



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**DESARROLLO DE UN MÉTODO ALTERNATIVO PARA LA PREPARACIÓN DE FTÁLIDAS Y  
FTALIMIDINAS**

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

PRESENTA

M. en C. ROGELIO JIMÉNEZ JUÁREZ



TUTOR: DR. LUIS ÁNGEL MALDONADO GRANIEL  
AÑO: 2010

**Jurado asignado.**

Presidente	Dra. Martha Eugenia Albores Velasco
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. Jesús Sandoval Ramírez
Vocal	Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Secretario:	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Sustentante M. en C. Rogelio Jiménez Juárez

Director de Tesis Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel

## AGRADECIMIENTOS

Al Comité Técnico de Prestaciones a Becarios Nacionales e Internacionales (COTEPABE) del Instituto Politécnico Nacional por haberme otorgado licencia con goce de sueldo para realizar estudios de doctorado.

A la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior por haberme otorgado una beca económica dentro del Programa Nacional de Superación del Personal Académico (beca PROMEP-SUPERA) para realizar estudios de doctorado.

Al Comité Tutorial: Dr. Luis Ángel Maldonado Grael, Dr. Raymundo Cruz Almanza† y Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas.

Al jurado: Dra. Martha Eugenia Albores Velasco, Dr. José Norberto Farfán García, Dr. Jesús Sandoval Ramírez, Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas y Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, por sus valiosos comentarios al manuscrito de la tesis.

A la Dra. Lidia Rodríguez Hahn† y al Dr. Gustavo García de la Mora por las observaciones durante los seminarios del doctorado.

A la M.C. Ana Luisa Silva P. por su invaluable ayuda en la exploración inicial de algunas de las rutas sintéticas que se describen en esta tesis.

A los diferentes departamentos analíticos del Instituto de Química por la ayuda espectroscópica necesaria para la realización de este trabajo: IR (Q.F.B. Rocío Patiño), RMN (Q. Ma. de los Ángeles Peña, Dra. Beatriz Ortiz, M.C. Elizabeth Huerta y M.C. Héctor Ríos), EM (I.Q. Luis Velasco y Dr. F. Javier Pérez) y Rayos X (M.C. Simón Hernández). Igualmente a la Q. Marisela Gutiérrez (USAI-DEPG de la Facultad de Química, UNAM) por su valioso apoyo en espectroscopía de infrarrojo.

El trabajo experimental de la tesis se desarrolló en el laboratorio 2.3 del Instituto de Química de Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Luis Ángel Maldonado Grael.

Esta tesis esta dedicada a la memoria de mis Abuelos y de mis Padres, a mi Familia y a todas las personas cercanas a nosotros.

**Parte de los resultados de esta tesis han sido reportados en el artículo siguiente**

Rogelio Jiménez; Luis A. Maldonado; Héctor Salgado-Zamora, Synthesis of demethylated nidulol via an intramolecular Michael reaction, *Natural Product Research* **2010**, *24*, 1274-1281.

**Participación en las reuniones de investigación siguientes**

- 1 Reunión anual de evaluación de los avances de los proyectos de investigación de química orgánica, celebrado del 5 al 12 marzo de 1999 en la unidad de seminarios Ignacio Chávez, Ciudad Universitaria.
- 2 Reunión académica del Posgrado en Ciencias Químicas, celebrado el 2 y 3 de marzo de 2000 en Cuernavaca Morelos.
- 3 XXVIII Simposio interno del Instituto de Química, UNAM, celebrado los días 7 y 8 de diciembre de 2000.
- 4 XXXV Congreso Mexicano de química, organizado por la Sociedad Química de México los días 24 al 28 de septiembre de 2000 en la ciudad de San Luis Potosí, San Luis Potosí.
- 5 XXXVI Congreso Mexicano de química, organizado por la Sociedad Química de México los días 9 al 13 de septiembre de 2001 en Ixtapa, Guerrero.
- 6 XXXVIII Congreso Mexicano de química, organizado por la Sociedad Química de México los días 21 al 25 de septiembre de 2003 en Ixtapa, Guerrero.
- 7 XXXIX Congreso Mexicano de química, organizado por la Sociedad Química de México los días 3 al 7 de octubre de 2004 en la ciudad de Mérida, Yucatán.
- 8 XL Congreso Mexicano de química, organizado por la Sociedad Química de México los días 25 al 29 de septiembre de 2005 en la ciudad de Morelia, Michoacán.

## INDICE

Resumen.....	I-IV
Antecedentes.....	1
Métodos de síntesis.....	9
• Primer enfoque sintético.....	10
• Segundo enfoque sintético.....	17
• Tercer enfoque sintético.....	24
• Cuarto enfoque sintético.....	29
Observaciones.....	31
Propuestas generales.....	33
• Preparación de 2,3-dihidro-1H- <i>isobenzofuran</i> -2-onas (ftálidas).....	33
• Preparación de 2,3-dihidro-1H- <i>isobenzoindolin</i> -2-onas (ftalimidinas).....	36
Objetivos.....	39
Discusión de resultados.....	40
• 2,3-Dihidro-1H- <i>isobenzofuran</i> -2-onas (ftálidas).....	40
• 2,3-Dihidro-1H- <i>isobenzoindolin</i> -2-onas (ftalimidinas).....	125
Parte experimental.....	167
Conclusiones.....	242
Anexo.....	244

## RESUMEN

Las ftálidas (2,3-dihidro-1H-isobenzofuran-1-onas) y ftalimidinas (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas) son estructura base de una gran variedad de productos naturales, por ejemplo: el **Nidulol**, aislado de *Aspergillus nidulans*, el **ácido micofenólico**, obtenido de *Penicillium breve-compactum* y las **Hericinonas A y B**, extraídas de *Hericium erinaceum*, etc. Los tres compuestos presentan actividad biológica diferente: toxicidad en embriones de pollo y ratón, inmunosupresión y citotoxicidad contra células Hela, respectivamente.

En el presente trabajo se exponen los resultados obtenidos en un estudio de síntesis alternativa de ftálidas y ftalimidinas, diversamente sustituidas.

En el proceso para sintetizar la ftálida **11** se hicieron reaccionar por separado los intermediarios **37** y **38** en condiciones básicas a fin de llevar a cabo primeramente la adición de Michael intramolecular, seguida de la condensación tipo Claisen del intermediario **79** obtenido en la primer etapa. Asimismo **37** y **38** fueron preparados de un mismo intermediario, el 4-hidroxi-2-butinoato de metilo **40**, cuya síntesis se inició del alcohol propargílico.

La ftalimidina **49** no se logró preparar, sin embargo, se presentan los resultados obtenidos de la síntesis de la N-(2-fenetil),N-(3-carbometoxi-2-propinil)-3-oxopentanamida **50**, precursor inmediato de **49**. En el estudio sobre la síntesis del precursor **50** altamente funcionalizado se exploraron tres estrategias, de las que sólo una condujo a resultados satisfactorios en rendimientos moderados.

El desarrollo del trabajo experimental sobre ftálidas y ftalimidinas no siempre condujo a los resultados esperados y muchas veces los experimentos realizados dieron lugar a mezclas complejas de productos, de los que se pudo aislar y caracterizar el compuesto que se requería. Otras veces el comportamiento de los reactivos definitivamente tomó un camino que no había sido pensado dando como resultado el conocimiento de reacciones completamente nuevas. Por ello, el trabajo también incluye los resultados sobre el aislamiento y caracterización de subproductos interesantes que pudieran ser motivo para iniciar nuevas líneas de investigación.

Paralelamente, los resultados de RMN  $^1\text{H}$  y de RMN  $^{13}\text{C}$  de **50** y de sus precursores pusieron de manifiesto el equilibrio dinámico de los isómeros geométricos *E/Z* de las amidas, debido a la duplicidad de casi todas sus señales, lo cual dificultó su asignación estructural.

## ABSTRACT

Phthalides (2,3-dihydro-1*H*-isobenzofuran-1-ones) and phthalimidines (2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones) form the structural basic skeleton of many natural products, for instance Nidulol, isolated from *Aspergillus nidulans*, mycophenolic acid, initially found in *Penicillium breve-compactum* and Hericinones A and B, obtained from *Hericium erinaceum*. All of them show different biological activities such as toxicity in chicken and mouse's embryos, immuno-suppression, and cytotoxicity in Hela cells, respectively.

The results obtained during the investigation of an alternative synthesis of phthalides and phthalimidines are presented in this study. Phthalide **11** was built from either a propargyl derivative **37** or from the iodoalkene synthon **38** through a Michael intramolecular condensation under basic conditions, followed by a Claisen type cyclization. The chemical intermediates **37** and **38** were readily obtained from the common precursor, methyl 4-hydroxy-2-butanoate **40**, whose preparation started from propargyl alcohol.

Although preparation of phthalimidine **49** proved unsuccessful, it was possible to synthesize *N*-(2-phenylethyl)-*N*-(3-carbomethoxy-2-propinyl)-3-oxopentanamide **50**, an immediate precursor of **49**. For the synthesis of precursor **50**, a highly functionalized structure, three different strategies were explored, nevertheless, only one of them succeeded in giving a moderate yield of **50**.

During the investigation, some of the reactions took uncertain paths in such fashion that the planned transformation did not lead to the expected product. Instead, a deviation took place to the formation of interesting compounds. Thus, when the Boc group was removed from protected amines **64** or **158**, 3-(2-phenylethyl)-5-carbomethoxymethylmethylidene-2-oxazolone **157** was isolated. The nucleophilic substitution of the mesylate **58** with phenethylamine **61**, in order to obtain propargylamine **54**, ended in the formation of substituted pyrrolidone **142**.

Duplicity of NMR signals observed in both  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of compound **50** and its precursors led to propose a dynamic equilibrium in solution of the corresponding geometric isomers *Z/E*. As expected this behavior made particularly difficult the precise assignment of signals.

## ANTECEDENTES

Los sistemas anulares de 2,3-dihidro-1H-*isobenzofuran*-1-onas (Ftálidas), **1** y de 2,3-dihidro-1H-*isoindol*-1-onas (Ftalimidinas), **2**, forman parte de los esqueletos base de muchos compuestos naturales.

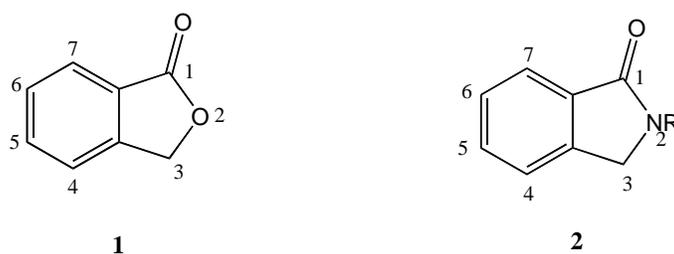


Figura 1: Estructuras de las ftálidas y ftalimidinas.

Algunos ejemplos de productos naturales que poseen estos sistemas heterocíclicos son los siguientes:

### Ftálidas 5,6,7-sustituidas, **3**

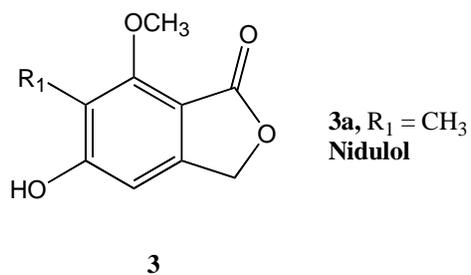


Figura 2: El nidulol, ftálida natural aislada de *Aspergillus nidulans*.

Algunos hongos del género *Alternaria* producen fitotoxinas, las cuales pueden causar daños severos en plantas de importancia comercial. Así, *Alternaria porri*<sup>1</sup> causa el moteado negro en las cebollas y otras plantas y *Alternaria zinniae*<sup>1,2</sup> infesta las hojas y tallo en el girasol. Los extractos del hongo *Emericella desertorum*<sup>3</sup> poseen actividad tóxica en embriones de pollo y ratón. Otros hongos con actividad similar son *Alternaria cichorii*,<sup>1</sup> *Aspergillus silvaticus*<sup>1</sup> y *Aspergillus nidulans*.<sup>3,4</sup> De todas estas fuentes naturales se ha aislado la ftálica **3a** llamada **nidulol** cuyo nombre fue tomado de *Aspergillus nidulans*.

---

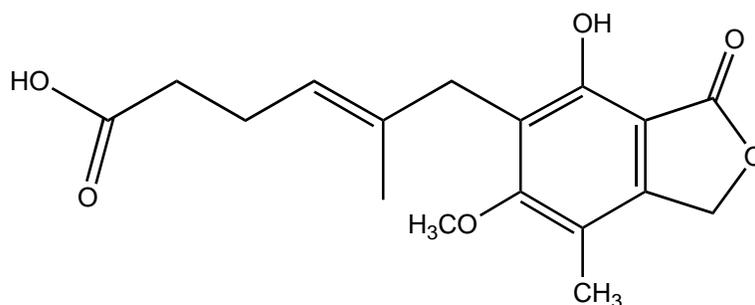
<sup>1</sup> Hariprakash, H. K.; Subba Rao, G. S. R. Synthesis based on cyclohexadienes: part 26. Total synthesis of some naturally occurring phtalides from *Alternaria species*, *Indian J. Chem.* **1998**, *37B*, 851-856.

<sup>2</sup> Starratt, A. N. Zinniol: a major metabolite of *Alternaria zinniae*, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 767-770.

<sup>3</sup> Nozawa, K.; Seyea, H.; Nakajima, Sh.; Udagawa, Sh.-i.; Kawai, K.-i. Studies on fungal products. Part 10. Isolation and structures of novel bicoumarins, desertorins A, B, and C, from *Emericella desertorum*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1987**, 1735-1738.

<sup>4</sup> Birch, A. J.; Russell, R. A. Reactions of cyclohexadienes. XI. A synthesis of nidulol methyl ether (5,7-dimethoxy-6-methylphtalide) and 4,6-dimethoxy-5-methylphtalide, *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 1975-1978.

## Ftálicas 4,5,6,7-sustituidas, 4



**Ácido micofenólico, 4**

Figura 3: El ácido micofenólico, ftálica natural aislada de *Penicillium breve-compactum*.

El ácido micofenólico **4** fue aislado por primera vez por B. Gosio en 1896.<sup>5</sup> Sin embargo, la actividad antimicrobiana del compuesto se comunicó hasta 1945<sup>6</sup> y la asignación de su estructura se dió a conocer en 1952.<sup>7</sup> Este compuesto se ha aislado de los hongos: *Penicillium breve-compactum*, *Penicillium stoloniferum*, *Penicillium scabrum*, *Penicillium nagemi*, *Penicillium azaferi*, *Penicillium patrismei*, *Penicillium griseobrunneum*, *Penicillium viridicatum* y *Penicillium roqueforti*.<sup>8,9</sup>

<sup>5</sup> Gosio, B. Ricerche batteriologiche e chimiche sulle alterazioni del mais. *Revista d'Igiene e Sanita Publica*. **1896**, 7, 825-849.

<sup>6</sup> Abraham, E. P. The effect of mycophenolic acid on the growth of *St. aureus* in heart broth, *Biochem. J.* **1945**, 39, 398-408.

<sup>7</sup> Birkinshaw, J. H.; Raistrick, H.; Ross, D. J. Studies in the biochemistry of micro-organisms 86. The molecular constitution of mycophenolic acid, *Biochem. J.* **1952**, 50, 630-634.

<sup>8</sup> a) Tressler, R. J.; Garvin L. J.; Slate, D. L. Anti-tumor activity of mycophenolated mofetil against human and mouse tumors *in vivo*, *Int. J. Cancer* **1994**, 57, 568-573, b) Muth, W. L.; Nash III, C. H. Biosynthesis of mycophenolic acid: Purification and characterization of S-Adenosyl L-Methionine: Demethylmycophenolic acid O-Methyltransferase, *Antimicrob. Agents and Ch.* **1975**, 8, 321-327.

<sup>9</sup> Engel, G.; von Milczewski, K. E.; Prokopek, D.; Teuber, M. Strain-specific synthesis of mycophenolic acid by *Penicillium roqueforti* in blue-veined cheese, *Appl. and Environ. Microb.* **1982**, 43, 1034-1040.

Se han realizado variados estudios relacionados con la actividad biológica de **4**<sup>10</sup> y hoy día se sabe que el compuesto es un potente inhibidor de la síntesis de los ácidos nucleicos, debido a que inhibe la enzima inosino-5'-monofosfato dehidrogenasa (IMPDH). También se ha encontrado que tiene las siguientes actividades biológicas:<sup>8</sup> antitumoral, antiviral, antifúngico, antipsoriasis e inmunosupresor.

El ácido micofenólico ha sido administrado en humanos en altas dosis y por tiempos prolongados y se ha observado solo ligera toxicidad.<sup>8,10</sup> Se piensa que esto es debido al rápido acoplamiento del grupo fenólico con el ácido glucorónico, lo cual origina que el ácido micofenólico tenga un tiempo de vida media extremadamente breve<sup>11</sup> y, por lo tanto, resulta necesario encontrar un derivado con mayor o semejante actividad biológica y mayor tiempo de vida media.

La actividad que mayormente ha interesado a la industria farmacéutica es la inmunosupresora,<sup>12</sup> para evitar el rechazo posoperatorio de trasplante de tejidos u órganos en humanos.

---

<sup>10</sup> a) Cohen, M. B.; Maybaum, J.; Sadee, W. Guanine nucleotide depletion and toxicity in mouse T Lymphoma (S-49) cells, *J. of Biol. Chem.* **1981**, *256*, 8713-8717, b) Lowe, J. K.; Brox, L.; Henderson, J. F. Consequences of inhibition of guanidine nucleotide synthesis by mycophenolic acid and virazole, *Cancer Res.* **1977**, *37*, 736-743, c) Franklin, T. J.; Morris, W. P. Pharmacodynamics of the inhibition of GTP synthesis *in vivo* by mycophenolic acid, *Advan. Enzyme Regul.* **1994**, *34*, 107-117, d) Cass, C. E.; Lowe, J. K.; Manchak, J. M.; Henderson, J. F. Biological effects of inhibition of guanidine nucleotide synthesis by mycophenolic acid in cultured neuroblastoma cells, *Cancer Res.* **1977**, *37*, 3314-3320.

<sup>11</sup> Sweeney, M. J.; Hoffman, D. H.; Esterman, M. A. Metabolism and biochemistry of mycophenolic acid, *Cancer Res.* **1972**, *32*, 1803-1809.

<sup>12</sup> Morris, R. E.; Hoyt, E. G.; Murphy, M. P.; Eugui, E.; Allison, A. C. Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis, *Trasplantat. Proceed.* **1990**, *22*, 1659-1662.

## Ftálidas y Ftalimidinas 4,5,6-sustituidas, 5

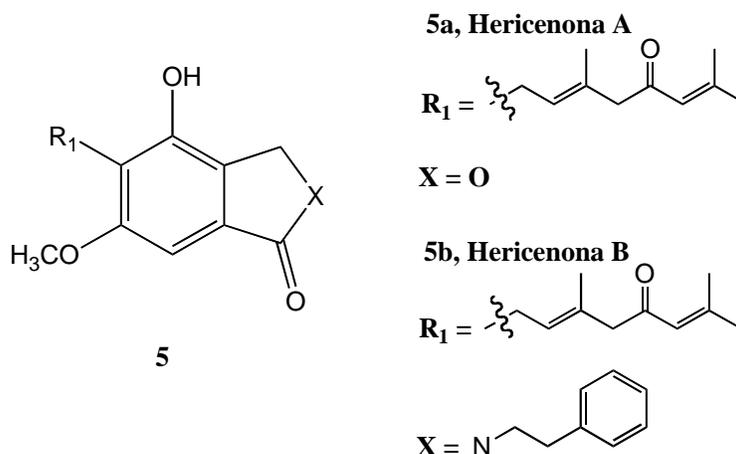


Figura 4: Las hericenonas A y B, ftalimidinas aisladas de *Hericium erinaceum*.

La ftálida **5a** y la ftalimidina **5b** fueron aisladas del hongo *Hericium erinaceum*. Los compuestos tienen actividad citotóxica contra células Hela.<sup>13</sup> La concentración mínima para causar completa inhibición de su crecimiento, es de 100 µg/ml para el compuesto **5a** y 6.3 µg/ml para el compuesto **5b**.

<sup>13</sup> a) Kawagishi, H.; Ando, M.; Mizuno, T. Hericenone A and B as cytotoxic principles from the mushroom *Hericium erinaceum*, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 373-376, b) Kawagishi, H.; Ando, M.; Sakamoto, H.; Yoshida, S.; Ojima, F.; Ishiguro, Y.; Ukai, N.; Furukawa, S. Hericenones C, D and E, stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mushroom *Hericium erinaceum*, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4561-4564, c) Rao, A. V. R.; Reddy, R. G. First unambiguous total synthesis of hericenone A: proposed structure revised, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4061-4064, d) Arnold, B. J.; Mellows, S. M.; Sammes, P. G. Photochemical reactions. Part 1. A new route to tetrahydrodopodophyllotoxin, taiwanin E, and related compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1973**, 1266-1270.

## Otros Metabolitos relacionados

Se han aislado los metabolitos secundarios **6a-c**, de *Aspergillus duricaulis*<sup>14a</sup> y de *Lachnum papyraceum*<sup>14b</sup> y se ha determinado su actividad nematocida y antimicrobiana.

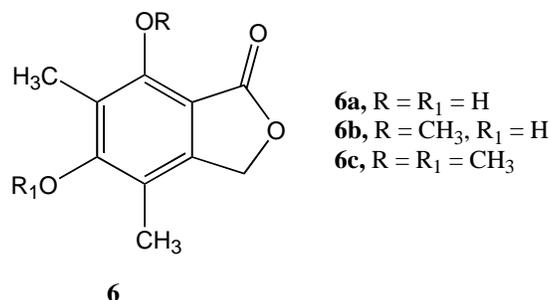


Figura 5: Metabolitos secundarios aislados de *Aspergillus duricaulis* y *Lachnum papyraceum*.

En 1975, Y. Solberg, aisló de un líquen del género *Alectoria*<sup>15</sup> el metabolito secundario **7**, del cual no se menciona su actividad biológica.

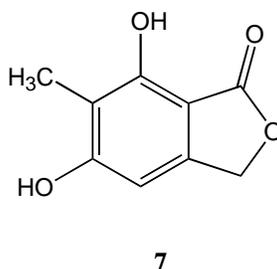


Figura 6: Ftálida aislada de un líquen del género *Alectoria*.

<sup>14</sup> a) Achenbach, H.; Mühlenfeld, A.; Brillinger, G. U. Stoffwechselprodukte mikroorganismen, XXX. Phthalide und chromanole aus *Aspergillus duricaulis*, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1596-1628, b) Shan, R.; Stadler, M.; Anke, H.; Sterner, O. Naphthalenone and phthalide metabolites from *Lachnum papyraceum*, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 804-805.

<sup>15</sup> Solberg, Y. Studies on the chemistry of lichens. XI. Chemical investigations of five Norwegian *Alectoria* species, *Acta Chem. Scand.* **1975**, *B29*, 145-153.

El metabolito **8a** presentó actividad contra las siguientes levaduras en las concentraciones mínimas inhibitorias ( $\mu\text{g/ml}$ ) que se indican: *Nadsonia fulvescens* (10), *Nematospora coryli* (50) y *Rhodotorula glutinis* (50). Se informó también que no fue activo contra microbios. El glucósido **8b** por el contrario no presentó ninguna actividad. Ambos metabolitos fueron aislados de especies *mycophylic Hansfordia*.<sup>16</sup>

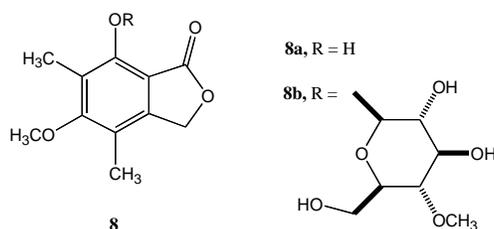


Figura 7: Ftálidas **8a** y **8b** aisladas de *mycophylic Hansfordia*.

Los compuestos **9** se aislaron de madera infestada con hongos. Así el metabolito **9a**<sup>17a</sup> se encontró en *Hymenaea oblongifolia* (4 mg/kg) y en *Macrolobium bifolium* (11 mg/Kg). No ha sido informada su actividad biológica. El compuesto **9b**<sup>17b</sup> se separó de *Anthocleista djalonensis* y no fue informada en este trabajo su actividad biológica.

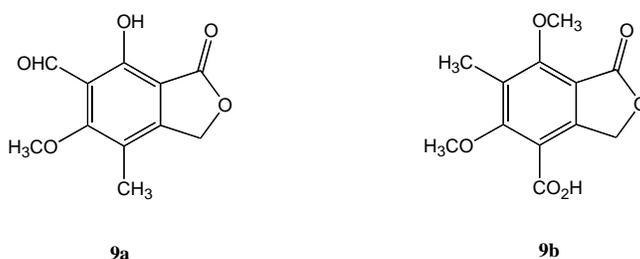


Figura 8: Ftálidas **9a** y **9b** aisladas de *Hymenaea oblongifolia* y *Anthocleista djalonensis*.

<sup>16</sup> Schneider, G.; Anke, H.; Sterner, O. New secondary metabolites from a *mycophilic Hansfordia* species, *Nat. Prod. Lett.* **1997**, *10*, 133-138.

<sup>17</sup> a) de Alvarenga, M. A.; Fo, R. B.; Gottlieb, O. R.; Dias, J.P. de P.; Magalhaes, A. F.; Magalhaes, E. G.; de Magalhaes, G. C.; Magalhaes, M. T.; Maia, J. G. S.; Marques, R.; Marsaioli, A. J.; Mesquita, A. A. L.; de Moraes, A. A.; De Oliveira, A. B.; de Oliveira, G. G.; Pedreira, G.; Pereira, S. A.; Pinho, S. L. V.; Sant'ana, A. E. G.; Santos, C. C. Dihydroisocoumarins and phthalide from wood samples infested by fungi, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 511-516, b) Okorie, D. A. A new phthalide and xanthenes from *Anthocleista djalonensis* and *Anthocleista vogelli*, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1799-1800.

Posteriormente, los metabolitos secundarios **10a** y **9b** fueron aislados de la esponja *Callyspongia vaginalis* infestada con el hongo *Monochaetia* sp,<sup>18</sup> los cuales han presentado actividad antimicrobiana, antifúngica y ansiolítica.

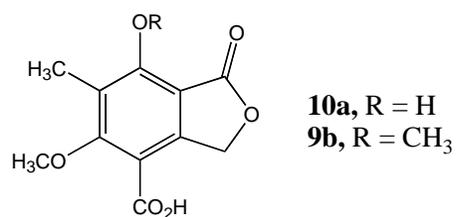


Figura 9: Ftálidas **10a** y **9b** aisladas de *Callyspongia vaginalis*.

---

<sup>18</sup> Höller, U.; Wright, A. D.; Matthée, G. F.; König, G. M.; Draeger, S.; Aust, H.-J.; Schulz, B. Fungi from marine sponges: diversity, biological activity and secondary metabolites, *Mycol. Res.* **2000**, *104*, 1354-1365.

## Métodos de síntesis

Las estructuras isoméricas **A** y **B** son compuestos altamente sustituidos y están formados por dos ciclos fusionados:

- Un anillo de benceno tri o tetrasustituido y
- una lactona de cinco miembros.

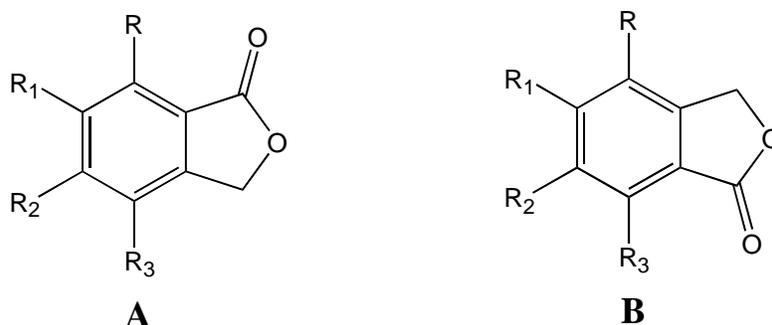


Figura 10: Estructuras isoméricas de ftálicas polisustituidas.

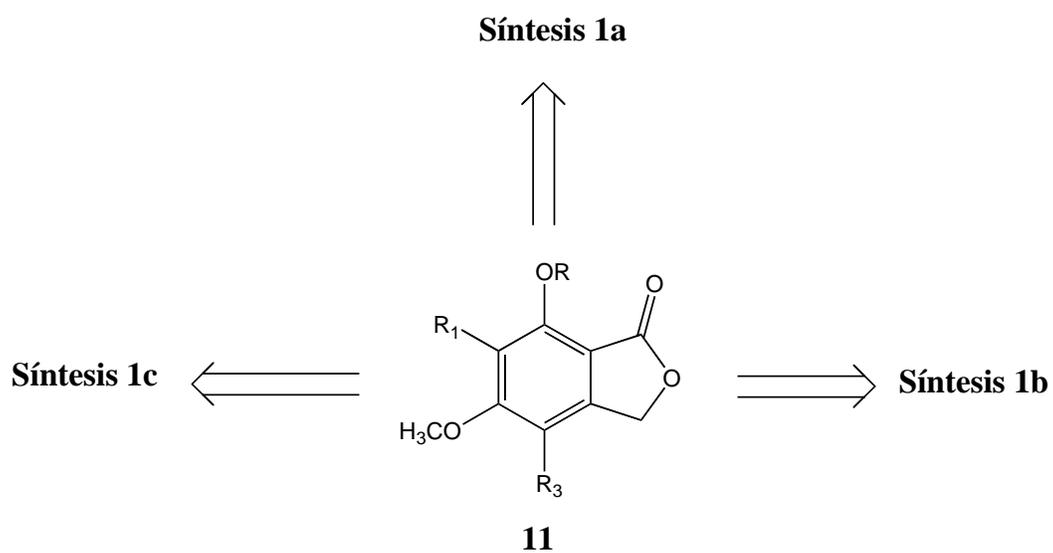
Teóricamente se puede pensar en el diseño de métodos de síntesis que contemplen:

- Iniciar con una materia prima derivada del benceno, formar el anillo de cinco miembros y finalmente completar la sustitución necesaria.
- Partir de bencenos penta o hexasustituidos que permitan la formación del anillo de lactona.
- Usar como materia prima el anillo heterocíclico de cinco miembros y formar posteriormente el anillo bencénico.
- La formación simultánea de ambos anillos a partir de un intermediario sustituido apropiadamente

En la literatura se han descrito las cuatro clases de estrategias de síntesis de estos compuestos.

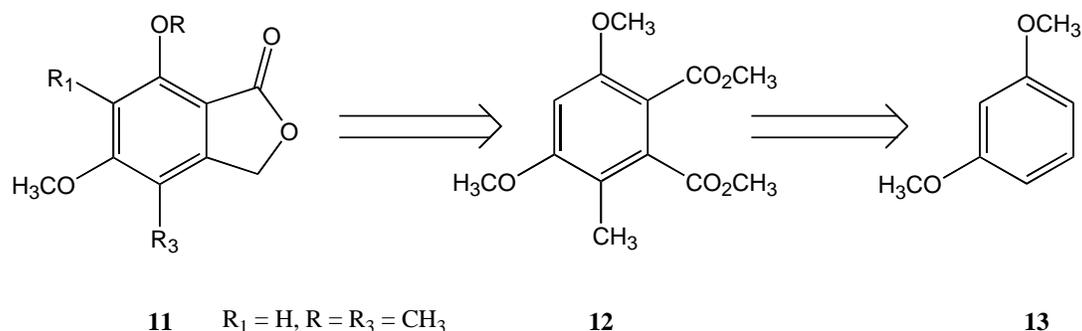
## Primer enfoque sintético

Métodos de síntesis que usan materias primas derivadas del benceno y que solamente forman el anillo de lactona.



Esquema 1: Estudio retrosintético general de ftálicas usando derivados del benceno como material de partida.

## Síntesis 1a



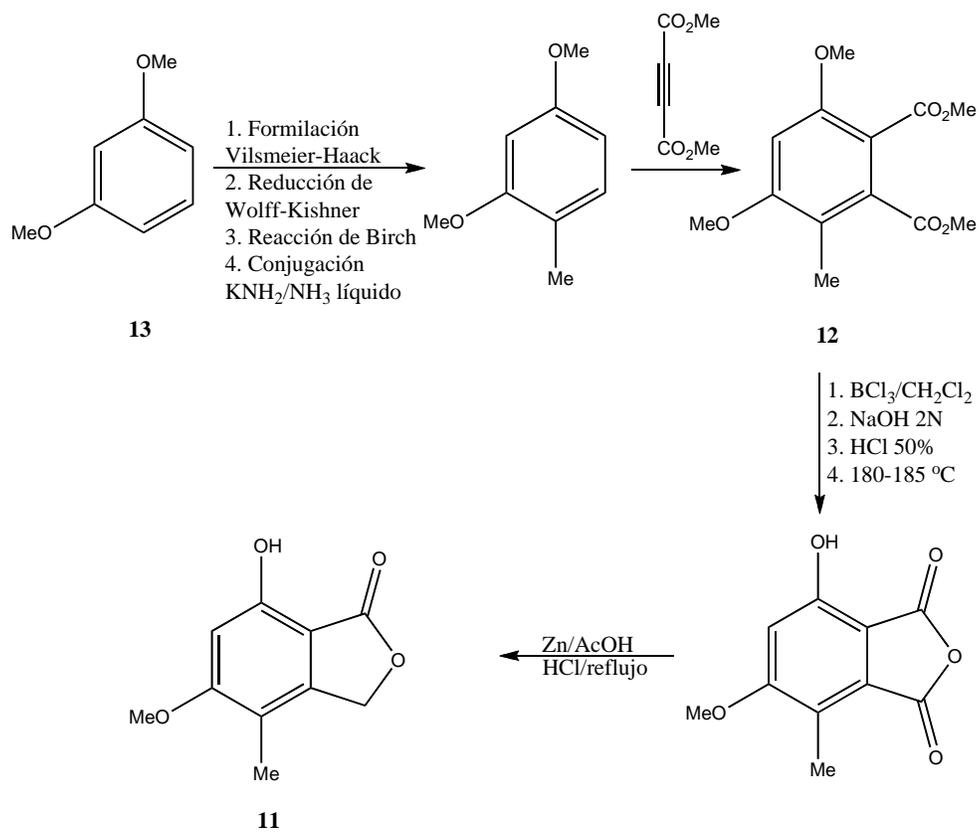
Esquema 2: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Birch y colaboradores.

Usando 1,3-dimetoxibenceno **13** como materia prima, Birch y col<sup>19a,19b</sup> publicaron en 1969 la preparación del benceno pentasustituido **12**.

Así, la metilación de **13** mediante la formilación de Vilsmeier-Haack, que seguida de la reducción de Wolf-Kishner produjo el 2,4-dimetoxitolueno (Esquema 3). La reducción de Birch de este tolueno, seguida de tratamiento con *ter*BuOK en dimetilsulfóxido dió el ciclohexadieno conjugado que se transformó en **12** por una reacción de Diels-Alder con acetilendicarboxilato de metilo, seguida de una reacción de retro Diels-Alder con la expulsión de etileno. Las dos reacciones consecutivas se conocen como la reacción de Alder-Rickert.

El intermediario **12** se convirtió en la ftálica **11** mediante la siguiente secuencia de reacciones: i. Desmetilación selectiva del metoxilo en la posición C-7 con tricloruro de boro; ii. Saponificación del diéster metílico con hidróxido de sodio, seguida de formación del anhídrido ftálico correspondiente en medio ácido y calor; iii. Reducción selectiva de uno de los carbonilos del anhídrido con Zn en medio ácido. El rendimiento global fue de 8% en 11 pasos.

<sup>19</sup> a) Birch, A. J.; Wright, J. J. A total synthesis of mycophenolic acid, *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 2635-2644, b) Birch, A. J.; Wright, J. J. A total synthesis of mycophenolic acid, *Chem. Commun.* **1969**, 788-789.



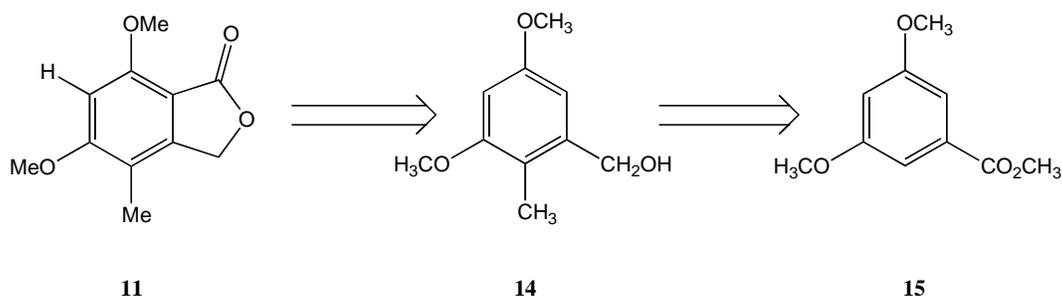
Esquema 3. Síntesis de la ftálicas **11**, propuestas por Birch y colaboradores.

En 1993 Patterson<sup>20</sup> propuso un método de síntesis de ftálicas similar al anterior.

<sup>20</sup> Patterson, J. W. The synthesis of mycophenolic acid, *Tetrahedron* **1993**, 49, 4789-4798.

## Síntesis 1b

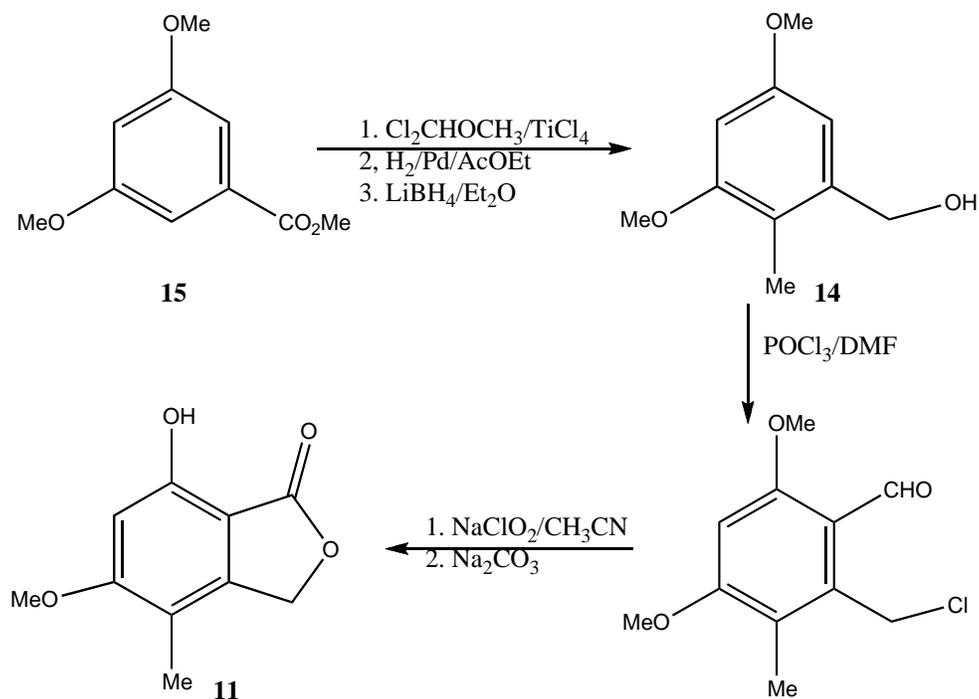
Esta síntesis fue publicada por Makara y colaboradores en 1996<sup>21</sup> e inició con el 3,5-dimetoxibenzoato de metilo **15**, disponible comercialmente.



Esquema 4: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Makara y colaboradores.

El intermediario **14**, se preparó por formilación de **15** con éter  $\alpha,\alpha$ -diclorometilmetílico y tetracloruro de titanio, seguida de hidrogenación catalítica (Pd) en acetato de etilo y reducción del éster metílico, usando borohidruro de litio en éter (Esquema 5). El rendimiento promedio de esta etapa fue de 85.5%. El tratamiento de **14** con oxiclórico de fósforo en dimetilformamida (reacción de Vilsmeier-Haack) produjo al mismo tiempo la formilación del compuesto y la sustitución del hidroxilo por cloro. El aldehído obtenido se oxidó con clorito de sodio y el ácido carboxílico resultante fue ciclado en medio básico para dar la ftálica **11** en 55% de rendimiento promedio. El rendimiento global de **15** a **11** fue de 47.02%.

<sup>21</sup> Makara, G. M.; Klubek, K.; Anderson, W. K. An improved synthesis of 5,7-dimethoxy-4-methylphthalide, a key intermediate in the synthesis of mycophenolic acid, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1935-1942.



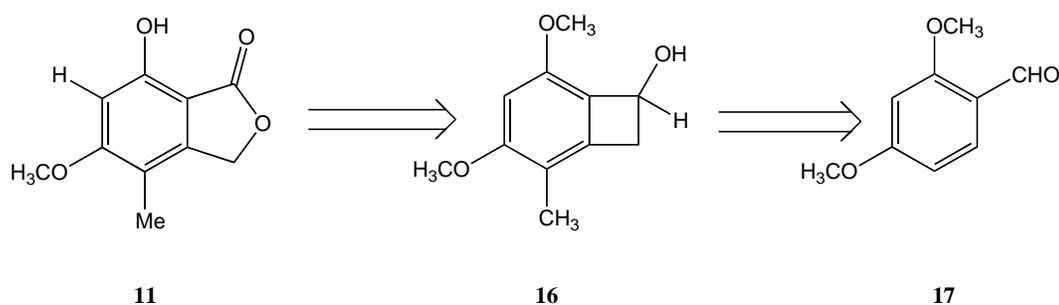
Esquema 5: Síntesis de ftálidas **11** propuesta por Makara y colaboradores.

La ruta de Shimizu, y colaboradores<sup>22a,22b</sup> publicada en 2001 es un método de síntesis similar al anterior.

<sup>22</sup> a) Lee, Y.; Fujiwara, Y.; Ujita, K.; Nagatomo, M.; Ohta, H.; Shimisu, I. Synthesis of mycophenolic acid and its analogs by palladium methodology, *B. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1437-1443. b) Shimisu, I.; Lee, Y.; Fujiwara, Y. Synthesis of mycophenolic acid by palladium-catalyzed three component coupling reaction, *Synlett* **2000**, 1285-1286.

## Síntesis 1c

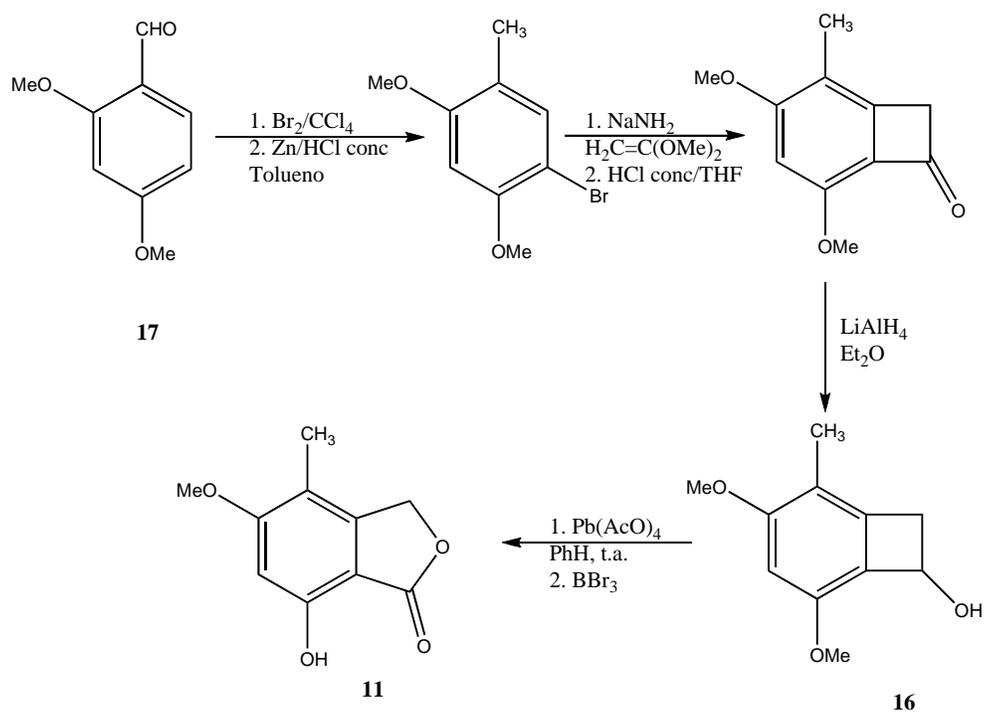
La síntesis de Suginone, y colaboradores<sup>23</sup> publicada en 1990, usa como materia prima al 2,4-dimetoxibenzaldehído **17**.



