 1622, 1493, 1447, 1232, 883 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₆H₁₉O₄ [M + H⁺]: 275.1278; encontrada: 275.1283.

(3a*S*,7a*R*)-2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3a,5,6,7a-tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piran-3-carboxilato de etilo (129b).



El compuesto **129b** se sintetizó a partir de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-bromo-3-oxopropanoato de etilo (**119e**) (50 mg, 0.16 mmol) y 3,4-dihidropirano (**128**) (1.60 mmol) siguiendo el procedimiento experimental **C**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 85:15), obteniendo así 28 mg (55% de rendimiento) de **129b** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.99 (q, *J* = 1.4 Hz, 2H), 5.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.12 (td, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 163.6, 149.6, 147.1, 124.6, 123.5, 110.0, 107.8, 107.0, 103.8, 101.5, 61.6, 59.9, 39.5, 23.8, 20.6, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2920, 1693, 1600, 1488, 1447, 1374, 1245, 881 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₇H₁₈O₆ [M + H⁺]: 319.1176; encontrada: 319.1173.

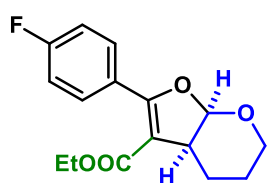
(3a*S*,7a*R*)-2-(4-Clorofenil)-3a,5,6,7a-tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piran-3-carboxilato de etilo (129c).



El compuesto **129c** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119f**) (50 mg, 0.16 mmol) y 3,4-dihidropirano (**128**) (1.60 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental **C**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5 después 90:10), obteniendo así 34 mg (69% de rendimiento) de **129c** como

un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 162.9, 136.6, 130.9, 128.3, 128.0, 108.5, 104.1, 61.5, 60.0, 39.4, 23.5, 20.5, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2922, 1688, 1617, 1489, 1232, 881 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 309.0888; encontrada: 309.0880.

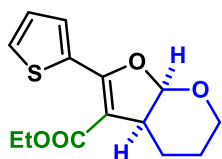
(3a*S*,7a*R*)-2-(4-Fluorofenil)-3a,5,6,7a-tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piran-3-carboxilato de etilo (129d).



El compuesto **129d** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**119g**) (50 mg, 0.17 mmol) y 3,4-dihidropirano (**128**) (1.73 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental C. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato

de etilo, 85:15), obteniendo así 31 mg (61% de rendimiento) de **129d** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (ddd, $J = 10.1, 5.3, 2.5$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 13.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 164.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251.1$ Hz), 162.9, 131.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 125.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 114.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 107.8, 104.0, 61.5, 59.9, 39.3, 23.5, 20.4, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2932, 1689, 1600, 1507, 1234, 844 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 293.1184; encontrada: 293.1180.

(3a*S*,7a*R*)-2-(Tiofen-2-il)-3a,5,6,7a-tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piran-3-carboxilato de etilo (129h).

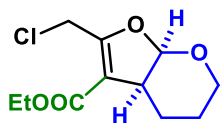


El compuesto **129h** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119i**) (50 mg, 0.18 mmol) y 3,4-dihidropirano (**128**) (2.0 mmol) siguiendo el procedimiento experimental C. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 80:20), obteniendo así 43.7 mg (78% de

rendimiento) de **129h** como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.34 – 4.18 (m, 2H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.15 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 157.7, 132.6, 131.4, 130.7, 127.2, 106.1, 103.8, 61.6, 60.0, 39.2, 23.7, 20.5, 14.5. IR (ATR-FTIR) 2926, 1689, 1463, 1375, 1335, 1278,

1237, 802 742 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}^+]$: 281.0842; encontrada: 281.0847.

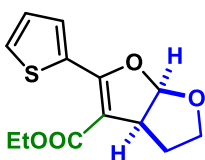
(3a*S*,7a*R*)-2-(Clorometil)-3a,5,6,7a-tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*b*]piran-3-carboxilato de etilo (129i).



El compuesto **129i** se sintetizó a partir de 2-bromo-4-cloro-3-oxabutanoato de etilo (**119q**) (50 mg, 0.20 mmol) y 3,4-dihidropirano (**128**) (2.0 mmol) utilizando las condiciones del procedimiento experimental C. El compuesto se purificó mediante

cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 80:20), obteniendo así 30 mg (59% de rendimiento) de **129i** como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 1H), 1.67 (td, $J = 13.3, 5.8$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 163.3, 109.6, 104.8, 60.8, 60.3, 38.2, 21.7, 21.3, 19.7, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2927, 1698, 1640, 1372, 1331, 1227, 851 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$ $[\text{M} + \text{H}^+]$: 247.0732; encontrada: 247.0732.

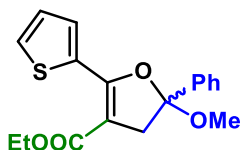
(3a*S*,6a*R*)-2-(Tiofen-2-il)-3a,4,5,6a-tetrahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-carboxilato de etilo (131).



El compuesto **131** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119l**) (50 mg, 0.18 mmol) y 2,3-dihidrofurano (**130**) (1.80 mmol) empleando las condiciones del procedimiento experimental C. El compuesto se purificó mediante

cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 99:1 después 95:5), obteniendo así 39.8 mg (82% de rendimiento) de **131** como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (dd, $J = 3.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 159.2, 133.0, 131.0, 130.7, 127.2, 108.8, 102.0, 67.1, 60.1, 48.9, 32.5, 14.6. IR (ATR-FTIR) 2926, 1694, 1599, 1449, 1366, 1237, 809, 773 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}^+]$: 267.0691; encontrada: 267.0694.

5-Metoxi-5-fenil-2-(tiofen-2-il)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (133).

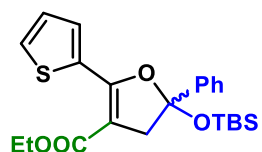


El compuesto **133** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119l**) (50 mg, 0.18 mmol) y (1-metoxivinil)benzoceno (**132**) (1.8 mmol) siguiendo el procedimiento experimental C. El compuesto se purificó mediante

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

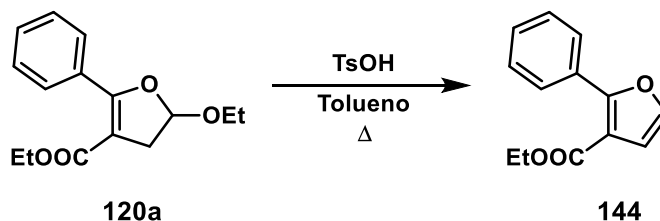
cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 99.5:0.5 después 99:1 y finalmente 98:2), obteniendo así 36.3 mg (61% de rendimiento) de **133** como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.1, 4.1, 1.3$ Hz, 3H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.16 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.22 (qd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 156.5, 140.1, 132.4, 131.5, 130.4, 128.7, 128.6, 127.4, 125.9, 110.6, 101.2, 60.1, 51.0, 45.9, 14.6. IR (ATR-FTIR) 2929, 2856, 1699, 1611, 1258, 1099, 1023, 837 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 331.1004; encontrada: 331.0992.

5-((*Tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-2-(tiofen-2-il)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**135**).



El compuesto **135** se sintetizó a partir de 2-bromo-3-oxo-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**119I**) (50 mg, 0.18 mmol) y *tert*-butildimetil((1-fenilvinil)oxi)silano (**134**) (1.8 mmol) siguiendo el procedimiento experimental **C**. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 99.5:0.5 después 99:1), obteniendo así 41 mg (53% de rendimiento) de **135** como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 3H), 7.52 – 7.49 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.23 (qd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.06 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 156.2, 144.6, 132.5, 131.5, 130.4, 128.3, 128.2, 127.4, 125.0, 108.7, 100.4, 60.1, 49.2, 25.9, 18.1, 14.5, -3.2, -3.4. IR (ATR-FTIR) 2924, 1699, 1613, 1449, 1258, 1098, 854 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{SSi}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 431.1712; encontrada: 431.1696.

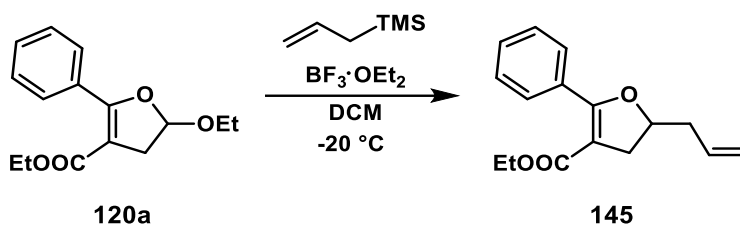
2-Fenilfuran-3-carboxilato de etilo (**144**).



En un matraz de bola de 5 mL se adicionaron 25 mg (0.09 mmol) de 5-etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120a**) y 5.1 mg (0.03 mmol, 0.3 eq) de $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ seguido de 2.3 mL de tolueno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 110 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó atemperar y posteriormente, se removió el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo de

reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo 95:5), obteniendo así 13.6 mg (70% de rendimiento) del furano **144** como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 157.6, 141.2, 129.8, 129.3, 128.4, 128.1, 114.0, 113.0, 60.5, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2980, 2918, 2850, 1718, 1616, 1497, 1464, 1292, 822 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 217.0859; encontrada: 217.0857. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵⁴

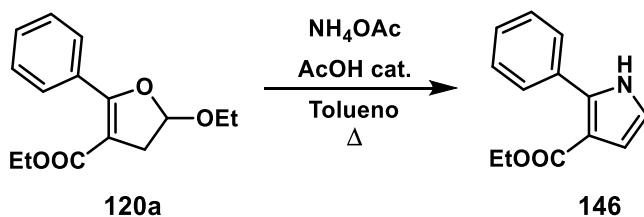
5-Alil-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**145**).



En un matraz bola de 5 mL se adicionaron 50 mg (0.19 mmol) de 5-etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120a**) seguido de 2 mL de diclorometano seco. La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 20 min. y posteriormente se adicionaron gota a gota 0.1 mL (0.57 mmol, 3 eq) de aliltrimetilsilano así como 0.05 mL (0.38 mmol, 2 eq) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -20°C y posteriormente 2 h a 0°C . Concluido el tiempo, la mezcla se dejó atemperar lentamente para subsecuente adicionar 2 mL de agua. Se efectuó una extracción con 3x5 mL de diclorometano recuperando la fase orgánica, la cual se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 37 mg (76% de rendimiento) del dihidrofurano **145** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dq, $J = 6.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 5.86 (dddd, $J = 17.1, 10.5, 7.7, 6.4$ Hz, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.12 (qd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 3.19 (dd, $J = 15.0, 10.2$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.62 – 2.41 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 164.9, 132.9, 130.3, 129.4, 128.6, 127.7, 118.4, 102.2, 80.8, 59.8, 40.2, 36.4, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2924, 1686, 1626, 1599, 1447, 1369, 1348, 1242, 920 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 259.1329; encontrada: 259.1327.

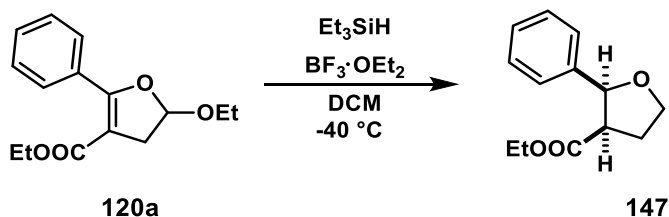
⁵⁴ Jung, C.; Wang, J.; Krische, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4118-4119.

2-Fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (146).



En un matraz bola de 5 mL se adicionaron 25 mg (0.09 mmol) de 5-etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120a**), 21 mg (0.27 mmol, 3 eq) de NH₄OAc, malla molecular 3Å y tres gotas de AcOH seguido de 3 mL de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 24 h. Concluido el tiempo de reacción, la mezcla se atemperó y posteriormente se removió el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10 después 85:15), obteniendo así 14.7 mg (75% de rendimiento) del pirrol **146** como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (sa, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 137.1, 132.2, 129.1, 128.3, 128.2, 117.7, 112.4, 112.3, 59.7, 14.4. IR (ATR-FTIR) 3322, 2924, 1681, 1451, 1287, 1134, 1034, 762 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₃H₁₄NO₂ [M + H⁺]: 216.1019; encontrada 216.1019. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵⁵

(2R,3S)-2-Feniltetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo (147).



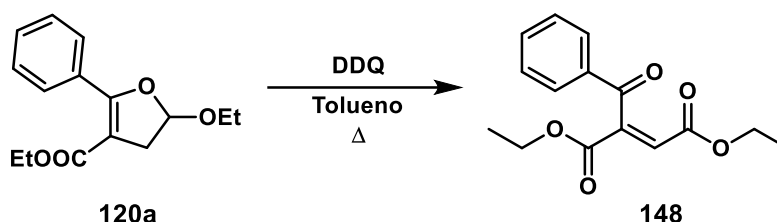
En un matraz de 10 mL se adicionaron 62 mg (0.24 mmol) de 5-etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120a**) seguidos de 4 mL de diclorometano seco. La mezcla se agitó a -40 °C durante 20 min. para posteriormente adicionar gota a gota 0.1 mL (0.67 mmol, 2.8 eq) de trietilsilano y 0.1 mL (0.77 mmol, 3.2 eq) de BF₃·OEt₂. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -40 °C hasta el consumo total de la materia prima. Finalmente, se adicionaon 0.1 mL (0.72 mmol, 3 eq) de trietilamina seguidas

⁵⁵ Lonzi, G.; López, L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1948 – 1954.

Capítulo I. Preparación de dihidrofuranos mediante catálisis fotoredox

de 2 mL de agua. Después, se realizó una extracción con 3x5 mL de diclorometano, se recuperó la fase orgánica, la cual se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10), obteniendo así 33 mg (62% de rendimiento) del tetrahidrofurano **147** como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.33 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 4.04 (dt, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.95 (dt, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 141.5, 128.5, 127.8, 125.9, 83.4, 68.5, 61.0, 52.4, 30.8, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2980, 1730, 1453, 1373, 1256, 1028, 758 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₃H₁₇O₃ [M + H⁺]: 221.1177; encontrada: 221.1185. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵⁶

2-Benzoilfumarato de dietilo (**148**).

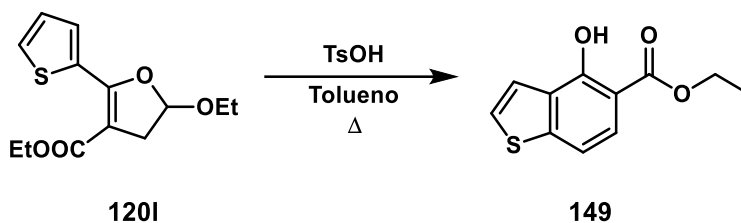


En un matraz de 5 mL se adicionaron 50 mg (0.19 mmol) de 5-etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**120a**) seguido de 3.8 mL de tolueno. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 110 °C durante 12 h. Posteriormente, se permitió que la mezcla se atemperara y se concentró el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 95:5), obteniendo así 35 mg (66% de rendimiento) del fumarato de benzoilo **148** como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 163.9, 163.3, 145.3, 135.8, 133.9, 130.7, 128.83, 128.79, 62.5, 61.8, 14.0, 13.7. IR (ATR-FTIR) 2984, 2922, 1718, 1679, 1449, 1370, 1344, 1236, 828 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₅H₁₇O₅ [M + H⁺]: 277.1070; encontrada: 277.1065. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵⁷

⁵⁶ Gowrisankar, S.; Kim, H.; Lee, H.; Kim, J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1844-1846.

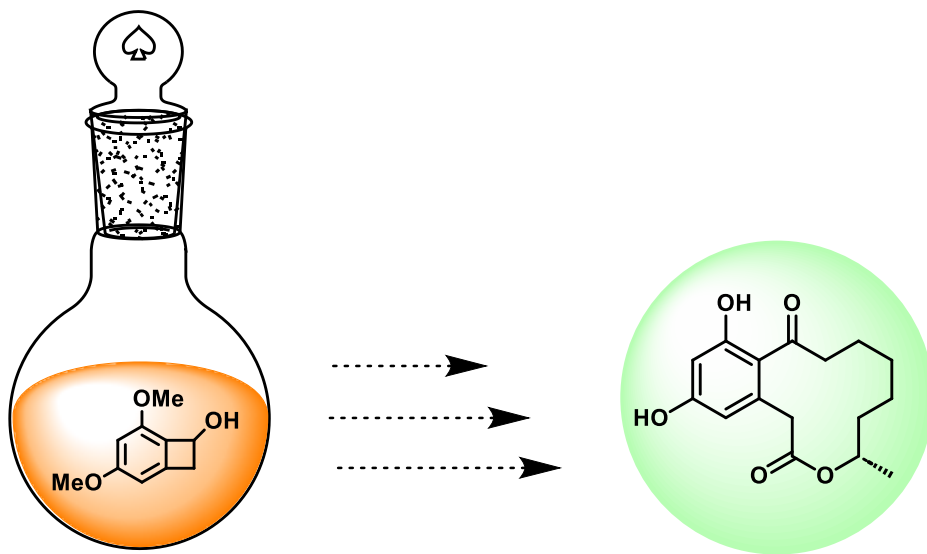
⁵⁷ Adamo, M.; Bellini, G.; Suresh, S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5784-5788.

4-Hidroxibenzo[*b*]tiofeno-5-carboxilato de etilo (**149**).



En un matraz de 5 mL se adicionaron 25.7 mg (0.1 mmol) de 5-etoxi-2-(tiofen-2-il)-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (**1201**) y 6 mg (0.03 mmol, 0.3 eq) de TsOH·H₂O seguidos de 2.4 mL de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 2 h, después se dejó atemperar y se concentró el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 98:2), obteniendo de tal forma 17 mg (80% de rendimiento) del benzotiofeno **149** como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 11.65 (s, 1H), δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 157.9, 145.7, 131.1, 127.8, 125.2, 124.4, 114.6, 106.3, 61.5, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2922, 2853, 1664, 1619, 1466, 1396, 1268, 836, 746 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₁H₁₁O₃S [M + H⁺]: 223.0423; encontrada: 223.0421. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁵⁷

Capítulo II: Estrategias para la síntesis de la (-)-curvularina



7. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

7.1 Macrólidos resorcinólicos

Los macrólidos naturales producidos por la ruta de la policétido sintasa (PKS) se han convertido en compuestos de gran interés debido a sus propiedades biológicas diversas, así como por sus estructuras químicas variadas y múltiples patrones de sustitución. Entre los macrólidos naturales, las lactonas resorcinólicas ácidas (RAL) y las lactonas dihidroxifenilacéticas ácidas (DAL), han destacado por diversos aspectos y además pertenecen a una familia única de macrólidos homólogos naturales.⁵⁸

Los macrólidos RAL y DAL se caracterizan por poseer una estructura de macrólido unido a un anillo aromático de resorcinol (unidos en las posiciones de la lactona macrocíclica α , β - en el caso de RAL y β , γ - en DAL) (Figura 6).

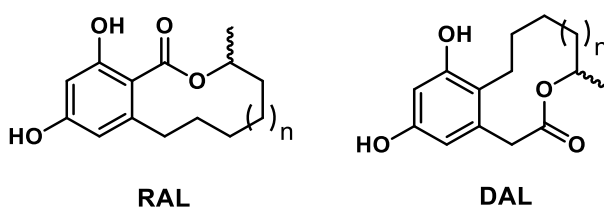


Figura 6. Estructura general de las macrolactonas RAL y DAL

En la actualidad se han identificado más de 60 macrólidos resorcinólicos, los cuales se han aislado de numerosos microorganismos, destacando diversos géneros de hongos. Históricamente, el primer compuesto RAL (radicol),⁵⁹ se aisló en el año de 1953, mientras que el primer compuesto DAL se aisló en 1952 (curvularina, **167**), aunque fue identificado hasta el año de 1956.⁶⁰

Uno de los aspectos que ha destacado de los compuestos RAL y DAL es la gran cantidad y variedad de actividades biológicas encontradas en diversos compuestos. A manera de resumen, se han encontrado que diversos compuestos poseen propiedades antitumorales,^{4a} antifúngicas,^{4b} antiparasitarias,^{4c} antivirales,^{4d} antibacterianas,^{4e} antiinflamatorias,^{61f} regulatorias de los sistemas hormonales^{4g} y reguladoras de lípidos.^{4h}

⁵⁸ Jing, X.; Cheng-shi, J.; Zai-long, Z.; Wen-quan, M.; Yue-wei, G. *Acta Pharmacologica Sinica* **2014**, *35*, 316-330.

⁵⁹ Delmotte, P.; Delmotte-Plaque, J. *Nature* **1953**, *171*, 344.

⁶⁰ Musgrave O. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4301-4305.

⁶¹ (a) Masahiko, I.; Chotika, S.; Morakot, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1561-1566. (b) Nair, M.; Carey, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2011-2012. (c) Lianxiong, X.; Zhengxiang, H.; Jinghua, X.; Xiaoping, C.; Xiaoyi, W. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 885-889. (d) Veronika, H.; Mayer, A.; Hartwig, M.; Greif, G.; Kleymann, G.; Zitzmann, W.; Zitzmann, H.; Hans, T.; Stadler, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 829-

Debido a lo anterior, diversos grupos de investigación se han dado a la tarea de continuar con el aislamiento de estos productos naturales, así como de su correspondiente preparación sintética para efectuar las evaluaciones biológicas, a razón de las pequeñas cantidades aisladas de los productos naturales. A continuación, se mencionarán algunos aspectos importantes de las moléculas de interés del presente trabajo, así como la investigación sintética realizada hasta el momento.

7.2 (-)-Curvularina (167)

Como se mencionó anteriormente, la curvularina (**167**) se reportó por primera vez en el año de 1952; sin embargo, en dicho reporte no se nombró de ninguna manera, ni se comentaron aspectos adicionales, salvo algunas propiedades físicas. Posteriormente, en el año de 1956 se reportaron las primeras observaciones sobre la probable estructura química del compuesto. No fue hasta el año de 1959 cuando se confirmó la estructura química.⁶² La (-)-curvularina (**167**) es una macrolactona de 12 miembros del tipo DAL que posee un único centro estereogénico (Figura 7). La macrolactona **167**, se aisló en primera instancia de una cepa del hongo *Curvularia sp.*³ sin embargo, años más tarde, se logró aislar de otras familias de hongos como *Penicillium sp.*^{6a} *Eupenicillium sp.*^{6b} y *Chrysosporium lobatum.*^{63c}

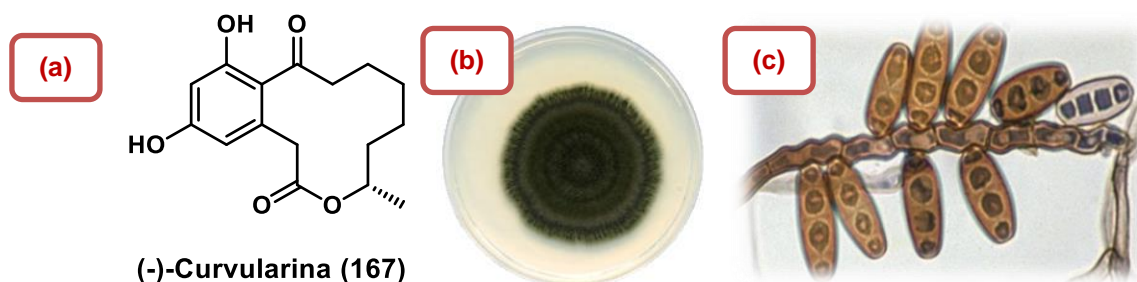


Figura 7. (a) Estructura química de la (-)-curvularina (**167**). (b) Cultivo de *Curvularia*. (c) Observación microscópica del hongo *Curvularia*.

En lo que respecta a la actividad biológica de **167**, se ha encontrado que posee propiedades reguladoras antiinflamatorias,^{7a} antifúngicas,^{64b} y anticancerígenas.^{6c} Por tales razones, se ha visualizado a (**167**) como una

837. (e) Chang, S.; Hui, W.; Chang, W.; Qing, L.; Ying, X.; Mei, W.; Pei, Q.; Yu, G.; Cai, Z.; Zhi, S.; Yong, L. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 629-633. (f) Ninomiya, J.; Kajino, L.; Ono, K.; Ohtomo, T.; Matsumoto, M.; Masashi, S.; Masahiko, M.; Masayuki, T.; Matsumoto, K. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 18485-18490. (g) Miksieck, R. *Mol. Biol.* **1994**, *49*, 153-160. (h) Birari, R.; Bhutani, K. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 879-889.

⁶² Birch, A.; Musgrave, O.; Rickards, R.; Smith, H. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3146-3152.

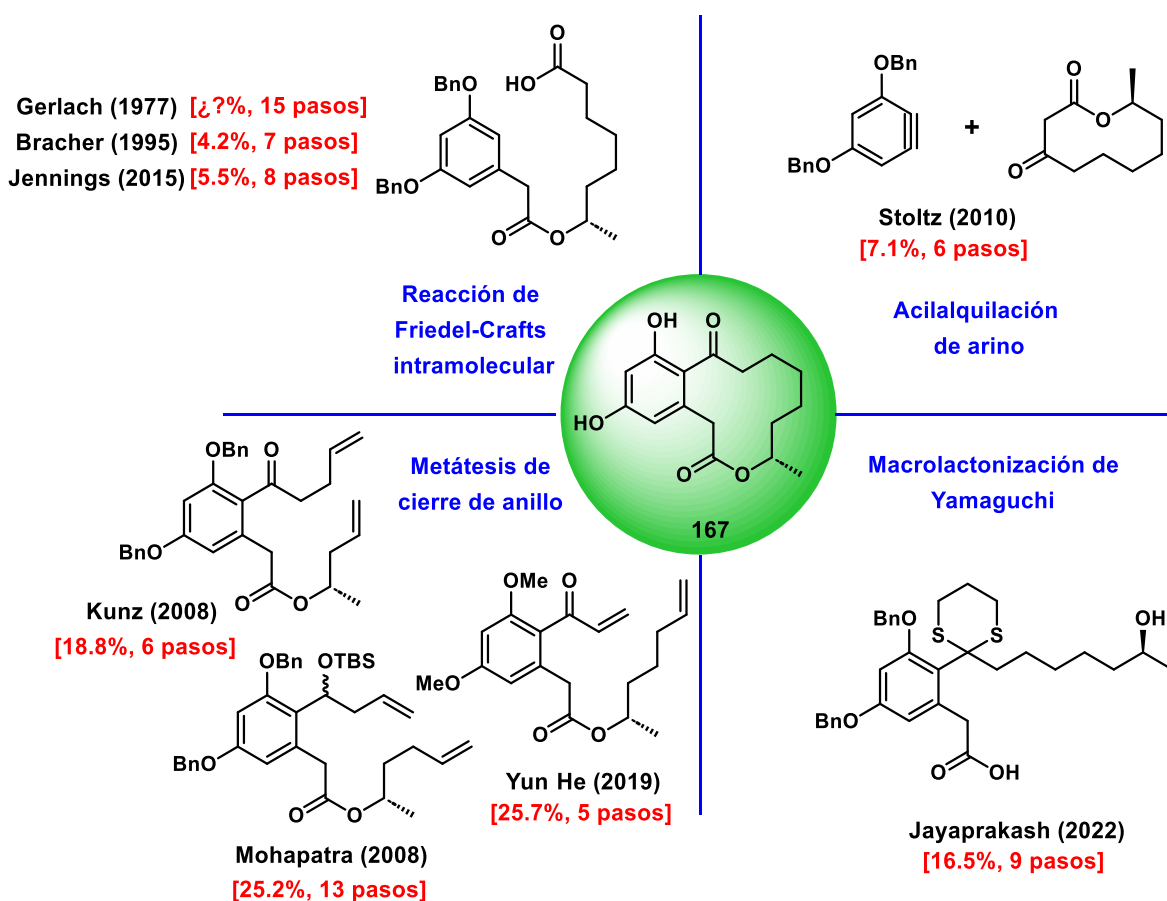
⁶³ (a) Jixun, Z.; Kithsiri, E.; Seliga, C.; Zhang, J.; Pierson, E.; Pierson, L.; Vanetten, H.; Gunatilakaa, L. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 341-344. (b) Wu, X.; Chag, Y.; Zou, K.; Wang, G.; Chen, M.; Sun, H.; Dai, S.; Xiang, L. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2009**, *159*, 284-293. (c) Kumar, G.; Poornima, M.; Pombala, S.; Joveeta, J.; Babu, S.; Gangi, S.; Ramakrishna, K.; Uppula, P.; Narahari, S.; Ahmed, K. *Springer Plus* **2013**, *2*, 122-131.

⁶⁴ (a) Yao, Y.; Hausding, M.; Erkel, G.; Anke, T.; Förstermann, U.; Kleinert, H. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 383-391. (b) Robeson, D.; Strobel, G. *Naturforsch* **1981**, *36*, 1081-1083.

molécula con potencial actividad biológica y por ello, diversos grupos de investigación se han dado a la tarea de sintetizarla.

7.3 Síntesis previas de la (-)-curvularina (167)

Hasta la fecha, ocho síntesis totales de la (-)-curvularina (**167**) han sido descritas en la literatura.⁶⁵ Las síntesis efectuadas se pueden agrupar de acuerdo con la estrategia central usada para construir la macrolactona (reacción de Friedel-Crafts intramolecular, acilalquilación de arino, metátesis de cierre de anillo o macrolactonización de Yamaguchi), como se observa en el Esquema 38. A continuación, se describirán brevemente las síntesis reportadas de manera cronológica, destacando los pasos más importantes de las rutas.



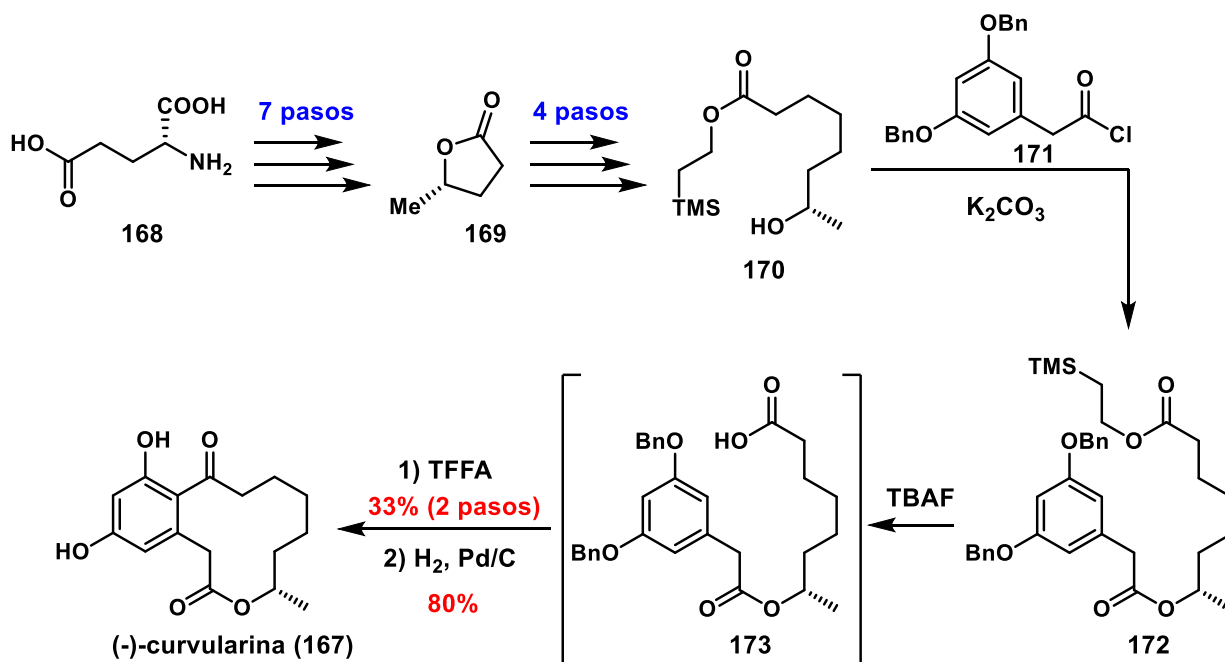
Esquema 38. Estrategias de síntesis total de la (-)-curvularina (**167**).

⁶⁵ (a) Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039-3044. (b) Schulte, B.; Bracher, F. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 65-68. (c) Elzner, S.; Schmidt, D.; Scholleyer, D.; Erkel, T.; Anke, T.; Kleinert, H.; Förstermann, U.; Kunz, H. *Chem. Med. Chem.* **2008**, *3*, 924-939. (d) Mohapatra, D.; Rahaman, H.; Pal, R.; Gurjar, M. *Synlett* **2008**, *12*, 1801-1804. (e) Tadross, P.; Virgil, S.; Stolz, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1612-1614. (f) Joarder, D.; Jennings, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3303-3313. (g) Allu, S.; Banne, S.; Jiang, J.; Qi, N.; Guo, J.; He, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7227-7237. (h) Radha, M.; Sridhar, G.; Syed, T.; Jayaprakash, H. *Synth. Commun.* **2022**, *52*, 37-42.

7.3.1 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Gerlach

La primera síntesis total enantioselectiva de la curvularina (**167**) la realizó el grupo de Gerlach en el año de 1977.^{8a} Su estrategia se basó principalmente en el uso de una reacción de Friedel-Crafts intramolecular con la cual se construyó la macrolactona de 12 miembros. Esta metodología ha sido utilizada por otros grupos, por lo que se puede considerar como pionera en la construcción de la molécula.

Para la construcción del compuesto (**167**), el grupo de Gerlach partió del ácido (*R*)-glutámico (**168**), el cual mediante una secuencia de siete pasos (formación de sal de diazonio, lactonización, formación de cloruro de ácido, reducción del cloruro de ácido, tosilación, sustitución por yodo e hidrogenólisis)⁶⁶ transformaron a la (*S*)- γ -valerolactona (**169**) sin especificar rendimientos. Posteriormente, efectuaron otra serie de cuatro pasos (reducción al lactol, olefinación, hidrogenación y esterificación con el 2-trimetilsililetanol) para la obtención del fragmento **170**, una vez más sin indicar los rendimientos correspondientes. Con el fragmento **170** en mano, efectuaron una esterificación con el cloruro de ácido **171** para obtener al éster **172**. Después de la desprotección correspondiente de **172**, se efectuó la reacción de Friedel-Crafts intramolecular seguida de la desprotección de los bencilos con H₂ y Pd/C, obteniendo así a la curvularina (**167**). La síntesis se concretó en 15 pasos, sin especificar numerosos rendimientos obtenidos a lo largo de la ruta (Esquema 39).



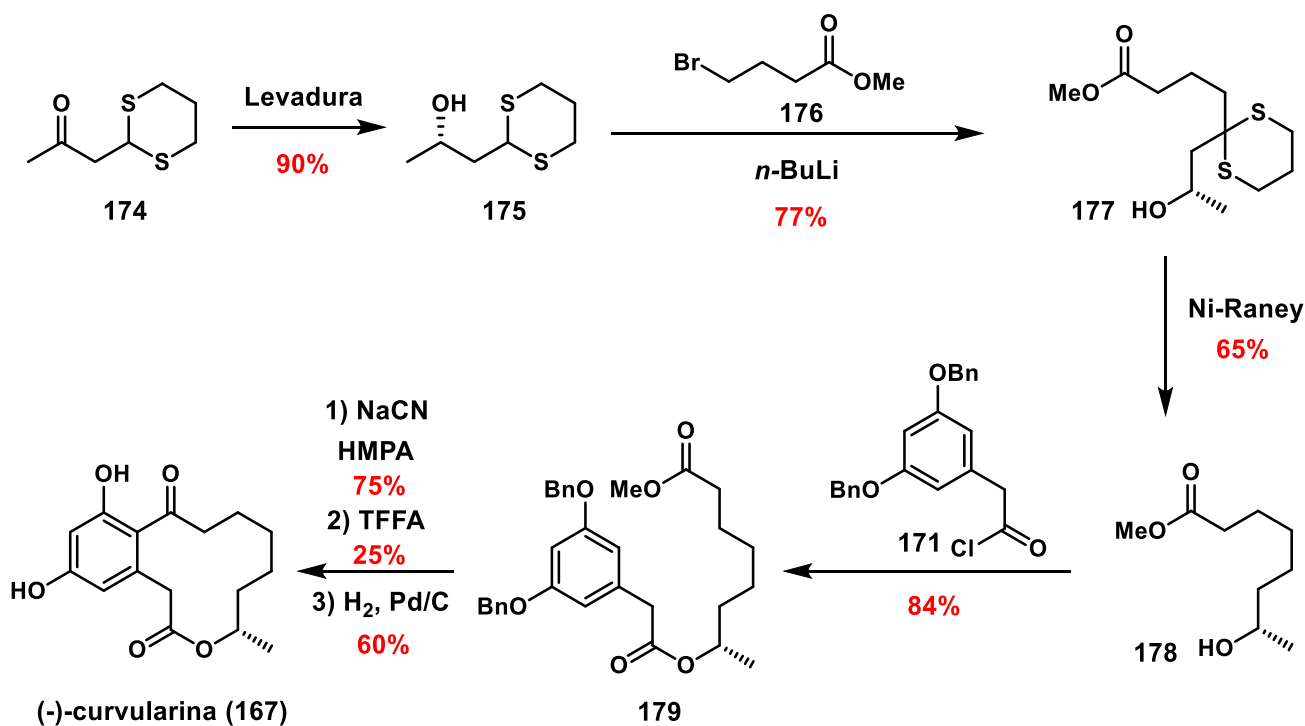
Esquema 39. Síntesis total de la curvularina (**167**) por Gerlach.

⁶⁶ (a) Kakuta, A.; Eguchi, C. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1974**, *47*, 1704-1708. (b) Mori, K. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 3011-3012.

