



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**DESARROLLO DE UNA SÍNTESIS TOTAL  
ENANTIOSELECTIVA PARA LA (+)-9-OXOEURYOPSINA**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTORA EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. ANA LUISA SILVA PORTILLO**

**TUTOR: DR. LUIS ÁNGEL MALDONADO GRANIEL**

**INSTITUTO DE QUÍMICA**



**MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013**

Jurado	
Presidente	Dra. Martha Eugenia Albores Velasco
Vocal	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora
Vocal	Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Secretario	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Esta tesis se realizó en el laboratorio 2-3 del  
**Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México,**  
bajo la dirección del  
**Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel,**  
mediante una beca del  
***Programa de Apoyos para la Superación Académica (PASPA) de la UNAM***

*Publicación:*

Ana L. Silva, Rubén A. Toscano, and Luis A. Maldonado

*J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5282-5292

*“An Enantioselective Approach to Furanoeremophilanes: (+)-9-Oxoeryopsin”*

*Ponencias:*

- Presentación: Oral

QuimiUNAM 2009

*“Estudios Tendientes a la Síntesis Enantioselectiva de la 9-Oxoeryopsina”*

- Presentación Oral

Simposio Interno 2010 del Instituto de Química

*“Síntesis Enantioselectiva de la 9-Oxoeryopsina”*

A mi madre

Raquel Portillo Hernández

por su cariño, ejemplo y dedicación

A mi esposo

Manuel Jesús Martín Peniche

por su apoyo, comprensión y cariño.

Por compartir conmigo la vida

A mi hermana

María de Lourdes

y mis sobrinos

Gabriela y Jorge Alberto,

por formar parte de mi vida

## *Agradecimientos*

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por todo lo que de ella he recibido.

Al **Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel**, por compartir sus conocimientos, por sus enseñanzas y asesorías; porque el participar en sus diferentes proyectos me ha dado una gran satisfacción y crecimiento profesional.

Al **Dr. Raymundo Cea Olivares**, por el apoyo que me brindó para realizar mis estudios de doctorado.

Al **Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo**, por su respaldo para concluir estos estudios.

A la **Dirección General de Asuntos del Personal Académico**, por la beca que me otorgó a través del Programa de Apoyos para la Superación Académica (PASPA) de la UNAM.

A los miembros del jurado, **Dra. Martha Eugenia Albores Velasco**, **Dr. Gustavo Alberto García de la Mora**, **Dr. René Miranda Ruvalcaba**, por sus sugerencias y oportunos comentarios al presente manuscrito.

Al **Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez**, por las observaciones efectuadas en la tesis, sus enseñanzas, su amistad y por todo el apoyo que me otorgó para la realización del presente proyecto.

Al **Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo**, miembro de mi jurado y comité tutor, por sus valiosos consejos y oportunas sugerencias durante el desarrollo de la presente investigación y el manuscrito de la tesis.

Al **Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff**, miembro de mi comité tutor, por sus comentarios y observaciones durante la ejecución de este proyecto.

Al **Dr. Fernando Cortés Guzmán**, por la oportuna determinación teórica de las curvas de dicroísmo circular del producto sintetizado en esta investigación y la de su enantiómero.

Al **Dr. Ignacio Regla Contreras** y al **Dr. Carlos M. Cerda García-Rojas**, por su respaldo en la determinación de las rotaciones ópticas a diferentes longitudes de onda del sesquiterpeno sintetizado en este trabajo.

Al **Dr. Rubén Sánchez Obregón**, por su amistad y todo el apoyo que me brindo a lo largo de esta investigación.

A personal académico de las diferentes secciones de apoyo académico, por sus valiosas determinaciones: **Q. Eréndira García Ríos** (IR, rotaciones ópticas), **M. en C. Elizabeth Huerta Salazar** (IR, rotaciones ópticas), **Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya** (IR, rotaciones ópticas, UV, DCE), **Dr. Francisco Javier Pérez Flores** (EMBR), **I.Q. Luis Velasco Ibarra** (EMAR), **M. en C. Simón Hernández Ortega** (rayos X).

**Dr. Rubén Alfredo Toscano**, por la determinación de las configuraciones absolutas (rayos X). **Dra. Beatriz Quiroz García**, por su amistad y determinación de los espectros de RMN bidimensionales. **Q. María de los Ángeles Peña González**, por su apoyo, amistad y determinación de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN.

A mis **amigos y compañeros**.

**Gracias**

## TABLA DE CONTENIDO

Jurado .....	i
Publicaciones y Ponencias .....	ii
Dedicatorias.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Tabla de Contenido .....	vi
Resumen .....	viii
Abstract .....	ix
Abreviaturas .....	x
<i>Capítulo 1</i>	
Introducción y Antecedentes.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
1.1 Metodologías de síntesis de furanoeremofilanos.....	2
1.1 1 Construcción del anillo de furano (C) sobre el sistema de decalina (anillos A y B).....	2
1.1 2 Formación del anillo A sobre un sistema de furanoquinona, que representa a los anillos B y C.....	14
1.1 3 Acoplamiento de los anillos A y C, seguido de la construcción del anillo B mediante un proceso intramolecular .....	19
1.1 4 Formación simultáneas de los anillos B y C, a partir de un precursor monocíclico (anillo A) .....	23
1.2 Estrategia de síntesis de la (+)-9-oxoeuryopsina .....	25
1.3 Adiciones conjugadas asimétricas de reactivos organometálicos, catalizadas con cobre.....	26
1.3 1 Adiciones conjugadas asimétricas de reactivos de organozinc, catalizadas con cobre .....	27
1.3 1 Adiciones conjugadas asimétricas de reactivos de organoaluminio, catalizadas con cobre.....	38
1.3 3 Mecanismo de reacción de adiciones conjugadas asimétricas de R <sub>2</sub> Zn y R <sub>3</sub> Al a enonas, catalizadas con cobre.....	43
<i>Capítulo 2</i>	
Objetivos e Hipótesis	
2.1 Objetivo General .....	45
2.2 Objetivos Específicos.....	45
2.3 Hipótesis .....	46

### Capítulo 3

Discusión de Resultados.....	47
3.1 Preparación de materias primas	
3.1 1 Síntesis de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona.....	48
3.1 2 Síntesis del 4-metil-3-furaldehído.....	50
3.2 Reacciones de adición conjugada-alquilación en tándem	
3.2 1 Reacciones de dialquilación 2,3 en tándem de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona con el dimetilcuprato de litio y el 3-(bromometil)furano, 3-(clorometil)furano y tosilato de 3-(furanil)metilo.....	98
3.2 2 Reacciones de adición conjugada-condensación aldólica enantioselectivas catalíticas en tándem.....	106
3.3 Reacciones de condensación aldólica entre la 2-metilciclohexanona y el 3-furaldehído.....	122
3.4 Reacción de los aldoles <i>trans-syn</i> y <i>trans-anti</i> con TCDI.....	136
3.5 Reacción de los imidazoditioatos y el imidazo <i>S</i> -tioato con <i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnH y el ACHN.....	153
3.6 Conversión de la cetona en la (+)-9-oxoeuryopsina.....	161

### Capítulo 4

Conclusiones.....	187
-------------------	-----

### Capítulo 5

Parte Experimental.....	191
-------------------------	-----

### Capítulo 6

Publicación.....	295
------------------	-----



## Resumen

En el presente trabajo se describe la primera síntesis total enantioselectiva de un furanoeremofilano natural, la (+)-9-oxoeruyopsina, en una secuencia de siete pasos, con un rendimiento global de 7.0% a partir de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona.

El paso clave de la síntesis consistió en llevar a cabo la secuencia de reacciones de adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica en tándem, empleando la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona, el 4-metil-3-furaldehído y el  $\text{Me}_3\text{Al}$ , en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**. Esta transformación asimétrica catalítica permite la construcción de un centro cuaternario quiral, lo que representa una herramienta importante para obtener moléculas complejas con centros estereogénicos cuaternarios.

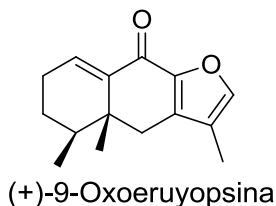
La reacción de los aldoles *trans-syn* y *trans-anti* con TCDI no genera los imidazo O-tioatos ( $\text{O-C=S}$ ) esperados, sino que en su lugar se obtuvieron como productos principales los imidazoditioatos ( $\text{S-C=S}$ ), aislándose además para el aldol *trans-syn*, el imidazo S-tioato ( $\text{S-C=O}$ ), los imidazocarboxilatos ( $\text{O-C=O}$ ) y los 1*H*-imidazolilos.

La desulfuración-reductora de los imidazoditioatos se realizó con *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y ACHN, dando la cetona que se homologó al ácido carboxílico insaturado a través de la formación de las cianhidras, deshidratación de éstas al nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado e hidrólisis del nitrilo.

A partir del ácido carboxílico insaturado se efectuó la formación del anillo central de la (+)-9-oxoeruyopsina, mediante la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts del cloruro de ácido correspondiente.

La configuración absoluta 4*S*,5*R* de la (+)-9-oxoeruyopsina, se determinó por difracción de rayos X empleando el método de dispersión anómala.

La síntesis del 4-metil-3-furaldehído se efectuó en una secuencia de seis pasos, con un rendimiento global de 31%, mediante la formación del yodoacetal obtenido de la metacroleína, conversión de éste al nitroacetal, reacción de Henry para dar el acetal nitrodiol, hidrólisis ácida del acetal, generación del 4-metil-3-furanmetanol por tratamiento básico y oxidación al furano aldehído.



## Abstract

In this work we describe the first enantioselective total synthesis of a natural furanoeremophilane, (+)-9-oxoeuryopsin, in a seven steps sequence with an overall yield of 7.0% from 2-methyl-2-cyclohexen-1-one.

The key step of the synthesis was a catalytic asymmetric tandem conjugate addition-aldol condensation sequence reactions, using 2-methyl-2-cyclohexen-1-one, 4-methyl-3-furaldehyde and  $\text{Me}_3\text{Al}$ , in the presence of catalytic amounts of  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  and phosphoramidite ligand (*S,R,R*)-**123a**. This catalytic asymmetric tandem transformation allows the formation of a quaternary chiral center, which represents an important tool to obtain complex molecules with quaternary stereogenic centers.

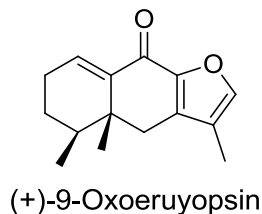
The reaction of the *trans-syn* and *trans-anti* aldols with TCDI does not produce the expected imidazo *O*-thioates ( $\text{O}-\text{C}=\text{S}$ ), but the imidazodithioates ( $\text{S}-\text{C}=\text{S}$ ) were obtained instead as main products. In addition, of the *trans-syn* aldol, the imidazo *S*-thioate ( $\text{S}-\text{C}=\text{O}$ ), the imidazocarboxylates ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) and the 1*H*-imidazolyles were also isolated.

Reductive desulfurization of imidazodithioates was performed with *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  and ACHN, yielding the ketone which was homologated to the unsaturated carboxylic acid through cyanohydrins formation and dehydration to the  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitrile and hydrolysis.

From the unsaturated carboxylic acid the central ring of (+)-9-oxoeuryopsin was constructed by an intramolecular Friedel-Crafts cyclization of the corresponding acid chloride.

The absolute configuration 4*S*,5*R* of (+)-9-oxoeuryopsin, was secured by X-ray diffraction using the anomalous dispersion method.

The synthesis of 4-methyl-3-furaldehyde was performed in a six steps sequence with an overall yield of 31%, by forming a iodoketal from methacrolein, its conversion to a nitroketal, a Henry reaction to give a ketal nitrodiol, the acid hydrolysis of the ketal, base treatment for the formation of 4-methyl-3-furanmethanol and oxidation to furaldehyde.



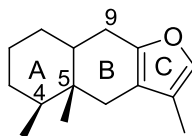
Ac	acetilo
ACHN	1,1'-azobis(ciclohexancarbonitrilo)
AIBN	azobis(isobutironitrilo)
ar	abundancia relativa
Bn	bencilo
c	cuádruple
cat.	catalizador
ccf	cromatografía en capa fina
COSY	espectroscopía de correlación (correlation spectroscopy)
CuTC	2-tiofencarboxilato de cobre
d	doble
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DAIB	diacetoxiyodobenceno
dba	dibenzilidenacetona
DBU	1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno
DCE	dicroísmo circular electrónico
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEG	dietilenglicol
DEPT	aumento sin distorsión por transferencia de polarización (distortionless enhancement by polarisation transfer)
DHP	dihidropirano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAc	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EMAR	espectro de masas de alta resolución
EMBR	espectro de masas de baja resolución
equiv.	equivalentes
FAB	bombardeo con átomos rápidos (fast atom bombardment)
HMBC	correlación heteronuclear de múltiples enlaces (heteronuclear multiple bond correlation)
HMPA	hexametilfosforamida
HSQC	correlación heteronuclear cuántica sencilla (heteronuclear single quantum correlation)
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
LDA	diisopropilamiduro de litio
LHMDS	hexametildisilazida de litio
L-selectrid	tri-sec-butilborohidruro de litio
m	multiplete.

<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
Ms	mesilo, metansulfonilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY 2D	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser bidimensional (nuclear Overhauser effect spectroscopy 2 dimensional)
PCC	clorocromato de piridinio
Piv	pivaloilo
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
py	piridina
q	quíntuple
RCM	metátesis con cierre de anillo
Red-Al	hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio
s	simple
sept	séptuple
sext	séxtuple
t	triple
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS	<i>t</i> -butildimetilsilano
TC	2-tiofencarboxilato
TCDI	tiocarbonildiimidazol
Tf	triflato
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TIPS	triisopropilsilano
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetrametiletildiamina
TMS	tetrametilsilano y trimetilsililo
TPAP	perrutenato de tetra- <i>n</i> -propilamonio
trisilhidrazina	(2,4,6-triisopropilbencensulfonil)hidracina
Ts	tosilo, <i>p</i> -toluensulfonilo
UV	ultravioleta
$\delta$	desplazamiento químico
$\epsilon$	absortividad molar
$\lambda$	longitud de onda
$\theta$	elipticidad molar

***CAPÍTULO 1***

**INTRODUCCIÓN  
Y ANTECEDENTES**

Los furanoeremofilanos (fig. 1) constituyen el grupo más numeroso de los sesquiterpenos que contienen un anillo furánico,<sup>1</sup> encontrándose ampliamente distribuidos en plantas de varios géneros (*Euryops*, *Ligularia*, *Psacalium*, *Senecio* entre otros) pertenecientes a la familia Asteraceae. Las características estructurales comunes a todos los miembros de esta clase de productos naturales son: un sistema tricíclico de decalin[2,3-b]furano, dos metilos *syn* en los átomos de carbono C-4 y C-5 y un metilo en C-11. Adicionalmente, pueden presentar diversos grados de oxidación en las posiciones 3, 6 y 9 del sistema decalínico, el cual generalmente prefiere la fusión *cis*.



**Figura 1.** Esqueleto básico de los furanoeremofilanos

La interesante estructura de estos compuestos, así como la actividad biológica mostrada por algunos de ellos (citotóxica, anfúngica, fitotóxica, antiinflamatoria, antibacteriana y antihiper glucémica, entre otras), ha atraído la atención de muchos químicos sintéticos,<sup>2,3</sup> de tal forma que se han descrito en la literatura algunas estrategias exitosas para su síntesis, las cuales hasta el momento se han llevado a cabo de manera racémica; aunque existen algunas transformaciones entre furanoeremofilanos naturales. Un problema común en la síntesis de los furanoeremofilanos, consiste en poder establecer la estereoquímica *cis* de los grupos metilos vecinales y la de la fusión del sistema de decalina.

Las diferentes estrategias empleadas para la síntesis de estos compuestos, se pueden clasificar de acuerdo al orden en el cual se va generando el sistema tricíclico, pudiéndose llevar a cabo mediante:

- i) la construcción del anillo de furano (C) sobre el sistema de decalina (anillos A y B)
- ii) la formación del anillo A sobre un sistema de furanoquinona, que representa a los anillos B y C
- iii) el acoplamiento inicial de los anillos A y C, seguido de la construcción del anillo B mediante un proceso intramolecular y
- iv) la formación simultánea de los anillos B y C, a partir de un precursor monocíclico (anillo A)

<sup>1</sup> Hikino, H.; Konno C. *Heterocycles* **1976**, *4*, 817-870.

<sup>2</sup> Graham, S. L.; Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Plavac, F.; White, C. T. *The Total Synthesis of Natural Products*, ApSimon, J. (Ed.) John Wiley and Sons, New York, **1983**, *5*, pp. 202-212 y 529.

<sup>3</sup> Allen, A. J.; Vaillancourt, V.; Albizati, K. F. *OPPI* **1994**, *26*, 1-84.

## 1.1 Metodologías de síntesis de furanoeremofilanos

### 1.1.1 Construcción del anillo de furano (C) sobre el sistema de decalina (anillos A y B)

El trabajo pionero de síntesis de un eremofilano, el cual presenta la cadena de tres carbonos incorporada dentro de un anillo de butenólida, fue descrito por Piers y colaboradores<sup>4,5</sup> (Esquema 1). Ellos llevaron a cabo la síntesis de la ( $\pm$ )-eremofilenólida **1a** y la ( $\pm$ )-tetrahidroligularenólida **1b** utilizando como intermediario clave la enona **2**, sobre la cual se llevó a cabo la construcción del anillo heterocíclico de 5 miembros. Dado que la síntesis de la enona **2** a través de la anillación de Robinson de la 2,3-dimetilciclohexanona **3** con la metil vinil cetona o un precursor de ésta, dio lugar al producto en rendimientos muy bajos (15%) y como una mezcla de epímeros, los autores desarrollaron una ruta alternativa para este compuesto. Después de la protección de la posición 6 de la 2,3-dimetilciclohexanona **3**, se llevó a cabo una reacción de alquilación<sup>6</sup> con el 3-bromopropionato de etilo en presencia de *t*-BuOK, obteniéndose una mezcla de ceto ésteres **4**. La remoción del grupo bloqueador con KOH dio lugar a los cetoácidos **5**, cuyo tratamiento con Ac<sub>2</sub>O y AcONa produjo las lactonas de enol **6a** y **6b** en una relación 9 a 1. El isómero mayoritario por reacción con MeLi, seguido del tratamiento sucesivo primero ácido y después básico, condujo a **2** en un rendimiento global de 30%.

A continuación, la enona **2** se convirtió en el  $\beta$ -cetoéster **7** mediante la secuencia mostrada y no de una manera más directa (empleando carbonato de dimetilo por ejemplo), dado que se encuentra descrito<sup>7</sup> que enonas similares dan lugar a la carbometoxilación tanto en C<sub>1</sub> como en C<sub>3</sub>. El  $\beta$ -cetoéster **7** se alquiló con el bromoacetato de metilo y el ceto diéster obtenido se hidrolizó y descarboxiló a la enona ácido **8**. La hidrogenación catalítica de este último compuesto con Pd/C produjo de manera cuantitativa una mezcla de los ceto ácido **9a** y **9b** en una relación 3:2, mientras que empleando Rh/C en una solución de NaOH en etanol dio lugar a una mezcla de hidroxiaácidos, los cuales se oxidaron en el seno de la reacción con RuO<sub>2</sub>-NaIO<sub>4</sub>, generándose la mezcla diastereoisómerica de los ceto ácidos **9a** y **9b** en una relación 2:3. Finalmente, el tratamiento del ceto ácido **9b** con *p*-TsOH generó la ( $\pm$ )-11-desmetileremofilenólida **10a**, que por alquilación con CH<sub>3</sub>I produjo el butenólido **1a**.

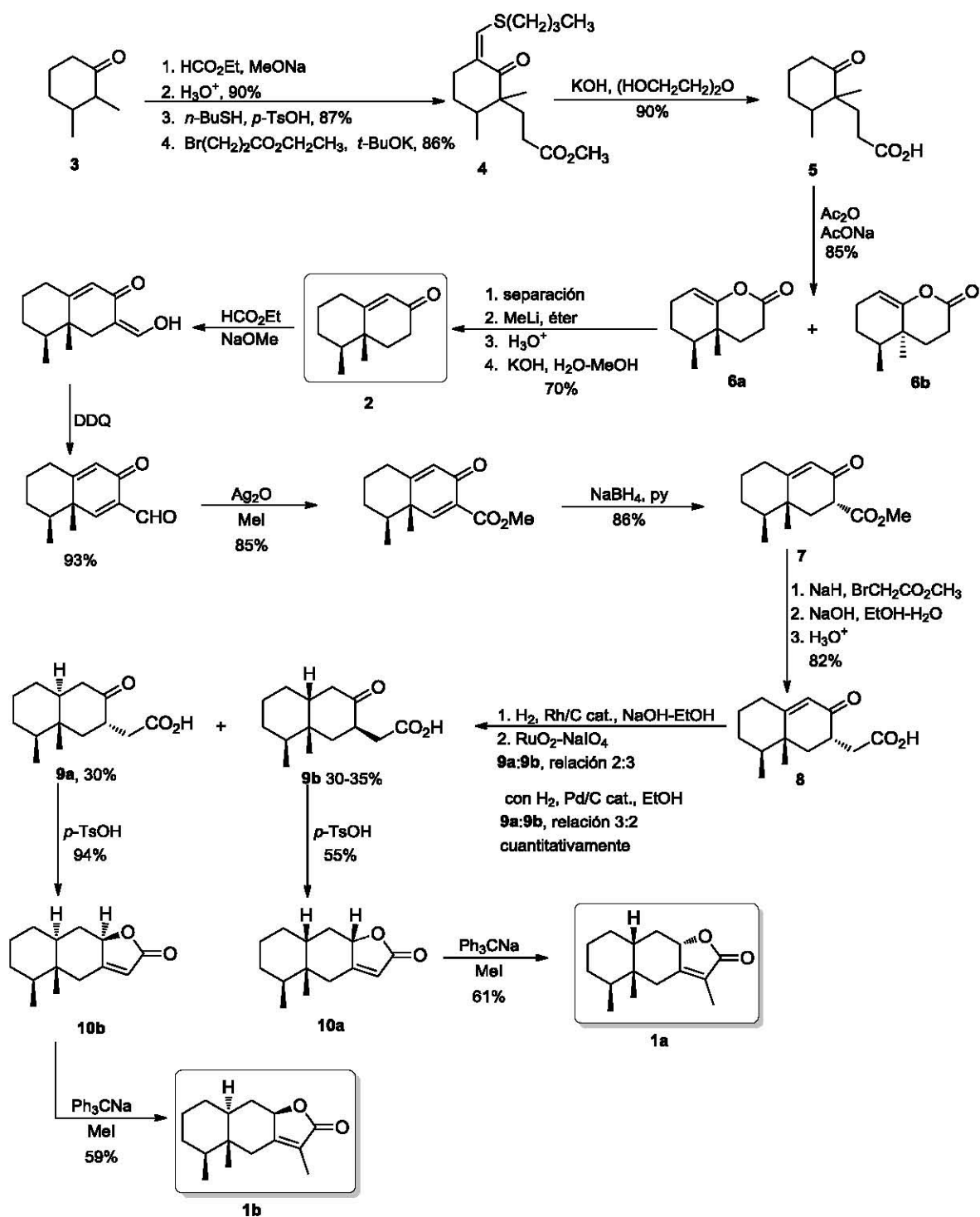
<sup>4</sup> Piers, E.; Geraghty, M. B.; Smillie, R. D. *Chem. Comm.* **1971**, 614.

<sup>5</sup> Piers, E.; Geraghty, M. B. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2166-2173.

<sup>6</sup> Piers, E.; Britton, R. W.; DeWaal, W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 831-840.

<sup>7</sup> Wenkert, E.; Jackson, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5601-5605.

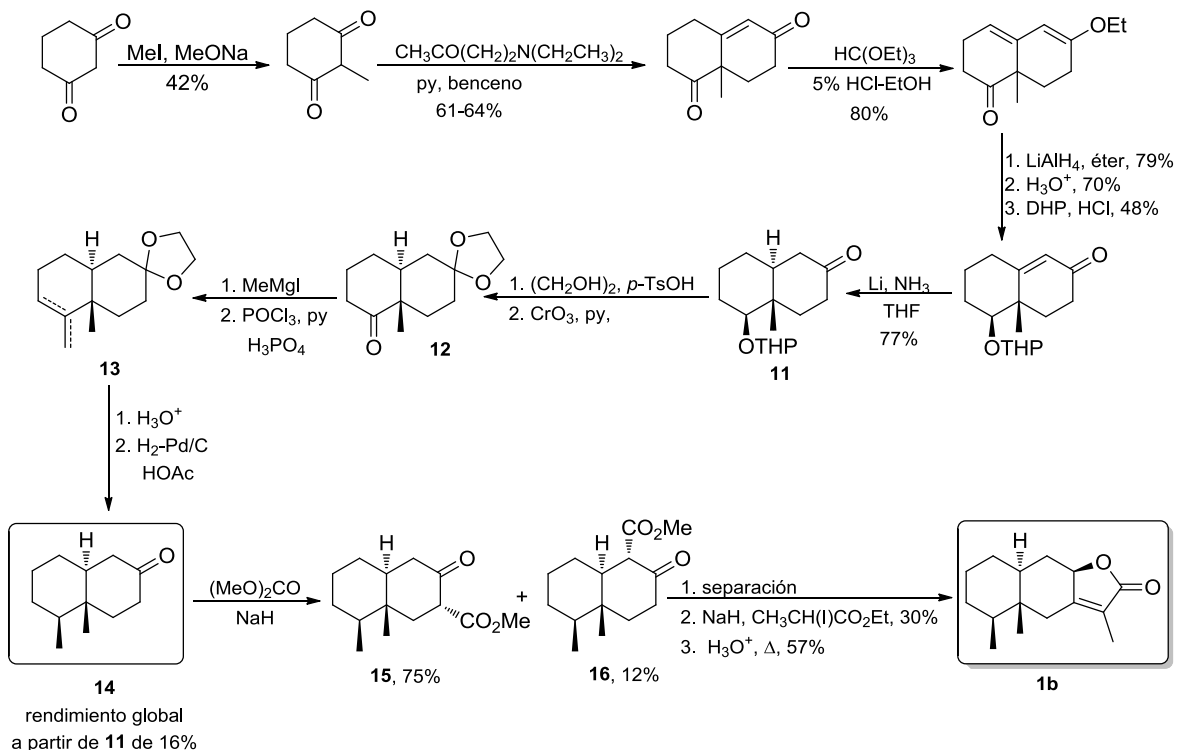
Esta misma secuencia de reacciones llevadas a cabo sobre el ceto ácido **9a** condujo sucesivamente a la (±)-11-desmetiltetrahidroglugarenólida **10b** y al butenólido **1b**.



Esquema 1. Síntesis de Piers de la (±)-eremofilénolida **1a** y la (±)-tetrahidroglugarenólida **1b**



Takahashi y Tatee<sup>8,9</sup> (Esquema 2) describieron la segunda síntesis de **1b** haciendo uso del ceto éter **11**, el cual se obtuvo a partir de la 1,3-ciclohexanodiona mediante una secuencia de 7 pasos. La protección de la cetona como el cetal cíclico ocurrió con la liberación simultánea del grupo tetrahidropiraniilo, generándose el alcohol cetal que se oxidó con CrO<sub>3</sub> en piridina a la cetona **12**. La reacción de esta última con MeMgI produjo el alcohol, que se deshidrató con POCl<sub>3</sub> y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en piridina a la mezcla de olefinas **13**. La remoción del cetal, seguido de la hidrogenación catalítica de los alquenos dio la dimetildecadona **14** de manera estereoselectiva, siendo éste el intermediario clave a partir del cual se llevó a cabo la construcción del anillo de furano. La metoxicarbonilación de la dimetildecadona **14** generó la mezcla de β-cetoésteres **15** y **16** en 75% y 12% de rendimiento, respectivamente. La alquilación del β-cetoéster **15** con el α-yodopropionato de etilo en presencia de NaH produjo los productos C- y O-alkilados en 30% y 26% de rendimiento, respectivamente. Por último, la hidrólisis y descarboxilación del producto C-alkilado generó la (±)-tetrahidroligularenólida **1b**.



Esquema 2. Síntesis de Takahashi y Tatee de la (±)-tetrahidroligularenólida **1b**

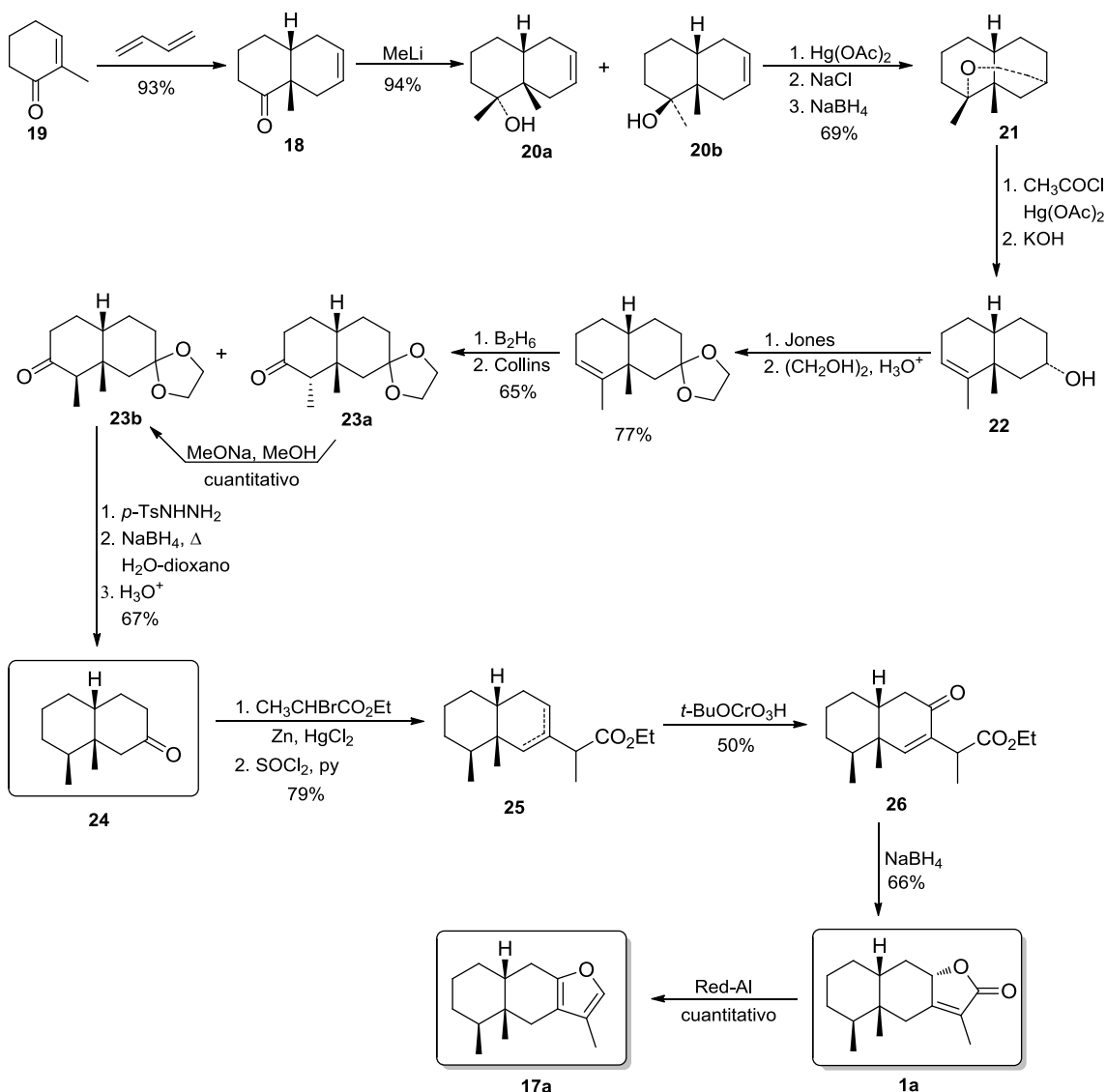
<sup>8</sup> Tatee, T.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **1973**, 929-932.

<sup>9</sup> Tatee, T.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 281-284.

Kitahara y colaboradores<sup>10</sup> (Esquema 3) llevaron a cabo la síntesis de la (±)-eremofilenólida **1a** y del (±)-furaneremofilano **17a** a partir de la octalona **18**, la cual se obtuvo mediante una reacción de Diels-Alder entre la 2-metil-2-ciclohexenen-1-ona **19** y el butadieno. La reacción de la octalona **18** con MeLi dio lugar a la mezcla diastereoisomérica de alcoholes **20a** y **20b** en una relación 2:1. Cuando la mezcla se expuso a las condiciones de oximercuración, solo el isómero mayoritario reaccionó dando lugar al éter **21**. El tratamiento del éter **21** con CH<sub>3</sub>COCl en presencia de Hg(OAc)<sub>2</sub> como catalizador condujo a un cloroacetato, el cual en medio básico se convirtió en el alcohol insaturado **22**. Después de la oxidación del alcohol secundario **22** y protección de la cetona resultante, sobre el doble enlace se llevó a cabo la reacción de hidroboração-oxidación y la mezcla de alcoholes intermediarios se oxidaron subsecuentemente, obteniéndose una mezcla epimérica de las cetonas **23a** y **23b**, siendo esta última el producto minoritario. La cetona **23a** se epimerizó cuantitativamente a la cetona **23b** por tratamiento con base y después de la remoción de los grupos carbonilo y cetal se obtuvo la decalona **24**. La introducción de los tres átomos de carbono faltantes se realizó mediante una reacción de Reformatsky y el β-hidroxiéster resultante se deshidrató a la mezcla de alquenos **25**. La oxidación alílica con cromato de *t*-butilo ocurrió regioselectivamente, dando la enona **26** que se redujo con NaBH<sub>4</sub> generando el sesquiterpeno **1a**. La reducción de la lactona de **1a** con Red-Al seguido de la deshidratación condujo al sesquiterpeno **17a**.

---

<sup>10</sup> Nagakura, I.; Maeda, S.; Ueno, M.; Funamizu, M.; Kitahara, Y. *Chem. Lett.* **1975**, 1143-1146.



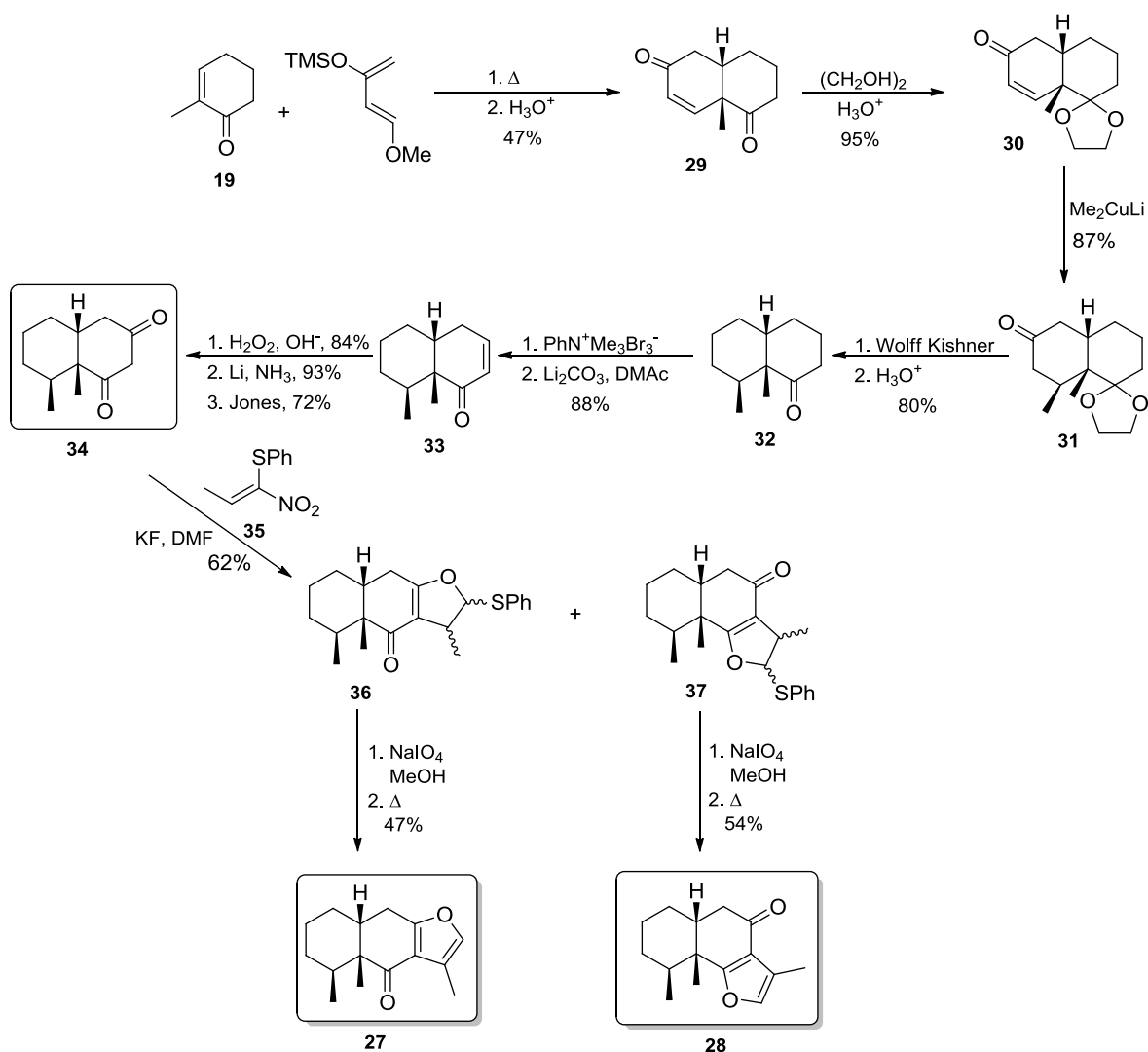
Esquema 3. Síntesis de Kitahara de la (+/-)-eremofilénolida **1a** y el (+/-)-furaneremofilano **17a**

Yoshikoshi *et al.*<sup>11,12</sup> (Esquema 4) describieron la síntesis de la (+/-)-ligularona **27** y la (+/-)-isoligularona **28** a partir de la endiona **29**, la cual se preparó mediante la reacción de Diels-Alder entre la 2-metil-2-ciclohexenen-1-ona **19** y el dieno de Danishefsky. La configuración relativa de los dos grupos metilos del sistema de eremofilano se estableció mediante la adición conjugada del dimetil cuprato de litio a la enona cetal **30**, obteniéndose el ceto cetal **31**. A continuación, la reducción de Wolff-Kishner removió un carbonilo y el tratamiento ácido liberó el otro, generándose la cetona **32** que se convirtió

<sup>11</sup> Miyashita, M.; Kumazawa, T.; Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* **1979**, 163-166.

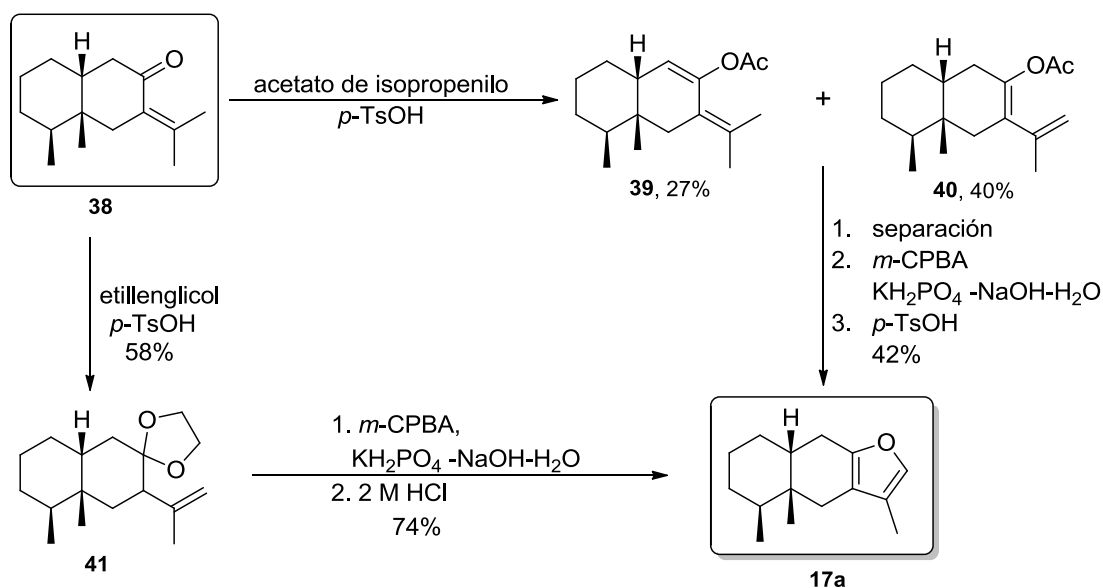
<sup>12</sup> Miyashita, M.; Kumazawa, T.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2945-2950.

en la enona **33** mediante la  $\alpha$ -halogenación seguido de la deshidrohalogenación. La epoxidación de este material, seguido de la reducción con Li en  $\text{NH}_3$  y oxidación de la mezcla de dioles condujo a la diona **34**. La anillación del furano empezó con la adición conjugada de la diona **34** al 1-nitro-1-feniltiopropeno **35**, seguido del cierre del anillo con desplazamiento del grupo nitro, lo cual dio lugar a la mezcla de dihidrofuranos **36** y **37** en una relación 1:2. La oxidación de **36**, seguido por termólisis del sulfóxido resultante generó sesquiterpeno **27** en 47% de rendimiento. El tratamiento similar del isómero **37** produjo el sesquiterpeno **28** en 54% de rendimiento.



Esquema 4. Síntesis de Yoshikoshi de la ( $\pm$ )-ligularona **27** y la ( $\pm$ )-isoligularona **28**

Takahashi y colaboradores<sup>13</sup> (Esquema 5) efectuaron la transformación de la fukinona **38** al compuesto **17a** utilizando dos procesos alternativos. En el primero de ellos, hicieron reaccionar **38** con el acetato de isopropenilo, lo que dio lugar a la formación de los acetatos de enol **39** y **40** en 27% y 40% de rendimiento, respectivamente. La reacción de este último con *m*-CPBA y *p*-TsOH de manera consecutiva, generó el compuesto **17a** en 42% de rendimiento. En una segunda aproximación, los autores llevaron a cabo esta última secuencia de reacciones pero sobre el etilenacetal **41**, generándose el (±)-furaneremofilano **17a** en 74% de rendimiento.



**Esquema 5.** Síntesis de Takahashi del (±)-furaneremofilano **17a**

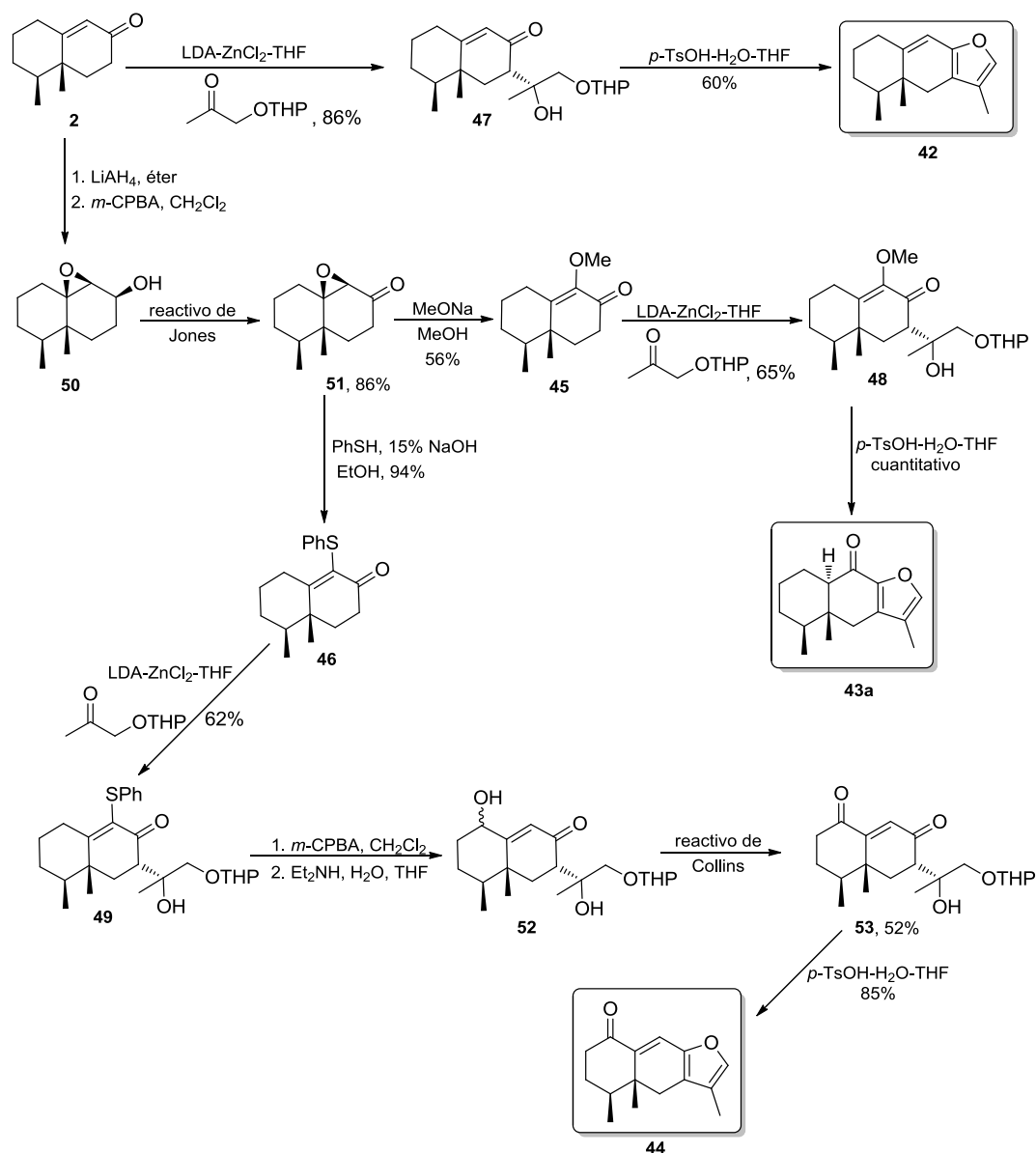
Hagiwara *et al.*<sup>14</sup> (Esquema 6) efectuaron las síntesis del (±)-9,10-deshidrofuraneremofilano **42**, la (±)-10 $\alpha$ -furaneremofilona **43a** y la (±)-9,10-deshidrofuraneremofil-1-ona **44**, utilizando como intermediario común la enona **2** (pág. 3). Para la síntesis de estos terpenos, como paso clave se utilizó la condensación aldólica asistida con  $\text{ZnCl}_2$  de los enolatos cinéticos de **2** y sus derivados adecuadamente sustituidos **45** y **46** con el éter acetontetrahidropiranílico, obteniéndose los aductos **47**, **48** y **49**, respectivamente. El tratamiento ácido de los productos de condensación aldólica **47** y **48** generó los sesquiterpeno **42** y **43a** en 60% de rendimiento y de forma cuantitativa, respectivamente. La preparación de los intermediarios **45** y **46** se llevó a cabo mediante la reducción de la enona **2** al alcohol alílico correspondiente, seguido de su epoxidación al

<sup>13</sup> Sato, T.; Tada, M.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3129-3130.

<sup>14</sup> Hagiwara, H.; Uda, H.; Kodama, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1980**, *4*, 963-977.

compuesto **50**, que se oxidó a la epoxi-decalona **51**. Esta última no se pudo obtener de manera directa mediante la epoxidación de la enona **2** con  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-NaOH}$ . El tratamiento de la epoxi-decalona **51** tanto con MeONa como con tiofenol generó las metoxi- y feniltio-octalonas **45** y **46**, respectivamente.

La obtención del sesquiterpeno **44** se llevó a cabo mediante la oxidación del aducto **49** al sulfóxido correspondiente, el cual mediante tratamiento con  $\text{Et}_2\text{NH}$  en THF acuoso produjo una mezcla de hidroxi-octalonas **52**, las cuales se oxidaron a la cetona-octalona **53**, que mediante tratamiento ácido generó el anillo de furano.



**Esquema 6.** Síntesis de Hagiwara del ( $\pm$ )-9,10-deshidrofuranooeremofilano **42**, la ( $\pm$ )-10 $\alpha$ -furanooeremofilona **43a** y la ( $\pm$ )-9,10-deshidrofuranooeremofil-1-ona **44**

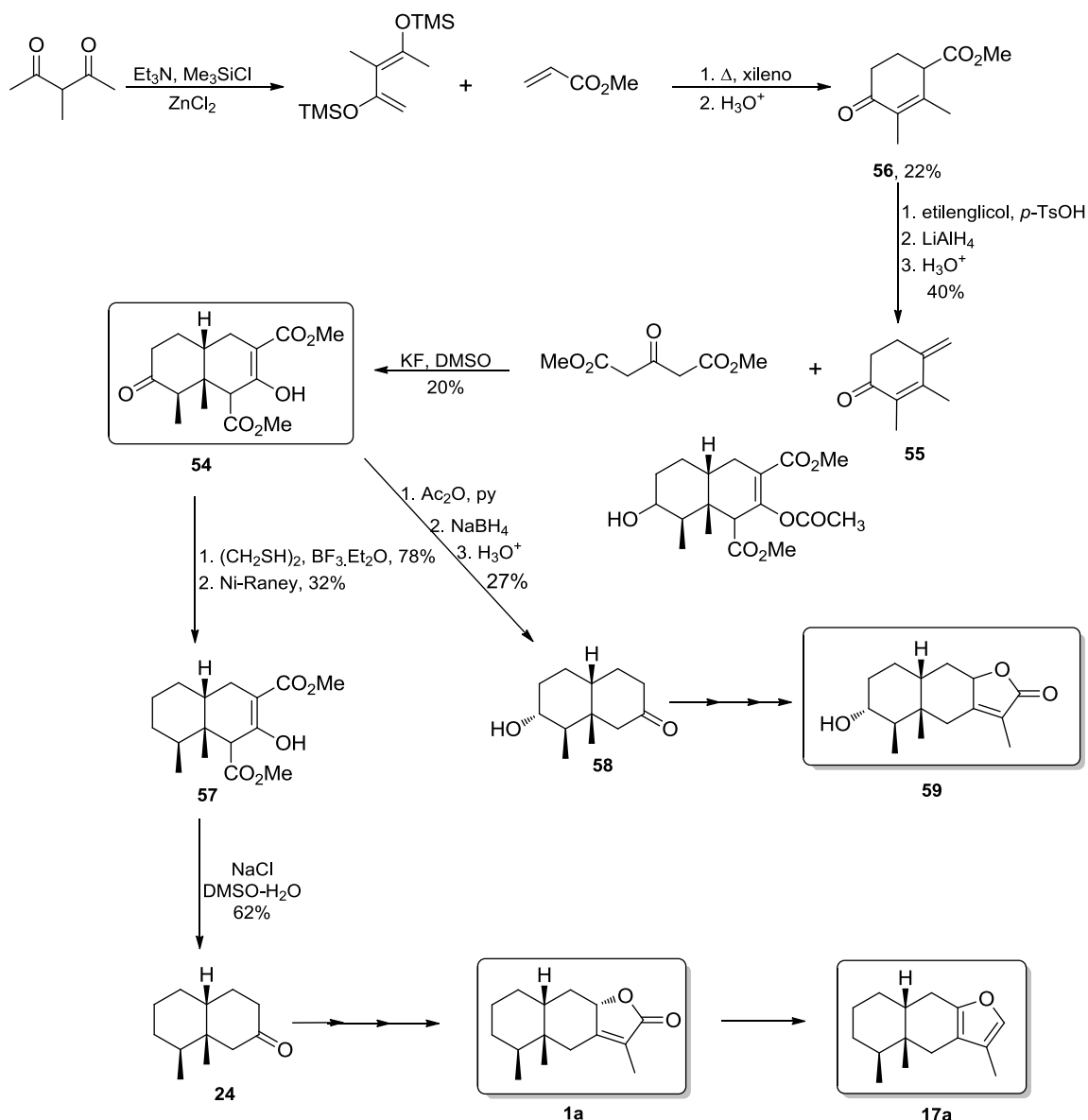
Irie y colaboradores<sup>15</sup> (Esquema 7) efectuaron la síntesis del diceto-diéster **54** mediante una doble reacción de Michael del 3-oxoglutarato de dimetilo sobre la 2,3-dimetil-4-metilciclohex-2-enona **55**. Esta dienona se generó mediante una secuencia de reacciones que incluye una reacción de Diels-Alder entre el diéter de silicio de la 3-acetil-2-butanona con el acrilato de etilo, tratamiento ácido del aducto intermediario para formar la enona-éster **56**, protección del grupo carbonilo cetónico, reducción del éster, hidrólisis del cetal y deshidratación. La tioacetalización del diceto-diéster **54**, seguido de la desulfuración con Ni-Raney produjo la cetona-diéster **57**, que se hidrolizó y descarboxiló a la cetona **24**, intermediario clave en la síntesis de la (±)-eremofilenólida **1a** y el (±)-furaneremofilano **17a**.

Por otra parte, la acetilación del diceto-diéster **54** generó el acetato correspondiente, que mediante reacción con NaBH<sub>4</sub>, seguido del tratamiento ácido produjo la hidroxi-cetona **58**, la cual con anterioridad se había empleado en la síntesis de la (±)-3 $\alpha$ -hidroxieremofilenólida **59**. De esta manera, las síntesis de la cetona **24** y la hidroxi-cetona **58** representan síntesis totales formales de los sesquiterpenos **1a**, **17a** y **59**<sup>16</sup>.

---

<sup>15</sup> Irie, H.; Mizuno, Y.; Taga, T.; Osaki, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 25-30.

<sup>16</sup> Kitahara, Y.; Maeda, S.; Ueno, M.; Funamizu, M.; Kato, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1031-1034.



**Esquema 7.** Síntesis formales de la ( $\pm$ )-eremofilénolida **1a**, del ( $\pm$ )-furaneremofilano **17a** y de la ( $\pm$ )-3 $\alpha$ -hidroxieremofilénolida **59** desarrollada por Irie

Koike y colaboradores<sup>17</sup> (Esquema 8) llevaron a cabo la síntesis racémica de la ( $\pm$ )-ligularona **27** y la ( $\pm$ )-isoligularona **28** empleando la metodología desarrollada por Kanematsu *et al.*<sup>18,19</sup> para la construcción de 3-metilfuranos fusionados, mediante la reacción de la sal de sulfonio alénica (generada *in situ*) con el anión enolato de 1,3-dicetonas cíclicas. De esta manera, la reacción de la dicetona **34** (pág. 7) con el

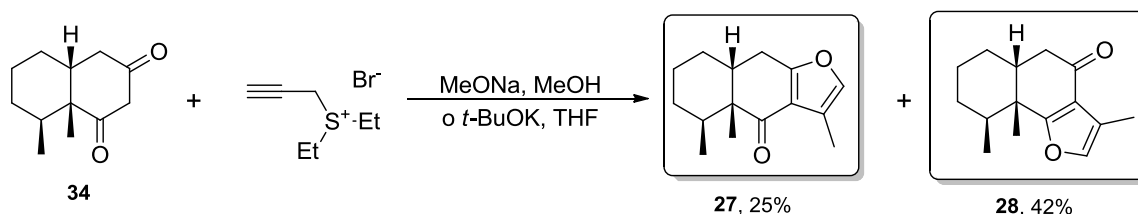
<sup>17</sup> Koike T.; Takeuchi, N.; Ohta, T.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 897-899.

<sup>18</sup> Aso, M.; Ojida, A.; Yang, G.; Cha, O.-J.; Osawa, E.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3960-3968.

<sup>19</sup> Ojida, A.; Tanoue, F.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5970-5976.



bromuro de dietilprop-2-ynil-sulfonio, en presencia de NaOMe en MeOH o *t*-BuOK en THF, generó los sesquiterpenos **27** y **28** en 25% y 42%, respectivamente.

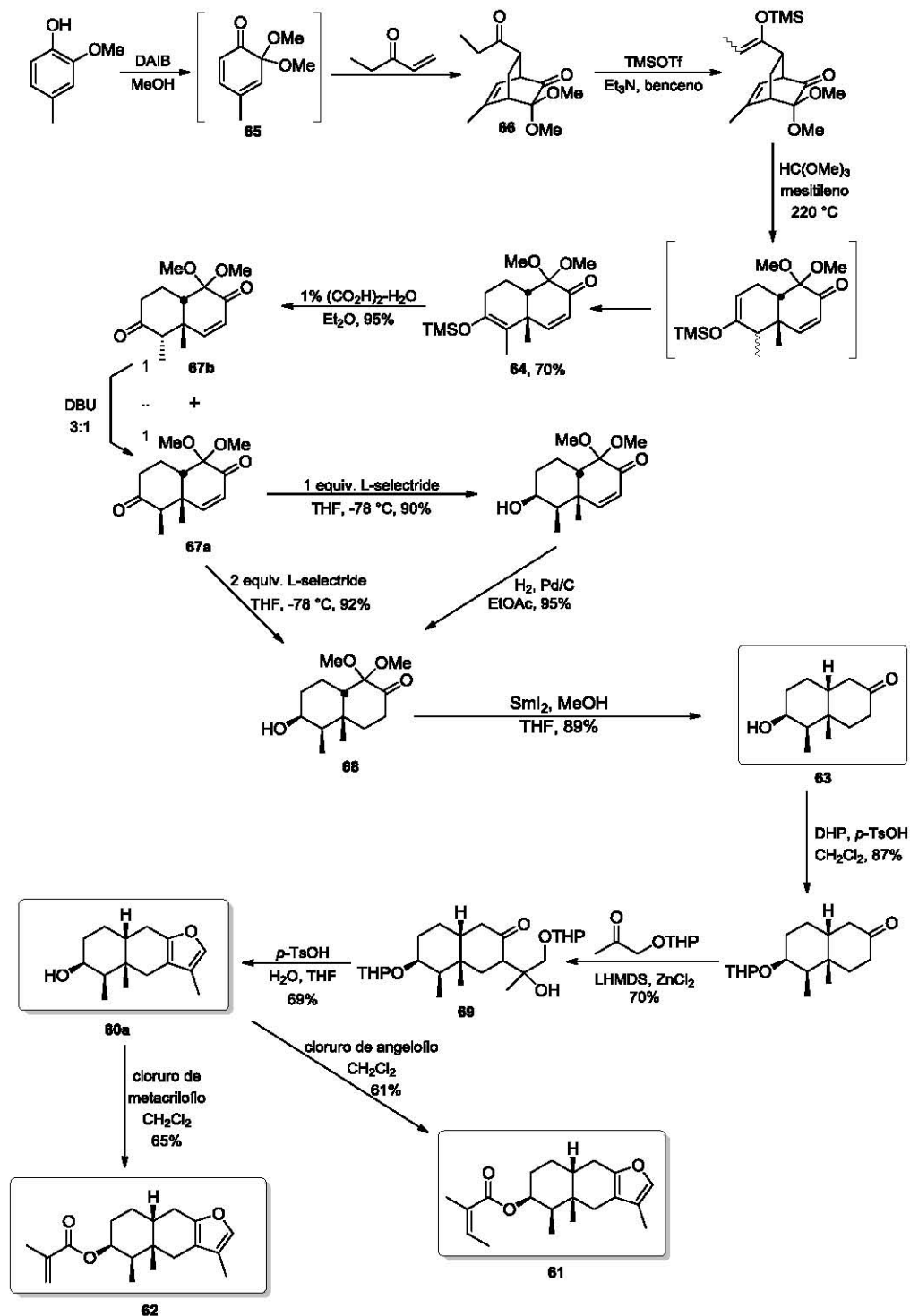


**Esquema 8.** Síntesis de Koike de la ( $\pm$ )-ligularona **27** y la ( $\pm$ )-isoligularona **28**

Liao y colaboradores<sup>20</sup> (Esquema 9) desarrollaron una síntesis estereocontrolada de cuatro pasos de *cis*-decalinas polifuncionalizadas, la cual aplicaron a la síntesis total del ( $\pm$ )-3 $\beta$ -hidroxifuranoeremofilano **60a**, el ( $\pm$ )-3 $\beta$ -angeloiloxifuranoeremofilano **61** y el ( $\pm$ )-3 $\beta$ -metacrililoxifuranoeremofilano **62**. El intermediario clave sobre el cual se llevó a cabo la construcción del anillo de furano es la hidroxidecalona **63**, la cual se obtuvo mediante la hidrólisis, epimerización y reducciones química y catalítica de la *cis*-decalina polifuncionalizada **64**. Este último compuesto se preparó mediante una secuencia de reacciones, en donde el primer paso consistió de una reacción de Diels-Alder entre la etil vinil cetona y la *o*-benzoquinona monoprottegida **65**; esta última se generó *in situ* por oxidación del creosol con DAIB en metanol. A partir del aducto de Diels-Alder **66** se formó el éter de enol de silicio sobre el cual se efectuó una transposición de Cope, obteniéndose el intermediario **64** después de la migración del doble enlace. La hidrólisis ácida de la *cis*-decalina **64** dio lugar a una mezcla separable de epímeros **67a** y **67b** en una relación 1:1. Cuando este último compuesto se trató en condiciones ácidas (ácido oxálico o *p*-TsOH) se generó la mezcla de dicetonas **67a** y **67b** en una relación 1:1, mientras que el uso de DBU condujo a una relación 3:1. La reducción de la dicetona **67a** con 1 equiv. de L-selectride generó la enona-alcohol, que mediante hidrogenación catalítica se convirtió en la hidroxicetona **68**. Cuando la reducción de la dicetona **67a** se efectuó con 2 equiv. de L-selectride se generó directamente la hidroxicetona **68**, la cual con Sml<sub>2</sub> en metanol se desmetoxiló al intermediario **63**. Después de que se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo de este último compuesto, se generó el enolato de zinc correspondiente con LHMDS y ZnCl<sub>2</sub>, el cual se hizo reaccionar con el éter THP del acetol, lo que dio lugar al

<sup>20</sup> Hsu, D.-S.; Hsu, P.-Y.; Lee, Y.-C.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2554-2563.

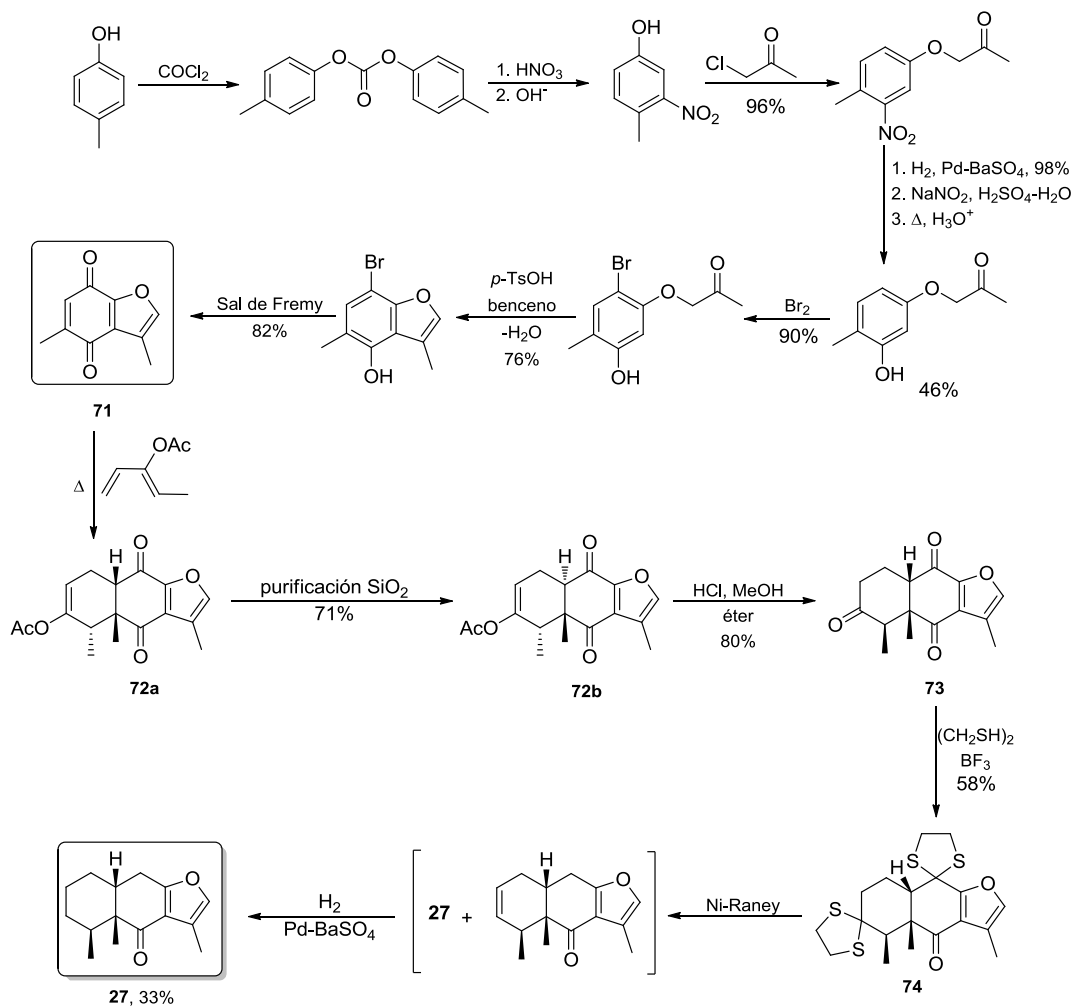
producto de condensación aldólica **69**, que por tratamiento ácido se convirtió en el sesquiterpeno **60a**. La reacción de este último, con los cloruros de angeloiló y metacriloiló produjo los sesquiterpenos **61** y **62**, respectivamente.



**Esquema 9.** Síntesis de Liao del (±)-3β-hidroxifuranoeremofilano **60a**, el (±)-3β-angeloiloxifuranoeremofilano **61** y el (±)-3β-metacriloiloxifuranoeremofilano **62**

### 1.1.2 Formación del anillo A sobre un sistema de furanoquinona, que representa a los anillos B y C

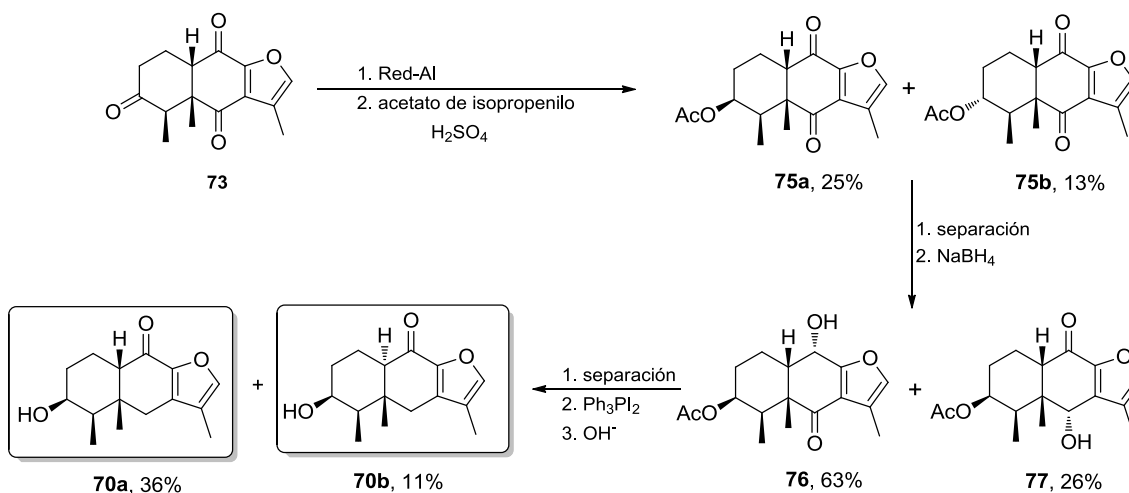
En 1976, Bohlmann *et al.*<sup>21</sup> describieron las síntesis de la ( $\pm$ )-ligularona **27** (Esquema 10), del ( $\pm$ )-euryopsonol **70a** y del ( $\pm$ )-epieuryopsonol **70b** (Esquema 11). La síntesis del compuesto **27** (Esquema 10) comenzó con el *p*-cresol, el cual se convirtió mediante una secuencia de nueve pasos en la furanoquinona **71**. A partir de esta furanoquinona **71** se construyó el anillo faltante mediante la reacción de Diels-Alder con el 3-acetoxi-1,3-pentadieno, obteniéndose el aducto *cis* **72a**, el cual se convierte en el isómero *trans* **72b** durante la purificación por cromatografía de SiO<sub>2</sub>. La hidrólisis en medio ácido del éster de enol **72a** o **72b** produce el intermediario **73**, que se convierte con etanoditiol en el bis-ditiocetal **74**, a partir del cual mediante desulfuración con níquel Raney y reducción catalítica con Pd-BaSO<sub>4</sub> se obtiene el sesquiterpeno **27**.



Esquema 10. Síntesis de Bohlmann de la ( $\pm$ )-ligularona **27**

<sup>21</sup> Bohlmann, F.; Foerster, H. J.; Fischer, C. H. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1487-1513.

Para la síntesis de los compuestos **70a** y **70b**, la triona **73** se redujo cuidadosamente con Red-Al, obteniéndose una mezcla de alcoholes los cuales se acetilaron. Por recristalización fraccionada de la mezcla se obtuvieron los acetatos **75a** (25% de rendimiento) y **75b** (13% de rendimiento) en forma pura. El isómero principal se redujo con NaBH<sub>4</sub> dando las hidroxicetonas **76** (63% de rendimiento) y **77** (26% de rendimiento). El isómero minoritario se desoxygenó obteniéndose el (±)-euryopsonol **70a** y el (±)-epieuryopsonol **70b** en 36% y 11 % de rendimiento, respectivamente.

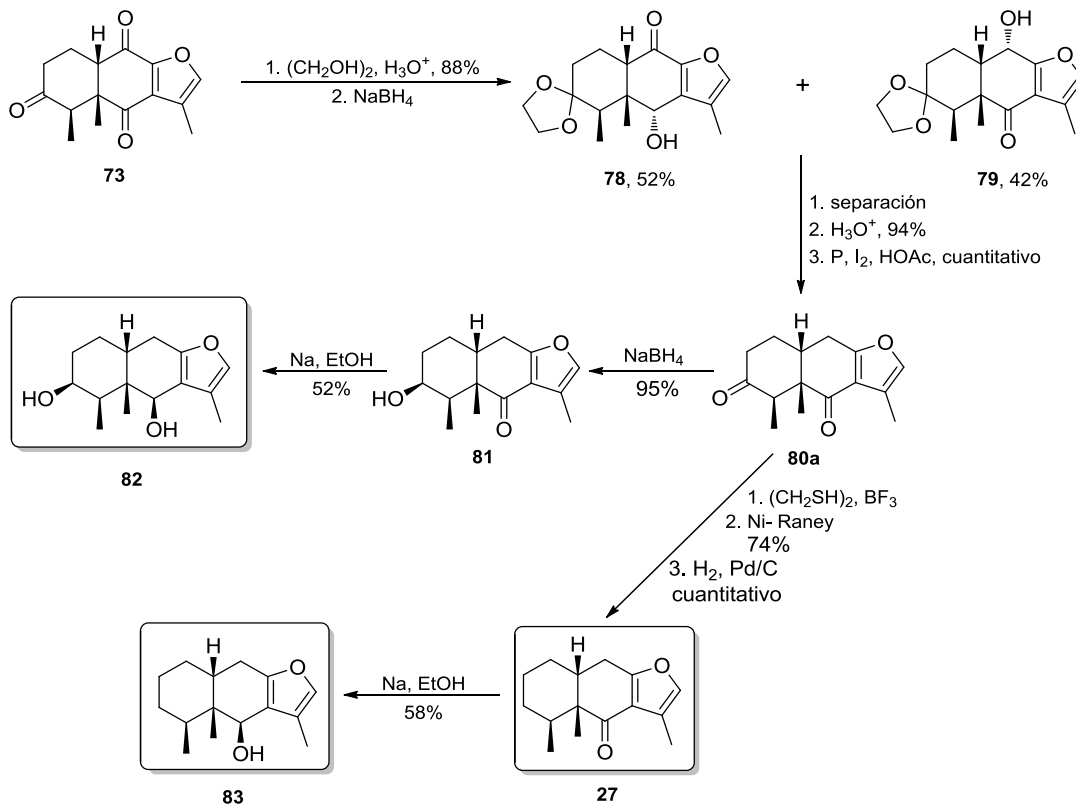


**Esquema 11.** Síntesis de Bohlmann del (±)-euryopsonol **70a** y el (±)-epieuryopsonol **70b**

Yamakawa y Satoh<sup>22,23</sup> (Esquema 12) exploraron el uso de la tricetona **73** para la síntesis de varios furanoeremofilanos. La protección de la cetona de la posición 3 y posterior reducción con NaBH<sub>4</sub> dio lugar a los regioisómeros **78** y **79** en 52% y 42% de rendimiento, respectivamente. Estos isómeros fueron separados y el isómero **79** se convirtió en la diona **80a** mediante la desprotección y remoción del grupo hidroxilo. A partir de la diona **80a** se obtuvo por reducción quimioselectiva con NaBH<sub>4</sub> la hidroxicetona **81**, la cual se transformó en el (±)-furanofukinol **82** por reducción con Na en etanol. Ahora bien, la diona **80a** se convirtió en el sesquiterpeno **27** mediante la remoción del grupo carbonilo de C-3 a través de la desulfuración del ditiocetal con Ni-Raney y reducción catalítica con Pd-BaSO<sub>4</sub>. Por último, la (±)-ligularona **27** se transformó mediante reducción con Na en etanol en la (±)-petasalbina **83** (ligularol).

<sup>22</sup> Yamakawa, K.; Satoh, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2535-2544.

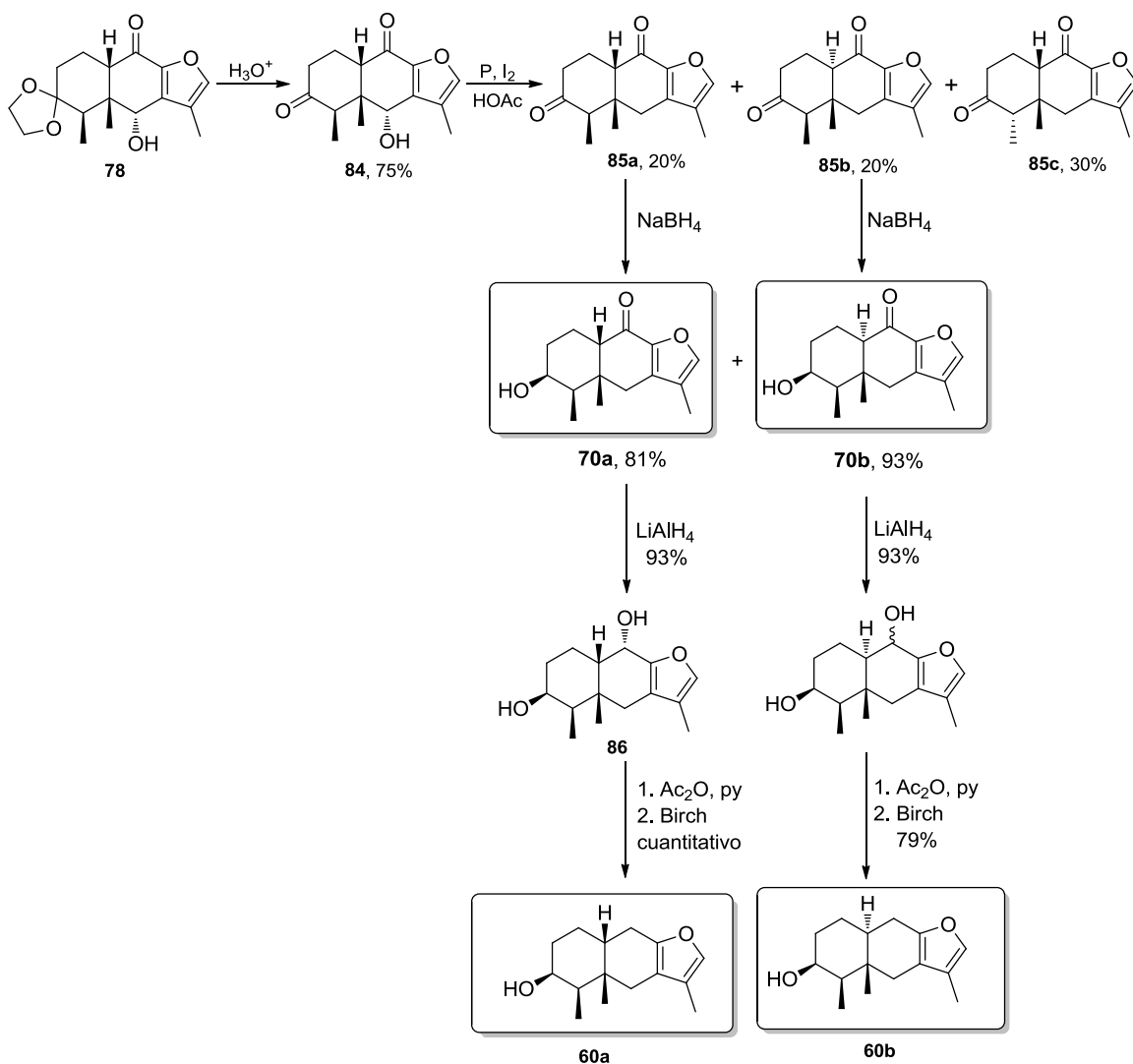
<sup>23</sup> Yamakawa, K.; Satoh, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1747-1752.



**Esquema 12.** Síntesis de Yamakawa de la ( $\pm$ )-ligularona **27**, el ( $\pm$ )-furanofukinol **82** y la ( $\pm$ )-petasalbina **83**

Estos mismos autores<sup>24</sup> llevaron a cabo las síntesis del ( $\pm$ )-3 $\beta$ -hidroxifuranoeremofilano **60a**, el ( $\pm$ )-euryopsonol **70a**, el ( $\pm$ )-epieuryopsonol **70b** y del ( $\pm$ )-3 $\beta$ -furanoligularanol **60b** (Esquema 13) utilizando el isómero **78**, el cual por hidrólisis ácida generó el diceto alcohol **84**, que mediante desoxigenación dio lugar a una mezcla de dionas isoméricas **85a**, **85b** y **85c** en 20%, 20% y 30% de rendimiento, respectivamente. La reducción de la diona **85a** con  $\text{NaBH}_4$  dio lugar al ceto alcohol **70a** en 81% de rendimiento, junto con su epímero en C-3 en 7% de rendimiento. Posterior reducción del ceto alcohol **70a** produjo el diol **86**, el cual mediante la hidrogenólisis del acetato bencílico se convirtió en el sesquiterpeno **60a**. Esta misma secuencia de reacciones llevadas a cabo sobre la dicetona **85b** condujo a la síntesis del compuesto **60b**, pasando por el sesquiterpeno **70b**.

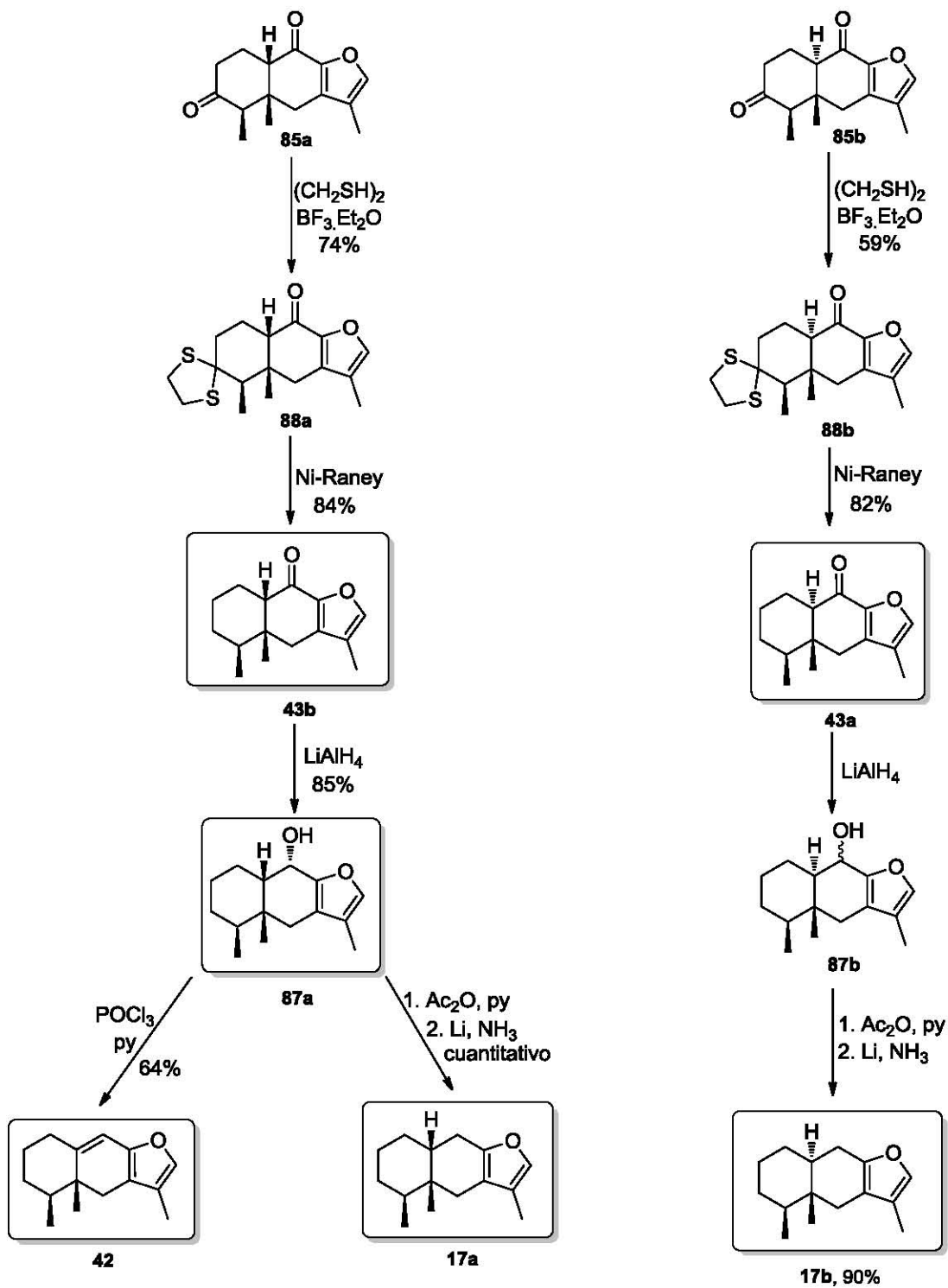
<sup>24</sup> Yamakawa, K.; Satoh, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3704-3714.



**Esquema 13.** Síntesis de Yamakawa del (±)3-β-hidroxifuranoeremofilano **60a**, el (±)-euryopsonol **70a**, el (±)-epieuryopsonol **70b** y el (±)-3-β-furanoligularanol **60b**

Adicionalmente, a partir de la diona **85a** se realizaron las síntesis del (±)-furanoeremofilano **17a**, del (±)-9,10-deshidrofuranoeremofilano **42**, de la furanoeremofilona **43b** y del (±)-9α-hidroxifuranoeremofilano **87a**, mientras que la diona **85b** se transformó en la 10α-furanoeremofilona **43a** y en el (±)-furanoligularano **17b** (Esquema 14). Para llevar a cabo estas síntesis, Yamakawa y colaboradores convirtieron las dicetonas **85a** y **85b** en los tiocetales **88a** y **88b**, los cuales mediante desulfuración con Ni-Raney produjeron las cetonas **43b** y **43a**, respectivamente. La reducción de estas últimas con LiAlH<sub>4</sub> dio lugar a los alcoholes **87a** y **87b**, respectivamente, generándose este último como una mezcla epimérica. La deshidratación del alcohol **87a** con POCl<sub>3</sub> en piridina condujo al sesquiterpeno **42**. Por otro lado, la acetilación de los alcoholes **87a** y

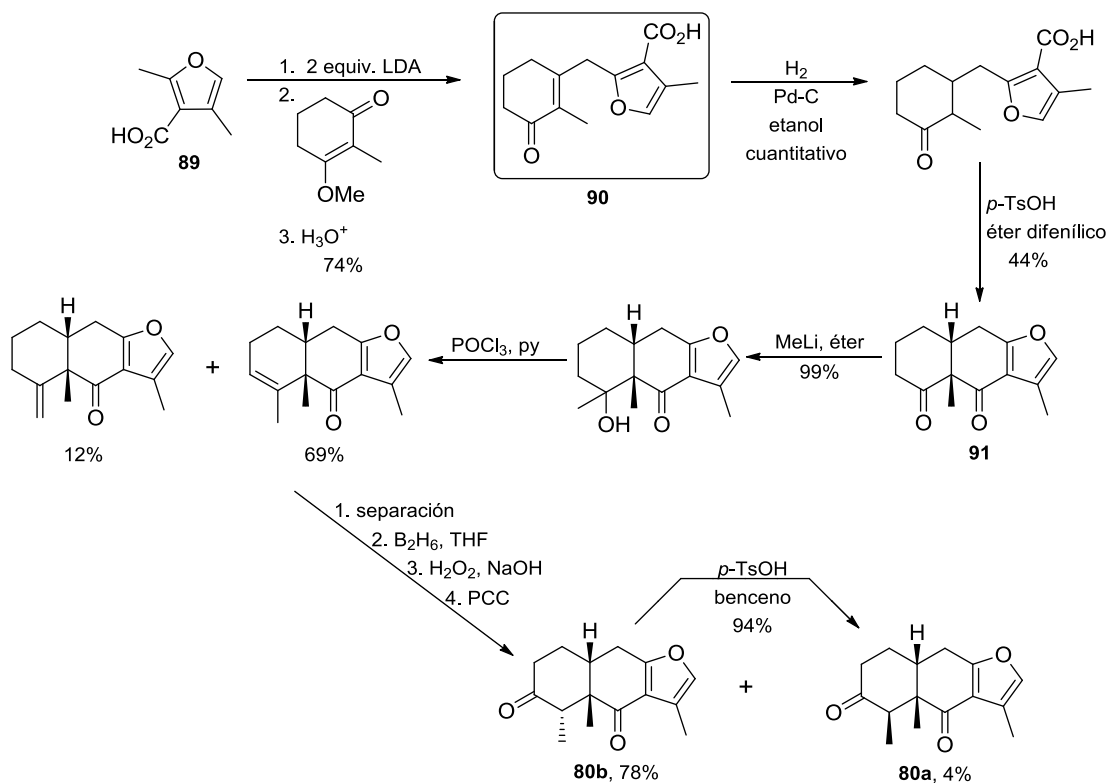
**87b** dio lugar a los acetatos correspondientes, los cuales mediante reducción con Li en NH<sub>3</sub> produjeron los sesquiterpenos **17a** y **17b**, respectivamente.



**Esquema 14.** Síntesis de Yamakawa del ( $\pm$ )-furaneremofilano **17a**, el ( $\pm$ )-9,10-deshidrofuraneremofilano **42**, la 10 $\alpha$ -furaneremofilona **43a**, la furanoeremofilona **43b**, el ( $\pm$ )-9 $\alpha$ -hidroxifuraneremofilano **87a** y el ( $\pm$ )-furanoligularano **17b**

### 1.1.3 Acoplamiento de los anillos A y C, seguido de la construcción del anillo B mediante un proceso intramolecular

Takahashi y colaboradores<sup>25</sup> (Esquema 15) emplearon el ácido 2,4-dimetil-3-furoico **89** como el precursor del sistema de furano 2,3,4-trisustituido. La formación del dianión del ácido **89**, seguido de su alquilación con la 3-metoxi-2-metil-2-ciclohexen-1-ona condujo al producto alquilado **90**, el cual mediante hidrogenación catalítica y ciclización con *p*-TsOH se transformó en la 14-norfuranoeremofilano-4,6-diona **91**. Esta dicetona, mediante metilación regioselectiva seguida de deshidratación, dio lugar a la mezcla de olefinas *endo* y *exo* en 69% y 12%, respectivamente. La olefina mayoritaria *endo* se convirtió mediante hidrobioración-oxidación seguido de oxidación con PCC en la mezcla de las dicetonas epiméricas **80a** y **80b** en 4% y 78% de rendimiento, respectivamente. La isomerización de la dicetona **80b** en **80a** se llevó a cabo por tratamiento ácido. Debido a que este último compuesto ha sido transformado en la (±)-ligularona **27**, la (±)-petasalbina **83** y el (±)-furanofukinol **82**, la síntesis de la dicetona **80a** implica las síntesis totales formales de estos derivados furanoeremofilánicos.



Esquema 15. Síntesis de Takahashi de la furanoeremofilano-3,6-diona **80a**

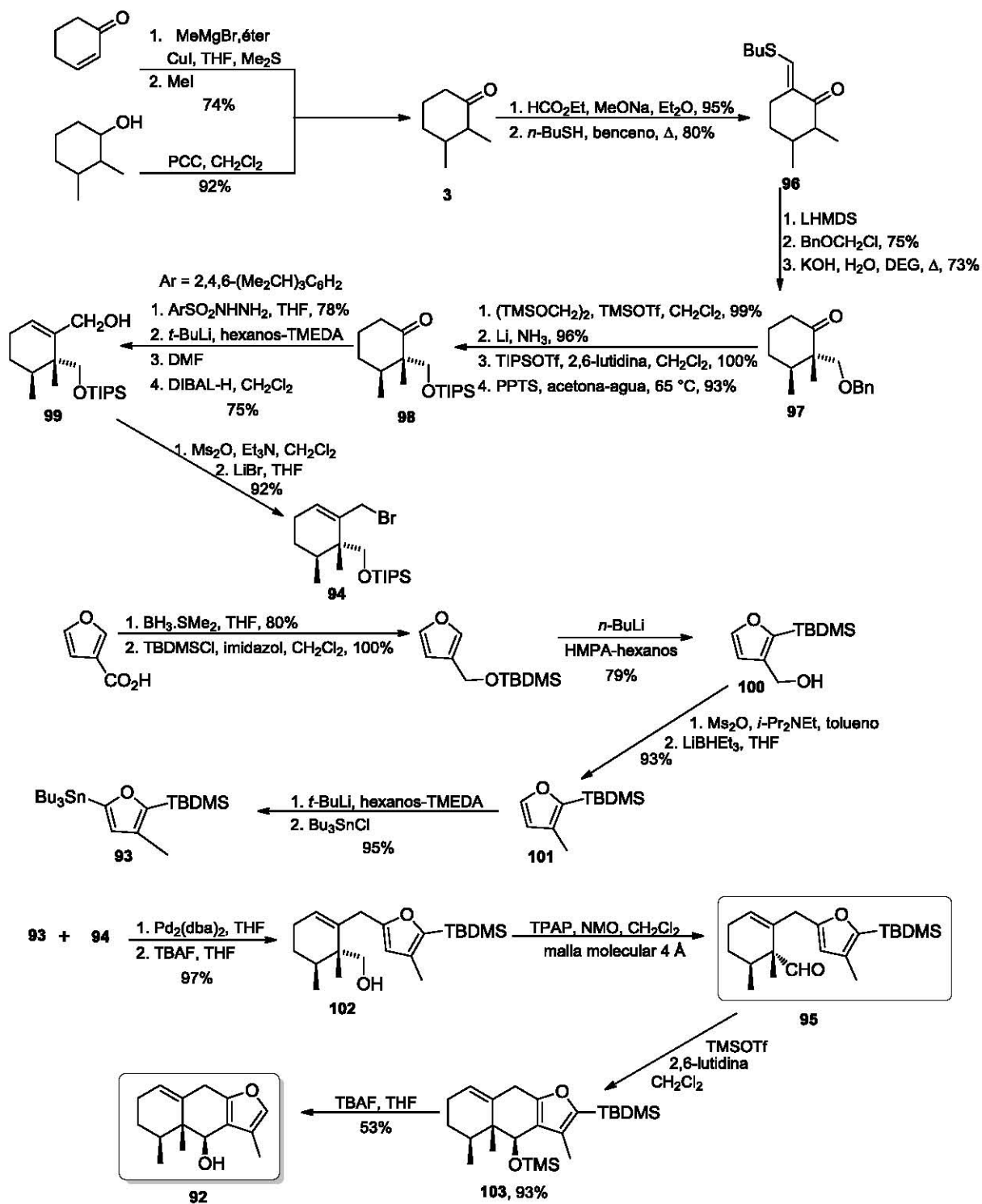
<sup>25</sup> Tada, M.; Sugimoto, Y.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **1979**, 12, 1441-1442.



White y Shanmugham<sup>26,27</sup> (Esquema 16) llevaron a cabo la síntesis de la ( $\pm$ )-6 $\beta$ -hidroxieuryopsina **92** mediante una ruta novedosa que involucró un acoplamiento de Stille del 2-furilestanano **93** con el bromuro de ciclohexenilmetilo **94** y como paso clave, que permitió la formación del anillo central, la ciclación intramolecular del intermediario **95**. La síntesis comenzó con la preparación del compuesto **94**, para lo cual a partir de la 2,3-dimetilciclohexanona **3** utilizando el método descrito por Piers<sup>4</sup> se generó la cetona **96**, la cual se alquiló con éter clorometil bencílico obteniéndose solo el estereoisómero deseado; la remoción del grupo protector de C-6 generó la cetona **97**. El intercambio del grupo protector bencilo por TIPS, previa protección del carbonilo como su cetal para evitar la fragmentación *retro* aldólica, generó la cetona **98**. Esta última se transformó mediante una reacción de Shapiro al aldehído, el cual se redujo al alcohol **99**, que se convirtió en el derivado bromado **94** por desplazamiento de su mesilato. Para la preparación del 2-furilestanano **93** se llevó a cabo la reducción del ácido 3-furoico al alcohol correspondiente, el cual se protegió como su éter de *t*-butildimetilsililo. La reacción de este último con *n*-BuLi promovió la transposición al compuesto **100**, que se transformó al 3-metilfurano **101** mediante la reducción de su mesilato. La reacción del 3-metilfurano **101** con *n*-BuLi y *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl produjo el intermediario **93** con el cual se llevó a cabo el acoplamiento de Stille con el bromado **94**, generándose después de la remoción del éter TIPS el compuesto **102**. La oxidación al aldehído **95** y ciclación intramolecular con el anillo de furano en presencia del triflato de trimetilsililo, produjo el sistema tricíclico **103** como una mezcla diastereoisomérica 10:1, obteniéndose como producto principal el isómero 6 $\beta$ . Por último, la remoción simultánea de los éteres TMS y TBS con TBAF generó el furanoeremofilano **92**.

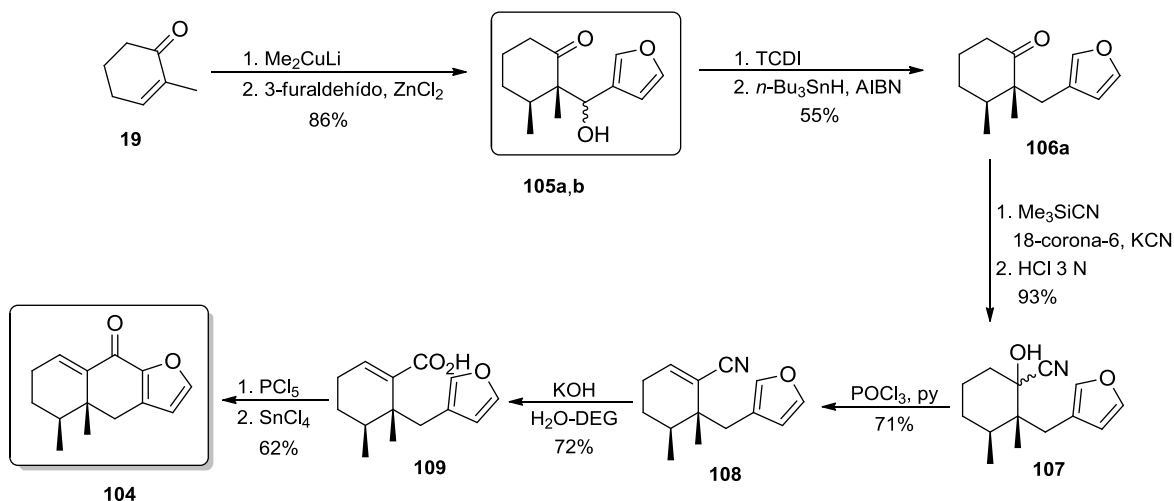
<sup>26</sup> Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Chem. Comm.* **2004**, 44-45.

<sup>27</sup> Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1020-1031



Esquema 16. Síntesis de Shanmugham y White de la (±)-6β-hidroxyeryopsina 92

Maldonado y colaboradores<sup>28</sup> (Esquema 17) desarrollaron un método novedoso hacia la síntesis de la ( $\pm$ )-13-nor-9-oxoeuryopsina **104**. La parte clave y más importante de la síntesis consistió en llevar a cabo el control de la configuración relativa *syn* de los metilos unidos a C-4 y C-5 del sistema tricíclico, lo cual se logró mediante la adición conjugada del dimetilcuprato de litio a la 2-metil-2-ciclohexenen-1-ona **19** seguido de la reacción con el 3-furaldehído, para atrapar *in situ* el enolato intermediario, obteniéndose una mezcla de aldoles **105a/b**. La desoxigenación reductora de los aldoles **105a/b** produjo la cetona **106a**, sobre la cual se introdujo el carbono faltante mediante la formación de las cianhidras **107**. La deshidratación de las cianhidras **107** dio lugar al nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **108**, que se hidrolizó al ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **109** y mediante una acilación intramolecular de Friedel-Crafts del cloruro de ácido se convirtió en el sesquiterpeno **104**.



Esquema 17. Síntesis de Maldonado de la ( $\pm$ )-13-nor-9-oxoeuryopsina **104**

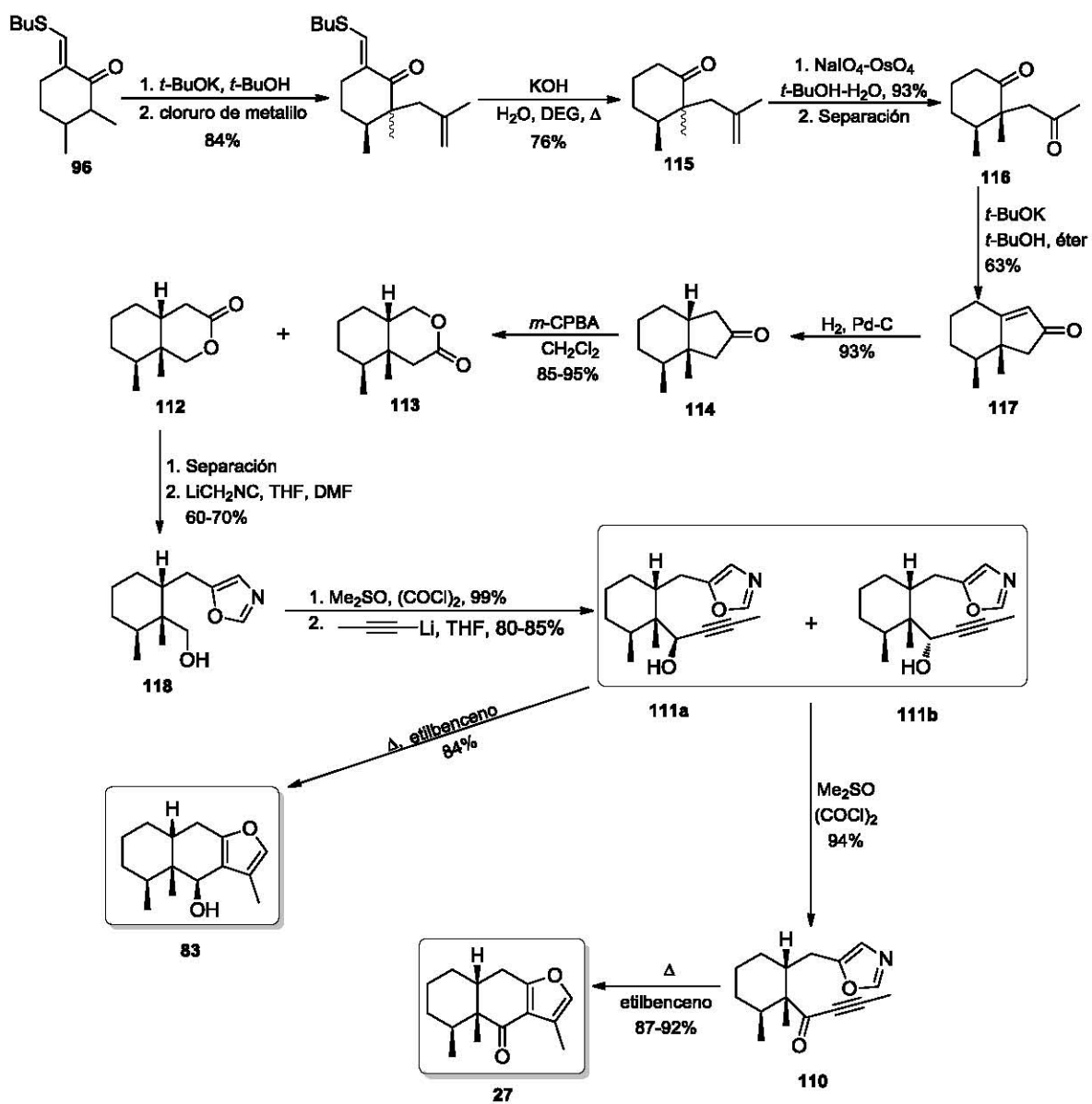
<sup>28</sup> Guzmán, J. A.; García, E.; Mendoza, V.; de Jesús, D.; Maldonado, L. A. *Rev. Soc. Quim. Méx.* **2004**, *48*, 250-255.

#### 1.1.4 Formación simultánea de los anillos B y C, a partir de un precursor monocíclico (anillo A)

Jacobi y Walker<sup>29</sup> (Esquema 18) realizaron la síntesis de la (±)-ligularona **27** y la (±)-petasalbina **83** (ligularol) mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular de los oxazoles acetilénicos **110** y **111a**, respectivamente, proceso mediante el cual se llevó a cabo una *bis*-heteroanillación. El intermediario clave **111** se preparó a partir de la lactona **112**, la cual se obtuvo junto con su regioisómero **113** en una proporción relativa 3-3.5:1, respectivamente, mediante una reacción de Baeyer-Villiger de la perhidroindanona **114**. Este último compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito por Evans,<sup>30</sup> en donde la cetona **96** se alquiló con el cloruro de metalilo y después de la remoción del grupo protector de C-6 se obtuvo la cetona **115** como una mezcla diastereoisomérica. La oxidación de esta mezcla de cetonas con OsO<sub>4</sub>-NaIO<sub>4</sub> produjo las dionas, las cuales se separaron por cromatografía en columna. La diona mayoritaria **116** se convirtió mediante tratamiento básico en la enona **117**, que se hidrogenó catalíticamente a la perhidroindanona **114**. La lactona **112** por reacción con el isocianometililitio se convirtió en el alcohol oxazol **118** que se oxidó al aldehído correspondiente inestable, cuya condensación con propinillitio dio una mezcla 1.2:1 de los alcoholes diastereoisoméricos **111a** y **111b**. La oxidación de esta mezcla dio el oxazol acetilénico **110**, que por calentamiento a reflujo en etilbenceno se convirtió en el sesquiterpeno **27**. De la misma manera, el calentamiento del oxazol acetilénico **111a** a reflujo de etilbenceno condujo al sesquiterpeno **83**.

<sup>29</sup> Jacobi, P. A.; Walker, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4611-4613.

<sup>30</sup> Evans, D. A.; Sims, C. L.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5453-5461.



Esquema 18. Síntesis de Jacobi y Walker de la ( $\pm$ )-ligularona **27** y la ( $\pm$ )-petasalbina **83**

## 1.2 Estrategia de síntesis de la (+)-9-oxoeuryopsina

La (+)-9-oxoeuryopsina (fig. 2) **119** es un furanoeremofilano que fue aislado y caracterizado por primera vez por Bohlmann de varios géneros de *Euryops*.<sup>31,32</sup> Posteriormente, se obtuvo de géneros de *Senecio*<sup>33,34,35,36,37,38</sup> y de *Coleus Xanthanthus*.<sup>39</sup>

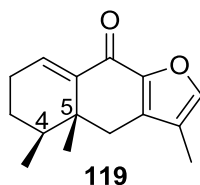


Figura 2. (+)-9-oxoeuryopsina

Hace algún tiempo en nuestro laboratorio se desarrolló una síntesis estereoselectiva de la (±)-13-nor-9-oxoeuryopsina **104**<sup>28</sup> (Esquema 17, pág. 22). La parte relevante de la síntesis consistió en generar de manera estereoselectiva la configuración relativa *syn* de los metilos vecinales, lo cual se logró mediante la adición conjugada del dimetilcuprato de litio a la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** seguido de la reacción con el 3-furaldehído para atrapar *in situ* el enolato intermediario, generándose de esta manera una mezcla de aldoles *trans,syn* y *trans,anti* **105**.

Estas reacciones tándem de adición conjugada-alquilación a cicloalquenonas constituyen una metodología extremadamente versátil y elegante que se ha empleado ampliamente para llevar a cabo las síntesis de cicloalcanonas 2,3-disustituidas, como se evidencia de su aplicación en áreas tales como la síntesis de prostaglandinas,<sup>40</sup> esteroides<sup>41</sup> y sesquiterpenos,<sup>42</sup> entre otros.

<sup>31</sup> Bohlmann, F.; Zdero, C.; Grenz, M. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2730-2759.

<sup>32</sup> Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1135-1153.

<sup>33</sup> Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 125-128.

<sup>34</sup> Bohlmann, F.; Zdero, C.; King, R.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2389-2391.

<sup>35</sup> Bohlmann, F.; Castro, V.; Zdero, C.; King, R.; Robinson, H. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1984**, *14*, 101-103.

<sup>36</sup> Jakupovic, J.; Grenz, M.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2691-2693.

<sup>37</sup> Dupré, S.; Grenz, M.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F.; Niemeyer, M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1211-1220.

<sup>38</sup> Bravo, J.; Sauvain, M.; Gimenez, A.; Massiot, G.; Deharo, E.; Lavaud, C. *Revista Boliviana de Química* **2003**, *20*, 11-17. *Chem. Abstr.* **2005**, *142*:68541h.

<sup>39</sup> Shuangxi, M.; Hongjie, Z.; Bei, J.; Chaoming, L.; Yang, L.; Ningbo, G.; Qitai, Z.; Handong, S. *Zhiwu Xuebao* **2001**, *43*, 868-870. *Chem. Abstr.* **2002**, *136*:164086k.

<sup>40</sup> Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718-4726.

<sup>41</sup> Ihara, M.; Takahashi, T.; Shimizu, N.; Ishida, Y.; Sudow, I.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1467-1468.

<sup>42</sup> Vandewalle, M.; DeClercq, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1767-1831.

Para demostrar el alcance de la metodología implementada en nuestro laboratorio durante la síntesis de la ( $\pm$ )-13-nor-9-oxoeuryopsina **104**, decidimos extender ésta hacia la síntesis enantioselectiva del producto natural **119**. Obviamente, para que la síntesis sea enantioselectiva se requiere hacer algunos ajustes en el esquema de síntesis original. Dado que los centros estereogénicos del producto se generan durante la reacción tándem de adición conjugada-condensación aldólica, resulta evidente que es esta secuencia de reacciones la que debe proceder de manera enantioselectiva.

### **1.3 Adiciones conjugadas asimétricas de reactivos organometálicos, catalizadas con cobre**

La adición conjugada de reactivos organometálicos a compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados es uno de los métodos más ampliamente usados para la formación de uniones C-C. Debido a la versatilidad en los productos que se pueden generar, ha habido un enorme esfuerzo en las últimas tres décadas para desarrollar versiones asimétricas de esta transformación sintética. Se han alcanzado estereoselectividades altas en las adiciones 1,4 mediadas con cobre haciendo uso de sustratos quirales, auxiliares quirales y organocupratos conteniendo en cantidades estequiométricas un ligante quiral no transferible, tales como alcoxicupratos y amidocupratos.<sup>43</sup> A pesar de estos importantes logros, se requieren versiones catalíticas más que estequiométricas para proporcionar métodos de síntesis verdaderamente eficientes, que proporcionen compuestos quirales en cantidades apreciables mediante el uso de una cantidad diminuta del promotor quiral.<sup>44</sup>

De esta manera, se han desarrollado dos procedimientos catalíticos quirales que permiten la introducción de un primer estereocentro con excesos enantioméricos (*ee*) excelentes. Además, en muchos casos se observa también buena diastereoselectividad durante la introducción del centro estereogénico subsecuente. En una primera aproximación, se lleva a cabo la adición 1,4 enantioselectiva de reactivos organometálicos en presencia de sólo cantidades catalíticas de metales de transición y ligantes quirales,<sup>45,46,47</sup> mientras que en la segunda alternativa, se emplea una molécula orgánica quiral en cantidad catalítica para activar el sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, ya sea a

<sup>43</sup> Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806.

<sup>44</sup> López, F.; Feringa, B. L. *Asymmetric Synthesis-The Essentials, 2<sup>nd</sup> edition*, Christmann, M; Bräse, S. (Eds.), Wiley-VCH, **2008**, pp 83-89.

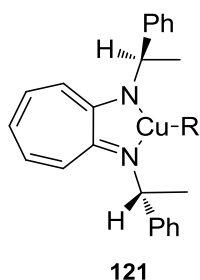
<sup>45</sup> Kotora, M.; Betik, R. *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*, Córdova, A. (Ed.) Wiley-VCH, **2010**, pp. 71-144.

<sup>46</sup> Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.

<sup>47</sup> Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039-1075.

través de interacciones no covalentes (puentes de hidrógeno) o mediante enlaces covalentes (por ejemplo mediante la formación del ión iminio, en el caso de compuestos tipo prolina).

La viabilidad de la adición conjugada catalítica enantioselectiva fue demostrada por primera vez por Lippard<sup>48a,b</sup> en 1988, al llevar a cabo la adición conjugada de *n*-BuMgBr a la 2-ciclohexen-1-ona **120**, en presencia de una cantidad catalítica ( $\leq 10\%$  mol) de un complejo de cobre (I) de la imina quiral de la 2[(*R*)- $\alpha$ -metilbencilamino]tropona **121** (fig. 3), resultando hasta en un 78% de ee.



**Figura 3.** Complejo de tropona-cobre(I)

La búsqueda de métodos enantioselectivos más eficientes, alentó a la comunidad sintética a explorar compuestos organometálicos menos reactivos, tales como reactivos organometálicos de zinc, aluminio o boro, los cuales en presencia de metales de transición, tales como Ni, Cu, Pd y Ti, sufren reacciones de transmetalación dando lugar a compuestos organometálicos más reactivos.

### **1.3.1 Adiciones conjugadas asimétricas de reactivos de organozinc, catalizadas con cobre**

La habilidad de los reactivos de organozinc para experimentar transmetalación en presencia de una cantidad catalítica de cobre, permite la formación *in situ* de una especie de organocobre, la cual lleva a cabo la alquilación de compuestos carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturados.

La primera aplicación de adición 1,4 enantioselectiva de dietilzinc a la 2-ciclohexen-1-ona **120** catalizada con cobre, fue descrita por Alexakis y colaboradores<sup>49</sup>

<sup>48</sup> (a) Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175-3182, (b) Ahn, K.-H., Klassen, R. B., Lippard, S. J. *Organometallics* **1990**, *9*, 3178-3181.

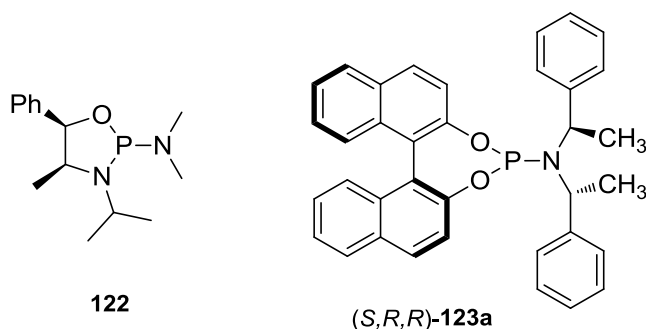
<sup>49</sup> Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.



en 1993, utilizando 10% mol de CuI en combinación con un ligante quiral de fósforo trivalente **122** (fig. 4). Desafortunadamente el ee fue de sólo 32%.

En la catálisis asimétrica catalizada por un metal, se puede alcanzar una alta selectividad y reactividad mediante la selección adecuada del catalizador, el sustrato y las condiciones de reacción. La actividad catalítica está determinada típicamente por el metal central usado, mientras que la reactividad y la enantioselectividad son afinadas mediante ligantes orgánicos quirales coordinados al metal central. La eficiencia de un catalizador metálico quiral es el resultado de un balance delicado de factores electrónicos y estéricos. La elección adecuada de ligantes quirales es crucial para realizar la transferencia de quiralidad desde el catalizador al sustrato.<sup>50</sup>

En 1997 el grupo de Feringa<sup>51</sup> describió la primera adición conjugada altamente enantioselectiva de compuestos de dialquilzinc a enonas, catalizada con cobre, usando como ligante quiral el fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, en el cual están presentes dos unidades con simetría  $C_2$ , una del (*S*)-binaftilo y la otra de la (*R,R*)-bis-(1-feniletil)amina (fig. 4), alcanzándose enantioselectividades arriba del 90% para un intervalo de enonas cíclicas. Los reactivos de cobre que generalmente se utilizan en estas reacciones pueden ser tanto sales de cobre (I) como de cobre (II), pero por razones prácticas es más frecuente trabajar con estas últimas (por ej. Cu(OTf)<sub>2</sub> o Cu(OAc)<sub>2</sub>), ya que son menos higroscópicas, no son sensibles a la oxidación y son más baratas.

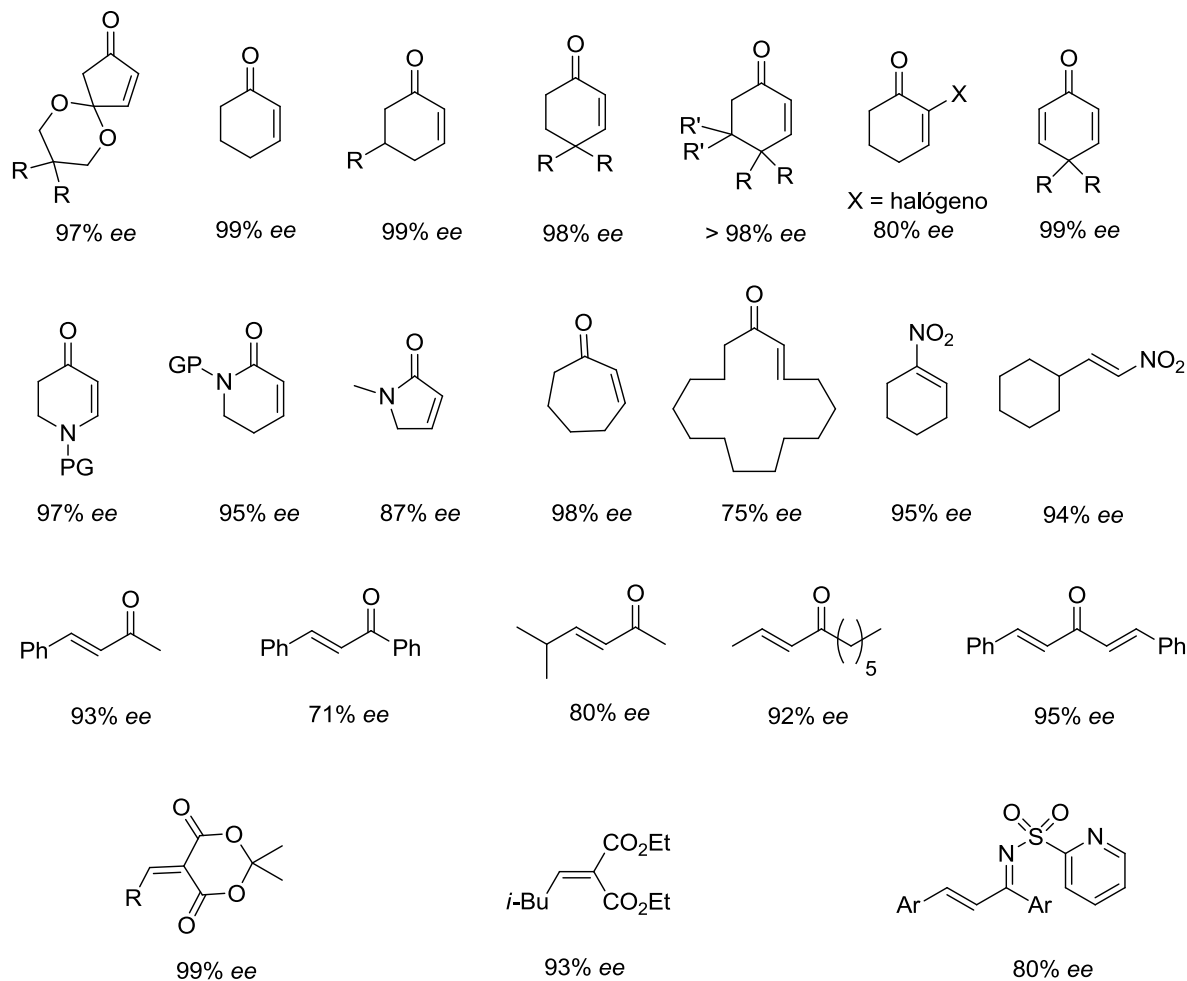


**Figura 4.** Ligantes de fósforo quirales

<sup>50</sup> Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, 2<sup>nd</sup> edition, Christmann, M; Bräse, S. (Eds.), Wiley-VCH, **2008**, pp 51-55.

<sup>51</sup> Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620-2623.

Con el uso del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** se obtuvo un gran avance en las adiciones 1,4-enantioselectivas de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  catalizadas con cobre a enonas cíclicas y acíclicas, nitroolefinas insaturadas, piperidonas insaturadas, malonatos y amidas e iminas insaturadas<sup>52,53,54</sup> (fig. 5). La estereoquímica absoluta del producto de adición conjugada, está controlada por la quiralidad del residuo de binol; el componente de la amina sólo tiene efecto en el ajuste fino de la enantioselectividad.<sup>55</sup>



**Figura 5** Sustratos representativos y ee obtenidos de la adición conjugada de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a olefinas electrofílicas en presencia de una cantidad catalítica de cobre y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**

<sup>52</sup> Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353.

<sup>53</sup> Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. *Modern Organocopper Chemistry*, Krause, N. (Ed.), Wiley-VCH, **2002**, 224-258.

<sup>54</sup> Alexakis, A. *Methodologies in Asymmetric Catalysis*, Malhotra, S. V. (Ed.), ACS Symposium Series, **2004**, *880*, pp. 43-59.

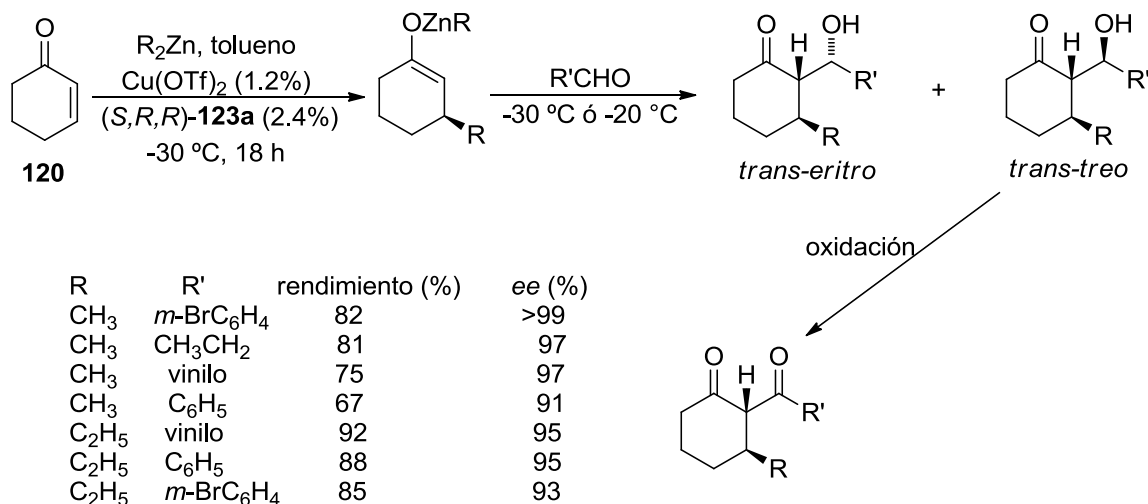
<sup>55</sup> Teichert, J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528.

El desarrollo de métodos eficientes para acceder a moléculas complejas con múltiples centros estereogénicos ha sido un reto substancial tanto en la investigación académica como en aplicaciones industriales. Una aproximación a este problema es el uso de transformaciones tándem asimétricas, estrategia muy atractiva que implica reacciones secuenciales multicomponentes. Estas reacciones se llevan a cabo de manera estereoselectiva y permiten un rápido incremento en la complejidad molecular de los compuestos de partida, mediante la formación de varios enlaces en una operación. Mediante este proceso se evita el uso de grupos protectores y el aislamiento de intermediarios, lo que favorece la viabilidad económica y ecológica.<sup>56</sup>

En años recientes, se han hecho esfuerzos considerables para desarrollar transformaciones en tándem asimétricas catalíticas iniciadas por una adición conjugada.<sup>57</sup> Mediante esta metodología se logra la creación de dos o más centros estereogénicos contiguos mediante el uso de un solo catalizador. En 1997 Feringa y colaboradores<sup>51</sup> describieron el primer acoplamiento catalítico, regio- y enantioselectivo de tres componentes, empleando 2-ciclohexen-1-ona **120**, reactivos de organozinc y aldehídos tanto alifáticos como aromáticos (en presencia o ausencia de ácidos de Lewis), utilizando cantidades catalíticas de Cu(OTf)<sub>2</sub> (1.2% mol) y del ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** (2.4% mol). Bajo estas condiciones se obtuvieron ciclohexanonas *trans*-2,3-disustituidas, con más del 90% ee en todos los casos examinados (Esquema 19). La formación de los isómeros *eritro* y *treo*, se debe al pobre estereocontrol en el paso de formación del aldol.

<sup>56</sup> Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 354-366.

<sup>57</sup> Tietze, L. F.; Dűfert, A. *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*, Córdoba, A. (Ed.) Wiley-VCH, **2010**, pp. 321-350.