Esquema 6: Estudio retrosintético de ftálidas **11** propuesta por Suginome y colaboradores.

La bromación de **17**, seguida de la reducción de Clemmensen produjo el 2,4-dimetoxi-5-bromotolueno en 40% de rendimiento. La cicloadición [2+2] entre el 1,1-dimetoxieteno con el bencino, generado del compuesto anterior por tratamiento con sodamida, dió el dimetilacetal de la benzociclobutanona, que por hidrólisis y reducción produjo el alcohol **16**. La ftálida **11** se preparó en 34% de rendimiento por tratamiento del ciclobutenol con tetraacetato de plomo en benceno y se recuperó 41% de material de partida. Finalmente, la desprotección selectiva del éter metílico en posición C-7 con tribromuro de boro condujo a la ftálida **11**. Rendimiento global a partir de aldehído **17**, fue de 15%.

<sup>23</sup> Kobayashi, K.; Shimizu, H.; Itoh, M.; Suginome, H. An efficient synthesis of 5,7-dihydroxy-4-methylisobenzofuran 1(3H)-one, a metabolite of *Aspergillus flavus* and a key intermediate in the synthesis of mycophenolic acid, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2435-2437.



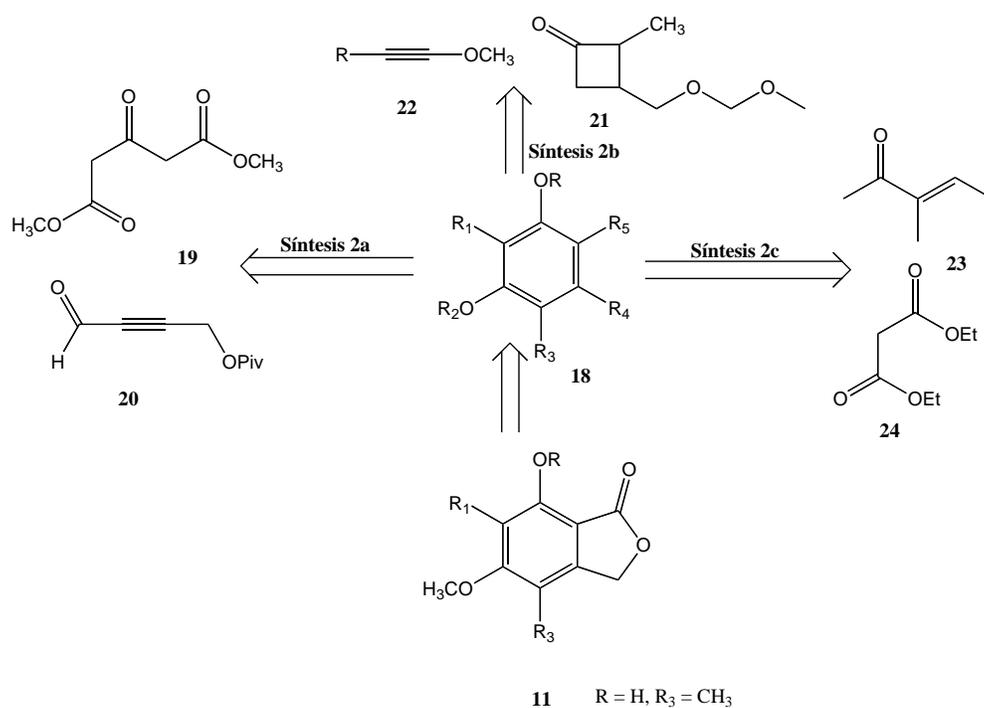
Esquema 7: Síntesis de ftalidas **11** propuesta por Suginome.

Otro método similar de síntesis de las ftalidas **11**, fue descrito en 1995 por Patterson<sup>24</sup>

<sup>24</sup> Patterson, J. W. The synthesis of mycophenolic acid from 2,4-dihydroxybenzoic acid, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4542-4548.

## Segundo enfoque sintético

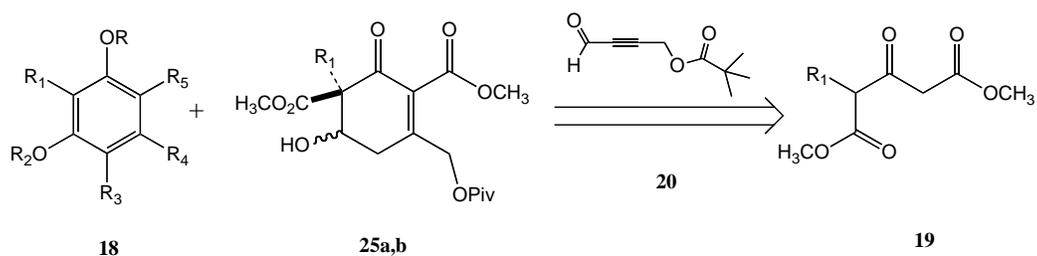
En estas rutas de síntesis se forma primero el anillo de benceno sustituido apropiadamente, seguido de la construcción final del anillo de la lactona.



Esquema 8: Estudios retrosintéticos generales de ftálicas **11** mediante la construcción de bencenos polisustituidos, seguido de la conversión a la lactona.

## Síntesis 2a

Este método de síntesis fue publicado en 2003 por Covarrubias-Zúñiga, y colaboradores<sup>25</sup> cuya etapa determinante contempla una reacción de adición de Michael, seguida por una ciclización intramolecular de Dieckmann.

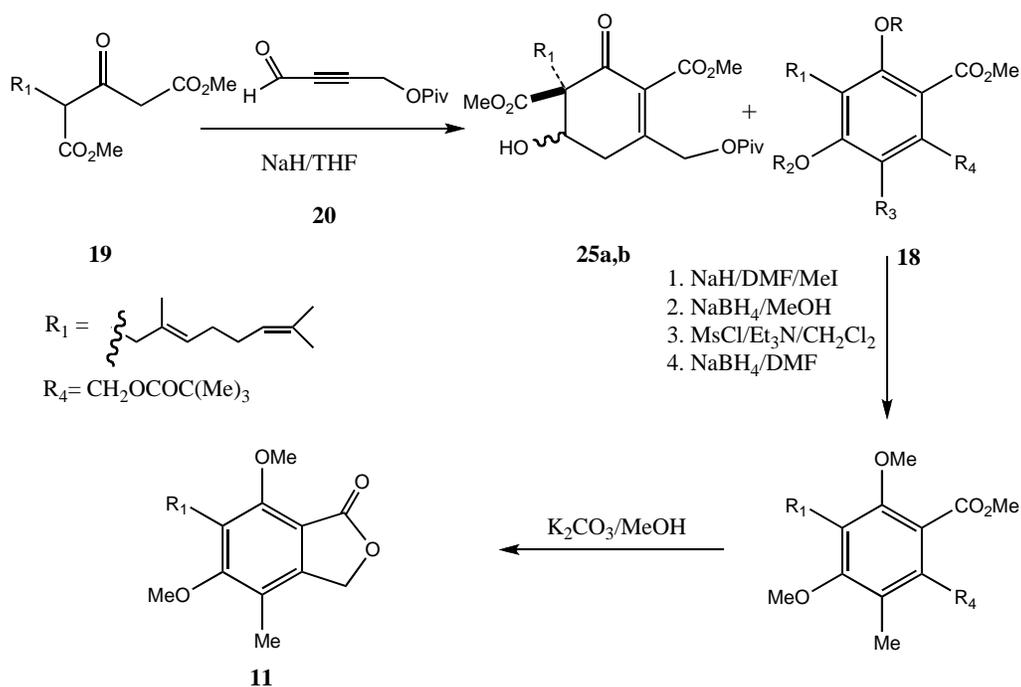


Esquema 9: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Covarrubias-Zúñiga y colaboradores.

Así, el compuesto **19**, producto de la alquilación del 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo con cloruro de geranilo, se trató con 4-(pivaloiloxi)-2-butinal **20** en medio básico para obtener 33% del compuesto **18** ( $R_1$ =geranilo;  $R=R_2=H$ ;  $R_3=CHO$ ;  $R_4=CH_2Opiv$ ;  $R_5=CO_2CH_3$ ) y 62% de la mezcla de compuestos **25a,b** (Esquema 10). Posteriormente se metilaron los grupos hidroxilos de **18** en 88% de rendimiento. En seguida se redujo el aldehido al alcohol y se mesiló para ser desplazado con borohidruro de sodio y formar el alcano en 77% de rendimiento. El

<sup>25</sup> Covarrubias-Zúñiga, A.; González-Lucas, A.; Domínguez, M. M. The total synthesis of mycophenolic acid, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1989-1994.

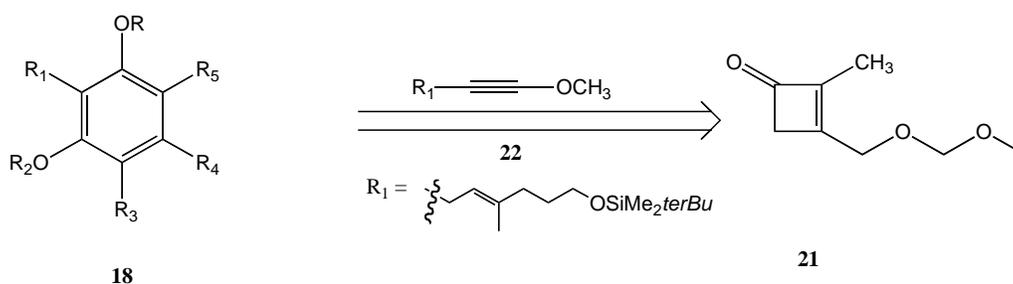
tratamiento de este intermediario con carbonato de potasio en metanol seco dió la ftálica **11** ( $R_1$ =geranilo;  $R=R_3$ = $\text{CH}_3$ ), en rendimiento cuantitativo.



Esquema 10: Síntesis de ftálica **11** propuesta por Covarrubias-Zúñiga y colaboradores.

## Síntesis 2b

Danheiser y colaboradores<sup>26</sup> publicaron en 1986 un método elegante de preparación de bencenos multisustituídos en una sola etapa, basada en reacciones electrocíclicas secuenciales de apertura y cierre de anillos.



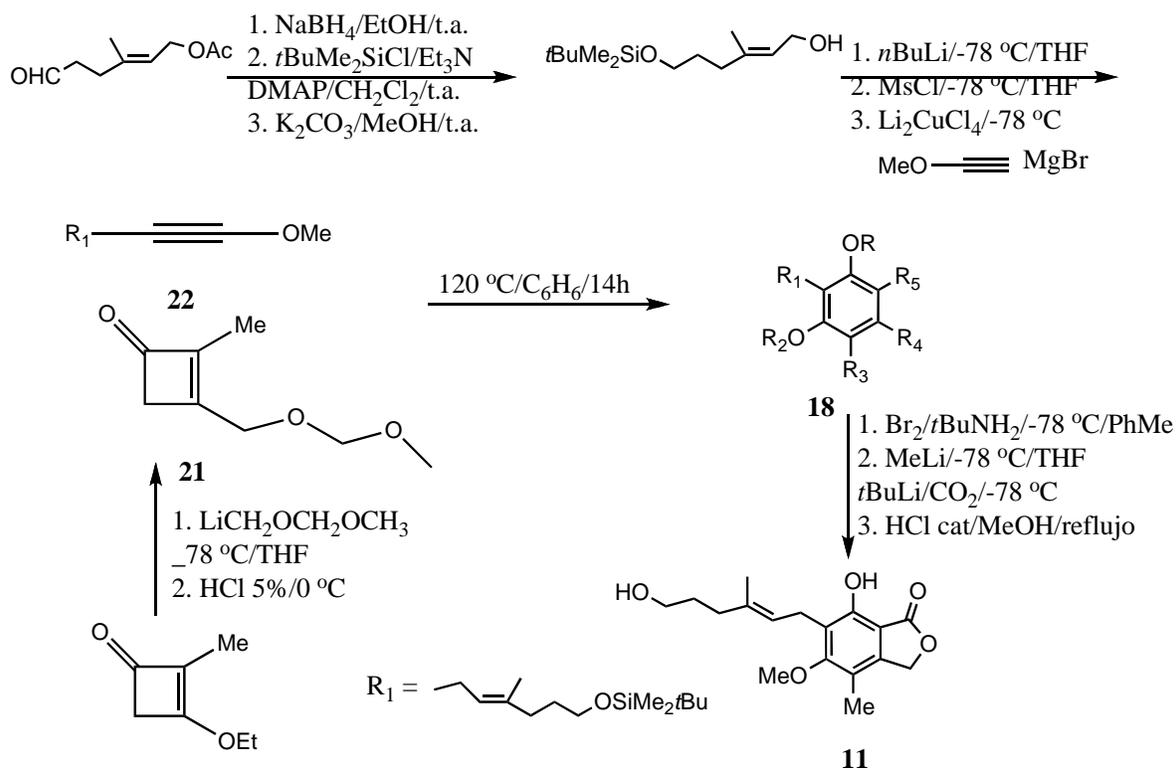
Esquema 11: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Danheiser y colaboradores.

El aldehído obtenido de la ozonólisis del acetato de geranilo se redujo con borohidruro de sodio y el alcohol formado se protegió con cloruro de *ter*-butildimetilsililo en medio básico. La saponificación del compuesto resultante con carbonato de potasio en metanol dió el alcohol alílico en 70-75% de rendimiento global a partir del aldehído (Esquema 12). La conversión de este último intermediario al éter alquinílico **22** se hizo por mesilación, seguida del tratamiento con bromuro de metoxiacetilenil magnesio, catalizando la reacción con Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>. El rendimiento de esta última etapa fue de 85-95%. A su vez el compuesto **21** se preparó eficientemente (81% de rendimiento) a partir de LiCH<sub>2</sub>OMOM y 3-etoxi-2-metilciclobutenona.

<sup>26</sup> Danheiser, R. L.; Gee, S. K.; Pérez, J. J. Total synthesis of mycophenolic acid, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 806-810.

Los compuestos **21** y **22** en benceno desgasificado se calentaron a 120 °C en un tubo de reacción sellado obteniéndose el compuesto **18** ( $R=R_5=H$ ;  $R_2=R_3=CH_3$ ;  $R_4=CH_2OCH_2OCH_3$ ) como un aceite amarillo pálido en 73% de rendimiento.

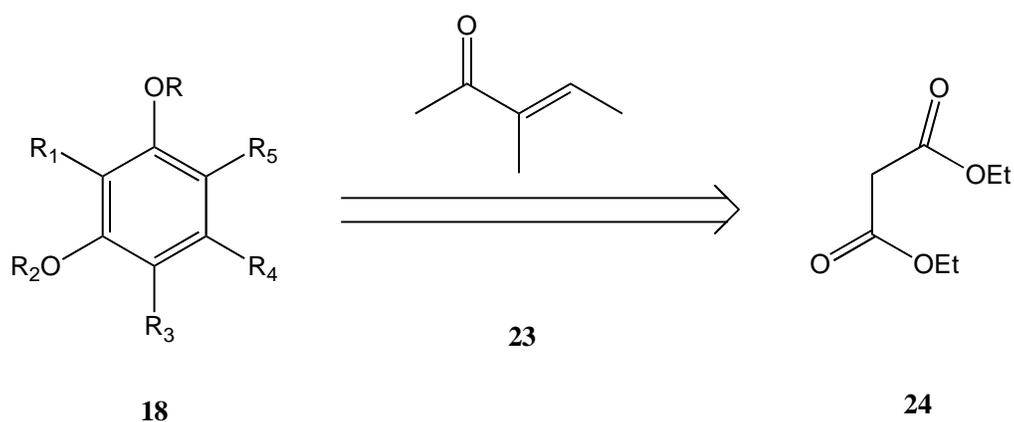
La conversión de **18** a la ftálica **11**, se llevó a cabo por bromación quimioselectiva en C-6 en 85% de rendimiento, seguido de metalación del fenol e intercambio del bromo por metal y el carbanión formado se atrapó con bióxido de carbono anhidro. El ácido así obtenido se ciclizó a la ftálica **11** promoviendo la reacción con ácido clorhídrico concentrado en cantidad catalítica. El rendimiento global desde el bromoderivado fue del 70%.



Esquema 12: Síntesis de ftálicas **11** propuesta por Danheiser y colaboradores.

## Síntesis 2c

En 1972 Canonica, y colaboradores<sup>27</sup> publicaron un método de síntesis de bencenos polisustituidos, seguido de transformación a las ftálicas **11**.

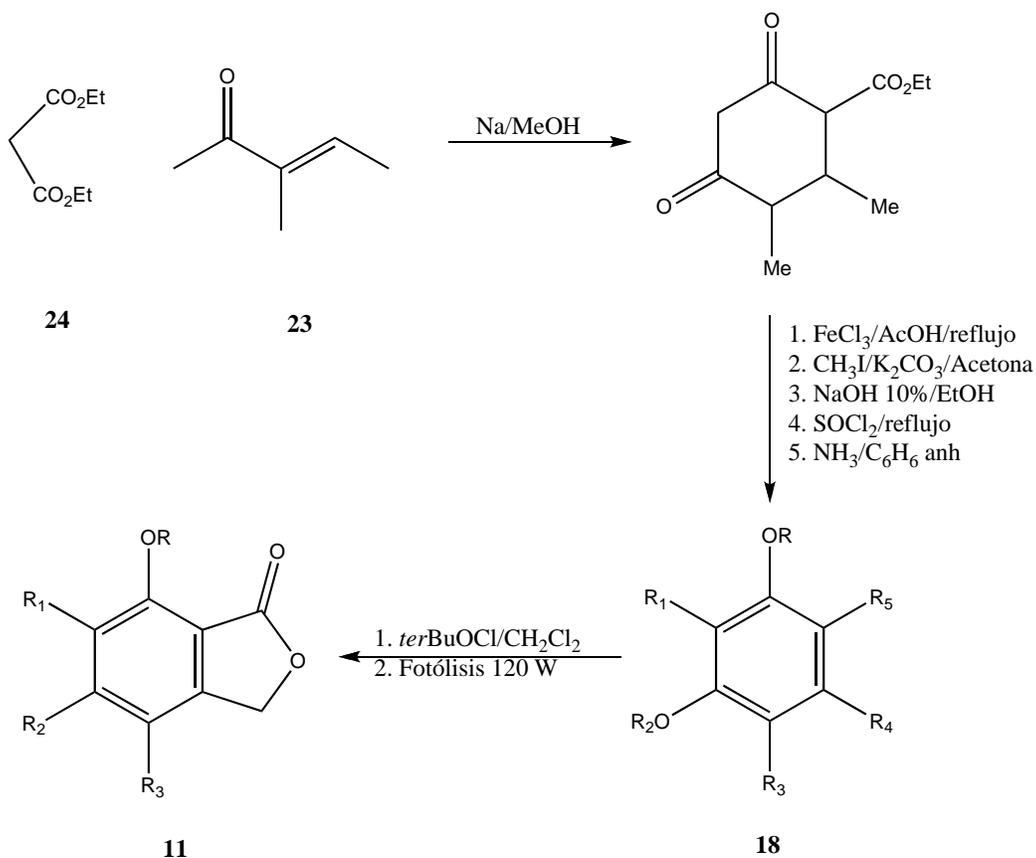


Esquema 13: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Canonica y colaboradores.

La condensación de la sal de sodio del malonato de dietilo **24** con la enona **23** formó el cicloaducto 1-carbetoxi-2,3-dimetilciclohexano-4,6-diona en 68.5% de rendimiento, que se aromatizó al ser tratado con cloruro férrico resublimado en ácido acético acuoso (Esquema 14). El resorcinol obtenido en 41.2% de rendimiento ( $R=R_1=R_2=H$ ;  $R_3=R_4=CH_3$ ;  $R_5=CO_2Et$ ) se trató con yoduro de metilo y

<sup>27</sup> Canonica, L.; Rindone, B.; Santaniello, E.; Scolastico, C. A total synthesis of mycophenolic acid, some analogues and some biogenetic intermediates, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4395-4404.

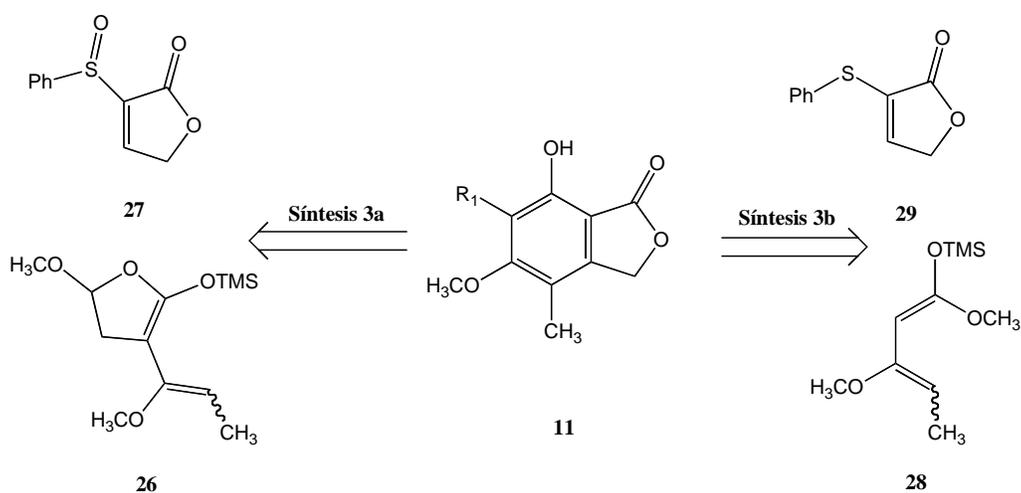
carbonato de potasio en acetona para formar el diéter metílico en 80% de rendimiento que se saponificó y el ácido carboxílico obtenido se convirtió al cloruro de ácido y en seguida se hizo reaccionar con amoniaco gaseoso en benceno anhidro para formar amida **18** ( $R_1=H$ ;  $R=R_2=R_3=R_4=CH_3$ ;  $R_5=CONH_2$ ) en 84.4% de rendimiento. El compuesto **18** obtenido se trató con hipoclorito de *ter*butilo, seguido de la fotólisis con una lámpara de 120 W y finalmente se calentó a reflujo en medio básico para formar la ftálica **11** ( $R_1=H$ ;  $R=R_2=R_3=CH_3$ ) en 34.1% de rendimiento.



Esquema 14: Síntesis de la ftálicas **11** propuesta por Canonica y colaboradores.

## Tercer enfoque sintético

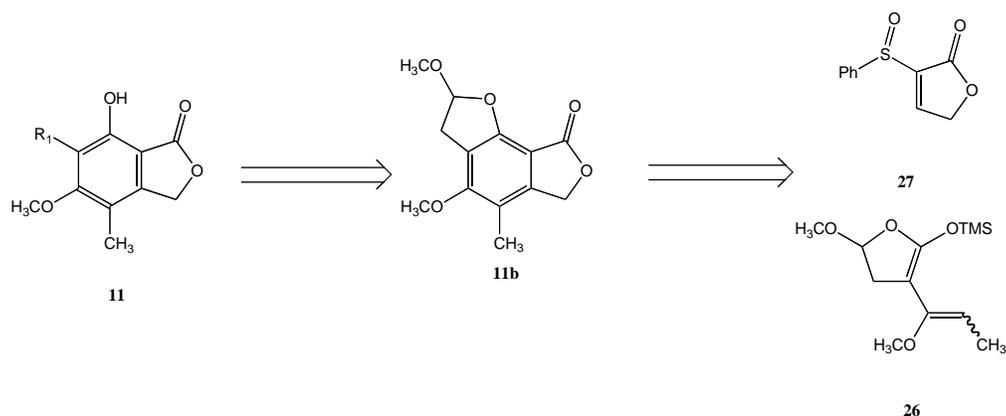
Formación de las ftálidas mediante la reacción de Diels-Alder.



Esquema 15: Estudio retrosintético general de ftálidas **11** cuya etapa determinante se realiza mediante una reacción de Diels-Alder.

## Síntesis 3a

El método fue publicado en 1997 por Muchowski, y colaboradores.<sup>28</sup> Los autores usaron la reacción de Diels-Alder en la etapa determinante de la síntesis, haciendo reaccionar los intermediarios químicos funcionalizados **26** y **27**, en la construcción de ftálicas.



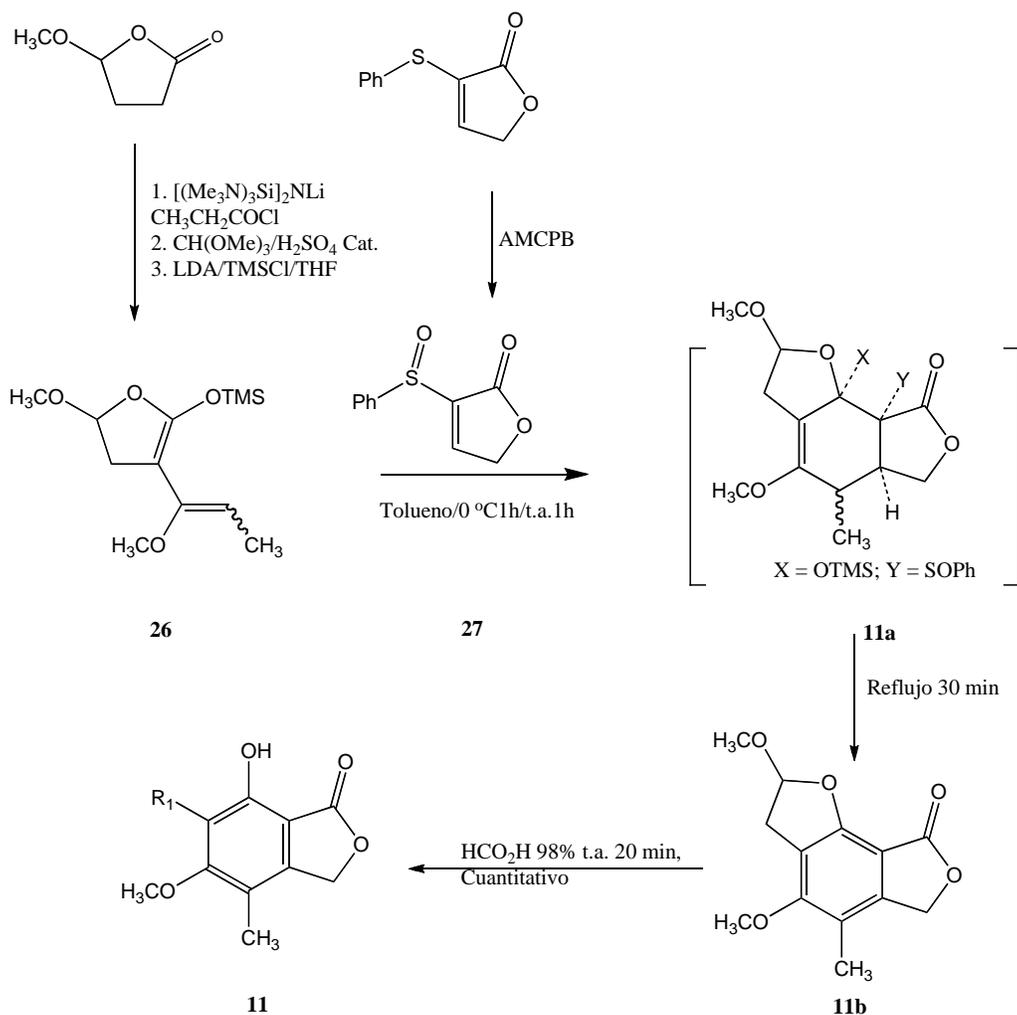
Esquema 16: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Muchowski y colaboradores.

El dieno elaborado **26**, fue preparado de 5-metoxitetrahidrofuran-2-ona (Esquema 17). Primeramente fue propionilada en la posición 3 con cloruro de propanoilo y *bis*(trimetilsilil)amiduro de litio en 68% de rendimiento, seguida de la formación del éter de enol por tratamiento con ortoformiato de metilo y catálisis ácida en 63% de rendimiento. La sililación posterior de la lactona condujo al dieno **26** en 60% de rendimiento.

A su vez, el compuesto **27** se obtuvo de (5H) 3-feniltiofuran-2-ona por oxidación con ácido *meta*cloroperbenzoico en 98% de rendimiento.

<sup>28</sup> De la Cruz, R. A.; Talamás, F. X.; Vázquez, A.; Muchowski, J. M. Total synthesis of mycophenolic acid, *Can. J. Chemistry* **1997**, *75*, 641-645.

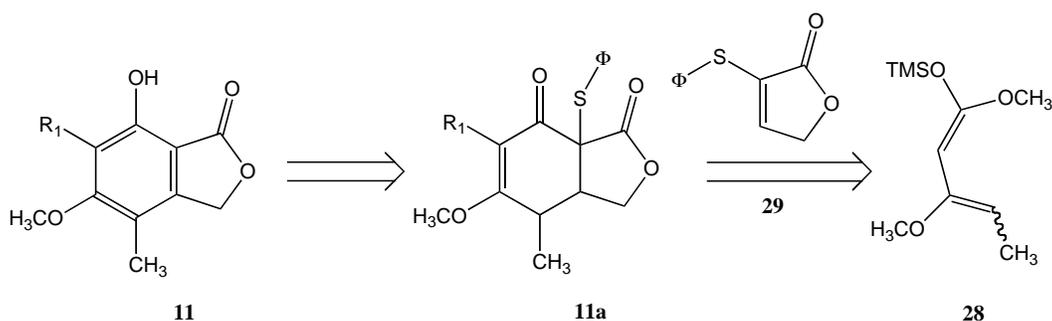
La reacción de Diels-Alder entre los compuestos **26** y **27** en tolueno dió 33% de la ftálica **11b**. Adicionalmente se formó 14% del producto de hidrólisis del éter metílico de la posición 5 de **11b**, el cual fue reconvertido en 89% a **11b**, por metilación con yoduro de metilo en medio básico. El rendimiento total de **11b** fue de 45%. La ftálica **11** ( $R_1=CH_2CHO$ ) fue obtenida cuantitativamente a partir de **11b** por tratamiento a temperatura ambiente con ácido fórmico al 98%.



Esquema 17: Síntesis de ftálicas **11** propuesta por Muchowski y colaboradores.

## Síntesis 3b

En 1989, Watanabe, y colaboradores<sup>29a</sup> publicaron un método similar de síntesis de ftálicas, usando también la reacción de Diels-Alder, en el paso clave de su aproximación.



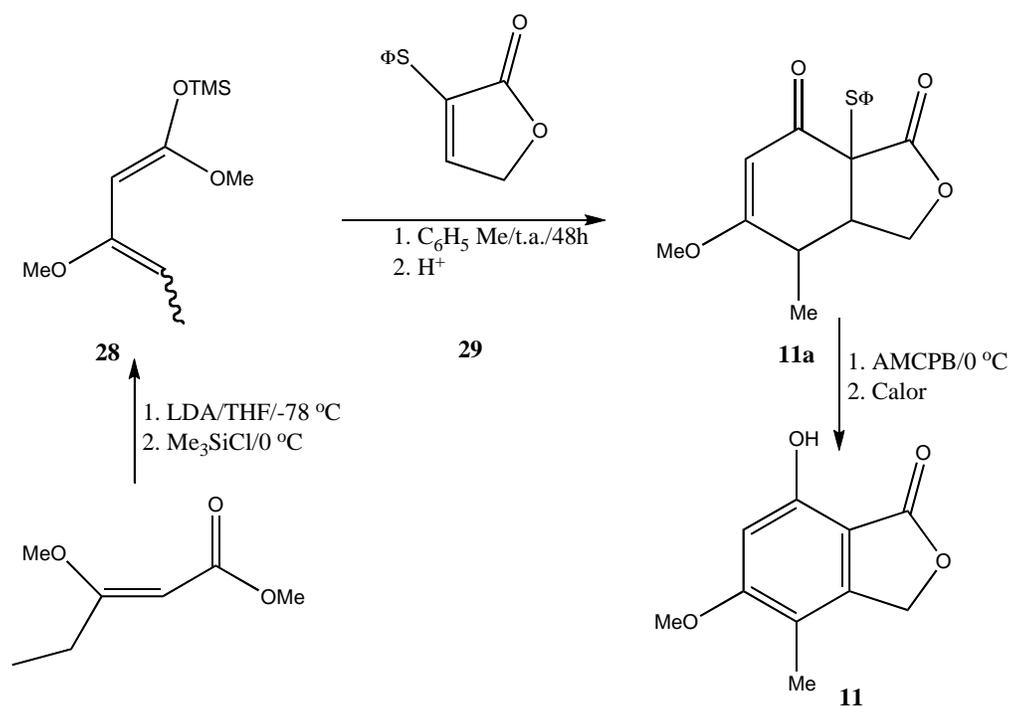
Esquema 18: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Watanabe y colaboradores.

El compuesto **28** fue preparado por el método de Savard, y colaboradores<sup>29b</sup> en 72% de rendimiento, haciendo reaccionar (*E*) 3-metoxi-2-pentenoato de metilo con cloruro de trimetilsililo (Esquema 19).

La reacción de Diels-Alder entre **28** y **29** procedió en tolueno seco y agitación a temperatura ambiente. El compuesto **11a** obtenido en 78% de rendimiento, fue convertido al sulfóxido, seguido de eliminación térmica para formar la ftálica **11** en 75% de rendimiento y un rendimiento global de 59% a partir de **29**.

<sup>29</sup> a) Watanabe, M.; Tsukazaki, M.; Hamada, Y.; Iwao, M.; Furukawa, S. An efficient synthesis of phthalides by Diels-Alder reaction of sulfur-substituted furanones with silyloxydienes: A formal synthesis of mycophenolic acid, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2948-2951, b) Savard, J.; Brassard, P. Regioselective synthesis of quinones using vinylketene acetals derived from unsaturated esters, *Tetrahedron, Lett.* **1979**, *20*, 4911-4914.

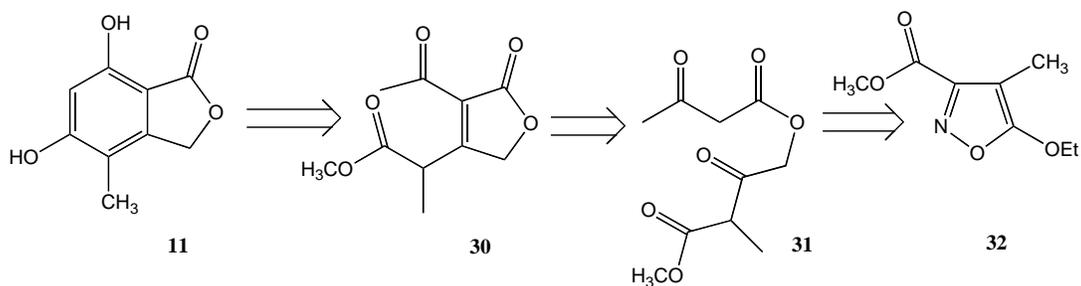
Los autores hicieron también un estudio del alcance de su metodología variando la sustitución del dieno **28** en el carbono 4 (CH<sub>3</sub> y H), así como en el carbono 5 (H, CH<sub>3</sub>, Et, Ph, *n*-Bu) y usando como sustituyente el sulfóxido en **29** en lugar del grupo fenilitio. Se obtuvo la ftálica **11** en 50% de rendimiento promedio y 13% de su fenol metilado.



Esquema 19: Síntesis de ftálicas **11** propuesta por Watanabe y colaboradores.

## Cuarto enfoque sintético

Formación inicial del anillo de la lactona, seguido de la formación del anillo aromático.



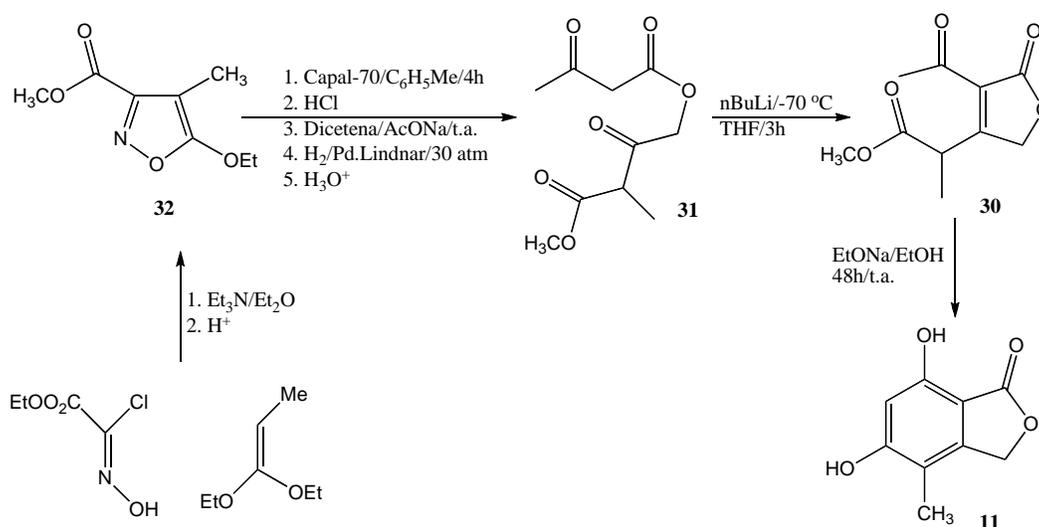
Esquema 20: Estudio retrosintético de ftálicas **11** propuesta por Ricca y colaboradores.

Un enfoque sintético diferente a los anteriores para la preparación de ftálicas fue publicado en 1983 por Ricca, y colaboradores<sup>30</sup>

El isoxazol **32** se preparó en 70% de rendimiento por cicloadición 1,3-dipolar, entre el dipolo obtenido de la cloroxima del éster etílico de la glicina y el acetal dietílico de la metilcetona como dipolarófilo. Este intermediario fue transformado al cetoéster **31** en tres etapas y 77% de rendimiento global. Primero se redujo el éster con Capal-70 ( $\text{Ca}[\text{AlH}_2(\text{O}-i\text{-Pr})_2]_2$ ) a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido de la reacción del alcohol obtenido con dicetona y catálisis básica y posterior hidrogenación catalítica del enlace N-O del isoxazol con Pd/Lindlar a 30 atmósferas de presión.

<sup>30</sup> Auricchio, S.; Ricca, A.; De Pava, O. V. New synthesis of 5,7-dihydroxy-4-methylphthalide, a key intermediate in the synthesis of mycophenolic acid, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 602-604.

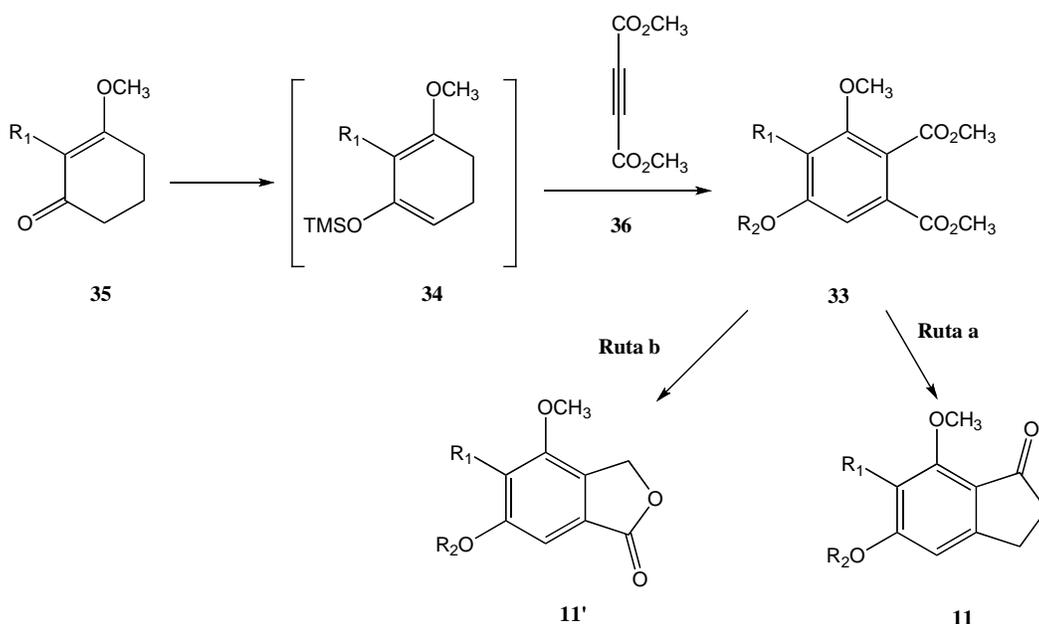
La lactona **30** se obtuvo haciendo reaccionar el cetoéster anterior con etóxido de sodio en etanol absoluto, en 92% de rendimiento. Después ésta se trató con *n*butillitio a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se obtuvo la ftálica **11** en 25% de rendimiento. El rendimiento global desde el isoxazol fue de 17.7%.



Esquema 21: Síntesis de ftálicas **11** propuesta por Ricca y colaboradores

## Observaciones

Los métodos de síntesis que primero llevan a cabo la formación del anillo de seis miembros sustituido apropiadamente y en segundo lugar la formación del anillo de la lactona, se han usado para preparar las ftálicas isoméricas **11** y **11'**.



Esquema 22: Síntesis de las ftálicas regioisoméricas **11** y **11'** del intermediario común **33**

Así, el éter de enol **35** ( $R_1=CH_2CH=CH_2$ ), obtenido cuantitativamente haciendo reaccionar la 2-alilciclohexan-1,3-diona con diazometano, fue convertido al ciclohexadieno conjugado **34**, por tratamiento con cloruro de trimetilsililo a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . En seguida se trató con acetilendicarboxilato de dimetilo **36** a  $160\text{ }^\circ\text{C}$  y el cicloaducto formado resultó ser inestable y expulsó espontáneamente una

molécula de etileno (reacción de Alder-Rickert) dando lugar al benceno pentasustituido **33** ( $R=CH_2CH=CH_2$ ). Rao y colaboradores<sup>13c</sup> han convertido **33** a la ftalida **11**, por reducción selectiva de uno de los carbonilos del anhídrido intermedio, usando Zn/HCl, ácido acético y calentamiento<sup>19a</sup> ó a la ftáida isomérica **11'**, reduciendo selectivamente el carbonilo del diéster vecino al hidroxilo desprotegido en C-7 con borohidruro de sodio en metanol a 0 °C.

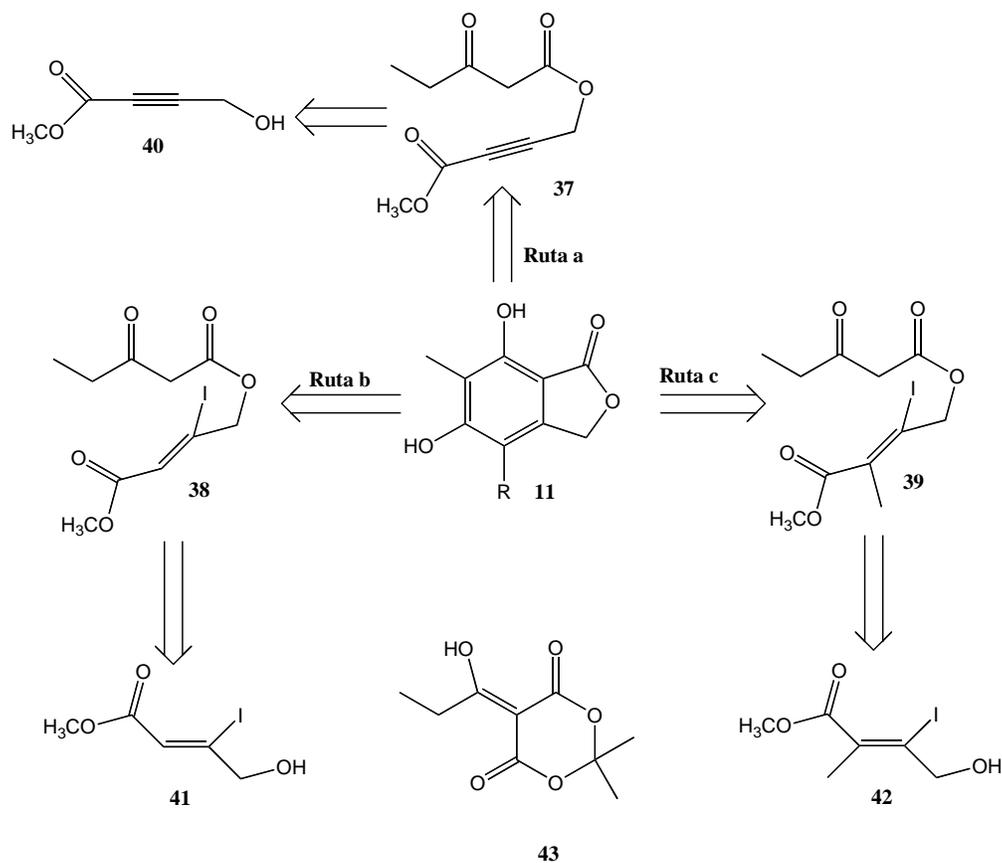
Los resultados informados son interesantes porque se determinó que dependiendo de las condiciones de reacción, es posible reducir selectivamente uno de los dos carbonilos. También se confirmó lo que se ha descrito,<sup>13d</sup> si la reducción se realiza bajo las últimas condiciones, solamente reacciona el carbonilo más cercano al grupo hidroxilo, debido a la formación del borato.