7.3.2 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Bracher

La segunda síntesis reportada corresponde al grupo de Bracher, publicada en el año de 1995, 18 años después de la primera.^{8b} Es destacable que el mismo grupo publicó otro artículo en el año de 1997 mostrando algunas modificaciones a su primer artículo con las cuales logró preparar el otro enantiómero de la curvularina (*R*).⁶⁷ El enfoque de la síntesis es muy similar al utilizado por el grupo de Gerlach. La diferencia elemental es la manera en que preparan el fragmento con el centro estereogénico.

El grupo de Bracher partió de la cetona **174**, la cual sometieron a una reducción enantioselectiva mediada por levadura de panadero, obteniendo así al alcohol enantiopuro (*S*)-**175**. El compuesto **175** lo condensaron con el 4-bromobutanoato de metilo (**176**) para obtener así al hidroxiéster sulfurado **177**. Después de una reducción de Mozingo y esterificación obtuvieron al intermediario **178**. Finalmente, después de la hidrólisis del éster, realizaron los pasos reportados por el grupo de Gerlach para llevar a cabo la reacción de Friedel-Crafts intramolecular promovida por TFAA, así como la desprotección de los bencilos, obteniendo así a la curvularina (**167**). La síntesis se completó en 7 pasos con un rendimiento global del 4.2 % (Esquema 40).



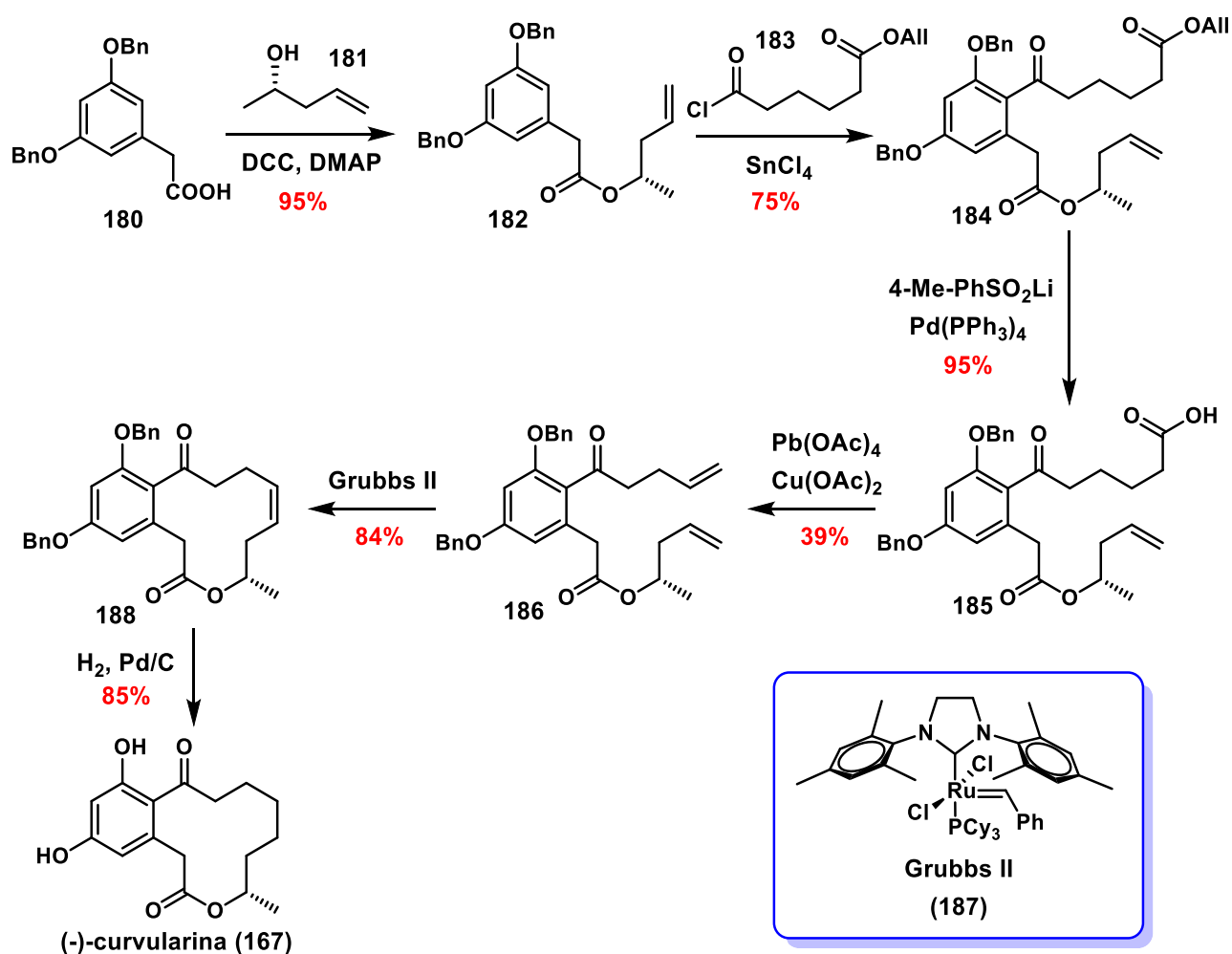
Esquema 40. Síntesis total de la curvularina (**I**) por Bracher.

⁶⁷ Schulte, B. ; Bracher, D. *Liebigs Ann. Recueil.* **1997**, 1979-1982.

7.3.3 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Kunz

Trece años después de la síntesis de Bracher, el grupo de Kunz (2008) reportó una nueva síntesis total que se diferenciaba completamente de las rutas anteriormente planteadas.^{8c} La metodología se enfocó en realizar una metátesis de cierre de anillo para construir la macrolactona.

El grupo de Kunz comenzó la síntesis a partir del ácido dibenciloxifenilacético **180**, el cual esterificaron con el alcohol **181** y subsecuentemente sometieron a una acilación intermolecular de Friedel-Crafts con el fragmento **183**, obteniendo así al éster alílico **184**. Posteriormente, realizaron una remoción del grupo alilo seguida de una decarboxilación de Kochi, obteniendo al dieno **186**. Al compuesto **186** lo sometieron a una metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs de segunda generación, obteniendo así a la macrolactona insaturada **188**, que finalmente sometieron a reducción y desprotección de los bencilos, obteniendo así a la curvularina (**167**). La ruta sintética se finalizó con un total de 6 pasos y un rendimiento global del 18.8 % (Esquema 41).

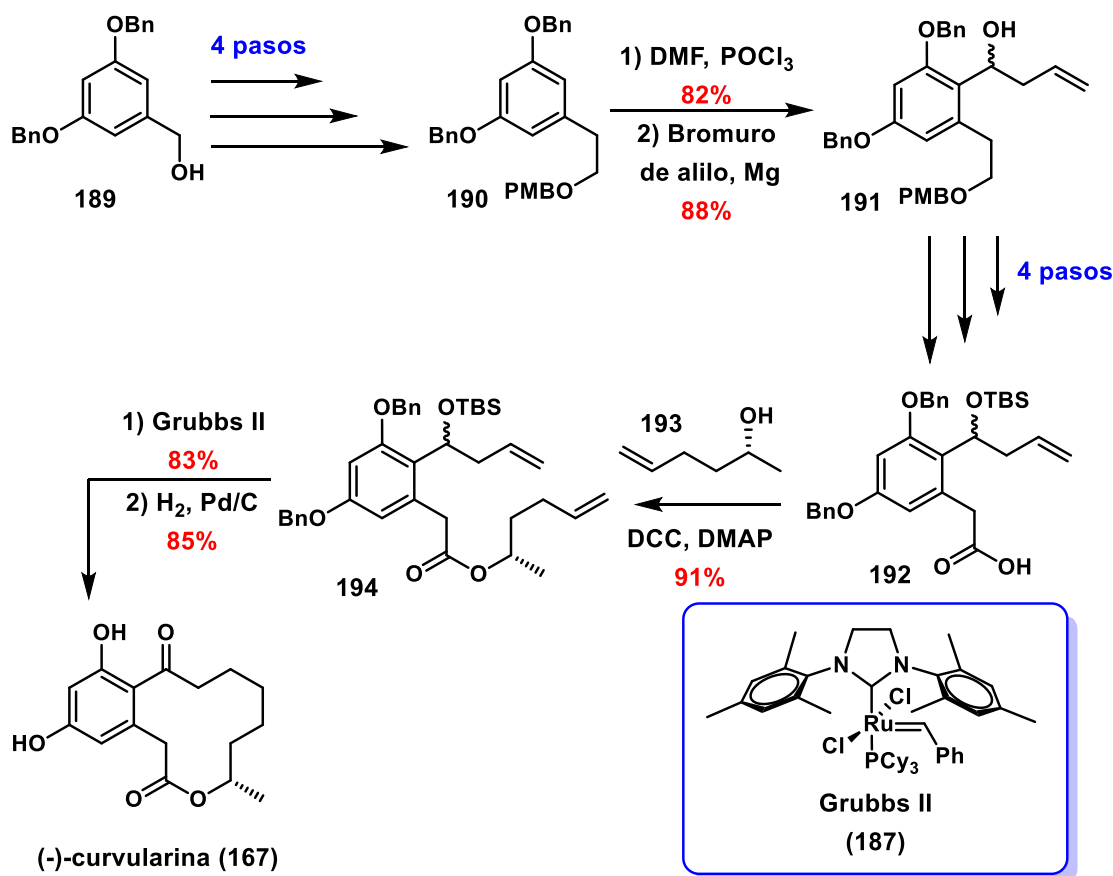


Esquema 41. Síntesis total de la curvularina (**167**) por Kunz.

7.3.4 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Mohapatra

En el mismo año de 2008, el grupo de Mohapatra reportó otra síntesis total de **167**, utilizando el mismo enfoque de metátesis de cierre de anillo para construir la macrolactona, con la diferencia en la posición seleccionada para realizar la desconexión.^{8d}

Partiendo del alcohol **189**, el grupo de Mohapatra efectuó una serie de transformaciones para obtener el intermediario **190** (Esquema 42). Posteriormente, realizaron una formilación de Vilsmeier-Haack, seguida de una adición del reactivo de Grignard alílico sobre el aldehído, obteniendo el alcohol **191**. Después de una serie de protecciones/desprotecciones y oxidaciones del intermediario **191**, obtuvieron el ácido **192**, el cual sirvió de precursor para efectuar una esterificación con el alcohol **193**, obteniendo así al dieno **194**. Subsecuentemente, efectuaron la reacción de metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs de segunda generación, obteniendo así a la macrolactona insaturada, que finalmente fue sometida a condiciones de reducción e hidrogenólisis, dando como resultado al producto natural deseado (**167**). La síntesis se completó con un total de 13 pasos y un rendimiento global del 25.2 %.

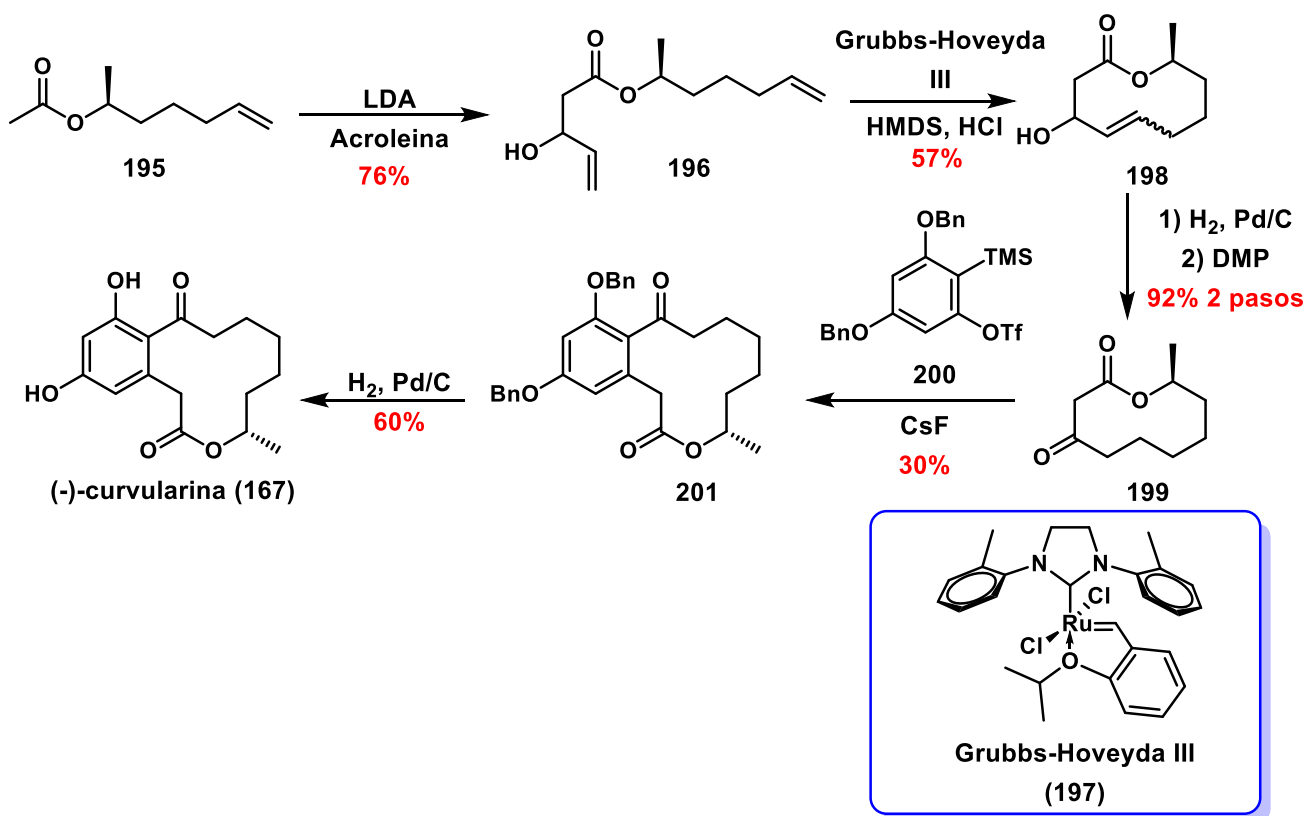


Esquema 42. Síntesis total de la curvularina (**167**) por Mohapatra.

7.3.5 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Stoltz

Una de las síntesis más interesantes de la curvularina (**167**), se reportó en el año 2010 por el grupo de Stoltz.^{8e} El enfoque utilizado para la síntesis de la macrolactona fue totalmente distinto al empleado por el resto de los grupos de investigación (metátesis de cierre de anillo o Friedel-Crafts intramolecular). Su grupo de investigación empleó una reacción de acil-alquilación de un arino como paso clave.

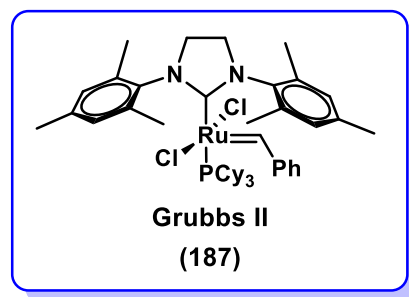
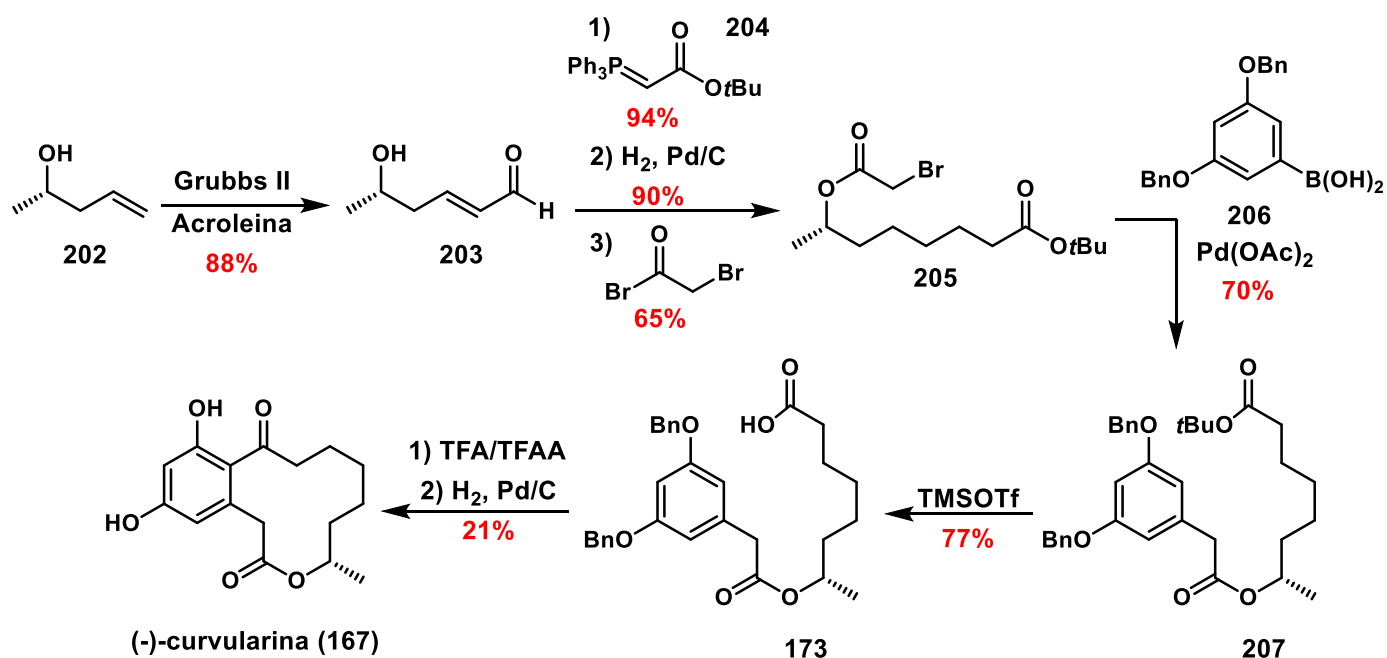
El grupo de Stoltz partió del acetato **195**, al que sometieron a una condensación con acroleína para obtener el alcohol alílico **196** (Esquema 43). Posteriormente, efectuaron una metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs-Hoveyda de tercera generación para obtener la β -hidroxilactona insaturada **198**, que sometieron a una reducción y subsecuente oxidación para obtener la β -cetolactona **199**. Con la lactona **199** en mano, generaron *in situ* al bencino a partir del *o*-trimetilsililtriflato **200** en presencia de CsF para que tal compuesto sufriera una reacción de acil-alquilación con el compuesto **31**, originando a la macrolactona **201** en un solo paso con un rendimiento modesto. Finalmente, sometieron la macrolactona **201** a una desprotección de los bencilos, obteniendo así a la curvularina (**167**). La ruta sintética se completó en 6 pasos (partiendo de los intermediarios **195** y **200**) con un rendimiento global del 7.1 %.



Esquema 43. Síntesis total de la curvularina (**167**) por Stoltz.

7.3.6 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Jennings

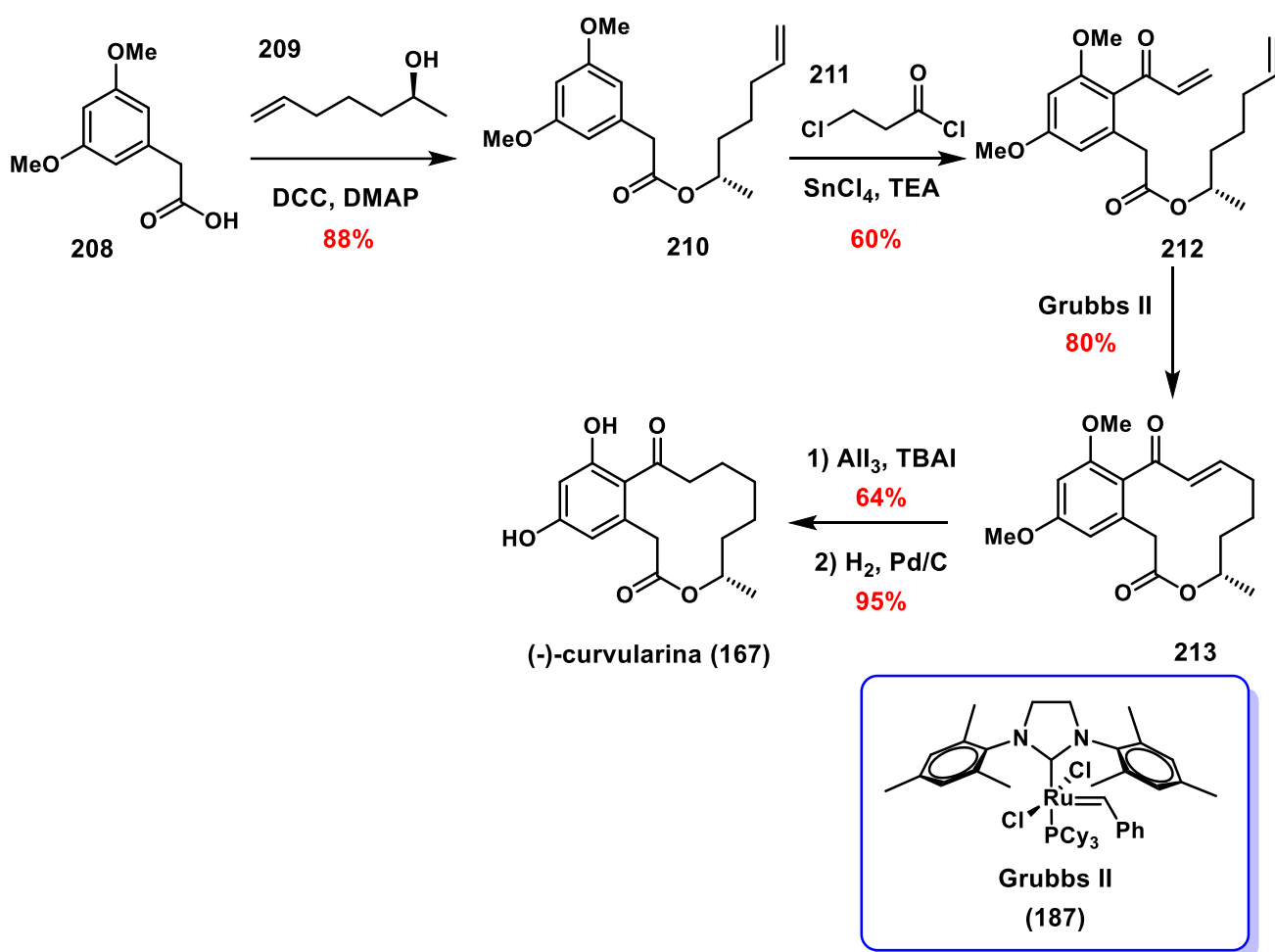
En el año 2015 el grupo de Jennings realizó la síntesis de la curvularina (**167**), utilizado para ello la estrategia de Friedel-Crafts intramolecular para la construcción de la macrolactona.^{8f} El grupo de Jennings partió del alcohol **202**, el cual sometieron a una metátesis cruzada con acroleína para obtener el aldehído α,β -insaturado **203** (Esquema 44). Posteriormente, sometieron a dicho compuesto a una olefinación de Wittig con el fosforano **204**, seguido de una reducción y sustitución, obteniendo así al α -bromoéster **205**. Con el compuesto **205** en mano, efectuaron la metodología de α -arilación catalizada con acetato de paladio, utilizando en tal reacción el ácido borónico **206**, obteniendo así al éster **207**, que después de una desprotección proporcionó al intermediario **173** el cual sometieron a las condiciones ya conocidas de macrolactonización mediante una reacción de Friedel-Crafts intramolecular, seguido de una desprotección. Con ello, el grupo de Jennings completó la síntesis total de la macrolactona **167** en 8 pasos con un rendimiento global de 5.5 %.



Esquema 44. Síntesis total de la curvularina (**167**) por Jennings.

7.3.7 Síntesis total de la (-)-curvularina por el grupo de Yun He

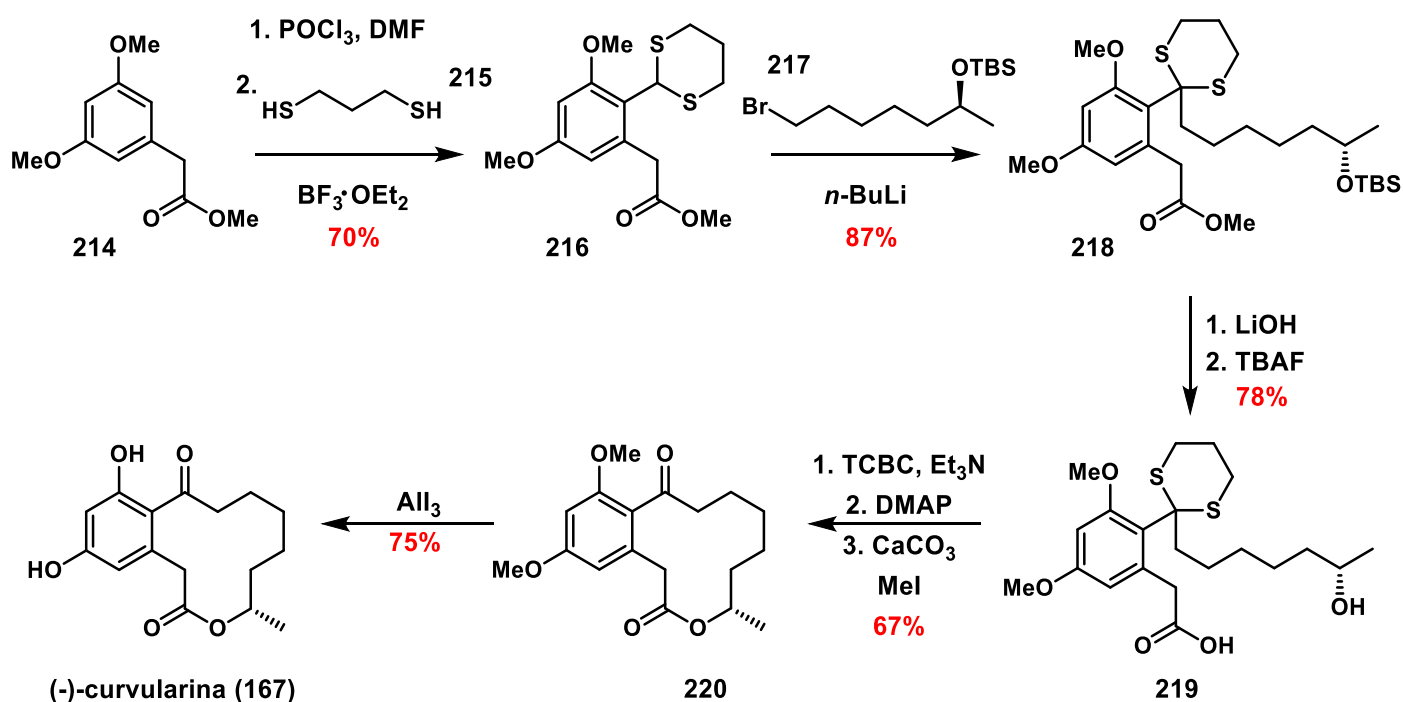
Otro reporte de síntesis de la curvularina (**167**) corresponde al realizado por el grupo de Yun He en el año 2019.^{8g} La síntesis del grupo de Yun He comenzó con la esterificación del ácido fenilacético **208**, con lo que obtuvieron el éster **210** (Esquema 46). Posteriormente, efectuaron una reacción de acilación de Friedel-Crafts, seguida de una eliminación *in situ* para obtener al dieno **212**. Con el dieno **212** en mano, procedieron a efectuar una reacción de metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs de segunda generación, obteniendo así a la macrolactona insaturada **273**, que finalmente sometieron a condiciones de desprotección, seguida de una reducción del doble enlace, obteniendo así a la curvularina (**167**). La síntesis se concretó en 5 pasos con un rendimiento global del 25.7 %.



Esquema 46. Síntesis total de la curvularina (**167**) por Yun He.

7.3.8 Síntesis total de la (-)-curvularina por Jayaprakash

En el año 2022 se publicó una ruta para la síntesis de la (-)-curvularina (**167**) que involucró una macrolactonización de Yamaguchi como paso clave. La síntesis involucró de inicio al éster metílico **214**, el cual se transformó en el aldehído mediante una reacción de Vilsmeier-Haack, seguido de una protección de tal aldehído con 1,3-propanoditiol, obteniendo así al éster **216**. Posteriormente, efectuaron una sustitución del ditiano **216** vía Umpolung con el uso de *n*-BuLi y **217**, logrando la unión de los dos fragmentos principales. Después de efectuar una hidrólisis del éster metílico y desprotección del TBS del intermediario **218**, el grupo de Jayaprakash obtuvo el hidroxiácido **219**, el cual sometieron a una macrolactonización de Yamaguchi, seguido de una desprotección con AlI₃, dio lugar a la curvularina (**167**). La síntesis se concretó en un total de 9 pasos con un rendimiento total del 16.5% (Esquema 47).

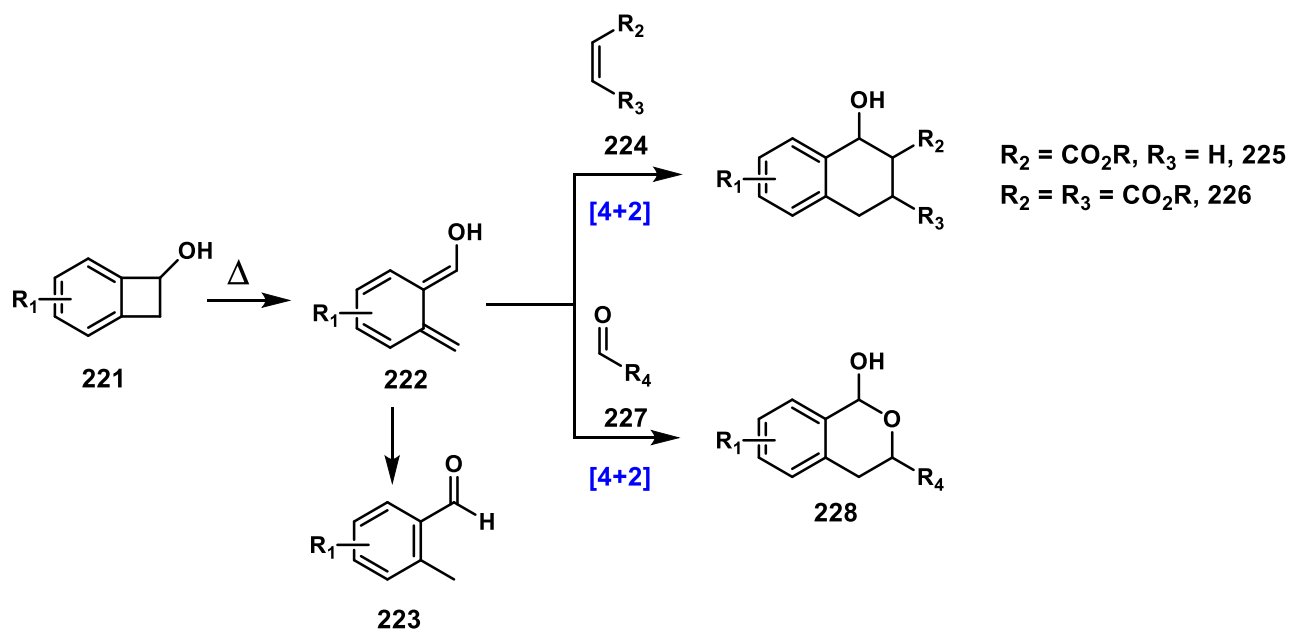


Esquema 47. Síntesis total de la curvularina (**I**) por Jayaprakash.

7.4 Benzociclobutenoles

Los benzociclobutenoles se han conocido desde el año 1959 aproximadamente. Estos compuestos han sido sometidos a una gran serie de estudios teóricos y sintéticos, particularmente debido a su propiedad de generar *orto*-quinodimetanos en presencia de calentamiento, mediante una apertura electrocíclica conrotatoria.⁶⁸ Los *orto*-quinodimetanos (**222**) intermediarios pueden ser aprovechados en reacciones de cicloadición [4+2] con sistemas insaturados para preparar sistemas policíclicos (Esquema 48).⁶⁹

En la literatura se han reportado diversos dienófilos empleados para atrapar al dieno intermediario **222**, como acrilatos (**225**), maleatos o fumaratos (**226**), aldehídos (**227**) entre otros.⁷⁰ Por otra parte, también se ha reportado que el dieno **222** puede dar lugar a aldehídos (**223**) si no se encuentra presente algún dienófilo, o bien, de acuerdo con los patrones de sustitución del anillo aromático.⁷¹



Esquema 48. Apertura de benzociclobutenoles y reactividad los *orto*-quinodimetanos.

⁶⁸ Klundt, I. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 471-487.

⁶⁹ (a) Azadi, M.; Wallace, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5939-5852. (b) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Hamura, T.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383-8387. (c) Mori, K.; Ohori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5633-5637. (d) Ben, A.; Day, H.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6460-6468. (e) Takikawa, H.; Nishii, A.; Sakai, T.; Suzuki, K. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8030-8057. (f) Deng, L.; Chen, M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9652-9658.

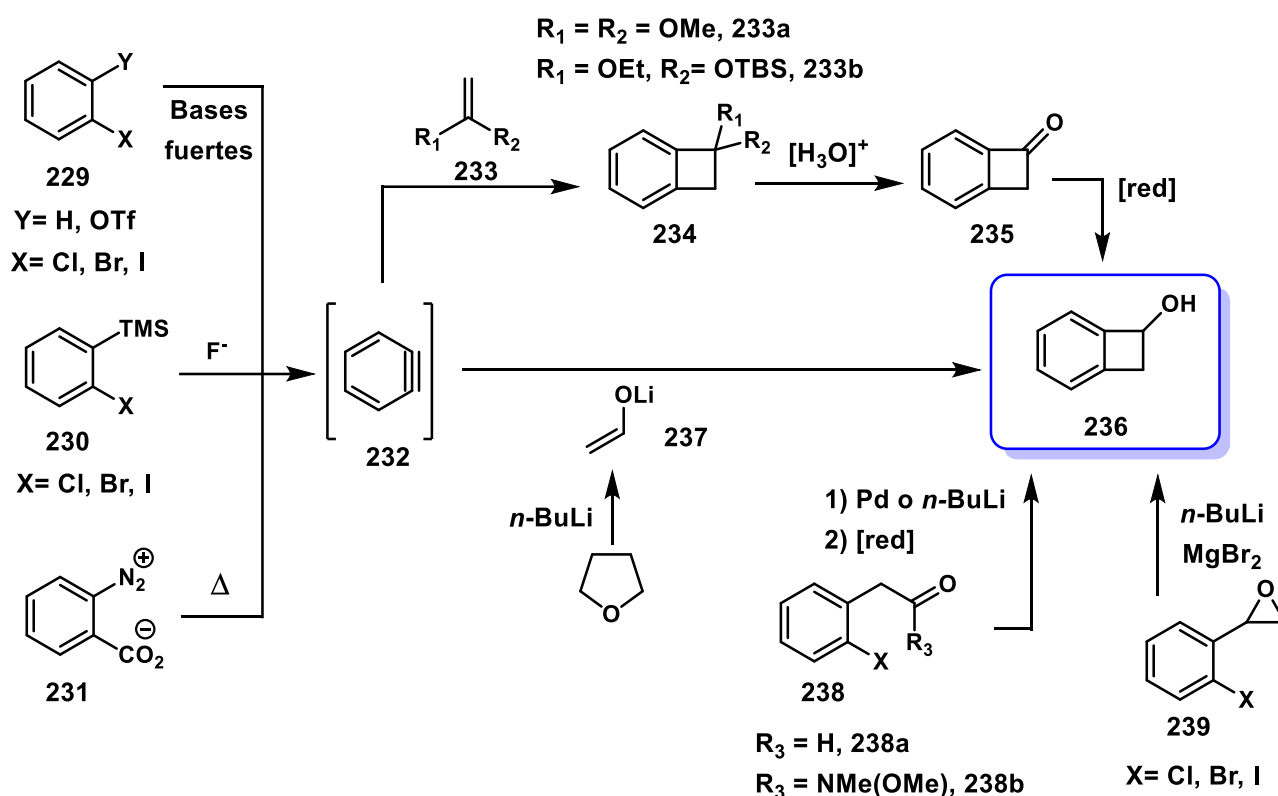
⁷⁰ (a) Charlton, J.; Koh, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3279-3282. (b) Fitzgerald, J.; Pagano, A.; Sakoda, V.; Olofson, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4117-4121.

⁷¹ Maturi, M.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Chimia.* **2018**, *72*, 870-873.

En lo que respecta a la síntesis de los benzociclobutenoles (**236**), los dos métodos principales para su preparación son la cicloadición [2+2] formal de bencinos (preparados *in situ* mediante métodos generales)⁷² con metoxicetales de cetena (**233a**) o silil cetales de cetena (**233b**), seguido de una hidrólisis y posterior reducción de la benzociclobutenona (**235**) o bien, la cicloadición [2+2] formal de bencinos con un enolato (**237**), preparado *in situ* mediante la fragmentación de THF con *n*-BuLi (Esquema 49).⁷³

Adicionalmente, se ha reportado reacciones intramoleculares de halobencenos (**238**) en presencia de una fuente de paladio o *n*-BuLi, seguida de la reducción de la benzociclobutenona para obtener el benzociclobutenol **236**.⁷⁴

También existen otros reportes de aperturas intramoleculares de epóxidos (**239**) mediadas por *n*-BuLi.⁷⁵



Esquema 49. Preparación de benzociclobutenoles.

⁷² Tadross, P.; Stolz, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550-3577.

⁷³ (a) Stevens, R.; Bisacchi, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2393-2396. (b) Chen, P.; Savage, N.; Dong, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4135-4146.