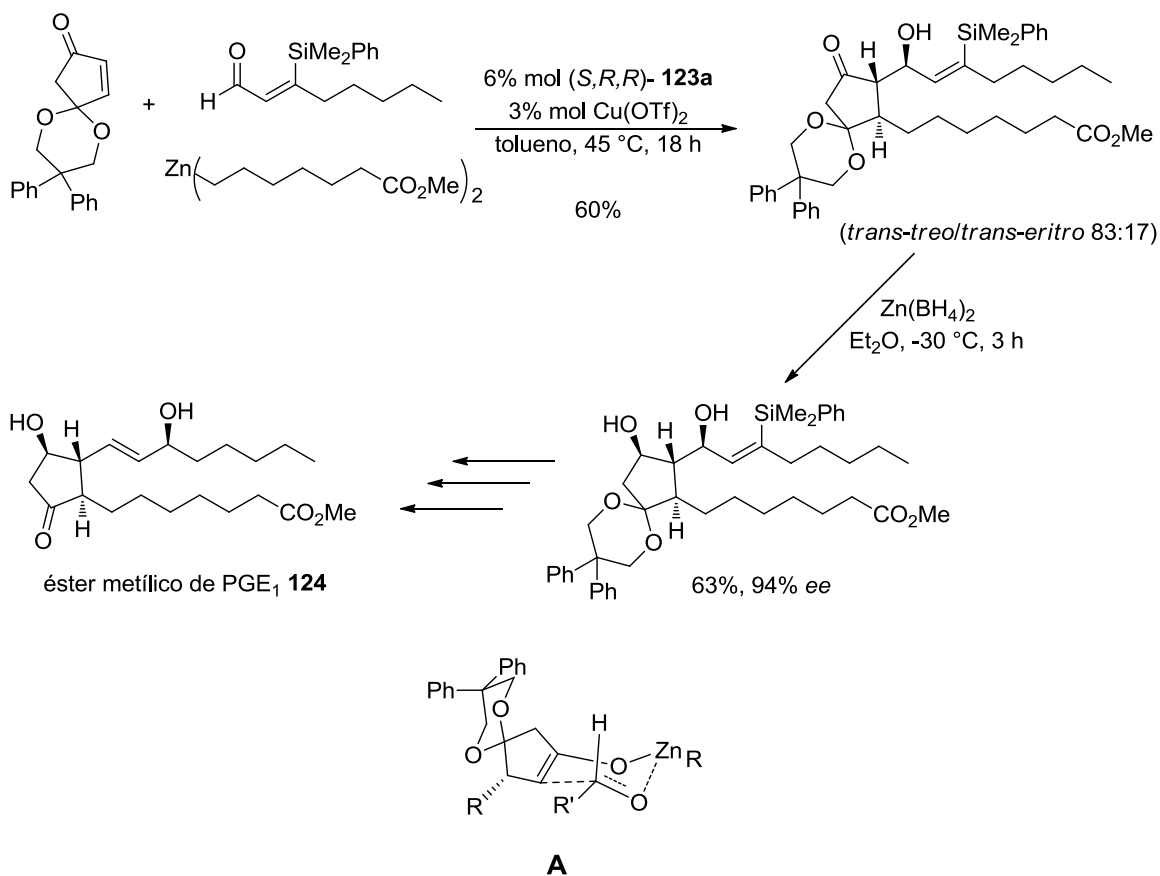


**Esquema 19.** Adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica en tándem

En este tipo de reacciones se reconoce que generalmente el catalizador opera en el primer paso (adición 1,4), pero no está involucrado en el segundo (reacción con un electrófilo).

La utilidad sintética de la reacción en tándem enantioselectiva catalizada con cobre que nos ocupa, se demostró mediante la síntesis del éster metílico de la prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) **124**, la cual se obtuvo con un 94% de ee (Esquema 20). La selectividad de la aldolización que sigue a la adición conjugada puede racionalizarse en términos de un estado de transición (**A**) de tipo Zimmerman-Traxler.<sup>58</sup>

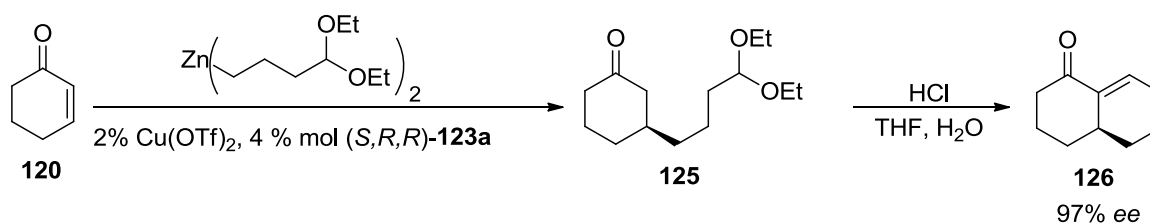
<sup>58</sup> Arnold, L. A.; Naasz, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254.



**Esquema 20.** Síntesis del éster metílico de PGE<sub>1</sub> **124** vía adición conjugada-condensación aldólica enantioselectiva

Basados en esta misma estrategia, Feringa y colaboradores<sup>59</sup> desarrollaron una anillación enantioselectiva catalítica para obtener enonas bicíclicas como **126**. En este caso, la secuencia de reacciones no se puede hacer en tándem “cascada” sino en etapas, para lo cual en el primer paso utilizaron un reactivo de organozinc funcionalizado en C-4 como su acetal. Después de efectuar la adición 1,4 enantioselectiva sobre la 2-ciclohexen-1-ona **120**, la ciclohexanona 3-substituida **125** obtenida se trató en medio ácido, llevándose a cabo la hidrólisis del acetal y la condensación aldólica *in situ*, generándose la decalona **126** (Esquema 21).

<sup>59</sup> Naasz, R.; Arnold, L. A.; Pineschi, M.; Keller, E.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104-1105.



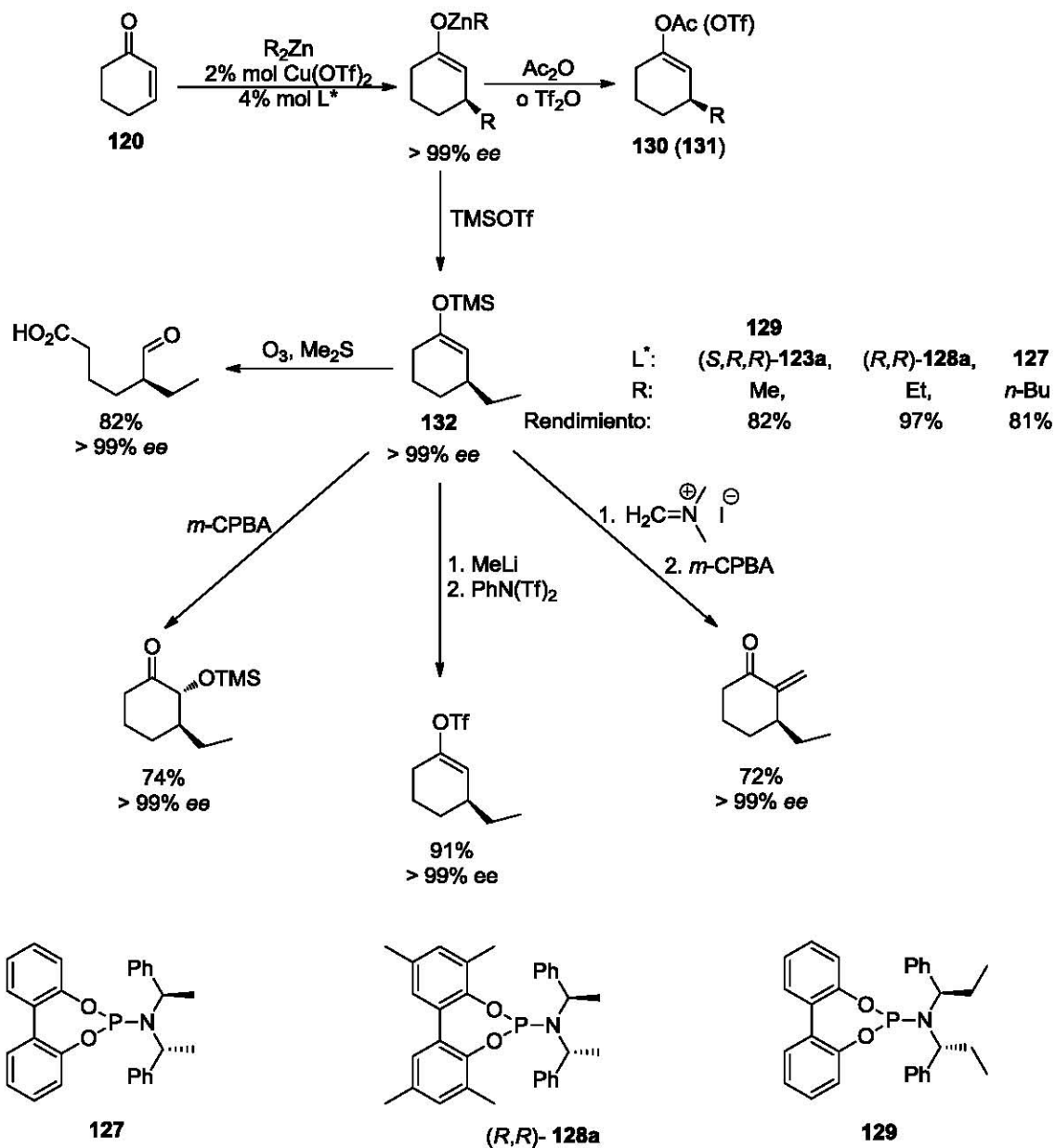
**Esquema 21.** Anillación catalítica enantioselectiva via adición 1,4-ciclización aldólica de reactivos de organozinc funcionalizados

De los enolatos de zinc que resultan de la adición conjugada de compuestos de dialquilzinc a la 2-ciclohexen-1-ona **120** catalizada con cobre, en presencia de los ligantes fosforamiditos (*S,R,R*)-**123a**, **127**, (*R,R*)-**128a** o **129**, se puede preparar el acetato de enol **130**, el triflato de enol **131** o más generalmente, su éter de enol de silicio **132**. A partir de este último, es posible tener acceso a una amplia gama de compuestos ópticamente activos, los cuales no pudieron prepararse directamente del enolato de zinc correspondiente (Esquema 22).<sup>60</sup> También se desarrollaron procedimientos para obtener de una manera “one-pot” hidrocarburos<sup>61</sup> (Esquema 23) y ciclopropanoles sililados, los cuales mediante fragmentación selectiva condujeron a intermediarios útiles (Esquema 24).<sup>62</sup>

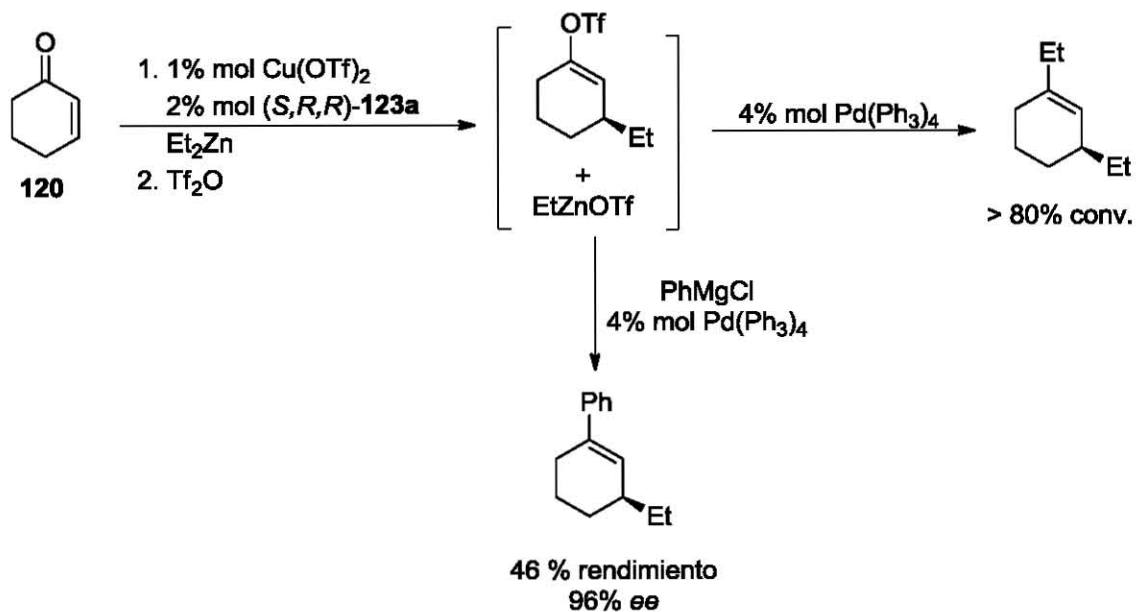
<sup>60</sup> Knopff, O.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3835-3837.

<sup>61</sup> Suarez, R. M.; Peña, D.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 729-731.

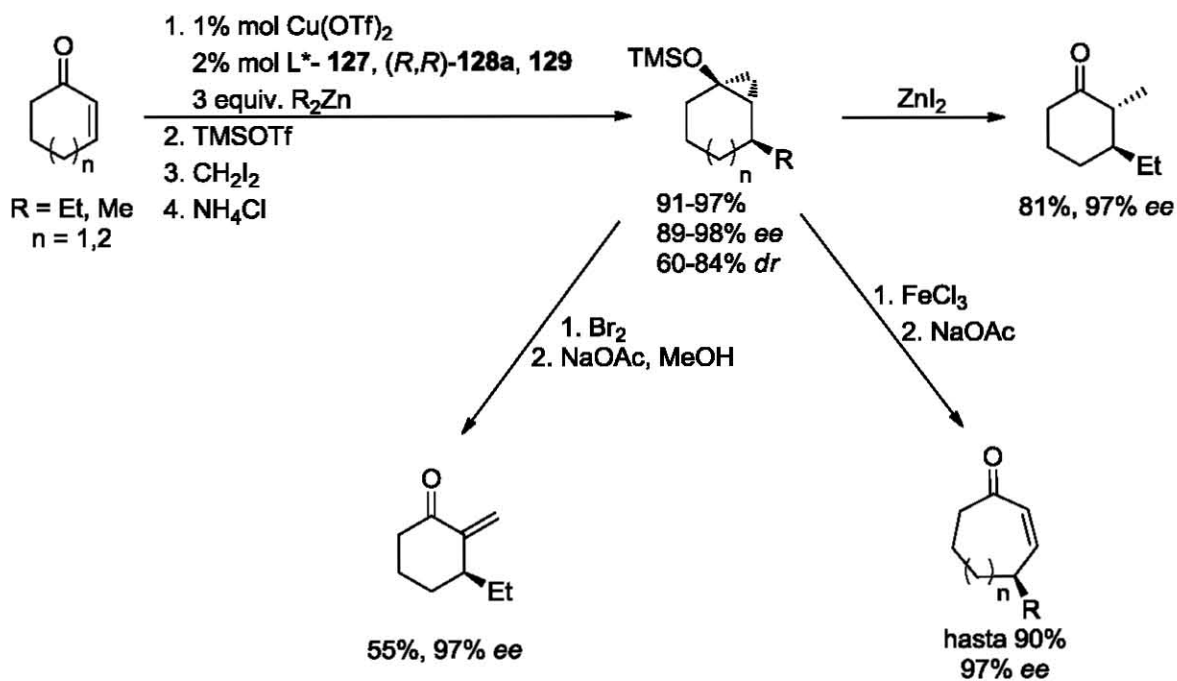
<sup>62</sup> Alexakis, A; March, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753-8757.



**Esquema 22.** Formación del acetato de enol 130, el triflato de enol 131 y el éter de enol de silicio 132, así como la transformación de éste último en diferentes productos



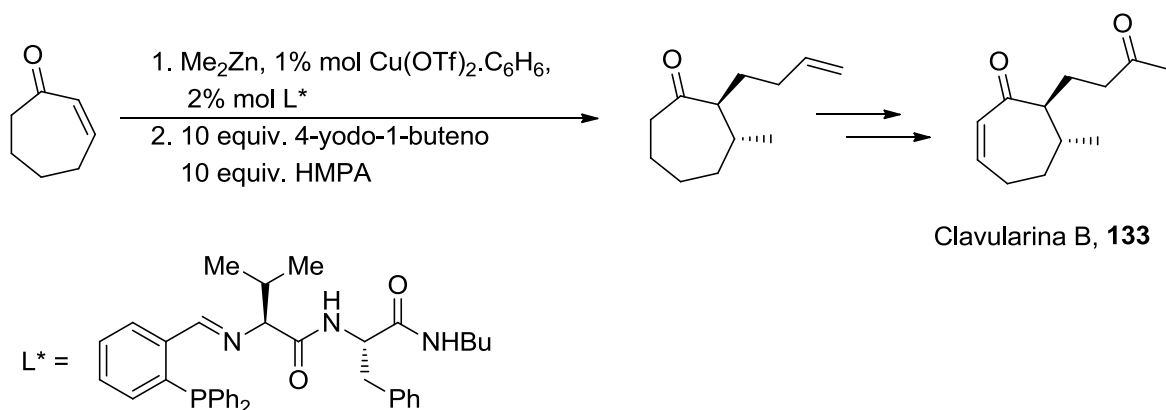
Esquema 23. Síntesis de hidrocarburos



Esquema 24. Síntesis de ciclopropanoles siliados y apertura del anillo de ciclopropano



Con excepción de la sililación y las reacciones aldólicas (empleando aldehídos, acetales u ortoésteres), los enolatos de zinc son particularmente poco reactivos, de tal forma que para llevar a cabo reacciones de alquilación intermoleculares con yoduro de etilo<sup>63</sup>, yoduro de homoalilo<sup>64</sup> o bromuro de bencilo<sup>65</sup> es necesario utilizar de 10 a 20 equiv. del derivado halogenado y como codisolvente aprótico polar HMPA. Utilizando esta metodología, Hoveyda y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de la Clavularina B<sup>64</sup> **133**, un compuesto anticancerígeno (Esquema 25).



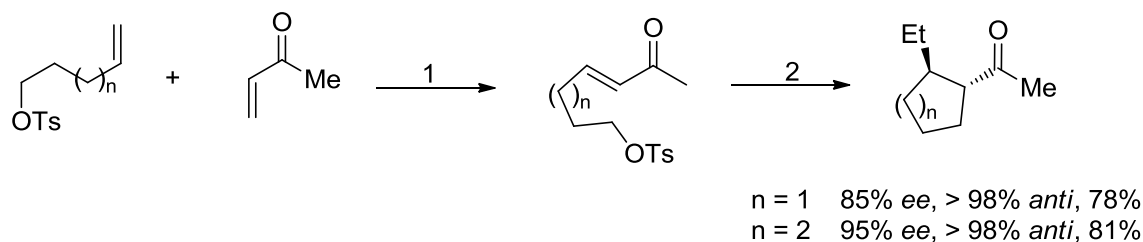
**Esquema 25.** Síntesis de la Clavularina B, **133** por Hoveyda

Por su parte, las alquilaciones intramoleculares de enonas acíclicas con un tosilato terminal son más fáciles de realizar, conduciendo a la formación de anillos de cinco y seis miembros (Esquema 26).<sup>65</sup>

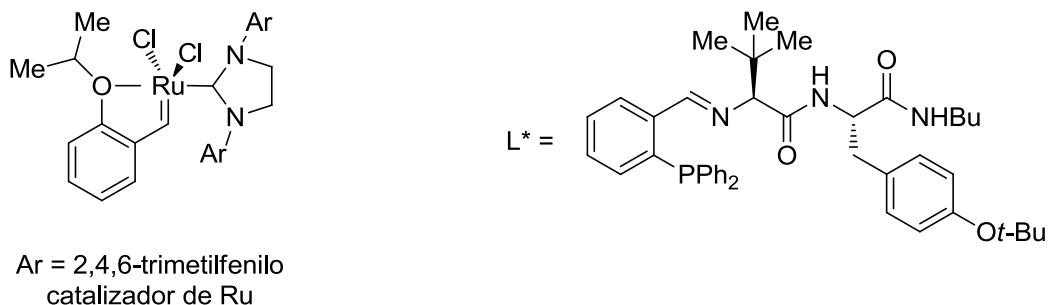
<sup>63</sup> Casas-Arce, E.; ter Horst, B.; Feringa, B.L.; Minnaard, A. J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4157-4159.

<sup>64</sup> Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756.

<sup>65</sup> Mizutani, H.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779-781.

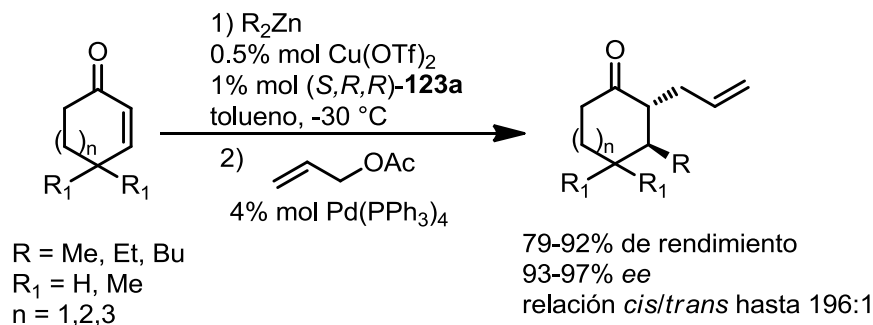


- 1) 2.5% mol catalizador de Ru, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 2) 5% mol L\*, 1% mol Cu(OTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 3 eq. Et<sub>2</sub>Zn, tolueno, 22 °C, 1 h



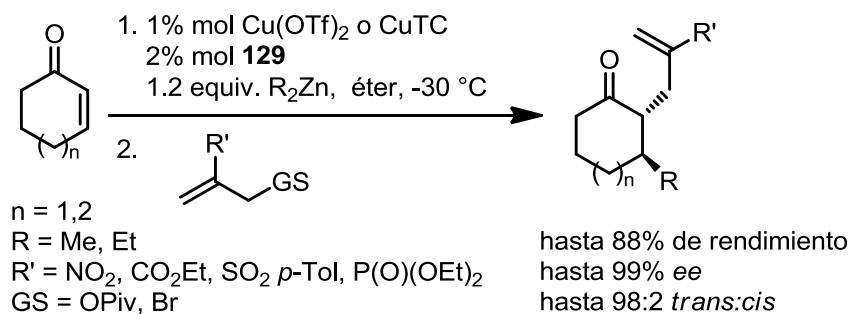
### Esquema 26. Adición conjugada-alkilación intramolecular

Para llevar a cabo la síntesis de ciclohexanonas disustituidas con un grupo alilo en la posición 2, Feringa y colaboradores<sup>59</sup> atraparon *in situ* el enolato de zinc intermediario con acetato de alilo en presencia de un catalizador de paladio (Esquema 27). Un procedimiento “one-pot” relacionado de adición 1,4- alilación fue descrito por Alexakis,<sup>66</sup> en donde el enolato de zinc resultante de la adición 1,4 asimétrica se hizo reaccionar, sin la necesidad de emplear un catalizador adicional, con sustratos alílicos activados (con un grupo atractor de electrones en la posición vinílica y un grupo saliente en la posición alílica) (Esquema 28).



### Esquema 27. Reacciones de adición 1,4-alkilación alílica en tándem

<sup>66</sup> Rathgeb X.; March, S.; Alexakis, A *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5737-5742.



**Esquema 28.** Reacciones de adición 1,4-alkilación alílica en tándem

### 1.3.2 Adiciones conjugadas asimétricas de reactivos de organoaluminio, catalizadas con cobre

Aunque hay similitudes entre los compuestos de organoaluminio y de organozinc, también existen diferencias substanciales. A este respecto, la propiedad característica de los compuestos de organoaluminio deriva principalmente de su acidez de Lewis, la cual se relaciona a la tendencia del átomo de aluminio a completar su octeto de electrones. Debido al fuerte enlace del aluminio con átomos electronegativos tales como oxígeno o halógenos ( $\text{Al-O}$  138 kcal/mol), casi todos los compuestos de organoaluminio son particularmente reactivos hacia el oxígeno de grupos funcionales que contienen este elemento. Esta propiedad, conocida comúnmente como oxigenofilicidad, es de gran valor en el diseño de reacciones sintéticas selectivas y las adiciones conjugadas de organoaluminios a compuestos carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizadas con cobre pueden servir como un ejemplo típico. Los compuestos de organoaluminio no sólo son la fuente del grupo transferible, sino que también activan el sistema conjugado mediante las interacciones ácido/base de Lewis, entre el oxígeno del grupo carbonilo (el donador de pares de electrones) y el átomo de aluminio (el aceptor de los pares de electrones).

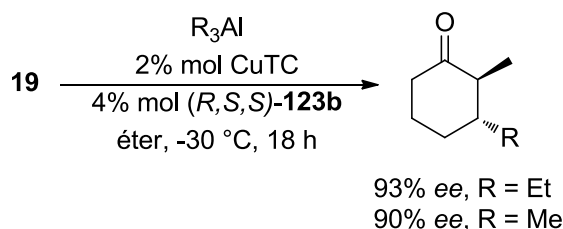
En las adiciones conjugadas enantioselectivas de compuestos de organoaluminio a enonas lineales y cíclicas catalizadas con cobre, Alexakis, Woodward y colaboradores<sup>67</sup> mostraron que podía alcanzarse elevada enantioselectividad (86-98%) mediante el uso de ligantes quirales del tipo fosoramidito, como el (*R,S,S*)-**123b** (fig. 6).

<sup>67</sup> Alexakis, A.; Albrow, V.; Biswas, K.; d'Augustin, M.; Prieto, O.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2843-2845.

Et <sub>3</sub> Al    89% ee	90% ee	86% ee	90% ee	98% ee
Me <sub>3</sub> Al    70% ee	96% ee	96% ee	95% ee	84% ee

**Fig. 6** Resultados representativos de la adición conjugada de R<sub>3</sub>Al (R= Me, Et) a diferentes enonas en presencia de una cantidad catalítica de cobre y el ligante quirral fosforamidito (*R,S,S*)-**123b**

Además, Alexakis y colaboradores<sup>68</sup> encontraron que la mayor acidez de Lewis de compuestos de trialquilaluminio permite llevar a cabo la adición conjugada asimétrica catalizada con cobre sobre enonas cíclicas simples 2- y 3-sustituidas, para las cuales es difícil dicha reacción. De esta manera, la adición conjugada asimétrica catalizada con cobre sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, la cual no había sido informada previamente, se pudo realizar con buenos rendimientos y altos niveles de inducción asimétrica empleando Me<sub>3</sub>Al y Et<sub>3</sub>Al en presencia del ligante fosforamidito (*R,S,S*)-**123b** (93% y 90% ee para el Et<sub>3</sub>Al y el Me<sub>3</sub>Al, respectivamente) (Esquema 29).<sup>69</sup>



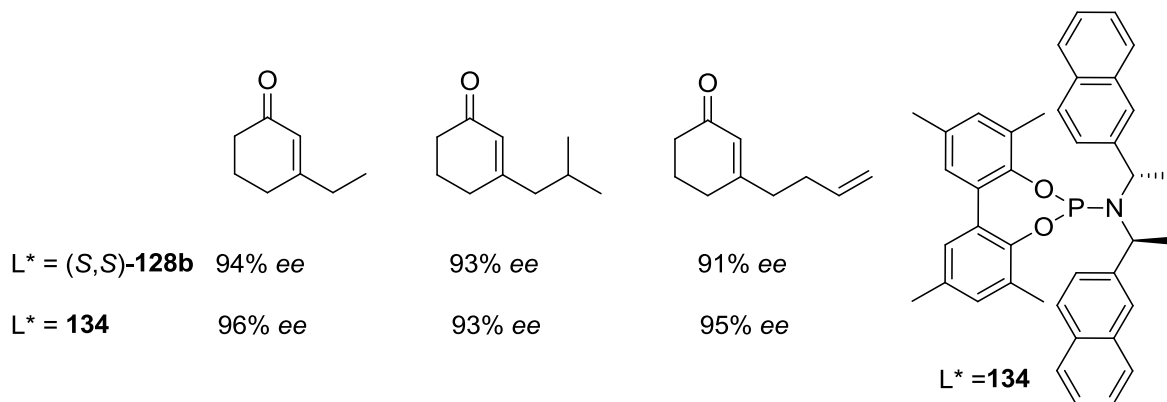
**Esquema 29.** Adición conjugada asimétrica de R<sub>3</sub>Al (R = Et, Me) a la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** catalizada con cobre

La misma reacción sobre 2-ciclohexenonas 3-sustituidas permitió crear un centro estereogénico cuaternario en excelentes rendimientos y enantioselectividades (fig. 7). El empleo de compuestos de trialquilaluminio resultó ser esencial para llevar a cabo la adición conjugada eficientemente, pues como ya se mencionó ocurre una mejor activación del sustrato por la mayor acidez de Lewis del aluminio, lo que permite superar el impedimento estérico. Cabe mencionar que estas enonas fueron inertes a la metodología de los compuestos de organozinc. Debe enfatizarse que la construcción de

<sup>68</sup> d'Augustin, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1376-1378.

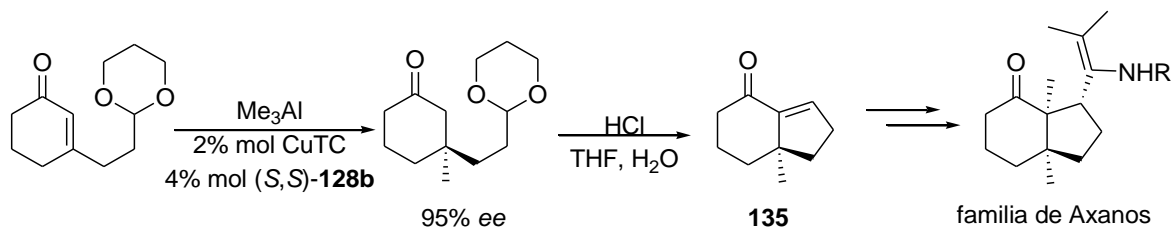
<sup>69</sup> d'Augustin, M. V.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9647-9662.

estereocentros cuaternarios es una de las tareas más importantes y difíciles en catálisis asimétrica, existiendo un número reducido de métodos catalíticos asimétricos aplicables en este campo.



**Fig. 7** Formación de un centro estereogénico cuaternario mediante la adición de  $\text{Me}_3\text{Al}$  a 2-ciclohexenonas-3-sustituidas

Empleando esta metodología, Alexakis y d'Augustin llevaron a cabo la síntesis de derivados del axano, los cuales fueron aislados de la esponja marina *Axinella cannabia*. Así, partiendo de una 2-ciclohexenona 3-sustituida con una función acetal, mediante la adición conjugada asimétrica de  $\text{Me}_3\text{Al}$  catalizada con cobre se generó el centro estereogénico cuaternario con 95% de ee y en 95% de rendimiento. El tratamiento ácido de este aducto condujo a la secuencia de reacciones de aldolización intramolecular-crotonización en tándem, obteniéndose la biciclo[4.3.0]nonenona **135** en 68% de rendimiento, el cual constituye un intermediario crucial para la síntesis de los axanos<sup>69</sup> (Esquema 30).



**Esquema 30.** Síntesis de Axanos

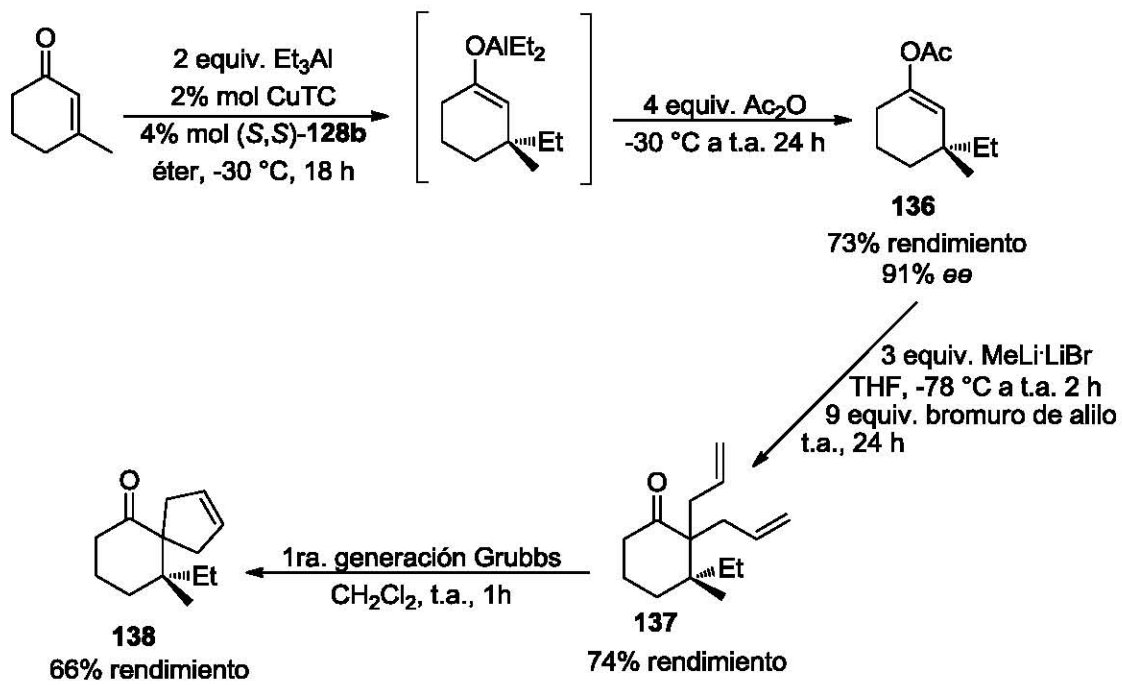
En contraste a los enolatos de zinc, la reactividad de los enolatos de aluminio no está bien documentada. Mole<sup>70</sup> describió en 1974 el aislamiento de enolatos de aluminio (isómeros (*Z*)- y (*E*)- del 4,4-dimetil-2-penten-2-óxido de dimetilaluminio,  $\text{Me}_2\text{AlOC}(\text{Me})=\text{CH}t\text{-Bu}$ ) y su condensación con aldehídos (acetaldehído y benzaldehído), para dar los productos de condensación aldólica. Por su parte, Tsuda y Saegusa<sup>71</sup> estudiaron la alquilación y la sililación de enolatos de aluminio generados mediante hidroaluminación catalizada por MeCu a compuestos carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturados. Estos investigadores encontraron que la alquilación con haluros de alquilo no procede fácilmente, requiriéndose para el éxito de dicha reacción, convertir previamente los enolatos de aluminio en los complejos “ato”, mediante la adición de una cantidad equimolecular de MeLi.

Por su parte, Alexakis y colaboradores<sup>69</sup> trataron sin éxito de generar los aductos  $\alpha,\beta$ -funcionalizados a partir de la adición conjugada asimétrica catalizada con cobre de compuestos de organoaluminio a enonas (no definidos) y posterior reacción con varios reactivos alilantes o con carbonato de dietilo, bajo diferentes condiciones de reacción (no especificadas), concluyendo que la alta estabilidad de los enolatos de aluminio probablemente se debe al enlace fuerte entre los átomos de aluminio y oxígeno, lo que evita su posterior reacción.

Dado que no fue factible realizar la reacción de adición conjugada asimétrica-alilación o etoxicarbonilación en tándem, catalizada con cobre de enolatos de aluminio, Alexakis *et al.* concibieron entonces funcionalizar el átomo de oxígeno como precursores de enolatos de litio (éteres de enol de silicio o acetato de enol) o de aductos  $\alpha$ -alilados vía la transposición de Tsuji-Trost (acetatos de enol o alil carbonatos de enol), a partir de los cuales, en reacciones posteriores, fuera posible la obtención de productos más elaborados. Así por ejemplo, la reacción de la 3-metil-2-ciclohexenona con  $\text{Et}_3\text{Al}$  en presencia de 2-tiofencarboxilato de cobre (CuTC) y el ligante quiral fosforamidito (*S,S*)-**128b** seguido del tratamiento con  $\text{Ac}_2\text{O}$  generó el acetato de enol **136**. El enolato de litio correspondiente se formó de manera cuantitativa por tratamiento con 3 equiv. de MeLi-LiBr y su reacción con 9 equiv. de bromuro de alilo condujo al producto bis-alilado **137**, que mediante una reacción de metátesis se convirtió en el compuesto espirocíclico **138** (Esquema 31).

<sup>70</sup> Jeffery, E. A.; Meisters, A.; Mole, T. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 373-384.

<sup>71</sup> Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439-443.

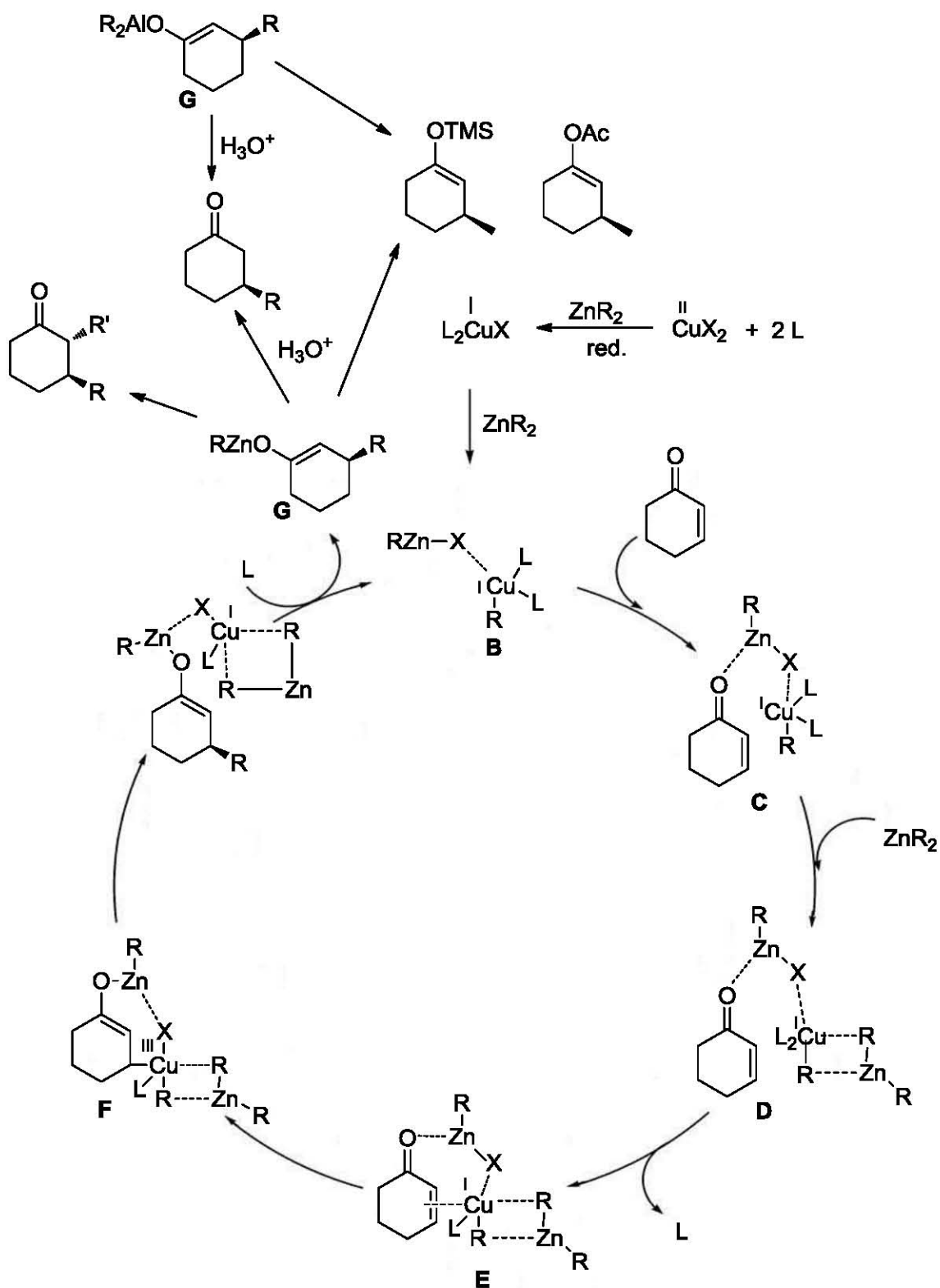


**Esquema 31.** Reacciones de adición conjugada-O-acilación en tándem seguido de las reacciones de bis-alilación-RCM

### 1.3.3 Mecanismo de reacción de adiciones conjugadas asimétricas de $R_2Zn$ y $R_3Al$ a enonas, catalizadas con cobre

Es generalmente aceptado que el mecanismo de la adición conjugada de compuestos de organozinc y de organoaluminio catalizada con cobre se asemeja al de los organocupratos.<sup>46,51</sup> Aparentemente, lo primero que ocurre es la reducción *in situ* de la sal de Cu(II) a Cu(I) por  $R_2Zn$  o  $R_3Al$ , seguido de la formación del complejo de Cu(I)-ligante quiral,  $L_2CuX$ . A continuación, se lleva a cabo la transmetalación entre el compuesto organometálico ( $R_2Zn$  o  $R_3Al$ ) con la especie de Cu(I) ( $L_2CuX$ ) generándose el reactivo de organocobre,  $L_2CuR$  y  $R_2AlX$  o  $RZnX$ . Estos últimos reactivos (**B**) se coordinan fuertemente al átomo de oxígeno de la enona (**C**). Sin embargo, dado que los reactivos estequiométricos de este tipo han demostrado ser incapaces de dar reacciones posteriores, el complejo **C** debe transformarse a un reactivo cuprato de orden superior (**D**). Esto también podría ocurrir antes de la coordinación al átomo de oxígeno de la enona. El primer paso hacia la adición conjugada es la formación de un complejo  $\pi$  (**E**), entre el cuprato y el doble enlace C-C de la enona. Este es el paso que determina la configuración absoluta del aducto y bien podría ser formulado como un complejo bimetálico, en el cual la enona está unida en una conformación fija que permite la adición altamente selectiva por una de las caras  $\pi$ . A continuación, ocurre una adición oxidativa, para dar el intermediario de Cu (III) (**F**), seguido de una eliminación reductora obteniéndose el enolato de zinc o aluminio (**G**). La especie de Cu (I) es entonces liberada para entrar de nuevo al ciclo catalítico. Por último, el enolato **G** puede protonarse dando las cicloalcanonas  $\beta$ -sustituidas o atraparse con otros electrófilos en tándem (fig. 8).





**Fig. 8** Mecanismo de reacción propuesto para la adición conjugada asimétrica de  $R_2Zn$  y  $R_3Al$  a enonas catalizadas con cobre

## ***CAPÍTULO 2***

# **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## 2.1 **Objetivo General**

Llevar a cabo la construcción de manera enantioselectiva del esqueleto básico de los furanoeremofilanos.

## 2.2 **Objetivos Específicos**

- Demostrar el alcance de la metodología implementada en nuestro laboratorio durante la síntesis de la ( $\pm$ )-13-nor-9-oxoeuryopsina **104**, llevando a cabo la primera síntesis total enantioselectiva de un furanoeremofilano natural, la (+)-9-oxoeuryopsina **119**.
- Generar los dos centros estereogénicos del producto natural de manera enantioselectiva, empleando como transformación clave una adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica en tándem sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**.
- Llevar a cabo la adición conjugada asimétrica catalítica sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, empleando un compuesto organometálico ( $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Me}_3\text{Al}$ ) y un catalizador de cobre quiral.
- Investigar si el enolato que se produce, durante la adición conjugada asimétrica catalítica del compuesto organometálico sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, puede reaccionar *in situ* de manera enantioselectiva con el 4-metil-3-furaldehído **139**, con lo cual se demostraría que a través de esta metodología es posible generar un centro estereogénico cuaternario de manera asimétrica en la posición 2 de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**.
- Establecer si el método desarrollado con anterioridad en nuestro laboratorio durante la síntesis de la bilobanona (un furano 2,4-disustituido), se puede adaptar a la síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139** (un furano 3,4-disustituido), lo que nos permitiría no solo obtener el compuesto deseado, sino que nos daría la oportunidad de poner a prueba el alcance del método.
- Indagar si es posible optimizar la síntesis de la cetona **106** atrapando el enolato intermediario, de la reacción de adición conjugada del  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, con un derivado halogenado (u otro electrófilo equivalente), con lo cual se eliminaría la reacción de desoxigenación-reductora (secuencia de dos pasos).

### 2.3 *Hipótesis*

La secuencia de reacciones de adición conjugada-alkilación en tándem constituye una de las metodologías más importantes para llevar a cabo la generación de dos centros estereogénicos contiguos. El empleo de un catalizador de cobre quiral permite llevar a cabo estas transformaciones en tándem asimétricas de manera más eficiente. Haciendo uso de esta metodología, se propone llevar a cabo la primera síntesis total enantioselectiva de la (+)-9-oxoeuryopsina, un furanoeremofilano de origen natural. El paso clave y más importante de la síntesis involucra la adición conjugada asimétrica catalítica en tándem de  $\text{Me}_3\text{Al}$  o  $\text{Me}_2\text{Zn}$  a la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona en presencia de triflato de cobre y un ligante quiral, seguido de la condensación aldólica con el 4-metil-3-furaldehído. Estas reacciones en tándem asimétricas, que no han sido descritas para ciclohexenonas 2-sustituidas, permitirán generar de manera enantioselectiva los dos centros quirales del producto natural.

## ***CAPÍTULO 3***

# **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

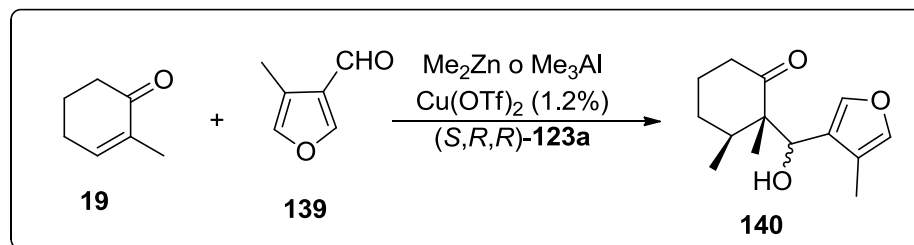
Para efectuar la primera síntesis total enantioselectiva del producto natural la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, se tomó como base la ruta sintética desarrollada para la (±)-13-nor-9-oxoeuryopsina **104** (Esquema 17, pág. 22), en la cual mediante la secuencia tándem de adición conjugada-condensación aldólica se llevó a cabo el control de la configuración relativa *syn* de los grupos metilos unidos a C-4 y C-5 del sistema tricíclico, requiriéndose ahora conducir esta secuencia de reacciones de manera enantioselectiva.

De los métodos más eficientes que existen para realizar esta transformación en tándem asimétrica, se encuentra la versión que hace uso de un catalizador de cobre quiral, el cual promueve la adición 1,4 de reactivos organometálicos de manera enantioselectiva. Feringa y colaboradores<sup>51</sup> describieron la primera adición conjugada altamente enantioselectiva usando enonas cíclicas y reactivos de dialquilzinc ( $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ), en presencia de un catalizador quiral que se forma por reacción del  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** (pág. 28). Adicionalmente, estos mismos autores empleando el mismo catalizador quiral y reactivos de organozinc, llevaron a cabo la primera adición conjugada-condensación aldólica asimétrica en tándem altamente enantioselectiva, usando la 2-ciclohexen-1-ona **120** y diferentes aldehídos tanto alifáticos como aromáticos (Esquema 19, pág. 31). La utilidad sintética de esta metodología, se ha visto reflejada en su uso extensivo para la obtención de diversos compuestos orgánicos.<sup>45,46,47,55,56,57</sup>

Para el caso de enonas cíclicas 2-sustituidas, no se encontraron ejemplos de la adición conjugada asimétrica catalítica empleando reactivos de dialquilzinc. No obstante, Alexakis *et al.*<sup>68</sup> pudieron llevar a cabo dicha reacción para algunas enonas cíclicas 2- y 3-sustituidas usando compuestos de trialquilaluminio ( $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{Et}_3\text{Al}$ ), resultando para estas últimas enonas en la generación de un centro estereogénico cuaternario (págs. 39 y 40). Sin embargo, la secuencia de reacciones de adición conjugada-condensación aldólica asimétrica en tándem sobre las enonas 2- y 3- sustituidas no ha sido informada. Este último punto es de gran importancia, ya que esto permitiría generar de manera enantioselectiva en un solo paso dos centros estereogénicos contiguos, uno de los cuales sería cuaternario.

Para realizar la síntesis asimétrica de la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, se requiere de acuerdo a lo establecido anteriormente, llevar a cabo el acoplamiento catalítico, regio- y enantioselectivo de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, el  $\text{Me}_2\text{Zn}$  o el  $\text{Me}_3\text{Al}$  y el 4-metil-3-furaldehído **139**, utilizando cantidades catalíticas de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**. De esta manera, esta secuencia de reacciones de adición conjugada-

condensación aldólica enantioselectiva nos daría la oportunidad no sólo de obtener el intermediario deseado **140**, sino de explorar la generación del centro estereogénico cuaternario en la posición 2 de la cetona (Esquema 32).



**Esquema 32.** Adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica en tándem sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**

### 3.1 Preparación de materias primas

#### 3.1.1 Síntesis de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**

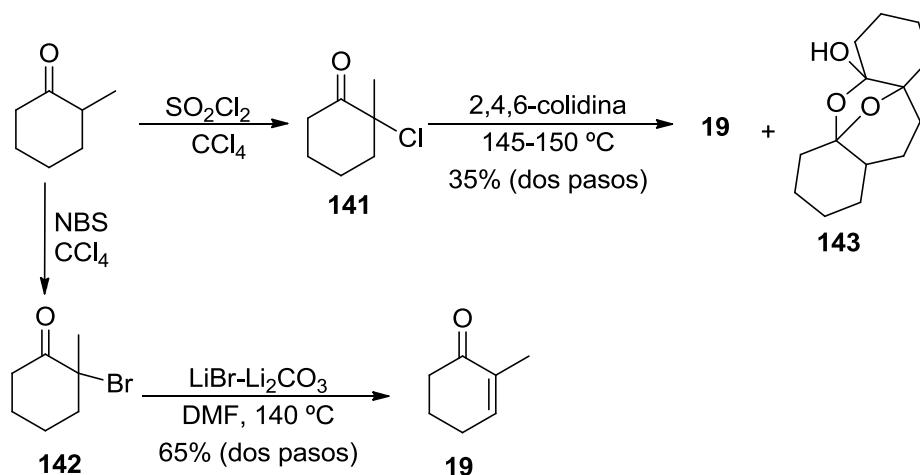
La síntesis de **19** se llevó a cabo según lo descrito en la literatura,<sup>72a,72b,73</sup> mediante una secuencia de dos pasos, que involucra en la primera etapa la halogenación de la posición dos de la 2-metilciclohexanona y en la segunda la reacción de deshidrohalogenación. Como agentes halogenantes se emplearon cloruro de sulfuro y NBS ambos en CCl<sub>4</sub>, obteniéndose la 2-cloro- y la 2-bromo-2-metilciclohexanona **141** y **142**, respectivamente. El espectro\* de IR del material crudo **141** muestra una banda intensa en 1723 característica del grupo carbonilo y en su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observa una señal triple de doble ( $J = 13.9, 6.3$ ) en 3.04 para un hidrógeno, una señal simple en 1.62 para el metilo y cuatro grupos de señales múltiples entre 2.38-2.27, 2.14-1.99, 1.92-1.78 y 1.77-1.66 para el resto de los hidrógenos. En el espectro de <sup>1</sup>H RMN del material crudo **142** aparecen como era de esperarse el mismo tipo de señales que las encontradas para **141**, en 3.21 la señal triple de doble ( $J = 14.3, 6.2$ ) para un hidrógeno, en 1.82 la señal simple para el metilo y entre 2.46-2.28, 2.16-1.97, 1.87-1.75 y 1.75-1.55 cuatro grupos de señales múltiples para el resto de los hidrógenos.

\* Para las discusiones siguientes se convendrá que las absorciones en el IR (infrarrojo) están en cm<sup>-1</sup>, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN están en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se encuentran en Hz.

<sup>72</sup> (a) Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 494-496; (b) Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc. New York-London, **1963**, *collective Vol. 4*, 162-166.

<sup>73</sup> Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H.-S.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Ladesich, J. B.; Freeman, J. A.; Perchellet, J.-P.; Chiang, P. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6888-6896.

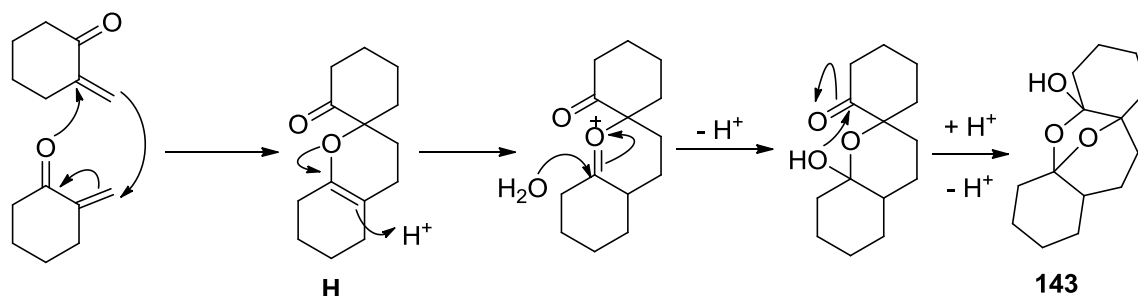
Empleando el material crudo de ambas reacciones se llevó a cabo la reacción de deshidrohalogenación (Esquema 33), calentando en el caso de la clorocetona **141** entre 145-150 °C por 13 min con la 2,4,6-colidina, obteniéndose por destilación fraccionada (70-80 °C, 56 mm Hg) la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** en 35% de rendimiento global (secuencia de dos pasos). Cuando el residuo de la destilación de la enona **19** o una alícuota del crudo de reacción se purificaron por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, se aisló además el hidrato del dímero de la 2-metilenciclohexanona **143**, como prismas incoloros, cuya estructura se determinó por difracción de rayos X. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN e IR del compuesto **143** corroboran la presencia del grupo hidroxilo, en <sup>1</sup>H RMN por la señal simple en 2.59 para un hidrógeno, la cual desaparece por la adición de D<sub>2</sub>O y en IR por la banda fina e intensa en 3383. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN aparece además una señal múltiple entre 1.98-1.00 que integra para los 21 hidrógenos restantes.



Esquema 33. Síntesis de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**

La obtención de la enona **19** y del subproducto **143** nos indica que la reacción de deshidrohalogenación ocurrió en las dos posibles direcciones, hacia el metileno y hacia el metilo, lo que da lugar a la formación de los dobles enlaces *endo* y *exocíclico*, respectivamente. La reacción hetero-Diels-Alder entre dos moléculas de la 2-metilenciclohexenona<sup>72a</sup> conduce al intermediario **H**, a partir del cual mediante hidrólisis ácida se transforma en el compuesto **143** (Esquema 34).





**Esquema 34.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **143**

La deshidrohalogenación de la bromocetona **142** se efectuó con LiBr y Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF a 140 °C, dando la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** en 65% de rendimiento global (secuencia de dos pasos) (Esquema 33). La formación de la enona **19** se corroboró por la presencia en su espectro de IR de una banda intensa en 1675 para el carbonilo conjugado y en su espectro de <sup>1</sup>H RMN por la señal triple de cuádruple ( $J = 4.2, 1.5$ ) en 6.75 para el hidrógeno vinílico. En este último espectro aparece además una señal doble de doble ( $J = 6.8, 6.0$ ) en 2.43 para el metileno  $\alpha$  a la cetona, una señal múltiple entre 2.37-2.29 para el metileno alílico, una señal quintuple ( $J = 6.5$ ) en 1.99 para el metileno en C5 y una señal cuádruple ( $J = 1.8$ ) en 1.77 para el metilo.

### 3.1.2 Síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139**

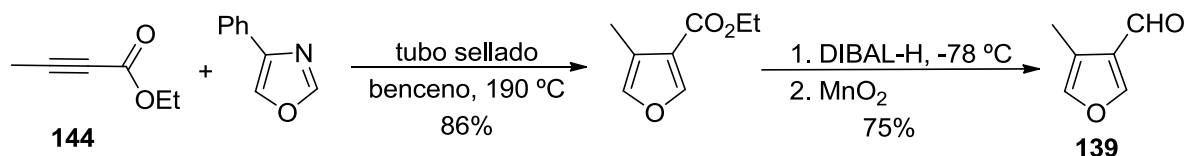
Existen una variedad de compuestos orgánicos que provienen de fuentes naturales y que presentan dentro de su estructura un anillo de furano, siendo un grupo importante de ellos los sesquiterpenos, los cuales muestran diferentes patrones de sustitución (mono, di- y trisustituidos en diversas combinaciones, 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,3,5-, etc.).

La síntesis de furanos 3,4 y 2,4 disustituidos a partir de un anillo de furano es particularmente difícil de realizar, debido principalmente a que las reacciones de sustitución electrofílica y de litación ocurren preferentemente en las posiciones 2 y/o 5 del anillo heterocíclico.

Para el caso del furano 3,4-disustituido **139** se encuentran descritos en la literatura tres métodos de síntesis. En el primero de ellos, Isobe y colaboradores<sup>74</sup> efectuaron la construcción del anillo de furano adecuadamente sustituido mediante el calentamiento de una solución bencénica del tetrolato de etilo **144** y el 4-feniloxazol en un tubo sellado a 190 °C por 24 h. La reacción procede por una secuencia de reacciones de Diels-Alder y

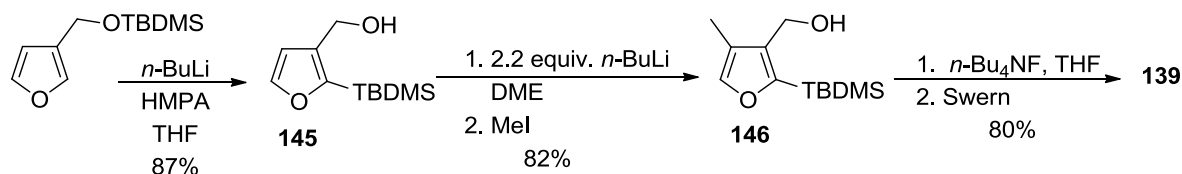
<sup>74</sup> Naganawa, A.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8969-8982.

de *retro* Diels-Alder, obteniéndose el 4-metilfuran-3-carboxilato de etilo en 86% de rendimiento. El intercambio del grupo funcional de éster a aldehído se realizó mediante una reducción con DIBAL-H seguido de una oxidación con MnO<sub>2</sub> (Esquema 35).



**Esquema 35.** Síntesis de Isobe y colaboradores del 4-metil-3-furaldehído **139**

En el segundo método desarrollado por Keay *et al.*,<sup>75</sup> se llevó a cabo la litiación-regioespecifica en C-4 del furano 2,3-disustituido **145**, generándose el furano trisustituido **146**, el cual se convirtió en el 4-metil-3-furaldehído **139** mediante la remoción del grupo TBDMS de C-2 y la oxidación del alcohol al aldehído. A su vez, el compuesto **145** se obtuvo mediante la transposición [1,4] O→C del grupo sililo del éter TBDMS del 3-furanilmetanol con *n*-BuLi (Esquema 36).

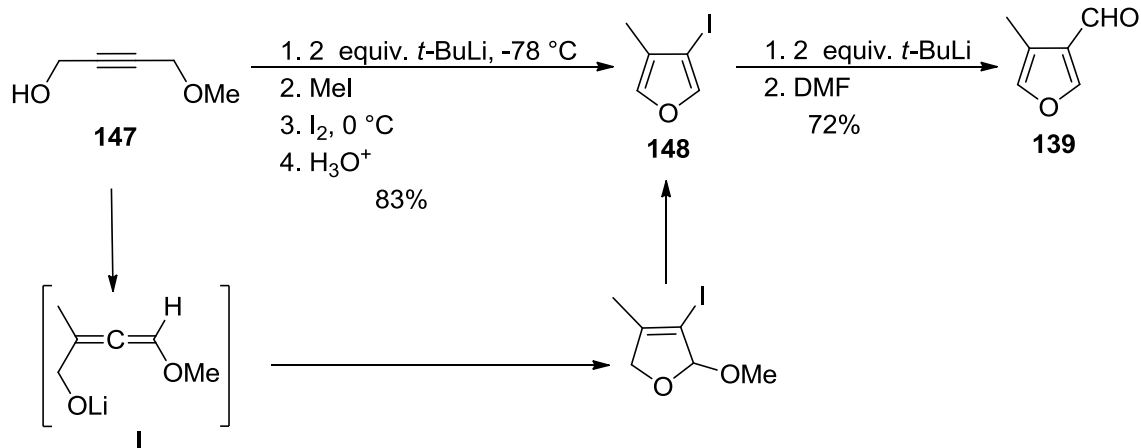


**Esquema 36.** Síntesis de Keay *et al.* del 4-metil-3-furaldehído **139**

Por último, Reich y Olson<sup>76</sup> realizaron la metilación del dianión proveniente de la metalación del éter monometílico del 2-butin-1,4-diol **147**. El éter alenólico intermediario **I** se atrapó con yodo y después del tratamiento ácido se generó el 3-yodo-4-metilfurano **148**. Este último compuesto, se convirtió en el furano **139** mediante las reacciones de intercambio yodo-metal y de metilación (Esquema 37).

<sup>75</sup> Bures, E.; Nieman, J. A.; Yu, S.; Spinazzé, P. G.; Bontront, J.-L. J.; Hunt, I. R.; Rauk, A.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8750-8759.

<sup>76</sup> Reich, H.; Olson, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2315-2317.



**Esquema 37.** Síntesis de Reich y Olson del 4-metil-3-furaldehído **139**

Comparando estos tres métodos, nos pareció que el más adecuado para obtener el furano aldehído **139** en cantidades relativamente grandes era el último, el cual presenta la ventaja adicional de que el grupo aldehído se introduce directamente, por lo que no se requiere de pasos subsecuentes de oxidación-reducción, tal y como ocurre con los otros dos métodos.

De esta manera, la síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139** comenzó con la preparación del éter monometílico **147**, para lo cual se llevó a cabo la monometilación del 2-butin-1,4-diol con sulfato de dimetilo empleando una solución acuosa de NaOH, de acuerdo al método descrito en la literatura.<sup>77</sup> La reacción se efectuó con 0.5 mol de sulfato de dimetilo por cada mol del 2-butin-1,4-diol, para favorecer la metilación parcial de este último. Después de calentar la mezcla de reacción a 80 °C por 2 h, se llevó a cabo una extracción continua con éter y el crudo de reacción se destiló fraccionadamente a 13 mm Hg, obteniéndose a 55-56 °C el producto dimetilado **149** en 1% de rendimiento y a 90-95°C el éter monometílico **147** en 35% de rendimiento, quedando como residuo de la destilación 20% de materia prima.

El éter monometílico **147** muestra en su espectro de IR la presencia del grupo hidroxilo por la banda ancha entre 3600-3000 y para las vibraciones C-O aparecen bandas en 1189, 1142, 1123, 1093 y 1018. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan dos señales triples (*J* = 1.8) en 4.32 y 4.14 para los metilenos y dos señales simples en 3.40 para el metilo y en 1.91 para el hidrógeno del alcohol, la cual desaparece por la adición de D<sub>2</sub>O. En el compuesto dimetilado **149** a diferencia del monometilado **147**, la señal y la banda que corresponde al grupo hidroxilo está ausente en los espectros de <sup>1</sup>H RMN y de

<sup>77</sup> Ichikizaki, I.; Yao, C.-C.; Fugita, Y.; Hasebe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1955**, *28*, 80-83.

IR, respectivamente; encontrándose en este último espectro varias bandas debidas a la vibración C-O en 1191, 1137, 1099, 1082 y 1000; su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta dos señales simples en 4.15 y 3.40 para los metilenos y los metilos, respectivamente.

De acuerdo al esquema 37, el siguiente paso consistía en tratar el éter monometílico **147** con 2 equiv. de *t*-BuLi a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y el dianión generado atrapararlo con Mel. Se encuentra descrito en la literatura,<sup>76</sup> que dicha secuencia de reacciones debe efectuarse con un muy buen control en la temperatura para evitar la formación de cantidades importantes de 2,4-dimetil-3-yodofurano y de 2-metil-3-yodofurano **150**. De esta manera, una vez generado el dianión de **147**, se llevó a cabo su transferencia, en un periodo de 30 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , a una solución fría ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) de Mel en éter. La solución se agitó 1 h a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y 30 min a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó el yodo, se agitó 30 min, se vertió en una solución de HCl 2 N y se agitó 30 min. Después del trabajo de la reacción, el crudo se destiló en el Kugelrohr ( $65\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 mm Hg) obteniéndose 57% de rendimiento de una mezcla del 3-yodo-4-metilfurano **148** y del 2-metil-3-yodofurano **150** en una relación de 14.3 a 1, establecida por  $^1\text{H}$  RMN. Cuando la transferencia del alquino metalado sobre la solución de Mel se llevó a cabo en un periodo de 1 h, la proporción de los compuestos **148** y **150** fue de 5.5 a 1.

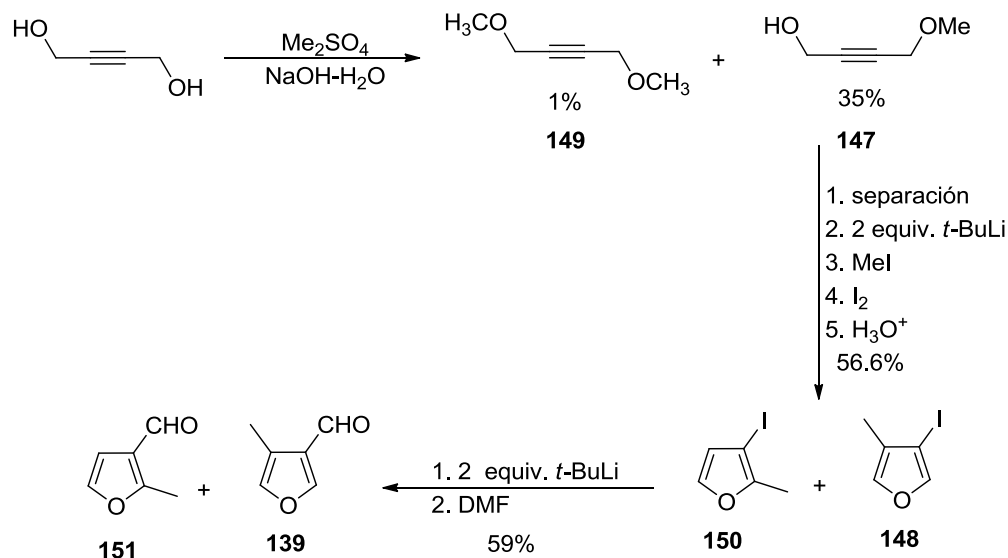
El espectro de IR de la mezcla **148** y **150** muestra bandas características del anillo de furano en 3145, 1585, 1508, 1449, 1218, 1134, 1043, 1025, 869, 783 y 759. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se aprecian las señales de los dos regioisómeros, encontrándose para el isómero menos abundante una señal simple en 2.33 para el metilo y dos señales dobles ( $J = 2.1$ ) en 7.28 y 6.37 para los hidrógenos aromáticos. Con estos datos se estableció que el isómero minoritario correspondía al furano 2,3 disustituido **150**. Para el isómero mayoritario, el 3-yodo-4-metilfurano **148**, se observa para los hidrógenos aromáticos una señal doble ( $J = 1.2$ ) en 7.39 y una señal quintuple ( $J = 1.2$ ) en 7.20 para los hidrógenos en C2 y C5, respectivamente, y una señal doble ( $J = 1.2$ ) en 1.96 para el metilo.

Por último, el tratamiento de una solución en THF de la mezcla de **148** y **150**, en relación 14.3 a 1, con 2 equiv. de *t*-BuLi y DMF dio lugar a una mezcla 9.4 a 1 del 4-metil-3-furaldehído **139** y del 2-metil-3-furaldehído **151** en 59% de rendimiento. Debe mencionarse que la relación en la que se obtuvieron los regioisómeros **139** y **151** fue muy variable (19.6 a 1, 9.4 a 1, 6 a 1), ya que esto dependía directamente de la proporción en la cual se encontraban los regioisómeros de partida **148** y **150**, los cuales a su vez se generaron en diferente porcentaje, dependiendo de la velocidad a la cual se llevaba a

cabo la transferencia del dianión del éter monometílico **147** al MeI y del control de la temperatura con la cual ocurría dicha transferencia.

En el espectro de IR de la mezcla de furanos **139** y **151** se observa una banda intensa en 1691 debida a la presencia del aldehído aromático, así como las bandas características del anillo de furano en 3135, 1540, 1393, 1192, 1145, 1043, 875, 824, 788 y 755. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se distinguen ambos regioisómeros, encontrándose para el isómero más abundante **139** una señal simple en 9.98 para el hidrógeno del aldehído, una señal doble ( $J = 1.2$ ) en 2.23 para el metilo y señales doble ( $J = 1.8$ ) y múltiple en 7.97 y entre 7.25-7.24 para los hidrógenos del furano en C2 y C5, respectivamente. Para el isómero menos abundante **151**, aparecen para los hidrógenos aromáticos en C4 y C5 un par de señales dobles ( $J = 2.1$ ) en 7.30 y 6.69, respectivamente, y para el hidrógeno del aldehído y el metilo un par de señales simples en 9.95 y 2.60, respectivamente.

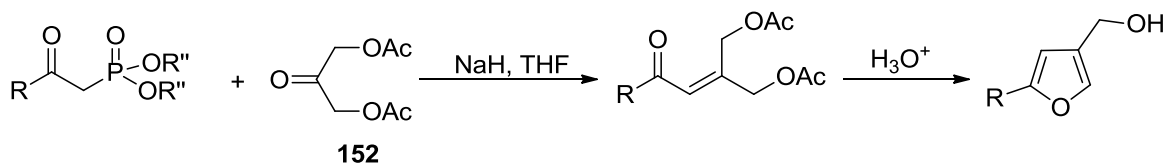
Si bien empleando la metodología de Reich y Olson<sup>76</sup> se llevó a cabo la síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139** (Esquema 38), esta no procedió de manera regioespecífica, dada la formación del 2-metil-3-furaldehído **151**. El rendimiento global de la mezcla de **139** y **151** (secuencia de tres pasos), fue de 12%. Otra de las desventajas que encontramos en el método, es que su uso se restringía a la preparación de cantidades limitadas de producto, debido a las características operacionales de éste: manejo de *t*-BuLi (2 equiv.), transferencia del dianión a través de una cánula, así como control en la velocidad y en la temperatura de la transferencia.



**Esquema 38.** Preparaci3n del 4-metil-3-furaldehído **139** a partir del 2-butin-1,4-diol, de acuerdo al método descrito por Reich y Olson

Dada la importancia de contar con métodos alternativos hacia la síntesis de furanos 3,4-disustituídos y con el objeto de resolver el problema particular de la síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139**, nos dimos a la tarea de realizar investigaciones en este campo.

Hace algún tiempo en nuestro laboratorio se desarrolló un método de síntesis de furanos 2,4-disustituídos,<sup>78</sup> cuya generalidad y versatilidad se demostró llevando a cabo la síntesis de productos naturales y de isómeros estructurales de ellos no naturales.<sup>79,80</sup> El método consiste en generar  $\gamma,\gamma'$ -diacetoxienonas, a través de la reacción de Hörner-Wadsworth-Emmons entre un  $\beta$ -cetofosfonato con la 1,3-diacetoxi-2-propanona **152** y transformarlas en furanos 2-sustituídos-4-funcionalizados mediante un tratamiento ácido suave (Esquema 39).



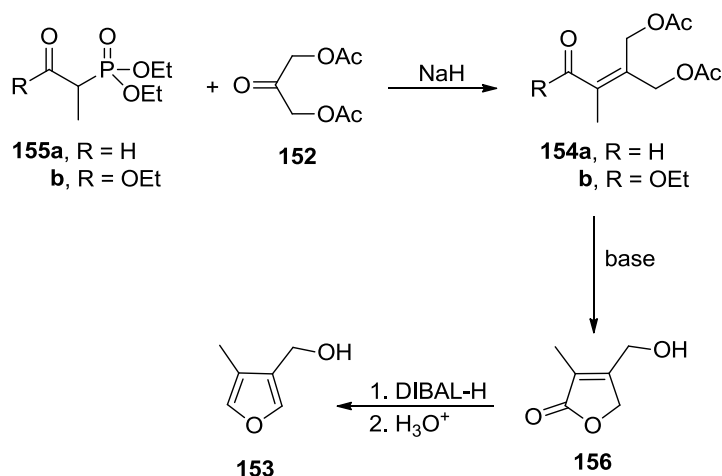
Esquema 39. Metodología de síntesis de furanos 2,4-disustituídos

Utilizando esta metodología, se planteó llevar a cabo la síntesis del 4-metil-3-furanmetanol **153**, con lo cual se pondría a prueba el alcance del procedimiento hacia la obtención de furanos 3,4-disustituídos. Haciendo los ajustes necesarios, como intermediario se requería la  $\gamma,\gamma'$ -diacetoxienona **154a**, cuya preparación a partir de la reacción de Hörner-Wadsworth-Emmons sería difícil de realizar, dada la mayor reactividad del aldehído presente en el fosfonato **155a** respecto a la cetona **152**. Con el objeto de minimizar posibles reacciones secundarias sobre dicho aldehído, se planteó el intercambio de grupo funcional a éster, de tal forma que la reacción de Hörner-Wadsworth-Emmons se llevaría a cabo con el fosfonato **155b** (R = OEt), obteniéndose de esta manera el compuesto **154b** (R = OEt), que por reacción con una base generaría el butenólido **156**, a partir del cual mediante reducción con DIBAL-H y tratamiento ácido daría lugar al furano 3,4-disustituído **153** (Esquema 40).

<sup>78</sup> Díaz-Cortés, R.; Silva, A. L.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2207-2210.

<sup>79</sup> Díaz-Cortés, R. Una síntesis tipo biogenética de furanos 2,4-disustituídos. Tesis de Maestría. UNAM. 1994.

<sup>80</sup> León, L. Síntesis de furanos 2,4-disustituídos naturales a través de  $\gamma,\gamma'$ -dihidroxienonas acíclicas. Tesis de Doctorado. UNAM. 2010.

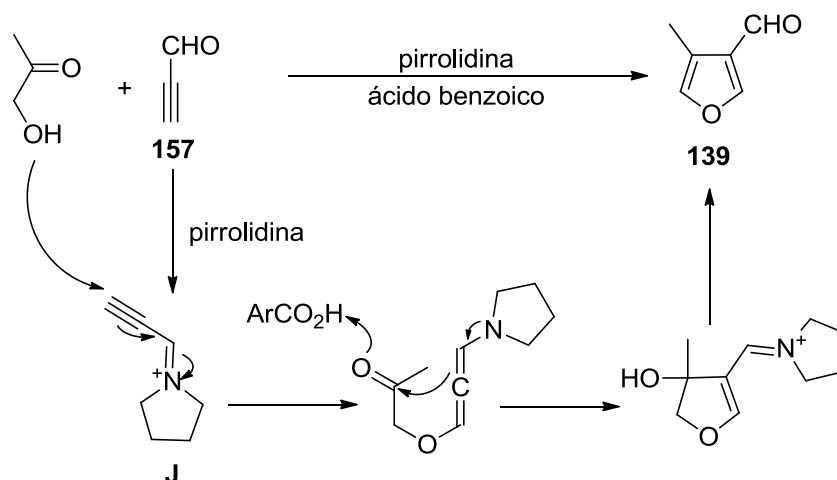


**Esquema 40.** Estrategía de síntesis propuesta para la generación del 4-metil-3-furanmetanol **153**

De esta manera, se llevó a cabo la reacción del 2-fosfonopropionato de trietilo **155b** con NaH y la cetona **152** en THF, recuperando después de purificar por cromatografía en columna flash en SiO<sub>2</sub> las materias primas en 33% y 53% de rendimiento, respectivamente. Resultados igualmente infructuosos se obtuvieron del calentamiento de la mezcla anterior en DME por 20 h<sup>81</sup> a 80 °C, recuperándose los sustratos en 32% y 27%, respectivamente. Si bien estos resultados no fueron alentadores, la obtención de los furanos 3,4-disustituídos mediante este procedimiento no se puede descartar, aunque se requiere hacer un estudio más detallado para encontrar las condiciones de reacción apropiadas que nos permitan generar la enona **154b**.

La siguiente metodología que se planteó nos pareció muy atractiva de investigar, dado que de proceder de la manera indicada (Esquema 41) nos permitiría generar en un solo paso el 4-metil-3-furaldehído **139**, mediante la reacción del acetol con el propinal **157** catalizada con pirrolidina y ácido benzoico. Las reacciones involucradas de oxo-Michael-condensación aldólica en cascada, se llevarían a cabo a través de la activación iminio-alenamina. Mecánicamente lo primero que ocurriría sería la activación del propinal con la pirrolidina para dar el ión iminio **J**, el cual experimentaría una reacción oxo-Michael por parte del acetol, dando lugar a la formación de la alenamina. Esta última reaccionaría intramolecularmente con el carbonilo presente, llevándose a cabo la reacción de condensación aldólica. Por último, la hidrólisis del ión iminio y la deshidratación del aldol conducirían al anillo de furano **139**.

<sup>81</sup> Huston, R.; Rey, M.; Dreiding, A. *Helv.Chim. Acta* **1982**, 65, 1563-1575.



**Esquema 41.** Estrategia de síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139**, a través de las reacciones en cascada oxo-Michael-condensación aldólica

La preparación del propinal **157** se llevó a cabo de acuerdo a lo descrito en la literatura,<sup>82</sup> mediante la oxidación del propinol con el reactivo de Jones utilizando como disolvente butanona. Si bien la oxidación procedió de manera satisfactoria, no fue así la purificación, la cual se efectuó por destilación fraccionada a presión normal, destilando el producto junto con la butanona (p. eb.: 50-60 °C), en una relación de 1 a 2.8 establecida por <sup>1</sup>H RMN. Dado lo anterior, la oxidación se realizó según la modificación realizada por MacMillan *et al.*<sup>83</sup> al procedimiento de Sauer,<sup>84</sup> empleando tolueno como disolvente y a presión normal, obteniéndose el propinal **157** en 12% de rendimiento. El espectro de <sup>1</sup>H RMN del compuesto muestra dos señales sencillas en 9.21 y 3.52 de los hidrógenos del aldehído y el acetilénico, respectivamente.

A continuación, se llevó a cabo la adición del propinal **157** a una solución del acetol, la pirrolidina y el ácido benzoico en DMSO<sup>85</sup> a temperatura ambiente, obteniéndose, después de agitar la mezcla de reacción por 18 h, el benzoato de 2-oxopropilo **158** y el 4-etinil-4*H*-piran-3,5-dicarboxaldehído **159**, en 23% y 4% de rendimiento, respectivamente (Esquema 42, pág. 60). Cuando la adición del propinal **157** se realizó en tolueno a 0 °C y posteriormente la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 20 h, se obtuvieron también el benzoato **158** y el 4*H*-pirano **159** pero en rendimientos de 15% y 12%, respectivamente. Es importante destacar que en ambas reacciones, la solución del acetol, la pirrolidina y el ácido benzoico, inicialmente

<sup>82</sup> Veliev, M. G.; Guseinov, M. M. *Synthesis* **1980**, 461.

<sup>83</sup> Jones, S. B.; Simmons, B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606-13607.

<sup>84</sup> Sauer, J. C. *Org. Syn.* **1956**, *36*, 66-69.

<sup>85</sup> Ibrahim, I.; Sundén, H.; Ríos, R.; Zhao, G.-L.; Córdoba, A. *Chimia* **2007**, *61*, 219-223.



incolora, se torna de color rojo vino cuando se efectúa la adición de la primera gota del propinal **157**. Esto nos sugirió, que probablemente este vire de color significa que está ocurriendo la trimerización del propinal **157**, por lo que para evitarlo se decidió realizar la reacción a temperatura más baja. De esta manera, se llevó a cabo la adición del propinal **157** a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en éter y posteriormente se mantuvo la mezcla de reacción entre  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 12 h y a temperatura ambiente por  $6\frac{1}{2}$  h, observándose que a esta última temperatura la solución incolora adquiere una coloración ligeramente rojiza. Después de trabajar la reacción y de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$ , se obtuvo 39% de rendimiento del benzoato de 3-oxo-1-propen-1-ilo **160**, como un sólido amarillo claro (p.f.  $60\text{-}62\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hexano). Cuando a una solución de pirrolidina, ácido benzoico<sup>86</sup> y malla molecular 4 Å en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le agregó gota a gota y de manera consecutiva a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , soluciones en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  del propinal **157** y del acetol, se observó por ccf (hexano:AcOEt 50:50) después de agitar a temperatura ambiente por  $3\frac{1}{2}$  h, adicionar  $\text{SiO}_2$  y agitar por 17 h, la formación principalmente del 4*H*-pirano **159** y del benzoato **160**.

El espectro de IR del benzoato **158** muestra una banda intensa en 1724 para los grupos carbonilo de cetona y de éster aromático, además de las bandas intensas en 1279 y 1118 características de la vibración C-O. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta dos señales simples en 4.89 y 2.25 para el metileno y el metilo, respectivamente, una señal triple de triple ( $J = 7.3, 1.4$ ) en 7.61 para el hidrógeno aromático en posición *para* y dos señales múltiples entre 8.13-8.06 y 7.52-7.42 para los hidrógenos aromáticos en posiciones *orto* y *meta*, respectivamente.

El derivado 4*H*-pirano **159** resultó ser unos prismas incoloros (p.f.:  $123\text{-}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ , acetona-hexano), cuya estructura se estableció por difracción de rayos X. Su espectro de IR muestra la presencia del grupo alquino por las bandas intensas en 3279 y 3252 para la vibración  $\text{C}\equiv\text{C-H}$  y débil en 2223 para la vibración  $\text{C}\equiv\text{C}$ . Para los grupos aldehído y doble enlace aparecen bandas intensas en 1676 y 1604, respectivamente, y para la vibración C-O se observan bandas intensas en 1291, 1255, 1181, 1047 y 920. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta dos señales simples en 7.41 y 9.54 para los hidrógenos vinílicos y los aldehídos, respectivamente, y dos señales dobles ( $J = 2.3$ ) en 4.45 y 2.14 para el hidrógeno del acetileno y el metino, respectivamente. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan cuatro señales para carbonos protonados del tipo CH en 187.6, 156.1, 69.5 y 17.8 para los carbonos de los aldehídos, los dobles enlaces, del alquino y el metino, respectivamente, y dos señales de carbonos no protonados en 120.2 y 81.8 para los

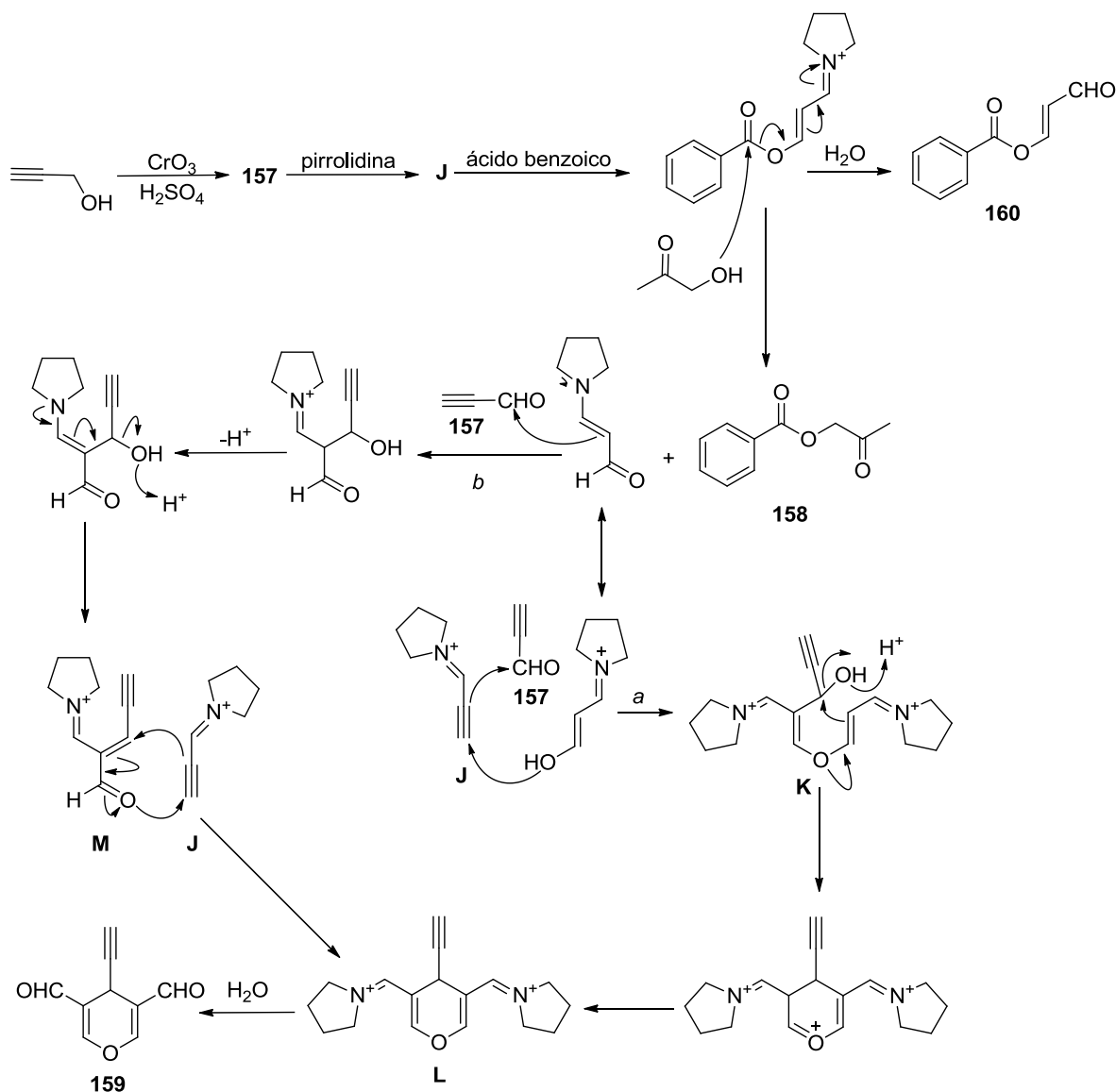
<sup>86</sup> Liu, G.-S.; Dong, Q.-L.; Yao, Y.-S.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5393-5396.

dobles enlaces y el alquino, respectivamente. Por su parte, su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 162 (42)  $M^+$ , 133 (20)  $[M-CHO]^+$ , 106 (59)  $[M-2CHO]^+$ , 105 (65)  $[M-CHO-CO]^+$  y 51 (100)  $[C_4H_3]^+$ .

Por su parte, el benzoato **160** muestra en su espectro de IR las bandas intensas para los carbonilos de éster aromático de enol y aldehído conjugado en 1743 y 1687, respectivamente, una banda de menor intensidad para el doble enlace en 1640 y las bandas intensas características de la vibración C-O en 1259, 1243, 1120 y 1012. En su espectro de  $^1H$  RMN aparecen el hidrógeno del aldehído como una señal doble ( $J = 8.0$ ) en 9.67, los hidrógenos vinílicos como una señal doble ( $J_{trans} = 12.8$ ) en 8.48 y una señal doble de doble ( $J = 12.8, 8.0$ ) en 6.18, siendo esta última para el hidrógeno vinílico en posición  $\alpha$  al aldehído, los hidrógenos aromáticos en posición *para* como una señal triple de triple ( $J = 7.4, 1.4$ ) en 7.70, mientras que los de las posiciones *orto* y *meta* se observan como señales múltiples entre 8.20-8.10 y entre 7.60-7.45. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se observan seis señales de carbonos protonados del tipo CH en 191.0 para el aldehído, en 157.0 y 117.0 para los carbonos del doble enlace unidos al oxígeno del éster y al aldehído, respectivamente, y en 135.0, 131.0, 129.0 para los aromáticos, el *para*, los dos *orto* y los dos *meta*, respectivamente. Por último, las señales para el carbonilo del éster y el carbono *ipso* se encuentran en 162.0 y 127.0, respectivamente. Por su parte, su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 105 (100)  $[C_6H_5C=O]^+$  y 77 (55)  $[C_6H_5]^+$ .

Si bien podría pensarse que el éster **158** provendría de la reacción del ácido benzoico y el acetol, su formación bajo las condiciones de reacción empleadas (DMSO o tolueno a temperatura ambiente) resulta poco probable. Por lo tanto, se propone que los diferentes compuestos descritos anteriormente proceden de un intermediario común, el ión iminio **J**, el cual se forma por la reacción del propinal **157** con la pirrolidina. De esta manera, la reacción de **J** con el ácido benzoico proporcionaría el ión iminio de **160**, cuya hidrólisis conduciría al benzoato **160**. Ahora bien, si este último ión iminio reacciona con el acetol, se obtendría el benzoato **158** y la formamida vinílica. Este último compuesto, también puede formarse por la adición conjugada de agua sobre el ión iminio **J**. Las reacciones oxo-Michael-condensación aldólica en cascada, entre el ión iminio **J**, la formamida vinílica en su forma enólica y el propinal **157** daría el intermediario **K** (ruta a), cuya deshidratación y ciclización intramolecular a través de su éter de enol formaría el intermediario **L**, a partir del cual se obtendría, previa hidrólisis de los iones iminio, el derivado 4*H*-pirano **159**. Este intermediario **L**, también podría generarse por reacción de

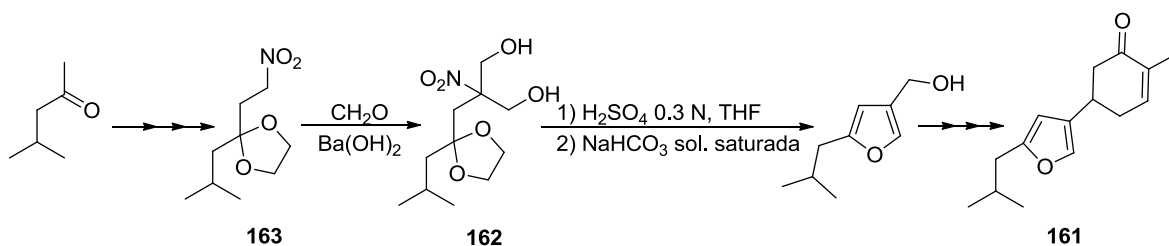
la formamida vinílica con el propinal **157** (ruta *b*), seguido de la reacción de deshidratación y reacción de hetero-Diels-Alder del intermediario **M** con el ión iminio **J** (Esquema 42).



**Esquema 42.** Propuesta mecanística para la formación del derivado 4*H*-pirano **159** y de los benzoatos **158** y **160**.

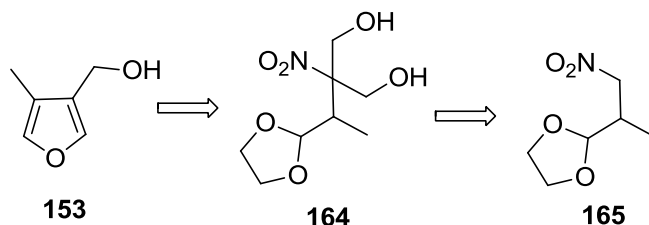
En vista de estos resultados, decidimos investigar una nueva alternativa de síntesis que nos permitiera obtener el 4-metil-3-furaldehído **139**, para lo cual fijamos nuestra atención en la metodología desarrollada con anterioridad en nuestro laboratorio

durante la síntesis total de la bilobanona **161**<sup>87,88</sup> (Esquema 43). Uno de los pasos claves en esta secuencia es la construcción del sistema de furano 2,4-disustituido funcionalizado, lo cual se efectuó mediante el tratamiento del cetal nitrodiol **162**, de manera “one-pot”, con ácido seguido de la adición de base. Por su parte, el compuesto **162** se preparó a través de la reacción de Henry del nitrocetal **163** con formaldehído en medio básico.



Esquema 43. Síntesis total de la bilobanona **161**

El empleo de esta metodología hacía la síntesis del (4-metil-3-furil)metanol **153** no sólo nos permitiría obtener el compuesto deseado, sino que nos daría la oportunidad de evaluar el alcance del método en la preparación de furanos 3,4-disustituidos. Haciendo los ajustes necesarios, se estableció que el precursor del furano alcohol **153** sería el acetal nitrodiol **164**, el cual a su vez provendría de la reacción del nitroacetal **165** con formaldehído en medio básico (Esquema 44).



Esquema 44. Análisis retrosintético para la preparación del (4-metil-3-furil)metanol **153**

Inicialmente la síntesis del nitroacetal **165** se propuso llevarla a cabo mediante una secuencia de dos pasos: adición conjugada de  $\text{NaNO}_2$  sobre la metacroleína y protección del grupo aldehído del 3-nitropropanal intermediario. De esta manera, a 1 equiv. de metacroleína y 1.1 equiv. de AcOH en THF- $\text{H}_2\text{O}$ , protegidos de la luz con papel de aluminio, se les adicionó a 0 °C y en un periodo de 30 a 40 min una solución acuosa de

<sup>87</sup> Escalona, H. Un método nuevo para la síntesis de furanos sustituidos. Síntesis de (±)-bilobanona. Tesis de Maestría. UNAM. 1980.

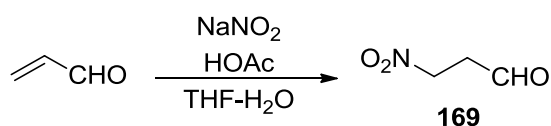
<sup>88</sup> Escalona, H.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 857-862.

1.24 equiv. de  $\text{NaNO}_2$ . Después de agitar por 3 h, la mezcla de reacción se trabajó, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  22% de rendimiento de la dioxima de la 1-nitropropan-1,2-diona **166a**, como un sólido color crema (p.f.: 102-4 °C, éter-hexano) y 0.4% de rendimiento del 2-óxido del 3-metil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol **167a** (ó el 2-óxido del 4-metil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol **168a**), como un sólido blanco (p.f.: 63-65 °C, hexano) (Esquema 46, pág. 64). Con el fin de mejorar el rendimiento de estos compuestos, se incrementaron los equivalentes de  $\text{AcOH}$  y  $\text{NaNO}_2$  a 3.3 y 3.6, respectivamente, generándose la dioxima **166a** y el furoxano **167a** (ó **168a**) en 55% y 2% de rendimiento, respectivamente. Debe resaltarse que la dioxima **166a** con el tiempo se transforma en el furoxano **167a** (ó **168a**).

La estructura de la dioxima **166a** se estableció por difracción de rayos X, obteniéndose unos bloques incoloros. Su espectro de IR muestra una banda ancha e intensa entre 3500-2800 debido a la vibración O-H, en 1672 se observa una banda fina del grupo C=N y en 1560, 1424 y 1380 aparecen bandas intensas y finas debido al grupo  $\text{NO}_2$ . En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se encuentran tres señales simples, en 2.10 para el metilo y en 10.83 y 11.49 para los hidroxilos, los cuales desaparecen por la adición de  $\text{D}_2\text{O}$ . En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan señales en 151.6 para el carbono que contiene a los grupos nitro y oxima, en 145.4 para el carbono de la oxima y en 9.3 para el metilo. Su EMBR-IE (70 eV) presenta fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 147 (3)  $\text{M}^+$ , 101 (100)  $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ , 100 (13)  $(\text{M}-\text{HNO}_2)^+$  y 30 (29)  $[\text{NO}]^+$ .

Para el compuesto formado en menor proporción se propusieron dos estructuras de furoxanos posibles, **167a** ó **168a**, las cuales con la información espectroscópica disponible no fue posible excluir alguna. Su espectro de IR muestra bandas finas e intensas en 1633 debido a la vibración C=N y en 1566, 1501, 1384, 1358 para el grupo  $\text{NO}_2$ . En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN sólo aparece una señal simple para el metilo en 2.51, mientras que en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan tres señales, en 9.0 para el metilo y en 107.4 y en 158.9 para los carbonos del anillo, asignado éste último para el que sostiene el grupo nitro. Su EMBR-IE (70 eV) presenta fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 145 (45)  $\text{M}^+$ , 115 (44)  $[\text{M}-\text{NO}]^+$ , 99 (37)  $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ , 69 (68)  $[\text{CH}_3\text{C}_2\text{NO}]^+$ , 39 (43)  $[\text{CH}_3\text{C}_2]^+$  y 30 (100)  $[\text{NO}]^+$ .

Se encuentra descrito en la literatura,<sup>89</sup> que la reacción de la acroleína con NaNO<sub>2</sub> y AcOH produce el 3-nitropropanal **169**. A fin de investigar si el resultado obtenido con la metacroleína era producto de las características estructurales de la molécula o de una diferencia en la ejecución experimental, consideramos necesario reproducir la reacción con acroleína. De esta manera, se llevó a cabo la reacción de la misma manera que para la metacroleína (págs. 61 y 62), empleando una relación de acroleína, AcOH y NaNO<sub>2</sub> de 1.0:1.1:1.24, obteniéndose el β-nitroaldehído **169** en 94% de rendimiento (material crudo), como un líquido amarillo. Su espectro de <sup>1</sup>H RMN muestra una señal simple en 9.83 del hidrógeno del aldehído y dos señales triples (*J* = 6.0) en 4.69 y 3.19 para los metilenos, el vecino al nitro y el α al aldehído, respectivamente (Esquema 45).



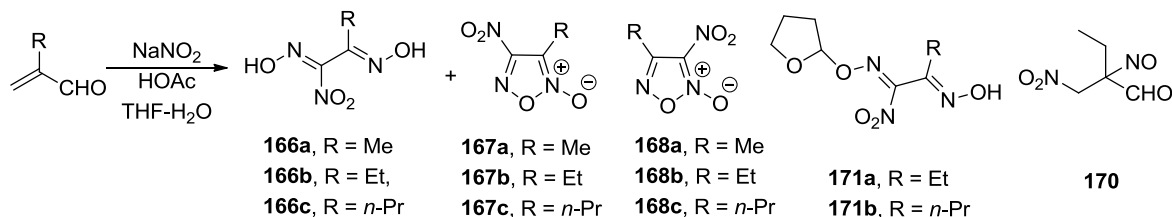
Esquema 45. Reacción de acroleína con NaNO<sub>2</sub>, HOAc

Este resultado indicó que el curso de la reacción dependía de las características estructurales del aldehído insaturado de partida. Es decir, si éste no presentaba sustituyente en la posición α se obtenía el producto de adición conjugada del ión nitrito, pero si dicha posición se encontraba sustituida con un grupo alquilo se formaban las 1,2-dioximas del 1-nitro compuesto y el o los furoxano(s) correspondientes. A fin de corroborar esta hipótesis, se decidió llevar a cabo la reacción empleando acroleínas α sustituidas comercialmente disponibles, tales como la 2-etilacroleína y la 2-propilacroleína, utilizando una relación de aldehído: AcOH: NaNO<sub>2</sub> de 1:3.3:3.6.

La reacción con 3.6 g de 2-etilacroleína produjo 22% de rendimiento de la dioxima de la 1-nitrobutan-1,2-diona **166b**, como un líquido anaranjado y 4% de rendimiento de una mezcla del 2-óxido del 3-etil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol **167b** y el 2-óxido del 4-etil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol **168b**, como un sólido tipo cera, en una relación de 5.4 a 1 determinada por <sup>1</sup>H RMN. Además, se obtuvo 0.3 g de una mezcla formada por la dioxima **166b** y el 2-(nitrometil)-2-nitrosobutanal **170** y 0.2 g de una mezcla conteniendo a **166b**, **167b**, **168b** y la O-2-tetrahidrofuranil dioxima de la 1-nitrobutan-1,2-diona **171a**. Con el tiempo la dioxima **166b** se convirtió en el furoxano **167b**. Debe resaltarse que la purificación debe hacerse lo más rápido posible, ya que la dioxima **166b** se descompone parcialmente durante la purificación.

<sup>89</sup> Griesser, H.; Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. *Organic Syntheses* **1999**, *77*, 236-247, John Wiley & Sons, Inc. New York-London.

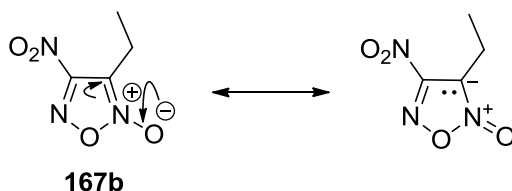
En otro lote que se efectuó en las condiciones descritas anteriormente, se obtuvieron **166b** (26%), la mezcla de **167b-168b** (5%) y **171a** (4%) (Esquema 46).



**Esquema 46.** Reacciones de metacroleína, 2-etilacroleína y 2-propilacroleína con NaNO<sub>2</sub>, HOAc

La dioxima **166b** muestra en su espectro de IR una banda ancha e intensa entre 3700-2700 para la vibración O-H, una banda en 1629 para la vibración C=N y bandas en 1555, 1461 y 1376 características del grupo NO<sub>2</sub>. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan dos señales simples que intercambian con D<sub>2</sub>O, entre 9.40-9.20 y entre 8.80-8.60 para los hidroxilos y el sistema A<sub>2</sub>X<sub>3</sub> (*J* = 7.6) en 2.64 y 1.16 para el grupo etilo.

A diferencia del experimento efectuado con la metacroleína, en este caso se obtuvieron los dos furoxanos regioisómeros **167b** y **168b**. El espectro de IR de la mezcla presenta bandas intensas en 1628 para la vibración C=N y en 1569, 1501 y 1358 para el grupo NO<sub>2</sub>. El espectro de <sup>1</sup>H RMN del isómero más abundante, el cual se pudo obtener puro, muestra para el grupo etilo el sistema A<sub>2</sub>X<sub>3</sub> (*J* = 7.5) en 2.92 y 1.30; su espectro de <sup>13</sup>C RMN exhibe señales en 111.4 y 118.5 para los carbonos del anillo, asignado este último al carbono que sostiene el grupo nitro y señales en 17.1 para el metileno y en 9.8 para el metilo. Las señales en <sup>1</sup>H RMN para el isómero menos abundante fueron asignadas por diferencia del espectro de <sup>1</sup>H RMN de la mezcla de ambos regioisómeros, observándose el sistema A<sub>2</sub>X<sub>3</sub> (*J* = 7.4) en 3.10 y 1.44. Con los datos espectroscópicos disponibles, se postuló que el furoxano más abundante corresponde a **167b**, dado que la presencia del óxido unido al átomo de nitrógeno origina sobre el carbono que sostiene el grupo etilo un incremento de la densidad electrónica, lo que conduce a una mayor protección y por ende a un desplazamiento a campo más alto en <sup>1</sup>H RMN (Esquema 47).



**Esquema 47.** Estructuras de resonancia del 2-óxido del 3-etil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol **167b**

Si bien el compuesto **170** se encontraba contaminado con la dioxima **166b** y con otras impurezas, su presencia se pudo establecer por su espectro de  $^1\text{H}$  RMN en el cual se observa un sistema AB ( $J = 13.7$ ) en 4.88 y 4.64 para el metileno vecino al nitro, un sistema  $A_2X_3$  ( $J = 7.5$ ) en 1.72 y 0.93 para el metileno y el metilo del grupo etilo, respectivamente, y una señal simple en 9.73 para el hidrógeno del aldehído, quedando confirmada la presencia de este último grupo en su espectro de IR por la banda en 1629.

Por último, el compuesto **171a** resultó ser unos prismas incoloros (p.f. 96-98 °C, acetona-hexano), cuya estructura se determinó por difracción de rayos X. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa para el hidrógeno del hidroxilo una señal simple en 8.34 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , para los hidrógenos del anillo de THF aparecen una señal doble de doble ( $J = 3.2, 3.2$ ) en 5.83 para el metino, una señal triple ( $J = 7.0$ ) en 3.98 para el metileno vecino al oxígeno y una señal múltiple entre 2.14-1.85 para los dos metilenos restantes. Para el grupo etilo se muestra una señal triple ( $J = 7.5$ ) en 1.17 para el metilo y dos señales cuádruples ( $J = 7.5$ ) en 2.67 y 2.65 para el metileno del grupo etilo, esto último nos indica la presencia de los isómeros *Z* y *E*.

Cuando la reacción se llevó a cabo con la 2-propilacroleína se produjo 31% de rendimiento de la dioxima de la 1-nitropentan-1,2-diona **166c**, como un líquido amarillo, 1% de rendimiento de una mezcla del 2-óxido del 3-propil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol **167c** y del 2-óxido del 4-propil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol **168c**, en una relación de 2.4 a 1 que se estableció por  $^1\text{H}$  RMN. Con el tiempo el furoxano **166c** se convirtió en la mezcla de furoxanos **167c** y **168c** en una relación de 13.3 a 1, que se determinó por  $^1\text{H}$  RMN.

En otro lote que se efectuó en las condiciones descritas anteriormente, se obtuvieron la dioxima **166c** (18.5%), una mezcla de los furoxanos **167c-168c** (3%) y la O-2-tetrahidrofuranyl dioxima de la 1-nitropentan-1,2-diona **171b** (2%) (Esquema 46, pág. 64). Debe señalarse que el menor rendimiento de la dioxima **166c** se debió a la mayor descomposición del material durante la purificación, dado que se empleó una mayor cantidad de sílice.

La dioxima **166c** muestra en su espectro de IR una banda ancha entre 3650-3150 para la vibración O-H y una banda intensa en 1554 característica de los grupos  $\text{NO}_2$  y  $\text{C}=\text{N}$ . En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan dos señales anchas entre 9.40-9.30 y entre 8.80-8.60 que desaparecen con  $\text{D}_2\text{O}$  para los hidroxilos, señales múltiples entre 2.66-2.55 y entre 1.80-1.53 para los metilenos, el  $\gamma$  y el  $\delta$  al grupo nitro, respectivamente, y una señal triple ( $J = 7.4$ ) en 0.98 para el metilo.

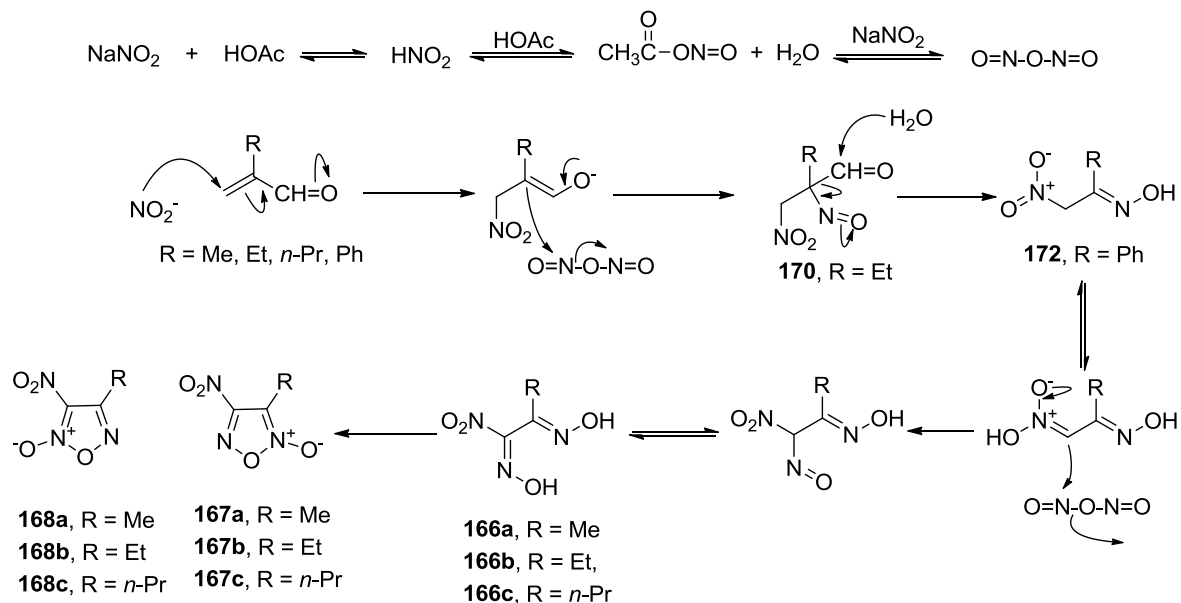


El furoxano más abundante **167c** presenta en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN una señal triple ( $J = 7.5$ ) en 1.02 para el metilo y señales múltiples entre 1.85-1.63 y entre 2.95-2.80 para los metilenos, correspondiendo éste último al vecino al anillo. Las señales en  $^1\text{H}$  RMN para el furoxano **168c** se asignaron por diferencia del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de ambos regioisómeros, observándose una señal triple ( $J = 7.4$ ) en 1.10 y señales múltiples entre 1.96-1.75 y entre 3.09-2.98 para los metilenos, correspondiendo éste último al vecino al anillo. El espectro de IR de la mezcla de furoxanos muestra una banda intensa en 1630 para la vibración C=N y las bandas características del grupo nitro en 1570, 1501 y 1356.

Por último, para el compuesto **171b** se distingue en su espectro de IR una banda ancha entre 3500-3100 para la vibración O-H, una banda intensa y fina en 1557 para los grupos  $\text{NO}_2$ , C=N y bandas características de la vibración C-O en 1104 y 951. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal sencilla en 8.27 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidroxilo, mientras que para el anillo de THF se observan dos señales triples en 5.83 ( $J = 3.1$ ) y 3.98 ( $J = 6.9$ ) para el metino y el metileno vecinos al oxígeno y una señal múltiple entre 2.16-1.86 para los dos metilenos restantes. Para la cadena alquílica aparece una señal triple ( $J = 7.5$ ) en 0.99 para el metilo, una señal séxtuple ( $J = 7.5$ ) en 1.65 para el metileno vecino a este último y dos señales triples ( $J = 7.5$ ) en 2.65 y 2.63 para el metileno vecino al doble enlace. Este último par de señales, nos indica la presencia de los isómeros *Z* y *E* de la oxima.

Para explicar la formación de los diferentes productos de reacción de los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados 2-sustituidos con  $\text{NaNO}_2$  y  $\text{AcOH}$ , se propone que como primer paso ocurre la adición conjugada del ión nitrito a la enona, seguido de la reacción del enolato intermediario con el trióxido de dinitrógeno dando lugar al  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -nitroaldehído. Este intermediario (**170**) se pudo identificar cuando la reacción se efectuó con la 2-etilacroleína. A continuación, se lleva a cabo la reacción de decarbonilación del  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -nitroaldehído, proceso que se favorece por la estabilización del anión intermediario sobre el grupo nitroso, generándose de esta manera la 1,2-nitroxima **172**, la cual se aisló (**172a**,  $\text{R} = \text{Ph}$ ) cuando la reacción se realizó con el 2-fenilpropenal **173** (pág. 76). La nitrosación de la 1,2-nitroxima, a través de su *aci*-nitro compuesto, conduce a la 1-nitro-1,2-dioxima

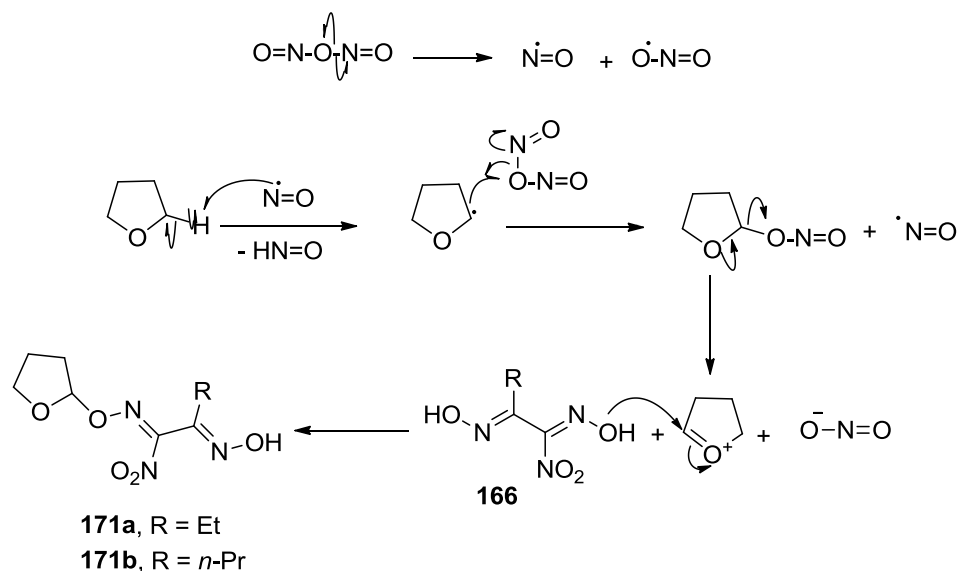
**166.** Finalmente, el compuesto **166** se convierte mediante una ciclación oxidativa<sup>90</sup> en los furoxanos **167** y **168** (Esquema 48).



**Esquema 48.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los compuestos **166**, **167**, **168**, **170** y **172**

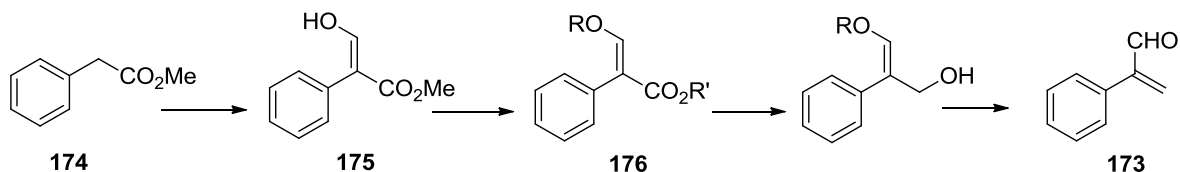
Para la formación de los compuestos **171a/b** se postula (Esquema 49) la ruptura homolítica del enlace N-O del trióxido de dinitrógeno, dando lugar a la formación de radicales libre, el nitrito y el óxido nítrico. Este último radical, aparentemente más reactivo, reaccionaría con el disolvente THF sustrayendo un hidrógeno  $\alpha$  al oxígeno, formándose así un nuevo radical, cuya reacción con el trióxido de dinitrógeno produciría óxido nítrico y nitrito de 2-tetrahidrofuranilo. La expulsión del ión nitrito de este último conduciría al catión correspondiente, que por reacción con la 1-nitro-1,2-dioxima **166** proporcionaría los compuestos **171a/b**.

<sup>90</sup> Paton, R. M. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A review of the literature 1982-1995*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. (Eds. In Chief), Storr, R. C. (Vol. Editor), Pergamon, **1996**, Vol. 4, pp. 230-265.



**Esquema 49.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los compuestos **171a** y **171b**

Por último, se decidió explorar la reacción de adición conjugada empleando  $\text{NaNO}_2$ -HOAC-THF sobre el 2-fenilpropenal **173**. Sin embargo, dado que no se disponía de éste, se estableció una metodología para su preparación a partir del 2-fenilacetato de metilo **174** (Esquema 50). De esta manera, mediante una reacción de condensación de Claisen entre el 2-fenilacetato de metilo **174** y un formiato de alquilo se obtendría el  $\alpha$ -formil éster **175**, cuya protección del grupo enol conduciría al  $\beta$ -alcoxi-2-fenilacrilato **176**. La reducción del grupo éster al alcohol, seguido de la hidrólisis del éter de enol y la deshidratación del alcohol resultante, produciría **173**.



**Esquema 50.** Metodología de síntesis del 2-fenilpropenal **173**

El éster **174** se preparó mediante la esterificación de Fisher, calentando el ácido fenilacético con metanol y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. en tolueno a reflujo por un día en presencia de una trampa de Dean-Stark, obteniéndose después de purificar por destilación en el Kugelrohr (75-80 °C, 1 mm Hg) 89% de rendimiento del producto, como un líquido incoloro. Su espectro de IR muestra la presencia del carbonilo del éster por la banda fina

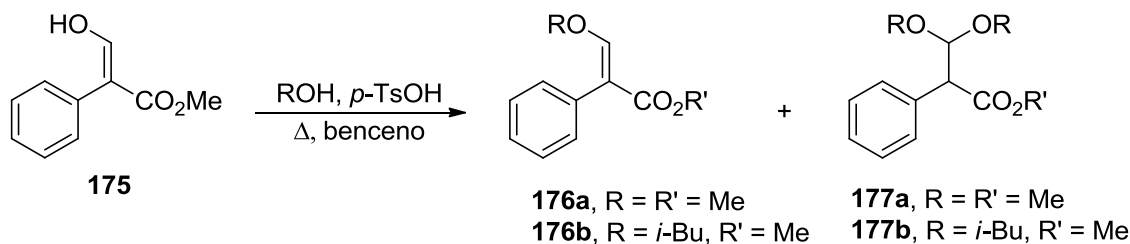
e intensa en 1740 y las bandas características de la vibración C-O en 1257 y 1160. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan dos señales simples en 3.70 y 3.60 para el metilo y metileno, respectivamente, y una señal múltiple entre 7.34-7.27 para los hidrógenos aromáticos.

La formilación<sup>91</sup> del éster **174** con formiato de etilo y etóxido de sodio en éter dio el 2-(hidroximetil)fenilacetato de metilo **175** en 76% de rendimiento, como un sólido blanco (p.f.: 32-34 °C, sin recristalizar). Por sus datos espectroscópicos se pudo establecer que este compuesto se encuentra en su forma enólica, lo cual se hizo evidente en su espectro de IR por el desplazamiento del grupo carbonilo del éster a 1668, la presencia de una banda en 1609 debido al doble enlace y por la banda ancha, aunque no intensa, entre 3500-2850 del grupo hidroxilo. Por otro lado, en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa entre 7.40-7.20 una señal múltiple para 6 hidrógenos, en donde se encuentran los hidrógenos aromáticos y el hidrógeno vinílico y en 12.05 y 11.98 dos señales simples que desaparecen con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno del hidroxilo, lo que sugiere la presencia de isómeros geométricos. Por último, el metilo aparece como una señal simple en 3.80.

El calentamiento a 70 °C por un día de una solución del  $\alpha$ -formil éster **175**, metanol y *p*-TsOH en benceno empleando una trampa de Dean-Stark, dio lugar después de purificar en el Kugelrohr (90 °C, 1 mm Hg) a 57% de rendimiento del 2-(dimetoximetil)fenilacetato de metilo **177a**. En otro lote que se efectuó bajo las condiciones descritas anteriormente, se obtuvo una mezcla del 2-(metoximetilén)fenilacetato de metilo **176a** (R = R' = Me) y **177a** (R = R' = Me), en una relación de 1.3:1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN (Esquema 51).

El espectro de IR del acetal éster **177a** muestra una banda fina e intensa en 1738 debido al carbonilo del éster y bandas características de la vibración C-O en 1162, 1117 y 1070. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan dos señales dobles ( $J = 8.7$ ) en 4.96 y 3.90 para los metinos, el del acetal y el  $\alpha$  al grupo éster, respectivamente, tres señales simples en 3.68, 3.46 y 3.17 para los metilos, el unido al oxígeno del éster y los dos de los metoxilos y por último, entre 7.42-7.28 aparece una señal múltiple para los hidrógenos aromáticos.

<sup>91</sup> Denmark, S. E.; Habermas, K. L.; Hite, G. A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 168-194.



**Esquema 51.** Reacción del  $\alpha$ -formil éster **175** con metanol e isobutanol y  $p$ -TsOH en benceno

El análisis de estos resultados nos dejó ver que si bien la formación del acetal éster **177a** en las condiciones de reacción (exceso de metanol) resultaba lógica, su conversión en el éter de enol **176a** durante el calentamiento en medio ácido era igualmente posible. El que esta última transformación no procediera de manera eficiente, nos indicó que quizás la temperatura a la cual se realizaba la reacción no era la apropiada, por lo que para poder incrementar la temperatura del medio se usó isobutanol en lugar de metanol. De esta manera, se llevó a cabo la reacción del  $\alpha$ -formil éster **175** con isobutanol y  $p$ -TsOH en benceno calentando a 95 °C por 30 h, pero después de destilar en el Kugelrohr (150 °C, 1 mm Hg) se obtuvo 77% de rendimiento del 2-(disobutoximetil)fenilacetato de metilo **177b**, como un líquido incoloro. En otro lote similar, se produjo una mezcla del acetal éster **177b** y el 2-(isobutoximetilén)fenilacetato de metilo **176b**, en una relación de 1:0.33 determinada por  $^1\text{H}$  RMN (Esquema 51).

Dado que con el solo incremento en la temperatura de la reacción no se logró generar de manera exclusiva o en mayor proporción el éter de enol **176b**, se optó entonces por reducir también la cantidad del isobutanol. De esta manera, la reacción se efectuó bajo las condiciones descritas pero con 2.5 equiv. de isobutanol, sin embargo se produjeron resultados similares, obteniéndose la mezcla del acetal éster **177b** y el éter de enol **176b**, en una relación de 2:1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN.

El espectro de IR del acetal éster **177b** presenta una banda fina e intensa en 1740 para el carbonilo del éster y las bandas características de la vibración C-O en 1162, 1109 y 1061. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra una señal múltiple entre 7.43-7.24 para los hidrógenos aromáticos, dos señales dobles ( $J = 8.7$ ) en 5.03 y 3.92 para los metinos del acetal y el  $\alpha$  al éster, respectivamente, y una señal simple en 3.70 para el metilo unido al éster. Para una de las cadenas de isobutilo se observa una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 0.91 para los metilos, una señal múltiple ( $J = 6.6$ ) en 1.86 para el metino y por último, el metileno aparece como dos señales dobles de dobles ( $J = 8.7, 6.6$ ) en 3.53 y 2.97. La otra cadena de isobutilo presenta una señal doble ( $J = 6.9$ ) en 0.63 para los metilos y dos

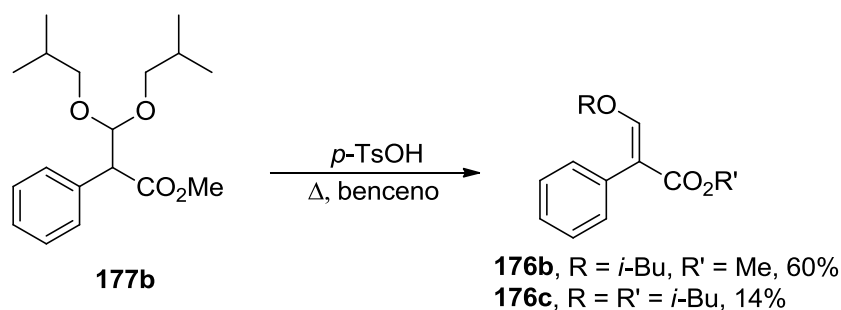
señales múltiples entre 1.62-1.49 y entre 3.32-3.21 para el metino y el metileno, respectivamente. Es importante resaltar la diferencia que existe en los desplazamientos químicos de ambas cadenas de isobutilo, lo que nos indica que la ubicada a campo más alto debe encontrarse sobre la corriente diamagnética del anillo aromático.

Con esta información se estableció que la síntesis directa del  $\beta$ -alcoxi-2-fenilacrilato **176** a partir del  $\alpha$ -formil éster **175** no era un proceso favorable, ya que según se iba formando reaccionaba con el exceso del alcohol en las condiciones ácidas, dando lugar al acetal éster **177**. Por lo tanto, se decidió efectuar la reacción por etapas, es decir, una vez formado el acetal éster **177b** convertirlo en el éter de enol **176b** empleando las mismas condiciones que se usaron para su elaboración (*p*-TsOH en benceno), pero en ausencia de isobutanol. De esta manera, se trató una solución del acetal éster **177b** y *p*-TsOH en benceno a 87 °C por 43 h, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 21% de rendimiento de materia prima, 60% de rendimiento del éter de enol **176b** y 14% de rendimiento del 2-(isobutoximetilén)fenilacetato de isobutilo **176c**. Otra alternativa que consideramos que podía ser factible para realizar esta transformación era en condiciones básicas. De esta forma, se llevó a cabo la reacción del acetal éster **177b** con DBU en benceno a 80 °C por un día. A continuación, se adicionó DIPEA y se calentó por dos días más, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 81% de rendimiento de la materia prima y los éteres de enol **176b** y **176c**, pero en rendimiento muy bajo, 8% y 2.5%, respectivamente. Este último compuesto, debió de haberse formado por transesterificación del éter de enol **176b** con el isobutanol que se genera en el medio de la reacción (Esquema 52).

El espectro de IR del éter de enol **176b** muestra bandas en 1710 y 1627 para el carbonilo del éster y doble enlace, respectivamente, y bandas características de la vibración C-O en 1272, 1128 y 1059. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se aprecian dos señales simples en 7.82 y 3.70 para el hidrógeno vinílico y el metilo unido al oxígeno del éster, respectivamente, y una señal múltiple entre 7.38-7.24 para los hidrógenos aromáticos. Para la cadena de isobutilo se observan una señal múltiple (*J* = 6.6) en 1.97 para el metino y dos señales dobles en 3.80 (*J* = 6.6) y 0.92 (*J* = 6.6) para el metileno y los metilos, respectivamente.

El éter de enol **176c**, al igual que el compuesto anterior, presenta en su espectro de IR la banda del carbonilo del éster desplazada a 1705, la banda para el doble enlace en 1627 y las bandas debidas a la vibración C-O en 1270, 1230, 1127 y 1055. En su

espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa la señal simple en 7.59 para el hidrógeno vinílico, una señal múltiple entre 7.37-7.27 para los hidrógenos aromáticos, dos señales dobles en 3.92 ( $J = 6.6$ ) y 3.78 ( $J = 6.9$ ) para los metilenos, dos señales múltiples en 1.95 ( $J = 6.9$ ) y 1.92 ( $J = 6.6$ ) para los metinos y dos señales dobles en 0.91 y 0.89 ( $J = 6.9$ ) para los metilos.