## Ftalimidinas

Las estrategias para preparar las ftalimidinas son muy similares a las estrategias descritas anteriormente para preparar las ftáidas, sólo se necesita cambiar oxígeno por nitrógeno en los intermediarios. Posteriormente se muestran las estrategias de síntesis propuestas tanto para las ftáidas como para las ftalimidinas y los resultados obtenidos del trabajo experimental.

## PROPUESTAS GENERALES

### Preparación de las 2,3-dihidro-1H-*isobenzofuran*-1-onas (ftálidas) 11



Esquema 23: Estudio retrosintético general de ftálidas tri- y tetrasustituidas 11 a partir de precursores acíclicos

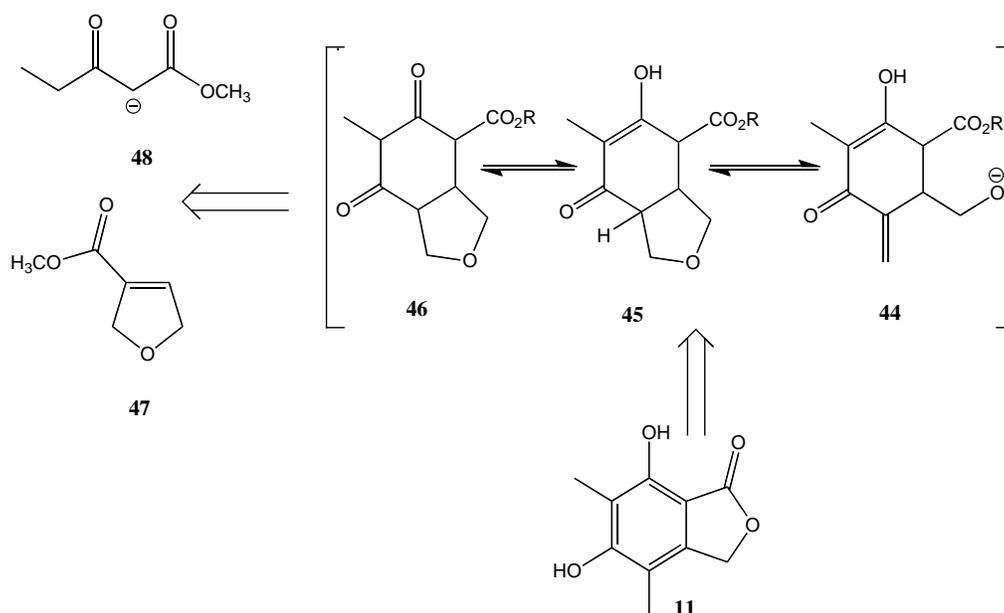
Una estrategia de síntesis de las ftálidas 11 (R=H, CH<sub>3</sub>) que fuera sencilla, general y directa, se presenta en el Esquema 23. Pensamos que los intermediarios 37, 38 y 39, podrían ser convertidos, mediante adiciones de Michael y condensaciones

tipo Claisen, a las ftálicas **11**. A su vez, la preparación de los intermediarios citados podría lograrse fácilmente haciendo reaccionar los alcoholes funcionalizados **40**, **41** y **42** con el derivado propionilado del ácido de Meldrum **43**. Por lo tanto, el trabajo experimental de las estrategias de síntesis denominadas **ruta a**, **ruta b** y **ruta c**, se iniciaron con la síntesis de los alcoholes respectivos y del derivado del ácido de Meldrum **43** usando procedimientos descritos previamente en la literatura.

## **Preparación de la 2,3-dihidro-1*H*-isobenzofuran-1-ona (ftálica) 4-sustituida, 11**

Otra estrategia de preparación general de ftálicas 4-sustituidas **11**, diferente a las estrategias anteriores, es la que se muestra en el Esquema 24. La estrategia es en extremo convergente y de hecho se puede considerar de un solo paso.

Así, la reacción entre el 2,5-dihidrofurano **47** y el anión del  $\beta$ -cetoéster **48**, ocurre inicialmente por una reacción de Michael, seguido de una reacción de ciclación intramolecular tipo Dieckmann, para finalmente formar el sistema fusionado **46** el cual sigue transformándose en el medio de reacción través de las estructuras en equilibrio **44** y **45** intermediarias hasta llegar a la ftálica **11**. El ejemplo de síntesis de ftálicas 4-sustituidas que se muestra en el Esquema 24 solo representa un caso aislado o específico, pero podría ser una estrategia general con solo variar el sustituyente de la posición C-4 del  $\beta$ -cetoéster.



Esquema 24: Estudio retrosintético de ftálicas tetrasustituidas **11** en un sólo paso a partir de precursores adecuadamente sustituidos

Es importante hacer notar que de las diferentes estrategias de síntesis de la ftálica **11**, la más cercana a nuestra propuesta es la publicada por Ricca en 1983.<sup>30</sup> A pesar de la similitud evidente entre ambas propuestas, desde nuestra perspectiva la ruta que estamos proponiendo ofrece ventajas con respecto a la de los investigadores italianos, por lo que decidimos iniciar su exploración experimental. En apariencia, las preparaciones de los sustratos acíclicos necesarios parecían más sencillas y cortas y, además, las reacciones de ciclización propuestas en principio podrían llevarse a cabo en una sola etapa de reacción (ciclización tipo Vörländer).

## Preparación de las 2,3-dihidro-1*H*-isoindolin-1-onas (ftalimidinas), 49

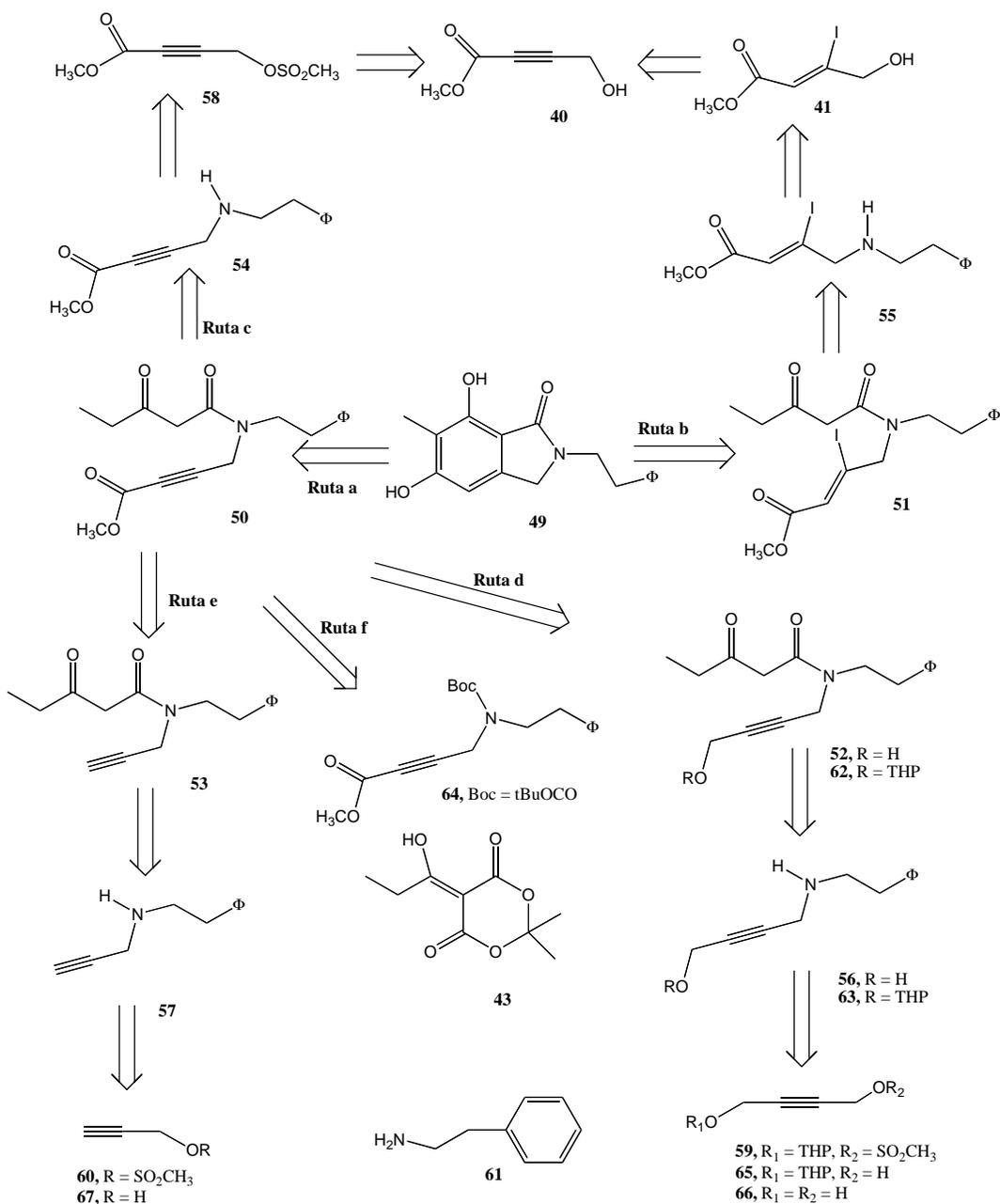
De igual manera, las posibles estrategias de preparación de la ftalimidina **49**, se presentan en el Esquema 25. En las propuestas de síntesis para construir el sistema anular de **49**, consideramos usar los intermediarios **50** y **51**, análogos a los intermediarios **37** y **38** de las propuestas de síntesis de ftálicas (Esquema 23), solamente que en el caso presente contienen nitrógeno en lugar de oxígeno. En principio mediante condiciones de reacción de adición de Michael y condensación tipo Claisen a través de las **rutas a** y **b**, formarán los heterociclos fusionados indicados. A su vez, el intermediario **50**, podría prepararse a través de las **rutas c, d, e y f**.

El **ruta d** permite la formación del compuesto **50** mediante la reacción de oxidación del alcohol propargílico **52**, seguido de preparación del éster metílico. A su vez, el alcohol anterior pensamos que puede ser obtenido por *N*-acilación de la amina secundaria **56**, por tratamiento con el ácido de Meldrum propionilado **43**. Finalmente, la amina **56** podrá ser preparada haciendo reaccionar el monomesilato del but-2-in-1,4-diol **59** con la fenetilamina **61**.

Por la **ruta e**, el intermediario **50**, podrá ser preparado haciendo reaccionar el anión del acetileno sustituido **53** con cloroformiato de metilo. A su vez, este compuesto **53**, podrá ser obtenido haciendo reaccionar la amina secundaria **57** con el derivado propionilado del ácido de Meldrum **43**. Por último, si hacemos reaccionar el mesilato del alcohol propargílico **60** con la fenetilamina **61**, podrá ser preparada la amina **57**.

La **ruta c** permitirá la síntesis del intermediario **50**, haciendo una reacción de *N*-acilación de la amina secundaria **54** con el ácido de Meldrum propionilado **43**. A su vez, el compuesto **54**, se podrá preparar haciendo reaccionar el mesilato **58** con la fenetilamina **61**. Finalmente el mesilato se podrá obtener del alcohol **40** y cloruro de mesilo en medio básico. Consideramos importante estudiar la posible

transformación diastereoselectiva del alcohol propargílico **40** al alcohol alílico **41**, haciéndolo reaccionar con yoduro de litio en medio ácido.



Esquema 25: Estudio retrosintético de ftalimidinas trisustituidas **49** a partir de precursores abiertos adecuadamente sustituidos

El intermediario **51**, también podría dar lugar a la formación de la ftalimidina **49**, **ruta b**, por un tratamiento similar al usado para convertir **50** en este sistema anular. Asimismo, la preparación de **51** podría realizarse del intermediario **50**, empleando las mismas condiciones usadas para convertir **40** en **41**.

Otra posibilidad de sintetizar **51**, implicaría realizar todas las reacciones llevadas a cabo para preparar **50**, usando como material de partida el alcohol **41**.

## OBJETIVOS

Desarrollar un método alternativo para la preparación de ftálicas y ftalimidinas a partir de sistemas abiertos.

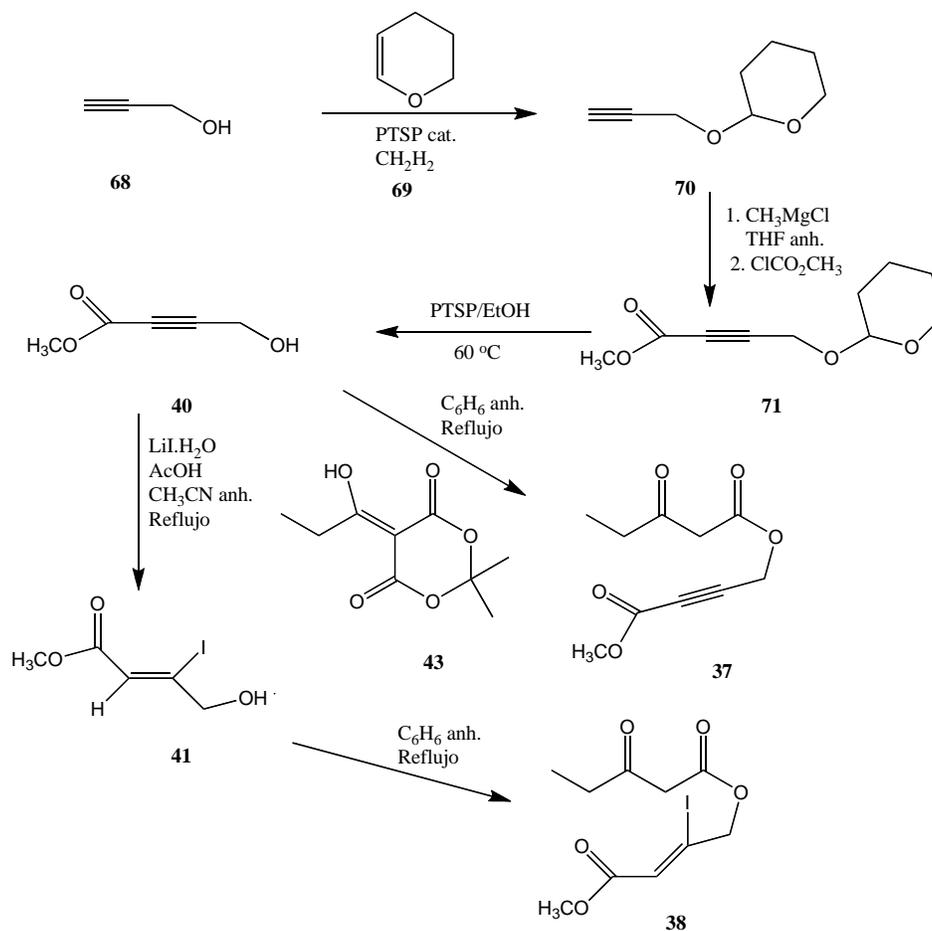
Preparar  $\beta$ -cetoésteres y  $\beta$ -cetoamidas funcionalizadas y hacer estudios de condensación-aromatización sistemáticos con el propósito de transformarlos a las ftálicas y ftalimidinas, correspondientes.

Caracterizar por espectroscopía de infrarrojo (IR), de resonancia magnética nuclear de protones y carbono trece (RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ ) y espectrometría de masas (EM) los intermediarios y productos finales obtenidos.

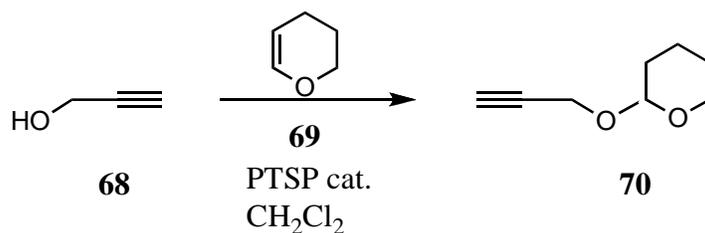
En caso de haber tiempo aplicar la metodología obtenida a la síntesis de algún producto natural. En particular nos interesa la posibilidad de síntesis del ácido micofenólico y de las ericenonas.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 2,3-Dihidro-1*H*-isobenzofuran-1-onas (ftálidas) 11



Esquema 26: Estudio sintético de los intermediarios químicos 37 y 38 precursores de la ftálica 11.



Esquema 27: 2-(Prop-2-in-1-iloxi)tetrahidropirano **70**

La protección del alcohol propargílico **68** (Esquema 27) se llevó a cabo con dihidropirano en diclorometano, promoviendo la reacción con *p*-toluensulfonato de piridinio (PTSP) como catalizador.<sup>31</sup> El compuesto **70**, se purificó por destilación a presión reducida y se obtuvo en 71% de rendimiento, como un líquido incoloro, p.eb. 85-87 °C/19 mm de Hg (Lit.<sup>32</sup> 47-50 °C/3.5-5 mm de Hg).

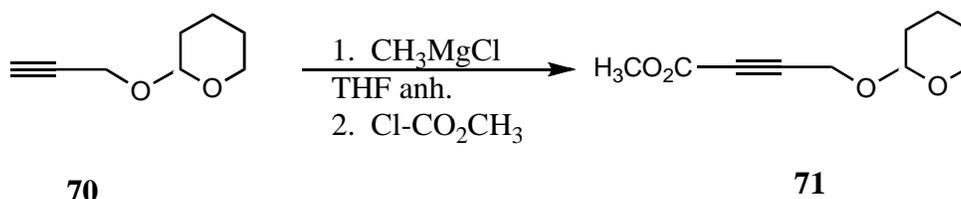
En el espectro de IR presentó una absorción de estiramiento intensa y ancha debida al enlace C-H del alquino terminal (3-CH) en 3293 cm<sup>-1</sup> y la absorción de estiramiento del triple enlace C-C se observó como una banda débil en 2125 cm<sup>-1</sup>. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H la señal del protón acetálico (2-CH) se observó como una señal triple en δ 4.82, *J*=3.6 Hz por su acoplamiento con los protones del metileno vecino (3-CH<sub>2</sub>). El metileno vecino al triple enlace (1-CH<sub>2</sub>) se observó como una señal doble de doble ubicada en δ 4.26, *J*=2.5 Hz por su acoplamiento con el protón del metino (3-CH), el cual a su vez mostró una señal triple en δ 2.42, *J*=2.5 Hz. Los hidrógenos del metileno vecino a oxígeno del grupo protector (6-CH<sub>2</sub>) mostraron dos señales múltiples en δ 3.84 y 3.56. Finalmente, los protones de los metilenos del grupo protector (3-CH<sub>2</sub>), (4-CH<sub>2</sub>) y (5-CH<sub>2</sub>) dieron una señal múltiple centrada en δ 1.68.

En RMN <sup>13</sup>C se observaron las señales siguientes: δ 96.7 (2-CH-), 79.7 (2-C), 73.9 (3-CH), 61.9 (1-CH<sub>2</sub>), 53.9 (6-CH<sub>2</sub>) y las de los carbonos (3-CH<sub>2</sub>), (5-CH<sub>2</sub>) y (4-CH<sub>2</sub>) aparecieron en δ 30.1, 25.2 y 18.9, respectivamente.

<sup>31</sup> Henbest, H. B.; Jones, E. R. H.; Walls, I. M. S. Researches on acetylenic compounds. Part 26. Further Reformatsky reactions with propargyl bromides, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3646-3650.

<sup>32</sup> Earl, R. A.; Townsend, L. B. Methyl 4-hydroxy-2-butyrate, *Org. Synt.* **1981**, 60, 81-87.

Siguiendo las indicaciones de la literatura,<sup>32,33</sup> se hizo la reacción de metoxicarbonilación sobre el compuesto **70**, generando el anión del alquino terminal con cloruro de metilmagnesio, seguido del atrapamiento del carbanión generado con cloroformiato de metilo. El compuesto **71**, se purificó por destilación a presión reducida, p.eb. 110-114 °C/5.0 mm de Hg (Lit.<sup>33</sup> 145-148 °C/32 mm de Hg) y se obtuvo en 80% de rendimiento como un líquido incoloro.



Esquema 28: 4-[(Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-2-butinoato de metilo **71**

En el espectro de IR, se observó una banda de mediana intensidad en 2242  $\text{cm}^{-1}$  originada por la frecuencia de estiramiento del enlace triple no simétrico. También se observó una banda muy intensa en 1721  $\text{cm}^{-1}$  debida a la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo.

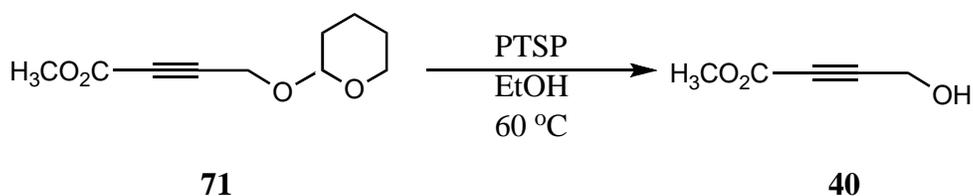
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , la señal del protón acetálico (2-CH) apareció como una señal triple en  $\delta$  4.86,  $J=3.12$  Hz por su acoplamiento con los protones vecinos (3-CH<sub>2</sub>). La señal del metileno vecino al triple enlace (4-CH<sub>2</sub>) se presenta como una señal simple en  $\delta$  4.44 y la del metoxilo como una simple en  $\delta$  3.84. Los protones vecinos a oxígeno del grupo protector (6-CH<sub>2</sub>) aparecieron como dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.87 y 3.62 y los metilenos adicionales (3-CH<sub>2</sub>), (4-CH<sub>2</sub>) y (5-CH<sub>2</sub>) dieron una señal múltiple centrada en  $\delta$  1.71.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se observan las siguientes señales:  $\delta$  153.5 (OC=O), 97.1 (2-CH), 83.9 (3-C), 77.02 (2-C), 61.9 (4-CH<sub>2</sub>), 53.5 (MeO), 52.7 (6-CH<sub>2</sub>), 29.9 (3-CH<sub>2</sub>), 25.1 (5-CH<sub>2</sub>) y 18.7 (4-CH<sub>2</sub>).

<sup>33</sup> Jung, M. E.; Hagenah, J. A. Synthetic approach to aklavinone using 2-oxo-2H-pyran-5-carboxylate (Coumalate) intermediates, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1889-1902.

La desprotección del grupo tetrahidropiraniolo (THP), se hizo de acuerdo a Miyashita, y colaboradores<sup>34</sup> calentando **71** a 60 °C en etanol y catalizando la reacción con PTSP. El producto **40** así obtenido en 80% de rendimiento, no se purificó y fue usado crudo para la reacción siguiente.

Las bandas más características mostradas en el espectro de IR fueron en 3407  $\text{cm}^{-1}$ , una absorción intensa y ancha que se asignó a la frecuencia de estiramiento del alcohol, en 2242  $\text{cm}^{-1}$  una absorción fina y de mediana intensidad que se asignó a la frecuencia de estiramiento del triple enlace del alquino y en 1719  $\text{cm}^{-1}$ , otra absorción muy intensa asignada a la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo.



Esquema 29: 4-Hidroxi-2-butinoato de metilo **40**

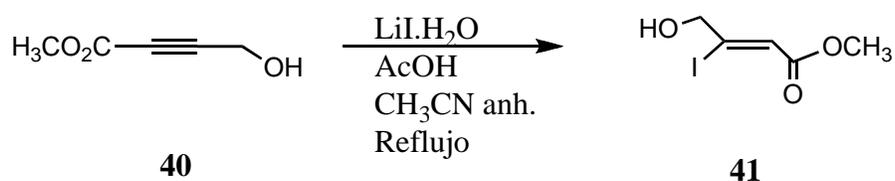
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , se observó una señal simple en  $\delta$  4.39 (2H), asignada al metileno, en  $\delta$  3.79 apareció una señal simple (3H), asignado al metoxilo y en  $\delta$  3.31 se observó una señal ancha que intercambia con agua deuterada y que se asignó al hidroxilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se observaron las señales siguientes:  $\delta$  153.9 (OC=O), 86.1 (3-C), 76.6 (2-C), 52.8 (4- $\text{CH}_2$ ) y 50.3 (MeO).

<sup>34</sup> Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. Pyridinium *p*-toluensulfonate. A mild and efficient catalyst for the tetrahydropyranylation of alcohols, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.

El alcohol propargílico **40**, se convirtió diastereoselectivamente al alcohol alílico **41**, siguiendo las indicaciones de Lu,<sup>35</sup> tratando el sustrato con yoduro de litio monohidratado, ácido acético en acetonitrilo seco y calentamiento a reflujo. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna relámpago, usando mezclas de AcOEt/hexano como fase móvil. Se obtuvo **41** como un aceite incoloro en 54% de rendimiento.

En el espectro de IR se observaron las bandas características del producto: Así, a  $3422\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda ancha de mediana intensidad que se asignó a la frecuencia de estiramiento del alcohol, en  $1716\text{ cm}^{-1}$  una banda muy intensa, asignada a la frecuencia de estiramiento del carbonilo y en  $1632\text{ cm}^{-1}$  una banda de mediana intensidad, asignada al doble enlace carbono/carbono.



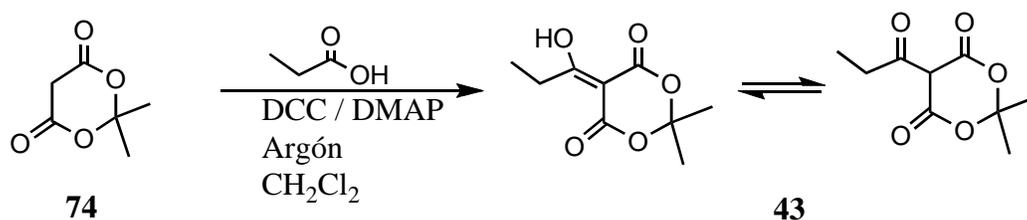
Equema 30: (*Z*) 4-Hidroxi-3-yodo-2-butenato de metilo **41**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , se observó una señal triple centrada en  $\delta$  6.78,  $J=1.78$  Hz asignada al protón vinílico, acoplado con los protones del metileno que a su vez mostró una señal doble en  $\delta$  4.32,  $J=1.74$  Hz, una señal simple ubicada en  $\delta$  3.72, debida al metoxilo y finalmente una señal ancha que intercambia con agua deuterada en  $\delta$  3.51 que se asignó al alcohol.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se observaron las señales siguientes:  $\delta$  165.2 (OC=O), 122.2 (2-CH), 120.5 (C-3), 72.5 (4-CH<sub>2</sub>), 51.8 (MeO).

<sup>35</sup> Ma, Sh.; Lu, X.; Li, Zh. A novel regio- and stereospecific hydrohalogenation reaction of 2-propynoic acid and its derivatives, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 709-713.

Por otro lado, el compuesto **43** se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Ichihara,<sup>36</sup> haciendo reaccionar el ácido de Meldrum con ácido propiónico en presencia de dicitohexilcarbodiimida (DCC) y dimetilaminopiridina (DMAP) cuyas características espectroscópicas fueron iguales a las descritas en la literatura.<sup>33,37</sup>



Esquema 31: 5- Propionil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **43**

<sup>36</sup> Tabuchi, H.; Hamamoto, T.; Miki, Sh.; Tejima, T.; Ichihara, A. Total synthesis and stereochemistry of alternaric acid, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4749-4759.

<sup>37</sup> Oikawa, Y.; Sugano, K.; Yonemitsu, O. Meldrum's acid in organic synthesis. 2. A general and versatile synthesis of  $\beta$ -ketoesters, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087-2088.

Durante la preparación de **43**, se obtuvo como subproducto un líquido incoloro muy viscoso que cristalizó al cabo de 6 meses de almacenaje en el congelador. Basados en sus propiedades espectroscópicas proponemos la estructura **72** para este compuesto.

En el espectro de IR de **72** mostró dos bandas en  $1701$  y  $1662\text{ cm}^{-1}$  para los grupos carbonilo y en  $1618\text{ cm}^{-1}$  una banda de mediana intensidad atribuida al doble enlace carbono/carbono.

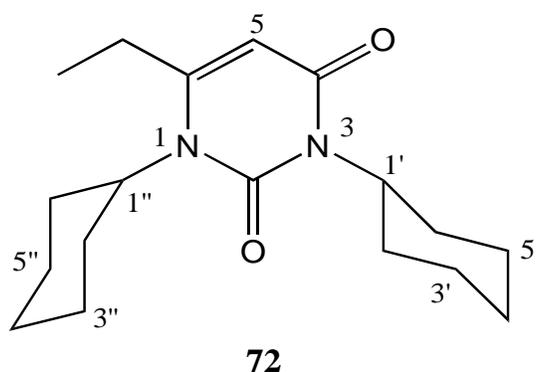


Figura 11: 1,2,3,4-Tetrahidro 6-etil-1,3-diciclohexilpirimidin-2,4-diona **72**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , presentó una señal simple en  $\delta$  5.49 que asignamos al protón vinílico (5-CH), una señal triple de triples en  $\delta$  4.73,  $J=12.3$  y  $3.9$  Hz asignado al metino del ciclohexilo unido al nitrógeno entre los dos carbonilos (3-N), una señal ancha ubicada en  $\delta$  3.71 que asignamos al otro metino del ciclohexilo, una señal cuádruple en  $\delta$  2.47,  $J=7.5$  Hz debido al metileno del grupo etilo, acoplado con el metilo, observado como señal triple localizada en  $\delta$  1.22,  $J=7.5$  Hz y cuatro señales múltiples entre  $\delta$  2.59 y 1.26 que consideramos corresponden a los metilenos de los grupos ciclohexilo. Los estudios de resonancia en la modalidad DEPT indicaron tres metinos, siete metilenos y un metilo. Los estudios de correlación heteronuclear (HETCOR, Figura 12) corroboraron los resultados. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se observaron dos señales en  $\delta$  163.2 y 155.9 para los grupos carbonilo, dos señales en  $\delta$  151.6 y 100.6 para los carbonos del doble

enlace (6-C=) y (5-CH), dos señales en  $\delta$  59.2 y 53.8 para los metinos de los ciclohexilos (1-NCH) y (3-NCH), siete señales en  $\delta$  29.3, 28.5, 26.5, 26.4, 26.3, 25.3 y 25.0 debidas a los metilenos, seis correspondientes a los ciclohexilos y una al metileno del grupo etilo y finalmente una señal en  $\delta$  12.33 asignada al metilo.

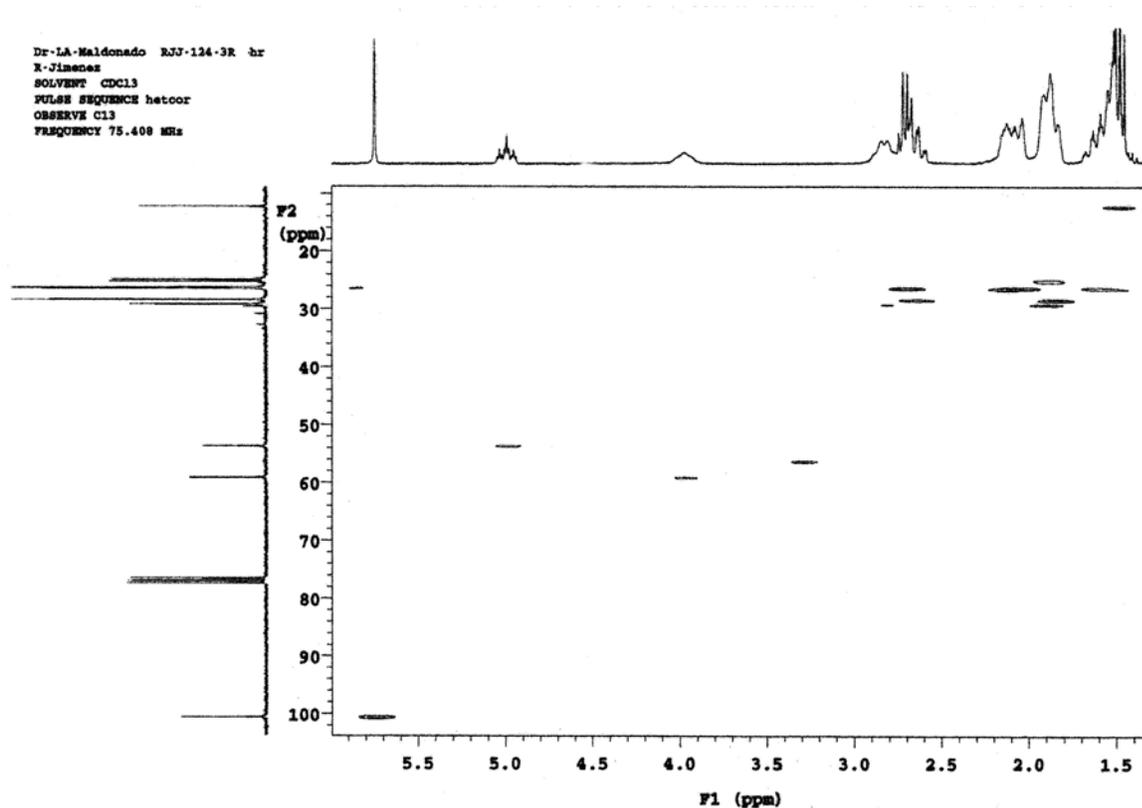


Figura 12: Estudios de correlación heteronuclear (HETCOR) de 1,2,3,4-Tetrahidro 6-etil-1,3-diciclohexilpirimidin-2,4-diona **72**

En EM se observó el ión molecular ( $M^+$ ) en 304, un fragmento 223 formado por la pérdida de un radical ciclohexenilo, y la señal del pico base a 141 (100%) originado por la pérdida de otro ciclohexenilo del fragmento anterior.

Finalmente, el análisis cristalográfico de difracción de Rayos X permitió asignar inequívocamente la estructura **72** a este subproducto (Figura 13).

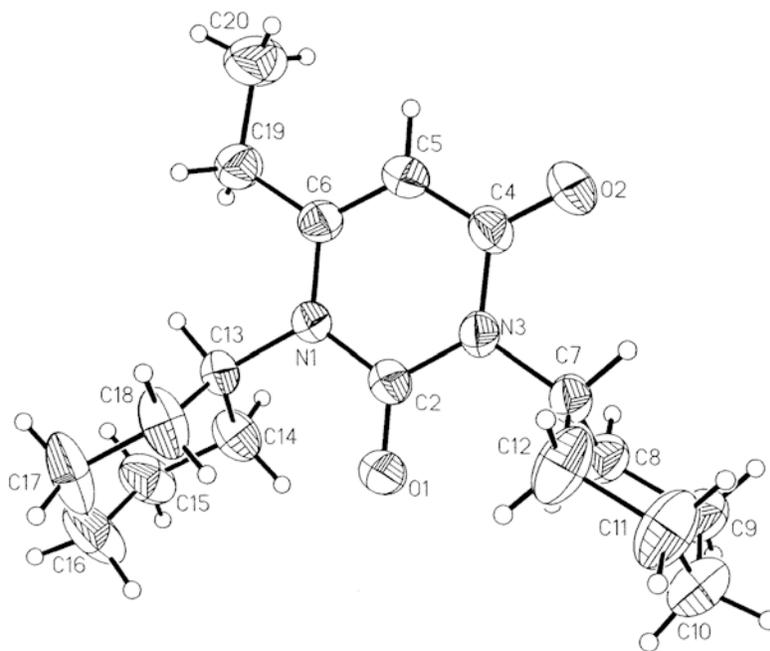
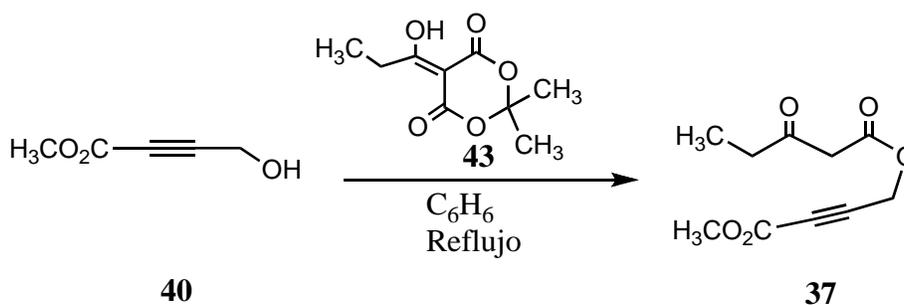


Figura 13: Ortep de 1,2,3,4-Tetrahidro 6-etil-1,3-diciclohexilpirimidin-2,4-diona **72**

El compuesto **72** se debe haber formado por la reacción de la dicitohexilurea (subproducto originado de la hidratación *in situ* de la DCC) y el derivado propionilado del ácido de Meldrum **43**. Existen dos métodos de síntesis de pirimidin-2,4-dionas 1,3,6-trisustituídas<sup>38,39</sup> reportados en la literatura que son similares al procedimiento experimental anterior. Sin embargo, nuestro método resulta más eficiente que el de Egg y colaboradores,<sup>38</sup> ya que la síntesis se puede realizar en un solo paso, mezclando ácido de Meldrum, ácido propiónico, dicitohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina disueltos en diclorometano anhidro y agitación por 24 h. Es importante mencionar que los autores comentan que fracasaron cuando quisieron preparar el compuesto **72**.

<sup>38</sup> Egg, H.; Vogger, I. A convenient synthesis of 1,3-dialkyl-6-methyluracils and 1,3-dialkyl-6-ethylthymines, *Synthesis* **1982**, 1071-1073.

<sup>39</sup> Morita, Y.; Kamakura, R.; Takeda, M.; Yamamoto, Y. Convenient preparation of trifluoroacetyl Meldrum's acid and its use as a building block for trifluoromethyl-containing compounds, *Chem. Commun.* **1997**, 359-360.



Esquema 32: 3-Oxopentanoato de (3-carbometoxi-2-propinilo) **37**

Los alcoholes **40** y **41** se hicieron reaccionar entonces por separado, con **43** adaptando el procedimiento descrito por Yonemitsu.<sup>36</sup>

Así, se disolvieron los compuestos **40** y **43** en benceno anhidro y se calentaron a reflujo durante 20 h y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna para dar **37**, como un aceite incoloro en 60% de rendimiento.

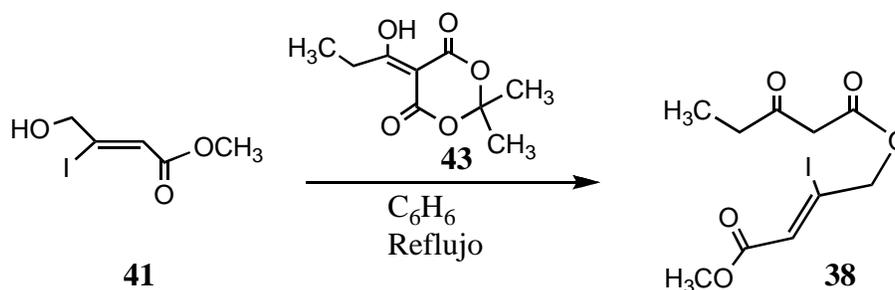
En el espectro de IR se observaron bandas de absorción en  $2252\text{ cm}^{-1}$  (fina y débil) debida a la vibración de estiramiento del triple enlace carbono/carbono y en  $1757$  y  $1721\text{ cm}^{-1}$  las debidas a los carbonilos.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , se observó una señal simple en  $\delta$  4.86 correspondiente a los protones del metileno vecino al triple enlace (1- $\text{CH}_2$ ), en  $\delta$  3.79 presentó una señal simple debido al metoxilo, una señal simple en  $\delta$  3.52 se asignó a los protones del metileno entre los carbonilos (2- $\text{CH}_2$ ), una señal cuádruple se observó en  $\delta$  2.59,  $J=7.24\text{ Hz}$  debido al metileno del etilo (4- $\text{CH}_2$ ), acoplado con el metilo que se observa como una señal triple centrado en 1.09,  $J=7.25\text{ Hz}$ .

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , presentó tres señales para los carbonilos en  $\delta$  202.3, 166.2 y 153.1, dos señales para los carbonos del triple enlace en  $\delta$  80.5 y 78.0, cinco señales para tres metilenos y dos metilos en  $\delta$  52.9, 51.9, 48.3, 36.4 y 7.4. El experimento en la modalidad DEPT mostró tres metilenos y dos metilos.

De igual forma, a partir de **41** y **43** se obtuvo el compuesto **38** como un compuesto semisólido en 90% de rendimiento.

En el espectro de IR mostró una banda fina y débil en  $3044\text{ cm}^{-1}$  causada por la frecuencia de estiramiento del enlace C-H vinílico, tres bandas muy intensas en  $1747$ ,  $1730$  y  $1704\text{ cm}^{-1}$  asignadas a los carbonilos y dos bandas en  $1658$  y  $1640\text{ cm}^{-1}$  originadas por la frecuencia de estiramiento del doble enlace.



Esquema 33: 3-Oxopentanoato de [(Z) 3-carbometoxi-2-yodo-2-propenilo] **38**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , se observó una señal triple centrado en  $\delta$  6.72,  $J=1.76$  Hz atribuido al protón vinílico (3-CH) acoplado a los protones del metileno vecino al doble enlace (1- $\text{CH}_2$ ) que a su vez aparece como una señal doble en  $\delta$  4.91,  $J=1.76$  Hz, dos señales simples ubicadas en  $\delta$  3.78 y 3.56 asignadas al metoxilo y al metileno situado entre los carbonilos (2- $\text{CH}_2$ ), respectivamente, y finalmente una señal cuádruple en  $\delta$  2.61,  $J=7.3$  Hz causado por el metileno del grupo etilo (4- $\text{CH}_2$ ), acoplado con el metilo que muestra una señal triple en  $\delta$  1.11,  $J=7.2$  Hz.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , mostró tres señales para los carbonilos en  $\delta$  202.5, 165.8 y 164.4, dos señales para los carbonos del doble enlace en  $\delta$  124.7 y 110.8 y cinco señales para tres metilenos y dos metilos en  $\delta$  72.4, 51.9, 48.5, 36.5 y 7.5. El experimento en la modalidad DEPT mostró un metino, tres metilenos y dos metilos.

Durante la preparación del compuesto **38**, se aisló como subproducto un compuesto menos polar que presentó las características espectroscópicas

siguientes: En el espectro de IR se observaron bandas de absorción intensas en 1752 y 1731  $\text{cm}^{-1}$  parcialmente sobrepuestas asignadas a carbonilos y una absorción intensa y fina en 1635  $\text{cm}^{-1}$  debida a dobles enlaces.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal triple centrada en  $\delta$  6.66,  $J=1.6$  Hz, acoplada a una señal doble ubicada en  $\delta$  4.95,  $J=1.6$  Hz y dos señales simples que aparecen en  $\delta$  3.78 y 3.58, respectivamente. La EM mostró el ión molecular a 552 ( $M^+$ ), un fragmento a 425 ( $M^+-I$ , 97%) y el pico base a 115 (100%), pensamos formado por la ruptura en  $\alpha$  del éster del fragmento anterior. Con base a los análisis espectroscópicos anteriores se propone la estructura simétrica **73** para este subproducto. El compuesto contiene los grupos funcionales mostrados en el espectro de IR y explica las señales encontradas en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  tanto en desplazamiento químico como en multiplicidad.

La EM también puede explicarse adecuadamente y así por ejemplo, la fragmentación  $\alpha$  de yodo produce  $m/z$  425 cuya fragmentación  $\alpha$  del éster daría el alcohol que tiene  $m/z$  115.