⁷⁴ (a) Álvarez, P.; Flores, A.; Correa, A.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 466-467. (b) Aidhen, I.; Ahuja, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5431-5432.

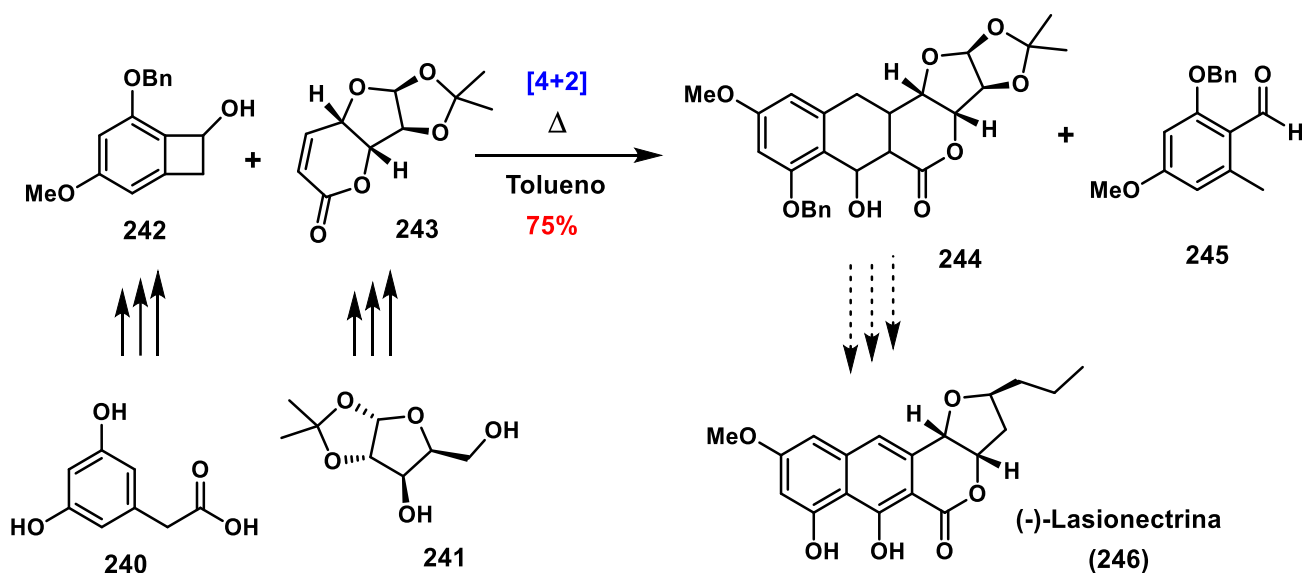
⁷⁵ (a) Durst, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 924-926. (b) Jung, M.; Lam, P.; Mansuri, M.; Speltz, L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1087-1105. (c) Kohyama, A.; Koresawa, E.; Tsuge, K.; Matsuya, Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6205-6209.

7.5 Trabajo previo realizado en el grupo de investigación

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se han explorado diversas metodologías sintéticas para la preparación de productos naturales utilizando benzociclobutenoles como intermediarios clave.⁷⁶

En el Esquema 50 se observa la aproximación sintética a la (-)-lasionectrina (**246**) efectuada durante el año 2016. La estrategia central se basó en una reacción de cicloadición [4+2] entre el benzociclobutenol **242** y la lactona **243** para originar al compuesto pentacíclico **244** con un rendimiento del 75%. Con dicho compuesto en mano, se efectuaron una serie de transformaciones subsecuentes con las cuales se llegó a un intermediario avanzando en la síntesis del producto natural **246**, sin embargo, en los últimos pasos de la síntesis se presentaron diversas complicaciones.

Algo interesante que se observó al efectuar la cicloadición [4+2] fue la presencia del subproducto **245**, el cual se originó en una considerable proporción bajo determinadas condiciones de reacción, previas a la optimización de la reacción.^{23a}

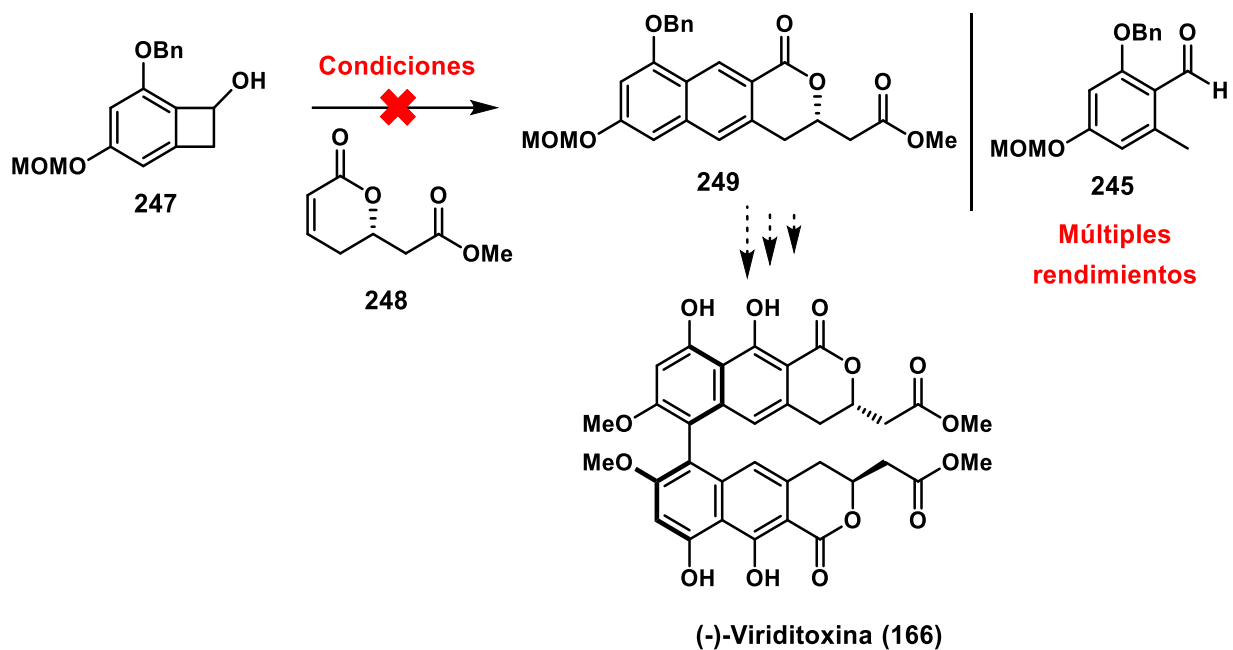


Esquema 50. Aproximación sintética a la (-)-lasionectrina (**246**).

Por otra parte, en el año 2020, se realizó una aproximación sintética de la viriditoxina (**166**) (Esquema 51), utilizando para ello una reacción de cicloadición [4+2] entre el benzociclobutenol **247** y la lactona **248** como paso

⁷⁶ (a) Nueva reacción intermolecular de yodolactonización radicalaria y síntesis total de la (-)-lasionectrina. Tesis de doctorado, UNAM, 2016. (b) Estudio sintético para la 5-hidroxiialoína. Tesis de maestría, UNAM, 2019. (c) Síntesis total de la aspergillida A. Tesis de doctorado, UNAM, 2020.

clave. Sin embargo, al realizar dicha reacción, sólo se observó el producto de apertura del benzociclobutenol (**245**) sin observar la presencia del producto de interés **249**. A pesar de probar diversas condiciones de reacción, no se logró obtener el producto **249** mediante dicha metodología, por lo que se tuvo que cambiar de metodología sintética.^{23c}



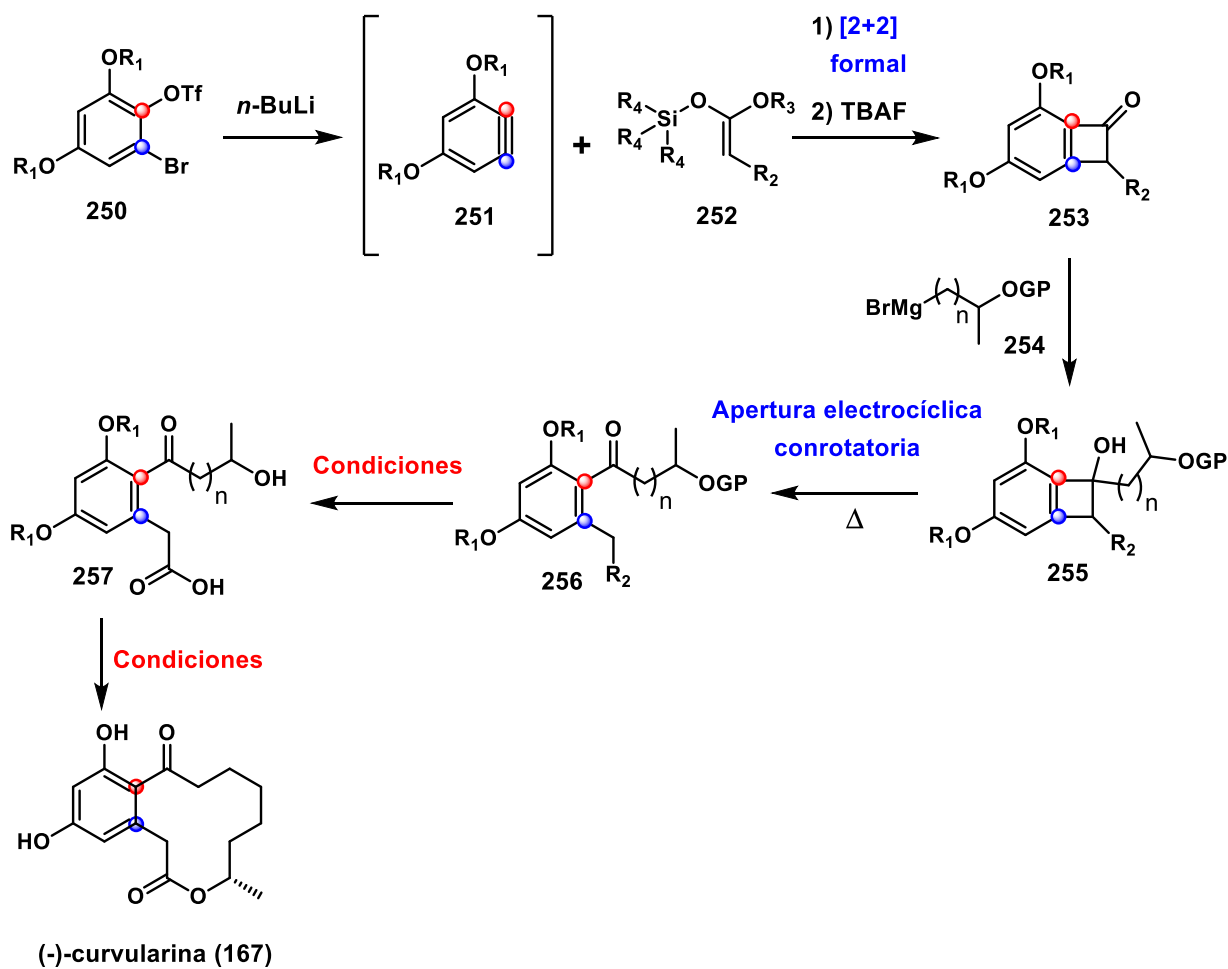
Esquema 51. Aproximación sintética a la (-)-viriditoxina (**166**).

Como se puede observar de las aproximaciones sintéticas de los productos naturales **166** y **246**, los productos de apertura del benzociclobutenol (**242** y **247**) siempre estuvieron presentes en diferentes proporciones dependiendo de las condiciones de reacción. Teniendo en cuenta estos resultados previos, en el presente trabajo se plantea el aprovechamiento de dicho producto de apertura de los benzociclobutenoles, con la intención de utilizarlos como intermediarios en la síntesis total de la (-)-curvularina (**167**).

8. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO

8.1 HIPÓTESIS

Se propone que la apertura de benzociclobutenoles como **255** podría ser de utilidad para la síntesis de productos naturales que contienen macrolactonas como **I**. En el Esquema 56 se muestra cómo la benzociclobutenona **255**, generada a partir de la cicloadición [2+2] formal del alquilsilil acetal de cetena **252** y el bencino **251** proveniente de **250**, permitiría la introducción de los sustituyentes alquílicos unidos al ciclo aromático y también el acoplamiento con la cadena que eventualmente formaría parte de la macrolactona.



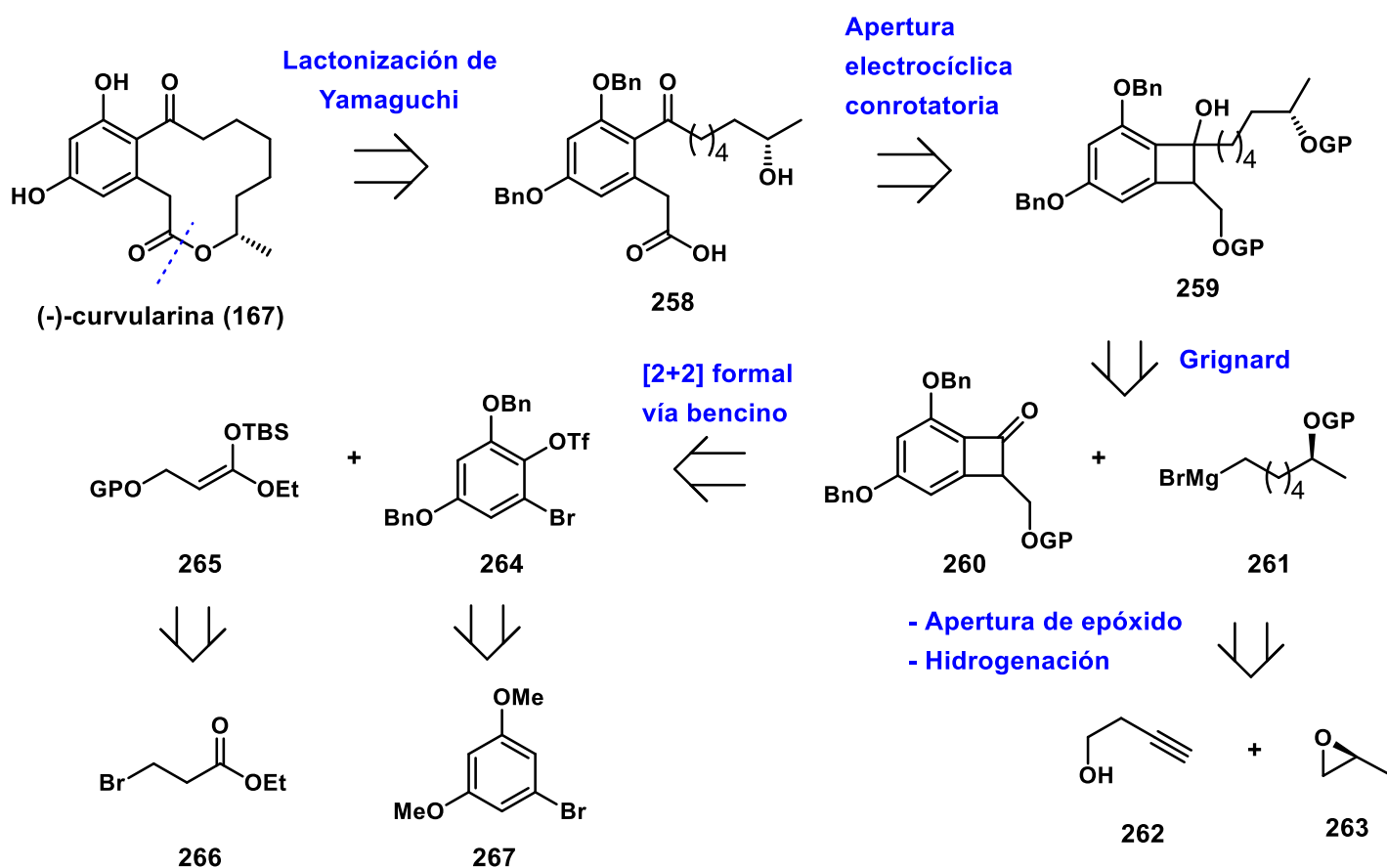
Esquema 56. Planteamiento del proyecto.

8.2 OBJETIVOS

- Encontrar las mejores condiciones de reacción para la apertura electrocíclica conrotatoria de benzociclobutenoles sustituidos.
- Evaluar si los productos obtenidos de la apertura electrocíclica pueden ser utilizados para la formación de macrolactonas.
- Realizar la síntesis total del producto (-)-curvularina (**167**).

9. PROPUESTA SINTÉTICA INICIAL

La propuesta sintética original se muestra en el Esquema 57. La curvularina (**167**) sería preparada por la macrolactonización de Yamaguchi del hidroxiácido **258**, el cual provendría de la apertura electrocíclica conrotatoria del benzociclobutenol **259**, generado por la adición del reactivo de Grignard **261** sobre la benzociclobutenona **260**. El precursor del reactivo de Grignard sería ensamblado por la apertura del óxido de (*S*)-propileno (**263**) con el acetiluro derivado del propin-4-ol (**262**), mientras que la benzociclobutenona **260** se prepararía mediante la cicloadición [2+2] formal de un bencino preparado *in situ* a partir del *orto*-bromotriflato **264** y el alquilsilil acetal de cetena **265**.

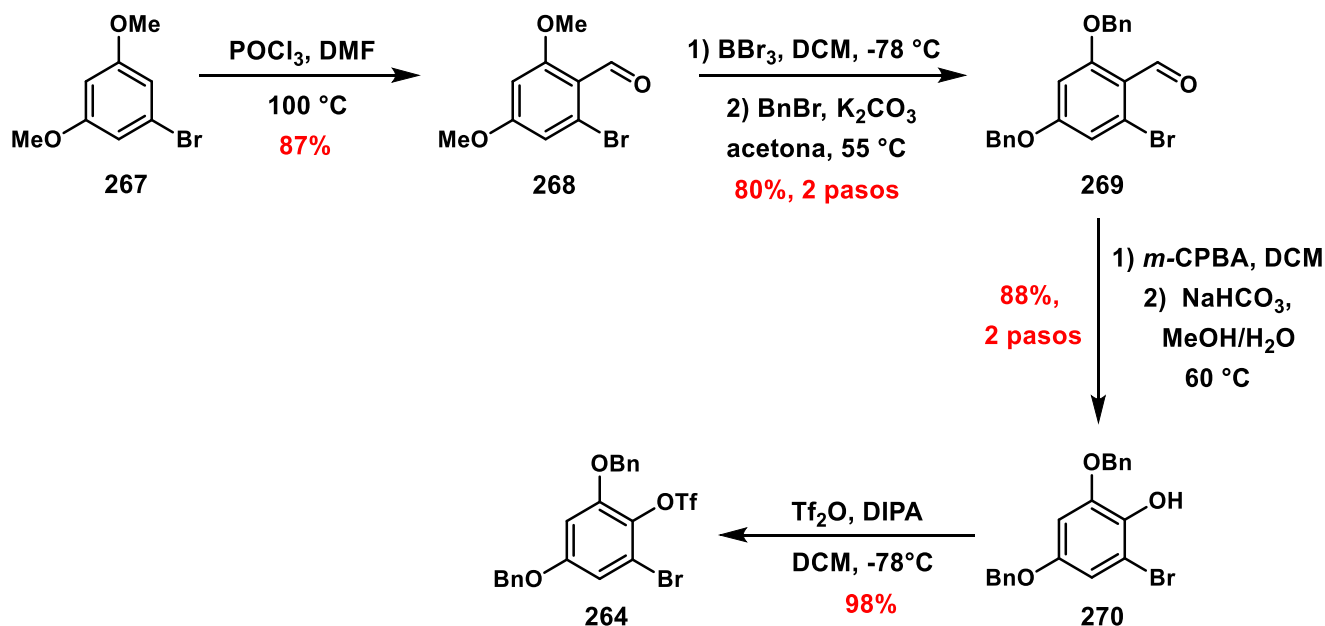


Esquema 57. Análisis retrosintético original de la (-)-curvularina (**167**).

10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

10.1 Síntesis del *orto*-bromotriflato 264

En primera instancia, se sintetizó el bromotriflato **264** mediante las condiciones propuestas originalmente (Esquema 58). La reacción de formilación de Vilsmeier-Haack del compuesto **267** proporcionó al aldehído **268** con un rendimiento del 87% y con elevada pureza ya que no requirió ningún proceso de purificación adicional. Posteriormente, el compuesto **268** se sometió a un doble proceso de *O*-desmetilación con BBr₃, seguido de una protección con bromuro de bencilo. El rendimiento obtenido del compuesto **269** fue del 80% para los dos pasos. Después, el aldehído **269** se transformó al fenol **270** mediante la reacción de Dakin utilizando *m*-CPBA, seguido de una hidrólisis del grupo formilo, con un rendimiento de 88% para los dos pasos. Finalmente, el fenol **270** se transformó al *o*-bromotriflato **264** mediante el uso de anhídrido triflico y DIPEA. Tal transformación requirió de muy bajas temperaturas (-78 °C) y una adición lenta del Tf₂O para evitar la descomposición de la materia prima. El proceso de triflación se logró con un rendimiento del 98%.

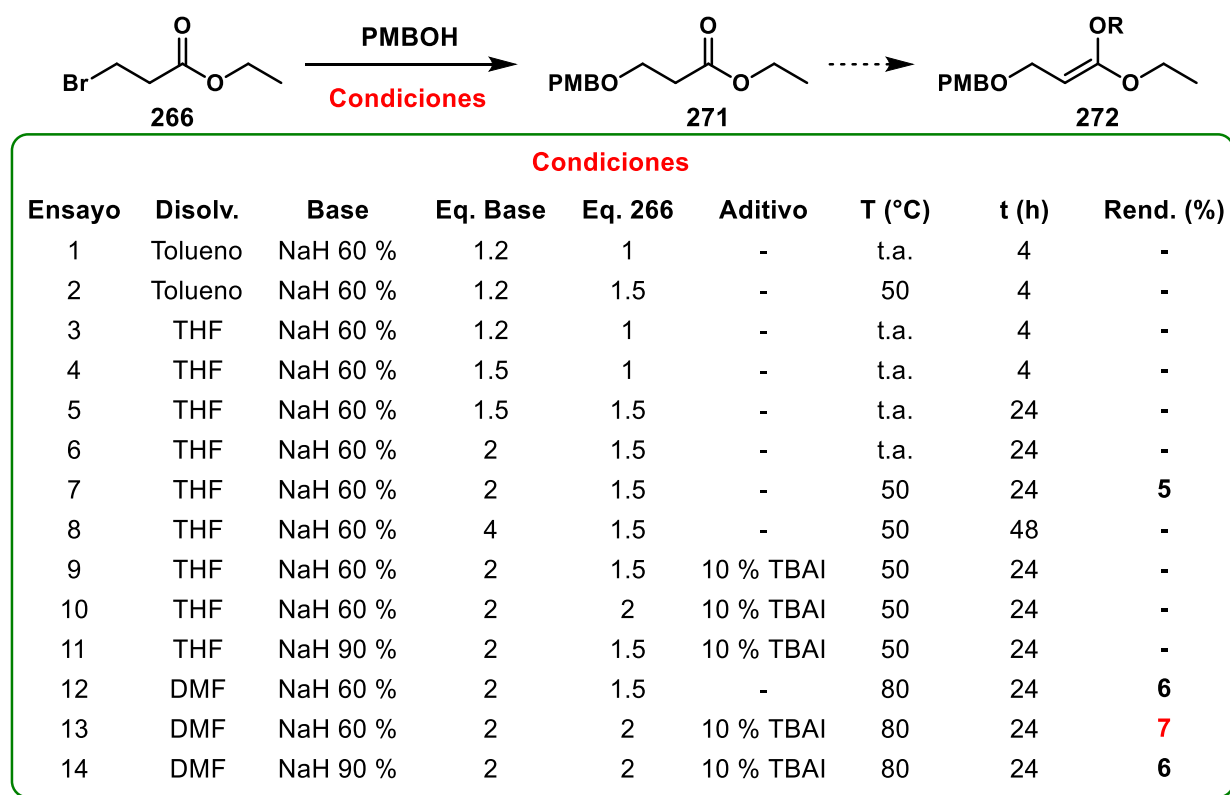


Esquema 58. Síntesis del *o*-bromotriflato **264**.

10.2 Síntesis del silil cetal de cetena **272**

Con el *orto*-bromotriflato **264** en mano, se comenzó con la síntesis de los intermediarios necesarios para obtener el silil cetal de cetena (KSA) **272**. Para ello, se efectuó la reacción de sustitución del 3-bromopropanoato de etilo **266** y el alcohol *p*-metoxibencílico con la finalidad de obtener el compuesto **271**. Sin embargo, dicha reacción

presentó complicaciones, por lo que se plantearon diversas condiciones de reacción (Esquema 59). La síntesis del compuesto **271** se encuentra reportada únicamente en una patente,⁷⁷ por lo que se intentaron reproducir sus condiciones, aunque sin resultados favorables (ensayo 1). Posteriormente, se planteó el cambio del disolvente por THF o DMF, así como un aumento en los equivalentes de los reactantes (base o haluro de alquilo), aumento de la temperatura o bien el uso de TBAI como aditivo. Desafortunadamente, los rendimientos nunca superaron el 7%, por lo que se planteó una ruta alternativa para preparar un compuesto análogo a **271** que fuese útil para efectuar la preparación del correspondiente KSA **272** necesario para la reacción [2+2] formal.

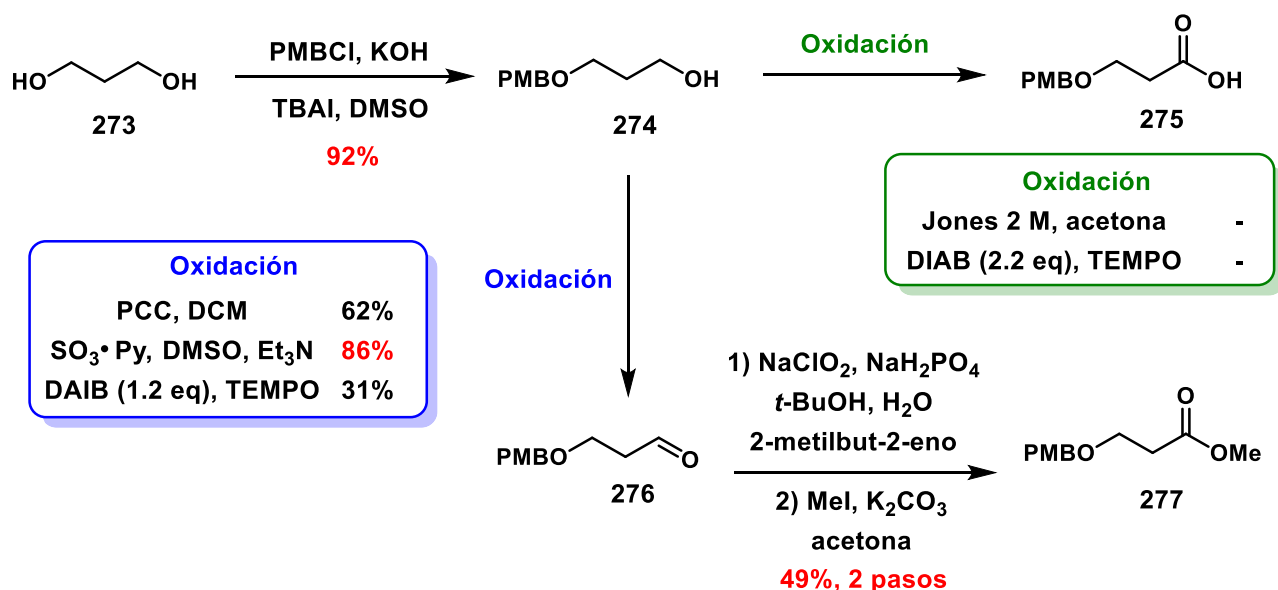


Esquema 59. Condiciones exploradas para la síntesis del éster **271**.

En el Esquema 60 se observa la ruta planteada para obtener al éster **277** partiendo del 1,3-propanodiol **273**, el cual se monoprotegió con PMBCl en presencia de KOH, obteniéndose un rendimiento del 92% y observando una mínima formación del producto diprotegido. Posteriormente se realizó la oxidación del alcohol **274** al ácido carboxílico **275** mediante el reactivo de Jones, sin embargo, las condiciones resultaron muy drásticas, ocasionando la descomposición del producto. Por otra parte, se aplicaron las condiciones de oxidación reportadas por Epp-

⁷⁷ F: Hoffmann-La-Roche AG; WO2013/26914, 2013, A1.

Widlanski utilizando el sistema DAIB/TEMPO⁷⁸ aunque únicamente se logró observar la transformación al aldehído **276** en pequeña proporción. Por tales razones se planteó la oxidación del alcohol **274** al aldehído **276**, seguido de una segunda oxidación al correspondiente ácido carboxílico **277**. Para tales fines, se efectuaron diversos métodos de oxidación de alcoholes a aldehídos (PCC, Parikh-Doering, TEMPO/DAIB) observando un mejor rendimiento con el método de Parikh-Doering (86%). Posteriormente se efectuó una oxidación de Pinnick del aldehído **276**, seguido de una esterificación con yodometano, obteniendo un rendimiento del 49% para el éster metílico **277** (dos etapas). Debido al bajo rendimiento se intentaron diversas modificaciones en tiempos y equivalentes de la oxidación de Pinnick, sin embargo, los rendimientos no cambiaron significativamente.

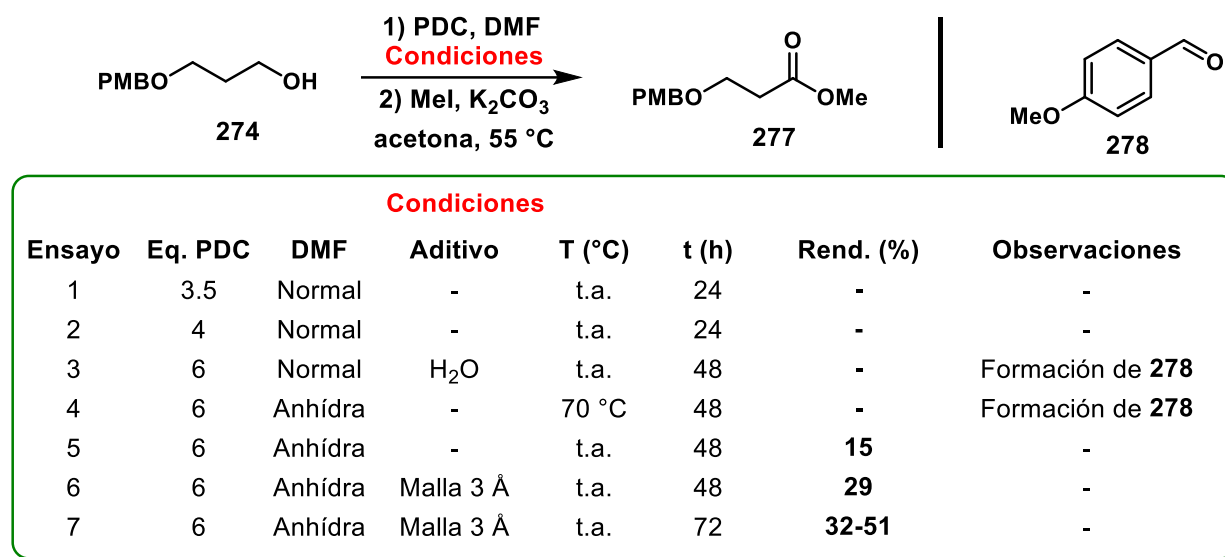


Esquema 60. Síntesis del éster metílico **277**.

Eventualmente, utilizando la metodología de oxidación de Corey-Schmidt,⁷⁹ se logró la transformación directa del alcohol **274** al ácido carboxílico correspondiente, seguido de un proceso de esterificación con yodometano para proporcionar al éster metílico **277**. En la etapa de oxidación se evaluaron diversas condiciones de reacción contemplando tiempos, presencia/ausencia de agua y calentamiento (Esquema 61). De tales estudios se observó que la reacción únicamente procede en ausencia de agua (DMF anhidra, uso de malla molecular) en tiempos largos de reacción y a temperatura ambiente. Los rendimientos resultaron del 32 al 51%, situación atribuida principalmente al proceso de eliminación de sales de cromo y a la extracción ácido-base del ácido carboxílico. Una situación observada fue que la presencia de agua, así como el uso de calentamiento, favoreció la formación del *p*-metoxibenzaldehído **278** sin generación del ácido carboxílico deseado.

⁷⁸ Epp, J.; Widlanski, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293-295.

⁷⁹ Schmidt, G.; Corey, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399-402.

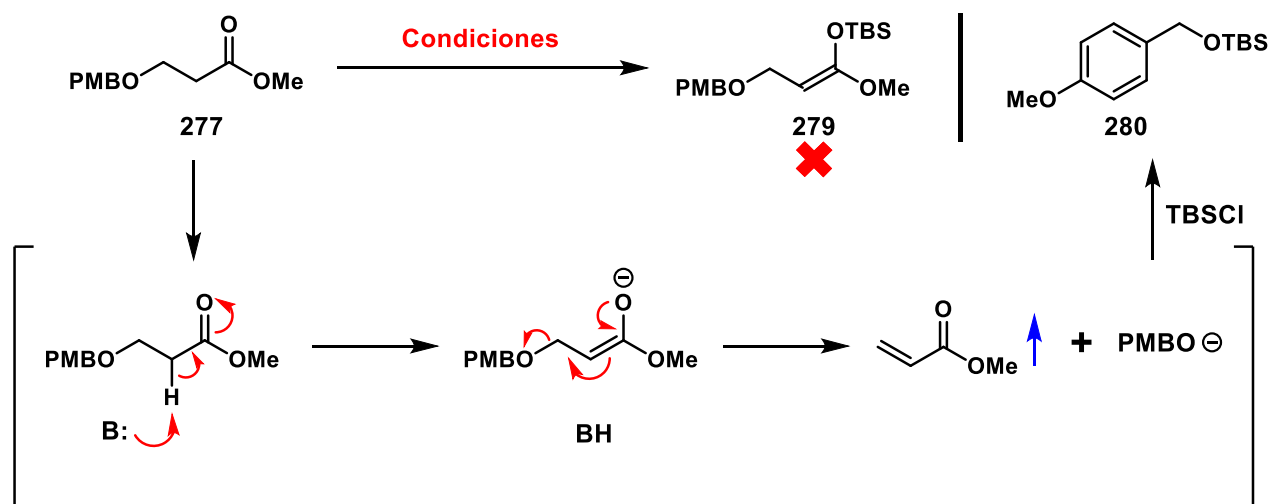


Esquema 61. Síntesis del éster metílico **277** mediante oxidación Corey-Schmidt.

Con el compuesto **278** sintetizado, se procedió a realizar la formación del KSA correspondiente, utilizando inicialmente la metodología reportada por el grupo de Jacobsen,⁸⁰ usando 1.1 eq de LDA, seguido de 2 eq de TBSCl en presencia de DMPU, sin embargo, no se observó transformación alguna (Esquema 62). Posteriormente se optó por aumentar a 3 eq de LDA y con ello se observó una mínima formación (11%) del alcohol *p*-metoxibencílico protegido con TBS (**280**). Al aumentar los eq de TBSCl y el tiempo de reacción, el rendimiento del compuesto **280** aumentó a 68%. Debido a estos resultados se realizó la hipótesis de que el enolato del compuesto **278** se forma, pero realiza una reacción de retro-Michael antes de ser atrapado por el TBSCl. Por ello, se utilizó un agente protector de silicio más reactivo (TBSOTf). Desafortunadamente, dicho reactivo utilizado en condiciones similares a las de LDA/DMPU o en condiciones más suaves de reacción (ensayo 5, condiciones reportadas por el grupo de Sethi),⁸¹ proporcionó al compuesto **280** con elevados rendimientos de hasta el 95%. Los resultados anteriormente observados sugieren que el sistema del enolato es altamente inestable y que se fragmenta generando acrilato de metilo y el correspondiente alcohol *p*-metoxibencílico el cual se protege en el medio con TBSCl.

⁸⁰ Wenzel, A.; Jacobsen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.

⁸¹ Mander, L.; Sethi, P. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 5953-5956.