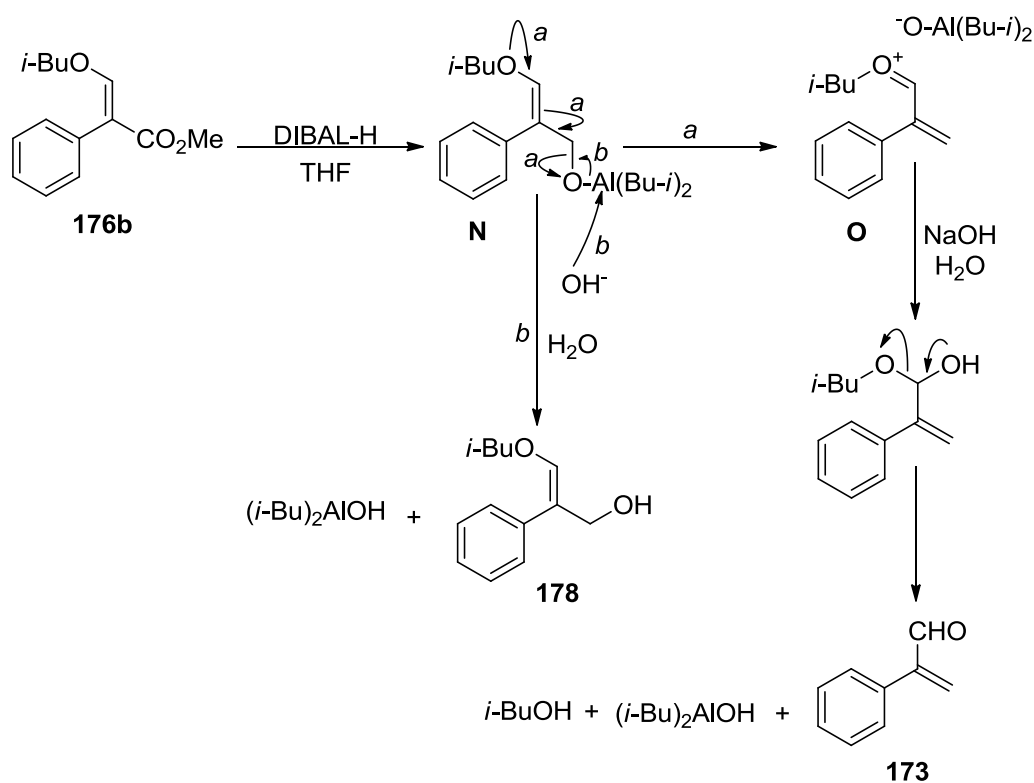
**Esquema 52.** Reacción del acetal éster **177b** con *p*-TsOH en benceno

De la reducción de 70 mg del éter de enol **176b** en THF con DIBAL-H<sup>92</sup> se obtuvo, después de purificar por cromatografía en columna, 15 mg de una mezcla que contenía isobutanol, 2-(isobutoximetilén)-2-feniletanol **178** y 2-fenilpropenal **173**, encontrándose estos dos últimos compuestos en una relación de 1 a 0.3 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. El espectro de IR de la mezcla anterior muestra una banda ancha e intensa entre 3600-3100 para el hidroxilo, bandas intensas en 1740 y 1644 para el carbonilo del aldehído y el doble enlace, respectivamente, y bandas características de la vibración C-O en 1249, 1187, 1089, 1069 y 1014. Del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla fue posible asignar las señales para cada uno de los componentes, dado que al adicionar D<sub>2</sub>O para llevar a cabo el intercambio del protón de los hidroxilos del isobutanol y del 2-feniletanol **178**, desaparece este último compuesto, quedando solamente las señales del isobutanol y del 2-fenilpropenal **173**. De esta manera, por diferencia se pudo asignar cuales señales correspondían al 2-feniletanol **178**, encontrándose para la cadena del isobutilo una señal múltiple ( $J = 6.6$ ) en 2.00 para el metino y dos señales dobles en 3.68 ( $J = 6.6$ ) y 0.97 ( $J = 6.6$ ) para el metileno y los metilos, respectivamente; para el hidrógeno vinílico y el metileno alílico se observan dos señales simples en 6.45 y 4.38, respectivamente. La señal ancha entre 1.60-1.36 corresponde al hidroxilo tanto del isobutanol como del 2-feniletanol **178**, por otro lado la señal múltiple entre 7.60-7.15 pertenece a los hidrógenos aromáticos de este último compuesto y del 2-fenilpropenal **173**. El resto de las

<sup>92</sup> Glorius, F.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3178-3196.

señales para **173** aparecen como una señal simple en 9.80 para el hidrógeno del aldehído y dos señales dobles ( $J = 0.6$ ) en 6.65 y 6.20 para los hidrógenos vinílicos.

La formación del 2-feniletanol **178** y del 2-fenilpropenal **173** en las condiciones de reducción se puede explicar tomando en cuenta que una vez que ocurre la reducción del éster **176b** se produce el alcóxido de aluminio alílico **N**, a partir del cual mediante la participación del par de electrones del oxígeno del éter de enol se genera el intermediario **O** (ruta a), que durante el tratamiento de la reacción (adición de agua, solución al 5% de NaOH) se transforma en el hemiacetal correspondiente, que en las condiciones básicas se convierte en **173**, isobutanol y el hidróxido de diisobutilaluminio. Por otro lado, la reacción de **N** con el NaOH (ruta b) produce este último compuesto y el 2-(isobutoximetilén)-2-feniletanol **178** (Esquema 53).



**Esquema 53.** Mecanismo propuesto para la formación del 2-fenilpropenal **173** y del 2-(isobutoximetilén)-2-feniletanol **178**



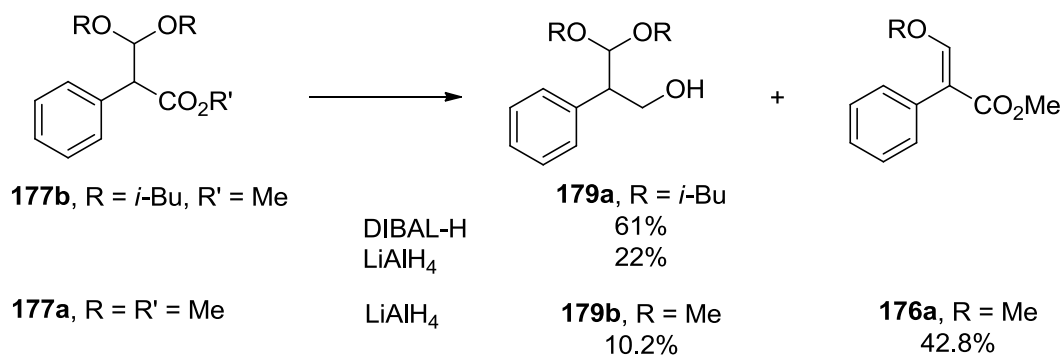
Dados estos resultados, se decidió llevar a cabo la reducción sobre el acetal éster **177b** empleando DIBAL-H a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en THF, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  61% de rendimiento del 2-(diisobutoximetil)-2-feniletanol **179a** (Esquema 54, pág. 75). Cuando la reducción se efectuó con  $\text{LiAlH}_4$  en THF calentando a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  por un día, se obtuvo 22% de rendimiento de **179a**.

El espectro de IR del 2-feniletanol **179a** presenta una banda ancha entre 3600-3100 para la vibración O-H y las bandas características de la vibración C-O en 1124 y 1051. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN aparece una señal múltiple entre 7.34-7.20 para los hidrógenos aromáticos, una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 4.74 para el hidrógeno del acetal, dos señales doble de doble en 4.05 ( $J = 11.0, 8.0$ ) y 3.76 ( $J = 11.0, 4.4$ ) para el metileno vecino al alcohol, una señal múltiple entre 3.25-3.15 para el metino bencílico y una señal ancha entre 3.00-2.70 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidroxilo. Para una de las cadenas de isobutilo se observan dos señales doble de doble en 3.56 ( $J = 9.0, 6.6$ ) y 3.28 ( $J = 9.0, 6.6$ ) para el metileno, una señal múltiple ( $J = 6.6$ ) en 1.90 para el metino y dos señales dobles en 0.95 ( $J = 6.6$ ) y 0.94 ( $J = 6.6$ ) para los metilos. Estas mismas señales para la otra cadena de isobutilo se encuentran para el metileno en 3.21 ( $J = 9.0, 6.6$ ) y 3.08 ( $J = 9.0, 6.6$ ), para el metino en 1.67 ( $J = 6.6$ ) y para los metilos en 0.76 ( $J = 6.6$ ) y 0.75 ( $J = 6.6$ ). De la misma manera que con su precursor el acetal éster **177b**, el 2-feniletanol **179a** presenta una diferencia en los desplazamientos químicos de las cadenas de isobutilo, encontrándose la ubicada por arriba del anillo aromático a campo más alto.

Cuando la reducción se realizó sobre el acetal éster **177a** empleando  $\text{LiAlH}_4$  en THF a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 h y a t.a. durante un día, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  43% de rendimiento del éter de enol **176a**, 10% de rendimiento del 2-(dimetoximetil)-2-feniletanol **179b** y se recuperó 17% de rendimiento de materia prima (Esquema 54).

El espectro de IR del 2-feniletanol **179b** muestra una banda ancha entre 3600-3100 para la vibración O-H y bandas intensas en 1126 y 1071 debido a la vibración C-O. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal múltiple entre 7.37-7.18 para los hidrógenos aromáticos, una señal doble ( $J = 7.0$ ) en 4.67 para el metino del acetal, dos señales doble de doble en 4.00 ( $J = 11.2, 7.8$ ) y 3.74 ( $J = 11.2, 4.6$ ) para el metileno, dos señales simples en 3.46 y 3.26 para los metilos, una señal múltiple entre 3.22-3.00 para el metino bencílico y una señal ancha entre 2.60-2.10 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidroxilo.

El éter de enol **176a** debió de haberse formado a través de la reacción de eliminación, promovida por la sustracción del hidrógeno ácido del acetal éster **177a** por el  $\text{LiAlH}_4$ . El que esta eliminación no se haya observado para el acetal éster **177b**, puede deberse al mayor impedimento estérico de éste por la presencia de los grupos isobutilo. El espectro de IR del éter de enol **176a** presenta dos bandas intensas en 1710 y 1630 que indican la presencia del grupo carbonilo de éster conjugado y del doble enlace, respectivamente, junto con bandas para la vibración C-O en 1258, 1192, 1130 y 1059. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra una señal múltiple entre 7.38-7.28 para los hidrógenos aromáticos y tres señales simples en 7.56 para el hidrógeno vinílico y en 3.85 y 3.74 para los metilos.

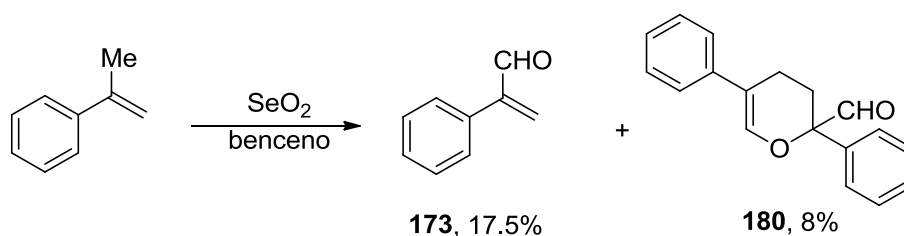


**Esquema 54.** Reducción del acetal éster **177a** y **177b**

Dado que la reducción del éster **176b** con DIBAL-H generó el 2-feniletanol **178** en baja proporción y que esta reducción procede de manera más satisfactoria sobre el acetal éster **177b** para dar el 2-feniletanol **179a**, se decidió llevar a cabo sobre este último compuesto las reacciones de hidrólisis del acetal y deshidratación para formar el 2-fenilpropenal **173**. De esta manera, se trató una solución de 98 mg del 2-feniletanol **179a** en agua-acetona con un cristal de ácido oxálico a temperatura ambiente por un día y a 55 °C otro día, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  8 mg de una mezcla compleja, que mostró por  $^1\text{H}$  RMN sólo trazas del compuesto **173**.

Como se requería preparar una mayor cantidad de los compuestos **178** y **179** para llevar a cabo un estudio más detallado, que nos permitiera encontrar las condiciones óptimas para su conversión a **173**, decidimos por el momento posponer dicho estudio y

generar este último compuesto mediante la oxidación del  $\alpha$ -metilestireno<sup>93</sup> con SeO<sub>2</sub>. La reacción se llevó a cabo calentando la mezcla anterior en benceno a reflujo por 3 h, obteniéndose por destilación de la mezcla de reacción (80 °C, 1 mm Hg) 17.5% de rendimiento del 2-fenilpropenal **173** impuro y quedando como residuo 8% de rendimiento del 2,5-difenil-3,4-dihidro-2*H*-pirano-2-carboxaldehído **180**. El espectro de <sup>1</sup>H RMN de **180** presenta una señal doble ( $J = 1.0$ ) en 9.56 para el hidrógeno del aldehído y dos señales múltiples entre 2.70-2.17 para los metilenos y entre 7.54-7.15 para los hidrógenos aromáticos y el vinílico. Este último compuesto, debió de haberse formado por reacción hetero-Diels-Alder del 2-fenilpropenal **173** (Esquema 55).



**Esquema 55.** Oxidación del  $\alpha$ -metilestireno con dióxido de selenio

Una vez generado el 2-fenilpropenal **173**, se exploró la reacción de adición conjugada de HNO<sub>2</sub> empleando 3.6 equiv. de NaNO<sub>2</sub> y 3.3 equiv. de AcOH en THF, tal y como se había establecido anteriormente (pág. 63), formándose la oxima de la 1-fenil-2-nitroetan-1-ona **172a** (R = Ph) en 51% de rendimiento, es decir, la reacción se detiene en esta etapa y no se observa la nitrosación adicional como con la metacroleína, la 2-etil- y la 2-propilacroleína (Esquema 48, pág. 67). El espectro de <sup>1</sup>H RMN de la 1,2-nitroxima **172a** presenta señales múltiples entre 7.67-7.60 y entre 7.49-7.42 para 2 y 3 hidrógenos aromáticos, respectivamente, una señal simple en 5.66 para el metileno y una señal ancha entre 9.10-8.60 que desaparece con D<sub>2</sub>O para el hidroxilo.

Si bien se requieren más ejemplos para establecer la generalidad de la reacción del NaNO<sub>2</sub> y el AcOH con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturado con o sin sustituyente en la posición  $\alpha$  al aldehído, con los resultados hasta ahora generados se puede establecer que cuando la reacción se lleva a cabo con la acroleína, que es un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado sin sustituyente alquílico o arílico en la posición  $\alpha$  al aldehído, se obtiene el producto de adición conjugada, el  $\beta$ -nitroaldehído **169**. Cuando el sustituyente en la posición  $\alpha$  al aldehído es del tipo aromático ( $\alpha$ -fenilacroleína) se forma la 1,2-nitroxima **172a**, mientras

<sup>93</sup> Laitalainen, T.; Kuronen, P.; Hesso, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 597-599.

que si el sustituyente es del tipo alifático (metilo, etilo y propilo) se generan de manera preferente las 1-nitro-1,2-dioximas **166** (Esquema 48, pág. 67).

Ahora bien, regresando al objetivo de la preparación del 4-metil-3-furanmetanol **153**, la estrategia de síntesis consistía en preparar el nitroacetal **165** a través de la reacción de adición conjugada de  $\text{NaNO}_2$  a la metacroleína, seguido de su acetalización (Esquema 44, pág. 61). Sin embargo, dado que esta reacción no procedió de la manera que se esperaba como se expuso anteriormente, se decidió generar éste mediante una reacción de sustitución nucleofílica del 3-yodoacetal **181** por el ión nitrito. De esta manera, la preparación del 2-(1-yodopropan-2-il)-1,3-dioxolano **181** se llevó a cabo en 77% de rendimiento por reacción de la metacroleína, con  $\text{NaI}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  y etilenglicol en acetonitrilo<sup>94</sup> (Esquema 56, pág. 79). El espectro de IR del yodoacetal muestra las bandas características de la vibración C-O en 1146, 1112, 1081, 1057 y 1034. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta dos señales dobles en 4.76 ( $J = 4.5$ ) y 1.08 ( $J = 6.6$ ) para los hidrógenos del acetal y el metilo, respectivamente, dos señales doble de doble en 3.33 ( $J = 9.7, 4.4$ ) y 3.12 ( $J = 9.7, 7.5$ ) para el metileno vecino al yodo, dos señales múltiples entre 1.92-1.78 y entre 4.00-3.84 para el metino que sostiene el anillo de dioxolano y para los metilenos de este anillo, respectivamente.

La reacción del yodoacetal **181** con  $\text{NaNO}_2$  en  $\text{DMF}$ <sup>95</sup> produjo el 2-(1-nitropropan-2-il)-1,3-dioxolano **165** (48%), el 2-(propan-1-ol-2-il)-1,3-dioxolano **182** (5%) y una mezcla de las oximas de la (*E*)- y (*Z*)-2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-nitropropan-1-ona **183** (7%) (Esquema 56, pág. 79). Cuando la reacción se efectuó en  $\text{DMSO}$  el rendimiento del nitroacetal **165** fue muy similar al obtenido en  $\text{DMF}$  (49% de rendimiento), incrementándose el alcohol acetal **182** (20%) y los ácidos nítricos **183** (13%). Para disminuir la formación de los ácidos nítricos **183** se efectuó la reacción en presencia de floroglucinol<sup>96</sup> empleando como disolvente  $\text{DMSO}$ , obteniéndose estos compuestos solamente en trazas (1% de rendimiento) y un mejor rendimiento de nitroacetal **165** (82%), aislándose además el alcohol acetal **182** en 16% de rendimiento.

El nitroacetal **165** muestra en su espectro de IR una banda muy intensa en 1553 y otra de baja intensidad en 1379 características del grupo nitro y bandas en 1117 y 1070 para las vibraciones C-O. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta el mismo tipo de señales que las de su predecesor, pero encontrándose el metileno vecino al nitro y el metino a campo

<sup>94</sup> Larson, G. L.; Klesse, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3627-3631.

<sup>95</sup> Curran, D. P.; Heffner, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4585-4595.

<sup>96</sup> Kornblum, N.; Larson, H. O.; Blackwood, R. K.; Mooberry, D. D.; Oliveto, E. P.; Graham, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1497-1501.

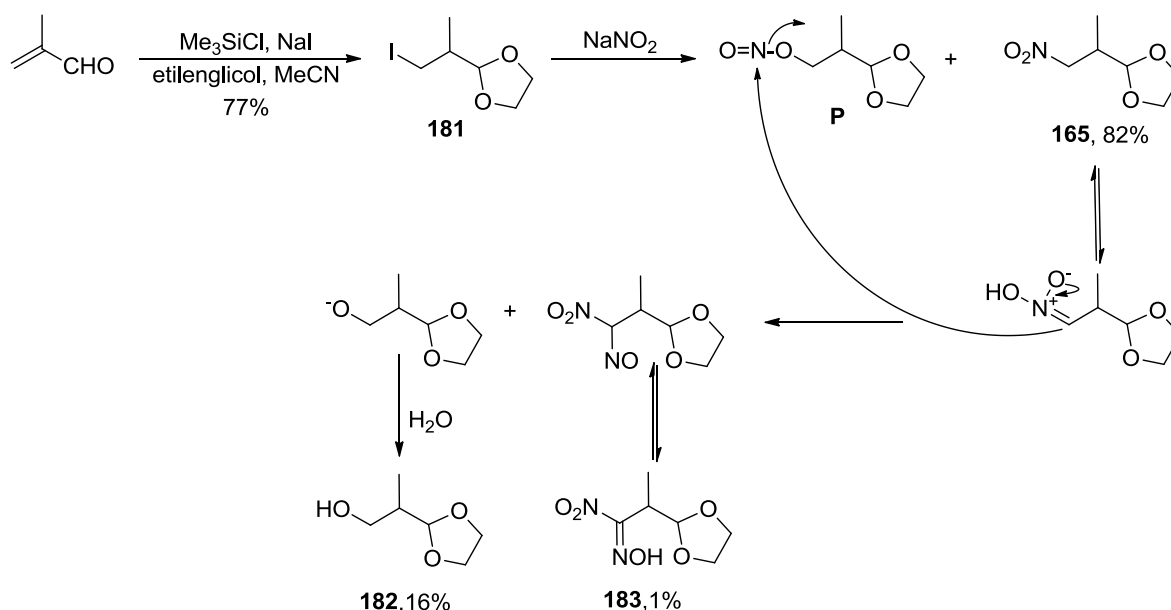
mucho más bajo, el primero de ellos en 4.57 ( $J = 12.5, 5.6$ ) y 4.22 ( $J = 12.5, 7.9$ ) como dos señales doble de doble y el segundo entre 2.80-2.65 como una señal múltiple. El metino del acetal y el metilo aparecen como señales dobles en 4.84 ( $J = 3.3$ ) y 1.10 ( $J = 7.2$ ), respectivamente, y los metilenos del dioxolano como una señal múltiple entre 4.00-3.83. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan señales en 104.6 para el metino del acetal, en 76.4 para el metileno  $\alpha$  al nitro, en 65.3 y 65.2 para los metilenos del anillo de dioxolano, en 36.2 para el metino vecino al metilo y en 12.8 para este último grupo. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 73 (100)  $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$  y 45 (39)  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  162.0766, siendo el observado de 162.0769 (error +1.85 ppm).

Para el alcohol acetal **182**, la presencia del alcohol se hace evidente en IR por la banda ancha entre 3650-3360, además se observan las bandas características de la vibración C-O en 1163, 1105, 1086, 1039 y 946. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN aparece el metino del acetal y el metilo como señales dobles en 4.79 ( $J = 4.5$ ) y 0.98 ( $J = 7.2$ ), respectivamente, los metilenos del dioxolano y el metino  $\beta$  al grupo hidroxilo como dos señales múltiples entre 4.03-3.84 y entre 2.06-1.92, respectivamente, el metileno  $\alpha$  a dicho grupo como dos señales dobles de dobles en 3.66 ( $J = 11.2, 7.3$ ) y 3.60 ( $J = 11.2, 4.0$ ) y para el hidroxilo una señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  entre 2.60-2.40. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben las señales de los metinos en 38.8 y 107.4, correspondiendo esta última al metino del acetal, del metilo en 11.6 y de los metilenos en 64.9, 64.7 y 64.4. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 131 (1.4)  $[\text{M}-1]^+$ , 73 (100)  $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$ , 45 (25)  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ , 28 (49)  $[\text{CO}]^{++}$  y 18 (43)  $[\text{H}_2\text{O}]^{++}$ .

Por último, la mezcla de ácidos nítricos **183** presentan en su espectro de IR dos bandas anchas entre 3500-2900 y 1736 para las vibraciones O-H y C=N, respectivamente, las bandas características del grupo nitro en 1555, 1398, 1364 y de la vibración C-O en 1207, 1150, 1078, 1034 y 946. Durante la purificación por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  de la reacción que se efectuó en DMSO sin floroglucinol, se aisló una fracción que contenía exclusivamente el ácido nítrico mayoritario y cuya espectrometría de masas y espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se determinó, por lo que fue posible asignar del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de isómeros, por diferencia de señales, las que correspondían al ácido nítrico minoritario, coincidiendo solamente para ambos isómeros la señal ancha entre 10.30-9.70 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para los hidroxilos y la señal múltiple entre 4.07-3.82 para los metilenos. De esta manera, para el ácido nítrico minoritario se asignaron el resto de sus señales en  $^1\text{H}$  RMN en 5.14 para el

metino del acetal como una señal doble ( $J = 5.0$ ), en 2.79 para el metino unido al metilo como una señal cuádruple de doble ( $J = 7.2, 5.3$ ) y en 1.27 para el metilo como una señal doble ( $J = 7.2$ ). Para el ácido nítrico más abundante se observa en  $^1\text{H}$  RMN una señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  entre 9.90-9.70 para el hidroxilo, una señal múltiple entre 4.02-3.90 para los metilenos, una señal quíntuple ( $J = 6.9$ ) en 3.66 para el metino vecino al metilo, para este último una señal doble ( $J = 6.9$ ) en 1.41 y una señal doble en 5.34 ( $J = 6.9$ ) para el metino del acetal. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de este ácido nítrico exhibe señales en 37.0 y 103.6 para los metinos, correspondiendo este último al del acetal, en 162.2 para el carbono cuaternario, en 12.1 para el metilo y en 65.2 y 64.9 para los metilenos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 73 (100)  $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$  y 45 (67)  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ .

Dado el carácter bidentado del anión nitrito, éste reacciona con el yodoacetal **181** tanto por el nitrógeno como por el oxígeno, dando el producto nitrado **165** y el nitrito de alquilo **P**, respectivamente. Este último es un agente nitrosante poderoso que reacciona con el nitroacetal **165** generando el alcohol acetal **182** y los ácidos nítricos **183**. Para evitar la formación de **183** se adicionó floroglucinol, dado que éste tiende a nitrosarse más rápido que el nitro compuesto **165** (Esquema 56).



**Esquema 56.** Mecanismo propuesto para la formación del nitroacetal **165**, alcohol acetal **182** y los ácidos nítricos **183**

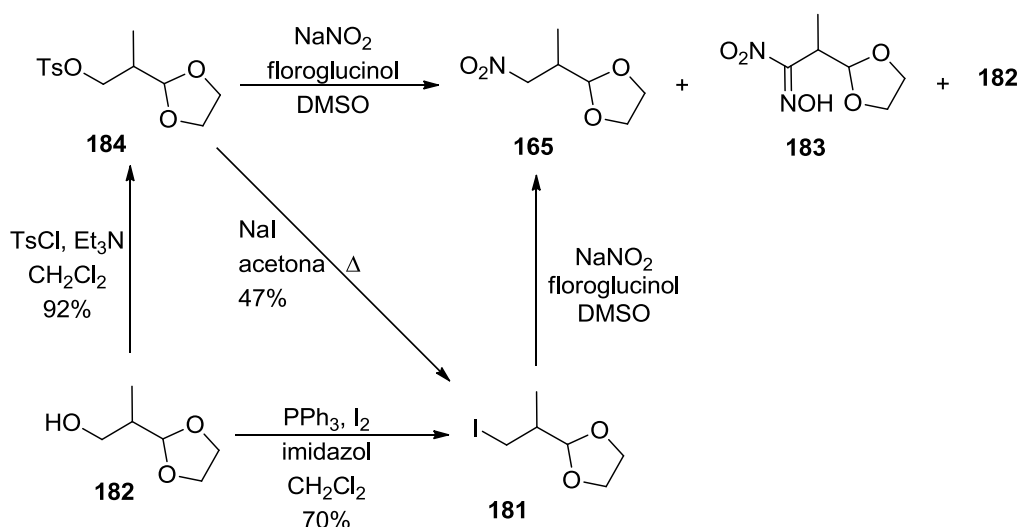
El alcohol acetal **182** se transformó en el yodoacetal **181** a través de la formación del tosilato correspondiente o utilizando el procedimiento de Garegg-Samuelsson<sup>97</sup> (Esquema 57). En este último procedimiento, se hace reaccionar el alcohol con trifenilfosfina, yodo e imidazol, llevándose a cabo la activación del grupo hidroxilo mediante la formación del intermediario  $[\text{Ph}_3\text{POR}]^+$ , favoreciéndose el ataque del ión yoduro; utilizando esta metodología se obtuvo 70% de rendimiento del yodoacetal **181**. Tomando en cuenta esta última transformación, la formación del nitroacetal **165** se lleva a cabo en un rendimiento global del 91%.

La formación del 4-metilbencenesulfonato de 2-(1,3-dioxolan-2-il)propilo **184** se efectuó por reacción del alcohol acetal **182** con TsCl y Et<sub>3</sub>N en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose 92% de rendimiento del producto. Su espectro de IR presenta bandas intensas en 1360 y 1177 para el grupo SO<sub>2</sub>, una banda ancha en 817 para la vibración S-O y bandas características de la vibración C-O en 1099, 977 y 953. Su espectro de <sup>1</sup>H RMN muestra para los hidrógenos del anillo aromático dos señales dobles en 7.79 ( $J = 8.1$ ) y 7.34 ( $J = 8.1$ ), para los metilos una señal doble en 0.97 ( $J = 7.2$ ) y una señal sencilla en 2.45, quedando asignada esta última al metilo unido al anillo aromático, una señal doble ( $J = 4.5$ ) en 4.73 para el metino del acetal, dos señales dobles de dobles en 4.12 ( $J = 9.6, 5.4$ ) y 3.95 ( $J = 9.6, 7.2$ ) para el metileno vecino al tosilato, dos señales múltiples entre 2.18-2.04 y entre 3.92-3.77 para el metino y los metilenos del dioxolano, respectivamente. En su espectro de <sup>13</sup>C RMN se observa para los carbonos aromáticos señales en 144.7 y 133.0 para los *Cipso* y en 129.8 y 127.9 para los carbonos protonados, para los metinos señales en 37.0 y 104.2, correspondiendo esta última al metino del acetal, los metilos aparecen en 21.6 (aromático) y 11.3 (alifático) y por último, los metilenos se observan el unido al tosilato en 71.3 y los del anillo de dioxolano en 64.0. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 286 (3) M<sup>+</sup>, 155 (17) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 91 (43) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 73 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> y 45 (24) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>.

Una vez generado el acetal tosilato **184**, se procedió a convertirlo tanto en el nitroacetal **165** como en el yodoacetal **181**. Esta última transformación se llevó a cabo calentando una solución del acetal tosilato **184** con NaI en acetona a reflujo, obteniéndose el producto en 47% de rendimiento. Por su parte, la conversión del acetal tosilato **184** al nitrocompuesto **165** se realizó agitando a temperatura ambiente una solución de **184** con

<sup>97</sup> Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978–980.

NaNO<sub>2</sub> y floroglucinol en DMSO por 22 h y calentando a 92 °C por 2 h, dando 44% de rendimiento del nitroacetal **165**, 31% de rendimiento del alcohol acetal **182** y 1.5 % de rendimiento de los ácidos nítricos **183**. Se efectuó un experimento en donde a la solución del acetal tosilato **184**, el NaNO<sub>2</sub> y el floroglucinol se le adicionó una cantidad catalítica de NaI, con el objeto de intercambiar el grupo funcional tosilato por yoduro e *in situ* convertir éste al nitrocompuesto. Después de agitar la solución a temperatura ambiente un día, calentar a 50 °C por 8 h y mantener la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 20 h, se obtuvo 51% de rendimiento del nitroacetal **165**, 16% de rendimiento del alcohol acetal **182** y 5% de rendimiento de los ácidos nítricos **183**.



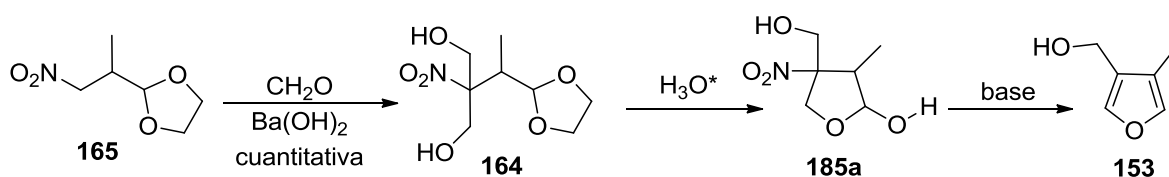
Esquema 57. Transformación del alcohol acetal **182** en el nitroacetal **165**

Una vez obtenido el nitroacetal **165**, se llevó a cabo la reacción de Henry empleando una solución acuosa al 37% de formaldehído en presencia de una cantidad catalítica de Ba(OH)<sub>2</sub>, obteniéndose después de agitar a temperatura ambiente por 2 h y de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> el 2-[1-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-nitropropan-1,3-diol **164** de manera cuantitativa. Su espectro de IR muestra una banda ancha e intensa entre 3500-2900 para la vibración O-H, una banda intensa en 1545 para el grupo nitro y bandas características de la vibración C-O en 1114, 1053 y 946. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observa en 4.92 una señal doble (*J* = 3.9) para el metino del acetal, en 4.27 (*J* = 13.2) y 4.14 (*J* = 13.2) un sistema AB para los metilenos unidos a los hidroxilos, encontrándose estos últimos como una señal ancha entre 3.15-2.90 que desaparece con D<sub>2</sub>O, una señal cuádruple de doble (*J* = 7.2, 3.9) en 2.77 para el metino β



al grupo nitro, una señal doble en 1.02 ( $J = 7.2$ ) para el metilo y una señal múltiple entre 4.01-3.80 para los metilenos del dioxolano. Su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN presenta señales para los dos metinos en 40.8 y 103.2, asignado este último al metino del acetal, para el metilo en 9.3, para el carbono cuaternario en 95.5 y para los cuatro metilenos en 65.3, 65.0, 63.5 y 63.2. Su EMBR-IE (70 eV) exhibe fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 73 (100)  $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$  y 45 (25)  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_6$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  222.0978, siendo el observado de 222.0977 (error -0.1 ppm).

Una vez formado el acetal nitrodiol **164**, el siguiente paso consistía en llevar a cabo la hidrólisis de la función acetal para generar el hemiacetal **185a**, que en condiciones básicas se convertiría en el furano 3,4-disustituido **153** (Esquema 58). Aunque el mecanismo de esta última transformación no se conoce, se puede suponer que se lleva a cabo por la eliminación inicial de ácido nitroso seguido de la deshidratación 1,4.



Esquema 58. Transformación del acetal nitrodiol **164** al anillo furánico **153**

Las primeras condiciones que se emplearon para efectuar la hidrólisis del acetal nitrodiol **164** fueron las empleadas por Escalona y Maldonado<sup>87,88</sup> durante la síntesis de la bilobanona **161** (Esquema 43, pág. 61), agitando una solución del acetal nitrodiol **164** en THF con una solución 0.3 N de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y unas gotas de AcOH a temperatura ambiente por 21 h y calentando a 60 °C por 5 h. Bajo estas condiciones lo que ocurrió fue la apertura del anillo de dioxolano y la ciclización del ión carbonio intermediario con uno de los hidroximetilenos, dando lugar a la formación del acetal mixto cíclico **185b** en 56% de rendimiento (Esquema 59, pág. 87). Este resultado nos llevó a pensar que quizás era necesario prolongar el tiempo de calentamiento para lograr la hidrólisis del acetal mixto cíclico **185b** al hemiacetal **185a**. De esta manera, una solución en THF del acetal nitrodiol **164**,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.3 N y gotas de AcOH se calentó a 60 °C por 20 h, obteniéndose 53% de rendimiento del 2-(1-hidroxi-2-etoxi)-4-hidroximetil-3-metil-4-nitrotetrahidrofurano **185b** y 20% de rendimiento del 2-hidroxi-4-hidroximetil-3-metil-4-nitrotetrahidrofurano **185a**. Si bien se logró generar el hemiacetal **185a**, el rendimiento resultó ser muy bajo, por lo que

se ensayaron diferentes condiciones de reacción (disolvente, ácido y temperatura) hasta que se encontraron las óptimas en las cuales procedía dicha transformación.

Cuando la reacción del acetal nitrodiol **164** se llevó a cabo con una solución al 10% de HCl en metanol a temperatura ambiente por 63 h, se obtuvo una mezcla diastereoisomérica del 4-hidroximetil-3-metil-2-metoxi-4-nitrotetrahidrofurano **185c** en 49% de rendimiento, formada por 13% de rendimiento del isómero menos polar **185c-1**, 16% de rendimiento de un isómero ligeramente más polar **185c-2** y 20% de rendimiento de una mezcla de los isómeros más polares **185c-3** y **185c-4**, los cuales se encuentran en una relación de 1:0.83 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. Con estos datos se estableció que bajo estas condiciones de reacción se lleva a cabo la hidrólisis del acetal, sin embargo dado que la reacción se efectuó en metanol, el producto de hidrólisis se aísla como su acetal **185c** (Esquema 59, pág. 87).

Los espectros de IR para estos diastereoisómeros **185c** muestran una banda ancha entre 3700-3100 para la vibración O-H y una banda intensa en 1547 que indica la presencia del grupo nitro. En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los diastereoisómeros **185c-1** y **185c-2**, para cada una de las señales se da primero el valor para **185c-1** seguido del dato para **185c-2**. De esta manera, en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal doble en 4.97 ( $J = 4.8$ ); 4.81 ( $J = 3.0$ ) para el metino del acetal, una señal simple en 3.36; 3.39 para el metilo del metoxilo, una señal cuádruple de doble en 2.94 ( $J = 7.5, 4.8$ ); 2.32 ( $J = 7.5, 3.0$ ) para el metino unido al metilo y para este último, una señal doble en 1.10 ( $J = 7.5$ ); 1.06 ( $J = 7.5$ ). Dado que ambos metilenos presentan hidrógenos diastereotópicos, para cada uno de los hidrógenos de cada metileno se presenta una señal, encontrándose para uno de los hidrógenos del metileno del anillo una señal doble de doble en 4.60 ( $J = 10.8, 1.2$ ); 4.69 ( $J = 11.0, 0.9$ ) y para el otro hidrógeno una señal doble en 4.25 (d,  $J = 10.8$ ); 4.21 (d,  $J = 11.0$ ). Para el metileno vecino al hidroxilo se muestra para uno de los hidrógenos una señal doble de doble de doble en 4.27 ( $J = 12.0, 5.4, 1.2$ ); 4.39 ( $J = 12.3, 6.6, 0.9$ ) y para el otro hidrógeno una señal doble de doble en 4.01 ( $J = 12.0, 7.2$ ); 3.96 ( $J = 12.3, 6.6$ ). Por último, el hidrógeno del hidroxilo de **185c-1** aparece como una señal doble de doble ( $J = 7.2, 5.4$ ) en 2.40, mientras que para **185c-2** se observa como una señal triple ( $J = 6.6$ ) en 2.36.

Del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de diastereoisómeros **185c-3** y **185c-4**, se asignaron las señales para cada uno de los isómeros en base a su intensidad relativa, indicando primero la del isómero mayoritario **185c-3** seguido de las del isómero **185c-4**. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se muestra una señal doble en 4.67 ( $J = 1.8$ ); 4.91 ( $J = 4.8$ )

para el metino del acetal, una señal simple en 3.32; 3.38 para el metilo del metoxilo, una señal cuádruple de doble en 3.07 ( $J = 7.5, 1.8$ ); 2.35 ( $J = 7.5, 4.8$ ) para el metino unido al metilo, para este último una señal doble en 1.17 ( $J = 7.5$ ); 1.02 ( $J = 7.5$ ) y una señal triple en 2.49 ( $J = 6.0$ ); 2.67 ( $J = 6.3$ ) para el hidrógeno del hidroxilo. Cada uno de los hidrógenos de los metilenos al ser diastereotópicos presentan su propia señal, observándose para el metileno del anillo **185c-3** dos señales dobles en 4.15 ( $J = 10.5$ ) y 4.13 ( $J = 10.5$ ) y para el metileno vecino al alcohol una señal múltiple entre 4.25-4.11. Para cada metileno de **185c-4** se exhiben dos señales dobles de dobles en 4.81 ( $J = 10.3, 1.5$ ) y 4.76 ( $J = 10.3, 0.9$ ) para el metileno del anillo y dos señales dobles de dobles en 3.89 ( $J = 12.0, 6.3$ ) y 3.81 ( $J = 12.0, 6.3$ ) para el metileno vecino al hidroxilo.

La reacción del acetal nitrodiol **164** con solamente unas gotas de solución al 10% de  $H_2SO_4$  en acetona a temperatura ambiente por 6 h, seguido del tratamiento con solución saturada de  $NaHCO_3$  por un día, dio lugar a 15% de rendimiento del acetal mixto cíclico **185b** y 19% de rendimiento del 5-(1-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano **186** (Esquema 59, pág. 87). El bajo rendimiento en esta reacción se debió a que sólo se efectuó la extracción con  $CH_2Cl_2$ , mientras que como se comprobó en experimentos posteriores, es necesario extraer también con AcOEt para extraer por completo el hemiacetal **185a** y el acetal mixto cíclico **185b**. Debe mencionarse que no es conveniente reunir los extractos orgánicos, ya que con  $CH_2Cl_2$  se extrae la materia prima sin reaccionar, el acetal nitrodiol **164** y parte del acetal mixto cíclico **185b**, mientras que con AcOEt además de terminar de extraer este último compuesto, se logra extraer el hemiacetal **185a**.

El 1,3-dioxano **186** es el producto de la cetalización de la acetona con los grupos hidroximetileno del acetal nitrodiol **164**, catalizada por las condiciones ácidas del medio (Esquema 59, pág. 87). En su espectro de IR no se observa la banda ancha del grupo hidroxilo, encontrándose la banda fina e intensa en 1549 para el grupo nitro y las bandas características de la vibración C-O en 1257, 1201, 1146, 1099, 1077, 1042 y 944. En su espectro de  $^1H$  RMN se muestra para el metino del acetal una señal doble ( $J = 3.8$ ) en 4.82, para los metilenos del dioxolano una señal múltiple entre 4.00-3.82, para los metilenos del dioxano una señal doble de triple ( $J = 13.2, 2.0$ ) en 4.53 y una señal doble de doble ( $J = 13.2, 4.0$ ) en 4.19, para el metino que sostiene el anillo de dioxolano una señal cuádruple de doble ( $J = 7.2, 3.8$ ) en 2.34, para el metilo unido a este último una señal doble ( $J = 7.2$ ) en 1.03 y para los metilos del anillo de dioxano dos señales simples en 1.44 y 1.35.

La formación del 1,3-dioxano **186** se llevó a cabo de manera preferente a la hidrólisis del acetal del nitrodiol **164**, debido a que la reacción se realizó en acetona y unas gotas de solución al 10% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> por 6 h a temperatura ambiente. Cuando dicha reacción se efectuó con una cantidad menor de acetona y mayor de la solución ácida (HCl al 5%) y se incrementó el tiempo de reacción por 17½ h a temperatura ambiente, se produjo 64.5% de rendimiento del acetal mixto cíclico **185b**. Por último, cuando la reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones descritas anteriormente, pero calentando a reflujo por 27 h, se obtuvo el hemiacetal deseado **185a** en 70% de rendimiento y solamente 4% de rendimiento de **185b**. El acetal mixto cíclico **185b** se convirtió en el hemiacetal **185a** (52% de rendimiento) con una solución al 5% de HCl en acetona a reflujo por 29 h (Esquema 59, pág. 87). Es importante resaltar que cuando se trabaja la reacción, se debe neutralizar la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> antes de evaporar el disolvente, dado que si el pH de la solución se encuentra ácido, cuando se concentra la solución ocurre descomposición del producto.

La presencia del hemiacetal **185a** se confirmó mediante su conversión en el acetal **185c**, por calentamiento a 45 °C con una gota de HCl conc. en metanol por 5 h. Después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> se obtuvo 87% de rendimiento de una mezcla diastereoisómerica del acetal **185c**, formada por 49% de rendimiento de **185c-1**, 10% de rendimiento de **185c-2** y 28% de rendimiento de una mezcla de **185c-3** y **185c-4**, en una relación de 1:0.53 determinada por <sup>1</sup>H RMN.

Del acetal mixto cíclico **185b** se obtuvo prácticamente sólo uno de los diastereoisómeros, el cual presenta en su espectro de IR una banda ancha para la vibración O-H entre 3600-3000, una banda fina e intensa en 1547 para el grupo nitro y bandas características de la vibración C-O en 1064, 995 y 945. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observa una señal doble ( $J = 4.8$ ) en 5.14 para el hidrógeno del acetal, una señal múltiple entre 3.81-3.66 para los metilenos del grupo 2-hidroxietoxi, una señal cuádruple de doble ( $J = 7.2, 4.8$ ) en 2.98 para el metino vecino al metilo, una señal doble ( $J = 7.2$ ) en 1.15 para el metilo y una señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O entre 2.30-1.90 para los hidroxilos. Por último, se muestra una señal doble de doble ( $J = 10.9, 1.1$ ) en 4.63 junto con una señal doble ( $J = 10.9$ ) en 4.32 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno del anillo y una señal doble de doble ( $J = 12.0, 1.1$ ) en 4.31 y una señal doble ( $J = 12.0$ ) en 4.04 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno vecino al alcohol.

El producto de la hidrólisis del acetal del nitrodiol **164** se aisló como su hemiacetal **185a** y no como su diol aldehído, lo cual se corroboró por la ausencia en los espectros de

IR de la banda para la vibración C=O y en  $^1\text{H}$  RMN de la señal del hidrógeno del aldehído. Mediante la espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se pudo establecer que el compuesto **185a** se encontraba como una mezcla de cuatro diastereoisómeros, en la cual predominan dos de ellos, siendo el más abundante el **185a-1** y el menos abundante el **185a-4**. El espectro de IR de la mezcla de diastereoisómeros del hemiacetal **185a** presenta una banda ancha entre 3700-3000 para la vibración O-H, una banda fina e intensa en 1546 para el grupo nitro y bandas características de la vibración C-O en 1073, 1014 y 938. El EMBR-IE (70 eV) de esta mezcla diastereoisomérica exhibe fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 160 (2)  $[\text{M-OH}]^+$ , 130 (6%)  $[\text{M-HNO}_2]^{++}$ , 113 (14)  $[\text{M-HNO}_2\text{-OH}]^+$ , 101 (33)  $[\text{M-CH}_2\text{O-NO}_2]^+$ , 83 (62)  $[\text{M-HNO}_2\text{-OH-CH}_2\text{O}]^+$ , 67 (100)  $[\text{C}_5\text{H}_7]^+$  y 55 (40)  $[\text{M-HNO}_2\text{-OH-CH}_2\text{O-CO}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_5$   $m/z$   $\text{M}^+$  177.0637, siendo el observado de 177.0640 (error +1.5 ppm). En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la mezcla diastereoisomérica fue posible asignar las señales para cada uno de los diastereoisómeros **185a-1** a **185a-4** (Tabla I), mas no así en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en el que existe sobreposición de señales (Tabla II)

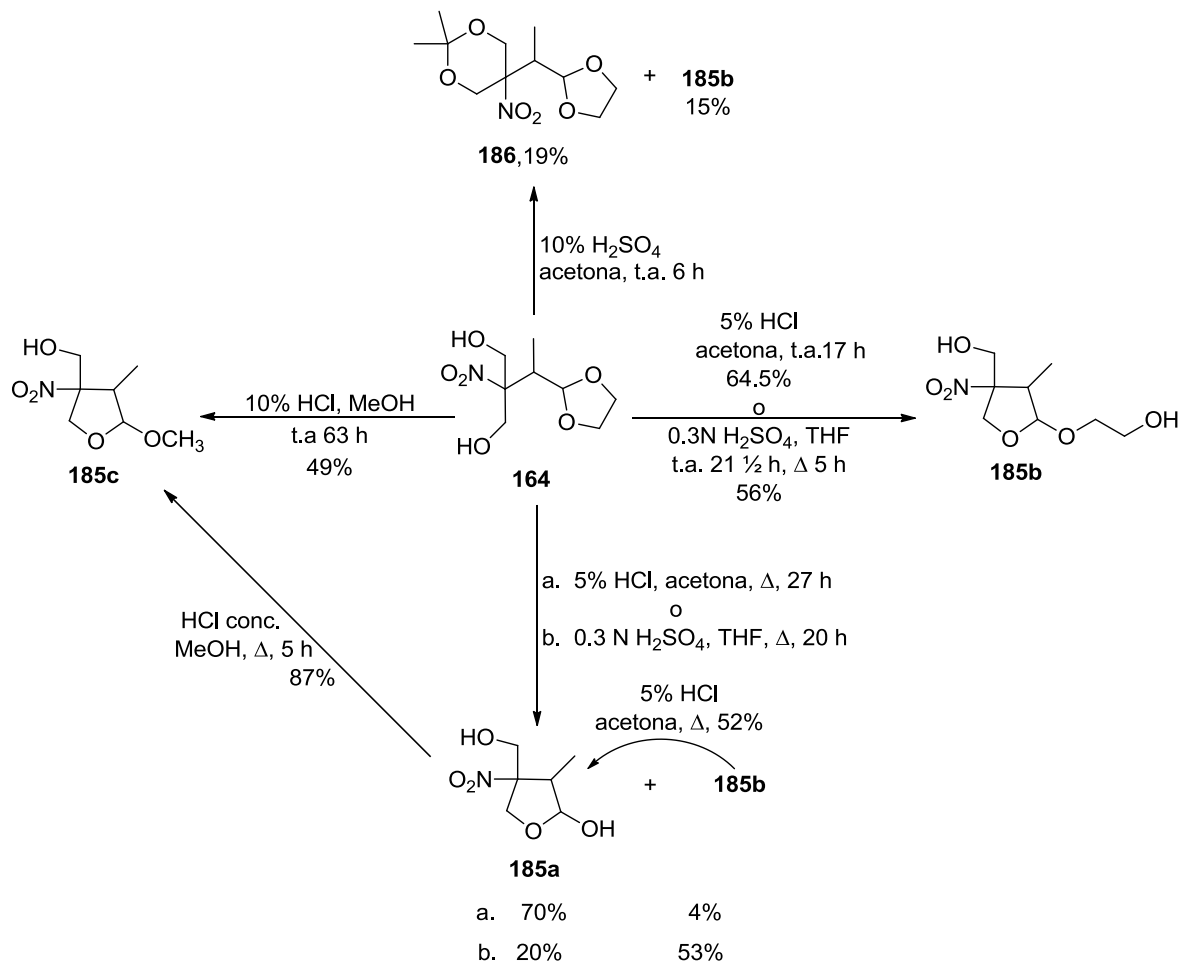
Tabla I

Señales $^{13}\text{C}$ RMN	<b>185a-1</b>	<b>185a-2</b>	<b>185a-3</b>	<b>185a-4</b>
CH acetal	104.1	99.9	104.2	100.2
C	99.4	96.6	97.8	98.3
2 CH <sub>2</sub>	71.1, 65.0	71.3, 63.0	69.9, 63.1	72.3, 64.9
CH <sub>3</sub> CH	46.9	47.3	47.5	44.5
CH <sub>3</sub>	11.6	7.9	11.5	8.8

Tabla II

Señales  $^1\text{H}$  RMN para la mezcla diastereoisomérica del hemiacetal **185a**

CH-O	5.45 (t, $J = 5.4$ ), 5.41 (dd, $J = 7.8, 5.4$ ), 5.26 (t, $J = 4.0$ ), 5.16-5.10 (m)
CH <sub>2</sub>	4.85 (d, $J_{\text{AB}} = 10.8$ ), 4.83 (d, $J_{\text{AB}} = 10.8$ ), 4.64 (d, $J_{\text{AB}} = 10.8$ ), 4.37 (d, $J_{\text{AB}} = 10.8$ ) 4.49-3.80 (m), 4.23 (d, $J_{\text{AB}} = 10.8$ ), 4.14 (d, $J_{\text{AB}} = 10.8$ )
O-H	3.75-3.65 y 2.60-2.40 (señales anchas, que desaparecen con D <sub>2</sub> O)
CH <sub>3</sub> CH	3.02-2.88 (m), 2.60-2.40 (m), 2.29 (cd, $J = 7.1, 3.9$ )
CH <sub>3</sub>	1.19 (d, $J = 7.5$ ), 1.06 (d, $J = 7.1$ )

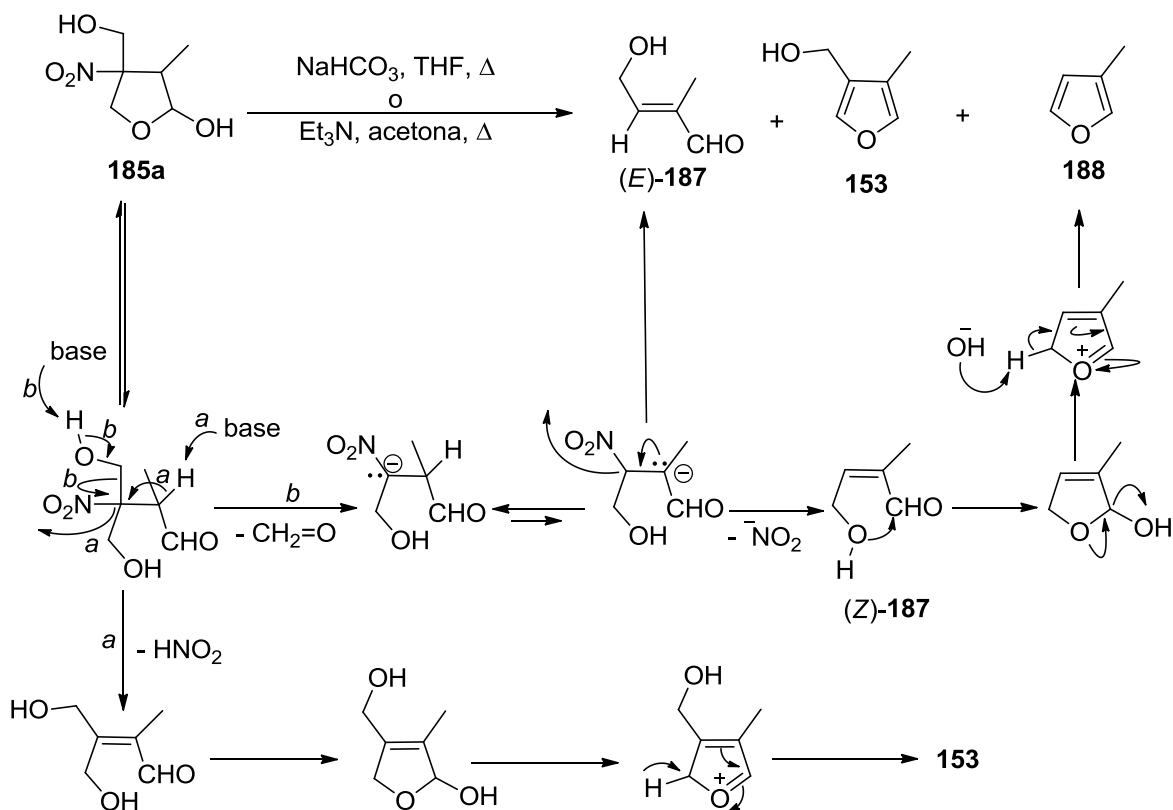


Esquema 59. Reacción del acetal nitrodiol **164** en condiciones ácidas

De acuerdo al esquema 58 (pág. 82), el siguiente paso consistía en tratar el hemiacetal **185a** en condiciones básicas para transformarlo en el furano 3,4-disustituido **153**. La reacción de 87 mg del hemiacetal **185a** en THF con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a temperatura ambiente por 27 h y a 53 °C por 20 h, dio lugar a 13 mg de una mezcla (material crudo) del (*E*)-4-hidroxi-2-metil-2-butenal **187**, el 3-metilfurano **188** y el 4-metil-3-furanmetanol **153**, en una relación de 1:0.8:0.4 determinada por <sup>1</sup>H RMN. Cuando la reacción se efectuó con 0.24 g del hemiacetal **185a** en acetona empleando como base trietilamina y agitando a temperatura ambiente por 42 h y a 55 °C por 67 h, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 19% de rendimiento de **153**, 13.5 mg de una mezcla de la hidroxi-enona (*E*)-**187** y del 3-metilfurano **188**, en una relación de 1 a 0.7 determinada por <sup>1</sup>H RMN y se recuperó 57%

de rendimiento de materia prima. Del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de **187** y **188** se asignaron como señales para el 3-metilfurano **188**, la señal doble ( $J = 1.2$ ) en 2.04 para el metilo unido al anillo de furano, la señal triple ( $J = 1.6$ ) en 7.34 y las señales múltiples entre 7.21-7.17 y entre 6.25-6.23 para los hidrógenos del anillo aromático en C5, C2 y C4, respectivamente. El resto de las señales fueron asignadas a la hidroxienona (*E*)-**187**, observándose una señal simple en 9.46 para el hidrógeno del aldehído, una señal triple de cuádruple ( $J = 5.7, 1.4$ ) en 6.58 para el hidrógeno vinílico, una señal doble de cuádruple ( $J = 5.7, 1.2$ ) en 4.54 para el metileno, una señal doble de triple en 1.76 ( $J = 1.4, 1.2$ ) para el metilo y una señal ancha entre 1.90-1.60 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno del hidroxilo.

El aislamiento de la hidroxienona (*E*)-**187** nos sugiere que, en las condiciones básicas de reacción, existe un equilibrio entre el hemiacetal **185a** y el compuesto abierto, el diol nitroaldehído **189**. Sobre este último compuesto puede llevarse a cabo una reacción de eliminación del tipo  $\text{E}_2$  (ruta *a*) iniciada por la sustracción del hidrógeno  $\alpha$  al aldehído, seguido de la formación del doble enlace y eliminación del ión nitrito, dando lugar al 4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metil-2-butenal, que se convierte al 4-metil-3-furanmetanol **153** a través de la deshidratación del hemiacetal intermediario. Ahora bien, en las condiciones básicas **189** puede sufrir una reacción *retro*-Henry (ruta *b*) dando el hidroxinitroaldehído, el cual en las condiciones básicas eliminaría ácido nitroso formando las hidroxienonas (*E*)-**187** y (*Z*)-**187**. De estos dos compuestos, sólo el isómero *Z* puede transformarse al 3-metilfurano **188**, mediante la ciclación a su hemiacetal seguido de la reacción de deshidratación (Esquema 60).



**Esquema 60.** Propuesta mecanística para la formación del 4-metil-3-furanmetanol **153**, el (E)-4-hidroxi-2-metil-2-butenal **187** y el 3-metilfurano **188**

Dado estos resultados, se llevó a cabo un estudio con diferentes bases y disolventes, a fin de encontrar las condiciones óptimas que permitieran la transformación del hemiacetal **185a** al 4-metil-3-furanmetanol **153**. Debe mencionarse que en los diferentes experimentos, el producto **153** se obtiene por extracción de la mezcla de reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la materia prima se recupera mediante la extracción subsecuente con  $\text{AcOEt}$ .

Cuando se efectuó la reacción del hemiacetal **185a** con DMAP en acetona a reflujo por 23 h, se obtuvo 70% de rendimiento del 4-metil-3-furanmetanol **153** (material crudo). Este resultado, aunque prometedor no fue reproducible, dando en otros lotes 53% y 23% de rendimiento de **153** (crudo de reacción) y recuperándose 33% y 67% de rendimiento de materia prima (material crudo), respectivamente.

Cuando el hemiacetal **185a** se hizo reaccionar con bases más fuertes como la base de Hünig en THF a reflujo por un día o en acetona a reflujo por 67 h o con  $\text{DBU}^{98}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a reflujo por 3 h y a temperatura ambiente por 12 h, se observó para el primer

<sup>98</sup> Grieco, P. A.; Lis, R.; Zelle, R. E.; Finn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5908-5919.



caso que no hubo reacción, recuperándose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 81% de materia prima; para el segundo caso se produjo 41% rendimiento del 4-metil-3-furanmetanol **153** (material crudo), aislándose además 4% de rendimiento más de **153** puro y se recuperó 43% de materia prima. Por último, en la reacción con DBU se obtuvo 56% de **153** (material crudo) y 13% de rendimiento de **153** puro.

A fin de promover la reacción de deshidratación, se efectuó un experimento tratando 1 equiv. del hemiacetal **185a** (160 mg) en acetona con 0.33 equiv. de *p*-TsOH y 1.67 equiv. de trietilamina, con lo cual se obtendría una cantidad catalítica (0.33 equiv.) del *p*-toluensulfonato de trietilamonio, el cual actuaría protonando los oxígenos presentes, de tal forma que cuando el hidroxilo del hemiacetal se protonara, se favorecería su eliminación como una molécula de agua y con ello la formación del 4-metil-3-furanmetanol **153**. Sin embargo, después de calentar a 50 °C por 26 h no se observó reacción, por lo que se procedió a adicionar butanona a fin de incrementar la temperatura de calentamiento a 70-72 °C por 45 h, obteniéndose del extracto de AcOEt 46% de rendimiento de materia prima recuperada (material crudo). El material extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20 m m Hg), dando 65 mg del furano alcohol **153** contaminado con la *N*-nitroso-*N,N*-dietilamina **190**.

Se repitió este experimento pero sin la adición del *p*-TsOH y empleando desde el principio como disolvente la butanona. De esta manera, una solución de 0.19 g del hemiacetal **185a** y trietilamina en butanona se calentó a 80 °C por 18 h, obteniéndose después de extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt 0.14 g y 0.017 g de material, respectivamente. Este último extracto mostró por ccf ser una mezcla del 4-metil-3-furanmetanol **153** y materia prima, por lo que de los experimentos que hasta ahora se habían efectuado, este último era el que presentaba mayor transformación al producto, reflejándose en la baja proporción de materia prima recuperada. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, dando 8% de rendimiento del furano alcohol **153** puro y 63 mg de una mezcla del compuesto **153** y la *N*-nitroso amina **190**, en una relación de 1:0.6 determinada por <sup>1</sup>H RMN. La baja proporción con la que se obtuvo el compuesto **153** se debe a que éste se evaporó parcialmente cuando se removió en el rotavapor el disolvente de la cromatografía en columna, por lo que para evitar esto se decidió llevar a cabo la purificación del material por destilación en el Kugelrohr. De esta manera, cuando el extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proveniente de la reacción de 0.25 g del hemiacetal **185a** en las condiciones descritas anteriormente, se destiló en el Kugelrohr (80-96 °C, 20 mm Hg), se

obtuvo 0.13 g de la mezcla del 4-metil-3-furanmetanol **153** y de la *N*-nitroso amina **190**, en una relación de 2 a 1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN, es decir, se logró un incremento tanto en la cantidad como en la proporción del compuesto **153**. Además, del extracto de AcOEt se obtuvo 50 mg (crudo de reacción) de una mezcla de materia prima y del furano alcohol **153**.

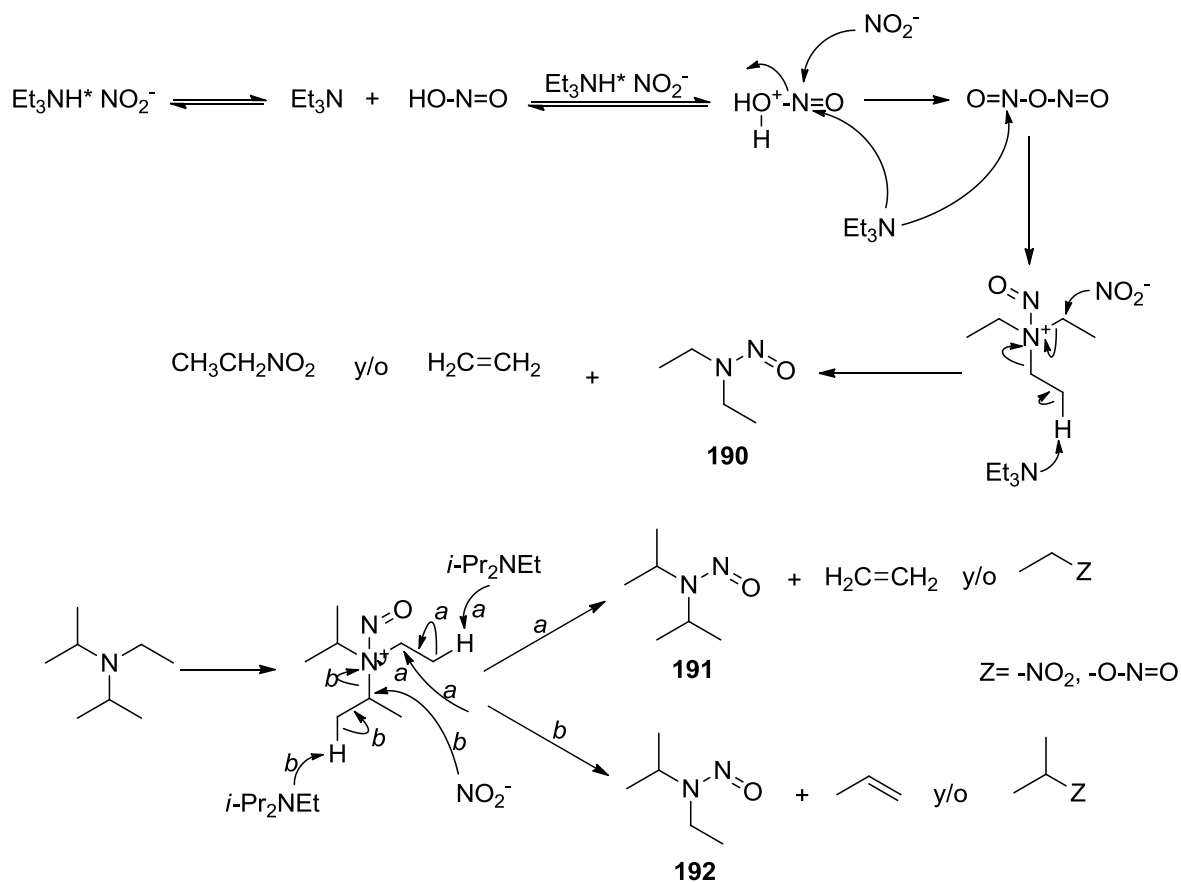
El empleo de butanona en la reacción de 0.21 g del hemiacetal **185a** con la base de Hünig calentando a 72 °C por 26 h, dio por extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt 0.17 g y 33 mg de material, respectivamente, correspondiendo este último a la materia prima recuperada (16% de rendimiento de material crudo). El extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20 mm Hg) obteniéndose 0.135 g de una mezcla del 4-metil-3-furanmetanol **153**, la *N*-nitroso-*N,N*-diisopropilamina **191** y la *N*-nitroso-*N*-etil-*N*-isopropilamina **192**, en una relación de 1:0.3:0.15 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. A fin de poder incrementar ligeramente la temperatura de calentamiento, se decidió llevar a cabo esta misma reacción en DME. De esta manera, 0.14 g del hemiacetal **185a** y la base de Hünig en DME se calentaron a 70 °C por 8 h y a 82 °C por 19 h, obteniéndose después de extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt 0.1 g y 35 mg de material, respectivamente. El extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20 mm Hg), dando 0.05 g de una mezcla de **153**, **191** y **192**.

Del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla del furano alcohol **153** y la *N*-nitroso amina **190** se pudo asignar las señales para este último restando las señales debidas al compuesto **153**. De esta manera, para la *N*-nitroso-*N,N*-dietilamina **190** se observan dos señales cuádruples en 4.14 ( $J = 7.2$ ) y 3.61 ( $J = 7.2$ ) para los metilenos y dos señales triples en 1.40 ( $J = 7.2$ ) y 1.11 ( $J = 7.2$ ) para los metilos. Uno de los grupos etilo se encuentra en la zona de protección del grupo nitroso, por lo que éste se desplaza a campo más alto. En el espectro de IR de la mezcla se pudo establecer la presencia de la *N*-nitroso amina **190** por la banda en 1453 debida a la vibración N=O.

De la misma manera que con la *N*-nitroso amina **190**, las señales en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para las *N*-nitroso aminas **191** y **192** se pudieron asignar restando las señales debidas al furano alcohol **153**. De esta forma, las señales de  $^1\text{H}$  RMN que se asignaron para la *N*-nitroso-*N,N*-diisopropilamina **191** fueron los dos séptuples en 5.04 ( $J = 6.8$ ) y 4.26 ( $J = 7.0$ ) para los metinos y los dos dobletes en 1.52 ( $J = 6.8$ ) y 1.18 ( $J = 7.0$ ) para los metilos. De la misma manera que para el compuesto **190**, el grupo isopropilo que se localiza en la zona de protección del grupo nitroso se desplaza a campo más alto. Para la *N*-nitroso-*N*-etil-*N*-isopropilamina **192** se asignó en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para el grupo

etilo, un sistema  $A_2X_3$  ( $J = 7.2$ ) en 3.53 para el metileno y en 1.12 para el metilo y para el grupo isopropilo la señal séptuple ( $J = 6.8$ ) en 4.72 para el metino y la señal doble ( $J = 6.8$ ) en 1.44 para los metilos.

Durante la conversión del hemiacetal **185a** al 4-metil-3-furanmetanol **153** bajo las condiciones básicas, se genera el nitrito de la base conjugada, a partir del cual se forma ácido nitroso que reacciona con la base presente cuando ésta es del tipo amina, dando lugar al nitrito de *N*-nitroso-trialquilamonio. De esta manera, la reacción con trietilamina produjo el nitrito de *N*-nitroso-trietilamonio, el cual se transforma en la *N*-nitroso-*N,N*-dietilamina **190** ya sea mediante una  $\beta$ -eliminación de un protón promovida por la base o a través de una reacción de sustitución nucleofílica, originada probablemente por el ión nitrito. Cuando la base empleada es la de Hünig, se produce el nitrito de *N*-nitroso-*N,N*-diisopropiletilamonio que se transforma de la misma manera que para **190**, en la *N*-nitroso-*N,N*-diisopropilamina **191** y la *N*-nitroso-*N*-etil-*N*-isopropilamina **192** (Esquema 61).



**Esquema 61.** Propuesta mecanística para la formación de las *N*-nitroso aminas **190**, **191** y **192**

Dado que las nitrosaminas **190** a **192** que se generan durante la formación del 4-metil-3-furanmetanol **153**, no pudieron ser removidas durante la destilación en el Kugelrohr, se hacía necesario evitar su formación. Para resolver este problema, se decidió llevar a cabo la reacción en presencia de un compuesto que reaccionara más rápido con el agente nitrosante que las aminas empleadas como base. De esta manera, se decidió llevar a cabo la reacción de 0.13 g del hemiacetal **185a** con la base de Hünig en DME en presencia de urea, calentando a 80 °C por un día, pero el material que se obtuvo por destilación en el Kugelrohr (20 mg) resultó ser la mezcla del furano alcohol **153** y las N-nitroso aminas **191** y **192**. Del extracto de AcOEt se recuperó, después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, 49% de rendimiento de materia prima. Cuando esta reacción se llevó a cabo en butanona, calentando 0.14 g del hemiacetal **185a** con la base de Hünig en presencia de urea, los resultados fueron similares, obteniéndose 90 mg de la mezcla del furano alcohol **153** y las N-nitroso aminas **191** y **192**. Del extracto de AcOEt se aisló 20 mg de una mezcla de materia prima y el compuesto **153**, de lo que se concluye que la base de Hünig reacciona más rápido con el agente nitrosante que la urea.

Dado estos resultados, se consideró efectuar la reacción en presencia de floroglucinol, del cual se conoce su gran facilidad para nitrosarse<sup>96</sup>. De esta manera, una solución en butanona del hemiacetal **185a**, la base de Hünig y el floroglucinol se calentó a 70 °C por un día, lográndose la generación en 58% de rendimiento del 4-metil-3-furanmetanol **153** libre de las N-nitroso aminas **191** y **192**. Esta misma reacción, pero incrementando los equivalentes de base de 1.2 a 2.1 no mejoró el resultado, dando el compuesto **153** en 49% de rendimiento.

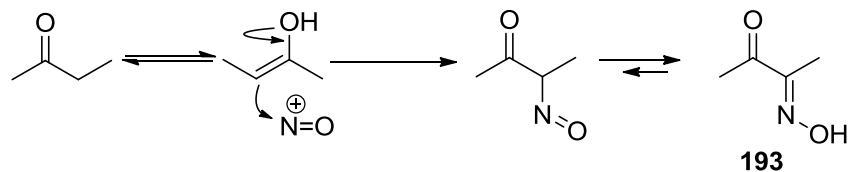
Como otra alternativa, se pensó en efectuar la reacción utilizando como base un compuesto *N*-heterocíclico aromático, tal como la 2,4,6-colidina, de tal forma que el producto de la nitrosación sería el nitrito de *N*-nitroso-2,4,6-piridinio, el cual se descompondría al no poder fragmentarse. De esta forma, la reacción del hemiacetal **185a** con la 2,4,6-colidina en butanona a 70 °C por 23 h, produjo del extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 31% de rendimiento (material crudo) del 4-metil-3-furanmetanol **153** y del extracto de AcOEt se obtuvo, después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, 68% de rendimiento de materia prima. Si bien no se detectó el producto nitrosado, el rendimiento de la reacción fue muy bajo, lo cual se atribuye a la basicidad relativamente baja de la amina.

El uso de una amina primaria alifática tendría como ventaja que el *N*-nitroso compuesto, generado durante la nitrosación de la amina, se convertiría a la sal de diazonio correspondiente, la cual tendería a descomponerse en el seno de la reacción. Como disolvente se decidió usar DME, ya que con butanona, ésta reaccionaría con la amina primaria. Cuando se efectuó la reacción del hemiacetal **185a** con ciclohexilamina en DME calentando a 80 °C por un día, se obtuvo después de purificar en el Kugelrohr 53% de rendimiento del 4-metil-3-furanmetanol **153**.

Otra posibilidad que se decidió investigar fue el empleo de un azabicyclo con el nitrógeno en la cabeza del puente, ya que con él se tendría la oportunidad de establecer el curso de la reacción de nitrosación, lo cual con las otras aminas no se pudo realizar. De esta manera, se llevó a cabo la reacción del hemiacetal **185a** empleando tanto la quinuclidina como el DABCO en butanona a 70 °C por 26 h y por 28 h, respectivamente, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 39% y 57.5% de rendimiento del 4-metil-3-furanmetanol **153**, además de 12% y 30% de rendimiento de la oxima de la butan-2,3-diona **193**, respectivamente. Dado que se obtuvo un mejor rendimiento mediante el uso del DABCO, se realizó otro experimento empleando las mismas condiciones que en el lote anterior, pero purificando el material por destilación en el Kugelrohr (80-90 °C/20 mm Hg), sin embargo por este método de purificación no se pudo obtener de manera pura el 4-metil-3-furanmetanol **153**, destilando 0.25 g de una mezcla del compuesto **153** y la  $\alpha$ -cetoxima **193** a partir de 0.39 g del hemiacetal **185a**. Como el DABCO presenta en su estructura dos grupos amino, se procedió a efectuar la reacción con aproximadamente la mitad del número de equivalentes de DABCO que en el experimento anterior, a fin de establecer si con una menor cantidad de la amina la reacción procedía de manera satisfactoria. La reacción se llevó a cabo calentando a 70 °C por 27 h en butanona, dando después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 50% de rendimiento de furano alcohol **153**, 22% de rendimiento de la  $\alpha$ -cetoxima **193** impura y se recuperó 12% de rendimiento de materia prima. Este resultado estableció que es necesario emplear más de 0.57 equiv. de DABCO para que se consuma por completo la materia prima.

El espectro de IR de la oxima de la butan-2,3-diona **193** presenta una banda ancha entre 3500-2700 para la vibración O-H y una banda fina e intensa en 1672 para las vibraciones C=O y C=N. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan dos señales simples en 1.99 y 2.38 para los metilos unidos a la oxima y a la cetona, respectivamente, y una señal simple en 8.34 que desaparece por la adición de D<sub>2</sub>O para el hidroxilo.

La  $\alpha$ -cetoxima **193** se genera por reacción de la butanona a través de su enol con el agente nitrosante, dando lugar a la  $\alpha$ -nitrosocetona que se tautomeriza a la oxima (Esquema 62).



**Esquema 62.** Mecanismo para la formación de la oxima de la butan-2,3-diona **193**

A fin de evitar la formación de este último compuesto, se llevó a cabo la reacción en DME, calentando la solución del hemiacetal **185a** y el DABCO entre 75-80 °C por 24 h. La remoción de la base se efectuó lavando el extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con solución al 10% de HCl. Después de ajustar el pH del extracto orgánico a neutro, con lavados con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, dando 76.5% de rendimiento del 4-metil-3-furanmetanol **153**. De esta manera, mediante el empleo de DME como disolvente y de DABCO como base, se logró generar el furano alcohol **153** a partir del hemiacetal **185a**, en buenos rendimientos y sin la presencia de subproductos de reacción.

En otros lotes en los que se efectuó la reacción del hemiacetal **185a** con DABCO y DME como se describió anteriormente, la purificación se realizó por destilación en el Kugelrohr (90° C, 20 mm Hg) obteniéndose 82% de rendimiento del 4-metil-3-furanmetanol **153**. Sin embargo, en lotes mayores se observa que ocurre descomposición parcial del producto promovida por el calentamiento durante la destilación. Esta descomposición no se pudo evitar, aun cuando la destilación se realizó a menor temperatura (70 °C, 5 mm Hg), por lo que en lotes subsecuentes no se realizó la purificación del compuesto y sobre el crudo de reacción, que se obtuvo de manera cuantitativa, se llevó a cabo la reacción de oxidación. Debe resaltarse que el furano alcohol **153**, guardado en el congelador bajo atmósfera de Ar, presenta con el tiempo descomposición, pero si se almacena en el congelador disuelto en acetona resulta ser más estable.

El espectro de IR del 4-metil-3-furanmetanol **153** presenta una banda ancha entre 3600-3000 para la vibración O-H y las bandas características del anillo de furano en 1550, 1451, 1139, 1043, 1004, 873, 798 y 756. Su espectro de <sup>1</sup>H RMN muestra para los

hidrógenos aromáticos señales múltiples entre 7.37-7.35 y entre 7.20-7.17 para los hidrógenos en C2 y C5, respectivamente, una señal sencilla en 4.50 para el metileno, una señal doble ( $J = 0.9$ ) en 2.05 para el metilo y una señal ancha que desaparece con  $D_2O$  entre 1.48-1.40 para el hidrógeno del hidroxilo. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se observan las señales del anillo de furano en 140.6 y en 140.2 para los CH y en 125.2 y en 119.5 para los carbonos *ipso*, el metileno y el metilo se encuentran en 55.4 y en 7.8, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) exhibe fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 112 (100)  $M^+$ , 95 (27)  $[M-OH]^+$ , 94 (61)  $[M-18]^+$ , 55 (43)  $[C_3H_3O]^+$  y 32 (36)  $[CH_3OH]^+$ .

Por último, para obtener el compuesto deseado **139** se requiere intercambiar el grupo funcional alcohol de **153** por el grupo aldehído. Esto se llevó a cabo mediante la oxidación de Swern<sup>99</sup> empleando cloruro de oxalilo, obteniéndose 66 % de rendimiento del furano aldehído **139**. El empleo de 17 equiv. de  $MnO_2$  activado comercial ( $<5 \mu$ ) o de 11.6 equiv. de  $MnO_2$  activado preparado, de acuerdo a lo descrito en la literatura,<sup>100</sup> produjo mejores resultados, dando el 4-metil-3-furaldehído **139** a partir del 4-metil-3-furanmetanol **153** puro en 72% de rendimiento. Cuando la reacción se realizó sobre el crudo de reacción del furano alcohol **153**, se obtuvo el furano aldehído **139** en 69% de rendimiento global a partir del hemiacetal **185a** (rendimiento de dos pasos).

El espectro de IR del 4-metil-3-furaldehído **139** presenta una banda fina e intensa en 1688 para el carbonilo del aldehído y las bandas características del anillo de furano en 3139, 1538, 1145, 1043, 875, 824 y 754. Su espectro de  $^1H$  RMN muestra una señal doble ( $J = 1.8$ ) en 7.98 y una señal múltiple entre 7.26-7.23 para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, respectivamente, y dos señales dobles en 9.98 ( $J = 0.6$ ) y 2.24 ( $J = 1.2$ ) para el hidrógeno del aldehído y el metilo, respectivamente. En su espectro de  $^{13}C$  RMN aparecen señales en 152.8, 141.9, 127.8 y 119.2 para los carbonos en C2, C5, C3 y C4 del anillo de furano, en 185.5 para el carbonilo y en 8.8 para el metilo. En su EMBR-IE (70 eV) se observan fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 110 (100)  $M^+$ , 109 (99)  $[M-1]^+$ , 81 (9)  $[M-CHO]^+$  y 53 (31)  $[C_4H_5]^+$ .

La oxidación del 4-metil-3-furanmetanol **153** con  $MnO_2$  es un método satisfactorio, suave y fácil de realizar, pero requiere de grandes cantidades de oxidante y prolongados tiempos de reacción, por lo que se planteó utilizar el permanganato de bispiridinplata, para

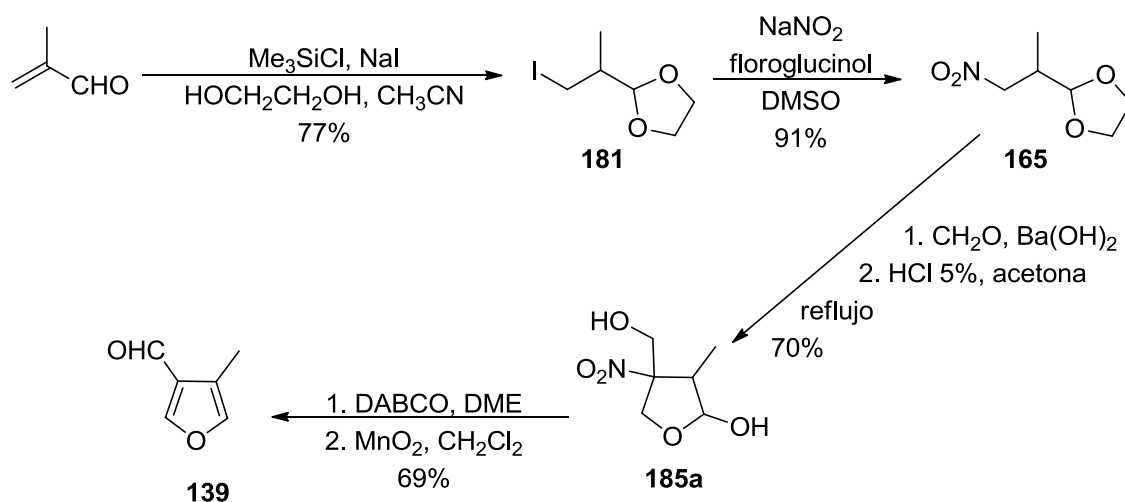
<sup>99</sup> Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

<sup>100</sup> Pratt, E. F.; Van de Castle, J. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2973-2975.

el cual se encuentran descritas<sup>101</sup> oxidaciones en excelentes rendimientos con 1 a 2 equiv. del oxidante en tiempos de reacción de hasta 1 h.

Una vez preparado el permanganato de bispiridinplata, mezclando  $\text{KMnO}_4$ , piridina y  $\text{AgNO}_3$  de acuerdo a lo descrito en la literatura,<sup>101</sup> se llevó a cabo la oxidación sobre el (3-furanil)metanol como compuesto modelo. La oxidación de este furano alcohol se realizó con 1.5 equiv. del oxidante en benceno a 80 °C por 2 h, dando después de destilar en el Kugelrohr (60 °C, 15 mm Hg) 32% de rendimiento del 3-furaldehído. Si bien la reacción ocurre en un tiempo corto y con poca cantidad del oxidante, el rendimiento resultó ser muy bajo, lo que se atribuyó principalmente a la volatilidad del producto, el cual se pierde parcialmente durante el proceso de evaporación del disolvente. Dado que este mismo problema se presentaría con el furano aldehído **139**, ya no se llevó a cabo la reacción de oxidación con el furano alcohol **153**. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 3-furaldehído presenta una señal simple en 9.96 para el hidrógeno del aldehído y tres señales múltiples entre 8.10-8.07, entre 7.60-7.40 y entre 6.81-6.70 para los hidrógenos en C2, C5 y C4 del anillo de furano, respectivamente.

En resumen, la síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139** se llevó a cabo a partir de la metacroleína mediante una secuencia de seis pasos, con un rendimiento global de 34% (Esquema 63).



Esquema 63. Síntesis de 4-metil-3-furaldehído **139**

<sup>101</sup> Firouzabadi, H.; Vessal, B.; Naderi, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1847-1850.



### 3.2 Reacciones de adición conjugada-alkilación en tándem

#### 3.2.1 Reacciones de dialquilación 2,3 en tándem de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con el dimetilcuprato de litio y el 3-(bromometil)furano **194a**, 3-(clorometil)furano **194b** y tosilato de 3-(furanil)metilo **194c**.

Una vez preparadas las materias primas, la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** y el 4-metil-3-furaldehído **139**, el siguiente paso consistía, de acuerdo a lo establecido en el esquema 32 (pág. 48), en llevar a cabo el acoplamiento catalítico, regio- y enantioselectivo de estos componentes, utilizando  $\text{Me}_2\text{Zn}$  o  $\text{Me}_3\text{Al}$  en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**.

Sin embargo, antes de realizar esta adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica en tándem, decidimos investigar si la ruta sintética desarrollada para la ( $\pm$ )-13-nor-9-oxoeuryopsina **104** (Esquema 17, pág. 22), y la cual se estaba tomando como base para realizar la síntesis de la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, podía efectuarse de una manera más eficiente, es decir disminuyendo el número de pasos. En particular, nos interesaba indagar si el enolato que se genera durante la adición conjugada del dimetilcuprato de litio a la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** se podía atrapar *in situ* de manera estereoselectiva con un derivado halogenado (u otro electrófilo equivalente), con lo que se obtendría directamente la cetona **106a**, eliminándose de esta forma la etapa de desoxigenación reductora de dos pasos.

Como compuestos modelo, los agentes alquilantes a examinar fueron el 3-(bromometil)furano **194a**, el 3-(clorometil)furano **194b** y el tosilato de 3-(furanil)metilo **194c**. Estos electrófilos se prepararon a partir del 3-furanilmetanol **194d**, el cual a su vez se generó por reducción del 3-furaldehído con  $\text{NaBH}_4$  en etanol absoluto, dando después de destilar en el Kugelrohr 96% de rendimiento del furano alcohol **194d** (Esquema 64, pág. 101). Su espectro de IR muestra la banda ancha entre 3650-3000 para la vibración O-H y las bandas características del anillo de furano en 1503, 1158, 1023, 976, 874, 795 y 732. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal simple en 1.72 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno del hidroxilo y tres señales múltiples entre 7.44-7.30 para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, entre 6.50-6.40 para el hidrógeno C4 del anillo de furano y entre 4.60-4.50 para el metileno.

La reacción del 3-furanilmetanol **194d** con  $\text{PBr}_3$  y piridina en  $\text{THF}^{102}$  a  $0^\circ\text{C}$ , dio el producto bromado **194a** muy impuro, que al tratar de destilarlo en el Kugelrohr ( $50^\circ\text{C}$ , 1 mm Hg) condujo a una reacción muy exotérmica, carbonizándose el material. La

<sup>102</sup> Bernasconi, S.; Colombo, M. Jommi, G.; Sisti, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, 116, 69-71.

obtención del derivado bromado **194a**, con una pureza aceptable, se logró mediante el empleo de  $\text{PBr}_3$  y una solución al 35% de KOH en éter.<sup>103</sup> Dada la inestabilidad del derivado bromado, éste se almacenó en el congelador disuelto en éter anhidro bajo atmósfera de Ar (Esquema 64, pág. 101). Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra que el material obtenido es una mezcla del producto bromado y la materia prima, en una relación de 16 a 1, observándose para el derivado bromado una señal simple en 4.38 para el metileno, una señal múltiple entre 7.50-7.47, una señal triple ( $J = 1.7$ ) en 7.40 y una señal doble de doble ( $J = 1.8, 0.6$ ) en 6.45 para los hidrógenos aromáticos en C2, C5 y C4, respectivamente. En su espectro de IR se aprecian las bandas finas e intensas en 647 y 599 para la vibración C-Br y las bandas características del anillo de furano en 1504, 1213, 1161, 1020, 873, 794 y 733.

El derivado clorado **194b** se preparó de acuerdo a lo descrito en la literatura,<sup>104</sup> por reacción del 3-furanilmetanol **194d** con cloruro de tionilo y piridina en éter-pentano, dando 39% de rendimiento del 3-(clorometil)furano **194b**, como un líquido incoloro inestable después de destilar en el Kugelrohr (50 °C, 18 mm Hg). El residuo de la destilación se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$ , obteniéndose 3% de rendimiento del sulfito de etil 3-(furanil)metilo **194e** y 8% de rendimiento del sulfito de di(3-furanilmetilo) **195**, como un líquido inestable que se carboniza rápidamente. La formación de estos compuestos puede ocurrir a través de la reacción de los diferentes nucleófilos presentes en el medio con el clorosulfito de 3-(furanil)metilo **Q** inicialmente formado. De esta manera, si **Q** reacciona con cloruro de piridinio se obtiene el derivado clorado **194b** (ruta a), mientras que si la reacción se lleva a cabo con la materia prima, el furano alcohol **194d**, se produce el sulfito **195** (ruta b). Ahora bien, la reacción de **Q** con el disolvente (éter etílico) conduce al cloruro de dietil [(3-furanilmetoxi)sulfinil] oxonio (ruta c), el cual puede reaccionar ya sea con el ión cloruro a través de un mecanismo  $\text{SN}_2$  o con la piridina mediante una reacción de  $\beta$ -eliminación, dando lugar al sulfito **194e** y al cloruro de etilo o al etileno, respectivamente (Esquema 64, pág. 101).

El espectro de IR del derivado clorado **194b** muestra bandas intensas en 797, 735, 704 y 600 para la vibración C-Cl y las bandas características del anillo de furano en 1597, 1505, 1445, 1387, 1166, 1074, 1021 y 976. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN aparece una señal simple en 4.49 para el metileno, una señal doble de doble ( $J = 1.5, 0.6$ ) en 6.46 y dos

<sup>103</sup> Fernández, M. A.; López, B. A. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3580-3585.

<sup>104</sup> van Altena, I. A.; Miller, D. A. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 2181-2190.

señales múltiples entre 7.48-7.46 y entre 7.42-7.40 para los hidrógenos del furano en C4, C2 y C5, respectivamente.

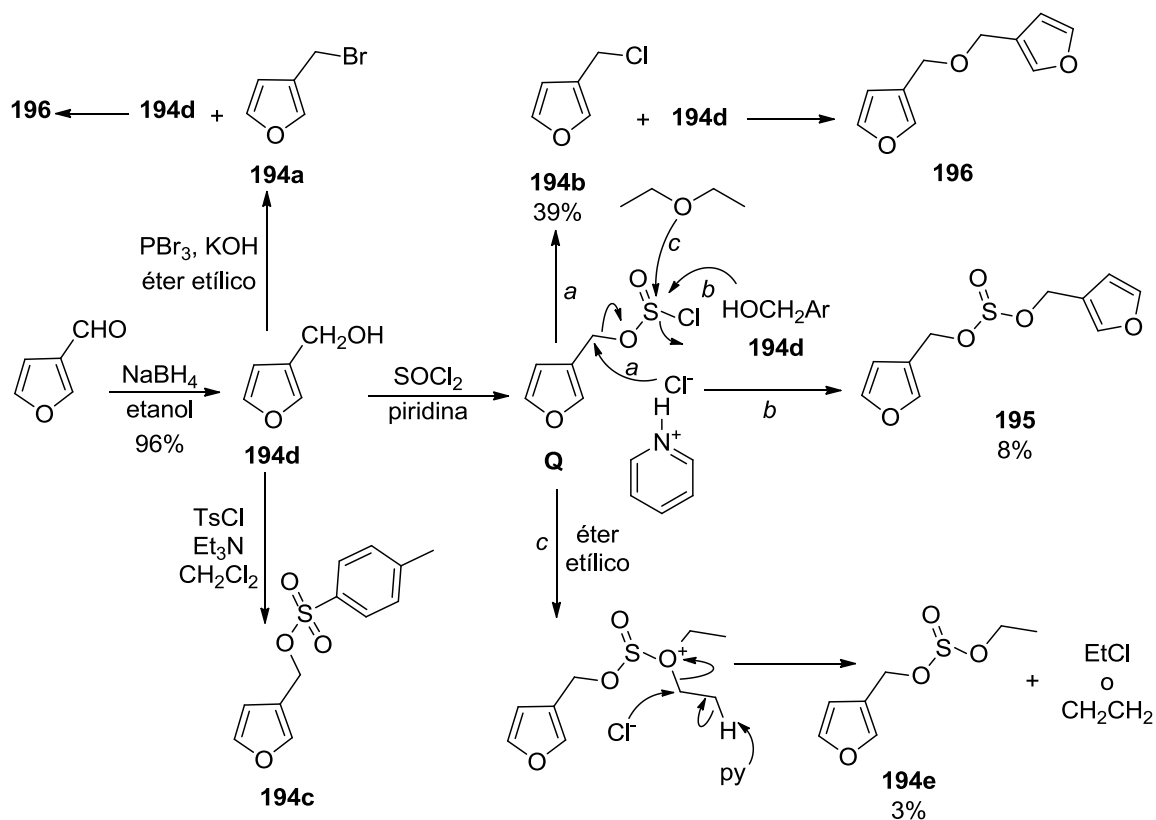
El espectro de  $^1\text{H}$  RMN del sulfito **194e** presenta una señal múltiple entre 4.14-3.96 para el metileno del grupo etilo, una señal triple ( $J = 7.1$ ) en 1.32 para el metilo, un sistema AB ( $J = 12.3$ ) en 4.96 y 4.88 para el metileno vecino al furano, una señal doble de doble ( $J = 1.8, 0.9$ ) en 6.45 y dos señales múltiples entre 7.50-7.48 y entre 7.43-7.40 para los hidrógenos del furano en C4, C2 y C5, respectivamente.

El sulfito **195** muestra en su espectro de IR una banda intensa en 1203 para la vibración S=O, bandas en 739 y 691 para la vibración S-O y bandas características del anillo de furano en 1505, 1459, 1370, 1161, 1021, 965, 933, 902, 875, 808 y 774. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se aprecian para los hidrógenos aromáticos en C2, C5 y C4, una señal múltiple entre 7.47-7.45, una señal triple ( $J = 1.8$ ) en 7.42 y una señal doble de doble ( $J = 2.1, 0.9$ ) en 6.43, respectivamente, y un sistema AB ( $J = 12.0$ ) en 4.93 y 4.85 para los metilenos.

Por último, la reacción del 3-furanilmetanol **194d** con cloruro de tosilo y trietilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>105</sup> dio lugar a un sólido color crema, que por  $^1\text{H}$  RMN mostró ser una mezcla de cloruro de tosilo y el tosilato **194c**, en una relación 1.25:1. El crudo de reacción se guardó bajo atmósfera de Ar en el congelador disuelto en éter, ya que cuando se encuentra libre de disolvente tiende a carbonizarse (Esquema 64, pág. 101). Del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción se estableció como señales para el tosilato **194c**, dos señales simples en 4.98 y 2.45 para el metileno y el metilo, respectivamente, una señal múltiple entre 7.81-7.76 para los hidrógenos en C2 y C6 del fenilo sustituido, una señal múltiple entre 7.41-7.31 para los hidrógenos en C3 y C5 del fenilo sustituido y los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano y una señal múltiple entre 6.32-6.20 para el hidrógeno de C4 de este último anillo.

---

<sup>105</sup> Vig, O.P.; Chugh, O. P.; Handa, V. K.; Vig, A. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1975**, 52, 199-202.



**Esquema 64.** Formación del 3-furanilmetanol **194d**, el 3-(bromometil)furano **194a**, el (clorometil)furano **194b**, el 3-(furanil)metilo **194c** y los subproductos **194e**, **195** y **196**

Una vez preparados los agentes alquilantes **194a**, **b** y **c** se examinó su reacción *in situ* con el enolato **R**, que se genera durante la adición conjugada del dimetilcuprato de litio a la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**. Los primeros experimentos se efectuaron con el agente alquilante más reactivo, el derivado bromado **194a**. De esta manera, se preparó el dimetilcuprato de litio por reacción de 1 equiv. de CuI con 2 equiv. de MeLi en éter etílico a 0 °C y se le adicionó la enona **19** en éter etílico. Después de agitar 1½ h a 0 °C, se evaporó el disolvente, se sustituyó por DME<sup>106</sup> y se le adicionó a 0 °C el derivado bromado **194a** (material crudo) en DME, obteniéndose después de agitar por 1¾ h a 0 °C y 14 h a temperatura ambiente, 17% de rendimiento de la cetona *trans*-**106a** impura y 3% de rendimiento de la cetona *cis*-**106b** impura. Se efectuó otro experimento, en donde una vez generado el dimetilcuprato de litio en éter etílico a 0 °C, se le adicionó 0.12 g de la enona **19** en éter etílico, la suspensión se agitó 1½ h a 0 °C y se le agregó una mezcla de THF-HMPA seguido del derivado bromado **194a** (material crudo) en éter etílico, dando,

<sup>106</sup> Coelho, F.; Díaz, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1647-1656.

después de agitar 3 h a 0 °C y 17 h a temperatura ambiente, 7% de rendimiento de la *trans*-2,3-dimetil-2-(3-furanilmetil)ciclohexanona **106a**, 5.5% de rendimiento de la *cis*-2,3-dimetil-2-(3-furanilmetil)ciclohexanona **106b** y 0.02 g de una mezcla formada por la cetona *trans*-**106a** y el 3,3'-(oxibis(metilen))difurano **196**.

Por último, cuando la reacción se efectuó adicionando a la suspensión etérea del enolato **R** el derivado bromado **194a** (crudo de reacción) disuelto exclusivamente en HMPA,<sup>107</sup> se obtuvo después de agitar a 0 °C por 2¾ h y a temperatura ambiente por 16 h, 36% de rendimiento de la cetona *trans*-**106a** y 12 % de rendimiento de la cetona *cis*-**106b**, para un total de 48% de rendimiento de la mezcla diastereoisomérica de la cetona **106**.

Tomando como base que el mejor resultado de la reacción de la dialquilación vecinal *in tandem* sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** se logró por la adición de la solución en HMPA del derivado bromado **194a** al enolato **R** en éter etílico, se extrapolaron estas condiciones para los derivados clorado **194b** y tosionato **194c**. De esta manera, después de llevar a cabo la reacción del dimetilcuprato de litio con 0.16 g de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** en éter etílico, se adicionó el derivado clorado **194b** en HMPA, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 13% de rendimiento de la cetona *trans*-**106a** impura, 11% de rendimiento de la cetona *cis*-**106b** impura y 0.023 g de una mezcla de la cetona *trans*-**106a** y éter **196**.

La reacción del enolato **R** con el tosionato **194c** (recién preparado, material crudo) dio lugar a 8% de rendimiento de la cetona *trans*-**106a** y 21% de rendimiento del 3-[[[4-metilfenil)sulfonil]metil]furano **197** (a partir del 3-furanilmetanol **194d**) como un sólido. En otro lote que se efectuó con el tosionato **194c**, se generó 14% de rendimiento de la cetona *trans*-**106a**, 7% de rendimiento de la sulfona **197** (a partir del compuesto **194d**), además de 4.5% del tosionato de etilo **198a** y 4% de rendimiento de la *p*-tolilmetilsulfona **198b**, a partir del *p*-TsCl, respectivamente. Si bien el derivado bromado **194a** y el tosionato **194c** se usaron crudos, la reacción con este último condujo a más subproductos de reacción, dado que el cloruro de tosilo que se encuentra como una de las impurezas promueve diferentes reacciones. Así por ejemplo, la reacción de este último con el dimetilcuprato de litio conduce a la sulfona **198b**, mientras que si la reacción se lleva a cabo con el disolvente (éter etílico) se genera el cloruro de dietil(*p*-toluensulfonil)oxonio, a partir del cual mediante reacción con el dimetilcuprato de litio forma el tosionato **198a** y propano (Esquema 65, pág. 104).

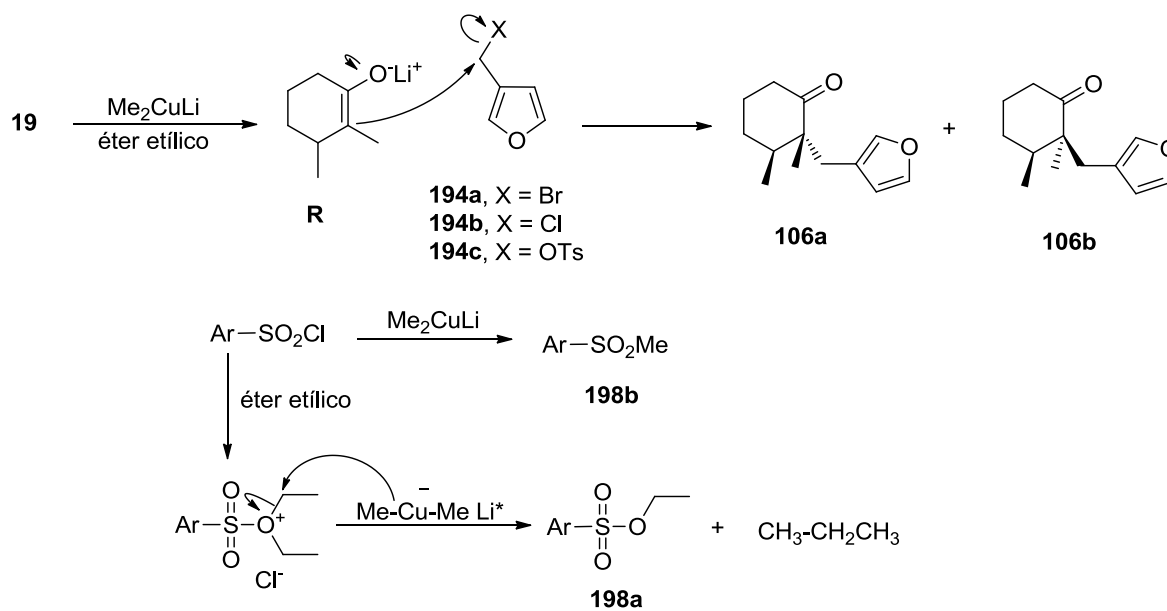
<sup>107</sup> Boeckman, R. K. Jr. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4450-4452.

El 3,3'-(oxibis(metilen))difurano **196** debió de haberse generado durante la síntesis de los derivados bromado **194a** y clorado **194b**, por reacción de éstos con la materia prima de partida, el furano alcohol **194d** (Esquema 64, pág. 101). Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal simple en 4.40 para el metileno y dos señales múltiples entre 6.44-6.41 para el hidrógeno en C4 del anillo de furano y entre 7.42-7.39 para los hidrógenos en C2 y C5 de dicho anillo, respectivamente.

La sulfona **197** muestra en su espectro de IR bandas características de las vibraciones C-O y  $\text{SO}_2$  en 1311, 1279, 1171, 1150, 1125 y 1087 y las bandas del anillo de furano en 1597, 1450, 874, 807 y 750. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN aparecen dos señales múltiples entre 7.64-7.59 y entre 7.32-7.27 para los hidrógenos en C2, C6 y C3, C5 del fenilo sustituido, respectivamente, y dos señales simples en 4.16 y 2.43 para el metileno y el metilo, respectivamente. Las señales del anillo de furano se observan como una señal triple ( $J = 1.7$ ) en 7.36 y dos señales múltiples entre 7.22-7.20 y entre 6.31-6.29 para los hidrógenos en C5, C2 y C4, respectivamente.

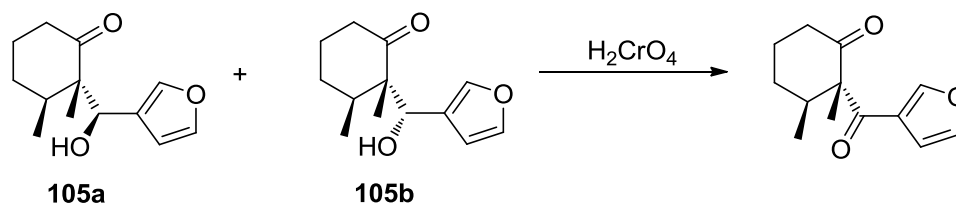
El tosilato de etilo **198a** presenta en su espectro de IR bandas intensas en 1358 y 1177 para el grupo  $\text{SO}_2$  y en 918 para la vibración S-O. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra para el grupo etilo un sistema  $A_2X_3$  ( $J = 7.2$ ) en 4.10 y 1.30, una señal simple en 2.45 para el metilo unido al anillo y un sistema  $AA'BB'$  entre 7.85-7.75 y entre 7.37-7.30 para los hidrógenos en C2(6) y C3(5), respectivamente.

Para la *p*-tolilmetilsulfona **198b** se observa en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN dos señales simples en 3.04 y 2.46 para los metilos unidos a la sulfona y al anillo aromático, respectivamente, y un sistema  $AA'BB'$  ( $J = 8.4$ ) entre 7.85-7.80 y entre 7.40-7.35 para los hidrógenos en C2(6) y C3(5) del anillo de fenilo sustituido, respectivamente.



**Esquema 65.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las cetonas *trans*-**106a** y *cis*-**106b**, el tosilato de etilo **198a** y la *p*-tolilmetilsulfona **198b**

Durante la síntesis de la 13-nor-9-oxoeuryopsina<sup>26</sup> **104** se preparó la cetona *trans*-**106a**, a través de la desoxigenación reductora de la mezcla de aldoles **105a/b** (Esquema 17, pág. 22). En dicho trabajo se estableció la configuración relativa *syn* de los dos grupos metilo de manera inequívoca, mediante la difracción de rayos X<sup>108</sup> del aldol *trans-anti* cristalino menos abundante **105b** y se determinó su relación epimérica con el aldol *trans-syn* **105a** en el carbono que sostiene el grupo hidroxilo, mediante la oxidación de cada uno de ellos a la misma  $\beta$ -dicetona (Esquema 66)



**Esquema 66.** Oxidación de los aldoles **105a**, **105b** a la  $\beta$ -dicetona

Por comparación de los datos espectroscópicos de la cetona *trans*-**106a** descritos anteriormente<sup>28</sup> con los obtenidos en la presente dialquilación vecinal en tándem, fue

<sup>108</sup> García, E.; Mendoza, V.; Guzmán, J. A.; Maldonado, L. A.; Hernández, S. *Acta Cryst.* **2002**, C58, 336-338.

posible asignar para el isómero más abundante la estructura de la de la cetona *trans*-**106a**, quedando de esta manera establecida la configuración relativa entre los grupos metilo como *anti*, para el isómero menos abundante, cetona *cis*-**106b**.

El espectro de IR de cada una de las cetonas *trans*-**106a** y *cis*-**106b** presenta una banda fina e intensa para el grupo carbonilo en 1706 y 1705, respectivamente, así como las bandas características del anillo de furano en 1501, 1459, 1380, 1164, 1026, 947, 873, 790 y 734 para la cetona *trans*-**106a** y en 1502, 1453, 1381, 1170, 873, 781 y 727 para su epímero en C-2, la cetona *cis*-**106b**. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para la cetona *trans*-**106a** se observa una señal triple ( $J = 1.7$ ) en 7.29 y dos señales múltiples entre 7.21-7.18 y entre 6.24-6.21 para los hidrógenos del furano de C5, C2 y C4, respectivamente, un sistema AB ( $J = 14.4$ ) en 3.00 y 2.43 para el metileno vecino al furano, una señal simple en 1.04 para el metilo unido al carbono cuaternario, una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 0.94 para el metilo vecino al metino, para este último una señal múltiple entre 2.10-1.98 y para los metilenos del anillo de la ciclohexanona en C6, C4 y C5 se muestran tres señales múltiples entre 2.48-2.23, entre 1.95-1.78 y entre 1.78-1.45, respectivamente.

Por su parte, para la cetona *cis*-**106b** se presenta en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN los hidrógenos del anillo de furano en C5, C2 y C4 como una señal triple ( $J = 6.6$ ) en 7.30, una señal doble de doble ( $J = 1.7, 0.9$ ) en 7.16 y una señal múltiple entre 6.16-6.14, respectivamente, el metileno vecino al furano como un sistema AB ( $J = 14.7$ ) en 2.94 y 2.48, los metilos en C2 y C3 como una señal simple en 1.10 y una señal doble ( $J = 6.3$ ) en 1.04, respectivamente, y el metino como una señal múltiple entre 2.10-1.98. Por último, para los metilenos del anillo de la ciclohexanona en C4 y C5 se exhibe una señal múltiple entre 1.84-1.62 y para los hidrógenos diastereotópicos de C6 se muestran dos señales múltiples entre 2.60-2.50 y entre 2.43-2.35.

Los resultados anteriores establecieron que la reacción de dialquilación 2,3 en tándem de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con el dimetilcuprato de litio y los derivados halogenados **194a** y **194b** proceden con baja estereoselectividad, dando una mezcla diastereoisómerica de las cetonas *cis*-**106b** y *trans*-**106a**, en la que predomina este último isómero. Si bien no se pudo detectar el isómero *cis*-**106b** cuando la reacción de alquilación se efectuó con el tosilato **194c**, el rendimiento obtenido de la cetona *trans*-**106a** resultó ser muy bajo, formándose además varios subproductos. De esta manera, se concluye que para obtener la cetona *trans*-**106a** de manera altamente estereoselectiva, resulta más conveniente realizar sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, la secuencia de reacciones de alquilación-aldolización, seguido de la desoxigenación reductora.



### 3.2.2 Reacciones de adición conjugada-condensación aldólica enantioselectivas catalíticas en tándem

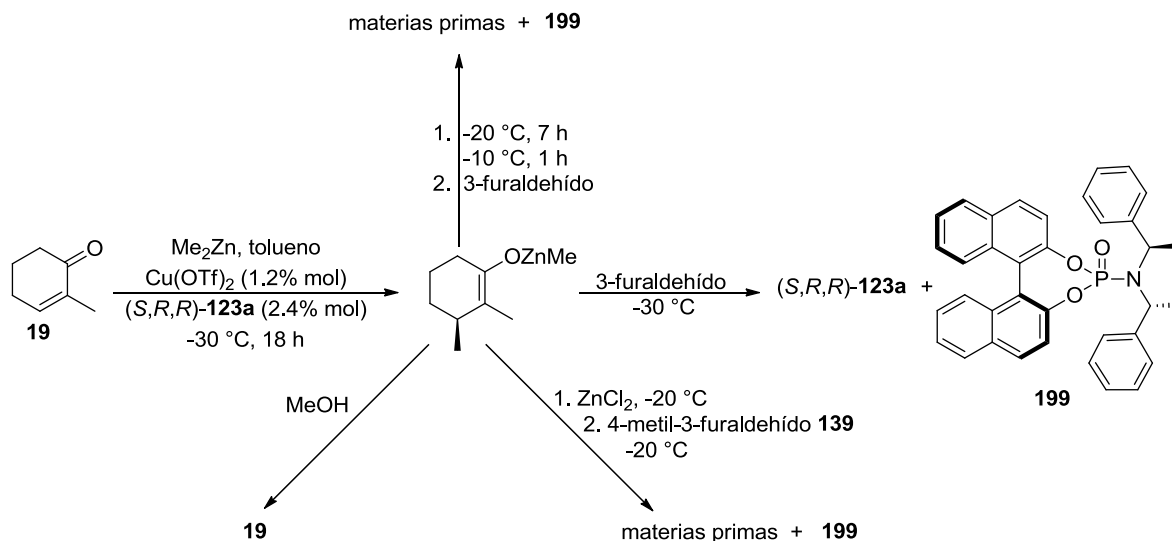
Para generar de manera enantioselectiva la cetona *trans*-**106a** se requiere que la secuencia tándem de adición conjugada-condensación aldólica sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** proceda de manera asimétrica. Como se mencionó anteriormente (pág. 30), Feringa y colaboradores encontraron que esta secuencia asimétrica en tándem procede de manera altamente enantioselectiva sobre la 2-ciclohexen-1-ona **120** empleando reactivos de dialquilzinc y aldehídos tanto alifáticos como aromáticos, en presencia de un catalizador quiral formado entre el  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**.

No obstante que la adición conjugada asimétrica catalítica sobre enonas cíclicas 2-sustituidas empleando reactivos de diorganozinc no se encontró descrita, resultaba bastante atractivo indagar si dicha reacción procedía. De esta manera, decidimos estudiar además de la reacción de adición conjugada asimétrica sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** empleando  $\text{Me}_2\text{Zn}$  en presencia de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, si el enolato asimétrico intermediario podía atraparse *in situ* con el 3-furaldehído y con el 4-metil-3-furaldehído **139**.

La secuencia de reacciones a estudiar se efectuó de la manera descrita en la literatura,<sup>51</sup> formando primero el catalizador quiral por reacción del  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (1.2% mol) y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** (2.4% mol) en tolueno bajo atmósfera de Ar por 1 h. A continuación, se adicionó a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** seguido del  $\text{Me}_2\text{Zn}$  y la mezcla de reacción se mantuvo por 18 h a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . Por último, se agregó el 3-furaldehído, seguido a los 10 min de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual, dando después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** impuro y 32% de rendimiento del *O,O'*-(*S*)-(1,1'-dinaftil-2,2'-diil)-*N,N*-di-(*R,R*)-1-feniletilfosforilamida **199**. Como no se detectó el producto del acoplamiento de la enona con el dialquilzinc y el 3-furaldehído, se aumentaron tanto la temperatura como el tiempo de reacción. Así, una solución del catalizador quiral, la enona **19** y el  $\text{Me}_2\text{Zn}$  se agitó a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  por 18 h, a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  por 7 h y a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 h y a continuación se adicionó el 3-furaldehído, seguido a los 15 min de una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Después de trabajar la reacción, se observó por ccf las materias primas (la enona **19**, el 3-furaldehído y el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**) y la amida fosfórica **199**. De igual manera, sólo se detectaron por ccf las materias primas y la amida fosfórica **199** cuando se efectuó la reacción de la enona **19** con el catalizador quiral en tolueno a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  por 18 h y

posteriormente se adicionó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  una solución 1 M de  $\text{ZnCl}_2$  en éter seguido del 4-metil-3-furaldehído **139** (Esquema 67).

El que se recuperara la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** en las reacciones anteriores, nos indicó que la adición conjugada era la que no se estaba llevando a cabo, por lo que se decidió explorar esta etapa de la reacción. De esta forma, se hizo reaccionar la enona **19** en tolueno con el catalizador quiral y el  $\text{Me}_2\text{Zn}$  a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y por último a temperatura ambiente. Después de agitar cada una de estas reacciones en un tiempo promedio de 18 h, se adicionó MeOH seguido de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , obteniéndose en todos los casos la enona de partida.



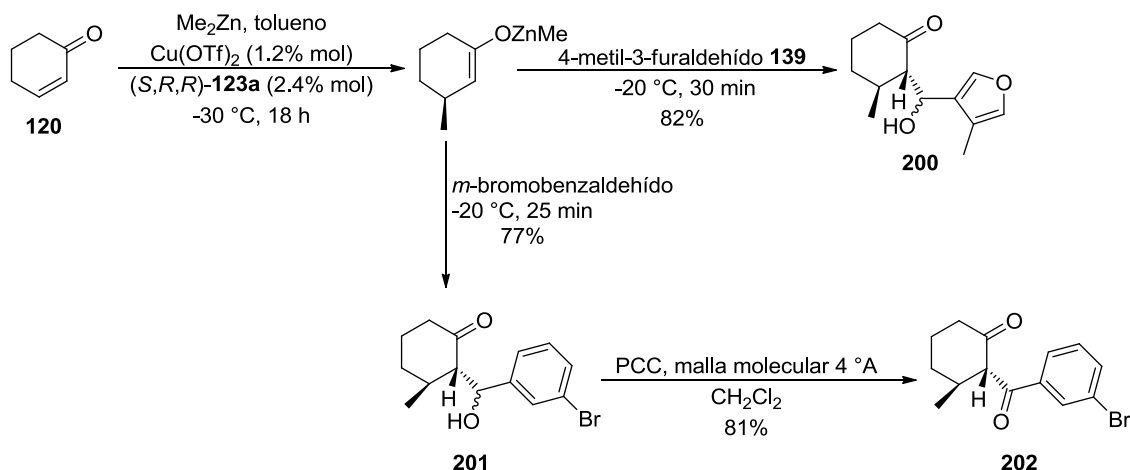
**Esquema 67.** Reacción infructuosa de adición conjugada enantioselectiva sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con  $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante fosoramidito  $(S,R,R)$ -**123a**

A fin de investigar si las características estructurales de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** era el factor que determinaba la nula reacción de adición conjugada asimétrica del  $\text{Me}_2\text{Zn}$  empleando  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante quiral fosoramidito  $(S,R,R)$ -**123a** o si existía alguna diferencia en la ejecución experimental que no se estaba considerando, se decidió llevar a cabo la reacción sobre la 2-ciclohexen-1-ona **120**, para la cual se encuentra descrita la secuencia en tándem de adición conjugada-condensación aldólica asimétrica empleando reactivos de organozinc (Esquema 19, pág. 31). De esta manera, una vez formado el catalizador quiral de acuerdo a lo descrito anteriormente (pág. 106), se hizo reaccionar con la enona **120** y el dimetilzinc en tolueno a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 18 h. A continuación

se adicionó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  el aldehído, (se hicieron experimentos con el *m*-bromobenzaldehído y con el 4-metil-3-furaldehído **139**), obteniéndose después de agitar aproximadamente por 30 min, los productos del acoplamiento enantioselectivo de los tres componentes. Para cuando la reacción se llevó a cabo con el 4-metil-3-furaldehído **139**, se recuperó 36% del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** y se obtuvo 82% de rendimiento de una mezcla diastereoisomérica de las (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]- y (2*S*,3*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-3-metilciclohexanonas **200a/b**, en una relación de 1:0.3 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. Por su parte, cuando se empleó el *m*-bromobenzaldehído se recuperó 38% de éste y se obtuvo 77% de rendimiento de la mezcla diastereoisomérica de las (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-(3-bromofenil)hidroximetil]- y (2*S*,3*S*)-2-[(*S*)-(3-bromofenil)hidroximetil]-3-metilciclohexanonas **201a/b**, correspondiendo 56% de rendimiento al aldol más polar **201b** y 21% de rendimiento a la mezcla diastereoisomérica de los aldoles **201a** y **201b**, en una relación de 2.8 a 1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. En el caso de esta última reacción, se determinó que los aldoles **201a** y **201b** eran epiméricos en el carbono que sostiene el grupo hidroxilo, dado que la oxidación de la mezcla de isómeros con PCC produjo una sola  $\beta$ -dicetona, la (2*R*,3*S*)-2-(3-bromobenzóil)-3-metilciclohexanona **202** (Esquema 68).

La estereoquímica absoluta de estos productos de adición conjugada está controlada por la quiralidad del residuo de binol (pág. 29), de tal forma que la reacción de la 2-ciclohexen-1-ona **120** con el  $\text{Me}_2\text{Zn}$  en presencia del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, debió de haber conducido a los compuestos con configuración *S* en el C-3, favoreciéndose de esta manera la entrada del sustituyente en el C-2 por el lado opuesto al sustituyente en C-3, es decir de manera  $\alpha$ .

Con los resultados obtenidos de estos experimentos, se puede concluir que la reacción de adición conjugada asimétrica catalítica empleando enonas cíclicas y compuestos de dialquilzincs en presencia de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, no es una metodología que se pueda aplicar a enonas cíclicas 2-sustituidas.



**Esquema 68.** Reacciones de adición conjugada-condensación aldólica enantioselectivas catalíticas en tándem sobre la 2-ciclohexen-1-ona **120** con  $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , el ligante fosforamidito  $(S,R,R)\text{-123a}$  y *m*-bromobenzaldehyde o 4-metil-3-furaldehído **139**

La mezcla de aldoles diastereoisoméricos **200** muestra en su espectro de IR una banda ancha entre 3600-3050 para la vibración O-H, una banda intensa en 1705 para el grupo carbonilo y bandas características del anillo de furano en 1544, 1455, 1385, 1140, 1111, 1096, 1049, 975, 800 y 757. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de aldoles, se aprecia para el isómero más abundante una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 1.15 para el metilo unido al metino, una señal doble de doble ( $J = 10.0, 3.4$ ) en 4.80 para el metino base del alcohol y para este último una señal doble ( $J = 10.0$ ) en 3.52 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ . Para el isómero menos abundante se observa una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 0.97 para el metilo unido al metino, una señal doble de doble de doble ( $J = 9.9, 5.2, 1.0$ ) en 2.63 para el metino en C2 del anillo de la ciclohexanona, una señal doble ( $J = 9.6$ ) en 3.41 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno del hidroxilo y para el metino base del alcohol sólo se aprecia en 4.86 una de las señales de lo que debiera ser un doble de doble, dado que el resto de las señales se encuentran sobrepuestas con las del metino base del alcohol del isómero más abundante. Por último, el resto de las señales que se encuentran superpuestas para ambos diastereoisómeros aparecen entre 2.26-1.40 una señal múltiple para el metino en C3 y los metilenos en C4 y C5 del anillo de la ciclohexanona, en 2.03 una señal doble ( $J = 1.2$ ) para el metilo unido al anillo de furano, entre 7.26-7.22 y entre 7.18-7.13 señales múltiples para los hidrógenos en C2 y en C5 del anillo de furano, respectivamente, y entre 2.47-2.35 una señal múltiple para el metileno del anillo de la ciclohexanona en C6 de ambos isómeros y el metino en C2 del isómero más abundante.

En los aldoles derivados del *m*-bromobenzaldehído, para el isómero más polar **201b** se aprecia en su espectro de IR una banda ancha entre 3600-3200 para la vibración O-H y una banda intensa en 1704 para el grupo carbonilo. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 1.18 para el metilo, una señal doble de doble ( $J = 10.0, 3.4$ ) en 2.54 para el metino en C2 del anillo de la ciclohexanona, una señal doble de doble ( $J = 10.2, 3.4$ ) en 4.88 para el metino base del alcohol, para este último una señal doble ( $J = 10.2$ ) en 3.78 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , dos señales múltiples entre 2.38-2.28 para el metileno en C6 y entre 2.26-1.46 para el metino en C3 y los metilenos en C4 y C5 del anillo de la ciclohexanona, dos señales múltiples entre 7.52-7.47 para el hidrógeno en C2 y entre 7.40-7.15 para los hidrógenos en C4, C5 y C6 del anillo de fenilo.

Del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de los aldoles **201a** y **201b**, fue posible asignar algunas de las señales para el aldol menos polar **201a**, sustrayendo las señales del aldol más polar **201b** asignadas anteriormente. De esta manera, se muestra una señal múltiple entre 7.59-7.52 para el hidrógeno en C2 del anillo de fenilo, una señal doble de doble ( $J = 6.6, 5.0$ ) en 5.18 para el metino base del alcohol, una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 3.50 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno del hidroxilo, una señal doble ( $J = 6.4$ ) en 0.83 para el metilo y una señal doble de doble ( $J = 9.6, 3.6$ ) en 2.59 para el metino en C2 del anillo de ciclohexanona. El resto de las señales de  $^1\text{H}$  RMN del aldol **201a** se encuentran sobrepuestas con las del aldol **201b**, observándose en 7.43-7.14 una señal múltiple para los hidrógenos en C4, C5 y C6 del anillo de fenilo, una señal múltiple entre 2.46-2.26 para el metileno en C6 y una señal múltiple entre 2.16-1.40 para el metino en C3 y los metilenos en C4 y C5 del anillo de ciclohexanona. Por último, el espectro de IR de la mezcla de aldoles **201a** y **201b** presenta una banda ancha entre 3600-3100 para la vibración O-H y una banda intensa en 1701 para el grupo carbonilo.

En el espectro de IR de la  $\beta$ -dicetona **202** ya no se observa la banda ancha característica del hidroxilo, mostrándose dos bandas en 1702 y 1682 para los grupos carbonilo, de la ciclohexanona y la arilcetona, respectivamente; su rotación específica a 589 nm presenta un valor de  $-26.0$  ( $c = 0.25, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se exhibe para el metilo una señal doble ( $J = 6.4$ ) en 1.00 y para el anillo de fenilo una señal triple ( $J = 1.8$ ) en 7.98, una señal doble de triple ( $J = 7.8, 1.8$ ) en 7.78, una señal doble de doble de doble ( $J = 7.8, 1.8, 1.0$ ) en 7.68 y una señal triple ( $J = 7.8$ ) en 7.34 para los hidrógenos en C2, C6, C4 y C5, respectivamente. Por último, se aprecia para el anillo de ciclohexanona una señal doble ( $J = 10.4$ ) en 4.00 para el metino en C2, una señal múltiple

entre 2.66-2.34 para el metileno en C6, tres señales múltiples entre 2.20-1.44 para el metino en C3 y los metilenos en C4 y C5.