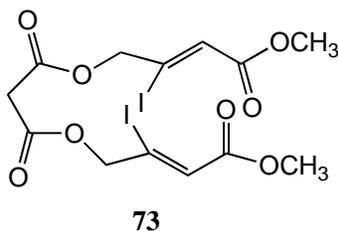
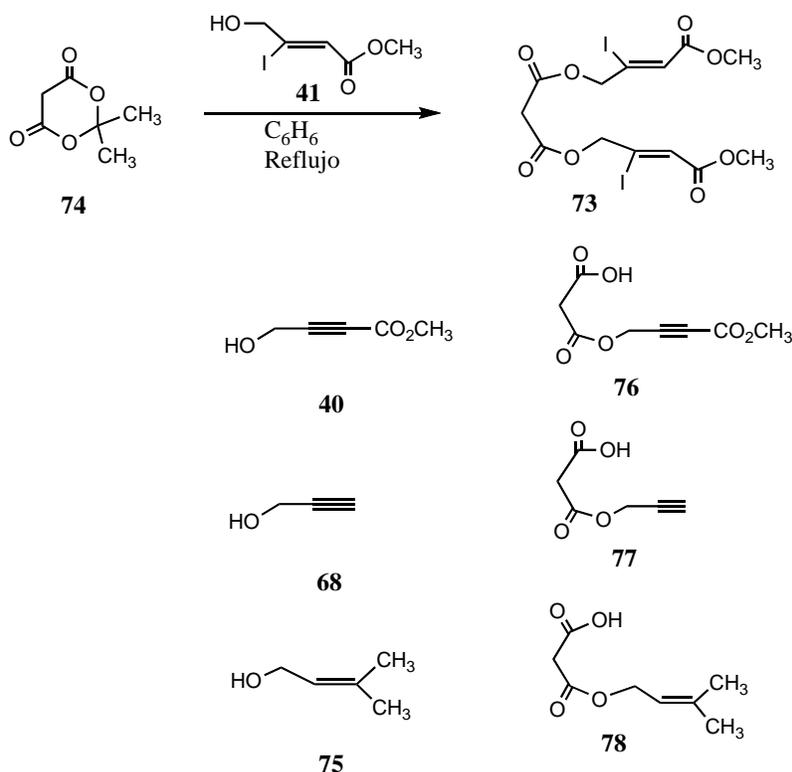


Figura 14: Malonato de bis [(Z) 3-carbometoxi-2-yodo-2-propenilo] **73**

Para explicar la formación de este subproducto, pensamos que el alcohol **41** reaccionó con ácido de Meldrum **74** presente como impureza en **43**. Nuestra hipótesis se demostró haciendo la reacción entre el ácido de Meldrum y el alcohol **41**, bajo las mismas condiciones anteriores obteniéndose el compuesto **73**. Sin embargo, esta explicación es sólo parcialmente satisfactoria, ya que es conocido

que la reacción del ácido de Meldrum con alcoholes produce malonatos de monoalquilo (hemiésteres) y no malonatos de dialquilo como fue el caso de **73**. De hecho esto lo pudimos comprobar haciendo reaccionar los alcoholes **40**, **68** y **75** con ácido de Meldrum obteniéndose en cada caso el hemiéster malónico correspondiente.



Esquema 34: Hemiésteres del ácido malónico **76-78**

El monoéster **76** mostró en el espectro de IR una banda muy ancha e intensa debida al enlace hidrógeno/oxígeno en  $3221\text{ cm}^{-1}$ , una absorción fina e intensa en  $2250\text{ cm}^{-1}$  asignada a la frecuencia de estiramiento de triple enlace carbono/carbono y dos absorciones intensas atribuidas a los carbonilos en  $1755$  y  $1718\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **76** apareció en  $\delta$  8.87 una señal ancha que se intercambia con agua deuterada atribuida al oxhidrilo, una señal simple en  $\delta$  4.78 (2H), asignada al metileno vecino al triple enlace, una señal simple en  $\delta$  3.78 (3H), relacionada al metoxilo y otra señal simple en  $\delta$  3.49 (2H), atribuida al metileno del ácido malónico.

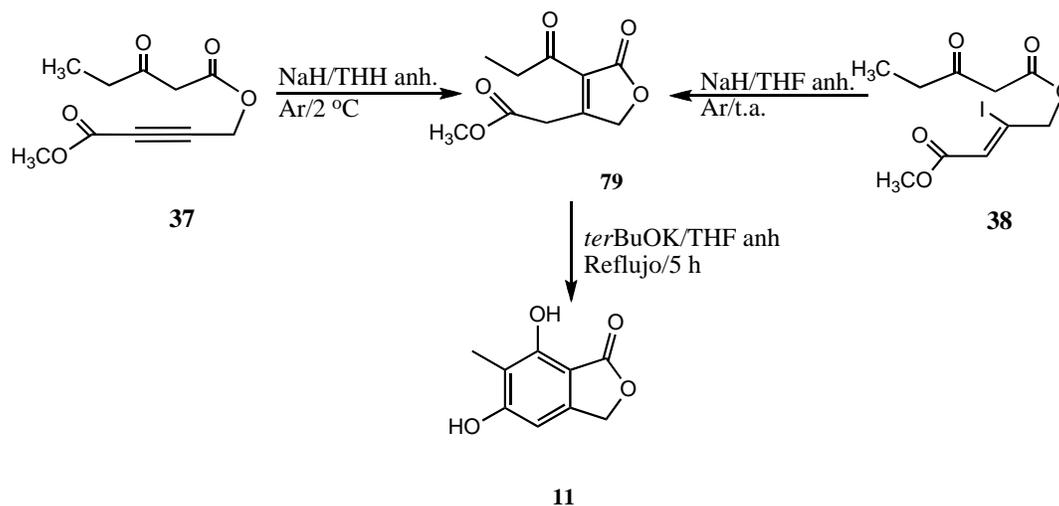
El compuesto **77** presentó en el espectro de IR una absorción muy ancha en  $3479\text{ cm}^{-1}$  debida a la frecuencia de estiramiento del enlace hidrógeno/oxígeno, una banda fina y sobrepuesta con la absorción anterior en  $3291\text{ cm}^{-1}$  debida al enlace carbono/hidrógeno del alquino terminal, una banda fina y débil en  $2130\text{ cm}^{-1}$  relacionada a la frecuencia de estiramiento del triple enlace carbono/carbono y una banda muy intensa en  $1747\text{ cm}^{-1}$  asignada al grupo carbonilo.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  apareció una señal ancha que intercambia con agua deuterada a  $\delta$  8.78 ocasionada por el oxhidrilo, una señal doble a  $\delta$  4.78,  $J=2.5\text{ Hz}$  atribuida al metileno vecino al triple enlace, acoplado al metino que a su vez presentó una señal triple a  $\delta$  2.53,  $J=2.4\text{ Hz}$ . Finalmente, mostró una señal simple a  $\delta$  3.50 relacionada con el metileno del ácido malónico.

El éster **78** mostró en el espectro de IR las bandas fundamentales siguientes: en  $3196\text{ cm}^{-1}$ , una absorción muy ancha e intensa relacionada a la frecuencia de estiramiento del oxhidrilo, en  $1736\text{ cm}^{-1}$ , se observó una banda muy intensa y ancha atribuida a la frecuencia de estiramiento del carbonilo.

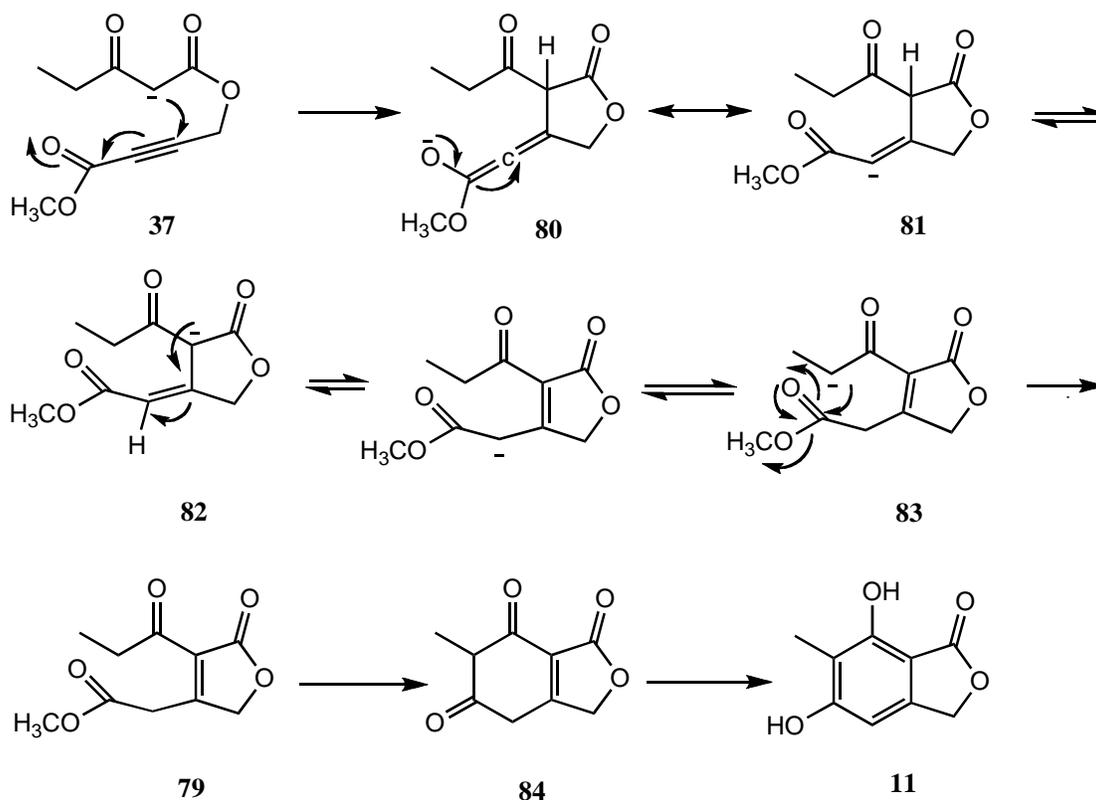
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal ancha en  $\delta$  7.45, que intercambia con agua deuterada debida al grupo oxhidrilo, una señal triple a  $\delta$  5.35,  $J=7.4\text{ Hz}$  asignado al protón vinílico, acoplado al metileno vecino al oxígeno que apareció como una señal doble en  $\delta$  4.69,  $J=7.3\text{ Hz}$ , una señal simple a  $\delta$  3.43 atribuida al metileno del ácido malónico y finalmente dos señales simples a  $\delta$  1.77 y 1.72 asignadas a los metilos.

Teniendo los intermediarios **37** y **38** en mano, se procedió a hacer el estudio de su posible conversión a la ftálica trisustituida **11** y con ello comprobar la hipótesis del proyecto de tesis.



Esquema 35: Preparación de **11** a partir de los intermediarios abiertos **37** y **38**

Así, el compuesto **37** se hizo reaccionar con hidruro de sodio a 2 °C en atmósfera inerte y bajo condiciones anhidras, con el propósito de generar el anión en C-2 necesario para iniciar las reacciones consecutivas de Michael y tipo condensación de Claisen que hipotéticamente darían la ftálica **11** (Esquema 36).



Esquema 36: Secuencia de reacciones propuesta del precursor **37** en la formación de la ftálica **11**

Después de 8 h a 2 °C se detectó en 98% de rendimiento (producto crudo), de un compuesto inestable que no se pudo purificar por cromatografía en columna relámpago. Por lo tanto, su asignación estructural como **79** se hizo usando el producto crudo.

En el espectro de IR se observó una banda en 1781  $\text{cm}^{-1}$  asignada al carbonilo de la lactona, una absorción muy intensa en 1743  $\text{cm}^{-1}$  debida a la sobreposición de los carbonilos del éster y cetona y una banda fina en 1640  $\text{cm}^{-1}$  asignada a la vibración de estiramiento del doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal simple a  $\delta$  5.00 atribuida al metileno de la lactona, una señal simple en  $\delta$  3.98 causada por el metileno vecino

al éster, una señal simple en  $\delta$  3.75 ocasionada por el metoxilo, una señal cuádruple en  $\delta$  3.03,  $J=7.26$  Hz debida al metileno adyacente a la cetona, acoplado al metilo que se observa como una señal triple en  $\delta$  1.11,  $J=7.22$  Hz.

De igual forma, la lactona **79** se pudo obtener en buen rendimiento por ciclación de **38** con NaH en THF pero a temperatura ambiente, ya que a 2 °C no reacciona.

Habiendo demostrado que la adición de Michael inicial había ocurrido fácilmente y en excelente rendimiento, a continuación pasamos a explorar la segunda etapa que involucra una condensación intramolecular tipo Claisen. Esta reacción, al igual que la adición de Michael, se lleva a cabo en medio básico, y por lo tanto, se intentaron diferentes bases y condiciones de reacción (Tabla 1) usando como sustratos tanto el intermediario acíclico **37** como la lactona **79**, con moderado éxito. De hecho, como indica la Tabla 1, solo se pudo obtener **11** en bajo rendimiento (11%) y después de tediosas y largas purificaciones cuando se preparó **79** *in situ* con NaH, seguido del tratamiento con tres equivalentes de *ter*BuOK a reflujo de THF por 5 h. En todos los casos se observó la destrucción casi total de la lactona **79**.

Tabla 1. Conversión de los compuestos **37**, **38** y **79** a la ftalida **11**.

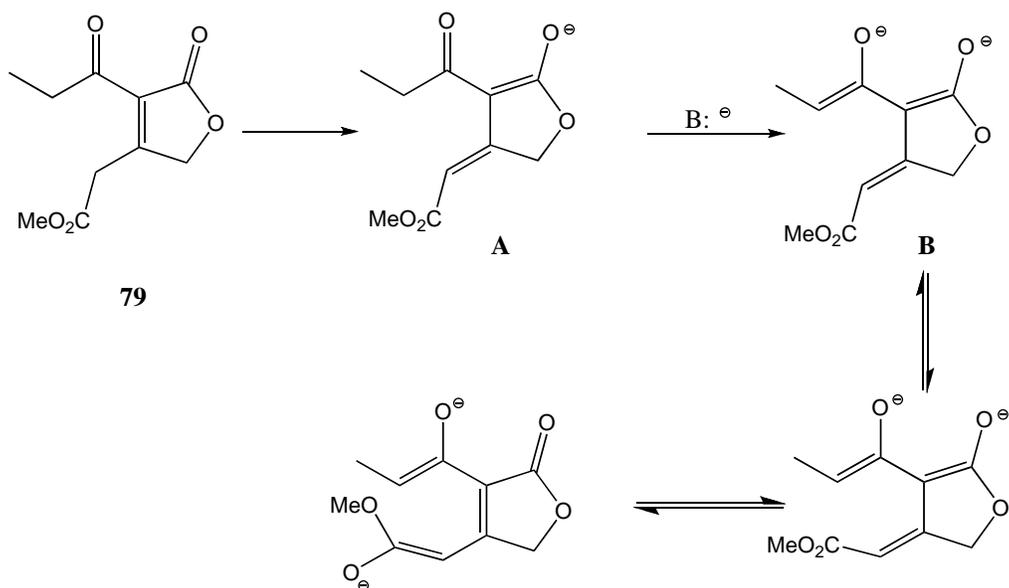
<b>37,38, 79</b> (Eq. Mol.)	No Ex	Base (Eq. Mol.)	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Purif.	Resultados
<b>37</b> (1)	1	NaH (1.3)	THF	25	3.0	Columna	Aparentemente lactona.
<b>38</b> (1)	2	NaH (1.3)	THF	0; 25	2.5; 18.5	Columna	Mezcla compleja
<b>38</b> (1)	3	NaH (1.5)	THF	25; 60	1.0; 17	Columna	Mezcla compleja
<b>38</b> (1)	4	NaH (3)	THF	25	6	Sin purif.	Lactona

38 (1)	5	<i>t</i> BuOK (4)	THF	0; 25 reflujo	2; 2; 6.5	Columna	Mezcla compleja
38 (1)	6	NaH (3)	THF	25	24	Columna	Mezcla compleja
38 (1)	7	LDA (4)	THF	-78; 25	3; 6	Columna	Mezcla compleja
37 (1)	8	NaH (2)	THF	25	7.5	Sin purif.	Lactona
79 (1)	9	NaH (1)	THF	25; reflujo	4; 20	Sin purif.	Lactona
79 (1)	10	<i>t</i> BuOK (2)	THF	-78; 25	2; 2	Sin purif.	Lactona
79 (1)	11	KH (2)	THF	0; 25 reflujo	2;15;6	Sin purif.	Lactona
37 (1)	12	NaH (1.2) <i>t</i> BuOK (4)	THF	0; 25 -78;25 reflujo	2;15;2.5;22; 24	Columna	Producto; lactona y otros.
37 (1)	13	NaH (2) <i>t</i> BuOK (3)	THF	0;reflujo	8; 5	Columna; Crom. preparativa	Ftálida <b>11</b> (11.2%) y otros

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **11**, purificado por cromatografías sucesivas en columna y capa fina preparativa, muestra señales simples en  $\delta$  6.41 (1H) atribuida al protón aromático en C-4, en  $\delta$  5.18 (2H) asignada al metileno de la lactona en C-3, en  $\delta$  2.43 que desaparece por intercambio con agua deuterada, relacionada a los oxhidrilos en C-5 y C-7 y en  $\delta$  2.12 (3H) atribuida al metilo sobre el anillo aromático en C-6. Los datos de RMN  $^1\text{H}$  informados por Solberg<sup>40</sup> para la ftálida **11** obtenidos a 100 MHz en ( $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$ ) son:  $\delta$  6.50 (Ar-H),  $\delta$  5.16 ( $-\text{CH}_2-$ ) y  $\delta$  2.04 (Ar- $\text{CH}_3$ ).

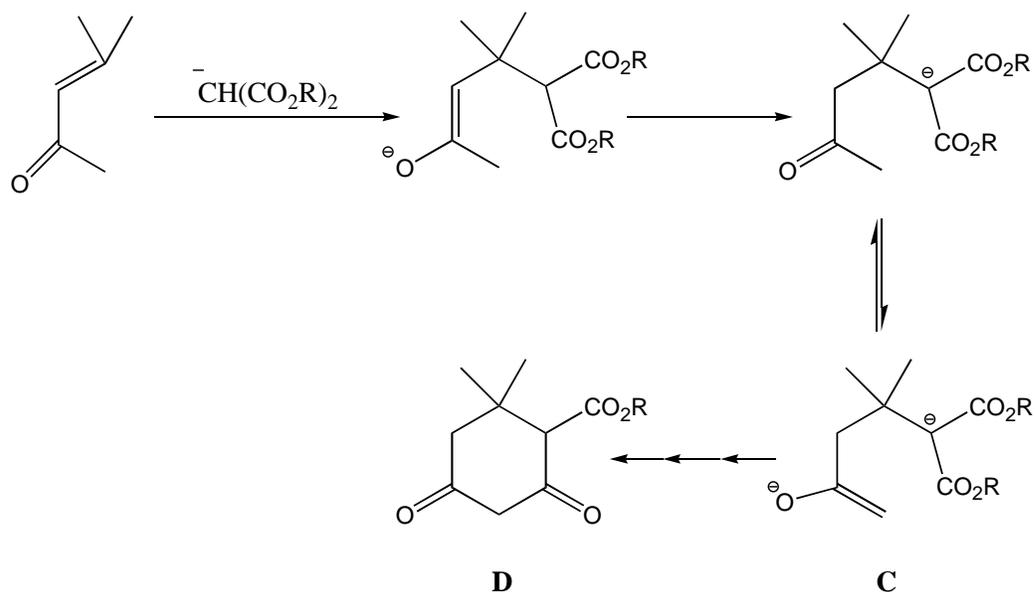
Aparentemente la ineficacia de esta transformación se debe a la rápida formación del dienolato estabilizado **A** que aunque potencialmente podría formar el dianión **B** por exceso de base, posee un grupo éster poco electrofílico para poder ser atacado por el enolato.

<sup>40</sup> Solberg, Y. Studies on the chemistry of lichens. XI. Chemical investigations of five norwegian *Alectoria* species, *Acta Chem. Scand. B* **1975**, B29, 145-153.



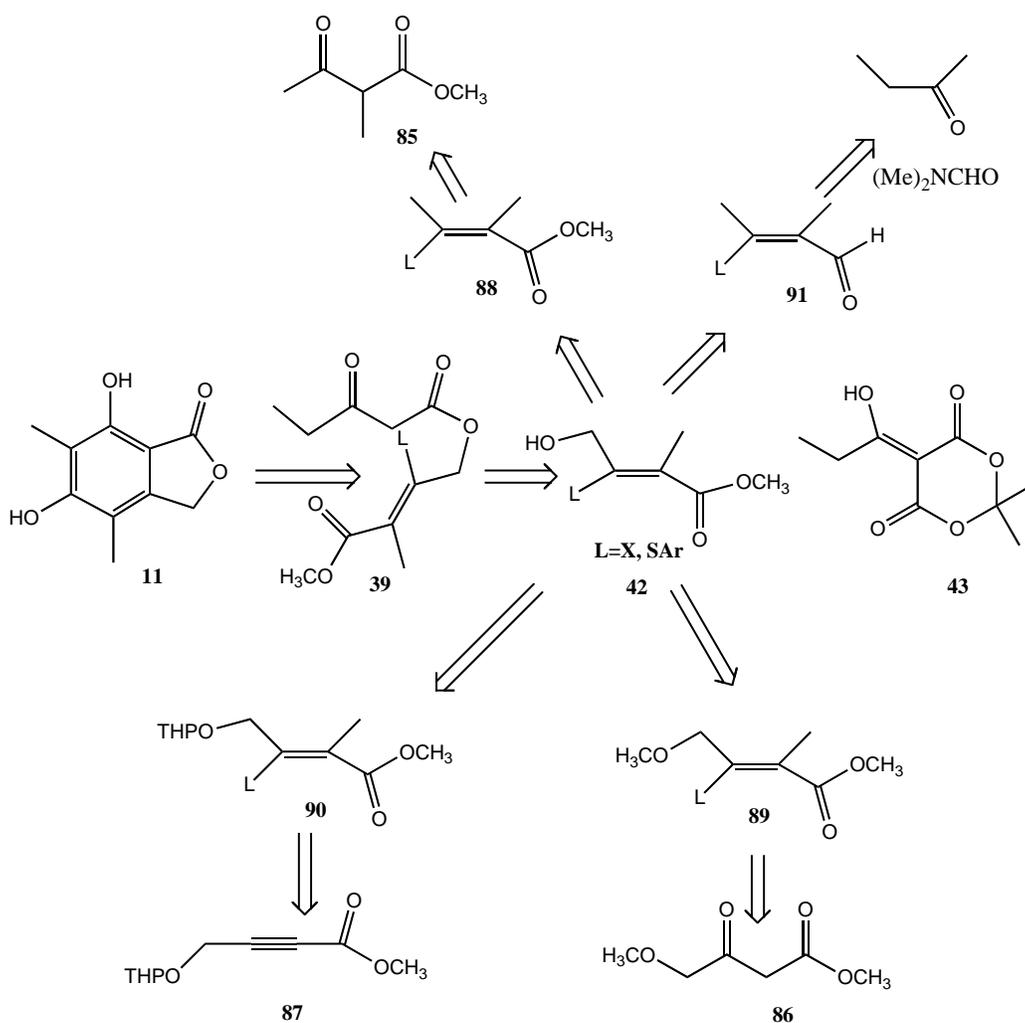
Esquema 37: Sugerencia del comportamiento de la lactona **79** en medio básico hacia la formación de la ftalida **11**

Nos parece importante mencionar que el problema anterior ya había sido considerado por nosotros antes de iniciar este proyecto, pero el hecho de que situaciones parecidas con otros sustratos (por ejemplo **C**  $\rightarrow$  **D**) sí dan lugar al producto, nos motivó a intentar nuestra propuesta.



Esquema 38: Comportamiento de aceptores de Michael en la presencia de aniones de malonatos

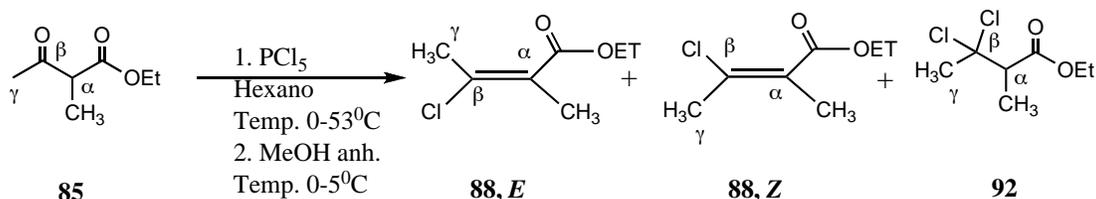
A pesar del modesto resultado obtenido en la síntesis de **11**, a continuación pasamos a intentar la preparación de **11** sustituida en C-4, mediante otra ruta sintética, para lo cual necesitábamos obtener primero la olefina tetrasustituida **42** donde el grupo **L** tendría como característica la de poseer cierta capacidad saliente (Esquema 39, página 60). Nótese que en este caso no es posible utilizar un alquino como aceptor de Michael debido al número de sustituyentes que se necesitan en los carbonos insaturados.



Esquema 39: Estudio retrosintético sobre la preparación de **42**, intermediario de la síntesis de la ftalida **11** tetrasustituida

De los dos sustituyentes que consideramos como grupos salientes (cloro y tioéter) el primero que intentamos fue la introducción del cloro en el sustrato **85**. Esto se hizo por dos procedimientos que se describen en la parte experimental, usando pentacloruro de fósforo como reactivo halogenante.

En el primer procedimiento<sup>41</sup> se usó la relación 1.0/0.87 equivalentes molares de **85**/ $\text{PCl}_5$  y agitación en benceno anhidro a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida en 25% estuvo formada por las olefinas **88** (*Z/E*), el compuesto *gem*-diclorado **92** y la materia prima **85**.



Esquema 40: Compuestos formados de la reacción del compuesto **85** con  $\text{PCl}_5$ .

A pesar de no haber podido separar los componentes de la mezcla de reacción por cromatografía debido a sus valores muy cercanos de  $R_f$ , se pudieron caracterizar en la mezcla por análisis de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$ . Las señales más características de cada componente fueron:

El compuesto **88** (*E*) presentó una señal cuádruple en  $\delta$  2.46,  $J=1.65$  Hz atribuida al  $\beta\text{-CH}_3$ , acoplada a otra señal cuádruple del  $\alpha\text{-CH}_3$ , que apareció en  $\delta$  2.04,  $J=1.65$  Hz (Lit.<sup>42a,42b</sup>).

El isómero **88** (*Z*) presentó una señal cuádruple en  $\delta$  2.16,  $J=1.08$  Hz atribuida al  $\beta\text{-CH}_3$ , acoplada a la señal cuádruple del  $\alpha\text{-CH}_3$ , que apareció en  $\delta$  1.93,  $J=1.08$  Hz (Lit.<sup>42a,42b</sup>).

El compuesto *gem*-diclorado **92** presentó una señal cuádruple en  $\delta$  3.30,  $J=7.14$  Hz atribuida al protón metínico  $\alpha\text{-CH}$ , acoplada a una señal doble del  $\alpha\text{-CH}_3$ , que

<sup>41</sup> Hatch, L. F. H.; Perry, Jr. R. H. Allylic chloride. XXII. The 1,3-Dichloro-2-butenes, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1136-1138.

<sup>42</sup> a) Brettle, R.; Hydes, P. C.; Seldon, D.; Sutton, J. R.; Tooth, R. Synthesis and stereochemistry of some 3-substituted 2-methylbut-2-enoic acid derivatives, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1973**, 345-348, b) Chalchat, J. C.; Duteurtre, Ph.; Theron, F.; Vessiere, R. C. R. *Chemie organique.- Substitution nucléophile sur le carbone éthylénique. Synthèse des  $\alpha$ -methyl  $\beta$ -halogénocrotonates d'éthyle *cis* et *trans*- et des  $\alpha$ -methyl  $\beta$ -halogénovinylacétates d'éthyle*, *Acad. Sc. Paris Serie C* **1971**, t-273, 832-834.

aparece en  $\delta$  1.46,  $J=7.14$  Hz. Además presentó una señal simple debida al  $\beta$ -CH<sub>3</sub> en  $\delta$  2.25.

La materia prima **85** mostró una señal cuádruple a  $\delta$  3.44,  $J=7.14$  Hz atribuída al  $\alpha$ -CH, acoplada a una señal doble del  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>, que aparece en  $\delta$  1.40,  $J=6.87$  Hz. Además presentó una señal simple debida al  $\beta$ -CH<sub>3</sub> en  $\delta$  2.10.

No fue posible diferenciar las señales de los grupos etilo de cada compuesto y se observaron como señales múltiples en  $\delta$  4.20 para los metilenos y en  $\delta$  1.27 para los metilos.

El isómero **88** (*E*) se obtuvo en mayor cantidad con respecto al isómero **88** (*Z*) (aproximadamente 3:1), debido posiblemente a su mayor estabilidad termodinámica.

El compuesto gemdiclorado **92** fue convertido diastereoselectivamente al isómero **88** (*E*), cuando se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y calentamiento a reflujo en benceno durante 4 h,<sup>43</sup> lo que justifica la proporción obtenida de los isómeros.

En el segundo procedimiento<sup>44a,44b</sup> se cambió la relación molar del sustrato **85**/PCl<sub>5</sub> a 1/2.4 y la reacción se hizo en hexano seco y calentamiento a reflujo por 24 h. La reacción se detuvo con metanol anhidro y la mezcla de reacción aislada mostró estar formada por el isómero **88** *E* (12%) y el compuesto gemdiclorado **92** (21%).

El método de preparación de **42**, por esta estrategia no se siguió trabajando por las siguientes razones:

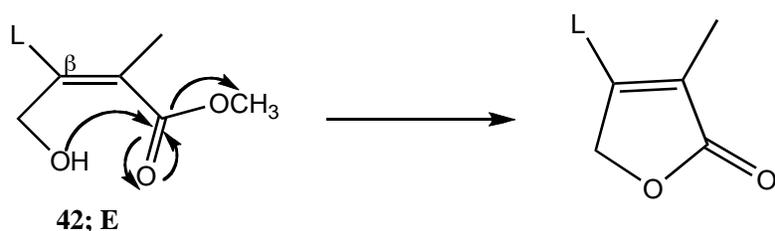
- La conversión del sustrato **85** a la olefina tetrasustituida **88** (*Z/E*) sucedió en rendimiento bajo y contaminado con el producto gemdiclorado **92**.

---

<sup>43</sup> García, M. A.; Martínez, A. R.; Subramanian, L. R.; Conrad, M. A new procedure for the synthesis of (*E*)-1-yodo-1-alkenes, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2043-2044.

<sup>44</sup> a) Harding, K. E.; Tseng, C. Synthesis of 2-methyl-1-cyclopentene-1-carboxylate esters. Reaction of cuprates with  $\beta$ -substituted cyclopentene carboxylates, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3974-3977, b) Friedrich, K.; Thieme, H. K. Aktivierete Äthylene; IV. Synthese elektronegativ substituierter 2-chloroalkene, *Synthesis* **1973**, 111-112.

- La olefina tetrasustituida **88** (*E*) siempre fue la más abundante en los experimentos realizados en relación a la olefina tetrasustituida **88** (*Z*).
- La reacción siguiente consistía en hidroxilar el metilo en  $\beta$  ( $\beta$ -CH<sub>3</sub>) de la olefina **88** (*E*),<sup>45,46</sup> lo cual pensamos causaría problemas porque se formaría la lactona de forma espontánea. En otras palabras, la olefina apropiada para la estrategia es **88** (*Z*), la cual no presentaría este problema.



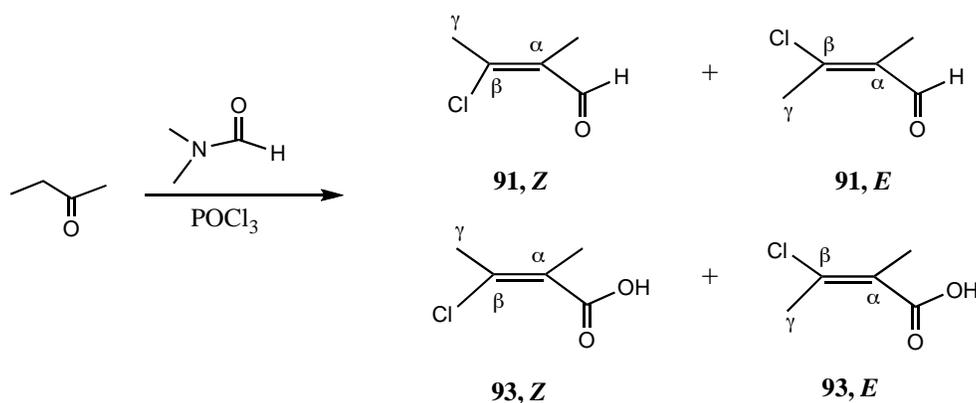
Esquema 41: Ciclización espontánea de **42** a la lactona correspondiente

Con el propósito de mejorar la proporción del isómero *Z* en la mezcla isomérica de **88**, se preparó el compuesto **91** (Esquema 39, página 59) por un procedimiento diferente al anterior, haciendo reaccionar la 2-butanona con *N,N*-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo a t.a. durante 14 h,<sup>47</sup> que posteriormente podría ser convertido a la olefina **88** por reacciones convencionales.

<sup>45</sup> Umbriet, M. A.; Sharpless, K. B. Allylic oxidation of olefins by catalytic and stoichiometric selenium dioxide with *tert*-butyl hydroperoxide, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526-5528.

<sup>46</sup> Chhabra, B. R.; Huyano, K.; Ohtsuka, T.; Shirahama, K.; Matsumoto, T. Selective oxidation of allylic methyls in medium ring compounds, *Chem. Lett.* **1981**, 1703-1706.

<sup>47</sup> Gagan, J. M. F.; Lane, A. G.; Lloyd, D. The stereochemistry of  $\beta$ -chlorovinyl-aldehydes, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 2484-2488.



Esquema 42: Compuestos formados de la reacción de la 2-butanona, DMF y POCl<sub>3</sub>.

La mezcla de reacción se purificó por destilación a presión reducida, punto de ebullición de la mezcla 55-57 °C/13 mm de Hg, obteniéndose **91** como una mezcla de diastereómeros *Z/E* en 61% de rendimiento. Del residuo de la destilación se obtuvo **93** en 3% de rendimiento como un sólido blanco y cristalino igual, como una mezcla *Z/E*. También en este caso los diastereómeros más abundantes fueron los isómeros *E*, caracterizados por sus datos de RMN <sup>1</sup>H adquiridos de la mezcla de isómeros.

El isómero **91** (*E*), presentó en el espectro de RMN <sup>1</sup>H una señal simple en δ 10.03 atribuida al protón del aldehído, una señal cuádruple en δ 2.60, *J*=1.4 Hz atribuida al β-CH<sub>3</sub>, acoplada a otra señal cuádruple observada en δ 1.91, *J*=1.4 Hz debida al α-CH<sub>3</sub>.

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observaron las siguientes señales: δ 187.8 (CHO), δ 153.5 (β-C=), δ 134.6 (α-C=), δ 22.0 (β-CH<sub>3</sub>), δ 12.6 (α-CH<sub>3</sub>).

El isómero **91** (*Z*), presentó en el espectro de RMN <sup>1</sup>H una señal simple en δ 10.22 atribuida al protón del aldehído, una señal cuádruple en δ 2.37, *J*=0.96 Hz

atribuida al  $\beta$ -CH<sub>3</sub>, acoplada a otra señal cuádruple en  $\delta$  1.82,  $J=0.92$  Hz debida al  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>.

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observaron señales en  $\delta$ : 191.5 (CHO), 158.1 ( $\beta$ -C=), 131.5 ( $\alpha$ -C=), 25.2 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub>), 11.7 ( $\alpha$ -CH<sub>3</sub>).

La mezcla de ácidos **93** (*Z/E*) fue purificada por cristalización de AcOEt/Hexano y se obtuvo un rendimiento de 3%. La caracterización de los isómeros se hizo usando la mezcla de ellos.

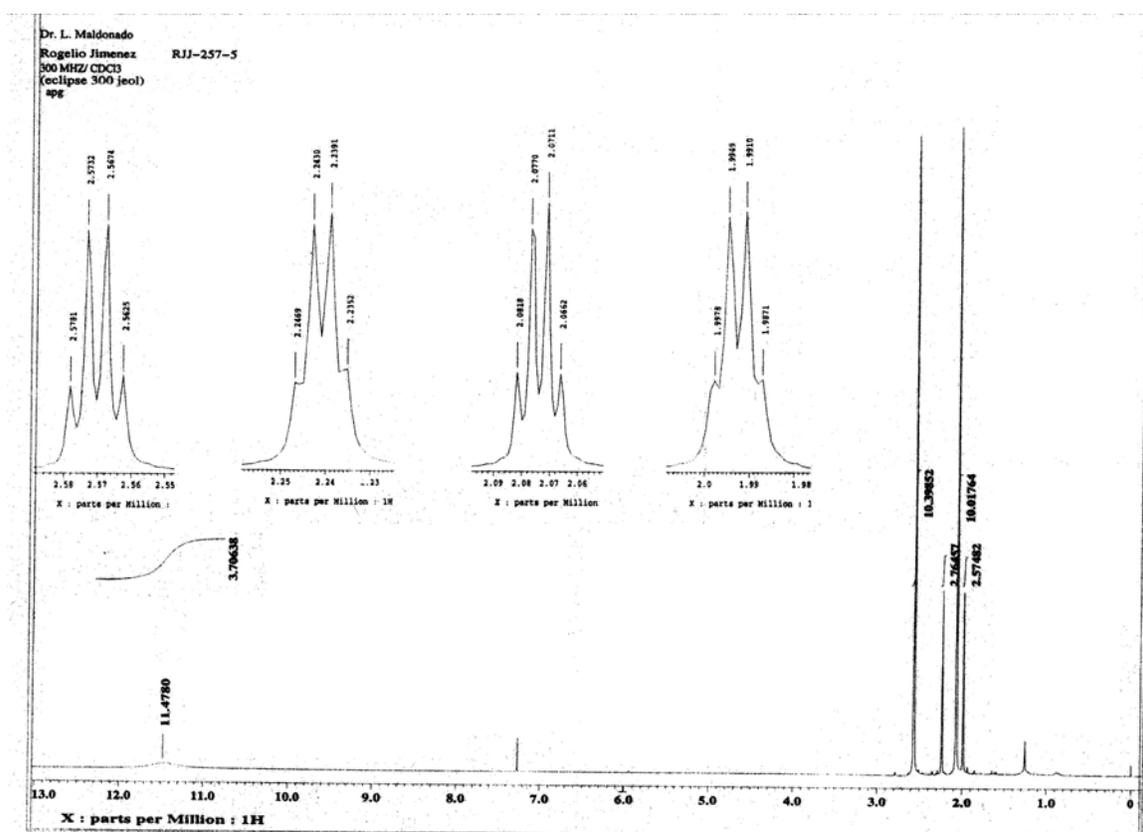


Figura 15: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de ácidos carboxílicos **93**, formados de la reacción de la 2-butanona con DMF y POCl<sub>3</sub>.

El isómero **93** (*E*), presentó en el espectro de RMN <sup>1</sup>H una señal ancha que desaparece con agua deuterada en  $\delta$  11.47 atribuida al protón del oxhidrilo, una

señal cuádruple en  $\delta$  2.57,  $J=1.74$  Hz atribuída al  $\beta$ -CH<sub>3</sub>, acoplada a otra señal cuádruple observada en  $\delta$  2.07,  $J=1.77$  Hz debida al  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>.

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observaron señales en  $\delta$ : 172.7 (CO<sub>2</sub>H), 148.0 ( $\beta$ -C=), 124.5 ( $\alpha$ -C=), 25.8 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub>), 17.3 ( $\alpha$ -CH<sub>3</sub>).

El isómero **93** (*Z*), presentó en el espectro de RMN <sup>1</sup>H una señal ancha que desaparece con agua deuterada en  $\delta$  11.47 atribuída al protón del oxhidrilo, una señal cuádruple en  $\delta$  2.24,  $J=1.17$  Hz atribuída al  $\beta$ -CH<sub>3</sub>, acoplada a otra señal cuádruple en 1.99,  $J=1.17$  Hz debida al  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>.

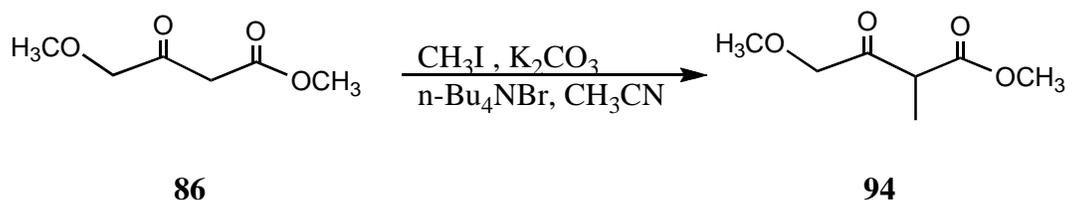
En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observaron señales en  $\delta$ : 173.2 (CO<sub>2</sub>H), 136.0 ( $\beta$ -C=), 124.3 ( $\alpha$ -C=), 24.3 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub>), 16.5 ( $\alpha$ -CH<sub>3</sub>).

Las asignaciones estructurales de los compuestos se hizo tomando como referencia los datos descritos por Brettle<sup>42a</sup> y Duteurtre<sup>42b</sup> quienes informan que los acoplamientos de los protones de los metilos a través del doble enlace es diferente si se encuentran *Z* ó *E*. Así, si la *J* es aproximadamente 1.6 Hz, los metilos están *E* y si es de 1.1 Hz, entonces están *Z*. Nuestros datos se aproximan a los valores anteriores (Figura 15).

Otra estrategia de preparación del compuesto **42**, que se investigó fue partiendo del  $\gamma$ -metoxiacetoacetato de metilo **86** (Esquema 39, página 59). Así, primeramente se monometiló,<sup>48</sup> en medio básico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), usando CH<sub>3</sub>I en acetonitrilo seco a t.a. por 22 h, en presencia de bromuro de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase. Se obtuvo el producto **94**, como un líquido incoloro, p. eb. 61-65 °C/6 mm de Hg en 74% de rendimiento.

---

<sup>48</sup> Wild, H.; Huber, U.; Frater, G. Synthesis of cyclic  $\alpha$ -diones, a class of natural flavor compounds, *Chimia* **1992**, *46*, 399-402.



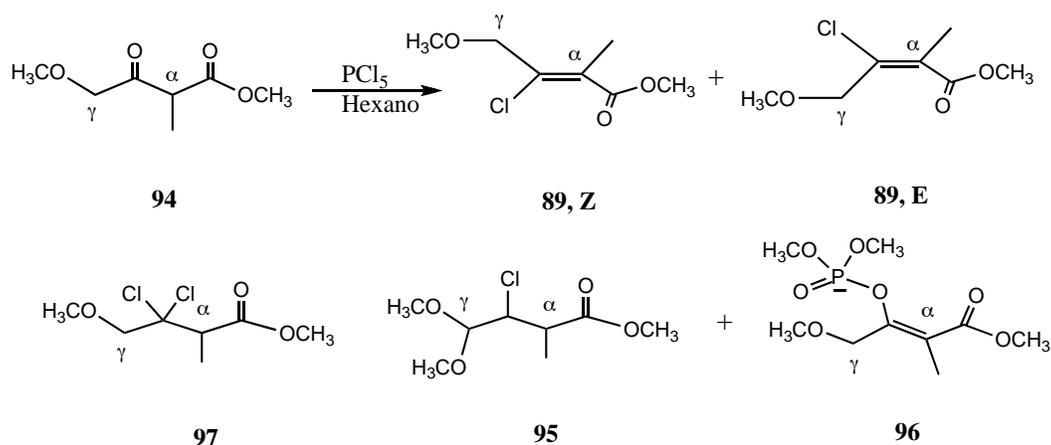
Esquema 43: 2-Metil-4-metoxiacetoacetato de metilo **94**

En el espectro de IR se observó la señal de estiramiento del grupo carbonilo en  $1735\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal simple a  $\delta$  4.13, atribuida al  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ , una señal simple en  $\delta$  3.73, asignado al metilo del éster, otra señal simple en  $\delta$  3.41, debida al metilo del éter, una señal cuádruple en  $\delta$  3.72,  $J=7.18\text{ Hz}$  correspondiente al metino, acoplada a una señal doble en  $\delta$  1.37,  $J=7.22\text{ Hz}$  relacionada al  $\alpha$ - $\text{CH}_3$ .

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron claramente las siete señales esperadas para el compuesto **94**. En  $\delta$  204.1 se observó la señal del carbonilo de la cetona, en  $\delta$  170.6 la del éster y cinco señales más en  $\delta$  76.6, 59.2, 52.3, 48.6 y 12.2.

A sabiendas que el isómero *Z* se forma en mayor cantidad a baja temperatura ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) se trató el compuesto **94** con pentacloruro de fósforo en hexano seco a  $2\text{ }^\circ\text{C}$  y agitación durante 4 h.<sup>41</sup> La reacción se detuvo con metanol seco y el crudo de reacción del extracto hexánico se purificó por cromatografía en columna relámpago. Se obtuvo la olefina tetrasustituida **89** (*Z*), en 5.6% de rendimiento, que muestra en el espectro de IR bandas en  $1722\text{ cm}^{-1}$  atribuidas al carbonilo y en  $1627\text{ cm}^{-1}$  (débil) la asignada a la vibración de estiramiento del doble enlace carbono/carbono.



Esquema 44: Compuestos formados de la reacción de **94** con  $\text{PCl}_5$

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal cuádruple en  $\delta$  4.41,  $J=0.87$  atribuida al metileno en  $\beta$ , acoplada a una señal triple en  $\delta$  2.09,  $J=0.9$  Hz asignada al  $\alpha\text{-CH}_3$ . Adicionalmente se observaron señales simples en  $\delta$  3.78 y  $\delta$  3.35 asignadas a los metilos del éster y éter, respectivamente.