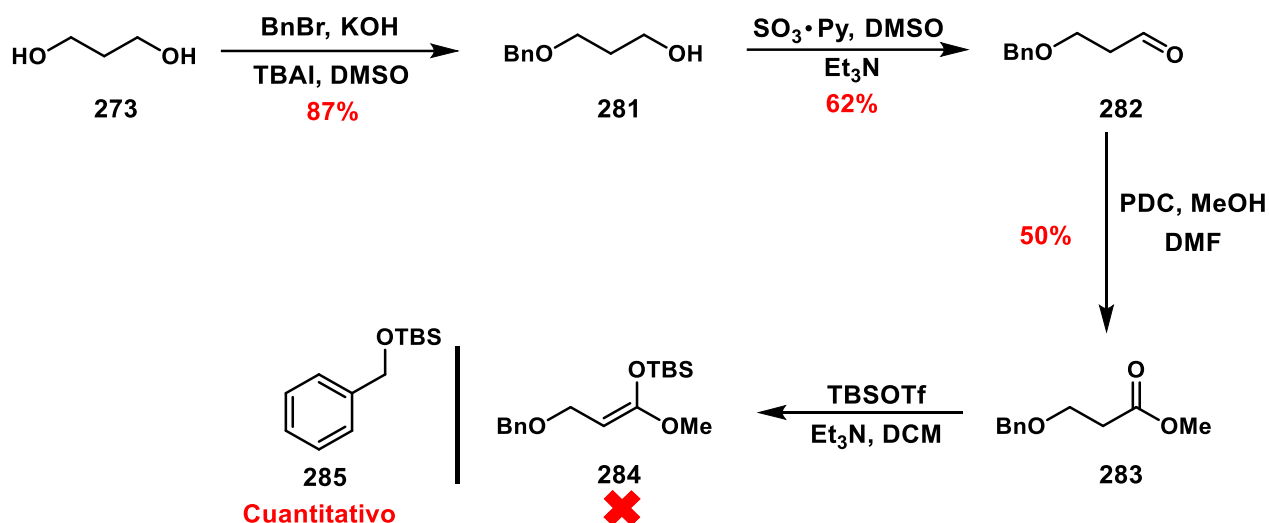


Ensayo	Condiciones	Observaciones
1	1) 1.1 eq LDA, -78 °C, THF 2) 2 eq TBSCl, DMPU, 1 h	Materia prima recuperada
2	1) 3 eq LDA, -78 °C, THF 2) 2 eq TBSCl, DMPU, 4 h	Formación de 280 (11%)
3	1) 3 eq LDA, -78 °C, THF 2) 5 eq TBSCl, DMPU, 24 h	Formación de 280 (68%)
4	1) 3 eq LDA, -78 °C, THF 2) 1.5 eq TBSOTf, DMPU, 4 h	Formación de 280 (66%)
5	2 eq TBSOTf, 3 eq Et ₃ N, DCM, 1.5 h	Formación de 280 (95%)

Esquema 62. Ensayos de síntesis del KSA **279** y mecanismo de reacción colateral.

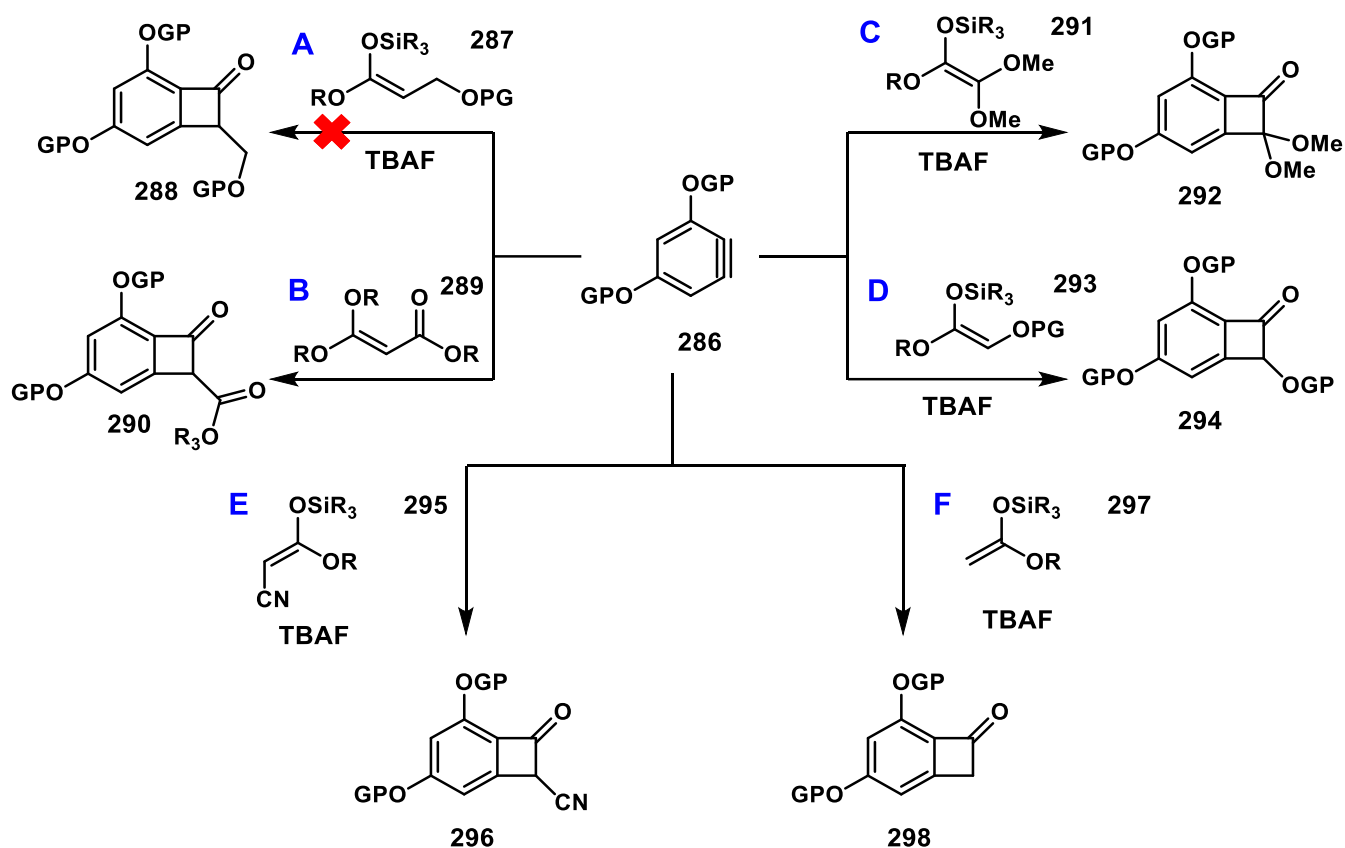
Con lo anterior en mente, se planificó sustituir el grupo protector por uno análogo (bencilo) y observar si el fenómeno presentado era el mismo. Para ello se partió del 1,3-propanodiol **273**, el cual se monoprotegió con BnBr proporcionando al compuesto **281** con un rendimiento del 87% (Esquema 63). Posteriormente, se realizó una oxidación del alcohol mediante la reacción de Parikh-Doering, lo cual resultó en el aldehído **282** con un rendimiento del 62%. Eventualmente, se realizó la oxidación y esterificación *in situ* con PDC/MeOH en DMF para dar al éster metílico **283** con un rendimiento del 50%. Finalmente, se efectuó la preparación del KSA **284** mediante las condiciones suaves reportadas por Sethi. Sin embargo, únicamente se obtuvo el alcohol bencílico protegido **285** con un rendimiento cuantitativo.

Esto último reforzó la hipótesis de que el enolato formado en el medio es altamente inestable y que la fuerza motriz que favorece su ruptura es la formación de acrilato de metilo y el correspondiente alcohol.



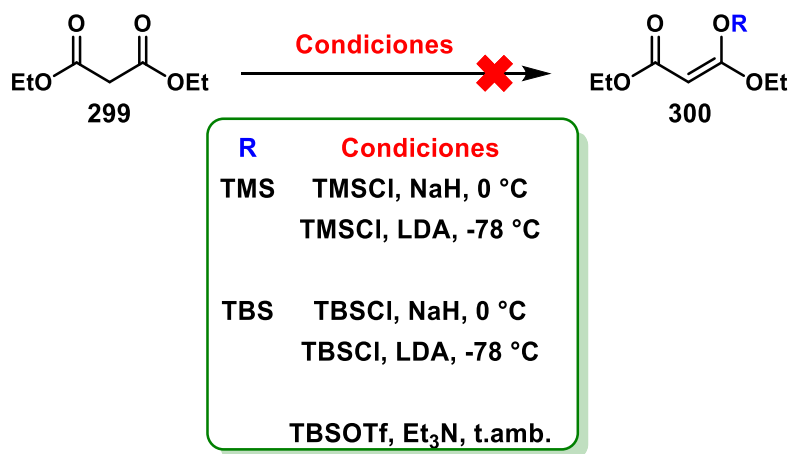
Esquema 63. Preparación del KSA 284.

Debido a estos resultados, se plantearon diversas rutas sintéticas para obtener KSA de naturaleza diversa que fuesen de utilidad para la preparación de una benzociclobutenona (Esquema 64). La primera propuesta alterna (B) consideró utilizar al KSA proveniente de un compuesto 1,3-dicarbonílico (287). Dicha metodología introduciría la funcionalidad carboxilo de manera directa al sintetizar la benzociclobutenona 288. Las propuestas C, D y E contemplaron el uso del KSA que permitirían la funcionalización del grupo en posición bencílica de la benzociclobutenona resultante (292, 294 y 296). Finalmente, se contempló la síntesis de la benzociclobutenona 298 la cual carece de funcionalización en posición α al carbonilo (propuesta D), con la premisa de funcionalizar dicha posición subsecuentemente a su apertura electrocíclica. Tal compuesto se podría preparar mediante una cicloadición [2+2] formal con el KSA 297.



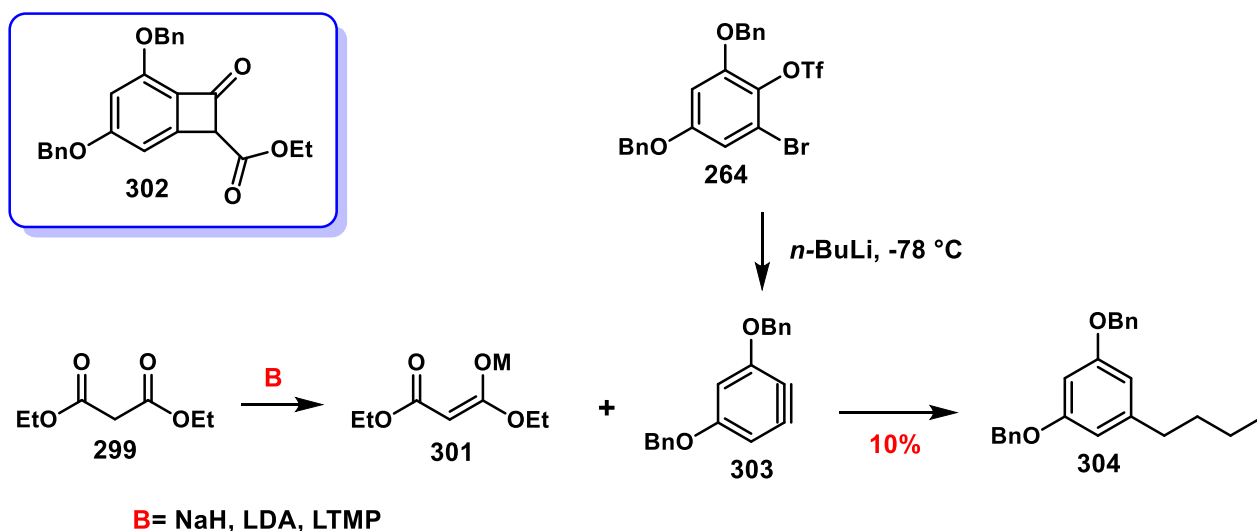
Esquema 64. Rutas alternas para obtener otras benzociclobutenonas de interés.

En el caso de la metodología **B**, se partió del malonato de dietilo **299** el cual se sometió a una serie de condiciones en las cuales se exploró el uso de una base, seguida de una reacción con el cloruro de TMS o TBS (Esquema 65). Sin embargo, todos los ensayos efectuados no proporcionaron ningún resultado favorable. En ese sentido, es probable que los KSA provenientes del malonato de dietilo fuesen inestables.



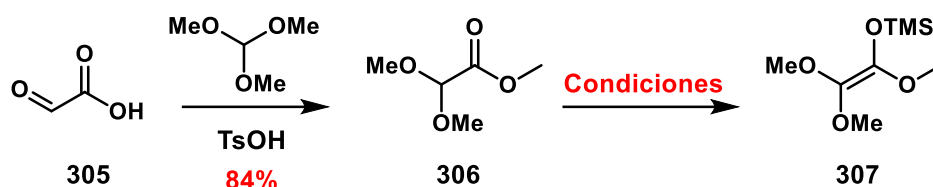
Esquema 65. Ensamble para la preparación del KSA **300**.

Posteriormente, se realizaron ensayos con el enolato del malonato de dietilo **301** preparado previamente con una diversidad de bases (NaH, LDA, LTMP) seguida de la reacción de cicloadición [2+2] formal con el bencino **303** preparado *in situ*, proveniente del *o*-bromotriflato **264** (Esquema 66). En dichos ensayos se observó la obtención del producto de adición del fragmento alquílico de la base usada (*n*-BuLi) sobre el bencino (producto **304**), sin la presencia de la benzociclobutenona **302** de interés. Estos resultados son un indicativo de que el bencino se forma de manera adecuada, pero la reacción de cicloadición [2+2] formal no se realiza.



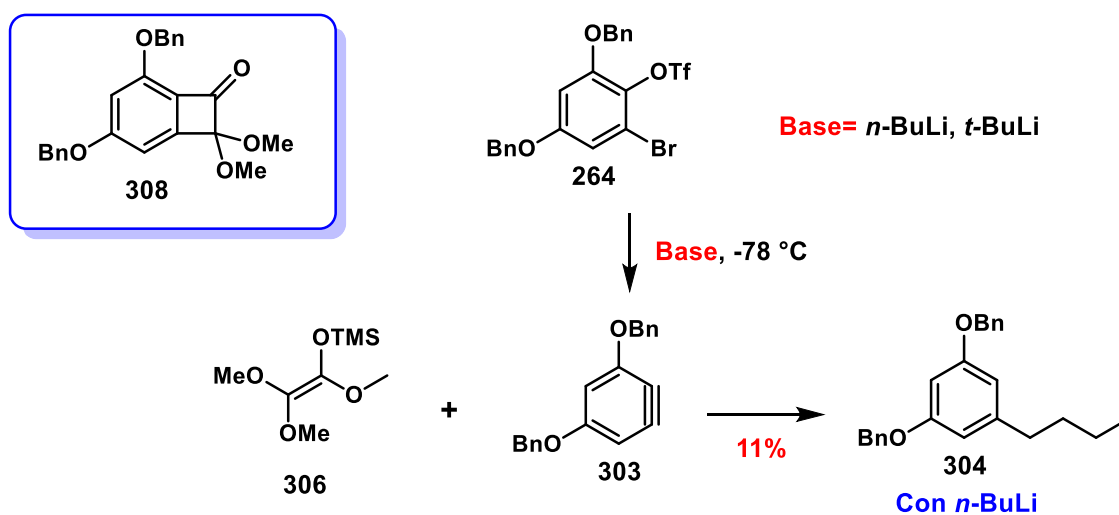
Esquema 66. Preparación de la benzociclobutenona **302**.

En ese sentido, se sintetizó el KSA necesario para explorar la propuesta de ruta **C** (Esquema 67). Para ello, se partió del ácido glioxílico **305**, el cual se sometió a una protección con *o*-formiato de metilo, proporcionando al éster metílico **306** con un rendimiento del 84%. Posteriormente, se sometió el éster **306** a una serie de ensayos para la preparación del KSA correspondiente (**307**), observando que las únicas condiciones favorables para la preparación del compuesto correspondieron al uso de LTMP como base, seguido del tratamiento con TMSCl a -78 °C (Esquema 67). Es importante destacar que el compuesto **307** resultó inestable a temperatura ambiente, incluso en refrigeración, por lo que una vez sintetizado dicho compuesto se utilizó en la reacción de cicloadición [2+2] formal vía bencino de manera inmediata (Esquema 68). Desafortunadamente, el único producto obtenido correspondió al de adición de cadena alquílica (**304**). Con la finalidad de evitar tal producto de adición sobre el bencino, se optó por utilizar una base más impedida (*t*-BuLi) para la generación del bencino, sin embargo, tampoco resultó efectiva ya que se obtuvieron mezclas complejas de purificar.



Condiciones		R (%)
TMS	TMSCl, LDA, -78 °C	-
	TMSCl, LHMDs, -78 °C	-
	TMSCl, LTMP, -78 °C	65
TBS	TBSCl, LDA, -78 °C	-
	TBSOTf, LDA, -78 °C	-
	TBSCl, LHMDs, -78 °C	-
	TBSCl, LTMP, -78 °C	-
	TBSOTf, Et ₃ N, t.amb.	-

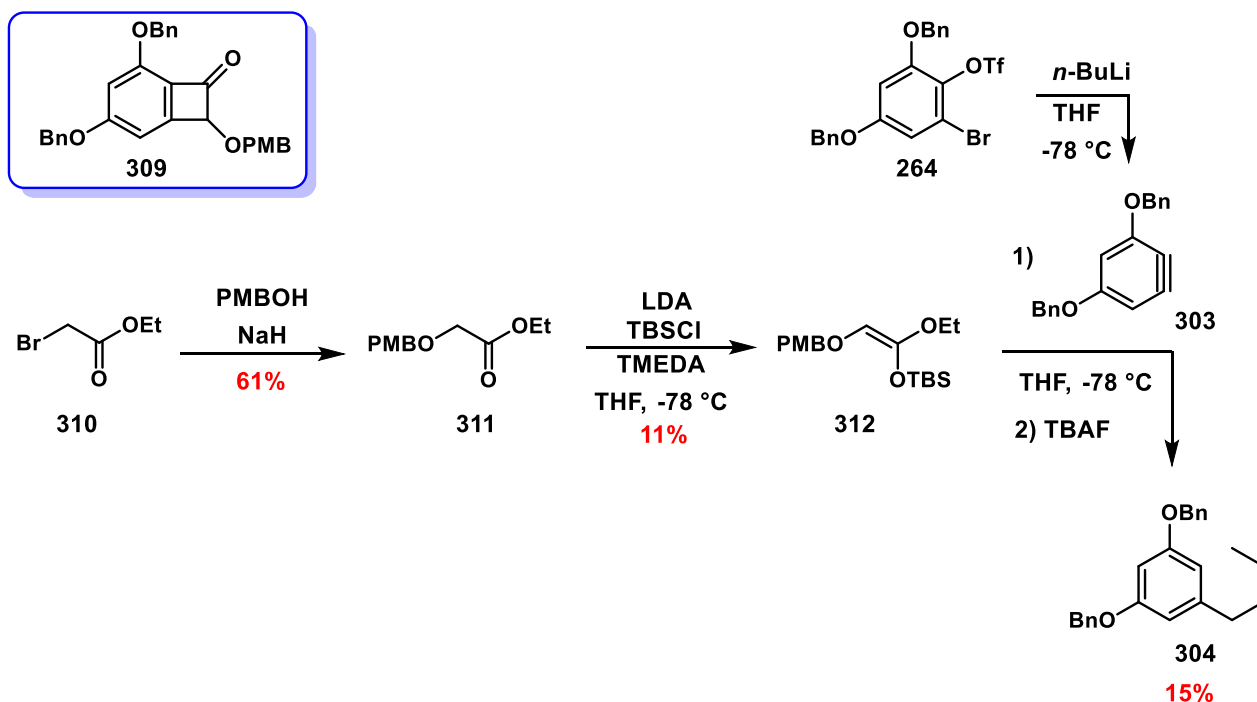
Esquema 67. Síntesis del KSA 307.



Esquema 68. Síntesis de la benzociclobutenona 308.

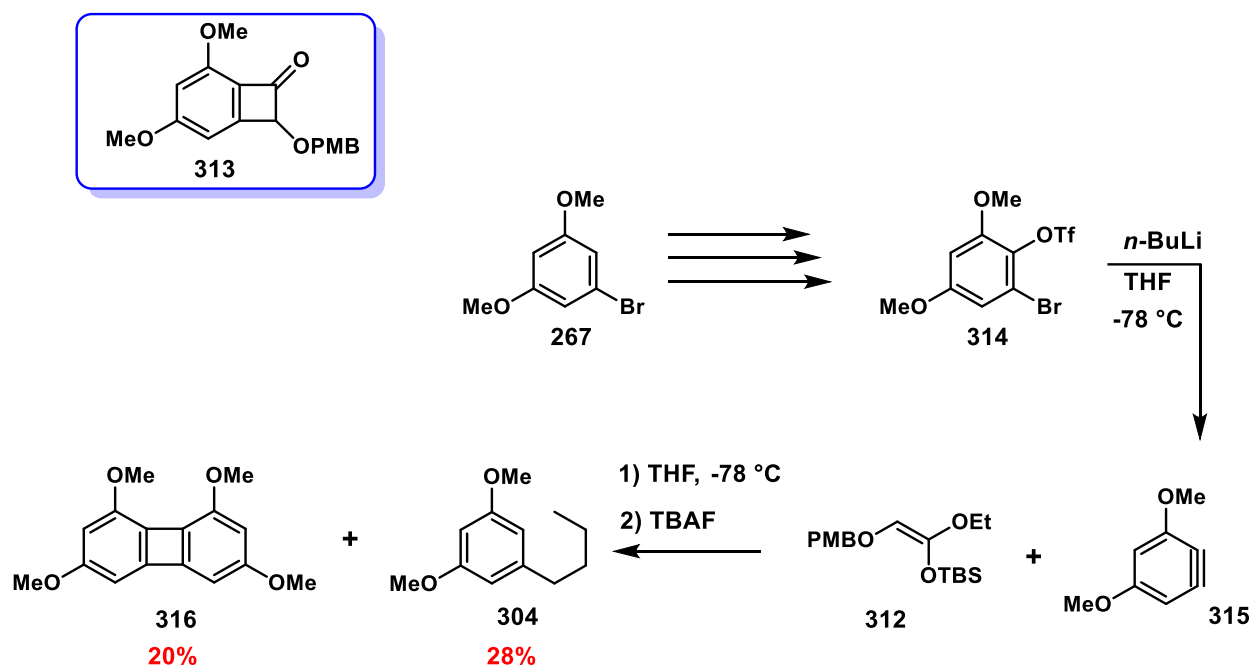
Posteriormente (ruta **D**), se buscó la síntesis del benzociclobutenol **309** mediante el uso del KSA **312**, con la finalidad de tener presente un hidroxilo protegido en la posición bencílica (Esquema 69). Para ello, se partió del bromoacetato de etilo **310** y se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica con alcohol *p*-metoxibencílico en presencia de NaH. De tal forma se obtuvo el éster **311** con un rendimiento del 61%. Posteriormente, se sometió dicho éster a la formación de un KSA, atrapándolo con TBSCl (Esquema 69). El KSA **312** se purificó mediante destilación con un equipo Kugelrohr, obteniendo un rendimiento del 11%, el cual fue suficiente para realizar

ensayos de su reactividad con el correspondiente bencino proveniente del bromotriflato **264**. Bajo estas condiciones, solo se obtuvo el compuesto **304**, subproducto de adición de la base utilizada sobre el bencino **303**.



Esquema 69. Síntesis de la benzociclobutenona **309**.

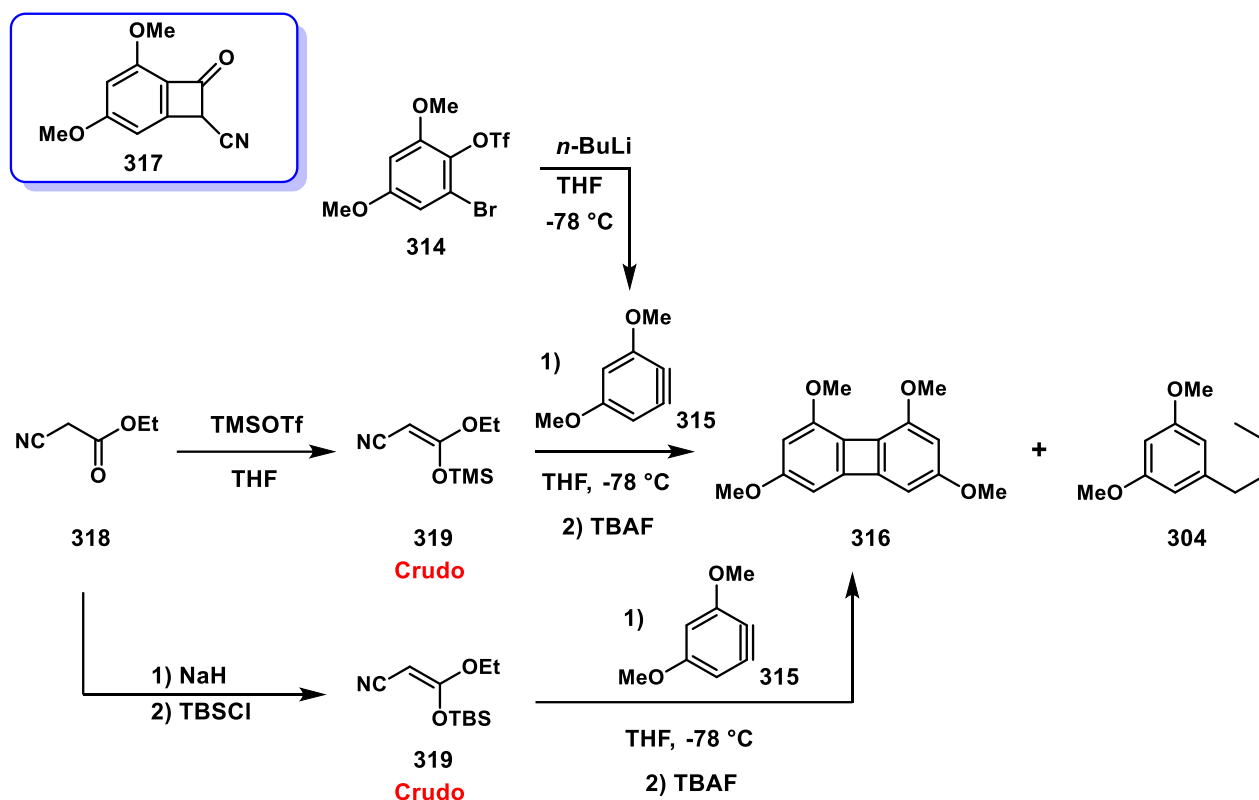
Debido a la naturaleza voluminosa de los grupos protectores bencilo, se realizó la hipótesis que estos grupos podrían afectar la reactividad de la reacción de cicloadición [2+2], ya que ningún KSA preparado funcionó de la manera esperada. Por lo tanto, se efectuó la síntesis del *o*-bromotriflato **313** el cual presentó metoxilos en lugar de bencilos como grupos protectores (Esquema 70). Posteriormente, se realizó el tratamiento de **314** con *n*-BuLi y se hizo reaccionar el bencino generado *in situ* con el KSA **312**. De esta transformación se obtuvo el compuesto **304** con un rendimiento del 28%, el cual resultó mayor respecto a otros experimentos y el dímero **316** con un rendimiento del 20%. Este último compuesto no se había visualizado previamente bajo otras condiciones de reacción y sugiere que el efecto estérico de los bencilos era significativo, aunque el bencino formado tampoco reaccionó con el KSA como se tenía previsto.



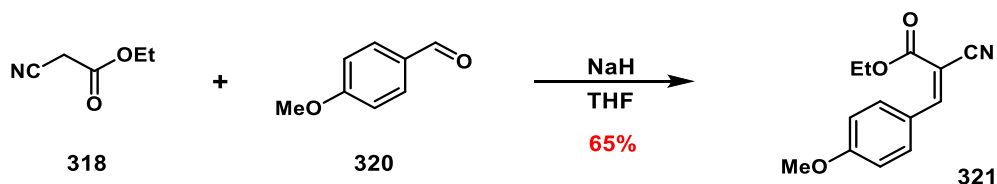
Esquema 70. Síntesis de la benzociclobutenona **313**.

Eventualmente, se consideró la formación de un benzociclobutenol (**317**) con la posición bencílica sustituida con un nitrilo (Ruta E) (Esquema 71). Para ello, se sometió el cianoacetato de etilo **318** con TMSOTf para formar el respectivo KSA el cual no se logró purificar mediante destilación debido a una rápida descomposición en una mezcla compleja, por lo que se optó por utilizar el crudo de reacción con el bencino **315** preformado mediante la misma metodología mostrada previamente. De tal reacción se aislaron los mismos productos que los obtenidos con el KSA **312** (dímero **316** y alcano **313**).

Adicionalmente, se realizó un ensayo del cianoacetato de etilo **318** con NaH y TBSCl con la finalidad de formar el enolato de correspondiente y atrapararlo de manera diferente. A pesar de estas modificaciones, los resultados obtenidos en la reacción de cicloadición [2+2] fueron los mismos que los observados previamente. En este caso particular, se efectuó un ensayo de condensación de Knoevenagel para comprobar que efectivamente el enolato se estaba formado (Esquema 72). Para ello, se hizo reaccionar el enolato de **318** con el aldehído **320**. De tal reacción, se observó la formación del producto de condensación y eventual eliminación **321** con un rendimiento del 65%. Esto demostró que la formación del enolato está favorecida pero no la reacción de cicloadición.

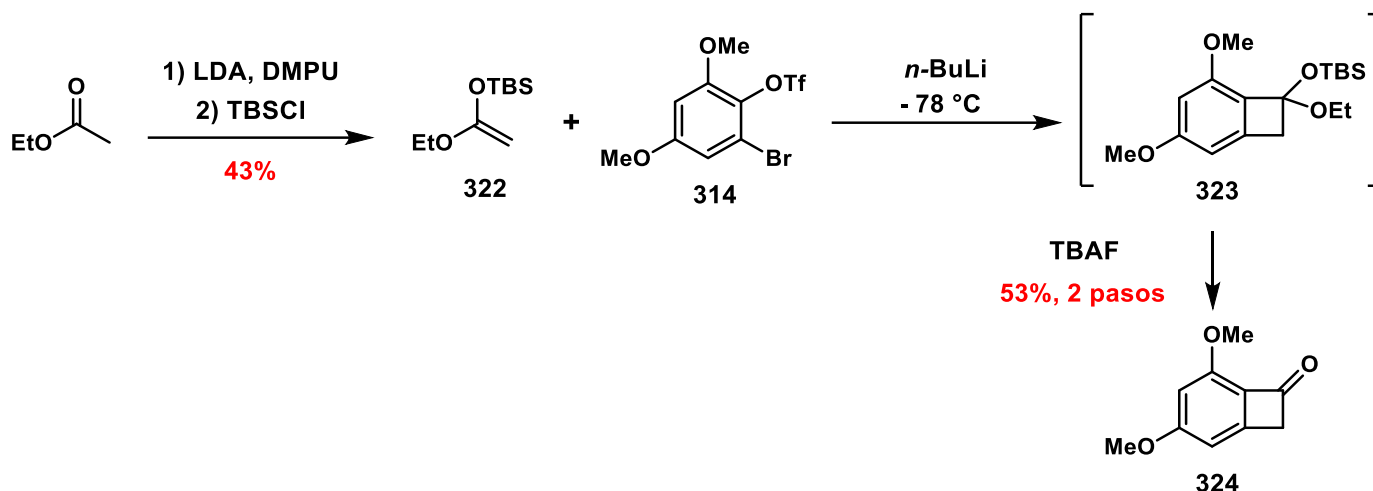


Esquema 71. Síntesis de la benzociclobutenona 313.



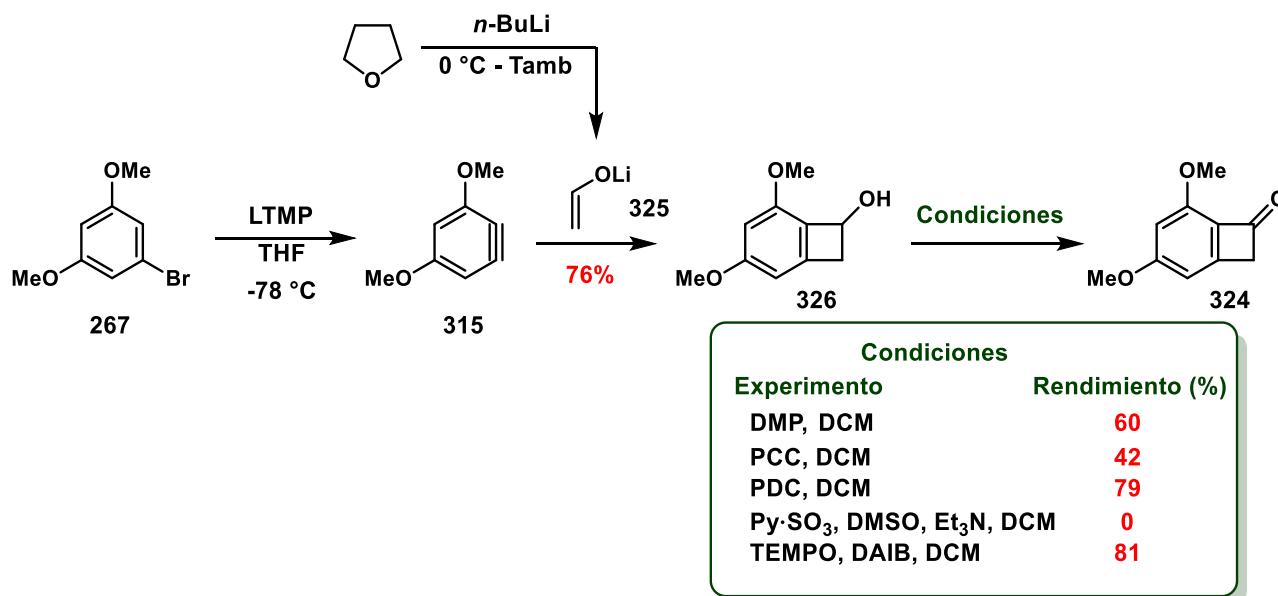
Esquema 72. Condensación de Knoevenagel.

En lo que respecta a la ruta F, se sintetizó en primera instancia el KSA **322** a partir del acetato de etilo utilizando LDA y DMPU seguido de la adición TBSCl (Esquema 73). El compuesto **322** se obtuvo mediante destilación con Kugelroh con un rendimiento del 43%. Posteriormente, se realizó la reacción de cicloadición [2+2] formal de dicho compuesto con el bencino sintetizado *in situ*. A continuación, el crudo de la reacción se trató con TBAF con la finalidad de desproteger el silil acetal **323**. Dicha reacción dio lugar a la benzociclobutenona **324** con un rendimiento del 53% para los dos pasos. Teniendo en cuenta estos resultados, se procedió a explorar una ruta alterna reportada en la literatura, que fuese más directa para la síntesis la benzociclobutenona **324** (Esquema 74).⁷¹



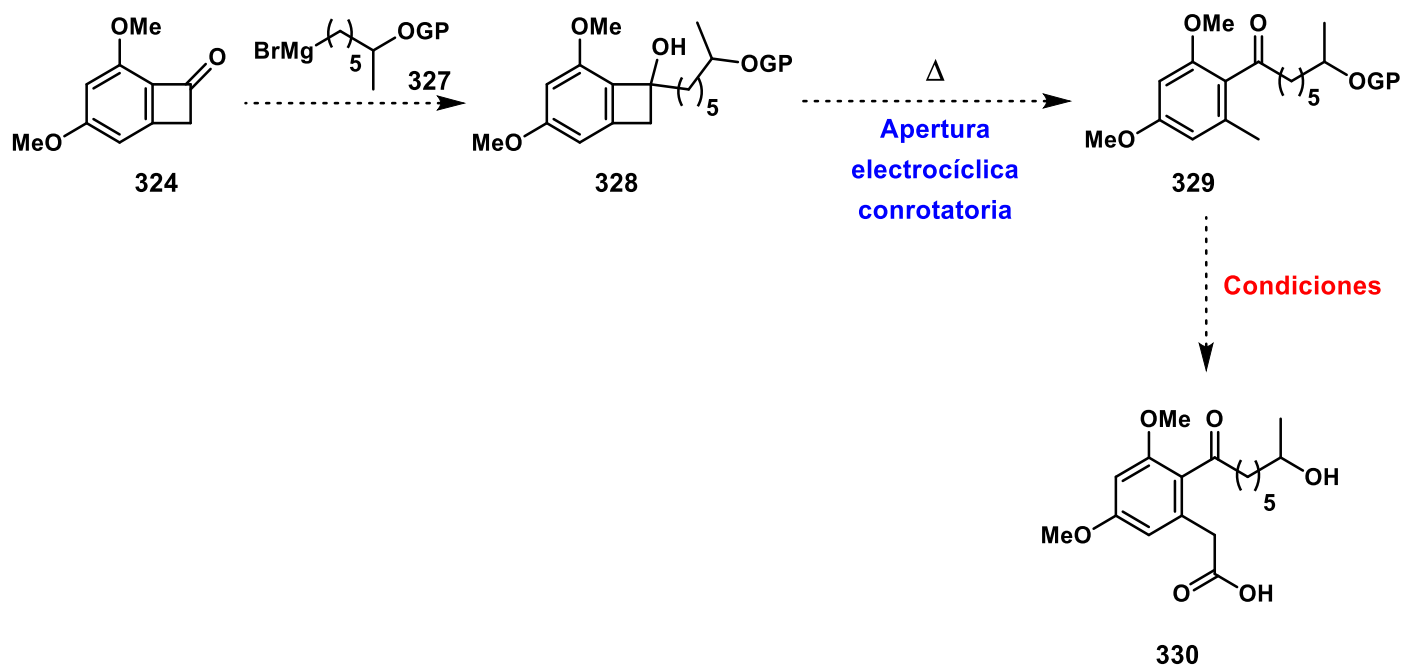
Esquema 73. Síntesis de la benzociclobutenona **324**.

En ese sentido, se procedió a la formación del bencino **315** mediante el uso de la base LTMP que a través de una desprotonación y eliminación directa del 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (**267**), se hizo reaccionar en una cicloadición [2+2] formal con el etenolato de litio (**325**) preformado mediante la fragmentación de THF con $n\text{-BuLi}$ a temperatura ambiente (Esquema 74). De esta manera, se logró la síntesis del benzociclobutenol **326** con un rendimiento del 76% a escala de 4 g. El benzociclobutenol **326** se sometió posteriormente diferentes condiciones de oxidación, encontrando que el método de TEMPO-DAIB proporcionó el mejor rendimiento de formación de benzociclobutenona **324** (81%). Esta ruta resulta de gran utilidad al evitarnos 7 pasos de reacción respecto al método utilizado con el uso del KSA **322** (Esquema 73).