Como se describió anteriormente (págs. 39 y 40), Alexakis y colaboradores<sup>68,69</sup> encontraron que era posible llevar a cabo reacciones de adición conjugada enantioselectivas sobre enonas cíclicas simples 2- y 3-sustituidas empleando compuestos de trialkilaluminio, los cuales debido a su mayor acidez de Lewis activan el sistema conjugado, favoreciendo la transferencia del grupo alquilo. De esta manera, estos autores realizaron la adición conjugada asimétrica catalizada con cobre tanto sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, que no había sido informada previamente (Esquema 29, pág. 39), como sobre 2-ciclohexenonas 3-sustituidas, las cuales resultaron inertes a la metodología de los organozincs (fig. 7, pág. 40). De acuerdo a lo informado por estos investigadores, los enolatos de aluminio intermediarios de la adición conjugada a estas últimas enonas resultaron ser altamente estables, lo que impidió su  $\alpha$  funcionalización *in situ* con diferentes reactivos alilantes o con carbonato de dietilo (pág. 41), haciéndose necesario, atrapar el enolato intermediario como su éter de enol de silicio, su acetato de enol o su alil carbonato de enol y posteriormente sobre éstos efectuar las transformaciones necesarias para generar compuestos más complejos (Esquema 31, pág. 42).

Para llevar a cabo la formación en tándem asimétrica catalítica del aldol **140**, se requiere atrapar el enolato de aluminio proveniente de la adición conjugada del  $\text{Me}_3\text{Al}$  a la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con el 4-metil-3-furaldehído **139**, lo que daría lugar a la creación de dos centros estereogénicos contiguos, uno de los cuales sería cuaternario (el  $\alpha$  a la cetona). Sin embargo, tomando como base los antecedentes anteriores, el que esta secuencia de reacciones procediera de la manera indicada era incierta, aunque relevante de investigar dada la importancia de la generación de métodos catalíticos asimétricos que permitan la construcción de estereocentros cuaternarios.

Antes de efectuar la secuencia en tándem de adición conjugada-condensación aldólica asimétrica sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, se realizó exclusivamente la primera etapa de este proceso utilizando las condiciones establecidas por Alexakis y d'Augustin<sup>69</sup>, los cuales a diferencia de Feringa *et al.*<sup>51</sup> emplean para generar el catalizador quiral el doble de equiv. de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (2.2% mol) y utilizan el ligante quiral fosforamidito (*R,S,S*)-**123b** (4% mol) en éter etílico en lugar de tolueno. El uso de estas condiciones, pero empleando el ligante quiral fosforamidito enantiomérico (*S,R,R*)-**123a**, nos permitió generar el catalizador de cobre quiral necesario para establecer la configuración 4S del producto natural, la (+)-9-oxoeuryopsina **119**. La mezcla de reacción

anterior se agitó bajo atmósfera de Ar a temperatura ambiente por 1 h y se le adicionó a -30 °C una solución 2 M de Me<sub>3</sub>Al en hexano, seguido de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** disuelta en éter. Después de agitar por 19 h a -30 °C, se agregó metanol seguido de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se trabajó la reacción de la manera usual y el crudo de reacción se destiló en el Kugelrohr (100 °C, 50 mm Hg), dando 83.5% de rendimiento de una mezcla de las 2,3-dimetilciclohexanonas (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*)- **3a** y **3b**, respectivamente. El espectro de IR de la mezcla de isómeros en C-2, muestra una banda fina e intensa en 1710 debida al grupo carbonilo, mientras que en su espectro de <sup>1</sup>H RMN se aprecian señales dobles en 1.06 (d, *J* = 6.3), 1.04 (d, *J* = 6.6), 0.99 (d, *J* = 6.6) y 0.84 (d, *J* = 7.2) debido a los metilos y señales múltiples entre 2.64-2.17 y entre 2.15-1.40 para los metinos y los metilenos del anillo de la ciclohexanona.

La secuencia en tándem de adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** empleando Me<sub>3</sub>Al, el 4-metil-3-furaldehído **139** y el catalizador quiral, representa el paso clave y el más importante de la presente investigación. Aunque desde los primeros experimentos efectuados se obtuvieron los aldoles *trans-syn* y *trans-anti* deseados **140a/b**, los rendimientos no fueron reproducibles e iban de trazas hasta 34%. Después de efectuar un sinnúmero de experimentos, se estableció que uno de los factores determinantes para el éxito de la reacción era emplear Cu(OTf)<sub>2</sub> secado<sup>109</sup> previamente por 1 h a 130 °C y 20 mm Hg, pasando éste de ser un sólido de color azul (cuando está hidratado) a un sólido blanco (cuando se encuentra anhidro). En los primeros experimentos se empleó la relación % mol del Cu(OTf)<sub>2</sub> al ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** de 2:4 establecida por Alexakis y colaboradores,<sup>69</sup> aunque posteriormente se modificó a 1.2:2.4 como en las reacciones con Me<sub>2</sub>Zn,<sup>51</sup> sin detrimento en el rendimiento y rotación específica del producto. Igualmente, no se observaron variaciones en el rendimiento y la rotación específica del producto cuando la magnitud de los lotes de reacción se mantuvo en el intervalo de 0.1 g-0.5 g de la enona **19**. El Me<sub>3</sub>Al se empleó como una solución 2 M en tolueno y al final del procedimiento la mezcla de reacción se mantuvo en agitación con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl por 4 h.

En un experimento típico, una vez que se generó el catalizador quiral por reacción del Cu(OTf)<sub>2</sub> (1.2% mol) y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** (2.4% mol) en éter etílico por 1 h a temperatura ambiente, se agregó a -30 °C una solución 2 M de Me<sub>3</sub>Al en tolueno, seguido a los 15 min de 0.36 g de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**. La mezcla de

<sup>109</sup> Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 843-855.

reacción se agitó a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 18 h, a continuación se añadió una solución etérea del 4-metil-3-furaldehído **139** y la reacción se mantuvo por 2 h a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y por 30 min a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solución de color verde se vertió en una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se agitó a temperatura ambiente por 4 h, observándose que la solución de color verde cambia a una suspensión de color blanco y finalmente a azul. Después de trabajar la reacción, el material crudo se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$ , aislándose 59.5% de rendimiento del aldol menos polar ( $R_f = 0.5$ , hexano:AcOEt 7:3) *trans-syn* **140a** como un sólido blanco (p.f.:  $30\text{-}32\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hexano) y 0.091 g del aldol más polar ( $R_f = 0.43$ , hexano:AcOEt 7:3) impuro *trans-anti* **140b**. Además se generó, a partir del ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, 67% de rendimiento de la amida fosfórica **199** como un sólido blanco (p.f.:  $113\text{-}115\text{ }^{\circ}\text{C}$ , acetona). Dado que los contaminantes del aldol *trans-anti* **140b** presentaban el mismo  $R_f$  que éste en el sistema de elución inicialmente empleado (hexano-AcOEt 10% a 30%) durante la purificación por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$ , se procedió a repurificarlo modificando el sistema de elución (hexano-acetona 85:15), obteniéndose de esta manera 8% de rendimiento del aldol *trans-anti* **140b**, como un sólido blanco (p.f.:  $83\text{-}84\text{ }^{\circ}\text{C}$ , éter etílico-hexano) y 7% de rendimiento del 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol **203**, como un sólido color crema (p.f.:  $213\text{-}214\text{ }^{\circ}\text{C}$ , éter etílico-hexano). De esta manera, se obtuvo la mezcla de aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** en un rendimiento global de 67.5%, a través del acoplamiento catalítico, regio- y enantioselectivo de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con el  $\text{Me}_3\text{Al}$  y el 4-metil-3-furaldehído **139**, utilizando cantidades catalíticas de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** (Esquema 69, pág. 119).

En otro lote que se efectuó de la manera descrita anteriormente empleando 0.5 g de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (mezclas de hexano:AcOEt 90:10 a 70:30) 50% de rendimiento del aldol *trans-syn* **140a**, 99% de rendimiento de la amida fosfórica **199** (rendimiento a partir del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**) y 0.23 g del aldol *trans-anti* **140b** impuro. Este último material se repurificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:acetona 85:15), dando 14% de rendimiento del binol **203** y 0.15 g del aldol *trans-anti* **140b** impuro. De este último material, se repurificó 0.062 g por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seguido de acetona), dando 32 mg del aldol *trans-anti* **140b** impuro y 13 mg del 3-(1-hidroxietil)-4-metilfuranó **204**.

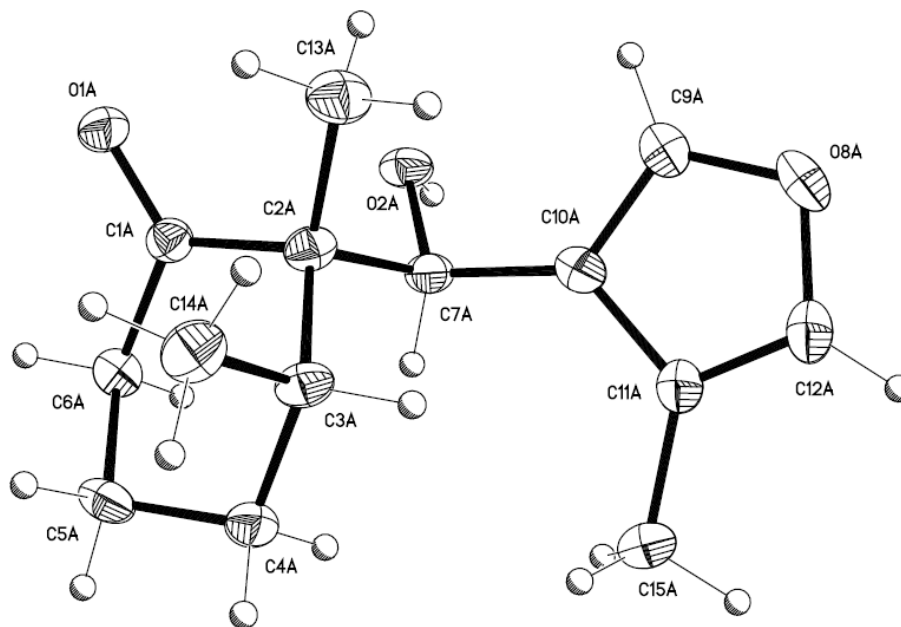
Empleando la misma cantidad de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** que en el experimento anterior, pero realizando la reacción con  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (2% mol) y el ligante quiral



fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** (4% mol) se obtuvo 50% de rendimiento del aldol *trans-syn* **140a**, 0.12 g del aldol *trans-anti* **140b** impuro y 60% de rendimiento de la amida fosfórica **199** (rendimiento a partir del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**). En otros lotes cuando el crudo de reacción no se seca a 1 mm Hg sino sólo a 50 mm Hg, es posible aislar también de la purificación por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> mezclas del 4-metil-3-furaldehído **139** y de las (*2R,3S*)- y (*2S,3S*)-2,3-dimetilciclohexanonas **3a** y **3b**, respectivamente.

La asignación de las estructuras de los aldoles **140a/b** se efectuó por difracción de rayos X del aldol estereoisomérico cristalino **140b** (éter etílico-hexano), al cual se le asignó la estructura de la (*2S,3S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona y para el diastereoisómero más abundante **140a**, la estructura de la (*2S,3S*)-2-[(*R*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona.

En la estructura cristalina del aldol *trans-anti* **140b**, determinada por difracción de rayos X, se observa que la molécula presenta una conformación de silla con el metilo de C-2 ecuatorial y el otro metilo de C-3 junto con el hidroxi(4-metil-3-furanil)metilo, axiales (fig. 9). También se advierte la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares entre los hidroxilos. Debe resaltarse que esta misma conformación se encontró mediante difracción de rayos X para el aldol *trans-anti* **105b**<sup>108</sup>



**Fig. 9** Estructura de rayos X del aldol *trans-anti* **140b**

Para la asignación de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN de los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** se efectuaron los experimentos DEPT, HSQC, COSY, NOESY 2D y HMBC. El espectro de IR del aldol *trans-syn* **140a** presenta una banda ancha entre 3600-3100 para la vibración O-H, una banda intensa en 1692 para el grupo carbonilo y las bandas características del anillo de furano en 1456, 1051, 1012, 807 y 787; su rotación específica a 589 nm muestra un valor de +42.2 ( $c = 1.46$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal múltiple entre 7.17-7.14 para los hidrógenos aromáticos, una señal doble ( $J = 11.0$ ) en 4.40 para el metino base del alcohol, para este último una señal doble ( $J = 11.0$ ) en 3.94 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , una señal simple en 1.38 y dos señales dobles en 2.02 ( $J = 0.8$ ) y 0.86 ( $J = 6.8$ ) para los metilos unidos al carbono cuaternario, al anillo de furano y al metino, respectivamente. Por otro lado, para el anillo de la ciclohexanona se exhiben dos señales múltiples entre 2.54-2.44 y entre 2.37-2.28 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno vecino a la cetona, una señal múltiple entre 1.99-1.89 tanto para el metino como para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C5, encontrándose el otro hidrógeno de este metileno como una señal múltiple entre 1.65-1.54, en donde además se localiza el metileno de C4. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN aparecen señales en 219.9 del carbonilo, en 140.6, 139.2, 126.1 y 120.4 para los carbonos del anillo de furano en C2, C5, C4 y C3, respectivamente, en 70.7 del metino base del alcohol, en 55.8 del carbono cuaternario, en 36.9, 39.4, 29.7 y 24.0 del metino en C3 y de los metilenos en C6, C4 y C5 del anillo de la ciclohexanona, respectivamente, y en 17.1, 15.1 y 8.2 de los metilos en C2 y C3 de la ciclohexanona y del unido al anillo de furano, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos de C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona, nos confirma la configuración relativa *syn* de dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 236 (2)  $\text{M}^+$ , 126 (77)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2]^+$  y 111 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  237.1491, siendo el observado de 237.1490 (error -0.2 ppm).

El espectro de IR del aldol *trans-anti* **140b** presenta las bandas características del aldol entre 3600-3300 para la vibración OH, en 1692 para el grupo carbonilo y las bandas típicas del anillo de furano en 1455, 1058, 1034, 867 y 800; su rotación específica a 589 nm muestra un valor de +41.2 ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano una señal doble ( $J = 1.6$ ) en 7.38 y una señal quintuple ( $J = 1.2$ ) en 7.15, respectivamente, para el hidrógeno del alcohol una

señal doble ( $J = 8.4$ ) en 3.00 que desaparece con  $D_2O$ , para el metino base de este último una señal doble ( $J = 8.4$ ) en 4.66, para los metilos en C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona una señal simple en 0.96 y una señal doble en 0.99 ( $J = 6.8$ ), respectivamente, y para el metilo unido al anillo de furano una señal doble en 2.02 ( $J = 0.8$ ). Para el anillo de la ciclohexanona se exhiben una señal doble de doble de doble ( $J = 12.8, 11.2, 6.0$ ) en 2.57 para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C6, tres señales múltiples entre 2.04-2.00 para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C5, entre 2.42-2.30 para el otro hidrógeno diastereotópico de C6 junto con el metino y entre 1.87-1.54 para el otro hidrógeno diastereotópico de C5 junto con el metileno de C4. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se observan señales en 218.0 del carbonilo, en 141.8, 139.0, 126.0 y 120.1 para los carbonos del anillo de furano en C2, C5, C4 y C3, respectivamente, en 68.5 del metino base del alcohol, en 57.1 del carbono cuaternario, en 39.3, 29.8, 26.0 de los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente, en 38.6 del metino del anillo de la ciclohexanona, en 8.5, 15.5 y 14.6 de los metilos unidos al anillo de furano y al anillo de la ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) presenta fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 236 (8)  $M^+$ , 126 (67)  $[M-C_6H_6O_2]^+$ .y 111 (100)  $[C_6H_7O_2]^+$ . En su EMAR-IE se obtiene como valor calculado para  $C_{14}H_{20}O_3$   $m/z$   $M^+$  236.1412, siendo el observado de 236.1413 (error +0.0 ppm).

La amida fosfórica **199**, cuya estructura se determinó por difracción de rayos X, muestra que se encuentra solvatada con una molécula de acetona, que fue el disolvente empleado en la recristalización. En los espectros de IR, de  $^1H$  RMN y de  $^{13}C$  RMN se hace evidente la presencia de la acetona, por las señales en 1704, en 2.16 y en 206.9, 30.9, respectivamente. Para la amida fosfórica **199** se observa en su espectro de IR bandas muy intensas para las vibraciones P=O en 1287, P-O en 1230, 1148 y C-N-P en 1064 y 961; su rotación específica a 589 nm presenta un valor de +355.8 ( $c = 1.62$ ,  $CHCl_3$ ). Su espectro de  $^1H$  RMN presenta para los hidrógenos de los anillos de binaftilo dos señales dobles en 7.98 ( $J = 8.7$ ) y 7.33 ( $J = 8.7$ ) cada una para dos hidrógenos, tres señales múltiples entre 7.93-7.85, entre 7.50-7.39 y entre 7.29-7.18 para dos, cuatro y dos hidrógenos, respectivamente. Además se exhibe para los anillos de fenilo una señal simple en 7.08, para los metinos dos señales cuádruples en 4.57 ( $J = 6.9$ ) y 4.51 ( $J = 6.9$ ) y para los metilos una señal doble ( $J = 6.9$ ) en 1.79. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se observa para los 10 carbonos aromáticos no protonados señales en 149.1, 148.9, 146.7, 146.6, 132.6, 132.4, 131.8, 131.1 y 141.3, resultando esta última para dos carbonos y para los 22 carbonos protonados señales en 131.2, 130.5, 128.4, 128.2, 127.5, 126.5,

126.4, 125.4, 120.4, 120.4, 121.7, 127.0, 128.0, 127.7, conteniendo las cuatro últimas señales para 2, 2, 4 y 4 CH. Por último, los metilos se encuentran en 20.3 y los metinos en 54.8 y 54.7. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 555 (11)  $M^+$ , 451 (35)  $[M-C_6H_5CH=CH_2]^+$ , 450 (100)  $[M-C_6H_5CHCH_3]^+$  y 436 (44)  $[M-C_6H_5(CH_3)CHN]^+$ .

Comparando las constantes físicas de la amida fosfórica **199** aislada en este trabajo con las descritas en la literatura,<sup>110</sup> por un lado se nota que los espectros de  $^1H$  RMN y de  $^{13}C$  RMN presentan las mismas señales y desplazamientos químicos, con excepción de una señal en  $^{13}C$  en 155.3, la cual no está presente en la amida fosfórica **199** aislada en este trabajo y que pensamos debe corresponder a una impureza. Por otro lado, la rotación específica observada a 589 nm es de +355.8 ( $c = 1.62$ ,  $CHCl_3$ ) y la informada es de  $[\alpha]_D = +384.1$  ( $c = 1.01$ ,  $CHCl_3$ ). Sin embargo, la diferencia más sobresaliente se encuentra en los valores de punto de fusión, siendo el obtenido en este trabajo de 113-115 °C (acetona) y el descrito de 184.8-185 °C, para el cual no se informa el disolvente de recristalización. Como ya se mencionó, la amida fosfórica **199** se recristalizó de acetona, disolvente que no se pudo remover del compuesto, aún y cuando éste se secó en la bomba de vacío por varias horas. Como se pudo establecer por difracción de rayos X, la acetona se encuentra dentro de la red cristalina de la amida fosfórica **199** en una relación 1 a 1. Esta proporción se observó claramente en el espectro de  $^1H$  RMN por la relación de sus integraciones. Como se señaló anteriormente, la presencia de la acetona se corroboró adicionalmente en los espectros de IR y de  $^{13}C$  RMN. Con esta información, se establece que el compuesto obtenido en este trabajo corresponde a la amida fosfórica **199** conteniendo acetona de cristalización, lo que podría explicar la diferencia en los valores de punto de fusión y de rotación específica respecto a los descritos en la literatura.

El binol **203** muestra en su espectro de IR dos bandas finas e intensas en 3507 y 3433 para la vibración O-H y en 1216, 1183 y 1145 para la vibración C-O. Su espectro de  $^1H$  RMN presenta para dos de los hidrógenos aromáticos una señal múltiple entre 7.39-7.27 y para el resto de los hidrógenos cuatro señales dobles, las tres primeras para dos y la última para cuatro hidrógenos, en 7.98 ( $J = 8.9$ ), 7.89 ( $J = 7.8$ ), 7.15 ( $J = 7.8$ ) y 7.39 ( $J = 8.9$ ) y una señal ancha entre 5.10-4.60 que desaparece con  $D_2O$  para los hidroxilos. En su EMBR-IE (70 eV) se observa el fragmento  $m/z$  (% ar) 286 (100)  $M^+$ . El valor de la rotación específica observada fue de  $[\alpha]_D = -21.2$  ( $c = 1.00$ , THF), encontrándose descrito

<sup>110</sup> Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 940-947.

en la literatura<sup>111</sup> para el isómero (S) un valor de  $[\alpha]_D = -34.0$  ( $c = 1.00$ , THF) y un punto de fusión de 207-210 °C. Con esta información se estableció que el compuesto **203** correspondía al isómero (S) y que la menor rotación observada podría deberse a que éste no se encontraba totalmente puro, a pesar que su punto de fusión resultó ser de 213-214 °C (éter etílico-hexano). Dado que el punto de fusión informado<sup>112</sup> para la mezcla racémica es de 216-218 °C, esto nos indica, junto con el menor valor de rotación específica, que el compuesto (S)-**203** se encuentra en un 62% ee.

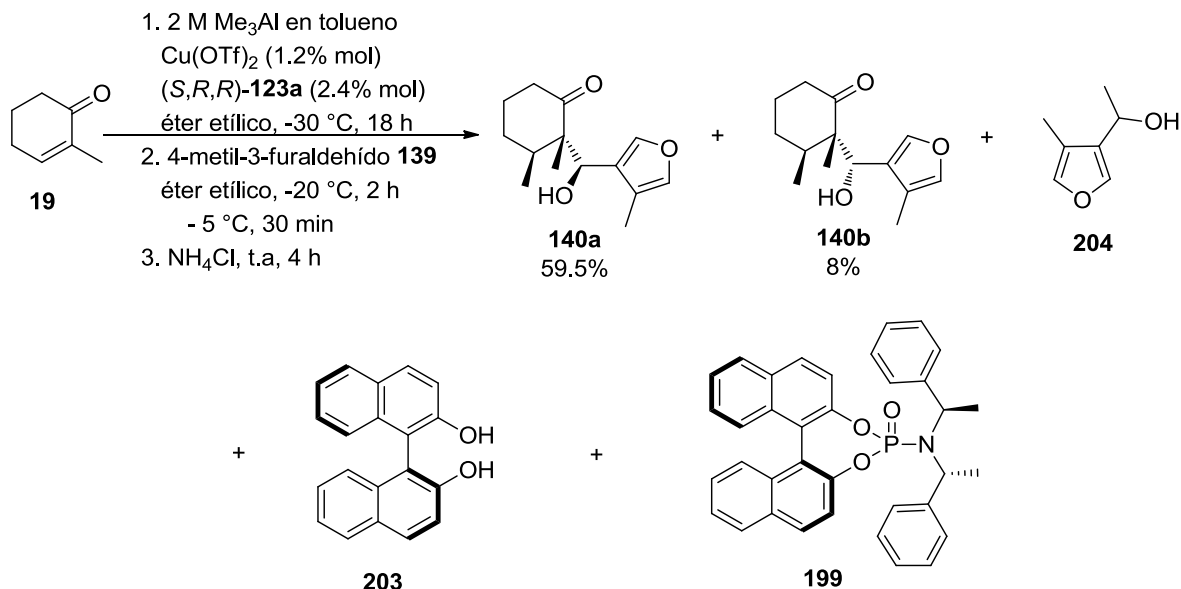
Por último, el 3-(1-hidroxietil)-4-metilfurano **204** presenta en su espectro de <sup>1</sup>H RMN una señal múltiple entre 7.33-7.30 y una señal quintuple ( $J = 1.2$ ) en 7.16 para los hidrógenos en C2 y en C5 del anillo de furano, respectivamente, una señal doble de doble ( $J = 1.2, 0.4$ ) en 2.06 para el metilo unido al anillo de furano, una señal ancha en 1.64 que desaparece con D<sub>2</sub>O para el grupo hidroxilo, una señal cuádruple de doble ( $J = 6.6, 0.6$ ) en 4.82 para el metino y para el metilo unido a este último una señal doble ( $J = 6.6$ ) en 1.51. Este último compuesto puede haberse formado por reacción del 4-metil-3-furaldehído **139** con el Me<sub>3</sub>Al o con el organocobre intermediario L<sub>2</sub>CuR. Si la reacción se llevara a cabo con este último, se debería generar el compuesto **204** de manera asimétrica, mas no así si la reacción ocurre con el Me<sub>3</sub>Al; sin embargo este punto no se pudo aclarar ya que no se determinó la rotación específica del compuesto **204**. Para que el Me<sub>3</sub>Al se adicione de manera asimétrica a aldehídos haciendo uso de los ligantes quirales (S,R,R)-**123a** y (S)-**203**, los cuales se encuentran presentes en nuestra mezcla de reacción, se requiere la presencia de cantidades catalíticas de Ni(acac)<sub>2</sub><sup>113</sup> y de Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub><sup>114</sup> respectivamente.

<sup>111</sup> Cai, D.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7991-7994.

<sup>112</sup> *The Merck Index, Fourteenth edition*, **2006**, pp. 1224.

<sup>113</sup> Biswas, K., Prieto, O, Goldsmith, P. J.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2232-2234.

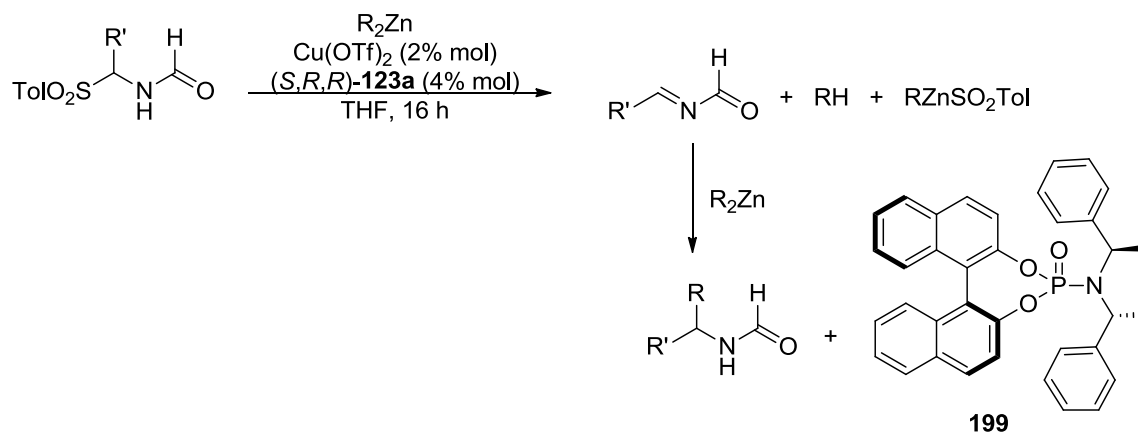
<sup>114</sup> Chan, A. S. C., Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4080-4081.



**Esquema 69.** Reacción de adición conjugada-condensación aldólica enantioselectiva catalítica en tándem sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con Me<sub>3</sub>Al, Cu(OTf)<sub>2</sub>, el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** y el 4-metil-3-furaldehído **139**

En un estudio realizado por Feringa y colaboradores<sup>110</sup> durante la adición conjugada asimétrica de reactivos de organozinc y organoaluminio a *N*-aciliminas, generadas *in situ* de  $\alpha$ -amid sulfonas alifáticas y aromáticas, empleando Cu(OTf)<sub>2</sub> y el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, obtuvieron después de purificar por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> las aminas protegidas como *N*-formilo, el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** y la amida fosfórica **199** (Esquema 70). Para explicar la formación de esta amida fosfórica **199**, los autores propusieron que el sulfinato de zinc, que se genera durante la formación *in situ* de la *N*-acilimina con R<sub>2</sub>Zn, actúa como el agente oxidante del fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** catalizado por la sal de cobre. Por otro lado, Micouin<sup>115</sup> *et al.* observaron que el ligante fosforamidito (*R,R,R*)-**123c** reacciona con el Me<sub>3</sub>Al en disolventes no coordinantes dando el binol y la aminofosfina **205**, la cual se aísla como el óxido de aminofosfina. La generación de este último compuesto, se planteó que ocurre por oxidación de la aminofosfina **205** durante su aislamiento. Si bien el binaftol que debió de haberse obtenido es el (*R*), los autores no hacen referencia de ello, ni del porcentaje de ee de éste (Esquema 71, pág. 121; ejemplificado para el fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**).

<sup>115</sup> Bournaud, C.; Falcicola, C.; Lecourt, T.; Rosset, S.; Alexakis, A.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3581-3584.

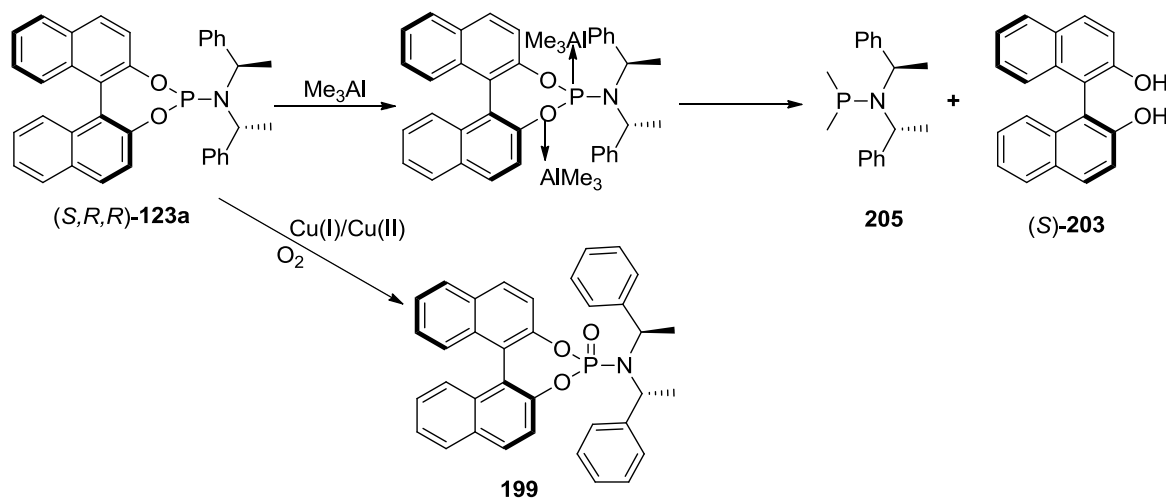


**Esquema 70.** Adición conjugada asimétrica de reactivos de organozinc a iminas generadas *in situ*

Con base en los antecedentes anteriores, el (*S*)-binol **203** debió de haberse formado a partir de la reacción del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** con el Me<sub>3</sub>Al. Si bien durante esta reacción también debió de haberse generado la aminofosfina **205**, ésta o su producto de oxidación (el óxido de aminofosfina correspondiente) no se aislaron (Esquema 71, pág.121). Ahora bien, el bajo rendimiento con que se obtuvo el (*S*)-binol **203**, 7% en un caso y 14% en otro, puede deberse a que la reacción se efectuó en éter dietílico, disolvente que compite con el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** por la coordinación con el aluminio, inhibiéndose de esta manera parcialmente la reacción de fragmentación del ligante. Si bien la solución de AlMe<sub>3</sub> empleada se encontraba en tolueno, medio en el cual se favorece esta última reacción, la proporción del tolueno respecto al éter es muy baja, lo cual explica el rendimiento de esta transformación.

Por último, para la amida fosfórica **199**, que se obtuvo tanto en las reacciones con Me<sub>3</sub>Al como en las reacciones infructuosas de adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica empleando Me<sub>2</sub>Zn en tolueno (Esquema 67, pág.107), se establece de acuerdo a lo expuesto anteriormente que debió de haberse formado por oxidación del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** durante el trabajo de la reacción. Como se describió previamente (págs. 112, 113), cuando la mezcla de reacción proveniente de la adición conjugada-condensación aldólica asimétrica, sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** del Me<sub>3</sub>Al y el 4-metil-3-furaldehído **139** empleando Cu(OTf)<sub>2</sub> y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, se vertió en una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, la solución originalmente de color verde se volvió una suspensión blanca que con el tiempo se puso azul. Se postula que este cambio de coloración podría deberse a la formación de Cu(II) a partir de la oxidación con el oxígeno del aire de la especie de Cu(I), la cual se encuentra presente al final del ciclo catalítico, de acuerdo al mecanismo generalmente aceptado (fig. 8, pág. 44),

y que esta sal de Cu (II) es la que cataliza la oxidación del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** a la amida fosfórica **199** con el oxígeno del aire (Esquema 71).



**Esquema 71.** Conversión del ligante fosforamidato (*S,R,R*)-**123a** a la amida fosfórica **199** y al *S*-binol **203**

Cuando el crudo de la reacción de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con el  $\text{Me}_3\text{Al}$  y el 4-metil-3-furaldehído **139** en presencia del catalizador quiral se seca solamente a 50 mm Hg, se aísla después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  además de los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** y de la amida fosfórica **199**, una mezcla del 4-metil-3-furaldehído **139**, las (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-dimetilciclohexanonas **3a** y **3b**, respectivamente. Dado que las 2,3-dimetilciclohexanonas **3a** y **3b**, con el centro quiral *S* en C-3, son un material valioso que en principio pueden convertirse en los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b**, se procedió a liberarlas del furano aldehído **139** por oxidación de éste con el reactivo de Jones. El ácido 4-metil-3-furónico así obtenido, se removió de la mezcla de reacción mediante un lavado con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ .

Para llevar a cabo la formación de los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** mediante la reacción de condensación aldólica con la mezcla de las 2,3-dimetilciclohexanonas **3a** y **3b** y el 4-metil-3-furaldehído **139**, se requiere generar de manera regioselectiva el enolato termodinámico de dichas cetonas. Estas ciclohexanonas poseen un centro estereogénico quiral en la posición 3, el cual podría permitir la inducción asimétrica en el carbono 2, dando lugar al estereocentro cuaternario en dicha posición. A fin de establecer las condiciones de reacción necesarias para esta transformación, se utilizaron como compuestos modelos la 2-metilciclohexanona y el 3-furaldehído, los cuales se encuentran disponibles comercialmente.



### 3.3 Reacción de condensación aldólica entre la 2-metilciclohexanona y el 3-furaldehído

Para generar el enolato termodinámico de la 2-metilciclohexanona, se puede usar una cantidad limitada de base, menor a un equivalente, lo que permitiría que el enolato cinético formado inicialmente se equilibre con el exceso de la cetona al enolato más estable, el termodinámico. Por lo tanto, se efectuó la reacción de la 2-metilciclohexanona con 0.73 equiv. de LDA (generada mediante reacción de *N,N*-diisopropilamina y *n*-BuLi) en éter etílico a -78 °C. Terminada la adición de la 2-metilciclohexanona, la solución se llevó a -5 °C y se le agregó una solución de ZnCl<sub>2</sub> seguido del 3-furaldehído. Después de agitar por 25 min, la mezcla de reacción se vertió en una solución de NH<sub>4</sub>Cl, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 6% de rendimiento de la 2-[hidroxi(3-furanil)metil]-2-metilciclohexanona **206**, 2% de rendimiento de su regioisómero, la 2-[hidroxi(3-furanil)metil]-6-metilciclohexanona **208** y 4% de rendimiento de la 2-(1-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metilciclohexanona **207**. El aldol **208** proviene de la reacción del 3-furaldehído con el enolato cinético de la 2-metilciclohexanona, mientras que el compuesto **207** es el producto de autocondensación aldólica de la 2-metilciclohexanona con su enolato cinético. Para evitar la formación de este último compuesto, se repitió la reacción pero más diluida, bajando los rendimientos de ambos aldoles, **207** y **206** a 2%. Se efectuaron otros experimentos incrementando el tiempo de reacción, aumentando tanto la dilución como el tiempo de reacción y empleando como disolvente una mezcla de DME-éter etílico, pero en todos los casos sólo se obtuvieron trazas de los compuestos anteriores (Esquema 72, pág.124).

Se han descrito<sup>116</sup> reacciones de condensación aldólica altamente regioselectivas hacia la posición más impedida de la cetona, mediante el uso de cantidades catalíticas de TiCl<sub>4</sub>. Con estas condiciones, la reacción de la 2-metilciclohexanona con el 3-furaldehído en tolueno a temperatura ambiente condujo a 2% de rendimiento del aldol **206**, 1% de rendimiento del aldol **208** y 16% de rendimiento de la 2-[(3-furanil)metilén]-6-metilciclohexanona **209** (Esquema 72).

Cuando la reacción anterior se efectuó con Ti(*Oi*-Pr)<sub>4</sub>, que es un ácido de Lewis más suave, no se observó transformación después de agitar a temperatura ambiente por 64 h, aunque después de calentar a 105 °C por 8½ h se obtuvo la enona **209** en 30.5% de rendimiento (Esquema 72).

<sup>116</sup> Mahrwald, R.; Gündogan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 413-414.

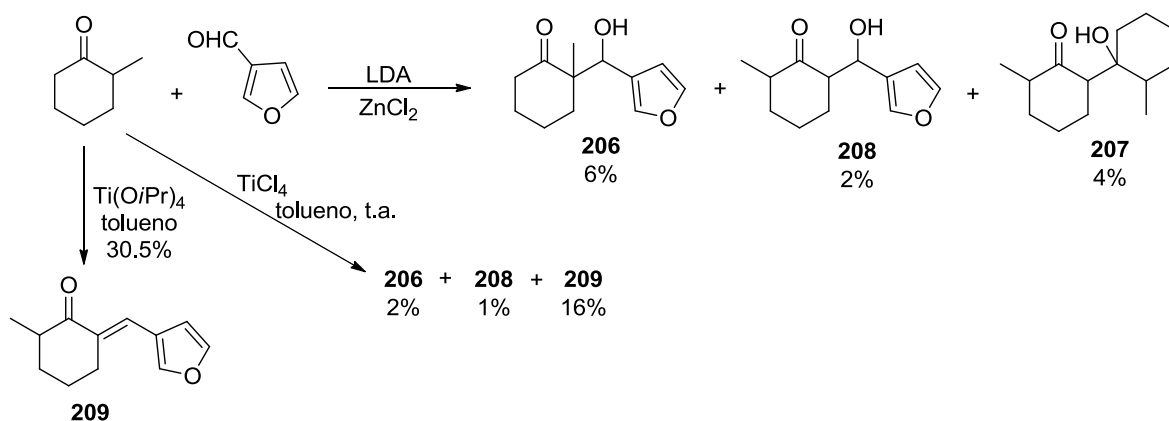
El espectro de IR del aldol **206** presenta una banda ancha entre 3600-3100 para la vibración O-H, una banda intensa en 1701 del grupo carbonilo y bandas características del anillo de furano en 1453, 1160, 1024, 873 y 795. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra para los hidrógenos del anillo de furano dos señales múltiples entre 7.40-7.30 para los de las posiciones en C2, C5 y entre 6.40-6.33 para el de C4, y para los hidrógenos del anillo de ciclohexanona tres señales múltiples entre 2.80-2.46 y entre 2.44-2.27 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno vecino a la cetona y entre 2.18-1.42 para los metilenos en C3, C4 y C5. Dada la formación de mezclas diastereoisoméricas, se observan para el metilo dos señales simples en 1.22 y en 1.14, para el metino dos señales dobles en 4.93 ( $J = 5.0$ ) y en 4.90 ( $J = 3.0$ ) y para el hidrógeno del hidroxilo dos señales dobles en 3.88 ( $J = 3.0$ ) y en 3.15 ( $J = 5.0$ ) que desaparecen con  $\text{D}_2\text{O}$ .

Para el aldol **208** se exhibe en su espectro de IR la presencia del aldol por la banda ancha entre 3600-3100 y la banda intensa en 1706 para las vibraciones O-H y C=O, respectivamente, además de las bandas características del anillo de furano en 1455, 1162, 1026, 874 y 799. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se muestra una señal doble ( $J = 7.2$ ) en 1.20 para el metilo, una señal doble ( $J = 9.2$ ) en 4.87 para el metino base del alcohol, para este último una señal ancha entre 3.40-3.30 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , señales múltiples entre 2.00-1.34 para los metilenos en C3, C4 y C5 y entre 2.81-2.55 para los dos metinos del anillo de la ciclohexanona. Por último, para el anillo de furano se encuentra una señal triple ( $J = 1.4$ ) en 6.42 para el hidrógeno en C4 y una señal múltiple entre 7.42-7.36 para los hidrógenos en C2 y en C5.

Para el aldol **207** se muestra en su espectro de IR la presencia del aldol por la banda ancha entre 3600-3400 y la banda intensa en 1694 para las vibraciones O-H y C=O, respectivamente. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal doble ( $J = 1.2$ ) en 3.69 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno del hidroxilo, una señal múltiple entre 2.47-2.24 y una señal doble de doble de doble ( $J = 13.1, 5.3, 1.2$ ) en 2.71 para los metinos del anillo de la ciclohexanona, el vecino al metilo y el unido al anillo de ciclohexanol, respectivamente, una señal múltiple entre 2.16-1.12 para los 7 metilenos de los dos anillos y el metino del anillo de ciclohexanol, dos señales dobles en 1.00 ( $J = 6.6$ ) y en 0.87 ( $J = 6.2$ ) para los metilos del anillo de la ciclohexanona y del ciclohexanol, respectivamente.

La enona **209**, que es el producto de deshidratación del aldol **208**, presenta en su espectro de IR dos bandas intensas en 1678 y 1599 para el carbonilo y el doble enlace de la enona, respectivamente, además de las bandas típicas del anillo de furano en 1456,

1144, 1084, 1027, 1003, 870, 792 y 738. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra para el anillo de ciclohexanona cinco grupos de señales múltiples entre 2.97-2.80, 2.70-2.50, 2.50-2.32, 2.15-1.88 y 1.86-1.48, para un hidrógeno las tres primeras y para dos hidrógenos las dos últimas, una señal doble ( $J = 6.8$ ) en 1.20 para el metilo, una señal múltiple entre 7.65-7.63 para el hidrógeno vinílico y por último, para los hidrógenos del anillo de furano en C2, C5 y C4 se exhibe una señal múltiple entre 7.46-7.44, una señal triple ( $J = 1.7$ ) en 7.34 y una señal doble ( $J = 1.7$ ) en 6.58, respectivamente. Su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN presenta señales en 16.6 para el metilo, en 22.2, 29.1 y 31.4 para los metilenos, en 43.8 para el metino, en 126.3 y 134.8 para el CH y C del doble enlace, respectivamente, en 203.6 para el carbonilo, en 122.0 y 111.2 para el carbono *ipso* y el CH en 4 del anillo de furano, y en 144.4 y 143.3 para los CH en las posiciones  $\alpha$  del furano. En su EMBR-IE (70 eV) se observan fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 190 (100)  $\text{M}^+$ , 162 (19)  $[\text{M}-\text{CO}]^+$  y 147 (22)  $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3]^+$ .



**Esquema 72.** Resultados de la condensación aldólica de la 2-metilciclohexanona y el 3-furaldehído

En vista de que la condensación aldólica, por reacción directa de la 2-metilciclohexanona y el 3-furaldehído en medio básico (LDA) o ácido ( $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ), dio bajo rendimiento del aldol **206** (6% como máximo) y subproductos, entre los que destaca el aldol regioisomérico **208**, consideramos como alternativa para la formación del enolato de litio específico, el empleo del acetato de enol de la 2-metilciclohexanona **210**. Este compuesto se preparó de acuerdo a lo descrito en la literatura,<sup>117</sup> por reacción de la 2-metilciclohexanona y el anhídrido acético con una cantidad catalítica de  $\text{HClO}_4$  en  $\text{CCl}_4$ , dando 93% de rendimiento del acetato de 2-metil-1-ciclohexenilo **210** (p. eb. 81-86° C, 18,

<sup>117</sup> Gall, M.; House, H. O. *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc. New York, **1972**, Vol. 52, 39-52.

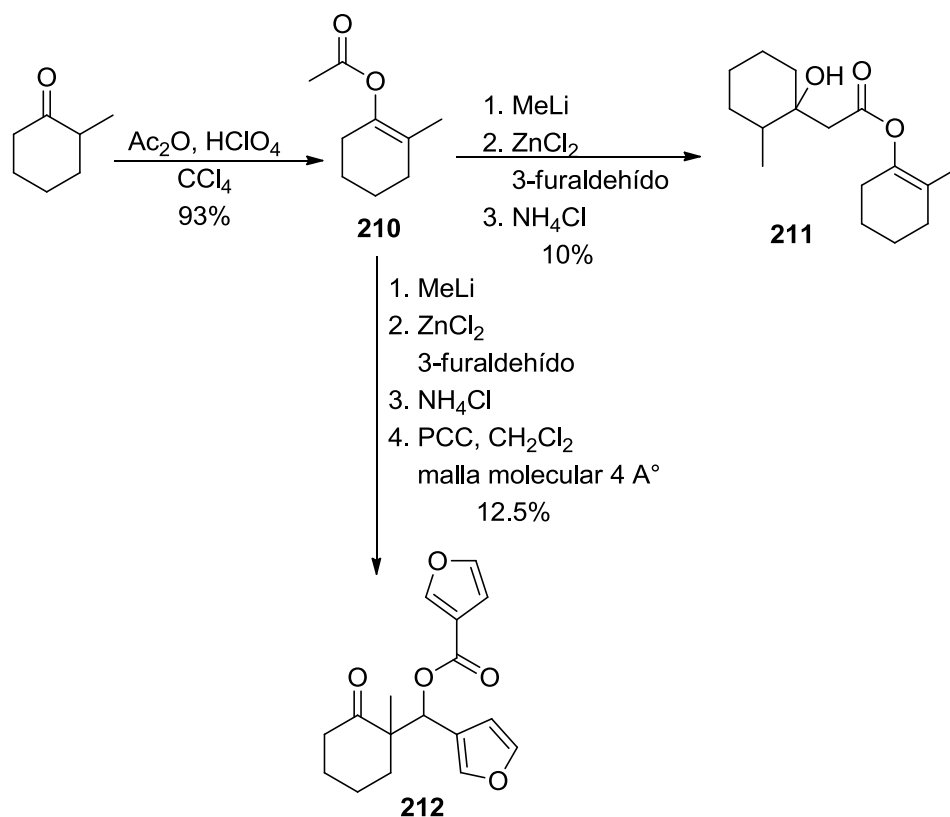
mm Hg, Kugelrohr). En su espectro de IR se evidencia la presencia del grupo éster por la banda fina e intensa en 1754 del carbonilo y las bandas intensas para la vibración C-O en 1228, 1213 y 1107. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa para los metilenos del anillo dos grupos de señales múltiples, cada una para 4 hidrógenos, encontrándose los vecinos al doble enlace entre 2.13-1.98 y el resto entre 1.76-1.54, mientras que para el metilo vinílico y el unido al éster se muestra una señal múltiple entre 1.52-1.50 y una señal simple en 2.13, respectivamente. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben las señales para los metilenos en 30.0, 27.0, 23.1 y 22.4, para el metilo vinílico y el unido al éster en 16.0 y en 20.8, respectivamente, para el carbonilo del éster en 169.2 y para los carbonos del doble enlace en 120.3 y en 141.8, correspondiendo esta última señal al carbono base del acetato.

Cuando el acetato de enol **210** en THF se adicionó en un periodo aproximado de 1 h a una solución de MeLi a 0 °C, seguido de la reacción a las 2 h y a -5 °C con una solución de  $\text{ZnCl}_2$  y 3-furaldehído por 30 min, se obtuvo 3.5% de rendimiento del 2-(1-hidroxi-2-metilciclohexil)acetato de ciclohexenilo **211**. Cuando se emplearon las condiciones descritas por House y colaboradores,<sup>118</sup> en donde el éster de enol **210** en DME se adicionó a -10 °C y en un periodo de 10 min a una solución del MeLi en éter etílico, seguido del tratamiento a -3 °C por 10 min con una solución de  $\text{ZnCl}_2$  y por 5 min con una solución del 3-furaldehído en DME, se produjo una mezcla compleja de la cual se pudo aislar e identificar el éster de enol **211**, como un sólido blanco (p.f.: 48-50 °C, sin recristalizar) en 10% de rendimiento. A fin de simplificar la mezcla anterior y considerando que parte de lo complejo de ésta podría deberse a la presencia de diastereoisómeros, convenimos en tratarla con un agente oxidante, de tal forma que si el producto aldólico estuviera presente, al oxidarse se convertiría en el compuesto 1,3-dicarbonílico con solamente un centro quiral. De esta manera, una vez generado el enolato de litio por reacción del acetato de enol **210** en DME con MeLi, se trató con el  $\text{ZnCl}_2$  y el 3-furaldehído. El crudo de esta reacción se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le adicionó malla molecular 4 Å seguido de PCC y se agitó a temperatura ambiente 18 h, observándose por ccf que la mezcla de reacción no se había simplificado. Después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  se pudo aislar e identificar el 3-furancarboxilato de (3-furanil)(1-metil-2-oxociclohexil)metilo **212**, el cual se obtuvo como un sólido blanco (p.f.: 90-92 °C, etanol-hexano) en 12.5% de rendimiento. Su estructura se confirmó por difracción de rayos X, dando unos prismas incoloros (Esquema 73, pág. 127).

<sup>118</sup> House, H. O.; Crumrine, D. S.; Teranishi, A. Y.; Olmstead, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310-3324.

El espectro de IR del  $\beta$ -hidroxiéster **211** muestra una banda entre 3600-3300 debida a la vibración O-H, una banda intensa en 1728 que indica la presencia de un carbonilo de éster y bandas en 1175 y 1106 de la vibración C-O. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal ancha entre 3.20-3.00 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno del hidroxilo, un sistema AB ( $J = 15.1$ ) en 2.80 y 2.39 para el metileno vecino al éster, una señal sencilla en 1.53 para el metilo unido al doble enlace, una señal doble ( $J = 6.0$ ) en 0.95 para el metilo unido al metino, cuatro grupos de señales múltiples entre 2.20-2.00, 1.86-1.77, 1.76-1.56 y 1.53-1.34 para el metino y los metilenos de los anillos. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan señales en 171.8 para el carbonilo, en 141.6 y 120.8 para los carbonos del doble enlace, en 71.7 para el carbono cuaternario, en 43.9 para el metileno  $\alpha$  al éster, en 39.7 para el metino, en 36.9, 30.3, 30.0, 27.1, 25.5, 23.1, 22.4 y 21.6 para los metilenos de los anillos, y en 15.4 y 16.2 para los metilos, perteneciendo este último al unido al doble enlace.

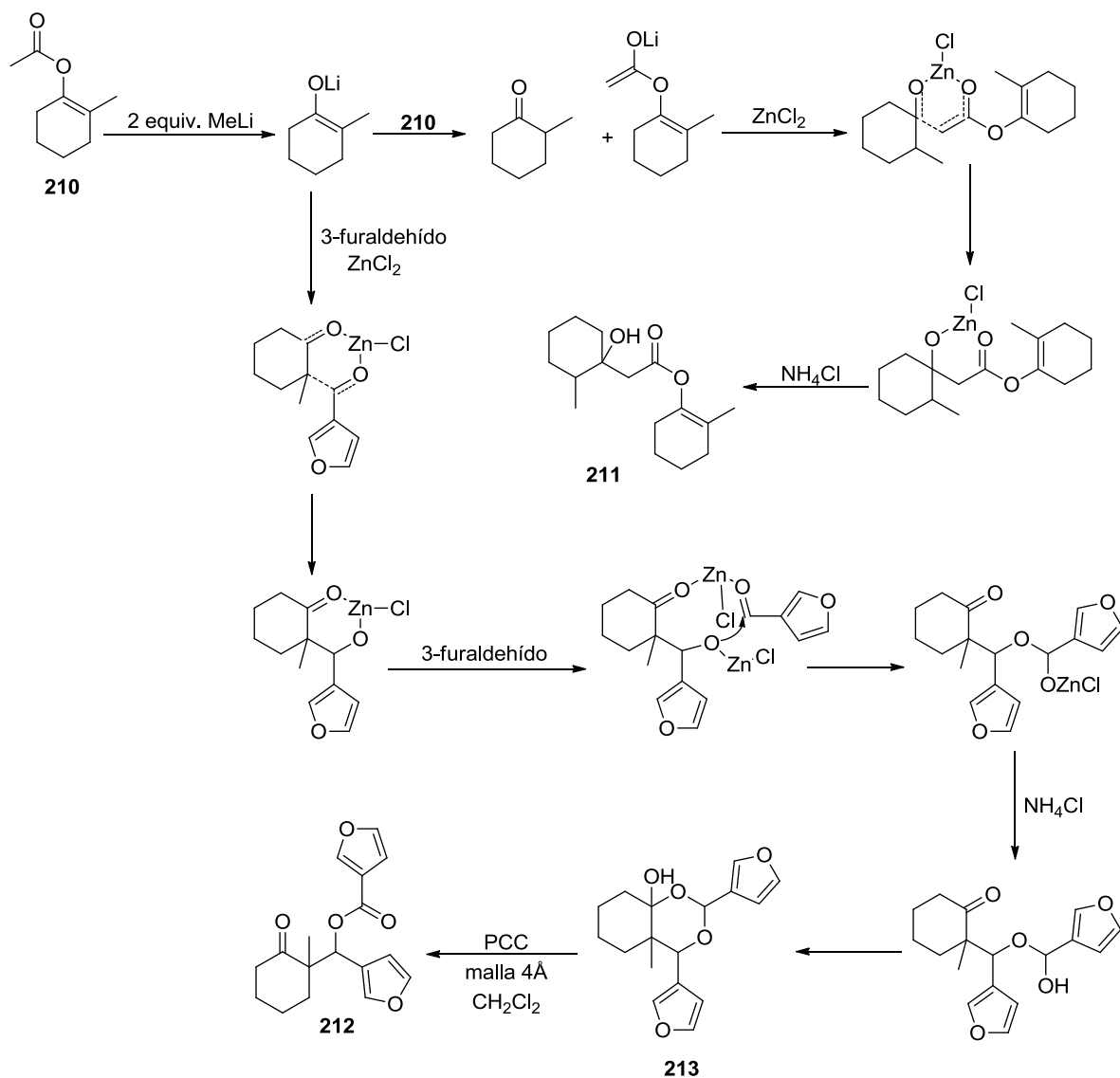
El compuesto **212** presenta en su espectro de IR una banda intensa en 1722 para el carbonilo del éster y bandas en 1305, 1155, 1077, 1019, 1004 y 969 debidas a la vibración C-O. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa en la región aromática seis señales, lo que indica la presencia de dos anillos de furano, encontrándose tres señales dobles de dobles en 8.00 ( $J = 1.5, 0.9$ ), 6.72 ( $J = 1.8, 0.6$ ) y 6.34 ( $J = 1.8, 0.9$ ), dos señales múltiples entre 7.43-7.42 y entre 7.40-7.38 y una señal triple ( $J = 1.5$ ) en 7.34, además se exhiben dos señales simples en 6.46 y 1.14 para el metino base del éster y el metilo, respectivamente, y dos señales múltiples entre 2.50-2.40 para el metileno  $\alpha$  a la cetona y entre 2.20-1.64 para los 3 metilenos restantes del anillo de la ciclohexanona. Su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN muestra señales para los carbonilos de cetona y éster en 212.2 y 161.6, respectivamente, para los carbonos *ipso* de los anillo de furanos en 121.5 y 119.3, para los CH del furano en posiciones  $\alpha$  en 147.6, 143.8, 142.8, 140.8, y en C4 en 110.0 y 109.8, para el metino base del éster en 70.4, para el carbono cuaternario en 52.5, para el metilo en 19.9 y para los metilenos en 39.4, 34.1, 26.8 y 20.8.



**Esquema 73.** Reacción del acetato de enol **210** con MeLi,  $\text{ZnCl}_2$  y 3-furaldehído

El compuesto **212** debe provenir de la oxidación del hemiacetal cíclico **213**, formado por reacción de ciclización *6-exo-trig* del hemiacetal acíclico, el cual puede generarse a través de la reacción de la sal de zinc del aldol **206** con una molécula del 3-furaldehído, asistida por el  $\text{ZnCl}_2$  (Esquema 74).

Ahora bien, para explicar la formación del  $\beta$ -hidroxiéster **211** se plantea que quizás el MeLi empleado (2 equiv.) presentaba una concentración menor a lo indicado (1.53 M), por lo que el acetato de enol **210** no se convirtió completamente en el enolato de litio termodinámico de la 2-metilciclohexanona. De tal forma, que la reacción de este último con el acetato de enol **210** da lugar al enolato de litio del acetato de enol y a la 2-metilciclohexanona, los cuales reaccionan entre sí, promovidos por el  $\text{ZnCl}_2$ , formando el producto de condensación aldólica **211** (Esquema 74).



**Esquema 74.** Propuesta mecánica para la formación de los compuestos **211** y **212**

Continuando con el problema de la síntesis regioselectiva del aldol **206**, se planteó como tercera alternativa llevar a cabo la condensación aldólica con la 2-metilciclohexanona protegida en la posición 6 y proceder posteriormente a remover el grupo protector. Obviamente esta alternativa resultaba ser la menos atractiva de todas, dado que involucraba dos pasos adicionales, la protección y la desprotección de la posición 6 del anillo de la ciclohexanona. Sin embargo, dado los resultados negativos ya descritos, se consideró también esta última posibilidad.

La reacción de la 2-metilciclohexanona con el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida<sup>119</sup> a 110 °C por 29 h, condujo por destilación en el Kugelrohr a 23% de rendimiento de materia prima (30-50 °C, 1 mm Hg) y a 16% de rendimiento de la 2-[(*N,N*-dimetilamino)metilén]-6-metilciclohexanona **214a** (80-100 °C, 1 mm Hg) (Esquema 75, pág. 132). El espectro de IR de la enaminona **214a** presenta bandas intensas en 1645 y 1549 debidas al grupo carbonilo y al doble enlace, respectivamente. Su espectro de <sup>1</sup>H RMN muestra una señal triple ( $J = 1.1$ ) en 7.46 para el hidrógeno vinílico, una señal simple en 3.07 para los metilos unidos al nitrógeno, un doblete ( $J = 7.0$ ) en 1.16 para el metilo unido al metino, una señal múltiple para éste último entre 2.80-2.50 y tres grupos de señales múltiples entre 2.40-2.20, 2.00-1.70 y 1.70-1.34 para los metilenos.

Debido al bajo rendimiento obtenido de la enaminona **214a** se decidió cambiar el grupo bloqueador de la posición 6 de la 2-metilciclohexanona por el metilanilinetileno, introducido por primera vez por Birch y Robinson.<sup>120</sup> Su formación se llevó a cabo a partir del derivado 2-formilo **215**, el cual se preparó por reacción de la 2-metilciclohexanona con formiato de etilo en presencia de metóxido de sodio en éter etílico. El material crudo de la 2-(hidroximetilén)-6-metilciclohexanona **215** se convirtió entonces en la 2-[(*N*-fenil,*N*-metilamino)metilén]-6-metilciclohexanona **214b** por reacción con *N*-metilanilina en benceno a 90 °C por 23 h, removiendo azeotrópicamente el agua mediante una trampa de Dean-Stark y evaporando el disolvente en el rotavapor y la mayor parte de la *N*-metilanilina que no reaccionó con la bomba de vacío, calentando a 65 °C aproximadamente por 1 h. El crudo de reacción muestra por su espectro de <sup>1</sup>H RMN que se trata de una mezcla de la enaminona **214b** y la *N*-metilanilina, las cuales se encuentran en una relación 5.5 a 1. El calentamiento para eliminar por completo la *N*-metilanilina no se prolongó por más tiempo, dado que el producto tiende a descomponerse. La purificación de la enaminona **214b** se trató de realizar tanto por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> como por destilación en el Kugelrohr (1 mm Hg), sin embargo, para el primer caso ocurrió la hidrólisis parcial del producto y para el segundo caso, si bien se pudo remover a 70 °C la mayor parte de la *N*-metilanilina, a 118 °C destiló la enaminona **214b** aún con un poco de la *N*-metilanilina y a 162-166 °C se obtuvo el producto parcialmente contaminado con material de descomposición. Dado estos resultados, se decidió emplear el material crudo en el siguiente paso de la secuencia de síntesis (Esquema 75, pág. 132).

<sup>119</sup> Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4248-4250.

<sup>120</sup> Birch, A. J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1944**, *146*, 501-502.



La enaminona **214b** presenta en su espectro de IR bandas intensas en 1712 y 1678 debido a las vibraciones C=O y C=C, respectivamente. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN aparece una señal triple ( $J = 1.4$ ) en 7.51 para el hidrógeno vinílico, señales en 1.18 doble ( $J = 7.0$ ) y en 3.41 simple para los metilos, correspondiendo esta última al unido al nitrógeno, dos señales múltiples entre 2.44-2.28 y entre 2.16-1.40 para el metino y los metilenos, respectivamente, y dos señales múltiples entre 7.40-7.20 y entre 7.13-6.90 para los hidrógenos aromáticos.

El espectro de IR del derivado 2-formilo **215** muestra una banda ancha entre 3500-3100 y una banda intensa en 1712, lo que indica la presencia del hidroxilo y carbonilo, respectivamente. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal ancha entre 14.60-14.40 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  debida al hidrógeno del hidroxilo del enol, una señal simple en 8.61 para el hidrógeno vinílico, una señal doble ( $J = 7.0$ ) en 1.21 para el metilo y una señal múltiple entre 2.60-1.30 para el metino y los metilenos.

A continuación, a una solución recién preparada de LDA en éter etílico se le agregó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  la enaminona **214b** (crudo de reacción) disuelta en DME y se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 h. El enolato de litio obtenido se trató a  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  con una solución de  $\text{ZnCl}_2$  y a los 15 min con el 3-furaldehído. Después de agitar por 10 min, la mezcla de reacción se vertió en una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dando después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  12.5% de rendimiento de la enaminona **214b** y 53% de rendimiento (a partir de la 2-metilciclohexanona, secuencia de 3 pasos) de **216** como una mezcla diastereoisómerica, constituida por 16% y 37% de rendimiento de los aldoles menos polar **216a** y más polar **216b**, respectivamente (Esquema 75, pág. 132).

Cuando la reacción anterior se efectuó en THF empleando como base KHDMS se obtuvo una mezcla compleja, de la que se recuperó 17% de rendimiento de la enaminona **214b** y 9% de rendimiento de la 2-[(*N*-fenil,*N*-metilamino)metilén]-6-hidroxi-6-metilciclohexanona **217**, como un sólido anaranjado de consistencia pastosa (Esquema 75).

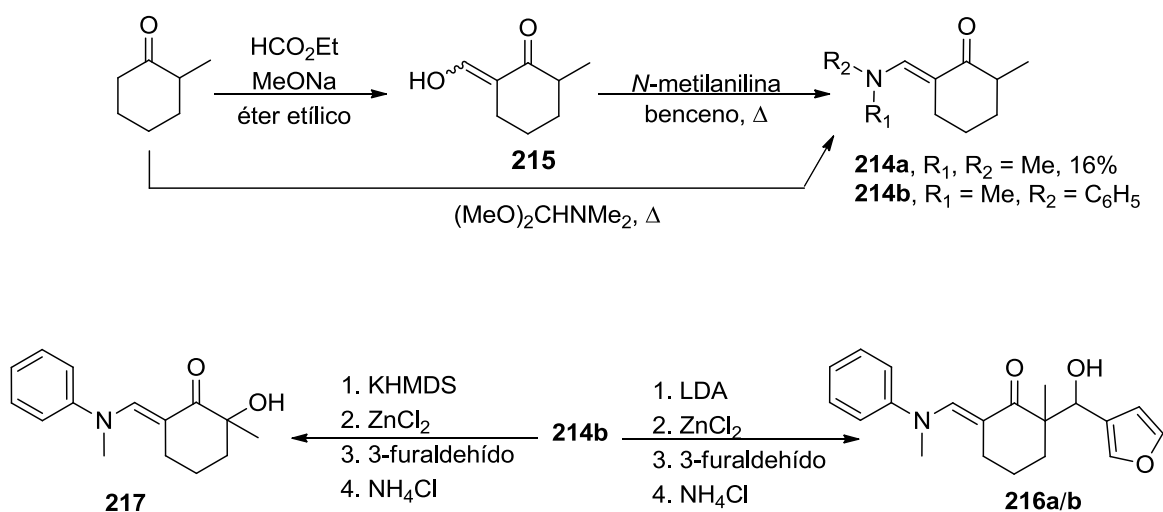
La  $\alpha$ -hidroxicetona **217** presenta en su espectro de IR una banda ancha entre 3600-3150 para la vibración O-H, una banda débil en 1647 para el grupo carbonilo, una banda ancha e intensa en 1538 para la vibración C=C y bandas características de la vibración C-O en 1177, 1152, 1109 y 985. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan dos señales simples en 3.46 y 1.35 para los metilos unidos al nitrógeno y al anillo de la ciclohexanona, respectivamente, lo que nos indica que la posición 2 del este último anillo se encuentra disustituida, una señal múltiple entre 2.10-1.20 para los metilenos, una señal

triple en 7.55 ( $J = 1.2$ ) para el hidrógeno vinílico, dos señales múltiples entre 7.40-7.26 y entre 7.20-7.00 para los hidrógenos aromáticos y una señal ancha entre 4.00-3.50 que desaparece con  $D_2O$  para el hidrógeno del hidroxilo. Su espectro de  $^{13}C$  RMN muestra señales en 202.9 para el carbonilo, en 146.4 y 108.0 para el CH y el C del doble enlace, respectivamente, en 145.5 para el carbono *ipso* del benceno, en 129.0, 124.9 y 122.2 para 2C, 1C y 2C debido a los CH del anillo de benceno, en 36.1, 26.9 y 20.3 para los metilenos, en 43.3 y 27.7 para los metilos, el unido al nitrógeno y al carbono cuaternario, respectivamente, y en 73.9 la señal que corrobora la presencia del carbono cuaternario.

El aldol **216a** resultó ser un sólido blanco (p.f.: 126-127 °C, éter) que muestra en su espectro de IR una banda ancha entre 3500-3100 para el grupo OH, una banda débil en 1630 para el carbonilo y bandas en 1523 para la vibración C=C y en 1164, 1021 para la vibración C-O. En su espectro de  $^1H$  RMN se hace evidente que ocurrió reacción en la posición 2 de la ciclohexanona porque el metilo unido a dicho carbono aparece como una señal simple en 1.20, además se observa para el metino una señal simple en 4.80, para los metilenos una señal múltiple entre 2.00-1.20, en donde también se encuentra el hidrógeno del hidroxilo, una señal simple en 3.49 para el metilo unido al nitrógeno, una señal simple en 7.69 para el hidrógeno vinílico, una señal doble de doble ( $J = 1.5, 0.7$ ) en 6.40 para el hidrógeno en C4 del anillo de furano, dos señales múltiples entre 7.41-7.30 y 7.21-7.05 para los hidrógenos aromáticos, los del benceno y los del anillo de furano en C2 y C5.

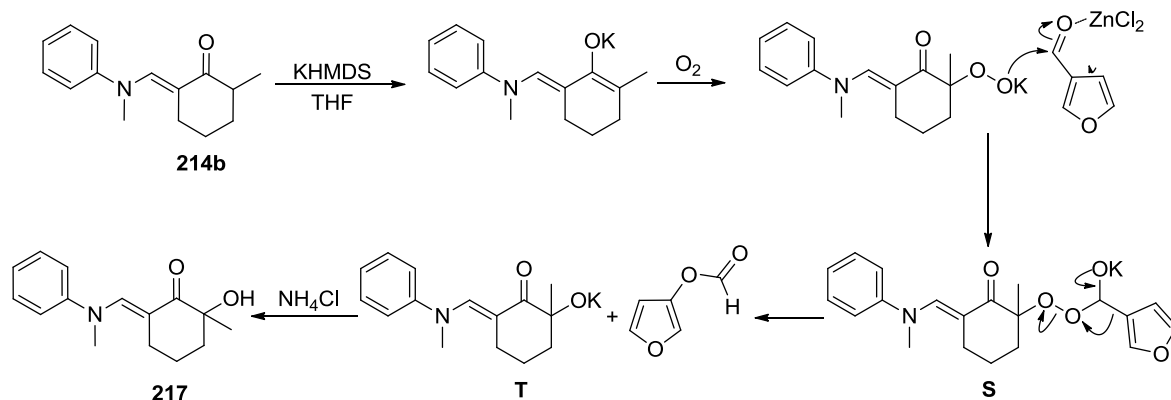
Por su parte, el aldol **216b** que es un sólido de color amarillo (p.f.: 115-118 °C, sin recristalizar) presenta en su espectro de IR la banda ancha entre 3600-3200 para el hidroxilo, la banda débil en 1636 para el carbonilo y bandas en 1521 para la vibración C=C y en 1181, 1157, 1105, 1067, 1041, 1021 y 947 para la vibración C-O. Su espectro de  $^1H$  RMN muestra una señal sencilla en 7.67 para el hidrógeno vinílico, dos señales múltiples entre 7.40-7.27 para los hidrógenos en C2 y C5 de anillo de furano y dos hidrógenos del anillo de benceno y entre 7.20-7.00 para los tres hidrógenos restantes de este último anillo, una señal doble de doble ( $J = 1.8, 1.0$ ) en 6.35 para el hidrógeno en C4 del anillo de furano, una señal ancha entre 4.80-4.60 que desaparece con  $D_2O$  para el hidrógeno del hidroxilo, una señal compleja entre 2.00-1.20 para los metilenos y tres señales simples en 4.56, 3.46 y 1.32 para el metino y los metilos unidos al nitrógeno y al carbono cuaternario, respectivamente. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se observan señales en 205.6 para el carbonilo, en 147.0 y en 110.4 para el CH y C del doble enlace, respectivamente, en 74.3 para el metino, en 48.8 para el carbono cuaternario, en 31.7,

27.0, 19.3 para los metilenos, en 24.3 para el metilo unido al carbono cuaternario y en 43.2 para el metilo unido al nitrógeno. Para los anillos aromáticos se exhiben las señales para los carbonos del furano en 126.3 para el carbono *ipso*, en 110.0 para el CH en 4 y en 142.6 y en 140.3 para los CH en posición  $\alpha$ , mientras que para los carbonos del benceno aparecen en 145.6 el carbono *ipso*, en 128.9 los CH en C3 y C5, en 124.7 el CH en C4 y en 122.0 los CH en C2 y C6. Su EMBR-FAB (5 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 327 (14)  $[M+2]^+$ , 326 (64)  $[M+1]^+$ , 325 (32)  $M^+$ , 308 (58)  $[M-OH]^+$  y 229 (100)  $[M\text{-furanCHO}]^+$ .



**Esquema 75.** Reacción de la enaminona **214b** con el 3-furaldehído empleando KHMDS o LDA en presencia de  $\text{ZnCl}_2$ .

Para explicar la formación de la  $\alpha$ -hidroxicetona **217**, se propone que el enolato de potasio, que se forma durante la reacción de la enaminona **214b** con KHMDS, reacciona con oxígeno molecular dando el anión peróxido, el cual reacciona con el 3-furaldehído promovido por el  $\text{ZnCl}_2$  generando la especie **S**, que por analogía a un intermediario de la reacción de Dakin debe conducir, mediante una migración [1,2] del grupo arilo, al alcóxido de potasio **T** y al formiato de 3-furilo. Si bien, este último compuesto no se detectó ni su producto de hidrólisis la 3(2H)-furanona, éste debió de haberse formado. Por último, la protonación del alcóxido de potasio **T**, durante el trabajo de la reacción, debe generar la  $\alpha$ -hidroxicetona **217** (Esquema 76).



Esquema 76. Propuesta mecanística para la formación de la  $\alpha$ -hidroxicetona **217**

El tratamiento del aldol **216b** a temperatura ambiente con una solución al 10% de HCl por 4½ h, seguido de la adición de una solución al 10% de NaOH por 17 h, dio lugar a 71% de rendimiento de material crudo del 3-[hidroxi(3-furanil)metil]-3-metil-2-oxociclohexancarbaldehído **218** (Esquema 77, pág. 135). Si bien durante el tratamiento ácido se llevó a cabo la remoción de la amina, esperábamos que en las condiciones básicas procediera la desformilación de la  $\alpha$ -formilcetona **218**, pero esto no ocurrió a temperatura ambiente. No se efectuó esta última reacción bajo calentamiento, dado que considerábamos que el empleo de condiciones de reacción más severas podrían promover la reacción *retro* aldólica.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **218** no se observan las señales del fenilo y del metilo unidos al nitrógeno, por lo que se evidencia la remoción del grupo fenil metil amina, mostrándose la presencia del metino y del alcohol del aldol por las señales dobles en 4.93 ( $J = 5.0$ ) y 3.12 ( $J = 5.0$ ), respectivamente, en donde esta última intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , del anillo de furano por las señales múltiples entre 7.40-7.30 para los hidrógenos en C2 y C5, y entre 6.37-6.30 para el hidrógeno en C4, de los hidrógenos del anillo de la ciclohexanona por la señal múltiple entre 2.64-1.40, de los metilos por dos señales sencillas en 1.14 y 1.08, lo que indica que el compuesto se encuentra como una mezcla de isómeros. Ahora bien, la ausencia del hidrógeno del enol a campo bajo y la presencia de una señal doble ( $J = 0.8$ ) en 8.05 para el hidrógeno del aldehído, nos indican que el compuesto no se encuentra enolizado. Por último, en su espectro de IR se muestran dos bandas en 1724 y 1707, lo que indica la presencia de dos grupos carbonilo.

Puesto que no era conveniente intentar remover el grupo bloqueador del aldol **216b** en condiciones básicas, por el peligro potencial de una reacción *retro* aldólica, se decidió llevar a cabo primero la desoxigenación-reductora del grupo alcohólico de **216b**.

El procedimiento más usado es por la reacción de Barton-McCombie,<sup>121</sup> cuya metodología implica transformar el alcohol a desoxigenar en un derivado tiocarbonilo, que posteriormente se desoxigena con *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/ACHN mediante un proceso radicalario. De esta manera, siguiendo las condiciones descritas por Toyota y colaboradores,<sup>122</sup> se hizo reaccionar el aldol **216b** con TCDI en presencia de DMAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente por 2 días, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 20.5% de rendimiento de materia prima y dos productos más polares **219** y **220**. Desafortunadamente, los compuestos fueron inestables y con el tiempo tendían a descomponerse parcialmente, aún y cuando se almacenaron en el congelador bajo atmósfera de Ar (Esquema 77, pág. 135).

El compuesto **219** muestra en su espectro de IR una banda débil en 1644 y una banda intensa en 1530, lo que indica la presencia de la enaminona. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan tres señales simples en 5.35 para el metino y en 1.35 y 3.47 para los metilos, correspondiendo este último al unido al nitrógeno, una señal múltiple entre 2.20-1.50 para los metilenos, tres señales simples en 7.71 para el hidrógeno vinílico, en 8.53 y 7.84 para los hidrógenos del imidazol en C2 y C5, respectivamente, una señal doble de doble (*J* = 1.8, 0.6) en 6.36 para el hidrógeno en C4 del furano y tres señales múltiples entre 7.50-7.46, 7.40-7.28 y 7.20-7.00 para el resto de los hidrógenos aromáticos.

Por su parte, el compuesto **220** presenta en su espectro de IR bandas intensas en 1765 y 1727, lo que indica la presencia de dos carbonilos. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan tres señales simples en 6.47 para el metino, en 1.10 y 3.43 para los metilos, siendo este último el unido al nitrógeno, una señal múltiple entre 2.18-0.80 para los metilenos, una señal doble de doble (*J* = 1.8, 0.8) en 6.42 para el hidrógeno en C4 del furano, tres señales simples en 7.61 para el hidrógeno vinílico, en 8.10 y 7.51 para los hidrógenos del imidazol en C2 y C5, respectivamente, y dos señales múltiples entre 7.44-7.29 y entre 7.20-6.80 para el resto de los hidrógenos aromáticos.

Si bien se esperaba que el producto mayoritario **219** correspondiera al imidazo O-tioato (X=O, Y=S), con los datos de IR y <sup>1</sup>H RMN obtenidos no fue posible establecer de manera inequívoca la estructura para dicho compuesto y tampoco para **220**.

Sin embargo, dado que el compuesto **219** presenta en su espectro de IR una sola señal de carbonilo en 1644 que debe corresponder a la enaminona, esto determina para Y el valor de azufre, pudiendo X tomar los valores de O o S. Ahora bien, el desplazamiento

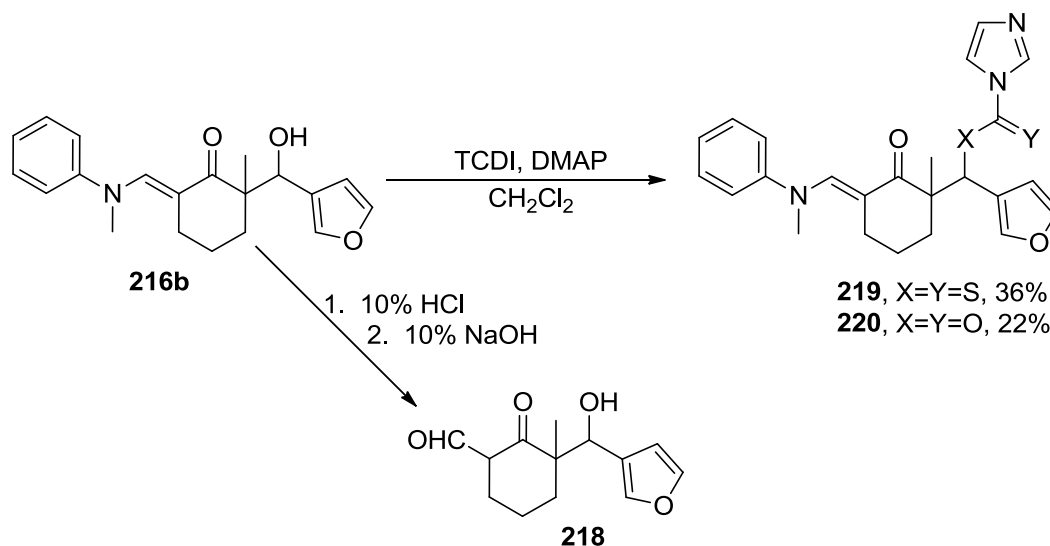
<sup>121</sup> Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1975**, 1574-1585.

<sup>122</sup> Toyota, M.; Wada, T.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4916-4925.

en  $^1\text{H}$  RMN para el metino en 5.35, sugiere para X el valor de azufre, ya que si éste fuera oxígeno deberíamos esperar un desplazamiento a campo más bajo.

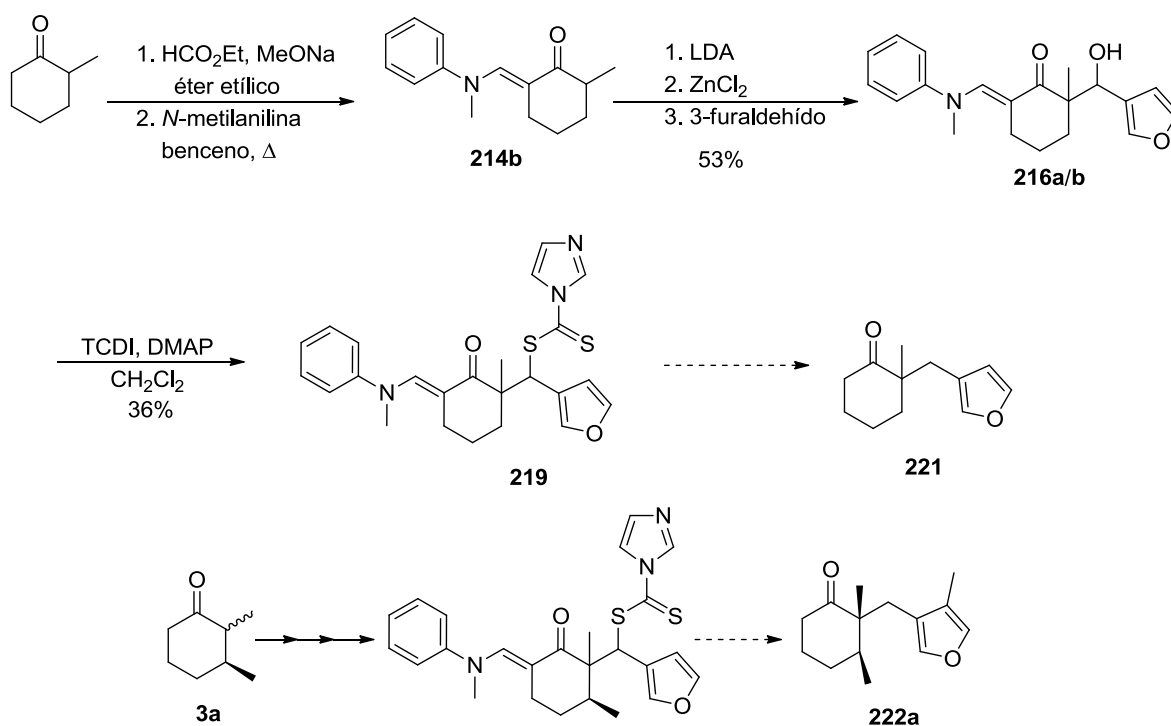
Por otra parte, la presencia en el espectro de IR de **220** de dos bandas de carbonilo nos indica que Y debe corresponder a oxígeno, pudiendo X ser O o S. Sin embargo, el desplazamiento en  $^1\text{H}$  RMN para el metino a 6.47, establece que X debe ser oxígeno. De esta forma, se proponen como estructuras para **219** (X=Y=S) la del 1*H*-imidazol-1-carboditioato de [1-metil-3-((*N*-metil,*N*-fenilamino)metilén)-2-oxociclohexil](3-furanil)metilo y para **220** (X=Y=O) la del 1*H*-imidazol-1-carboxilato de [1-metil-3-((*N*-metil,*N*-fenilamino)metilén)-2-oxociclohexil](3-furanil)metilo, los cuales se obtuvieron en 36% y 22% de rendimiento, respectivamente. De estos dos compuestos, el que de manera más directa nos permitiría generar la cetona **221** sería el compuesto **219**.

Compuestos similares al imidazoditioato **219** y al imidazocarboxilato **220** se obtuvieron en la reacción del aldol *trans-syn* **140a** con TCDI, los cuales se aislaron de manera pura, lo que permitió obtener la información espectroscópica necesaria para la asignación inequívoca de sus estructuras. Una propuesta mecanística para explicar la formación de esta clase de compuestos, se presenta más adelante (Esquema 80, pág. 149).



Esquema 77. Reacciones sobre **216b**

En resumen, la síntesis del imidazoditioato **219** se llevó a cabo a partir de la 2-metilciclohexanona mediante una secuencia de cuatro pasos, con un rendimiento global del 19%. Si bien esta secuencia de reacciones ya no se realizó sobre la mezcla de las 2,3-dimetilciclohexanonas (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*) **3a** y **3b**, respectivamente, dado que no se disponía de suficiente cantidad de éstas, estos estudios nos permitieron establecer la metodología que podría emplearse para convertir la mezcla de **3a** y **3b** en la cetona *trans*-**222a** (Esquema 78).



**Esquema 78.** Estrategía de síntesis para la transformación de la mezcla de las 2,3-dimetilciclohexanonas (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*) **3a** y **3b** en la cetona *trans*-**222a**

### 3.4 Reacción de los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** con TCDI

Una vez generados de manera exitosa los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** (Esquema 69, pág. 119), el siguiente paso, de acuerdo a lo establecido en el esquema 17 (pág. 22), era llevar a cabo la reacción de desoxigenación-reductora empleando la metodología de Barton-McCombie. De esta manera, con el objeto de preparar el imidazo O-tioato **223** (Esquema 80, pág.149) se siguieron las condiciones empleadas para el compuesto **216b**, por lo que se hizo reaccionar el aldol *trans-syn* **140a** con TCDI en presencia de DMAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente por un día, obteniéndose 34% de rendimiento del 1*H*-imidazol-1-carboditioato de (ζ)-[(1*R*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-

metil-3-furanil)metilo **224a**, 6% de rendimiento del 1*H*-imidazol-1-carbotioato de ( $\zeta$ )-[(1*R*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-metil-3-furanil)metilo **225a** y 9% de rendimiento del 1*H*-imidazol-1-carboxilato de ( $\zeta$ )-[(1*S*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-metil-3-furanil)metilo **226a** (Esquema 79, pág. 138).

A fin de eliminar la posibilidad de que el bajo rendimiento obtenido para el imidazoditioato **224a** se debiera a la formación de los productos *retro* aldólicos por la presencia de la base, se decidió efectuar la reacción empleando las condiciones descritas en el trabajo original,<sup>121</sup> en el cual la reacción se realiza calentando el alcohol secundario a reflujo de THF o 1,2-dicloroetano con el TCDI en ausencia de base. Sin embargo, para el caso del aldol *trans-syn* **140a** prácticamente no se observó reacción con el TCDI después de calentar a reflujo en THF por 20 h. A fin de elevar la temperatura de la reacción, se reemplazó el THF por tolueno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 h, recuperándose 10% del aldol *trans-syn* **140a** y generándose solamente 4% de rendimiento del imidazo S-tioato **225a**. Cuando la reacción se efectuó con 1,2-dicloroetano a reflujo por 4½ h, el producto principal ahora fue el imidazo S-tioato **225a**, el cual se obtuvo en 40% de rendimiento, mientras que el imidazoditioato **224a** y el imidazocarboxilato **226a** se generaron en 2% y 4% de rendimiento, respectivamente. Dado que este resultado contrastaba con el obtenido cuando la reacción procedió a temperatura ambiente empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y DMAP, en cuyo caso el producto mayoritario fue el imidazoditioato **224a**, nos dimos a la tarea de investigar si esta diferencia en la generación de los productos se debía a la presencia de la base, al disolvente empleado y/o a la temperatura en la cual se conducía la reacción, por lo que como primera alternativa se efectuaron los experimentos a temperatura ambiente, haciendo reaccionar el aldol *trans-syn* **140a** con el TCDI en diferentes disolventes clorados (1,2-dicloroetano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CHCl<sub>3</sub>).

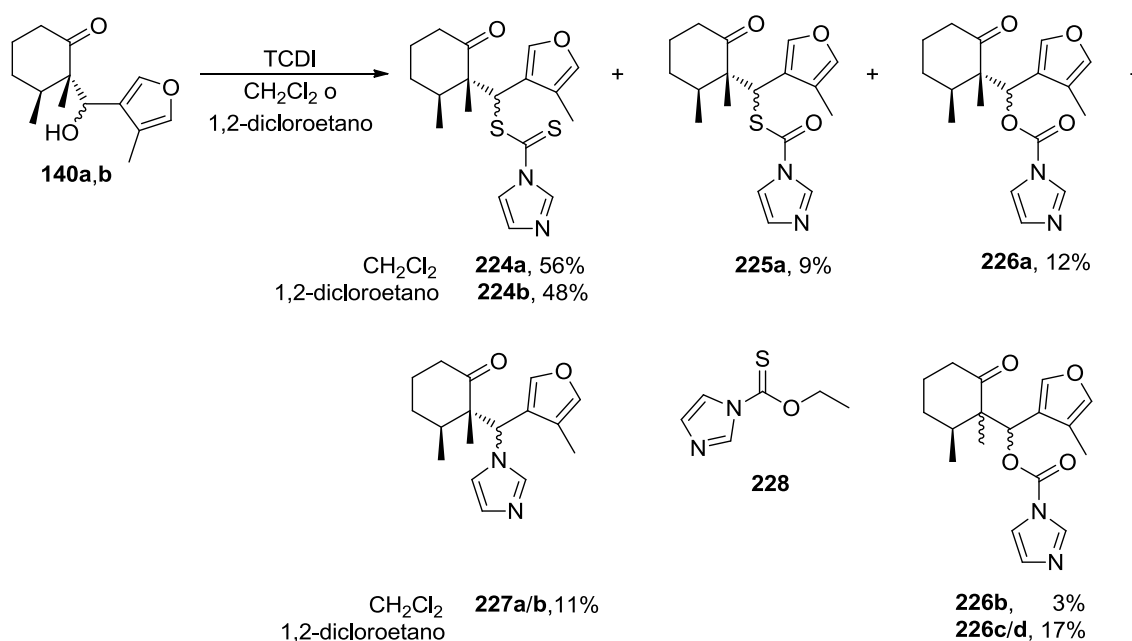
En la reacción con 1,2-dicloroetano se observó después de agitar por 9 h a temperatura ambiente aún materia prima, por lo que la reacción se continuó agitando hasta completar 16 h, obteniéndose **224a** (46%), **225a** (12%), **226a** (19%), **226b** (4%) y las (2*S*,3*S*)-2-[( $\zeta$ )-(1*H*-1-imidazolil)(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanonas **227a/b** (13%) (Esquema 79).

El empleo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio lugar después de agitar a temperatura ambiente por 5 h a **224a** (56%), **225a** (9%), **226a** (12%), **226b** (3%) y **227a/b** (11%). La formación de los compuestos **227a/b** no procede por reacción del imidazol con los compuestos **224a**, **225a**,



**226a** y **226b** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente, ya que cada uno de ellos por separado es inerte al imidazol en estas condiciones.

Por último, cuando la reacción se efectuó en  $\text{CHCl}_3$  empleando 0.1 g del aldol *trans-syn* **140a** a temperatura ambiente, a las 9 h ya no se observó materia prima. Sin embargo, el trabajo de la reacción se realizó después de agitar por 1 día, obteniéndose como producto principal 0.12 g del imidazoditioato **224a**, cuyo rendimiento no se pudo determinar ya que se encontraba contaminado con el 1*H*-imidazol-1-carbotiolato de *O*-etilo **228**. El resto de los productos se generaron en rendimientos de 7% para **225a**, 12% para **226a** y 11% para **227a/b** (Esquema 79).



Esquema 79. Reacción de los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** con TCDI

Una observación que nos parece importante de resaltar en las reacciones que se efectuaron a temperatura ambiente, es que una vez transcurrido el tiempo indicado para cada caso, por ccf se advierte la presencia de los diferentes compuestos, pero esta relación se modificó en algunos casos de manera leve y en otros drásticamente cuando se evaporó el disolvente en el rotavapor a 50 °C por 30 min. En todos los casos, después de evaporar el disolvente se obtuvo como producto principal el imidazoditioato **224a**, aún y cuando no fuera el producto principal antes de calentar. Pensando que la temperatura de 50 °C era un factor primordial para que ocurriera la transformación de algún intermediario en el imidazoditioato **224a**, se efectuó un experimento en el cual la mezcla

del aldol *trans-syn* **140a** y el TCDI se calentaron en 1,2-dicloroetano a 45 °C por 1 h y a 53 °C por 4 h, distinguiéndose por ccf la ausencia de la materia prima y la formación del imidazo S-tioato **225a** y del imidazocarboxilato **226a**, encontrándose este último en mayor proporción. Cuando el calentamiento a 53 °C se prolongó por 1 h más, se advierte por ccf que la relación entre estos compuestos se invierte y que se empiezan a formar el imidazoditioato **224a** y los 1*H*-imidazolilos **227**, aunque aún en muy baja proporción. A fin de averiguar si la proporción del imidazoditioato **224a** se incrementaba al calentar a una mayor temperatura, se dejó la reacción a 58 °C por 2 h más, pero por ccf ya no se detectó ningún cambio en la relación de los productos. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por 16 h, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> obteniéndose materia prima (2%), **224a** (7%), **225a** (26%) y **226b** (2%).

Con estos resultados, se puede concluir que la temperatura a la cual se efectúa la reacción es el factor que determina el producto a formarse, pues si la reacción del aldol *trans-syn* **140a** y el TCDI se realiza a temperatura ambiente, se produce mayoritariamente el imidazoditioato **224a**, mientras que por calentamiento se genera principalmente el imidazo S-tioato **225a**.

Quizás más difícil de explicar sea el hecho de que en las reacciones que se condujeron a temperatura ambiente, en ocasiones ocurre un cambio en la proporción de la mezcla de reacción cuando se evapora el disolvente, pero dando siempre el imidazoditioato **224a** como producto principal. Esto nos sugiere la presencia de algún intermediario precursor del imidazoditioato **224a**, cuya transformación se favorece al incrementarse tanto la concentración como la temperatura de la solución durante la evaporación.

De hecho, el que la concentración de la solución juega un papel importante para el éxito de la reacción se pudo corroborar cuando se mezclaron el aldol *trans-syn* **140a** y el TCDI en 1,2-dicloroetano, a una dilución aproximadamente 15 veces mayor que la antes realizada, observándose después de agitar a temperatura ambiente por 18¼ h que no ocurrió reacción. Sin embargo, cuando el disolvente se removió en el rotavapor calentando con un baño maría aproximadamente a 50-60 °C y posteriormente se mantuvo calentando el residuo por 15 a 20 min más en el rotavapor, se detectó por ccf que había ocurrido la reacción, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> **224a** (31%), **225a** (16%), **226a** (4%), **226b** (3%) y **227a/b** (18%). Es decir, la reacción ocurrió conforme se iba concentrando la solución o cuando se removió el

disolvente. Reacciones libres de disolvente empleando TCDI y ferrocenilcarbinos ya han sido descritas con anterioridad.<sup>123</sup>

Como se mencionó en la pág. 138, cuando la reacción entre el aldol *trans-syn* **140a** y el TCDI se lleva a cabo en  $\text{CHCl}_3$ , se obtuvo además de los compuestos **224a**, **225a**, **226a** y **227a/b**, el 1*H*-imidazol-1-carbotiolato de *O*-etilo **228**, cuya formación se debe a la reacción del TCDI con el etanol presente como estabilizador del  $\text{CHCl}_3$ . Esto último se comprobó cuando una solución de TCDI en  $\text{CHCl}_3$  se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El espectro de IR del compuesto obtenido muestra bandas muy intensas en 1467, 1388, 1328, 1280, 1232, 1011, 961 y de mediana intensidad en 1119, 1096, 834, 745, 657. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa el sistema  $A_2X_3$  ( $J = 7.1$ ) en 4.73 y 1.51, mientras que los hidrógenos en C2, C5 y C4 del anillo de imidazol se encuentran como una señal múltiple entre 8.36-8.34, una señal triple ( $J = 1.5$ ) en 7.64 y una señal doble de doble ( $J = 1.5, 0.9$ ) en 7.03, respectivamente. Su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN presenta señales para el tiocarbonilo en 184.3, para el metileno en 69.7, para el metilo en 13.6 y para los CH del imidazol de C2, C4 y C5 en 136.7, 130.7 y 117.8, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) exhibe fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 156 (100)  $\text{M}^+$  y 68 (57) [imidazol] $^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$   $m/z$   $\text{M}^+$  156.0357, siendo el observado de 156.0357 (error +4.6 ppm).

Para la asignación de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN de **224a/b**, **225a**, **226a/b** y **227a/b**, se efectuaron los experimentos DEPT, HSQC, COSY, NOESY 2D y HMBC.

El imidazoditioato **224a** resultó ser un sólido amarillo de p.f.: 147-148 °C (hexano), que presenta un  $R_f = 0.5$  (hexano:AcOEt 1:1) y un valor de rotación específica a 589 nm de -453.0 ( $c = 0.71$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de IR muestra la banda del carbonilo en 1697 y bandas intensas en 1272, 1216 y 1052. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan una señal triple ( $J = 1.5$ ) en 7.81, una señal doble de doble ( $J = 1.5, 0.9$ ) en 7.07 y una señal múltiple entre 8.52-8.50 para los hidrógenos en C5, C4 y C2 del imidazol, respectivamente, una señal doble ( $J = 1.5$ ) en 7.23 y una señal quintuple ( $J = 1.5$ ) en 7.12 para los hidrógenos en C2 y C5 del furano, respectivamente, una señal simple en 5.66 para el metino unido al azufre y una señal simple y dos señales dobles para los metilos en 1.35, 2.04 ( $J = 1.5$ ) y 1.11 ( $J = 6.5$ ) que se encuentran unidos al carbono cuaternario, al anillo de furano y al C3 del anillo de la ciclohexanona, respectivamente. Por último, para el anillo de la

<sup>123</sup> Onyancha, D.; Nyamori, V.; McClelland, C. W.; Imrie, C.; Gerber, T. I. A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 207-212.

ciclohexanona se exhiben tres señales múltiples entre 2.13-2.03, entre 2.02-1.92 y entre 1.74-1.44 para el metino y los metilenos en C5 y C4, respectivamente, una señal triple de doble ( $J = 14.4, 6.3$ ) en 2.51 y una señal múltiple entre 2.42-2.33 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno de C6. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se muestran señales en 143.5, 139.4, 124.0 y 120.2 para los carbonos en C2, C5 y en la posición *ipso* del furano, respectivamente, en 136.0, 130.6 y 118.0 para los carbonos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, en 214.1 y 201.7 para el carbonilo y el ditioato, respectivamente, en 50.9 para el metino base de este último grupo, en 9.3, 15.7 y 16.4 para los metilos unidos a los anillos de furano y de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente, y por último, el resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 59.4 el cuaternario, en 37.7 el metino y en 38.2, 30.3 y 24.4 los metilenos de C6, C4 y C5, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos en C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona, nos confirma la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) presenta fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 362 (12)  $\text{M}^+$  y 219 (100)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{CS}_2]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.1201, siendo el observado de 363.1198 (error -0.8 ppm).

El imidazo *S*-tioato **225a** resultó ser un líquido amarillo muy viscoso, que presenta un  $R_f = 0.44$  (hexano:AcOEt, 4:6) y un valor de rotación específica a 589 nm de -140.0 ( $c = 0.80, \text{CHCl}_3$ ), su espectro de IR muestra dos bandas intensas sobrepuestas en 1702 y 1683 debidas a los carbonilos de la cetona y del imidazo *S*-tioato, respectivamente, bandas importantes en 1218, 888 y medianamente intensas en 1467, 1364, 1292, 1270, 1099 y 1055. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal triple ( $J = 1.5$ ) en 7.49, dos señales múltiples entre 8.27-8.25 y entre 7.10-7.09 para los hidrógenos en C5, C2 y C4 del imidazol, respectivamente, una señal doble ( $J = 2.0$ ) en 7.21 y una señal múltiple entre 7.15-7.14 para los hidrógenos en C2 y C5 del furano, respectivamente, una señal simple en 4.94 para el metino unido al azufre, una señal simple en 1.36 y dos señales dobles en 2.03 ( $J = 1.0$ ) y 1.02 ( $J = 7.0$ ) para los metilos que se encuentran en el carbono cuaternario, el anillo de furano y en el anillo de la ciclohexanona en C3, respectivamente. Ahora bien, para el anillo de la ciclohexanona se exhiben dos señales múltiples entre 2.10-2.02 y entre 1.73-1.59 para el metino y metileno en C4, respectivamente, una señal triple de doble ( $J = 14.2, 6.5$ ) en 2.53 y una señal múltiple entre 2.41-2.35 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C6 y por último, dos señales múltiples entre 2.02-1.95 y entre 1.61-1.48 para los hidrógenos diastereotópicos en C5. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se presentan señales en 143.0, 139.4, 124.1 y 119.9 para los carbonos en

C2, C5, C4 y C3 del furano, respectivamente, en 135.5, 130.3 y 116.0 para los carbonos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, en 214.2 y 168.5 para los carbonilos de cetona y del imidazo S-tioato, respectivamente, en 44.7 para el metino base de este último grupo, en 8.2, 15.5 y 17.2 para los metilos unidos a los anillos de furano y de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente. Por último, el resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 58.0 el cuaternario, en 37.9 el metino y en 38.3, 30.3 y 24.6 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos en C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona, nos confirma la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Su EMBRIE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 346 (14)  $M^+$ , 219 (82)  $[M-C_3H_3N_2COS]^+$  y 95 (100)  $[C_3H_3N_2C=O]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene para  $C_{18}H_{23}N_2O_3S$   $m/z$   $[M+H]^+$  347.1429 tanto para el valor calculado como para el observado (error +0.0 ppm).

El imidazocarboxilato **226a** resultó ser un líquido amarillo pálido muy viscoso, que presenta un  $R_f = 0.35$  (hexano:AcOEt, 4:6) y un valor de rotación específica a 589 nm de  $-1.8$  ( $c = 1.20$ ,  $CHCl_3$ ), su espectro de IR muestra dos bandas de carbonilo en 1759 y 1709 para el imidazocarbonato y la cetona, respectivamente, bandas importantes en 1389, 1287, 1242, 1001 y de menor intensidad en 1471, 1317, 1175, 1096, 1056 y 948. En su espectro de  $^1H$  RMN se observa una señal triple ( $J = 1.5$ ) en 7.43, una señal doble de doble ( $J = 1.5, 0.5$ ) en 7.06 y una señal múltiple entre 8.16-8.15 para los hidrógenos en C5, C4 y C2 del imidazol, respectivamente, una señal doble ( $J = 1.5$ ) en 7.45 y una señal quíntuple ( $J = 1.5$ ) en 7.17 para los hidrógenos en C2 y C5 del furano, respectivamente, una señal simple en 6.17 para el metino vecino al oxígeno, una señal simple en 1.28 y dos señales dobles en 2.08 ( $J = 1.0$ ) y 0.98 ( $J = 7.0$ ) para los metilos que se encuentran en el carbono cuaternario, el anillo de furano y el C-3 del anillo de la ciclohexanona, respectivamente. Por último, para el anillo de la ciclohexanona se exhibe una señal doble de doble de doble ( $J = 14.5, 10.0, 5.5$ ) en 2.46 y una señal múltiple entre 2.37-2.30 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno de C6, cuatro grupos de señales múltiples entre 2.12-2.04 para el metino, entre 1.98-1.90 para uno de los hidrógenos diastereotópicos de cada uno de los metilenos en C4 y C5, entre 1.75-1.65 y entre 1.64-1.55 para el otro hidrógeno diastereotópico de los metilenos en C5 y C4, respectivamente. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se presentan señales en 143.3, 139.7, 120.8 y 120.2 para los carbonos en C2, C5, C4 y C3 del furano, respectivamente, en 137.2, 130.7 y 117.2 para las carbonos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, en 211.5 y en 148.5 para los carbonilos de cetona y de imidazocarbonato, respectivamente, en 74.7 para el metino

base de este último grupo, en 8.6, 15.9 y 16.0 para los metilos unidos a los anillos de furano y ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente, y por último, el resto de los carbonos para este último anillo se encuentran en 56.8 el cuaternario, en 36.9 el metino y en 39.6, 29.4 y 23.5 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos en C2 y en C3 del anillo de la ciclohexanona, nos confirma la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 330 (5)  $M^+$ , 219 (77)  $[M^+-C_3H_3N_2CO_2]^+$ , 111 (66)  $[C_3H_3N_2CO_2]^+$  y 95 (100)  $[C_3H_3N_2C=O]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $C_{18}H_{23}N_2O_4$   $m/z$   $[M+H]^+$  331.1658, siendo el observado de 331.1662 (error +1.3 ppm).

El espectro de IR del imidazocarboxilato **226b** presenta bandas en 1761 y 1705 para los carbonilos del imidazocarbonato y de la cetona, respectivamente, bandas intensas en 1388, 1290 y 1241 y moderadas en 1471, 1318, 1176, 1095, 1057 y 1000. Su espectro de  $^1H$  RMN muestra una señal simple en 8.04, una señal triple ( $J = 1.4$ ) en 7.33 y una señal múltiple entre 7.04-7.02 para los hidrógenos en C2, C5 y C4 del imidazol, respectivamente, una señal doble ( $J = 1.6$ ) en 7.48 y una señal múltiple entre 7.21-7.19 para los hidrógenos en C2 y C5 del furano, respectivamente, una señal simple en 6.31 para el metino unido al oxígeno, una señal simple en 1.54 y dos señales dobles en 2.19 ( $J = 1.2$ ) y 0.88 ( $J = 7.2$ ) para los metilos que se encuentran unidos al carbono cuaternario, al anillo de furano y al C3 del anillo de la ciclohexanona, respectivamente. Por último, para el anillo de la ciclohexanona se exhiben cuatro grupos de señales múltiples entre 2.71-2.33 para el metileno en C6, entre 2.08-1.96 para uno de los hidrógenos diastereotópicos de cada uno de los metilenos en C4 y C5, entre 1.96-1.82 para el otro hidrógeno diastereotópico del metileno en C5 y el metino, entre 1.70-1.58 para el otro hidrógeno diastereotópico del metileno en C4. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se observan señales en 141.9, 139.8, 121.0 y 120.2 para los carbonos en C2, C5 e *ipso* del furano, respectivamente, en 136.9, 130.6 y 117.0 para las carbonos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, en 212.0 y en 147.6 para los carbonilos de cetona y del imidazocarbonato, respectivamente, en 72.9 para el metino base de este último grupo, en 8.6, 15.3 y 18.0 para los metilos unidos a los anillos de furano y de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente, y por último, el resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 56.1 el cuaternario, en 41.6 el metino y en 38.5, 28.9 y 24.1 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 330 (4)  $M^+$ , 219 (100)  $[M-C_3H_3N_2CO_2]^+$  y 95 (34)  $[C_3H_3N_2C=O]^+$ . En su EMAR-FAB

se obtiene como valor calculado para  $C_{18}H_{23}N_2O_4$   $m/z$   $M^+$  330.1580, siendo el observado de 330.1585 (error +1.8 ppm).

Los 1*H*-imidazolilos **227a/b** presentan en su espectro de IR una banda intensa en 1702 debida al carbonilo de cetona. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos en C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona, nos confirma la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 288 (6)  $[M+2]^+$ , 287 (39)  $[M+1]^+$ , 286 (59)  $M^+$ , 219 (100)  $[M-C_3H_3N_2]^+$ , 161 (80)  $[M-C_8H_{13}O]^+$  y 95 (65)  $[M-C_3H_3N_2-C_8H_{12}O]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $C_{17}H_{23}N_2O_2$   $m/z$   $[M+H]^+$  287.1760, siendo el observado de 287.1758 (error -0.4 ppm). Por sus espectros de  $^1H$  RMN y de  $^{13}C$  RMN se advierte que se trata de una mezcla de diastereoisómeros, en donde en  $^1H$  RMN se exhiben como señales para el diastereoisómero mayoritario **227a**, una señal múltiple entre 7.53-7.52, una señal simple en 6.98 y una señal triple ( $J = 1.0$ ) en 6.89 para los hidrógenos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, una señal doble ( $J = 2.0$ ) en 6.67 y una señal múltiple entre 6.55-6.53 para los hidrógenos en C2 y C5 del furano, respectivamente, una señal doble de doble ( $J = 2.3, 1.0$ ) en 5.34 para el metino base de los anillos, una señal doble ( $J = 1.5$ ) en 1.78, una señal simple en 1.12 y una señal doble ( $J = 7.0$ ) en 0.84 para los metilos que se encuentran unidos al anillo de furano y al anillo de ciclohexanona en C2 y C3, respectivamente. Para este último anillo se observan dos señales múltiples entre 2.22-2.13 y entre 2.13-2.06 para los hidrógenos diastereotópicos del metilenos en C6, dos señales múltiples entre 1.60-1.54 y entre 1.48-1.40 para los hidrógenos diastereotópicos del metilenos en C4, una señal múltiple entre 1.80-1.72 para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C5, mientras que el otro hidrógenos diastereotópico en C5 y el metino aparecen como una señal múltiple entre 1.42-1.22. En su espectro de  $^{13}C$  RMN se presentan señales en 213.0 para el carbonilo de la cetona, en 145.8, 140.4, 114.2 y 85.5 para los carbonos del anillo de furano en C5, C4, C3 y C2, respectivamente, en 136.8, 129.8 y 117.5 para los carbonos del imidazol en C2, C4 y C5, respectivamente, en 125.6 para el metino base de los anillos, en 7.8, 15.7 y 19.6 para los metilos unidos a los anillos de furano y de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente, y por último, el resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 54.5 el cuaternario, en 41.9 el metino y en 38.1, 28.8 y 23.6 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente.

Para el diastereoisómero minoritario **227b** se muestra en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN una señal múltiple entre 7.55-7.53, una señal simple en 7.07 y una señal triple ( $J = 1.0$ ) en 6.87 para los hidrógenos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, una señal múltiple entre 6.55-6.53 y una señal doble ( $J = 2.0$ ) en 6.31 para los hidrógenos en C5 y C2 del furano, respectivamente, una señal doble de doble ( $J = 2.3, 1.0$ ) en 5.59 para el metino base de los anillos, una señal doble ( $J = 1.5$ ) en 1.82, una señal simple en 0.53 y una señal doble ( $J = 7.0$ ) en 0.82 para los metilos que se encuentran unidos al anillo de furano y al anillo de la ciclohexanona en C2 y C3, respectivamente. Por último, para este último anillo se presentan dos señales múltiples entre 2.60-2.51 y entre 2.37-2.22 para los hidrógenos diastereotópicos del metilenos en C6, una señal múltiple entre 2.13-2.06 para el metino, dos señales múltiples entre 2.06-1.98 y entre 1.60-1.42 para los hidrógenos diastereotópicos del metilenos en C4 y una señal múltiple entre 2.00-1.72 para el metileno en C5. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan señales en 212.7 para el carbonilo de la cetona, en 145.9, 141.1, 114.0 y 84.3 para los carbonos en C5, C4, C3 y C2 del anillo de furano, respectivamente, en 136.5, 129.6 y 117.1 para los carbonos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, en 127.5 para el metino base de los anillos, en 7.7, 15.0 y 18.9 para los metilos unidos a los anillos de furano y de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente, y por último, el resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 54.6 el cuaternario, en 43.8 el metino y en 38.6, 28.7 y 23.1 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente.

Los datos espectroscópicos más característicos de cada uno de los compuestos **224a**, **225a**, **226a/b** y **227a/b**, están representados en sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN por la posición del metino base de los grupos imidazoditioato, imidazo *S*-tioato, imidazocarboxilato y 1*H*-imidazolilo, además de la posición en  $^{13}\text{C}$  RMN del grupo tiocarbonilo o carbonilo de dichos grupos; en su espectro de IR por la banda característica de cada uno de estos últimos grupos funcionales y en su espectro de masas por su ión molecular (tabla III).



Tabla III

	<b>224a</b>	<b>225a</b>	<b>226a</b>	<b>226b</b>	<b>227a</b>	<b>227b</b>
<b>IR</b>	1697	1702 1683	1759 1709	1761 1705	1702	1702
<b><sup>1</sup>H RMN</b>	5.66	4.94	6.17	6.31	5.34	5.59
<b><sup>13</sup>C RMN</b>	214.1 201.7 50.9	214.2 168.5 44.7	211.5 148.5 74.7	212.0 147.6 72.9	213.0 125.6	212.7 127.5
<b>EMBR</b>	362	346	330	330	286	286

El producto esperado de la reacción del aldol *trans-syn* **140a** con el TCDI, el imidazo *O*-tioato **223**, fue el único producto que no se aisló en esta reacción, por lo que resultó lógico suponer que debía haberse formado y ser el precursor de **224a**, **225a**, **226a/b** y **227a/b**. A fin de demostrarlo se hizo una mezcla del aldol *trans-syn* **140a** con el TCDI en un disolvente deuterado (CDCl<sub>3</sub> o CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se obtuvo el espectro de <sup>1</sup>H RMN a diferentes intervalos de tiempo. Tomando como base la posición en <sup>1</sup>H RMN del metino base de los anillos, que se encuentra en δ 4.4 en el aldol *trans-syn* **140a**, deberíamos esperar que conforme la reacción con el TCDI procediera, éste empezara a desaparecer convirtiéndose en las correspondientes al imidazo *O*-tioato **223** (hipotéticamente a campo más bajo) y en las señales en 5.66, 4.94, 6.17, 6.31, 5.34 y 5.59 que corresponden a **224a**, **225a**, **226a/b** y **227a/b**, respectivamente.

Nuestra expectativa era que todo el proceso se completara en un periodo aproximado de 9 h, tal y como ocurrió cuando la reacción se realizó en CHCl<sub>3</sub> (pág. 138), pero para nuestra sorpresa después de 24 h no se observó ninguna conversión. De la misma manera, el experimento que se hizo en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> resultó ser más lento que con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 h) (pág.137). Por lo tanto, existe una dependencia entre la reactividad de los sustratos y la naturaleza del disolvente (deuterado o no deuterado).

Cuando el experimento en CDCl<sub>3</sub> después de 24 h sin reaccionar se le agregó un volumen aproximadamente igual de CHCl<sub>3</sub>, se inició a los 20 min la reacción entre el TCDI y el etanol que se encuentra presente (1-5%) en el CHCl<sub>3</sub> como estabilizador, formándose el 1*H*-imidazol-1-carbotiolato de *O*-etilo **228**. Posteriormente se iniciaron las otras transformaciones y después de 27 h se alcanzó la relación de **140a:224a:225a:226a** de 1:0.33:0.18:0.26. El aldol *trans-syn* **140a** de partida dejó de detectarse después de 4 días.

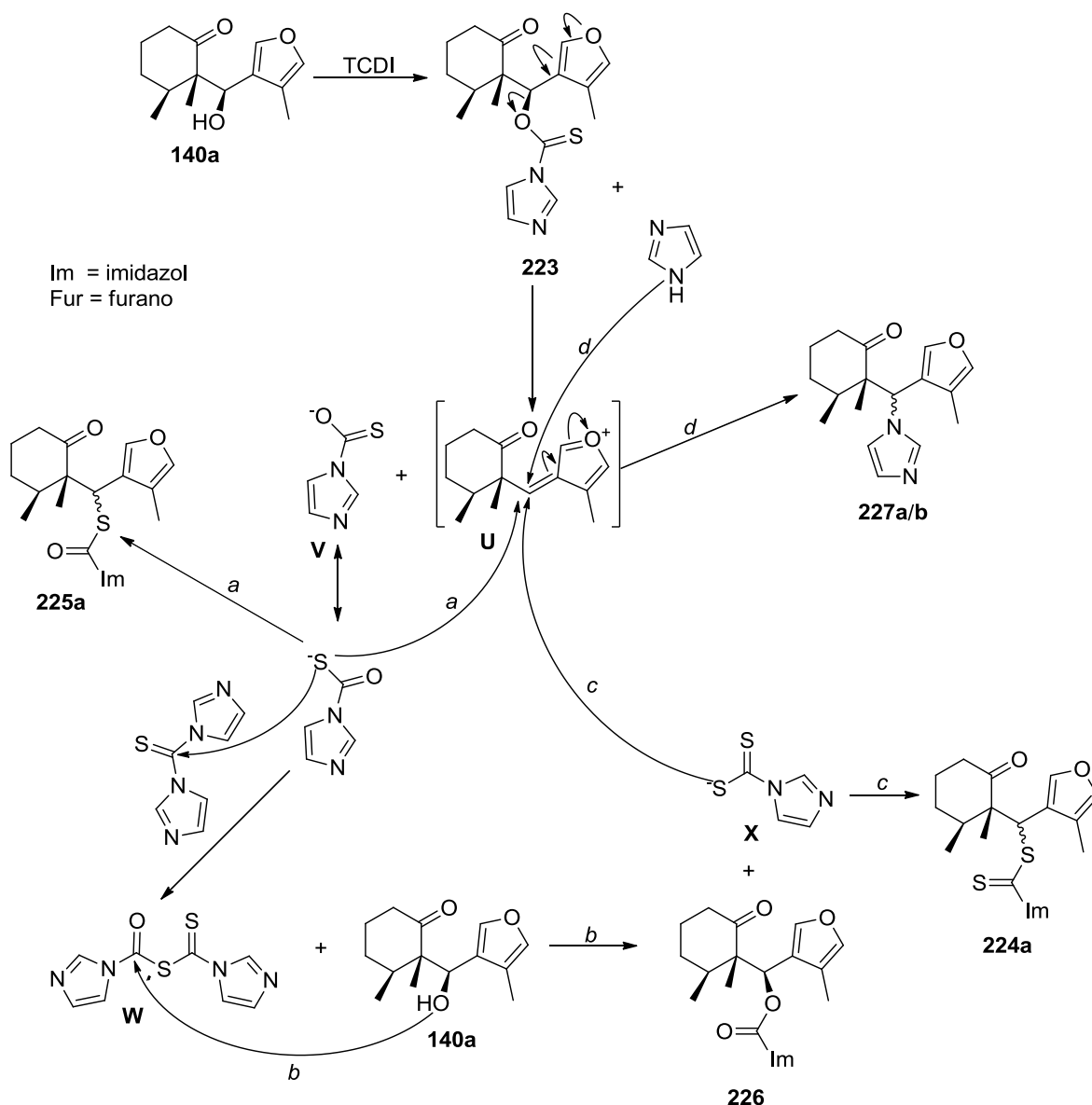
En el caso de la reacción en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ésta no fue tan letárgica, ya que a las 5½ h se puede observar una relación de **140a:224a:225a:226a** de 1.0:0.087:0.08:0.039 y a las 7 h es de 1.0:0.31:0.24:0.17. Si bien a las 7½ h la materia prima sigue siendo el producto principal, los diferentes productos se notan en una mayor relación (1.0:0.53:0.36:0.3) y después de 8 h de tiempo total, el imidazoditioato **224a** empieza a ser el compuesto principal (relación de 0.91:1.0:0.62:0.6). A partir de este momento, la materia prima se consume más rápidamente, como lo demuestran las relaciones observadas a los tiempos totales de 8½ h (0.5:1.0:0.52:0.62) y a las 9½ h (0.14:1.0:0.42:0.49). Nótese que la materia prima ya es el componente minoritario. La última adquisición de espectro de  $^1\text{H}$  RMN se efectuó a las 23½ h de tiempo total y ya no existe materia prima, siendo la relación observada de 1:0.22:0.27 (tabla IV). Con el objeto de determinar el rendimiento de los diferentes compuestos, se procedió a evaporar el disolvente y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$ , dando 47% de rendimiento del imidazoditioato **224a**, 11% de rendimiento del imidazo S-tioato **225a** y 17% de rendimiento) del imidazocarboxilato **226a**.

Tabla IV

tiempo	Proporciones Relativas			
	<b>140a</b>	<b>224a</b>	<b>225a</b>	<b>226a</b>
5½ h	1.0	0.087	0.08	0.039
6½ h	1.0	0.2	0.17	0.1
7 h	1.0	0.31	0.24	0.17
7½ h	1.0	0.53	0.36	0.3
8 h	0.91	1.0	0.62	0.6
8½ h	0.5	1.0	0.52	0.62
9 h	0.3	1.0	0.4	0.52
9½ h	0.14	1.0	0.42	0.49
23½ h	-	1.0	0.22	0.27

En la reacción del aldol *trans-syn* **140a** con el TCDI, además de detectarse por  $^1\text{H}$  RMN la aparición de las señales debidas a los metinos base de los anillos de los compuestos **224a**, **225a** y **226a**, se observó en la misma región otras señales las cuales variaron en intensidad respecto al tiempo. Sin embargo, de estas señales la única que reunía las características de ser una señal simple, era la que se encontraba en 5.02 ppm y cuya relación respecto al aldol *trans-syn* **140a** que se tomó como 1.0, se mantuvo en un intervalo de 0.041-0.047 a partir de las 2½ h hasta las 6 h, momento a partir del cual su intensidad disminuyó hasta hacerse a las 8½ h prácticamente imperceptible. Con esta información espectroscópica, no fue posible establecer si la señal en 5.02 ppm correspondía al imidazo *O*-tioato **223**.

Para explicar la formación de los diferentes compuestos, se propone la reacción inicial entre el aldol *trans-syn* **140a** y el TCDI, dando lugar al imidazol y al imidazo *O*-tioato **223**, a partir del cual asistido por el oxígeno del furano se genera el intermediario **U** y el 1*H*-imidazol-1-carbotioato **V**. La reacción de este anión bidentado por el azufre con el intermediario **U** por un lado (ruta *a*) y con el TCDI por otro, dan lugar al imidazo *S*-tioato **225a** y al tioanhídrido mixto **W**, respectivamente. Este último, reacciona con el aldol *trans-syn* **140a** dando el imidazocarboxilato **226** y el 1*H*-imidazol-1-carboditioato **X** (ruta *b*). Por último, la reacción del intermediario **U** por un lado con el anión **X** (ruta *c*) y por otro con el imidazol (ruta *d*), generan el imidazoditioato **224a** y los 1*H*-imidazolilos **227a/b**, respectivamente (Esquema 80).



**Esquema 80.** Propuesta mecanística para la formación del imidazoditioato **224a**, el imidazo S-tioato **225a**, el imidazocarboxilato **226** y los 1H-imidazolilos **227a/b**

Cuando la reacción con el TCDI se llevó a cabo con el aldol *trans-anti* **140b** empleando 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente por 15 h, se obtuvo 8.5% de rendimiento del aldol *trans-anti* **140b**, 48% de rendimiento del 1H-imidazol-1-carboditioato de (epi- $\zeta$ )-[(1*R*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-metil-3-furanil)metilo **224b** y 17% de rendimiento de una mezcla de los imidazocarboxilatos **226c** y **226d**. Resultados similares se obtuvieron por reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente por 5½ h, aislándose 40% de rendimiento del imidazoditioato **224b** y 12% de rendimiento de una mezcla de los imidazocarboxilatos **226c** y **226d**, la cual se estableció por <sup>1</sup>H RMN que se encuentran en

una relación de 1 a 0.78 (Esquema 79, pág. 138). De esta manera, los imidazoditioatos **224a/b** se obtienen en un rendimiento combinado de 52%.

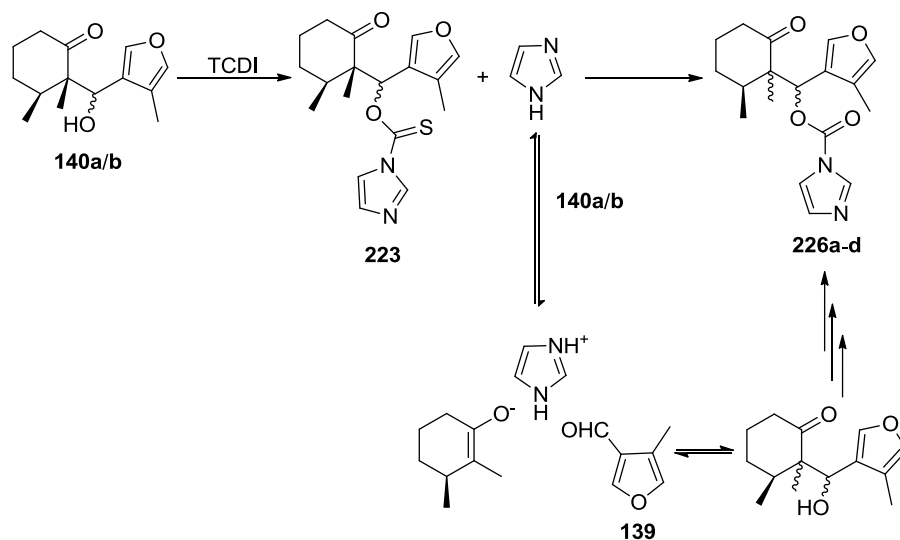
El imidazoditioato **224b** presenta un  $R_f = 0.54$  (hexano:AcOEt, 4:6) y un valor de rotación específica a 589 nm de +71.8 ( $c = 1.53$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de IR muestra la banda del carbonilo en 1704 (C=O), bandas intensas en 1271, 1221 y 1051 y medianamente intensas en 1464, 1367, 1003 y 826. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal múltiple entre 8.65-8.55, una señal triple ( $J = 1.5$ ) en 7.81 y una señal doble de doble ( $J = 1.5, 0.9$ ) en 7.09 para los hidrógenos en C2, C5 y C4 del imidazol, respectivamente, una señal doble de doble ( $J = 1.8, 0.3$ ) en 7.60 y una señal múltiple entre 7.12-7.09 para los hidrógenos en C2 y C5 del furano, respectivamente, una señal simple en 5.42 para el metino unido al azufre, una señal doble ( $J = 1.2$ ) en 2.17, una señal simple en 1.10 y una señal doble ( $J = 6.5$ ) en 1.13 para los metilos en el furano y en los carbonos C2 y C3 del anillo de ciclohexanona, respectivamente. Por último, para el anillo de la ciclohexanona se exhibe una señal triple de doble ( $J = 13.0, 6.0$ ) en 2.56 y una señal múltiple entre 2.35-2.29 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C6, una señal múltiple entre 2.29-2.21 para el metino, dos señales múltiples entre 2.06-2.00 y entre 1.82-1.77 para uno de los hidrógenos diastereotópicos de cada uno de los metilenos en C5 y C4, respectivamente, y una señal múltiple entre 1.71-1.58 para el otro hidrógeno diastereotópico de cada uno de los metilenos en C5 y C4. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se presentan señales en 144.9, 138.8, 124.0 y 120.4 para los carbonos en C2, C5 e *ipso* del anillo de furano, respectivamente, en 135.9, 130.6 y 118.0 para los carbonos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, en 214.1 y 199.4 para el carbonilo y el ditioato, respectivamente, en 49.2 para el metino base de este último grupo, en 9.1, 16.3 y 16.8 para los metilos en los anillos de furano y de ciclohexanona en C2 y C3, respectivamente; por último, los otros carbonos de este último anillo se encuentran en 59.0 el cuaternario, en 40.0 el metino y en 38.3, 30.3 y 25.8 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 362 (7)  $\text{M}^+$ , 219 (100)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{CS}_2]^+$  y 95 (87)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{CS}_2-\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.1201, siendo el observado de 363.1205 (error +1.0 ppm).