La estereoquímica del doble enlace se confirmó por estudios de resonancia en dos dimensiones NOESY, donde se observó una fuerte interacción a través del espacio de los protones del  $\beta\text{-CH}_2$ , con los protones del  $\alpha\text{-CH}_3$ .

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron las siete señales:  $\delta$  167.2 ( $\text{OC=O}$ ),  $\delta$  142.1,  $\delta$  129.3 ( $\text{C-}\alpha$  y  $\text{C-}\beta$ ) y en  $\delta$  72.3, 58.0, 52.3, 17.5.

La olefina **89** (*E*), se obtuvo como un líquido incoloro en 3% de rendimiento y mostró en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  una señal cuádruple en  $\delta$  4.74,  $J=2.0$  Hz atribuida al  $\beta\text{-CH}_2$ , acoplada a una señal triple del  $\alpha\text{-CH}_3$  en  $\delta$  1.92,  $J=2.0$  Hz. Adicionalmente, se observaron señales simples en  $\delta$  3.71 y  $\delta$  3.43 asignadas a los metilos del éster y éter, respectivamente.

Adicionalmente, se formó en 20.2% de rendimiento del compuesto **95** (producto principal) como una mezcla de diastéromeros (con la formación de los correspondientes enantiómeros). Éste es un líquido incoloro que no absorbe la luz ultravioleta y con solución ácida de permanganato de potasio revela como una mancha blanca.

La espectroscopía fue determinada con la mezcla diastéromérica. Así, en el espectro de IR se observa la banda correspondiente a la frecuencia de estiramiento del carbonilo del éster en  $1742\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra una señal doble en  $\delta$  4.58 (1H),  $J=6.46\text{ Hz}$  debida al protón acetálico  $\gamma\text{-CH}$ , una señal múltiple centrada en  $\delta$  4.39 (2H) atribuido a  $\beta\text{-CH}$  y  $\gamma'\text{-CH}$ , otra señal doble de doble en  $\delta$  4.13 y  $\delta$  4.11, (1H),  $J=4.71\text{ Hz}$ , asignada a  $\beta'\text{-CH}$ , dos señales simples en  $\delta$  3.73 y  $\delta$  3.71 debidas a los metilos del éster, una señal doble de doble en  $\delta$  3.43 y  $\delta$  3.41, (6H),  $J=7.05\text{ Hz}$  de los metilos acetálicos, dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.07 y  $\delta$  3.00 (1H) atribuidas al  $\alpha\text{-CH}$  y finalmente un doble de doble en  $\delta$  1.279 y  $\delta$  1.25, (3H),  $J=7.32\text{ Hz}$  asignada al  $\alpha\text{-CH}_3$ .

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron las señales siguientes: en  $\delta$  173.4 y  $\delta$  172.7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), en  $\delta$  104.7 y  $\delta$  104.3 ( $\gamma\text{-CH}$ ), en  $\delta$  61.6 y  $\delta$  61.1 ( $\beta\text{-CH}$ ),  $\delta$  56.0, 54.9, 54.5 y 54.1 2 ( $\gamma\text{-OCH}_3$ ), 52.0 y 51.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.7 y 41.4 ( $\alpha\text{-CH}$ ), 13.4 y 11.5 ( $\alpha\text{-CH}_3$ ).

La asignación estructural del compuesto **95** fue posible con la ayuda de los estudios de resonancia en dos dimensiones homo y heteronuclear: COSY, NOESY y HETCOR (Figura 16). Además, la asignación de los metinos y de los metilenos se realizó por estudios de resonancia en la modalidad DEPT.

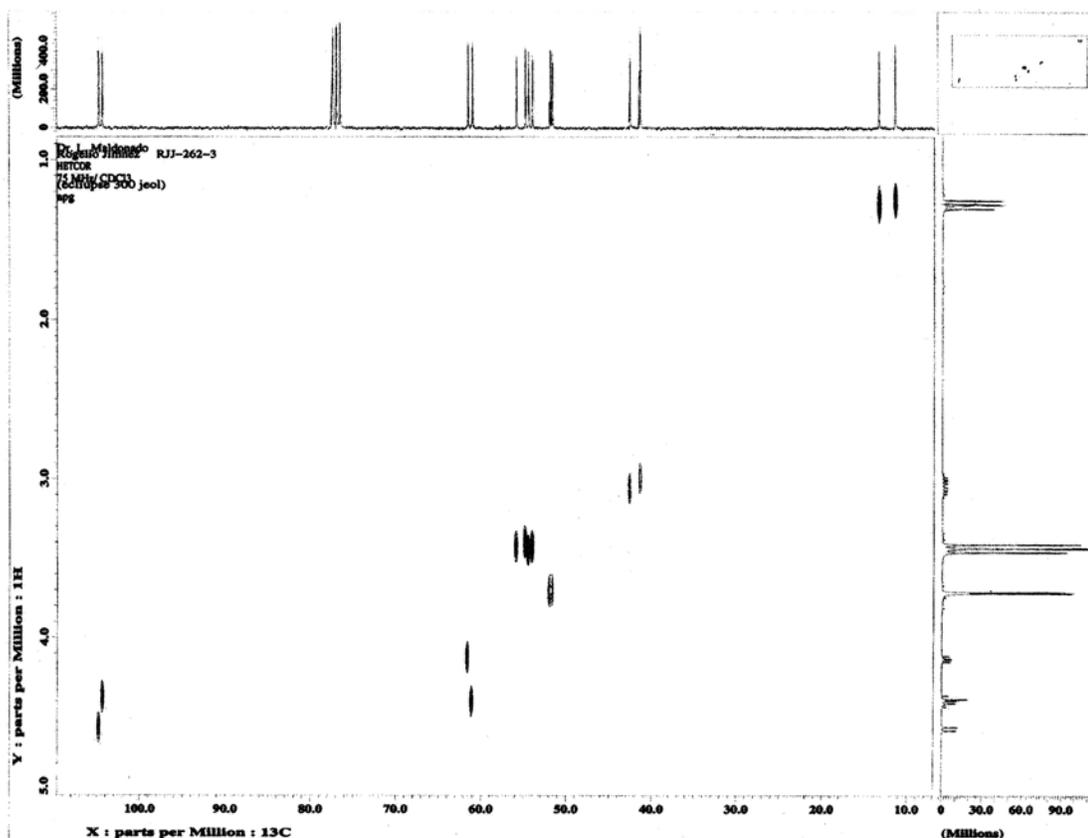


Figura 16: Estudios de correlación heteronuclear (HETCOR) de la mezcla diastereomérica del compuesto **95**

En el espectro de masas no se logró observar el ión molecular. Sin embargo, presentó lo siguiente: un fragmento a  $m/z$  179 ( $M^+ - OMe$ ), el pico base a  $m/z$  75 (100%) ( $-CH(OMe)_2$ ) formado por la ruptura del enlace  $\alpha$  al carbono acetálico y otro fragmento a  $m/z$  119 ( $179 - CO_2Et$ ).

Por otro lado la fracción metanólica se concentró y se extrajo con éter etílico. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna relámpago, obteniéndose 1% y 4% de rendimiento de **89** (*Z*) y **89** (*E*), respectivamente.

Adicionalmente se aisló y caracterizó el fosfato de enol **96** en 15.5% de rendimiento, como un líquido incoloro muy viscoso.

En el espectro de IR se observó la banda ancha del oxhidrilo en  $3494\text{ cm}^{-1}$ , el carbonilo a  $1728\text{ cm}^{-1}$  como banda muy intensa, una banda de mediana intensidad del doble enlace carbono/carbono a  $1662\text{ cm}^{-1}$  y una banda muy intensa a  $1045\text{ cm}^{-1}$  debida a los enlaces oxígeno/fósforo.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaron señales simples en  $\delta$  4.22 asignada al  $\beta\text{-CH}_2$ , en  $\delta$  3.86 y  $\delta$  3.83 atribuidas a los metilos del fosfato, en  $\delta$  3.77 originada por el metilo del éster y en  $\delta$  3.38 asignada al metilo del éter. Finalmente, la señal doble en  $\delta$  1.96,  $J=3.03\text{ Hz}$  se debe al  $\alpha\text{-CH}_3$ .

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron señales en  $\delta$  166.9 y  $\delta$  166.9 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ),  $\delta$  147.2 y  $\delta$  147.1 ( $\beta\text{-C=}$ ),  $\delta$  118.8 y  $\delta$  118.7 ( $\alpha\text{-C=}$ ),  $\delta$  68.6 ( $\beta\text{-CH}_2$ ),  $\delta$  58.0 ( $\gamma\text{-OCH}_3$ ),  $\delta$  54.9 y  $\delta$  54.8 ( $\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$ ),  $\delta$  51.8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),  $\delta$  14.1 ( $\alpha\text{-CH}_3$ ).

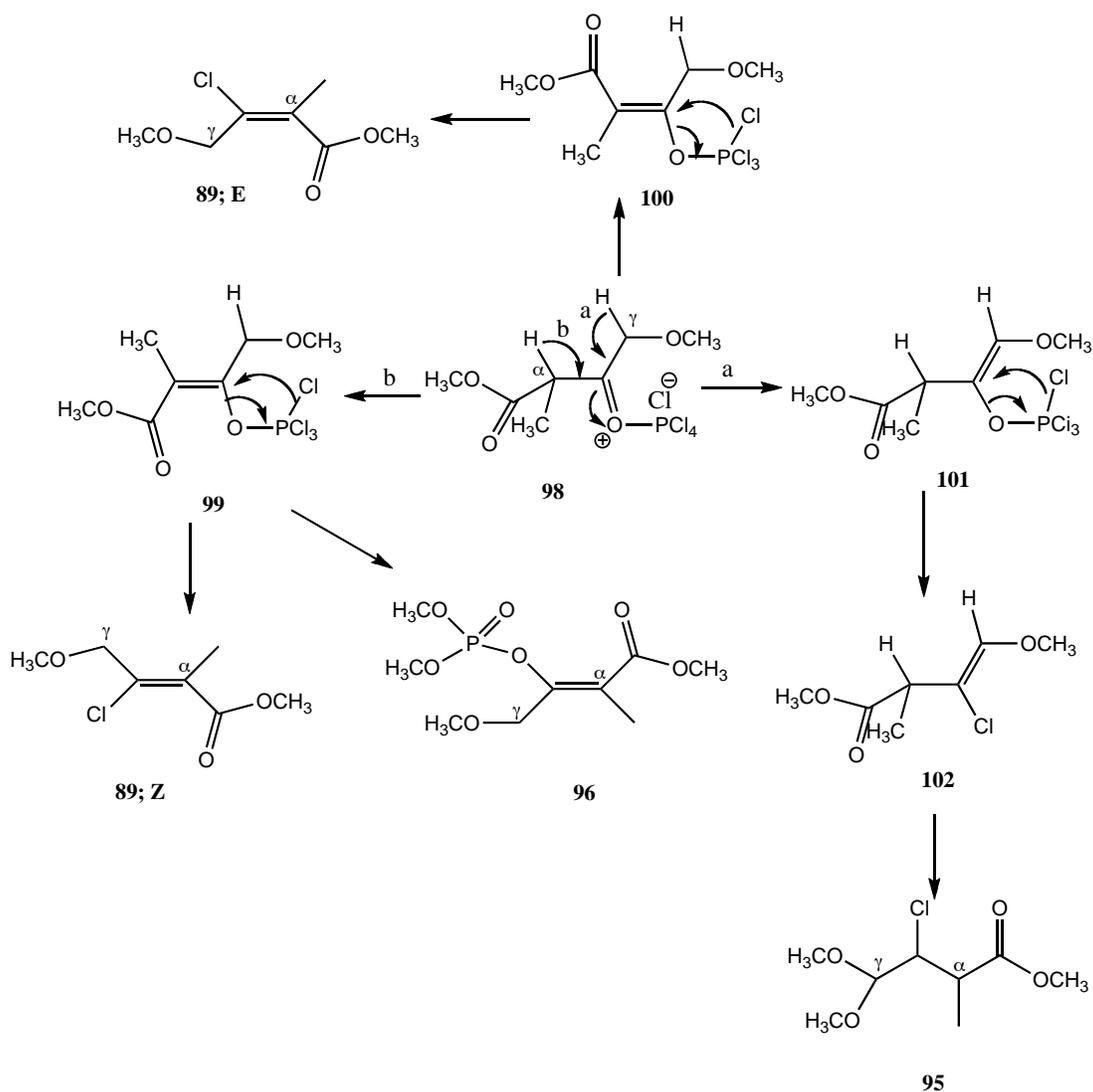
En el experimento en la modalidad DEPT, se observan cinco metilos y un metileno, pero ningún metino. Los estudios de resonancia en dos dimensiones, homo y heteronuclear, fueron muy necesarios para hacer la asignación estructural.

En el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  mostró una señal simple de fósforo como fosfato a  $\delta$  -4.1.

En EM se observó  $M^++1$ ,  $m/z$  269, un fragmento  $m/z$  236 ( $M^+-\text{OMe}$ ), formado posiblemente por ruptura del enlace  $\alpha$  al éster, el pico base en  $m/z$  127 ( $m/z$  236- $\text{OP}(\text{OMe})_2$ , 100%) debido a la pérdida del grupo fosfato del fragmento anterior.

En este caso el correspondiente compuesto *gem*diclorado **97**, análogo al formado en los experimentos anteriores, no fue detectado.

La formación de los diferentes productos aislados en esta reacción se puede racionalizar con la ayuda del Esquema 45. Inicialmente el sustrato y el pentacloruro de fósforo deben dar el intermediario **98**, el cual podrá estabilizarse a través de la pérdida del  $\alpha\text{-H}$  ó  $\gamma\text{-H}$ , lo cual dará lugar a los intermediarios **99**, **100** y **101**. Finalmente estos compuestos se reorganizan intramolecularmente con eliminación de oxiclورو de fósforo para dar lugar a los cloruros vinílicos **89** (*Z*), **89** (*E*) y **102**.

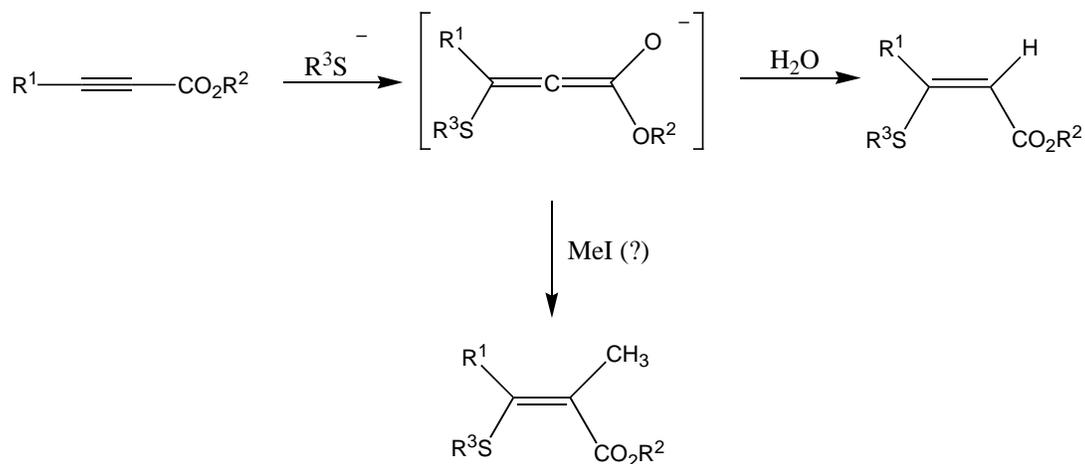


Esquema 45: Propuesta del mecanismo de la reacción de **94** con  $\text{PCl}_5$

Otra posibilidad de formación del compuesto **102**, es la desconjugación catalizada por  $\text{HCl}$  de **89**. Por otro lado, el intermediario **99** también puede ser el precursor del fosfato de enol **96** vía metanólisis al final de la reacción. Finalmente, la adición de metanol catalizada por ácido sobre **102** produce el cloroacetal **95**.

Dados los bajos rendimientos obtenidos en los intentos de cloración vinílica de los diferentes  $\beta$ -cetoésteres utilizados, pasamos entonces a intentar la preparación del tioéter vinílico **42** (L=SAr; Esquema 39, página 60).

Es conocido que los aniones tiolato se adicionan fácilmente a ésteres acetilénicos conjugados.<sup>49</sup>

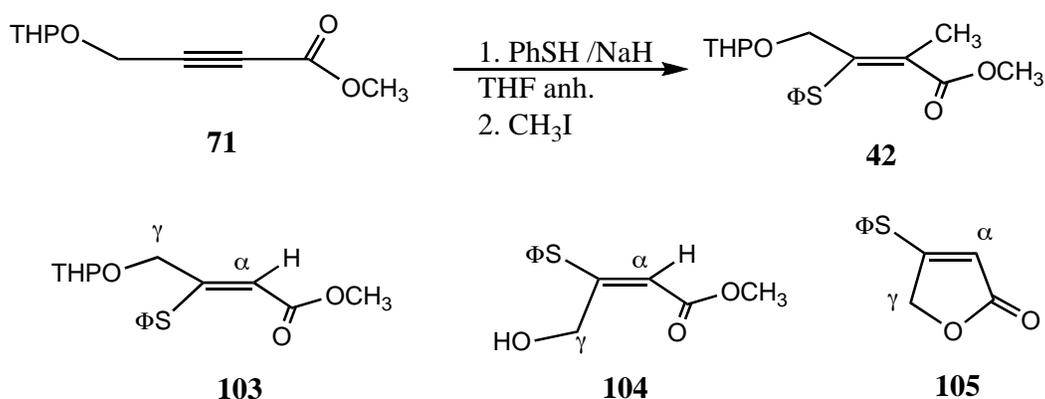


Esquema 46: Comportamiento de alquinoatos frente a tiolatos

Por lo tanto, se plateó que si antes de la hidrólisis al final de la adición conjugada, se agregaba un agente metilante eficiente como el  $CH_3I$ , el alenolato intermediario

<sup>49</sup> Procedimiento del laboratorio, modificando la metodología descrita en la referencia 51.

se podría atrapar para dar la olefina tetrasustituida deseada. Se hizo reaccionar entonces el 4-(tetrahidropiran-2-il)oxibutinoato de metilo **71**, con tiofenolato de sodio a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 min, antes de agregar un exceso de yoduro de metilo. Sin embargo, después de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna, no se aisló el compuesto **42** (página 60) sino **103** como un líquido en 21% de rendimiento.



Esquema 47: Compuestos formados de la reacción de **71** con tiofenolato de sodio

En su espectro de IR mostró una banda intensa en  $1705\text{ cm}^{-1}$ , asignada al carbonilo y otra en  $1593\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaron dos señales múltiples centradas en  $\delta$  7.58 y  $\delta$  7.39 atribuidas al anillo aromático, en  $\delta$  6.20 se observa una señal triple,  $J=1.42\text{ Hz}$  debida al  $\alpha\text{-HC=}$ , acoplada a una señal doble en  $\delta$  3.83,  $J=1.4\text{ Hz}$  debida al  $\gamma\text{-CH}_2$ , una señal triple en  $\delta$  4.34,  $J=3.4\text{ Hz}$  debida al CH del THP, una señal simple en  $\delta$  3.77 debida al metilo del éster, dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.63 y  $\delta$  3.41 debidas al metileno vecino al oxígeno del grupo protector y otra señal múltiple centrada en  $\delta$  1.63 de los metilenos del THP.

El experimento en la modalidad DEPT mostró un metilo, cinco metilenos y cinco metinos magnéticamente no equivalentes.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron señales en:  $\delta$  166.6 del carbonilo del éster y en  $\delta$  156.2, 135.8, 129.1, 129.2, 129.0, 110.9, 97.7, 67.8, 61.7, 51.2, 30.16, 25.1 y 18.8.

En EM se observó  $\text{M}^+$ ,  $m/z$  308, un fragmento  $m/z$  208 ( $\text{M}^+$ -HOTHP) y el pico base en  $m/z$  85 (100%) debido posiblemente a la pérdida del grupo THP.

Puesto que aunque poco probable, había la posibilidad que el alelonato intermediario fuera poco reactivo para atacar al yoduro de metilo y se hubiera protonado al agregar agua al final de la reacción, se hizo otro experimento en el que la reacción se detuvo con  $\text{D}_2\text{O}$ . Sin embargo, no se observó deuteración en el producto lo que indica que el enolato del éster se está protonando antes de detener la reacción, aparentemente por la inclusión de humedad externa.

Se hicieron otros intentos de obtener **42** variando las condiciones de reacción pero sin éxito, ya que siempre se obtuvo **103** en rendimientos variables (Tabla 2). En algunos experimentos (3 y 5) se lograron aislar en bajo rendimiento los compuestos **104** y **105**, lo que se puede tomar como evidencia de la geometría de la olefina obtenida.

Tabla 2. Intentos de preparación de **42** haciendo reaccionar **71** con tiofenolato de sodio ó de litio, seguido del atrapamiento del carbanión con yoduro de metilo o sulfato de metilo.

Exp.	Sust. (Eq. Mol.)	PhSH (Eq. Mol.)	NaH(BuLi) (Eq. Mol.)	Mel(Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) (Eq. Mol.)	<b>42</b> (%)	<b>103</b> (%)	<b>104</b> (%)	<b>105</b> (%)	<b>71</b> (%)
1 <sup>49</sup>	1.0	1.2	1.3	4.0	----	68	----	----	----
2 <sup>α,50</sup>	1.0	1.2	1.3	4.0	----	22	----	----	----
3 <sup>β,49</sup>	1.0	1.2	2.0	(1.1)	----	9.3	trazas	0.2	----
4 <sup>51</sup>	1.0	1.5	(1.5)	5.0	----	20	----	----	52
5 <sup>γ,51</sup>	1.0	1.1	(1.2)	1.0	----	19	----	Traza s	52

α Se usó 1.5 equivalentes molares de CuO como catalizador.

β Se calentó la reacción a reflujo en THF seco durante 24 h.

γ La reacción se hizo a – 78<sup>0</sup>C.

#### Datos espectroscópicos del compuesto **104**.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observó una señal múltiple entre δ 7.60-7.35 asignada a los protones aromáticos, en δ 6.22, *J*=1.48 Hz, una señal triple atribuida al α-HC= acoplada a una señal doble en δ 3.98, *J*=1.5 Hz, asignada al β-CH<sub>2</sub>, una señal simple a δ 3.78 relacionada al metilo del éster y finalmente una señal ancha a δ 1.78 que desaparece por intercambio con agua deuterada debida al protón del oxhidrilo. El compuesto **104** es inestable en agua deuterada y se convierte en la lactona **105**.

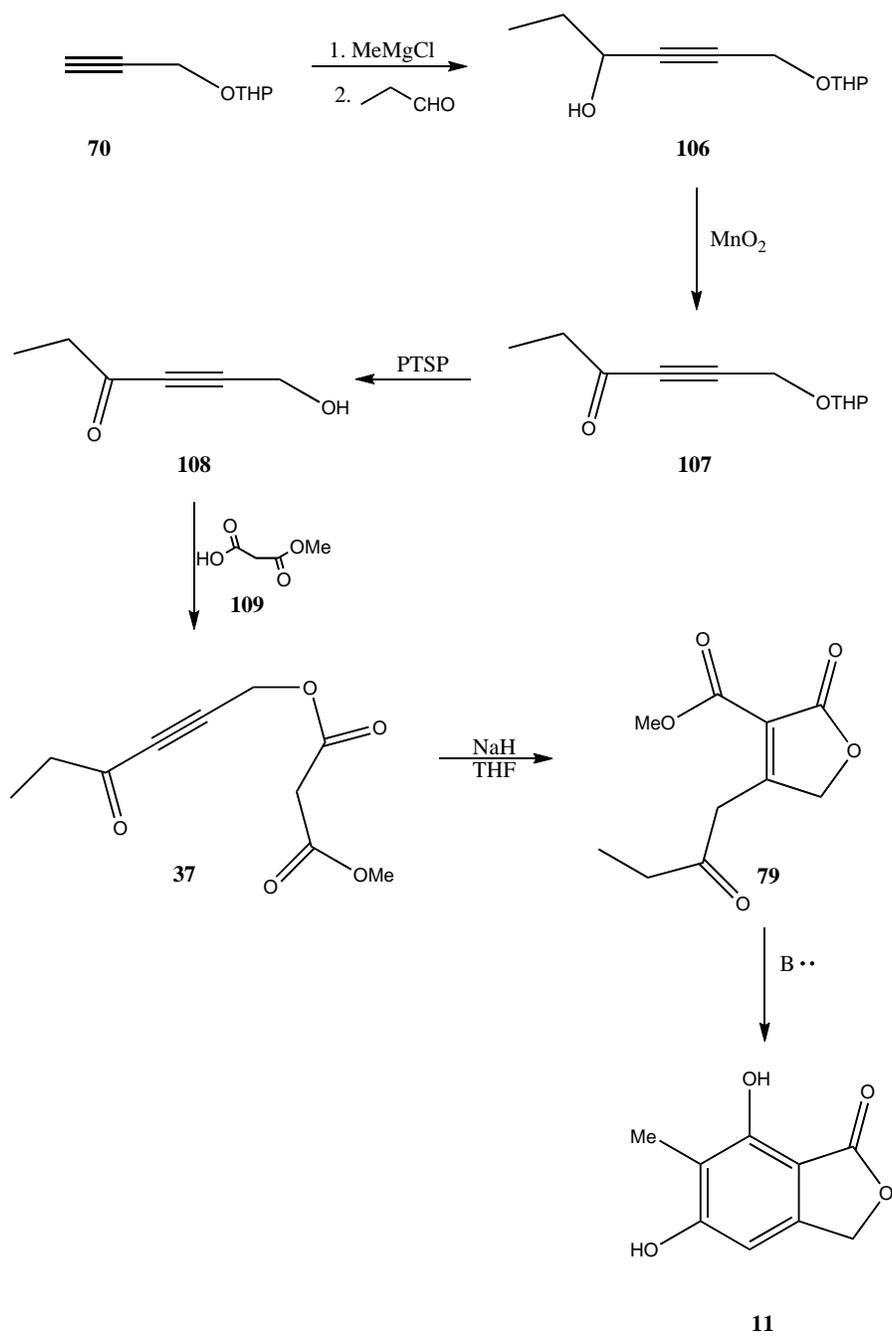
#### Datos espectroscópicos del compuesto **105**.

<sup>50</sup> Zubía, E.; Rodríguez, L. F.; Massanet, G. M.; Collado, I. G. An efficient synthesis of furanocoumarins, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4239-4246.

<sup>51</sup> Bury, A.; Joag, S. D.; Stirling, J. M. Stereospecific intermolecular interception of Sp<sup>2</sup> carbonium intermediates in nucleophilic addition to alkynes, *Chem. Commun.* **1986**, 124-125.

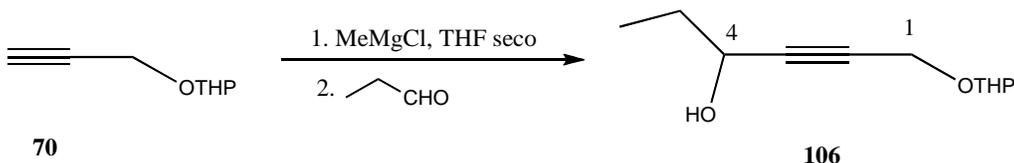
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  la lactona mostró una señal múltiple entre  $\delta$  7.60-7.35 atribuída a los protones aromáticos, se observó una señal triple en  $\delta$  5.51,  $J=1.5$  Hz asignada a  $\alpha\text{-HC=}$  acoplada a una señal doble en  $\delta$  4.76,  $J=1.5$  Hz, debida al  $\gamma\text{-CH}_2$ .

Otra estrategia muy similar a la mostrada en el esquema 26 (página 40) es la que se presenta en el Esquema 48. En este caso, la síntesis de **37** se pensó llevar a cabo mediante la O-acilación del alcohol **108** con el monoéster metílico del ácido malónico **109**; a su vez, **108** se podría obtener por la C-alkilación del anión del derivado del alcohol propargílico protegido **70** con propanal, seguido de la oxidación del alcohol obtenido **106** y posterior desprotección del alcohol en la cetona así formada **107**.



Esquema 48: Estudio sintético de la ftálica trisustituida **11** a partir de un precursor acíclico

El alcohol protegido **70** se hizo reaccionar con cloruro de metilmagnesio y el anión formado se atrapó con propanal para obtener un líquido anaranjado que después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo **106** en 74% de rendimiento.

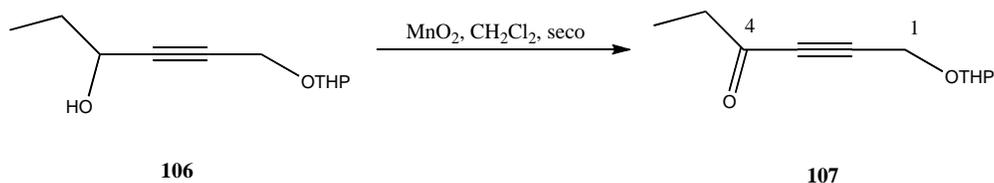


Esquema 49: 1-(Tetrahidropirani)Hex-2-in-4-ol **106**

En el espectro de IR el compuesto **106** mostró una banda en  $3412\text{ cm}^{-1}$  debida a la frecuencia de estiramiento del enlace H-O y en  $2215\text{ cm}^{-1}$  la correspondiente al triple enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal triple en  $\delta$  4.81,  $J=3\text{ Hz}$  asignada al protón acetálico de THP (HC), una señal triple de triple observada en  $\delta$  4.37,  $J=6\text{ Hz}$  y  $J=1.5\text{ Hz}$ , atribuída a los protones del metino base del alcohol (HC-4); una señal doble de doble en  $\delta$  4.30,  $J=9\text{ Hz}$  y  $J=1.5\text{ Hz}$ , debida al metileno vecino al triple enlace ( $\text{H}_2\text{C}-1$ ); dos señales múltiples ubicadas en  $\delta$  3.84 y  $\delta$  3.53, atribuídas a los protones del metileno vecino al oxígeno del grupo protector ( $\text{H}_2\text{C}$ ); una señal amplia entre  $\delta$  1.5-1.9, asignada a los protones del alcohol y de los metilenos ( $\text{H}_2\text{C}-5$ ) y ( $3\text{ H}_2\text{C}$ ) del THP y finalmente una señal triple en  $\delta$  1.01,  $J=7.5\text{ Hz}$ , debida a los protones de metilo ( $\text{H}_3\text{C}-6$ ).

El alcohol **106** anterior se oxidó con  $\text{MnO}_2$  y se obtuvo un aceite amarillo que después de purificar por cromatografía en columna dió **107** como un aceite incoloro en 58% de rendimiento y se recuperó 13% de materia prima **106**.

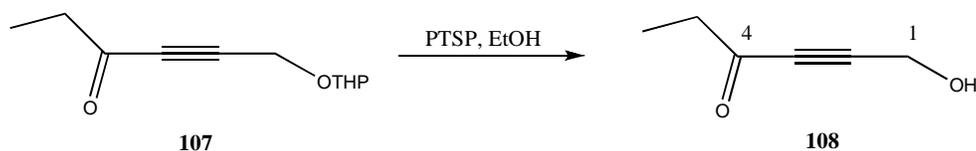


Esquema 50: 1-(Tetrahidropirani)hex-2-in-4-ona **107**<sup>ref sugerida</sup>

En el espectro de IR el compuesto **107** mostró una banda en  $2214\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la frecuencia de estiramiento del triple enlace carbono/carbono y en  $1680\text{ cm}^{-1}$  la frecuencia propia de un carbonilo  $\alpha,\beta$ -no saturado.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal triple en  $\delta$  4.81,  $J=3.3\text{ Hz}$ , asignada al protón acetálico del THP ( $\text{HC}$ ); una señal simple observada en  $\delta$  4.42, que fue atribuída a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $\text{H}_2\text{C}-1$ ); dos señales múltiples ubicadas en  $\delta$  3.84 y  $\delta$  3.56, debidas a los protones del metileno vecino al oxígeno del grupo protector ( $\text{H}_2\text{C}$ ); una señal cuádruple observada en  $\delta$  2.59,  $J=7.5\text{ Hz}$ , asignada al metileno vecino al carbonilo ( $\text{H}_2\text{C}-5$ ); una señal amplia entre  $\delta$  1.5-1.9, asignada a los protones de los metilenos (3  $\text{H}_2\text{C}$ ) del THP y finalmente una señal triple en  $\delta$  1.15,  $J=7.5\text{ Hz}$ , debida a los protones de metilo ( $\text{H}_3\text{C}-6$ ).

El compuesto **107** se desprotegió con PTSP en EtOH y se obtuvo un aceite negro que fue purificado por cromatografía en columna para dar **108** en 76% de rendimiento.

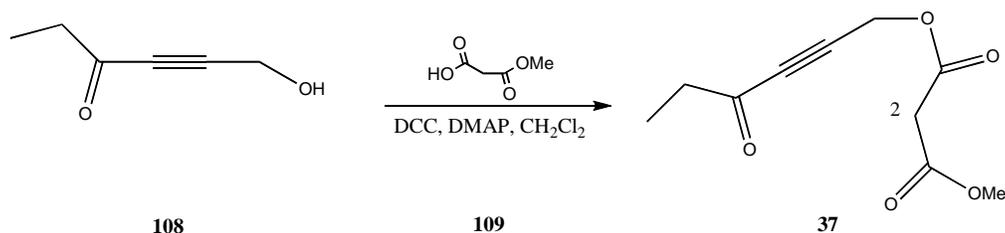


Esquema 51: 4-Oxohex-2-in-1-ol **108**

En el espectro de IR el compuesto **108** mostró una banda en  $3419\text{ cm}^{-1}$  debida al enlace O-H, en  $2214\text{ cm}^{-1}$  la correspondiente al triple enlace carbono/carbono y en  $1678\text{ cm}^{-1}$  la frecuencia propia de un carbonilo  $\alpha,\beta$ -no saturado.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal simple en  $\delta$  4.44, atribuída a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $\text{H}_2\text{C-1}$ ); una señal cuádruple observada en  $\delta$  2.60,  $J=7.2\text{ Hz}$ , asignada al metileno vecino al carbonilo ( $\text{H}_2\text{C-5}$ ); una señal ancha que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  en  $\delta$  2.0, asignada al OH y en  $\delta$  1.15 se observó una señal triple  $J=7.2\text{ Hz}$  atribuída a los protones del metilo ( $\text{H}_3\text{C-6}$ ).

El cetoalcohol **108** obtenido se hizo reaccionar con el monoéster metílico del ácido malónico **109** para obtener un producto semisólido que se purificó por cromatografía en columna para dar el malonato mixto **37** en 65% de rendimiento.



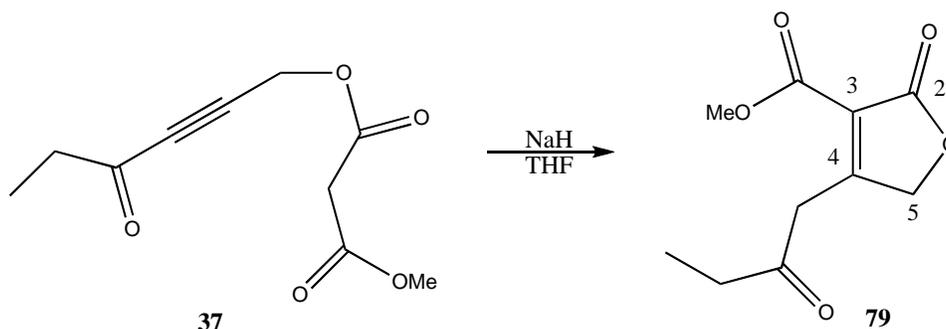
Esquema 52: 2-Carbometoxietanoato de (3-propanoil-2-propinilo) **37**

En el espectro de IR **37** mostró una banda fina en  $2220\text{ cm}^{-1}$  que asignamos al triple enlace carbono/carbono y tres bandas en  $1761$ ,  $1742$  y  $1682\text{ cm}^{-1}$  propias de carbonilos de ésteres y cetona  $\alpha,\beta$ -no saturado, respectivamente.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró tres señales simples en  $\delta$  4.90,  $\delta$  3.77 y  $\delta$  3.46, atribuídas a los protones de los metilenos: vecino al triple enlace ( $\text{H}_2\text{C}$ ), malónico ( $\text{H}_2\text{C-2}$ ) y del metoxilo ( $\text{H}_3\text{CO}$ ); una señal cuádruple observada en  $\delta$  2.61,  $J=7.2$

Hz, asignada al metileno vecino al carbonilo ( $H_2C-5$ ) y en  $\delta$  1.15 se observó una señal triple  $J=7.2$  Hz, atribuido a los protones del metilo ( $H_3C-6$ ).

El cetomalonato **37** se hizo reaccionar con NaH para dar **79** como un líquido anaranjado en 72% de rendimiento de pureza aceptable que se usó como tal para los experimentos de ciclización.



Esquema 53: 4-(2-Oxobutil)-3-carbometoxi-2,5-dihidrofuran-2-ona **79**

En el espectro de IR mostró dos bandas en  $1756$  y  $1722\text{ cm}^{-1}$  que corresponden a los carbonilos.

En el espectro de RMN  $^1H$  se observaron tres señales simples en  $\delta$  4.89, 4.00 y 3.82, atribuidas a los protones de los metilenos de la lactona ( $H_2C-5$ ), del metileno vecino al doble enlace carbono/carbono ( $H_2C$ ) y del metoxilo, respectivamente, una señal cuádruple observada en  $\delta$  2.57,  $J=7.2$  Hz, asignada al metileno vecino a la cetona ( $H_2C$ ) y en  $\delta$  1.05 se observó una señal triple,  $J=7.2$  Hz, que se atribuyen a los protones del metilo ( $H_3C$ ).

Los experimentos de ciclación realizados usando el cetomalonato **37** y el butenólido **79** como sustratos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de los intentos de ciclación del cetomalonato **37** y de la butenólida **79**.

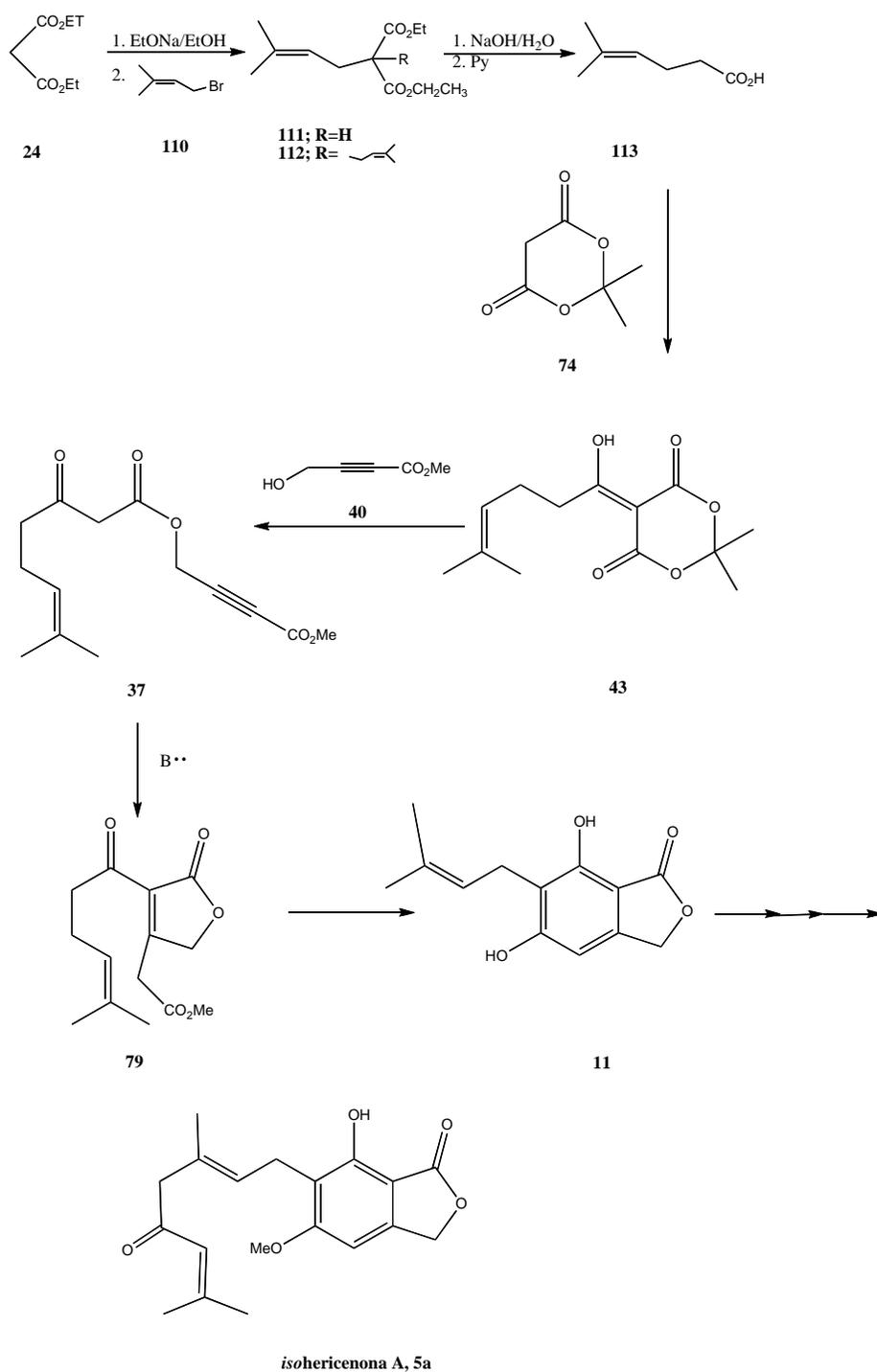
Exp.	Compuesto	Condiciones de reacción	Resultado
1	<b>37</b>	MeONa, MeOH, t.a. (23 h) y 55 °C (2 días)	<b>79</b> + ? (3:2) 41%
2	<b>37</b>	1. NaH, THF, 0 °C (5.5 h) y t.a. (22 h); 2. <i>ter</i> -BuOK, t.a. (14 h), 55 °C (26 h) y t.a. (días). Cetomalonato a la base	? 58% crudo
3	<b>37</b>	1. (2.2 eq.) NaH, THF, 0 °C (7 h) y t.a. (18 h); 2. (2.5 eq.) LDA al monoanión - 78 °C y t.a. (23 h)	<b>79</b> 16% + 45% de mezcla <b>79</b> + ?
4-10	<b>37</b>	NaH, THF, 0 °C (7 h) y t.a. (18 h). Cetomalonato a la base	<b>79</b> 64%, 72%, 71%, 81%, 69%, 59%, 65%
	<b>37</b>	(2.1 eq.) <i>ter</i> -BuOK, <i>ter</i> -BuOH, t.a. (2 h), 50 °C (19 h) y 80 °C (2 días)	<b>79</b> 64%
11	<b>79</b>	(4 eq.) <i>ter</i> -BuOK, THF, 50 °C (24 h). Butenólido a la base	<b>79</b> 71%
12	<b>79</b>	(3 eq.) <i>n</i> -BuLi, THF, t.a. (26 h). Butenólido a la base	<b>79</b> + ? 75%
13	<b>79</b>	(3 eq.) <i>n</i> -BuLi, THF, t.a. (3 h). Butenólido a la base	<b>79</b> 86%
14	<b>79</b>	(3.3 eq.) LDA, THF. Butenólido a la base	<b>79</b> + ? 83%
15	<b>79</b>	MeONa, MeOH, 55 °C (1 día)	<b>79</b> + ? (1:1) 68%
16	<b>79</b>	(3 eq.) <i>n</i> -BuLi, Tolueno, 50 °C (21 h)	Descomposición
17	<b>79</b>	<i>ter</i> -BuOK, <i>terb</i> -BuOH, 80 °C (2 días)	Descomposición

Como se observa en la Tabla 3, los resultados fueron negativos y no fue posible obtener la ftálica **11** en los experimentos realizados variando las condiciones de ciclación.

También se exploró una estrategia igualmente similar a la mostrada en el Esquema 26 (página 40) para la preparación de **37**, intermediario de la síntesis de la ftálica **11** ( no sustituida en C-4), y que potencialmente podría usarse en la síntesis de *isoherecinonas* (Esquema 54). El intermediario **37** se podría obtener haciendo reaccionar el derivado acilado del ácido de Meldrum **43** con el alcohol **40**. A su vez **43** se formaría por tratamiento del ácido de Meldrum **74** con el ácido carboxílico **109**, que sería obtenido por descarboxilación del derivado del ácido malónico **108** el cual a su vez provendrá de la condensación malónica con el bromuro de prenilo **107**.<sup>52</sup>

---

<sup>52</sup> Cocker, W.; Geraghty McMurry, B. H.; Shannon, P. V. R. An investigation of the thermal decomposition of the methohydroxides and methodeuteriooxides of some 5-N,N,-dimethylaminopent-1-enes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, 2245-2254.