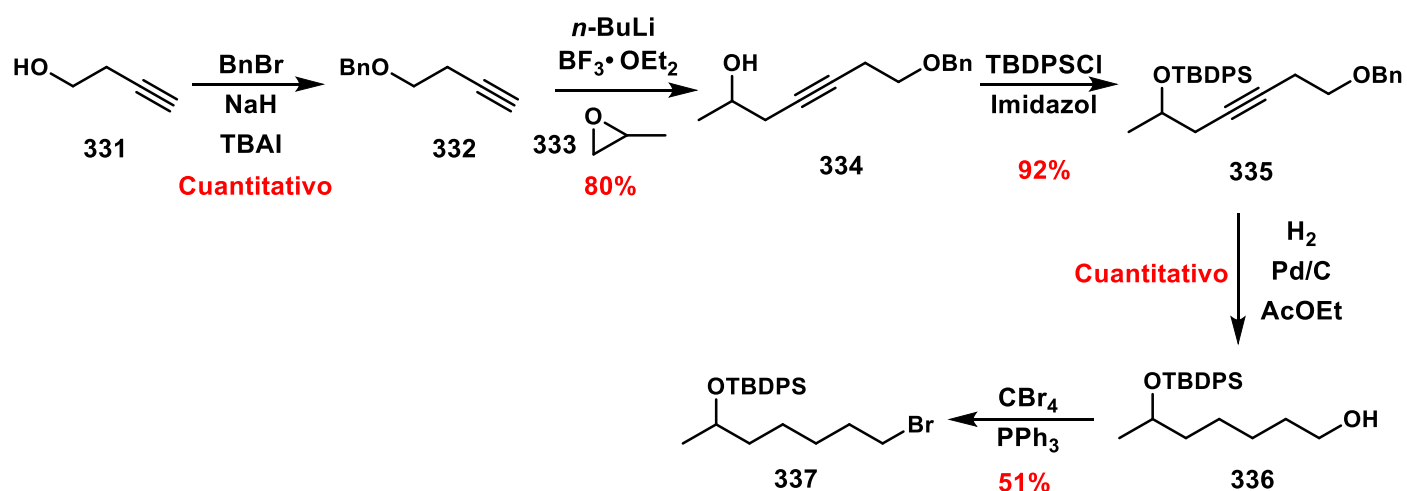
Esquema 74. Síntesis alterna del benzociclobutenona **324**.

Teniendo en mente los resultados obtenidos, se optó por efectuar la adición del fragmento correspondiente sobre la cetona de la benzociclobutenona **324** para obtener el benzociclobutenol correspondiente **328**, posteriormente realizar la apertura de este (**329**) y subsecuentemente realizar la funcionalización restante para introducir el grupo carboxilo restante (**330**) (Esquema 75).



Esquema 75. Propuesta alternativa para obtener el hidroxiaácido necesario (**330**) para la macrolactonización.

Se partió del alcohol homopropargílico **331** el cual se protegió con bromuro de bencilo obteniendo al alquino **332** con rendimientos cuantitativos (Esquema 76). Después, se efectuó la apertura del óxido de propileno **333** originando así al alcohol **334** con un rendimiento del 80%. El alcohol **335** se protegió con TBDPSCl originando al compuesto **335** con un rendimiento del 92%. Posteriormente, se efectuó la desprotección del grupo bencilo, así como la reducción del alquino en el mismo paso, utilizando para ello H_2 y Pd/C en acetato de etilo, dando pauta al compuesto **336** con rendimientos cuantitativos. Finalmente, se realizó la reacción de Appel utilizando tetrabromuro de carbono y PPh_3 para originar al compuesto **337** con un rendimiento del 51%.

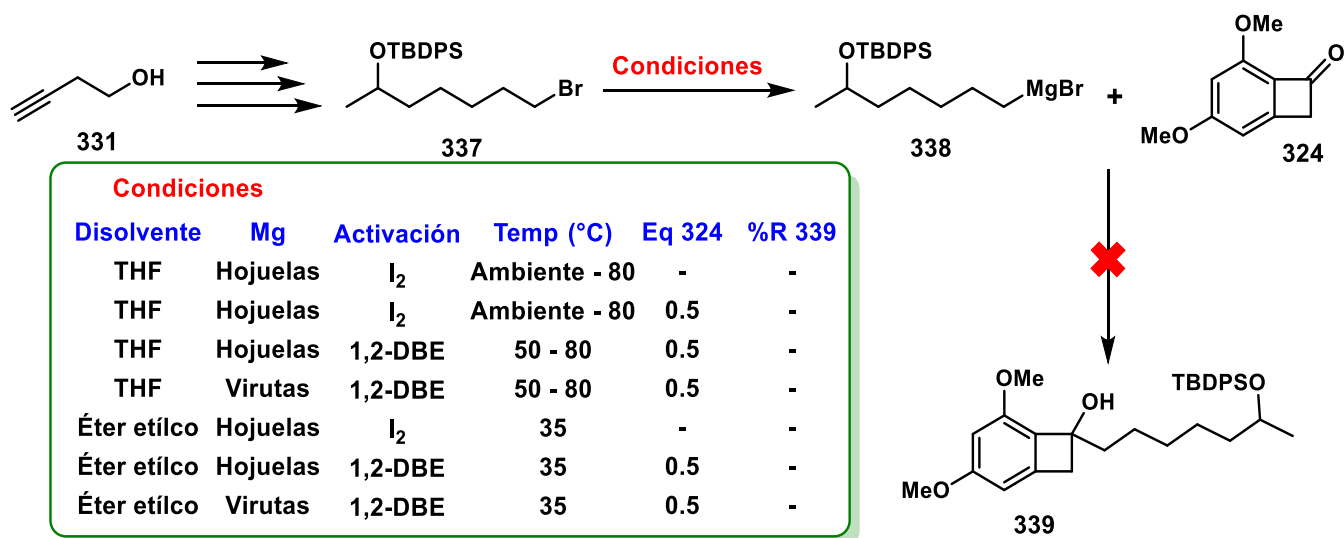


Esquema 76. Preparación del bromoalcano 337.

10.4 Preparación del benzociclobutenol 182

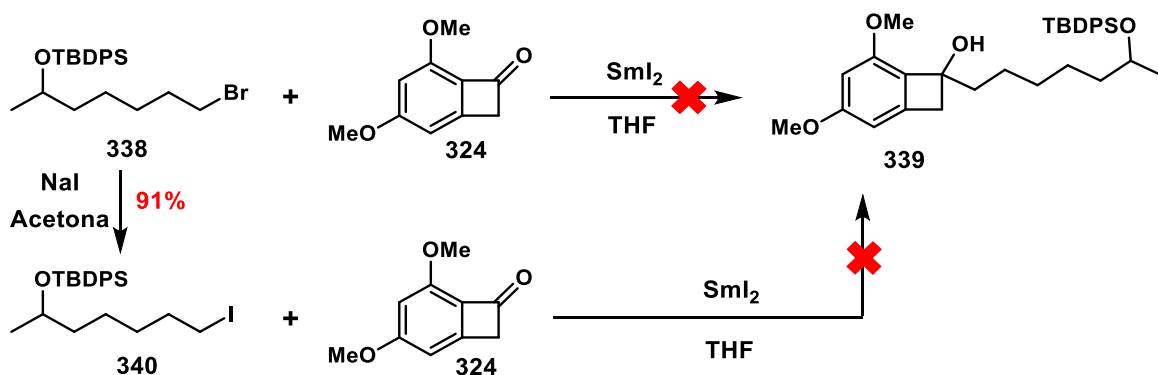
Con el fragmento **337** en mano, se procedió a probar diversas condiciones de reacción para la preparación del reactivo de Grignard correspondiente (**338**) (Esquema 77). En primera instancia, se probaron las condiciones clásicas de preparación de reactivos de Grignard utilizando hojuelas de Mg y un cristal de I_2 como activador en THF, evaluando temperaturas desde 0 hasta 80 °C. Desafortunadamente, en ninguno de estos ensayos se observó el consumo de la materia prima **337**. Después, se efectuaron ensayos *one pot* de síntesis del reactivo de Grignard y subsecuente adición a la benzociclobutenona **324**, pero tampoco se observó consumo de ninguna de las dos materias primas.

A pesar de probar diversas modificaciones de la reacción como el tipo de magnesio usado (el cual previamente se trató con lavados de ácido HCl 1M, lavados con agua, metanol y acetona para finalmente realizar el secado a altas temperaturas), método de activación (1,2-dibromoetano en lugar de I_2), diversas temperaturas, disolvente utilizado (éter etílico o THF) así como la presencia o ausencia de la benzociclobutenona **324** (reacción *one pot*), no se observó conversión de ninguna de las materias primas.



Esquema 77. Condiciones de reacción exploradas para la síntesis del compuesto **339**.

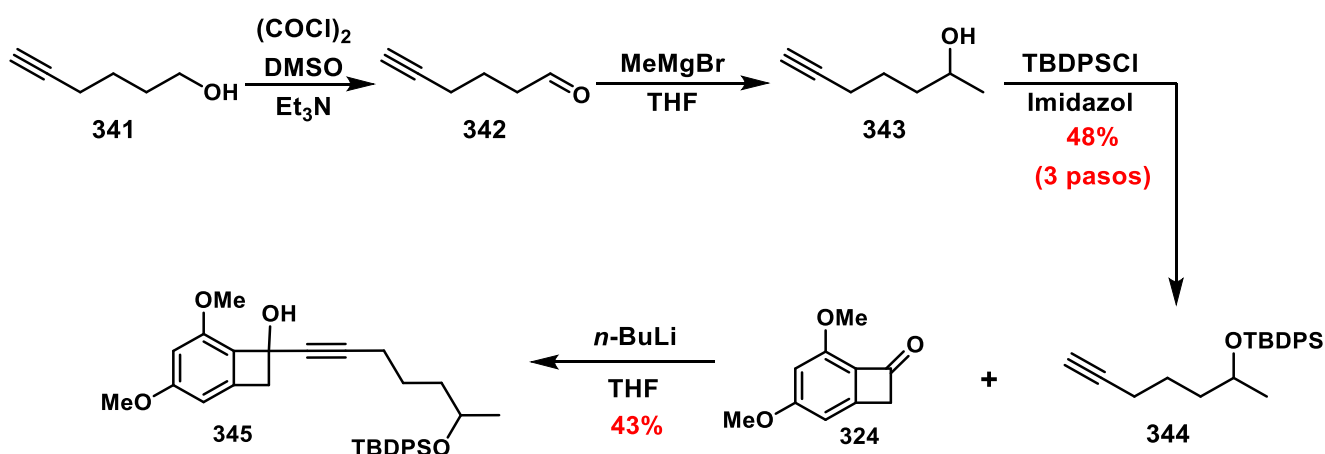
Teniendo en cuenta tal situación se optó por probar un acoplamiento de Barbier mediado por SmI₂. Basados en diversos reportes de acoplamientos C-C mediados por SmI₂,⁸² se optó por utilizar dicha metodología para unir los fragmentos **337** y **324**. En una primera aproximación (Esquema 78) se utilizó la mezcla del bromuro **337**, la benzociclobutenona **324** y 3 equivalentes de SmI₂ (solución en THF), sin embargo, no se observó transformación alguna después de realizar diversos controles a lo largo del tiempo. Posteriormente, se optó por probar con el derivado yodado, por lo que se realizó una reacción de Finkelstein obteniendo así al compuesto **340** con un rendimiento del 91%. Con tal compuesto en mano se intentó una vez más el acoplamiento Barbier, pero desafortunadamente no se observó diferencia alguna respecto a la reacción con el derivado bromado **338**.



Esquema 78. Acoplamientos de Barbier mediados por SmI₂.

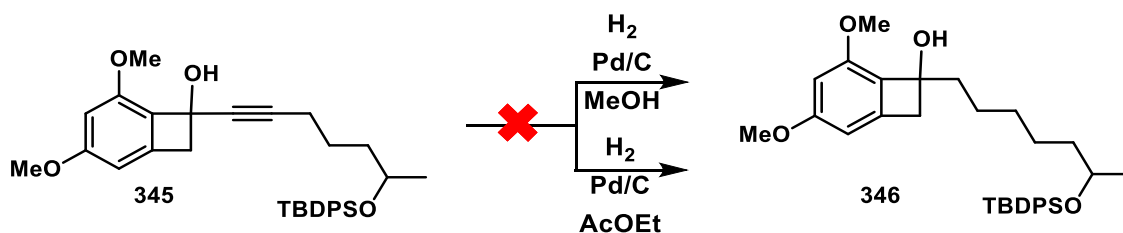
⁸² (a) Jiang, X.; Lindsay, P.; Corbu, A.; Yamashiro, S.; Bacconi, A.; Fowler, V.; Nicolaou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1139-1176. (b) Szostak, M.; Fazakerly, N.; Parmar, D.; Procter, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5959-6039.

Debido a los resultados observados previamente, se optó por una nueva estrategia para unir los dos fragmentos en cuestión. En dicha estrategia se visualizó la adición del acetiluro sobre el grupo carbonilo de la benzociclobutenona y posteriormente una reducción del alquino con H₂ para obtener la cadena alquílica deseada. Para ello se sintetizó el acetiluro correspondiente mediante una metodología de 3 pasos. Se partió del 5-hexin-1-ol **341** el cual se oxidó al correspondiente aldehído **342** mediante una metodología de Swern seguida de la adición del bromuro de metilmagnesio para dar al alcohol **343**. Es importante destacar que tanto el aldehído **342**, como el alcohol **343** resultaron altamente volátiles, por lo que se optó por efectuar una tercera reacción de protección con TBDPSCI para dar así al alquino **344** con un rendimiento del 48% para los tres pasos (Esquema 79). Posteriormente, se realizó la adición del acetiluro derivado del compuesto **344** sobre la benzociclobutenona **324** obteniendo así al compuesto **345** con un rendimiento del 43%.



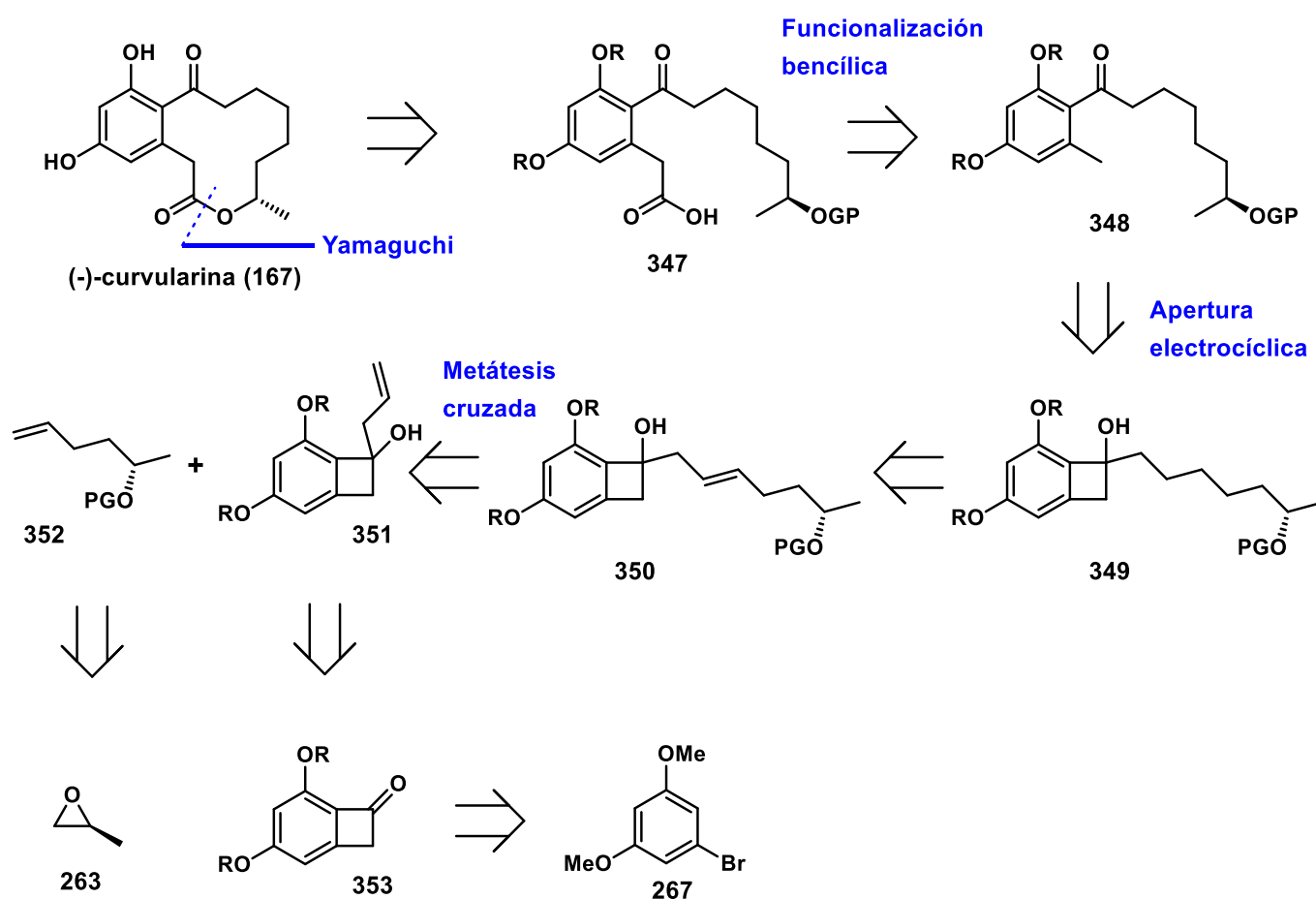
Esquema 79. Preparación del benzociclobutenol **345**.

Con el compuesto **345** sintetizado, se intentó efectuar la reducción del alquino ya que se buscaba evitar posibles reacciones colaterales de este fragmento con el fragmento de *o*-quinodimetano formado en la apertura electrocíclica. Para esto, se sometió a reducción con H₂ y Pd/C en dos disolventes distintos, sin embargo, en ambos casos se obtuvieron mezclas complejas de reacción sin la aparente presencia del ciclobutenol **346**.



Esquema 80. Reducción del alquino en el benzociclobutenol **345**.

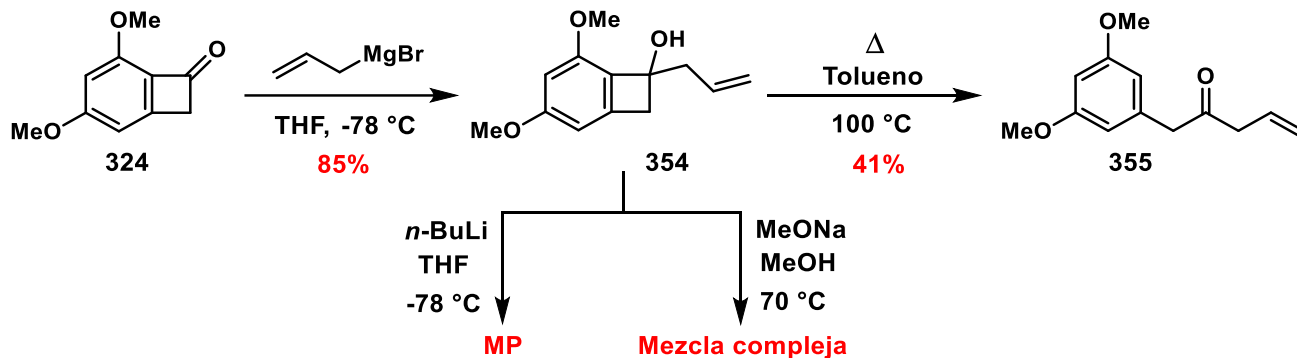
Debido a estos resultados, se propuso el cambio del nucleófilo en el benzociclobutenol **324** por un reactivo de Grignard comercial que permitiera la funcionalización posterior de esta cadena lateral. En ese sentido, en el esquema 81 se observa la propuesta sintética, en la que se considera la macrolactonización de Yamaguchi como la etapa final de la síntesis a partir del hidroxiaácido **347**, el cual a su vez debería obtenerse del compuesto **348** a través de una funcionalización bencílica. Éste compuesto a su vez, podría obtenerse de la apertura electrocíclica del benzociclobutenol **349**. Tal intermediario podría provenir de la metátesis cruzada del alqueno **351** y el alqueno **352**. Dichos alquenos podrían obtenerse de materias primas comercialmente disponibles.



Esquema 81. Análisis retrosintético alternativo.

Para esto, se hizo reaccionar el benzociclobutenol **324** con bromuro de alilmagnesio con la finalidad de formar el benzociclobutenol **354** con un rendimiento del 85% (Esquema 82). Posteriormente, se realizaron ensayos de apertura electrocíclica térmica del benzociclobutenol **354** a reflujo de tolueno, con la finalidad de observar el comportamiento del sustituyente alilo en la apertura electrocíclica. De estos experimentos se obtuvo únicamente el producto de apertura proximal **355** con un rendimiento del 41%. Adicionalmente, se intentaron metodologías

de apertura del benzociclobutenol **354** mediada por base, utilizando *n*-BuLi en un ensayo y en otro ensayo usando MeONa a reflujo de metanol,⁸³ sin embargo, en el primer experimento se recuperó la materia prima sin transformación alguna, mientras que para el segundo experimento se obtuvo una mezcla compleja en la cual no se observó el producto de interés.



Esquema 82. Adición de bromuro de alilmagnesio sobre la benzociclobutenona **324**.

Es importante denotar que los benzociclobutenoles tienen dos posibilidades de apertura (Esquema 83). Las condiciones exactas para que se favorezca una de las aperturas posibles son difíciles de predecir y parecieran ser muy dependientes del sustrato en cuestión.⁸⁴ Sin embargo, se ha encontrado que sustituyentes voluminosos en posición vecinal (mostrada en verde) al metoxilo proximal (mostrado en azul), favorecen la apertura proximal del benzociclobutenol. Adicionalmente, se ha propuesto que también los factores electrónicos pueden tener influencia en dicha apertura.⁸³ Además, existen diversas metodologías reportadas de apertura proximal mediada por metales de transición (Ru, Rh, Pd) con diversos ligantes.⁸⁵ Incluso se tiene un reporte de apertura proximal de benzociclobutenoles con el uso de 1 atm de H_2 en Pd/C catalítico.⁸⁶ Existen algunos otros reportes en los cuales se propone que la apertura mediada por base favorece la posición distal;⁸⁷ en algunos otros el método térmico favorece la apertura distal.⁸⁸ Además, existe poca información acerca de la influencia del sustituyente alfa del benzociclobutenol (mostrado en rojo), particularmente en la apertura electrocíclica térmica, ya que se ha reportado que en determinados casos se presentan mezclas sin una apertura predominante.

⁸³ Maturi, M.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Chimia*, **2018**, 72, 870-873.

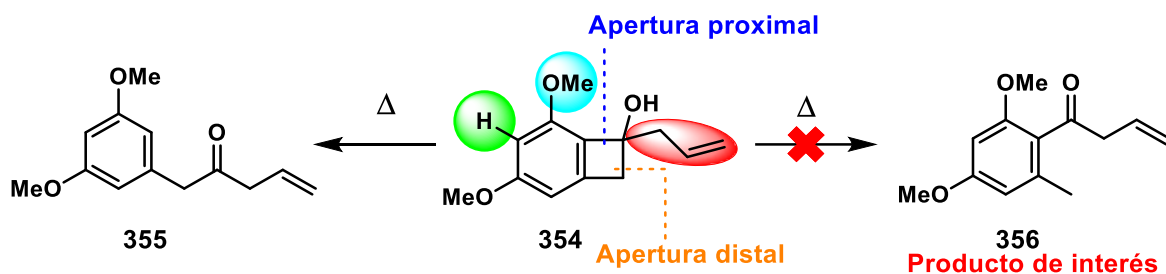
⁸⁴ Flores, A.; Martin, R. *Synthesis* **2013**, 45, 563-580.

⁸⁵ (a) Chtchemelinine, A.; Rosa, D.; Orellana, A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9157-9162. (b) Ishida, N.; Ishikawa, N.; Sawano, S.; Masuda, Y.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2015**, 54, 1882-1886. (c) Park, K.; Rizzo, A.; Chen D. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 8132-8137. (d) Liu, L.; Cheng, F.; Meng, C.; Zhang, A.; Xu, K.; Ishida, N.; Murakami, M. *ACS Catal.* **2021**, 11, 8942-8947.

⁸⁶ Sawano, S.; Ishida, N.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 1521-1523.

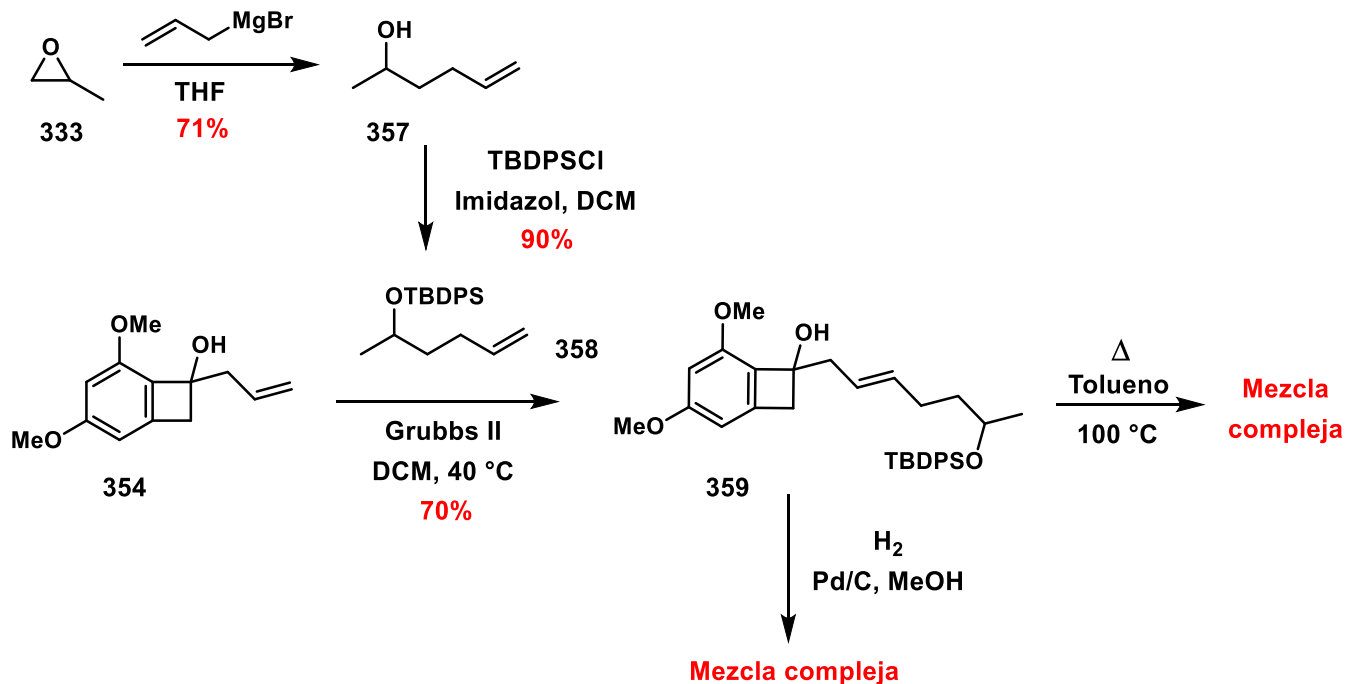
⁸⁷ (a) Fitzgerald, J.; Michael, F.; Olofson, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 49, 9191-9194. (b) Fitzgerald, J.; Pagano, A.; Sakoda, V.; Olofson, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4117-4121. (c) Tripathy, S.; Reddy, R.; Durs, T. *Can. J. Chem.* **2003**, 81, 997-1002. (d) Hayashi, T.; Ohmori, K.; Suzuki, K.; *Chem. Lett.* **2011**, 40, 612-613.

⁸⁸ Bungard, C.; Morris, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2361-2364.



Esquema 83. Aperturas proximales y distales en benzociclobutenoles.

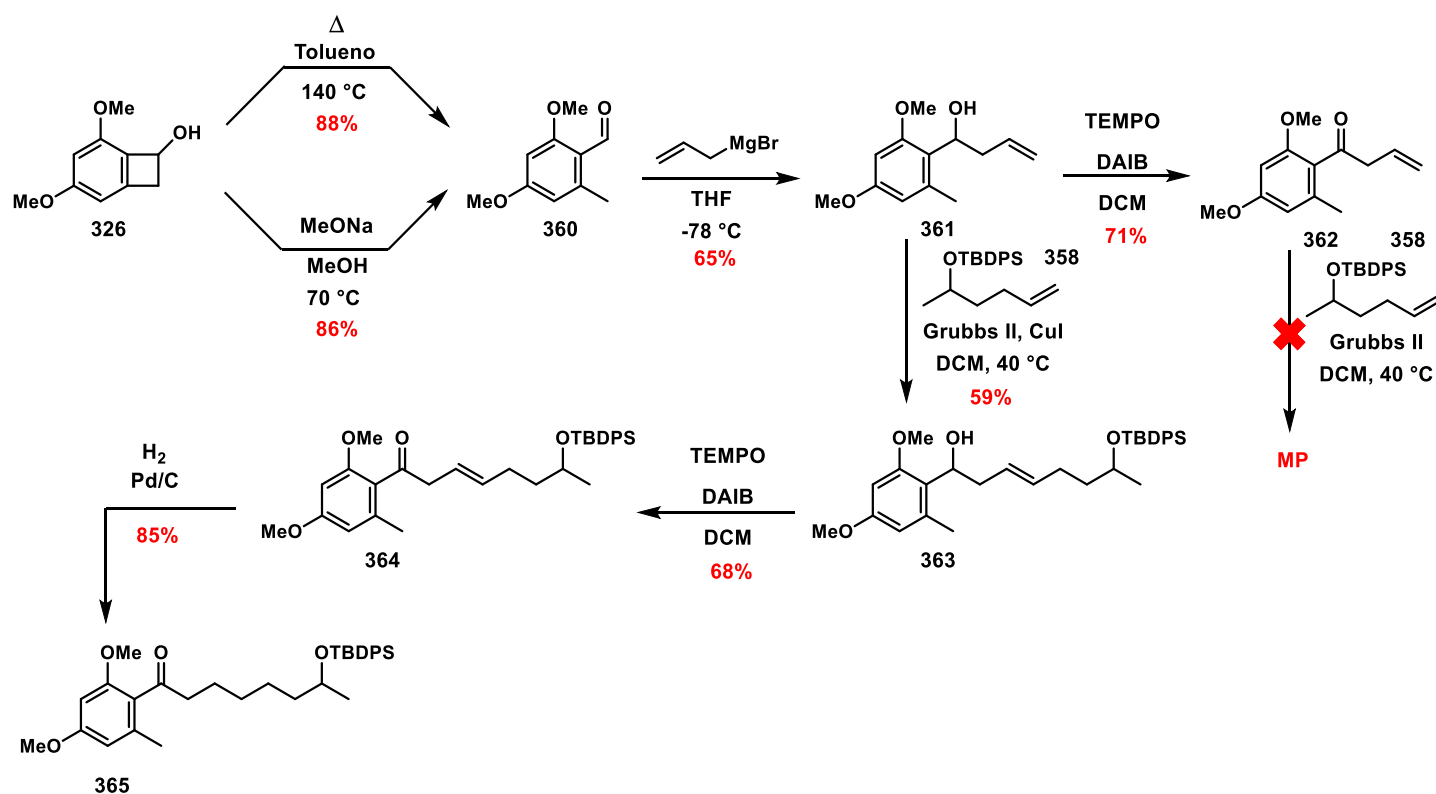
Teniendo en cuenta los resultados previamente mostrados, se optó por realizar la metátesis cruzada del benzociclobutenol **354** con el alqueno **358**. Para ello, se requirió la síntesis previa del alqueno complementario (Esquema 84). Para esto, se realizó la apertura del óxido de propileno **333** con bromuro de alilmagnesio, lo que proporcionó al alcohol **357** con un 71% de rendimiento. Posteriormente, se realizó la protección del alcohol con TBDPSCI con la finalidad de facilitar su visualización en UV, obteniendo así al alqueno **358** con un 90% de rendimiento. Con ambos alquenos en mano, se realizó la metátesis cruzada, utilizando para ello un exceso de 5 equivalentes del alqueno **358**, con la finalidad de favorecer el producto deseado, debido al tipo de olefinas involucradas en la reacción (tipo I).⁸⁹ De tal forma, se obtuvo el benzociclobutenol **359** con un rendimiento del 70%.



Esquema 84. Metátesis cruzada de los alquenos **354** y **358**.

⁸⁹ Chatterjee, A.; Choi, T.; Sanders, D.; Grubbs, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

Posteriormente, se realizó la apertura electrocíclica térmica del compuesto **359**, sin embargo, resultó en una mezcla compleja que no proporcionó indicios del producto de interés. Por otra parte, se realizó una reducción con H₂ y Pd/C en metanol, con la finalidad de evitar la posible interferencia del alqueno en la apertura electrocíclica térmica. En esta situación, se obtuvo el mismo resultado de mezcla compleja de productos, como lo sucedido con la reducción del alquino **345** (Esquema 80). Con lo observado hasta el momento, se visualizó que la apertura electrocíclica térmica de los benzociclobutenoles sustituido con el fragmento de alilo **354** o bien con el fragmento alquílico (**359**), sería complicada. Por esta razón se concibió la posibilidad de abrir en primera instancia al benzociclobutenol **326** de manera térmica o mediante el uso de una base y posteriormente funcionalizar el aldehído formado (Esquema 85).

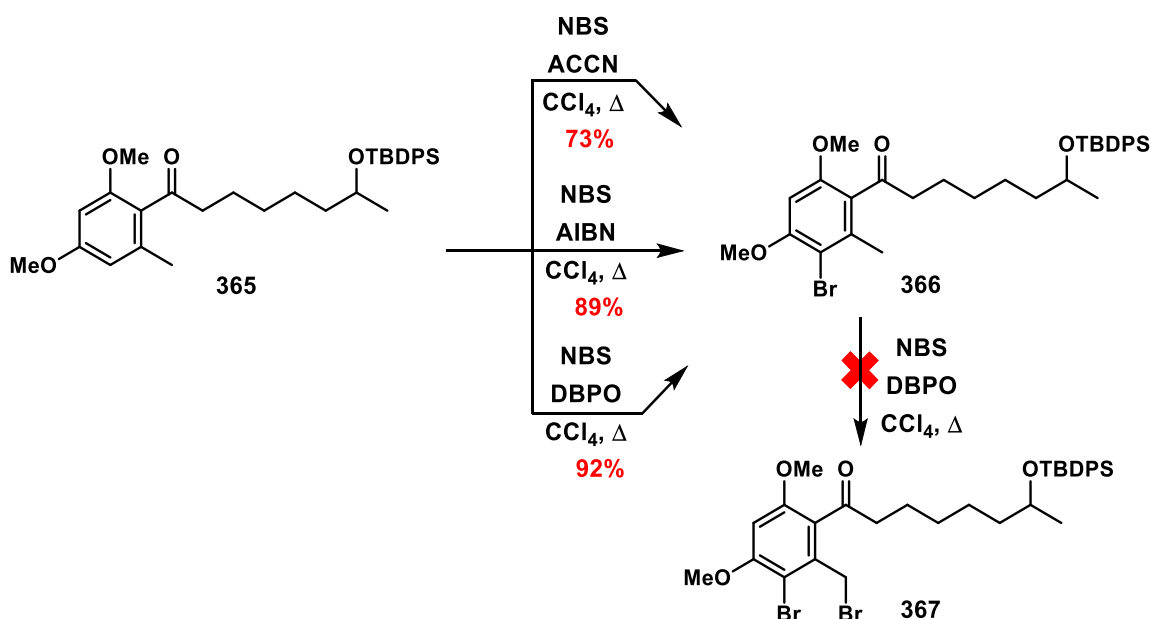


Esquema 85. Nueva ruta sintética propuesta con la apertura térmica de **326** efectuada en primera instancia.

Por lo tanto, se realizó la apertura electrocíclica térmica del benzociclobutenol **326**, utilizando para ello tolueno en un tubo sellado a una temperatura de 140 °C. A pesar de que la reacción procedió lentamente (1 día), se obtuvo un rendimiento del 88% del aldehído **360** sin rastros de algún otro subproducto. También se evaluó la apertura mediada por base, utilizando MeONa a reflujo de metanol, obteniendo así al mismo aldehído **360** con un rendimiento del 86% en cuestión de 5 h, aunque con pequeñas trazas de subproductos. Posteriormente, se adicionó bromuro de alilmagnesio al aldehído **360**, con la finalidad de obtener al alcohol **361**. El rendimiento de dicha transformación fue del 65%. Con el compuesto **361** en mano, se efectuó la oxidación del alcohol homoalílico con

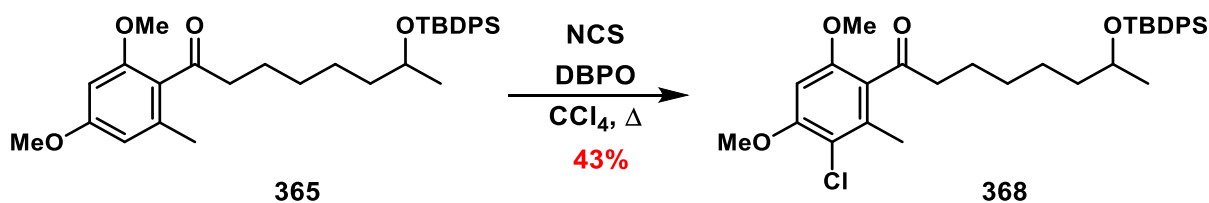
TEMPO-DAIB, obteniendo así a la cetona **362** con un 71% de rendimiento, la cual se sometió a una metátesis cruzada con el alqueno **358**, sin embargo, la reacción no procedió a pesar de las condiciones idóneas de reacción, observando únicamente las materias primas correspondientes. Con este resultado en mente, se procedió a efectuar la metátesis cruzada entre el alqueno **358** y el alqueno **361**, obteniendo así al compuesto **363** con un rendimiento del 59%. Después, este último se sometió a una oxidación del alcohol homoalílico, dando origen a la cetona **364** con un rendimiento del 68%. Subsecuentemente, se realizó la reducción del alqueno **364** con H₂ y Pd/C, obteniendo al compuesto **365** con un rendimiento del 85%.