Para la mezcla diastereoisomérica de los imidazocarboxilatos **226c** y **226d** se observa en su espectro de IR dos bandas de carbonilo en 1758 y en 1709 para el imidazocarbonato y la cetona, respectivamente, bandas importantes en 1390, 1287, 1242 y de menor intensidad en 1469, 1317, 1174, 1094, 1056 y 999. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN

se muestra para la mezcla de isómeros, una señal simple en 8.06 y dos señales múltiples entre 7.36-7.33 y entre 7.07-7.03 para los hidrógenos en C2, C5 y C4 del imidazol, respectivamente, una señal doble ( $J = 1.5$ ) en 7.54 y una señal múltiple entre 7.21-7.18 para los hidrógenos en C2 y C5 del furano, respectivamente, una señal simple en 6.37 para el metino unido al oxígeno, una señal doble ( $J = 1.2$ ) en 2.16 para el metilo en el furano, dos señales simples en 1.17 y 1.13 y dos señales dobles en 1.01 ( $J = 6.9$ ) y 1.00 ( $J = 6.9$ ) para los metilos de cada diastereoisómero en C2 y C3 y por último, dos señales múltiples entre 2.57-2.34 y entre 2.20-1.57 para el metino y los tres metilenos del anillo de la ciclohexanona. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observa para el isómero mayoritario, señales en 143.2, 139.8, 121.0 y 120.5 para los carbonos en C2, C5 e *ipso* del furano, respectivamente, en 137.3, 130.9 y 117.2 para los carbonos en C2, C4 y C5 del imidazol, respectivamente, en 211.9 y en 148.2 para los carbonilos de cetona y del imidazocarbonato, respectivamente, en 75.0 para el metino base de este último grupo, en 8.9, 15.0 y 15.9 para los metilos en los anillos de furano y de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente; por último, el resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 56.7 el cuaternario, en 37.6 el metino y en 38.7, 29.3 y 23.9 los metilenos de C6, C4 y C5, respectivamente. Por su parte, para el isómero minoritario se aprecian algunas señales en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, encontrándose en 212.7 y 148.4 para los carbonilos de cetona y del imidazocarbonato, respectivamente, en 130.9 para el CH en C4 del imidazol, en 78.4 para el metino unido al oxígeno, en 14.5 y 15.3 para los metilos en los carbonos C3 y C2 del anillo de la ciclohexanona, respectivamente, y por último, el resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 55.6 el cuaternario, en 37.2 el metino y en 38.3, 28.6 y 23.7 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente.

Debe mencionarse que para el caso del imidazoditioato **224a**, el imidazo *S*-tioato **225a** y el imidazocarboxilato **226a** se observa en los espectros NOESY 2D que existe una correlación entre los hidrógenos de los metilos en C-2 y C-3 del anillo de la ciclohexanona, lo que confirma la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Para el caso del imidazoditioato **224b**, dichos metilos se encuentran en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en posiciones muy cercana (1.13 y 1.1), lo que imposibilitó el poder establecer dicha correlación. Por otro lado, para el caso del imidazocarboxilato **226b** no se advirtió esta correlación, mientras que para la mezcla de imidazocarboxilatos **226c** y **226d** sólo se determinaron los espectros de IR, de  $^1\text{H}$  RMN y de  $^{13}\text{C}$  RMN, dado que dicha mezcla no estaba completamente pura. Sin embargo, el que se hayan formado cuatro diastereoisómeros para el imidazocarboxilato **226**, nos sugiere que ocurrió la

epimerización parcial del carbono en C2 del anillo de la ciclohexanona. Para explicar esta epimerización que procede en proporción mínima, se plantea que el imidazol que es el subproducto de reacción entre los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** y el TCDI, promueve las reacciones *retro* aldólica-aldólica, lo que conduce a la formación de los aldoles **140** epiméricos en C-2, que dan origen a los imidazocarboxilatos **226** (Esquema 81).

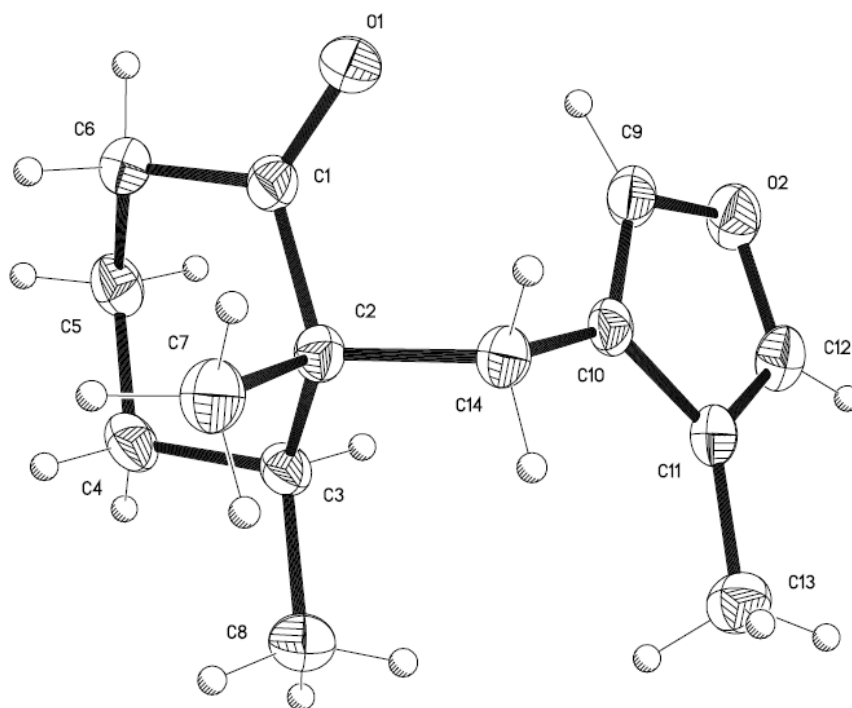


Esquema 81. Formación de los imidazocarboxilatos **226a-d**

En resumen, la reacción del aldol *trans-syn* **140a** con el TCDI conduce a la formación del imidazoditioato **224a** como producto principal, generándose además el imidazo *S*-tioato **225a**, los imidazocarboxilatos **226a/b** y los 1*H*-imidazolilos **227a/b**. De la misma manera, la reacción del aldol *trans-anti* **140b** con el TCDI produce mayoritariamente el imidazoditioato **224b**, obteniéndose además los imidazocarboxilatos **226c/d**. La formación de estos compuestos en la reacción de Barton-McCombie, durante la etapa de formación del derivado tiocarbonilo, no ha sido descrita con anterioridad.

### 3.5 Reacción de los imidazoditioatos **224a/b** y el imidazo *S*-tioato **225a** con *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$ y ACHN

La desulfuración-reductora de los imidazoditioatos **224a** y **224b** se llevó a cabo con *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en presencia de ACHN, calentando en tolueno a 75 °C por 2 h y 3 h, respectivamente, obteniéndose la (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **222a** en 95% y 74.5%, respectivamente, para un rendimiento combinado de 85%, como un sólido blanco de p.f. 65-67 °C (MeOH). La determinación de la configuración absoluta de los estereocentros en C-2 y en C-3 de la cetona **222a**, se estableció como *R* y *S*, respectivamente, por medio de difracción de rayos X empleando el método de dispersión anómala. Como se pudo apreciar por difracción de rayos X, la molécula presenta una conformación de silla con el metilo de C-2 axial y el metilo de C-3 y el sustituyente (4-metil-3-furanil)metilo, ecuatoriales (fig. 10).

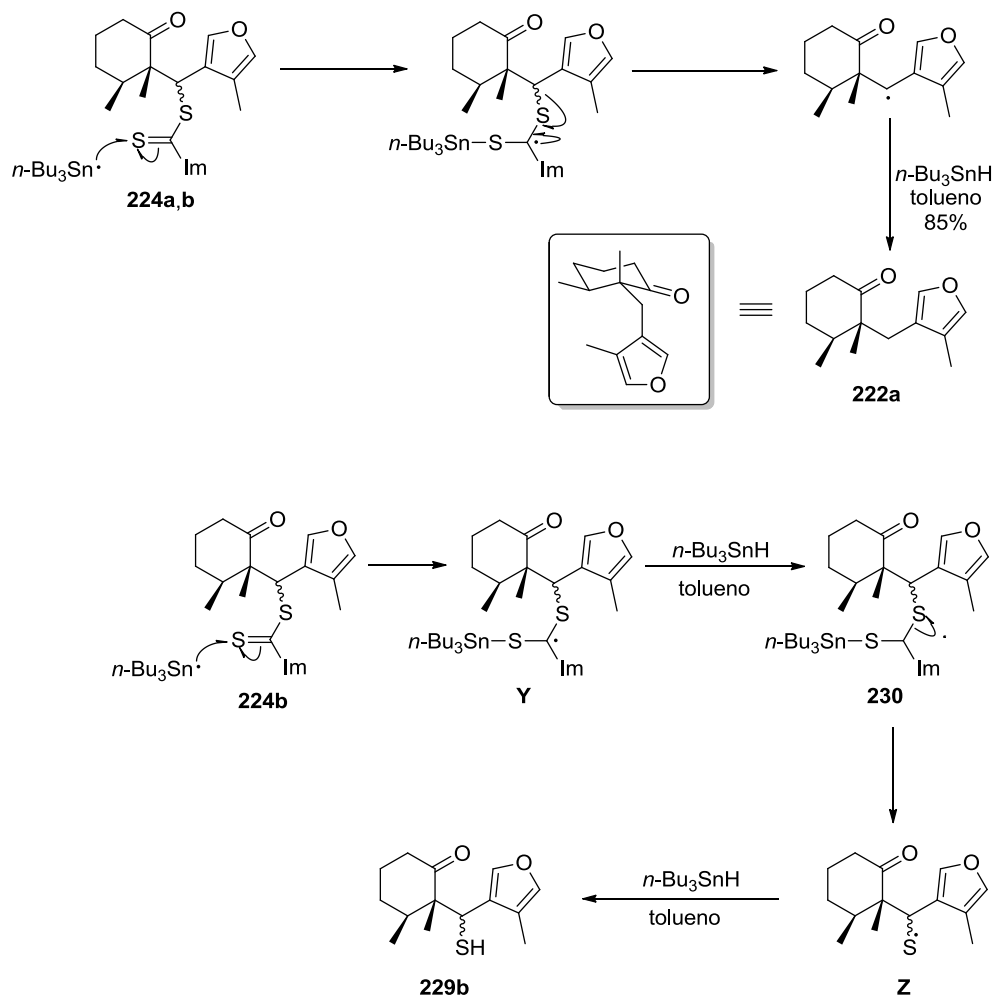


**Fig. 10** Estructura de rayos X de la cetona *trans*-**222a**

Cuando la reacción con el *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y el ACHN se efectuó con otro lote del imidazoditioato **224b**, se obtuvo después de calentar a 75 °C por 10 h en tolueno, 19% de rendimiento de materia prima, 12.5% de rendimiento de la cetona *trans*-**222a** y 19% de rendimiento de la (2*R*,3*S*)-2-[(*epi*- $\zeta$ )-mercapto(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona **229b**. Para explicar la formación de este último compuesto, se



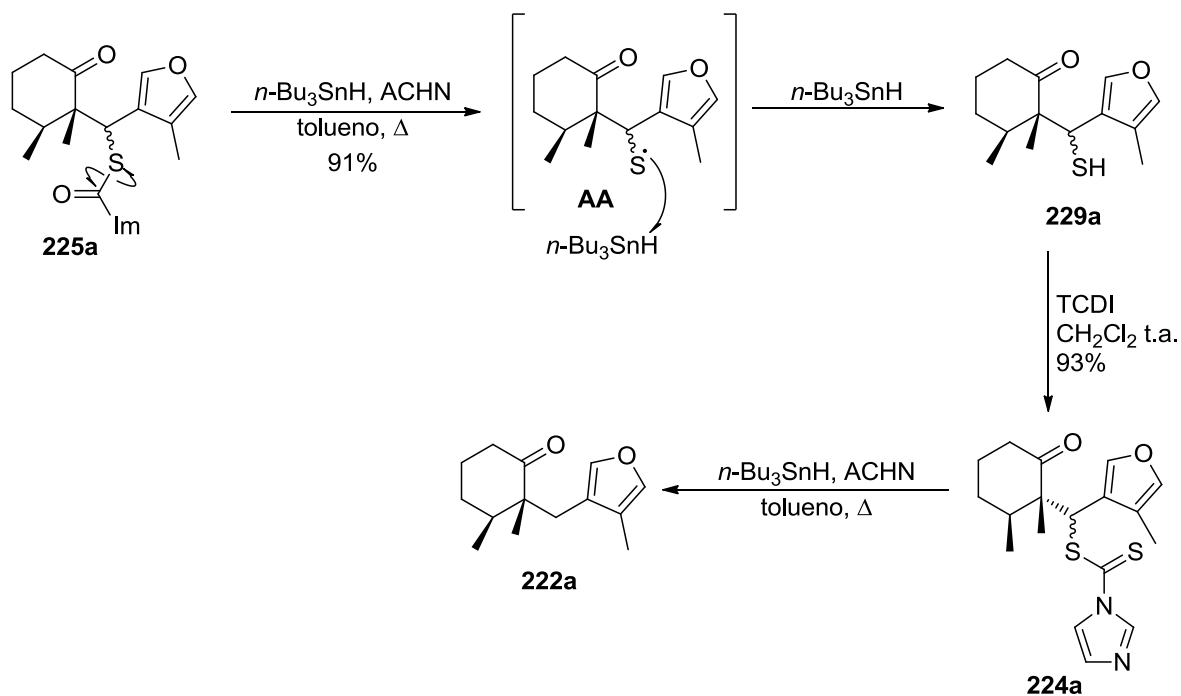
propone que una vez que se lleva a cabo la reacción del radical estanilo con el imidazoditioato **224b** se genera el radical intermediario **Y**, que reacciona con el  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  dando lugar al producto reducido **230**.<sup>124</sup> La ruptura térmica del enlace C-S de este último compuesto, conduce al radical mercaptilo **Z**, que con el  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  se reduce a la  $\beta$ -mercapto cetona **229b** (Esquema 82).



Esquema 82. Reacción de los imidazoditioatos **224a** y **224b** con  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  y ACHN

<sup>124</sup> McCombie, S. W.; Motherwell, W. B.; Tozer, M. J. *Organic Reactions*, Denmark S. E. et al. (Editor), John Wiley & Sons, Inc. **2012**, Vol. 77, 161-591.

También se consideró que la reacción del imidazo *S*-tioato **225a** con  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  y ACHN podría emplearse para corroborar que su estructura correspondía al derivado *S*-tioato y no al *O*-tioato **223**. Para este último, la reacción con  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  y ACHN debía conducir al producto de la desoxigenación-reductora, la cetona *trans*-**222a**. De esta manera, se llevó a cabo la reacción de **225a** con  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  y ACHN en tolueno a 75 °C por 9 h, obteniéndose 91% de rendimiento de la (2*R*,3*S*)-2-[( $\zeta$ )-mercapto(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona **229a**, es decir que la estructura de **225a** correspondía con la del imidazo *S*-tioato. Aparentemente, en las condiciones de calentamiento se propicia la escisión del enlace C-S generándose el radical mercaptilo **AA**, precursor de la  $\beta$ -mercapto cetona **229a**. La conversión de la  $\beta$ -mercapto cetona **229a** al imidazoditioato **224a** (93% de rendimiento) por reacción con TCDI a temperatura ambiente por 9 h en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seguido de la reducción de este último, lleva consigo a la generación de la cetona *trans*-**222a** (Esquema 83). De esta manera, la síntesis de dicha cetona se puede realizar tanto a partir de los imidazoditioatos **224a/b** como del imidazo *S*-tioato **225a**. Tomando en cuenta la conversión del imidazo *S*-tioato **225a** en el imidazoditioato **224a**, se obtiene un rendimiento combinado del imidazoditioato **224a** de 64% y un rendimiento global de los imidazoditioatos **224a/b** del 56%.



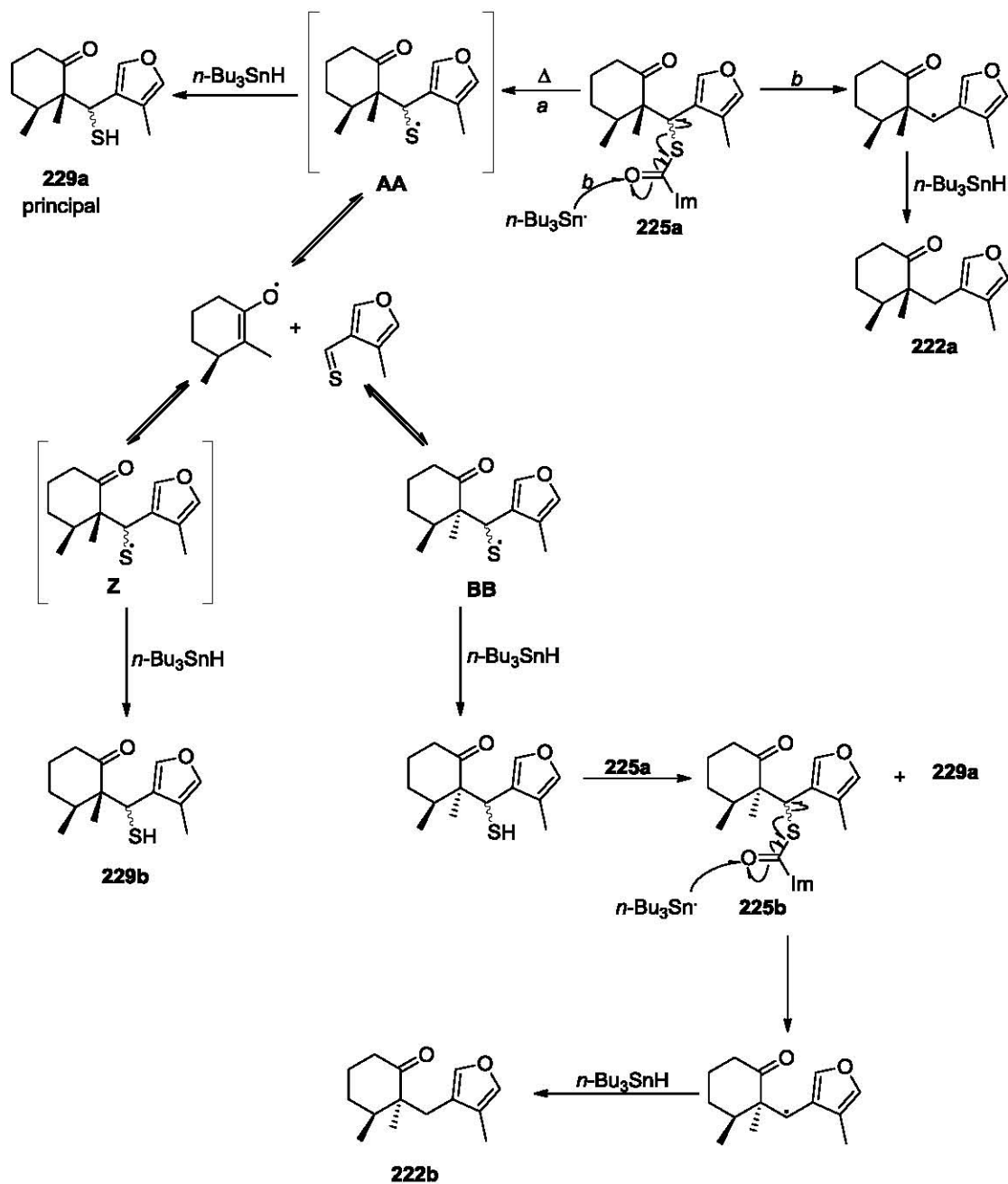
**Esquema 83.** Reacción del imidazo *S*-tioato **225a** con  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ , ACHN y su conversión en el ditiocarbamato **224a** y la cetona *trans*-**222a**.

Cuando la misma reacción se efectuó con otro lote del imidazo S-tioato **225a** (0.1 g) se obtuvo 27% de rendimiento de la  $\beta$ -mercapto cetona **229a**, 8% de rendimiento de la cetona *trans*-**222a**, 19 mg de una mezcla de **229a:222b:229b**, en una relación de 1:0.8:0.18 determinada por  $^1\text{H}$  RMN, en la que además se observa trazas de **222a** y 6 mg de una mezcla de **222b:229a:229b**, en una relación de 1:0.33:0.21 determinada por  $^1\text{H}$  RMN.

Finalmente, con 0.15 g de otro lote de imidazo S-tioato **225a**, pero extendiendo el calentamiento a un día, se obtuvo 45 mg de una mezcla de **229a:222a** en una relación de 1:0.33 y 19 mg de una mezcla de **222b:229b** en una relación de 1:0.11. La proporción en la que se encuentran los diferentes compuestos se determinó por  $^1\text{H}$  RMN.

En el esquema 83 (pág. 155) se propuso un mecanismo de reacción que explica la formación de la  $\beta$ -mercapto cetona **229a** a partir del imidazo S-tioato **225a** (Esquema 84, ruta a). Sin embargo, también es posible que ocurra una reacción de desulfuración<sup>125</sup> del imidazo S-tioato **225a** promovida por el radical estanilo (ruta b), lo que conduciría a la formación de un radical tipo bencílico, que por reacción con el *n*-Bu<sub>3</sub>SnH produciría la cetona *trans*-**222a**. No obstante, resulta más difícil de explicar la producción de la  $\beta$ -mercapto cetona **229b** y de la cetona **222b**, que deben ser epiméricos respecto a **229a** (en el metino base del azufre) y **222a** (en el carbono cuaternario), respectivamente. Como una posibilidad, se propone que una vez que se genera el radical mercaptilo **AA** ocurre una secuencia de reacciones *retro* tioaldólica-tioaldólica, dando los radicales **Z**, **AA** y **BB**. La reducción de **Z** y **AA** con *n*-Bu<sub>3</sub>SnH conduce a las  $\beta$ -mercapto cetonas **229b** y **229a**, respectivamente, y la de **BB** forma la  $\beta$ -mercapto cetona, cuya reacción con el imidazo S-tioato **225a** produce la  $\beta$ -mercapto cetona **229a** y el imidazo S-tioato **225b**. La reacción de desulfuración de este último, promovida por el radical estanilo, da lugar a la cetona *cis*-**222b** (Esquema 84).

<sup>125</sup> Bensasson, C. S.; Cornforth, J.; Du, M.-H.; Hanson, J. R. *Chem. Commun.* **1997**, 1509-1510.



**Esquema 84.** Propuesta mecanística de la reacción del tiocarbamato **225a** con  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  y ACHN a  $75\text{ }^\circ\text{C}$  en tolueno

Para la asignación de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN de la cetona *trans*-**222a** y la  $\beta$ -mercapto cetona **229a** se efectuaron los experimentos DEPT, HSQC, COSY, NOESY 2D y HMBC.

La cetona *trans*-**222a** muestra un  $R_f = 0.51$  (hexano:AcOEt 85:15) y un valor de rotación específica a 589 nm de +9.1 ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de IR presenta una banda intensa para el carbonilo en 1701 y las bandas características del furano en 1456, 1144, 1047 y 801. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN ya no se observan las señales debidas al anillo de imidazol y al metino unido al azufre, encontrándose en su lugar una señal doble de doble ( $J = 15.0, 0.75$ ) en 2.83 y una señal doble ( $J = 15.0$ ) en 2.48 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno tipo bencílico. El resto de las señales aparecen como una señal múltiple entre 7.13-7.12 y una señal simple en 7.06 para los hidrógenos en C5 y C2 del anillo de furano, respectivamente, una señal doble en 1.95 ( $J = 1.5$ ) para el metilo unido al anillo de furano, una señal simple en 1.03 y una señal doble en 0.95 ( $J = 7.0$ ) para los metilos unidos a los carbonos C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona, respectivamente, y cinco señales múltiples para los hidrógenos del anillo de la ciclohexanona entre 2.42-2.37 para el metileno en C6, entre 2.01-1.88 para el metino y uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C5, entre 1.70-1.61 para el otro hidrógeno diastereotópico en C5, entre 1.85-1.79 y entre 1.60-1.50 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C4. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben señales en 215.7 para el carbonilo, en 141.4, 138.8, 121.3 y 121.9 para los carbonos en C2, C5 y los *ipso* del anillo de furano, en 29.2 para el metileno tipo bencílico, en 8.4, 16.0 y 19.0 para los metilos de los anillos de furano y de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente. El resto de los carbonos de este último anillo se encuentran en 53.5 el cuaternario, en 37.7 el metino, en 38.4, 29.2 y 23.9 los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos en C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona, nos establece la configuración relativa *syn* entre dichos metilos, lo cual se comprobó como ya se mencionó anteriormente (pág. 153) por difracción de rayos X. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 220 (10)  $\text{M}^+$ , 96 (77)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}]^+$  y 95 (100)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  221.1542, siendo el observado de 221.1543 (error +0.6 ppm).

La (2S,3S)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **222b**, la cual no se aisló completamente pura, presenta en su espectro de IR una banda intensa en 1705 para el carbonilo y bandas características para el anillo de furano en 1455, 1052 y 788. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se muestra dos señales múltiples entre 7.13-7.11 y entre 7.06-7.04 para los hidrógenos en C-5 y C-2 del anillo de furano, un sistema AB ( $J = 15.5$ ) en 2.89 y 2.42 para el metileno tipo bencílico, una señal simple en 1.09 y dos señales dobles en 1.06 ( $J = 6.6$ ) y 1.92 ( $J = 0.6$ ) para los metilos en el anillo de la ciclohexanona en C2 y C3 y en el anillo de furano, respectivamente. Por último, los hidrógenos del anillo de la ciclohexanona aparecen como dos señales múltiples entre 2.58-2.49 y entre 2.41-2.32 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C6 y una señal múltiples entre 2.00-1.50 para el metino y los metilenos en C5 y C4.

La  $\beta$ -mercapto cetona **229a** es un sólido blanco de p.f.: 78-80 °C (pentano), con un  $R_f = 0.5$  (hexano:AcOEt 85:15) y un valor de rotación específica a 589 nm de -79.1 ( $c = 0.66$   $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de IR presenta una banda pequeña en 2594 debida a la vibración S-H, una banda fina e intensa en 1701 para la vibración C=O y bandas características del anillo de furano en 1461, 1434, 1146, 1046 y 797. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal múltiple entre 7.21-7.20 y una señal quintuple ( $J = 1.2$ ) en 7.13 para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, respectivamente, una señal doble ( $J = 9.6$ ) en 4.05 para el metino base del tiol y para este último una señal doble ( $J = 9.6$ ) en 2.20 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , una señal doble en 2.05 ( $J = 0.8$ ) para el metilo unido al anillo de furano, una señal doble en 0.86 ( $J = 6.8$ ) y una señal simple en 1.37 para los metilos unidos al anillo de la ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente. Por último, para los hidrógenos de este último anillo se muestran cinco señales múltiples entre 2.41-2.28 para el metino y uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C6, encontrándose el otro hidrógeno diastereotópico de dicho metileno entre 2.28-2.17, entre 2.00-1.83 para uno de los hidrógenos diastereotópicos de cada uno de los metilenos en C4 y C5, localizándose el otro hidrógeno diastereotópico del metileno en C5 entre 1.81-1.69 y del metileno en C4 entre 1.65-1.51. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben señales en 214.3 para el carbonilo, en 140.5, 139.1, 125.9 y 119.3 para los carbonos en C2, C5, C3 y C4 del anillo de furano, en 39.5 para el metino base del tiol, en 8.2, 15.0 y 17.4 para los metilos unidos al anillo de furano y al anillo de ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente. Por último, para el resto de los carbonos de este último anillo se presentan señales en 56.6 para el carbono cuaternario, en 39.0 para el metino y en 39.1,

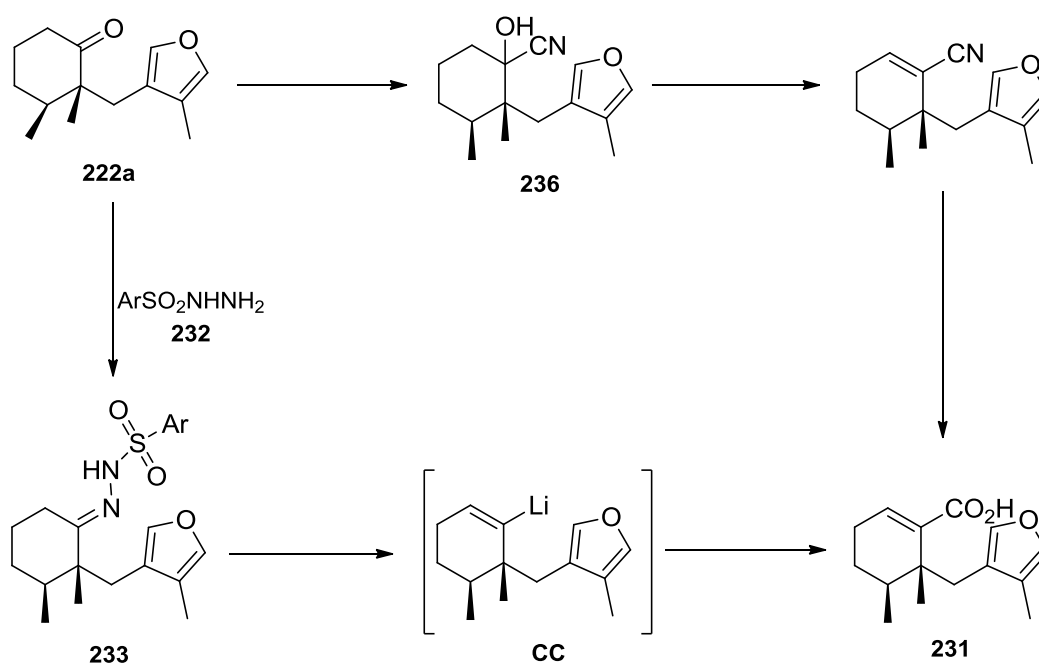
29.2 y 24.2 para los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos en C2 y C3 del anillo de la ciclohexanona, nos establece la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 252 (44)  $M^+$ , 127 (78)  $[M-C_8H_{13}O]^+$ , 126 (77)  $[M-C_8H_{14}O]^+$ , 111 (100)  $[M-C_8H_{13}O_2]^+$ , 32 (100)  $[S]^+$  y 28 (100)  $[CO]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $C_{14}H_{21}O_2S [M+H]^+$   $m/z$  253.1262, siendo el observado de 253.1255 (error -2.9 ppm).

La  $\beta$ -mercapto cetona **229b** presenta en su espectro de IR una banda muy pequeña en 2568 para la vibración S-H, una banda fina e intensa en 1704 para el carbonilo y bandas características del anillo de furano en 1455, 1150, 1054, 946, 876 y 798. En su espectro de  $^1H$  RMN se observa una señal doble ( $J = 1.5$ ) en 7.43 y una señal quintuple ( $J = 1.5$ ) en 7.15 para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, una señal doble ( $J = 8.2$ ) en 4.19 para el metino base del tiol, dos señales dobles en 2.05 ( $J = 1.2$ ) y 0.92 ( $J = 7.0$ ) y una señal simple en 1.09, para los metilos en el anillo de furano y en el anillo de la ciclohexanona en C3 y C2, respectivamente. Por último, para los hidrógenos del anillo de la ciclohexanona se aprecian dos señales múltiples entre 2.51-2.30 para el metileno en C6 y entre 2.08-1.46 para el metino y los metilenos en C5 y C4, así como para el hidrógeno del tiol.

En resumen, la reacción del imidazoditioato **224a** con el  $n-Bu_3SnH$  y el ACHN produjo exclusivamente la cetona *trans*-**222a**, mientras que el imidazoditioato **224b** condujo a la cetona *trans*-**222a** en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones se obtuvo además la  $\beta$ -mercapto cetona **229b**. Cuando esta reacción se efectuó con el imidazo S-tioato **225a**, se produjo la  $\beta$ -mercapto cetona **229a** en ciertos lotes, mientras que con otros lotes la reacción fue mucho más compleja, formándose las  $\beta$ -mercapto cetonas **229a/b** y las cetonas **222a/b**.

### 3.6 Conversión de la cetona **222a** en la (+)-9-oxoeuryopsina **119**

Una vez preparada la cetona *trans*-**222a**, el siguiente paso consistía en llevar a cabo su homologación al ácido carboxílico insaturado **231** a través de la formación de las cianhidrinas, deshidratación de éstas al nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado e hidrólisis del nitrilo. Otra alternativa para efectuar dicha homologación, podría ser por reacción con CO<sub>2</sub> del intermediario de alquenillitio **CC**, el cual se puede generar mediante la reacción de Shapiro de la trisilhidrazona de la cetona *trans*-**222a**, compuesto **233** (Esquema 85).



**Esquema 85.** Transformación de la cetona *trans*-**222a** en el ácido carboxílico **231**

A fin de explorar esta última posibilidad, se llevó a cabo la síntesis de la (2,4,6-trisopropilbencenesulfonil)hidrazina (trisilhidrazina) **232** por reacción del cloruro de sulfonilo correspondiente con el hidrato de hidrazina en THF.<sup>126</sup> La reacción de la trisilhidrazina **232** con la cetona *trans*-**222a** en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético en etanol a temperatura ambiente por 21 h, dio lugar a 29% de rendimiento de la (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **234**, como un sólido blanco (Esquema 86, pág. 163). Cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia del

<sup>126</sup> Cusack, N. J.; Reese, C. B.; Risius, A. C.; Roozpeikar, B. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2157-2162.

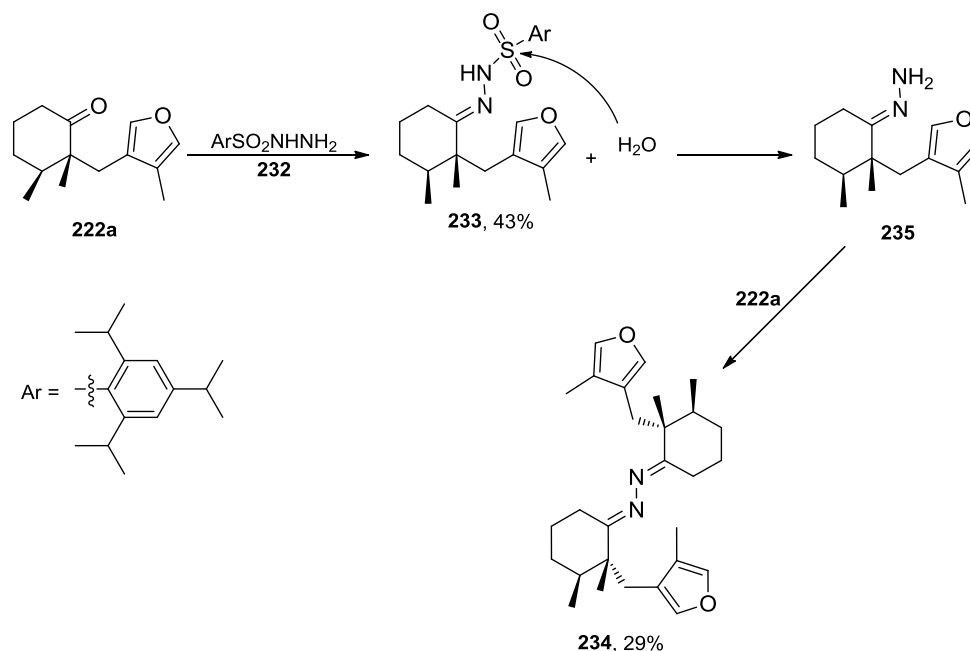


ácido, agitando una solución en THF de la cetona *trans*-**222a** y la trisilhidrazina **232** a temperatura ambiente por 41 h, se recuperó 10.5% de la cetona *trans*-**222a** y se generó 15% de rendimiento de la azina **234** junto con 18% de rendimiento de la (2,4,6-triisopropilbencenesulfonil)hidrazona de la (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **233**, como una espuma blanca.

La azina **234** debió de haberse formado por reacción de la cetona *trans*-**222a** con la hidrazona **235** proveniente de la hidrólisis de la trisilhidrazona **233** (Esquema 86). A fin de evitar esta reacción de hidrólisis, se llevó a cabo la reacción de la cetona *trans*-**222a** con la trisilhidrazina **232** en THF en presencia de un agente desecante. Sin embargo, el empleo de malla molecular 4 Å por 89 h a temperatura ambiente produjo solamente 4% de rendimiento de la trisilhidrazona **233**, recuperándose 42% de rendimiento de la cetona *trans*-**222a**. El empleo de MgSO<sub>4</sub> y una cantidad catalítica de PPTS por 3.5 días a temperatura ambiente dio 33% de rendimiento de la cetona de partida y 8% de rendimiento de la trisilhidrazona **233**. Si bien, bajo estas condiciones de reacción no se detectó la formación de la azina **234**, el rendimiento de la trisilhidrazona **233** fue muy bajo.

Cuando la reacción de la cetona *trans*-**222a** con la trisilhidrazina **232** se llevó a cabo en CH<sub>3</sub>CN, en presencia de una gota de una solución acuosa al 48% de HBF<sub>4</sub><sup>127</sup> a temperatura ambiente por 2 h, se recuperó 32.5% de la cetona *trans*-**222a** y se obtuvo 43% de rendimiento de la trisilhidrazona **233**. Si bien estas fueron las mejores condiciones en las que se generó este último compuesto, esta reacción no siempre se reprodujo, dando en otro lote 12% de rendimiento de la cetona *trans*-**222a**, 7% de rendimiento de la azina **234** y 33% de rendimiento de la trisilhidrazona **233**; mientras que en otro experimento el rendimiento con el cual se generó este último compuesto fue solamente de 16%, recuperándose 37% de la cetona *trans*-**222a**. Se observó que esta reacción era muy sensible a la concentración del ácido presente, encontrándose que cuando ésta era relativamente baja la reacción no procedía, mientras que si por el contrario la concentración era relativamente alta se obtenía una mezcla compleja.

<sup>127</sup> Trost, B. M.; Nanninga, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1293-1299.



Esquema 86. Síntesis de la trisilhidrazona **233** y la azina **234**

La azina **234** muestra un valor de rotación específica a 589 nm de  $-11.3$  ( $c = 0.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de IR presenta una banda en 1622 para el enlace  $\text{C}=\text{N}$  y las bandas características del anillo de furano en 1459, 1381, 1146, 1051, 873, 788 y 757. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal simple en 7.12 para los hidrógenos aromáticos, un sistema AB ( $J = 14.5$ ) en 2.82 y 2.66 para el metileno tipo bencílico, una señal doble en 1.96 ( $J = 0.9$ ) para el metilo unido al anillo de furano, una señal doble en 0.92 ( $J = 6.6$ ) y una señal simple en 1.06 para los metilos en C3 y C2 del anillo de ciclohexilideno, respectivamente, y por último, para los hidrógenos de dicho anillo se observan una señal múltiple entre 2.30-2.21 para el metileno en C6 y tres conjuntos de señales múltiples entre 1.96-1.36 para el metino y los metilenos en C4 y C5. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben señales para los carbonos del furano, en 140.8 y 139.5 para los CH y en 121.7 y 121.2 para los carbonos *ipso*, en 165.4 para el carbono unido al nitrógeno, en 46.5 para el carbono cuaternario, en 37.9 para el metino, en 31.0, 29.2, 24.0 y 22.6 para los metilenos, en 8.6 para el metilo unido al anillo de furano y en 21.1 y 16.0 para los metilos unidos al anillo de ciclohexilideno. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 437 (32)  $[\text{M}+1]^+$ , 436 (69)  $\text{M}^+$ , 341 (39)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ , 220 (63)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$ , 219 (30)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}]^+$ , 218 (100)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}]^+$ , 217 (76)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}]^+$ , 203 (54)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}]^+$  y 95 (100)

$[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  437.3168, siendo el observado de 437.3172 (error +0.8 ppm).

La trisilhidrazona **233** presenta un valor de rotación específica a 589 nm de -62.0 ( $c = 1.28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Su espectro de IR muestra una banda pequeña y ancha entre 3300-3100 para la vibración N-H, una banda pequeña en 1601 para la vibración C=N, bandas en 1324 y 1158 para la vibración S=O y las bandas características del anillo de furano en 1459, 1384, 1052 y 757. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal ancha entre 7.30-7.34 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidrógeno unido al nitrógeno, una señal simple en 7.14 para los hidrógenos del benceno, señales múltiple entre 6.99-6.96 y simple en 6.47 para los hidrógenos en C5 y C2 del anillo de furano, respectivamente, una señal doble de doble ( $J = 15.0, 0.9$ ) en 2.72 y una señal doble ( $J = 15.0$ ) en 2.38 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno tipo bencílico, para el anillo de ciclohexilideno se exhiben dos señales múltiples entre 2.28-2.09 para el metileno en C6 y entre 1.78-1.34 para el metino y los metilenos en C4 y C5, dos señales dobles en 1.82 ( $J = 1.2$ ) y 0.77 ( $J = 6.6$ ) y una señal simple en 0.88 para los metilos en el anillo de furano y en el anillo de ciclohexilideno en C3 y C2, respectivamente. Para los grupos isopropilo se muestran dos señales séptuples en 4.20 ( $J = 6.6$ ) para los metinos en C2 y C6 y en 2.90 ( $J = 6.6$ ) para el metino en C4 del anillo de benceno y 4 señales dobles ( $J = 6.6$ ) para los metilos en 1.26, 1.25, 1.22 y 1.20. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben señales para el anillo de benceno en 153.4 y 131.2 para los carbonos *ipso* de C1 y C4, en 151.1 para los carbonos *ipso* de C2(C6) y en 123.7 para los carbonos en C3(C5), para el anillo de furano en 141.1 y 138.1 para los carbonos en la posición  $\alpha$  y en 120.8 y 120.5 para los carbonos *ipso*, en 162.6 para el carbono unido al nitrógeno, en 46.7 para el carbono cuaternario, en 37.0 para el metino del anillo de ciclohexilideno, en 34.2 para el metino en C4 del anillo de benceno, mientras que los metinos en C2 y C6 de este último anillo se observan en 29.8. Para el resto de los carbonos se exhiben señales en 30.4, 28.8, 22.8 y 22.2 para los metilenos, en 8.4 para el metilo unido al anillo de furano, en 15.9 y 21.2 para los metilos unidos al anillo de ciclohexilideno y en 24.8, 24.6 y 23.5 para los metilos de los isopropilos, encontrándose en esta última posición sobrepuestos dos de dichos grupos. Por el número de señales duplicadas en  $^1\text{H}$  RMN (1.26, 1.25, 1.22 y 1.20) y en  $^{13}\text{C}$  RMN (24.8, 24.6 y 23.5) debidas a los metilos del grupo isopropilo, se establece la presencia de los isómeros *Z* y *E* de la trisilhidrazona. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 502 (30)  $[\text{M}+2]^+$ , 501 (50)  $[\text{M}+1]^+$ , 500 (42)  $\text{M}^+$ , 405 (26)  $[\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ , 267 (57)  $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}]^+$ , 251 (57)  $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OS}]^+$ , 233 (100)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}]^+$ , 203 (57)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}]^+$ , 109

(58)  $[C_8H_{13}]^+$  y 95 (61)  $[C_6H_7O]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $C_{29}H_{45}N_2O_3S$   $m/z$   $[M+H]^+$  501.3151, siendo el observado de 501.3159 (error +1.7 ppm).

La reacción de la trisilhidrazona **233** con *n*-BuLi o *t*-BuLi en TMEDA-hexano, seguido de adición de CO<sub>2</sub> no procedió, recuperándose la materia prima en la mayoría de los experimentos efectuados. Por ejemplo, cuando la reacción se efectuó con un promedio de 4.3 equiv. de *n*-BuLi o *t*-BuLi, agitando la mezcla de reacción en un intervalo de temperaturas desde -78 °C a temperatura ambiente, se recuperó 78% y 70% de la materia prima, respectivamente. Cuando la reacción se realizó con 4.2 equiv. de *t*-BuLi a -78 °C por 2 h y a temperatura ambiente por 12 h, se recuperó 48% de la materia prima, mientras que con la adición de 10 equiv. de *n*-BuLi agitando a -78 °C por 2 h, a 0 °C por 1 h y a t.a. por 30 min, seguido de la adición de CO<sub>2</sub>, se recuperó 19% de materia prima. Por último, cuando la reacción se llevó a cabo con 5.1 equiv. de *n*-BuLi a temperatura ambiente por 15 min, entre 55 °C a 30 °C por 45 min y a 55 °C por 30 min, seguido de la adición de CO<sub>2</sub>, se aisló un líquido cuya estructura no se pudo asignar.

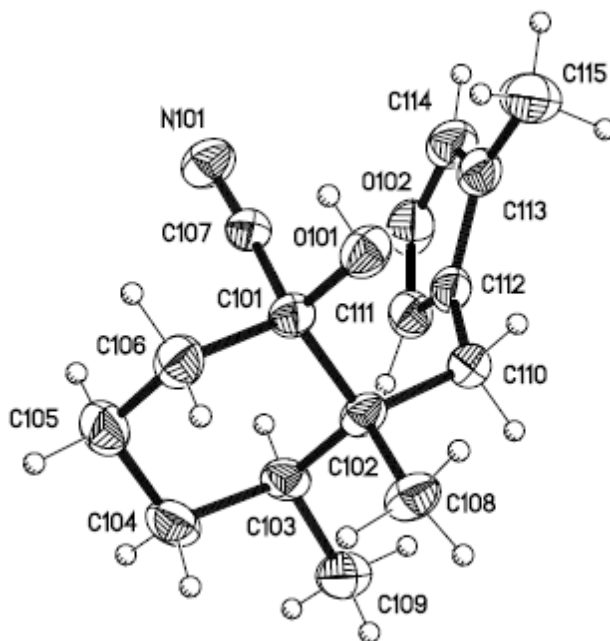
Dado los bajos rendimientos con los que se formó la trisilhidrazona **233** y los resultados infructuosos para generar el alquenillitio intermediario **CC** mediante la reacción de Shapiro, decidimos continuar con el esquema de síntesis original y preparar el ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231** a través de la formación de las cianhidrinas **236** (Esquema 85, pág. 161). Tomando como base los resultados infructuosos de síntesis de las cianhidrinas **107** a partir de la cetona *trans*-**106a** (Esquema 17, pág. 22) con excesos de KCN y de AcOH, se procedió a preparar las cianhidrinas **236** de manera indirecta, mediante la hidrólisis de sus cianhidrinas protegidas como su éter de trimetilsililo **237**. De esta manera, para la síntesis de la mezcla de cianhidrinas protegidas **237** se hizo reaccionar la cetona *trans*-**222a** en benceno bajo atmósfera de Ar con Me<sub>3</sub>SiCN en presencia de una cantidad catalítica de KCN y éter 18-corona-6<sup>128</sup> por 3 h, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 97% de rendimiento de la mezcla diastereoisomérica de las cianhidrinas protegidas como su éter de trimetilsililo **237a/b**, en una relación de 1:0.35 calculada por <sup>1</sup>H RMN.

La hidrólisis de la mezcla de cianhidrinas protegidas **237a/b** se llevó a cabo con una solución al 10% de HCl en THF a temperatura ambiente por 19 h, dando 63% de rendimiento de la cianhidrina **236a**, como un sólido blanco de p.f.: 96-98 °C (hexano), cuya estructura se estableció por difracción de rayos X y 15% de rendimiento de la cianhidrina **236b**, como un sólido blanco de p.f.: 81 °C (hexano), para un rendimiento

<sup>128</sup> Greenlee, W. J.; Hangauer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4559-4560.

combinado de 78% de las cianhidrinas **236**. Cuando la hidrólisis se realizó sobre la mezcla de cianhidrinas protegidas **237a/b** crudo, el rendimiento de las cianhidrinas **236a** y **236b**, a partir de la cetona *trans*-**222a** (dos pasos), fue de 60% y 28%, respectivamente, para un rendimiento combinado de 88% de las cianhidrinas **236**.

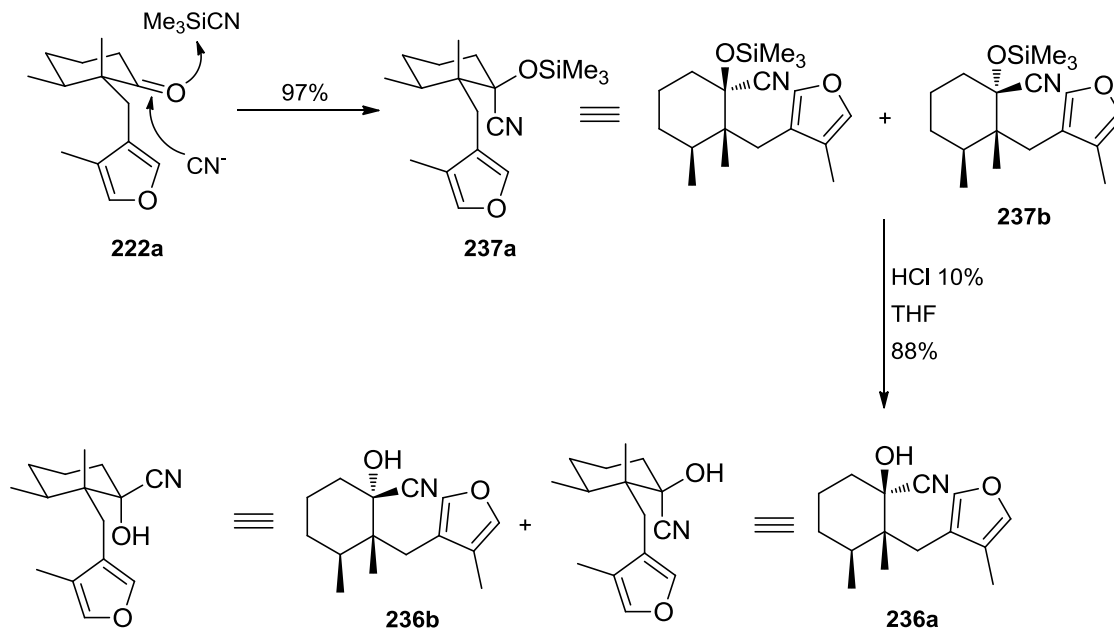
A partir de los datos de la configuración absoluta de la cetona *trans*-**222a**, la cual corresponde a *2R,3S* (pág. 153), y los resultados de difracción de rayos X de la cianhidrina **236a** que presenta el hidroxilo y los metilos orientados  $\beta$  y el (4-metil-3-furanil)metilo y el nitrilo orientados  $\alpha$  (fig. 11), se pudo asignar para la cianhidrina **236a** la estructura del (1*R,2R,3S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanocarbonitrilo, correspondiendo para la cianhidrina **236b**, la estructura del (1*S,2R,3S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanocarbonitrilo.



**Fig. 11.** Estructura de rayos X de la cianhidrina **236a**

Por lo tanto, la trayectoria de ataque del ión cianuro sobre el carbonilo de la cetona *trans*-**222a** ocurrió preferentemente de modo axial, como era de esperarse (antiparalela al grupo metilo en C-2), dando como producto principal el éter de trimetilsililo del (1*R,2R,3S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanocarbonitrilo **237a** y en menor proporción el éter de trimetilsililo del (1*S,2R,3S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-

furanyl)metil]ciclohexanocarbonitrilo **237b**. La hidrólisis ácida de estas cianhidrinas protegidas las convierte en las cianhidrinas **236a** y **236b**, respectivamente (Esquema 87).



**Esquema 87.** Formación de las cianhidrinas protegidas como su éter de trimetilsililo **237a/b** y las cianhidrinas libres **236a/236b**

La mezcla diastereoisomérica de las cianhidrinas protegidas como su éter de trimetilsililo **237a/b** presenta un  $R_f = 0.7$  (hexano:AcOEt 90:10) y un valor de rotación específica a 589 nm de +23.6 ( $c = 0.44$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de IR se observa la ausencia del grupo carbonilo y la presencia de las bandas en 1255 debida a la vibración Si- $\text{CH}_3$  y en 1451, 1134, 1107, 1050, 936, 878, 845, 791 y 759 características del anillo de furano. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de cianhidrinas protegidas permite identificar algunas señales para cada isómero. Por ejemplo, para el isómero mayoritario **237a** en 7.19 una señal simple y entre 7.15-7.13 una señal múltiple para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, respectivamente, en 2.01 una señal doble ( $J = 1.2$ ) para el metilo unido a dicho anillo, en 0.92 una señal doble ( $J = 6.9$ ) y en 0.91 una señal simple, para los metilos unidos al anillo de ciclohexano en C3 y C2, respectivamente, y en 0.20 una señal simple para los metilos unidos al silicio. Por su parte, las señales que se alcanzan a observar para el isómero minoritario **237b** se encuentran en 7.22 como una señal simple y entre 7.17-7.15 como una señal múltiple, para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de

furano, respectivamente, en 2.00 una señal doble ( $J = 1.2$ ) para el metilo unido a este último anillo, en 0.26 una señal simple para los metilos unidos al silicio, en 0.85 una señal doble ( $J = 6.9$ ) y en 1.06 una señal simple, para los metilos en C3 y C2 del anillo de ciclohexano, respectivamente. El resto de las señales para ambos isómeros se encuentran como un sistema AB ( $J = 15.0$ ) en 2.73 y 2.67 para el metileno tipo bencílico y un conjunto de señales múltiples entre 1.92-1.18 para el metino y los metilenos del anillo de la ciclohexano. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se pueden asignar para el isómero **237a** señales en 45.5 para el C2 del anillo de ciclohexano, en 37.2 para el metino, en 35.3, 30.3, 29.6, 21.8 para los metilenos, en 12.3 para uno de los metilos unido al anillo de ciclohexano y en 1.4 para los metilos unidos al silicio. Las señales en  $^{13}\text{C}$  RMN para el isómero **237b** son las de 44.5 para el C2 del anillo de ciclohexano, en 33.7 para el metino, en 35.1, 30.0, 29.8, 19.7 para los metilenos, en 16.3 para uno de los metilos unido anillo de ciclohexano y en 1.3 para los metilos unidos al silicio. Por último, las señales en  $^{13}\text{C}$  RMN comunes para ambos isómeros aparecen en 141.1 y 138.8 para los carbonos en posición  $\alpha$  del anillo de furano, en 122.0 y 121.4 para los carbonos *ipso* de dicho anillo, en 121.7 para el nitrilo, en 78.6 para el carbono base de la cianhidrina, en 16.7 para uno de los metilos del anillo de ciclohexano y en 8.8 para el metilo unido al anillo de furano. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 319 (13)  $\text{M}^+$ , 96 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}]^+$ , 95 (51)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$  y 73 (38)  $[\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  320.2046, siendo el observado de 320.2048 (error +0.8 ppm).

Para la asignación de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y de  $^{13}\text{C}$  RMN de las cianhidrinas (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** y (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b** y el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** se efectuaron los experimentos DEPT, HSQC, COSY, NOESY 2D y HMBC.

La cianhidrina más abundante (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** presenta un  $R_f = 0.56$  (hexano:AcOEt 85:15) y un valor de rotación específica a 589 nm de +38.6 ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de IR se hace evidente la cianhidrina por la presencia de una banda fina e intensa en 3365 debida a la vibración O-H y la banda de intensidad muy baja en 2236 para el nitrilo, además se muestran las bandas características del anillo de furano en 1452, 1416, 1102, 1051 y 1020. Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta una señal simple en 7.51 y una señal múltiple entre 7.26-7.24 para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, respectivamente, una señal simple en 2.90 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidroxilo, un sistema AB ( $J = 15.0$ ) en 2.77 y 2.71 para el metileno tipo bencílico, una señal doble en 2.06 ( $J = 1.2$ ) para el metilo unido al anillo de furano y una señal doble y

una señal simple en 1.00 ( $J = 6.8$ ) y 1.05 para los metilos unidos en C3 y C2 del anillo de ciclohexano, respectivamente. Por último, para los hidrógenos de este último anillo se observan cuatro grupos de señales múltiples, entre 1.91-1.85 para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C6, entre 1.85-1.65 para el otro hidrógeno diastereotópico de dicho metileno junto con el metino y el metileno en C5, entre 1.56-1.45 y entre 1.35-1.23 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C4. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben señales en 141.9, 141.1, 122.4 y 120.3 para los carbonos C2, C5, C4 y C3 del anillo de furano, respectivamente, en 121.8 para el nitrilo, en 32.1 para el metileno tipo bencílico, en 8.8 para el metilo unido al anillo de furano y en 16.0 y 11.4 para los metilos en el anillo de ciclohexano en C3 y C2, respectivamente. Por último, para los carbonos de este último anillo se muestran señales en 77.8 y 45.2 para los carbonos cuaternarios en C1 y C2, respectivamente, en 38.9 para el metino, en 33.9, 29.7 y 22.2 para los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 247 (6)  $\text{M}^+$ , 96 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}]^{+}$  y 95 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  248.1651, siendo el observado de 248.1647 (error -1.6 ppm).

Por su parte, la cianhidrina menos abundante y más polar (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b** presenta un  $R_f = 0.53$  (hexano:AcOEt 85:15) y un valor de rotación específica a 589 nm de -9.6 ( $c = 1.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de IR aparecen como bandas características una ancha entre 3600-3200 para la vibración O-H y una pequeña en 2233 para el nitrilo, además de las correspondientes al anillo de furano en 1464, 1446, 1385, 1174, 1150, 1052, 1031, 998 y 790. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal simple en 7.32 y una señal múltiple entre 7.25-7.23 para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, respectivamente, un sistema AB ( $J = 16.0$ ) en 2.75 y 2.69 para el metileno tipo bencílico, una señal doble ( $J = 2.0$ ) en 2.64 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para el hidroxilo, una señal doble en 2.11 ( $J = 1.5$ ) para el metilo unido al anillo de furano, una señal doble en 1.00 ( $J = 6.5$ ) y una señal sencilla en 1.14 para los metilos en C3 y C2 del anillo de ciclohexano, respectivamente. Para los hidrógenos de este último anillo se muestra una señal múltiple entre 2.12-2.10 para el metino y cuatro señales múltiples entre 2.16-1.88 para el metileno en C6, entre 1.55-1.49 para uno de los hidrógenos diastereotópicos de los metilenos en C5 y C4, entre 1.74-1.63 para el otro hidrógeno diastereotópico del metileno en C5 y entre 1.39-1.29 para el otro hidrógeno diastereotópico del metileno en C4. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se exhiben señales en 141.7, 140.3, 120.4, 120.1 para los carbonos en C2, C5, C3 y C4 del furano, respectivamente, en 121.9 para el nitrilo, en 30.0 para el metileno tipo



bencílico, en 8.4, 18.3 y 16.4 para los metilos unidos al anillo de furano y al anillo de ciclohexano en C2 y C3, respectivamente. Por último, para los carbonos de este último anillo se presentan señales en 30.7 para el metino, en 76.7 y 43.3 para los carbonos cuaternarios en C1 y C2, en 34.4, 29.4 y 19.4 para los metilenos en C6, C4 y C5, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos en C2 y C3 del anillo de ciclohexano, nos establece la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con *m/z* (% ar) en: 247 (6) M<sup>+</sup>, 96 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup> y 95 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>. En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* (M)<sup>+</sup> 247.1572, siendo el observado de 247.1583 (error +4.2 ppm).

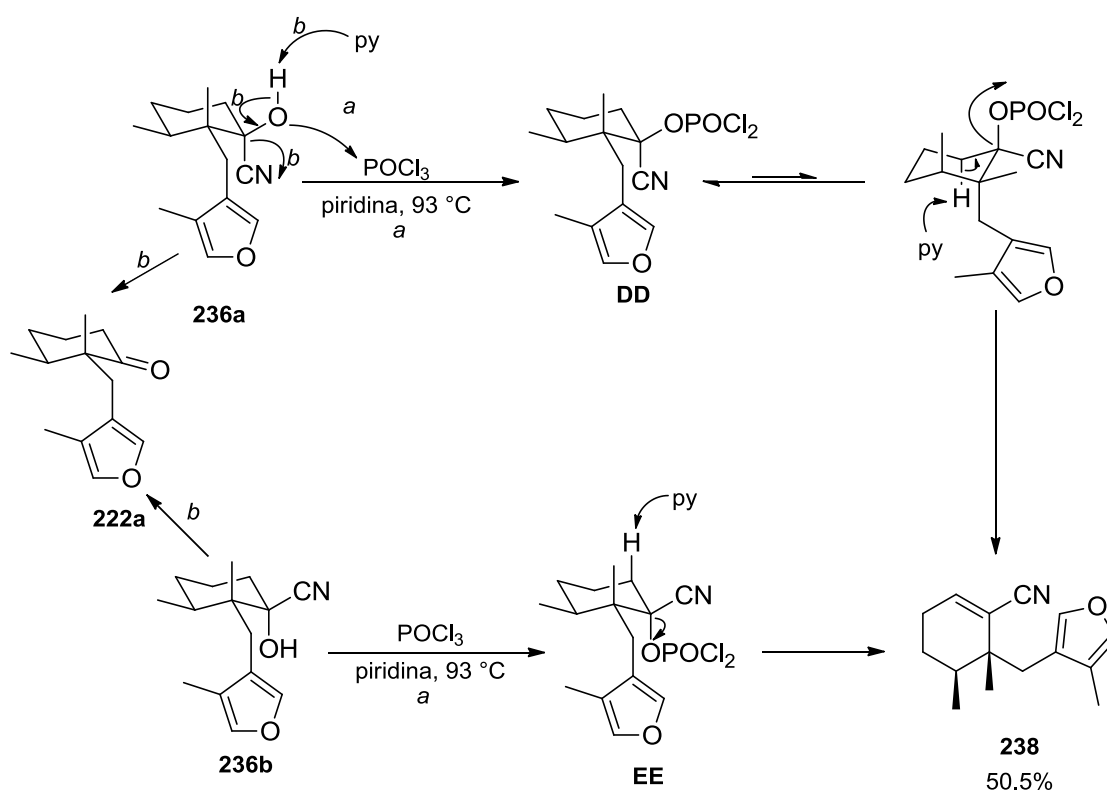
Se encuentra descrita en la literatura<sup>129</sup> la preparación de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante la reacción de las cianhidrinas protegidas como su éter de trimetilsililo con POCl<sub>3</sub> en piridina a reflujo. Dicha transformación nos pareció apropiada para nuestra investigación, ya que nos permitiría obtener el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** sin la necesidad de hidrolizar las cianhidrinas protegidas **237a/b**. De esta manera, se trató una solución en piridina de estas cianhidrinas protegidas con POCl<sub>3</sub> a 105 °C por 6¾ h, mas no se observó reacción, recuperándose un 58% de la materia prima.

La síntesis del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** se realizó mediante deshidratación de cada una de las cianhidrinas **236a** y **236b** con POCl<sub>3</sub> en piridina, manteniendo para cada caso la solución a temperatura ambiente por 14 h y calentando a 93 °C por 2 h y 3 h, respectivamente; obteniéndose para esta última cianhidrina solamente 31% de rendimiento del (5*S*,6*R*,)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbonitrilo **238**, 7% de la cetona *trans*-**222a** y recuperándose mucha materia prima (43%). Mejores resultados se produjeron en la deshidratación de la cianhidrina **236a**, aislándose 70% del nitrilo **238**, 7% de la cetona *trans*-**222a** y solamente 12.5% de la materia prima. De esta manera, el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** se obtuvo en un rendimiento combinado de 50.5%.

La diferencia de reactividad observada durante la deshidratación de las cianhidrinas **236a** y **236b**, creemos que se debe principalmente a interacciones del tipo 1,3-diaxial. Cuando las cianhidrinas se hacen reaccionar con el oxiclورو de fósforo (ruta a) se produce para el caso de la cianhidrina **236a**, con el grupo hidroxilo ecuatorial, una reacción relativamente favorable, formándose el intermediario **DD**, el cual presenta tres sustituyentes ecuatoriales y dos sustituyentes axiales. Para que la reacción de eliminación

<sup>129</sup> Oda, M.; Yamamuro, A.; Watabe, T. *Chemistry Letters* **1979**, 1427-1430.

se lleve a cabo, el intermediario **DD** debe convertirse al conformero menos estable (tres sustituyentes axiales y dos ecuatoriales), en el cual los grupos que se van a eliminar (el hidrógeno y el grupo diclorofosfato) se encuentran de manera *anti*. Para reducir las interacciones 1,3-diaxiales, este conformero puede equilibrarse al conformero más estable (**DD**) o reaccionar con la piridina dando el producto de eliminación, el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238**. Por otra parte, la reacción de la cianhidrina **236b** (tres sustituyentes ecuatoriales y dos axiales) con el oxiclورو de fósforo no debe ser un proceso favorecido, dado que se produce el intermediario **EE** en el cual están presentes importantes interacciones 1,3-diaxiales; sin embargo, una vez que este intermediario se genera, la formación del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** debe de proceder de manera relativamente fácil, dada la disposición *anti* en la que se encuentran los grupos a eliminar. Por otra parte, la formación de la cetona *trans*-**222a** (ruta *b*), a partir de las cianhidrinas **236a** y **236b**, debe proceder por una *retro* hidrocianación catalizada por la piridina (Esquema 88).



Esquema 88. Reacción de las cianhidrinas **236a** y **236b** con  $\text{POCl}_3$  y piridina

El nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** es un sólido blanco de p.f.: 59-60 °C (hexano), que presenta un  $R_f = 0.56$  (hexano:AcOEt 85:15) y un valor de rotación específica a 589 nm de -88.3 ( $c = 1.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de IR ya no se observa la banda debida al OH y se muestra una banda intensa en 2212 debida al nitrilo, una banda pequeña en 1629 para la vibración C=C y las bandas características del anillo de furano en 1457, 1380, 1144, 1047, 871 y 792. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se evidencia la presencia del doble enlace por la señal doble de doble de doble ( $J = 5.2, 3.2, 0.9$ ) en 6.65, además se exhiben en 7.28 una señal simple y entre 7.15-7.13 una señal múltiple para los hidrógenos en C2 y C5 del anillo de furano, respectivamente, un sistema AB ( $J = 15.2$ ) en 2.71 y 2.57 para el metileno tipo bencílico, cinco señales múltiples entre 2.20-2.09 y entre 2.08-1.97 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno alílico, entre 1.73-1.63 para el metino, entre 1.63-1.54 y entre 1.46-1.34 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C4 del anillo de ciclohexeno, encontrándose los metilos unidos en C6 y C5 de dicho anillo como una señal simple en 1.12 y una señal doble ( $J = 6.8$ ) en 0.95, respectivamente y el metilo unido al anillo de furano como una señal doble ( $J = 1.2$ ) en 1.96. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se presentan señales en 146.2 y 122.1 para el CH y C del doble enlace, respectivamente, en 140.8, 139.0, 120.8 y 120.4 para los carbonos en C2, C5, C3 y C4 del anillo de furano, en 119.0 para el nitrilo, en 40.8 para el carbono cuaternario, en 32.0 para el metino, en 31.7 para el metileno tipo bencílico, en 25.7 para el metileno en C4, en 25.5 para el metileno alílico y en 8.5, 16.3 y 21.9 para los metilos unidos a los anillos de furano y de ciclohexeno en C5 y C6, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 229 (28)  $\text{M}^{+}$ , 96 (32)  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}]^{+}$  y 95 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^{+}$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  230.1545, siendo el observado de 230.1549 (error +1.7).

Una vez generado el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238**, el siguiente paso era convertir éste al ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231**, a partir del cual se llevaría a cabo la última etapa de la síntesis de la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, la construcción del anillo central mediante una ciclización intramolecular. Si bien la manera más directa de obtener el ácido carboxílico **231** a partir del nitrilo **238** sería mediante la hidrólisis básica de éste, esta reacción para el caso del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **108** (Esquema 17, pág. 22) procedió de manera muy lenta (tres ciclos de 72 h de reflujo cada uno, con KOH en dietilenglicol-agua), por lo que consideramos explorar otra alternativa a través de la oxidación del

aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **239**. La generación de este aldehído, nos daría además la oportunidad de explorar la formación del sistema tricíclico mediante una reacción de hidroxialquilación intramolecular<sup>27</sup>.

La reducción del nitrilo<sup>130</sup> **238** se llevó a cabo con DIBAL-H en tolueno a -78 °C por 3 h. A continuación, se le adicionó agua a la mezcla de reacción y se dejó que ésta llegara a temperatura ambiente, se filtró sobre celita y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter etílico. Es importante mencionar que cuando la extracción se efectuó con AcOEt ocurrió descomposición del producto, durante el calentamiento de la solución para remover el disolvente. También se observó descomposición parcial del producto, cuando la purificación se realizó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, en cuyo caso se obtuvo solamente 35.5% de rendimiento del (5*S*,6*R*)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbaldehído **239**, como un sólido blanco. Dada la inestabilidad del aldehído **239**, en lotes posteriores no se purificó el material o se llevó a cabo por cromatografía en columna de alúmina básica (éter etílico), en cuyo caso se logró obtener el producto parcialmente puro en  $\approx$  85% de rendimiento (Esquema 89, pág. 179).

El aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **239** presenta un  $R_f = 0.6$  (hexano:AcOEt 85:15) y un valor de rotación específica a 589 nm de -8.0 ( $c = 1.24$ , CHCl<sub>3</sub>). En su espectro de IR ya no se observa la banda intensa del nitrilo, encontrándose como banda distintiva la fina e intensa en 1686 debida al carbonilo y mostrándose además bandas de baja intensidad en 1629 para la vibración C=C y en 1457, 1376, 1178, 1149, 1052, 869 y 793 debidas al anillo de furano. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se exhiben las señales características del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado como una señal simple en 9.39 y como una señal doble de doble ( $J = 4.7, 3.0$ ) en 6.81, debidas a los hidrógenos del aldehído y el vínilico, respectivamente, encontrándose además entre 7.10-7.07 una señal múltiple y en 6.92 una señal simple para los hidrógenos del anillo de furano en C5 y C2, respectivamente, un sistema AB ( $J = 15.3$ ) en 3.27 y 2.53 para el metileno tipo bencílico, una señal múltiple entre 2.41-2.14 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno alílico, una señal múltiple entre 1.79-1.67 para el metino, dos señales múltiples entre 1.64-1.54 y entre 1.48-1.33 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno en C4 del anillo de ciclohexeno, una señal doble en 0.94 ( $J = 6.6$ ) y una simple en 1.15 para los metilos en C5 y C6, respectivamente, y finalmente una señal doble en 1.92 ( $J = 0.9$ ) para el metilo unido al anillo de furano. En su espectro de <sup>13</sup>C RMN se muestran señales en 195.2 para el aldehído, en 155.6 y 147.2 para el CH y C del doble enlace, en 140.0 y 138.7 para los carbonos en posición  $\alpha$  del

<sup>130</sup> Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3021-3024.

anillo de furano, en 122.0 y 121.0 para los carbonos *ipso* de este mismo anillo, en 40.2 para el carbono cuaternario, en 33.4 para el metino, en 28.7, 26.6 y 26.0 para los metilenos, en 20.2 y 15.5 para los metilos en C6 y C5, respectivamente, y en 8.5 para el metilo unido al anillo de furano. Su EMBR-IE (70 eV) presenta fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 233 (25)  $[M+1]^+$ , 232 (82)  $M^+$ , 203 (31)  $[M-CHO]^+$ , 137 (87)  $[C_9H_{13}O]^+$ , 136 (63)  $[C_9H_{12}O]^+$ , 109 (87)  $[C_9H_{13}O-CO]^+$ , 96 (71)  $[C_6H_8O]^+$  y 95 (100)  $[C_6H_7O]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $C_{15}H_{20}O_2$   $m/z$   $M^+$  232.1463, siendo el observado de 232.1465 (error 0.5 ppm).

La oxidación del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **239** al ácido carboxílico correspondiente **231** empleando óxido de plata ( $Ag_2O$ ), generada mediante la reacción de nitrato de plata e hidróxido de sodio,<sup>131</sup> no procedió, observándose que cuando a la mezcla del aldehído y del nitrato de plata se le adiciona la base, se forma inmediatamente un residuo negro como chapopote que impidió la agitación. Después de purificar la mezcla de reacción por cromatografía en columna flash de  $SiO_2$  se obtuvo, a partir de 70 mg del aldehído, 7 mg de un producto el cual no se pudo identificar, pero que no correspondía al ácido carboxílico **231**. Este mismo material (3.2 mg) se obtuvo por reacción del  $AgNO_3$  con 63 mg del aldehído **239** en ausencia de la base. Por su parte, cuando a la solución del  $AgNO_3$  y la base se le adicionó el aldehído **239**, no se observó reacción.

Por otro lado, cuando la oxidación del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **239** se efectuó con clorito de sodio ( $NaClO_2$ ) en presencia de  $NaH_2PO_4$ , empleando peróxido de hidrógeno<sup>132,133</sup> para atrapar el ácido hipocloroso que se genera *in situ*, se obtuvo una mezcla compleja. De la misma manera, la reacción del aldehído **239** (1 equiv.) con  $NaClO_2$  y  $NaH_2PO_4$  (3 equiv. de cada uno), en presencia de 2-metil-2-buteno (8.25 equiv.) para atrapar el ácido hipocloroso,<sup>134</sup> condujo después de agitar a temperatura ambiente por un día a una mezcla que no contenía el ácido carboxílico **231** y la cual mostraba trazas de materia prima. Así mismo, el empleo de 48 mg (1 equiv.) del aldehído **239**, 10 equiv. de  $NaClO_2$ , 5 equiv. de  $NaH_2PO_4$  y 19 equiv. de 2-metil-2-buteno<sup>135</sup> por 26 h a temperatura ambiente, seguido del tratamiento de la mezcla de reacción con  $Na_2SO_3$ , extracción con éter etílico y lavado de la capa orgánica con solución acuosa de  $K_2CO_3$ ,

<sup>131</sup> Ishida, A.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1161-1168.

<sup>132</sup> Tilley, S. D.; Reber, K. P.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 701-703.

<sup>133</sup> Tran, C. H.; Crout, D. H. G.; Errington, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 691-698.

<sup>134</sup> Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3021-3024.

<sup>135</sup> Marcos, I. S.; Benítez, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8605-8614.

produjo 42 mg de material que entre otras cosas presentaba al ácido carboxílico **231**. El tratamiento de la capa acuosa con una solución 6 M de HCl, seguido de la extracción con éter etílico, produjo 19 mg de residuo que contenía el ácido carboxílico **231**. La esterificación de este último material, empleando MeI y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en acetona a 35 °C por 2¾ h, dio después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 1.2 mg del éster metílico del ácido carboxílico **231**. Por su parte, la remoción del ácido carboxílico del primer extracto (42 mg) mediante tratamiento del material en THF con NaH, seguido de extracciones ácido-base, proporcionó 14 mg del ácido carboxílico **231** (Esquema 89, pág. 179).

Si bien fue posible obtener el ácido carboxílico **231** a partir del nitrilo **238** mediante la secuencia de reacciones de reducción-oxidación, la inestabilidad del aldehído intermediario y el proceso poco eficiente de oxidación de este último, nos condujeron a explorar como alternativa para su generación, la hidrólisis del nitrilo **238** (Esquema 85, pág. 161).

La hidrólisis básica del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** calentando con una solución acuosa de KOH (44 equiv.) ya sea en etanol a reflujo por 7 días o en etilenglicol a 105 °C por 31 h o por 3 días fue infructuosa, dando por extracción de la capa acuosa a pH básico parte de la materia prima y a pH ácido una mezcla compleja. Cuando el nitrilo **238** se calentó con una solución al 10% de NaOH a 100 °C por 6 h<sup>136</sup> o con una solución al 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-NaOH<sup>137</sup> a 90 °C por 4 días, se obtuvieron resultados parecidos.

El empleo de las condiciones descritas para el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **108** (Esquema 17, pág. 22) (calentar el nitrilo **238** en etilenglicol con una solución acuosa de 44 equiv. de KOH a 180 °C por 3 días y reponer cada 24 h el etilenglicol y agua evaporados) produjo por extracción de la capa acuosa a pH básico 54% de rendimiento de materia prima (material crudo) y a pH ácido 61% de rendimiento del ácido carboxílico **231** impuro (material crudo). Sin embargo, esta reacción no siempre se reprodujo, dando en otros lotes 32% (material crudo) del ácido carboxílico **231**, no se observó reacción o se generó una mezcla compleja. Cuando la reacción se efectuó calentando el nitrilo **238** en etilenglicol con 5.8 equiv. de lentejas de KOH, en ausencia de agua a 180 °C por 25 h, se obtuvo una mezcla compleja. Esta misma reacción en ausencia de agua, pero empleando 44 equiv. de KOH disuelto en etilenglicol, condujo después de calentar a 180 °C por 24 h, extraer el material orgánico tanto a pH básico como a pH ácido y purificar cada uno de

<sup>136</sup> Alami, M.; Peyrat, J.-F.; Belachmi, L.; Brion, J.-D. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4207-4212.

<sup>137</sup> Wiese, B.; Knühl, G.; Flubacher, D.; Prieß, J. W.; Ulriksen (nee Laursen), B.; Brödner, K.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3246-3262.

estos extractos por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, a 5% de materia prima, trazas de la (5*S*,6*R*,-)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxamida **241** impura y 70% del ácido (5*S*,6*R*,-)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxílico **231** (Esquema 89, pág. 179).

El amida  $\alpha,\beta$ -insaturado **241** presenta en su espectro de IR una banda ancha entre 3500-3000 para la vibración N-H, dos bandas intensas sobrepuestas en 1660 y 1631 para las vibraciones C=O y C=C, respectivamente, y en 1455, 1381, 1051, 870 y 789 las bandas características del anillo de furano. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan dos señales simples en 7.17 y 7.12 para los hidrógenos del anillo de furano, una señal triple ( $J = 3.9$ ) en 6.28 para el hidrógeno vinílico, una señal ancha entre 5.70-5.10 que desaparece con D<sub>2</sub>O para el NH<sub>2</sub>, un sistema AB ( $J = 15.6$ ) en 2.91 y 2.71 para el metileno tipo bencílico, cuatro señales múltiples entre 2.20-2.00 para el metileno alílico, entre 1.90-1.80 para el metino, entre 1.71-1.56 y entre 1.55-1.39 para el metileno en C4 del anillo de ciclohexeno. Por último, los metilos en C6 y C5 se encuentran en 1.22 como una señal simple y en 0.90 como un señal doble ( $J = 6.9$ ), respectivamente, mientras que el metilo unido al anillo de furano aparece en 1.95 como una señal doble ( $J = 1.2$ ).

Para la asignación de las señales en los espectros de <sup>1</sup>H RMN y de <sup>13</sup>C RMN del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231**, el éster metílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **240** y la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, se efectuaron los experimentos DEPT, HSQC, COSY, NOESY 2D y HMBC.

El ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231** presenta un  $R_f = 0.51$  (hexano:acetona 70:30) y un valor de rotación específica a 589 nm de -20.8 ( $c = 1.49$ , CHCl<sub>3</sub>). En su espectro de IR ya no se observa la banda intensa del nitrilo, encontrándose como bandas distintivas una ancha e intensa entre 3500-2300 para la vibración O-H y una intensa en 1682 para el carbonilo, además se muestra una banda en 1627 para la vibración C=C y las bandas características del anillo de furano en 1455, 1411, 1384, 1264, 1236, 1148, 1053, 940, 874, 792 y 759. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se hace presente el ácido carboxílico por la señal ancha entre 13.00-10.00 que desaparece con D<sub>2</sub>O, encontrándose además una señal múltiple entre 7.12-7.09 y una señal simple en 7.06 para los hidrógenos en C5 y C2 del anillo de furano, respectivamente, una señal doble de doble ( $J = 4.8, 3.2$ ) en 7.19 para el hidrógeno vinílico, un sistema AB ( $J = 15.2$ ) en 3.13 y 2.58 para el metileno tipo bencílico, cuatro señales múltiples entre 2.27-2.03 para el metileno alílico, entre 1.81-1.69 para el metino, entre 1.61-1.51 y entre 1.5-1.35 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno homoalílico del anillo de ciclohexeno, para los

metilos en C6 y C5 una señal simple en 1.21 y una señal doble ( $J = 6.8$ ) en 0.93, respectivamente, y para el metilo unido al anillo aromático una señal doble ( $J = 0.8$ ) en 1.93. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se presentan señales en 173.0 para el carbonilo, en 144.7 y 136.4 para el CH y C del doble enlace, respectivamente, en 140.2, 138.6, 121.8 y 121.0 para los carbonos en C2, C5, C3 y C4 del anillo de furano, en 40.3 para el carbono cuaternario, en 33.7 para el metino, en 29.8 para el metileno tipo bencílico, en 25.8 y 25.6 para los metilenos homoalílico y alílico del anillo de ciclohexeno, respectivamente, en 21.1 y 15.9 para los metilos en C6 y C5 de este último anillo, respectivamente, y en 8.4 para el metilo unido al anillo de furano. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos de C6 y C5 del anillo de la ciclohexanona, nos confirma la configuración relativa *syn* de dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 248 (19)  $\text{M}^+$ , 153 (77)  $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$ , 152 (62)  $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$ , 107 (100)  $[\text{C}_8\text{H}_{11}]^+$ , 96 (79)  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}]^+$  y 95 (47)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$   $m/z$   $\text{M}^+$  248.1412, siendo el observado de 248.1406 (error -2.7).

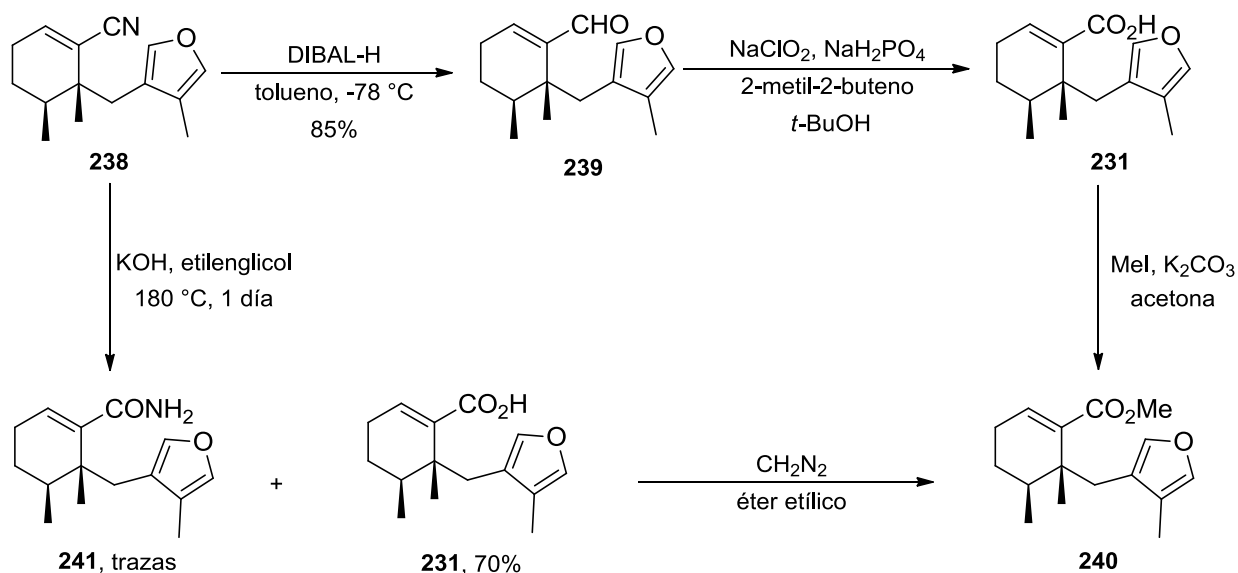
Como derivado del ácido carboxílico **231** se preparó su éster metílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **240** por reacción con  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,<sup>138</sup> el cual se generó por descomposición de la *N*-nitroso-*N*-metilurea (obtenida a partir de la nitrosación de la *N*-metilurea<sup>139</sup>) con KOH. El éster **240** presenta un  $R_f = 0.59$  (hexano:acetona 90:10) y un valor de rotación específica a 589 nm de -12.6 ( $c = 1.16$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). En su espectro de IR ya no se encuentra la banda ancha e intensa debida al O-H del ácido carboxílico, observándose una banda fina e intensa en 1712 debida al carbonilo, una banda de baja intensidad en 1633 para la vibración C=C y señales en 1455, 1434, 1251, 1225, 1088, 1052, 1034, 790 y 760 características del anillo de furano. En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se muestra una señal simple en 3.70 característica del metilo unido al éster, dos señales múltiples entre 7.11-7.10 y entre 6.97-6.95 para los hidrógenos en C5 y C2 del anillo de furano, respectivamente, una señal doble de doble ( $J = 5.0, 3.0$ ) en 6.96 para el hidrógeno vinílico, un señal doble de doble ( $J = 15.0, 1.0$ ) en 3.06 y una señal doble ( $J = 15.0$ ) en 2.59 para los hidrógenos diastereotópicos del metileno tipo bencílico, una señal doble de cuádruple de doble ( $J = 11.0, 7.0, 3.0$ ) en 1.74 para el metino, una señal múltiple entre 2.20-2.03 para los hidrógenos diasterotópicos del metileno alílico, una señal doble de

<sup>138</sup> Arndt, F. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 2*, **1943**, 165-166, John Wiley & Sons, Inc. New York-London.

<sup>139</sup> Arndt, F. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 2*, **1943**, 461-463, John Wiley & Sons, Inc. New York-London.



doble de doble de doble ( $J = 13.0, 11.0, 9.5, 6.0$ ) en 1.42 para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno homoalílico del anillo de ciclohexeno, encontrándose el otro hidrógenos diastereotópico de dicho metileno como una señal múltiple entre 1.59-1.53, una señal doble de doble ( $J = 1.0, 0.5$ ) en 1.93 para el metilo unido al anillo de furano, una señal doble ( $J = 6.5$ ) en 0.92 y una señal simple en 1.21 para los metilos en C5 y C6 del anillo de ciclohexeno, respectivamente. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan señales en 167.9 para el carbonilo, en 141.4 y 137.3 para el CH y C del doble enlace, en 140.2, 138.6, 121.9 y 121.1 para los carbonos en C2, C5, C3 y C4 del anillo de furano, respectivamente, en 51.3 para el metilo unido al oxígeno del éster, en 40.5 para el carbono cuaternario, en 33.6 para el metino, en 30.0 para el metileno tipo bencílico, en 25.9 y 25.3 para los metilenos homoalílico y alílico del anillo de ciclohexeno, respectivamente, en 21.3, 16.0 y 8.4 para los metilos unidos en C6 y C5 de este último anillo y al anillo de furano, respectivamente. El que en el espectro NOESY 2D se observe la correlación entre los hidrógenos de los metilos de C6 y C5 del anillo de la ciclohexanona, nos confirma la configuración relativa *syn* entre dichos metilos. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 262 (13)  $\text{M}^+$ , 231 (33)  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ , 167 (45)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ , 166 (48)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$ , 135 (74)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2-\text{MeOH}]^+$ , 107 (100)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2-\text{MeOH}-\text{CO}]^+$  y 96 (24)  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}]^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  263.1647, tanto para el valor calculado como para el observado (error +0.1 ppm).



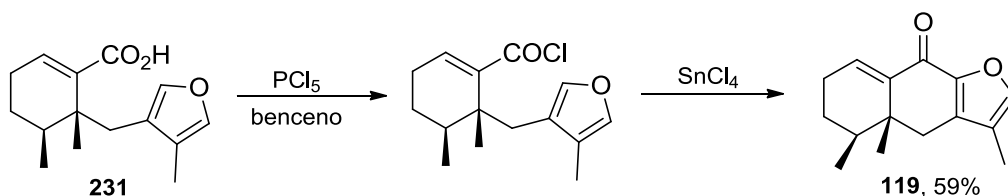
**Esquema 89.** Conversión del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** al ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231**

Por último, la formación del anillo central de la (+)-9-oxoeuryopsina **119** se llevó a cabo mediante la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts<sup>140</sup> del cloruro de ácido correspondiente, el cual se generó por reacción del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231** con pentacloruro de fósforo en benceno a 5 °C por 25 min y a temperatura ambiente por 1 h. El tratamiento del cloruro de ácido intermediario de manera “one-pot” con tetracloruro de estaño a 5 °C por 30 min dio lugar a la formación de una solución rojiza, la cual se trató con agua y con solución al 18% de HCl. Después de extraer la reacción y de lavar el extracto orgánico con solución 1 N de HCl, agua, solución al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl, se obtuvo un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> dando 59% de rendimiento (secuencia de dos pasos) de la (+)-9-oxoeuryopsina **119** (Esquema 90, pág. 180), como un sólido blanco con un p.f.: 124-125 °C (hexano; lit.<sup>31</sup> p.f.: 119- 120 °C, éter de petróleo).

La (+)-9-oxoeuryopsina **119** presenta un  $R_f = 0.54$  (hexano:AcOEt 70:30), en su espectro de IR se exhibe una banda fina e intensa en 1674 debida a la vibración C=O, una banda en 1626 para el doble enlace y las bandas de baja intensidad características del anillo de furano en 1607, 1537, 1461, 1420, 1347, 908 y 874. En su espectro de <sup>1</sup>H RMN se muestra una señal cuádruple ( $J = 1.0$ ) en 7.42 para el hidrógeno aromático, un señal triple ( $J = 4.0$ ) en 6.99 para el hidrógeno vinílico, un sistema AB ( $J = 16.5$ ) en 2.80 y

<sup>140</sup> Johnson, W. S. *Organic Reactions*, Adams, R. et al.(Editor), John Wiley & Sons, Inc. **1944**, Vol. 2, 114-177.

2.48 para el metileno del anillo central, una señal doble de cuádruple de doble ( $J = 12.0, 7.0, 3.5$ ) en 1.83 para el metino, dos señales múltiples entre 2.32-2.26 y entre 1.63-1.46 para los metilenos alílico y homoalílico del anillo de ciclohexeno, respectivamente, y por último, para los metilos unidos a los anillos de furano y en C5 y C4 se observa una señal doble ( $J = 1.0$ ) en 2.00, una señal simple en 1.02 y un señal doble ( $J = 7.0$ ) en 1.05, respectivamente. En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se presentan señales en 175.9 para el carbonilo, en 142.5 y 136.6 para el C y CH del doble enlace, en 147.0 y 145.2 para los carbonos en C8 y C12 del anillo de furano, respectivamente, en 137.3 y 121.3 para los carbonos en C7 y C11 de dicho anillo, en 40.4 para el carbono cuaternario, en 40.0 para el metino, en 34.2 para el metileno del anillo central, en 26.0 para el metileno alílico, en 26.3 para el metileno en C3, en 20.5, 15.6 y 7.7 para los metilos unidos a los carbonos C5, C4 y C11, respectivamente. Su EMBR-IE (70 eV) muestra fragmentos con  $m/z$  (% ar) en: 231 (33)  $[\text{M}+1]^+$  y 230 (100)  $\text{M}^+$ . En su EMAR-FAB se obtiene como valor calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  231.1385, siendo el observado de 231.1388 (error +1.4 ppm). En su espectro de UV se obtiene un  $\lambda_{\text{max}}$  en éter etílico de 291 nm, dando un  $\epsilon = 24882$ , mientras que su  $\lambda_{\text{max}}$  en MeOH es de 304 nm, resultando en un  $\epsilon = 25898$ . El valor de rotación específica empleando una lámpara de sodio (589 nm) es de +6.5, mientras que con la lámpara de mercurio se obtienen valores a 578 nm de +8.7, a 546 nm de +16.9 y a 436 nm de +158.5 ( $c = 1.30, \text{CDCl}_3$ ).



**Esquema 90.** Ciclación intramolecular del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado 231 a la (+)-9-oxoeuryopsina 119

Con el propósito de comparación, se presentan las constantes físicas y espectroscópicas para la (+)-9-oxoeuryopsina aislada por Bohlmann y colaboradores<sup>31</sup>, con la sintetizada en este trabajo (tabla V). Los datos de p.f., IR y de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto aislado con el sintetizado presentan una buena correspondencia, mas no así los datos de rotación específica y absorptividad molar en el UV.

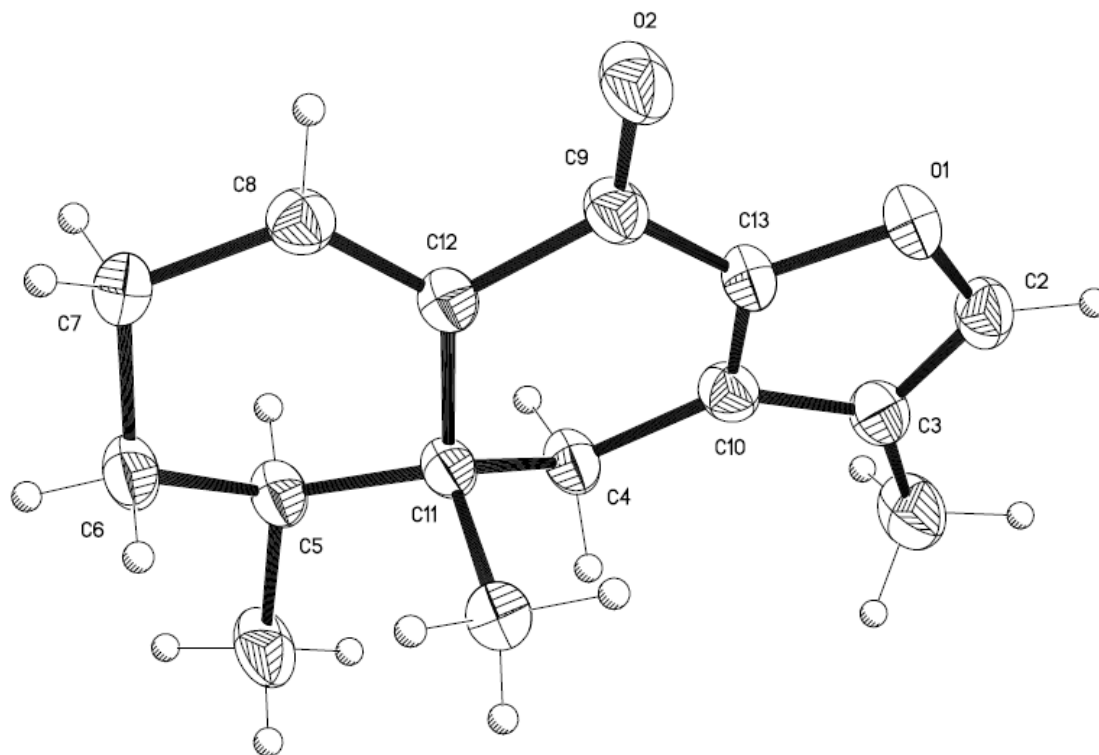
Tabla V  
Constantes físicas y espectroscópicas para la (+)-9-oxoeuryopsina

	Compuesto aislado por Bohlmann <sup>31</sup>	Compuesto sintetizado en este trabajo
<b>p.f.</b>	119-120 °C (éter de petróleo)	124-125 °C (hexano)
<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	1675 1625 1605 1540 880	1674 1626 1607 1537 874
<b><sup>1</sup>H RMN</b>		
<b>H-1</b>	6.77 (t, <i>J</i> = 3.9)	6.99 (t, <i>J</i> = 4.0)
<b>H-2</b>	2.23 (m)	2.32-2.26 (m),
	H-3-H-4: 1.70-1.20 (m)	H-3: 1.63-1.46 (m)
		H-4: 1.83 (dcd, <i>J</i> = 12.0, 7.0, 3.5)
<b>H-6</b>	2.74 (d, <i>J</i> = 16.0) 2.38 (d, <i>J</i> = 16.0)	2.80 (d, <i>J</i> = 16.5) 2.48 (d, <i>J</i> = 16.5)
<b>H-12</b>	7.31 (c)	7.42 (c, <i>J</i> = 1.0)
<b>H-13</b>	1.98 (d, <i>J</i> = 1.0)	2.00 (d, <i>J</i> = 1.0)
<b>H-14</b>	0.98 (s)	1.02 (s)
<b>H-15</b>	1.03 (d, <i>J</i> = 6.5)	1.05 (d, <i>J</i> = 7.0)
<b>UV: λ<sub>max</sub> (éter etílico)</b>	291 nm (ε = 16200)	291 nm (ε = 24882)
<b>[α] (c = 1.3, CDCl<sub>3</sub>)</b>		
<b>589</b>	+0.35	+6.5
<b>578</b>	+2.8	+8.7
<b>546</b>	+7.1	+16.9
<b>436</b>	+9.65	+158.5

Durante la síntesis quiral de la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, los centros estereogénicos presentes en la molécula se generaron de manera asimétrica mediante la secuencia de reacciones en tándem de adición conjugada-condensación aldólica, empleando la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, el  $\text{Me}_3\text{Al}$  y el 4-metil-3-furaldehído **139** en presencia de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** (Esquema 69, pág. 119). La mezcla de aldoles quirales *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** obtenidos durante esta secuencia de reacciones, se transformó mediante la desoxigenación-reductora en la cetona *trans*-**222a**, cuya configuración absoluta se determinó mediante difracción de rayos X empleando el método de dispersión anómala, como 2*R*,3*S* (pág. 153). Dado que durante la conversión de la cetona *trans*-**222a** en la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, las reacciones involucradas no afectan a los centros estereogénicos presentes, se puede establecer para este último compuesto la configuración absoluta en C-4 y C-5 como *S* y *R*, respectivamente.

Con esta información concluimos que el furanoeremofilano aislado por Bohlmann y el sintetizado en este trabajo, corresponden al mismo compuesto y que la discrepancia en los valores de rotación específica y absortividad molar en el UV se origina por la diferencia en la pureza de los compuestos. Creemos que a esto se deben los valores más altos en el p.f., en la rotación específica, en la absorción en el UV y por ende en la absortividad molar obtenidos para la (+)-9-oxoeuryopsina **119** sintetizada, con respecto a la aislada por Bohlmann<sup>31</sup>.

Finalmente, se logró obtener un cristal adecuado del furanosesquiterpeno **119** (hexano) y con éste se determinó su configuración absoluta por difracción de rayos X empleando el método de dispersión anómala, lo que permitió corroborar las asignaciones *S* para el C-4 y *R* para el C-5 (fig. 12).



**Fig. 12** Estructura de rayos X de la (+)-9-oxoeryopsina **119**

Mediante la comparación de los espectros de dicroísmo circular electrónico (DCE) experimental (fig. 13) con los calculados para (4*S*,5*R*)-**119** y su enantiómero (4*R*,5*S*)-**119**, empleando un nivel teórico TD-PM6 con un software Gaussian 09 (fig. 14), fue posible confirmar la estructura de la (+)-9-oxoeryopsina **119**. La curva de DCE experimental ( $c = 2.17 \times 10^{-5}$  mmol/ml, MeOH) presenta picos negativos de intensidad fuerte en 213 nm ( $\theta = -13824$ ) y 267 nm ( $\theta = -18433$ ) para las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  prohibida y permitida, respectivamente, y picos positivos de intensidad media en 307 nm ( $\theta = +7373$ ) y 336 nm ( $\theta = +9217$ ) para las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$ . Estos datos correlacionan cualitativamente con la curva teórica (4*S*,5*R*)-**119**.

De esta manera, se concluye que el compuesto sintetizado por nosotros corresponde con el furanoeremofilano aislado por Bohlmann *et al.*<sup>31</sup> y que las constantes físicas obtenidas en este trabajo, son las que pertenecen al producto natural.

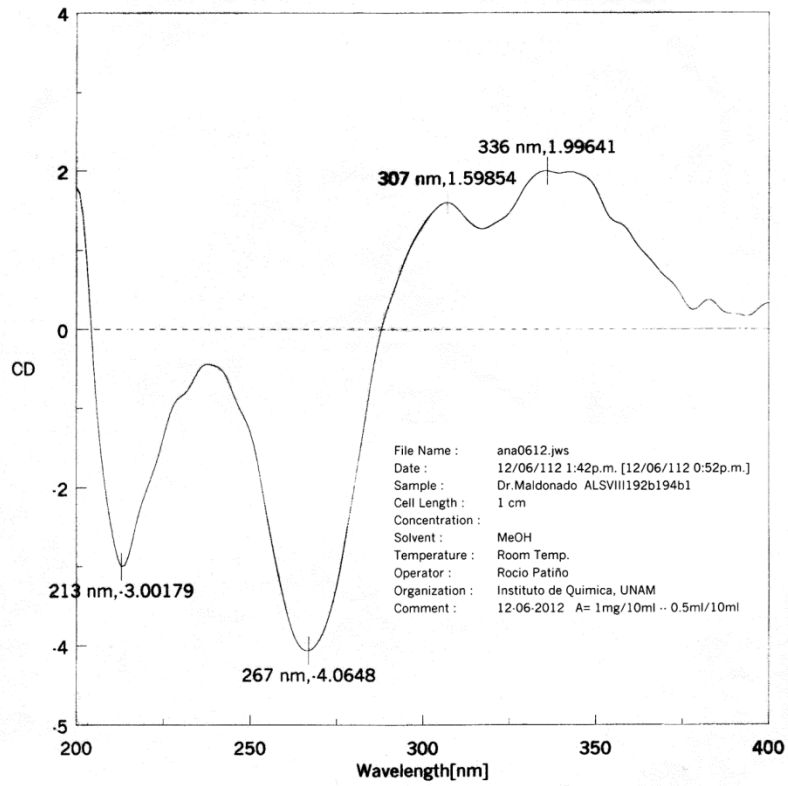


Fig. 13 DCE experimental para la (+)-9-oxoeuryopsina 119 en metanol a 20 °C

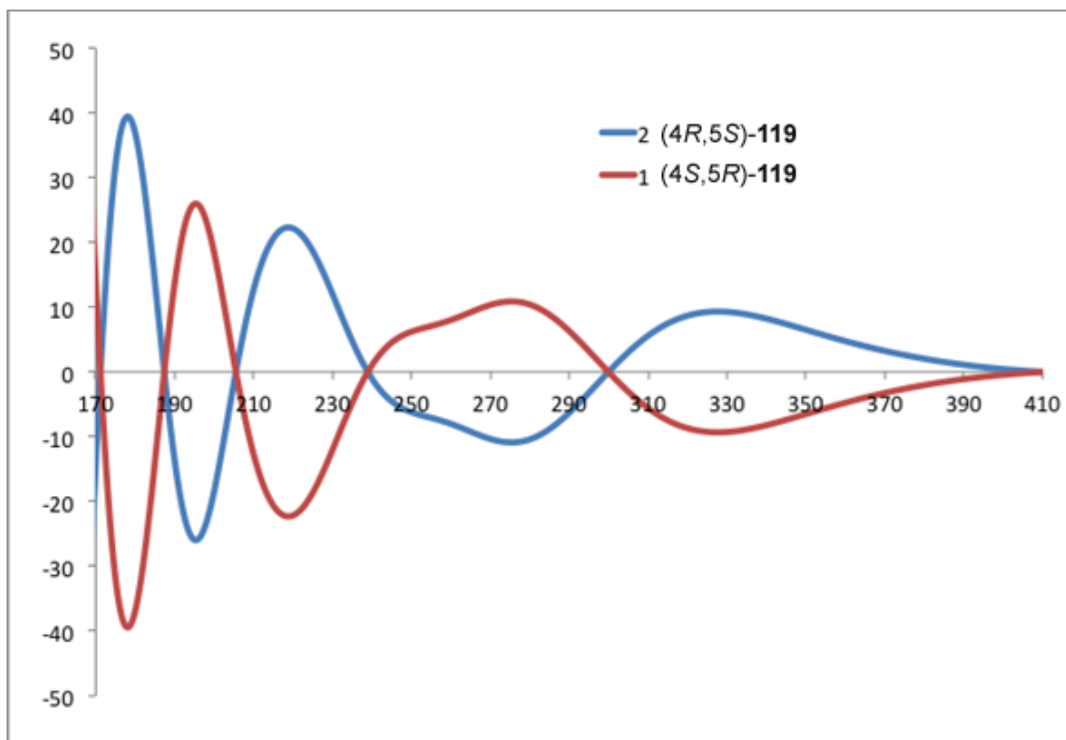
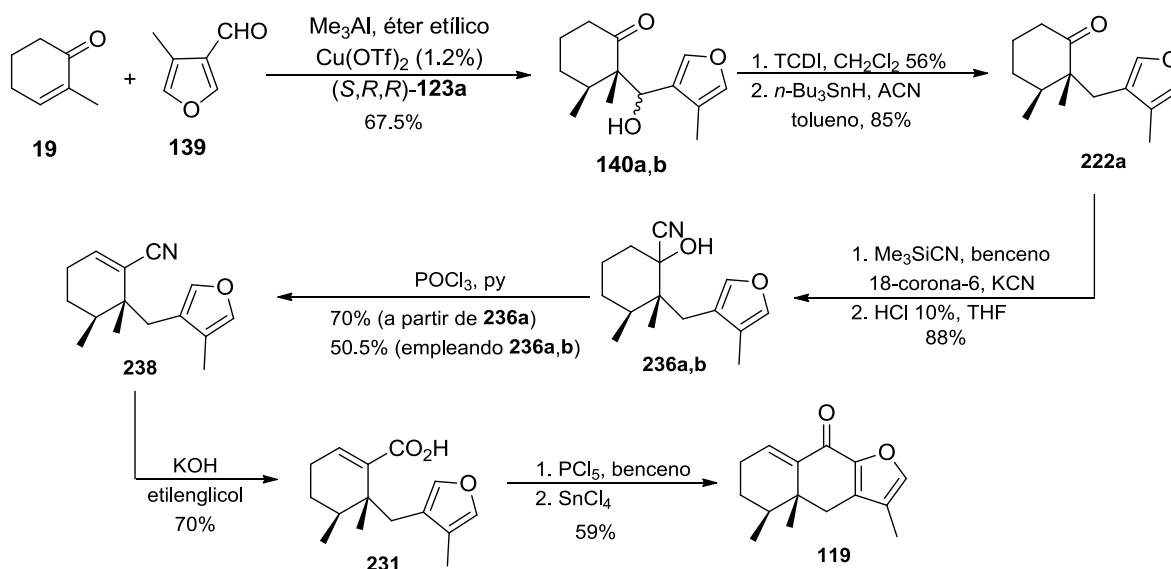


Fig. 14. DCE calculado empleando un nivel teórico TD-PM6 con un software Gaussian 09

En resumen, se llevó a cabo la primera síntesis total enantioselectiva de la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, empleando como paso clave para generar los dos centros estereogénicos contiguos, una secuencia de reacciones en tándem de adición conjugada-condensación aldólica enantioselectiva entre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, el  $\text{Me}_3\text{Al}$  y el 4-metil-3-furaldehído **139**, en presencia de un catalizador quiral formado por reacción del  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**. La configuración absoluta se determinó por difracción de rayos X empleando el método de dispersión anómala, como *R* para el carbono cuaternario y como *S* para el metino quiral, tanto para la cetona *trans*-**222a** como para **119** sintético. La síntesis del producto natural se realizó mediante una secuencia de 7 pasos, con un rendimiento global, a partir de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, del 8% considerando solamente la deshidratación de la cianhidrina (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** y del 6% empleando ambas cianhidrinas (1*R*,2*R*,3*S*) **236a** y (1*S*,2*R*,3*S*) **236b**; sin embargo, este último rendimiento puede incrementarse reciclando la segunda cianhidrina durante la etapa de deshidratación (Esquema 91).



Esquema 91. Síntesis total enantioselectiva de la (+)-9-oxoeuryopsina **119**





## ***CAPÍTULO 4***

# **CONCLUSIONES**

## Conclusiones

1. Se llevó a cabo la primera síntesis total enantioselectiva de la (+)-9-oxoeuryopsina **119** mediante una secuencia de 7 pasos, con un rendimiento global a partir de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** del 6%, empleando como reacción clave la secuencia tándem de adición conjugada-condensación aldólica de la enona **19**, el  $\text{Me}_3\text{Al}$  y el 4-metil-3-furaldehído **139** en presencia del  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**.
2. Se presenta la primera adición conjugada-condensación aldólica asimétrica en tándem sobre la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** empleando  $\text{Me}_3\text{Al}$  y el 4-metil-3-furaldehído **139**, utilizando como catalizador quiral el complejo que se forma por reacción del  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**.
3. Se llevó a cabo la generación de un centro estereogénico cuaternario en la posición 2 de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** de manera enantioselectiva, mediante la secuencia de reacciones en tándem de adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica.
4. La síntesis de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** se llevó a cabo mediante una secuencia de dos pasos, que involucra en la primera etapa la halogenación de la posición 2 de la 2-metilciclohexanona y en la segunda la reacción de deshidrohalogenación, en 65% de rendimiento global.
5. Si bien empleando la metodología establecida por Reich y Olson se llevó a cabo la síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139**, esta no procedió de manera regioespecífica, formándose también en menor proporción el 2-metil-3-furaldehído **151**. El rendimiento global de la secuencia de tres pasos, mediante la cual se obtuvo esta mezcla regioisomérica, fue de 12%.
6. La formación del 4-metil-3-furaldehído **139** se llevó a cabo mediante una secuencia de seis pasos, con un rendimiento global a partir de la metacroleína del 34%. Esta secuencia involucra:
  - a) Preparación del yodoacetal **181** (77%), mediante la reacción de la metacroleína con clorotrimetilsilano,  $\text{NaI}$  y etilenglicol en acetonitrilo.
  - b) Generación del nitroacetal **165** (91%), a través de la reacción del yodoacetal **181** con nitrito de sodio en presencia de floroglucinol en DMSO. La adición conjugada de  $\text{NaNO}_2$  sobre la metacroleína en presencia de ácido acético produjo, principalmente la dioxima de la 1-nitropropan-1,2-diona **166a** (55%). Resultados similares se obtuvieron en la reacción con la 2-etilacroleína y la 2-propilacroleína.

- Para el caso del 2-fenilpropenal se formó la oxima de la 1-fenil-2-nitroetan-1-ona **172a** (51%).
- c) Reacción de Henry entre el nitroacetal **165** con una solución acuosa al 37% de formaldehído en presencia de una cantidad catalítica de Ba(OH)<sub>2</sub>, generándose el 2-[1-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-nitropropan-1,3-diol **164** de manera cuantitativa.
  - d) Hidrólisis del acetal nitrodiol **164** con una solución al 5% de HCl en acetona a reflujo por 27 h, dando el hemiacetal cíclico **185a** en 70% de rendimiento.
  - e) Formación del (4-metil-3-furil)metanol **153** mediante tratamiento básico del hemiacetal cíclico **185a**. El empleo de Et<sub>3</sub>N como base produjo como subproductos de reacción a la *N*-nitroso-*N,N*-dietilamina **190**, mientras que la base de Hünig dio la *N*-nitroso-*N,N*-diisopropilamina **191** y la *N*-nitroso-*N*-etil-*N*-isopropilamina **192**. El uso de DABCO en butanona a reflujo formó como subproducto la oxima de la butan-2,3-diona **193**, pero esta misma reacción en DME condujo exclusivamente al furano alcohol **153**.
  - f) Oxidación del (4-metil-3-furil)metanol **153** al 4-metil-3-furaldehído **139** con MnO<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, formándose el producto en 69% de rendimiento a partir del hemiacetal cíclico **185a** (secuencia de dos pasos).
7. La reacción de dialquilación 2,3 en tándem de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** con el dimetilcuprato de litio empleando el 3-(bromometil)furano **194a** y el 3-(clorometil)furano **194b** procede con baja estereoselectividad, dando una mezcla diastereoisómerica de las cetonas *cis*-**106b** y *trans*-**106a**, en la que predomina este último isómero. De esta manera, se concluye que para obtener la cetona *trans*-**106a** de manera altamente estereoselectiva, resulta más conveniente realizar sobre la enona **19**, la secuencia de reacciones de alquilación-aldolización, seguido de la desoxigenación-reductora.
  8. La reacción de adición conjugada asimétrica catalítica empleando enonas cíclicas y compuestos de dialquilzincs en presencia de Cu(OTf)<sub>2</sub> y el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, no es una metodología que se puede aplicar para enonas cíclicas 2-sustituidas.
  9. La adición conjugada-condensación aldólica enantioselectiva catalítica en tándem, procedió de manera satisfactoria sobre la 2-ciclohexen-1-ona **120** usando Me<sub>2</sub>Zn, Cu(OTf)<sub>2</sub>, el ligante quiral fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** y los aldehídos aromáticos, *m*-bromobenzaldehído y 4-metil-3-furaldehído **139**, obteniéndose la mezcla de los aldoles en 77% y 82% de rendimiento, respectivamente.

10. La obtención de la mezcla de aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b** (67.5%) se llevó a cabo mediante la adición conjugada-condensación aldólica asimétrica catalítica en tándem, empleando la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19**, el 4-metil-3-furaldehído **139** y el  $M_{e_3}Al$  en presencia de  $Cu(OTf)_2$  y el ligante quiral fosforamido (*S,R,R*)-**123a**.
11. La reacción del aldol *trans-syn* **140a** con TCDI en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente por 5 h, produjo el imidazoditioato **224a** (56%), el imidazo *S*-tioato **225a** (9%), los imidazocarboxilatos **226a/b** (15%) y los 1*H*-imidazolilos **227a/b** (11%). Esta misma reacción para el aldol *trans-anti* **140b** en 1,2-dicloroetano, produjo el imidazoditioato **224b** (48%) y los imidazocarboxilatos **226c** y **226d** (17%).
12. La desulfuración-reductora de los imidazoditioatos **224a** y **224b** se llevó a cabo con *n*- $Bu_3SnH$  y ACHN en tolueno a 75 °C por 2 h y 3 h respectivamente, obteniéndose la (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **222a** en 95% y en 74.5% de rendimiento, respectivamente.
13. El imidazo *S*-tioato **225a** se transformó en el imidazoditioato **224a** (85%) mediante reacción con *n*- $Bu_3SnH$  y ACHN en tolueno a 75 °C por 9 h, seguido de la reacción de la  $\beta$ -mercapto cetona intermediaria con TCDI en  $CH_2Cl_2$  por 9 h.
14. La configuración absoluta de los estereocentros C-2 y C-3 de la cetona *trans*-**222a** se determinó como *R* y *S* respectivamente, por medio de difracción de rayos X empleando el método de dispersión anómala.
15. La reacción de la cetona *trans*-**222a** con la trisilhidrazina **232** en  $CH_3CN$ , en presencia de una gota de una solución acuosa al 48% de  $HBF_4$  a temperatura ambiente por 2 h, produjo la trisilhidrazona **233** (43%).
16. El ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231** se preparó a partir de la cetona *trans*-**222a** mediante una secuencia de cuatro pasos que involucra:
  - a) Formación e hidrólisis de las cianhidrinas protegidas como su éter de trimetilsililo **237a/b** a las cianhidrinas libres (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** y (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b**. Esta secuencia de reacciones procede en un rendimiento global del 88%, correspondiendo el 60% a la cianhidrina (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a**.
  - b) Deshidratación de las cianhidrinas (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** y (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b** con  $POCl_3$  en piridina, obteniéndose el (5*S*,6*R*,-)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbonitrilo **238** en 70% y en 31% de rendimiento respectivamente, para un rendimiento combinado de 50.5%.

- c) Hidrólisis del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** con 44 equiv. de KOH en etilenglicol a 180 °C por 24 h, dando 70% de rendimiento del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231**.
17. La reducción del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** con DIBAL-H en tolueno a -78 °C generó el (5*S*,6*R*)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanyl)metil]-1-ciclohexencarbaldehído **239** (85%).
18. Por último, la (+)-9-oxoeuryopsina **119** se obtuvo en 59% de rendimiento (secuencia de dos pasos) a través de la ciclización intramolecular de Friedel-Crafts con SnCl<sub>4</sub> del cloruro de ácido correspondiente, el cual se generó por reacción del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231** con PCl<sub>5</sub>.
19. La configuración absoluta de la (+)-9-oxoeuryopsina **119** se determinó como 4*S*,5*R* mediante difracción de rayos X empleando el método de dispersión anómala

***CAPÍTULO 5***

**PARTE  
EXPERIMENTAL**

Los espectros de infrarrojo (IR) se efectuaron en un instrumento FT-IR Bruker Tensor 27.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se determinaron en los espectrómetros Varian Gemini (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), Jeol Eclipse (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), Bruker Avance III (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Varian-Inova (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Como referencia interna se utilizó TMS. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hertz (Hz).

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) se obtuvieron en un espectrómetro Jeol JMS-AX505 HA (a no ser que se señale otro instrumento). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se efectuaron en un espectrómetro Jeol JMS-SX102A.

Las rotaciones ópticas se determinaron a 20 °C en un polarímetro Perkin-Elmer 343 utilizando la línea D del sodio (589 nm) y Perkin Elmer 341 con lámparas de sodio ( $\lambda = 589$  nm) y mercurio ( $\lambda = 578, 546, 436$  y 365 nm). En cada caso se indica el disolvente empleado, así como la concentración (g/100 ml).

Los espectros de ultravioleta (UV) se efectuaron en un equipo Shimadzu UV160U. Los valores de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) están expresados en  $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de dicroísmo circular electrónico (DCE) se realizaron en un espectropolarímetro Jasco J-720. Se indican los valores de elipticidad molar ( $\theta$ ) en grado  $\text{cm}^2 \text{dmol}^{-1}$ , a diferentes longitudes de onda ( $\lambda$ ).

Las estructuras de rayos X de monocristal fueron determinadas en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD y en el caso de las configuraciones absolutas en un difractómetro Xcalibur, Atlas, Gemini.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Jones y no se encuentran corregidos. En el caso de los compuestos líquidos que se destilaron a presión reducida, ésta se da en mm de Hg (Torricellis), aunque no se indica en el texto. Por presión normal se entiende 585 mm Hg (ciudad de México, D.F.).

Para las purificaciones por cromatografía en columna flash se utilizó gel de sílice (230-400 mallas ASTM). Para las cromatografías en capa fina (ccf) se usó gel de sílice Merck GF<sub>254</sub> o cromatoplasmas de gel de sílice 60 de 0.2 mm de espesor (Alugram® Sil G/UV<sub>254</sub>) Macherey-Nagel. Para revelar las placas se usaron una lámpara de luz ultravioleta (UV) Mineralight UVGL-25, vapores de yodo y/o rociado con solución de vainillina al 2% en etanol-ácido sulfúrico (1:1), seguido de calentamiento.



Los disolventes empleados se purificaron y secaron mediante las técnicas habituales bajo atmósfera inerte.

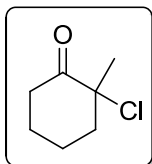
El término “se trabajó de la manera usual” significa extraer con el disolvente orgánico indicado, lavar con solución saturada de NaCl, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar por gravedad, evaporar el disolvente en un rotavapor Büchi a presión reducida empleando una bomba de agua y secar a presión reducida con una bomba de alto vacío.

Por comodidad, para simplificar los términos éter dietílico y temperatura ambiente, se emplean las abreviaturas éter y t.a., respectivamente.

## Síntesis de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona 19

### ● Halogenación de la 2-metilciclohexanona

✚ Método a: Mediante cloración con cloruro de sulfurilo

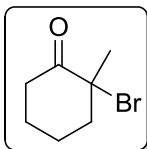


#### ➤ 2-Cloro-2-metilciclohexanona 141

En un matraz bola de dos bocas de 250 mL, adaptado con un embudo de adición y un tubo de salida conectado a una trampa con agua (para absorber los gases), se colocó 11.2 g (0.1 mol) de 2-metilciclohexanona y 50 mL de  $\text{CCl}_4$  anhidro. La solución se enfrió con un baño de agua a t.a. y se le adicionó por medio del embudo de adición, en un periodo de 80 min, 9 mL (15 g, 0.11 mol) de cloruro de sulfurilo en 15 mL de  $\text{CCl}_4$  anhidro. La mezcla de reacción se agitó por 2½ h a t.a. y la solución amarilla obtenida se lavó sucesivamente con agua (3 x 15 mL), soluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL) y de  $\text{NaCl}$  (1 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se removió la mayor parte del disolvente por destilación fraccionada a presión normal y finalmente a presión reducida en el rotavapor, obteniéndose 15.3 g (0.1 mol, material crudo) de la 2-cloro-2-metilciclohexanona **141**, como un líquido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

■ 2-Cloro-2-metilciclohexanona **141**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1723 (C=O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.04 (td,  $J = 13.9, 6.3, 1$  H), 2.38-2.27 (m, 2 H), 2.14-1.99 (m, 2 H), 1.92-1.78 (m, 1 H), 1.77-1.66 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

✚ Método b: Mediante bromación con NBS



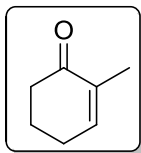
#### ➤ 2-Bromo-2-metilciclohexanona 142

A 6 g (0.054 mol) de 2-metilciclohexanona en 60 mL de  $\text{CCl}_4$  se le agregó 9.54 g (0.054 mol) de NBS. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 75 °C durante 16 h bajo atmósfera de Ar. La suspensión se llevó a t.a., se filtró sobre celita y el residuo se lavó con 80 mL de éter. El filtrado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío, dando 10.74 g (0.056 mol, material crudo) de la 2-bromo-2-metilciclohexanona **142**, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

■ 2-Bromo-2-metilciclohexanona **142**:  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.21 (td,  $J = 14.3, 6.2, 1$  H), 2.46-2.28 (m, 2 H), 2.16-1.97 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.87-1.75 (m, 2 H), 1.75-1.55 (m, 1 H).

## ● Reacción de deshidrohalogenación

✚ Método a: Empleando 2,4,6-colidina

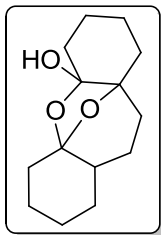


### ➤ 2-Metil-2-ciclohexen-1-ona **19**

En un matraz bola de 50 mL de dos bocas adaptado con dos refrigerantes se colocó 15.3 g (0.1 mol, crudo de reacción) de la 2-cloro-2-metilciclohexanona **141** y se le adicionó rápidamente, a través de uno de los refrigerantes, 13.3 g (0.11 mol) de 2,4,6-colidina. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 145-150 °C, ocurriendo en ca. 10 min una reacción muy exotérmica, lo cual resultó en la ebullición vigorosa del CCl<sub>4</sub> residual (proveniente de la reacción previa) y formación de abundante sólido (cloruro de 2,4,6-trimetilpiridinio) que impidió la agitación. El calentamiento se continuó por 3 min más, la suspensión se enfrió a t.a. y se le adicionó lentamente, a través del refrigerante, 25 mL de benceno anhidro caliente, originándose una reacción exotérmica. El material sólido se filtró a través de un vidrio poroso, haciéndose necesario la adición de aproximadamente 20 mL más de benceno para completar la filtración. La sal se transfirió a un vaso de precipitado, se lavó con 20 mL de benceno anhidro y se filtró. Después de repetir una vez más este tratamiento se obtuvo 14.4 g de sal residual. Los filtrados café oscuros combinados, se lavaron sucesivamente con una solución de HCl al 10% saturada con NaCl (2 x 15 mL), soluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 15 mL) y NaCl (1 x 15 mL). El material orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se destiló fraccionadamente a presión normal. Finalmente, se destiló el producto a presión reducida (70-80 °C/56, lit.<sup>70b</sup> 70-97 °C/56) obteniéndose 3.8 g (0.0345 mol, 35% de rendimiento global de dos pasos) de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** como un líquido incoloro (45-49% de rendimiento global)

Cuando la reacción anterior se repitió y una alícuota de 1 g del crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5 y 90:10) se obtuvieron 0.36 g (0.03 mol) de la enona **19** y 0.035 g (0.14 mmol) del decahidro-2*H*,5*aH*-4*a*,9*a*-epoxidibenz[*b*,*f*]oxepin-5*a*-ol **143** como un sólido blanco (p.f. 127-130 °C, sin recristalizar), cuya estructura se determinó por difracción de rayos X.