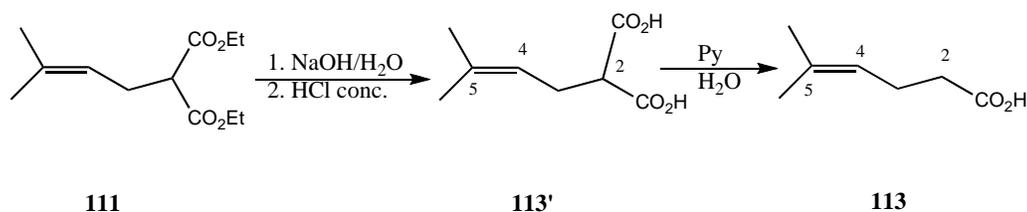
Esquema 54: Estudio sintético de la ftálica trisustituida **11** a partir de un precursor acíclico



En su espectro de IR mostró una banda intensa en  $1733\text{ cm}^{-1}$  debida al carbonilo del éster y de forma similar al producto monoalquilado no se observó la banda correspondiente al doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple en  $\delta$  4.96, que corresponde al protón vinílico ( $=\text{HC}$ -4); una señal cuádruple en  $\delta$  4.16,  $J=7.0$  Hz, debida a los protones del metileno del grupo etilo ( $\text{H}_2\text{C}$ ); dos señales dobles, una en  $\delta$  2.58,  $J=7.4$  Hz y la otra en  $\delta$  1.68,  $J=1$  Hz atribuidas a los protones del metileno vecino al doble enlace ( $\text{H}_2\text{C}$ -3) y a los protones del metilo *syn* ( $\text{H}_3\text{C}$ -6), respectivamente; una señal simple en  $\delta$  1.59 atribuida a los protones del metilo *anti* ( $\text{H}_3\text{CC}$ -5) y finalmente una señal triple en  $\delta$  1.23,  $J=7.0$  Hz, asignada a los protones del metilo del grupo etilo ( $\text{H}_3\text{C}$ ).

El derivado monoalquilado del malonato de dietilo **111** se saponificó con hidróxido de sodio acuoso y calentamiento a reflujo. Después de trabajar la mezcla de reacción y de recristalizar el crudo de reacción así obtenido de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano, se obtuvo el ácido prenilmalónico en 98% de rendimiento, p.f.  $94\text{-}95\text{ }^\circ\text{C}$ .



Esquema 56: Ácido 2-carboxi-5-metil-4-hexenoico **113'** y ácido 5-metil-4-hexenoico **113**

En su espectro de IR mostró una banda ancha e intensa entre  $3450\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la frecuencia de estiramiento del enlace O-H y en  $1709\text{ cm}^{-1}$  una banda intensa debido a los carbonilos de ácido.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal ancha que se intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  entre  $\delta$  9.9-10.4, debida a los oxhidrilos 2 (OH); una señal múltiple en  $\delta$  5.10,

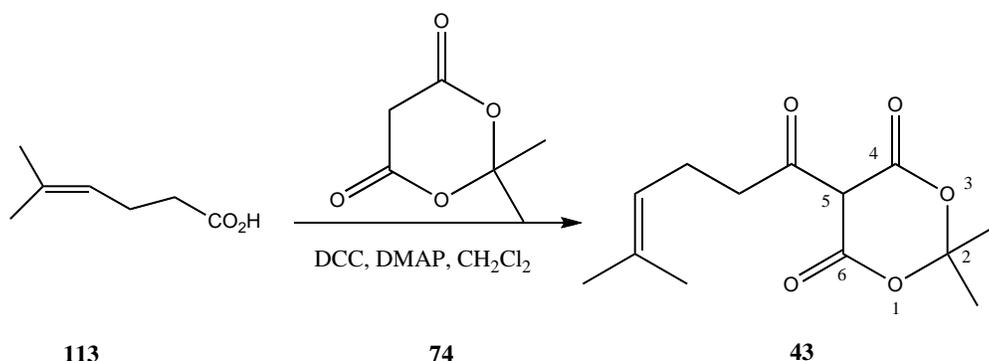
asignada al protón vinílico (=HC-4); dos señales triples ubicadas en  $\delta$  3.45,  $J=7.5$  Hz y en  $\delta$  2.65,  $J=7.4$  Hz, atribuidas al protón del metino (HC-2) y los protones del metileno vecino al doble enlace (H<sub>2</sub>C-3), respectivamente y dos señales dobles observadas en  $\delta$  1.70,  $J=0.7$  Hz y en  $\delta$  1.64,  $J=0.7$  Hz, asignadas a los protones de los metilos: *syn* (H<sub>3</sub>C-6) y *anti* (H<sub>3</sub>CC-5), respectivamente.

El ácido prenilmalónico **113'** obtenido anteriormente se descarboxiló por calentamiento a 98 °C en piridina/H<sub>2</sub>O (17:1 mL). Después de trabajar la mezcla de reacción obtenida y de purificar por destilación fraccionada usando una columna Vigreux de 10 cm, se obtuvo el ácido 5-metil-4-hexenoico **113** como un líquido incoloro, p.eb. 97-100 °C/0.5 mm de Hg, en 89% de rendimiento.

En el espectro de IR, **113** mostró una banda ancha e intensa entre 3500-2700 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la frecuencia de estiramiento del enlace O-H y en 1711 cm<sup>-1</sup> una banda intensa debido al carbonilo del ácido.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observó entre  $\delta$  9.3-8.7 una señal ancha que se intercambia con D<sub>2</sub>O debida al OH, una señal múltiple en  $\delta$  5.11, asignada al protón vinílico (=HC-4); en  $\delta$  2.36 se observó una señal múltiple, asignada a los protones de los metilenos (H<sub>2</sub>C-2) y (H<sub>2</sub>C-3); un señal doble en  $\delta$  1.69,  $J=0.8$  Hz, atribuida al metilo *syn* (H<sub>3</sub>C-6) y en  $\delta$  1.63 se observó una señal simple asignada a los protones del metilo *anti* (H<sub>3</sub>CC-5).

Una vez obtenido el ácido 5-metil-4-hexenoico **113** se utilizó para la acilación del ácido de Meldrum **74** en presencia de DCC y DMAP disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y agitación a t.a. Después de trabajar la mezcla de reacción se obtuvo un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla AcOEt/hexano 4:1 y tres gotas de AcOH por c/10 mL de la mezcla, obteniéndose 72% de producto acilado **43** contaminado con el ácido **113**. El compuesto acilado se descompuso parcialmente cuando se trató de purificar por destilación a presión reducida.

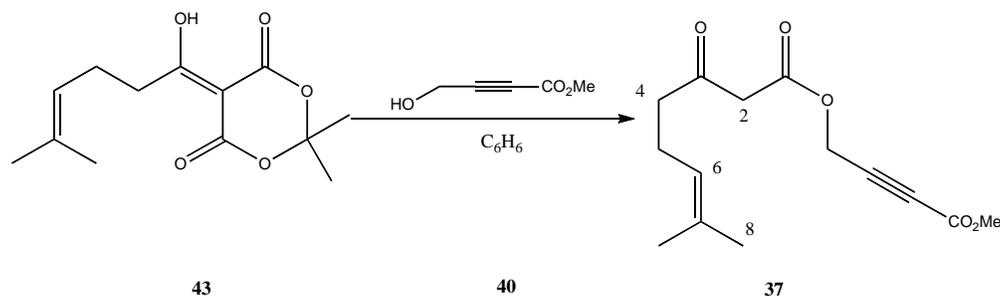


Esquema 57: 5-(5-Metil-4-hexenoil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **43**

En el espectro de IR de **43** mostró una banda en  $3473\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la frecuencia de estiramiento del enlace O-H del enol; en  $1741\text{ cm}^{-1}$  y  $1715\text{ cm}^{-1}$  bandas correspondientes a los carbonilos del éster cíclico y de la cetona y, en  $1667\text{ cm}^{-1}$  la señal debida al doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple en  $\delta$  5.16, asignada al protón vinílico (=HC-4); en  $\delta$  3.10 y 2.40 presentó dos señales múltiples debidas a los protones del metileno vecino al doble enlace ( $\text{H}_2\text{C}$ -3) y a los protones del metileno vecino a la cetona ( $\text{H}_2\text{C}$ -2), respectivamente, dos señales simples en  $\delta$  1.73 y 1.63 atribuidas a los metilos cetálicos ( $\text{Me}_2\text{C}$ -2) y a los protones del metilo *anti* ( $\text{H}_3\text{CC}$ -5) y una señal doble en  $\delta$  1.69,  $J=1.2\text{ Hz}$  atribuida al metilo *syn* ( $\text{H}_3\text{C}$ -6).

El ácido de Meldrum acilado **43** así obtenido se hizo reaccionar a continuación con 4-hidroxi-butanoato de metilo **40** en benceno seco y calentamiento a reflujo durante 3.5 h. Se evaporó el disolvente y el residuo anaranjado se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano/AcOEt (4:1) para obtener **37** en 65% de rendimiento.



Esquema 58: 3-Oxo-7-metil-6-octenoato de (3-carbometoxi)-2-propinilo **37**

En el espectro de IR de **37** mostró una absorción fina en  $2248\text{ cm}^{-1}$  debida a la frecuencia de estiramiento del triple enlace carbono/carbono, bandas en  $1757\text{ cm}^{-1}$  y  $1719\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la absorción de los carbonilos de los ésteres y de la cetona, respectivamente.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple en  $\delta$  5.06, asignada al protón vinílico (=HC-6); cuatro señales simples en  $\delta$  4.86, 3.80, 3.51 y 1.62 atribuidas a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $\text{H}_2\text{C}$ ), del metoxilo ( $\text{H}_3\text{C}$ ), metileno entre los carbonilos ( $\text{H}_2\text{C}$ -2) y del metilo ( $\text{H}_3\text{CC}$ -7), respectivamente; una señal triple en  $\delta$  2.57,  $J=8\text{ Hz}$ , debida a los protones de metileno vecino a la cetona ( $\text{H}_2\text{C}$ -4); una señal cuádruple en  $\delta$  2.80,  $J=7.2\text{ Hz}$ , que asignamos a los protones de metileno vecino al doble enlace ( $\text{H}_2\text{C}$ -5) y finalmente una señal doble en  $\delta$  1.68,  $J=0.8\text{ Hz}$ , debida al metilo ( $\text{H}_3\text{C}$ -8).

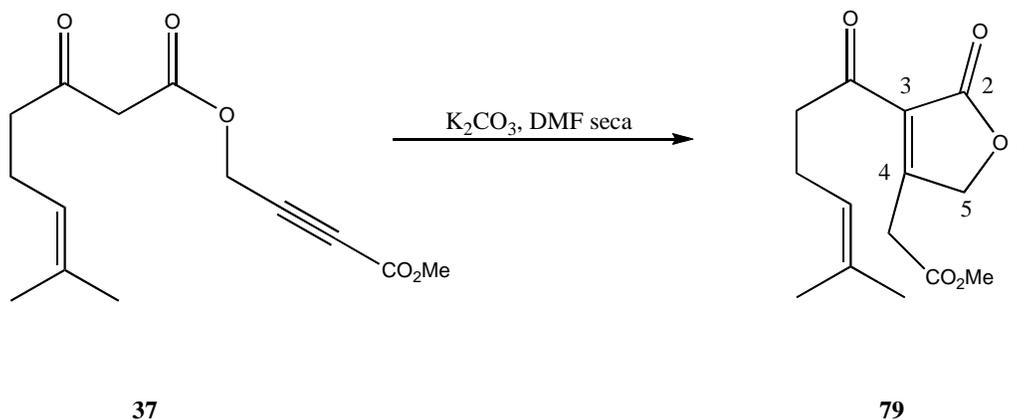
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostró las señales siguientes  $\delta$ : 201.6, 166.1, 153.1, 133.3, 122.0, 80.5, 52.9, 51.9, 48.7, 43.1, 25.6, 22.1, 17.6.

El experimento de resonancia en la modalidad DEPT mostró tres metilos, cuatro metilenos, un metino y seis carbonos cuaternarios.

En el EM se observó a  $m/z$  266 ( $\text{M}^+$ , 18%), 235 ( $\text{M}^+-\text{OCH}_3$ , 18%), 169 (31%), 161 (45%), 109 (87%), 93 (76%), 82 (51%), 69 (100%), 41 (56%).

De la fracción menos polar de la cromatografía se aisló 15% de 5-metil-4-hexenoato de etilo y de la fracción más polar 10% de 4-hidroxibutinoato de metilo **40**.

El  $\beta$ -cetoéster **37** en DMF y a 0 °C se trató con  $K_2CO_3$  sólido por 2 h obteniéndose un líquido anaranjado que después de purificar por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:2) produjo **79** en 62% de rendimiento.



Esquema 59: 3-(5-Metil-4-hexenoil)-4-(carbometoximetil)-2,5-dihidrofuran-2-ona **79**

En el espectro de IR **79** mostró bandas en 1764 1734 y 1719  $cm^{-1}$  atribuidas a la absorción de los carbonilos de la cetona y de los ésteres y en 1629  $cm^{-1}$  la absorción debida al doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1H$  se observó una señal múltiple en  $\delta$  5.10, asignada al protón vinílico (=HC-4); cinco señales simples observadas en  $\delta$  5.0, 3.98, 3.75, 1.67 y 1.61 que atribuímos a los protones del metileno de la lactona ( $H_2C$ -5), metileno vecino al éster ( $H_2C$ ), del metoxilo ( $H_3C$ ), los protones de los metilos ( $H_3CC$ -5) y ( $H_3C$ -6), respectivamente; una señal triple observada en  $\delta$  3.01,  $J=7$

Hz, debida a los protones del metileno vecino a la cetona (H<sub>2</sub>C-2), una señal cuádruple en  $\delta$  2.30,  $J=7.2$  Hz, asignada a los protones de metileno vecino al doble enlace (H<sub>2</sub>C-3).

Teniendo en mano el  $\beta$ -cetoéster **37** y la butenólida **79** se hizo un estudio sistemático para determinar las condiciones de la reacción de ciclización-aromatización, con el propósito de llevar a cabo la síntesis de la ftálica **11** y demostrar de esta forma la hipótesis de la estrategia (Esquema 54, página 83). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

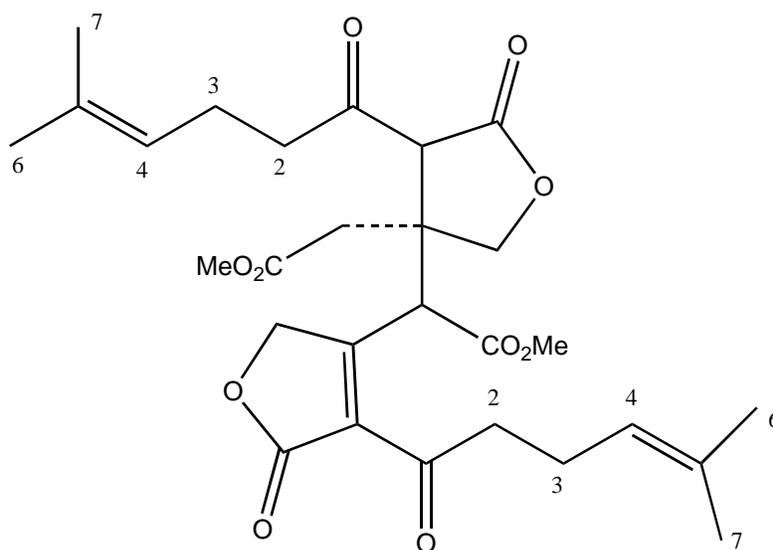
Tabla 4. Resultados de los intentos de ciclización del  $\beta$ -cetoéster **37** y del butenólido **79** bajo diferentes condiciones de reacción.

Exp.	Compuesto	Condiciones de reacción	Resultado
1	<b>37</b>	(1.2 eq.) LDA, THF, -78 °C. Adición: base al $\beta$ -cetoéster; (24 h)	<b>79</b> , 5%
2	<b>37</b>	(1.2 eq.) LDA, THF, -78 °C. Adición: $\beta$ -cetoéster a la base; (24 h)	<b>79</b> , 34%
3	<b>37</b>	(2 eq.) NaH, THF, 0 °C. Adición: $\beta$ -cetoéster a la base; (24 h)	<b>79</b> , 39%
4	<b>37</b>	DBU, Tolueno, t.a. (2.5 h), 35 °C (1.5 h) y 68 °C (19.5 h)	Descomposición
5	<b>37</b>	(0.2 eq.) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF/DMF; adición: base al $\beta$ -cetoéster; 0 °C (3 h) y t.a. (21 h)	Dímeros <b>114</b> , 2% y <b>115</b> , 15% (básica) + <b>79</b> , 8% (ácida)
6	<b>37</b>	DBU, Tolueno, adición: base al $\beta$ -cetéster; 35 °C (3 días)	Dímeros <b>114</b> , 11% y <b>115</b> , 19% + <b>79</b> , 26%
7	<b>37</b>	KH, THF, 0 °C; adición: $\beta$ -cetoéster a la base; (43 h)	<b>79</b> , 21%

8	<b>37</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 0 °C; adición: base al β-cetoéster; (2 h)	<b>79</b> , 14%
9-11	<b>37</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, 0 °C; adición: base al β-cetoéster; (4 h)	<b>79</b> , 54%, 62%, 91%
12	<b>79</b>	1. NaH, THF; 2. <i>n</i> -BuLi, THF, t.a. (4 h); adición: butenólida a la base	<b>79</b> , 24%
13	<b>79</b>	1. NaH, THF; 2. <i>n</i> -BuLi, THF, t.a. (24 h); adición: butenólida a la base	<b>79</b> , 51%
14	<b>79</b>	(3.5 eq.) <i>ter</i> -BuOK, THF, reflujo; adición: base al butenólida; 50 °C (17 h) y 40 °C (14 h)	<b>79</b> , 51% + <b>113</b>
15	<b>79</b>	(3.5 eq.) <i>ter</i> -BuOK, THF, reflujo; adición: base al butenólida; t.a. (19 h) y 50 °C (9 h)	<b>79</b> (la mayoría)
16-17	<b>79</b>	(3.5 eq.) LDA, THF; adición: butenólida a la base; t.a. (14 h)	<b>79</b> , 34%, 38%
18	<b>79</b>	(1.56 eq.) NaH, THF; adición: butenólida a la base; 0 °C (0.5 h); (1.23 eq.) <i>ter</i> -BuMe <sub>2</sub> SiCl, 0 °C (0.5 h) y t.a. (18 h)	Dímero <b>114</b> (básica), 13% + <b>79</b> (ácida), 7%

El tratamiento del β-cetoéster **37** con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en THF/DMF ó con DBU en tolueno formó mezclas de la butenólida **79** y los compuestos diméricos **114** y **115**; asimismo, cuando la butenólida **79** fue tratado con NaH también se formó el dímero **114** y se recuperó **79** pero en este caso no se obtuvo **115** (Tabla 4).

Las asignaciones estructurales para los dímeros obtenidos en estos experimentos se basaron en sus datos espectroscópicos y se presentan a continuación.



114

Figura 17: Dímero **114** de 3-(5-Metil-4-hexenoil)-4-(carbometoximetil)-2,5-dihidrofuran-2-ona **79**

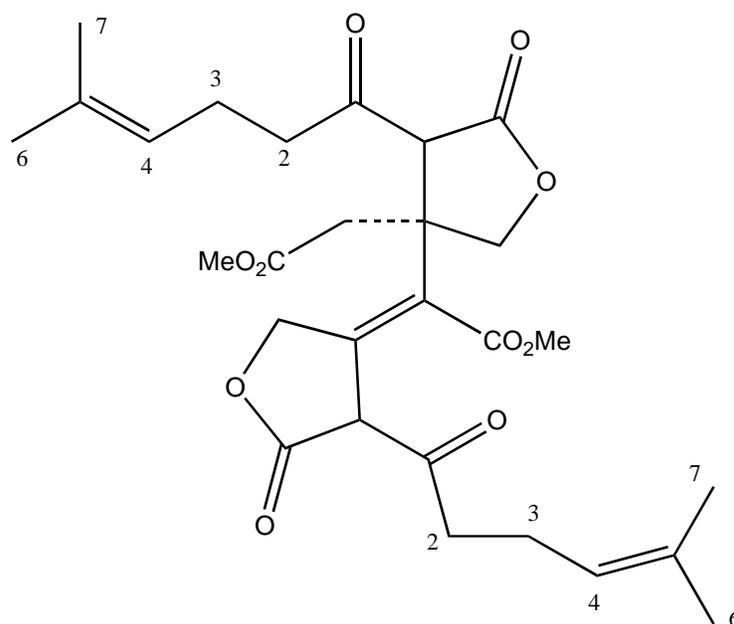
El dímero **114**. En el espectro de IR mostró bandas en  $1736$  y  $1683\text{ cm}^{-1}$  atribuidas a la absorción de los carbonilos.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  el dímero **114** mostró una señal múltiple en  $\delta$  5.03, debida a los protones vinílicos (HC-4); un sistema AB en  $\delta$  4.56 y 4.44,  $J=9$  Hz, exhibida por el metileno de la butenólida; dos señales simples en  $\delta$  3.84 y 3.72, atribuidas a los metoxilos; otra señal simple en  $\delta$  3.62, debida al metino vecino a la butenólida (HC); un sistema AB en  $\delta$  3.50 y 3.25,  $J=17$  Hz, debido al metileno de la  $\gamma$ -lactona ( $\text{H}_2\text{C}$ ); un sistema AB en  $\delta$  2.98 y 2.75,  $J=17$  Hz, asignado a metileno vecino al éster ( $\text{H}_2\text{C}$ ); dos señales múltiples entre  $\delta$  2.15-2.45 y 1.90-2.05, correspondientes a protones vecinos a las cetonas ( $2\text{ H}_2\text{C}$  y HC- $\gamma$ -lactona); dos señales simples en  $\delta$  1.67 y 1.59, debidas a los metilos vinílicos 2 ( $\text{H}_3\text{C-6}$ ) y 2

(H<sub>3</sub>C-7) y finalmente una señal múltiple entre  $\delta$  1.35-1.50 exhibida por los metilenos alílicos 2 (H<sub>2</sub>C-3).

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observaron las señales siguientes  $\delta$ : 205.0, 195.9, 176.9, 170.4, 165.8, 154.5, 133.0, 132.9, 131.5, 122.4, 122.2, 73.2, 71.0, 52.6, 52.3, 50.4, 46.6 (2 HC), 42.5, 41.6, 41.0, 37.0, 29.7, 25.7 (2 Me), 22.3, 22.2, 17.6 (2 Me).

El experimento de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT mostró seis metilos  $\delta$  [52.6, 52.3, 25.7 (2 Me), y 17.6 (2 Me)], siete metilenos  $\delta$  (73.2, 42.5, 41.6, 41.0, 37.0, 29.7, y 22.3), cuatro metinos  $\delta$  [122.4, 122.2 y 46.6 (2 HC)] y once carbonos cuaternarios  $\delta$  (205.0, 195.9, 176.9, 170.4, 165.8, 154.5, 133.0, 132.9, 131.5, 71.0 y 50.4).



**115**

Figura 18: Dímero **115** de 3-(5-Metil-4-hexenoil)-4-(carbometoximetil)-2,5-dihidrofuran-2-ona **79**

El dímero **115**. En el espectro de IR mostró bandas en 1751, 1707 y 1664  $\text{cm}^{-1}$  atribuidas a la absorción de los carbonilos y en 1614  $\text{cm}^{-1}$  la correspondiente al doble enlace carbono/carbono.

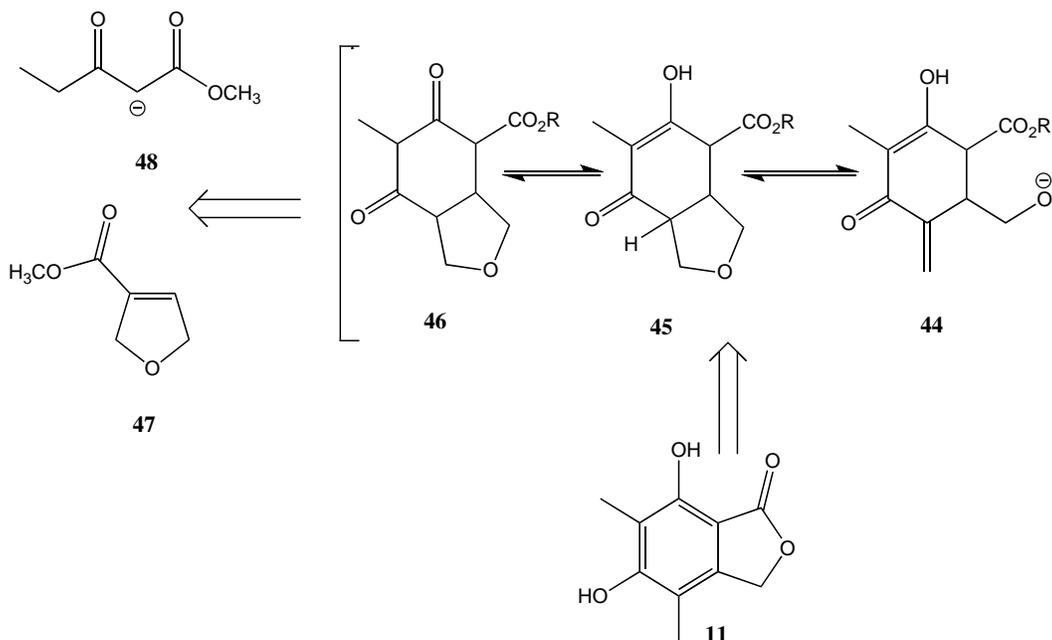
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal simple en  $\delta$  5.15, debida al metileno de la alquilidenlactona ( $\text{H}_2\text{C}$ ); una señal múltiple entre  $\delta$  4.90-5.15, asignada a los protones vinílicos (2 HC-4); un sistema AB en  $\delta$  4.80 y 4.25,  $J=12$  Hz, exhibido por el metileno de la  $\gamma$ -lactona ( $\text{H}_2\text{C}$ ); dos señales simples en  $\delta$  3.77 y 3.66, atribuidas a los metoxilos (2  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); otra señal simple en  $\delta$  3.76, mostrada por el metino de la alquilidenlactona (HC), un sistema AB en  $\delta$  3.46 y 2.95,  $J=16$  Hz, debido al metileno vecino al éster ( $\text{H}_2\text{C}$ ); una señal simple en  $\delta$  3.43, atribuida al metino de la  $\gamma$ -lactona (HC); una señal múltiple en  $\delta$  2.77, debida al metileno vecino a la cetona ( $\text{H}_2\text{CC}=\text{O}$ - $\gamma$ -lactona); una señal triple en  $\delta$  2.50,  $J=7.4$  Hz, asignada al metileno vecino a la cetona ( $\text{H}_2\text{CC}=\text{O}$ - alquilidenlactona); una señal múltiple en  $\delta$  2.55, atribuida a los metilenos alílicos (2  $\text{H}_2\text{C}$ -3), una señal doble en  $\delta$  1.67,  $J=0.4$  Hz, mostrada por un metilo vinílico ( $\text{H}_3\text{C}$ -7) y finalmente una señal simple en  $\delta$  1.61 asignada al otro metilo vinílico ( $\text{H}_3\text{C}$ -6).

De la cromatografía de la fracción ácida se obtuvieron 8% de butenólida **79** y 4% del dímero **115**.

Igualmente como a la estrategia anterior (Esquema 48, página 78), los resultados fueron negativos y no fue posible obtener la ftálica **11** de los intermediarios **37** ó **79** variando las condiciones de reacción.

A continuación se pasó a explorar la cuarta y última de nuestras propuestas de síntesis de ftálicas en la cual se evade la preparación de la olefina tetrasustituida

**42** (Esquema 39, página 60). En esta estrategia consideramos que la ftálica **11** podrá provenir en una sola operación sintética de la reacción del anión del  $\beta$ -cetoéster **48** con el dihidrofurano **47** a través de los intermediarios que se ilustran.



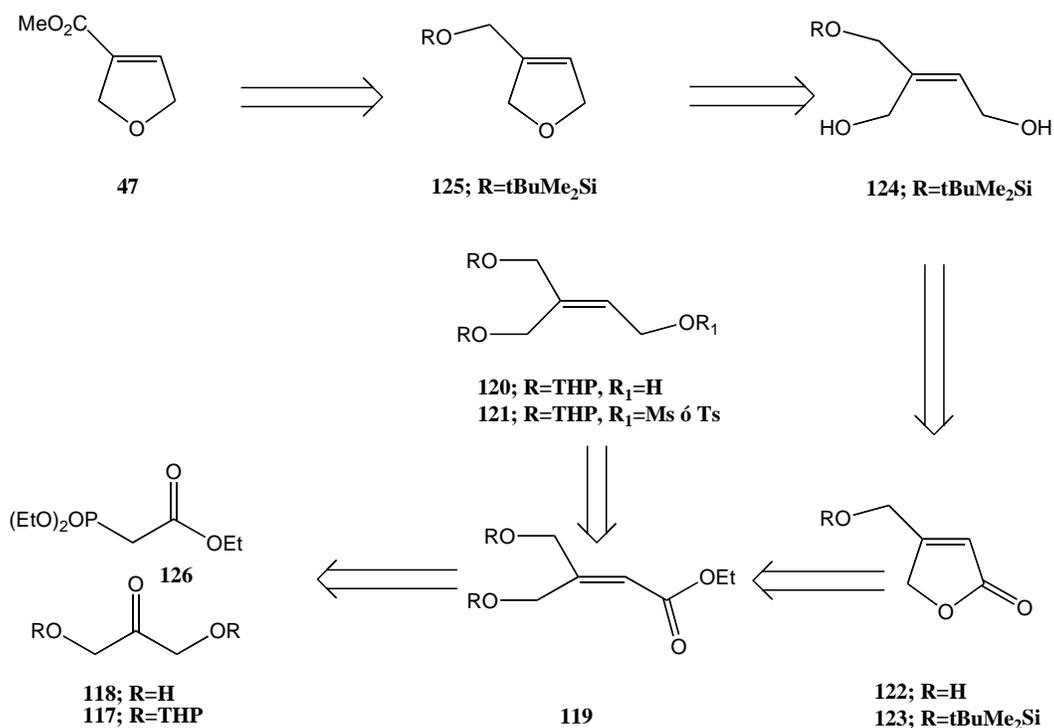
Esquema 60: Estudio sintético convergente intermolecular de la ftálica tetrasustituidas **11**, a partir de precursores acíclico **48** y cíclico **47**

Existen algunos antecedentes de construcción de derivados del benceno usando una metodología similar,<sup>27,53a,53b,53c</sup> así por ejemplo, Canonica y su grupo informaron una estrategia similar en 1972 en la síntesis del ácido micofenólico (**4**).

Para la síntesis del dihidrofurano **47** pensamos que se podría realizar como se describe en el Esquema 61 utilizando la reacción de Hörner-Emmons para

<sup>53</sup> a) Logan, W. R.; Newbold, G. T. Lactones. Part V. Experiments relating to mycophenolic acid, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1946-1951. b) Sargent, M. V.; Vogel, P.; Elix, J. A. Structure of the lichen depsidone gangaleoidin, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1975**, 1986-1991. c) Shriner, R. L.; Todd, H. R. 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexanedione, *Org. Synthesis II* **1943**, 200-202.

incorporar todos los átomos de carbono, seguido de la formación del anillo de dihidrofurano.



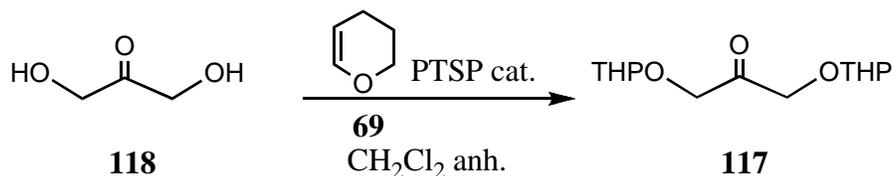
Esquema 61: Estudio sintético del dihidrofurano **47** a partir de precursores acíclicos

A continuación se discuten los resultados obtenidos de cada una de las etapas de la estrategia.

La dihidroxiacetona **118** se protegió con dihidropirano en diclorometano seco y calentamiento a 40 °C durante 3.5 h, usando *p*-toluensulfonato de piridinio (PTSP) como catalizador, obteniéndose **117**.<sup>54</sup>

<sup>54</sup> Uesato, S.; Kobayashi, K.; Inouye, H. Studies on monoterpene glucosides and related natural products. XLV. Synthesis of <sup>13</sup>C-labeled acyclic monoterpenes for studies on the mechanism of the iridane skeleton formation in the biosynthesis of iridoid glucosides, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 927-940.

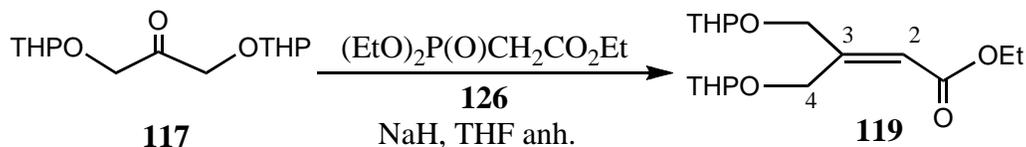
El producto **117** obtenido en rendimiento cuantitativo no se purificó debido a su potencial inestabilidad durante la cromatografía y se obtuvo como un líquido incoloro y viscoso.



Esquema 62: *Bis*,1,3-(Tetrahidropiraniloxi)-2-propanona, **117**

En el espectro de IR se observa la absorción característica del grupo carbonilo en  $1737 \text{ cm}^{-1}$ , así como las bandas muy intensas de los enlaces C-O-C en  $1127$ ,  $1076$  y  $1036 \text{ cm}^{-1}$ .

A continuación se generó el anión del fosfonoacetato de trietilo **126** con hidruro de sodio a  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ , en atmósfera inerte y en tetrahidrofurano seco, se agregó la dihidroxiacetona protegida **117** y se agitó 1.5 h a la misma temperatura, seguido de 18 h a t.a.<sup>55</sup> El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna relámpago obteniéndose **119** en 81% de rendimiento, como un líquido incoloro y viscoso que solidificó por enfriamiento prolongado en el congelador.



Esquema 63: 4-(Tetrahidropiraniloxi)-3-(tetrahidropiraniloximetil)-2-butenato de etilo **119**

<sup>55</sup> Wadsworth, W. S. Jr. Synthetic Applications of Phosphoryl Stabilized Anions *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253.

En el espectro de IR se observaron dos absorciones intensas en 2941 y 2870  $\text{cm}^{-1}$ , para el enlace C-H; una banda en 1715  $\text{cm}^{-1}$ , característica para el carbonilo; una absorción débil en 1653  $\text{cm}^{-1}$ , que se asignó al doble enlace carbobo/carbono y absorciones intensas en 1122, 1074 y 1034  $\text{cm}^{-1}$ , debidas a los enlaces C-O-C.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal quíntuple en  $\delta$  6.07,  $J=1.75$  Hz, asignada al protón vinílico (2-CH); entre  $\delta$  4.85 y 4.20 se observó una serie de señales asignadas a los protones acetálicos de THP (2 O-CH-O) y los protones de los metilenos vecinos al doble enlace (2 4-CH<sub>2</sub>); una señal cuádruple en  $\delta$  4.18,  $J=7.02$  Hz, debida a los protones del metileno del etilo, acoplado a una señal triple en  $\delta$  1.28,  $J=7.05$  Hz, del metilo; dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.85 y 3.53, que fueron asociadas a los protones vecinos a oxígeno del grupo protector (CH<sub>2</sub>), y finalmente otra señal múltiple entre  $\delta$  1.88 y 1.48, para los hidrógenos restantes del grupo protector (3 CH<sub>2</sub>).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó en  $\delta$  166.1 una señal para el carbono del éster; dos señales dobles para los carbonos del doble enlace en  $\delta$  155.2 y 155.1, para el carbono cuaternario y en  $\delta$  115.2 y 115.1 para metino (2-CH); dos señales dobles en  $\delta$  98.8 y 98.7,  $\delta$  98.2 y 98.1 para el carbono acetálico de los grupos protectores (2 O-CH-O); una señal simple y una doble en  $\delta$  66.9, 64.8 y  $\delta$  64.6 para los metilenos vecinos a doble enlace(2 4-CH<sub>2</sub>), dos señales dobles en  $\delta$  62.2, 62.2 y  $\delta$  62.0, 61.9 debidas al metileno vecino a oxígeno del grupo protector (2 CH<sub>2</sub>-O), una señal simple en 60.0 del metileno del éster, dos señales simples y dos señales dobles en  $\delta$  30.4, 25.3, 19.4, 19.2 y 19.1 para los metilenos de los grupos protectores (3 CH<sub>2</sub>) y una señal simple en  $\delta$  14.2 para el metilo del éster.

Los estudios de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT indicaron dos metinos, siete metilenos y un metilo. Los estudios en resonancia de correlación heteronuclear (HETCOR), fueron muy útiles para la asignación estructural.

En el EM no se observó el ión molecular ( $M^+$ ), pero presentó un fragmento  $m/z$  85 (100%) que corresponde a la pérdida de un grupo protector ( $M^*$ -THPO).

Un estudio cromatográfico en capa fina de este producto permitió determinar que se encontraba contaminado con un subproducto ligeramente más polar que el producto principal **119**. Este subproducto absorbe muy poco la luz ultravioleta aunque al igual que **119** revela bien con solución de permanganato de potasio en medio ácido. Interesantemente este subproducto llegó a ser el producto principal (obtenido en rendimiento cuantitativo) cuando la reacción se dejó a temperatura ambiente por largo tiempo (4 días). Las propiedades espectroscópicas de este subproducto se describen a continuación.

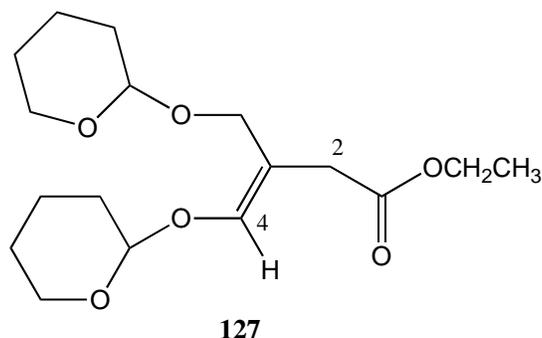


Figura 19: 4-(Tetrahidropiraniloxi)-3-(tetrahidropiraniloximetil)-3-butenoato de etilo

**127**

En el espectro de IR se observa una banda intensa y fina a  $1736\text{ cm}^{-1}$  característica del grupo carbonilo de éster saturado y las bandas intensas en  $1155$ ,  $1121$  y  $1036\text{ cm}^{-1}$  debidas a los enlaces C-O-C.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal simple en  $\delta$  6.23, originada por el protón vinílico (4-HC); dos señales triples en  $\delta$  4.95 y 4.26,  $J=2.91\text{ Hz}$ , asignadas a los protones acetálicos (2 O-CH-O); una señal múltiple entre  $\delta$  4.41 y 4.25 debida a un metileno vecino a oxígeno (O-CH<sub>2</sub>); una señal cuádruple en  $\delta$  4.13,  $J=6.93\text{ Hz}$ , que corresponde al metileno del etilo y acoplada con otra señal triple en  $\delta$  1.25,  $J=7.02\text{ Hz}$ , debida al metilo; dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.85 y

3.54 asignadas a los metilenos vecinos al oxígeno de los grupos protectores (2 – CH<sub>2</sub>-O); una señal múltiple centrada en  $\delta$  3.00, que asignamos a un metileno a campo bajo (2-CH<sub>2</sub>) y finalmente una señal múltiple entre  $\delta$  1.89 y 1.48 que atribuimos a los metilenos restantes de los grupos protectores (6 CH<sub>2</sub>). Los datos anteriores se ajustan a un isómero de **119** para la que se propone la estructura **127**.

Esto se ve confirmado por los datos de RMN <sup>13</sup>C que presenta una señal en  $\delta$  172.2, para el carbonilo; una señal en 143.0, para el carbono vinílico vecino al oxígeno (O-CH); una señal doble en  $\delta$  109.9 y 109.7, que se relaciona al carbono cuaternario del doble enlace (3-C=); dos señales, una simple y otra doble en  $\delta$  98.4, 98.0 y 97.8, que atribuimos a los carbonos acetálicos (2 O-CH-O); una señal en  $\delta$  62.0, relacionada al metileno vecino a oxígeno (O-CH<sub>2</sub>); dos señales, una doble y la otra simple en  $\delta$  61.9 y 61.8, 61.6, que se asignaron a los carbonos de los metilenos vecinos al oxígeno de los grupos protectores (2 CH<sub>2</sub>-O); una señal simple en  $\delta$  60.4 relacionada al metileno del etilo, una señal doble en  $\delta$  35.4 y 35.2, que se asignó al metileno vecino al éster (2-CH<sub>2</sub>), seis señales, dos dobles y cuatro simples en  $\delta$  30.6 y 30.5, 29.5, 25.4, 25.0, 19.3 y 19.5, 18.3, que pensamos corresponden a los metilenos residuales de los grupos protectores (6 CH<sub>2</sub>), y finalmente, una señal simple en 14.1 que se asigna al metilo.

Los experimentos de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT indicaron tres metinos, once metilenos y un metilo. Los de correlación heteronuclear (HETCOR) y los de correlación homonuclear NOESY que presentaron una interacción a través del espacio entre los protones del metino (4-CH) y los protones del metileno vecino al éster (2-CH<sub>2</sub>) resultaron muy valiosos para la asignación estructural y estereoquímica de **127**.

Evidentemente la formación de **127** se debe a la desconjugación de la doble ligadura de **119** catalizada por el exceso de base presente en el medio de reacción.

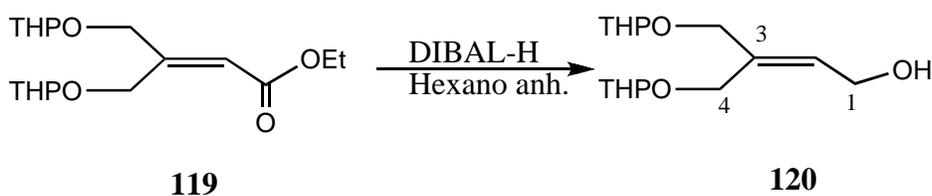
Continuando con la síntesis, se redujo el éster de **119** con  $\text{LiAlH}_4$  en THF, pero como se observó que bajo estas condiciones ocurría también reducción la doble ligadura, se cambió el reductor por otros que se sabe son más selectivos para el grupo carbonilo como el alano ( $\text{AlH}_3$ ) y el DIBAL-H ( $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ ).

Así, el compuesto **119** se redujo con alano<sup>56</sup> a 2 °C en tetrahidrofurano seco durante 4 h y se obtuvo **120** pero en 8% de rendimiento y con pureza moderada después de purificar por cromatografía en columna.

Afortunadamente cuando la reducción de **119** se hizo con DIBAL-H<sup>57</sup> a 2 °C en hexano anhidro durante 2 h, se obtuvo **120** en 88% de rendimiento como producto crudo pero de una pureza tal que permitió ser usado para la siguiente reacción.

Por lo tanto, es evidente que el método más práctico para reducir **119** fue cuando se usó como agente reductor el DIBAL-H que además es comercial (el  $\text{AlH}_3$  hay que prepararlo).

Las propiedades espectroscópicas de **120** se describen a continuación: En el espectro de IR se observó en  $3420\text{ cm}^{-1}$ , la banda característica del grupo hidroxilo del compuesto como una absorción ancha e intensa y en 1119, 1075 y  $1022\text{ cm}^{-1}$  las bandas muy intensas para los enlaces C-O-C.



Esquema 64: 4-(Tetrahidropiraniloxi)-3-tetrahidropiraniloximetil)-2-butenol **120**

<sup>56</sup> Jorgenson, M. J. Selective reduction with aluminum hydride, *Tetrahedron. Lett.* **1962**, 3, 559-562.