Con el compuesto **365** sintetizado, se visualizó una funcionalización en posición bencílica con un bromo mediante la reacción de Wohl-Ziegler,⁹⁰ sin embargo, se presentaron una serie de resultados inesperados como se observa en el Esquema 86. La bromación de este compuesto sólo se llevó a cabo en el anillo aromático (SE_{Ar}) sin rastros de reacción en la posición bencílica. Este resultado se debe a la naturaleza electrónica del anillo aromático rico en electrones (grupos electrodonadores y orientadores a esa posición) y probablemente al impedimento estérico ocasionado por el fragmento alquílico. Sin importar el iniciador o los equivalentes, el compuesto **366** siempre fue obtenido con buenos rendimientos. Adicionalmente, se buscó someter el compuesto **366** a una segunda bromación, sin embargo, no reaccionó en ninguna otra posición, recuperando la prima íntegra. De igual forma, con la halogenación con NCS y DBPO se obtuvo el compuesto **368** (Esquema 87).



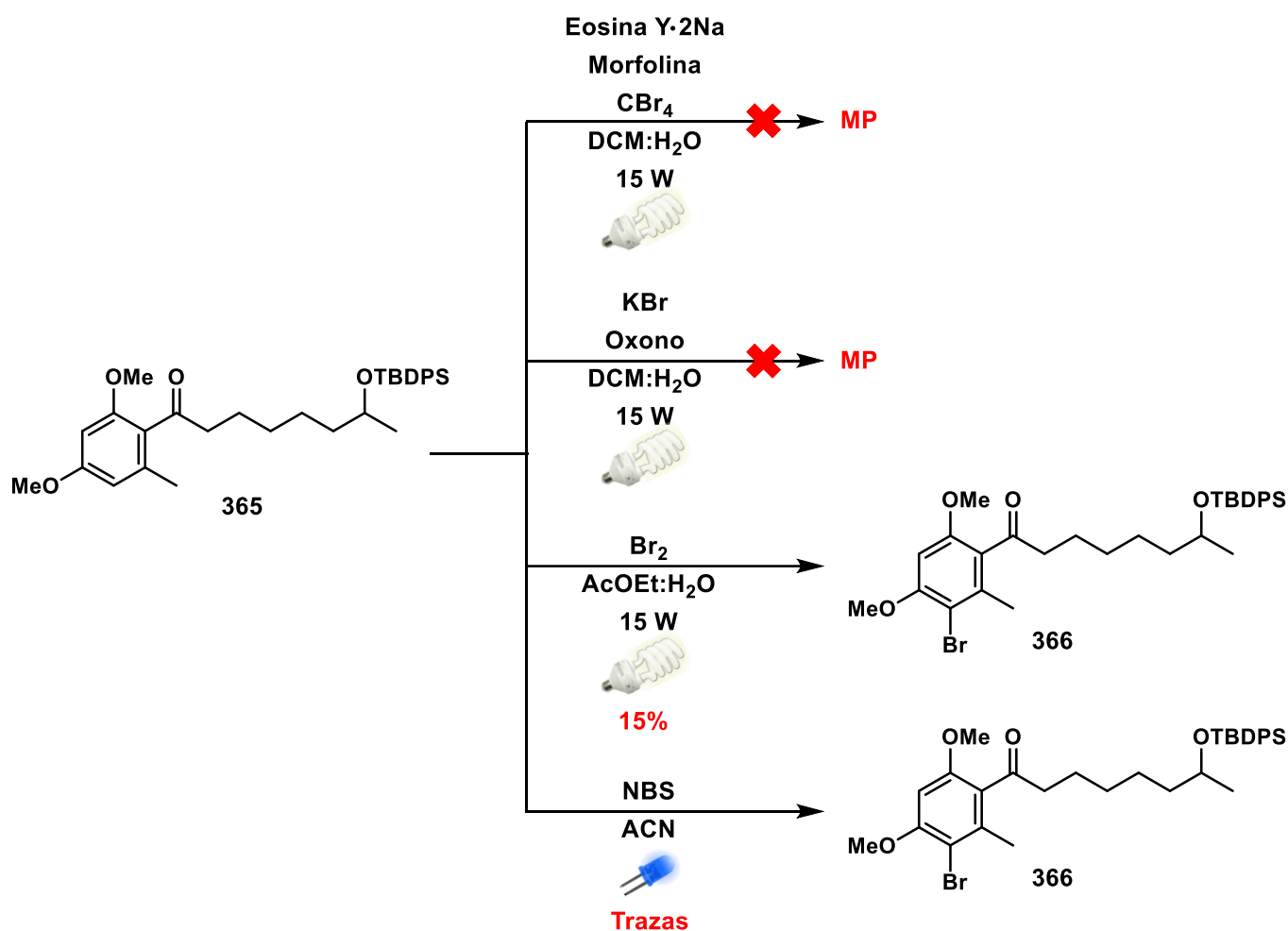
Esquema 86. Bromación de Wohl-Ziegler con NBS del compuesto **365**.

⁹⁰ Lee, S.; Ra, C. *Clean Technol.* **2016**, *22*, 269-273.



Esquema 87. Cloración de Wohl-Ziegler con NCS del compuesto 365.

En este punto, se visualizaron y realizaron diversas técnicas novedosas de bromación reportadas en la literatura, sin embargo, los resultados no proporcionaron al producto de interés (Esquema 88).⁹¹

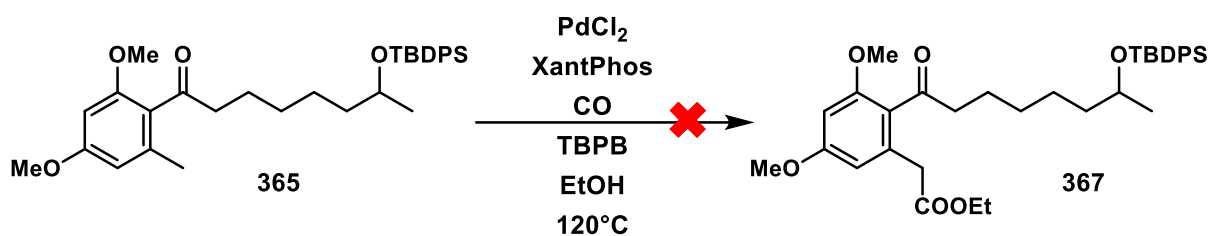


Esquema 88. Metodologías novedosas de bromación benfílica mediadas por luz visible aplicadas al sustrato 365.

⁹¹ (a) Wee, C.; Min, K.; Wah, M.; Tan, C. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 536-544. (b) Zhao, M.; Li, M.; Lu, W. *Synthesis* **2018**, *50*, 4933-4939. (c) Kirihaara, M.; Sakamoto, Y.; Yamahara, S.; Kitajima, A.; Kugisaki, N.; Kimura, Y. *Synthesis* **2022**, *33*, 1670-1674. (d) Marcos, C.; Neo, A.; Díaz, J.; Martínez-Caballero, S. *J. Chem. Educ.* **2020**, *97*, 582-585.

En la primera de ellas, se intentó reproducir la metodología reportada por el grupo de Tan, utilizando luz visible y Eosina Y y CBr_4 como fuente de bromo. En este caso se recuperó la materia prima sin transformación alguna. En el segundo experimento se realizaron las condiciones del grupo de Lu, usando KBr como fuente de bromo y oxono como iniciador radicalario en presencia de luz blanca. En este caso tampoco se observó transformación de la materia prima. En los experimentos basados en los reportados por Kimura y Martínez, se observó una pequeña formación del compuesto **366** y una gran porción de materia prima sin reaccionar.

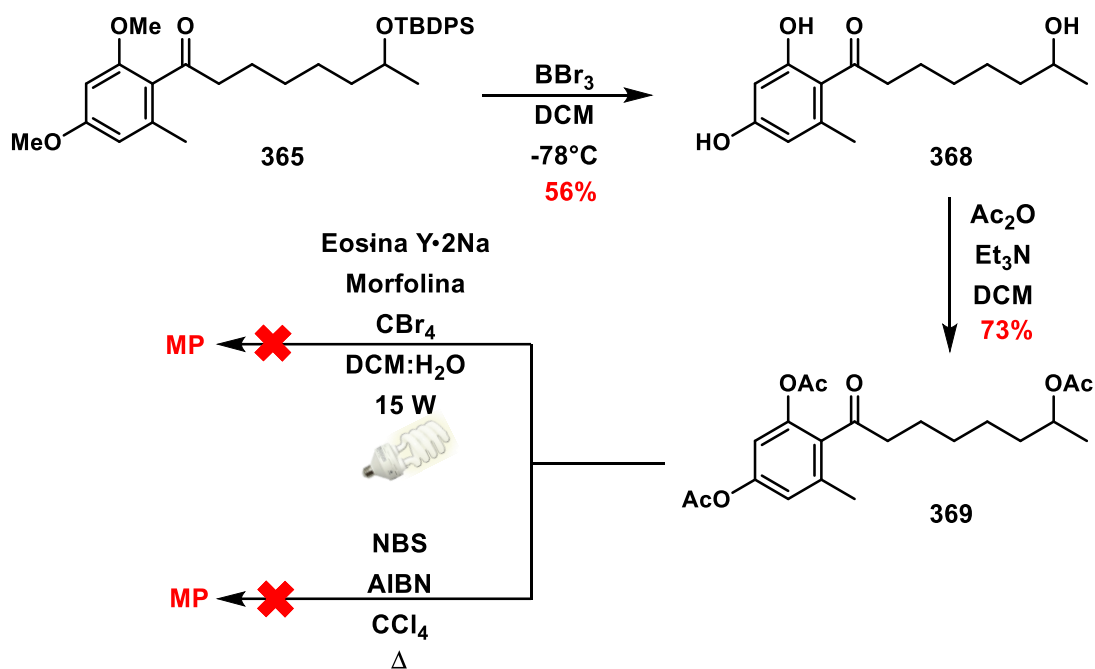
Otra estrategia considerada para el sustrato **365** fue la carboxilación bencílica mediada por paladio. En este caso, se tiene reportado que el uso de PdCl_2 con el ligante XantPhos bajo atmósfera de CO (10 atm) y con TBPB a 120°C permite insertar grupos éster en posiciones bencílicas de diversos anillos aromáticos (Esquema 89).⁹² Al ejecutar dicha metodología bajo las condiciones reportadas por el grupo de Huang, no se observó transformación alguna. Se realizaron algunos experimentos adicionales con 20 y 30 atm de CO , sin embargo, en cada uno de estos experimentos se recuperó la materia prima de partida sin observar la presencia de algún otro producto.



Esquema 89. Carboxilación bencílica mediada por paladio reportada por el grupo de Huang.

Como se mencionó anteriormente, el principal problema del compuesto **365** es la presencia de grupos electrodonadores en el anillo aromático (metoxilos). Por lo tanto, se visualizó que el intercambio de estos grupos por acetilos disminuiría la densidad electrónica en el anillo y podría ser viable la bromación bencílica deseada (Esquema 90). Para ello, se desprotegió el compuesto **365** con BBr_3 , que dio lugar al triol **368** con un rendimiento del 56%. Posteriormente, se acetilaron los hidroxilos con Ac_2O y Et_3N , obteniendo así al compuesto triacetilado **369**. Con este compuesto en mano, se evaluaron dos metodologías de bromación bencílica anteriormente realizadas, sin embargo, el compuesto **369** no mostró transformación alguna bajo las condiciones de reacción.

⁹² Xie, P.; Xie, Y.; Qian, B.; Zhou, H.; Xia, C.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9902-9905.

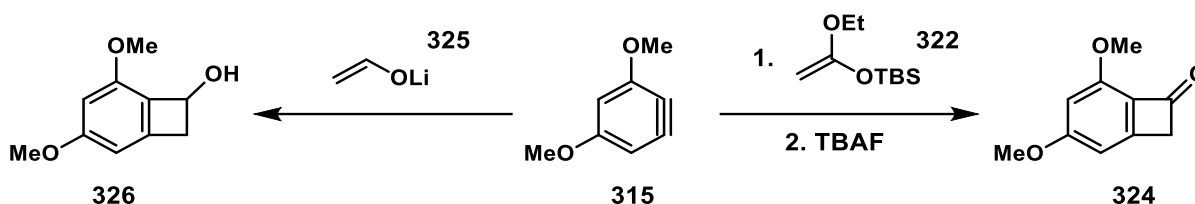


Esquema 90. Intercambio de grupos protectores del compuesto **365** y reacciones de bromación bencílica para **370**.

En vista de los resultados obtenidos, se realizaron algunas consideraciones sintéticas para poder proseguir con la ruta planteada, las cuales se mostrarán en la sección de perspectivas.

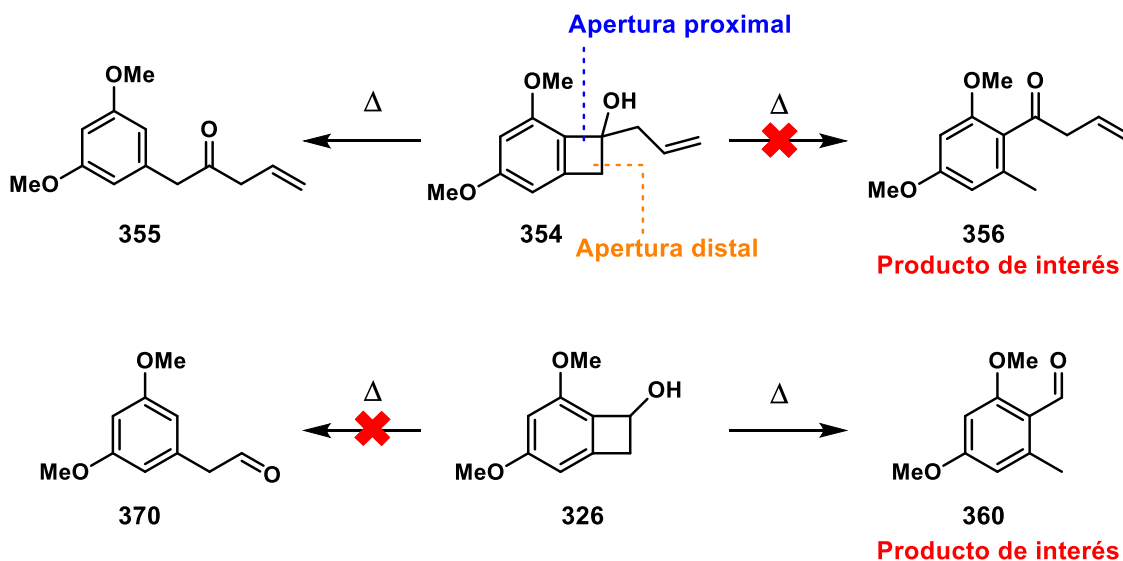
11. CONCLUSIONES

Se examinaron diversos compuestos como KSA o éteres de enol en la reacción de cicloadición [2+2] formal vía bencino. Se encontró que únicamente el KSA **322** y el etenolato de litio **325** fueron adecuados para llevar a cabo la transformación con la materia prima de interés (**315**) en la síntesis de benzociclobutenoles o benzociclobutenonas (Esquema 91).



Esquema 91. Reacciones de cicloadición [2+2] formal vía bencino.

La apertura electrocíclica de benzociclobutenoles sustituidos es complicada de predecir, en nuestro caso se observó que la apertura distal se favoreció con benzociclobutenoles sin sustitución (**326**) mientras que el benzociclobutenol sustituido (**354**) sufrió una apertura proximal (Esquema 92).

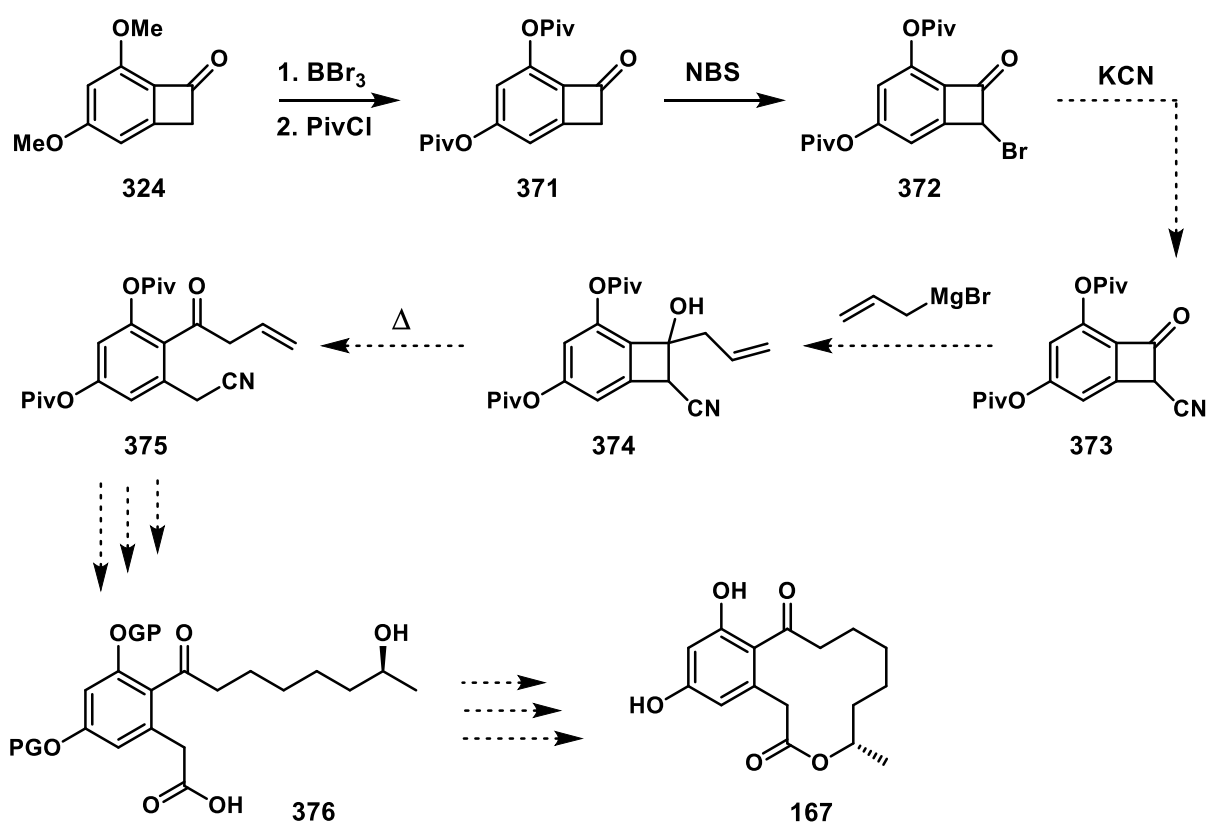


Esquema 92. Apertura electrocíclica de benzociclobutenoles.

Con el benzociclobutenol **326**, se exploró una ruta sintética para (-)-curvularina (**167**), sin embargo, la ruta presentó algunas complicaciones en etapa de funcionalización bencílica. En ese sentido se propone un intercambio de grupos protectores en el anillo aromático en las primeras etapas para continuar con la exploración de dicha ruta.

12. PERSPECTIVAS

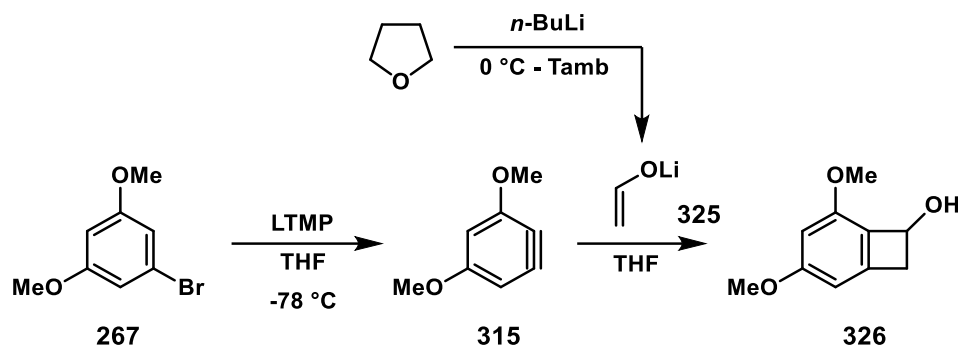
Como se mencionó anteriormente, un intercambio de grupos protectores en etapas iniciales (posteriormente a la oxidación del benzociclobutenol **324**) podría ser de utilidad para funcionalizar la posición bencílica (Esquema 93). Posteriormente, se podría efectuar una sustitución con KCN que daría lugar a **373**, el cual se podría hacer reaccionar con bromuro de alilmagnesio generando a **374**. Este intermediario podría ser abierto electrocíclicamente dando lugar a **375**. Dicho intermediario podría ser sometido a una metátesis cruzada y posteriormente a un ajuste de grupos funcionales, para generar al hidroxiácido **376** el cual sería un intermediario de utilidad para la macrolactonización de Yamaguchi y generación de la curvularina (**167**).



Esquema 93. Ruta alternativa propuesta para la síntesis de la (-)-curvularina **167**.

13. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

3,5-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ol (**326**).



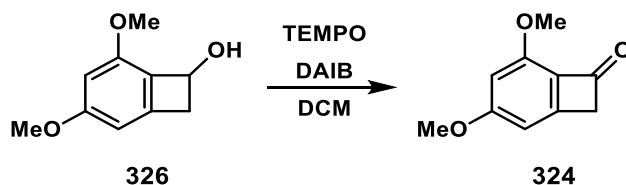
Preparación del etenolato de litio **325**: En un matraz bola de 250 mL se adicionaron 20 mL de THF. La mezcla se enfrió a 0 °C y posteriormente se adicionaron lentamente 12 mL (30 mmol) de una solución 2.5 M de *n*-BuLi. Concluida la adición, la mezcla de reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 h.

Preparación de la LTMP: En un matraz bola de 50 mL se dispusieron 4 mL (24 mmol) de TMP recién destilada seguido de 12 mL de THF. La mezcla se enfrió a 0 °C y posteriormente se adicionaron lentamente 10 mL (26 mmol) de una solución 2.5 M de *n*-BuLi. Dicha mezcla se mantuvo en agitación a 0 °C durante 30 min.

Reacción [2+2] formal vía bencino: El matraz de 250 mL con el etenolato de litio **325**, se enfrió a -78 °C y se le adicionó mediante canulación 4.4 g (20 mmol) del 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno **267** disueltos en 5 mL de THF. Finalmente, se adicionó gota a gota la LTMP formada previamente. La reacción se mantuvo en agitación durante 5 h a -78 °C y eventualmente se dejó atemperar para mantener en agitación por otras 2 h. Concluido el tiempo de reacción, se adicionaron 20 mL de una solución saturada de NH₄Cl y se efectuaron extracciones con 3x30 mL de acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se recuperó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10 después 80:20), obteniendo así 2.6 g del benzociclobutenol **326** (72% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.24 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 14.7, 4.2 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.61 (sa, 1H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 155.7, 144.8, 123.2, 102.0, 100.3, 70.1, 57.2, 55.6, 42.2. IR (ATR-FTIR) 3383, 2918, 1762, 1611, 1475, 1207 cm⁻¹.

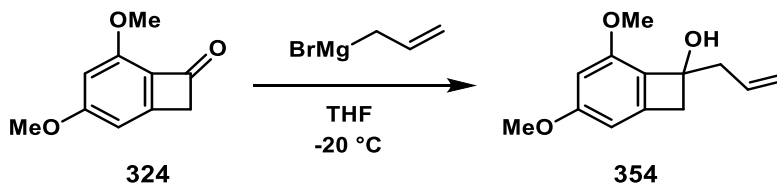
EM (DART) m/z calculada para $C_{10}H_{12}O_3$ $[M + H^+]$: 181.0865; encontrada: 181.0868. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁹³

3,5-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ona (324).



En un matraz bola de 10 mL se adicionaron 100 mg (0.55 mmol) del benzociclobutenol **326**, seguido de 214 mg (0.67 mmol, 1.2 eq) de DAIB y 9 mg (0.05 mmol, 0.1 eq) de TEMPO. El sistema se purgó con nitrógeno y subsecuentemente se adicionaron 6 mL de DCM (10 mL/mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta el consumo total de la materia prima. Posteriormente se realizaron extracciones con DCM (3 x 10 mL) y con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10) obteniendo 72 mg (73% de rendimiento) de la benzociclobutenona **324** como un aceite amarillo. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.54 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H). ^{13}C RMN (76 MHz, $CDCl_3$) δ 182.7, 168.0, 155.3, 152.0, 125.3, 102.2, 101.2, 60.0, 55.8, 50.0. IR (ATR-FTIR) 2926, 1754, 1607, 1479, 1367, 1208, 1138 cm^{-1} . **EM (DART) m/z** calculada para $C_{10}H_{11}O_3$ $[M + H^+]$: 179.0708; encontrada: 179.0700. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁹³

3,5-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ona (354).

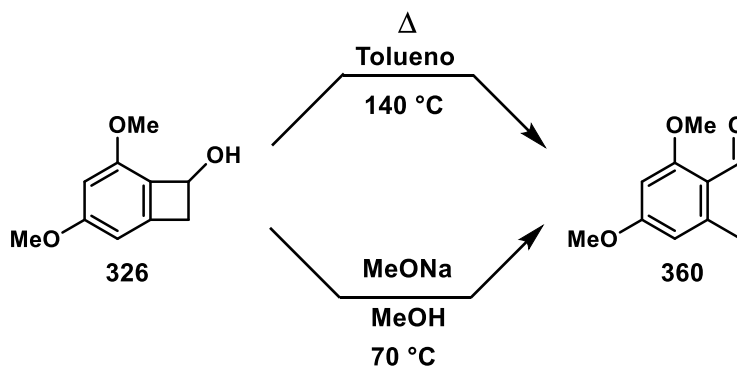


En un matraz bola de 25 mL se añadieron 187 mg (1.05 mmol) de la benzociclobutenona **324** y 5 mL (5 mL/mmol) de THF. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se adicionaron gota a gota 1.2 mL (1.15 mmol, 1.1 eq) de una solución 1 M de bromuro de alilmagnesio. La mezcla se dejó en agitación a -20 °C hasta el consumo total de la materia prima y después se permitió su atemperamiento. La reacción se detuvo mediante la adición de

⁹³ Quin, Y.; Zhan, J.; Shan, T; Tao, X. *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 925-927.

5 mL de una solución saturada de NH_4Cl . Subsecuentemente, se efectuaron extracciones con acetato de etilo (3 x 10 mL), se colectó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , para después evaporar el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10 a 80:20) obteniendo así 197 mg (85% de rendimiento) del benzociclobutenol **354** como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.86 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 155.1, 143.4, 134.1, 126.0, 118.4, 101.5, 99.4, 78.4, 56.6, 55.5, 44.6, 44.4. IR (ATR-FTIR) 3411, 2922, 2837, 1609, 1475, 1314, 1206, 1119 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 221.1178; encontrada: 221.1172.

2,4-Dimetoxi-6-metilbenzaldehido (360).



▪ Apertura térmica

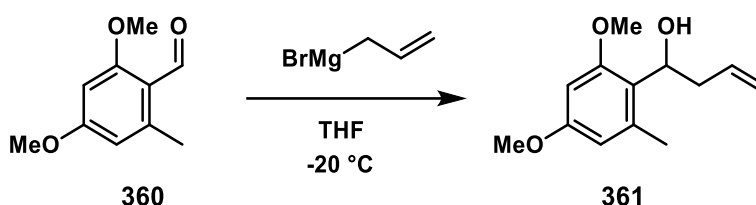
En un tubo sellado de 10 mL se adicionaron 500 mg (2.77 mmol) de benzociclobutenol **326** y 1.5 mL (0.54 mL/mmol) de tolueno. La mezcla se calentó a 140 °C durante 24 h. Concluido el tiempo de reacción, se dejó enfriar el sistema y posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10) obteniendo 450 mg (90% de rendimiento) del aldehído **360** como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.44 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 165.2, 164.5, 144.6, 117.3, 108.9, 95.7, 55.7, 55.4, 22.3. IR (ATR-FTIR) 2971, 2841, 1670, 1596, 1458, 1320, 1204, 1150 cm^{-1} . EM (DART) m/z calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 181.0865; encontrada: 181.0864. Los datos espectroscópicos concordaron con los reportados en la literatura.⁹⁴

⁹⁴ Kumar, T.; Maiti, S.; Prasenjit, M. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 12834-12839.

▪ **Apertura mediada por base**

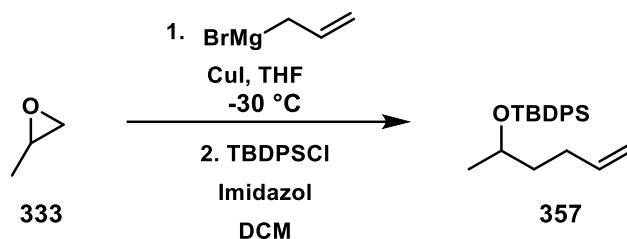
En un matraz bola de 25 mL se dispusieron 300 mg (1.66 mmol) de benzociclobutenol **326**, 180 mg (3.33 mmol, 2 eq) de MeONa y 9 mL (5.5 ml/mmol) de MeOH. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se removió a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash con el mismo sistema reportado previamente. Se obtuvieron 258 mg (86% de rendimiento) del aldehído **360** mediante esta metodología.

1-(2,4-Dimetoxi-6-metilfenil)but-3-en-1-ol (361).



En un matraz bola de 100 mL se adicionaron 1.2 g (6.66 mmol) del aldehído **360** y 66 mL (10 mL/mmol) de THF. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y después se adicionaron gota a gota 8 mL (8 mmol, 1.2 eq) de una solución 1 M de bromuro de alimagnesio. La reacción se mantuvo a -20 °C hasta el consumo total de la materia prima y posteriormente se permitió su atemperamiento. La reacción se detuvo adicionando 10 mL de una solución saturada de NH₄Cl. Subsecuentemente, se efectuaron extracciones con acetato de etilo (3 x10 mL), se colectó la fase orgánica y se secó con Na₂SO₄, para después remover el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 80:20) obteniendo así 1.26 g (85% de rendimiento) del alcohol **361** como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.90 – 5.72 (m, 1H), 5.13 – 4.97 (m, 2H), 4.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 158.8, 137.1, 135.7, 122.2, 116.8, 107.3, 97.2, 70.6, 55.4, 55.3, 42.1, 20.6. IR (ATR-FTIR) 3554, 3002, 2903, 2838, 1604, 1586, 1455, 1311, 1200, 1147 cm⁻¹. EM (DART) m/z calculada para C₁₃H₁₇O₂ [M - OH]⁺: 205.1228; encontrada: 205.1225.

(S)-tert-Butil(hex-5-en-2-iloxi)difenilsilano (**357**).

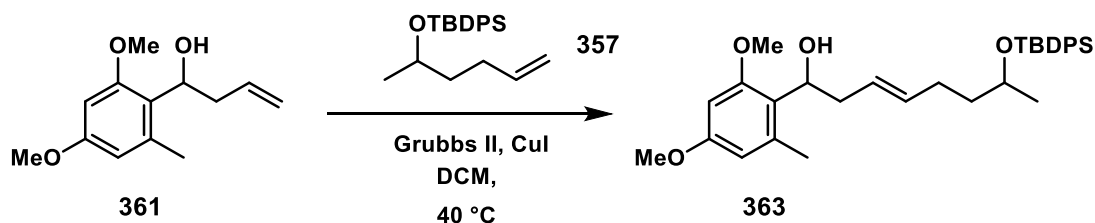


En un matraz bola de 25 mL se dispusieron 200 mg (1.07 mmol, 0.3 eq) de CuI, 2 mL (0.6 mL/mmol) de THF y 7.2 mL (7.14 mmol, 2 eq) de una solución 1 M de bromuro de alilmagnesio en éter etílico. La mezcla se agitó durante 30 min a -30 °C. En otro matraz de 5 mL se adicionaron 0.25 mL (3.57 mmol) de óxido de propileno **333** y 5 mL (1.4 mL/mmol) de THF. Dicha mezcla de reacción se adicionó lentamente al primer matraz mediante canulación. La mezcla resultante se dejó en agitación a -30 °C durante 1 h y posteriormente se permitió su enfriamiento. La reacción se trató con 10 mL de una solución saturada de NH₄Cl y después se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se removió a presión reducida y el crudo de reacción se sometió a la siguiente transformación sin ninguna purificación adicional.

En un matraz bola de 50 mL se dispuso el crudo obtenido previamente, así como 486 g (7.14 mmol, 2 eq) de imidazol y 36 mL (10 mL/mmol) de DCM. Subsecuentemente, se adicionaron 0.9 mL (3.57 mmol, 1 eq) de TBDPSCI. La mezcla de reacción permaneció en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 20 mL de una solución saturada de NH₄Cl, para después realizar extracciones con DCM (3x20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se removió a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano después hexano:acetato de etilo 95:5) obteniendo así 1.07 g (89% de rendimiento) del alqueno **357** como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.68 (m, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 6H), 5.84 – 5.65 (ddt, 1H), 5.01 – 4.87 (m, 2H), 3.99 – 3.82 (m, 1H), 2.09 (qdd, *J* = 6.9, 2.8, 1.4 Hz, 2H), 1.71 – 1.44 (m, 2H), 1.11 – 1.07 (m, 12H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 139.0, 136.0, 135.0, 129.6, 129.5, 127.6, 127.5, 114.3, 69.3, 38.7, 29.7, 27.2, 23.3, 19.4. IR (ATR-FTIR) 3072, 2931, 2858, 1472, 1427, 1110, 821 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₁₃H₁₉O₃ [M + H⁺]: 339.2144; encontrada: 339.2151. Los datos espectroscópicos son concordantes con los reportados en la literatura.⁹⁵

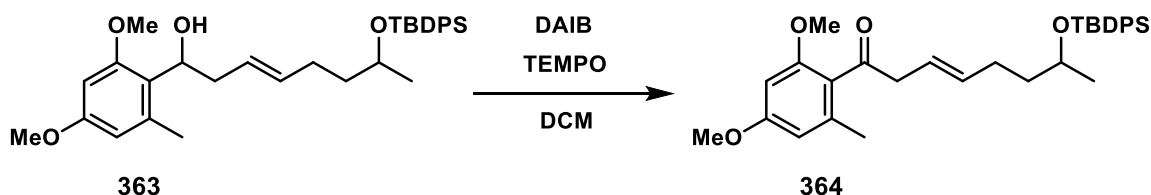
⁹⁵ Duffield, J.; Pettit, G. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 472-749.

7-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)oct-3-en-1-ol (**363**).



En un matraz bola de 25 mL se dispusieron 200 mg (0.90 mmol) de alcohol **361**, 1.52 g (4.5 mmol, 5 eq) del alqueno **357**, 38 mg (0.04 mmol, 0.05 eq) de catalizador de Grubbs II, 9 mg de CuI (0.04 mmol, 0.05 eq) y 5 mL de DCM (5 mL/ mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 h a 40 °C. Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se removió a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo, 90:10 a 80:20) obteniendo 335.7 mg (70% de rendimiento del alcohol **363** como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.77 – 7.68 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 6.39 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 2.72 – 2.54 (m, 1H), 2.53 – 2.36 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.61 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (m, 9H), 1.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 158.7, 137.1, 135.9, 134.9, 134.5, 132.6, 129.5, 129.4, 127.5, 127.4, 126.7, 122.3, 107.2, 97.1, 71.0, 69.2, 55.4, 55.2, 40.8, 39.2, 28.5, 27.1, 23.2, 20.6, 19.3. IR (ATR-FTIR) 2857, 1606, 1463, 1311, 1266, 1200, 1147, 1006 cm⁻¹. EM (DART) *m/z* calculada para C₃₃H₄₃O₃Si [M - OH]⁺: 515.2981; encontrada: 515.2978.

7-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)oct-3-en-1-ona (**364**).

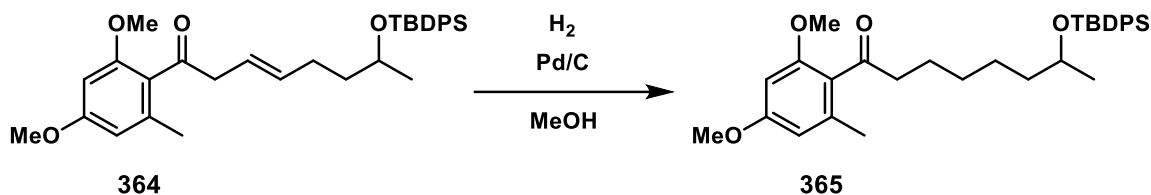


En un matraz bola de 25 mL se adicionaron 350 mg (0.66 mmol) de alcohol **363**, 425 mg (1.32 mmol, 2 eq) de DAIB, 21 mg (0.13 mmol, 0.2 eq) de TEMPO y 7 mL de DCM (10 mL/mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h. Posteriormente, se adicionaron 5 mL de una solución saturada de NaHCO₃, después se efectuaron extracciones (3 x 10 mL) con DCM y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se removió a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash

Capítulo II. Estrategias para la síntesis de la (-)-curvularina

(hexano:acetato de etilo, 95:5 a 90:10) obteniendo 255.7 mg (73% de rendimiento) de la cetona **364** como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.66 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 7H), 6.31 (s, 2H), 5.61 – 5.33 (m, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 7H), 3.56 – 3.37 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.71 – 1.35 (m, 2H), 1.06 (m, 12H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 161.2, 158.2, 138.0, 136.0, 134.5, 129.6, 129.5, 127.6, 127.5, 122.3, 107.2, 96.0, 69.2, 55.6, 55.4, 48.5, 39.1, 28.6, 27.1, 23.2, 20.0, 19.4. **IR (ATR-FTIR)** 2857, 1661, 1602, 1461, 1427, 1322, 1266, 1154, 1096 cm^{-1} . **EM (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 531.2931; encontrada: 531.2942.