Cuando la enona **19** se redestiló (Kugelrohr 94 °C/20) y el residuo de la destilación se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5 y 90:10), también se obtiene el compuesto **143**.



► **143**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3383 (OH, señal fina), 1194, 1116, 1071, 1043, 953, 878 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.59 (s que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH), 1.98-1.00 (m, 21 H); sistema de cristal: monoclinico, prismas incoloros.

✚ *Método b: Empleando  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  y LiBr*

En un matraz bola de 250 mL se colocó 10.74 g (0.056 mol, crudo de reacción) de la 2-bromo-2-metilciclohexanona **142** junto con 12.47 g (0.17 mol) de  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , 15.66 g (0.17 mol) de LiBr y 126 mL de DMF seca. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 130 °C bajo atmósfera de Ar por 4 h, se enfrió a t.a., se diluyó con 170 mL de agua y se extrajo con éter (3 x 130 mL). Se evaporó parcialmente el disolvente (hasta un volumen ca. 25 mL) y se procedió a remover por completo la DMF lavando la capa orgánica con agua (3 x 15 mL, 4 x 10 mL) y por último con salmuera. El material orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó al vacío (50 mm Hg), dando 4.26 g de un líquido rojizo que se purificó por destilación en el Kugelrohr (90-94 °C/40), obteniéndose 3.83 g (0.035 mol, 65% de rendimiento global de dos pasos) de la 2-metil-2-ciclohexen-1-ona **19** como un líquido incoloro (lit.<sup>71</sup> 90-95 °C/45, 72% de rendimiento global).

► 2-Metil-2-ciclohexen-1-ona **19**: IR (película): 1675 (C=O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.75 (tc,  $J = 4.2, 1.5, 1$  H, H vinílico), 2.43 (dd,  $J = 6.8, 6.0, 2$  H,  $\text{CH}_2-6$ ), 2.37-2.29 (m, 2 H,  $\text{CH}_2-4$ ), 1.99 (q,  $J = 6.5, 2$  H,  $\text{CH}_2-5$ ), 1.77 (c,  $J = 1.8, 3$  H,  $\text{CH}_3$ ).

### Resultados tendientes hacia la síntesis del 4-metil-3-furaldehído 139

✚ *Método a: Mediante reacción del 2-fosfonopropionato de trietilo **155b** y la 1,3-diacetoxi-2-propanona **152***

✓ *Lote a: Empleando como disolvente THF.*

0.3 g (6.5 mmol) de NaH al 55% en aceite mineral se lavó con hexano (3 x 2 mL), se generó atmósfera de Ar, se añadió 5 mL de THF seco, se enfrió a 0 °C y se adicionó una solución de 1 g (4.2 mmol) de 2-fosfonopropionato de trietilo **155b** en 8 mL de THF. La solución de color blanco se agitó a t.a. por 35 min y se le agregó 1.24 g (7 mmol) de 1,3-diacetoxi-2-propanona **152** en 10 mL de THF, siendo la reacción ligeramente exotérmica y cambiando a una apariencia de gel de color rojo. La mezcla de reacción se

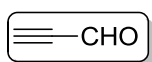
agitó durante 21 h a t.a., se adicionó 6 mL de agua, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se trabajó de la manera usual extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dando 1.33 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano;AcOEt 60:40, 50:50 y 20:80), recuperándose principalmente las materias primas: 53% y 33% de rendimiento de la cetona **152** y del fosfonato **155b**, respectivamente.

✓ *Lote b: Empleando como disolvente DME*

0.21 g (4.6 mmol) de NaH al 55% en aceite mineral se lavó con hexano (3 x 2 mL), se generó atmósfera de Ar, se añadió 4.6 mL de DME anhidro, se enfrió a 0 °C y se adicionó una solución de 1 g (4.2 mmol) del fosfonato **155b** en 3 mL de DME. La solución se agitó a t.a. 50 min, se enfrió a 0 °C y se le agregó 0.73 g (4.2 mmol) de la cetona **152** en 7 mL de DME. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 1 h y se calentó con un baño de aceite a 80 °C por 20 h. Se enfrió a t.a., se adicionó agua, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.76 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano;AcOEt 60:40, 50:50, 30:70 y AcOEt), recuperándose 27% y 32% de rendimiento de la cetona **152** y del fosfonato **155b**, respectivamente.

✚ *Método b: Por reacción del propinal **157** y el acetol*

#### ✚ Preparación del propinal **157**



✓ *Lote a: Empleando como disolvente butanona.*

A una solución fría (0 °C) de 18 g (0.32 mol) de propinol en 50 mL de butanona se le adicionó, por medio de un embudo de adición, una solución de reactivo de Jones (30 g  $\text{CrO}_3$ , 20 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado y 60 mL de agua), de tal forma que la temperatura interna se mantuviera entre 20-25 °C ( $\approx$  2 h). La mezcla de reacción se agitó a t.a por 4 h, se adicionó 20 mL de agua y se extrajo con éter. El material orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se destiló fraccionadamente a presión normal, obteniéndose primero el éter, seguido de 3.7 g de una mezcla de butanona y propinal **157** (p. eb.: 50-60 °C), en una relación de 2.8:1 establecida por  $^1\text{H}$  RMN.

✓ *Lote b: Empleando como disolvente tolueno.*

A una solución fría (-10 °C) de 40 mL (38.5 g, 0.69 mol) de propinol, 100 mL de tolueno, 67 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado y 45 mL de agua se le adicionó, por medio de un embudo de adición, una solución de reactivo de Jones (70 g de  $\text{CrO}_3$ , 45 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado y 133 mL de agua), de tal forma que la temperatura interna se mantuviera entre 2-10 °C ( $\approx$  4 h). Terminada la adición se separó la capa orgánica, se lavó con agua y

solución saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló fraccionadamente (50 °C/558; lit.<sup>80</sup> 55-57 °C), obteniéndose 4.4 g (0.08 mol, 12% de rendimiento; lit.<sup>81</sup> ≈25% de rendimiento, 70% en peso en tolueno) de propinal **157**.

▀ Propinal **157**: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.21 (s, 1 H, CH=O), 3.52 (s, =-H).

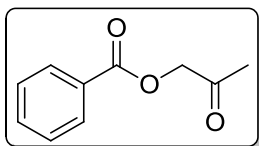
### ● **Reacción del propinal 157 con acetol en presencia de pirrolidina y ácido benzoico**

✓ *Lote a: Empleando como disolvente DMSO.*

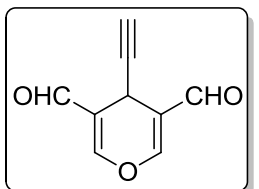
A 0.12 g (1.6 mmol) de pirrolidina y 0.2 g (1.6 mmol) de ácido benzoico en 5 mL de DMSO se le agregó una solución de 0.42 g (5.6 mmol) de acetol en 2.5 mL de DMSO. A continuación, se adicionó gota a gota una solución de 0.25 g (4.6 mmol) de propinal **157** en 2.5 mL de DMSO, observándose que con las primeras gotas la solución se torna de color vino. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 18 h, se adicionó hielo y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pero haciendo un lavado previo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> antes del lavado con solución saturada de NaCl, dando 0.27 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 90:10 a 50:50), obteniéndose 67.4 mg (0.38 mmol, 23% de rendimiento) del benzoato de 2-oxopropilo **158** y 30 mg (0.18 mmol, 4% de rendimiento) del 4-etinil-4*H*-piran-3,5-dicarboxaldehído **159**.

✓ *Lote b: Empleando como disolvente tolueno.*

A 0.34 g (4.6 mmol) de acetol y 0.17 g (1.4 mmol) de ácido benzoico en 4 mL de tolueno seco se les adicionó, bajo atmósfera de Ar, 0.11 g (1.5 mmol) de pirrolidina en 1 mL de tolueno. La solución se enfrió a 0 °C y se le agregó 0.39 g (7.15 mmol) de propinal **157** en 5 mL de tolueno, enjuagando con 4 mL más de disolvente, tornándose la solución color vino con la primera gota del aldehído. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 45 min y a t.a. por 20 h, se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó con la bomba de vacío dando 0.53 g de material crudo. El producto se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 70:30, 60:40, 50:50), obteniéndose 38 mg (0.22 mmol, 15% de rendimiento) del benzoato **158** y 0.14 g (0.89 mmol, 12% de rendimiento) del derivado 4*H*-pirano **159** como un sólido anaranjado, que por recristalización dio un sólido color crema (p.f.: 123-125 °C, acetona-hexano), cuya estructura se estableció por difracción de rayos X (acetona-hexano).



► **158**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1724 (C=O), 1279, 1118 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.13-8.06 (m, 2 H,  $\text{H}_o$  aromáticos), 7.61 (tt,  $J = 7.3, 1.4$ , 1 H,  $\text{H}_p$  aromático), 7.52-7.42 (m, 2 H,  $\text{H}_m$  aromáticos), 4.89 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).



► **159**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3279, 3252 (C≡C-H), 2223 (C≡C), 1676 (C=O), 1604 (C=C), 1291, 1255, 1181, 1047, 920 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.54 (s, 2 H, 2 CH=O), 7.41 (s, 2 H, 2 H vinílicos), 4.45 (d,  $J = 2.3$ , 1 H, C≡C-H), 2.14 (d,  $J = 2.3$ , 1 H, CH);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 187.6 (CH=O), 156.1 (CH vinílico), 120.2 (C=), 81.8 (-C≡), 69.5 (≡CH), 17.8 (CH alílico); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 162 (42)  $\text{M}^+$ , 133 (20)  $[\text{M}-\text{CHO}]^+$ , 106 (59)  $[\text{M}-2\text{CHO}]^+$ , 105 (65)  $[\text{M}-\text{CHO}-\text{CO}]^+$ , 51 (100)  $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$ ; sistema de cristal: ortorrómbico, prismas incoloros.

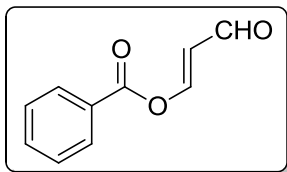
✓ *Lote c: Empleando como disolvente éter*

A 0.22 g (3 mmol) de acetol y 0.06 g (0.49 mmol) de ácido benzoico en 10 mL de éter anhidro se le adicionó, a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, 0.035 g (0.49 mmol) de pirrolidina en 5 mL de éter. Después de agitar 10 min, se agregó una solución de 0.44 g (8 mmol) de propinal **157** en 5 mL de éter. La mezcla de reacción incolora se dejó 10 min a  $-78^\circ\text{C}$ , 12 h entre  $-40^\circ\text{C}$  a  $-7^\circ\text{C}$  y  $6\frac{1}{2}$  h a t.a., cambiando el color de la solución a esta última temperatura a ligeramente rojiza. Se trabajó la reacción de manera usual extrayendo con éter *t*-butilmetílico y haciendo un lavado previo con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  antes del lavado con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , dando después de secar en la bomba de vacío (30 mm Hg) 0.28 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 90:10), obteniéndose 34 mg (0.19 mmol, 39% de rendimiento) del benzoato de 3-oxo-1-propen-1-ilo **160**, como un sólido amarillo claro (p.f.  $60-62^\circ\text{C}$ , hexano).

✓ *Lote d: Empleando malla molecular y como disolvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$*

A 0.04 g (0.57 mmol) de pirrolidina, 0.057 g (0.47 mmol) de ácido benzoico y 1.79 g de malla molecular 4 Å en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se le agregó, a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, una solución de 0.25 g (4.7 mmol) de propinal **157** en 9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, se adicionó gota a gota 0.42 g (5.6 mmol) de acetol en 3.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción se llevó a t.a. en ca.  $3\frac{1}{2}$  h, se agitó por  $3\frac{1}{2}$  h más, se añadió 1.2 g de  $\text{SiO}_2$  y se agitó por 17 h. La suspensión se filtró al vacío, al filtrado se le evaporó el

disolvente en el rotavapor y el residuo se secó en la bomba de vacío (30 mm Hg), dando 0.45 g de material que por ccf (hexano:AcOEt 50:50) mostró principalmente el derivado 4*H*-pirano **159** y el benzoato **160**.



► **160**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1743 (C=O, éster), 1687 (C=O, aldehído), 1640 (C=C), 1259, 1243, 1120, 1012 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.67 (d,  $J = 8.0$ , 1 H, CH=O), 8.48 (d,  $J_{\text{trans}} = 12.8$ , 1 H, O-CH=), 8.20-8.10 (m, 2 H,  $\text{H}_o$  aromáticos), 7.70 (tt,  $J = 7.4, 1.4$ , 1 H,  $\text{H}_p$  aromáticos), 7.60-7.45 (m, 2 H,  $\text{H}_m$  aromáticos), 6.18 (dd,  $J = 12.8, 8.0$ , 1 H, =CHCH=O);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 191.0 (CH=O), 162.0 (C=O, éster), 157.0 (O-CH), 135.0 ( $\text{CH}_p$ ), 131.0 (2  $\text{CH}_o$ ), 129.0 (2  $\text{CH}_m$ ), 127.0 (C), 117.0 (=CHCHO); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 105 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$ ] $^+$ , 77 (55) [ $\text{C}_6\text{H}_5$ ] $^+$ .

### Resultados tendientes hacia la síntesis del 4-metil-3-furaldehído **139**

✚ Método c: A través de la ciclación del 2-(1-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-nitropropan-1,3-diol **164**, proveniente del 2-(1-nitropropan-2-il)-1,3-dioxolano **165**

### ● Resultados tendientes a la síntesis del 2-metil-3-nitropropanal

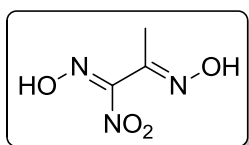
✓ Lote a: Utilizando metacroleína, AcOH y  $\text{NaNO}_2$  en una relación 1.0:1.1:1.24

En un matraz bola de 100 mL de dos bocas, equipado con un embudo de adición, se colocó 5.5 mL de agua y 20 mL de THF. El sistema se forró con papel de aluminio y bajo atmósfera de Ar, se enfrió a 0 °C y se le agregó 4.2 mL (3.57 g, 0.05 mol) de metacroleína, recién destilada a presión normal (50 °C), seguido de 3.3 mL (3.46 g, 0.057 mol) de AcOH. Se añadió en un periodo de 30 a 40 min una solución de 4.38 g de  $\text{NaNO}_2$  (0.063 mol) en 7 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a 0 °C, se adicionó 25 mL de AcOEt, 10 mL de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con AcOEt. Después de evaporar el disolvente (30 °C/15) se obtuvo 2.06 g de un sólido amarillo, que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 80:20), dando 1.65 g (0.011 mol, 22% de rendimiento) de la dioxima de la 1-nitropropan-1,2-diona **166a**, como un sólido color crema (p.f.: 102-4 °C, éter-hexano), cuya estructura se estableció por difracción de rayos X (acetona-hexano) y 0.03 g (0.2 mmol, 0.4% de rendimiento) del 2-óxido del 3-metil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol **167a** ó el 2-óxido del 4-metil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol **168a**. Con el tiempo la dioxima **166a** se convierte en este último compuesto.

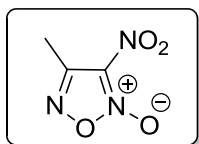
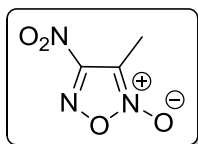


✓ *Lote b: Utilizando metacroleína, AcOH y NaNO<sub>2</sub> en una relación 1.0:3.3:3.6.*

Se llevó a cabo la reacción como en el lote a empleando 7 mL de agua, 40 mL de THF, 3.63 g (0.05 mol) de metacroleína, 10.1 g (0.17 mol) de AcOH y 12.65 g (0.18 mol) de NaNO<sub>2</sub> disuelto en 20 mL de agua, obteniéndose 5.51 g de un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 80:20), dando 4.16 g (0.028 mol, 55% de rendimiento) de la dioxima **166a**, como un sólido amarillo y 0.14 g (0.9 mmol, 2% de rendimiento) del furoxano **167a** o **168a**, como un sólido blanco (p.f.: 63-65 °C, hexano).



► **166a**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3500-2800 (OH), 1672 (C=N), 1560, 1424, 1380 (NO<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11.49 (s que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 10.83 (s que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm: 151.6 (N=C-NO<sub>2</sub>), 145.4 (C=N), 9.3 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 147 (3) M<sup>+</sup>, 101 (100) [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100 (13) (M-HNO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 30 (29) [NO]<sup>+</sup>; sistema de cristal: monoclinico, bloques incoloros.

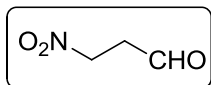


► **167a** ó **168a**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1633, (C=N), 1566, 1501, 1384, 1358 (NO<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.51 (s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 158.9 (O<sub>2</sub>N-C=N), 107.4 (CH<sub>3</sub>C), 9.0 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 145 (45) M<sup>+</sup>, 115 (44) [M-NO]<sup>+</sup>, 99 (37) [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 69 (68) [CH<sub>3</sub>C<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup>, 39 (43) [CH<sub>3</sub>C<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 30 (100) [NO]<sup>+</sup>.

### Reacción de aldehídos α,β-insaturados con NaNO<sub>2</sub> y AcOH

#### ↗ Empleando acroleína

##### ➤ 3-Nitropropanal 169

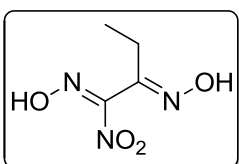


En un matraz bola de 100 mL de dos bocas, equipado con un embudo de adición, se colocó 4.4 g de NaNO<sub>2</sub> (0.063 mol), 12.5 mL de agua y 20 mL de THF. El sistema se forró con papel de aluminio y bajo atmósfera de Ar, se enfrió a 0 °C y se le agregó 3.4 mL (2.85 g, 0.05 mol) de acroleína recién destilada a presión normal (43-44 °C). Se añadió 3.2 mL (3.36 g, 0.056 mol) de AcOH en un periodo de ≈ 45 min. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a 0 °C, se adicionó 25 mL de AcOEt, 10 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se trabajó de la manera usual extrayendo con AcOEt.

Después de evaporar el disolvente (30 °C/15) se obtuvo 4.94 g (0.048 mol, 94% de rendimiento material crudo) del 3-nitropropanal **169**, como un líquido amarillo.

► 3-Nitropropanal **169**:  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.83 (s, 1 H, CHO), 4.69 (t,  $J = 6.0$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.19 (t,  $J = 6.0$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ).

### ➤ Empleando 2-etilacroleína

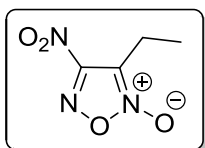


#### ➤ Dioxima de la 1-nitrobutan-1,2-diona **166b**

Se llevó a cabo la reacción como se describió cuando se empleó la metacroleína (lote b, pág. 200), empleando 5 mL de agua, 30 mL de THF, 3.6 g (0.04 mol) de 2-etilacroleína recién destilada a presión normal (85 °C), 8.4 g (0.14 mol) de AcOH y 10.56 g (0.15 mol) de  $\text{NaNO}_2$  disuelto en 20 mL de agua, obteniéndose 3.18 g de un líquido anaranjado. La mezcla se separó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 80:20), dando 1.5 g (9.5 mmol, 22% de rendimiento) de la dioxima de la 1-nitrobutan-1,2-diona **166b**, como un líquido anaranjado, 0.3 g (2 mmol, 4% de rendimiento) de una mezcla del 2-óxido del 3-etil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol **167b** y del 2-óxido del 4-etil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol **168b**, como un sólido tipo cera, en una relación de 5.4 a 1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN, 0.3 g de una mezcla formada por la dioxima **166b** y el 2-(nitrometil)-2-nitrosobutanal **170** y 0.2 g de una mezcla conteniendo a **166b**, **167b**, **168b** y a la O-2-tetrahidrofuránil dioxima de la 1-nitrobutan-1,2-diona **171a**. Con el tiempo la dioxima **166b** se convirtió en el furoxano **167b**. Debe resaltarse que la purificación debe hacerse lo más rápido posible, ya que la dioxima **166b** se descompone parcialmente durante la purificación.

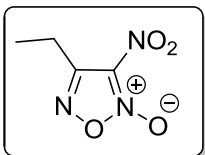
En otro lote que se efectuó en las condiciones descritas anteriormente, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  1.8 g (11 mmol, 26% de rendimiento) de la dioxima **166b**, 0.3 g (1.95 mmol, 5% de rendimiento) de los furoxanos **167b-168b** y 0.43 g (1.8 mmol, 4% de rendimiento) de **171a**, como un sólido blanco (p.f. 96-98 °C, acetona-hexano), cuya estructura se determinó por difracción de rayos X (acetona-hexano).

► Dioxima de la 1-nitrobutan-1,2-diona **166b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3700-2700 (OH), 1629 (C=N), 1555, 1461, 376 ( $\text{NO}_2$ );  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.40-9.20 (señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH), 8.80-8.60 (señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH), 2.64 (c,  $J = 7.6$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.16 (t,  $J = 7.6$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

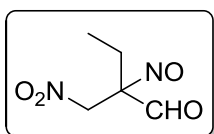


Mezcla **167b** y **168b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1628 (C=N), 1569, 1501, 1358 ( $\text{NO}_2$ ).

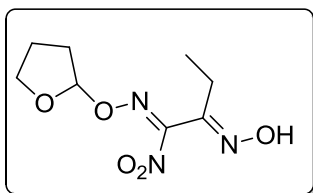
**167b**:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.92 (c,  $J = 7.5$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30 (t,  $J = 7.5$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 118.5 ( $\text{O}_2\text{N-C=N}$ ), 111.4 ( $\text{CH}_2\text{C}$ ), 17.1 ( $\text{CH}_2$ ), 9.8 ( $\text{CH}_3$ ).



De la mezcla de isómeros, señales para **168b**:  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.10 (c,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.44 (t,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_3$ ).



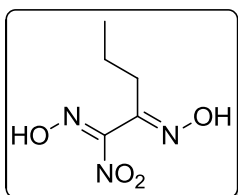
De la mezcla de isómeros, señales para **170**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1629 ( $\text{CH=O}$ );  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.73 (s,  $\text{CH=O}$ ), 4.88 (d,  $J = 13.7$ ,  $\text{O}_2\text{NCH-H}_a$ ), 4.64 (d,  $J = 13.7$ ,  $\text{O}_2\text{NCH-H}_b$ ), 1.72 (c,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (t,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3$ ).



**171a**:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.34 (s que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH), 5.83 (dd,  $J = 3.2, 3.2$ , 1 H, CH), 3.98 (t,  $J = 7.0$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.67 y 2.65 (c,  $J = 7.5$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.14-1.85 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.17 (t,  $J = 7.5$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ); sistema cristalino: monoclinico, prismas incoloros.

### Empleando 2-propilacroleína

#### ➤ Dioxima de la 1-nitropentan-1,2-diona **166c**

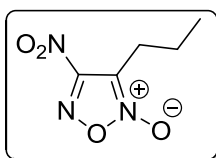


Se llevó a cabo la reacción como se describió anteriormente (lote b, pág. 200) empleando 5 mL de agua, 30 mL de THF, 3.6 g (0.036 mol) de 2-propilacroleína recién destilada a presión normal (102 °C), 7.2 g (0.12 mol) de AcOH y 9.05 g (0.13 mol) de  $\text{NaNO}_2$  disuelto en 17 mL

de agua, obteniéndose 3.54 g de un líquido amarillo. La mezcla se separó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 80:20) dando 1.95 g (11 mmol, 31% de rendimiento) de la dioxima de la 1-nitropentan-1,2-diona **166c**, como un líquido amarillo, 0.08 g (0.46 mmol, 1% de rendimiento) de una mezcla del 2-óxido del 3-propil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol **167c** y del 2-óxido del 4-propil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol **168c**, en una relación de 2.4 a 1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. Con el tiempo la dioxima **166c** se convierte en la mezcla de furoxanos **167c** y **168c**, en una relación de 13.3 a 1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN.

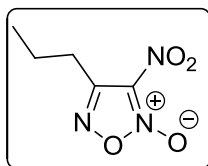
En otro lote que se efectuó en las condiciones descritas anteriormente, se aisló después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> 1.2 g (6.7 mmol, 18.5% de rendimiento) de la dioxima **166c**, 0.17 g (1 mmol, 3% de rendimiento) de los furoxanos **167c-168c** y 0.16 g (0.66 mmol, 2% de rendimiento) de la O<sup>1</sup>-2-tetrahidrofuranyl dioxima de la 1-nitropentan-1,2-diona **171b**, que se obtuvo como un sólido blanco después de repurificarlo por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:acetona 90:10). Debe señalarse que el menor rendimiento de la dioxima **166c** se debe a la mayor descomposición del material durante la purificación, dado que se empleó una mayor cantidad de sílice.

► Dioxima de la 1-nitropentan-1,2-diona **166c**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3650-3150 (OH), 1554 (NO<sub>2</sub>, C=N); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.40-9.30 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 8.80-8.60 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 2.66-2.55 (m, 2 H, N=CCH<sub>2</sub>), 1.80-1.53 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.4, 3 H, CH<sub>3</sub>).

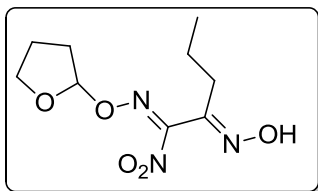


► Mezcla de **167c** y **168c**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1630 (C=N), 1570, 1501, 1356 (NO<sub>2</sub>).

► **167c**: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.95-2.80 (m, 2 H, ArCH<sub>2</sub>), 1.85-1.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.02 (t, *J* = 7.5, 3 H, CH<sub>3</sub>).



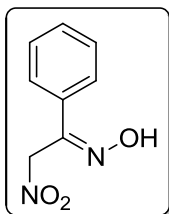
► De la mezcla de isómeros, señales para **168c**: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.09-2.98 (m, ArCH<sub>2</sub>), 1.96-1.75 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, *J* = 7.4, CH<sub>3</sub>).



► **171b**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3500-3100 (OH), 1557 (NO<sub>2</sub>, C=N), 1104, 951 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.27 (s que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 5.83 (t, *J* = 3.1, 1 H, CH), 3.98 (t, *J* = 6.9, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2.65 y 2.63 (t, *J* = 7.5, 2 H, N=C-CH<sub>2</sub>), 2.16-1.86 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.65 (sext, *J* = 7.5, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (t, *J* = 7.5, 3 H, CH<sub>3</sub>).

►

## 🔁 Empleando 2-fenilpropenal 173



### ➤ Oxima de la 1-fenil-2-nitroetan-1-ona 172a

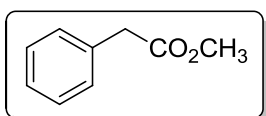
Se llevó a cabo la reacción como se describió anteriormente (lote b, pág. 200) empleando 1.8 mL de agua, 10.5 mL de THF, 1.7 g (0.013 mol) de 2-fenilpropenal **173**, 2.5 g (0.043 mol) de AcOH y 3.2 g (0.046 mol) de NaNO<sub>2</sub> disuelto en 5.1 mL de agua, obteniéndose 2.37 g de material que se separó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 80:20, 70:30), dando 1.19 g (6.6 mmol, 51% de rendimiento) de la oxima de la 1-fenil-2-nitroetan-1-ona **172a**, que por repurificación por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:acetona 80:20) dio lugar a un sólido blanco (p.f.: 90-92 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano).

▀ Oxima de la 1-fenil-2-nitroetan-1-ona **172a**: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.10-8.60 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 7.67-7.60 (m, 2 H, H aromáticos), 7.49-7.42 (m, 3 H, H aromáticos), 5.66 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>).

## Síntesis del 2-fenilpropenal 173

✚ Método a: Mediante la hidrólisis y deshidratación del 2-(dialcoximetil) y/o 2-(alcoximetilén)feniletanol

### ● Síntesis del 2-(dialcoximetil) fenilacetato de metilo

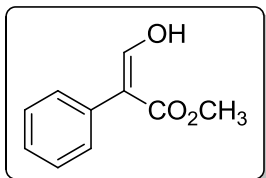


### ➤ 2-Fenilacetato de metilo 174

En un matraz bola de 250 mL, adaptado con una trampa de Dean-Stark con refrigerante, se adicionó 5 g (0.037 mol) de ácido fenilacético, 75 mL de metanol absoluto, 100 mL de tolueno y 30 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. La solución se calentó a reflujo por un día, se destiló parcialmente el disolvente, se llevó a t.a. y se adicionó consecutivamente soluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor y el residuo se secó en la bomba de vacío, dando 6.05 g de un líquido café claro. La capa acuosa se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose 42 mg más de material. Ambos extractos se reunieron y se purificaron por destilación en el Kugelrohr (75-80 °C/1), dando 5 g (0.03 mol, 89% de rendimiento) del 2-fenilacetato de metilo **174**, como un líquido incoloro.

■ 2-Fenilacetato de metilo **174**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (C=O), 1257, 1160 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.34-7.27 (m, 5 H, H anillo aromático), 3.70 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.60 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

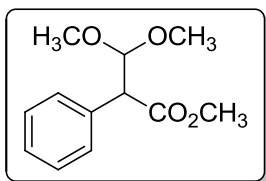
➤ **2-(Hidroximetilén)fenilacetato de metilo 175**



0.44 g (10 mmol) de NaH al 55% en aceite mineral se lavó con hexano (3 X 2 mL), se le adicionó a 0 °C y bajo atmósfera de Ar 10 mL de éter seco y 0.03 mL (0.5 mmol) de etanol. A continuación, se agregó en un periodo de  $\approx$  15 min una solución etérea (5 mL) del éster **174** (1 g, 6.7 mmol) y de formiato de metilo (0.84 mL 0.8 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se llevó a t.a., formándose después de  $\approx$  1 h una suspensión blanquizca muy espesa, por lo que se añadió 5 mL más de éter. Después de agitar  $\approx$  22 h, se agregó 1 mL de metanol y 7 mL de agua. La capa orgánica se separó y la acuosa se trabajó de la manera usual extrayendo con 4 mL de éter. Ambas capas orgánicas se combinaron dando 0.19 g de material que se destiló en el Kugelrohr (82 °C/1), proporcionando 0.165 g de una mezcla de materia prima y el  $\alpha$ -formil éster **175**, en una relación 3.4:1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. La capa acuosa se aciduló (pH= 5) con una solución al 5% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose 0.96 g de un líquido rosado que se destiló en el Kugelrohr (84 °C/1), dando 0.9 g (5 mmol, 76% de rendimiento) del 2-(hidroximetilén)fenilacetato de metilo **175**, como un sólido blanco (p.f.: 32-34 °C, sin recristalizar).

■ 2-(Hidroximetilén)fenilacetato de metilo **175**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-2850, 1442 (OH), 1668 (C=O), 1609 (C=C), 1371, 1273, 1194, 1163 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.05, 11.98 (2 s que desaparecen por la adición de  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, O-H), 7.40-7.20 (m, 6 H, H vinílico y aromáticos), 3.80 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

➤ **2-(Dimetoximetil)fenilacetato de metilo 177a**

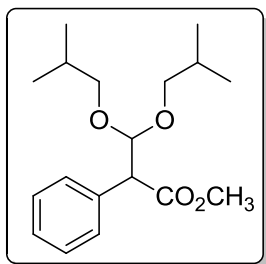


En un matraz bola de 25 mL, adaptado con una trampa de Dean-Stark con refrigerante, se adicionó 0.31 g (1.7 mmol) del  $\alpha$ -formil éster **175**, 10 mL de benceno, 5 mL de metanol y unos cristales de *p*-TsOH. La solución se calentó con un baño de aceite a 70 °C durante un día. A la mezcla de reacción fría se le añadió 3.5 mL de una solución 1 N de NaOH seguido de 6 mL de agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo

con éter, dando 0.24 g de material que se destiló en el Kugelrohr (90 °C/1), obteniéndose 0.22 g (1 mmol, 57% de rendimiento) del 2-(dimetoximetil)fenilacetato de metilo **177a**, que se almacenó sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

En otro lote que se efectuó de la misma manera, empleando 0.3 g (1.7 mmol) del  $\alpha$ -formil éster **175**, 7 mL de benceno, 4 mL de metanol y unos cristales de *p*-TsOH, se obtuvo 0.16 g de material, que por destilación (Kugelrohr, 85-90 °C/1) produjo 0.15 g de una mezcla del 2-(metoximetilén)fenilacetato de metilo **176a** y el acetal éster **177a**, en una relación de 1.3:1 determinada por <sup>1</sup>H RMN.

► 2-(Dimetoximetil)fenilacetato de metilo **177a**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1738 (C=O), 1162, 1117, 1070 (C-O): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.42-7.28 (m, 5 H, H aromáticos), 4.96 (d, *J* = 8.7, 1 H, CH acetal), 3.90 (d, *J* = 8.7, 1 H, ArCH), 3.68 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).



► **2-(Disobutoximetil)fenilacetato de metilo 177b**

✓ *Lote a: Con exceso de isobutanol*

Se llevó a cabo la reacción de la manera descrita anteriormente, empleando 0.72 g (4 mmol) del  $\alpha$ -formil éster **175**, 11.5 mL de benceno, 9.1 mL de isobutanol y unos cristales de *p*-TsOH, calentando con un baño de aceite a 95 °C durante 30 h, obteniéndose 1.025 g de material que se destiló en el Kugelrohr (150 °C/1), dando 0.95 g (3.1 mmol, 77% de rendimiento) del 2-(disobutoximetil)fenilacetato de metilo **177b**, como un líquido incoloro.

En otro lote que se efectuó de la misma manera, se empleó 0.63 g (3.5 mmol) del  $\alpha$ -formil éster **175**, 10 mL de benceno, 8 mL de isobutanol y unos cristales de *p*-TsOH y se obtuvo 1.03 g de material que por destilación (Kugelrohr, 120 °C/1) produjo 1 g de una mezcla del acetal éster **177b** y del 2-(isobutoximetilén)fenilacetato de metilo **176b**, en una relación de 1:0.33 determinada por <sup>1</sup>H RMN.

✓ *Lote b: Con 2.5 equiv. de isobutanol*

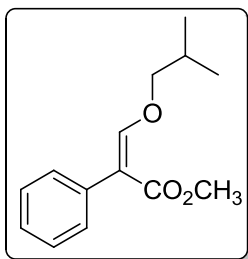
Se efectuó la reacción de la manera descrita anteriormente, pero empleando 1 mL (0.8 g, 11 mmol) de isobutanol, 0.77 g (4.3 mmol) del  $\alpha$ -formil éster **175**, 10 mL de benceno y unos cristales de *p*-TsOH, obteniéndose 0.84 g de material que por destilación (Kugelrohr, 120 °C/1) produjo 0.8 g de la mezcla del acetal éster **177b** y el éter de enol **176b**, en una relación de 1:0.5 determinada por <sup>1</sup>H RMN.

2-(Disobutoximetil)fenilacetato de metilo **177b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (C=O), 1162, 1109, 1061 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.43-7.24 (m, 5 H, aromáticos), 5.03 (d,  $J = 8.7$ , 1 H, CH acetal), 3.92 (d,  $J = 8.7$ , 1 H, ArCH), 3.70 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.53 (dd,  $J = 8.7, 6.6$ , 1 H, O-CH- $\text{H}_a$ ), 3.32-3.21 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.97 (dd,  $J = 8.7, 6.6$ , 1 H, O-CH- $\text{H}_b$ ), 1.86 (m,  $J = 6.6$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.62-1.49 (m, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.91 (d,  $J = 6.6$ , 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.63 (d,  $J = 6.9$ , 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

### ● Preparación del éster **176b**

#### ➤ 2-(Isobutoximetilén)fenilacetato de metilo **176b**

✓ Lote a: En condiciones ácidas



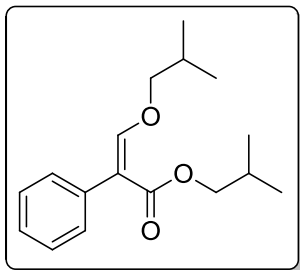
En un matraz bola de 25 mL, adaptado con una trampa de Dean-Stark con refrigerante, se adicionó 0.95 g (3 mmol) del acetal éster **177b**, 10 mL de benceno y unos cristales de *p*-TsOH. La solución se calentó con un baño de aceite a 87 °C durante 43 h, se enfrió a 0 °C, se adicionó solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.79 g de un líquido ligeramente amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose 0.43 g (1.8 mmol, 60% de rendimiento) del 2-(isobutoximetilén)fenilacetato de metilo **176b**, 0.12 g (0.43 mmol, 14% de rendimiento) del 2-(isobutoximetilén)fenilacetato de isobutilo **176c** y recuperándose 0.2 g (0.65 mmol, 21% de rendimiento) de materia prima.

✓ Lote b: En condiciones básicas

0.44 g (1.4 mmol) del acetal éster **177b** en 5 mL de benceno y 3 gotas de DBU se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante un día. Como por ccf se observaba mucha materia prima, se adicionó dos gotas de DIPEA y se calentó 2 días más. Se evaporó el disolvente, se adicionó solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.44 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose 28 mg (0.12 mmol, 8% de rendimiento) del éter de enol **176b**, 10 mg (0.037 mmol, 2.5% de rendimiento) del éter de enol **176c** y recuperándose 0.36 g (1.2 mmol, 81% de rendimiento) de materia prima.

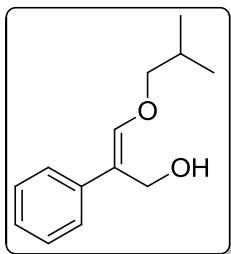
2-(Isobutoximetilén)fenilacetato de metilo **176b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1710 (C=O), 1627 (C=C), 1272, 1128, 1059 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.82 (s, 1 H, H vinílico), 7.38-7.24 (m, 5 H, H aromáticos), 3.80 (d,  $J = 6.6$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.97 (m,  $J = 6.6$ , 1 H, CH), 0.92 (d,  $J = 6.6$ , 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ).





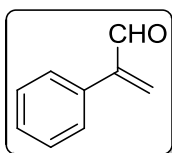
► **176c**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O, éster), 1627 (C=C), 1270, 1230, 1127, 1055 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.58 (s, 1 H, H vinílico), 7.37-7.27 (m, 5 H, H aromáticos), 3.92 (d,  $J = 6.6$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (d,  $J = 6.9$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.95 (m,  $J = 6.9$ , 1 H, CH), 1.92 (m,  $J = 6.6$ , 1 H, CH), 0.91 (d,  $J = 6.9$ , 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (d,  $J = 6.6$ , 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ).

● **Etapas de reducción de los ésteres metílicos de los ácidos 2-(isobutoximetilén)fenilacético 176b, 2-(dimetoximetil)fenilacético 177a y 2-(disobutoximetil)fenilacético 177b.**

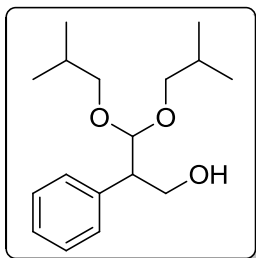


➤ **2-(Isobutoximetilén)-2-feniletanol 178**

A 0.07 g (0.3 mmol) del éter de enol **176b** en 0.5 mL de THF anhidro se le agregó lentamente, a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, 0.7 mL (0.7 mmol) de una solución 1M de DIBAL-H en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó por un día. Se agregó consecutivamente 1 gota de agua, 1 gota de solución al 5% de NaOH y 3 gotas de agua, siendo la reacción exotérmica y formándose un gel. Se adicionó más agua y éter para poder agitar la suspensión, se filtró al vacío y al filtrado se le evaporó el disolvente dando 0.05 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 75:25), obteniéndose 15 mg de una mezcla que contenía isobutanol, el 2-(isobutoximetilén)-2-feniletanol **178** y 2-fenilpropenal **173**, encontrándose estos dos últimos en una relación de 1:0.3 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. Al determinar este último espectro, se observa que cuando se adiciona  $\text{D}_2\text{O}$  desaparece el 2-feniletanol **178**, quedando el 2-fenilpropenal **173** y el isobutanol.



► **2-(Isobutoximetilén)-2-feniletanol 178 y 2-fenilpropenal 173**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3100 (OH), 1740 (C=O), 1644 (C=C), 1249, 1187, 1089, 1069, 1014 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm señales para **178** y **173**: 7.60-7.15 (m, H aromáticos); señales para **178**: 6.45 (s, H vinílico), 4.38 (s,  $\text{CH}_2$  alílico), 3.68 (d,  $J = 6.6$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 2.00 (m,  $J = 6.6$ , CH), 1.60-1.36 (señal ancha que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 0.97 (d,  $J = 6.6$ , 2  $\text{CH}_3$ ); señales para **173**: 9.80 (s, 1 H, CHO), 6.65 (d,  $J = 0.6$ , vinílico), 6.20 (d,  $J = 0.6$ , H vinílico).



➤ **2-(Diisobutoximetil)-2-feniletanol 179a**

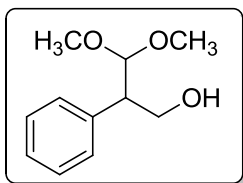
✓ *Lote a: Con DIBAL-H*

A 0.15 g (0.5 mmol) del acetal éster **177b** en 1.5 mL de THF anhidro se le agregó lentamente, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, 1.5 mL (1.5 mmol) de una solución 1 M de DIBAL-H en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó por un día. La solución se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se le agregó consecutivamente 3 gotas de agua, 3 gotas de solución al 5% de NaOH y 4 gotas de agua. La suspensión se filtró al vacío y el filtrado se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.18 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 90:10, 75:25), obteniéndose 85 mg (0.3 mmol, 61% de rendimiento) de 2-(diisobutoximetil)-2-feniletanol **179a**.

✓ *Lote b: Con  $\text{LiAlH}_4$*

A 0.04 g (1 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 1.5 mL de THF anhidro se le agregó, gota a gota a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, una solución de 0.15 g (0.5 mmol) del acetal éster **177b** en 2.5 mL de THF. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un día, se llevó a t.a. y se adición, en intervalos de 10 min, 0.2 mL de agua, 0.2 mL de solución al 5% de NaOH y 0.2 ml de agua. Se evaporó el disolvente y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.12 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 90:10, 75:25), obteniéndose 31 mg (0.11 mmol, 22% de rendimiento) del 2-feniletanol **179a**.

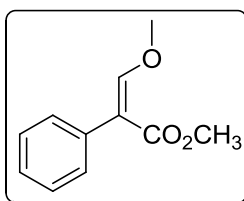
► **2-(Diisobutoximetil)-2-feniletanol 179a:** IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3100 (OH), 1124, 1051 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.34-7.20 (m, 5 H, H aromáticos), 4.74 (d,  $J = 6.6$ , 1 H, CH acetal), 4.05 (dd,  $J = 11.0, 8.0$ , 1 H,  $\text{H}_a\text{-CHOH}$ ), 3.76 (dd,  $J = 11.0, 4.4$ , 1 H,  $\text{H}_b\text{-CHOH}$ ), 3.56 (dd,  $J = 9.0, 6.6$ , 1 H,  $\text{H}_a\text{-CHCH}$ ), 3.28 (dd,  $J = 9.0, 6.6$ , 1 H,  $\text{H}_b\text{-CHCH}$ ), 3.21 (dd,  $J = 9.0, 6.6$ , 1 H,  $\text{H}_c\text{-CHCH}$ ), 3.25-3.15 (m, 1 H, ArCH), 3.08 (dd,  $J = 9.0, 6.6$ , 1 H,  $\text{H}_d\text{-CHCH}$ ), 3.00-2.70 (señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, O-H), 1.90 (m,  $J = 6.6$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.67 (m,  $J = 6.6$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.95 (d,  $J = 6.6$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.6$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.76 (d,  $J = 6.6$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.75 (d,  $J = 6.6$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).



### ➤ 2-(Dimetoximetil)-2-feniletanol 179b

A 0.18 g (0.8 mmol) del acetal éster **177a** en 2 mL de THF anhidro se le agregó, a 0 °C y bajo atmósfera de Ar, 0.031 g (0.8 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$ . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1 h y a t.a. por un día. Se adicionó 0.1 mL de agua y a los 5 min 0.1 mL de una solución al 5% de NaOH. Se evaporó el disolvente, se adicionó agua, se filtró al vacío y el filtrado se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.15 g de un material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 90:10, 80:20), obteniéndose 66 mg (0.34 mmol, 43% de rendimiento) del éter de enol **176a**, 16 mg (0.08 mmol, 10% de rendimiento) del 2-(dimetoximetil)-2-feniletanol **179b** y recuperándose 31 mg (0.14 mmol, 17% de rendimiento) de materia prima.

■ 2-(Dimetoximetil)-2-feniletanol **179b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3100 (OH), 1126, 1071 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.37-7.18 (m, 5 H, H aromáticos), 4.67 (d,  $J = 7.0$ , 1 H, CH acetal), 4.00 (dd,  $J = 11.2, 7.8$ , 1 H, O-CH- $\text{H}_a$ ), 3.74 (dd,  $J = 11.2, 4.6$ , 1 H, O-CH- $\text{H}_b$ ), 3.46 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.26 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22-3.00 (m, 1 H, ArCH), 2.60-2.10 (señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH).



■ **176a**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1710 (C=O), 1630 (C=C), 1258, 1192, 1130, 1059 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.56 (s, 1 H, H vinílico), 7.38-7.28 (m, 5 H, H aromáticos), 3.85 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

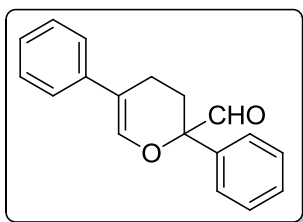
### ● Hidrólisis y deshidratación del 2-(diisobutoximetil)-2-feniletanol 179a

A 98 mg (0.35 mmol) del 2-feniletanol **179a** se le adicionó 1.5 mL de acetona, 1 mL de agua y un cristal de ácido oxálico y se agitó a t.a. por un día, sin que por cpf se observara reacción. Se agregó 1 mL más de acetona, otro cristal de ácido oxálico y se calentó con un baño de aceite a 55 °C otro día. La mezcla de reacción se llevó a t.a., se le agregó solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.05 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5, 75:25), obteniéndose 8 mg de una mezcla compleja que por  $^1\text{H}$  RMN mostró trazas del 2-fenilpropenal **173**.

### Síntesis del 2-fenilpropenal 173

✚ *Método b: Mediante la oxidación del  $\alpha$ -metilestireno*

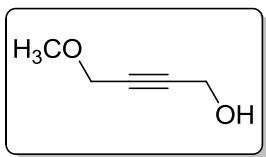
A 8.9 g (0.075 mol) de  $\alpha$ -metilestireno disuelto en 125 mL de benceno se le adicionó 10 g (0.09 mol) de  $\text{SeO}_2$  y se calentó a reflujo 3 h. El líquido se decantó y el residuo se lavó con benceno. El material orgánico se reunió, se evaporó parte del disolvente precipitando el  $\text{Se}(\text{OH})_2$ , que se removió por filtración al vacío, lavando el residuo con benceno. Se evaporó el disolvente del filtrado y el material orgánico se destiló fraccionadamente (80 °C/1, lit.<sup>91</sup>: 77-82°C/1) dando 3.7 g de un líquido que se redestiló en el Kugelrohr, obteniéndose 1.74 g (13 mmol, 17.5% de rendimiento) de 2-fenilpropenal **173** impuro y quedando como residuo 1.65 g (6 mmol, 8% de rendimiento) del 2,5-difenil-3,4-dihidro-2H-pirano-2-carboxaldehído **180**.



● **180**:  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.56 (d,  $J = 1.0$ , 1 H, CHO), 7.54-7.15 (m, 11 H, 10 H aromáticos y 1 H vinílico), 2.70-2.17 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

### Síntesis del 4-metil-3-furaldehído 139

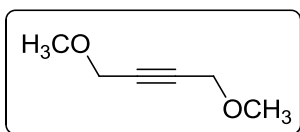
✚ *Método a: A través de la formación del 3-yodo-4-metilfurano 148*



#### ➤ 4-Metoxi-2-butin-1-ol 147

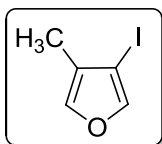
20 g (0.23 mol) de 2-butin-1,4-diol disueltos en una solución acuosa de NaOH (12 g (0.3 mol)/ 50 mL) se calentó con un baño de aceite a 65 °C, se adicionó gota a gota por medio de un embudo de adición 15.5 g (0.12 mol) de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , controlando que la temperatura interna no subiera de 70 °C. Terminada la adición la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 2¼ h, se llevó a t.a. y se extrajo continuamente con 150 mL de éter por 15 h (3 veces). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 13.3 g de un líquido amarillo que se purificó por destilación fraccionada, obteniéndose 0.25 g (2.2 mmol, 1% de rendimiento) del 1,4-dimetoxi-2-butino **149** (55-56 °C/13; lit.<sup>75</sup> 54-55 °C/15), 8.12 g (35% de rendimiento) del 4-metoxi-2-butin-1-ol **147** (90-95 °C/13; lit.<sup>75</sup> 96-97°C/15) y quedando como residuo de la destilación 4.09 g (0.047 mol, 20% de rendimiento) de materia prima, como un sólido amarillo.

► 4-Metoxi-2-butin-1-ol **147**: IR (película): 3600-3000, 1451 (OH), 1189, 1142, 1123, 1093, 1018 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.32 (t,  $J = 1.8$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (t,  $J = 1.8$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.91 (s que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH).



► **149**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 2239 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1191, 1137, 1099, 1082, 1000 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.15 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

➤ **3-Yodo-4-metilfurano 148**



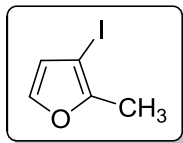
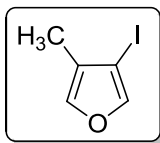
✓ *Lote a: Tiempo de transferencia 30 min*

A una solución de 1 g (0.01 mol) del 4-metoxi-2-butin-1-ol **147** en 20 mL de THF anhidro se le adicionó, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, 12.8 mL (1.29 g, 0.02 mol) de una solución 1.57 M de  $t\text{-BuLi}$  en pentano. La solución anaranjada se agitó durante  $1\frac{1}{2}$  h y se transfirió, en un periodo de 30 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, a una solución fría ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) de 25 mL de éter, 0.09 mL (0.014 g, 0.22 mmol) de una solución 2.5 M de  $n\text{-BuLi}$  en hexanos y 1.9 mL (4.3 g, 0.03 mol) de  $\text{CH}_3\text{I}$ , observándose la formación de un sólido amarillo. La suspensión se agitó por 1 h a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y por 30 min a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y entonces se agregó una solución de 2.55 g (0.01 mol) de  $\text{I}_2$  en 10 mL de THF. Después de agitar 30 min, la mezcla café se adicionó a 50 mL de una solución agitada vigorosamente de HCl 2N. Se continuó la agitación 30 min y se agregó lentamente 7 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (PRECAUCION!: reacción exotérmica, formación de espuma). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se trató con 5 g de  $\text{NaHSO}_3$ , se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se filtraron y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 2.68 g de material que se destiló en el Kugelrohr ( $65\text{ }^\circ\text{C}/20^{74}$ ), obteniéndose 1.18 g (5.7 mmol, 57% de rendimiento) de una mezcla del 3-yodo-4-metilfurano **148** y del 2-metil-3-yodofurano **150**, en una relación de 14.3 a 1 establecida por  $^1\text{H}$  RMN.

✓ *Lote b: Tiempo de transferencia 1 h*

Se llevó a cabo la reacción empleando las mismas condiciones y cantidades descritas anteriormente, con la única variante de que la transferencia de la solución del alquino metalado sobre la solución de  $\text{CH}_3\text{I}$  se llevó a cabo en un periodo de 1 h. Después de trabajar la reacción y destilar el crudo de reacción se obtuvo 1.11 g (5.3 mmol, 53% de

rendimiento) de los compuestos **148** y **150**, en una relación de 5.5 a 1 establecida por  $^1\text{H}$  RMN.

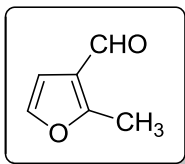
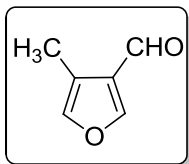


Mezcla de **148** y **150**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3145, 1585, 1508, 1449, 1218, 1134, 1043, 1025, 869, 783, 759 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: señales para **148**: 7.39 (d,  $J = 1.2$ , 1 H, H-2 furano), 7.20 (q,  $J = 1.2$ , 1 H, H-5 furano), 1.96 (d,  $J = 1.2$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ); señales para **150**: 7.28 (d,  $J = 2.1$ , 1 H, H-5 furano), 6.37 (d,  $J = 2.1$ , 1 H, H-4), 2.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

### Conversion del 3-yodo-4-metilfurano **148** y 2-metil-3-yodofurano **150** al 4-metil-3-furaldehído **139** y 2-metil-3-furaldehído **151**

A 30 mL de THF anhidro se le agregó, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, 6.3 mL (0.63 g, 9.8 mmol) de una solución 1.57 M de *t*-BuLi en pentano (solución amarilla). A continuación, se adicionó en  $\approx 5$  min 1 g (4.8 mmol) de una mezcla del 3-yodo-4-metilfurano **148** y del 2-metil-3-yodofurano **150**, en una relación 14.3 a 1, enjuagando con 5 mL de THF (solución amarilla lechosa). Después de agitar 30 min, se añadió 0.4 mL (0.38 g, 5 mmol) de DMF, enjuagando con 4 mL de THF (solución blanca lechosa). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y durante 30 min más a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (solución transparente), se vertió en una mezcla de éter-solución al 7% de  $\text{NaHCO}_3$  (18 mL de cada uno) y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose (sin secar el material con la bomba de vacío) 0.68 g de un líquido café que se destiló en el Kugelrohr ( $67\text{ }^\circ\text{C}/20^{74}$ ), dando 0.31 g (2.8 mmol, 59% de rendimiento) de una mezcla del 4-metil-3-furaldehído **139** y el 2-metil-3-furaldehído **151**, en una relación de 9.4:1 establecida por  $^1\text{H}$  RMN.

En otros dos lotes, la relación con la que se obtuvo los furano aldehídos **139** a **151** fue de 19.6 a 1 y de 6 a 1, lo cual estaba en relación directa con la proporción en la que se encontraban los regioisómeros de partida **148** y **150**.



Mezclas de **139** y **151**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1691 (CH=O), 3135, 1540, 1393, 1192, 1145, 1043, 875, 824, 788, 755 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: señales para **139**: 9.98 (s, 1 H, CHO), 7.97 (d,  $J = 1.8$ , 1

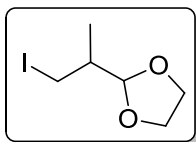
H, H-2 furano), 7.25-7.24 (m, 1 H, H-5 furano), 2.23 (d,  $J = 1.2$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ); señales para **151**: 9.95 (s, 1 H, CHO), 7.30 (d,  $J = 2.1$ , 1 H, H-5 furano), 6.69 (d,  $J = 2.1$ , 1 H, H-4 furano), 2.60 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

### Síntesis del 4-metil-3-furaldehído 139

✚ Método b: A través de la ciclación del 2-(1-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-nitropropan-1,3-diol **164**

#### ↻ Síntesis del acetal nitrodiol 164

##### ➤ 2-(1-Yodopropan-2-il)-1,3-dioxolano 181



✚ Método a: A partir de metacroleína

A 18 g (0.12 mol) de NaI en 150 mL de acetonitrilo se le adicionó 7.3 g (0.1 mol) de metacroleína (recién destilada, 53% / 585) en 50 mL de acetonitrilo, formándose una solución amarilla. Se agregó, rápidamente con agitación vigorosa, 17 mL (14.45 g, 0.13 mol) de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , observándose la formación de NaCl. La suspensión resultante se agitó por 5 min y se añadió rápidamente 6.7 mL (7.46 g, 0.12 mol) de etilenglicol, continuando con la agitación por 15 min más. La suspensión anaranjada se trató con 50 mL de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , disolviéndose las sales y cambiando la solución a café. Después de agitar 30 min se adicionó 50 mL de una solución al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y la agitación se continuó por 45 min más. De la solución incolora obtenida se decantó la mayor cantidad del acetonitrilo y de la capa acuosa se recuperó más material por extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los disolventes orgánicos (acetonitrilo y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) se reunieron, se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó el disolvente en el rotavapor, se secó en la bomba de vacío (50 mm Hg) dando 22 g de un líquido anaranjado que se purificó por cromatografía en columna (3 x 15 cm) de alúmina neutra (hexano), obteniéndose 19.2 g (0.079 mol, 77% de rendimiento) del 2-(1-yodopropan-2-il)-1,3-dioxolano **181**, como un líquido ligeramente amarillo.

✚ Método b: A partir del alcohol acetal **182**

A una solución de 9.94 g (0.038 mol) de trifenilfosfina y 7.74 g (0.11 mol) de imidazol en 96 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se le adicionó, bajo atmósfera de Ar, 12.5 g (0.049 mol) de yodo seguido de una solución de 5 g (0.038 mol) del alcohol acetal **182** en 58 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , enjuagando con 21 mL más de disolvente. El matraz bola se forró con papel de aluminio y se mantuvo en agitación 22 h. Se adicionó 100 mL de solución al 20% de

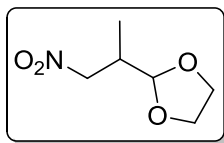
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dando 20.3 g de producto contaminado con óxido de trifenilfosfina. El producto se removió de esta última por lavados con hexano caliente (7 veces), obteniéndose al filtrar 9.23 g del contaminante como un sólido amarillo. Se evaporó el disolvente del filtrado, obteniéndose 10 g de material que se purificó por cromatografía en alúmina neutra (hexano), dando 6.43 g (0.026 mol, 70% de rendimiento) del yodoacetal **181**.

✚ *Método c: A partir del acetal tosilato **184***

En un matraz bola de 25 mL, adaptado con un refrigerante con trampa de humedad de  $\text{CaCl}_2$ , se pusieron 0.38 g (1.3 mmol) del acetal tosilato **184**, 0.24 g (1.6 mmol) de NaI y 5 mL de acetona seca y se calentó con un baño de aceite a 45 °C por 8 h. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h y se adicionó dos porciones más de NaI, 0.063 g (0.42 mmol) y 0.054 g (3.6 mmol), calentando por 6½ h y 1¼ h, respectivamente. Se evaporó el disolvente en el rotavapor, se adicionó agua y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dando 0.22 g de un líquido anaranjado que se purificó por cromatografía de alúmina neutra (hexano), obteniéndose 0.15 g (0.62 mmol, 47% de rendimiento) del yodoacetal **181**.

■ **2-(1-Yodopropan-2-il)-1,3-dioxolano **181****: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1146, 1112, 1081, 1057, 1034 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.76 (d,  $J = 4.5$ , 1 H, CH acetal), 4.00-3.84 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.33 (dd,  $J = 9.7$ ,  $J = 4.4$ , 1 H,  $\text{H}_a\text{-CHI}$ ), 3.12 (dd,  $J = 9.7$ ,  $J = 7.5$ , 1 H,  $\text{H}_b\text{-CHI}$ ), 1.92-1.78 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.08 (d,  $J = 6.6$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

➤ **2-(1-Nitropropan-2-il)-1,3-dioxolano **165****



✓ *Lote a: A partir del yodoacetal **181**, utilizando como disolvente*

*DMF*

A 0.49 g (7 mmol) de  $\text{NaNO}_2$  en 0.5 mL de DMF anhidra se le adicionó, gota a gota y bajo atmósfera de Ar, 1 g (4 mmol) del yodoacetal **181**, adicionando 3 mL de DMF para enjuagar. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20½ h, se eliminó el disolvente con la bomba de vacío, se adicionó 5 mL de agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.51 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose 0.32 g (2 mmol, 48% de rendimiento) del 2-(1-nitropropan-2-il)-1,3-dioxolano **165**, 29 mg (0.22 mmol, 5% de rendimiento) del 2-(propan-1-ol-2-il)-1,3-dioxolano **182** y 54.6 mg (0.29 mmol, 7% de rendimiento) de las oximas de la (*E*)- y (*Z*)-2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-nitropropan-1-ona **183**.



✓ *Lote b: A partir del yodoacetal **181**, utilizando como disolvente DMSO.*

A 1 g (4.1 mmol) del yodoacetal **181** en 9 mL de DMSO anhidro se le adicionó, bajo atmósfera de Ar, 0.49 g (7 mmol) de NaNO<sub>2</sub> (secado en la estufa a 110 °C). La mezcla de reacción se agitó por 20½ h, se agregó 7.5 mL de agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 3 g de un líquido anaranjado que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose 0.32 g (2 mmol, 49% de rendimiento) del nitroacetal **165**, 0.11 g (0.8 mmol, 20% de rendimiento) del alcohol acetal **182** y 0.1 g (0.53 mmol, 13% de rendimiento) de una mezcla de los ácidos nítrólics **183**, encontrándose las oximas en una relación 1:0.64. El isómero más abundante se pudo aislar libre de su isómero minoritario en una de las fracciones.

✓ *Lote c: A partir del yodoacetal **181**, utilizando como disolvente DMSO en presencia de floroglucinol*

A una solución de 11 g (0.087 mol) de floroglucinol (secado en la estufa a 110 °C, 1 día), 9.9 g (0.14 mol) de NaNO<sub>2</sub> (secado en la estufa a 120 °C, 1 día) y 70 mL de DMSO anhidro se le adicionó, bajo atmósfera de Ar, 17.4 g (0.072 mol) del yodoacetal **181** en 2 mL de DMSO, enjuagando con 3 mL más de disolvente, poniéndose la solución café obscura. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por un día, se añadió ≈ 100 g de hielo-agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 18.37 g de un líquido rojizo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano-AcOEt 80:20, 50:50, 30:70), obteniéndose 9.46 g (0.59 mol, 82% de rendimiento) del nitroacetal **165**, 1.55 g (0.012 mmol, 16% de rendimiento) del alcohol acetal **182** y 0.097 g (0.51 mmol, 1% de rendimiento) de una mezcla de los ácidos nítrólics **183**.

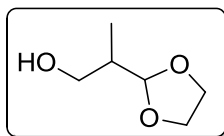
✓ *Lote d: A partir del acetal tosilato **184**, calentando la solución a 92 °C*

A una solución de 0.44 g (3.5 mmol) de floroglucinol (secado en la estufa a 110 °C, 1 día), 0.38 g (5.4 mmol) de NaNO<sub>2</sub> (secado en la estufa a 120 °C, 1 día) y 2 mL de DMSO anhidro se le adicionó, bajo atmósfera de Ar, 0.78 g (2.7 mmol) del acetal tosilato **184** en 0.2 mL de DMSO, enjuagando con 2 mL más de disolvente. La solución de color verde se agitó a t.a. por 22 h y se calentó con un baño de aceite a 92 °C por 2 h, cambiando la solución a café oscuro. La mezcla de reacción se llevó a t.a., se añadió hielo-agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 0.9 g de un líquido café que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano-AcOEt 75:25), obteniéndose 0.19 g (1.2 mmol, 44% de rendimiento) del nitroacetal **165**, 0.11 g (0.085 mmol, 31% de rendimiento) del alcohol acetal **182** y 7.5 mg (0.04 mmol, 1.5 % de rendimiento) de una mezcla de los ácidos nítrólics **183**.

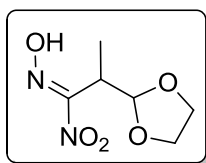
- ✓ *Lote e: A partir del acetal tosilato 184, adicionando una cantidad catalítica de NaI y calentando la solución a 50 °C.*

Se llevó a cabo la reacción como se describió anteriormente, pero adicionando unos cristales de NaI. La solución se agitó por un día a t.a., se calentó con un baño de aceite a 50 °C por 8 h y se dejó 20 h a t.a. Después de trabajar la reacción se obtuvo 1.8 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano-AcOEt 75:25), obteniéndose 0.22 g (1.4 mmol, 51% de rendimiento) del nitroacetal **165**, 56 mg (0.043 mmol, 16% de rendimiento) del alcohol acetal **182** y 24 mg (0.13 mmol, 5% de rendimiento) de una mezcla de los ácidos nítricos **183**.

► 2-(1-Nitropropan-2-il)-1,3-dioxolano **165**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1553, 1379 (NO<sub>2</sub>), 1117, 1070 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.84 (d, *J* = 3.3, 1 H, CH acetal), 4.57 (dd, *J* = 12.5, 5.6, 1 H, O<sub>2</sub>NCH-H<sub>a</sub>), 4.22 (dd, *J* = 12.5, 7.9, 1 H, O<sub>2</sub>NCH-H<sub>b</sub>), 4.00-3.83 (m, 4, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.80-2.65 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.10 (d, *J* = 7.2, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 104.6 (CH acetal), 76.4 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 65.3 (CH<sub>2</sub>O), 65.2 (CH<sub>2</sub>O), 36.2 (CHCH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar) en: 73 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 45 (39) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB: calculado para C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 162.0766 observado 162.0769 (error 1.85 ppm).



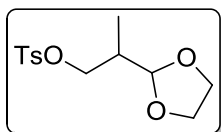
► **182**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3650-3360 (O-H), 1163, 1105, 1086, 1039, 946 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.79 (d, *J* = 4.5, 1 H, H acetal), 4.03-3.84 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 7.3, 1 H, H<sub>a</sub>-CHOH), 3.60 (dd, *J* = 11.2, 4.0, 1 H, H<sub>b</sub>-CHOH), 2.60-2.40 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 2.06-1.92 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 0.98 (d, *J* = 7.2, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 107.4 (CH acetal), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CHCH<sub>3</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar) en: 131 (1.4) [M-1]<sup>+</sup>, 73 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 45 (25) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 28 (49) [CO]<sup>+</sup>, 18 (43) [H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.



► **183**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3500-2900, 1460 (OH), 1736 (C=N), 1555, 1398, 1364 (NO<sub>2</sub>), 1207, 1150, 1078, 1034, 946 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, señales para ambos isómeros: 10.30-9.70 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, OH), 4.07-3.82 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); señales para el isómero menos abundante: 5.14 (d, *J* = 5.0, H acetal), 2.79 (cd, *J* = 7.2, 5.3, CH<sub>3</sub>CH), 1.27 (d, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>); señales para el isómero más abundante: 9.90-9.70

(señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 5.34 (d,  $J = 6.9$ , 1 H, H acetal), 4.02-3.90 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.66 (q,  $J = 6.9$ , 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.41 (d,  $J = 6.9$ , 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 162.2 (=C), 103.6 (CH acetal), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CHCH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 73 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 45 (67) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>.

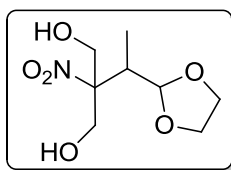
➤ **4-Metilbencenesulfonato de 2-(1,3-dioxolan-2-il)propilo 184**



A 1.83 g (0.014 mol) del alcohol acetal **182** en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le agregó, bajo atmósfera de Ar, 3 mL (2.1 g, 0.02 mol) de Et<sub>3</sub>N. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió poco a poco 3.17 g (0.017 mol) de TsCl. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 19 h, se agregó hielo-agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 4.3 g de un líquido café claro que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt, 75:25), obteniéndose 3.65 g (0.013 mmol, 92% de rendimiento) del 4-metilbencenesulfonato de 2-(1,3-dioxolan-2-il)propilo **184** y recuperándose 0.066 g (0.5 mmol, 4% de rendimiento) de materia prima.

● **4-Metilbencenesulfonato de 2-(1,3-dioxolan-2-il)propilo 184**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1360, 1177 (SO<sub>2</sub>), 1099, 977, 953 (C-O), 817 (S-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.79 (d,  $J = 8.1$ , 2 H, aromáticos), 7.34 (d,  $J = 8.1$ , 2 H, aromáticos), 4.73 (d,  $J = 4.5$ , 1 H, CH acetal), 4.12 (dd,  $J = 9.6, 5.4$ , 1 H, TsOCH-H<sub>a</sub>), 3.95 (dd,  $J = 9.6, 7.2$ , 1 H, TsOCH-H<sub>b</sub>), 3.92-3.77 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.18-2.04 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 0.97 (d,  $J = 7.2$ , 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 144.7 (C-1 benceno), 133.0 (C-4 benceno), 129.8 (2 CH aromáticos), 127.9 (2 CH aromáticos), 104.2 (CH acetal), 71.3 (CH<sub>2</sub>OTs), 64.0 (2 CH<sub>2</sub>), 37.0 (CHCH<sub>3</sub>), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 11.3 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar) en: 286 (3) M<sup>+</sup>, 155 (17) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 91 (43) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 73 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 45 (24) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>.

● **Reacción de Henry sobre el nitroacetal 165**



➤ **2-[1-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]-2-nitropropan-1,3-diol 164**

En un tubo de ensayo se colocó 9.94 g (0.062 mol) del nitroacetal **165** con 30 mL (0.37 mol) de una solución acuosa al 37% de CH<sub>2</sub>O y 0.86 g (2.7 mmol) de Ba(OH)<sub>2</sub>, siendo la reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se trabajó de la manera usual extrayendo con AcOEt, dando 16.65 g de un líquido incoloro viscoso que se purificó por cromatografía en

columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 50:50, 40:60, 30:70), obteniéndose el 2-[1-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-nitropropan-1,3-diol **164** (13.64 g) de manera cuantitativa, como un líquido incoloro.

■ 2-[1-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]-2-nitropropan-1,3-diol **164**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3500-2900 (OH), 1545, 1351 (NO<sub>2</sub>), 1114, 1053, 946 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.92 (d, *J* = 3.9, 1 H, H acetal), 4.27 (d, *J* = 13.2, 2 H, 2 H<sub>a</sub>-CHOH), 4.14 (d, *J* = 13.2, 2 H, 2 H<sub>b</sub>-CHOH), 4.01-3.80 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.15-2.90 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 2 H, 2 OH), 2.77 (cd, *J* = 7.2, 3.9, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.02 (d, *J* = 7.2, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 103.2 (CH acetal), 95.5 (C), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CHCH<sub>3</sub>), 9.3 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 73 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 45 (24) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub> *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 222.0978, observado 222.0977 (error -0.1 ppm).

#### Resultados de la ciclación del acetal nitrodiol **164**

✓ *Lote a: Con una solución 0.3 N de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en THF, calentando a reflujo 5 h.*

A 0.31 g (1.4 mmol) del acetal nitrodiol **164** en 4.5 mL de THF se le agregó 2.5 mL de una solución 0.3 N de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 3 gotas de AcOH. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 21 h y se calentó a 60 °C con un baño de aceite por 5 h. Se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 0.15 g y 0.12 g de material, respectivamente. Los extractos se reunieron y se purificaron por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 50:50), obteniéndose 0.18 g (0.8 mmol, 56% de rendimiento) del 2-(1-hidroxi-2-etoxi)-4-hidroximetil-3-metil-4-nitrotetrahidrofurano **185b**.

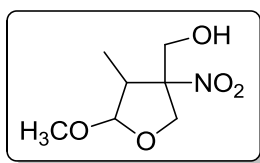
✓ *Lote b: Con una solución 0.3 N de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en THF, calentando a reflujo 20 h.*

Se llevó a cabo la reacción como se describió anteriormente con 0.41 g (1.85 mmol) del acetal nitrodiol **164**, 6 mL de THF, 3.3 mL de una solución 0.3 N de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 4 gotas de AcOH. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 20 h, obteniéndose después del trabajo usual con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, 0.14 g y 0.22 g de extractos crudos, respectivamente. Los extractos se purificaron por separado por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 50:50), obteniéndose del extracto de AcOEt 0.067 g (0.38 mmol, 20% de rendimiento) del 2-hidroxi-4-hidroximetil-3-metil-4-nitrotetrahidrofurano **185a** y 0.12 g (0.56 mmol, 30% de rendimiento) acetal mixto cíclico **185b**, mientras que del extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo 0.096 g (0.43 mmol, 23% de rendimiento) del acetal

mixto cíclico **185b**, para un total de 0.22 g (1 mmol, 53% de rendimiento) del compuesto **185b**.

✓ *Lote c: Con una solución al 10% de HCl en MeOH*

A 0.24 g (1.1 mmol) del acetal nitrodiol **164** en 4.4 mL de metanol se le agregó 2.4 mL de una solución al 10% de HCl. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 63 h, se adicionó solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta alcanzar un pH = 10, se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 0.28 g y 0.03 g de material, respectivamente. Los extractos se reunieron y se purificaron por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25, 50:50) obteniéndose 0.1 g (0.53 mmol, 49% de rendimiento) de una mezcla de diastereoisómeros del 4-hidroxi-3-metil-2-metoxi-4-nitrotetrahidrofurano **185c**, compuesta de 27 mg (0.14 mmol, 13% de rendimiento) del isómero menos polar **185c-1**, 33 mg (0.17 mmol, 16% de rendimiento) de **185c-2** y 42 mg (0.22 mmol, 20% de rendimiento) de una mezcla de los isómeros más polares **185c-3** y **185c-4**, los cuales se encuentran en una relación de 1:0.83 determinada por <sup>1</sup>H RMN.



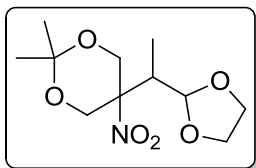
► **185c-1**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3700-3100, 1458 (O-H), 1547, 1347 (NO<sub>2</sub>), 1196, 1127, 1080, 1059, 1035, 989, 936 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.97 (d, *J* = 4.8, 1 H, CH acetal), 4.60 (dd, *J* = 10.8, 1.2, H, H<sub>a</sub>-CH-O), 4.27 (ddd, *J* = 12.0, 5.4, 1.2, 1 H, H<sub>a</sub>-CH-OH), 4.25 (d, *J* = 10.8, H, H<sub>b</sub>-CH-O), 4.01 (dd, *J* = 12.0, 7.2, 1 H, H<sub>b</sub>-CH-OH), 3.36 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.94 (cd, *J* = 7.5, 4.8, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 2.40 (dd que desaparece con D<sub>2</sub>O, *J* = 7.2, 5.4, 1H, OH), 1.10 (d, *J* = 7.5, 3 H, CH<sub>3</sub>).

► **185c-2**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3700-3100, 1461 (O-H), 1547, 1347 (NO<sub>2</sub>), 1196, 1126, 1080, 1058, 1035, 989, 936 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.81 (d, *J* = 3.0, 1 H, CH acetal), 4.69 (dd, *J* = 11.0, 0.9, 1 H, H<sub>a</sub>-CH-O), 4.39 (ddd, *J* = 12.3, 6.6, 0.9, 1 H, H<sub>a</sub>-CH-OH), 4.21 (d, *J* = 11.0, 1 H, H<sub>b</sub>-CH-O), 3.96 (dd, *J* = 12.3, 6.6, 1 H, H<sub>b</sub>-CH-OH), 3.39 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.32 (cd, *J* = 7.5, 3.0, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 2.36 (t que desaparece con D<sub>2</sub>O, *J* = 6.6, 1 H, OH), 1.06 (d, *J* = 7.5, 3 H, CH<sub>3</sub>).

Mezcla de **185c-3** y **185c-4**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3700-3100, 1460 (OH), 1548 ( $\text{NO}_2$ ), 1201, 1167, 1094, 1071, 1044, 1011, 995, 941 (C-O); de la mezcla de isómeros,  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: señales para **185c-3**: 4.67 (d,  $J = 1.8$ , CH acetal), 4.25-4.11 (m,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.15 (d,  $J = 10.5$ , OCH- $\text{H}_a$ ), 4.13 (d,  $J = 10.5$ , OCH- $\text{H}_b$ ), 3.32 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.07 (cd,  $J = 7.5, 1.8$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.49 (t que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $J = 6.0$ , OH), 1.17 (d,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3$ ); señales para **185c-4**: 4.91 (d,  $J = 4.8$ , CH acetal), 4.81 (dd,  $J = 10.3, 1.5$ ,  $\text{H}_a\text{-CHO}$ ), 4.76 (dd,  $J = 10.3, 0.9$ ,  $\text{H}_b\text{-CHO}$ ), 3.89 (dd,  $J = 12.0, 6.3$ ,  $\text{H}_a\text{-CHOH}$ ), 3.81 (dd,  $J = 12.0, 6.3$ ,  $\text{H}_b\text{-CHOH}$ ), 3.38 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.67 (t que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $J = 6.3$ , OH), 2.35 (cd,  $J = 7.5, 4.8$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.02 (d,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3$ ).

✓ *Lote d: Con una solución al 10% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en acetona a t.a., seguido del tratamiento con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ .*

A 0.32 g (1.45 mmol) del acetal nitrodiol **164** en 20 mL de acetona se le agregó dos gotas de una solución al 10% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y se agitó a t.a. por 6 h. Se adicionó 2 mL de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se agitó durante un día más. Se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dando 0.21 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 75:25, 50:50), obteniéndose 0.07 g (0.27 mmol, 19% de rendimiento) del 5-(1-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano **186** y 0.048 g (0.22 mmol, 15% de rendimiento) del acetal mixto cíclico **185b**.



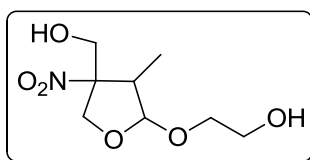
**186**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1549, 1377 ( $\text{NO}_2$ ), 1257, 1201, 1146, 1099, 1077, 1042, 944 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.82 (d,  $J = 3.8$ , 1 H, H acetal), 4.53 (dt,  $J = 13.2, 2.0$ , 2 H, 2  $\text{H}_a\text{-CH-O}$ ), 4.19 (dd,  $J = 13.2, 4.0$ , 2 H, 2  $\text{H}_b\text{-CH-O}$ ), 4.00-3.82 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.34 (cd,  $J = 7.2, 3.8$ , 1 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.44. (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (d,  $J = 7.2$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

✓ *Lote e: Con una solución al 5% de HCl en acetona a t.a.*

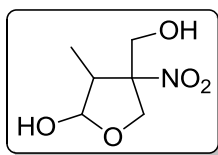
A 0.22 g (1 mmol) del acetal nitrodiol **164** en 7.5 mL de acetona se le agregó 2.5 mL de una solución al 5% de HCl y se agitó por 17½ h a t.a. Se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt, dando 0.12 g y 0.087 g de material, respectivamente. Los extractos se reunieron y se purificaron por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 50:50), obteniéndose 0.14 g (0.65 mmol, 64.5 % de rendimiento) del acetal mixto cíclico **185b**.

✓ *Lote f: Con una solución al 5% de HCl en acetona a reflujo*

A 9.35 g (0.04 mol) del acetal nitrodiol **164** en 300 mL de acetona se le agregó 70 mL de una solución al 5% de HCl y se calentó a 53 °C durante 27 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió 80 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta alcanzar un pH = 8. Se evaporó el disolvente y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 1.59 g y 5.86 g, respectivamente. Cada uno de los extractos se purificó por separado por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 1:1), obteniéndose de la fracción de AcOEt 0.41 g (1.85 mmol, 4% de rendimiento) del acetal mixto cíclico **185b** como un líquido muy viscoso de color amarillo y 4.8 g (0.027 mol, 64% de rendimiento) del hemiacetal **185a**, como un líquido incoloro muy viscoso y de la fracción de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.48 g (2.7 mmol, 6% de rendimiento) de este último, para un total de 5.28 g (0.03 mol, 70% de rendimiento) del hemiacetal **185a** como una mezcla de 4 diastereoisómeros, en donde por <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN se observa que predominan dos de ellos.



► **185b**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3600-3000 (OH), 1547 (NO<sub>2</sub>), 1064, 995, 945 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.14 (d, *J* = 4.8, 1 H, H acetal); 4.63 (dd, *J* = 10.9, 1.1, 1 H, H<sub>a</sub>-CHO), 4.32 (d, *J* = 10.9, 1 H, H<sub>b</sub>-CHO), 4.31 (dd, *J* = 12.0, 1.1, 1 H, H<sub>a</sub>-CHOH), 4.04 (d, *J* = 12.0, 1 H, H<sub>b</sub>-CHOH), 3.81-3.66 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.98 (cd, *J* = 7.2, 4.8, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 2.30-1.90 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 2 H, 2 OH), 1.15 (d, *J* = 7.2, 3 H, CH<sub>3</sub>).



► Mezcla de **185a-1-4**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3700-3000 (OH), 1546 (NO<sub>2</sub>), 1073, 1014, 938 (C-O); de la mezcla de isómeros, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: señales para **185a**: 4.49-3.80 (m, 8 CH-H), 3.75-3.65 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O), 2.60-2.40 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, O-H); señales para los isómeros más abundantes **185a-1**, **185a-2**: 4.64 (d, *J* = 10.8, 2 CH-H<sub>a</sub>), 4.37 (d, *J* = 10.8, 2 CH-H<sub>b</sub>); señales isómeros **185a-1**, **185a-4**: 1.06 (d, *J* = 7.1, 2 CH<sub>3</sub>); señales isómeros **185a-2**, **185a-3**: 3.02-2.88 (m, 2 CH<sub>3</sub>), 1.19 (d, *J* = 7.5, 2 CH<sub>3</sub>); señales isómero más abundante **185a-1**, <sup>1</sup>H RMN: 5.26 (t, *J* = 4.0, CH acetal), 2.29 (cd, *J* = 7.1, 3.9, 1 H, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 104.1 (CH acetal), 99.4(C), 71.1 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 46.9 (CH<sub>3</sub>CH), 11.6 (CH<sub>3</sub>); señales isómero **185a-2**, <sup>1</sup>H RMN: 5.45 (t, *J* = 5.4, CH acetal), 4.23 (d, *J* = 10.8, CH-H<sub>a</sub>), 4.14 (d,

$J = 10.8$ , CH-H<sub>b</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 99.9 (CH acetal), 96.6 (C), 71.3 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 47.3 (CHCH<sub>3</sub>), 7.9 (CH<sub>3</sub>); señales isómero **185a-3**, <sup>1</sup>H RMN: 5.16-5.10 (m, CH acetal), 4.85 (d,  $J = 10.8$ , CH-H<sub>a</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 104.2 (CH acetal), 97.8 (C), 69.9 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CHCH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>); señales isómero **185a-4**, <sup>1</sup>H RMN: 5.41 (dd,  $J = 7.8, 5.4$ , CH acetal), 4.83 (d,  $J = 10.8$ , CH-H<sub>a</sub>), 2.60-2.40 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 100.2 (CH acetal), 98.3 (C), 72.3 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CHCH<sub>3</sub>), 8.8 (CH<sub>3</sub>); **185a** EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 160 (2) [M-OH]<sup>+</sup>, 130 (6%) [M-HNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 113 (14) [M-HNO<sub>2</sub>-OH]<sup>+</sup>, 101 (33) [M-CH<sub>2</sub>O-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 83 (62) [M-HNO<sub>2</sub>-OH-CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 67 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 55 (40) [M-HNO<sub>2</sub>-OH-CH<sub>2</sub>O-CO]<sup>+</sup>; EMAR-FAB: calculado para C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>  $m/z$  M<sup>+</sup> 177.0637, observado 177.0640 (error +1.5 ppm).

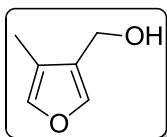
### ➤ Conversión del acetal mixto cíclico **185b** en el hemiacetal **185a**

A 6.28 g (0.028 mmol) del acetal mixto cíclico **185b** en 190 mL de acetona se le adicionó 25 mL de una solución al 5% de HCl y se calentó a reflujo por 29 h. La solución se enfrió a 0 °C, se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 1.36 g y 3.43 g de crudo, respectivamente. El extracto de AcOEt se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 50:50, 30:70), obteniéndose 2.63 g (0.015 mol, 52% de rendimiento) del hemiacetal **185a**.

### ➤ Reacción del hemiacetal **185a** con HCl en metanol

A una solución de 0.11 g (0.6 mmol) del hemiacetal **185a** en 2 mL de metanol se le añadió una gota de HCl conc. y se calentó con un baño de aceite a 45 °C por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se agregó solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 0.12 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25, 50:50), obteniéndose 0.1 g (0.52 mmol, 87% de rendimiento) del acetal **185c** como una mezcla de diastereoisómeros que consiste de 0.056 g (0.29 mmol, 49% de rendimiento) de **185c-1**, 0.012 g (0.06 mmol, 10% de rendimiento) de **185c-2** y 0.032 g (0.17 mmol, 28% de rendimiento) de una mezcla de **185c-3** y **185c-4**, que se encuentran en una relación de 1:0.53 determinada por <sup>1</sup>H RMN.





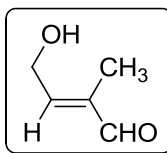
➤ **4-Metil-3-furanmetanol 153**

✓ *Lote a: Con NaHCO<sub>3</sub> en THF*

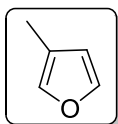
A 0.087 g (0.49 mmol) del hemiacetal **185a** en 3 mL de THF se le agregó 1 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó a t.a. por 27 h. La mezcla de reacción se calentó a 53 °C con un baño de aceite por 20 h, se evaporó el disolvente y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 0.013 g y 0.014 g, respectivamente. El material extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mostró ser una mezcla del 4-(*E*)-hidroxi-2-metil-2-butenal **187**, 3-metilfurano **188** y el 4-metil-3-furanmetanol **153**, en una relación de 1:0.8:0.4 determinada por <sup>1</sup>H RMN.

✓ *Lote b: Con Et<sub>3</sub>N en acetona*

A una solución de 0.24 g (1.3 mmol) del hemiacetal **185a** en 4 mL de acetona anhidra se le agregó 0.15 g (1.5 mmol) de Et<sub>3</sub>N y se agitó a t.a. por 42 h. Dado que no ocurrió reacción se calentó a 55 °C con un baño de aceite por 67 h, se enfrió, se adicionó agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 0.088 g y 0.11 g, respectivamente (sin secar el material con la bomba de vacío). Cada una de los extractos se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, obteniéndose del extracto de AcOEt (hexano:AcOEt 50:50) 3 mg (0.027 mmol, 2% de rendimiento) del furano alcohol **153** y recuperándose 0.1 g (0.58 mmol, 43% de rendimiento) de materia prima y del extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25) se obtuvieron 26 mg (0.23 mmol, 17% de rendimiento) del furano alcohol **153**, 13.5 mg de una mezcla de la hidroxí-enona **187** y el 3-metilfurano **188**, en una relación de 1:0.7 determinada por <sup>1</sup>H RMN y recuperándose 34 mg (0.19 mmol, 14% de rendimiento) de materia prima. En total se recuperó 0.14 g (0.77 mmol, 57% de rendimiento) de materia prima y se obtuvo 0.029 g (0.26 mmol, 19% de rendimiento) del 4-metil-3-furanmetanol **153**.



■ Mezcla de **187** y **188**, <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: señales para **187**: 9.46 (s, CHO), 6.58 (tc, *J* = 5.7, 1.4, H vinílico), 4.54 (dc, *J* = 5.7, 1.2, CH<sub>2</sub>), 1.76 (dt, *J* = 1.4, 1.2, CH<sub>3</sub>), 1.90-1.60 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH).



■ Señales para **188**: 7.34 (t, *J* = 1.6, H-5 furano), 7.21-7.17 (m, H-2 furano), 6.25-6.23 (m, H-4 furano), 2.04 (d, *J* = 1.2, CH<sub>3</sub>).

✓ *Lote c: Con N,N-diisopropiletilamina en acetona*


A una solución de 0.16 g (0.9 mmol) del hemiacetal **185a** en 3 mL de acetona anhidra se le agregó 0.15 g (1.18 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó a t.a. por 4 h, sin que ocurriera transformación. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C con un baño de aceite por 67 h, se evaporó el disolvente, se adicionó agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, obteniéndose 0.043 g (0.04 mmol, 41% de rendimiento de material crudo, secado 10 min a 50 mm Hg) de 4-metil-3-furanmetanol **153** y 0.088 g de material que contiene principalmente materia prima, respectivamente. El extracto de AcOEt se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25, 50:50), aislándose 0.07 g (0.4 mmol, 43% de rendimiento) de materia prima y 3.9 mg (0.035 mmol, 4% de rendimiento) del furano alcohol **153**.

✓ *Lote d: Con N,N-diisopropiletilamina en THF*

A una solución de 0.1 g (0.57 mmol) del hemiacetal **185a** en 2 mL de THF se le añadió 0.095 g (0.7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se calentó con un baño de aceite a 60 °C por un día. Se evaporó el disolvente y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 0.02 g y 0.08 g, respectivamente. Los extractos se reunieron y se purificaron por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 50:50), recuperándose 0.082 g (81% de rendimiento) de materia prima.

✓ *Lote e: Con DBU en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*

A una solución de 0.097 g (0.55 mmol) del hemiacetal **185a** en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le agregó 0.2 g (1.2 mmol) de DBU y se calentó con un baño de aceite a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó a t.a. 12 h y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, dando 0.097 g y 0.013 g, respectivamente (sin secar en la bomba de vacío). El material que se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con 7 mL de hexano (5 veces) y unas gotas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se decantó el hexano, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío a 50 mm Hg durante 10 min, obteniéndose 0.034 g (0.3 mmol, 56% de rendimiento de material crudo) del 4-metil-3-furanmetanol **153** y quedando 0.056 g de residuo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25, 50:50), aislándose 8 mg (0.07 mmol, 13% de rendimiento) más del furano alcohol **153**.

 **Método general de deshidratación y deshidronitrosación del hemiacetal 185a:**✓ **Lotes f-q**

Se disolvió el hemiacetal **185a** en el disolvente indicado, se adicionó la base correspondiente y se calentó con un baño de aceite a la temperatura señalada. Se evaporó el disolvente, se adicionó agua y se trabajó la reacción de la manera usual, llevando a cabo una primera extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para obtener principalmente el 4-metil-3-furanmetanol **153** (el material se secó con la bomba de vacío a 45 mm Hg por 10 min) y después con AcOEt para recuperar principalmente la materia prima.

✓ **Lote f: Con DMAP en acetona**

0.15 g (0.86 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.12 g (0.94 mmol) de DMAP en 4 mL de acetona se calentaron a 52 °C por 23 h. La extracción se efectuó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , haciendo un penúltimo lavado con solución al 5% de HCl, dando 0.067 g (0.6 mmol, 70% de rendimiento) del furano-alcohol **153** crudo.

En otros dos lotes que se efectuaron de la misma manera, se obtuvo después de extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt y de llevar a cabo un penúltimo lavado de cada uno de los extractos con solución al 5% de HCl, 53% y 23% de rendimientos del furano alcohol **153** (crudo de reacción) de los extractos de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y recuperándose 33% y 67% (material crudo) de materia prima de los extractos de AcOEt, respectivamente.

✓ **Lote g: Con  $\text{Et}_3\text{N}$ , *p*-TsOH en acetona, seguido de butanona**

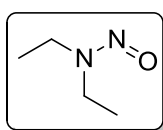
0.16 g (0.9 mmol) del hemiacetal **185a**, 0.15 g (1.5 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 0.06 g (0.3 mmol) de *p*-TsOH en 3 mL de acetona se calentaron a 50 °C por 26 h. Como no ocurrió reacción se adicionó 3 mL de butanona y se calentó a 70-72 °C durante 45 h. Se obtuvo del extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt, 0.1 g y 0.074 g de material, respectivamente, correspondiendo este último a materia prima recuperada (46% de rendimiento, material crudo). El extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.065 g del furano alcohol **153** contaminado con la *N*-nitroso-*N,N*-dietilamina **190**.

✓ **Lote h: Con  $\text{Et}_3\text{N}$  en butanona**

0.19 g (1 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.13 g (1.2 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  en 5 mL de butanona se calentaron a 80 °C por 18 h. La extracción se efectuó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt dando 0.14 g y 0.017 g de material, respectivamente, mostrando este último extracto por ser una mezcla del furano alcohol **153** y materia prima. El extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 85:15) obteniéndose 10.2 mg (0.09 mmol, 8% de rendimiento) del furano alcohol **153** y 0.063 g de una mezcla

del compuesto **153** y la *N*-nitroso amina **190**, en una relación de 1:0.6 determinada por  $^1\text{H}$  RMN.

En otro lote que se efectuó de la misma manera se empleo 0.25 g (1.4 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.16 g (1.5 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  en 3 mL de butanona y se obtuvo después de extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt, 0.2 g y 0.05 g de material, respectivamente, correspondiendo este último a una mezcla de materia prima y furano alcohol **153**. A diferencia del lote anterior, el extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se destiló en el Kugelrohr (80-96 °C/20) dando 0.13 g de la mezcla del furano alcohol **153** y la *N*-nitroso amina **190**, en una relación de 2:1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN.



Mezcla de **153** y **190**, señales para **190**: IR (película): 1453 (N=O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.14 (c,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (c,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.40 (t,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (t,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ).

✓ *Lote i: Con N,N-diisopropiletilamina en butanona*

0.21 g (1.2 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.2 g (1.5 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 4 mL de butanona se calentaron a 72 °C por 26 h. Se obtuvo después de extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt, 0.17 g y 0.033 g de material, respectivamente, correspondiendo este último a materia prima recuperada (16% de rendimiento de material crudo). El extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.135 g de una mezcla del furano alcohol **153**, de la *N*-nitroso-*N,N*-diisopropilamina **191** y de la *N*-nitroso-*N*-etil-*N*-isopropilamina **192**, en una relación de 1:0.3:0.15 determinada por  $^1\text{H}$  RMN.

✓ *Lote j: Con N,N-diisopropiletilamina en DME*

0.14 g (0.8 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.12 g (0.9 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2.5 mL de DME se calentaron a 70 °C por 8 h y a 82 °C durante 19 h. Se obtuvo después de extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt, 0.1 g y 0.035 g de material, respectivamente. El extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.05 g de una mezcla del furano alcohol **153** y las *N*-nitroso aminas **191** y **192**.

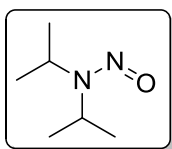
✓ *Lote k: Con N,N-diisopropiletilamina y urea en DME*

0.13 g (0.7 mmol) del hemiacetal **185a**, 0.12 g (0.9 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0.026 g (0.43 mmol) de urea en 3 mL de DME se calentaron a 80 °C por 1 día. Se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y AcOEt obteniéndose 0.052 g y 0.074 g de material, respectivamente. Este último material se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 50:50) recuperándose 0.063 g (0.036 mmol, 49% de

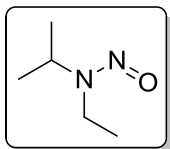
rendimiento) de materia prima. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.02 g de una mezcla de furano alcohol **153** y las *N*-nitroso aminas **191** y **192**.

✓ *Lote l: Con N,N-diisopropiletilamina y urea en butanona*

0.14 g (0.8 mmol) del hemiacetal **185a**, 0.13 g (0.98 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0.04 g (0.65 mmol) de urea en 2.5 mL de butanona se calentaron a 70 °C por 21 h. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt obteniéndose 0.12 g y 0.02 g de material, respectivamente, correspondiendo este último a una mezcla de materia prima y furano alcohol **153**. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.09 g de una mezcla del compuesto **153** y las *N*-nitroso aminas **191** y **192**.



Mezcla de **153**, **191** y **192**, señales para **191**: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.04 (sept., *J* = 6.8, CH), 4.26 (sept., *J* = 7.0, CH), 1.52 (d, *J* = 6.8, 2 CH<sub>3</sub>), 1.18 (d, *J* = 7.0, 2 CH<sub>3</sub>).



Mezcla de **153**, **191** y **192**, señales para **192**: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.72 (sept., *J* = 6.8, CH), 3.53 (c, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>), 1.44 (d, *J* = 6.8, 2 CH<sub>3</sub>), 1.12 (t, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>).

✓ *Lote m: Con N,N-diisopropiletilamina y floroglucinol en butanona*

0.12 g (0.66 mmol) del hemiacetal **185a**, 0.1 g (0.8 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0.12 g (0.9 mmol) de floroglucinol en 2 mL de butanona se calentaron a 70 °C por 1 día. La solución negra se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, llevando a cabo en cada caso un penúltimo lavado con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, obteniéndose 0.059 g y 0.045 g de material, respectivamente. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se destiló en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.04 g (0.38 mmol, 58% de rendimiento) del furano alcohol **153**.

En otro lote que se efectuó de la manera descrita anteriormente, con las mismas cantidades del hemiacetal **185a** y floroglucinol, pero aumentando la cantidad de base a 2.1 equiv. (0.19 g, 1.4 mmol de *N,N*-diisopropiletilamina), se obtuvo del extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.065 g de material, que por destilación en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dio 0.037 g (0.33 mmol, 49% de rendimiento) del furano alcohol **153**.

✓ *Lote n: Con 2,4,6-colidina en butanona*

0.1 g (0.56 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.09 g (0.7 mmol) de 2,4,6-colidina en 2 mL de butanona se calentaron a 70 °C por 23 h. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt llevando a cabo para el primer caso, un penúltimo lavado con solución al 10% de HCl, obteniéndose 0.02 g del furano alcohol **153** (17 mmol, 31% de rendimiento material crudo) y 0.07 g de materia prima, respectivamente. Este último material se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 50:50, 40:60) recuperándose 0.068 g (0.04 mmol, 68% de rendimiento) de materia prima.

✓ *Lote o: Con ciclohexilamina y DME*

0.3 g (1.7 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.31 g (3.2 mmol) de ciclohexilamina en 7.2 mL de DME se calentaron a 80 °C por 1 día. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, llevando a cabo en cada caso un penúltimo lavado con solución al 5% de HCl, dando 0.3 g y 0.017 g, respectivamente. Los extractos orgánicos se reunieron y se destilaron en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.1 g (0.91 mmol, 53% de rendimiento) del furano alcohol **153**.

✓ *Lote p: Con quinuclidina en butanona*

0.22 g (1.2 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.16 g (1.5 mmol) de quinuclidina en 5 mL de butanona se calentaron a 70 °C por 26 h. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt dando 0.16 g y 0.013 g, respectivamente. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25, 50:50) obteniéndose 0.015 g (0.15 mmol, 12% de rendimiento) de la oxima de la butan-2,3-diona **193** y 0.054 g (0.48 mmol, 39% de rendimiento) del furano alcohol **153**.

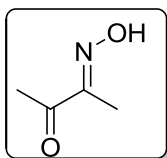
✓ *Lote q: Con DABCO en butanona*

0.28 g (1.6 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.22 g (1.9 mmol) de DABCO en 5 ml de butanona se calentaron a 70 °C por 28 h. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt dando 0.25 g y 0.017 g, respectivamente. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25, 50:50) obteniéndose 0.05 g (0.49 mmol, 30 % de rendimiento) de la oxima de la butan-2,3-diona **193**, como un sólido blanco (p.f. 69-70 °C, sin recristalizar; lit<sup>96</sup>. p.f.: 76.5) y 0.1 g (0.92 mmol, 57.5% de rendimiento) del furano alcohol **153**.

En otro lote que se efectuó de la manera descrita anteriormente con 0.39 g (2.2 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.3 g (2.6 mmol) de DABCO en 7 mL de butanona y calentamiento a 70 °C por 24 h, se obtuvo después de extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, 0.35 g y 0.035 g, respectivamente. A diferencia del lote anterior, la purificación del extracto de

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se llevó a cabo por destilación en el Kugelrohr (80-90 °C/20) dando 0.25 g de una mezcla del furano alcohol **153** y la  $\alpha$ -cetoxima **193**.

En otro lote que se efectuó de la manera descrita anteriormente pero disminuyendo los equivalentes de base a ca. la mitad (0.57 eq.), a partir de 0.24 g (1.4 mmol) del hemiacetal **185a** y 0.09 g (0.8 mmol) de DABCO en 5 mL de butanona y calentamiento a 70 °C por 27 h, se obtuvo después de extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, 0.17 g y 0.013 g, respectivamente. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25, 50:50) obteniéndose 0.03 g (0.3 mmol, 22% de rendimiento) de la  $\alpha$ -cetoxima **193** impura, 0.08 g (0.7 mmol, 50% de rendimiento) del furano alcohol **153** y 0.028 g (0.16 mmol, 12% de rendimiento) de materia prima.



► **193**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3500-2700 (OH), 1672 (C=O, C=N); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.34 (s que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 2.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=O), 1.99 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=N).

✓ *Lote r: Con DABCO en DME, purificando el producto final*

A una solución de 2 g (0.012 mol) del hemiacetal **185a** en 34 mL de DME anhidro se le agregó 1.58 g (0.014 mol) de DABCO y se calentó bajo atmósfera de Ar a 75-80 °C con un baño de aceite durante 24 h. Se evaporó el disolvente y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución al 10% de HCl, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH neutro y solución saturada de NaCl, dando, después de secar a 50 mm Hg, 1.21 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25), obteniéndose 1.0 g (0.009 mol, 76.5% de rendimiento) del furano alcohol **153**.

En otros lotes se efectuó la reacción como se describió anteriormente, pero la purificación se llevó a cabo por destilación en el Kugelrohr (90° C/20) obteniéndose 82% de rendimiento del furano alcohol **153**. Sin embargo, en lotes mayores ocurre parcial descomposición del producto durante el calentamiento. Esta descomposición no se pudo evitar, aun y cuando la destilación se realizó a menor temperatura (70 °C/5), por lo que en lotes subsecuentes no se realizó la purificación del compuesto. Debe resaltarse que el compuesto almacenado en el congelador bajo atmósfera de Ar presenta con el tiempo descomposición, pero si se almacena en el congelador disuelto en acetona es estable.

✓ *Lote s: Con DABCO en DME, sin purificar el producto final*

A una solución de 5 g (0.028 mol) del hemiacetal **185a** en 96 mL de DME anhidro se le agregó, bajo atmósfera de Ar, 3.81 g (0.034 mol) de DABCO y se calentó con un baño de aceite a 80 °C por un día. Se evaporó el disolvente en el rotavapor, se adicionó agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con 15 mL de solución al 10% de HCl, 60 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 3.16 g (0.028 mol, reacción cuantitativa, crudo de reacción) del furano alcohol **153**.

■ 4-Metil-3-furanmetanol **153**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3600-3000 (OH), 1550, 1451, 1139, 1043, 1004, 873, 798, 756 (furano); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.37-7.35 (m, 1 H, H-2 furano), 7.20-7.17 (m, 1 H, H-5 furano), 4.50 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.05 (d, *J* = 0.9, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.48-1.40 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 140.6 (CH), 140.2 (CH), 125.2 (C), 119.5 (C), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 7.8 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 112 (100) M<sup>+</sup>, 95 (27) [M-OH]<sup>+</sup>, 94 (61) [M-18]<sup>+</sup>, 55 (43) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 32 (36) [CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>.

#### ● Oxidación del 4-metil-3-furanmetanol **153** al 4-metil-3-furaldehído **139**

✚ *Método a: Oxidación de Swern*

A 0.06 mL (0.64 mmol) de cloruro de oxalilo en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le agregó a -50 °C 0.09 mL (1.26 mmol) de DMSO. La solución se agitó por 2 min y se le adicionó 0.062 g (0.55 mmol) del 4-metil-3-furanmetanol **153** en 0.7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido a los 15 min de 0.4 mL (2.9 mmol) de Et<sub>3</sub>N. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a., se adicionó 5 mL de agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con 5 mL cada vez de solución saturada de NaCl, solución al 1% de HCl, agua, solución al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 0.045 g de un líquido café oscuro que se destiló en el Kugelrohr (68-70 °C/20), obteniéndose 0.041 g (0.37 mmol, 66% de rendimiento) del 4-metil-3-furaldehído **139**.



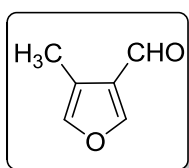
✚ **Método b: Oxidación con MnO<sub>2</sub>**

✓ **Lote a: Mediante el empleo del 4-metil-3-furanmetanol 153 puro**

A 0.48 g (0.0043 mol) del furano alcohol **153** en 11 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le agregó 6.3 g (0.05 mol) de MnO<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O y se agitó a t.a. durante 23 h. La suspensión se filtró al vacío a través de un vidrio poroso, lavando el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se removió el disolvente del filtrado en el rotavapor, dando 0.38 g de material que se destiló en el Kugelrohr (70 °C/20), obteniéndose 0.34 g (3 mmol, 72% de rendimiento) del furano aldehído **139**.

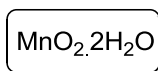
✓ **Lote b: Mediante el empleo del 4-metil-3-furanmetanol 153 crudo de reacción**

3.16 g (0.028 mol, crudo de reacción, lote s. pág. 231) del furano alcohol **153** se disolvió en 120 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le agregó 41.6 g (0.48 mol) de MnO<sub>2</sub> (<5 micrón). La suspensión se agitó a t.a. por 68 h y se filtró sobre celita, lavando esta última con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío (10 min, 20 mm Hg y 10 min, 1 mm Hg), dando 2.47 g de material que se destiló en el Kugelrohr (76 °C/10), obteniéndose 2.15 g (0.02 mol, 69% de rendimiento global de los dos pasos) del furano aldehído **139**, como un líquido incoloro.



➤ **139:** IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1688 (C=O) 3139, 1538, 1145, 1043, 875, 824, 754 (furan); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.98 (d, *J* = 0.6, 1 H, CH=O), 7.98 (d, *J* = 1.8, 1 H, H-2 furano), 7.26-7.23 (m, 1 H, H-5 furano), 2.24 (d, *J* = 1.2, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 185.5 (C=O), 152.8 (CH-2 furano), 141.9 (CH-5 furano), 127.8 (C-3 furano), 119.2 (C-4 furano), 8.8 (CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 110 (100) M<sup>+</sup>, 109 (99) [M-1]<sup>+</sup>, 81 (9) [M-CHO]<sup>+</sup>, 53 (31) [C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.

### Preparación de MnO<sub>2</sub> y Py<sub>2</sub>AgMnO<sub>4</sub>

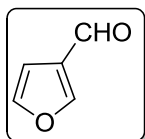


➤ **MnO<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O**

12 g (0.076 mol) de KMnO<sub>4</sub> en 75 mL de agua se calentó mediante una parrilla y se le adicionó de manera simultánea, mediante embudos de adición en un periodo de ≈ 1 h, soluciones de 14 g (0.083 mol) de MnSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O en 30 mL de agua y 21.5 mL de NaOH al 40%. El calentamiento se continuó por 1 h y la suspensión, una vez fría, se filtró al vacío. El residuo se lavó con abundante agua, hasta que el filtrado fue incoloro. El material sólido se secó al vacío y a continuación en la estufa por 48 h a 120 °C, dando 15 g de MnO<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O.

➤ **Py<sub>2</sub>AgMnO<sub>4</sub>**

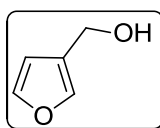
A 1.58 g (0.01 mol) de KMnO<sub>4</sub> en 15 mL de agua se le agregó 2.38 g (0.03 mol) de piridina. La solución se enfrió a 0 °C y se le adicionó 1.7 g (0.01 mol) de AgNO<sub>3</sub> en 17 mL de agua y el material sólido formado se filtró al vacío. El residuo se lavó varias veces con agua fría y benceno, dando 3.37 g (9.4 mmol, 94% de rendimiento) de Py<sub>2</sub>AgMnO<sub>4</sub> que se almacenó en el desecador sobre CaCl<sub>2</sub>.

**Síntesis del 3-furaldehído**➤ **3-Furaldehído**

A 0.32 g (3.2 mmol) de (3-furanil)metanol en 8.2 mL de benceno seco se le agregó poco a poco 1.73 g (4.8 mmol) de Py<sub>2</sub>AgMnO<sub>4</sub> (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C con un baño de aceite por 2 h, se enfrió a t.a., se filtró al vacío y se lavó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se trató consecutivamente con soluciones al 10% de HCl, saturada de NaHCO<sub>3</sub> y saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 0.17 g de material que se purificó por destilación en el Kugelrohr (60 °C/15), obteniéndose 0.1 g (1 mmol, 32% de rendimiento) del 3-furaldehído.

3-furaldehído: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.96 (s, 1 H, CHO), 8.10-8.07 (m, 1 H, H-2 furano), 7.60-7.40 (m, 1 H-5 furano), 6.81-6.70 (m, 1 H, H-4 furano).

**Preparación del 3-(bromometil)furano 194a, el 3-(clorometil)furano 194b y el p-toluensulfonato de 3-(furanil)metilo 194c**

● **Reducción del 3-furaldehído**➤ **3-Furanilmetanol 194d**

A una solución de 1.0 g (10 mmol) de 3-furaldehído (recién destilado Kugelrohr, 118 °C/105) en 9 mL de etanol absoluto se le adicionó a 0 °C 0.19 g (4.8 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 15 min y a t.a. por 4½ h. Se adicionó acetona, se evaporó el disolvente en el rotavapor, se adicionó agua y se trabajó la reacción de manera usual extrayendo con éter, obteniéndose 1.0 g de un líquido ligeramente amarillo que se destiló en el Kugelrohr (80°C/17), dando 0.97 g (0.01 mol, 96% de rendimiento) del 3-furanilmetanol **194d**, como un líquido incoloro.

3-Furanilmetanol **194d**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3650-3000 (OH), 1503, 1158, 1023, 976, 874, 795, 732 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.44-7.30 (m, 2 H, H-2 y H-5 furano), 6.50-6.40 (m, 1 H, H-4 furano), 4.60-4.50 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.72 (s que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH).

### ● Halogenación y tosilación del 3-furanilmetanol **194d**

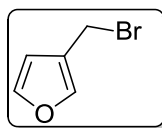
#### ↗ Reacción de bromación

✓ *Lote a: Con  $\text{PBr}_3$ , piridina en THF*

A 0.98 g (0.01 mol) del 3-furanilmetanol **194d** en 7.5 mL de THF anhidro se le agregó, bajo atmósfera de Ar, 0.85 mL (0.83 g, 0.01 mol) de piridina anhidra. La solución se enfrió a 0 °C y se le adicionó gota a gota 0.35 mL (1 g, 0.37 mmol) de  $\text{PBr}_3$ , formándose inmediatamente un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 0 °C, se filtró al vacío, el filtrado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 1.62 g de un líquido amarillo muy impuro que al tratar de purificarlo por destilación en el Kugelrohr (50 °C/1) ocurrió una reacción muy exotérmica, carbonizándose el producto.

✓ *Lote b: Con  $\text{PBr}_3$ , KOH en éter*

A 0.28 g (2.9 mmol) del 3-furanilmetanol **194d** en 3 mL de éter anhidro se le agregó, a 0 °C y bajo atmósfera de Ar, una solución de 0.31 g (1 mmol) de  $\text{PBr}_3$  en 2.5 mL de éter. Después de agitar por 30 min la capa orgánica se decantó, se enfrió a -18 °C y se le agregó 3 mL de una solución al 35% de KOH. La capa etérea se separó, se almacenó sobre lentejas de KOH y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 0.38 g de una mezcla del 3-(bromometil)furano **194a** y la materia prima, en una relación de 16 a 1 determinada por  $^1\text{H}$  RMN. El derivado bromado es un líquido lacrimógeno inestable que se almacenó en el congelador disuelto en éter anhidro bajo atmósfera de Ar.

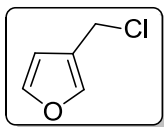


194a: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1504, 1213, 1161, 1020, 873, 794, 733 (furano), 647, 599 (C-Br);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.50-7.47 (m, 1 H, H-2 furano), 7.40 (t,  $J = 1.7$ , 1 H, H-5 furano), 6.45 (dd, 1 H,  $J = 1.8, 0.6$ , H-4 furano), 4.38 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

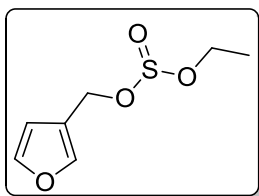
### ⚡ Reacción de cloración

A una solución fría (baño de hielo-sal) de 1.1 mL (1.8 g, 0.015 mol) de  $\text{SOCl}_2$  en 3 mL de pentano se le agregó lentamente 1.6 mL (1.56 g, 0.02 mol) de piridina anhidra, seguido de 1 g (0.01 mol) de 3-furanilmetanol **194d** disuelto en 3.5 mL de éter anhidro. La mezcla de reacción se agitó por 30 min, se llevó a t.a., se agitó durante 30 min más, se enfrió a 0 °C, se agregó lentamente 7 mL de una solución al 10% de  $\text{HNO}_3$  (reacción exotérmica) y se extrajo con éter. La capa etérea se lavó sucesivamente con soluciones al 10% de  $\text{HNO}_3$  (3 mL) y al 35% de KOH y por último con agua, se secó sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 1.015 g de material líquido que se destiló en el Kugelrohr (50 °C/18; lit.<sup>102</sup> 46-47 °C/18), obteniéndose 0.466 g (4 mmol, 39% de rendimiento) del 3-(clorometil)furano **194b**, como un líquido incoloro inestable.

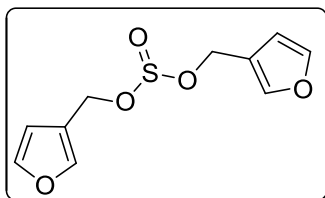
El residuo de la destilación (0.26 g) se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5) dando 0.05 g (0.26 mmol, 3% de rendimiento) del sulfito de etil 3-(furanil)metilo **194e** y 0.2 g (0.8 mmol, 8% de rendimiento) del sulfito de di(3-furanilmetilo) **195**, como un líquido inestable (se carboniza).



► **194b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1597, 1505, 1445, 1387, 1166, 1074, 1021, 976 (furano), 797, 735, 704, 600 (C-Cl);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.48-7.46 (m, 1 H, H-2 furano), 7.42-7.40 (m, 1 H, H-5 furano), 6.46 (dd, 1 H,  $J = 1.5, 0.6$ , H-4 furano), 4.49 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).



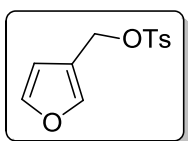
► **194e**:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.50-7.48 (m, 1 H, H-2 furano), 7.43-7.40 (m, 1 H, H-5 furano), 6.45 (dd,  $J = 1.8, 0.9$ , 1 H, H-4 furano), 4.96 (d,  $J = 12.3$ , 1 H, ArCH.H<sub>a</sub>), 4.88 (d,  $J = 12.3$ , 1 H, ArCH.H<sub>b</sub>), 4.14-3.96 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (t,  $J = 7.1$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).



► **195**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1203 (S=O), 1505, 1459, 1370, 1161, 1021, 965, 933, 902, 875, 808, 774 (furano), 739, 691 (S-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.47-7.45 (m, 1 H, H-2 furano), 7.42 (t,  $J = 1.8$ , 1 H, H-5 furano), 6.43 (dd,  $J = 2.1, 0.9$ , 1 H, H-4 furano), 4.93 (dd, 1 H,  $J = 12.0$ , CH-H<sub>a</sub>), 4.85 (dd, 1 H,  $J = 12.0$ , CH-H<sub>b</sub>).

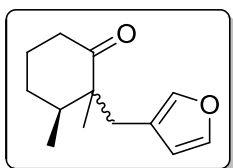
### ➤ Reacción de tosilación

A una solución fría (hielo-sal) de 0.17 g (1.7 mmol) de 3-furanilmetanol **194d** y 0.25 g (2.5 mmol) de Et<sub>3</sub>N anhidra en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le agregó 0.39 g (2 mmol) de TsCl. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en hielo-agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con agua (5 x 5 mL) y con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 0.35 g de un líquido amarillo al cual se le adicionó éter y el material que se solubilizó se decantó, se evaporó el disolvente en el rotavapor dando 0.24 g de un sólido color crema, que por <sup>1</sup>H RMN mostró ser una mezcla del TsCl y el *p*-toluensulfonato de 3-(furanil)metilo **194c** en una relación de 1.25:1.0. El crudo de reacción libre de disolvente resultó ser inestable (se carboniza), por lo que se guardó bajo atmósfera de Ar en el congelador disuelto en éter.



➤ Mezcla de **194c** y cloruro de tosilo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: señales para **194c**: 7.81-7.76 (m, H-2 y H-6 fenilo), 7.41-7.31 (m, H-2 y H-5 furano, H-3 y H-5 fenilo), 6.32-6.20 (m, H-4 furano), 4.98 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>Ar).

### Reacción en tándem de adición conjugada-alquilación sobre la 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** con Me<sub>2</sub>CuLi, empleando 3-(bromometil)furano **194a**, 3-(clorometil)furano **194b** y *p*-toluensulfonato de 3-(furanil)metilo **194c**



#### ➤ *trans*- y *cis*-2,3-Dimetil-2-(3-furanilmetil)ciclohexanona **106**

✓ Lote a: Reacción con el 3-(bromometil)furano **194a** en éter y DME.

A 0.26 g (1.4 mmol) de CuI (secado en la estufa 12 h) en 3 mL de éter anhidro se le agregó, a 0 °C y bajo atmósfera de Ar, 2 mL (0.06 g, 2.8 mmol) de una solución 1.4 M de MeLi en éter, se agitó por 15 min y se añadió gota a gota 0.1 g (0.9 mmol) de la 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** en 2.5 mL de éter anhidro, formándose un sólido amarillo que con el tiempo se puso de color verde. La suspensión amarilla se agitó por 1 h a 0 °C, se evaporó el disolvente con la bomba de vacío, se agregó 2 mL de DME anhidro (cambiando el color de la suspensión a verde), se enfrió a 0 °C y se adicionó 0.31 g (1.9 mmol) de 3-(bromometil)furano **194a** (material crudo) en 1 mL de DME. Después de agitar la mezcla de reacción 1¼ h a 0 °C y 14 h a t.a. (cambiando la suspensión a un color azul), se añadieron soluciones saturada de NaHCO<sub>3</sub> (7 mL) y al 10% de NH<sub>4</sub>OH (5 mL) y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con 3 mL de solución de NH<sub>4</sub>OH al 10%, 4

mL de H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente y se secó con la bomba de vacío, dando 0.34 g de un líquido anaranjado que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano, hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose 0.032 g (0.15 mmol, 17% de rendimiento) de la *trans*-2,3-dimetil-2-(3-furanilmetil)ciclohexanona **106a** impura y 0.006 g (0.03 mmol, 3% de rendimiento) de la *cis*-2,3-dimetil-2-(3-furanilmetil)ciclohexanona **106b** impura.

✓ *Lote b: Reacción con el 3-(bromometil)furano 194a en éter, THF y HMPA.*

Se llevó a cabo la reacción como se describió anteriormente (lote a) con 0.38 g (2 mmol) de CuI en 10 mL de éter anhidro, 3 mL (0.09 g, 4 mmol) de una solución 1.4 M de MeLi en éter y 0.12 g (1.0 mmol) de la enona **19** en 2.5 mL de éter. La suspensión se agitó por 1½ h a 0 °C, se agregó una mezcla de THF-HMPA anhidra (2.5 mL de cada uno) y la solución anaranjada resultante se trató con 0.38 g (2.2 mmol) de 3-(bromometil)furano **194a** (material crudo, recién preparado) en 3 mL de éter anhidro. La solución de color verde se agitó durante 3 h a 0 °C y por 17 h a t.a., se vertió en 7 mL de solución al 10% de NH<sub>4</sub>OH, se filtró al vacío y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó consecutivamente con solución de NH<sub>4</sub>OH al 10%, agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío, dando 0.28 g de un líquido anaranjado que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano, hexano:AcOEt 95:5, 90:10, 80:20, 70:30), obteniéndose 0.015 g (0.07 mmol, 7% de rendimiento) de la cetona *trans*-**106a**, 0.02 g de una mezcla de **106a** y 3,3'-(oxibis(metilen))difurano **196** y 0.012 g (0.065 mmol, 5.5% de rendimiento) de la cetona *cis*-**106b**.

✓ *Lote c: Reacción con el 3-(bromometil)furano 194a en éter y HMPA.*

Se llevó a cabo la reacción como en el lote a con 0.33 g (1.7 mmol) de CuI en 10 mL de éter anhidro, 2.5 mL (0.07 g, 3.5 mmol) de una solución 1.4 M de MeLi en éter y 0.097 g (0.88 mmol) de la enona **19** en 3 mL de éter anhidro. Después de agitar la suspensión 1½ h, se adicionó gota a gota 0.29 g (1.8 mmol) de 3-(bromometil)furano **194a** (material crudo) en 2 mL de HMPA anhidra y la solución se agitó por 2¾ h a 0 °C y durante 16 h a t.a. A la mezcla de reacción se le añadió solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) y de NH<sub>4</sub>OH al 10% (5 mL) y se extrajo con éter. La capa etérea se lavó con agua (9 x 10 mL), solución saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío, dando 0.16 g de un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano, hexano:AcOEt 95:5, 90:10), obteniéndose 0.065 g (0.3 mmol, 36% de rendimiento) de la

cetona *trans*-**106a** y 0.022g (0.1 mmol, 12% de rendimiento) de la cetona *cis*-**106b**, para un total de 0.087 g (0.4 mmol, 48% de rendimiento) de la mezcla diastereoisomérica de las cetonas *trans*-**106a** y *cis*-**106b**.

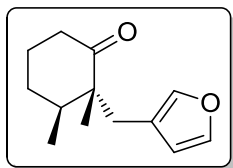
✓ *Lote d: Reacción con el 3-(clorometil)furano 194b en éter y HMPA.*

Se llevó a cabo la reacción como en el lote anterior con 0.55 g (3 mmol) de CuI en 17 mL de éter anhidro, 4.1 mL (0.13 g, 5.7 mmol) de una solución 1.4 M de MeLi en éter, 0.16 g (1.4 mmol) de la enona **19** en 5 mL de éter y 0.37 g (3 mmol) de 3-(clorometil)furano **194b** en 4 mL de HMPA, dando 0.36 g de un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 70:30), obteniéndose 0.039 g (0.19 mmol, 13% de rendimiento) de la cetona *trans*-**106a** impura, 0.023 g de una mezcla de **106a** y el éter **196** y 0.034 g (0.16 mmol, 11% de rendimiento) de la cetona *cis*-**106b** impura.

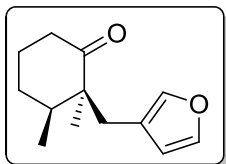
✓ *Lote e: Reacción con el p-toluensulfonato de 3-(furanil)metilo 194c en éter y HMPA.*

Se llevó a cabo la reacción como en el lote c con 0.35 g (1.8 mmol) de CuI en 10 mL de éter anhidro, 2.6 mL (0.08 g, 3.6 mmol) de una solución 1.4 M de MeLi en éter, 0.1 g (0.9 mmol) de la enona **19** en 3 mL de éter y 0.5 g (2 mmol) del *p*-toluensulfonato de 3-(furanil)metilo **194c** (recién preparado, material crudo) en 2.5 mL de HMPA. Después de trabajar la reacción se obtuvo 0.63 g de una mezcla de sólido y líquido que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 90:10, 70:30), dando 0.014 g (0.07 mmol, 8% de rendimiento) de la cetona *trans*-**106a** y 0.33 g (1.4 mmol, 21% de rendimiento a partir del 3-furanilmetanol **194d**) del 3-[[4-(4-metilfenil)sulfonyl]metil]furano **197** como un sólido.

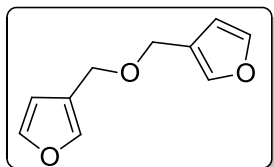
En otro lote que se llevó a cabo de la manera descrita anteriormente se obtuvo 0.43 g de un líquido anaranjado con sólido, que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 90:10, 70:30) obteniéndose 0.026 g (0.13 mmol, 14% de rendimiento) de la cetona *trans*-**106a**, 0.11 g (0.46 mmol, 7% de rendimiento a partir de **194d**) de la sulfona **197**, 0.07 g (0.36 mmol, 4.5% de rendimiento a partir del *p*-TsCl) del tosilato de etilo **198a** y 0.056 g (0.3 mmol, 4% de rendimiento a partir del *p*-TsCl) de la *p*-tolilmetilsulfona **198b**.