<sup>57</sup> Corey, E. J.; Ruden, R. A. Stereoselective methods for the synthesis of terminal *cis* and *trans* enyne units, *Tetrahedron. Lett.* **1973**, 14, 1495-1499.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal triple en  $\delta$  5.98,  $J=7.2$  Hz, que corresponde al protón vinílico (2-CH); una señal doble de doble a  $\delta$  4.66,  $J=2.7$  Hz, atribuída a los protones acetálicos de los grupos protectores (2 O-CH-O); una señal múltiple entre  $\delta$  4.30 y 3.95, debida a los metilenos vecinos a oxígeno (1-CH<sub>2</sub> y 2 O-CH<sub>2</sub>); dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.86 y 3.53 ocasionados por los metilenos vecinos al oxígeno de los grupos protectores (2 O-CH<sub>2</sub>); una señal fina e intensa en  $\delta$  2.01 que desaparece por intercambio con agua deuterada y que corresponde al protón del hidroxilo, y finalmente, una señal múltiple entre  $\delta$  1.88 y 1.50 que atribuimos a los metilenos restantes de los grupos protectores (6 CH<sub>2</sub>).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron dos señales, una señal simple en  $\delta$  135.9 y una señal doble en  $\delta$  135.7 y 135.6, que corresponden al carbono cuaternario del doble enlace (3-C=); una señal doble en  $\delta$  130.7 y 130.6, que se asignó al metino del doble enlace (2-CH); dos señales dobles, una en  $\delta$  98.0 y 97.6 y otra en  $\delta$  97.3 y 97.0, que corresponden a los carbonos acetálicos de los grupos protectores (2 O-CH-O); dos señales simples en  $\delta$  69.1 y 68.9, que son causadas por el carbono vecino al hidroxilo (1-CH<sub>2</sub>); dos señales dobles, una en  $\delta$  62.4 y 62.2 y la otra en  $\delta$  58.1 y 58.0 debidas al metileno vecino a oxígeno (2 O-CH<sub>2</sub>); dos señales sobrepuestas, una doble en  $\delta$  62.0 y 61.1 y la otra simple en  $\delta$  61.9, que se asignaron a los carbonos de los metilenos vecinos al oxígeno de los grupos protectores (2 O-CH<sub>2</sub>) y tres señales adicionales, una en  $\delta$  30.4 y 30.3, otra en  $\delta$  25.3 y 25.2 y la otra en  $\delta$  19.2 y 19.1, 19.0 y 18.9 que corresponden a los metilenos de los grupos protectores (6 CH<sub>2</sub>).

Los estudios de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT indicaron dos metinos y siete metilenos y también en este caso los estudios en resonancia de correlación heteronuclear (HETCOR) fueron muy útiles para la asignación estructural.

Como ya se ha comentado (Esquema 25, página 38) en las estrategias de síntesis que serán exploradas se tiene la necesidad de mesilar algunos compuestos

intermediarios para continuar nuestro desarrollo metodológico. Por consiguiente, se consideró que la mesilación o la tosilación del compuesto **120** resultaría sencilla aplicando la metodología ya conocida que de forma espontánea daría lugar a la ciclización de **121**, para producir el sistema de dihidrofurano **116** (página 116).

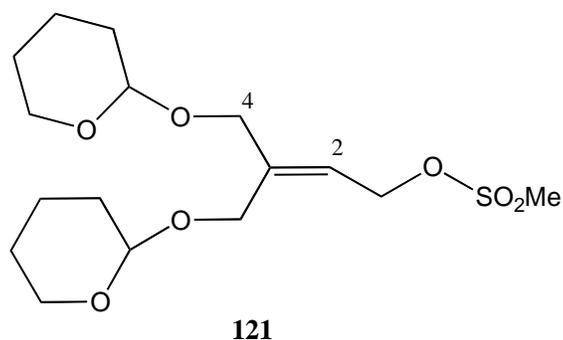


Figura 20: Mesilato **121** del 4-(Tetrahidropiraniloxi)-3-(tetrahidropiraniloximetil)-2-butenol **120**

El alcohol **120** se intentó mesilar y/o tosilar por los métodos descritos en la literatura, sin embargo siempre se obtuvo un crudo de reacción compuesto de un número grande de productos, que resultó difícil de separar y caracterizar en cada uno de los experimentos.

Por ejemplo, cuando se trató **120** con cloruro de mesilo o cloruro de tosilo en medio básico ( $\text{Et}_3\text{N}$  ó  $\text{NaH}$ ), disuelto en diclorometano seco y agitación a temperatura ambiente durante varios días, el crudo de reacción obtenido mostró (por cromatografía en capa fina) ser muy complejo y la purificación por cromatografía en columna no permitió identificar los compuestos mesilado ó tosilado **121**, ni tampoco el producto de ciclización **116** (página 116).

Como en todos los experimentos realizados con el compuesto **120**, se logró aislar un compuesto que se propuso como el éter simétrico **128** formado por la mesilación del alcohol **120** seguido por una reacción de desplazamiento

intermolecular por una segunda molécula del alcohol **120** (reacción de Williamson).

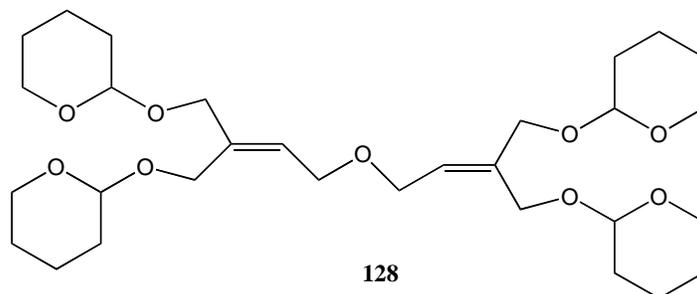


Figura 21: Dímero **128** del 4-(Tetrahidropiraniloxi)-3-(tetrahidropiraniloximetil)-2-butenol **120**

Sin embargo, la asignación no era del todo segura debido a la complejidad de su espectro de RMN  $^1\text{H}$  ocasionada por los grupos tetrahidropirani. Por consiguiente, se hicieron las transformaciones siguientes con el propósito de caracterizar indirectamente este compuesto. Se puso a reaccionar a temperatura ambiente el supuesto compuesto **128** en metanol y HCl conc. catalítico para hidrolizar los acetales, seguido del tratamiento de la mezcla de reacción obtenida y sin purificar con anhídrido acético en piridina y agitación a temperatura ambiente. Se aisló y caracterizó el compuesto **129** que presentó las propiedades espectroscópicas siguientes.

En el espectro de IR se observó una banda ancha e intensa en  $1738\text{ cm}^{-1}$  que se asignó a los grupos carbonilo.

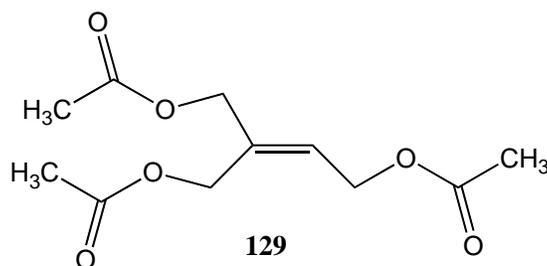


Figura 22: Acetato de *bis*-(3,3-acetiloximetil)-2-propenilo **129**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal triple ubicada en  $\delta$  5.86,  $J=6.72$  Hz, que asignamos al protón vinílico, acoplada con el metileno vecino para dar una señal doble aparecida en 4.74,  $J=6.72$  Hz; dos señales simples anchas ubicadas en  $\delta$  4.69 y 4.61 relacionados a los otros dos metilenos y tres señales simples en 2.09, 2.08 y 2.07 debidas a los metilos.

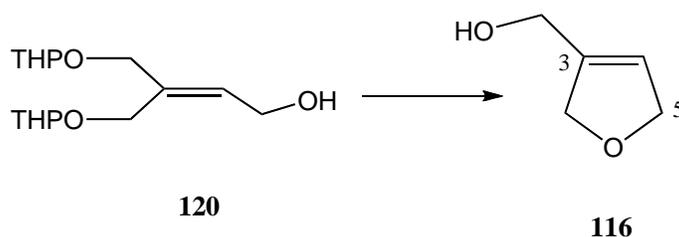
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostró tres señales para los carbonilos en  $\delta$  170.6, 170.5 y 170.4; dos señales para los carbonos del doble enlace en  $\delta$  133.6 y 127.9; tres señales para los carbonos de los metilenos en  $\delta$  65.3, 59.8 y 59.4 y finalmente, dos señales para los metilos en  $\delta$  20.7 y 20.6.

Los estudios de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT indicaron un metino, tres metilenos y dos metilos. Los estudios de correlación heteronuclear (HETCOR) confirmaron los resultados.

En el EM se observó  $M^++1$  en  $m/z$  245, además se observaron tres fragmentos muy abundantes: pico base  $m/z$  185 ( $M^+-\text{AcO}$ , 100%), 142 (185-Ac) y 82 (142-AcO).

Con los datos presentados se confirmó indirectamente la presencia del éter simétrico **128**.

Tabla 5. Preparación del 2,5-dihidrofurano **116** a partir de **120** bajo condiciones diferentes de reacción.

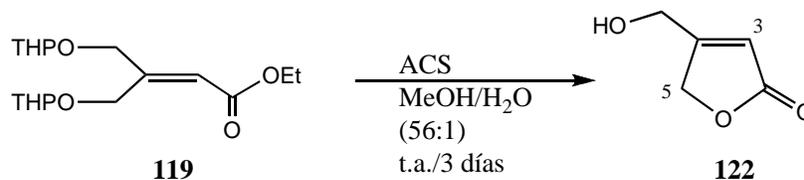


Exp. No.	Sustrato y reactivos (Eq. Mol.)	Tiempo (temp.)	Resultados: No. de compuesto (%)
1 <sup>58a</sup>	Sustrato (1.0), MsCl (1.2), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0), Et <sub>3</sub> N (0.05).	4h (2 °C)	Productos de descomposición
2 <sup>58b</sup>	Sustrato (1.0), TsCl (1.2), Ag <sub>2</sub> O (1.5), KI (0.2).	(2 °C (2 h) y t.a. (4 h)	Productos de descomposición
3 <sup>58b</sup>	Sustrato (1.0), TsCl (1.0), Ag <sub>2</sub> O (1.5), KI (0.2).	2 °C (2 h)	Mezcla (38%) y TsCl (11.4%)
4 <sup>58b</sup>	Sustrato (1.0), TsCl (1.2), Ag <sub>2</sub> O (1.5), KI (0.2).	2, 21 y 24h (2 <sup>o</sup> C, TA reflujo resp.)	TsCl (25.2 %)
5 <sup>58a</sup>	Sustrato (1.0), TsCl (1.2), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0), Et <sub>3</sub> N (0.05).	2 °C (3 h) y t.a. (9 días)	<b>120</b> (53%) y TsNEt <sub>2</sub> (%) y Mezcla (2.1%)
6 <sup>58c,5e</sup>	Sustrato (1.0), TsCl (1.2), DMAP (1.1), Et <sub>3</sub> N (1.0).	t.a. (6 h)	TsNEt <sub>2</sub> (%) y Mezcla (3.1%)
7 <sup>58d</sup>	Sustrato (1.0), TsCl (1.2), NaH (1.1).	2 °C (1 h), 78 °C (4 h) y t.a. (1 h)	Productos de descomposición
8 <sup>58a</sup>	Sustrato (1.0), TsCl (2.1), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.1), Et <sub>3</sub> N (0.1).	2 °C (2 h) y t.a. (5 días)	Mezcla (5.5%)

<sup>58</sup> a) Tanabe, Y.; Yamamoto, H.; Yoshida, Y.; Miyawaki, T.; Utzumi, N. Practical and safe sulfonylation of 2-alkenyl and 2-alkenyl alcohols using the combined bases of a catalytic amount of tertiary amine and potassium carbonate, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 297-300. b) Bouzide, A.; Sauve, G. Silver (I) oxide mediated highly selective monotosylation of symmetrical diols. Application to the synthesis of polysubstituted cyclic ethers, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2329-2332, c) Hwang, C. K.; Li, W. S.; Nicolaou, K. C. Reactions of hydroxyl groups with tosylchloride-dimethylaminopyridine system. Direct synthesis of chorides from hydroxycompounds, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2295-2296, d) Kochi, J-K.; Hammond, G. S. Benzyl tosylates. I. Preparation and properties, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3443-3444, e) Zheng, X.; Huang, P-Q.; Ruan, Y-P.; Lee, A. W. M.; Chan, W. H. A new approach for asymmetric synthesis of (R)-3-methylpyrrolidine alkaloids from (S)-malic acid, *Nat. Prod. Lett.* **2002**, *16*, 53-56.

Resulta evidente al observar la tabla 5 que los resultados no fueron satisfactorios usando esta metodología.

La otra transformación del compuesto **119**, según se muestra en el Esquema 61 (página 96), es convertirlo a la butenólida **122**. Por consiguiente, el compuesto **119** se puso a reaccionar a temperatura ambiente en metanol/agua (56:1) con ácido canforsulfónico durante 3 días.<sup>59</sup> El crudo de reacción obtenido fue purificado por cromatografía en columna. De esta forma se preparó la butenólida **122** en 81% de rendimiento como un sólido ligeramente amarillo.



Esquema 65: 4-Hidroximetil-2,5-dihidrofuran-2-ona **122**

En el espectro de IR se observó en  $3403\text{ cm}^{-1}$  la absorción característica del grupo oxhidrilo; dos bandas, una de mediana intensidad y la otra muy intensa en  $1780$  y  $1743\text{ cm}^{-1}$  originadas por el grupo carbonilo de la lactona y una banda débil en  $1641\text{ cm}^{-1}$  asignada al doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple en  $\delta$  6.03, que corresponde al protón vilílico (3-CH); dos señales dobles no bien definidas ubicadas en  $\delta$  4.86,  $J=1.77\text{ Hz}$  y en 4.58,  $J=1.47\text{ Hz}$  que se asignaron al metileno de la lactona (5- $\text{CH}_2$ ) y al metileno base del alcohol, respectivamente.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presentó una señal en  $\delta$  173.1 atribuido al carbonilo de la butenólida, dos señales en  $\delta$  169.3 y 114.8 que corresponden a los carbonos del doble enlace y otras dos señales en  $\delta$  70.4 y 58.4 debidas a los metilenos vecinos a oxígeno (5- $\text{CH}_2$ ) y ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), respectivamente.

<sup>59</sup> Linclau, B.; Boydell, A. J.; Clarke, Ph. J.; Horan, R.; Jacquet, C. Efficient desymmetrization of "pseudo"  $-C_2$ -symmetric substrates: Illustration in the synthesis of a disubstituted butenolide from arabitol, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1821-1826.

En el EM se observó  $M^+ + 1$  (115), el pico base en  $m/z$  85 ( $M^+ - 31$ ), por la pérdida de  $H_2C=OH^+$ .

Las señales espectroscópicas obtenidas por nosotros no muestran similitud con las informadas recientemente por Balasubramanian,<sup>60</sup> sin embargo, consideramos que nuestros resultados están de acuerdo con lo descrito para estos sistemas.<sup>61</sup> Por ejemplo Balasubramanian informa una banda en  $1720\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo y nosotros describimos dos señales  $1780$  y  $1743\text{ cm}^{-1}$  para el mismo grupo.

Adicionalmente se aisló y caracterizó la butenólida aún protegido **130** en 3.2% de rendimiento. En el espectro de IR presentó dos bandas muy intensas en  $1777$  y  $1747\text{ cm}^{-1}$  características del carbonilo de la butenólida y una absorción de mediana intensidad en  $1648\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al doble enlace carbono/carbono.

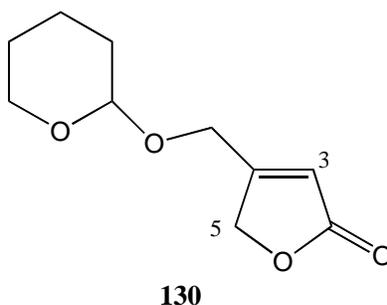


Figura 23: 4-(Tetrahidropiraniloximetil)-2,5-dihidrofuran-2-ona **130**

En el espectro de RMN  $^1H$  se observó una señal quintuple en  $\delta$  6.03,  $J=1.74\text{ Hz}$ , que corresponde al metino de la butenólida (3-CH); cinco señales poco definidas (5H) en  $\delta$  4.87, 4.68, 4.62, 4.41 y 4.36 atribuidas a dos metilenos de la butenólida y al metino acetálico del grupo protector; dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.82 y 3.55 que se asignan al metileno vecino al oxígeno del grupo protector

<sup>60</sup> Balasubramanian, R. P.; Moss, D. K.; Wyatt, J. K.; Spence, J. D.; Gee, A.; Nantz, M. H. Methylation-ring opening of 3,3-disubstituted 2,3-epoxy alcohols. Synthesis of chiral quaternary fragments for assembly of briaran diterpenes, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7429-7444.

<sup>61</sup> Avram, M.; Mateescu, G. H., *Infrared Spectroscopy*, Wiley Interscience, New York, **1966**, p 432.

(OCH<sub>2</sub>) y otra señal múltiple entre  $\delta$  1.87 y 1.54 debida a los metilenos adicionales de la protección (3 CH<sub>2</sub>).

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C presentó una señal en  $\delta$  173.5, que se atribuye al carbonilo de la butenólida; dos señales en  $\delta$  166.8 y 115.7, que se asignan a los carbonos del doble enlace; una señal en 98.7, que corresponde al carbono acetálico del grupo protector (O-CH-O); tres señales en  $\delta$  71.4, 62.6 y 62.4, debidas a los metilenos vecinos a oxígeno (5-CH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>OTHP) y (O-CH<sub>2</sub>) y, finalmente, otras tres señales en  $\delta$  30.2, 25.1 y 19.1 que fueron asignadas a los metilenos adicionales del grupo protector (3 CH<sub>2</sub>). Estudios de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT indicaron dos metinos y seis metilenos.

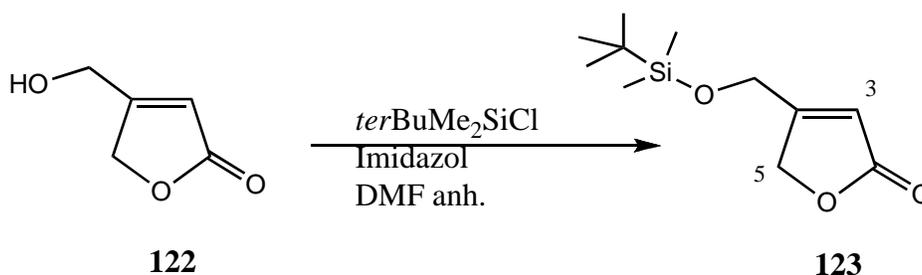
En el EM se observó M<sup>+</sup>+1(199) y el pico base en m/z 85 (M<sup>+</sup>-THP, 100%).

Habiendo preparado de esta forma la butenólida **122**, se procedió a protegerla como éter de silicio. Así, el compuesto **122** se hizo reaccionar con cloruro de *ter*-butildimetilsilicio en dimetilformamida anhidra y agitación a temperatura ambiente durante 18 h induciendo la reacción con imidazol.<sup>62</sup> El crudo de reacción formado se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo el compuesto **123** en 77.5% de rendimiento como un líquido incoloro que en el espectro de IR mostró dos absorciones muy intensas en 1779 y 1747 cm<sup>-1</sup> del grupo carbonilo y una banda fina de mediana intensidad en 1650 cm<sup>-1</sup> que corresponde al doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observaron tres señales de multiplicidad poco definidas que integraron para 1H, 2H y 2H en  $\delta$  5.66, 3.96 y 3.64, respectivamente, que se asignaron al protón vinílico (3-CH), y a los dos metilenos del compuesto y dos señales simples en 0.83 y -0.14 que corresponden al *ter*butilo y a los metilos unidos al silicio.

---

<sup>62</sup> Cunico, R. F.; Bendell, L. The triisopropylsilyl group as a hydroxyl-protecting function, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.



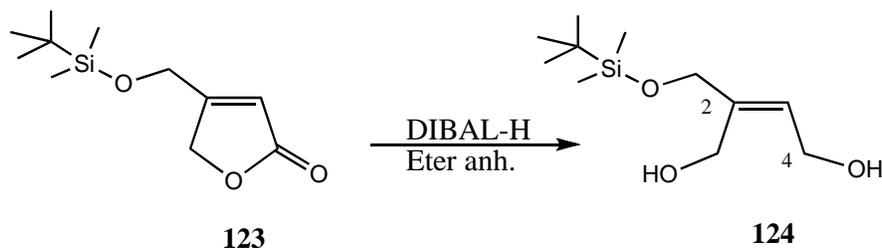
Esquema 66: 4-(*ter*Butildimetilsililoximetil-2,5-dihidrofuran-2-ona **123**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presentó una señal doble en  $\delta$  172.8 y 172.6, relacionada al carbonilo de la lactona; dos señales dobles en  $\delta$  169.3 y 168.9, 114.8 y 114.7, que corresponden al doble enlace; dos señales también dobles en  $\delta$  70.4 y 70.3, 59.3 y 59.2, que se asignan a los dos metilenos y, finalmente, tres señales simples en  $\delta$  25.7, 18.2 y  $-5.7$ , dos causadas por los metilos y el carbono cuaternario del grupo *ter*butilo, y la otra por los metilos unidos al silicio, respectivamente.

En el EM se observó el ión molecular  $\text{M}^+$  a 228, un fragmento  $m/z$  171 ( $\text{M}^+ - \text{terBu}$ ) el cual pierde una molécula de hidrógeno y da un fragmento  $m/z$  55 ( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^+$ , 100%).

Teniendo protegido el butenólido como éter de silicio, se procedió a reducir selectivamente al carbonilo de la lactona sin modificar el doble enlace. Se siguió el procedimiento descrito por Corey<sup>57</sup> para reducir selectivamente ésteres propargílicos. Así, se hizo reaccionar el compuesto **123** con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) a 0 °C en hexano seco durante 4 h. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo el diol **124** en 67.5% de rendimiento, como un líquido incoloro cuyas características espectroscópicas son las siguientes.

En el espectro de IR mostró una absorción intensa y ancha en  $3343\text{ cm}^{-1}$  debida al grupo oxhidrilo del diol y la ausencia de la señal del carbonilo.



Esquema 67: 2-(*ter*Butildimetilsililoximetil)but-2-en-1,4-diol **124**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal triple en  $\delta$  5.75,  $J=6.75$  Hz, que corresponde al protón vinílico (3-CH); tres señales simples algo anchas que integran para seis protones en  $\delta$  4.10, 4.04 y 4.01, que se asignan a los tres metilenos del compuesto; una señal doble muy ancha en  $\delta$  3.09, que desaparece por intercambio con agua deuterada que se atribuye a los grupos oxhidrilos y finalmente dos señales simples ubicadas en  $\delta$  0.89 y 0.00, que corresponden al grupo *ter*butilo y a los metilos unidos al silicio, respectivamente.

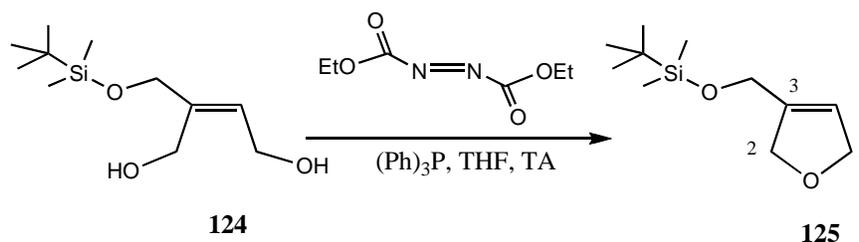
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presentó dos señales en  $\delta$  141.3 y 126.8, relacionadas a los carbonos del doble enlace; tres señales en  $\delta$  66.1, 58.5 y 58.1 que corresponden a los metilenos y, finalmente, otras tres señales en  $\delta$  26.0, 18.5 y – 5.3 correspondientes a los metilos y al carbono cuaternario del grupo *ter*butilo y los metilos sobre silicio.

En el EM se observó  $M^++1$  a 233, el pico base se observó a  $m/z$  75 (100%).

Como se describió anteriormente, la preparación del mesilato ó del tosilato no fue posible y por consiguiente no se pudo usar esta ruta para realizar la ciclación y obtener el dihidrofurano **125**. Por tal motivo recurrimos al procedimiento de Mitsunobu para lograr la obtención del dihidrofurano **125**. Se siguió el procedimiento descrito recientemente por Argade<sup>63</sup> aplicado a sustratos

<sup>63</sup> Deshpande, A. M.; Natu, A. A.; Argade, N. P. A new strategy for the synthesis of furan-3,4-dicarboxylic acid, *Synthesis* **2002**, 1010.

semejantes al nuestro. Se hizo reaccionar el diol **124** en tetrahidrofurano seco con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo a temperatura ambiente durante 2 días. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo el dihidrofurano **125** en 45% de rendimiento como un líquido incoloro y volátil. El espectro de IR mostró las tres absorciones intensas a 2954, 2928 y 2855  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al enlace carbono/hidrógeno.



Esquema 68: 2-(*ter*Butildimetilsililoximetil)-2,5-dihidrofurano **125**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal ancha a  $\delta$  5.41, que integró para un protón que se asignó al protón vinílico (4-CH); una simple y ancha en  $\delta$  4.57, para cuatro protones que se atribuyen a los metilenos del dihidrofurano; otra señal simple y ancha en  $\delta$  3.94 que se relaciona al metileno exocíclico al anillo y dos señales simples en  $\delta$  0.93 y 0.00 debidas al *ter*butilo y los metilenos unidos al silicio.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presentó dos señales en  $\delta$  141.3 y 120.9, debidas a los carbonos del doble enlace; tres señales en  $\delta$  76.2, 75.6 y 59.7, que corresponden a los metilenos y finalmente otras tres señales en  $\delta$  26.4, 18.8 y  $-5.0$  que se asignan a los metilos y al carbono cuaternario del grupo *ter*butilo y los metilos sobre silicio. Los estudios de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT indicaron un metino, tres metilenos y dos metilos. Los estudios de correlación heteronuclear (HETCOR) corroboraron los resultados anteriores (Figura 24). Como puede observarse los resultados en esta estrategia fueron positivos y se obtuvo el dihidrofurano **125**.

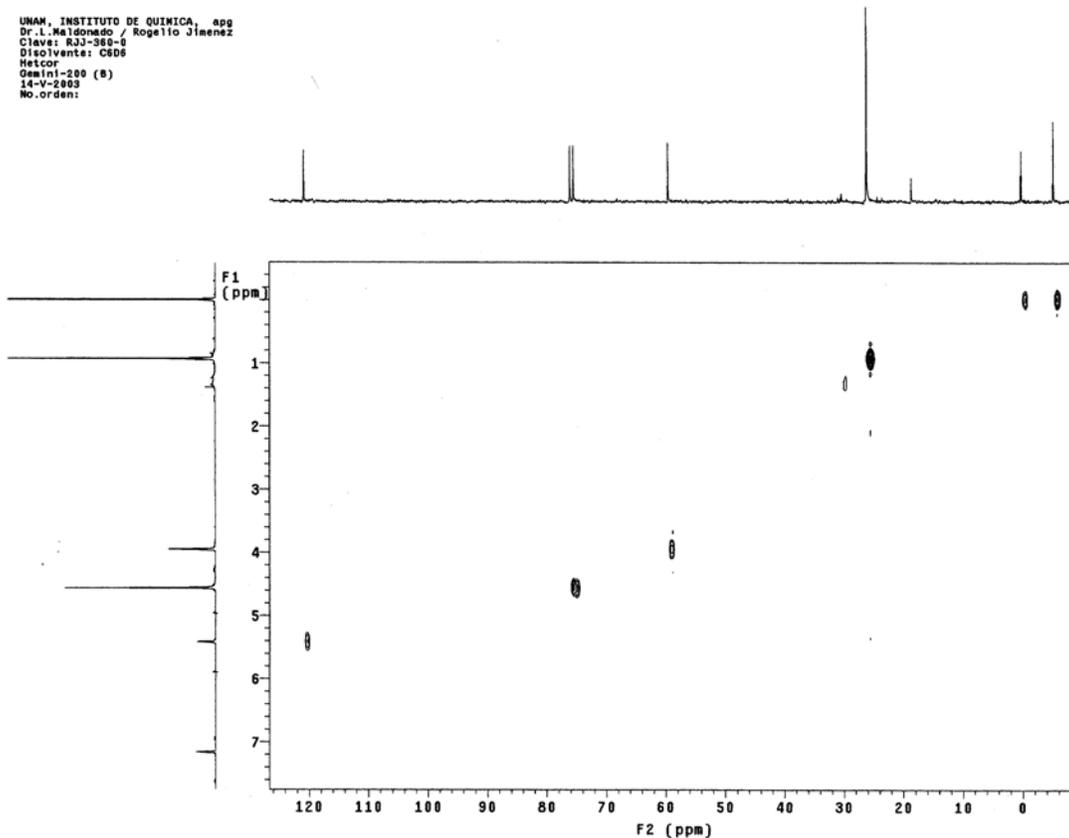
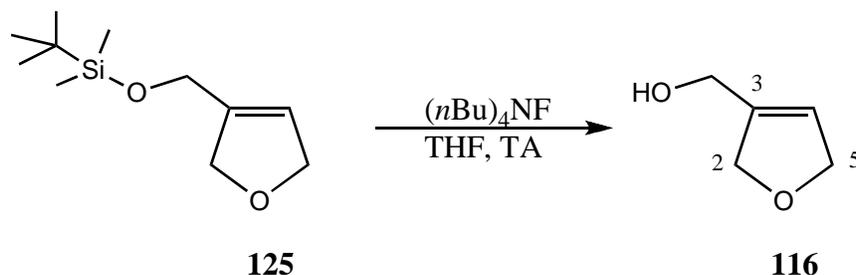


Figura 24: Estudios de correlación heteronuclear (HETCOR) de 2-(*ter*Butildimetilsililoximetil)-2,5-dihidrofurano **125**

En seguida se desprotegió el alcohol para continuar con nuestra estrategia. El procedimiento seguido fue el descrito por Corey<sup>64</sup> para hidrolizar éteres de silicio. Se disolvió **125** en tetrahidrofurano seco y se trató a temperatura ambiente con fluoruro de tetrabutylamonio a temperatura ambiente por 6 h. Se obtuvo el producto de hidrólisis **116** en 85% de rendimiento, como un líquido incoloro y volátil, cuya banda más importante en el espectro de IR, fue la absorción muy intensa a 3385  $\text{cm}^{-1}$  del grupo hidroxilo.

<sup>64</sup> Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. Protection of hydroxyl groups as *ter*-butyldimethylsilyl derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

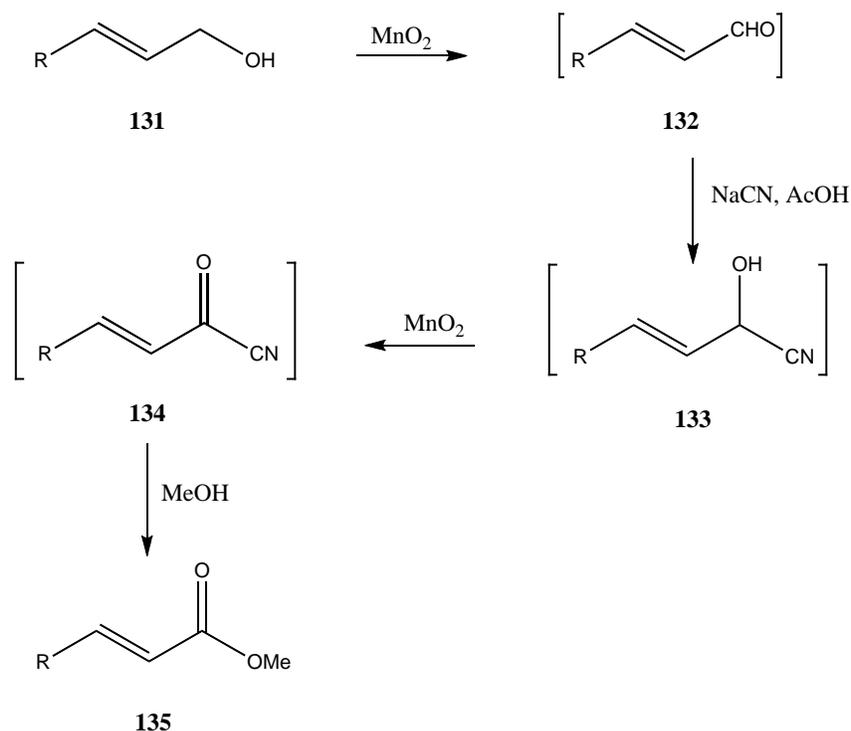


Esquema 69: 3-(Hidroximetil)-2,5-dihidrofurano **116**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaron tres señales anchas de multiplicidad poco definida en  $\delta$  5.77 (1H), 4.66 (4H y 4.28 (2H), que corresponden al metino y las otras dos a los metilenos del sistema heterocíclico. Finalmente una señal ancha en  $\delta$  2.52 que desaparece por intercambio con agua deuterada y que corresponde al oxhidrilo.

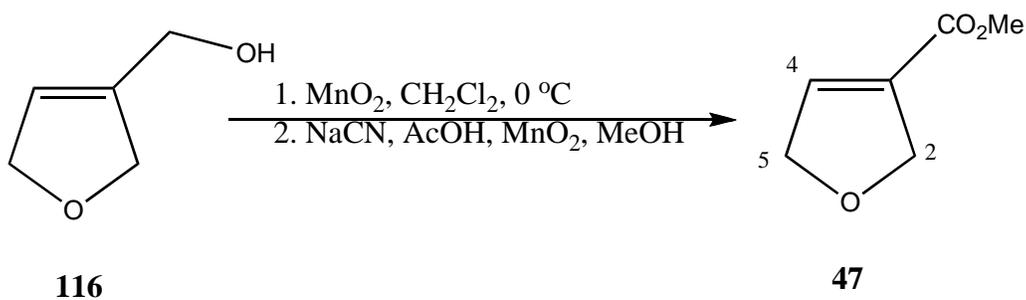
Para concluir la síntesis de **47**, en principio es necesario oxidar **116** al ácido carboxílico correspondiente seguido de su esterificación. Sin embargo, esta secuencia presenta los problemas de las cantidades limitadas de **116** con que se contaba, el manejo de compuestos potencialmente solubles en agua (particularmente el ácido carboxílico intermediario) y la esperada alta volatilidad de **47**. Afortunadamente, existe un método que permite efectuar la transformación buscada ( $\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCO}_2\text{Me}$ ) en un solo matraz y una operación sintética y fue el que utilizamos. Este método, que se aplica sólo a alcoholes alílicos y bencílicos, se debe a Corey<sup>65</sup> y se muestra de una forma general para alcoholes alílicos en el Esquema 70.

<sup>65</sup> Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. New methods for the oxidation of aldehydes to carboxylic acids and esters, *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616-5617.



Esquema 70: Método de Corey para convertir alcoholes alílicos en ésteres metílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados

La aplicación de las condiciones generales de Corey al caso de **116** procedió sin incidentes para dar en 58% de rendimiento el éster insaturado **47**. Es importante subrayar que para alcanzar este rendimiento es necesario no calentar y usar presión reducida (150-200 mm Hg) durante la eliminación del disolvente empleado en la reacción de Corey ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), ya que **47** es extremadamente volátil.



Esquema 71: 3-(Carbometoxi)-2,5-dihidrofurano **47**

En el espectro de IR de **47** muestra la banda de carbonilo del éster insaturado en  $1737\text{ cm}^{-1}$ ; de doble ligadura en  $1646\text{ cm}^{-1}$  y las debidas a la unión C-O-C en  $1273$  y  $1253\text{ cm}^{-1}$ .

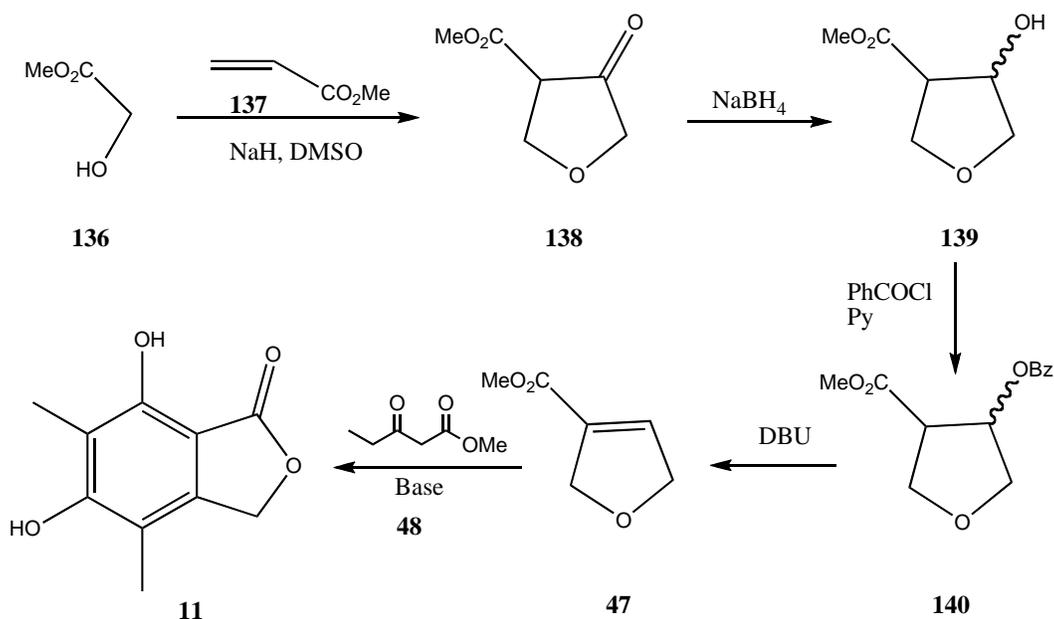
En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra una señal triple en  $\delta$  6.85,  $J=2$  Hz, debida al protón vinílico acoplado a los metilenos; una señal simple en  $\delta$  4.81, que integra para cuatro protones y por lo tanto corresponde a la sobreposición de los dos metilenos de la molécula y un singulete en  $\delta$  3.78, para el metilo del éster.

Los seis carbonos de **47** se observan en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en  $\delta$  162.9 (C=O), en  $\delta$  138.1 y 132.8 (C=C), en  $\delta$  76.1 y 74.0 (2  $\text{CH}_2\text{O}$ ) y en  $\delta$  51.7 ( $\text{OCH}_3$ ).

Finalmente, el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT mostró que **47** contiene un metino, dos metilenos y un metilo de acuerdo con su estructura.

Simultáneamente a la exploración de la síntesis de **47** antes descrita, se diseñó una ruta alterna más breve que se presenta a continuación. El plan consistió en utilizar como materia prima el compuesto conocido **138**.

Nótese que **138** contiene el esqueleto y todos los átomos de carbono presentes en **47**, por lo que en principio, al hacer los cambios funcionales apropiados, se podría prepararlo como se muestra en el Esquema 38.



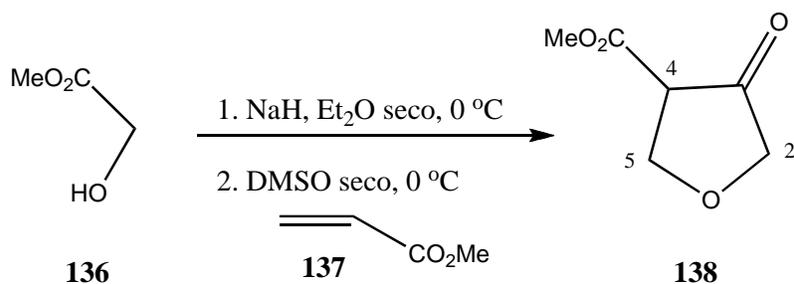
Esquema 72: Síntesis alternativa de **47** a partir del cetoéster tetrahydrofuránico **138**

De acuerdo al procedimiento de Dowd<sup>66</sup> se generó el alcoholato de **136** con NaH en Et<sub>2</sub>O y agitación a 0 °C y se atrapó con acrilato de metilo **137**. Se trabajó la mezcla de reacción y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener **138** en 78% de rendimiento como un aceite incoloro que solidifica por enfriamiento en el refrigerador.

En el espectro de IR **138** muestra bandas de carbonilo de cetona sobre anillo de cinco miembros en 1773 cm<sup>-1</sup> y de éster en 1731 cm<sup>-1</sup>.

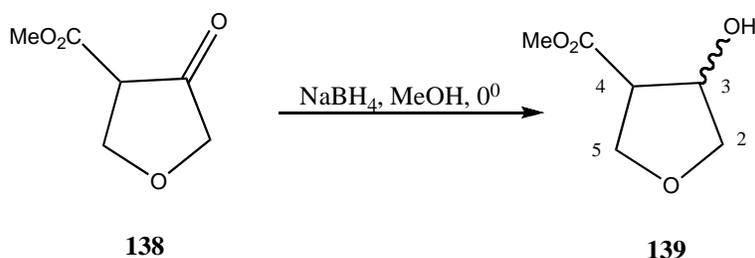
En su espectro de RMN <sup>1</sup>H muestra una señal doble de doble en δ 4.48, *J*=8.2 Hz, y *J*=8.4, Hz atribuido al metino; un sistema AB en δ 4.00, *J*=17 Hz, asignado al metileno α al C=O; una señal simple en δ 3.79, para el metilo del éster y un triplete en 3.55, *J*=8.4 Hz, debida al otro metileno.

<sup>66</sup> Dowd, P.; Choi, S-Ch. Free radical ring-expansion leading to novel six- and seven-membered heterocycles, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4847-4860.

Esquema 73: 3-Oxo-4-carbometoxitetrahidrofurano **138**

Los seis carbonos de **138** se observan en el espectro de RMN <sup>13</sup>C en  $\delta$  207.3 (C=O), en  $\delta$  166.9 (O-C=O), en  $\delta$  70.6 y 69.3 (H<sub>2</sub>C-2 y H<sub>2</sub>C-5), en  $\delta$  53.1 (HC) y en  $\delta$  52.8 (OCH<sub>3</sub>). Finalmente, el espectro de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT mostró que **138** contiene un metino, dos metilenos y un metilo, lo cual está de acuerdo con la estructura.

El cetoéster **138** se redujo con NaBH<sub>4</sub> en MeOH y agitación a 0 °C durante 4.5 h. Se destruyó el exceso de reductor con acetona y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se aisló el crudo de reacción y se purificó por cromatografía en columna para obtener el hidroxiéster **139** en 36% de rendimiento.

Esquema 74: 3-Hidroxi-4-carbometoxitetrahidrofurano **139**

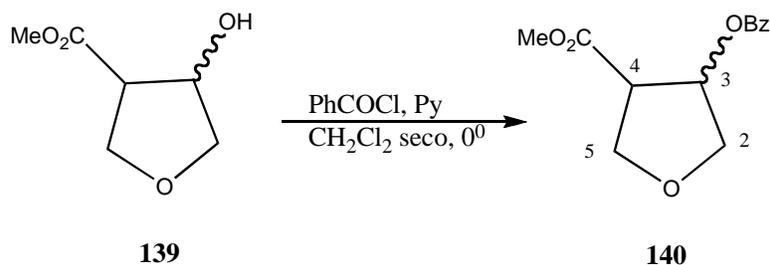
En el espectro de IR **139** (*trans*, más polar) mostró una banda en  $3408\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración del hidroxilo y en  $1734\text{ cm}^{-1}$  la correspondiente al carbonilo del éster. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal múltiple en  $\delta$  4.62 (1H), que se asignó al protón carbinólico; un sistema ABX en  $\delta$  4.09 (2H),  $J_{AB}=1.8\text{ Hz}$  y  $J_{AX}=J_{BX}=8.4\text{ Hz}$ , debido al metileno vecino al oxígeno ( $\text{H}_2\text{C}-2$ ); otro sistema ABX en  $\delta$  3.89 (2H),  $J_{AB}=20\text{ Hz}$ ,  $J_{AX}=3.9\text{ Hz}$  y  $J_{BX}=1.5\text{ Hz}$ , atribuido al otro metileno; una señal simple en  $\delta$  3.76, para el metilo del éster; una señal múltiple en  $\delta$  3.17 (1H), debido al metino base del éster y una señal ancha entre  $\delta$  2.95-3.05 que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y que corresponde al hidroxilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **139** se observaron los seis carbonos en  $\delta$  171.4 (C=O), 75.3, 72.2, 67.6, 52.1 y 49.7.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  **139** (*cis*, menos polar) mostró una señal múltiple en  $\delta$  4.67 (1H), que corresponde al protón carbinólico; un sistema ABX en  $\delta$  4.20 (1H),  $J_{AB}=J_{AX}=J_{BX}=8.1\text{ Hz}$ , debido al metileno vecino al oxígeno ( $\text{H}_2\text{C}-2$ ); tres señales múltiples en  $\delta$  3.95 (2H), entre 3.65-3.75 (1H) y 3.05-3.09 (1H), atribuidos a los metilenos y al metino base del éster, respectivamente; una señal simple en  $\delta$  3.74 para el metilo del éster y una señal ancha entre  $\delta$  2.3-2.4 que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y que corresponde al hidroxilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron los seis carbonos en  $\delta$  172.7 (C=O), 74.9, 74.8, 69.3, 53.4 y 52.2.