7-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)octan-1-ona (**365**).



En un matraz bola de 10 mL se adicionaron 300 mg (0.56 mmol) de cetona **364**, 60 mg (20% m/m) de Pd/C y 6 mL de MeOH (10 mL/mmol). El sistema se purgó y posteriormente se saturó con atmósfera de H_2 (1 atm). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Concluido el tiempo de reacción, se filtró en una columna de celita y posteriormente el disolvente se removió a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo 95:5) recuperando 253.6 mg (85% de rendimiento) de la cetona **365** como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.49 – 7.32 (m, 6H), 6.35 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.70 – 1.24 (m, 8H), 1.08 – 1.05 (m, 12H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 207.8, 161.0, 158.1, 137.5, 136.0, 135.0, 134.7, 129.5, 129.4, 127.6, 127.5, 124.4, 107.1, 96.0, 69.6, 55.6, 55.4, 44.8, 39.4, 29.4, 27.1, 25.2, 24.1, 23.3, 19.9, 19.4. **IR (ATR-FTIR)** 2930, 2856, 1683, 1602, 1462, 1427, 1321, 1201, 1153, 1104 cm^{-1} . **EM (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 533.3087; encontrada: 533.3085.

Anexo: Publicación derivada del trabajo

A Visible Light Ru-Catalyzed Photoredox Access to Substituted Dihydrofurans

Jorge Victoria-Miguel, William H. García-Santos,* and Alejandro Cordero-Vargas*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2022, 87, 9088–9099



Read Online

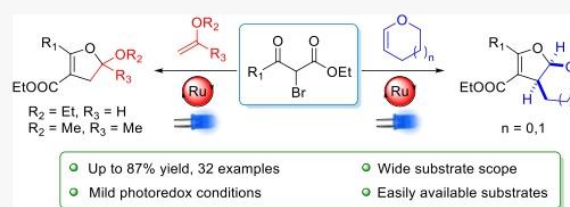
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: An efficient, visible light Ru(bpy)₃Cl₂-catalyzed method for the preparation of 2,3-dihydrofurans is reported. This approach employs 2-bromoketones as radical precursors and alkyl enol ethers as acceptors. The photoredox cycle furnishes an oxonium ion that is captured by an internal nucleophile to render the corresponding dihydrofurans. Moreover, the obtained products contain a versatile acetal moiety at C-2, allowing its transformation into a diverse variety of heteroaromatic and nonaromatic compounds. This method could serve as an important tool in the synthesis of complex tetrahydro- and dihydrofurans as well as heteroaromatic structures.



INTRODUCTION

2,3-Dihydrofurans are an important class of compounds that occur frequently as subunits of some natural products. For example, the insect antifeedant activity of clerodin¹ and azadirectin² has attracted considerable attention. Nepetaefolin³ exhibits interesting cytotoxicity against lung cancer cells, and austicystine⁴, isolated from maize meal cultures of *Aspergillus ustus*, exhibits interesting antioxidant properties (Figure 1).

Dihydrofurans are also the logical precursors of their aromatic counterparts, allowing functionalization prior to aromatization. Consequently, a wide variety of methodologies are available in the literature, and the most representative ones

are summarized in Scheme 1. The reaction of α -carbonyl-derived carbenes, generated from diazo compounds,^{5a–g} 2,2-dibromo-1,3-diketones,^{5h} or iodonium ylides,⁵ⁱ with alkenes, gives rise to cyclopropanes that rearrange into the corresponding dihydrofurans (Scheme 1a). Base-catalyzed annulations, employing different leaving groups, are metal-free methods that allow asymmetric approaches through organocatalysis⁶ (Scheme 1b). Perhaps one of the most explored methods for assembling 2,3-dihydrofurans consists of a free radical reaction between 1,3-dicarbonyl compounds and alkenes. This is usually achieved with stoichiometric amounts of metallic oxidizing reagents such as Mn(III),⁷ Ag(I),⁸ Cu(II),⁹ Ce(IV),¹⁰ or Fe(III).¹¹ The addition of the radical onto an appropriate olefin (containing stabilizing groups) generates a second radical that is then oxidized and trapped by the enol tautomer of the dicarbonyl moiety (Scheme 1c). Photoredox versions of this classical approach were reported by Greaney and co-workers in 2015^{12a} and very recently by Quintavalla and Lombardo,^{12b} both employing expensive Ir(ppy)₃ as a photocatalyst (PC). These approaches use mainly mono- or diaryl olefins (R₁, R₂ = Ar) as acceptors, a feature that favors the abovementioned oxidation and capture of the second radical. However, further functionalization of these dihydrofurans is rather difficult because of the evident difficulty in replacing an aryl group (Scheme 1d). In this work, we report a photoredox access to very synthetically useful 2-alkoxy-2,3-

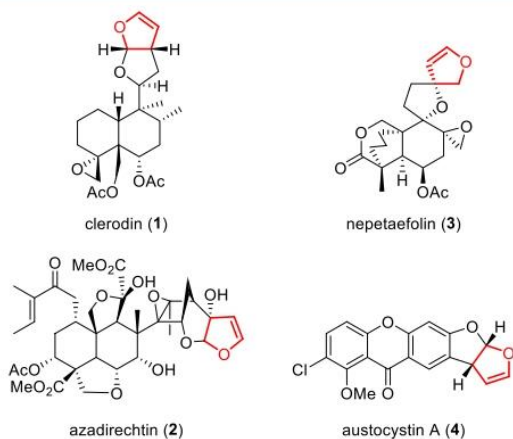


Figure 1. Representative natural products bearing 2,3-dihydrofurans as subunits.

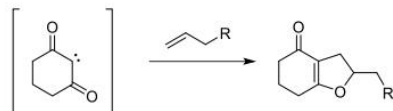
Received: April 1, 2022

Published: June 23, 2022



Scheme 1. Methods for the Synthesis of 2,3-Dihydrofurans

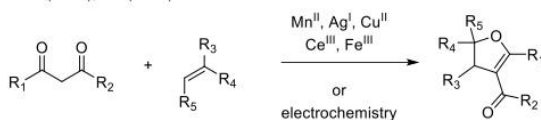
a) Carbenoid cyclopropanation-ring expansion: Kawabata (1984), Davies (1998), Lee (2002 and 2004), Tang (2011).



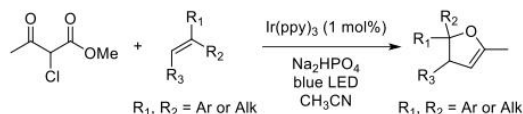
b) Base-catalyzed annulations: Feng (2015), Pan (2019).



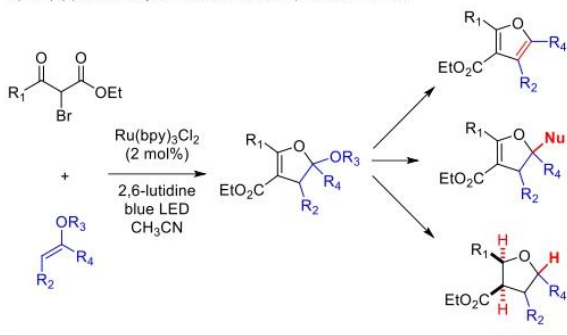
c) Oxidative radical generation: Lee (1997), Li (2014), Maiti (2014), Lei (2015), Lei (2019).



d) Photocatalyzed Ir(III) radical sequence: Greaney (2015), Quintavalla and Lombardo (2021).



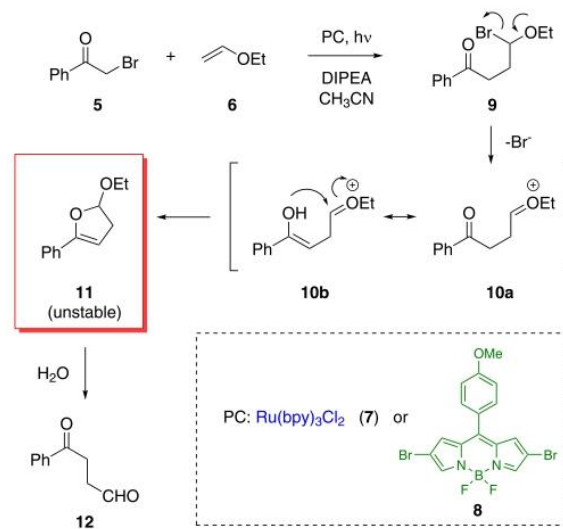
e) Ru(II) photocatalyzed radical-ionic sequence: this work



dihydrofurans from easily available 2-bromo-1,3-dicarbonyl compounds and alkyl-vinyl ethers as radical acceptors. Because the obtained dihydrofuran possesses an alkoxy group at the 2-position, the synthetic manipulations are diverse, allowing the preparation of aromatic and nonaromatic scaffolds. In addition, inexpensive Ru(bpy)₃Cl₂ and 2,6-lutidine under blue light-emitting diode (LED) irradiation proved to be very efficient as the PC system (Scheme 1e).

Recently, our group reported a photoredox approach to 1,4-dicarbonyl compounds from α -bromoketones **5** and ethyl vinyl ether **6** using Ru(bpy)₃Cl₂ (**7**)¹³ or BODIPY **8**¹⁴ as the PC. During this study, 2,3-dihydrofuran **11** was isolated as an intermediate, presumably resulting from the capture of oxonium ion **10b** by the ketone's enol form. Although this intermediate could be isolated in small amounts for characterization purposes, it was unstable and rapidly hydrolyzed into ketoaldehyde **12** (Scheme 2).

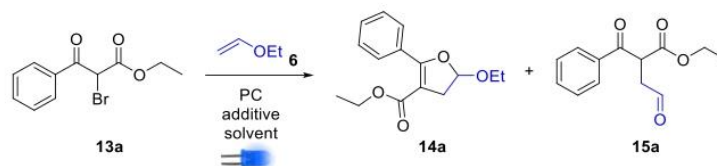
Scheme 2. Previous Observations



RESULTS AND DISCUSSION

Based on these observations, we anticipated that a stabilizing group (i.e., an extra carbonyl group) at C-3 of **11** would render a more stable and synthetically useful 2-alkoxydihydrofuran. Thus, we employed known bromo derivative **13a**¹⁵ as a model substrate for the optimization of reaction conditions (Table 1).¹⁶ Initially, we applied the previously employed conditions for the synthesis of dicarbonyl compounds: 2 mol % of **7** as the PC and 4 equiv of DIPEA in acetonitrile (0.25 M) under blue LED irradiation. Under these conditions, the desired 2,3-dihydrofuran **14a** was obtained in 43% yield as an isolable and stable compound (entry 1). Diminishing the DIPEA to two equivalents slightly increased the yield (53%, entry 2). On the other hand, the use of a large excess (10 equiv) of **6** raised the yield of **14a** to 68% (entry 3). Other bases such as sodium ascorbate offered a poor yield (entry 4). However, 2,6-lutidine boosted the performance of the transformation (73%), although a small amount (18%) of the oxoester **15a** was also isolated (entry 5). Changing the solvent to DCM or a more concentrated reaction in CH₃CN dramatically decreased the yields of **14a** (entries 6–7). In contrast, a more diluted reaction (0.05 M) generated **14a** in 80% yield along with **15a** (15%, entry 8). To minimize the amount of **15a**, dry acetonitrile was employed and the yield of **14a** raised up to 87%, with only a trace amount of **15a** (entry 9). Other PCs like BODIPY **8**¹⁴ or [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]₂PF₆ **16** did not improve the reaction (entries 10 and 11). Finally, when the reaction was carried out in the dark, no reaction was observed after several hours (entry 12).

With the optimized conditions, we evaluated the scope of the reaction, starting with the radical precursor. Different 2-bromo-1,3-ketoesters were employed and afforded the corresponding 2,3-dihydrofurans in good to moderate yields (Figure 2). Electron-donating substituents (**14b–e**), halogens (**14f–g**), and electron-withdrawing groups (**14h**) are well tolerated by these conditions. Although fluorinated compound **14g** turned out to be unstable, it could be isolated and characterized for further derivatization. Notably, bisaromatic systems (**14i–j**) and heteroaromatic rings can also be

Table 1. Screening of Reaction Conditions^a

entry	6 (equiv)	PC	additive (equiv)	solvent (conc.)	yield of 14a (%) ^b	yield of 15a (%) ^b
1	4	7	DIPEA (4)	CH ₃ CN (0.25 M)	43	
2	4	7	DIPEA (2)	CH ₃ CN (0.25 M)	53	
3	10	7	DIPEA (2)	CH ₃ CN (0.25 M)	68	
4	10	7	sodium ascorbate (2)	CH ₃ CN (0.25 M)	24	
5	10	7	2,6-lutidine (2)	CH ₃ CN (0.25 M)	73	18
6	10	7	2,6-lutidine (2)	DCM	7	
7	10	7	2,6-lutidine (2)	CH ₃ CN (0.5 M)	18	27
8	10	7	2,6-lutidine (2)	CH ₃ CN (0.05 M)	80	15
9	10	7	2,6-lutidine (2)	CH ₃ CN ^c (0.05 M)	87	trace
10	10	8 ^d	2,6-lutidine (2)	CH ₃ CN ^c (0.05 M)	27	trace
11	10	16	2,6-lutidine (2)	CH ₃ CN ^c (0.05 M)	76	trace
12	10	7 ^e	2,6-lutidine (2)	CH ₃ CN ^c (0.05 M)	N.R.	N.R.

^aReaction conditions: a degassed mixture of **13** (1 equiv), ethyl vinyl ether **6**, photocatalyst (PC, 2 mol %), and the additive in the indicated solvent under N₂ was irradiated with a 24 W blue LED strip for 24 h at room temperature. ^bIsolated yield. ^cAnhydrous solvent was used. ^dIrradiated with green LED light. ^eThe reaction was carried out in the dark.

incorporated, furnishing furan-dihydrofuran (**14k**) or thiophene-dihydrofuran systems (**14l**) in 83 and 81% yields, respectively. Pyridine-bearing dihydrofuran **14m** could not be obtained, observing a complex mixture of products instead. A similar behavior showed the acetophenone possessing a bis-triflate amine moiety, which generated only a reduced product instead the expected dihydrofuran **14n**. Aliphatic chains can also be introduced in acceptable yields, as exemplified in compounds **14o** and **14p**. A remarkable example is **14q** (52%), which contains a chlorine atom that could eventually be transformed in different functional groups. The latter examples showcase the possibility of applying this strategy for the synthesis of complex natural products containing a 2,3-dihydrofuran moiety. Surprisingly, when CF₃ (**14r**) and phosphonate (**14s**) containing substrates were subjected to the reaction conditions, only the starting material was observed after several hours of reaction. To better understand the reactivity of **14r-s**, a control experiment with **14s**, **6**, 2,6-lutidine and 1 equiv of Ru(bpy)₃Cl₂ was performed. After 24 h, the reduced product (triethyl phosphonoacetate) was observed as the major product, along with a small amount of starting material. These results indicate that the radical from **14s** is formed, but the addition to **6** is too slow due to its high stability, finally rendering the reduced product. For **14a**, it is worth mentioning that the reaction was scaled up to 1 g (3.81 mmol) of the precursor, with a small detriment of the yield (61%).

Next, the scope of the acceptor was also tested. When commercially available 2-methoxypropene (**16**) was employed as the acceptor, the corresponding 2-methyldihydrofurans **17a-h** were obtained (Figure 3). As observed, diverse substitution patterns can be forged, including halogen-containing aromatics (**17b-c**), naphthalenic or bisphenol systems (**17d-e**), heteroaromatics (**17f-g**), and aliphatic scaffolds (**17h**). Intriguingly, fluorinated compound **17c** was quite stable compared with its analogue **14g**.

Because the reaction proved effective for terminal olefins such as **6** and **16**, we glimpsed the possibility of employing nonterminal alkenes, which would render fused dihydrofurans with wider synthetic potential. Thus, other complex radical acceptors were tested. As seen in Figure 4, 3,4-dihydropyran **18** can also serve as the radical trap. While additions onto 1,2-disubstituted alkenes are usually difficult and produce mixtures of regioisomers, our methodology affords fused dihydrofurans **19a-d** and **19h-i** in good to moderate yields as a single regio- and diastereoisomer. The relative *cis* stereochemistry was confirmed by NOE experiments. However, we were unable to obtain compounds **19e-g**, observing only the corresponding reduced product (1,3-ketoester) after 24 h of reaction. It is worth noting that the structures showed in Figure 3 cannot be forged by any other of the existing methods for accessing dihydrofurans.

To further investigate the scope of the acceptor, additional radical traps were tested. Thus, precursor **13l** and tetrahydrofuran (**20**) rendered tricyclic compound **21** in good yield (83%), whereas acetophenone-derived acceptors **22**¹⁷ and **24**¹⁸ also afforded the expected dihydrofurans **23** and **25** in 61 and 53% yields, respectively. Contrastingly, when the olefin was less electron-rich (**26**¹⁹ and **27**²⁰), only the reduced product was observed after several hours of reaction. The same result was observed when enamines **28**²¹ and **29** were employed as the acceptors (Scheme 3).

As mentioned in the Introduction, 2,3-dihydrofurans are important synthetic intermediates that can be transformed into diverse structural motifs. To evidence this, we performed a series of reactions on **14a**. One of the most important features of our dihydrofurans is the acetal moiety at C-2 because it can be the starting point for its selective conversion to other structures. As seen in Scheme 3, aromatization can be easily achieved by elimination of the ethoxy group under acid treatment, furnishing furan **30** in 70% yield. Condensation with ammonium acetate prior to aromatization allows the preparation of pyrroles such as **31** in 75% yield. On the other

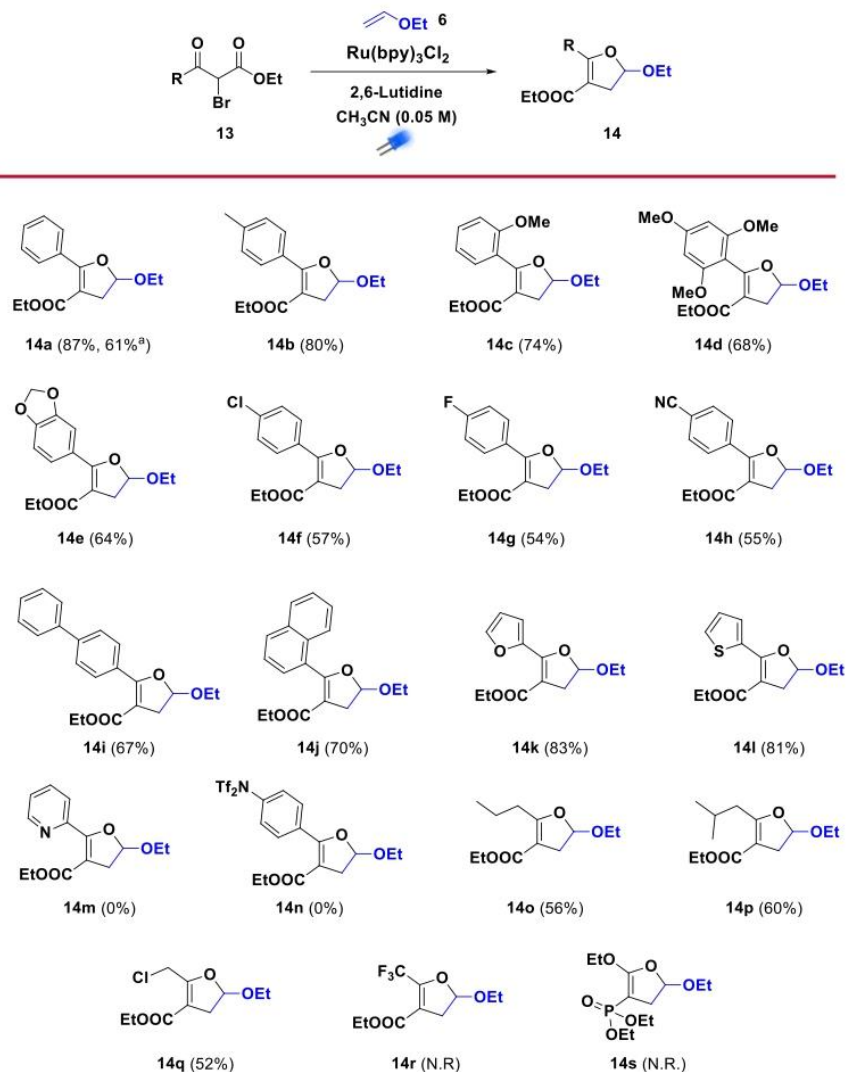


Figure 2. Scope of the radical precursor. ^aReaction carried out with 1 g (3.95 mmol) of starting material.

hand, the acetal group in C-2 permits the introduction of nucleophiles. For example, when **14a** was treated with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and allyltrimethylsilane (ATMS), compound **32** was isolated in 76% yield. Also, when ATMS was replaced by Et_3SiH as the nucleophile, reduction of both the acetal and the conjugated double bond occurred, rendering the tetrahydrofuran **33** as a single stereoisomer (*cis*, confirmed by NOE experiments). This is a quite interesting transformation that shows that our methodology serves for the stereoselective synthesis of highly substituted tetrahydrofurans, which are a main part of natural products (Scheme 4).

Astonishing results were observed when compounds **14a** and **14k** were subjected to different aromatization protocols. With the aim of obtaining 2-alkoxyfurans like **33**, **14a** was refluxed in toluene in the presence of DDQ. To our surprise, an oxidative ring-open reaction²² took place to furnish compound **34** in 66% yield. To the best of our knowledge, this is the first report of a DDQ-promoted ring opening of furans. A different rearrangement occurred when thiophene-

containing dihydrofuran **14k** was treated with *p*-toluenesulfonic acid. In this case, benzothiophene **35** was formed in 80% yield. This type of transposition was recently reported by France^{5g} and is consistent with our results (Scheme 5).

In summary, herein we report an efficient and versatile access to 2,3-dihydrofurans from ketoesters and alkyl vinyl ethers as radical acceptors. This reaction proceeds via a photoredox mechanism promoted by inexpensive $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ and blue LED irradiation. Moreover, the obtained dihydrofurans contain a versatile acetal moiety at C-2, allowing its transformation into a diverse variety of heteroaromatic and nonaromatic compounds. We believe that this method could serve as an important tool in the synthesis of complex tetrahydro- and dihydrofurans as well as heteroaromatic structures.

EXPERIMENTAL SECTION

General Considerations. All operations were carried out under an inert atmosphere (N_2) using standard techniques. Column

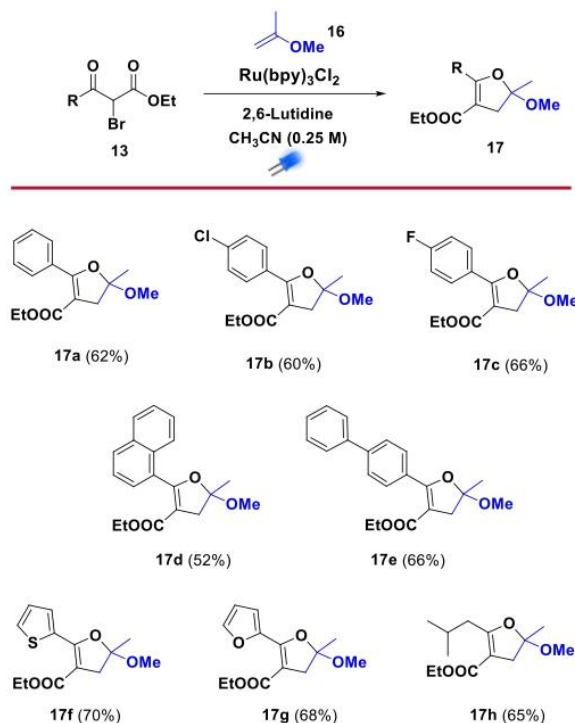


Figure 3. 2-Methoxypropene as the radical acceptor.

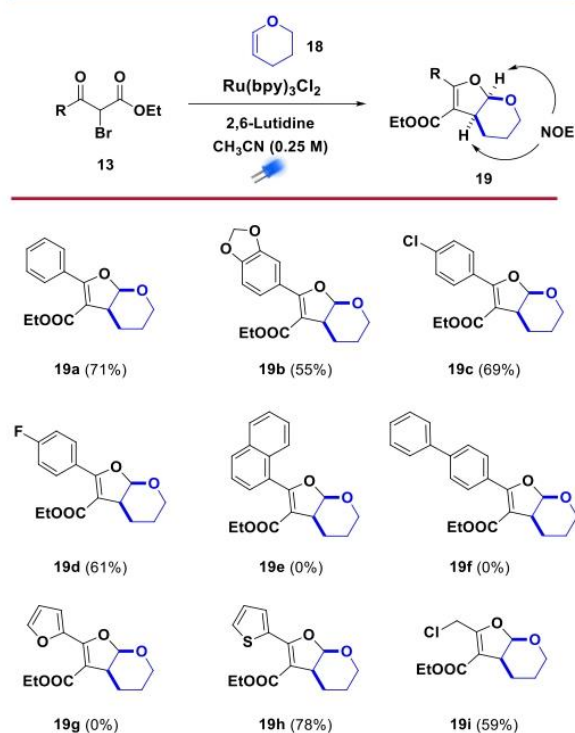


Figure 4. 3,4-Dihydropyran as the radical acceptor.

chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. IR spectra were recorded on a

PerkinElmer Frontier FT-IR spectrophotometer by attenuated total reflection (ATR-FTIR), and data are expressed in wave numbers (cm⁻¹). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were measured with a JEOL Eclipse 300 MHz, a Fourier 400 MHz, or a Bruker 500 MHz Ascend using CDCl₃ as the solvent and tetramethylsilane as the internal reference. Chemical shifts are in ppm (δ). The MS-DART spectra were obtained on a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, and the values of the signals are expressed in mass/charge units (m/z) followed by the relative intensity with reference to a 100% base peak.

General Experimental Procedures for Photocatalytic Reactions. *General Procedure A. Flask A:* A flask was charged with 20 mL of dry acetonitrile and sealed with a rubber septum. The system was frozen with liquid nitrogen and purged with a vacuum pump until melting, the procedure was repeated five times, and then the system was filled with nitrogen gas.

Flask B: A flask covered from light was charged with radical precursor 13 (1 mmol) and Ru(bpy)₃Cl₂ (0.02 mmol), sealed with a rubber septum, frozen with liquid nitrogen, and purged with a vacuum pump. Ethyl vinyl ether 6 (10 mmol) was introduced via a syringe and frozen/purged again. Then, 2,6-lutidine (2 mmol) was introduced via a syringe and frozen/purged one last time.

Via a cannula, the content in flask A was transferred to flask B. Then, the resulting mixture was irradiated with a 24 W blue LED strip (Wahrgenomen brand, LED sized 5050), for 24 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, supported in silica gel, and purified by flash column chromatography with the indicated eluent system.

General Procedure B. Flask A: A flask was charged with 4 mL of dry acetonitrile and sealed with a rubber septum. The system was frozen with liquid nitrogen and purged with a vacuum pump until melting, the procedure was repeated five times, and then the system was filled with nitrogen gas.

Flask B: A flask covered from light was charged with radical precursor 13 (1 mmol) and Ru(bpy)₃Cl₂ (0.02 mmol), sealed with a rubber septum, frozen with liquid nitrogen, and purged with a vacuum pump. 2-Methoxypropene 16 (10 mmol) was introduced via a syringe and frozen/purged again. Then, 2,6-lutidine (2 mmol) was introduced via a syringe and frozen/purged one last time.

Via a cannula, the content in flask A was transferred to flask B. Then, the resulting mixture was irradiated with a 24 W blue LED strip (Wahrgenomen brand, LED sized 5050), for 24 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, supported in silica gel, and purified by flash column chromatography with the indicated eluent system.

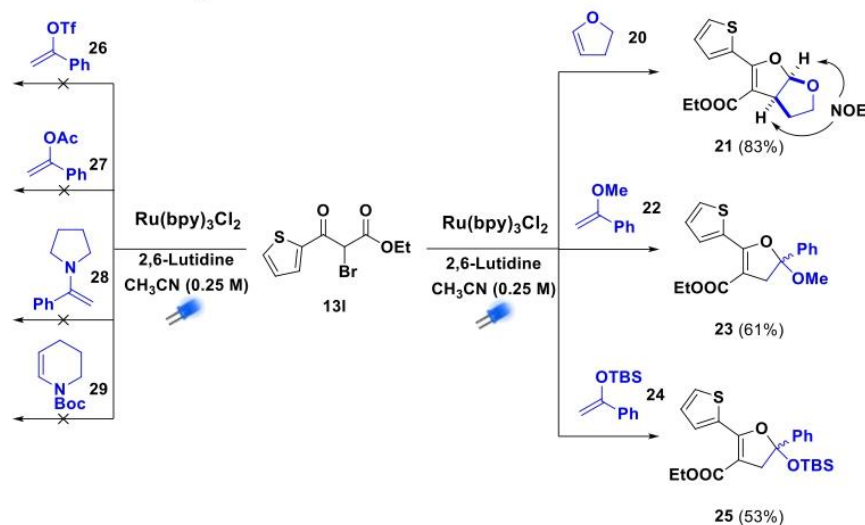
General Procedure C. Flask A: A flask was charged with 4 mL of dry acetonitrile and sealed with a rubber septum. The system was frozen with liquid nitrogen and purged with a vacuum pump until melting, the procedure was repeated five times, and then the system was filled with nitrogen gas.

Flask B: A flask covered from light was charged with the radical precursor 13 (1 mmol) and Ru(bpy)₃Cl₂ (0.02 mmol), sealed with a rubber septum, frozen with liquid nitrogen, and purged with a vacuum pump. 3,4-Dihydropyran 18 (10 mmol) was introduced via a syringe and frozen/purged again. Then, 2,6-lutidine (2 mmol) was introduced via a syringe and frozen/purged one last time.

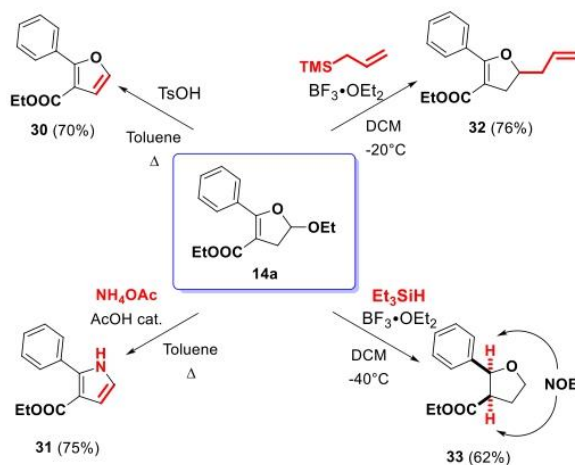
Via a cannula, the content in flask A was transferred to flask B. Then, the resulting mixture was irradiated with a 24 W blue LED strip (Wahrgenomen brand, LED sized 5050), for 24 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, supported in silica gel, and purified by flash column chromatography with the indicated eluent system.

Synthesis of the Starting Materials. Ethyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoate (13a), ethyl 2-bromo-3-oxohexanoate (13m), ethyl 2-bromo-4-chloro-3-oxobutanoate (13o), ethyl 2-bromo-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate (14p), and ethyl 2-bromo-2-(diethoxyphosphoryl)acetate (14q) were synthesized from the corresponding commercially available nonhalogenated compounds following the reported literature procedures.¹⁵ Ethyl 2-bromo-3-oxo-3-(*p*-tolyl)propanoate (13b), ethyl 2-bromo-3-(2-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (13c), ethyl 2-bromo-3-oxo-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-

Scheme 3. Scope of the Radical Acceptor



Scheme 4. Synthetic Transformations of Dihydrofuran 14a

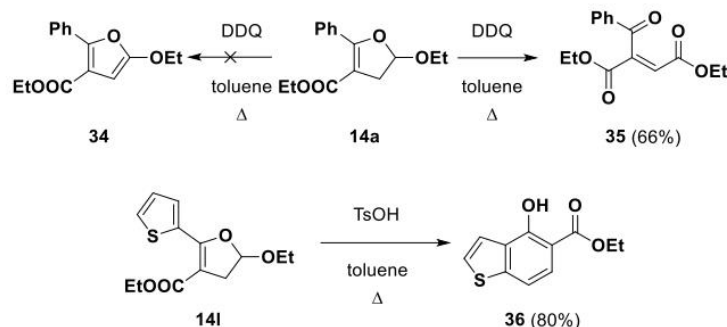


propanoate (13d), ethyl 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-bromo-3-oxopropanoate (13e), ethyl 2-bromo-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoate (13f), ethyl 2-bromo-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate (13g), 2-bromo-3-(4-cyanophenyl)-3-oxopropanoate (13h), ethyl 3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-bromo-3-oxopropanoate (14i), ethyl 2-

bromo-3-(naphthalen-1-yl)-3-oxopropanoate (13j), ethyl 2-bromo-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoate (13k), ethyl 2-bromo-3-oxo-(thiophen-2-yl)propanoate (13l), ethyl 2-bromo-3-oxo-3-(pyridine-2-yl)propanoate (13m), and ethyl 2-bromo-5-methyl-3-oxohexanoate (13o) were synthesized following the reported literature procedures. These compounds were prepared from commercially available ketones, transforming them into the corresponding 1,3-ketoester. Subsequently, these compounds were transformed into the corresponding brominated derivatives.¹⁵

Ethyl 5-Ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14a). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoate (13a) (50 mg, 0.18 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.80 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 42 mg (87% yield) of 14a as a yellow oil. When the reaction was carried out on a 1.0 g (3.95 mmol) scale, compound 14a was obtained in 61% yield (632 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84–7.80 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 3H), 5.64 (dd, *J* = 7.4, 2.7 Hz, 1H), 4.19–4.09 (m, 2H), 3.95 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 16.6, 7.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 16.6, 2.8 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 163.0, 130.3, 130.1, 129.4, 127.7, 104.2, 102.2, 64.3, 59.8, 38.4, 15.2, 14.3. IR (ATR-FTIR) 3060, 2935, 2850, 2842, 1714, 1681, 1610, 1600, 1412, 1361, 1268, 876. cm⁻¹. MS (DART) *m/z* calcd. for C₁₅H₁₉O₄ [*M* + *H*⁺]: 263.1283; found: 263.1282. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.²³

Scheme 5. Unexpected Rearrangements of Dihydrofurans 14a and 14k



Ethyl 2-Benzoyl-4-oxobutanoate (15a). The title compound was obtained during the optimization of the reaction conditions from ethyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoate (13a) and ethyl vinyl ether (6) as the acceptor. Purification by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 60:40) afforded yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 8.05–7.98 (m, 2H), 7.65–7.56 (m, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 4.91 (dd, $J = 7.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39–3.07 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 193.9, 168.8, 135.8, 133.8, 128.9, 128.7, 61.9, 47.5, 42.6, 13.9. IR (ATR-FTIR) 2923, 1722, 1682, 1597, 1448, 1235, 1179, 911, 731 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 235.0965; found: 235.0963.

Ethyl 5-Ethoxy-2-(*p*-tolyl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14b). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-3-(*p*-tolyl)propanoate (13b) (50 mg, 0.17 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.75 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 39 mg (80% yield) of 14b as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.62 (dd, $J = 7.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.20–4.09 (m, 2H), 3.94 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.65 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 16.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 16.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 163.2, 140.6, 129.4, 128.4, 127.2, 104.1, 101.5, 64.2, 59.8, 38.4, 21.6, 15.2, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2979, 2159, 1976, 1703, 1610, 1510, 1249, 823 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 277.1434; found: 277.1439.

Ethyl 5-Ethoxy-2-(2-methoxyphenyl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14c). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(2-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (13c) (50 mg, 0.17 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.90 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 70:30) afforded 36 mg (74% yield) of 14c as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.29 (m, 2H), 7.01–6.88 (m, 2H), 5.67 (dd, $J = 7.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.08–3.98 (m, 2H), 3.97–3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72–3.61 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 161.3, 157.4, 131.1, 130.8, 120.2, 120.0, 111.0, 104.9, 104.5, 64.0, 59.5, 55.7, 37.3, 15.2, 14.1. IR (ATR-FTIR) 2927, 1689, 1651, 1597, 1494, 1435, 1254, 842 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 293.1384; found: 293.1376.

Ethyl 5-Ethoxy-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14d). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propanoate (13d) (50 mg, 0.14 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.4 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 70:30) afforded 32.5 mg (68% yield) of 14d as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (s, 2H), 5.67 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.09–3.96 (m, 2H), 3.94–3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.22 (ddd, $J = 16.2, 7.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 16.2, 6.2, 2.5$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 162.6, 159.4, 158.9, 105.9, 104.6, 102.4, 90.6, 63.4, 59.2, 55.9, 55.4, 36.8, 15.2, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2972, 2927, 1684, 1651, 1603, 1499, 1374, 1245, 912 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 353.1595; found: 353.1597.