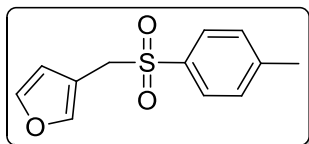
► **106a:** IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1706 (C=O), 1501, 1459, 1380, 1164, 1026, 947, 873, 790, 734 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.29 (t,  $J = 1.7$ , 1 H, H-5 furano), 7.21-7.18 (m, 1 H, H-2 furano), 6.24-6.21 (m, 1 H, H-4 furano), 3.00 (d,  $J = 14.4$ , 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.43 (d,  $J = 14.4$ , 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.48-2.23 (m, 2 H, O=C-CH<sub>2</sub>), 2.10-1.98 (m, 1 H, CH), 1.95-1.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.45 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.6$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH).



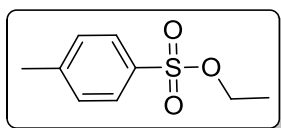
► **106b:** IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 1502, 1453, 1381, 1170, 873, 781, 727 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.30 (t,  $J = 1.7$ , 1 H, H-5 furano), 7.16 (dd, 1 H,  $J = 1.7, 0.9$ , H-2 furano), 6.16-6.14 (m, 1 H, H-4 furano), 2.94 (d,  $J = 14.7$ , 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.48 (d,  $J = 14.7$ , 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.60-2.50 (m, 1 H, O=C-CH-H<sub>a</sub>), 2.43-2.35 (m, 1 H, O=C-CH-H<sub>b</sub>), 2.10-1.98 (m, 1 H, CH), 1.84-1.62 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (d,  $J = 6.3$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH).



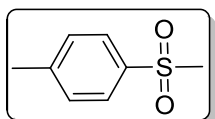
► **196:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.42-7.39 (m, H-2 y H-5 furano), 6.44-6.41 (m, H-4 furano), 4.40 (s, CH<sub>2</sub>).



► **197:** IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1311, 1279, 1171, 1150, 1125, 1087 (SO<sub>2</sub>, C-O), 1597, 1450, 874, 807, 750 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.64-7.59. (m, 2 H, H-2 y H-6 fenilo), 7.36 (t,  $J = 1.7$ , 1 H, H-5 furano), 7.32-7.27 (m, 2 H, H-3 y H-5 fenilo), 7.22-7.20 (m, 1 H, H-2 furano), 6.31-6.29 (m, 1 H, H-4 furano), 4.16 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).




► **198a:** IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1358, 1177 (SO<sub>2</sub>), 918 (S-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.85-7.75 (m, 2 H, H-2(6) fenilo), 7.37-7.30 (m, 2 H, H-3 (5) fenilo), 4.10 (c,  $J = 7.2$ , 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.30 (t,  $J = 7.2$ , 3 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).



► **198b:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.85-7.80 (m, 2 H, H-2(6) fenilo), 7.40-7.35 (m, 2 H, H-3(5) fenilo), 3.04 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>Ar).



### Adición conjugada-condensación aldólica en tándem enantioselectiva sobre enonas cíclicas con $\text{Me}_2\text{Zn}$ , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** y el ArCHO

 *Método general de adición conjugada-condensación aldólica.*

En un tubo tipo Schlenk se colocó el  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**, se evacuó el sistema y se llenó con una atmósfera de Ar. Se añadió tolueno seco y se agitó durante 1 h a t.a. La solución se enfrió a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó la enona en tolueno seguido de una solución 2 M de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  en tolueno. La mezcla de reacción se agitó por 18 h a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó el aldehído en las condiciones establecidas para cada experimento.

(*S,R,R*)-**123a** = (*S,R,R*) (+)-(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4-il)bis(1-feniletíl)amina

- *Lote a: Con la 2-metil-2-ciclohexen-2-ona 19 y el 3-furaldehído*

Se llevó a cabo la reacción de acuerdo al método general descrito anteriormente empleando 0.004 g (0.01 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 0.012 g (0.02 mmol) del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** en 3 mL de tolueno, 0.1 g (0.9 mmol) de 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** en 1 mL de tolueno y 0.5 mL (1 mmol) de solución 2 M de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  en tolueno. Después de agitar a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  por 18 h, se agregó 0.13 g (1.4 mmol) del 3-furaldehído en 1.5 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se adicionó 4.5 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.065 g de material que por ccf mostró ser las materias primas. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5, 90:19 y 75:25), aislándose 9.6 mg del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** impuro y 4 mg (0.007 mmol, 32% de rendimiento) del *O,O'*-(*S*)-(1,1'-dinaftil-2,2'diil)-*N,N*-di-(*R,R*)-1-feniletilfosforilamida **199**.

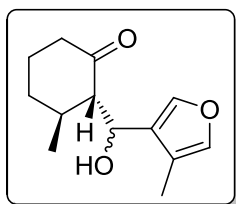
En otro lote que se llevó a cabo de la manera descrita anteriormente, después de mantener la reacción a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  por 18 h, se agitó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  por 7 h y a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 h. Se adicionó el 3-furaldehído en 2 mL de tolueno, se agitó por 15 min, se agregó 4.5 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose 0.1 g de material que por ccf mostró que se trataba de una mezcla de la enona **19**, el 3-furaldehído, el ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** y la amida fosfórica **199**.

- *Lote b: Con la 2-metil-2-ciclohexen-2-ona 19, el 4-metil-3-furaldehído 139 y  $\text{ZnCl}_2$*

Se llevó a cabo la reacción de acuerdo al método general descrito anteriormente, empleando 0.0046 g (0.013 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 0.012 g (0.02 mmol) del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** en 5 mL de tolueno, 0.1 g (0.9 mmol) de 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** en 1 mL de tolueno (enjuagando con 1 mL más de disolvente) y 0.5 mL (1 mmol)

de la solución 2 M de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  en tolueno. Después de agitar a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  por 18 h, se llevó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó 1 mL (1 mmol) de una solución 1 M de  $\text{ZnCl}_2$  en éter y 0.17 g (1.6 mmol) de 4-metil-3-furaldehído **139** en 1 mL de tolueno (enjuagando con 1 mL más de disolvente). La mezcla de reacción se agitó por 30 min, se adicionó 5 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.15 g de material que por ccf mostró las materias primas y la amida fosfórica **199**.

✓ Lote c: Con la 2-ciclohexen-1-ona **120** y el 4-metil-3-furaldehído **139**

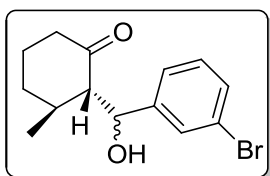


➤ **(2S,3S)-2-[(R)-Hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]- y (2S,3S)-2-[(S)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-3-metilciclohexanona **200****

Se llevó a cabo la reacción, de acuerdo al método general descrito anteriormente, empleando 0.005 g (0.014 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 0.014 g (0.025 mmol) del ligante fosoramidito (*S,R,R*)-**123a** en 5 mL de tolueno, 0.1 g (1 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona **120** en 1.6 mL de tolueno y 0.56 mL (1.1 mmol) de solución 2 M de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  en tolueno. Después de agitar a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  por 18 h, se llevó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó 0.17 g (1.5 mmol) del 4-metil-3-furaldehído **139** en 2 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agitó por 30 min, se agregó 5 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.33 g de un líquido incoloro que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 75:25), recuperándose 4.7 mg (0.009 mmol, 36% de rendimiento) del ligante fosoramidito (*S,R,R*)-**123a** y obteniéndose 0.18 g (0.83 mmol, 82% de rendimiento) de una mezcla diastereoisomérica de las (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]- y (2*S*,3*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-3-metilciclohexanonas **200a/b**, en una relación de 1:0.3 determinada por  $^1\text{H}$  RMN.

■ Mezcla de la (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-3-metilciclohexanona **200a** y la (2*S*,3*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-3-metilciclohexanona **200b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3050 (OH), 1705 (C=O), 1544, 1455, 1385, 1140, 1111, 1096, 1049, 975, 800, 757 (furan);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.26-7.22 (m, H-2 furano), 7.18-7.13 m, (H-5 furano), 2.47-2.35 (m, O=CCH<sub>2</sub>), 2.26-1.40 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.03 (d,  $J = 1.2$ , ArCH<sub>3</sub>);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz): señales del diastereoisómero mayoritario: 4.80 (dd,  $J = 10.0, 3.4$ , CHOH), 3.52 (d,  $J = 10.0$ , desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 2.47-2.35 (m, O=CCH), 1.15 (d,  $J = 6.6$ , CH<sub>3</sub>CH);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz): señales del diastereoisómero minoritario: 4.86-4.77 (m, CH-OH), 3.41 (d,  $J = 9.6$ , desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 2.63 (ddd,  $J = 9.9, 5.2, 1.0$ , O=CCH), 0.97 (d,  $J = 6.6$ , CH<sub>3</sub>CH).

✓ Lote d: Con la 2-ciclohexen-1-ona **120** y el *m*-bromobenzaldehído.



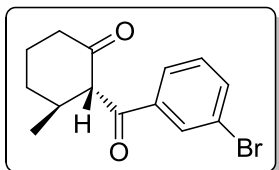
➤ **(2S,3S)-2-[(R)-(3-Bromofenil)hidroximetil]- y (2S,3S)-2-[(S)-(3-bromofenil)hidroximetil]-3-metilciclohexanona **201a,b****

Se llevó a cabo la reacción, de acuerdo al método general descrito anteriormente, empleando 0.005 g (0.013 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 0.014 g (0.026 mmol) del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** en 5 mL de tolueno, 0.098 g (1 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona **120** en 1 mL de tolueno y 0.56 mL (1.1 mmol) de solución 2 M de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  en tolueno. Después de agitar a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  por 18 h, se llevó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó 0.28 g (1.5 mmol) del *m*-bromobenzaldehído (recién destilado,  $90\text{ }^\circ\text{C}/5$ ) en 1 mL de tolueno (enjuagando con 1 mL más de disolvente). La mezcla de reacción se agitó por 25 min, se agregó 5 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.4 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5, 90:10, 80:20, 75:25), aislándose 0.1 g (0.58 mmol, 38% de rendimiento) del *m*-bromobenzaldehído, 0.06 g (0.21 mmol, 21% de rendimiento) de las (2S,3S)-2-[(*R*)-(3-bromofenil)hidroximetil]- y (2S,3S)-2-[(*S*)-(3-bromofenil)hidroximetil]-3-metilciclohexanonas **201**, como una mezcla 2.8:1 de diastereoisómeros (menos polar **201a**/más polar **201b**) y 0.17 g (0.56 mmol, 56% de rendimiento) más del aldol **201b**, para un total de 0.23 g (0.77 mmol, 77% de rendimiento) de la mezcla de aldoles **201a/b**.

▀ Mezcla de isómeros (2S,3S)-2-[(*R*)-(3-bromofenil)hidroximetil]- y (2S,3S)-2-[(*S*)-(3-bromofenil)hidroximetil]-3-metilciclohexanonas **201a,b** : IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3100 (OH), 1701 (C=O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: señales para los isómeros **201a** y **201b**: 7.43-7.14 (m, H-4, H-5, H-6 aromáticos), 2.46-2.26 (m, O=C- $\text{CH}_2$ ), 2.16-1.40 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); señales para **201a**: 7.59-7.52 (m, H-2 aromático), 5.18 (dd,  $J = 6.6, 5.0$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.50 (d,  $J = 6.6$ , intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 2.59 (dd,  $J = 9.6, 3.6$ , O=CCH), 0.83 (d,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).

▀ **201b**: IR (película): 3600-3200 (OH), 1704 (C=O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.52-7.47 (m, 1 H, H-2 aromático), 7.40-7.15 (m, 3 H, H-4, H-5, H-6 aromáticos), 4.88 (dd,  $J = 10.2, 3.4$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.78 (d,  $J = 10.2$ , intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 2.54 (dd,  $J = 10.0, 3.4$ , 1 H, O=CCH), 2.38-2.28 (m, 2 H, O=C $\text{CH}_2$ ), 2.26-1.46 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.18 (d,  $J = 6.6$ , 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).

## Reacción de oxidación de la mezcla de las (2S,3S)-2-[(R)-(3-bromofenil)hidroximetil]- y (2S,3S)-2-[(S)-(3-bromofenil)hidroximetil]-3-metilciclohexanonas **201a,b**



### ➤ (2R,3S)-2-(3-Bromobenzoyl)-3-metilciclohexanona **202**

A 0.09 g (0.3 mmol) de la mezcla diastereoisomérica de los aldóles **201a,b** en 7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le agregó a 0 °C 0.3 g de malla molecular 4 Å y 0.13 g (0.6 mmol) de PCC. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h, se diluyó con éter y se filtró sobre celita dando 0.13 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 90:10), obteniéndose 0.07 g (0.24 mmol, 81% de rendimiento) de la (2R,3S)-2-(3-bromobenzoyl)-3-metilciclohexanona **202**, como un sólido blanco (hexano).

■ (2R,3S)-2-(3-Bromobenzoyl)-3-metilciclohexanona **202**: IR (pastilla) cm<sup>-1</sup>: 1702(C=O, ciclohexanona) 1682 (C=O, arilcetona); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.98 (t, *J* = 1.8, 1 H, H-2 aromático), 7.78 (dt, *J* = 7.8, 1.8, 1 H, H-6 aromático), 7.68 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.0, 1 H, H-4 aromático), 7.34 (t, *J* = 7.8, 1 H, H-5 aromático), 4.00 (d, *J* = 10.4, 1 H, O=CCH), 2.66-2.34 (m, 2 H, O=CCH<sub>2</sub>), 2.20-1.44 (3 m, 5 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.00 (d, *J* = 6.4, 3 H, CH<sub>3</sub>); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -26.0 (*c* = 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Adición conjugada asimétrica de Me<sub>2</sub>Zn a la 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19**

Se lleva a cabo la reacción siguiendo la metodología general empleada durante la adición conjugada-condensación aldólica (pág. 240), con la diferencia de que se adiciona MeOH en lugar del aldehído correspondiente.

- *Lote a: Reacción con Me<sub>2</sub>Zn a -30 °C*

La reacción se efectuó con 0.044 g (0.012 mmol) de Cu(OTf)<sub>2</sub>, 0.012 g (0.02 mmol) del ligante fosforamidito (S,R,R)-**123a** en 5 mL de tolueno, 0.1 g (1 mmol) de 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** en 1.0 mL de tolueno (enjuagando con 1 mL de disolvente) y 0.5 mL (1.1 mmol) de solución 2 M de Me<sub>2</sub>Zn en tolueno. Después de agitar a -30 °C por 18 h se agregó 0.1 mL de MeOH, seguido de 5 mL de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter. El éter se eliminó en el rotavapor y la mayor cantidad del tolueno por destilación (Kugelrohr 50 °C/70) dando 0.19 g de material que se destiló en el Kugelrohr (92 °C/ 50), obteniéndose 0.11 g de una mezcla de la enona **19** y tolueno.

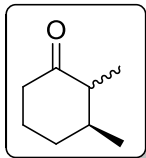
- *Lote b: Reacción con Me<sub>2</sub>Zn a -5 °C*

Se llevó a cabo la reacción como en el lote anterior, con la diferencia de que la reacción se realizó a -5 °C en lugar de a -30 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a -5 °C por 19 h se agregó 0.7 mL de MeOH, seguido de 5 mL de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter. El éter se eliminó en el rotavapor y la mayor cantidad del tolueno por destilación (Kugelrohr 50 °C/50) dando 0.17 g de material que se destiló en el Kugelrohr (92 °C/50), obteniéndose 0.12 g de enona **19** y tolueno.

- *Lote c: Reacción con Me<sub>2</sub>Zn a t.a.*

Se llevó a cabo la reacción de la misma manera que en el lote anterior, pero con la diferencia de que la reacción se efectuó a t.a. por 17 h, obteniéndose, después de evaporar el éter y el tolueno, 0.28 g de material que se destiló en el Kugelrohr (92 °C/57), dando 0.17 g de una mezcla de la enona **19** y tolueno

### Adición conjugada asimétrica sobre la 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** empleando Me<sub>3</sub>Al

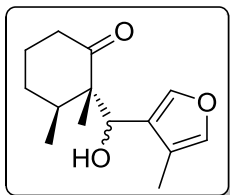


#### ➤ **(2R,3S)- y (2S,3S)-2,3-Dimetilciclohexanona 3a, 3b**

En un tubo tipo Schlenk se colocó 0.007 g (0.02 mmol) de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0.019 g (0.036 mmol) del ligante fosoramidito (*S,R,R*)-**123a**, se evacuó el sistema y después de llenarlo con una atmósfera de Ar se añadió 2.5 mL de éter seco y se agitó a t.a. por 1 h. La solución se enfrió a -30 °C, se adicionó 0.95 mL (1.9 mmol) de una solución 2 M de Me<sub>3</sub>Al en hexano seguido a los 15 min de 0.1 g (0.9 mmol) de 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** en 0.5 mL de éter, enjuagando con 1 mL más de éter. La mezcla de reacción se agitó durante 19 h a -30 °C, se agregó 0.2 mL de MeOH seguido de 5 mL de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.14 g de material que se destiló en el Kugelrohr (100 °C/50), obteniéndose 0.096 g (0.76 mmol, 83.5% de rendimiento) de una mezcla diastereoisomérica de las (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-dimetilciclohexanonas **3a**, **3b**.

■ Mezcla de (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-Dimetilciclohexanonas **3a**, **3b**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1710 (C=O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.64-2.17 (m), 2.15-1.40 (m), 1.06 (d, *J* = 6.3), 1.04 (d, *J* = 6.6), 0.99 (d, *J* = 6.6), 0.84 (d, *J* = 7.2).

**Adición conjugada-condensación aldólica en tándem enantioselectiva sobre la 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** con  $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , el ligante fosforamidito  $(S,R,R)$ -**123a** y el 4-metil-3-furaldehído **139****



- **(2S,3S)-2-[(R)-Hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]- y (2S,3S)-2-[(S)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanonas **140a** y **140b****
- ✓ Lote a: Con 0.012 eq. de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y 0.024 eq. del ligante fosforamidito  $(S,R,R)$ -**123a**

En un tubo tipo Schlenk se colocó 0.014 g (0.04 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  seco (130 °C/20 por 1 h; lit.<sup>107</sup> 130 °C/20) y 0.041 g (0.076 mmol) del ligante fosforamidito  $(S,R,R)$ -**123a**, se evacuó el sistema y se llenó con una atmósfera de Ar, se añadió 10.5 mL de éter anhidro y se agitó por 1 h a t.a. La solución se enfrió a -30 °C, se adicionó 3.2 mL (6.4 mmol) de una solución 2 M de  $\text{Me}_3\text{Al}$  en tolueno y se agitó por 15 min. A la solución amarilla verdosa resultante se le agregó 0.36 g (3.2 mmol) de 2-metil-2-ciclohexen-2-ona **19** en 4 mL de éter, enjuagando con 3 mL más de disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a -30 °C, se añadió 0.43 g (3.8 mmol) de 4-metil-3-furaldehído **139** en 4 mL de éter, enjuagando con 3 mL más de disolvente, se llevó a -20 °C en donde se agitó por 2 h y por último se mantuvo a -5 °C por 30 min. La solución de color verde se vertió en 18 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se agitó a t.a. durante 4 h (cambiando primero a una coloración blanca y finalmente a azul), se filtró al vacío y el filtrado se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.87 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 10%, 15%, 20%, 30%), aislándose 0.028 g (0.051 mmol, 67% de rendimiento) de la amida fosfórica **199** como un sólido blanco (p.f.: 113-115 °C, acetona), 0.45 g (1.9 mmol, 59.5% de rendimiento) de la (2S,3S)-2-[(R)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona **140a** como un sólido blanco (p.f.: 30-32 °C, hexano) y 0.091 g de la (2S,3S)-2-[(S)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona **140b** impura. Este último material se repurificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:acetona 85:15), obteniéndose 1.5 mg (0.005 mmol, 7% de rendimiento) del 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol **203** como un sólido color crema (p.f.: 213-214 °C, éter etílico-hexano; lit.<sup>109</sup> 207-210 °C) y 0.06 g (0.25 mmol, 8% de rendimiento) del aldol *trans-anti* **140b** como un sólido blanco (p.f.: 83-84 °C, éter etílico-hexano), para un total de 0.51 g (2.18 mmol, 67.5% de rendimiento) de la mezcla diastereoisomérica de los aldoles *trans-syn* **140a** y *trans-anti* **140b**. Las estructuras del

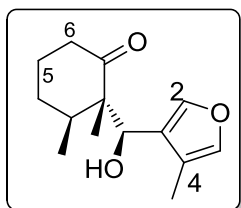
aldol *trans-anti* **140b** (éter etílico-hexano) y de la amida fosfórica **199** (acetona-hexano) se establecieron por difracción de rayos X.

En otro lote que se efectuó de la manera descrita anteriormente, empleando 0.021 g (0.057 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y 0.059 g (0.11 mmol) del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** en 15 mL de éter anhidro, 4.6 mL (9.2 mmol) de una solución 2 M de  $\text{Me}_3\text{Al}$  en tolueno, 0.5 g (4.5 mmol) de la enona **19** en 4 mL de éter (enjuagando con 6 mL de disolvente) y 0.6 g (5.45 mmol) del furano aldehído **139** en 4 mL de éter (enjuagando con 6 mL de disolvente), se obtuvo 1.4 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 90:10, 85:15, 80:20, 70:30), aislándose 0.53 g (2.3 mmol, 50% de rendimiento) del aldol *trans-syn* **140a**, 0.06 g (0.11 mmol, 99% de rendimiento) de la amida fosfórica **199** y 0.23 g del aldol *trans-anti* **140b** impuro. Este último material se repurificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:acetona 85:15), obteniéndose 4.3 mg (0.015 mmol, 14% de rendimiento) del (*S*)-binol **203** y 0.15 g del aldol *trans-anti* **140b** impuro. De este último material, se repurificó 0.062 g por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seguido de acetona) dando 32 mg del aldol *trans-anti* **140b** impuro y 13 mg (0.1 mmol) del 3-(1-hidroxietil)-4-metilfurano **204**.

✓ Lote b: Con 0.02 eq. de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y 0.04 eq. del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a**

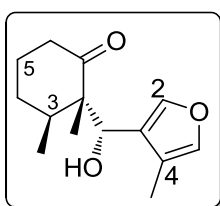
Se llevó a cabo la reacción de la misma manera utilizando 0.034 g (0.091 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y 0.098 g (0.18 mmol) del ligante fosforamidito (*S,R,R*)-**123a** en 15 mL de éter anhidro, 4.6 mL (9.2 mmol) de una solución 2 M de  $\text{Me}_3\text{Al}$  en tolueno, 0.51 g (4.5 mmol) de la enona **19** en 4 mL de éter (enjuagando con 10 mL de disolvente) y 0.6 g (5.45 mmol) del furano aldehído **139** en 4 mL de éter (enjuagando con 6 mL de disolvente), obteniéndose 0.54 g (2.3 mmol, 50% de rendimiento) del aldol *trans-syn* **140a**, 0.12 g del aldol *trans-anti* **140b** impuro y 0.061 g (0.11 mmol, 60% de rendimiento) de la amida fosfórica **199**.

En otros lotes cuando el crudo de reacción se seca tan solo a 50 mm Hg, es posible aislar también de la purificación por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  mezclas del furano aldehído **139** y las (*2R,3S*)- y (*2S,3S*)-2,3-dimetilciclohexanonas **3a**, **3b**.

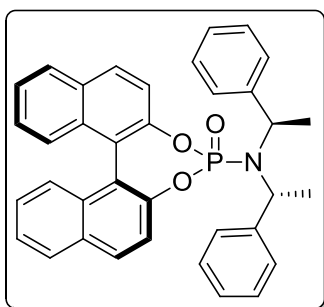


**140a**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3100 (OH), 1692 (C=O), 1456, 1051, 1012, 807, 787 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.17-7.14 (m, 2 H, H-2 y H-5 furano), 4.40 (d,  $J = 11.0$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.94 (d que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $J = 11.0$ , 1 H, OH), 2.54-2.44 (m, 1 H,  $\text{O}=\text{CCH}$ -

H<sub>a</sub>), 2.37-2.28 (m, 1 H, O=CCH-H<sub>b</sub>), 2.02 (d,  $J = 0.8$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.99-1.89 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH-H<sub>a</sub>-5), 1.65-1.54 (m, 3 H, CHCH<sub>2</sub>, CH-H<sub>b</sub>-5), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (d,  $J = 6.8$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 219.9 (C=O), 140.6 (CH-2 furano), 139.2 (CH-5 furano), 126.1 (C-4 furano), 120.4 (C-3 furano), 70.7 (CH-OH), 55.8 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>-6), 36.9 (CH-3), 29.7 (CH<sub>2</sub>-4), 24.0 (CH<sub>2</sub>-5), 17.1 (CH<sub>3</sub>C), 15.1 (CH<sub>3</sub>CH), 8.2 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 236 (2) M<sup>+</sup>, 126 (77) [M-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 111 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 237.1491, observado 237.1490 (error -0.2 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = +42.2$  ( $c = 1.46$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.5$  (hexano:AcOEt 7:3).



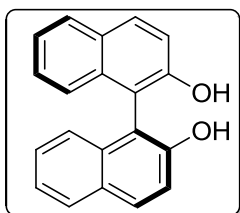
► **140b**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3600-3300 (OH), 1692 (C=O), 1455, 1058, 1034, 867, 800 (furano); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.38 (d,  $J = 1.6$ , 1 H, H-2 furano), 7.15 (q,  $J = 1.2$ , 1 H, H-5 furano), 4.66 (d,  $J = 8.4$ , 1 H, CHOH), 3.00 (d que desaparece con D<sub>2</sub>O,  $J = 8.4$ , 1 H, OH), 2.57 (ddd,  $J = 12.8, 11.2, 6.0$ , 1 H, O=CCH-H<sub>a</sub>), 2.42- 2.30 (m, 2 H, O=CCH-H<sub>b</sub>, CHCH<sub>3</sub>), 2.04-2.00 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-5), 2.02 (d,  $J = 0.8$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.87-1.54 (m, 3 H, CH-H<sub>b</sub>-5, CH<sub>2</sub>-4), 0.99 (d,  $J = 6.8$ , 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 218.0 (C=O), 141.8 (CH-2 furano), 139.0 (CH-5 furano), 126.0 (C-4 furano), 120.1 (C-3 furano), 68.5 (CH-OH), 57.1 (C), 39.3 (CH<sub>2</sub>-6), 38.6 (CH-3), 29.8 (CH<sub>2</sub>-4), 26.0 (CH<sub>2</sub>-5), 15.5 (CH<sub>3</sub>CH), 14.6 (CH<sub>3</sub>C), 8.5 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 236 (8) M<sup>+</sup>, 126 (67) [M-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 111 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; EMAR-IE calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  $m/z$  M<sup>+</sup> 236.1412, observado de 236.1413 (error +0.0 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = +41.2$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.43$  (hexano:AcOEt 7:3); sistema de cristal: monoclinico, bloques incoloros.



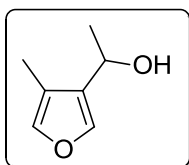
► **199-acetona**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1704 (C=O, acetona), 1287 (P=O), 1230, 1148 (P-O), 1064, 961 (C-N-P); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.98 (d,  $J = 8.7$ , 2 H, aromáticos), 7.93-7.85 (m, 2 H, aromáticos), 7.50-7.39 (m, 4 H, aromáticos), 7.33 (d,  $J = 8.7$ , 2 H aromáticos), 7.29-7.18 (m, 2 H, aromáticos), 7.08 (s, 10 H, CH fenilos), 4.57 (c,  $J = 6.9$ , 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 4.51 (c,  $J = 6.9$ , 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> acetona), 1.79 (d,  $J = 6.9$ , 6 H, 2 CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 206.9 (C=O, acetona), 149.1 (C), 148.9 (C), 146.7 (C), 146.6 (C), 141.3 (2 C), 132.6 (C), 132.4 (C), 131.8 (C), 131.2 (CH), 131.1 (C), 130.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (4 CH), 127.7 (4 CH), 127.5 (CH),



127.0 (2 CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.4 (CH), 121.7 (2 CH), 120.4 (CH), 120.4 (CH), 54.8 (CHCH<sub>3</sub>), 54.7 (CHCH<sub>3</sub>), 30.9 (2 CH<sub>3</sub> acetona), 20.3 (2 CH<sub>3</sub>); **199** EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 555 (11) M<sup>+</sup>, 451 (35) [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 450 (100) [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 436 (44) [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>3</sub>)CHN]<sup>+</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = +355.8$  (*c* = 1.62, CHCl<sub>3</sub>); [lit.<sup>108</sup>:  $[\alpha]_D = +384.1$  (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>)]; sistema de cristal: monoclínico, prismas incoloros.



► **203**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3507, 3433 (O-H), 1216, 1183, 1145 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.98 (d, *J* = 8.9, 2 H, 2 CH), 7.89 (d, *J* = 7.8, 2 H, 2 CH), 7.39 (d, *J* = 8.9, 4 H, 4 CH), 7.39-7.27 (m, 2 H, 2 CH), 7.15 (d, *J* = 7.8, 2 H, 2 CH), 5.10-4.60 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 2 H, OH);  $[\alpha]_D^{20} = -21.2$  (*c* = 1.00, THF [lit.<sup>109</sup>  $[\alpha]_D = -34.0$  (*c* = 1.00, THF)]); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar) 286 (100) M<sup>+</sup>.

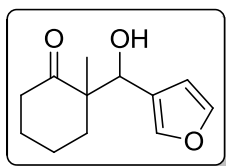


► **204**: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.33-7.30 (m, 1 H, CH, H-2 furano), 7.16 (q, *J* = 1.2, CH, H-5 furano), 4.82 (cd, *J* = 6.6, 0.6, CH), 2.06 (dd, *J* = 1.2, 0.4, CH<sub>3</sub>Ar), 1.64 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, O-H), 1.51 (d, *J* = 6.6, CHCH<sub>3</sub>).

### Recuperación de la (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-dimetilciclohexanonas **3a,3b**, de una mezcla formada por estas cetonas y el 4-metil-3-furaldehído **139**

A 0.71 g de una mezcla del 4-metil-3-furaldehído **139** y de la (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-dimetilciclohexanonas **3a,3b** en 30 mL de acetona se le adicionó, gota a gota y a 0 °C, reactivo de Jones hasta que la coloración anaranjada del reactivo permaneció. Se añadió isopropanol, se evaporó el disolvente y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con soluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor, dando 0.29 g de material que se destiló en el Kugelrohr (100 °C/50), obteniéndose 0.25 g de la mezcla de (2*R*,3*S*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-dimetilciclohexanonas **3a, 3b**.

## Resultados de la reacción de la 2-metilciclohexanona con el 3-furaldehído



### ➤ 2-[Hidroxi(3-furanil)metil]-2-metilciclohexanona **206**

✓ *Lote a: Empleando LDA y ZnCl<sub>2</sub> en éter*

A una solución de LDA, generada por reacción a -78 °C y bajo atmósfera de Ar en 0.5 mL de éter anhidro de 0.2 mL (1.4 mmol) de *N,N*-diisopropilamina anhidra y 0.68 mL (1.36 mmol) de una solución 2 M de *n*-BuLi en hexano, se le adicionó 0.21 g (1.85 mmol) de 2-metilciclohexanona en 0.5 mL de éter (enjuagando con 0.3 mL más de disolvente). La solución se llevó a -5 °C en un periodo de 80 min y se añadió 3.6 mL (3.6 mmol) de una solución 1 M de ZnCl<sub>2</sub> en éter. A la suspensión resultante se le adicionó 0.17 g (1.8 mmol) de 3-furaldehído destilado (Kugelrohr 70 °C/15) en 0.5 mL de éter, enjuagando con 1.3 mL más de disolvente y se agitó a -5 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de una solución al 20% de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.11 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 75:25, 50:50), obteniéndose 23 mg (0.11 mmol, 6% de rendimiento) de la 2-[hidroxi(3-furanil)metil]-2-metilciclohexanona **206**, 16.7 mg (0.074 mmol, 4% de rendimiento) de la 2-(1-hidroxi-2-metilciclohexil)-6-metilciclohexanona **207** y 6.4 mg (0.031 mmol, 2% de rendimiento) de la 2-[hidroxi(3-furanil)metil]-6-metilciclohexanona **208**.

✓ *Lote b: Empleando LDA y ZnCl<sub>2</sub> en alta dilución de éter a -5 °C*

Se efectuó la reacción de la manera descrita anteriormente, con la diferencia de que una vez que la reacción llegó a -5 °C se adicionó 24 mL más de éter seguido del ZnCl<sub>2</sub> y el aldehído. Después de agitar la suspensión de color mamey a -5 °C por 30 min, se vertió en 35 mL de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.08 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 75:25), obteniéndose 7 mg (0.03 mmol, 2% de rendimiento) del aldol **207** y 9 mg (0.04 mmol, 2% de rendimiento) del aldol **206**.

✓ *Lote c: Empleando LDA y ZnCl<sub>2</sub> en alta dilución de éter a -78 °C*

A una solución de LDA, generada por reacción a -78 °C y bajo atmósfera de Ar en 0.8 mL de éter anhidro de 0.25 mL (1.8 mmol) de *N,N*-diisopropilamina y 0.76 mL (1.5 mmol) de una solución 2 M de *n*-BuLi en hexano, se le adicionó 0.21 g (1.84 mmol) de 2-metilciclohexanona en 0.5 mL de éter, enjuagando con 1 mL más de disolvente. Después de agitar la solución a -78 °C por 3 h, se añadió 24 mL de éter, se llevó a -5 °C en un periodo de 2¼ h y se agregó 3.6 mL (3.6 mmol) de una solución 1 M de ZnCl<sub>2</sub> en éter. A la suspensión resultante se le adicionó 0.17 g (1.8 mmol) de 3-furaldehído en 0.5

mL de éter, enjuagando con 1 mL más de disolvente y se agitó a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  por  $1\frac{3}{4}$  h. La mezcla de reacción se vertió en una solución al 20% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (35 mL) y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.12 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5, 75:25), obteniéndose 3.2 mg (0.014 mmol, 1% de rendimiento) del aldol **207** y 5.3 mg (0.025 mmol, 1% de rendimiento) del aldol **206**.

✓ *Lote d: Empleando LDA y  $\text{ZnCl}_2$  en éter a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 3 h*

Se llevó a cabo la reacción como se describió en el lote c, con la diferencia de que no se adicionó los 24 mL de éter. Después de agregar el  $\text{ZnCl}_2$  y el aldehído, la mezcla de reacción se agitó a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 h y se vertió en 20 mL de una solución al 20% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La reacción se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.14 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5, 75:25 y 50:50), obteniéndose 21 mg (0.094 mmol, 5% de rendimiento) del aldol **207**, 11 mg (0.05 mmol, 3% de rendimiento) del aldol **206** y 2.8 mg (0.013 mmol, 1% de rendimiento) del aldol **208**.

✓ *Lote e: Empleando LDA y  $\text{ZnCl}_2$  en éter-DME*

A una solución de LDA generada por reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar en 2.5 mL de éter anhidro (de 0.25 mL (1.8 mmol) de *N,N*-diisopropilamina y 0.68 mL (1.36 mmol) de una solución 2 M de *n*-BuLi en hexano) se le adicionó 0.2 g (1.8 mmol) de 2-metilciclohexanona en 1 mL de DME anhidro, enjuagando con 1 mL más de disolvente. La solución se llevó a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un periodo de  $2\frac{1}{2}$  h y se añadió de una sola vez 0.9 mL (0.9 mmol) de una solución 1 M de  $\text{ZnCl}_2$  en éter. La mezcla de reacción se agitó por 10 min y se le adicionó 0.18 g (1.8 mmol) de 3-furaldehído en 1 mL de DME, enjuagando con 1 mL más de disolvente y se agitó a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 10 min. La suspensión se vertió en 10 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.1 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5, 75:25), obteniéndose 1.2 mg (0.005 mmol, 0.3% de rendimiento) del aldol **207** y 3.5 mg (0.017 mmol, 1% de rendimiento) del aldol **206**.

✓ *Lote f: Empleando  $\text{TiCl}_4$*

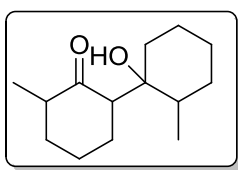
A 0.186 g (1.9 mmol) de 3-furaldehído y 0.21 g (1.86 mmol) de 2-metilciclohexanona en 3.6 mL de tolueno anhidro se le adicionó, bajo atmósfera de Ar, 0.02 mL (0.18 mmol) de  $\text{TiCl}_4$ , poniéndose la solución café oscura. Después de agitar a t.a por 4 h, se agregó 0.18 g (1.8 mmol) más de 3-furaldehído en 2 mL de tolueno y se agitó por 65 h. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual extrayendo con éter,

haciendo lavados con agua previos al lavado con solución saturada de NaCl hasta que se alcanzó un pH = 8, dando 0.22 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 75:25), obteniéndose 8.8 mg (0.04 mmol, 2% de rendimiento) del aldol **206**, 4.3 mg (0.02 mmol, 1% de rendimiento) del aldol **208** y 57 mg (0.3 mmol, 16% de rendimiento) de la 2-[(3-furanil)metilén]-6-metilciclohexanona **209**.

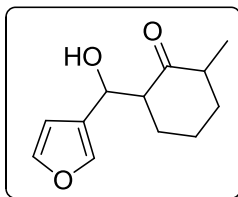
✓ Lote g: Empleando Ti(OiPr)<sub>4</sub>

A 0.2 g (1.8 mmol) de 2-metilciclohexanona y 0.18 g (1.8 mmol) de 3-furaldehído en 3 mL de tolueno anhidro se le adicionó, bajo atmósfera de Ar, 0.05 mL (0.16 mmol) de Ti(OiPr)<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 64 h (sin que ocurriera reacción) y se calentó por 8½ h a 105 °C. La solución se enfrió a t.a. y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, haciendo lavados con agua previos al lavado con solución saturada de NaCl hasta que se alcanzó un pH = 6, dando 0.22 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5 y 75:25), obteniéndose 0.1 g (0.55 mmol, 30.5% de rendimiento) de la enona **209**.

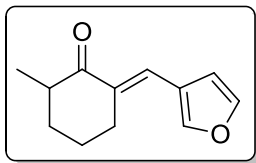
► 2-[Hidroxi(3-furanil)metil]-2-metilciclohexanona **206**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3600-3100 (O-H), 1701 (C=O), 1453, 1160, 1024, 873, 795 (furano); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.40-7.30 (m, H-2 y H-5 furano), 6.40-6.33 (m, H-4 furano), 4.93 (d, *J* = 5.0, CH-O), 4.90 (d, *J* = 3.0, CH-O), 3.88 (d que desaparece con D<sub>2</sub>O, *J* = 3.0, OH), 3.15 (d que desaparece con D<sub>2</sub>O, *J* = 5.0, OH), 2.80-2.46 (m, <sup>6</sup>CH-H<sub>a</sub>), 2.44-2.27 (m, <sup>6</sup>CH-H<sub>b</sub>), 2.18-1.42 (3 m, 3 CH<sub>2</sub>), 1.22 (s, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, CH<sub>3</sub>).



► **207**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3600-3400 (O-H), 1694 (C=O); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.69 (d que desaparece con D<sub>2</sub>O, *J* = 1.2, 1 H, OH), 2.71 (ddd, *J* = 13.1, 5.3, 1.2, 1 H, CH-C=O), 2.47-2.24 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CHC=O), 2.16-1.12 (m, 15 H), 1.00 (d, *J* = 6.6, 1 H, CH<sub>3</sub>CHC=O), 0.87 (d, *J* = 6.2, 1 H, CH<sub>3</sub>CH).



► **208**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3600-3100 (O-H), 1706 (C=O), 1455, 1162, 1026, 874, 799 (furano); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.42-7.36 (m, 2 H, H-2 y H-5 furano), 6.42 (t, *J* = 1.4, 1 H, H-4), 4.87 (d, *J* = 9.2, 1 H, CH-O), 3.40-3.30 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 2.81-2.55 (m, 2 H, 2 CH), 2.00-1.34 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.20 (d, *J* = 7.2, 3 H, CH<sub>3</sub>).

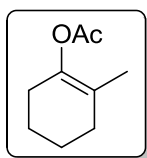


● **209**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1678 (C=O), 1599 (C=C), 1456, 1144, 1084, 1027, 1003, 870, 792, 738;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.65-7.63 (m, 1 H, CH vinílico), 7.46-7.44 (m, 1 H, H-2 furano), 7.34 (t,  $J = 1.7$ , 1 H, H-5 furano), 6.58 (d,  $J = 1.7$ , 1 H, H-4 furano), 2.97-2.80 (m, 1 H, O=CCH), 2.70-2.50 (m, 1 H, CH-H), 2.50-2.32 (m, 1 H, CH-H), 2.15-1.88 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.86-1.48 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.20 (d,  $J = 6.8$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 203.6 (C=O), 144.4 (CH, furano), 143.3 (CH, furano), 134.8 (C), 126.3 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 122.0 (C, furano), 111.2 (CH-4, furano), 43.8 (CH), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 190 (100)  $\text{M}^+$ , 162 (19)  $[\text{M}-\text{CO}]^+$  y 147 (22)  $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3]^+$ .

### Resultados de la reacción del acetato de 2-metil-1-ciclohexenilo 210 con el 3-furaldehído

#### ● Formación del éster de enol 210

A 0.28 g (2.5 mmol) de 2-metilciclohexanona en 3 mL de  $\text{CCl}_4$  se le agregó 1.25 mL (13 mmol) de  $\text{Ac}_2\text{O}$  y 1.8 mg (0.012 mmol) de una solución al 70% de  $\text{HClO}_4$ , poniéndose la solución amarilla verdosa y posteriormente anaranjada. La reacción se agitó por 3 h a t.a., se vertió en una mezcla fría ( $0^\circ\text{C}$ ) de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y pentano (2 mL de cada uno) y se adicionó  $\text{NaHCO}_3$  sólido bajo agitación vigorosa hasta alcanzar un pH = 8. Se trabajó de la manera usual extrayendo con pentano, dando 0.4 g de material (sin secar con la bomba de vacío) que se destiló en el Kugelrohr ( $81-86^\circ\text{C}/18$ ; lit.<sup>115</sup>  $81-86^\circ\text{C}/18$ ), obteniéndose 0.35 g (2.2 mmol, 93% de rendimiento) del acetato de 2-metil-1-ciclohexenilo **210**.



● **210**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1754 (C=O), 1228, 1213, 1107 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.13 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 2.13-1.98 (m, 4 H,  $\text{CH}_2-3$  y  $\text{CH}_2-6$ ), 1.76-1.54 (m, 4 H,  $\text{CH}_2-4$  y  $\text{CH}_2-5$ ), 1.52-1.50 (m, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 169.2 (C=O), 141.8 (C-1), 120.3 (C-2), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ).

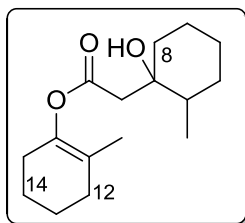
● **Reacción del acetato de 2-metil-1-ciclohexenilo **210** con el 3-furaldehído**

✓ *Lote a: En THF*

A 3.2 mL de THF anhidro se le adicionó, a 0 °C y bajo atmósfera de Ar, 2.6 mL (4.1 mmol) de una solución 1.6 M de MeLi en éter. La solución se agitó vigorosamente y se le agregó, en un periodo de  $\approx$  1 h, 0.3 g (1.95 mmol) del éster de enol **210** en 1 mL de THF. La solución amarilla se agitó durante 2 h a 0 °C, se llevó a -5 °C y se le añadió 3.9 mL (3.9 mmol) de una solución 1 M de ZnCl<sub>2</sub> en éter seguido de 0.24 g (2.44 mmol) del 3-furaldehído en 2 mL de THF, enjuagando con 1 mL más de disolvente. Después de agitar 30 min a -5 °C, la mezcla de reacción se trasvasó mediante una cánula a 45 mL de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.16 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 75:25), obteniéndose 18 mg (0.07 mmol, 3.5% de rendimiento) del 2-(1-hidroxi-2-metilciclohexil)acetato de ciclohexenilo **211**.

✓ *Lote b : En DME, purificando el crudo de reacción*

A 2.6 mL (4 mmol) de una solución 1.53 M de MeLi en éter se le agregó, a -10 °C y bajo atmósfera de Ar, 2 mL de DME anhidro y en un periodo de 10 min 0.3 g (2 mmol) del éster de enol **210** en 1 mL de DME, enjuagando con 2 mL más de disolvente. La solución se llevó a -3 °C y se le añadió 2 mL (2 mmol) de una solución 1 M de ZnCl<sub>2</sub> en éter, formándose una suspensión la cual impidió la agitación. La mezcla de reacción se agitó manualmente por 10 min y se adicionó en  $\approx$  1 min 0.2 g (2 mmol) de 3-furaldehído destilado en 1 mL de DME, enjuagando con 2 mL más de disolvente. La suspensión se agitó manualmente por 5 min, se vertió en 10 mL de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.18 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 90:10, 80:20, 70:30, 50:50), obteniéndose varias fracciones de las cuales 51 mg corresponden al éster de enol **211** (0.19 mmol, 10% de rendimiento), el cual se obtuvo como un sólido blanco (p.f.: 48-50 °C, sin recrystalizar).



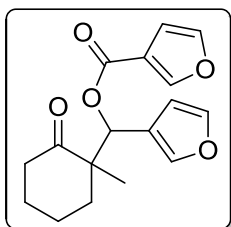
► **211**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3600-3300 (OH), 1728 (C=O), 1175, 1106 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.20-3.00 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 2.80 (d,  $J$  = 15.1, 1 H, O=CCH-H<sub>a</sub>), 2.39 (d,  $J$  = 15.1, 1 H, O=CCH-H<sub>b</sub>), 2.20-2.00 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 1.86-1.77 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-8), 1.76-1.56 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>-13, CH<sub>2</sub>-14, CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=), 1.53-1.34 (m, 6 H, CH-H<sub>b</sub>-8, CH, 2 CH<sub>2</sub>), 0.95 (d,  $J$  = 6.0,

$\text{CH}_3\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 171.8 (C=O), 141.6 (O-C=), 120.8 (=C- $\text{CH}_3$ ), 71.7 (C-OH), 43.9 (O=C- $\text{CH}_2$ ), 39.7 (CH), 36.9 ( $\text{CH}_2$ -8), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ -15), 27.1 ( $\text{CH}_2$ -12), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3\text{C=}$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ).

✓ *Lote c: En DME y llevando a cabo la oxidación del crudo de reacción con PCC*

A 2.7 mL (4.1 mmol) de una solución 1.53 M de MeLi en éter se le agregó, a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, 1 mL de DME anhidro, a continuación se adicionó en un periodo de 10 min una solución de 0.31 g (2 mmol) del éster de enol **210** en 1 mL de DME, enjuagando con 1 mL más de disolvente, seguido de 2 mL (2 mmol) de una solución 1 M de  $\text{ZnCl}_2$  en éter, el cual se añadió de manera continua. La suspensión se agitó manualmente por 10 min a  $-3\text{ }^\circ\text{C}$  y se adicionó en  $\approx 1$  min una solución de 0.2 g (2.1 mmol) de 3-furaldehído destilado en 1 mL de DME, enjuagando con 1 mL más de disolvente. La mezcla de reacción se agitó por 5 min, se vertió en 10 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.39 g de material.

El crudo de la reacción anterior se disolvió en 40 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se le adicionó 1.83 g de malla molecular 4 Å, seguido de 0.79 g (3.6 mmol) de PCC. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a t.a., se filtró sobre celita, el filtrado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporó el disolvente en el rotavapor, se secó con la bomba de vacío dando 0.52 g de residuo que se filtró a través de un columna de florisil eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dando 0.15 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5, 90:10), aislándose varias fracciones de las cuales 74 mg corresponden al 3-furancarboxilato de (3-furanil)(1-metil-2-oxociclohexil)metilo **212** (0.24 mmol, 12.5% de rendimiento), el cual se obtuvo como un sólido blanco (p.f.:  $90\text{-}92\text{ }^\circ\text{C}$ , etanol-hexano) cuya estructura se confirmó por difracción de rayos X (etanol-hexano).

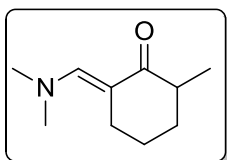


■ **212**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1722 (C=O), 1305, 1155, 1077, 1019, 1004, 969 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.00 (dd,  $J = 1.5, 0.9$ , 1 H, CH-2 furano), 7.43-7.42 (m, 1 H, CH furano), 7.40-7.38 (m, 1 H, CH furano), 7.34 (t,  $J = 1.5$ , 1 H, CH furano), 6.72 (dd,  $J = 1.8, 0.6$ , 1 H, CH furano), 6.46 (s, 1 H, CHO), 6.34 (dd,  $J = 1.8, 0.9$ , 1 H, CH furano), 2.50-2.40 (m, 2 H,  $\text{O=CCH}_2$ ), 2.20-1.64 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 1.14 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 212.2 (C=O, cetona), 161.6 (C=O, éster), 147.6 (CH furano), 143.8 (CH furano), 142.8 (CH furano), 140.8 (CH furano), 121.5 (C), 119.3

(C), 110.0 (CH), 109.8 (CH), 70.4 (CH), 52.5 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>); sistema de cristal: monoclinico, prismas incoloros.

### Síntesis de la 2-[(*N,N*-dimetilamino)metilén]-6-metilciclohexanona **214a**

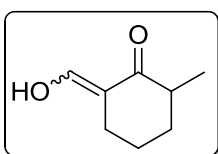
1 g (0.009 mmol) de 2-metilciclohexanona y 3.2 g (0.027 mmol) de dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida se calentaron con un baño de aceite bajo atmósfera de Ar a 110 °C durante 29 h. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó el residuo con la bomba de vacío, dando 0.56 g de material que se destiló en el Kugelrohr (30-50 °C/1), obteniéndose 0.23 g (2 mmol, 23% de rendimiento) de 2-metilciclohexanona recuperada. El residuo de la destilación se destiló en el Kugelrohr (80-100 °C, 1) dando 0.24 g (1.4 mmol, 16% de rendimiento) de la 2-[(*N,N*-dimetilamino)metilén]-6-metilciclohexanona **214a**.



► **214a**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1645 (C=O), 1549 (C=C); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.46 (t, *J* = 1.1, 1 H, CH=C), 3.07 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.80-2.50 (m, 1 H, CH), 2.40-2.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.00-1.70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.16 (d, *J* = 7.0, 3 H, CH<sub>3</sub>CH).

### Síntesis de la 2-[(*N*-fenil,*N*-metilamino)metilén]-6-metilciclohexanona **214b**

#### ● Reacción de la 2-metilciclohexanona con MeONa y HCO<sub>2</sub>Et



#### ► 2-(Hidroximetilén)-6-metilciclohexanona **215**

A 1.1 g (0.02 mmol) de MeONa en 9 mL de éter anhidro se le agregó, a 0 °C y bajo atmósfera de Ar, 0.9 g (0.008 mol) de 2-metilciclohexanona en 0.9 mL de éter, enjuagando con 1.8 mL más de disolvente. La suspensión se agitó por 10 min y se adicionó 1.1 mL (0.015 mmol) de formiato de etilo, enjuagando con 2.7 mL más de disolvente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2 h y a t.a. por 17 h, se añadió hielo-agua y se extrajo con éter, eliminando este extracto. La capa acuosa se aciduló con una solución al 10% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando después de secar a 40 mm Hg 1.09 g (7.8 mmol, 97.5% de rendimiento crudo de reacción) de la 2-(hidroximetilén)-6-metilciclohexanona **215** como un material inestable, aún guardado en el congelador.

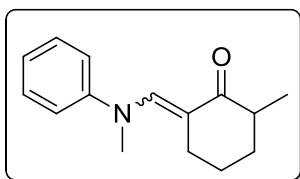
En otros lotes, parte del crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), evaporando el disolvente en el rotavapor y secando en la bomba de vacío a 40 mm Hg y otra parte, se purificó por destilación en el



Kugelrohr (90 °C/10). En este último caso, la purificación no fue del todo completa, observándose por ccf una impureza más polar y obteniéndose un líquido anaranjado.

► 2-(Hidroximetilén)-6-metilciclohexanona **215**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-3100 (O-H), 1712 (C=O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 14.60-14.40 (señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH), 8.61 (s, 1 H, CH=), 2.60-1.30 (m, 7 H, 3  $\text{CH}_2$ , CH), 1.21 (d,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ).

### ● Reacción de la 2-(hidroximetilén)-6-metilciclohexanona **215** con *N*-metilanilina



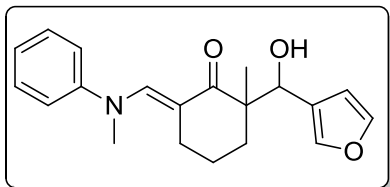
#### ► Preparación de 2-[*N*-fenil,*N*-metilamino]metilén]-6-metilciclohexanona **214b**

En un matraz bola de una boca de 25 mL, adaptado con una trampa de Dean-Stark con refrigerante y un tubo con drierita, se puso el crudo de la reacción anterior (1.09 g) con 15 mL de benceno seco, se agregó 0.88 g (8.3 mmol) de *N*-metilanilina y se calentó con un baño de aceite a 90 °C por 23 h. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se eliminó la mayor parte de la *N*-metilanilina que no reaccionó en la bomba de vacío calentando  $\approx 1$  h a 65 °C, obteniéndose 1.65 g de material, que por rmp mostró ser una mezcla de la 2-[*N*-fenil,*N*-metilamino]metilén]-6-metilciclohexanona **214b** y la *N*-metilanilina, en una relación 5.5:1. El calentamiento no se prolongó para eliminar por completo la *N*-metilanilina ya que el producto tiende a descomponerse.

En otro lote el crudo de la reacción se trató de purificar por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 90:10, 80:20), observándose que ocurre parcial hidrólisis del producto. Otra alícuota se purificó por destilación en el Kugelrohr (1 mm Hg), obteniéndose a 70 °C la *N*-metilanilina, a 118 °C la enaminona **214b** con poco de dicha amina y a 162-166 °C la enaminona parcialmente contaminada con material de descomposición.

► 2-[*N*-fenil,*N*-metilamino]metilén]-6-metilciclohexanona **214b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1712 (C=O), 1678 (C=C);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.51 (t,  $J = 1.4$ , 1 H, N-CH=), 7.40-7.20 (m, 2 H aromáticos), 7.13-6.90 (m, 3 H aromáticos), 3.41 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.44-2.28 (m, 1 H, CH), 2.16-1.40 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 1.18 (d,  $J = 7.0$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**Reacción de 2-[*N*-fenil,*N*-metilamino)metilén]-6-metilciclohexanona **214b**  
con 3-furaldehído**



✓ Lote a: Empleando LDA y ZnCl<sub>2</sub> en éter-DME

➤ **6-[*N*-Fenil,*N*-metilamino)metilén]-2-[(3-furanil)(hidroxi)metil]-2-metilciclohexanona **216****

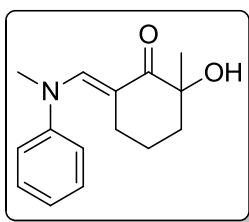
A 5.2 mL de éter anhidro se le agregó, a -78 °C y bajo atmósfera de Ar, 1 mL (7 mmol) de *N,N*-diisopropilamina anhidra (enjuagando con 5.2 mL de éter) y 5 mL (7 mmol) de una solución 1.4 M de *n*-BuLi en hexano. Después de agitar 15 min se añadió 1.04 g (4.5 mmol) de la enamina **214b** (crudo de la reacción) en 2.6 mL de DME anhidro, enjuagando con 5 mL más de DME y se agitó a 0 °C por 1 h. La solución se enfrió a -5 °C, se adicionó 2.3 mL (2.3 mmol) de una solución 1 M de ZnCl<sub>2</sub> en éter en ≈30 seg., se agitó por 15 min y se agregó en un periodo de 3 min 0.66 g (6.8 mmol) de 3-furaldehído destilado en 2.6 mL de DME, enjuagando con 4 mL más de disolvente. La mezcla de reacción se agitó por 10 min, se vertió en 40 mL de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 1.7 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 80:20, 70:30, 65:35, 60:40, 50:50), recuperándose 0.13 g (0.57 mmol, 12.5% de rendimiento) de la enamina **214b** y obteniéndose 0.87 g (2.7 mmol, 53% de rendimiento a partir de la 2-metilciclohexanona, secuencia de 3 pasos) de la 6-[*N*-Fenil,*N*-metilamino)metilén]-2-[(3-furanil)(hidroxi)metil]-2-metilciclohexanona **216** como una mezcla diastereoisómerica, correspondiendo 0.26 g (0.8 mmol, 16% de rendimiento) al aldol menos polar **216a**, el cual resultó ser un sólido blanco (p.f.: 126-127 °C, éter) y 0.61 g (1.9 mmol, 37% de rendimiento) al aldol más polar **216b**, como un sólido amarillo (p.f.: 115-118 °C, sin recristalizar).

■ 6-[*N*-Fenil,*N*-metilamino)metilén]-2-[(3-furanil)(hidroxi)metil]-2-metilciclohexanona **216a**, isómero menos polar: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3500-3100 (OH), 1630 (C=O), 1523 (C=C), 1164, 1021 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.69 (s, 1 H, CH, N-CH=), 7.41-7.30 (m, 4 H, 2 H benceno, H-2 y H-5 furano), 7.21-7.05 (m, 3 H, H benceno), 6.40 (dd, *J* = 1.5, 0.7, 1 H, H-4 furano), 4.80 (s, 1 H, CH-O), 3.49 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 2.00-1.20 (m, 7 H, 3 CH<sub>2</sub>, OH), 1.20 (s, 3 H CH<sub>3</sub>).

■ **216b**, isómero más polar IR: (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3200 (OH), 1636 (C=O), 1521 (C=C), 1181, 1157, 1105, 1067, 1041, 1021, 947 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.67 (s, 1 H, CH, N-CH=), 7.40-7.27 (m, 4 H, 2 H benceno, H-2 y H-5 furano), 7.20-7.00 (m, 3 H, H benceno), 6.35 (dd,  $J = 1.8, 1.0$ , 1 H, H-4 furano), 4.80-4.60 (señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH), 4.56 (s, 1 H, CHO), 3.46 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.00-1.20 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 1.32 (s, 3 H  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 205.6 (C=O), 147.0 (CH=), 145.6 (Cipso benceno), 142.6 (CH, furano), 140.3 (CH, furano), 128.9 (2 CH, C-3 y C-5 benceno), 126.3 (Cipso furano), 124.7 ( $^4\text{CH}$  benceno), 122.0 (2 CH, C-2 y C-6 benceno), 110.4 (C=), 110.0 (CH-4 furano), 74.3 (CH-O), 48.8 (C), 43.2 (N- $\text{CH}_3$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ); EMBR-FAB (5 eV)  $m/z$  (% ar): 327 (14)  $[\text{M}+2]^+$ , 326 (64)  $[\text{M}+1]^+$ , 325 (32)  $\text{M}^+$ , 308 (58)  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 229 (100)  $[\text{M}-\text{furanoCHO}]^+$ .

✓ Lote b: Empleando KHMDS,  $\text{ZnCl}_2$  en THF

A 0.22 g (0.95 mmol) de la enaminona **214b** (crudo de la reacción) en 2 mL de THF anhidro se le adicionó, a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, 2.3 mL (1.15 mmol) de una solución 0.5 M de KHMDS en tolueno. La solución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  por 1 h, se llevó a  $-7^\circ\text{C}$  y se agregó en  $\approx 30$  seg. 0.5 mL (0.5 mmol) de una solución 1 M de  $\text{ZnCl}_2$  en éter, se agitó por 10 min y se agregó, en un periodo de  $\approx 1$  min, 0.14 g (1.46 mmol) de 3-furaldehído destilado en 1 mL THF, enjuagando con 1 mL más de disolvente. Después de agitar 5 min, la mezcla de reacción se vertió en 7 mL de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.19 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 80:20, 70:30, 60:40, 50:50), recuperándose 38 mg (0.16 mmol, 17% de rendimiento) de la enaminona **214b** y obteniéndose 20 mg (0.08 mmol, 9% de rendimiento) de la 2-[(*N*-fenil,*N*-metilamino)metilén]-6-hidroxi-6-metilciclohexanona **217**, como un sólido anaranjado de consistencia pastosa.

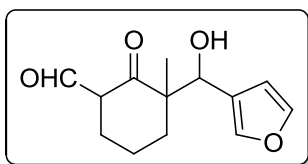


■ **217**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3150 (O-H), 1647 (C=O), 1538 (C=C), 1177, 1152, 1109, 985 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.55 (t,  $J = 1.2$ , 1 H, N-CH=), 7.40-7.26 (m, 2 H, H aromáticos), 7.20-7.00 (m, 3 H, H aromáticos), 4.00-3.50 (señal ancha que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1 H, OH), 3.46 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.10-1.20 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 202.9 (C=O), 146.4 (CH=), 145.5 (Cipso benceno), 129.0 (2 CH benceno), 124.9 (CH-4 benceno), 122.2

(2 CH benceno), 108.0 (C=), 73.9 (C-OH), 43.3 (N-CH<sub>3</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>).

**Reacción de 6-[*N*-fenil,*N*-metilamino)metilén]-2-[(3-furanil)(hidroxi)metil]-2-metilciclohexanona **216b** con soluciones al 10% de HCl y de NaOH**

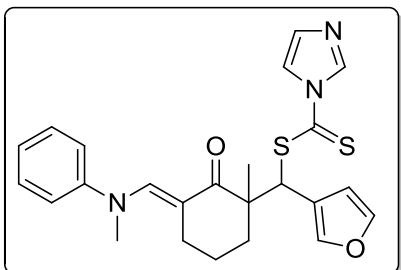
A 7 mg (0.02 mmol) del aldol **216b** en 1 mL de THF se le agregó una gota de una solución al 10% de HCl y se agitó a t.a. durante 4½ h. Se le adicionó 1 mL de THF, solución al 10% de NaOH hasta alcanzar un pH básico y se agitó a t.a. por 17 h, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se secó en la bomba de vacío, dando 3.6 mg (0.015 mmol, 71% de rendimiento, material crudo) del 3-[hidroxi(3-furanil)metil]-3-metil-2-oxociclohexancarbaldehído **218**.



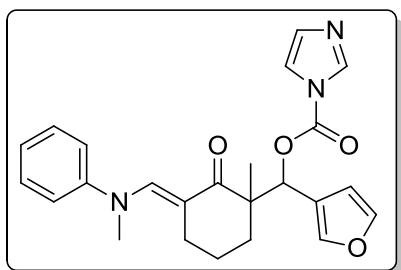
► **218**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3600-3200 (OH), 1724, 1707 (C=O), 1457, 1160, 1024 (C-O); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.05 (d, *J* = 0.8, CHO), 7.40-7.30 (m, H-2 y H-5 furano), 6.37-6.30 (m, H-4 furano), 4.93 (d, *J* = 5.0, CH-O), 3.12 (d que desaparece con D<sub>2</sub>O, *J* = 5.0, OH), 2.64-1.40 (m, 3 CH<sub>2</sub>, CHCHO), 1.14 (s, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, CH<sub>3</sub>).

**Reacción de 6-[*N*-fenil,*N*-metilamino)metilén]-2-[(3-furanil)(hidroxi)metil]-2-metilciclohexanona **216b** con TCDI y DMAP**

A 0.1 g (0.3 mmol) del aldol **216b** en 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le agregó, bajo atmósfera de Ar, 0.17 g (0.9 mmol) de TCDI y 0.08 g (0.67 mmol) de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 días, se adicionó agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 0.21 g de material sólido-líquido que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 60:40, 50:50). Se obtuvieron 2 mg (0.06 mmol, 20.5% de rendimiento) de materia prima, 0.05 g (0.11 mmol, 36% de rendimiento) del 1*H*-imidazol-1-carboditioato de [1-metil-3-((*N*-metil,*N*-fenilamino)metilén)-2-oxociclohexil](3-furanil)metilo **219** y 0.028 g (0.067 mmol, 22% de rendimiento) del 1*H*-imidazol-1-carboxilato de [1-metil-3-((*N*-metil,*N*-fenilamino)metilén)-2-oxociclohexil](3-furanil)metilo **220**, como líquidos amarillos que no se encuentran totalmente puros y los cuales aún guardados en el congelador bajo atmósfera de Ar presentan parcial descomposición.



► **219**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1644 (C=O), 1530 (C=C), 1269, 1222, 1168, 1052, 825 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.53 (s, 1 H, H-2 imidazol), 7.84 (s, 1 H, H-5 imidazol), 7.71 (s, 1 H, N-CH=), 7.50-7.46 (m, 1 H, CH aromático), 7.40-7.28 (m, 4 H, 4 CH aromáticos), 7.20-7.00 (m, 3 H, 3 CH aromáticos), 6.36 (dd,  $J = 1.8, 0.6$ , 1 H, H-4 furano), 5.35 (s, 1 H, CH), 3.47 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.20-1.50 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 1.35 (s, 3 H  $\text{CH}_3$ ).



► **220**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1765, 1727 (C=O), 1534 (C=C), 1167, 1102, 1078, 1024, 1001;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.10 (s, 1 H, H-2 imidazol), 7.61 (s, 1 H, N-CH=), 7.51 (s, 1 H, H-5 imidazol), 7.44-7.29 (m, 4 H, 4 CH aromáticos), 7.20-6.80 (m, 4 H, CH aromáticos), 6.47 (s, 1 H, CH), 6.42 (dd,  $J = 1.8, 0.8$ , 1 H, H-4 furano), 3.43 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.18-0.80 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 1.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

### Reacción de las (2S,3S)-2-[(R)-Hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]- y (2S,3S)-2-[(S)-hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanonas 140a y 140b con TCDI

#### ➤ Reacción de la (2S,3S)-2-[(R)-Hidroxi(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona 140a

✓ Lote a: Con DMAP en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

A 0.13 g (0.54 mmol) del aldol *trans-syn* **140a** en 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se le agregó bajo atmósfera de Ar 0.29 g (1.6 mmol) de TCDI y 0.15 g (1.3 mmol) de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante un día, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 85:15, 80:20, 70:30), obteniéndose 65 mg (0.18 mmol, 34% de rendimiento) del 1*H*-imidazol-1-carbodioato de ( $\zeta$ )-[(1*R*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-metil-3-furanil)metilo **224a**, como un sólido amarillo (p.f.: 147-148 °C, hexano), 10.5 mg (0.03 mmol, 6% de rendimiento) del 1*H*-imidazol-1-carbodioato de ( $\zeta$ )-[(1*R*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-metil-3-furanil)metilo **225a**, como un líquido amarillo muy viscoso y 16 mg (0.05 mmol, 9% de rendimiento) del 1*H*-imidazol-1-carboxilato de ( $\zeta$ )-[(1*S*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-metil-3-furanil)metilo **226a**, como un líquido amarillo pálido muy viscoso.

✓ *Lote b: En THF seguido de tolueno*


A 0.07 g (0.3 mmol) del aldol *trans-syn* **140a** en 2 mL de THF anhidro se le adicionó a 0 °C y bajo atmósfera de Ar 0.14 g (0.76mmol) de TCDI. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h, a t.a. por 22 h y a 56 °C por 20 h, observándose por ccf principalmente materia prima. Se evaporó el disolvente en el rotavapor, se agregó 2 mL de tolueno seco, se agitó a t.a. por 1½ h y se calentó a 100 °C por 3 h. Se evaporó el disolvente con la bomba de vacío dando 0.18 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 50:50), recuperándose 7.4 mg (0.03 mmol, 10% de rendimiento) del aldol *trans-syn* **140a** y aislándose 4 mg (0.01 mmol, 4% de rendimiento) del imidazo S-tioato **225a**.

✓ *Lote c: En 1,2-dicloroetano a 77 °C*

A 0.079 g (0.33 mmol) del aldol *trans-syn* **140a** en 1.5 mL de 1,2-dicloroetano se le agregó bajo atmósfera de Ar 0.1 g (0.58 mmol) de TCDI. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 77 °C durante 4½ h, se evaporó el disolvente en el rotavapor dando 0.19 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 50:50), obteniéndose 3 mg (0.008 mmol, 2% de rendimiento) del imidazoditioato **224a**, 46 mg (0.13 mmol, 40% de rendimiento) del imidazo S-tioato **225a** y 4.8 mg (0.014 mmol, 4% de rendimiento) del imidazocarboxilato **226a**.

✓ *Lote d: En 1,2-dicloroetano de 45°C a 58 °C*

A 0.061 g (0.26 mmol) del aldol *trans-syn* **140a** en 1 mL de 1,2-dicloroetano se le agregó bajo atmósfera de Ar 0.115 g (0.64 mmol) de TCDI. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 45 °C durante 1 h, a 53 °C por 5 h y a 58 °C por 2 h. La solución se dejó a t.a. 16 h, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 70:30, 60:40, 50:50), obteniéndose 2.5 mg (0.01 mmol, 2% de rendimiento) de materia prima, 6.4 mg (0.017 mmol, 7% de rendimiento) del imidazoditioato **224a**, 23 mg (0.066 mmol, 26% de rendimiento) del imidazo S-tioato **225a** y 1.5 mg (0.0045 mmol, 2% de rendimiento) del imidazocarboxilato **226b**.

 **Método general: Reacción de los aldoles *trans-syn* 140a y *trans-anti* 140b con TCDI**

✓ **Lotes: e-j**

En un matraz bola se disolvió el aldol *trans-syn* 140a o *trans-anti* 140b en el disolvente indicado, se adicionó bajo atmósfera de Ar el TCDI, se agitó a t.a, el tiempo señalado, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 70:30, 20:80, a no ser que se especifique otra relación).

✓ **Lote e: Reacción del aldol *trans-syn* 140a en 1,2-dicloroetano a t.a.**

0.11 g (0.46 mmol) del aldol *trans-syn* 140a, 0.21 g (1.16 mmol) de TCDI y 1 mL de 1,2-dicloroetano se agitaron a t.a. por 16 h, obteniéndose después de purificar 76 mg (0.21 mmol, 46% de rendimiento) del imidazoditioato 224a, 19.5 mg (0.056 mmol, 12% de rendimiento) del imidazo S-tioato 225a, 29 mg (0.09 mmol, 19% de rendimiento) del imidazocarboxilato 226a, 5.5 mg (0.017 mmol, 4% de rendimiento) del imidazocarboxilato 226b y 17 mg (0.06 mmol, 13% de rendimiento) de las (2S,3S)-2-[( $\zeta$ )-(1H-1-imidazolil)(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanonas 227a/b.

✓ **Lote f: Reacción del aldol *trans-syn* 140a en condiciones diluidas de 1,2-dicloroetano a t.a.**

0.1 g (0.43 mmol) del aldol *trans-syn* 140a, 0.19 g (1.05 mmol) de TCDI y 13 mL de 1,2-dicloroetano se agitaron a t.a. por 18<sup>3</sup>/<sub>4</sub> h, observándose por ccf solo las materias primas. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y el residuo se mantuvo calentando con el baño maría del rotavapor por 15 a 20 min más, obteniéndose después de purificar 48 mg (0.13 mmol, 31% de rendimiento) del imidazoditioato 224a, 24.4 mg (0.07 mmol, 16% de rendimiento) del imidazo S-tioato 225a, 5.4 mg (0.016 mmol, 4% de rendimiento) del imidazocarboxilato 226a, 4.4 mg (0.013 mmol, 3% de rendimiento) del imidazocarboxilato 226b y 22.5 mg (0.08 mmol, 18% de rendimiento) de los 1H-imidazolilos 227a/b.

✓ **Lote g: Reacción del aldol *trans-syn* 140a en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

Se hicieron dos lotes de 0.21 g (0.89 mmol) del aldol *trans-syn* 140a, 0.4 g (2.2 mmol) de TCDI y 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y se agitaron a t.a por 5 h. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y los crudos de reacción se reunieron y purificaron, obteniéndose 0.36 g (1 mmol, 56% de rendimiento) del imidazoditioato 224a, 57 mg (0.16 mmol, 9% de rendimiento) del imidazo S-tioato 225a, 69 mg (0.21 mmol, 12% de rendimiento) del imidazocarboxilato 226a, 16 mg (0.048 mmol, 3% de rendimiento) del

imidazocarboxilato **226b** y 54.5 mg (0.2 mmol, 11% de rendimiento) de los 1*H*-imidazolilos **227a/b**.

✓ *Lote h: Reacción del aldol trans-syn 140a en CHCl<sub>3</sub>*


0.1 g (0.42 mmol) aldol *trans-syn* **140a**, 0.19 g (1.06 mmol) de TCDI y 1.4 mL de CHCl<sub>3</sub> se agitaron a t.a. por 1 día. Se obtuvo después de purificar 0.12 g del imidazoditioato **224a** contaminado con el 1*H*-imidazol-1-carbotiolato de *O*-etilo **228**, 11 mg (0.031 mmol, 7% de rendimiento) del imidazo *S*-tioato **225a**, 17 mg (0.05 mmol, 12% de rendimiento) del imidazocarboxilato **226a** y 13 mg (0.046 mmol, 11% de rendimiento) de los 1*H*-imidazolilos **227a/b**.

*Lote i: Reacción del aldol trans-anti 140b en 1,2-dicloroetano*

0.11 g (0.46 mmol) del aldol *trans-anti* **140b**, 0.2 g (1.13 mmol) de TCDI y 1.5 mL de 1,2-dicloroetano se agitaron a t.a. por 15 h. Se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 70:30, 60:40, 50:50) 9 mg (0.038 mmol, 8.5% de rendimiento) de materia prima y 81 mg (0.22 mmol, 48% de rendimiento) del 1*H*-imidazol-1-carboditioato de (epi- $\zeta$ )-[(1*R*,2*S*)-1,2-dimetil-6-oxociclohexil](4-metil-3-furanil)metilo **224b** y 25 mg (0.075 mmol, 17% de rendimiento) de una mezcla de los imidazocarboxilatos **226c** y **226d**.

✓ *Lote j: Reacción del aldol trans-anti 140b en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*

0.2 g (0.86 mmol) del aldol *trans-anti* **140b**, 0.38 g (2.16 mmol) de TCDI y 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se agitaron a t.a. por 5½ h. El crudo de reacción se reunió con los provenientes de dos lotes más de 0.19 g (0.8 mmol) del aldol *trans-anti* **140b** cada uno. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 80:20, 70:30) dando 0.36 g (0.98 mmol, 40% de rendimiento) del imidazoditioato **224b** y 0.1 g (0.3 mmol, 12% de rendimiento) de una mezcla de los imidazocarboxilatos **226c** y **226d**, los cuales se encuentran en una relación 1:0.78.

 *Método general: Reacción del aldol trans-syn 140a con TCDI en CDCl<sub>3</sub> o CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (lotes k-m)*

Se disolvió el aldol *trans-syn* **140a** en 0.65 mL de disolvente deuterado, se agregó el TCDI y se determinó el espectro de <sup>1</sup>H RMN a diferentes intervalos de tiempo. Se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 70:30, 20:80).



✓ *Lote k: Con  $\text{CDCl}_3$  seguido de  $\text{CHCl}_3$*

0.02 g (0.085 mmol) del aldol *trans-syn* **140a** y 0.04 g (0.23 mmol) de TCDI en  $\text{CDCl}_3$ . Después de 24 h sin observar reacción, se adicionó 0.5 mL de  $\text{CHCl}_3$ , notándose que a los 20 min empieza la reacción del EtOH con el TCDI, dando el 1*H*-imidazol-1-carbotiolato de O-etilo **228**. Pasadas 27 h la relación de materia prima:**224a**:**225a**:**226a** fue de 1:0.33:0.18:0.26 y después de 4 días ya no existe materia prima. Se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se reunió con el obtenido en el lote l.

✓ *Lote l: Con  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{CHCl}_3$*

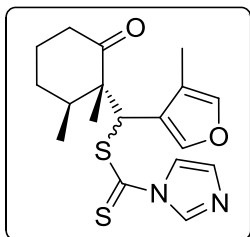
0.023 g (0.1 mmol) del aldol *trans-syn* **140a** y 0.044 g (0.25 mmol) de TCDI se disolvieron en 0.35 mL de  $\text{CDCl}_3$  y 0.35 mL de  $\text{CHCl}_3$ . A las 3 h la reacción del TCDI con el EtOH ya era completa dando el carbotiolato **228**, pero se necesitaron 91 h para que ya no se observara materia prima por  $^1\text{H}$  RMN. Se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se reunió con el lote k, obteniéndose después de purificar 0.046 g del imidazoditioato **224a** contaminado con el carbotiolato **228**, 8 mg (0.023 mmol, 12% de rendimiento) del imidazo S-tioato **225a**, 11 mg (0.034 mmol, 18% de rendimiento) del imidazocarboxilato **226a** y 0.6 mg (0.0018 mmol, 1% de rendimiento) del imidazocarboxilato **226b**.

✓ *Lote m: Con  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$*

0.095 g (0.4 mmol) del aldol *trans-syn* **140a**, 0.044 g (0.25 mmol) de TCDI en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

Proporciones Relativas				
tiempo	Materia Prima	<b>224a</b>	<b>225a</b>	<b>226a</b>
5½ h	1.0	0.087	0.08	0.039
6½ h	1.0	0.2	0.17	0.1
7 h	1.0	0.31	0.24	0.17
7½ h	1.0	0.53	0.36	0.3
8 h	0.91	1.0	0.62	0.6
8½ h	0.5	1.0	0.52	0.62
9 h	0.3	1.0	0.4	0.52
9½ h	0.14	1.0	0.42	0.49
23½ h	-	1.0	0.22	0.27

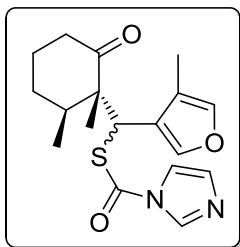
Se evaporó el disolvente, obteniéndose después de purificar 0.068 g (0.19 mmol, 47% de rendimiento) del imidazoditioato **224a**, 15 mg (0.04 mmol, 11% de rendimiento) del imidazo S-tioato **225a** y 22 mg (0.067 mmol, 17% de rendimiento) del imidazocarboxilato **226a**.



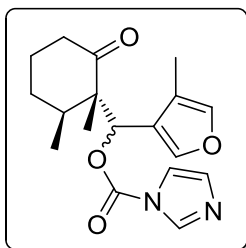
► **224a**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1697 (C=O), 1461, 1367, 1272, 1216, 1052, 997, 821;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.52-8.50 (m, 1 H, H-2 imidazol), 7.81 (t,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 imidazol), 7.23 (d,  $J = 1.5$ , 1 H, H-2 furano), 7.12 (q,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 furano), 7.07 (dd,  $J = 1.5$ , 0.9, 1 H, H-4 imidazol), 5.66 (s, 1 H, CH-SC=S), 2.51 (td,  $J = 14.4$ , 6.3, 1 H, O=CCH-H<sub>a</sub>), 2.42-2.33 (m, 1 H, O=CCH-H<sub>b</sub>), 2.04 (d,  $J = 1.5$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.13-2.03 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.02-1.92 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-5), 1.74-1.44 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-4), 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 1.11 (d,  $J = 6.5$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 214.1 (C=O), 201.7 (C=S), 143.5 (CH-2 furano), 139.4 (CH-5 furano), 136.0 (CH-2 imidazol), 130.6 (CH-4 imidazol), 124.0 (C furano), 120.2 (C furano), 118.0 (CH-5 imidazol), 59.4 (C), 50.9 (CHS), 38.2 (CH<sub>2</sub>-6), 37.7 (CHCH<sub>3</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>-4), 24.4 (CH<sub>2</sub>-5), 16.4 (CH<sub>3</sub>C), 15.7 (CH<sub>3</sub>CH), 9.3 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (Jeol GCmate, 70 eV)  $m/z$  (% ar): 362 (12) M<sup>+</sup>, 219 (100) [M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>CS<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 363.1201, observado 363.1198 (error -0.8 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -453.0$  ( $c = 0.71$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.5$  (hexano:AcOEt 1:1).

► **224b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1704 (C=O), 1464, 1367, 1271, 1221, 1051, 1003, 826;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.65-8.55 (m, 1 H, H-2 imidazol), 7.81 (t,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 imidazol), 7.60 (dd,  $J = 1.8$ , 0.3, 1 H, H-2 furano), 7.12-7.09 (m, 1 H, H-5 furano), 7.09 (dd,  $J = 1.5$ , 0.9, 1 H, H-4 imidazol), 5.42 (s, 1 H, CH-SC=S), 2.56 (td,  $J = 13.0$ , 6.0, 1 H, O=CCH-H<sub>a</sub>), 2.35-2.29 (m, 1 H, O=CCH-H<sub>b</sub>), 2.29-2.21 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.17 (d,  $J = 1.2$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.06-2.00 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-5), 1.82-1.77 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.71-1.58 (m, 2 H, CH-H<sub>b</sub>-5, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.13 (d,  $J = 6.5$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C),  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 214.1 (C=O), 199.4 (C=S), 144.9 (CH-2 furano), 138.8 (CH-5 furano), 135.9 (CH-2 imidazol), 130.6 (CH-4 imidazol), 124.0 (C furano), 120.4 (C furano), 118.0 (CH-5 imidazol), 59.0 (C), 49.2 (CHS), 40.0 (CHCH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>-6), 30.3 (CH<sub>2</sub>-4), 25.8 (CH<sub>2</sub>-5), 16.8 (CH<sub>3</sub>CH), 16.3 (CH<sub>3</sub>C), 9.1 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (Jeol GCmate, 70 eV)  $m/z$  (% ar): 362 (7) M<sup>+</sup>, 219 (100) [M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>CS<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 95 (87) [M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>CS<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB

calculado para  $C_{18}H_{23}N_2O_2S_2$   $m/z$   $[M+H]^+$  363.1201, observado de 363.1205 (error +1.0 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = +71.8$  ( $c = 1.53$ ,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.54$  (hexano:AcOEt, 4:6).



► **225a:** IR (película)  $cm^{-1}$ : 1702 (C=O), 1683 (S-C=O), 1467, 1364, 1292, 1270, 1218, 1099, 1055, 888;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.27-8.25 (m, 1 H, H-2 imidazol), 7.49 (t,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 imidazol), 7.21 (d,  $J = 2.0$ , 1 H, H-2 furano), 7.15-7.14 (m, 1 H, H-5 furano), 7.10-7.09 (m, 1 H, H-4 imidazol), 4.94 (s, 1 H, CHS), 2.53 (td,  $J = 14.2, 6.5$ , 1 H, O=C-CH- $H_a$ ), 2.41-2.35 (m, 1 H, O=C-CH- $H_b$ ), 2.10-2.02 (m, 1 H,  $CHCH_3$ ), 2.03 (d,  $J = 1.0$ ,  $CH_3Ar$ ), 2.02-1.95 (m, 1 H, CH- $H_a$ -5), 1.73-1.59 (m, 2 H,  $CH_2$ -4), 1.61-1.48 (m, 1 H, CH- $H_b$ -5), 1.36 (s, 3 H,  $CH_3C$ ), 1.02 (d,  $J = 7.0$ , 3 H,  $CH_3CH$ );  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 214.2 (C=O), 168.5 (S-C=O), 143.0 (CH-2 furano), 139.4 (CH-5 furano) 135.5 (CH-2 imidazol), 130.3 (CH-4 imidazol), 124.1 (C-4 furano), 119.9 (C-3 furano), 116.0 (CH-5 imidazol), 58.0 (C), 44.7 (CH-S), 38.3 ( $CH_2$ -6), 37.9 ( $CHCH_3$ ), 30.3 ( $CH_2$ -4), 24.6 ( $CH_2$ -5), 17.2 ( $CH_3C$ ), 15.5 ( $CH_3CH$ ), 8.2 ( $CH_3Ar$ ); EMBR-IE (Jeol GCmate, 70 eV)  $m/z$  (% ar): 346 (14)  $M^+$ , 219 (82)  $[M-C_3H_3N_2COS]^+$ ; 95 (100)  $[C_3H_3N_2C=O]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $C_{18}H_{23}N_2O_3S$   $m/z$   $[M+H]^+$  347.1429 observado 347.1429 (error +0.0 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -140.0$  ( $c = 0.80$ ,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.44$  (hexano:AcOEt, 4:6).

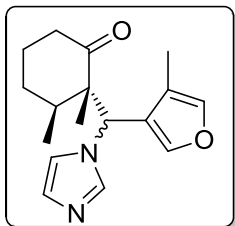


► **226a:** IR (película)  $cm^{-1}$ : 1759 (O-C=O), 1709 (C=O, cetona), 1471, 1389, 1317, 1287, 1242, 1175, 1096, 1056, 1001, 948;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.16-8.15 (m, 1 H, H-2 imidazol), 7.45 (d,  $J = 1.5$ , 1 H, H-2 furano), 7.43 (t,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 imidazol), 7.17 (q,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 furano), 7.06 (dd,  $J = 1.5, 0.5$ , 1 H, H-4 imidazol), 6.17 (s, 1 H, CHO), 2.46 (ddd,  $J = 14.5, 10.0, 5.5$ , 1 H, O=C-CH- $H_a$ ), 2.37-2.30 (m, 1 H, O=C-CH- $H_b$ ), 2.12-2.04 (m, 1 H,  $CHCH_3$ ), 2.08 (d,  $J = 1.0$ , 3 H,  $CH_3Ar$ ) 1.98-1.90 (m, 2 H, CH- $H_a$ -4, CH- $H_a$ -5), 1.75-1.65 (m, 1 H, CH- $H_b$ -5), 1.64-1.55 (m, 1H, CH- $H_b$ -4), 1.28 (s, 3 H,  $CH_3C$ ), 0.98 (d,  $J = 7.0$ , 3 H,  $CH_3CH$ );  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 211.5 (C=O, cetona), 148.5 (O-C=O), 143.3 (CH-2 furano), 139.7 (CH-5 furano), 137.2 (CH-2 imidazol), 130.7 (CH-4 imidazol), 120.8 (C-4, furano), 120.2 (C-3, furano), 117.2 (CH-5 imidazol), 74.7 (CHO), 56.8 (C), 39.6 ( $CH_2$ -6), 36.9 ( $CHCH_3$ ), 29.4 ( $CH_2$ -4), 23.5 ( $CH_2$ -5), 16.0 ( $CH_3C$ ), 15.9 ( $CH_3CH$ ), 8.6 ( $CH_3Ar$ ); EMBR-IE (Jeol GCmate,

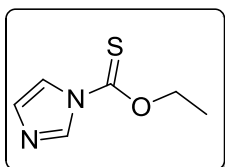
70 eV)  $m/z$  (% ar): 330 (5)  $M^+$ , 219 (77)  $[M^+-C_3H_3N_2CO_2]^+$ , 111 (66)  $[C_3H_3N_2CO_2]^+$ , 95 (100)  $[C_3H_3N_2C=O]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $C_{18}H_{23}N_2O_4$   $m/z$   $[M+H]^+$  331.1658, observado 331.1662 (error +1.3 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -1.8$  ( $c = 1.20$ ,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.35$  (hexano:AcOEt, 4:6).

■ **226b**: IR (película)  $cm^{-1}$ : 1761 (O-C=O), 1705 (C=O, cetona), 1471, 1388, 1318, 1290, 1241, 1176, 1095, 1057, 1000;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.04 (s, 1 H, H-2 imidazol), 7.48 (d,  $J = 1.6$ , 1 H, H-2 furano), 7.33 (t,  $J = 1.4$ , 1 H, H-5 imidazol), 7.21-7.19 (m, 1 H, H-5 furano), 7.04-7.02 (m, 1 H, H-4 imidazol), 6.31 (s, 1 H, CH-O), 2.71-2.33 (m, 2 H, O=C-CH<sub>2</sub>), 2.19 (d,  $J = 1.2$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.08-1.96 (m, 2 H, CH-H<sub>a</sub>-5, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.96-1.82 (m, 2 H, CH-H<sub>b</sub>-5, CH<sub>3</sub>CH), 1.70-1.58 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.54 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 0.88 (d,  $J = 7.2$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 212.0 (C=O, cetona), 147.6 (O-C=O), 141.9 (CH-2 furano), 139.8 (CH-5 furano), 136.9 (CH-2 imidazol), 130.6 (CH-4 imidazol), 121.0 (C, furano), 120.2 (C, furano), 117.0 (CH-5 imidazol), 72.9 (CH-O), 56.1 (C), 41.6 (CH<sub>3</sub>CH), 38.5 (CH<sub>2</sub>-6), 28.9 (CH<sub>2</sub>-4), 24.1 (CH<sub>2</sub>-5), 18.0 (CH<sub>3</sub>C), 15.3 (CH<sub>3</sub>CH), 8.6 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 330 (4)  $M^+$ , 219 (100)  $[M-C_3H_3N_2CO_2]^+$ , 95 (34)  $[C_3H_3N_2C=O]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $C_{18}H_{23}N_2O_4$   $m/z$   $M^+$  330.1580, observado 330.1585 (error +1.8 ppm).

■ Mezcla de diastereoisómeros **226c**, **226d**: IR (película)  $cm^{-1}$ : 1758 (O-C=O), 1709 (C=O, cetona), 1469, 1390, 1317, 1287, 1242, 1174, 1094, 1056, 999;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: **226c**, **226d**: 8.06 (s, H-2 imidazol), 7.54 (d,  $J = 1.5$ , H-2 furano), 7.36-7.33 (m, H-5 imidazol), 7.21-7.18 (m, H-5 furano), 7.07-7.03 (m, H-4 imidazol), 6.37 (s, CHO), 2.57-2.34 (m, O=C-CH<sub>2</sub>), 2.16 (d,  $J = 1.2$ , CH<sub>3</sub>Ar), 2.20-1.57 (m, 2 CH<sub>2</sub>, CH), 1.17 (s, CH<sub>3</sub>C), 1.13 (s, CH<sub>3</sub>C), 1.01 (d,  $J = 6.9$ , CH<sub>3</sub>CH), 1.00 (d,  $J = 6.9$ , CH<sub>3</sub>CH); isómero mayoritario **226c**:  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 211.9 (C=O, cetona), 148.2 (O-C=O), 143.2 (CH-2 furano), 139.8 (CH-5 furano), 137.3 (CH-2 imidazol), 130.9 (CH-4 imidazol), 121.0 (C, furano), 120.5 (C, furano), 117.2 (CH-5 imidazol), 75.0 (CH-O), 56.7 (C), 38.7 (CH<sub>2</sub>-6), 37.6 (CH<sub>3</sub>CH), 29.3 (CH<sub>2</sub>-4), 23.9 (CH<sub>2</sub>-5), 15.9 (CH<sub>3</sub>C), 15.0 (CH<sub>3</sub>CH), 8.9 (CH<sub>3</sub>Ar); algunas señales del isómero minoritario **226d**:  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 212.7 (C=O, cetona), 148.4 (O-C=O), 130.9 (CH-4 imidazol), 78.4 (CH-O), 55.6 (C), 38.3 (CH<sub>2</sub>-6), 37.2 (CH<sub>3</sub>CH), 28.6 (CH<sub>2</sub>-4), 23.7 (CH<sub>2</sub>-5), 15.3 (CH<sub>3</sub>C), 14.5 (CH<sub>3</sub>CH).



Mezcla de diastereoisómeros **227**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1702 (C=O), 1069 (C-O);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: señales del isómero mayoritario **227a**: 7.53-7.52 (m, H-2 imidazol), 6.98 (s, H-4 imidazol), 6.89 (t,  $J = 1.0$ , H-5 imidazol), 6.67 (d,  $J = 2.0$ , H-2 furano), 6.55-6.53 (m, H furano-5), 5.34 (dd,  $J = 2.3, 1.0$ , CH-N), 2.22-2.13 (m, O=C-CH- $\text{H}_a$ ), 2.13-2.06 (m, O=C-CH- $\text{H}_b$ ), 1.80-1.72 (m, 1 H, CH- $\text{H}_a$ -5), 1.78 (d,  $J = 1.5$ ,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 1.60-1.54 (m, CH- $\text{H}_a$ -4), 1.48-1.40 (m, CH- $\text{H}_b$ -4), 1.42-1.22 (m, CH- $\text{H}_b$ -5,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.12 (s,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 0.84 (d,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 213.0 (C=O, cetona), 145.8 (CH-5 furano), 140.4 (C-4 furano), 136.8 (CH-2 imidazol), 129.8 (CH-4 imidazol), 125.6 (CH-N), 117.5 (CH-5 imidazol), 114.2 (C-3 furano), 85.5 (CH-2 furano), 54.5 (C), 41.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ -6), 28.8 ( $\text{CH}_2$ -4), 23.6 ( $\text{CH}_2$ -5), 19.6 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.8 ( $\text{CH}_3\text{Ar}$ );  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: señales isómero minoritario **227b**: 7.55-7.53 (m, H-2 imidazol), 7.07 (s, H-4 imidazol), 6.87 (t,  $J = 1.0$ , H-5 imidazol), 6.55-6.53 (m, H furano-5), 6.31 (d,  $J = 2.0$ , H-2 furano), 5.59 (dd,  $J = 2.3, 1.0$ , CH-N), 2.60-2.51 (m, O=C-CH- $\text{H}_a$ ), 2.37-2.22 (m, O=C-CH- $\text{H}_b$ ), 2.13-2.06 (m,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.06-1.98 (m, CH- $\text{H}_a$ -4), 2.00-1.72 (m,  $\text{CH}_2$ -5), 1.82 (d,  $J = 1.5$ ,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 1.60-1.42 (m, CH- $\text{H}_b$ -4), 0.82 (d,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0.53 (s,  $\text{CH}_3\text{C}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz)  $\delta$  ppm: 212.7 (C=O, cetona), 145.9 (CH-5 furano), 141.1 (C-4 furano), 136.5 (CH-2 imidazol), 129.6 (CH-4 imidazol), 127.5 (CH-N), 117.1 (CH-5 imidazol), 114.0 (C-3 furano), 84.3 (CH-2 furano), 54.6 (C), 43.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2$ -6), 28.7 ( $\text{CH}_2$ -4), 23.1 ( $\text{CH}_2$ -5), 18.9 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.7 ( $\text{CH}_3\text{Ar}$ ). **227**: EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 288 (6)  $[\text{M}+2]^+$ , 287 (39)  $[\text{M}+1]^+$ , 286 (59)  $\text{M}^+$ , 219 (100)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2]^+$ , 161 (80)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}]^+$ , 95 (65)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2-\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  287.1760, observado 287.1758 (error -0.4 ppm).



**228**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1467, 1388, 1328, 1280, 1232, 1119, 1096, 1011, 961, 834, 745, 657;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.36-8.34 (m, 1 H, H-2 imidazol), 7.64 (t,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 imidazol), 7.03 (dd,  $J = 1.5, 0.9$ , 1 H, H-4 imidazol), 4.73 (c,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (t,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 184.3 (C=S), 136.7 (CH-2), 130.7 (CH-4), 117.8 (CH-5), 69.7 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 156 (100)  $\text{M}^+$ , 68 (57)  $[\text{imidazol}]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$   $m/z$   $\text{M}^+$  156.0357, observado 156.0357 (error +4.6 ppm).

### Reacción del TCDI con $\text{CHCl}_3$

0.04 g (0.24 mmol) de TCDI en 1 mL de  $\text{CHCl}_3$  se agitó a t.a bajo atmósfera de Ar por 2 h. Se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 80:20) dando 0.03 g (0.18 mmol) de 1-*H*-imidazol-1-carbotiolato de *O*-etilo **228**.

➤ **Demostración de que los 1-*H*-imidazolilos **227a/b** no proviene de la reacción del imidazol con el imidazoditioato **224a**, imidazo *S*-tioato **225a**, imidazocarboxilatos **226a** ó **226b**.**

 *Método general.*

A una solución del imidazoditioato **224a**, imidazo *S*-tioato **225a**, imidazocarboxilato **226a** y imidazocarboxilato **226b** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se le adicionó el imidazol bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a t.a. el tiempo indicado, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$ .

- *Lote a: Empleando el imidazoditioato **224a***

53 mg (0.15 mmol) del imidazoditioato **224a**, 15 mg (0.22 mmol) de imidazol y 0.3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se agitó por 30 h. Después de purificar (hexano:AcOEt 80:20) se recuperó 52 mg (0.14 mmol, 97% de rendimiento) del compuesto **224a**.

- *Lote b: Empleando el imidazo *S*-tioato **225a***

52 mg (0.15 mmol) del imidazo *S*-tioato **225a**, 16 mg (0.24 mmol) de imidazol y 0.3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se agitó durante 20 h. Después de purificar (hexano:AcOEt 70:30) se recuperó 47 mg (0.14 mmol, 90% de rendimiento) del compuesto **225a**.

- *Lote c: Empleando el imidazocarboxilato **226a***

49 mg (0.15 mmol) del imidazocarboxilato **226a**, 15 mg (0.23 mmol) de imidazol y 0.3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se agitó durante 1 día. Después de purificar (hexano:AcOEt 70:30) se recuperó 47 mg (0.14 mmol, 96% de rendimiento) del compuesto **226a**.

- *Lote d: Empleando el imidazocarboxilato **226b***

30 mg (0.09 mmol) del imidazocarboxilato **226b**, 11 mg (0.16 mmol) de imidazol y 0.3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se agitó durante un día. Después de purificar (hexano:AcOEt 50:50) se recuperó 28 mg (0.08 mmol, 93% de rendimiento) del compuesto **226b**.

## Reacción del imidazoditioato **224a**, imidazoditioato **224b** y imidazo *S*-tioato **225a** con ACHN y *n*-Bu<sub>3</sub>SnH en tolueno

### Método general de reacción con ACHN y *n*-Bu<sub>3</sub>SnH en tolueno

En un matraz bola se colocó el compuesto a tratar **224a**, **224b** o **225a** con el ACHN en tolueno. La solución se desoxigenó mediante ultrasonido y burbujando Ar durante 20 min, se calentó con un baño de aceite a 75 °C, se agregó el *n*-Bu<sub>3</sub>SnH y se continuó el calentamiento por el tiempo indicado. Se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>.

#### ✓ Lote a: Reacción con el imidazoditioato **224a**

0.22 g (0.6 mmol) del imidazoditioato **224a**, 0.046 g (0.19 mmol) de ACHN, 0.32 mL (1.2 mmol) de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH y 2.2 mL de tolueno anhidro se calentaron por 2 h, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2) 0.127 g (0.58 mmol, 95% de rendimiento) de (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **222a**, como un sólido blanco (p.f. 65-67 °C, MeOH), cuya configuración absoluta se determinó por difracción de rayos X (metanol-hexano) empleando el método de dispersión anómala.

#### ✓ Lote b: Reacción con el imidazoditioato **224b**

0.073 g (0.2 mmol) del imidazoditioato **224b**, 0.016 g (0.065 mmol) de ACHN, 0.11 mL (0.4 mmol) de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH y 0.7 mL de tolueno anhidro se calentaron por 3 h, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2) 0.033 g (0.15 mmol, 74.5% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a**.

En otro lote que se efectuó con 0.1 g (0.28 mmol) del imidazoditioato **224b**, 0.02 g (0.09 mmol) de ACHN, 0.15 mL (0.56 mmol) de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH en 1 mL de tolueno anhidro calentando a 75 °C por 10 h, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5 y 70:30) 8 mg (0.035 mmol, 12.5% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a**, 14 mg (0.055 mmol, 19% de rendimiento) de (2*R*,3*S*)-2-[(*epi*- $\zeta$ )-mercapto(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona **229b** y 19.1 mg (0.053 mmol, 19% de rendimiento) de materia prima.

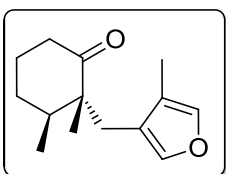
#### ✓ Lote c: Reacción con el imidazo *S*-tioato **225a**

0.026 g (0.076 mmol) del imidazo *S*-tioato **225a**, 6 mg (0.023 mmol) de ACHN, 0.04 mL (0.15 mmol) de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH y 0.3 mL de tolueno anhidro se calentaron por 9 h, obteniéndose después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 90:10) 0.017 g (0.07 mmol, 91% de rendimiento) de (2*R*,3*S*)-2-[( $\zeta$ )-

mercapto(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona **229a**, como un sólido blanco (p.f.: 78-80 °C, pentano).

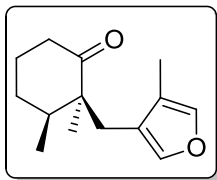
En otro lote que se efectuó con 0.1 g (0.3 mmol) del imidazo S-tioato **225a**, 0.026 g (0.1 mmol) de ACHN, 0.18 mL (0.67 mmol) de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH en 1.1 mL de tolueno anhidro, calentando durante 9½ h, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2) 5 mg (0.024 mmol, 8% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a**, 21 mg (0.08 mmol, 27% de rendimiento) de la β-mercapto cetona **229a**, 19 mg de una mezcla de **229a:222b:229b** en una relación de 1:0.8:0.18 determinada por <sup>1</sup>H RMN, conteniendo además trazas de la cetona **222a** y 6 mg de una mezcla de **222b:229a:229b** en una relación de 1:0.33:0.21 determinada por <sup>1</sup>H RMN.

En otro lote que se efectuó con 0.15 g (0.43 mmol) del imidazo S-tioato **225a**, 0.032 g (0.13 mmol) de ACHN, 0.24 mL (0.86 mmol) de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH en 1.5 mL de tolueno anhidro, calentando durante un día, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2) 45 mg de una mezcla de **229a:222a** en una relación 1:0.33 y 19 mg de una mezcla de **222b:229b** en una relación 1:0.11 determinada por <sup>1</sup>H RMN.

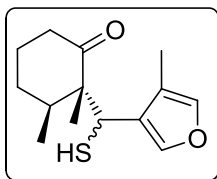


**222a**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1701 (C=O), 1456, 1144, 1047, 801 (furano); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.13-7.12 (m, 1 H, H-5 furano), 7.06 (s, 1 H, H-2 furano), 2.83 (dd, *J* = 15.0, 0.75, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-furano), 2.48 (d, *J* = 15.0, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-furano), 2.42-2.37 (m, 2 H, O=C-CH<sub>2</sub>), 2.01-1.88 (m, 2 H, CHCH<sub>3</sub>, CH-H<sub>a</sub>-5), 1.95 (d, *J* = 1.5, 3 H CH<sub>3</sub>Ar), 1.85-1.79 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.70-1.61 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-5), 1.60-1.50 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 0.95 (d, *J* = 7.0, CHCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 215.7 (C=O), 141.4 (CH-2 furano), 138.8 (CH-5 furano), 121.3 (C furano), 121.9 (C furano), 53.5 (CH<sub>3</sub>C), 38.4 (CH<sub>2</sub>-6), 37.7 (CH), 29.2 (CH<sub>2</sub>-4), 29.2 (ArCH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>-5), 19.0 (CH<sub>3</sub>C), 16.0 (CH<sub>3</sub>CH), 8.4 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (Jeol GCmate, 70 eV) *m/z* (% ar): 220 (10) M<sup>+</sup>, 96 (77) [M-C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O]<sup>+</sup>, 95 (100) [M-C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 221.1542, observado 221.1543 (error +0.6 ppm); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.1 (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.51 (hexano:AcOEt 85:15); sistema cristalino: ortorrómbico, prismas incoloros. Configuración Absoluta: 2*R*,3*S*.





► **222b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 1455, 1052, 788 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.13-7.11 (m, 1 H, H-5 furano), 7.06-7.04 (m, 1 H, H-2 furano), 2.89 (d,  $J = 15.5$ , 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.58-2.49 (m, 1 H, O=C-CH-H<sub>a</sub>), 2.42 (d,  $J = 15.5$ , 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.41-2.32 (m, 1 H, O=C-CH-H<sub>b</sub>), 1.92 (d,  $J = 0.6$ , 3 H  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.00-1.50 (m, 5 H, 2  $\text{CH}_2$ , CH), 1.09 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.06 (d,  $J = 6.6$ , 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ).



► **229a**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2594 (S-H), 1701 (C=O), 1461, 1434, 1146, 1046, 797 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.21-7.20 (m, 1 H, H-2 furano), 7.13 (q,  $J = 1.2$ , 1 H, H-5 furano), 4.05 (d,  $J = 9.6$ , 1 H,  $\text{CHSH}$ ), 2.41-2.28 (m, 2 H, O=C-CH-H<sub>a</sub>,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.28-2.17 (m, 1 H, O=C-CH-H<sub>b</sub>), 2.20 (d que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $J = 9.6$ , 1 H, SH), 2.05 (d,  $J = 0.8$ , 3 H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.00-1.83 (m, 2 H, CH-H<sub>a</sub>-5, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.81-1.69 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-5), 1.65-1.51 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.37 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 0.86 (d,  $J = 6.8$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 214.3 (C=O), 140.5 (CH-2 furano), 139.1 (CH-5 furano), 125.9 (C-3 furano), 119.3 (C-4 furano), 56.6 (C), 39.5 (CHSH), 39.1 (O=CCH<sub>2</sub>), 39.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 29.2 (CH<sub>2</sub>-4), 24.2 (CH<sub>2</sub>-5), 17.4 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 8.2 ( $\text{CH}_3\text{Ar}$ ); EMBR-IE (Jeol GCmate, 70 eV)  $m/z$  (% ar): 252 (44)  $\text{M}^+$ , 127 (78)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}]^+$ , 126 (77)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}]^+$ , 111 (100)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$ , 32 (100)  $[\text{S}]^+$ , 28 (100)  $[\text{CO}]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  253.1262, observado 253.1255 (error -2.9 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -79.1$  ( $c = 0.66$   $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.5$  (hexano:AcOEt 85:15).

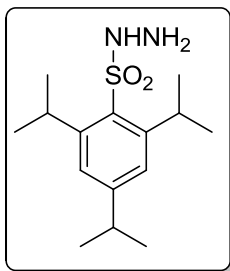
► **229b**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 2568 (S-H), 1704 (C=O), 1455, 1150, 1054, 946, 876, 798 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.43 (d,  $J = 1.5$ , 1 H, H-2 furano), 7.15 (q,  $J = 1.5$ , 1 H, H-5 furano), 4.19 (d,  $J = 8.2$ , 1 H,  $\text{CH-SH}$ ), 2.51-2.30 (m, 2 H, O=C-CH<sub>2</sub>), 2.05 (d,  $J = 1.2$ , 3 H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.08-1.46 (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ , S-H), 1.09 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 0.92 (d,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).

### Reacción de la (2*R*,3*S*)-2-[( $\zeta$ )-mercapto(4-metil-3-furanil)metil]-2,3-dimetilciclohexanona **229a** con TCDI

A 18 mg (0.07 mmol) de la  $\beta$ -mercapto cetona **229a** en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le agregó bajo atmósfera de Ar 42 mg (0.24 mmol) de TCDI. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 9 h, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 80:20) dando 24 mg (0.067 mmol, 93% de rendimiento) del imidazoditioato **224a**, como un sólido amarillo.

### Reacción del cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo con hidrato de hidrazina

#### ➤ (2,4,6-Triisopropilbencenesulfonil)hidrazina (trisilhidrazina) **232**



A 2.5 g (8.25 mmol) del cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo en 5 mL de THF se le agregó, a -10 °C y en un periodo de 15 min, 0.8 mL de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 3 h, se adicionó 2.5 mL de agua fría, se separó la capa orgánica, se lavó con solución saturada de NaCl (2 X 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente con la bomba de vacío. El material sólido obtenido se lavó con 25 mL de agua, se filtró al vacío y el residuo se lavó con 25 mL de pentano, quedando un sólido blanco que se secó en el desecador sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al alto vacío durante 26 h, dando 1.72 g (0.006 mol, 70% de rendimiento) de la (2,4,6-triisopropilbencenesulfonil)hidrazina (trisilhidrazina) **232**.

### Resultados de la reacción de la trisilhidracina **232** con la (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **222a**

#### 🚦 Método a: Empleando HOAc

A 0.04 g (0.18 mmol) de la cetona *trans*-**222a** en 1 mL de etanol se le agregó 0.07 g (0.24 mmol) de la trisilhidrazina **232** y 4 micro gotas de HOAc (adicionadas con un capilar). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 21 h, se evaporó el disolvente con la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), dando 23 mg (0.05 mmol, 29% de rendimiento) de la azina de la (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **234**, como un sólido blanco.

✚ *Método b: En THF en condiciones neutras*

A 0.047 g (0.2 mmol) de la cetona *trans*-**222a** en 1.2 mL de THF se le agregó bajo atmósfera de Ar 0.08 g (0.27 mmol) de la trisilhidrazina **232** y se agitó a t.a. por 41 h. Se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 90:10), dando 14 mg (0.03 mmol, 15% de rendimiento) de la azina **234**, 5 mg (0.02 mmol, 10.5% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a** y 19 mg (0.038 mmol, 18% de rendimiento) de la (2,4,6-triisopropilbencenesulfonil)hidrazona de la (2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona **233**, como una espuma blanca.

✚ *Método c: Con malla molecular 4 Å en THF*

A 0.051 g (0.23 mmol) de la cetona *trans*-**222a** en 1.4 mL de THF anhidro se le agregó bajo atmósfera de Ar 0.091 g de malla molecular 4 Å y 0.086 g (0.29 mmol) de la trisilhidrazina **232**. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 89 h, se filtró al vacío, se evaporó el disolvente en el rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5, 90:10), recuperándose 21 mg (0.097 mmol, 42% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a** y obteniéndose 5 mg (0.01 mmol, 4% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233**.

✚ *Método d: Con PPTS, MgSO<sub>4</sub> en THF*

A 0.066 g (0.3 mmol) de la cetona *trans*-**222a** en 2 mL de THF anhidro se le agregó 0.15 g (1.2 mmol) de MgSO<sub>4</sub>, 0.12 g (0.4 mmol) de la trisilhidrazina **232** y 0.5 mg (0.002 mmol) de PPTS. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3.5 días, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), recuperándose 20 mg (0.09 mmol, 33% de rendimiento) de materia prima y obteniéndose 13 mg (0.025 mmol, 8% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233**.

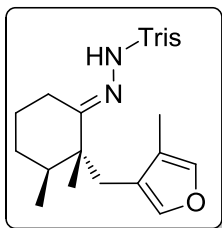
✚ *Método e: Con HBF<sub>4</sub> en CH<sub>3</sub>CN*

A 51 mg (0.23 mmol) de la cetona *trans*-**222a** en 0.5 mL de THF y 1 mL de CH<sub>3</sub>CN se le agregó 0.078 g (0.26 mmol) de trisilhidrazina **232** y una gota de una solución acuosa al 48% de HBF<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 h, se enfrió a 0 °C, se agregó 0.04 g (0.48 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>, se evaporó el disolvente en la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), dando 17 mg

(0.08 mmol, 32.5% de rendimiento) de materia prima y 50 mg (0.1 mmol, 43% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233**.

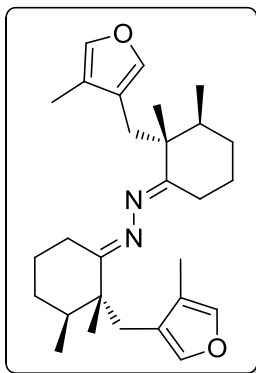
En otro lote que se efectuó con 61 mg (0.28 mmol) de la cetona *trans*-**222a**, 92 mg (0.3 mmol) de la trisilhidrazina **232**, 0.6 mL de THF, 1.2 mL de CH<sub>3</sub>CN, una gota de una solución acuosa al 48% de HBF<sub>4</sub> agitando por 4 h, seguido de la adición a 0 °C de 76 mg (0.9 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5) 8.8 mg (0.02 mmol, 7% de rendimiento) de la azina **234**, 7.4 mg (0.03 mmol, 12% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a** y 46 mg (0.09 mmol, 33% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233**.

En otro lote que se llevó a cabo con 48 mg (0.22 mmol) de la cetona *trans*-**222a**, 76 mg (0.25 mmol) de la trisilhidrazina **232**, 0.5 mL de THF, 1.0 mL de CH<sub>3</sub>CN, una gota de una solución acuosa al 48% de HBF<sub>4</sub> agitando por 2 h, seguido de la adición a 0 °C de 73 mg (0.87 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>, se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5) 18 mg (0.08 mmol, 37% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a** y 18 mg (0.036 mmol, 16% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233**.



► **233**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3300-3100 (N-H), 1601 (C=N), 1459, 1384, 1052, 757 (furano), 1324, 1158 (S=O); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.30-7.34 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, NH), 7.14 (s, H-3 y H-4 benceno), 6.99-6.96 (m, H-5 furano), 6.47 (s, H-2 furano), 4.20 (sept, *J* = 6.6, ArCH-2 y ArCH-6), 2.90 (sept, *J* = 6.6, ArCH-4), 2.72 (dd, *J* = 15.0, 0.9, furanoCH-H<sub>a</sub>), 2.38 (d, *J* = 15.0, furanoCH-H<sub>b</sub>), 2.28-2.09 (m, O=C-CH<sub>2</sub>), 1.82 (d, *J* = 1.2, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.78-1.34 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.26 (d, *J* = 6.6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.25 (d, *J* = 6.6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.22 (d, *J* = 6.6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.20 (d, *J* = 6.6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 0.88 (s, CH<sub>3</sub>C), 0.77 (d, *J* = 6.6, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 162.6 (C=N), 153.4 (C-1 benceno), 151.1 (C-2 y C-6 benceno), 141.1 (CH furano), 138.1 (CH furano), 131.2 (C-4 benceno), 123.7 (CH-3, CH-5 benceno), 120.8 (C furano), 120.5 (C furano), 46.7 (C), 37.0 (CH), 34.2 (CH), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (4 CH<sub>3</sub>), 24.6 (4 CH<sub>3</sub>), 23.5 (4 CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 8.4 (ArCH<sub>3</sub>). Por el número de señales duplicadas en <sup>1</sup>H RMN (1.26, 1.25, 1.22 y 1.2) y <sup>13</sup>C RMN (24.78, 24.6, 23.55 y 23.5) para los metilos del grupo isopropilo, se establece la presencia de los isómeros *Z* y *E* de la trisilhidrazona; EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 502 (30) [M+2]<sup>+</sup>, 501 (50) [M+1]<sup>+</sup>, 500 (42) M<sup>+</sup>, 405 (26) [C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 267 (57) [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 251 (57) [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>OS]<sup>+</sup>, 233 (100) [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 203 (57) [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O]<sup>+</sup>, 109 (58)

$[\text{C}_8\text{H}_{13}]^+$ , 95 (61)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ . EMAR-FAB calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  501.3151 observado 501.3159 (error +1.7 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -62.0$  ( $c = 1.28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



234: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1622 (C=N), 1459, 1381, 1146, 1051, 873, 788, 757 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.12 (s, 2 H, H-2 y H-5 aromáticos), 2.82 (d,  $J = 14.5$ , 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.66 (d,  $J = 14.5$ , 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.30-2.21 (m, 2 H, O=C-CH<sub>2</sub>), 1.96 (d,  $J = 0.9$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.96-1.36 (3 m, 5 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 0.92 (d,  $J = 6.6$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 165.4 (C=N), 140.8 (CH), 139.5 (CH), 121.7 (C), 121.2 (C), 46.5 (C), 37.9 (CH), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 8.6 (ArCH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 437 (32)  $[\text{M}+1]^+$ , 436 (69)  $\text{M}^+$ , 341 (39)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ , 220 (63)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$ , 219 (30)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}]^+$ , 218 (100)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}]^+$ , 217 (76)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}]^+$ , 203 (54)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}]^+$ , 95 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  437.3168, observado 437.3172 (error +0.8 ppm);  $[\alpha]_D = -11.3$  ( $c = 0.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Resultados de las reacciones de la (2,4,6-triisopropilbencenesulfonyl)hidrazona de la (2R,3S)-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexanona 233 con compuestos alquilíticos

✓ Lote a: Reacción con 4.4 equiv. de *n*-BuLi, de -78 °C a t.a.

A 39 mg (0.078 mmol) de trisilhidrazona **233** en 0.4 mL de TMEDA anhidra y 0.4 mL de hexano seco se le agregó, a -78 °C y bajo atmósfera de Ar, 0.2 mL (0.34 mmol) de una solución 1.7 M de *n*-BuLi en hexano. La mezcla de reacción anaranjada clara se agitó a -78 °C por 1 h (cambiando a un color amarillo pálido), a 0 °C otra hora y a t.a. por 3 h. Se le adicionó hielo y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 51 mg de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), recuperándose 78% de materia prima.

✓ Lote b: Reacción con 10 equiv. de *n*-BuLi, de -78 °C a t.a.

Se llevó a cabo la reacción como se describió anteriormente con 29 mg (58 mmol) de trisilhidrazona **233**, 0.3 mL de TMEDA anhidra, 0.3 mL de hexano seco y 0.34 mL (58 mol) de una solución 1.7 M de *n*-BuLi en hexano. Después de agitar a -78 °C por 2 h, la solución se mantuvo a 0 °C por 1 h y a t.a. por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se le burbujeó por 10 min CO<sub>2</sub> sublimado, a continuación se llevó a 0 °C y se le

burbujeó CO<sub>2</sub> sublimado por 5 min más, dado que el disolvente se evaporó fue necesario adicionar 0.3 mL de TMEDA anhidra y 0.3 mL de hexano seco. Después de agitar a t.a. por 2¼ h, la solución fría (0 °C) se vació en hielo y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico dando 25 mg de material. La capa acuosa se aciduló con una solución 1 N de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico dando 14 mg de residuo, cuyo espectro de <sup>1</sup>H RMN no muestra la presencia del producto. Del material que se extrajo a pH básico (25 mg) se recuperó 5.4 mg (0.011 mmol, 19% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233** después de purificar por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>.

✓ *Lote c: Reacción con 5.1 equiv. de n-BuLi, de t.a. a 55 °C*

A 12 mg (0.023 mmol) de trisilhidrazona **233** en 0.15 mL de TMEDA anhidra y 0.15 mL de hexano seco se le agregó, a t.a. y bajo atmósfera de Ar, 0.07 mL (0.12 mmol) de una solución 1.7 M de *n*-BuLi en hexano, siendo la reacción exotérmica. La mezcla de reacción de color amarillo fuerte se agitó 15 min a t.a. y se calentó de 55 °C a 30 °C por 45 min y a 55 °C por 30 min. La solución se enfrió a -78 °C, se le adicionó 0.1 mL más de TMEDA y 0.1 mL de hexano y se le burbujeó CO<sub>2</sub> sublimado por 5 min a -78 °C y por 5 min a 0 °C. La solución anaranjada clara se agitó a t.a. por 50 min, se enfrió a 0 °C, se le agregó agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico dando 9 mg de material. La capa acuosa se aciduló con solución 1 N de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico, dando 4 mg de material que por <sup>1</sup>H RMN mostró ser una mezcla compleja. El material extraído a pH básico (9 mg) se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2), obteniéndose 6 mg de material, el cual no se pudo identificar.

✓ *Lote d: Reacción con t-BuLi, a t.a. 30 min*

A 29 mg (0.06 mmol) de trisilhidrazona **233** en 0.3 mL de TMEDA anhidra y 0.3 mL de hexano seco se le adicionó, a -78 °C y bajo atmósfera de Ar, 0.25 mL (0.25 mmol) de una solución 1 M de *t*-BuLi en pentano. La solución amarilla se agitó a esta temperatura por 2 h, a 0 °C por 1 h y a t.a. por 30 min, se enfrió a -78 °C y se le burbujeó CO<sub>2</sub> sublimado por 10 min y por 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 45 min, se vertió en agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico dando 33 mg de material. La capa acuosa se aciduló con solución al 10% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico dando 3.5 mg de material. El material extraído a pH básico se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>

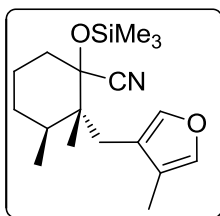
(hexano:AcOEt 98:2 y 95:5), recuperándose 20 mg (0.04 mmol, 70% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233**.

✓ *Lote e: Reacción con *t*-BuLi, a t.a. 12 h*

A 23 mg (0.045 mmol) de la trisilhidrazona **233** en 0.25 mL de TMEDA anhidra y 0.25 mL de hexano seco se le adicionó, a -78 °C y bajo atmósfera de Ar, 0.2 mL (0.2 mmol) de una solución 1 M de *t*-BuLi en pentano. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 2 h y a t.a. por 12 h. La solución amarilla se enfrió a 0 °C, se le agregó agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico, dando 22 mg de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), recuperándose 11 mg (0.022 mmol, 48% de rendimiento) de la trisilhidrazona **233**.

### Síntesis del (2*R*,3*S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilo **238**

#### ● Formación de las cianhidrinas protegidas **237**



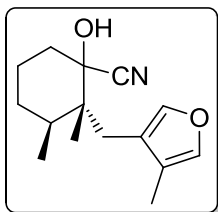
#### ➤ Eter de trimetilsililo del (1*R*,2*R*,3*S*)- y del (1*S*,2*R*,3*S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilos **237a/b**

A 0.04 g (0.18 mmol) de la cetona *trans*-**222a** en 0.6 mL de benceno seco se le agregó, bajo atmósfera de Ar, 2.7 mg (0.04 mmol) de KCN, 6.8 mg (0.026 mmol) de éter 18-corona-6 y 0.04 mL (0.3 mmol) de Me<sub>3</sub>SiCN. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, se adicionó solución saturada de NaCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 0.07 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose 55 mg (0.17 mmol, 97% de rendimiento) de una mezcla diastereoisomérica de los éteres de trimetilsililo del (1*R*,2*R*,3*S*)- y del (1*S*,2*R*,3*S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilos **237a/b**, como un líquido ligeramente amarillo. La relación en la que se encuentran la mezcla diastereoisomérica es de 1:0.35 calculada por <sup>1</sup>H RMN.

► Mezcla de diastereoisómeros: Eter de trimetilsililo del (1*R*,2*R*,3*S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilo **237a** y éter de trimetilsililo del (1*S*,2*R*,3*S*)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilo **237b**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1255 (Si-CH<sub>3</sub>), 1451, 1134, 1107, 1050, 936, 878, 845, 791, 759 (furan); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm **237a**, **237b**: 2.73 (d, *J* = 15.0, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.67 (d, *J* = 15.0, ArCH-H<sub>b</sub>), 1.92-1.18 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); señales isómero mayoritario **237a**: 7.19 (s, H-2 furano), 7.15-7.13 (m, H-5 furano), 2.01 (d, *J* = 1.2, CH<sub>3</sub>Ar), 0.92 (d, *J* = 6.9, CH<sub>3</sub>CH), 0.91

(s, CH<sub>3</sub>C), 0.20 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); señales isómero minoritario **237b**: 7.22 (s, H-2 furano), 7.17-7.15 (m, H-5 furano), 2.00 (d,  $J = 1.2$ , CH<sub>3</sub>Ar), 1.06 (s, CH<sub>3</sub>C), 0.85 (d,  $J = 6.9$ , CH<sub>3</sub>CH), 0.26 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: **237a** y **237b**: 141.1 (CH furano), 138.8 (CH furano), 122.0 (C furano), 121.7 (CN), 121.4 (C furano), 78.6 (C-O), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 8.8 (CH<sub>3</sub>); señales **237a**: 45.5 (C), 37.2 (CH), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>), 1.4 (3 CH<sub>3</sub>); señales **237b**: 44.5 (C), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 1.3 (3 CH<sub>3</sub>); EMBR-IE (Jeol GCmate 70 eV)  $m/z$  (% ar): 319 (13) M<sup>+</sup>, 96 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 95 (51) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 73 (38) [C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 320.2046, observado 320.2048 (error +0.8 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = +23.6$  ( $c = 0.44$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.7$  (hexano:AcOEt 90:10).