Ethyl 2-(Benzod[1,3]dioxol-5-yl)-5-ethoxy-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14e). The title compound was synthesized from ethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-bromo-3-oxopropanoate (13e) (50 mg, 0.16 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.60 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 85:15) afforded 31 mg (64% yield) of 14e as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.59 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.23–4.05 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.64 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 16.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 162.4, 149.3, 147.0, 124.5, 123.8, 109.9,

107.7, 103.9, 101.4, 101.2, 64.3, 59.9, 38.5, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2981, 2917, 1704, 1624, 1489, 1377, 1265, 815 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 307.1176; found: 307.1179.

Ethyl 2-(4-Chlorophenyl)-5-ethoxy-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14f). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoate (13f) (50 mg, 0.16 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.63 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 95:5) afforded 28 mg (57% yield) of 14f as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.63 (dd, $J = 7.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.20–4.08 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.66 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 16.7, 2.8$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 161.8, 136.4, 130.9, 128.5, 128.0, 104.3, 102.7, 64.5, 60.1, 38.5, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2924, 1703, 1629, 1490, 1374, 1342, 1250, 835 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 297.0888; found: 297.0896.

Ethyl 2-(4-Fluorophenyl)-5-ethoxy-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14g). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate (13g) (50 mg, 0.17 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.73 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 26 mg (54% yield) of 14g as a colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89–7.84 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.63 (dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.19–4.08 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.72–3.61 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 16.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 163.9 (d, $J_{\text{CF}} = 251.4$ Hz), 162.0, 131.8 (d, $J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 126.2 (d, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 114.8 (d, $J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 104.3, 102.1, 64.5, 60.0, 38.5, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2919, 1704, 1605, 1252, 841 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 281.1184; found: 281.1179.

Ethyl 2-(4-Cyanophenyl)-5-ethoxy-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14h). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(4-cyanophenyl)-3-oxopropanoate (13h) (50 mg, 0.17 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.69 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 99:1 then 95:5) afforded 26.7 mg (55% yield) of 14h as a colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.66 (dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.21–4.06 (m, 2H), 3.93 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.67 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 17.0, 7.4$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 17.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 160.5, 134.4, 131.5, 130.2, 118.7, 113.6, 104.7, 104.7, 64.7, 60.3, 38.6, 15.3, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2923, 2229, 1705, 1679, 1450, 1341, 1251, 844 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 288.1236; found: 288.1230.

Ethyl 2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-5-ethoxy-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14i). The title compound was synthesized from ethyl 3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-bromo-3-oxopropanoate (13i) (50 mg, 0.14 mmol) and ethyl vinyl ether (6) (1.44 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 98:2) afforded 33 mg (67% yield) of 14i as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.91 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 4H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 7.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.23–4.11 (m, 2H), 3.97 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.68 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 16.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 16.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 162.8, 143.1, 140.7, 130.0, 129.0, 129.0, 127.8, 127.3, 126.4, 104.3, 102.3, 64.4, 60.0, 38.6, 15.3, 14.5. IR (ATR-FTIR) 2981, 2926, 1702, 1608, 1487, 1372, 1250, 844 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 339.1591; found: 339.1590.

Ethyl 5-Ethoxy-2-(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14j). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(naphthalen-1-yl)-3-oxopropanoate (13j) (50 mg, 0.16 mmol) and

ethyl vinyl ether (**6**) (1.60 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 34 mg (70% yield) of **14j** as an yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99–7.96 (m, 1H), 7.91 (dt, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.89–7.84 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.52–7.47 (m, 3H), 5.77 (dd, $J = 7.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.69 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 16.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 16.4, 2.6$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 163.3, 133.4, 131.3, 130.1, 128.7, 128.3, 127.9, 126.5, 126.0, 125.5, 124.8, 105.8, 105.5, 64.6, 59.7, 37.6, 15.3, 13.9. IR (ATR-FTIR) 2925, 1691, 1646, 1374, 1254, 841 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 313.1434; found: 313.1424.

Ethyl 5-Ethoxy-4,5-dihydro-[2,2'-bifuran]-3-carboxylate (14k). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoate (**13 k**) (50 mg, 0.19 mmol) and ethyl vinyl ether (**6**) (1.91 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 40 mg (83% yield) of **14k** as an yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.23 (qd, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 2H), 3.94 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.66 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 16.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 16.8, 2.6$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 156.7, 132.3, 131.7, 130.1, 127.2, 104.1, 100.5, 64.3, 60.0, 38.5, 15.3, 14.6. IR (ATR-FTIR) 2980, 2919, 2850, 1689, 1616, 1565, 1446, 1251, 840. MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 253.1076; found: 253.1075. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.⁵⁸

Ethyl 5-Ethoxy-2-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14l). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-(thiophen-2-yl)propanoate (**13l**) (50 mg, 0.18 mmol) and ethyl vinyl ether (**6**) (1.80 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 39 mg (81% yield) of **14l** as an yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.22–4.10 (m, 2H), 3.86 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.58 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 16.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 156.6, 132.2, 131.6, 130.0, 112.7, 104.1, 100.4, 64.3, 60.0, 38.5, 15.3, 14.5. IR (ATR-FTIR) 2979, 2933, 1694, 1606, 1521, 1426, 1249, 851, 822. MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 269.0842; found: 269.0844. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.⁵⁸

Ethyl 5-Ethoxy-2-propyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14o). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxohexanoate (**13o**) (50 mg, 0.21 mmol) and ethyl vinyl ether (**6**) (2.11 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 95:5) afforded 27 mg (56% yield) of **14o** as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.49 (dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.13 (qdd, $J = 7.0, 1.4, 0.7$ Hz, 2H), 3.82 (dq, $J = 9.5, 7.1, 0.6$ Hz, 1H), 3.56 (dq, $J = 9.5, 7.1, 0.6$ Hz, 1H), 3.11–2.88 (m, 1H), 2.81–2.64 (m, 2H), 2.62–2.47 (m, 1H), 1.58 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.27–1.23 (m, 3H), 1.22–1.18 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 165.8, 104.8, 101.5, 64.1, 59.5, 36.7, 29.7, 20.3, 15.2, 14.5, 13.8. IR (ATR-FTIR) 2970, 2935, 1715, 1645, 1463, 1237, 843 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 229.1440; found: 229.1443.

Ethyl 5-Ethoxy-2-isobutyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14p). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-5-methyl-3-oxohexanoate (**13p**) (50 mg, 0.20 mmol) and ethyl vinyl ether (**6**) (2.0 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 95:5) afforded 29 mg (60% yield) of **14p** as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.51 (dd, $J = 7.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.15 (qd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.84 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.58 (dq, $J = 9.5,$

7.1 Hz, 1H), 3.01 (dddd, $J = 15.9, 7.2, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.45 (dddd, $J = 13.4, 7.2, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 2.01 (dp, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 165.7, 104.6, 102.1, 64.0, 59.4, 36.6, 36.4, 27.1, 22.3, 15.1, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2959, 1699, 1644, 1465, 1370, 1265, 1246, 843 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 243.1591; found: 243.1596.

Ethyl 2-(Chloromethyl)-5-ethoxy-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14q). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-4-chloro-3-oxobutanoate (**13q**) (50 mg, 0.20 mmol) and ethyl vinyl ether (**6**) (2.0 mmol) following the general experimental procedure A. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 25 mg (52% yield) of **14q** as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (dd, $J = 7.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (dq, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.61 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 1.31–1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 161.4, 105.5, 105.3, 64.6, 60.3, 36.8, 35.8, 15.2, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2928, 1703, 1655, 1371, 1262, 1242, 841 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 235.0732; found: 235.0736.

Ethyl 5-Methoxy-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17a). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoate (**13a**) (50 mg, 0.18 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.84 mmol) following the general experimental procedure B. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 30 mg (62% yield) of **17a** as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84–7.79 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 3H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 163.2, 130.4, 129.9, 129.3, 127.6, 110.0, 102.3, 59.8, 50.0, 41.3, 24.9, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2936, 1738, 1686, 1598 1494, 1367, 1262, 841 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 263.1278; found: 263.1274.

Ethyl 2-(4-Chlorophenyl)-5-methoxy-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17b). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoate (**13f**) (50 mg, 0.16 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.64 mmol) following the general experimental procedure B. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 95:5) afforded 29 mg (60% yield) of **17b** as an yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 161.9, 136.5, 130.9, 128.3, 128.0, 110.2, 102.9, 60.1, 50.1, 41.5, 24.8, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2925, 1738, 1687, 1590, 1488, 1366, 1274, 839 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 297.0888; found: 297.0893.

Ethyl 5-Ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17c). The title compound was prepared according to general experimental procedure B from ethyl 2-bromo-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate (**13g**) (50 mg, 0.16 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.64 mmol). Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 32 mg (66% yield) of **17c** as an yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.83 (m, 2H), 7.10–7.03 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 163.8 (d, $J_{\text{CF}} = 251.9$ Hz), 162.0, 131.6 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 125.9 (d, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 114.7 (d, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 109.9, 102.2, 59.9, 50.0, 41.3, 24.8, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2930, 2857, 1713, 1613, 1509, 1463, 1245, 836 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 281.1184; found: 281.1180.

Ethyl 5-Methoxy-5-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17d). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(naphthalen-1-yl)-3-oxopropanoate (**13j**) (50 mg, 0.15 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.56 mmol) following the

general experimental procedure B. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 25 mg (52% yield) of **17d** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97–7.85 (m, 3H), 7.58 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.53–7.45 (m, 3H), 3.88 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.29–3.10 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 0.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 163.2, 133.4, 131.3, 130.12, 128.8, 128.4, 127.8, 126.6, 126.1, 125.3, 124.8, 111.6, 105.9, 59.7, 50.3, 41.1, 24.6, 13.8. IR (ATR-FTIR) 2926, 1693, 1463, 1377, 1278, 1232, 843 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 313.1434; found: 313.1433.

Ethyl 5-Ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17e). The title compound was synthesized from ethyl 3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-bromo-3-oxopropanoate (**13i**), (50 mg, 0.14 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.44 mmol) following the general experimental procedure B. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 95:5) afforded 32 mg (66% yield) of **17e** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99–7.91 (m, 2H), 7.67–7.61 (m, 4H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 2H), 7.41–7.35 (m, 1H), 4.21–4.15 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 162.9, 143.3, 140.6, 129.9, 129.0, 128.7, 127.8, 127.3, 126.5, 110.0, 102.4, 60.0, 50.1, 41.5, 25.0, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2971, 2938, 1710, 1610, 1463, 1372, 1254, 865 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 339.1591; found: 339.1593.

Ethyl 5-Methoxy-5-methyl-2-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17f). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-(thiophen-2-yl)propanoate (**13l**), (50 mg, 0.18 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.80 mmol) following the general experimental procedure B. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 95:5) afforded 34 mg (70% yield) of **17f** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 156.8, 132.2, 131.2, 130.1, 127.1, 109.8, 100.5, 60.0, 49.9, 41.3, 24.8, 14.5. IR (ATR-FTIR) 2933, 1694, 1604, 1425, 1373, 1265, 854 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 269.0842; found: 269.0838.

Ethyl 5-Methoxy-5-methyl-4,5-dihydro-[2,2'-bifuran]-3-carboxylate (17g). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoate (**13k**), (50 mg, 0.19 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.91 mmol) following the general experimental procedure B. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 33 mg (68% yield) of **17g** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82–7.76 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 156.9, 132.3, 131.3, 130.2, 127.2, 109.9, 100.6, 60.0, 50.0, 41.4, 24.9, 14.6. IR (ATR-FTIR) 2970, 1691, 1617, 1465, 1276 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 253.1071; found: 253.1065.

Ethyl 2-Isobutyl-5-methoxy-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17h). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-5-methyl-3-oxohexanoate (**13p**), (50 mg, 0.15 mmol) and 2-methoxypropene (**16**) (1.56 mmol) following the general experimental procedure B. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 99:1 then 95:5) afforded 31 mg (65% yield) of **17h** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform- d) δ 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.55 (tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H), 2.01 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 165.7, 110.6, 102.3, 59.5, 49.8, 39.4, 36.4, 27.1, 25.0, 22.5, 22.4, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2961, 1683, 1639, 1464, 1282, 725 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 243.1591; found: 243.1596.

Ethyl (3aS,7aR)-2-Phenyl-3a,5,6,7a-tetrahydro-4H-furo[2,3-b]pyran-3-carboxylate (19a). The title compound was synthesized

from ethyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoate (**13a**), (50 mg, 0.18 mmol) and 3,4-dihydropyran (**18**) (1.84 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 36 mg (71% yield) of **19a** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.84–7.76 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 3H), 5.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90–3.85 (m, 2H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.21–2.06 (m, 1H), 1.80–1.66 (m, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 164.3, 130.7, 130.0, 129.5, 127.8, 107.9, 104.1, 61.5, 59.9, 39.5, 23.5, 20.5, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2928, 1688, 1622, 1493, 1447, 1232, 883 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 275.1278; found: 275.1283.

Ethyl (3aS,7aR)-2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,5,6,7a-tetrahydro-4H-furo[2,3-b]pyran-3-carboxylate (19b). The title compound was prepared from ethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-bromo-3-oxopropanoate (**13e**) (50 mg, 0.16 mmol) and 3,4-dihydropyran (**18**) (1.60 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 85:15) afforded 28 mg (55% yield) of **19b** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.19–3.06 (m, 1H), 2.21–2.07 (m, 1H), 1.78–1.64 (m, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 163.6, 149.6, 147.1, 124.6, 123.5, 110.0, 107.8, 107.0, 103.8, 101.5, 61.6, 59.9, 39.5, 23.8, 20.6, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2920, 1693, 1600, 1488, 1447, 1374, 1245, 881 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 319.1176; found: 319.1173.

Ethyl (3aS,7aR)-2-(4-Chlorophenyl)-3a,5,6,7a-tetrahydro-4H-furo[2,3-b]pyran-3-carboxylate (19c). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoate (**13f**), (50 mg, 0.16 mmol) and 3,4-dihydropyran (**18**) (1.60 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 95:5 then 90:10) afforded 34 mg (69% yield) of **19c** as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.78–1.63 (m, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 162.9, 136.7, 130.9, 128.3, 128.1, 108.5, 104.2, 61.6, 60.1, 39.5, 23.6, 20.5, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2922, 1688, 1617, 1489, 1232, 881 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 309.0888; found: 309.0880.

Ethyl (3aS,7aR)-2-(4-Fluorophenyl)-3a,5,6,7a-tetrahydro-4H-furo[2,3-b]pyran-3-carboxylate (19d). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate (**13g**) (50 mg, 0.17 mmol) and 3,4-dihydropyran (**18**) (1.73 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 85:15) afforded 31 mg (61% yield) of **19d** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (ddd, $J = 10.1, 5.3, 2.5$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90–3.84 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 13.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.19–2.06 (m, 1H), 1.78–1.66 (m, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 164.0 ($d, J_{\text{CF}} = 251.1$ Hz), 162.9, 131.8 (d, $J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 125.9 ($d, J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 114.8 ($d, J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 107.8, 104.0, 61.5, 59.9, 39.3, 23.5, 20.4, 14.2. IR (ATR-FTIR) 2932, 1689, 1600, 1507, 1234, 844 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 293.1184; found: 293.1180.

Ethyl (3aS,7aR)-2-(Thiophen-2-yl)-3a,5,6,7a-tetrahydro-4H-furo[2,3-b]pyran-3-carboxylate (19h). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-(thiophen-2-yl)propanoate (**13l**), (50 mg, 0.18 mmol) and 3,4-dihydropyran (**18**) (1.80 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 90:10) afforded 39 mg (78% yield) of **19h** as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.34–4.18 (m, 2H), 3.91–3.84 (m, 2H), 3.15 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.20–2.03 (m, 1H), 1.75–1.65 (m, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 157.8, 132.7, 131.4, 130.8, 127.2, 106.1, 103.8, 61.6, 60.0, 39.2, 23.8, 20.6, 14.6. IR (ATR-FTIR) 2926, 1689, 1463, 1375, 1335, 1278, 1237, 802, 742 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₁₄H₁₇O₄S [M + H⁺]: 281.0842; found: 281.0847.

Ethyl (3*a*S,7*a*R)-2-(Chloromethyl)-3*a*,5,6,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[2,3-*b*]pyran-3-carboxylate (19*i*). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-4-chloro-3-oxobutanoate (**13q**) (50 mg, 0.20 mmol) and 3,4-dihydropyran (**18**) (2.0 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 80:20) afforded 30 mg (59% yield) of **19i** as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.63–4.49 (m, 2H), 4.28–4.15 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 7.2, 4.9 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.74–1.59 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 162.9, 110.0, 105.0, 60.9, 60.3, 38.2, 35.8, 21.9, 19.8, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2927, 1698, 1640, 1372, 1331, 1227, 851 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₁₁H₁₆ClO₄ [M + H⁺]: 247.0732; found: 247.0732.

Ethyl (3*a*S,6*a*R)-2-(Thiophen-2-yl)-3*a*,4,5,6*a*-tetrahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-carboxylate (21). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-(thiophen-2-yl)propanoate (**13l**) (50 mg, 0.18 mmol) and 2,3-dihydrofuran (**20**) (1.80 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 99:1 then 95:5) afforded 39.8 mg (83% yield) of **21** as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (dd, *J* = 3.9, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.34–4.22 (m, 2H), 4.11–4.04 (m, 1H), 4.02–3.95 (m, 1H), 3.83–3.71 (m, 1H), 2.21–2.13 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 159.2, 133.0, 131.0, 130.7, 127.2, 108.8, 102.0, 67.1, 60.1, 48.9, 32.5, 14.6. IR (ATR-FTIR) 2926, 1694, 1599, 1449, 1366, 1237, 809, 773 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₁₅H₁₅O₄S [M + H⁺]: 267.0691; found: 267.0694.

Ethyl 5-Methoxy-5-phenyl-2-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (23). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-(thiophen-2-yl)propanoate (**13l**) (50 mg, 0.18 mmol) and (1-methoxyvinyl)benzene (**22**) (1.8 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 99.5:0.5 to 99:1, then 98:2) afforded 36.3 mg (61% yield) of **23** as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (dd, *J* = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 4.1, 1.3 Hz, 3H), 7.47–7.34 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 4.22 (qd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 156.5, 140.1, 132.4, 131.5, 130.4, 128.7, 128.6, 127.4, 125.9, 110.6, 101.2, 60.1, 51.0, 45.9, 14.6. IR (ATR-FTIR) 2929, 2856, 1699, 1611, 1258, 1099, 1023, 837 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₁₈H₁₉O₄S [M + H⁺]: 331.1004; found: 331.0992.

Ethyl 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-phenyl-2-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (25). The title compound was synthesized from ethyl 2-bromo-3-oxo-(thiophen-2-yl)propanoate (**13l**) (50 mg, 0.18 mmol) and *tert*-butyldimethyl((1-phenylvinyl)-oxy)silane (**23**) (1.8 mmol) following the general experimental procedure C. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 99.5:0.5 then 99:1) afforded 41 mg (53% yield) of **25** as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dd, *J* = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 3H), 7.52–7.49 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 4.23 (qd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), –0.06 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 156.2, 144.6, 132.5, 131.5, 130.4, 128.3, 128.2, 127.4, 125.0, 108.7, 100.4, 60.1, 49.2, 25.9, 18.1, 14.5, –3.2, –3.4. IR (ATR-FTIR) 2924, 1699, 1613, 1449, 1258, 1098, 854 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₂₃H₃₃O₄SSi [M + H⁺]: 431.1712; found: 431.1696.

Ethyl 2-Phenylfuran-3-carboxylate (30). A 5 mL flask equipped with a stirrer bar was charged with ethyl 5-ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**14a**) (25 mg, 0.09 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (5.1 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv) followed by the addition of toluene (2.3 mL). The resulting mixture was stirred at 110 °C (oil bath) for 2 h. Upon cooling at room

temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 95:5) to afford 13.6 mg of the furan **29** in 70% yield as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02–7.94 (m, 2H), 7.46–7.37 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 157.6, 141.3, 129.9, 129.5, 128.5, 128.2, 114.0, 113.1, 60.7, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2980, 2918, 2850, 1718, 1616, 1497, 1464, 1292, 822 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₁₃H₁₃O₃ [M + H⁺]: 217.0859; found 217.0857. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁴

Ethyl 2-Phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (31). A 5 mL flask equipped with a stirrer bar was charged with ethyl 5-ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**14a**) (25 mg, 0.09 mmol), ammonium acetate (21 mg, 0.27 mmol, 3 equiv), molecular sieves 3 Å, and three drops of acetic acid followed by the addition of toluene (3 mL). The resulting mixture was stirred at 110 °C (oil bath) for 24 h. Upon cooling at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 90:10 then 85:15) to afford 14.7 mg of the pyrrole **30** (75% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 3H), 6.71 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 137.2, 132.2, 129.1, 128.2, 128.1, 117.9, 112.1, 112.0, 59.8, 14.3. IR (ATR-FTIR) 3322, 2924, 1681, 1451, 1287, 1134, 1034, 762 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₁₃H₁₁NO₂ [M + H⁺]: 216.1019; found 216.1019. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁵

Ethyl 5-Allyl-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (32). A 5 mL flask equipped with a stirrer bar was charged with ethyl 5-ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**14a**) (50 mg, 0.19 mmol) followed by the addition of dry dichloromethane (2 mL). The resulting mixture was stirred at –20 °C for 20 min, and subsequently ATMS (0.1 mL, 0.57 mmol, 3 equiv) and BF₃·OEt₂ (0.05 mL, 0.38 mmol, 2 equiv) were added. The mixture was stirred for 1 h at –20 °C and then 2 h at 0 °C. Upon heating to room temperature, the mixture was stirred for a further hour until the complete disappearance of **14a** (TLC). Finally, water was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 × 5 mL), the organic extracts were dried with Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 95:5) to afford 37 mg of the dihydrofuran **31** in 76% yield as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dq, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 2H), 7.43–7.33 (m, 3H), 5.86 (dddd, *J* = 17.1, 10.5, 7.7, 6.4 Hz, 1H), 5.24–5.12 (m, 2H), 4.87–4.76 (m, 1H), 4.12 (qd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 3.19 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.62–2.41 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 164.9, 132.9, 130.3, 129.4, 128.6, 127.7, 118.4, 102.2, 80.8, 59.8, 40.2, 36.4, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2924, 1686, 1626, 1599, 1447, 1369, 1348, 1242, 920 cm⁻¹. MS (DART) m/z calcd. for C₁₆H₁₉O₃ [M + H⁺]: 259.1329; found: 259.1327.

Ethyl (2*R*,3*S*)-2-Phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate (33). A 5 mL flask equipped with a stirrer bar was charged with ethyl 5-ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**14a**) (62 mg, 0.24 mmol) followed by the addition of dry dichloromethane (4 mL). The resulting mixture was stirred at –40 °C for 20 min, and subsequently, triethylsilane (0.1 mL, 0.67 mmol, 2.8 equiv) and BF₃·OEt₂ (0.1 mL, 0.77 mmol, 3.2 equiv) were added. The mixture was stirred at –40 °C until the consumption of **14a** and then the mixture was heating to room temperature. Finally, triethylamine (0.1 mL, 0.72 mmol, 3 equiv) and water were added. The mixture was extracted with dichloromethane (3 × 5 mL), and the solvent was dried with Na₂SO₄ and removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 90:10) to afford 33 mg of the tetrahydrofuran **32** in 62% yield as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.33 (m, 4H), 7.34–7.24 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.23–4.12 (m, 3H), 4.04 (dt, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.95 (dt, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.37–2.26 (m, 2H), 1.25

(t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 141.5, 128.5, 127.8, 125.9, 83.4, 68.5, 61.0, 52.4, 30.8, 14.3. IR (ATR-FTIR) 2980, 1730, 1453, 1373, 1256, 1028, 758 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. For $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 221.1177; found: 221.1185. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁶

Diethyl 2-Benzoylfumarate (35). A 5 mL flask equipped with a stirrer bar was charged with ethyl 5-ethoxy-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**14a**) (50 mg, 0.19 mmol) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (91 mg, 0.40 mmol, 2.1 equiv) followed by the addition of toluene (3.8 mL). The resulting mixture was stirred at 110 °C (oil bath) for 12 h. Upon cooling at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 95:5) to afford 35 mg of the benzoylfumarate **34** in 66% yield as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93–7.84 (m, 2H), 7.63–7.54 (m, 1H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 192.4, 163.9, 163.3, 145.3, 135.8, 133.9, 130.7, 128.83, 128.79, 62.5, 61.8, 14.0, 13.7. IR (ATR-FTIR) 2984, 2922, 1718, 1679, 1449, 1370, 1344, 1236, 828 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. For $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 277.1070; found: 277.1065. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁷

Ethyl 4-Hydroxybenzo[b]thiophene-5-carboxylate (36). A 5 mL flask equipped with a stirrer bar was charged with ethyl 5-ethoxy-2-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**14I**) (25.7 mg, 0.1 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (6 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv) followed by the addition of toluene (2.4 mL). The resulting mixture was stirred at 110 °C (oil bath) for 2 h. Upon cooling at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 98:2) to afford 17 mg of the benzo[b]-thiophene **35** in 80% yield as a colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.65 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 158.0, 145.8, 131.2, 127.9, 125.4, 124.5, 114.8, 106.4, 61.6, 14.4. IR (ATR-FTIR) 2922, 2853, 1664, 1619, 1466, 1396, 1268, 836, 746 cm^{-1} . MS (DART) m/z calcd. For $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 223.0423; found: 223.0421. The spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁷

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c00758>.

Copies of ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spectra for all new compounds (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

William H. García-Santos – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México C.P. 04510, Mexico; Present Address: Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México (W.H.G.-S.); Phone: +52 55 56224429; Email: william.garcia.santos1@gmail.com; Fax: + 52 55 56162203

Alejandro Cordero-Vargas – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México C.P. 04510, Mexico; orcid.org/0000-0003-1549-5977; Email: acordero@unam.mx

Author

Jorge Victoria-Miguel – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México C.P. 04510, Mexico

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c00758>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank CONACYT (project number A1-S-7825) for financial support. J.V.-M. and W.H.G.-S. thank CONACYT for graduate scholarships (grants numbers 811826 and 857265, respectively). We also thank Beatriz Quiroz-García, Celia Bustos-Brito, and Carmen García-González for technical support (NMR and MS). This study made use of UNAM's NMR lab: LURMN at IQ-UNAM, which is founded by CONACYT Mexico (Project: 0224747) and UNAM.

DEDICATION

We dedicate this paper to Professor Josep Bonjoch on the occasion of his retirement.

REFERENCES

- (1) (a) Cantrell, C. L.; Rajab, M. S.; Franzblau, S. G.; Fronczek, F. R.; Fischer, N. H. Antimycobacterial Ergosterol-5,8-endoperoxide from *Ajuga remota*. *Planta Med.* **1999**, *65*, 732–734. (b) Krishna Kumari, G. N.; Balachandran, J.; Aravind, S.; Ganesh, M. R. Antifeedant and Growth Inhibitory Effects of Some neo-Clerodane Diterpenoids Isolated from Clerodendron Species (Verbenaceae) on *Earias vitelli* and *Spodoptera litura*. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1555–1559. (c) Castro, A.; Coll, J.; Arfan, M. neo-Clerodane Diterpenoids from *Ajuga bracteosa*. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1036–1041. (d) Paul, I. C.; Sim, G. A.; Hamor, T. A.; Robertson, J. M. The Structure of Clerodin: X-Ray analysis of Clerodin Bromo-lactone. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4133–4145.
- (2) Schroeder, D. R.; Nakanishi, K. A Simplified Isolation Procedure for Azadirachtin. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 241–244.
- (3) (a) Zhang, C.-G.; Chou, G.-X.; Mao, X.-D.; Yang, Q.-S.; Zhou, J.-L. Nepetaefolins A-J, Cytotoxic Chinae and Abietane Diterpenoids from *Caryopteris nepetaefolia*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1742–1749. (b) von Dreele, R. B.; Pettit, G. R.; Ode, R. H.; Perdue, R. E.; White, J. D.; Manchand, P. S. Crystal and molecular structure of the unusual spiro dihydrofuran diterpene nepetaefolin. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6236–6240. (c) White, J. D.; Manchand, P. S. Structure of nepetaefolin, a prefulvanoid diterpene. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5527–5528.
- (4) (a) Amin, M.; Liang, X.; Ma, X.; Dong, J.-D.; Qi, S.-H. New pyrone and cyclopentenone derivatives from marine-derived fungus *Aspergillus sydowii* SCSIO 00305. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *35*, 318–326. (b) Steyn, P. S.; Vleggaar, R. Austocystins. Six Novel Dihydrofuro[3',2':4,5]furo[3,2-b]xanthenones from *Aspergillus ustus*. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1974**, *1*, 2250–2256.
- (5) (a) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Calvo, R. L.; Churchill, M. R.; Churchill, D. G. Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydrofurans by Reaction of Rhodium-Stabilized Vinylcarbenoids with Vinyl Ethers. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2641–2645. (b) Lee, Y. R.; Suk, J. Y. Efficient synthesis of dihydrofurans and furans by rhodium(II)-catalyzed reactions of cyclic diazoacetyl compounds. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2359–2367. (c) Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Grass, S. Asymmetric Synthesis of Dihydrofurans via Rh(II)-Catalyzed Cyclopropanation-Rearrangement of Enol Ethers with 1-(Silyloxy)vinyl Diazoacetates. *Synlett* **2005**, 1397–1400. (d) Liu, C.-R.; Zhu, B.-H.; Zheng, J.-C.; Sun, X.-L.; Xie, Z.; Tang, Y. Highly diastereoselective synthesis of dihydrofurans and dihydropyroles via

- pyridine catalyzed formal [4+1] annulation. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1342–1344. (e) Zhou, J.-L.; Liang, Y.; Deng, C.; Zhou, H.; Wang, Z.; Sun, X.-L.; Zheng, J.-C.; Yu, Z.-X.; Tang, Y. Tunable Carbonyl Ylide Reactions: Selective Synthesis of Dihydrofurans and Dihydrobenzoxepines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7874–7878. (f) Xia, L.; Lee, Y. R. Efficient One-Pot Synthesis of Multi-Substituted Dihydrofurans by Ruthenium(II)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Cyclic or Acyclic Diazodicarbonyl Compounds with Olefins. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2361–2374. (g) Aponte-Guzmán, J.; Phun, L. H.; Cavitt, M. A.; Taylor, J. E.; Davy, J. C.; France, S. Catalytic, Cascade Ring-Opening Benzannulation of 2,3-Dihydrofuran *O,O*- and *N,O*-Acetals. *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22, 10405–10409. (h) Yoshida, J.; Yano, S.; Ozawa, T.; Kawabata, N. Regioselective synthesis of dihydrofurans from 2,2-dibromo-1,3-diketone and olefin using copper. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2817–2820. (i) Lee, Y. R.; Yoon, S. H.; Seo, Y.; Kim, B. S. Rhodium(II)-Catalyzed Reaction of Iodonium Ylides with Conjugated Compounds: Efficient Synthesis of Dihydrofurans, Oxazoles, and Dihydrooxepines. *Synthesis* **2004**, 2004, 2787–2798.
- (6) (a) Chuang, C.-P.; Tsai, A.-I. Pyridinium Ylides in the Synthesis of 2,3-Dihydrofurans. *Synthesis* **2006**, 2006, 675–679. (b) Feng, J.; Lin, L.; Yu, K.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Synthesis of Dihydrofurans via Organocatalytic Domino Michael-Alkylation Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1305–1310. (b) Sahoo, S. C.; Maity, R.; Pan, S. C. DBU-Mediated Addition of α -Nitroketones to α -Cyano-enones and α,β -Unsaturated α -Ketoesters: Synthesis of Dihydrofurans and Conjugated Dienes. *ACS Omega* **2019**, 4, 2792–2803.
- (7) (a) Matsumoto, R.; Nishino, H. Advanced Synthesis of Dihydrofurans: Effect of Formic Acid on the Mn(III)-Based Oxidation. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 1807–1816. (b) Li, P.; Zhao, J.; Xia, C.; Li, F. Direct Oxidative Coupling of Enamides and 1,3-Dicarbonyl Compounds: A facile and Versatile Approach to Dihydrofurans, Furans, Pyrroles and Dicarbonyl Enamides. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5992–5995.
- (8) Lee, Y. R.; Kim, B. S. A Facile Synthesis of Dihydrofurans Utilizing Silver(I)/Celite Promoted Oxidative Cycloaddition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2095–2098.
- (9) (a) Yi, H.; Liao, Z.; Zhang, G.; Zhang, G.; Fan, C.; Zhang, X.; Bunel, E. E.; Pao, C.-W.; Lee, J.-F.; Lei, A. Evidence of Cu^I/Cu^{II} Redox Process by X-ray Absorption and EPR Spectroscopy: Direct Synthesis of Dihydrofurans from β -Ketocarbonyl Derivatives and Olefins. *Chem. – Eur. J.* **2015**, 21, 18925–18929. (b) Naveen, T.; Kancherla, R.; Maiti, D. Radical Based Strategy toward the Synthesis of 2,3-Dihydrofurans from Aryl Ketones and Aromatic Olefins. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5446–5449.
- (10) Lee, Y. R.; Kim, B. S.; Kim, D. H. Cerium Ammonium Nitrate (CAN)-Mediated Oxidative Cycloaddition of 1,3-Dicarbonyls to Conjugated Compounds. Efficient Synthesis of Dihydrofurans, Dihydrofurocoumarins, Dihydrofuroquinolines, Dihydrofurophenalones, and Furonaphthoquinone Natural Products. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8845–8853.
- (11) Guo, L.-N.; Wang, S.; Duan, X.-H.; Zhou, S.-L. Iron-Catalyzed Tandem Cyclization of Olefinic Dicarbonyl Compounds with Benzylic Csp³-H Bonds for the Synthesis of Dihydrofurans. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4803–4806.
- (12) (a) Fumagalli, G.; Boyd, S.; Greaney, M. F. Exploiting photoredox catalysis for the synthesis of tetra- and dihydrofurans. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2571–2573. (b) Quintavalla, A.; Veronesi, R.; Carboni, D.; Martinelli, A.; Zaccheroni, N.; Mummolo, L.; Lombardo, M. Chemodivergent Photocatalytic Synthesis of Dihydrofurans and β,γ -Unsaturated Ketones. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3267–3282.
- (13) García-Santos, W. H.; Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. Visible-Light Photocatalytic Preparation of 1,4-Ketoaldehydes and 1,4-Diketones from α -Bromoketones and Alkyl Enol Ethers. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4092–4096.
- (14) García-Santos, W. H.; Ordóñez-Hernández, J.; Farfán-Paredes, M.; Castro-Cruz, H. M.; Macías-Ruvalcaba, N. A.; Farfán, N.; Cordero-Vargas, A. Dibromo-BODIPY as an Organic Photocatalyst for Radical-Ionic Sequences. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 16315–16326.
- (15) Li, L.; Babaoglu, E.; Harms, K.; Hilt, G. Expanding Blaise-Type Reactions towards Indium-Mediated Transformations of α -Bromo- β -keto Esters with Nitriles. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4543–4547. (16) See the SI for the full optimization table.
- (17) Liu, Y.; Li, H.; Chiba, S. Photoinduced Cross-Coupling of Aryl Iodides with Alkenes. *Org. Lett.* **2021**, 23, 427–432.
- (18) de Nanteuil, F.; Waser, J. Catalytic [3+2] Annulation of Aminocyclopropanes for the Enantiospecific Synthesis of Cyclopropylamines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 12075–12079.
- (19) Mahecha-Mahecha, C.; Lecornué, F.; Akinari, S.; Charote, T.; Gamba-Sánchez, D.; Ohwada, T.; Thibaudeau, S. Sequential Suzuki-Miyaura Coupling/Lewis Acid-Catalyzed Cyclization: An Entry to Functionalized Cycloalkane-Fused Naphthalenes. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6267–6271.
- (20) Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. Investigations into the Regioselective C-Deuteration of Acyclic and Exocyclic Enolates. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 634–641.
- (21) Lee, N. E.; Buchwald, S. L. Asymmetric Hydrogenation of Enamines with Chiral Titanocene Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5985–5986.
- (22) (a) Jurczak, J.; Pikul, S. Novel Oxidative Opening of 2,5-Disubstituted Furan Ring. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3039–3040. (b) Adger, B. M.; Barrett, C.; Brennan, J.; McKerverey, M. A.; Murray, R. W. Oxidation of Furans with Dimethyldioxirane. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1553–1554. (c) Adger, B. J.; Barrett, C.; Brennan, J.; McGuigan, P.; McKerverey, M. A.; Tarbit, B. Oxidation of Furans with Dimethyldioxirane. Interception of Malealdehyde and Related Aldehydes via Wittig Reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1220–1222.
- (23) Reyes, Y.; Mead, K. Acetoxy-Substituted Cyclopropane Dicarbonyls as Stable Donor-Acceptor-Acceptor Cyclopropanes. *Synthesis* **2015**, 47, 3020–3026.
- (24) Jung, C.-K.; Wang, J.-C.; Krische, M. J. Phosphine-Mediated Reductive Condensation of Gamma-Acyloxy Butynoates: a Diversity Oriented Strategy for the Construction of Substituted Furans. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4118–4119.
- (25) Lonzi, G.; López, L. A. Regioselective Synthesis of Functionalized Pyrroles via Gold(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives and Nitriles. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1948–1954.
- (26) Gowrisankar, S.; Kim, H. S.; Lee, H. S.; Kim, J. N. An Expeditious Synthesis of Substituted Pyrrolidines and Tetrahydrofurans Starting from Baylis-Hillman Adducts. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1844–1846.
- (27) Adamo, M. F. A.; Bellini, G.; Suresh, S. Two Tandem Sequential Reactions Catalyzed by [Au], N-Heterocyclic Carbenes (NHC) and Organic Bases. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5784–5788.