● **Hidrólisis de la mezcla de cianhidrinas protegidas, (1R,2R,3S)-237a y (1S,2R,3S)-237b**



➤ **(1R,2R,3S)- y (1S,2R,3S)-1-Hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilos 236a y 236b**

✓ Lote a: Hidrólisis de la mezcla de cianhidrinas protegidas puras, (1R,2R,3S)-**237a** y (1S,2R,3S)-**237b**

A 87 mg (0.27 mmol) de la mezcla de las cianhidrinas protegidas (1R,2R,3S)-**237a** y (1S,2R,3S)-**237b** en 4.3 mL de THF se le agregó 1.4 mL de una solución al 10% de HCl y se agitó a t.a. durante 19 h. Se evaporó el disolvente con la bomba de vacío, se adicionó solución saturada de NaCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 73 mg de un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose 43 mg (0.17 mmol, 63% de rendimiento) de (1R,2R,3S)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilo **236a**, como un sólido blanco (p.f.: 96-98 °C, hexano), cuya estereoquímica se estableció por difracción de rayos X (metanol-hexano) y 10 mg (0.04 mmol, 15% de rendimiento) de (1S,2R,3S)-1-hidroxi-2,3-dimetil-2-[(4-metil-3-furanil)metil]ciclohexancarbonitrilo **236b**, como un sólido blanco (p.f.: 81 °C, hexano), resultando en un total de 53 mg (0.21 mmol, 78% de rendimiento) de las cianhidrinas (1R,2R,3S)-**236a** y (1S,2R,3S)-**236b**.

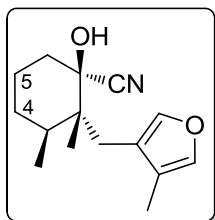


✓ Lote b: Hidrólisis de la mezcla de cianhidrinas protegidas sin purificar, (1*R*,2*R*,3*S*)-**237a** y (1*S*,2*R*,3*S*)-**237b**

A 0.19 g (0.86 mmol) de la cetona *trans*-**222a** en 2.7 mL de benceno seco se le agregó bajo atmósfera de Ar 10 mg (0.16 mmol) de KCN, 8.6 mg (0.03 mmol) de éter 18-corona-6 y 0.18 mL (1.35 mmol) de Me<sub>3</sub>SiCN. La mezcla de reacción se agitó a t.a durante 2 h, se adicionó solución saturada de NaCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 0.28 g de producto crudo.

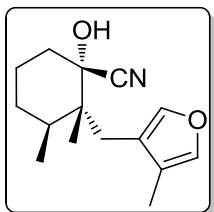
Se efectuó esta misma reacción con 0.18 g (0.8 mmol) de la cetona *trans*-**222a**, 9 mg (0.14 mmol) de KCN, 14 mg (0.05 mmol) de éter 18-corona-6, 0.17 mL (1.27 mmol) de Me<sub>3</sub>SiCN y 2.6 mL de benceno seco, obteniéndose 0.27 g de producto crudo.

Cada uno de los productos crudos anteriores se disolvió en 14 mL de THF y se le agregó 4 mL de una solución al 10% de HCl. La mezcla de reacción se agitó a t.a por 19 h, se evaporó el disolvente con la bomba de vacío, se adicionó solución saturada de NaCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando para cada lote 0.23 g de cianhidrina cruda. Se reunieron y se purificaron por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 95:5), obteniéndose 0.25 g (1 mmol, 60% de rendimiento de dos pasos) de la cianhidrina (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a**, cuya estructura se estableció por difracción de rayos X y 0.12 g (0.47 mmol, 28% de rendimiento de dos pasos) de la cianhidrina (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b**, para un total de 0.37 g (1.47 mmol, 88% de rendimiento a partir de la cetona *trans*-**222a**, dos pasos) de las cianhidrinas (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** y (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b**.



► **236a**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3365 (O-H), 2236 (CN), 1452, 1416, 1102, 1051, 1020 (furano); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.51 (s, 1 H, H-2 furano), 7.26-7.24 (m, 1 H, H-5 furano), 2.90 (s que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 2.77 (d, *J* = 15.0, 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.71 (d, *J* = 15.0, 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.06 (d, *J* = 1.2, 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.91-1.85 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-6), 1.85-1.65 (m, 4 H, CH-H<sub>b</sub>-6, CH, CH<sub>2</sub>-5), 1.56-1.45 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.35-1.23 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 141.9 (CH-2 furano), 141.1 (CH-5 furano), 122.4 (C-4 furano), 121.8 (CN), 120.3 (C-3 furano), 77.8 (C-OH), 45.2 (C), 38.9 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>-6), 32.1 (ArCH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>-4), 22.2 (CH<sub>2</sub>-5), 16.0 (CH<sub>3</sub>CH), 11.4 (CH<sub>3</sub>C), 8.8 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (Jeol GCmate 70 eV) *m/z* (% ar): 247 (6) M<sup>+</sup>, 96 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup> y 95 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>15</sub> H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 248.1651, observado 248.1647 (error

-1.6 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = +38.6$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.56$  (hexano:AcOEt 85:15); sistema cristalino: monoclinico, agujas incoloras.



► **236b**: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3200 (O-H), 2233 (CN), 1464, 1446, 1385, 1174, 1150, 1052, 1031, 998, 790 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.32 (s, 1 H, H-2 furano), 7.25-7.23 (m, 1 H, H-5 furano), 2.75 (d,  $J = 16.0$ , 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.69 (d,  $J = 16.0$ , 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.64 (d que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $J = 2.0$ , 1 H, OH), 2.11 (d,  $J = 1.5$ , 3 H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.12-2.10 (m, 1 H, CH), 2.16-1.88 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ -6), 1.74-1.63 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-5), 1.55-1.49 (m, 2 H, CH-H<sub>b</sub>-5, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.39-1.29 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.14 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 141.7 (CH-2 furano), 140.3 (CH-5 furano), 121.9 (CN), 120.4 (C-3 furano), 120.1 (C-4 furano), 76.7 (C-OH), 43.3 (C), 34.4 ( $\text{CH}_2$ -6), 30.7 (CH), 30.0 (ArCH<sub>2</sub>), 29.4 ( $\text{CH}_2$ -4), 19.4 ( $\text{CH}_2$ -5), 18.3 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 8.4 ( $\text{CH}_3\text{Ar}$ ); EMBR-IE (Jeol GCmate 70 eV)  $m/z$  (% ar): 247 (6)  $\text{M}^+$ , 96 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}]^+$ , 95 (100)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$ ; EMAR-FAB calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $m/z$  (M)<sup>+</sup> 247.1572, observado 247.1583 (error +4.2 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -9.6$  ( $c = 1.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.53$  (hexano:AcOEt 85:15).

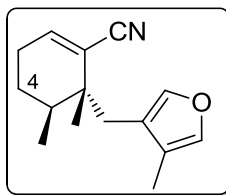
### Tratamiento de la mezcla de las cianhidrinas protegidas (1*R*,2*R*,3*S*)-237a y (1*S*,2*R*,3*S*)-237b con $\text{POCl}_3$ y piridina

A 0.032 g (0.1 mmol) de la mezcla de cianhidrinas protegidas **237a/b** en 0.25 mL (3.1 mmol) de piridina, se le agregó a 0 °C y bajo atmósfera de Ar 0.05 mL (0.53 mmol) de  $\text{POCl}_3$ . La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 min, a t.a. por 16 h y a 105 °C por 2 h, entonces se enfrió a 0 °C, se le adicionó 0.15 mL (1.85 mmol) más de piridina, 0.05 mL de  $\text{POCl}_3$  (0.53 mmol) y se calentó a 105 °C por 6¼ h. A la solución fría (0 °C) se le adicionó hielo y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, haciendo un lavado con solución al 5% de HCl y agua previo al de solución saturada de NaCl, dando 0.03 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de  $\text{SiO}_2$  (hexano:AcOEt 95:5), recuperándose 17 mg (0.05 mmol, 58% de rendimiento) de materia prima.

## Reacción de deshidratación de las cianhidrinas

(1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** y (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b**
 Método general de deshidratación

En un matraz bola se disolvió la cianhidrina (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a** o (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b** en la piridina anhidra, se enfrió a 0 °C y bajo atmósfera de Ar se adicionó el POCl<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agitó 30 min a 0 °C, 14 h a t.a. y se calentó con un baño de aceite a 93 °C por el tiempo indicado. La solución café oscura se enfrió a 0 °C, se vertió lentamente en hielo y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico. El material obtenido se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>.

➤ (5*S*,6*R*,)-5,6-Dimetil-6-[(4-metil-3-furanyl)metil]-1-ciclohexencarbonitrilo **238**

✓ Lote a: A partir de la cianhidrina (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a**

0.25 g (1 mmol) de la cianhidrina (1*R*,2*R*,3*S*)-**236a**, 1.65 mL (20 mmol) de piridina anhidra y 0.28 mL (3 mmol) de POCl<sub>3</sub> se mantuvieron 30 min a 0 °C, 14 h a t.a. y se calentaron 2 h a 93 °C. Se obtuvo después de trabajar la reacción 0.26 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2, 95:5), dando 0.16 g (0.7 mmol, 70% de rendimiento) del (5*S*,6*R*,)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanyl)metil]-1-ciclohexencarbonitrilo **238**, como un sólido blanco (p.f.: 59-60 °C, hexano), 15 mg (0.07 mmol, 7% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a** y recuperándose 31 mg (0.12 mmol, 12.5% de rendimiento) de materia prima.

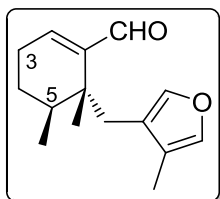
✓ Lote b: A partir de la cianhidrina (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b**

0.1 g (0.4 mmol) de la cianhidrina (1*S*,2*R*,3*S*)-**236b**, 0.7 mL (8.6 mmol) de piridina y 0.12 mL (1.3 mmol) de POCl<sub>3</sub> se mantuvieron 30 min a 0 °C, 14 h a t.a. y se calentaron 3 h a 93 °C. Después de trabajar la reacción se obtuvo 0.12 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2, 90:10), dando 29 mg (0.13 mmol, 31% de rendimiento) del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238**, 6.5 mg (0.03 mmol, 7% de rendimiento) de la cetona *trans*-**222a** y recuperándose 44 mg (0.18 mmol, 43% de rendimiento) de materia prima.

■ (5*S*,6*R*,)-5,6-Dimetil-6-[(4-metil-3-furanyl)metil]-1-ciclohexencarbonitrilo **238**: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2212 (CN), 1629 (C=C), 1457, 1380, 1144, 1047, 871, 792 (furano); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.28 (s, 1 H, H-2 furano), 7.15-7.13 (m, 1 H, H-5 furano), 6.65 (ddd, *J* = 5.2, 3.2, 0.9, 1 H, H vinílico), 2.71 (d, *J* = 15.2, 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.57 (d, *J* = 15.2, 1 H,

ArCH-H<sub>b</sub>), 2.20-2.09 (m, 1 H, =CH-CH-H<sub>a</sub>), 2.08-1.97 (m, 1 H, =CH-CH-H<sub>b</sub>), 1.96 (d,  $J = 1.2$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.73-1.63 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.63-1.54 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.46-1.34 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 0.95 (d,  $J = 6.8$ , 3 H, CH<sub>2</sub>CH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 146.2 (CH=), 140.8 (CH-2 furano), 139.0 (CH-5 furano), 122.1 (C=), 120.8 (C-3 furano), 120.4 (C-4 furano), 119.0 (CN), 40.8 (C), 32.0 (CH), 31.7 (ArCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>-4), 25.5 (CH<sub>2</sub>-3), 21.9 (CH<sub>3</sub>C), 16.3 (CH<sub>3</sub>CH), 8.5 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (Jeol GCmate 70 eV)  $m/z$  (% ar): 229 (28) M<sup>+</sup>, 96 (32) [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 95 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 230.1545, observado 230.1549 (error +1.7);  $[\alpha]_D^{20} = -88.3$  ( $c = 1.33$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.56$  (hexano:AcOEt 85:15).

**Reducción del (5S,6R)-5,6-Dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbonitrilo 238**



**(5S,6R)-5,6-Dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbaldehído 239**

A 0.056 (0.24 mmol) del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **238** en 4 mL de tolueno anhidro se le agregó, a -78 °C y bajo atmósfera de Ar, 0.5 mL (0.75 mmol) de una solución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se agitó a esta temperatura por 3 h, se agregó 1 mL de agua, se dejó llegar a t.a. ( $\approx 1\frac{1}{2}$  h), se filtró sobre celita y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.06 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2) obteniéndose 20 mg (0.087 mmol, 35.5% de rendimiento) del (5S,6R)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbaldehído **239**, como un sólido blanco.

Dado que ocurre parcial descomposición del aldehído durante la purificación por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, en lotes posteriores no se purificó el aldehído o en su defecto, se llevó a cabo una purificación parcial por cromatografía en columna de alúmina básica (éter), en cuyo caso se obtuvo 85% de rendimiento del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado impuro.

■ (5S,6R)-5,6-Dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbaldehído **239**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 1686 (C=O), 1629 (C=C), 1457, 1376, 1178, 1149, 1052, 869, 793 (furan); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.39 (s, 1 H, CH=O), 7.10-7.07 (m, 1 H, H-5 furano), 6.92 (s, 1 H, H-2 furano), 6.81 (dd,  $J = 4.7$ ,  $J = 3.0$ , 1 H, H vinílico), 3.27 (d,  $J = 15.3$ , 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.53 (d,  $J = 15.3$ , 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.41-2.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-3), 1.92 (d,  $J = 0.9$ , 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.79-1.67 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.64-1.54 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.48-

1.33 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 0.94 (d,  $J = 6.6$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 195.2 (CH=O), 155.6 (CH=), 147.2 (C=), 140.0 (CH furano), 138.7 (CH furano), 122.0 (C furano), 121.0 (C furano), 40.2 (C), 33.4 (CH), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>C), 15.5 (CH<sub>3</sub>CH), 8.5 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 233 (25) [M+1]<sup>+</sup>, 232 (82) M<sup>+</sup>, 203 (31) [M-CHO]<sup>+</sup>, 137 (87) [C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O]<sup>+</sup>, 136 (63) [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O]<sup>+</sup>, 109 (87) [C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O-CO]<sup>+</sup>, 96 (71) [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 95 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  M<sup>+</sup> 232.1463, observado 232.1465 (error 0.5 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -8.0$  ( $c = 1.24$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.6$  (hexano:AcOEt 85:15).

### Intentos de oxidación del (5S,6R)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbaldehído **239**

✚ Método a: Con AgNO<sub>3</sub>

- ✓ Lote a: Adición de soluciones acuosas de AgNO<sub>3</sub> y NaOH a una solución etanólica del aldehído

A 0.07 (0.3 mmol) del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (crudo de reacción) **239** en 1.6 mL de etanol se le agregó una solución acuosa (0.72 mL) de 0.06 g (0.35 mmol) de AgNO<sub>3</sub>, poniéndose la solución ligeramente café. El matraz se forró con papel aluminio y se le adicionó una solución acuosa (0.7 mL) de 0.054 g (1.3 mmol) de NaOH, quedando en el fondo del matraz el material de aspecto negro, como chapopote. La mezcla de reacción se dejó a t.a. 14 h y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter dando 58 mg de material. La capa acuosa se aciduló con una solución 1 N de HCl y se trabajó de la manera usual obteniéndose 12 mg de residuo, que no corresponde al ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. El material extraído a pH básico (58 mg) se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub>, aislándose 7 mg de un producto, el cual no se pudo identificar.

- ✓ Lote b: Con AgNO<sub>3</sub>

Un matraz bola, forrado con papel de aluminio, conteniendo 63 mg (0.27 mmol) del aldehído **239** (crudo de reacción) en 0.4 mL de THF y 0.8 mL de etanol se le agregó una solución acuosa (0.7 mL) de 0.056 g (0.33 mmol) de AgNO<sub>3</sub>. Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. por 2 días, se añadió 0.019 g (0.11 mmol) más de AgNO<sub>3</sub> y se agitó por 19 h más. Se evaporó el disolvente y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 72 mg de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2, 95:5), obteniéndose 3.6 mg (0.015 mmol, 6% de rendimiento) de materia prima y 3.2 mg del mismo material obtenido en el lote anterior y el cual no se pudo identificar.

- ✓ *Lote c: Adición de una solución del aldehído **239** en etanol a una solución acuosa de  $\text{AgNO}_3$  y  $\text{NaOH}$*

Un matraz bola, forrado con papel de aluminio, conteniendo una solución acuosa (0.7 mL) de 0.06 g (0.35 mmol) de  $\text{AgNO}_3$  se le adicionó una solución acuosa (0.7 mL) de 0.067 g (1.7 mmol) de  $\text{NaOH}$ , formándose una solución café. La solución se enfrió a 0 °C y se le agregó gota a gota 0.065 (0.28 mmol) del aldehído **239** (crudo de reacción) disuelto en 1.2 mL de etanol. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2¼ h y a temperatura ambiente por 15 h. La mezcla de reacción se filtró al vacío (no se observó la formación de  $\text{Ag}^0$ ), se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual dando 63 mg de material que por ccf mostró ser la materia prima.

✚ *Método b: Con  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$*

- ✓ *Lote a: Con 1.6 equiv. de  $\text{NaClO}_2$ , 0.27 equiv. de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y 1.1 equiv. de  $\text{H}_2\text{O}_2$*

A 0.065 g (0.28 mmol) del aldehído **239** en 0.3 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se le agregó una solución acuosa (0.13 mL) de 9 mg (0.075 mmol) de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , se enfrió a 10 °C y se adicionó 0.03 mL (0.3 mmol) de una solución al 35% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en agua, seguido de una solución acuosa (0.4 mL) de 0.04 g (0.44 mmol) de  $\text{NaClO}_2$ , la cual se añadió en un periodo de  $\approx$  30 min. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C por 2½ h y a t.a. por 20¼ h, se agregó 3 mg de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, haciendo un lavado con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  previo al lavado con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , dando 55 mg de una mezcla compleja. La capa acuosa se aciduló con solución al 10% de  $\text{HCl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose 13 mg de material que no corresponde al ácido carboxílico.

- ✓ *Lote b: Con 1.3 equiv. de  $\text{NaClO}_2$ , 0.66 equiv. de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y 2.9 equiv. de  $\text{H}_2\text{O}_2$*

A 0.041 (0.17 mmol) del aldehído **239** (crudo de reacción) en 1.2 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se le agregó una solución acuosa (0.55 mL) de 14 mg (0.12 mmol) de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  seguido de 0.05 ml (0.5 mmol) de una solución al 35% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en agua y una solución acuosa (0.3 ml) de 21 mg de  $\text{NaClO}_2$ , la cual se adicionó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 3¼ h, se adicionó 1 mL de una solución al 10% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , se llevó a pH ácido con una solución al 10% de  $\text{HCl}$  y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 40 mg de una mezcla que no corresponde el ácido carboxílico.

✚ *Método c: Con 3 equiv. de NaClO<sub>2</sub>, 3 equiv. de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 8.25 equiv. de 2-metil-2-buteno en t-BuOH*

A 0.09 g (0.39 mmol) del aldehído **239** (crudo de reacción) en 3.1 mL de *t*-BuOH, 0.8 mL de agua y 3 mL de THF se le adicionó 1.6 mL (3.2 mmol) de una solución 2 M de 2-metil-2-buteno en THF, seguido gota a gota de una solución acuosa (1 mL) de 0.14 g (1.16 mmol) de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 0.11 g (1.16 mmol) de NaClO<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante un día, se agregó 0.02 g (0.15 mmol) de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, se evaporó el disolvente y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, haciendo un lavado con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> previo al lavado con solución saturada de NaCl, obteniéndose 0.12 g de una mezcla que contiene trazas de materia prima. La capa acuosa se aciduló con una solución al 10% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 0.022 g de material que no corresponde al ácido carboxílico.

### Resultados de la hidrólisis básicas del (5*S*,6*R*,)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarbonitrilo **238**

✚ *Método general de hidrólisis*

✓ *Lotes a-f*

Se trató el nitrilo **238** en el disolvente indicado o sin disolvente con una solución acuosa de hidróxido de sodio o potasio y se calentó con un baño de aceite a la temperatura y el tiempo indicados. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trabajó de la manera usual extrayendo con el disolvente señalado. La capa acuosa se aciduló con una solución al 10% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con el disolvente indicado.

✓ *Lote a: Con solución al 10% de NaOH, calentando a 100 °C por 6 h*

35 mg (0.15 mmol) del nitrilo **238** y 0.93 mL de una solución al 10% de NaOH se calentaron a 100 °C por 6 h. De las extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a pH básico y ácido se obtuvo 24.8 mg (0.11 mmol, 72% de rendimiento, material crudo) de materia prima y 7 mg de una mezcla compleja, respectivamente.

✓ *Lote b: Con 44 equiv. de KOH en etanol-agua, calentando a reflujo por 7 días*

45 mg (0.19 mmol) del nitrilo **238**, 1.3 mL de etanol y 0.49 g (8.7 mmol) de KOH en 0.65 mL de agua se calentaron a reflujo por 7 días. Se evaporó el etanol y se llevó a cabo las extracciones con éter a pH básico y ácido, dando 13 mg de residuo y 41 mg de una mezcla compleja, respectivamente.

✓ *Lote c: Con 44 equiv. de KOH en etilenglicol-agua, calentando a 105 °C por 31 h*  
16 mg (0.07 mmol) del nitrilo **238**, 0.3 mL de etilenglicol y 0.18 g (3.2 mmol) de KOH en 0.4 mL de agua se calentaron a 105 °C por 31 h. De las extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a pH básico y ácido se obtuvo 9.7 mg (0.04 mmol, 59.5% de rendimiento, material crudo) de materia prima y 3.5 mg de una mezcla compleja, respectivamente.

✓ *Lote d: Con 44 equiv. de KOH en etilenglicol-agua, calentando a 105 °C por 3 días*  
39 mg (0.17 mmol) del nitrilo **238**, 0.75 mL de etilenglicol y 0.43 g (7.6 mmol) de KOH en 1 mL de agua se calentaron a 105 °C por 3 días. De las extracciones con éter a pH básico y ácido se obtuvo 16.4 mg (0.07 mmol, 42% de rendimiento, material crudo) de materia prima y 35.8 mg de una mezcla compleja, respectivamente

✓ *Lote e: Con 44 equiv. de KOH en etilenglicol-agua, calentando a 180 °C por 3 días*  
16 mg (0.07 mmol) del nitrilo **238**, 0.32 mL de etilenglicol y 0.17 g (3.1 mmol) de KOH en 0.43 mL de agua se calentaron a 180 °C por 3 días. Para reponer el disolvente que se evapora, durante este tiempo de calentamiento, se agregó 0.5 mL de agua y 0.35 mL de etilenglicol a las 24 h de calentamiento y 0.2 mL de etilenglicol y 0.4 mL de agua a las siguientes 24 h. La solución se enfrió a 0 °C y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico, dando 9 mg (0.038 mmol, 54% de rendimiento, material crudo) de materia prima. La capa acuosa se aciduló con una solución al 10% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con AcOEt dando 11 mg (0.043 mmol, 61% de rendimiento, material crudo) del ácido carboxílico **231** impuro.

En otros lotes que se realizaron de la manera descrita anteriormente, se obtuvo 32% de rendimiento (material crudo) del ácido carboxílico **231** o no ocurrió reacción o se generó una mezcla compleja.

✓ *Lote f: Con 5.8 equiv. de KOH en etilenglicol, calentando a 180 °C por 25 h*  
46.5 mg (0.2 mmol) del nitrilo **238**, 0.41 mL de etilenglicol y 66 mg (1.18 mmol) de KOH se calentaron a 180 °C por 25 h, observándose que en cuanto se empieza a calentar la solución se pone café oscura. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se agregó agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico, dando 12 mg de una mezcla en la que por ccf se observaba un poco de materia prima y del ácido carboxílico **231**. La capa acuosa se aciduló con solución 1 N de HCl, se filtró al vacío y se trabajó de la manera usual extrayendo con AcOEt, dando 64 mg de un material café oscuro que por ccf mostró ser una mezcla compleja que contenía un poco del ácido carboxílico **231**.



✓ *Lote g: Con 3 equiv. de NaOH y solución al 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 90 °C por 4 días*

A 24 mg (0.11 mmol) del nitrilo **238** se le adicionó a 0 °C 13 mg (0.32 mmol) de NaOH disuelto en 0.24 mL de una solución al 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y se agitó a t.a. por 3 h. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 90 °C por 4 días, se enfrió a t.a. y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, dando 17 mg (0.074 mmol, 70% de rendimiento, material crudo) de materia prima. La capa acuosa se aciduló con una solución al 10% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con AcOEt, dando 7 mg de una mezcla compleja.

### **Formación del ácido (5S,6R)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxílico **231** y su reacción de esterificación**

✚ *Método a: Formación del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231** mediante la oxidación del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **239**, empleando 10 equiv. de NaClO<sub>2</sub>, 5 equiv. de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 19 equiv. de 2-metil-2-buteno en *t*-BuOH y THF*

A 48 mg (0.2 mmol) del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **239** en 2 mL de *t*-BuOH se le agregó 2 mL (4 mmol) de una solución 2 M de 2-metil-2-buteno en THF, seguido gota a gota de una solución de 0.19 g (2 mmol) de NaClO<sub>2</sub> y 0.12 g (1 mmol) de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> en 0.8 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 26 h, se adicionó una solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0.17 g, 1.4 mmol, reacción exotérmica) hasta desaparición del color amarillo de la solución, se evaporó el disolvente y se extrajo con éter. La capa etérea se lavó con una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente, dando 42 mg de material que por ccf (hexano:AcOEt 90:10 y 0.5% de HOAc, 3 eluciones) mostró la presencia del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231**. La capa acuosa se aciduló con una solución 6 M de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, obteniéndose 19 mg de material correspondiente al ácido carboxílico **231**.

A 11 mg (0.24 mmol) de NaH al 60% en aceite mineral se le removió el aceite por lavados con hexano (2 x 1 mL) y se le agregó, bajo atmósfera de Ar, 0.3 mL de THF anhidro seguido de una solución de 42 mg del material extraído anteriormente (condiciones básicas) en 1 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 3½ h, se adicionó agua, se evaporó el disolvente y se extrajo con éter, dando 23 mg de material que se desechó. La capa acuosa se aciduló con una solución al 10% de HCl y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter, recuperándose 14 mg del ácido carboxílico **231**.

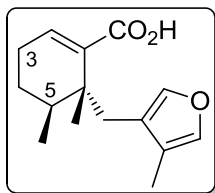
● **Esterificación del ácido carboxílico 231 con CH<sub>3</sub>I, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**

Se disolvió 19 mg del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231** obtenido anteriormente (material crudo) en 1.5 mL de acetona y se le agregó 83 mg (0.6 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seguido de 0.25 mL (4 mmol) de CH<sub>3</sub>I. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C por 2¾ h, se evaporó el disolvente y se trabajó la reacción de la manera usual extrayendo con éter, dando 18 mg de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2, 95:5), obteniéndose 1.2 mg del éster metílico **240**.

🌈 **Método b: Formación del ácido carboxílico 231 mediante la hidrólisis del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado 238**

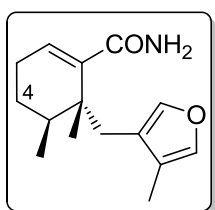
A 74 mg (0.32 mmol) del nitrilo **238** en 3.4 mL de etilenglicol se le agregó 0.8 g (14 mmol) de KOH. Una vez disuelta la base, la solución se calentó con un baño de silicón a 180 °C bajo atmósfera de Ar por 1 día. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregó agua y se trabajó de la manera usual extrayendo con éter *t*-butil metílico, dando 44 mg de material que por ccf (hexano:acetona 80:20, 4 eluciones) mostró la presencia del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **231**. La capa acuosa se enfrió a 0 °C, se aciduló con una solución al 18% de HCl, se filtró al vacío sobre celita y se trabajó de la manera usual extrayendo con AcOEt, dando 0.1 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:acetona 80:20) obteniéndose 50 mg (0.2 mmol, 63% de rendimiento) del ácido (5*S*,6*R*,)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxílico **231**.

El material que se extrajo en medió básico (44 mg) se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2, hexano:acetona 90:10), aislándose 2.4 mg (0.01 mmol, 5% de rendimiento) de materia prima, 0.8 mg de la (5*S*,6*R*,)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxamida **241** impura y 6 mg (0.02 mmol, 7% de rendimiento) del ácido carboxílico **231**, para un total de 56 mg (0.22 mmol, 70% de rendimiento) de este último.



► **231**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3500-2300 (OH), 1682 (C=O), 1627 (C=C), 1455, 1411, 1384, 1264, 1236, 1148, 1053, 940, 874, 792, 759 (furano); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.00-10.00 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, 1 H, OH), 7.19 (dd, 1 H, *J* = 4.8, 3.2, CH=C), 7.12-7.09 (m, 1 H, H-5 furano), 7.06 (s, 1 H, H-2 furano), 3.13 (d, *J* = 15.2, 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.58 (d, *J* = 15.2, 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.27-2.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-3), 1.93 (d, *J* = 0.8,

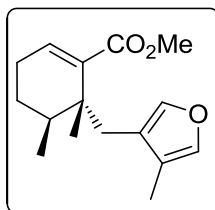
3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 1.81-1.69 (m, 1 H, CH), 1.61-1.51 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.50-1.35 (m, 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C), 0.93 (d,  $J = 6.8$ , 3 H, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 173.0 (C=O), 144.7(CH=), 140.2 (CH-2 furano), 138.6 (CH-5 furano), 136.4 (C=), 121.8 (C-3 furano), 121.0 (C-4 furano), 40.3 (C), 33.7 (CH), 29.8 (ArCH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>-4), 25.6 (CH<sub>2</sub>-3), 21.1 (CH<sub>3</sub>C), 15.9 (CH<sub>3</sub>CH), 8.4 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 248 (19) M<sup>+</sup>, 153 (77) [C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 152 (62) [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 107 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup>, 96 (79) [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 95 (47) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  $m/z$  M<sup>+</sup> 248.1412, observado 248.1406 (error -2.7);  $[\alpha]_D^{20} = -20.8$  ( $c = 1.49$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.51$  (hexano:acetona 70:30).



► **241**: IR (película) cm<sup>-1</sup>: 3500-3000 (N-H), 1660 (C=O), 1631 (C=C), 1455, 1381, 1051, 870, 789 (furano); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.17 (s, H furano), 7.12 (s, H furano), 6.28 (t,  $J = 3.9$ , CH=), 5.70-5.10 (señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>), 2.91 (d,  $J = 15.6$ , ArCH-H<sub>a</sub>), 2.71 (d,  $J = 15.6$ , ArCH-H<sub>b</sub>), 2.20-2.00 (m, CH<sub>2</sub>-3), 1.95 (d,  $J = 1.2$ , ArCH<sub>3</sub>), 1.90-1.80 (m, CH), 1.71-1.56 (m, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.55-1.39 (m, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.22 (s, CH<sub>3</sub>C), 0.90 (d,  $J = 6.9$ , CH<sub>3</sub>CH).

● **Esterificación del ácido (5S,6R)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxílico 231 con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>**

➤ **(5S,6R)-5,6-Dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-**



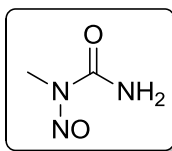
**ciclohexencarboxilato de metilo 240**

A 0.046 g del ácido carboxílico **231** (crudo de reacción) en 1 mL de acetona se le agregó a 0 °C un exceso de una solución etérea de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Se evaporó el disolvente obteniéndose 0.05 g de material que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 98:2), dando 0.02 g (0.076 mmol, 41% de rendimiento a partir del nitrilo **238**, dos pasos) del (5S,6R)-5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxilato de metilo **240**.

► (5*S*,6*R*,)-5,6-Dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1-ciclohexencarboxilato de metilo **240**: IR (película)  $\text{cm}^{-1}$ : 1712 (C=O), 1633 (C=C), 1455, 1434, 1251, 1225, 1088, 1052, 1034, 790, 760 (furano);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.11-7.10 (m, 1 H, H-5 furano), 6.97-6.95 (m, 1 H, H-2 furano), 6.96 (dd,  $J = 5.0, 3.0$ , 1 H, =CH), 3.70 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.06 (dd,  $J = 15.0, 1.0$ , 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.59 (d,  $J = 15.0$ , 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.20-2.03 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ -3), 1.93 (dd,  $J = 1.0, 0.5$ , 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 1.74 (dcd,  $J = 11.0, 7.0, 3.0$ , 1 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.59-1.53 (m, 1 H, CH-H<sub>a</sub>-4), 1.42 (dddd,  $J = 13.0, 11.0, 9.5, 6.0$ , 1 H, CH-H<sub>b</sub>-4), 1.21 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 0.92 (d,  $J = 6.5$ , 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 167.9 (C=O), 141.4 (CH=), 140.2 (CH-2 furano), 138.6 (CH-5 furano), 137.3 (C=), 121.9 (C-3 furano), 121.1 (C-4 furano), 51.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 40.5 (C), 33.6 (CH), 30.0 (ArCH<sub>2</sub>), 25.9 ( $\text{CH}_2$ -4), 25.3 ( $\text{CH}_2$ -3), 21.3 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 8.4 (ArCH<sub>3</sub>); EMBR-IE (70 eV)  $m/z$  (% ar): 262 (13)  $\text{M}^+$ , 231 (33)  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ , 167 (45)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ , 166 (48)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$ , 135 (74)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2-\text{MeOH}]^+$ , 107 (100)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2-\text{MeOH}-\text{CO}]^+$ , 96 (24)  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}]^+$ . EMAR-FAB valor calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  263.1647, observado 263.1647 (error +0.1 ppm);  $[\alpha]_D^{20} = -12.6$  ( $c = 1.16$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.59$  (hexano:acetona 90:10).

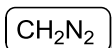
### Síntesis de diazometano

#### Preparación de la *N*-nitroso-*N*-metilurea



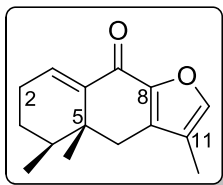
A una mezcla fría (hielo-sal) de 40 g de hielo y 6.53 g (0.067 mol) de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  se le agregó una solución fría (hielo-sal) de 5.56 g (0.075 mol) de *N*-metilurea y 7.18 g (0.1 mol) de  $\text{NaNO}_2$  en 19 mL de agua, de tal forma que la temperatura interna no se elevara de 0 °C. El sólido formado se filtró al vacío, el residuo se agitó con agua (2 X 15 mL) y se filtró, obteniéndose 4.7 g (0.046 mol, 61% de rendimiento) de *N*-nitroso-*N*-metilurea, como un sólido completamente soluble en metanol caliente.

#### Generación de diazometano



A una mezcla de 40 mL de éter y 3 mL de una solución al 40% de KOH se le agregó a 0 °C 1 g (0.01 mol) de *N*-nitroso-*N*-metilurea. La solución amarilla de diazometano se decantó y se almacenó sobre lentejas de KOH.

**Reacción de ciclización intramolecular del ácido (5*S*,6*R*,-)5,6-dimetil-6-[(4-metil-3-furanil)metil]-1- ciclohexencarboxílico **231****



➤ **(+)-9-Oxoeuryopsina 119**

A 30 mg (0.12 mmol) del ácido carboxílico **231** en 1.6 mL de benceno anhidro se le agregó, a 5 °C y bajo atmósfera de Ar, 28 mg (0.13 mmol) de PCl<sub>5</sub>. La solución de color verde se agitó a esta temperatura por 25 min y a t.a. por 1 h, se enfrió a 5 °C y se agregó gota a gota 0.03 mL (0.25 mmol) de SnCl<sub>4</sub> en 0.15 mL de benceno, enjuagando con 0.1 mL más de benceno, poniéndose la solución inmediatamente roja. La mezcla de reacción se agitó por 30 min, se agregó hielo, 1 mL de solución al 18% de HCl y 2 mL de éter *t*-butil metílico. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter *t*-butil metílico. Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron consecutivamente con solución 1 N de HCl (2 mL), agua (2 mL), soluciones al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 2 mL) y saturada de NaCl (2 x 2 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor, obteniéndose 30 mg de un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt 90:10, 85:15, 80:20), aislándose 16 mg (0.07 mmol, 59% de rendimiento, secuencia de dos pasos) de la (+)-9-oxoeuryopsina **119**, como un sólido blanco (p.f.: 124-125 °C, hexano; lit.<sup>29</sup> p.f.: 119- 120 °C, éter de petróleo) cuya configuración absoluta se determinó por difracción de rayos X (hexano) empleando el método de dispersión anómala.

► **(+)-9-Oxoeuryopsina 119**: IR (solución CCl<sub>4</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1674 (C=O), 1626 (C=C), 1607, 1537, 1461, 1420, 1347, 908, 874; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.42 (c, *J* = 1.0, 1 H, H-furano), 6.99 (t, *J* = 4.0, 1 H, CH=), 2.80 (d, *J* = 16.5, 1 H, ArCH-H<sub>a</sub>), 2.48 (d, *J* = 16.5, 1 H, ArCH-H<sub>b</sub>), 2.32-2.26 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-2), 2.00 (d, *J* = 1.0, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 1.83 (dcd, *J* = 12.0, 7.0, 3.5, 1 H, CH), 1.63-1.46 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-3), 1.05 (d, *J* = 7.0, 3 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 175.9 (C=O), 147.0 (C-8), 145.2 (CH furano), 142.5 (C=), 137.3 (C furano), 136.6 (CH=), 121.3 (C furano), 40.4 (C-5), 40.0 (CH), 34.2 (ArCH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>-3), 26.0 (CH<sub>2</sub>-2), 20.5 (CH<sub>3</sub>C), 15.6 (CH<sub>3</sub>CH), 7.7 (CH<sub>3</sub>Ar); EMBR-IE (70 eV) *m/z* (% ar): 231 (33) [M+1]<sup>+</sup> y 230 (100) M<sup>+</sup>; EMAR-FAB calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 231.1385, observado 231.1388 (error +1.4 ppm); UV (λ<sub>max</sub>, éter): 291 nm, (ε = 24882); UV (λ<sub>max</sub>, MeOH): 304 nm, (ε = 25898); R<sub>f</sub> = 0.54 (hexano:AcOEt 70:30);

$[\alpha]_D^{20} = +6.5$ ,  $[\alpha]_{578}^{20} = +8.7$ ,  $[\alpha]_{546}^{20} = +16.9$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = +158.5$  ( $c = 1.30$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); DCE: Una solución  $2.17 \times 10^{-5}$  mmol/ml en metanol de la (+)-9-oxoeuryopsina **119** muestra un efecto Cotton positivo con los extremos negativos a  $\lambda = 213$  nm ( $\theta = -13824$ ) y a  $\lambda = 267$  nm ( $\theta = -18433$ ) y los extremos positivos a  $\lambda = 307$  nm ( $\theta = +7373$ ) y a  $\lambda = 336$  nm ( $\theta = +9217$ ); sistema cristalino: monoclinico, prismas incoloros. Configuración Absoluta: 4S,5R.



## ***CAPÍTULO 6***

# **PUBLICACIÓN**



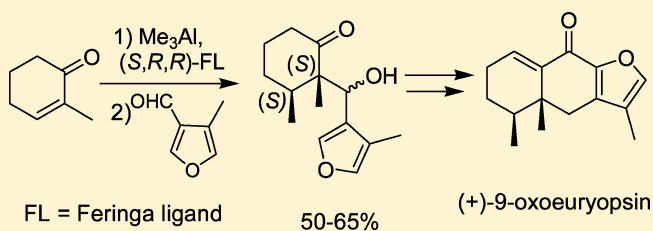
# An Enantioselective Approach to Furanoeremophilanes: (+)-9-Oxoeryopsin

Ana L. Silva, Rubén A. Toscano, and Luis A. Maldonado\*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México DF 04510, Mexico

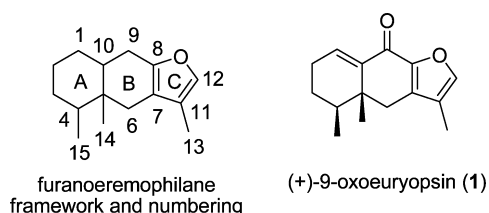
## Supporting Information

**ABSTRACT:** An enantioselective total synthesis of the furanoeremophilane sesquiterpene (+)-9-oxoeryopsin **1** is reported. The synthesis involves as a key step a copper(II) triflate catalyzed tandem asymmetric conjugate addition of  $\text{AlMe}_3$  to 2-methyl-2-cyclohexen-1-one with the Feringa (*S,R,R*)-phosphoramidite binaphthol ligand, followed by aldol condensation of the resulting aluminum enolate with 4-methyl-3-furaldehyde **4**. This tandem transformation has not been previously reported with a 2-substituted-2-cyclohexen-1-one. Conventional functional group manipulations completed the synthesis.



## INTRODUCTION

Members of the genera *Senecio*, *Euryops*, *Ligularia*, and *Psacalium* of the Asteraceae family are globally distributed plants rich in furanoeremophilane compounds.<sup>1</sup> This group of sesquiterpenes contains a linearly fused  $\text{C}_6$ – $\text{C}_6$ – $\text{C}_4\text{O}$  tricyclic ( $\text{C}_{12}$ ) framework with three Me groups attached at the 4, 5, and 11 positions (Figure 1). Oxygenated functional groups at C-3,



**Figure 1.** Furanoeremophilane framework and the structure of (+)-9-oxoeryopsin.

C-6, and C-9 are very common in these compounds. Reported biological profiles of furanoeremophilanes are diverse and include cytotoxic, antifungal, antifeedant, phytotoxic, anti-inflammatory, antibacterial, antihyperglycemic, and hepatotoxic activities.<sup>2</sup>

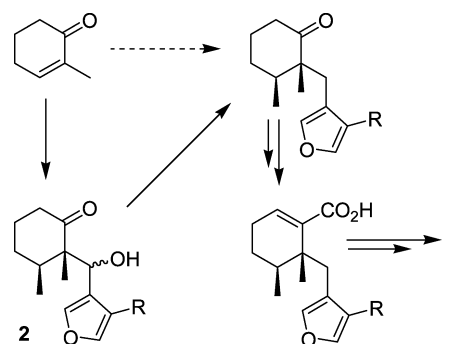
Syntheses of these natural products began in the late 1970s by Japanese researchers, but in particular Yamakawa and his group, which in a 7-year period synthesized dozens of furanoeremophilanes following a  $\text{BC} \rightarrow \text{ABC}$  approach.<sup>3</sup> At present, all the known syntheses have been performed in the racemic series, although transformations among some natural furanoeremophilanes are also known.<sup>4</sup> Our interest in the total synthesis of these compounds started in 2004 with the successful synthesis of ( $\pm$ )-13-nor-9-oxoeryopsin based on a convergent new approach by the novel  $\text{A} + \text{C} \rightarrow \text{A}-\text{C} \rightarrow \text{A}-\text{B}-\text{C}$  route.<sup>5</sup> The same strategy, but with a completely different

set of chemical reactions, was published in the same year by White and Shanmugam with the synthesis of ( $\pm$ )-6 $\beta$ -hydroxyeryopsin.<sup>6</sup> Now, we wish to present an asymmetric version of our approach which led us to the first total synthesis of a natural furanoeremophilane, (+)-9-oxoeryopsin **1**.<sup>7</sup>

## RESULTS AND DISCUSSION

Our synthetic route is shown in Scheme 1 and uses in the first step as the key reaction the well-known tandem<sup>8</sup> 1,4 alkyl

### Scheme 1. Synthesis Plan



conjugate addition–enolate trapping reaction with an aldehyde to construct the A–C aldol intermediate **2** with a regio- and stereocontrolled introduction of the C-4 and C-5 methyl groups. Free-radical removal of the alcohol, homologation to the unsaturated carboxylic acid and a Friedel–Crafts cyclization completes the synthesis. A few comments about this approach are appropriate. First, it should be noted that for 9-

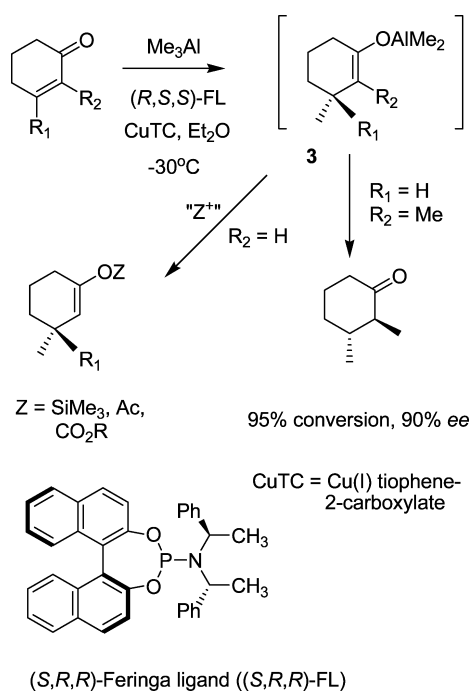
Received: February 28, 2013

Published: May 6, 2013

oxoeuryopsin synthesis, the apparently most convenient 3-halomethylfuran electrophiles in the enolate-trapping reaction cannot be employed due to the poor stability of the required electrophiles and the low yields (32–48%) and stereoselectivities (*cis/trans* ratios of 5.5–3.0:1 for the cyclohexane methyl groups) observed in model studies in the racemic series. Second, although the reaction is highly stereoselective, in the racemic 13-nor series an unexpected stable conformer with an axial furyl substituted chain was obtained,<sup>9</sup> which at an undetermined stage of the synthesis changed to an equatorial conformation, allowing the construction of ring B. In spite of the presence of the new methyl group in the furan ring, we anticipate that similar behavior would be observed in the present case. Finally, although a deoxygenation step is required for the synthesis of **1** to remove the oxygen substituent at C-6, other natural furanoeremophilanes containing an oxygen substituent at this position are known, and are potential synthetic targets for future studies.

The copper-catalyzed asymmetric conjugate addition of zinc and aluminum reagents to enones in the presence of phosphoramidite binaphthol (mainly) and other ligands have been extensively investigated by Feringa, Alexakis, and Woodward.<sup>10</sup> The latter reagents are especially useful for  $\alpha$ - and  $\beta$ -substituted enones which are unreactive toward zinc alkyls. Unfortunately, and in striking contrast to zinc enolates, the extension of this reaction to include trapping of aluminum enolates with aldehydes to form an additional C–C bond to give an aldol has been difficult to achieve due to the low reactivity of such species, as found by other authors.<sup>11</sup> Nevertheless, Alexakis and co-workers could trap the aluminum enolates from tandem conjugate addition of aluminum alkyls to 3-substituted enones only with oxyphilic electrophiles such as TMSCl or acid chlorides/anhydrides (Scheme 2).<sup>12</sup> The resulting TMS enol ethers, enol acetates, or mixed alkyl enol carbonates, though convenient enolate precursors require

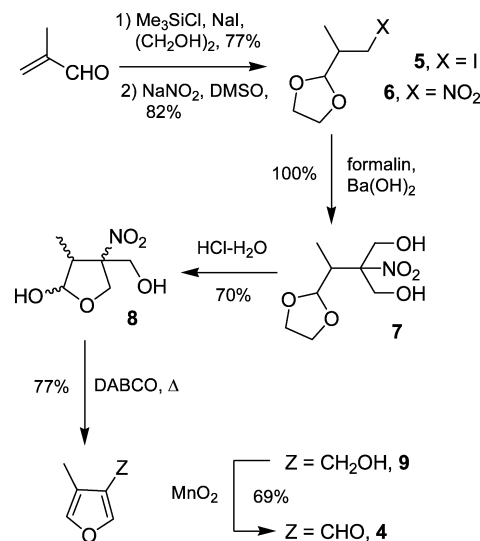
**Scheme 2. Conjugate Addition–Enolate Trapping of 2- and 3-Substituted Cyclohexen-1-ones**



further isolation, purification and an additional reaction to form C–C bonds. For 2-methyl-2-cyclohexen-1-one, Vuagnoux–d’Augustin and Alexakis<sup>12b</sup> reported high conversions (>95%) and ee (90–93%) of  $(3R, 2S)$ -dimethylcyclohexanone with  $\text{Me}_3\text{Al}$  and the  $(R,S,S)$ -Feringa ligand  $((R,S,S)\text{-FL})$ ,<sup>13</sup> but trapping experiments with the intermediate aluminum enolate were not reported. Perhaps, since the results obtained with  $\beta$ -substituted enones were fruitless, the corresponding enolate trapping experiments with **3** ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ) to form C–C or C–O bonds were not attempted. Considering that the success of this reaction was key in our plan for the enantioselective synthesis of **1**, we decided to study the unreported trapping of the aforementioned intermediate enolate **3** with 4-methyl-3-furaldehyde **4**. However, it should be noted that for this study, the  $(S,R,R)\text{-FL}$  ligand is required to establish the 4S configuration of the natural product.

Aldehyde **4** is a known compound,<sup>14</sup> but we were unable to reproduce one of the most recent reported methods<sup>14a</sup> and a mixture with its regioisomer 2-methyl-3-furaldehyde was obtained. Hence, we designed a new method of synthesis of **4** based on previous work in our laboratory (Scheme 3).<sup>15</sup> The

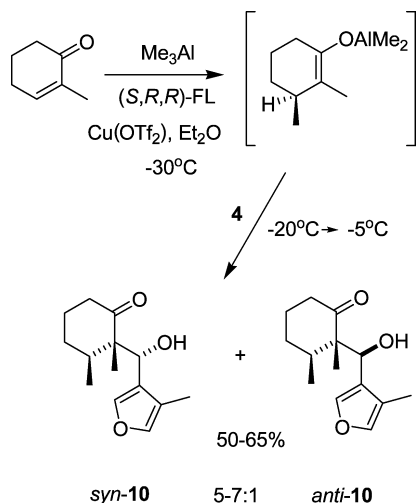
**Scheme 3. New Synthesis of 4-Methyl-3-furaldehyde 4**



method starts from the known iodoketal **5** available in one step and at 77% yield from commercial methacrolein,<sup>16</sup> uses simple reactions and is easily performed in medium-sized batches. The volatile aldehyde **4** was obtained in 26% overall yield as a pale yellow oil, which was freshly distilled (bp  $70^\circ\text{C}/20\text{ mmHg}$ ) for the tandem reactions.

To our surprise and delight, even the first experiment afforded evidence of a successful tandem reaction in low yield and further experiments were needed for optimization (Scheme 4). Based on the assumption that conjugate addition of  $\text{Me}_3\text{Al}$  to 2-methyl-2-cyclohexen-1-one does not require any improvement, our entire efforts were focused on the aldehyde trapping step. We found it very important to dry the  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  immediately before use (2 h at  $130^\circ\text{C}/20\text{ mmHg}$ ), employ freshly distilled excess aldehyde (1.2 equiv) and inverse quenching (aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution) of the reaction mixture to minimize aldol reversal. Other factors that can also be taken into account are thoroughly washing of the aluminum hydroxide precipitate with ether during the isolation procedure and the scale-up of the experiments. In this regard, in the 30

**Scheme 4. Asymmetric Conjugate Addition of Me<sub>3</sub>Al to 2-Methyl-2-cyclohexen-1-one and Trapping of the Aluminum Enolate with 4**

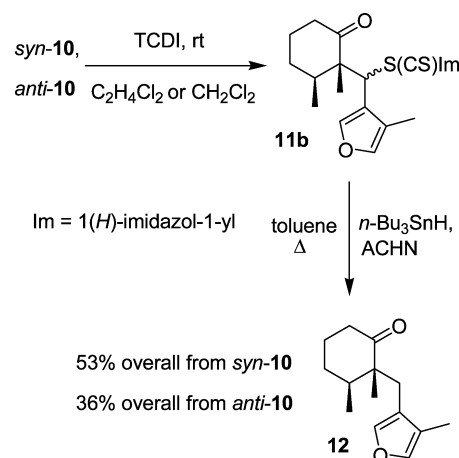


last optimized experiments with 300–500 mg batches of 2-methyl-2-cyclohexen-1-one (the limiting substrate), a reasonably constant 50–65% range of yields of the product was obtained, while an experiment with 700 mg had a reduced yield of 46%.

As in the 13-nor series, the aldol products could be separated by flash chromatography as major less polar (*syn*-10) and minor more polar (*anti*-10) products, the structures being assigned by X-ray crystal diffraction analysis of the latter isomer which shows the furyl containing substituent axially disposed. A quantitative determination of the ratio of aldols was not attempted, but isolated products were obtained in the range of 7–5:1. We believe that the real ratio is lower, because losses during purification of *anti*-10 were higher compared with *syn*-10, due to the two column chromatographies required for the former.

The next step in the synthesis was removal of the OH function of the separated aldols by the Barton–McCombie protocol,<sup>17</sup> but we found unusual behavior of these compounds during preparation of the required substrates for the deoxygenation step (thiocarbonyl diimidazole (TCDI) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl at rt) (Scheme 5). For both isomers, the expected 1*H*-imidazol-1-yl *O*-carbothioates *syn*- and *anti*-11a were not found and a mixture of products were obtained instead in which the corresponding 1*H*-imidazol-1-yl carbodithioates *syn*- and *anti*-11b (IR 1051 cm<sup>-1</sup>, C=S; MS 362, M<sup>+</sup>) were the major components (56% and 48% from the *syn* and *anti* aldols, respectively). Although a search in SciFinder and the extensive listings of substrates in a recent review on the Barton–McCombie reaction<sup>17b</sup> revealed that alkyl 1*H*-imidazol-1-yl carbodithioates have not been submitted to the free radical conditions, from a mechanistic point of view it seemed feasible. This was indeed the case and compounds *syn*- and *anti*-11b were smoothly converted (*n*-Bu<sub>3</sub>SnH and 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (ACHN) in toluene at 75 °C) to a single crystalline ketone 12, mp 65–67 °C in 95% and 75% yields, respectively. X-ray diffraction analysis of this ketone by the anomalous dispersion method showed the expected (2*R*,3*S*) absolute configuration with an equatorial furyl containing chain as required for the synthesis (see the Supporting Information). This experiment demonstrates that

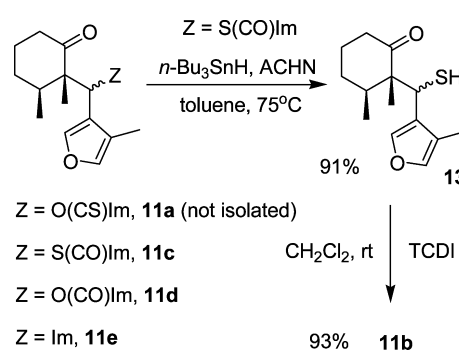
**Scheme 5. Thiocarbonylation of Aldols 10 and Dedithiocarbonylation of 11b**



the presence of the OH group in the chain is mandatory to stabilize the axial substituent in crystalline *anti*-10. Previously, Noyori and co-workers<sup>18</sup> had prepared aldols related to 10 (*syn*- and *anti*-3-ethyl-2-hydroxybenzylcyclohexan-1-one) and found by X-ray analyses that both diastereomers showed the same *trans* diaxial disposition of substituents as we observed with *anti*-10, which probably means this is a general phenomenon for this type of aldol. According to these authors, steric repulsion of the 2,3 substituents and multiple intermolecular hydrogen bonds combine to give the observed result. In our case, extensive intermolecular hydrogen bonding was also observed in the X-ray crystal analysis of *anti*-10 (see the Supporting Information).

In the thiocarbonylation reaction of *syn*-10, we could also isolate and characterize the 1*H*-imidazol-1-yl *S*-carbothioate 11c (12%; IR 1683 cm<sup>-1</sup>, SC=O; MS 346, M<sup>+</sup>), the 1*H*-imidazol-1-yl carboxylate 11d (4%; IR 1759 cm<sup>-1</sup>; MS 330, M<sup>+</sup>) and the 1*H*-imidazol-1-yl derivative 11e (13%; MS 286, M<sup>+</sup>), but only the former was useful for the synthesis and could be converted into ketone 12 by (1) free-radical reduction to the thiol 13 (*n*-Bu<sub>3</sub>SnH, ACHN, 91% yield), (2) TCDI reaction to 11b (93% yield), and (3) free-radical hydrogen substitution of the 1*H*-imidazol-1-yl carbodithioate group as mentioned above (Scheme 6). To the best of our knowledge, the free radical conversion of the *S*-alkyl carbothioate group into a thiol (formally a deacylation) has no precedent in the literature. We have some spectroscopic evidence that *anti*-10 gave a similar set of byproducts (*anti*-11c–e) in the thiocarbonylation reaction,

**Scheme 6. Byproducts of the Thiocarbonylation of *syn*-10 and Preparation of 13**

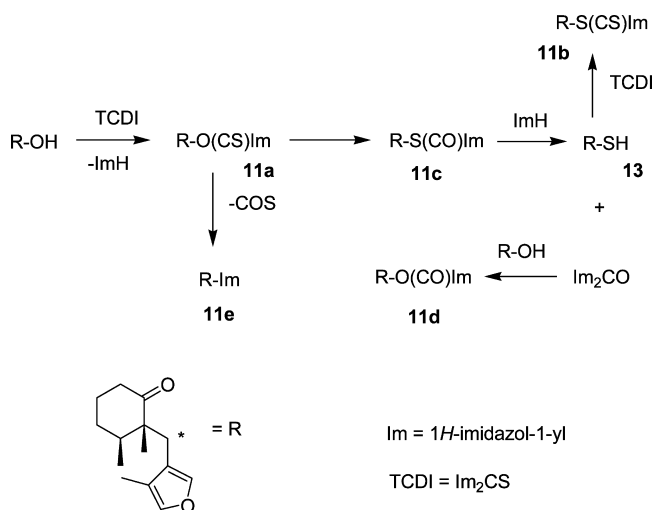


but the small amounts available of these compounds did not allow their satisfactory purification.

As mentioned above, MS and IR spectroscopy were crucial for the elucidation of structures of *syn*-11b-e, but chemical shifts in  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$  NMR for the “benzylic” CH and carbonyl or thiocarbonyl groups were also diagnostic for the assignments. In particular, it should be noted the  $^{13}\text{C}$  chemical shift of the dithioate carbon at  $\delta \sim 200$ .

With regard the reaction mechanism of these unusual transformations we have speculated a ionization-recombination process on the initially formed (but not found) O-alkyl 1*H*-imidazol-1-yl carbothioate *syn*-11a, as depicted in Scheme 7. A

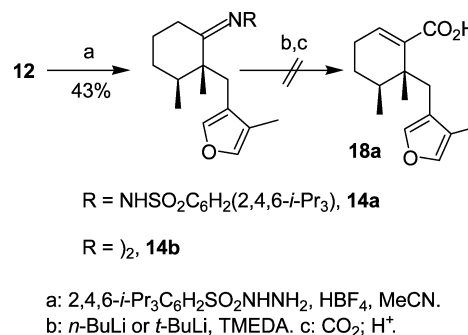
Scheme 7. Mechanistic Proposal for Formation of *syn*-11b-e



facile, furan-assisted Schönberg-type rearrangement<sup>19</sup> of *syn*-11a gives *syn*-11c which is cleaved by imidazole to thiol 13 and carbonyl diimidazole (CDI). TCDI reaction on 13 then gave *syn*-11b and CDI reaction of starting aldol affords *syn*-11d. The 1*H*-imidazolyl compound *syn*-11e should be formed as an alternative pathway (COS extrusion–imidazole recombination) during the Schönberg-type rearrangement. Evidence for this mechanism are the isolation of small amounts of thiol 13 in some of our experiments and the known precedent on the preparation of type 11e compounds during thiocarbonylation or carbonylation of ferrocenyl alcohols.<sup>20</sup> Hence, the electron-rich ferrocenyl and furyl substituents are key for the anomalous observed results. Other electron-rich substituents from which we can expect the formation of rearranged products are conceivable and apparently this is the case for the bis 4-methoxy benzhydryl alcohol used as substrate in a solid state O-alkyl 1*H*-imidazol-1-yl carbothioate synthesis<sup>21</sup> which is reported to have a  $1697\text{ cm}^{-1}$  band absorption in the IR. Clearly, this band belongs to the Schönberg rearranged S-alkyl 1*H*-imidazol-1-yl carbothioate isomer. From the above discussion and since intermediates in the Barton-McCombie deoxygenation are not always fully characterized, one can conclude that at least for substrates with electron donating R groups, perhaps many assumed ImC(S)OR compounds were actually ImC(S)SR compounds.<sup>22</sup>

In our original synthesis plan, we contemplated the use of the Shapiro reaction<sup>23</sup> on ketone 12 to simultaneously introduce the 1,10-double bond and C-9 as a carboxylic acid (Scheme 8). The required 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazone 14a was prepared in moderate yield (43% with 33% recovered 12)

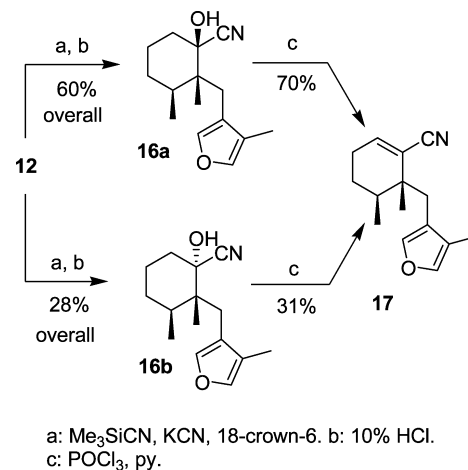
Scheme 8. Exploration of the Shapiro Reaction on 12



with aqueous 48% HBF<sub>4</sub> as the catalyst in THF–MeCN.<sup>24</sup> With anhydrous TsOH as the catalyst in THF, the yield of 14a was only 8% with 33% recovered 12, and if no catalyst was used, an 18% yield of 14a was obtained. Under AcOH catalysis in EtOH, the azine derivative 14b was obtained in 29% yield. The Shapiro reaction–CO<sub>2</sub> trapping of the intermediate carbanion was attempted with *n*-BuLi and *t*-BuLi alone or in the presence of TMEDA, but no evidence of an acid product was observed. It is conceivable that the acidity of the  $\alpha$  hydrogens of the furan ring interfered with the intermediate vinyl carbanion formation. Hence, we abandoned this route and turned our attention to the longer reaction sequence employed successfully in the synthesis of ( $\pm$ )-13-nor-9-oxoeuryopsin.<sup>5</sup>

Ketone 12 was converted to a 3:1 mixture of *O*-trimethylsilyl-protected cyanohydrins 16a,b by the method of Greenlee and Hangauer,<sup>25</sup> and the free cyanohydrins (10% HCl in THF at rt) 16a and 16b could be separated by column chromatography as crystalline solids mp 96–98 and 81 °C, respectively (Scheme 9). The more abundant, higher melting

Scheme 9. Preparation of Nitrile 17

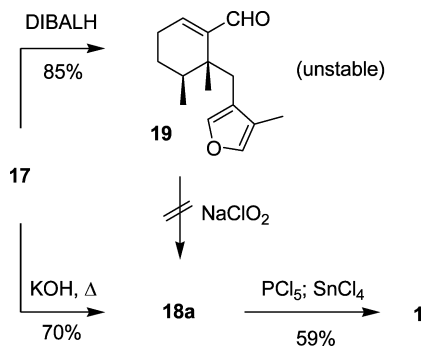


point cyanohydrin 16a had an equatorial  $\beta$ -OH as determined by single-crystal X-ray diffraction analysis. Both cyanohydrins could be dehydrated under the same reaction conditions to a single unsaturated nitrile 17 (70% and 31% yields, respectively), although substantial amounts of the starting cyanohydrins remained (13% and 43%, respectively) and ketone 12 was also recovered (7% each). The higher recovery of starting material and the lower yield of 17 obtained from 16b is probably due to steric interference of the axial OH and the

furyl group in the vicinal substituent, which makes it difficult to form the bulky dichlorophosphate leaving group.

Since in the 13-nor series we had observed that alkaline hydrolysis of the analogous unsaturated nitrile to the corresponding carboxylic acid was very sluggish (three cycles of 72 h reflux each, with KOH in diethyleneglycol–water), for the preparation of acid **18a** we first explored an alternative method through the unsaturated aldehyde **19** (Scheme 10).

Scheme 10. Last Steps of the Synthesis



This compound was obtained by DIBALH reduction of **17**, but it was very unstable and decomposed very rapidly during silica gel column chromatography. With basic alumina as the adsorbent,<sup>6</sup> an 85% yield of partially purified **19** was obtained, which was submitted immediately to oxidation conditions ( $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH–THF– $\text{H}_2\text{O}$ ) and the crude acid fraction was treated with MeI and anhydrous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in hot  $\text{Me}_2\text{CO}$  (35 °C), but only traces (2%) of the methyl ester **18b** were obtained. Fortunately, we were able to find an improved procedure for the alkaline hydrolysis of **17** (70% yield of **18a**) which reduces the reaction time to 24 h with just ethylene glycol as the solvent and KOH as the base (180 °C, 24 h). Some starting nitrile **17** was recovered (5.5%) along with traces of the intermediate amide.

To complete the synthesis, the crude acid **18a** was converted into (+)-9-oxoeuryopsin **1** in 59% overall yield by an intramolecular Friedel–Crafts cyclization ( $\text{SnCl}_4$  as the Lewis acid) of the in situ formed acid chloride ( $\text{PCl}_5$  in  $\text{C}_6\text{H}_6$ , rt). The mp of our synthetic sample was 124–125 °C (lit.<sup>7</sup> mp 119–120 °C) and showed optical rotations of  $[\alpha]_{589}^{20} +6.5$ ,  $[\alpha]_{578}^{20} +8.7$ ,  $[\alpha]_{546}^{20} +16.9$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} +158.5$  (*c* 1.3 in  $\text{CDCl}_3$ ) (lit.<sup>7</sup>  $[\alpha]_{589}^{24} +0.35$ ,  $[\alpha]_{578}^{24} +2.8$ ,  $[\alpha]_{546}^{24} +7.1$ ,  $[\alpha]_{436}^{24} +9.65$  (*c* 1.3 in  $\text{CDCl}_3$ )) and UV absorption at 291 nm ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\epsilon$  25898) (lit.<sup>7</sup>  $\lambda_{\text{max}}$  291 nm ( $\epsilon$  16200)). The higher values obtained by us suggest a higher purity of the synthetic material but unfortunately, a sample of natural 9-oxoeuryopsin for direct comparison is apparently no longer available. In order to conciliate the observed differences, we submitted our sample to X-ray diffraction analysis by the anomalous dispersion method, thus confirming the (4*S*,5*R*) assignment.

The electronic circular dichroism (ECD) spectroscopy is a widely used chiroptical method for assigning absolute configurations of synthetic or natural products. Unfortunately, ECD curves of furanoeremophilanes containing a cisoid enone system such as **1** have not (to our knowledge) been reported.<sup>26</sup> Hence, it was important for our future synthetic studies in this area to record the ECD curve of synthetic (4*S*,5*R*)-**1**. The experimental curve in MeOH showed strong negative peaks at 213 and 267 nm ( $\pi\pi^*$  forbidden and allowed transitions, respectively) and medium intensity positive peaks at 307 and

336 nm ( $n\pi^*$  transitions) and was compared with the simulated ECD curves of (4*S*,5*R*)-**1** and its enantiomer (4*R*,5*S*)-**1** acquired at the TD-PM6 theoretical level using Gaussian 09 software. The experimental curve is qualitatively similar to (4*S*,5*R*)-**1** and as expected, a mirror image of (4*R*,5*S*)-**1**.

## CONCLUSIONS

In summary, we accomplished the first asymmetric total synthesis of a natural furanoeremophilane, (+)-9-oxoeuryopsin **1**, in 7% overall yield from 2-methyl-2-cyclohexen-1-one in seven relatively simple synthetic operations (conjugate addition-enolate trapping, imidazolylthiocarbonylation, bisde-thiocarbonylation, protected cyanohydrin formation-hydrolysis, dehydration, alkaline hydrolysis, and Friedel–Crafts cyclization). To our knowledge, the key asymmetric copper-catalyzed conjugate addition of  $\text{AlMe}_3$  to the poorly reactive 2-methyl-2-cyclohexen-1-one in the presence of the (*S*,*R*,*R*) Feringa ligand and trapping of the intermediate aluminum enolate with an aldehyde have not been previously reported. A new preparation of aldehyde **4** and the finding of unusual behavior of aldols **10** in the imidazolylthiocarbonylation reaction are also important contributions of our work. Further progress toward the total asymmetric syntheses of other furanoeremophilanes using this potentially general approach will be reported in due course.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Methods.** TLC was performed on silica gel 60 GF<sub>254</sub>, and flash chromatography was carried out on handpacked columns of silica gel 60 (230–400 mesh). The qualitative purity of all compounds was determined by TLC analysis using a UV lamp, iodine vapors, or a  $\text{KMnO}_4$  solution stains for detection purposes.

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at 300, 400, or 500 MHz and <sup>13</sup>C NMR at 75, 100, or 125 MHz in  $\text{CDCl}_3$  using TMS as internal standard (0.00 ppm). The signals in <sup>1</sup>H NMR are reported as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), h (heptuplet), m (multiplet), or brs (broad signal), followed by coupling constant(s) in Hz and integration. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with <sup>1</sup>H decoupling and DEPT-135 experiments were performed to assign CH,  $\text{CH}_2$ , and  $\text{CH}_3$ . LRMS were carried out at 70 eV by electron-impact (EI) and HRMS were obtained by the FAB technique with a double sector mass spectrometer. Optical rotations were recorded on a digital polarimeter at room temperature.

Diethyl ether was dried by distillation from sodium/benzophenone ketyl. Commercial  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  was dried at 130 °C/20 mmHg for 3 h before use. 2-Methyl-2-cyclohexene-1-one was prepared by chlorination ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ) or bromination (NBS,  $\text{CCl}_4$ ) of 2-methylcyclohexanone and dehydrohalogenation with 2,4,6-collidine neat or  $\text{LiBr}/\text{Li}_2\text{CO}_3$  in DMF, respectively.<sup>27</sup>

**2-(1-Nitropropan-2-yl)-1,3-dioxolane 6.**<sup>28</sup> A solution of iodoketal **5**<sup>16</sup> (17.4 g, 0.072 mol) in dry DMSO (5 mL) was added dropwise under Ar to a mixture of dry phloroglucinol (11 g, 0.087 mol) and dry  $\text{NaNO}_2$  (9.9 g, 0.14 mol) in dry DMSO (70 mL). The dark solution was stirred at rt for 24 h, water/ice (~100 g) was added, extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated at reduced pressure to give 18.37 g of a reddish oil. Column chromatography (8:2 hexane/ $\text{AcOEt}$ ) gave nitroketal **6** (9.46 g, 82%) and 2-(propan-1-ol-2-yl)-1,3-dioxolane (1.55 g, 16%) which can be recycled through **5** ( $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70%) or the corresponding *p*-toluenesulfonate ( $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92%).

**6:** colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.84 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.5, 7.9 Hz, 1H), 4.0–3.83 (m, 4H), 2.8–2.65 (m, 1H), 1.1 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  104.6 (CH), 76.5 ( $\text{CH}_2$ ), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 (CH), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ); IR (film)  $\nu$  1553, 1379, 1117, 1070  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (EI) *m/z* 161 ( $\text{M}^+$ ), 73 (100), 45 (39); HRMS (FAB) *m/z* calcd for  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 162.0766, found 162.0769.

**2-[1-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl]-2-nitropropan-1,3-diol 7.** A stirred mixture of nitroketal 6 (9.94 g, 0.062 mol) and 37% formalin (30 mL, 0.37 mol) was treated with Ba(OH)<sub>2</sub> (0.86 g, 2.7 mmol). An exothermic reaction was noted, and stirring was continued for 2 h at rt. It was extracted with AcOEt, washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated to dryness at reduced pressure to give the crude product (16.65 g). Column chromatography (50% → 60% → 70% AcOEt in hexane) afforded diol 7 (13.64 g, 100%).

7: clear viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.01–3.8 (m, 4H), 3.15–2.90 (brs, exchangeable 2 OH), 2.77 (dc, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 103.2 (CH), 95.5 (C), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH), 9.3 (CH<sub>3</sub>); IR (film) ν 3500–2900, 1545, 1351, 1114, 1053, 946 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI) *m/z* 220 (M-1)<sup>+</sup>, 73 (100), 45 (25); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub> (M + H)<sup>+</sup> 222.0978, found 222.0977.

**2-Hydroxy-4-hydroxymethyl-3-methyl-4-nitrotetrahydrofuran 8.** A mixture of diol 7 (9.35 g, 0.04 mol) and 5% HCl (70 mL) in Me<sub>2</sub>CO (300 mL) was heated under reflux for 27 h. It was cooled at 0 °C, a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (80 mL) was added dropwise, and then solid NaHCO<sub>3</sub> in small portions until neutralization was complete. After removal of Me<sub>2</sub>CO at reduced pressure, it was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) and AcOEt (3 × 50 mL). Each organic extract was separately dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated at reduced pressure to give 1.59 and 5.86 g of crude materials, respectively. Column chromatography (1:1 hexane/AcOEt) from the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extract afforded cyclic hemiketal 8 (0.48 g). From the AcOEt extraction, after column chromatography (1:1 hexane/AcOEt) 4.8 g (71%) of 8 and 0.41 g (4.3%) of a cyclic mixed ketal which was not fully characterized, were obtained. As expected, the <sup>1</sup>H NMR spectrum of 8 (mixture of four diastereoisomers) is very complex, but we could assign the signals for one of the two major isomers (8a).

8: colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, only the signals due to 8a are given) δ 5.26 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*<sub>AB</sub> = 10.8 Hz, 1H<sub>A</sub>), 4.49–3.80 (m, 2H), 4.37 (d, *J*<sub>AB</sub> = 10.8 Hz, 1H<sub>B</sub>), 3.75–3.65 (brs, exchangeable OH), 2.60–2.40 (brs, exchangeable OH), 2.29 (dq, *J* = 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, all signals are given) δ 104.2 (CH), 104.1 (CH), 100.2 (CH), 99.4 (C), 99.9 (CH), 98.3 (C), 97.8 (C), 96.6 (C), 72.3 (CH<sub>2</sub>), 71.3 (CH<sub>2</sub>), 71.1 (CH<sub>2</sub>), 69.9 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH), 47.3 (CH), 46.9 (CH), 44.5 (CH), 11.6 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>), 8.8 (CH<sub>3</sub>), 7.9 (CH<sub>3</sub>); IR (film) ν 3700–3000, 1546, 1073, 1014, 938 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI) *m/z* 160 (2), 130 (6), 113 (14), 101 (33), 83 (62), 67 (100), 55 (40); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) 177.0637, found 177.0640.

**4-Methyl-3-furanmethanol 9.** To a solution of cyclic hemiketal 8 (5 g, 0.028 mol) in dry DME (96 mL) was added DABCO (3.81 g, 0.034 mol) and the mixture heated at reflux for 24 h. Solvent was removed at reduced pressure, water was added, and the product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with 10% HCl, a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, and brine. After drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), the solvent was removed to afford a quantitative yield of 9 (3.16 g). Column chromatography (75:25, hexane/AcOEt) of 1.21 g of crude alcohol gave the pure product (1 g, 77%). In small batches, purification of crude 9 by Kugelrohr distillation (90 °C/20 mmHg) affords yields up to 82% yield, but in large batches extensive decomposition was observed even at 70°/5 mmHg. Even in the freezer, pure furanmethanol 9 is unstable if kept neat but is stable in acetone solution for months.

9: colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.35 (m, 1H), 7.20–7.17 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.48–1.40 (brs, exchangeable OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz) δ 140.6 (CH), 140.2 (CH), 125.2 (C), 120.0 (C), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 7.8 (CH<sub>3</sub>); IR (film) ν 3600–3000, 1550, 1451, 1139, 1043, 1004, 873, 798, 756 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI) *m/z* 112 (M<sup>+</sup>, 100), 95 (27), 94 (61), 55 (43), 32 (36).<sup>14c</sup>

**4-Methyl-3-furaldehyde 4.** (a) With MnO<sub>2</sub>: Commercial MnO<sub>2</sub> (41.6 g, 0.48 mol) was added in portions to a stirred solution of 9 (3.16 g, 0.028 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) and the suspension stirred at rt for 24 h. The suspension was filtered through Celite and the cake

thoroughly washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was removed at reduced pressure, and the crude aldehyde (2.47 g) was freshly distilled before use. Recovery of pure aldehyde after distillation was 70–72% yield independently of using pure 9 or more conveniently, crude furan alcohol precursor. (b) Swern oxidation: To oxalyl chloride (0.06 mL, 0.64 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) cooled at –50 °C was added dry DMSO (0.09 mL, 1.26 mmol). After the solution was stirred for 2 min, a solution of 9 (0.062 g, 0.55 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL) was added, and after 15 min dry Et<sub>3</sub>N (0.4 mL, 2.9 mmol) was added. The resulting mixture was then allowed to reach rt, H<sub>2</sub>O (5 mL) was added, and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed (5 mL each) with brine, 1% HCl, H<sub>2</sub>O, 5% aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and H<sub>2</sub>O. After drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), the solvent was removed at reduced pressure (150 mmHg), and the residual dark brown oil was distilled in a Kugelrohr apparatus (68–70 °C/20 mmHg) to provide 0.041 g (0.37 mmol, 66%) of pure 4.

4: pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.5 (C), 152.8 (CH), 141.9 (CH), 127.8 (C), 119.2 (C), 8.8 (CH<sub>3</sub>); IR (film) ν 1688, 3139, 1538, 1145, 1043, 875, 824, 754 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI) *m/z* 110 (M<sup>+</sup>, 100), 109 (99), 81 (9), 53 (31).<sup>14c</sup>

**Tandem Conjugate Addition–Aldol Formation. Preparation of *syn*-10 and *anti*-10.** A Schlenk type tube flask was charged with freshly dried (130 °C/20 mmHg, 1–2 h) Cu(OTf)<sub>2</sub> (0.014 g, 0.04 mmol) and (S,R,R)-FL (0.041 g, 0.076 mmol). The system was evacuated and filled with dry Ar (three cycles), and dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) was added. The mixture was stirred 1 h at rt and cooled at –30 °C, and a 2 M solution of Me<sub>3</sub>Al in toluene (3.2 mL, 6.4 mmol) was added. After the mixture was stirred for 15 min, a solution of 2-methyl-2-cyclohexen-1-one (0.36 g, 3.2 mmol) in dry Et<sub>2</sub>O (4 mL) was added (3 mL of dry Et<sub>2</sub>O was used for rinsing). The reaction mixture was stirred at –30 °C for 18 h, and a solution of aldehyde 4 (0.43 g, 3.8 mmol) in dry Et<sub>2</sub>O was added (3 mL of dry Et<sub>2</sub>O for rinsing). The mixture was stirred at –20 °C for 2 h and at –5 °C for 30 min, and the green solution poured into saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (18 mL). After 4 h of stirring at rt, the color of the solution changed to white and finally blue. The suspension was filtered, the cake thoroughly washed with Et<sub>2</sub>O and after the usual workup the crude material was obtained (0.87 g). Column chromatography (10% → 15% → 20% → 30% AcOEt in hexane) gave *syn*-10 (0.45 g, 60%) and impure *anti*-10 (0.091 g). Final purification of *anti*-10 required another column chromatography (85:15 hexane/Me<sub>2</sub>CO) to get the pure product (0.064 g, 8%). Other compounds isolated were the phosphoramidate ligand (67%) and the chiral binaphthol (7%).

(2S,3S)-2-((R)-Hydroxy(4-methylfuran-3-yl)methyl)-2,3-dimethylcyclohexanone (*syn*-10): colorless solid; mp 30–32 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.50 (7:3, hexane/AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +42.2 (c 1.46 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17–7.14 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 11 Hz, exchangeable OH), 2.54–2.44 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 0.8 Hz), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.65–1.54 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 219.9 (C), 140.6 (CH), 139.2 (CH), 126.1 (C), 120.4 (C), 70.7 (CH), 55.8 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>), 8.2 (CH<sub>3</sub>); IR (KBr) ν 3600–3100, 1692, 1456, 1051, 1012, 807, 787 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI) *m/z* 236 (M<sup>+</sup>, 2), 126 (77), 111 (100); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup> 237.1491, found 237.1490.

(2S,3S)-2-((S)-Hydroxy(4-methylfuran-3-yl)methyl)-2,3-dimethylcyclohexanone (*anti*-10): colorless solid; mp 83–84 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.43 (7:3, hexane/AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +41.2 (c 1.0 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.15 (q, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.0 (d, *J* = 8.4 Hz, exchangeable OH), 2.57 (ddd, *J* = 12.8, 11.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.42–2.3 (m, 2 H), 2.04–2.0 (m, 1 H), 2.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 1.87–1.54 (m, 3 H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.96 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 218.0 (C), 141.8 (CH), 139.0 (CH), 126.0 (C), 120.1 (C), 68.5 (CH), 57.1 (C), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 15.47 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 8.52 (CH<sub>3</sub>); IR (KBr) ν 3600–3300, 1692, 1455, 1058, 1034, 867, 800 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI) *m/z* 236 (M<sup>+</sup>, 8), 126 (67), 111

(100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{20}O_3$  ( $M^+$ ) 236.1412, found 236.1413.

**Imidazolylthiocarbonylation Reactions.** (a) *syn-10* as substrate: Two identical batches of a solution of *syn-10* (0.21 g, 0.89 mmol) and TCDI (0.4 g, 2.2 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (1.5 mL) were stirred at rt for 5 h. The solvent was removed at reduced pressure, and the residues were combined and purified by column chromatography (30% → 40% → 50% AcOEt in hexane) to give (*syn-11b*) (0.36 g, 56%), (*syn-11c*) (0.057 g, 9%), (*syn-11d*) (0.069 g, 12%) and (*syn-11e*) (0.055 g, 11%). With 1,2-dichloroethane as solvent yield of *syn-11b* was lower (46%).

( $\zeta$ )-((1*R*,2*S*)-1,2-Dimethyl-6-oxocyclohexyl)(4-methylfuran-3-yl)methyl 1*H*-imidazole-1-carbodithioate (*syn-11b*): yellow solid; mp 147–148 °C;  $R_f$  = 0.50 (1:1, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{20}$  = -453 (c 0.71 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.52–8.50 (m, 1H), 7.81 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.12 (q,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J$  = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.51 (td,  $J$  = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.04 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 2.13–2.03 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 2H), 1.74–1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.11 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  214.1 (C), 201.7 (C), 143.5 (CH), 139.4 (CH), 136.0 (CH), 130.6 (CH), 124.0 (C), 120.2 (C), 118.0 (CH), 59.4 (C), 50.9 (CH), 38.2 ( $CH_2$ ), 37.7 (CH), 30.3 ( $CH_2$ ), 24.4 ( $CH_2$ ), 16.4 ( $CH_3$ ), 15.7 ( $CH_3$ ), 9.28 ( $CH_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  1697, 1461, 1367, 1272, 1216, 1052, 997, 821  $cm^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  362 ( $M^+$ , 12), 219 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{23}N_2O_2S_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> 363.1201, found 363.1198.

( $\zeta$ )-((1*R*,2*S*)-1,2-Dimethyl-6-oxocyclohexyl)(4-methylfuran-3-yl)methyl 1*H*-imidazole-1-carbothioate (*syn-11c*): brownish glassy solid;  $R_f$  = 0.44 (4:6 hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{20}$  = -140 (c 0.8 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  8.27–8.25 (m, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.15–7.14 (m, 1H), 7.1–7.09 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.53 (td,  $J$  = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 2.03 (d,  $J$  = 1 Hz, 3H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.73–1.59 (m, 2H), 1.61–1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 7 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  214.2 (C), 168.5 (C), 143.0 (CH), 139.4 (CH), 135.5 (CH), 130.3 (CH), 124.1 (C), 119.9 (C), 116.0 (CH), 58.0 (C), 44.7 (CH), 38.3 ( $CH_2$ ), 37.9 (CH), 30.3 ( $CH_2$ ), 24.6 ( $CH_2$ ), 17.2 ( $CH_3$ ), 15.5 ( $CH_3$ ), 8.2 ( $CH_3$ ); IR (film)  $\nu$  1702, 1683, 1467, 1364, 1292, 1270, 1218, 1099, 1055, 888  $cm^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  346 ( $M^+$ , 14), 219 (82), 95 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{23}N_2O_3S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> 347.1429, found 347.1429.

( $\zeta$ )-((1*S*,2*S*)-1,2-Dimethyl-6-oxocyclohexyl)(4-methylfuran-3-yl)methyl 1*H*-imidazole-1-carboxylate (*syn-11d*): brownish glassy solid;  $R_f$  = 0.35 (4:6 hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{20}$  = -1.75 (c 1.2 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16–8.15 (m, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (q,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 1.5, 0.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.46 (ddd,  $J$  = 14.5, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 2.37–2.30 (m, 1H), 2.12–2.04 (m, 1H), 2.08 (d,  $J$  = 1 Hz, 3H), 1.98–1.9 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (d,  $J$  = 7 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  211.5 (C), 148.5 (C), 143.3 (CH), 139.7 (CH), 137.2 (CH), 130.7 (CH), 120.8 (C), 120.2 (C), 117.2 (CH), 74.7 (CH), 56.8 (C), 39.6 ( $CH_2$ ), 36.9 (CH), 29.4 ( $CH_2$ ), 23.5 ( $CH_2$ ), 16.0 ( $CH_3$ ), 15.9 ( $CH_3$ ), 8.55 ( $CH_3$ ); IR (film)  $\nu$  1759, 1709, 1471, 1389, 1317, 1287, 1242, 1175, 1096, 1056, 1001, 948  $cm^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  330 ( $M^+$ , 5), 219 (77), 111 (66), 95 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{23}N_2O_4$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> 331.1658, found 331.1662.

(2*S*,3*S*)-2-(( $\zeta$ )-(1*H*-imidazol-1-yl)(4-methylfuran-3-yl)methyl)-2,3-dimethylcyclohexanone (*syn-11e*): colorless oil;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , ~5:1 diastereoisomer mixture of *syn-11e-1* and *syn-11e-2*): *syn-11e-1*  $\delta$  7.53–7.52 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (t,  $J$  = 1 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 6.55–6.53 (m, 1H), 5.34 (dd,  $J$  = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.79–1.76 (m, 1H), 1.78 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 1.60–1.54 (m, 1H), 1.48–1.22 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 7 Hz, 3H). *syn-11e-2*  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (t,  $J$  = 1 Hz, 1H), 6.55–6.53 (m, 1H), 6.31 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J$  = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 2.6–2.51 (m, 1H), 2.37–2.22 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 2.06–1.76 (2H), 1.82 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 1.6–1.42 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 7 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz): *syn-11e-1*  $\delta$  213.0 (C), 145.8 (CH), 140.4 (C), 136.8 (CH),

129.8 (CH), 125.6 (CH), 117.5 (CH), 114.2 (C), 85.5 (CH), 54.5 (C), 41.9 (CH), 38.1 ( $CH_2$ ), 28.8 ( $CH_2$ ), 23.6 ( $CH_2$ ), 19.6 ( $CH_3$ ), 15.7 ( $CH_3$ ), 7.8 ( $CH_3$ ). *syn-11e-2*  $\delta$  212.7 (C), 145.9 (CH), 141.1 (C), 136.5 (CH), 129.6 (CH), 127.5 (CH), 117.1 (CH), 114.0 (C), 84.3 (CH), 54.6 (C), 43.8 (CH), 38.6 ( $CH_2$ ), 28.7 ( $CH_2$ ), 23.1 ( $CH_2$ ), 18.9 ( $CH_3$ ), 15.0 ( $CH_3$ ), 7.7 ( $CH_3$ ); IR (film)  $\nu$  1702, 1069  $cm^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  288 ( $M^+$ +2, 6), 287 ( $M^+$  + 1, 39), 286 ( $M^+$ , 59), 219 (100), 161 (80), 95 (65); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{23}N_2O_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> 287.1760, found 287.1758.

(b) *anti-10* as substrate: The same procedure as above was followed with *anti-10* (0.11 g, 0.46 mmol), TCDI (0.2 g, 1.13 mmol) and 1,2-dichloroethane (1.5 mL) for 15 h. Column chromatography (30% → 40% → 50% AcOEt in hexane) gave recovered starting material (0.009 g, 9%) and *anti-11b* (0.081 g, 48%). In this case, the yield of *anti-11b* was lower (40%) with  $CH_2Cl_2$  as solvent.

( $\epsilon$ )-((1*R*,2*S*)-1,2-Dimethyl-6-oxocyclohexyl)(4-methylfuran-3-yl)methyl 1*H*-imidazole-1-carbodithioate (*anti-11b*): yellow oil;  $R_f$  = 0.54 (4:6, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{20}$  = +71.8 (c 1.53 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65–8.55 (m, 1H), 7.81 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 1.8, 0.3 Hz, 1H), 7.12–7.09 (m, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 2.56 (td,  $J$  = 13, 6 Hz, 1H), 2.35–2.29 (m, 1H), 2.29–2.21 (m, 1H), 2.17 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 2.06–2.0 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.71–1.58 (m, 2H), 1.13 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H); 1.1 (s, 3H),  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  214.1 (C), 199.4 (C), 144.9 (CH), 138.8 (CH), 135.9 (CH), 130.6 (CH), 124.0 (C), 120.4 (C), 118.0 (CH), 59.0 (C), 49.2 (CH), 40.0 (CH), 38.3 ( $CH_2$ ), 30.3 ( $CH_2$ ), 25.8 ( $CH_2$ ), 16.8 ( $CH_3$ ), 16.3 ( $CH_3$ ), 9.1 ( $CH_3$ ); IR (film)  $\nu$  1704, 1464, 1367, 1271, 1221, 1051, 1003, 826  $cm^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  362 ( $M^+$ , 7), 219 (100), 95 (87); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{23}N_2O_2S_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> 363.1201, found 363.1205.

(c) Thiol **13** as substrate: The same procedure as above was followed with **13** (0.018 g, 0.07 mmol), TCDI (0.042 g, 0.24 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (0.2 mL) for 9 h. Column chromatography gave *syn-11b* (0.024 g, 93%).

**Preparation of 12 and 13 by Dethiocarbonylation Reactions.** (a) *syn-11b* as substrate: ACHN (0.046 g, 0.19 mmol) was suspended in a solution of *syn-11b* (0.22 g, 0.6 mmol) in toluene (2.2 mL) and sonicated while Ar was bubbled through the solution for 20 min. The reaction mixture was heated at 75 °C, *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.032 mL, 1.2 mmol) was added, and heating was continued for 2 h. The solvent was removed at reduced pressure and the residue purified by column chromatography (98:2 hexane/AcOEt) to give **12** (0.127 g, 95%) mp 65–67 °C.

(b) *anti-11b* as substrate: The same procedure as above was followed with *anti-11b* (0.07 g, 0.2 mmol), ACHN (0.016 g, 0.065 mmol) and *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.11 mL, 0.4 mmol) in dry toluene (0.7 mL). After 3 h heating, removal of solvent and column chromatography (98:2 hexane/AcOEt) afforded **12** (0.033 g, 75%).

(2*R*,3*S*)-2,3-Dimethyl-2-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohexanone (**12**): colorless prisms; mp 65–67 °C;  $R_f$  = 0.51 (85:15, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{22}$  = +9.1 (c 1.01 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.13–7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.83 (dd,  $J$  = 15, 0.75 Hz, 1H), 2.48 (d,  $J$  = 15 Hz, 1H), 2.42–2.37 (m, 2H), 2.01–1.88 (m, 2H), 1.95 (d,  $J$  = 1.5, 3H), 1.85–1.79 (m, 1H), 1.7–1.61 (m, 1H), 1.6–1.5 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 7 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  215.7 (C), 141.4 (CH), 138.8 (CH), 121.3 (C), 121.9 (C), 53.5 ( $CH_3$ ), 38.4 ( $CH_2$ ), 37.7 (CH), 29.2 ( $CH_2$ ), 29.2 (Ar $CH_2$ ), 23.9 ( $CH_2$ ), 19.0 ( $CH_3$ ), 16.0 ( $CH_3$ ), 8.4 ( $CH_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  1701, 1456, 1144, 1047, 801  $cm^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  220 ( $M^+$ , 10), 96 (77), 95 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{21}O_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> 221.1542, found 221.1543.

(c) *syn-11c* as substrate: The same procedure as above was followed with **11c** (0.026 g, 0.076 mmol), ACHN (0.006 g, 0.023 mmol) and *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.04 mL, 0.15 mmol) in dry toluene (1.1 mL). After 9 h heating, column chromatography (9:1 hexane/AcOEt) afforded **13** (0.017 g, 91%) as a white solid.

(2*R*,3*S*)-2-(( $\zeta$ )-Mercapto(4-methylfuran-3-yl)methyl)-2,3-dimethylcyclohexanone (**13**): colorless solid; mp 78–80 °C;  $R_f$  = 0.50 (85:15, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{20}$  = -79.1 (c 0.66 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.21–7.2 (m, 1H), 7.14–7.12 (m, 1H), 4.05 (d,

$J = 9.6$  Hz, 1H), 2.41–2.28 (m, 2H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.2 (d,  $J = 9.6$  Hz, exchangeable SH), 2.05 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 2.0–1.83 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 1H), 1.65–1.51 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.3 (C), 140.5 (CH), 139.1 (CH), 125.9 (C), 119.3 (C), 56.6 (C), 39.5 (CH), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ), 8.2 ( $\text{CH}_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  2594, 1701, 1461, 1434, 1146, 1046, 797  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  254 ( $\text{M}^+ + 2$ , 2), 253 ( $\text{M}^+ + 1$ , 7), 252 ( $\text{M}^+$ , 44), 127 (78), 111 (100), 32 (100), 28 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  253.1262, found 253.1255.

(2*R*,3*S*)-2,3-Dimethyl-2-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohexanone 2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonylhydrazine **14a**. To **12** (51 mg, 0.23 mmol) in THF (0.5 mL) and  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) was added 2,4,6-tri-*i*-Pr-benzenesulfonyl hydrazine (0.078 g, 0.26 mmol) and one drop of 48% aqueous  $\text{HBF}_4$ . The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and cooled at 0 °C, solid  $\text{NaHCO}_3$  (0.04 g, 0.48 mmol) was added, and the volatiles were removed (oil pump) at rt. Column chromatography (95:5 hexane/AcOEt) gave 17 mg of starting material and 50 mg (43%) of **14a** as a white foam. The yield of **14a** in THF at rt for 41 h without acid catalyst was 18% and with TsOH and anhydrous  $\text{MgSO}_4$  in dry THF (84 h) was 8% (33% recovery of **12**). **14a**: white foam;  $[\alpha]_D^{23} = -62.0$  ( $c$  1.28 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, *Z* and *E* isomers)  $\delta$  7.3–7.34 (broad signal, exchangeable NH), 7.14 (s, 2H), 6.99–6.96 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.2 (h,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.9 (h,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 15$ , 0.9 Hz, 1H), 2.38 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 2.28–2.09 (m, 2H), 1.82 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.78–1.34 (m, 5H), 1.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.25 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.20 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz)  $\delta$  162.6 (C), 153.4 (C), 151.1 (2 C), 141.1 (CH), 138.1 (CH), 131.2 (CH), 123.7 (2 CH), 120.8 (C), 120.5 (C), 46.7 (C), 37.0 (CH), 34.2 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 (2 CH), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 (4  $\text{CH}_3$ ), 24.6 (4  $\text{CH}_3$ ), 23.5 (2  $\text{CH}_3$ ), 23.5 (2  $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.9 ( $\text{CH}_3$ ), 8.4 ( $\text{CH}_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  3300–3100, 1601, 1459, 1384, 1052, 757, 1324, 1158  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  502 ( $\text{M}^+ + 2$ , 30), 501 ( $\text{M}^+ + 1$ , 50), 500 ( $\text{M}^+$ , 42), 405 (26), 267 (57), 251 (57), 233 (100), 203 (57), 109 (58), 95 (61); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  501.3151, found 501.3159.

(2*R*,3*S*)-2,3-Dimethyl-2-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohexanone Azine **14b**. To **12** (0.04 g, 0.18 mmol) in EtOH (1 mL) were added 2,4,6-tri-*i*-Pr-benzenesulfonyl hydrazine (0.07 g, 0.24 mmol) and HOAc (4 microdrops added with a capillary tube). After the mixture was stirred at rt for 21 h, the solvent was removed in the pump oil and the residue purified by column chromatography (95:5 hexane/AcOEt) to give 23 mg (29%) of azine **14b** as a viscous colorless oil;  $[\alpha]_D^{23} = -11.3$  ( $c$  0.23 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  7.12 (s, 2H), 2.82 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 2.66 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 2.30–2.21 (m, 2H), 1.96 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 1.96–1.36 (3 m, 5 H), 1.06 (s, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz)  $\delta$  165.4 (C), 140.8 (CH), 139.5 (CH), 121.7 (C), 121.2 (C), 46.5 (C), 37.9 (CH), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 8.6 ( $\text{CH}_3$ ); IR (film)  $\nu$  1622, 1459, 1381, 1146, 1051, 873, 788, 757  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  438 ( $\text{M}^+ + 2$ , 9), 437 ( $\text{M}^+ + 1$ , 32), 436 ( $\text{M}^+$ , 69), 341 (39), 220 (63), 219 (30), 218 (100), 217 (76), 203 (54), 95 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  437.3168, found 437.3172.

(1*R*,2*R*,3*S*)-1-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohexanecarbonitrile trimethylsilyl Ether and (1*S*,2*R*,3*S*)-1-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohexanecarbonitrile Trimethylsilyl Ether **15a,b**. To a solution of ketone **12** (0.040 g, 0.18 mmol) in dry  $\text{C}_6\text{H}_6$  (0.6 mL) was added KCN (0.0027 g, 0.04 mmol), 18-crown-6 ether (0.0068 g, 0.026 mmol) and  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  (0.04 mL, 0.03 mmol) under Ar and the mixture stirred for 3 h at rt. The reaction was quenched with brine and the benzene layer separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the combined organic extracts washed with brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated at reduced pressure. Column chromatography (95:5 hexane/AcOEt) of the residue (0.07 g) gave a 3:1 mixture of diastereoisomeric protected cyanohydrins (0.055 g, 97%) as a colorless oil. **15a,b**:  $R_f = 0.70$  (9:1, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{23} = +23.6$  ( $c$  0.44 in

$\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  signals common to both diastereoisomers 2.73 (d,  $J_{AB} = 15$  Hz,  $\text{H}_A$ ), 2.67 (d,  $J_{AB} = 15$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 1.92–1.18 (m, 7H); signals of major isomer  $\delta$  7.19 (s, 1H), 7.15–7.13 (m, 1H), 2.01 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.20 (s, 9H); signals of minor isomer  $\delta$  7.22 (s, CH), 7.17–7.15 (m, 1H), 2.0 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.26 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.1 (CH), 138.8 (CH), 122.0 (C), 121.7 (CN), 121.4 (C), 78.6 (C), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 8.8 ( $\text{CH}_3$ ); signals for major isomer  $\delta$  45.5 (C), 37.2 (CH), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 1.4 (3  $\text{CH}_3$ ); signals for minor isomer  $\delta$  44.5 (C), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 (CH), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 1.3 (3  $\text{CH}_3$ ); IR (film)  $\nu$  1255, 1451, 1134, 1107, 1050, 936, 878, 845, 791, 759  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  320 ( $\text{M}^+ + 1$ , 4), 319 ( $\text{M}^+$ , 13), 96 (100), 95 (51), 73 (38); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  320.2046, found 320.2048.

**Preparation and Separation of Free Cyanohydrins  $\beta$ -OH 16a and  $\alpha$ -OH 16b**. Two identical batches of crude protected cyanohydrins **15a,b** (0.28 g) obtained from ketone **12** (0.18 g, 8.1 mmol) were dissolved in THF (14 mL), 10% HCl (4 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at rt for 19 h. The volatiles were removed at reduced pressure, diluted with brine, extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated under reduced pressure to give crude cyanohydrins (0.23 g). The crude material was combined and after column chromatography separation (95:5 hexane/AcOEt) gave the  $\beta$ -OH isomer **16a** (0.25 g, 60% overall from **12**) and the  $\alpha$ -OH isomer **16b** (0.12 g, 28% overall from **12**) as crystalline solids.

(1*R*,2*R*,3*S*)-1-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohexanecarbonitrile ( $\beta$ -OH **16a**): colorless solid; mp 96–98 °C;  $R_f = 0.56$  (85:15, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{22} = +38.6$  ( $c$  1.04 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (s, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 2.90 (s, exchangeable OH), 2.77 (d,  $J_{AB} = 15$  Hz,  $\text{H}_A$ ), 2.71 (d,  $J_{AB} = 15$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 2.06 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 4H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.35–1.23 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.0 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.9 (CH), 141.1 (CH), 122.4 (C), 121.8 (CN), 120.3 (C), 77.8 (C), 45.2 (C), 38.9 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 11.4 ( $\text{CH}_3$ ), 8.8 ( $\text{CH}_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  3365, 2236, 1452, 1416, 1102, 1051, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  247 ( $\text{M}^+$ , 6), 96 (100), 95 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  248.1651, found 248.1647.

(1*S*,2*R*,3*S*)-1-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohexanecarbonitrile ( $\alpha$ -OH **16b**): colorless solid; mp 81 °C;  $R_f = 0.53$  (85:15, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{22} = -9.6$  ( $c$  1.35 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (s, 1H), 7.25–7.23 (m, 1H), 2.75 (d,  $J_{AB} = 16$  Hz,  $\text{H}_A$ ), 2.69 (d,  $J_{AB} = 16$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 2.64 (d,  $J = 2$  Hz, exchangeable OH), 2.11 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 2.12–2.10 (m, 1H), 1.96 (ddd,  $J = 13$ , 4.5, 2.0 Hz, 1H), 1.93–1.88 (m, 1H), 1.74–1.63 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 2H), 1.39–1.29 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.0 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.7 (CH), 140.3 (CH), 121.9 (CN), 120.4 (C), 120.1 (C), 76.7 (C), 43.3 (C), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 (CH), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 8.44 ( $\text{CH}_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  3600–3200, 2233, 1464, 1446, 1385, 1174, 1150, 1052, 1031, 998, 790  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (EI)  $m/z$  247 ( $\text{M}^+$ , 6), 96 (100), 95 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 247.1572, found 247.1583.

(5*S*,6*R*)-5,6-Dimethyl-6-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohex-1-enecarbonitrile **17**. (a) From the  $\beta$ -OH cyanohydrin **16a**: Cyanohydrin **16a** (0.25 g, 1 mmol) in dry pyridine (1.65 mL) was cooled at 0 °C and  $\text{POCl}_3$  (0.3 mL, 3.25 mmol) was added dropwise. After 30 min at 0 °C, 14 h at rt, and 2 h at 93 °C, the dark brown solution was cooled at 0 °C, poured into ice, and extracted with *t*-BuOMe. The organic layer was washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (2% → 5% AcOEt in hexane) of the crude product (0.26 g) gave the unsaturated nitrile **17** (0.16 g, 70%), saturated ketone (0.015 g, 7%), and recovered starting cyanohydrin (0.031 g, 13%). (b) From the  $\alpha$ -OH cyanohydrin **16b**: The same procedure as above was followed with cyanohydrin **16b** (0.1 g, 0.4 mmol), dry pyridine (0.7 mL) and  $\text{POCl}_3$  (0.12 mL, 1.3 mmol). Column



chromatography purification of the crude product (0.12 g) gave the unsaturated nitrile **17** (0.029 g, 31%), saturated ketone **12** (0.0065 g, 7%), and recovered starting cyanohydrin (0.044 g, 43%). Unsaturated nitrile **17**: colorless solid; mp 59–60 °C,  $R_f = 0.56$  (85:15, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{25} = -88.3$  (c 1.33 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (s, 1H), 7.15–7.13 (m, 1H), 6.65 (ddd,  $J = 5.2, 3.2, 0.9$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.14 (dtd,  $J = 19.8, 5.4, 3.2$  Hz, 1H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.96 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.73–1.63 (m, 1H), 1.63–1.54 (m, 1H), 1.46–1.34 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.2 (CH), 140.8 (CH), 139.0 (CH), 122.1 (C), 120.8 (C), 120.4 (C), 119.0 (CN), 40.8 (C), 32.0 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 8.5 (CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  2212, 1629, 1457, 1380, 1144, 1047, 871, 792 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI)  $m/z$  230 (M<sup>+</sup>+1, 5), 229 (M<sup>+</sup>, 28), 96 (32), 95 (100); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO (M + H)<sup>+</sup> 230.1545, found 230.1549.

(5*S*,6*R*)-5,6-Dimethyl-6-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohex-1-enecarboxylic Acid **18a**. The unsaturated nitrile **17** (0.074 g, 0.32 mmol) and KOH (0.8 g, 14 mmol) in ethylene glycol (3.4 mL) were heated at 180 °C (silicone oil bath) under Ar for 24 h. It was cooled in an ice bath, water was added and extracted with *t*-BuOMe. The organic layer was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated at reduced pressure to give 0.044 g (the “neutral” fraction). The aqueous layer was cooled in an ice bath, acidified (pH~1) with 18% HCl, extracted with AcOEt, washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated at reduced pressure. Column chromatography (8:2 hexane/Me<sub>2</sub>CO) of the residue (0.1 g) afforded acid **18a** (0.05 g, 63%). An additional amount of acid (0.006g, 7%), recovered nitrile (0.0024 g, 6%) and traces of the intermediate amide were obtained by column chromatography (98:2 hexane/AcOEt→8:2 hexane/Me<sub>2</sub>CO) of the “neutral fraction”. Acid **18a**: viscous oil,  $R_f = 0.51$  (7:3, hexane/Me<sub>2</sub>CO);  $[\alpha]_D^{25} = -20.8$  (c 1.49 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13–10 (brs, exchangeable CO<sub>2</sub>H), 7.19 (dd, 1 H,  $J = 4.8, 3.2$  Hz, 1H), 7.12–7.09 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.13 (d,  $J_{AB} = 15.2$  Hz, H<sub>A</sub>), 2.58 (d,  $J_{AB} = 15.2$  Hz, H<sub>B</sub>), 2.27–2.03 (m, 2H), 1.93 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.81–1.69 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 1H), 1.50–1.35 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173 (C), 144.7 (CH), 140.2 (CH), 138.6 (CH), 136.4 (C), 121.8 (C), 121.0 (C), 40.3 (C), 33.7 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 8.4 (CH<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu$  3500–2300, 1682, 1627, 1455, 1411, 1384, 1264, 1236, 1148, 1053, 940, 874, 792, 759 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI)  $m/z$  250 (M<sup>+</sup>+2, 2), 249 (M<sup>+</sup>+1, 13), 248 (M<sup>+</sup>, 19), 153 (77), 152 (62), 107 (100), 96 (79), 95 (47); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 248.1412, found 248.1406.

Methyl (5*S*,6*R*)-5,6-Dimethyl-6-((4-methylfuran-3-yl)methyl)cyclohex-1-enecarboxylate **18b**. Crude acid **18a** (0.046 g) in Me<sub>2</sub>CO (1 mL) was cooled at 0 °C, and excess ethereal solution of CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> was added. After 1 h at rt, the volatiles were removed at reduced pressure and the residue purified by column chromatography (98:2 hexane/AcOEt) to give methyl ester **18b** (0.02 g, 41% overall yield from **17**). **18b**: colorless oil;  $R_f = 0.59$  (9:1, hexane/Me<sub>2</sub>CO);  $[\alpha]_D^{25} = -12.6$  (c 1.16 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11–7.10 (m, 1H), 6.97–6.95 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J = 5, 3$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (dd,  $J = 15, 1.0$  Hz, 1H), 2.59 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 2.2–2.12 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.93 (dd,  $J = 1, 0.5$  Hz, 3H), 1.79–1.7 (m, 1H), 1.59–1.53 (m, 1H), 1.47–1.38 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.5, 3$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 167.9 (C), 141.4 (CH), 140.2 (CH), 138.6 (CH), 137.3 (C), 121.9 (C), 121.1 (C), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 40.5 (C), 33.6 (CH), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 8.4 (CH<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu$  1712, 1633, 1455, 1434, 1251, 1225, 1088, 1052, 1034, 790, 760 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI)  $m/z$  264 (M<sup>+</sup>+2, 4), 263 (M<sup>+</sup>+1, 13), 262 (M<sup>+</sup>, 13), 231 (33), 167 (45), 166 (48), 135 (74), 107 (100), 96 (24); HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 262.1569, found 262.1574.

(5*S*,6*R*)-5,6-Dimethyl-6-((4-methyl-3-furan-3-yl)methyl)cyclohex-1-enecarbaldehyde **19**. Compound **17** (0.056 g, 0.24 mmol) in dry toluene (4 mL) was cooled at 0 °C and under Ar was added a 1.5 M solution of DIBALH in toluene (0.5 mL, 0.75 mmol). After the mixture was stirred for 3 h, water (1 mL) was added, the mixture stirred for 90 min to reach rt and filtered through a pad of Celite, and

the cake thoroughly washed with Et<sub>2</sub>O. The filtrate was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated to give 0.06 g of crude product. Column chromatography (98:2 hexane/AcOEt) afforded pure **19** (0.021 g, 36%) as a white solid. Purification by column chromatography (Et<sub>2</sub>O) with basic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gave an 85% yield recovery of impure **19** which was used in the oxidation experiments.

**19**: unstable white solid;  $R_f = 0.60$  (85:15 hexane/AcOEt);  $[\alpha]_D^{20} = -8.0$  (c 1.24 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 7.10–7.70 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (dd,  $J = 4.7, 3$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 2.53 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.92 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 1.79–1.67 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 1H), 1.48–1.33 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 195.2 (C), 155.6 (CH), 147.2 (C), 140.0 (CH), 138.7 (CH), 122.0 (C), 121.1 (C), 40.2 (C), 33.4 (CH), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>), 8.5 (CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  1686, 1629, 1457, 1376, 1178, 1149, 1052, 869, 793 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI)  $m/z$  234 (M<sup>+</sup>+2, 4), 233 (M<sup>+</sup>+1, 25), 232 (M<sup>+</sup>, 82), 203 (31), 137 (87), 136 (63), 109 (87), 96 (71), 95 (100); HRMS (FAB) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 232.1463, found 232.1465.

(+)-9-Oxoeryopsin **1**. Acid **18a** (0.03 g, 0.12 mmol) in dry C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1.6 mL) was cooled at 5 °C and under Ar was added PCl<sub>5</sub> (0.028g, 0.12 mmol). The green solution was stirred at 5 °C for 25 min and at rt for 1 h. It was cooled at 5 °C, and SnCl<sub>4</sub> (0.03 mL, 0.25 mmol) was added (0.1 mL C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> for rinsing). After 30 min, the red solution was quenched with ice and 18% HCl (1 mL) and extracted with *t*-BuOMe. The combined organic extracts were washed with 1 N HCl (2 mL), water (2 mL), 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 × 2 mL), and brine (2 × 2 mL) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). After removal of solvent at reduced pressure the yellow oily residue (0.030 g) was purified by column chromatography (10% → 15% → 20% AcOEt in hexane) to afford synthetic (+)-9-oxoeryopsin as a white solid (0.016 g, 59%). **1**: mp 124–125 °C;  $R_f = 0.54$  (7:3, hexane/AcOEt);  $[\alpha]_{589}^{20} = +6.5$ ,  $[\alpha]_{578}^{20} = +8.7$ ,  $[\alpha]_{546}^{20} = +16.9$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = +158.5$  (c 1.3 in CDCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42–7.41 (m, 1H), 6.99 (t,  $J = 4$  Hz, 1H), 2.80 (d,  $J_{AB} = 16.5$  Hz, H<sub>A</sub>), 2.48 (d,  $J_{AB} = 16.5$  Hz, H<sub>B</sub>), 2.32–2.26 (m, 2H), 2.0 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.87–1.78 (m, 1H), 1.63–1.46 (m, 2H), 1.05 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.9 (C), 147.0 (C), 145.2 (CH), 142.5 (C), 137.3 (C), 136.6 (CH), 121.3 (C), 40.4 (C), 40.0 (CH), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 7.7 (CH<sub>3</sub>); UV ( $\lambda_{max}$ , Et<sub>2</sub>O) 291 nm ( $\epsilon$  24882), UV ( $\lambda_{max}$ , MeOH) 304 nm ( $\epsilon$  25898); IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu$  1674, 1626, 1607, 1537, 1461, 1420, 1347, 908, 874 cm<sup>-1</sup>; LRMS (EI)  $m/z$  232 (M<sup>+</sup>+2, 6), 231 (M<sup>+</sup>+1, 33), 230 (M<sup>+</sup>, 100); HRMS  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup> 231.1385, found 231.1388.

Lit.:<sup>7</sup> colorless crystals; mp 119–120 °C;  $[\alpha]_{589} = +0.35$ ,  $[\alpha]_{578} = +2.8$ ,  $[\alpha]_{546} = +7.1$ ,  $[\alpha]_{436} = +9.65$  (c 1.3 in CDCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (c,  $J = 1$  Hz, 1H), 6.77 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 2.74 (d,  $J_{AB} = 16$  Hz, H<sub>A</sub>), 2.38 (d,  $J_{AB} = 16$  Hz, H<sub>B</sub>), 1.98 (d,  $J = 1$  Hz, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); UV ( $\lambda_{max}$ ) 291 nm ( $\epsilon$  16200); IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu$  1675, 1625, 1605, 1540, 830 cm<sup>-1</sup>; MS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup> 230.130, found 230.130, 215 (38), 202 (9), 188 (13), 173 (12), 159 (5).

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### 📄 Supporting Information

Copies of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of all compounds, crystal data for compounds **1**, *anti*-**10**, **12**, and **16a**, and experimental and simulated ECD curves for **1**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: [lammg@unam.mx](mailto:lammg@unam.mx).

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank PASPA-UNAM for a scholarship to A.L.S. and Dr. Eugene A. Bratoeff (FQ-UNAM) and Dr. Gerardo L. Zepeda (ENCB-IPN), members of the Tutorial Committee of A.L.S., for valuable suggestions to this research. The technical assistance of Q.F.B. Rocío Patiño (IR, UV, ECD, and optical rotations), Dr. Beatriz Quiroz, M.C. Elizabeth Huerta, and Q. Ma. de los Ángeles Peña (NMR) and I.Q. Luis Velasco and Dr. F. Javier Pérez (MS) is also acknowledged. We also thank Dr. Carlos Cerda (CINVESTAV-IPN) and Dr. Ignacio Regla (FES-Zaragoza-UNAM) for the optical rotations of **1** at several wavelengths, Dr. Fernando Cortés for computer calculations for acquisition of the simulated ECD curves of (4*S*, 5*R*)-**1** and (4*R*, 5*S*)-**1**, and Dr. Guillermo E. Delgado for stimulating discussions.

## REFERENCES

- (1) Reviews: (a) Hikino, H.; Konno, C. *Heterocycles* **1976**, *4*, 817–870. (b) Pinder, A. R. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1977**, *34*, 81–186. (c) Romo de Vivar, A.; Pérez-Castorena, A. L.; Arciniegas, A.; Villaseñor, J. L. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51*, 160–172. For some recent references on the isolation of furanoeremophilanes, see: (d) Kuroda, C.; Hanai, R.; Nagano, H.; Tori, M.; Gong, X. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 539–548. (e) Saito, Y.; Hattori, M.; Iwamoto, Y.; Takashima, Y.; Mihara, K.; Sasaki, Y.; Fujiwara, M.; Sakaoku, M.; Shimizu, A.; Chao, X.; Kuroda, C.; Gong, X.; Hanai, R.; Tori, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2220–2231. (f) Maldonado, J. I.; Arciniegas, A.; Pérez-Castorena, A. L.; Villaseñor, J. L.; Romo de Vivar, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 3035–3042.
- (2) Wang, Q.; Mu, Q.; Shibano, M.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H.; Chen, D.-F. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1259–1262 (cytotoxic). Arias Cassarà, M. L.; Borkosky, S. A.; González Sierra, M.; Bardón, A.; Ybarra, M. I. *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 1745–1753 (antifungal). Domínguez, D. M.; Reina, M.; Villaruel, L.; Fajardo, V.; González-Coloma, A. Z. *Naturforsch.* **2008**, *63c*, 837–842 (antifeedant). Cantrell, C. L.; Duke, S. D.; Fronczek, F. R.; Osbrink, W. L. A.; Mamonov, L. K.; Vassilyev, J. I.; Wedge, D. E.; Dayan, F. E. *J. Agr. Food Chem.* **2007**, *55*, 10656–10663 (phytotoxic). Ahmed, B.; Al-Howiriny, T. A.; Mossa, J. S.; Al-Said, M. S. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2004**, *6*, 167–175 (anti-inflammatory). El-Shazly, A.; Dorai, G.; Wink, M. Z. *Naturforsch.* **2002**, *57c*, 434–439 (antibacterial). Inman, W. D.; Luo, J.; Jolad, S. D.; King, S. R.; Cooper, R. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1088–1092 (antihyperglycemic). Jennings, P. W.; Reeder, S. K.; Hurley, J. C.; Caughlan, C. N.; Smith, G. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3392–3398. Jennings, P. W.; Hurley, J. C.; Reeder, S. K.; Holian, A.; Lee, P.; Caughlan, C. N.; Larsen, R. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4078–4081 (hepatotoxic).
- (3) (a) Yamakawa, K.; Satoh, T.; Iida, T.; Nakajima, N.; Iwasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3396–3402. (b) Yamakawa, K.; Satoh, T.; Takita, S.; Iida, T.; Iwasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3544–3552 and references cited therein.
- (4) (a) Naya, K.; Matsuura, T.; Makiyama, M.; Tsumura, M. *Heterocycles* **1978**, *10*, 177–184. (b) Naya, K.; Nogi, N.; Makiyama, Y.; Takashina, H.; Imagawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 3002–3006. (c) Kitagawa, I.; Shibuya, H.; Kawai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2638–2643. (d) Bohlmann, F.; Fischer, C. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1767–1768. (e) Tada, M.; Tanahashi, Y.; Moriyama, Y.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *5255*–5258.
- (5) Guzmán, J. A.; García, E.; Mendoza, V.; De Jesús, D.; Maldonado, L. A. *Rev. Soc. Quím. Mex.* **2004**, *48*, 250–255.
- (6) (a) Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Chem. Commun.* **2004**, 44–45. (b) Mace, L. H.; Shanmugham, M. S.; White, J. D.; Drew, M. G. B. *Org. Chem. Biol.* **2006**, *4*, 1020–1031.
- (7) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Grenz, M. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2730–2759 (from *Euryops hebecarpus* (DC.) B.Nord).
- (8) (a) Suzuki, M.; Kawagishi, T.; Yanagisawa, A.; Suzuki, T.; Okamura, N.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1299–1312. (b) Sugiura, S.; Toru, T.; Tanaka, T.; Hazato, A.; Okamura, N.; Bannai, K.; Manabe, K.; Kurozumi, S.; Noyori, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4658–4661. (c) Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 854–882.
- (9) García, E.; Mendoza, V.; Guzmán, J. A.; Maldonado, L. A.; Hernández-Ortega, S. *Acta Crystallogr.* **2002**, *C58*, 336–338.
- (10) For reviews, see: (a) Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039–1075. (b) Alexakis, A.; Backvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823. (c) Woodward, S. *Synlett* **2007**, 1490–1500.
- (11) Aldol syntheses via aluminum enolates: (a) Jeffery, E. A.; Meisters, A.; Mole, T. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 373–384. (b) Nozaki, H.; Oshima, K.; Takai, K.; Ozawa, S. *Chem. Lett.* **1979**, 379–380. (c) Itoh, A.; Ozawa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 361–364. (d) Itoh, A.; Ozawa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 274–278. (e) Erta, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 961–968. (f) Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439–443. (g) Daniewski, A. R.; Kiegiel, J.; Piotrowska, E.; Warchol, T.; Wojciechowska, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 593–594. (h) Sasaki, K.; Aso, Y.; Otsubo, T.; Ogura, F. *Chem. Lett.* **1989**, 607–610. (i) Ishihara, T.; Yamaguchi, K.; Kuroboshi, M. *Chem. Lett.* **1989**, 1191–1194. (j) Ishihara, T.; Kuroboshi, M.; Yamaguchi, K.; Okada, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3107–3114. (k) Maruoka, K.; Hirayama, N.; Yamamoto, H. *Polyhedron* **1990**, *9*, 223–226. (l) Power, M. B.; Appleby, A. W.; Bott, S. G.; Atwood, J. L.; Barron, A. R. *Organometallics* **1990**, *9*, 2529–2534. (m) Borah, H. N.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 154–155. (n) Simpura, I.; Nevalainen, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3422–3425. (o) Simpura, I.; Nevalainen, V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7535–7546.
- (12) (a) Vaugnox-d'Augustin, M.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7408–7412. (b) Vaugnox-d'Augustin, M.; Alexakis, A. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 9647–9662. (c) Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439–443.
- (13) (a) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620–2623. (b) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353.
- (14) (a) Reich, H.; Olson, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2315–2317. For other synthesis of **4** see: (b) Bures, E.; Nieman, J. A.; Yu, S.; Spinazzé, P. G.; Bontrot, J.-L.; Hunt, I. R.; Rauk, A.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8750–8759. (c) Naganawa, A.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8969–8982. (d) Reichstein, T.; Grüssner, A. *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 28–37.
- (15) Escalona, H.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 857–862.
- (16) Larson, G. L.; Kleese, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3627–3627.
- (17) (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585. For a review, see: (b) McCombie, S. W.; Motherwell, W. B.; Tozer, M. *Org. React.* **2012**, *77*, 161–591.
- (18) Kitamura, M.; Nakano, K.; Miki, T.; Okada, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8939–8950.
- (19) The so-called Schönberg rearrangement was first reported by Freudenberg and Wolf: (a) Freudenberg, K.; Wolf, A. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 232–238. (b) Schönberg, A.; Vargha, L. *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 178–180.
- (20) (a) Onyancha, D.; Nyamori, V.; McClelland, C. W.; Imrie, C.; Gerber, T. I. A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 207–212. (b) Simenel, A. A.; Kuzmenko, Y. V.; Morozova, E. A.; Ilyin, M. M.; Gun'ko, I. F.; Snegur, L. V. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *688*, 138–143. (c) Simenel, A. A.; Morozova, E. A.; Kuzmenko, Y. V.; Snegur, L. V. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 13–14.
- (21) Hagiwara, H.; Ohtsubo, S.; Kato, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2415–2420.
- (22) Fontana, G.; Savona, G.; Rodríguez, B.; Dersch, C. M.; Rothman, R. B.; Prisinzano, T. E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10041–10048. A reviewer pointed out that the structure of compound **23** in this work should be changed from R-O(CS)Im to R-S(CS)Im based on the reported <sup>13</sup>C NMR chemical shift for the C=S ( $\delta$  223.4). We thank the reviewer for the reference and observations.

- (23) Shapiro, R. H. *Org. React.* **1975**, *23*, 405–507.
- (24) Trost, B. M.; Nanninga, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1293–1299.
- (25) Greenlee, W. J.; Hangauer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4559–4560.
- (26) For some references related with the use of CD spectroscopy for the absolute configuration assignments of natural furanoeremophilane transoid enones, see: (a) Bodensieck, A.; Fabian, W. M. F.; Kunert, O.; Belaj, F.; Jahangir, S.; Schuehly, W.; Bauer, R. *Chirality* **2010**, *22*, 308–319. (b) Burgueño-Tapia, E.; Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2251–2256. (c) Tori, M.; Honda, K.; Nakamizo, H.; Okamoto, Y.; Sakaoku, M.; Takaoka, S.; Gong, X.; Shen, Y.; Kuroda, C.; Hanai, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4988–4995. (d) Bardón, A.; Mitre, G. B.; Kamiya, N.; Toyota, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 205–213.
- (27) (a) Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Organic Syntheses*; John Wiley: New York, 1963: Collect. Vol. 4, p 162. (b) Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H.-S.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Ladesich, J. B.; Freeman, J. A.; Perchellet, J.-P.; Chiang, P. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6888–6896.
- (28) This compound has been reported twice in the literature, but its preparation and spectroscopic data characterization have not been included. (a) Li, C.-S.; Lacasse, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3565–3568. (b) Kozikowski, A. P.; Li, C.-S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 778–785.