La mezcla de alcoholes **139** se trató con cloruro de benzoílo y piridina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. De la mezcla de reacción se obtuvo el derivado benzoilado que se purificó por cromatografía en columna para obtener **140** en 89% de rendimiento como un líquido incoloro y 23% de materia prima.



Esquema 75: 3-Benzoiloxi-4-carbometoxitetrahidrofurano **140**

En el espectro de IR **140** (*cis*) mostró dos absorciones intensas en 1730 y 1722  $\text{cm}^{-1}$  debidas a los carbonilos de los ésteres.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal doble de doble en  $\delta$  8.04 (2H),  $J=8.4$  Hz y  $J=1.5$  Hz, que corresponden a los protones *orto*; dos señales múltiples en  $\delta$  7.59 (1H) y 7.47 (2H), atribuidas a los protones *para* y *meta*, respectivamente; otra señal múltiple en  $\delta$  5.75 (1H), debida al geminal al benzoato; dos señales doble de doble en  $\delta$  4.28 (1H) y 4.15 (1H), que corresponden a los protones vecinos al éter ( $\text{H}_2\text{C}-2$ ), una señal múltiple en  $\delta$  4.00 (2H), atribuída al otro metileno, una señal simple en  $\delta$  3.78 para el metilo del éster y finalmente una señal múltiple en  $\delta$  3.32 (1H), debida al metino base del éster.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **140** se observaron las señales siguientes:  $\delta$  171.8 y 166.1 (2 O-C=O), 133.4, 130.2, 129.7, 128.44, 77.4, 73.4, 70.0, 52.5 y 51.0. El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT mostró cinco metinos, dos metilenos y un metilo.

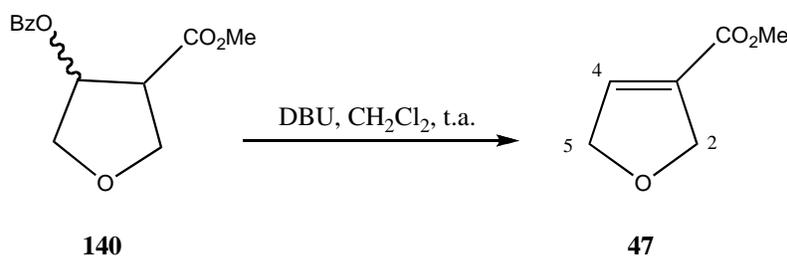
En el espectro de IR **140** (*trans*) mostró dos bandas intensas en 1730 y 1725  $\text{cm}^{-1}$  debidas a los carbonilos de los ésteres.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal doble de doble en  $\delta$  7.99 (2H),  $J=8.4$  Hz y  $J=1.5$  Hz, que se asignó a los protones *orto*; dos señales múltiples en  $\delta$  7.58 (1H) y 7.44 (2H), atribuidas a los protones *para* y *meta*, respectivamente, una señal múltiple en  $\delta$  5.77 (1H), debida, al protón geminal al benzoato; una señal

triple en  $\delta$  4.34 (1H),  $J=9.3$  Hz y una señal doble de doble en  $\delta$  4.00 (1H),  $J=10.8$  Hz y  $J=1.5$  Hz, que corresponden a los protones vecinos al éter (H<sub>2</sub>C-2); una señal múltiple en  $\delta$  4.17 (2H) atribuída al otro metileno, una señal simple en  $\delta$  3.65, para el metilo del éster y, finalmente, una señal múltiple en  $\delta$  3.42 (1H) debida al metino base del éster.

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C el compuesto **140** mostró las señales siguientes:  $\delta$  169.2 y 165.6 (2 O-C=O), 133.4, 130.2, 129.7, 128.5, 74.8, 73.8, 68.1, 52.1 y 48.3. El espectro de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT mostró cinco metinos, dos metilenos y un metilo.

Teniendo el benzoiloxiéster **140** se hizo la reacción de eliminación con DBU en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y agitación a t.a. por 31 h. El extracto orgánico obtenido se concentró en el rotavapor y sin calentamiento debido a la ya conocida volatilidad del compuesto **47**, el cual se obtuvo en 75% de rendimiento.



Esquema 76: 3-Carbometoxi-2,5-dihidrofurano **47**

Se obtuvieron datos espectroscópicos iguales a los descritos en la página 115.

Teniendo en mano el dihidrofurano **47** se hizo el estudio sistemático para llevar a cabo la adición de Michael con el anión de **48** sobre **47** seguido de la condensación tipo Dieckmann y aromatización y demostrar de esta forma la hipótesis de la estrategia de síntesis de la ftálica **11** (Esquema 60, página 97). Los resultados fueron negativos y se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de los intentos de ciclación-aromatización del dihidrofurano **47** con el  $\beta$ -cetoéster **48**.

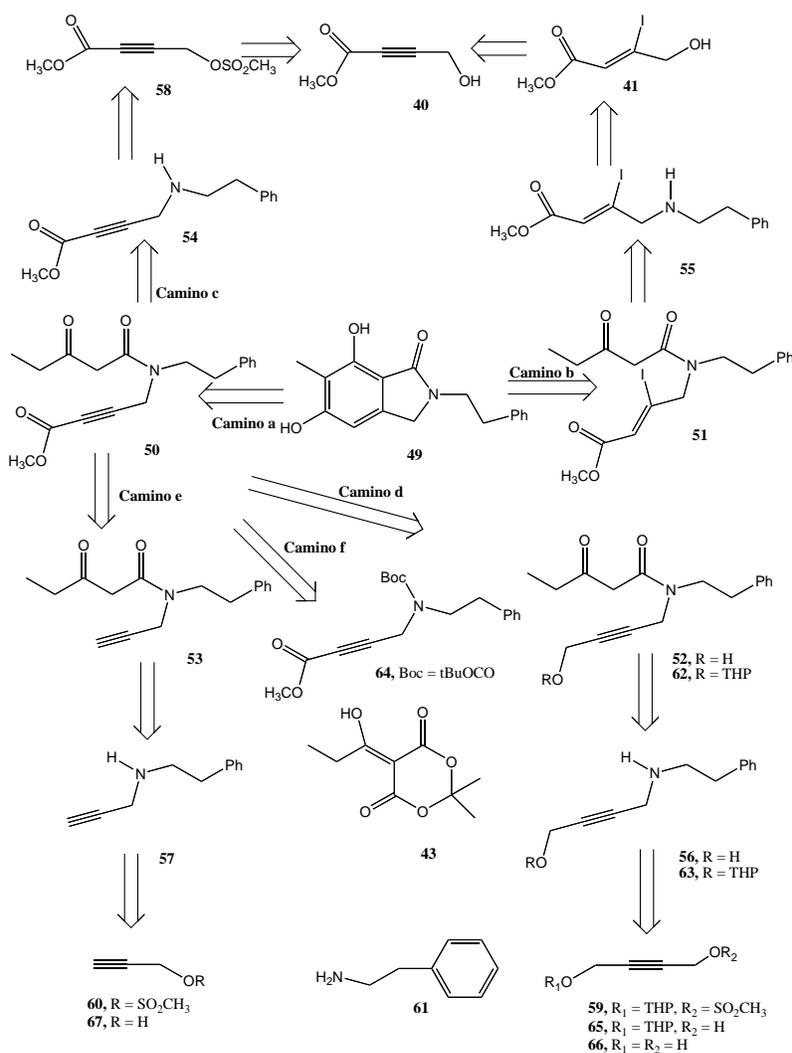
Exp	Condiciones de reacción	Resultados
1	MeONa, MeOH, t.a.	Producto de Adición de Michael
2	MeONa, MeOH, 50-56 °C	_____
3	<i>ter</i> -BuOK, <i>ter</i> -BuOH, 55 °C	_____

## Conclusión

De las tres estrategias de síntesis propuestas y trabajadas en el laboratorio para preparar las ftálicas **11**, solamente en la primera se logró llegar en rendimientos moderado a la ftálica natural, Nidulol demetilado **7**,<sup>15</sup> a partir de los intermediarios abiertos **37** y **38**, página 54. Es importante mencionar que pesar de la baja eficiencia de nuestro método, sin embargo, éste representa la primera síntesis de del metabolito secundario. Los resultados fueron publicados en la referencia citada en el anexo de la tesis.

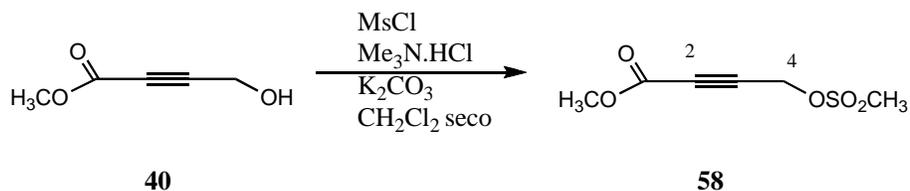
## 2, 3-Dihidro-1 *H*-isoindol-1-onas (ftalimidinas) 49

Como se mencionó al inicio de la discusión de los resultados, la síntesis del sistema heterocíclico de ftalimidina puede pensarse siguiendo estrategias muy similares a las diseñadas para las ftálicas según se muestra en el Esquema 25 para el caso del intermediario clave **50**.



Esquema 25: Estudio retrosintético de ftalimidinas trisustituidas **49** a partir de precursores abiertos adecuadamente sustituidos

La estrategia que se trabajó primero inició con el 4-hidroxibutinoato de metilo **40**, cuyo mesilato **58** se preparó en 80% de rendimiento con cloruro de metansulfonilo y  $K_2CO_3$  en diclorometano y agitación a temperatura ambiente durante 6 h.<sup>58a</sup>



Esquema 77: 4-Metansulfoniloxi-2-butinoato de metilo, **58**

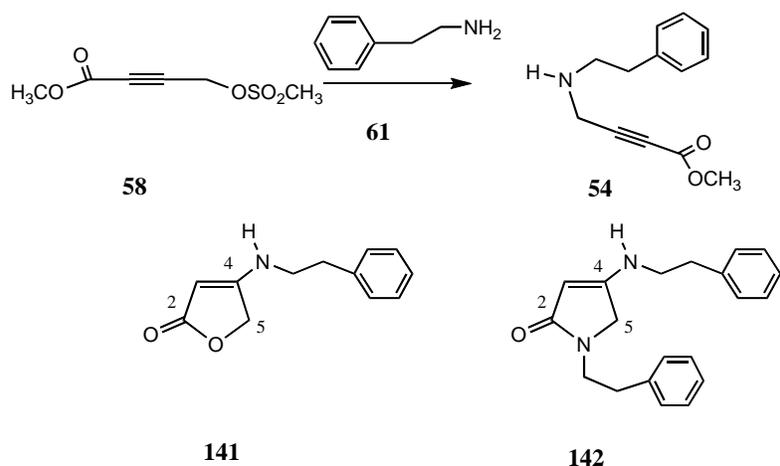
Su espectro de IR muestra en  $2248\text{ cm}^{-1}$  una absorción muy fina e intensa debida al triple enlace del alquino y otra intensa en  $1720\text{ cm}^{-1}$  asignada al carbonilo del éster.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaron señales simples en  $\delta$  4.97, 3.81 y 3.15, atribuidas al metileno, al metilo del éster y al metilo del mesilato, respectivamente. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó la señal del carbonilo a  $\delta$  152.7, dos señales en  $\delta$  80.0 y 78.6 atribuidas a los carbonos  $\beta\text{-C}$  y  $\alpha\text{-C}$  del triple enlace, respectivamente, y tres señales para el metileno y los metilos en  $\delta$  56.1, 53.1 y 39.0.

El mesilato **58**, se hizo reaccionar entonces con fenetilamina **61** en diclorometano seco y agitación por 5 h a  $2\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido de 18 h a t. a.,<sup>67</sup> obteniéndose una mezcla de dos compuestos que se separaron por cromatografía en columna. Sin embargo, ninguno de ellos resultó ser el producto esperado **54**, obteniéndose en su lugar los compuestos **141** y **142**.

El compuesto **141** presentó en el espectro de IR una absorción ancha de mediana intensidad en  $3284\text{ cm}^{-1}$  atribuida a la amina secundaria; una intensa para el grupo carbonilo en  $1714\text{ cm}^{-1}$  y otra en  $1614\text{ cm}^{-1}$  para la doble ligadura.

<sup>67</sup> Procedimiento del laboratorio (Ver parte experimental: 1 eq molar de mesilato y 1.5 eq molares de amina).



Esquema 78: Productos **141** y **142** obtenidos de la reacción del mesilato **58** con la fenetilamina **61**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple en  $\delta$  7.27, asignado a los protones del sistema aromático; una señal ancha en  $\delta$  5.30, que desaparece por tratamiento con agua deuterada debida a la amina secundaria; señales simples en  $\delta$  4.68 y 4.59 asignados al protón vinílico y al 5- $\text{CH}_2$ , respectivamente; una señal cuádruple en  $\delta$  3.42,  $J=6.9$  Hz asignada al metileno  $-\text{HN}-\text{CH}_2$ , y acoplada a una señal triple en  $\delta$  2.91,  $J=7.04$  Hz del  $-\text{CH}_2-\phi$  (Figura 25).

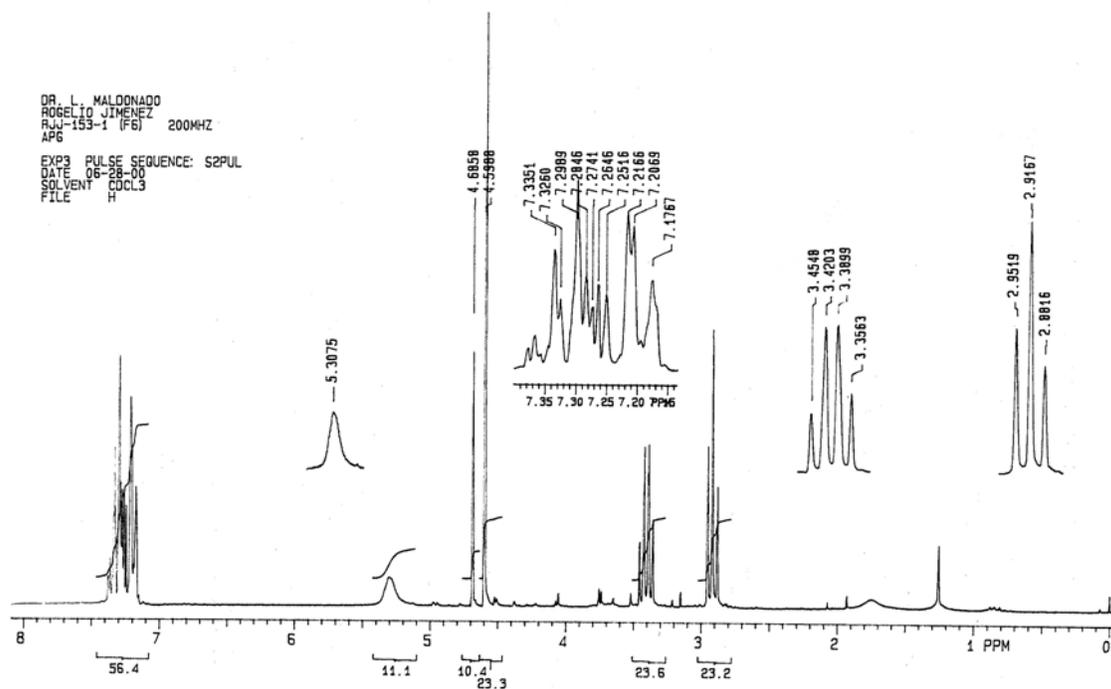


Figura 25: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la furenona **141**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó el carbonilo de la lactona en  $\delta$  175.8, el carbono base del grupo amino en  $\delta$  167.7, el C-*ipso* del sistema aromático en  $\delta$  137.8, tres señales más para el sistema aromático en  $\delta$  128.8, 128.6 y 126.9, una señal para el metino (3-CH) en  $\delta$  81.4 y tres señales para los metilenos en  $\delta$  67.5, 46.1 y 34.7. El experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT mostró claramente la presencia de solo 3 metilenos y 4 metinos.

En el EM el ión molecular  $\text{M}^+$  se encuentra en  $m/z$  203 y el fragmento por pérdida del ión tropilio en  $m/z$  112 (100%).

El compuesto **142** mostró en el espectro de IR una señal ancha de mediana intensidad en  $3294\text{ cm}^{-1}$  debida al grupo NH, una banda doble para el grupo

carbonilo en  $1778$  y  $1675\text{ cm}^{-1}$  y una absorción intensa a  $1613\text{ cm}^{-1}$  atribuida el doble enlace carbono/carbono.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal múltiple entre  $\delta$   $7.37$  y  $7.17$ , debida a los protones de los anillos aromáticos; una señal doble en  $\delta$   $5.40$ ,  $J=2.1\text{ Hz}$ , asignada al  $5\text{-CH}_2$ ; una señal triple en  $\delta$   $4.77$ ,  $J=2.1\text{ Hz}$ , del protón vinílico; una señal triple en  $\delta$   $5.27$ , que desaparece por tratamiento con agua deuterada y asignada al  $\text{NH}$ ; una señal triple en  $\delta$   $3.71$ ,  $J=7.6\text{ Hz}$ , asignada al metileno  $\text{N-CH}_2$  que se encuentra acoplada a otra señal triple en  $\delta$   $2.90$ ,  $J=7.6\text{ Hz}$ , debida al  $\text{-CH}_2\text{-}\phi$  y finalmente una señal cuádruple en  $\delta$   $3.56$ ,  $J=6.5\text{ Hz}$ , ocasionada por el metileno  $\text{HN-CH}_2$ , y una señal triple en  $\delta$   $2.83$ ,  $J=6.9\text{ Hz}$ , atribuida al  $\text{-CH}_2\text{-}\phi$  (Figura 26).

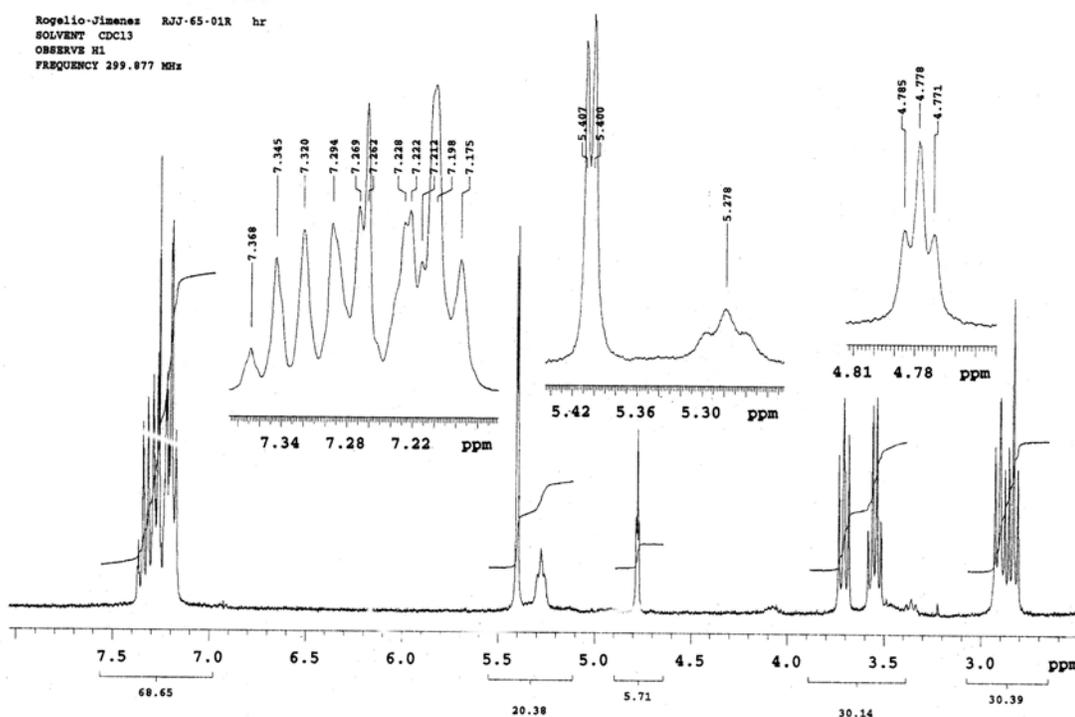


Figura 26: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la pirrolidona **142**

En el EM el ión molecular  $\text{M}^+$  se encuentra en  $m/z$   $306$  y el fragmento debido a la pérdida del ión metiltropilio a  $m/z$   $105$  (100%).

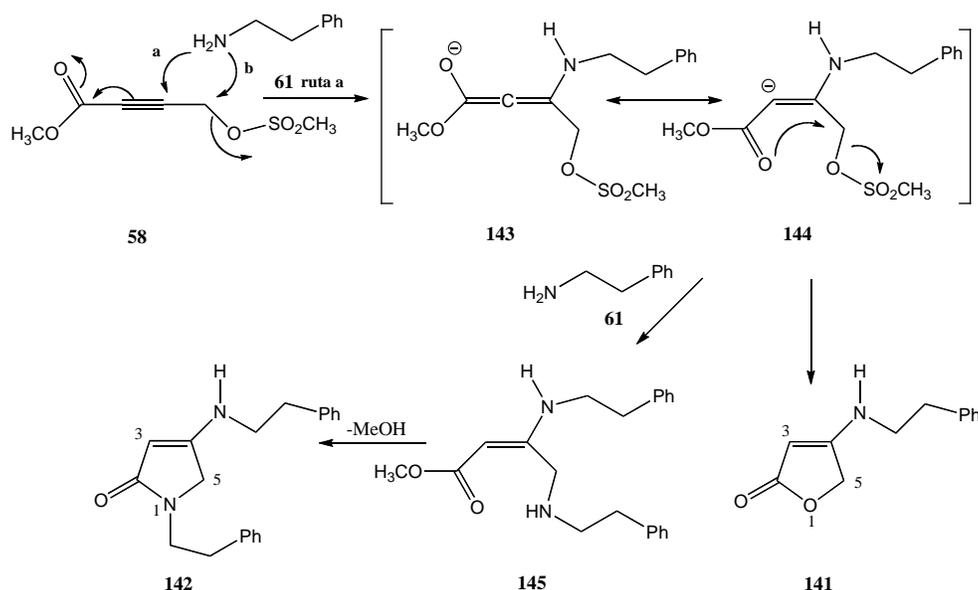
En la literatura<sup>68</sup> se informa que un protón similar a N-CH<sub>2</sub> aparece en  $\delta$  3.80 y el de nuestro compuesto **142** apareció en  $\delta$  3.71.

Una explicación mecanística que justifica la formación de la 2-furanona **141** se muestra en el Esquema 79. La fenetilamina **61** puede desplazar el mesilato en el sustrato **58**, que era lo deseado, ó realizar una adición de Michael al triple enlace. Para el caso de la formación de **141** los resultados obtenidos nos muestran que la última reacción fue la favorecida, lo cual condujo a las estructuras resonantes **143** y **144**, cuyo grupo carbonilo desplazó intramolecularmente el mesilato para dar lugar a la 2-furenona **141**.

Por otro lado para la formación de **142** se sugiere que se obtuvo inicialmente el producto de doble aminación **145**, seguido de lactamización.

---

<sup>68</sup> Baussanne, I.; Chiaroni, A.; Husson, H-Ph.; Riche, C.; Royer, J. R. Diastereoselective *bis*-alkylation of chiral non-racemic  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactams, *Tet. Lett.* **1994**, 35, 3931-3934.

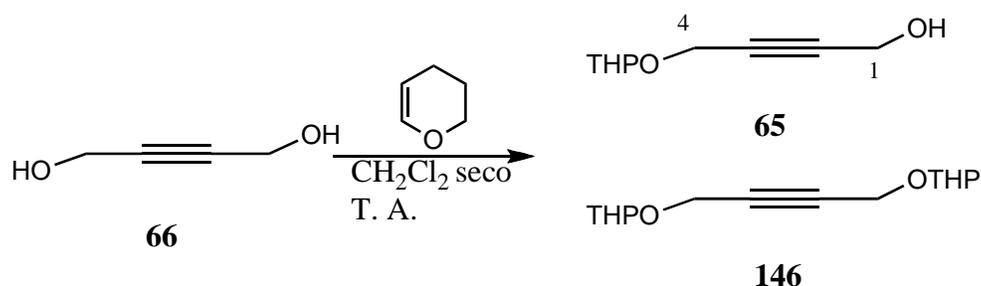


Esquema 79: Compuestos formados por la reacción de **58** con fenetilamina **61**

A fin de evitar la participación de la triple ligadura electrofílica del sustrato **58** durante la reacción con la fenetilamina, se escogió el 2-butino-1,4-diol **66** como materia prima inicial para la siguiente estrategia. La idea consistía en proteger selectivamente uno de los grupos oxidrilo de **66** con dihidropirano, seguido de mesilación del alcohol residual y posterior desplazamiento del mesilato con la fenetilamina **61**. La propionilación de esta amina secundaria **56** con el derivado propionilado del ácido de Meldrum **43**, formaría el alcohol propargílico protegido **62**, cuya desprotección, oxidación y esterificación daría el sustrato **50**.

Así, un equivalente molar de **66** se hizo reaccionar con 0.5 equivalentes molares de 2,3-dihidropirano y *p*toluensulfonato de piridinio como catalizador y agitación a temperatura ambiente en diclorometano seco durante 24 h.<sup>31</sup> El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto monoprotegido **65**, en 63% de rendimiento, como un líquido incoloro. En el espectro de IR se observó una absorción ancha y muy intensa en 3420 cm<sup>-1</sup> asignada a la frecuencia de estiramiento del grupo oxhidrilo y debido a la no

distorsión del momento dipolar del triple enlace por los sustituyentes, no se observó la señal.



Esquema 80: Productos monoprotegido **65** y diprotegido **146** del 2-Butino-1,4-diol **66**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **65** se observó una señal triple en  $\delta$  4.83,  $J=3.43$  Hz, atribuida al protón acetálico (O-CH-O) del THP; una señal múltiple en  $\delta$  4.30 (4H), asignada a los protones vecinos al triple enlace (1-CH<sub>2</sub>) y (4-CH<sub>2</sub>); dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.84 y 3.56, debidas a los protones vecinos al oxígeno del grupo protector (O-CH<sub>2</sub>); una señal ancha en  $\delta$  2.82 que desapareció por intercambio con agua deuterada atribuida al oxhidrilo y una señal múltiple centrado en  $\delta$  1.66 debida a los protones adicionales del grupo protector (3 CH<sub>2</sub>).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó el carbono acetálico (O-CH-O) en  $\delta$  96.73, los carbonos tetrasustituídos del triple enlace en  $\delta$  84.44 y 81.25 y seis señales adicionales en:  $\delta$  61.9, 54.3, 50.8, 30.0, 25.2 y 18.8 debidas a los metilenos.

En esta reacción se obtuvo adicionalmente 31% de rendimiento del producto doblemente protegido **146**, como un líquido incoloro.

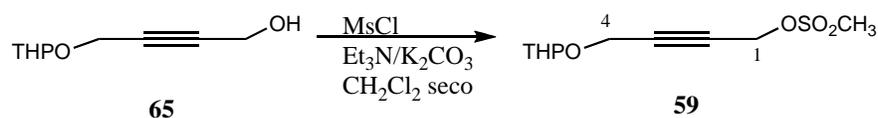
En el espectro de IR lo más relevante fueron las señales de los enlaces C-O del acetal en 1445, 1387, 1264, 1118, 1076 y 1023  $\text{cm}^{-1}$ . Como en el compuesto anterior, no se observó la absorción del triple enlace.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal triple en  $\delta$  4.82,  $J=3.5$  Hz (2H), atribuída a los protones acetálicos (O-CH-O); una señal múltiple en  $\delta$  4.30 (4H), asignada a los protones vecinos al triple enlace (1-CH<sub>2</sub>) y (4-CH<sub>2</sub>); dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.83 y 3.54 (4H), debidas a los protones vecinos a oxígeno del grupo protector (O-CH<sub>2</sub>) y una señal múltiple entre  $\delta$  1.89 y 1.50 (12H), debida a los protones adicionales de los grupos protectores (6 CH<sub>2</sub>).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó el carbono acetálico (O-CH-O) en  $\delta$  96.7, los carbonos tetrasustituidos del triple enlace aparecen como una sola señal en  $\delta$  81.9 y cinco señales adicionales debidas a los metilenos en  $\delta$  61.9, 54.2, 30.1, 25.3 y 18.9. Debido a la simetría del compuesto, los metilenos vecinos al triple enlace (1-CH<sub>2</sub>) y (4-CH<sub>2</sub>), son magnéticamente equivalentes.

Una muestra del diol monoprotegido **65** contaminado con **146**, se hizo reaccionar con cloruro de metansulfonilo en medio básico y agitación a temperatura ambiente en diclorometano seco durante 48 h,<sup>58a</sup> obteniendo una mezcla del 1,4-butinodiol doblemente protegido con tetrahidropirano (THP) **146** en 12% de rendimiento y el producto mesilado **59** en 65.6% de rendimiento.

El mesilato **59** mostró en el espectro de IR la señal correspondiente al SO<sub>2</sub> en 1358 cm<sup>-1</sup> como una absorción muy intensa.



Esquema 81: Metansulfonato de 4-(tetrahidropiraniloxi)-2-butinilo **59**

En el espectro de **59** de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal triple en  $\delta$  4.90,  $J=1.84$  Hz, asignada al metileno vecino al mesilato (1-CH<sub>2</sub>); una señal triple en  $\delta$  4.78,  $J=3.44$  Hz, atribuída al protón acetálico O-CH-O); una señal múltiple en  $\delta$  4.32 asignada al metileno vecino al triple enlace (4-CH<sub>2</sub>); dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.82

y 3.54 debidas a los protones del metileno vecino a oxígeno del grupo protector (O-CH<sub>2</sub>); una señal simple en  $\delta$  3.12, debida al metilo del mesilato y finalmente una señal múltiple entre  $\delta$  1.79 y 1.55 asignada a los metilenos adicionales del grupo protector (3 CH<sub>2</sub>).

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observó el carbono acetálico (O-CH-O) en  $\delta$  97.0, los carbonos tetrasustituidos del triple enlace aparecieron en  $\delta$  86.1 y 77.9, seis señales en  $\delta$  61.9, 57.6, 53.9, 38.0, 25.2 y 18.8 debidas a los metilenos y una en  $\delta$  38.9 debida al metilo del mesilato. Los experimentos de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT mostraron claramente la presencia de seis metilenos, un metilo y un metino.

El compuesto **59** se hizo reaccionar con fenetilamina **61**, con el propósito de desplazar el mesilato y obtener **63** y para ello se probaron tres condiciones de reacción con los siguientes resultados:

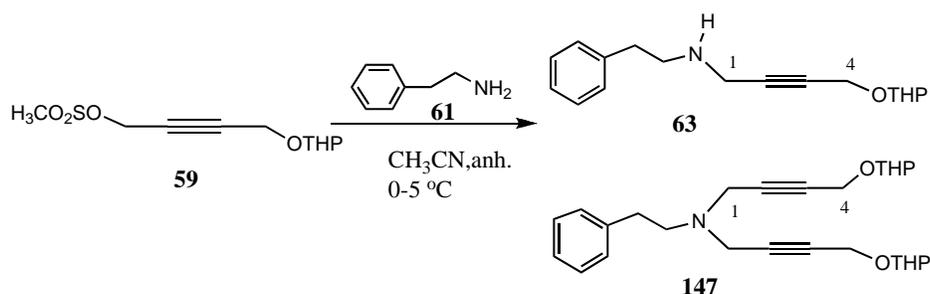
- 1.0 equivalente molar del mesilato y 1.0 equivalente molar de la fenetilamina, agitación a 50 °C por 6 h en etanol/agua.<sup>69a</sup> Rendimiento 25%.
- 1.0 equivalente molar del mesilato y 1.0 equivalente molar de la fenetilamina, agitación a t.a. por 48 h en tetrahidrofurano seco.<sup>69b</sup> Rendimiento 46.5%.
- 1.0 equivalente molar del mesilato y 5.0 equivalentes molares de la fenetilamina, agitación a 0-5 °C por 8 h en acetonitrilo seco.<sup>69c</sup> Rendimiento 73%.

---

<sup>69</sup> a) Raymond, J-L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P. Total, asymmetric synthesis of (+)-castanospermine, (+)-6-deoxycastanospermine, and (+)-6-deoxy-6-fluorocastanospermine, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128-2135, b) Procedimiento desarrollado en el laboratorio (ver parte experimental: mesilato 1 eq, amina 1 eq, t.a., 48 h, THF seco, 46.5% rendimiento), c) Procedimiento desarrollado en el laboratorio (ver parte experimental: mesilato 1 eq, amina 5 eq, 0-5 °C, 8 h, CH<sub>3</sub>CN, 73% rendimiento).

Como era de esperar la eficiencia del procedimiento resultó mejor en un disolvente aprótico polar, debido a que aumenta la nucleofilia de la fenetilamina **61** en este medio de reacción.

La amina secundaria **63**, obtenida como un líquido amarillo tenue presentó en el espectro de IR la banda característica de la amina secundaria a  $3319\text{ cm}^{-1}$  como una absorción ancha y de mediana intensidad. No se observó la banda del triple enlace.



Esquema 82: *N*-(Fenetil)-*N*-[4-(tetrahidropiraniloxi)]-2-butinilamina **63** y el producto de doble desplazamiento nucleofílico **147**

Su espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal múltiple centrado en  $\delta$  7.24, asignada a los protones del sistema aromático; una señal triple en  $\delta$  4.77,  $J=3.3$  Hz, atribuida al protón acetálico (O-CH-O); dos señales triples centradas en  $\delta$  4.26 y 4.23,  $J=1.98$  Hz, debidas al metileno acíclico vecino al oxígeno (4- $\text{CH}_2$ ), y acopladas a una señal triple en  $\delta$  3.46,  $J=1.98$  Hz, asignada al metileno vecino al nitrógeno (1- $\text{CH}_2$ ); dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.81 y 3.52, debidas a los protones del metileno vecino al oxígeno del grupo protector (O- $\text{CH}_2$ ); una señal triple de triple en  $\delta$  2.94,  $J=7.92$  Hz y  $J=1.86$  Hz, debidas a los protones del metileno vecino a nitrógeno (-HN- $\text{CH}_2$ ), acoplada a otra señal triple en  $\delta$  2.80,  $J=7.8$  Hz, asignada al metileno vecino al fenilo (- $\text{CH}_2$ - $\phi$ ) y finalmente una señal múltiple entre  $\delta$  1.83 y 1.48 debido a los protones de los metilenos adicionales del grupo protector (3  $\text{CH}_2$ ).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron las cuatro señales del grupo fenílico en  $\delta$  139.6 (*C-ípro*), 128.6, 128.4 y 126.2, la señal para el carbono acetálico (O-CH-O) se encuentra en 96.7, dos señales para los carbonos del triple enlace en  $\delta$  83.8 y 79.2 y ocho señales en  $\delta$  61.9, 54.3, 49.7, 38.3, 35.9, 30.2, 25.3 y 19.0 para cada uno de los metilenos. El experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT mostró ocho metilenos y cuatro metinos.

En el EM no se observó el ión molecular ( $\text{M}^+$ ) y en su lugar se presentó ( $\text{M}^++1$ ) a  $m/z$  274. El pico base a  $m/z$  182 fue formado por la ruptura del enlace  $\text{C}\alpha\text{-C}\beta$  al nitrógeno y pérdida del ión tropilio ( $m/z$  91).

De la reacción en acetonitrilo también se aisló el producto *N,N*-dialquilado **147** en 3.4% de rendimiento, como un líquido amarillo tenue, cuyas señales más características en el espectro de IR fueron las absorciones muy intensas de los enlaces C-H en 2942 y 2867  $\text{cm}^{-1}$ , así como las correspondientes a los enlaces C-O de los acetales en 1448, 1347, 1122, 1076 y 1024  $\text{cm}^{-1}$ . Como en el compuesto anterior, no se observó la absorción de los triples enlaces.

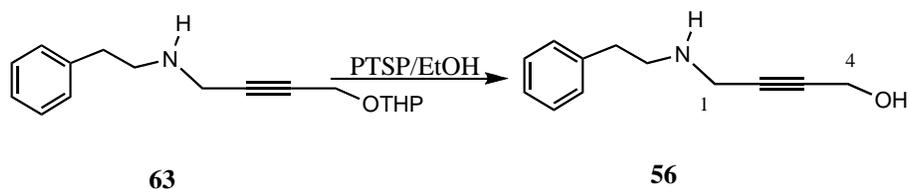
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.25 asignada a los protones del sistema aromático; una señal triple en  $\delta$  4.81,  $J=3.3$  Hz, atribuida a los protones acetálicos (2 O-CH-O); dos señales triples centrados en  $\delta$  4.30 y 4.27,  $J=1.8$  Hz, debidas a los protones del metileno vecino a oxígeno (4- $\text{CH}_2$ ) y acopladas a la señal triple en  $\delta$  3.52,  $J=1.8$  Hz, asignado a los protones de los metilenos vecinos a nitrógeno (1- $\text{CH}_2$ ); dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.83 y 3.50, debidas a los protones de los metilenos vecinos al oxígeno del grupo protector (2 O- $\text{CH}_2$ ); los protones de los metilenos vecino a nitrógeno (HN- $\text{CH}_2$ ) y vecino al fenilo (- $\text{CH}_2\text{-}\phi$ ) se observaron sobrepuestos como un singulete en  $\delta$  2.79 y finalmente una señal múltiple entre  $\delta$  1.85 y 1.49, debida a los protones de los metilenos adicionales de los grupos protectores (6  $\text{CH}_2$ ).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron las cuatro señales del fenilo en  $\delta$  139.9 (*C-ípro*), 128.6, 128.4 y 126.1, en  $\delta$  96.7 para el carbono acetálico (2 O-CH-O), dos señales para los carbonos del triple enlace en 81.0 y 80.9 y ocho señales

adicionales en  $\delta$  62.0, 54.8, 54.3, 42.7, 34.2, 30.3, 25.4 y 19.1 para cada uno de los metilenos. El experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT mostró ocho metilenos y cuatro metinos. El experimento de resonancia homonuclear en dos dimensiones COSY mostró un acoplamiento fuerte entre los protones 4- $\text{CH}_2$  y 1- $\text{CH}_2$ . El experimento de resonancia heteronuclear (HETCOR) permitió inequívocamente asignar los diferentes carbonos.

En el EM se observó  $\text{M}^+ + 1$  muy pequeño a 426. Otros dos fragmentos importantes se observaron a  $m/z$  334 ( $\text{M}^+$ -Tropilio) y a  $m/z$  105 ( $\text{M}^+$ -Metiltropilio, 100%).

La desprotección del grupo oxhidrilo de **63** se hizo por tratamiento con *p*toluensulfonato de piridinio (PTSP) catalítico y agitación a 50 °C en etanol destilado durante 24 h,<sup>31</sup> obteniéndose el alcohol propargílico **56** en 90% de rendimiento como un líquido amarillo tenue. En el espectro de IR se observó la banda característica del alcohol en  $3297\text{ cm}^{-1}$  como una absorción muy intensa y ancha.



Esquema 83: *N*-(Fenetil)-*N*-(4-hidroxi-2-butilil)-amina **56**

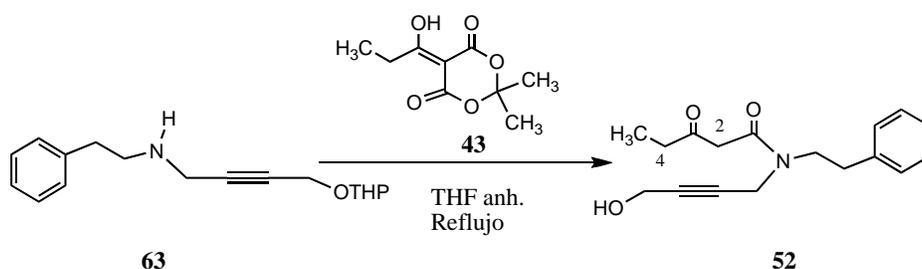
En el espectro de **56** de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.23, atribuida a los protones del sistema aromático; una señal triple en  $\delta$  4.23,  $J=1.9$  Hz, debida a los protones del metileno vecino al grupo hidroxilo (4- $\text{CH}_2$ ), y acoplada a otra señal triple en  $\delta$  3.44,  $J=1.9$  Hz, asignado a los protones del metileno vecino a nitrógeno (1- $\text{CH}_2$ ); una señal triple en  $\delta$  2.94,  $J=6.5$  Hz, asignada a los protones del otro metileno vecino a nitrógeno (HN- $\text{CH}_2$ ), acoplada a la señal

triple en  $\delta$  2.81,  $J=6.3$  Hz, del metileno vecino al fenilo ( $-\text{CH}_2-\phi$ ) y una señal ancha en  $\delta$  2.75 que desapareció por intercambio con agua deuterada atribuida al protón del alcohol.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron las cuatro señales para el sistema aromático en  $\delta$  139.4 (*C-ipso*), 128.6, 128.5 y 126.3, dos señales para los carbonos del alquino en  $\delta$  82.7 y 82.3 y cuatro señales adicionales en  $\delta$  50.6, 49.7, 38.2 y 35.7 para cada uno de los metilenos del compuesto. El experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT mostró cuatro metilenos y tres metinos.

En EM se observó el  $\text{M}^++1$  a  $m/z$  190, pico base a  $m/z$  98 ( $\text{M}^+$ -ión tropilio, 100%).

A continuación, el aminoalcohol **56** se hizo reaccionar con el derivado propionilado del ácido de Meldrum **43** y calentamiento a reflujo en THF seco durante 6 h.<sup>36,33,37</sup> Se obtuvo el compuesto **52** en 52% de rendimiento, como un líquido amarillo tenue, cuyo espectro de IR muestra una absorción ancha e intensa en  $3404\text{ cm}^{-1}$  ocasionada por el grupo oxhidrilo y señales de los grupos carbonilo en  $1719$  y  $1633\text{ cm}^{-1}$ . La absorción debida al triple enlace no se observó.



Esquema 84: *N*-(Fenetil)-*N*-(4-hidroxi-2-butinil)-3-oxopentanamida **52**

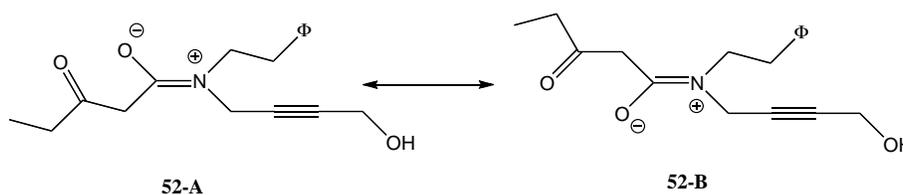
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.26, atribuida a los protones del sistema aromático; una señal triple dobleteada en  $\delta$  4.25,  $J=4.8$  Hz y  $J=1.8$  Hz, debida a los protones del metileno vecino al hidroxilo ( $\text{HO}-\text{CH}_2$ ); una señal triple en  $\delta$  3.91,  $J=1.8$  Hz (1H), debida al metileno entre los carbonilos ( $2-\text{CH}_2$ ) posiblemente en su configurómero **52-A** (página 139); una

señal múltiple en  $\delta$  3.64, asignada a los dos metilenos vecinos al nitrógeno (-N-CH<sub>2</sub>-) y (-CH<sub>2</sub>N-), un singulete en 3.19 (1H) debido al metileno ubicado entre los carbonilos (2-CH<sub>2</sub>) posiblemente en su otro configurómero **52-B** (página 139); otra señal triple en  $\delta$  2.88,  $J=6.9$  y  $J=1.8$  Hz, ocasionada por los protones del metileno vecino al fenilo (-CH<sub>2</sub>- $\phi$ ); dos señales cuádruples centradas en  $\delta$  2.58 y 2.46,  $J=7.2$  Hz, debidas al metileno del etilo (4-CH<sub>2</sub>); dos señales triples en  $\delta$  1.06 y 1.01,  $J=7.2$  Hz, asignadas al metilo y una señal ancha en  $\delta$  2.75 que desapareció por intercambio con agua deuterada, atribuída al protón del alcohol.

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observaron casi todas las señales duplicadas.  $\delta$  205.2 y 204.8 (C=O), 166.9 y 166.8(-N-C=O), cuatro señales dobles para el sistema aromático en  $\delta$  138.7 y 137.9(C-*ipso*), 128.9 y 128.8, 128.7 y 128.5, 126.9 y 126.4, dos señales dobles para los carbonos del alquino en  $\delta$  83.2 y 82.3, 80.3 y 79.8 y siete señales adicionales:  $\delta$  50.9, 50.8, 49.7, 48.9, 48.5, 48.0, 39.0, 36.5, 36.3, 35.0, 34.8, 33.9 y 10.8, 7.5 para cada uno de los metilenos y el metilo. El experimento de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT mostró seis metilenos, un metilo y tres metinos.

En el EM se observó el M<sup>+</sup>-1 a m/z 286, pico base a m/z 98 (100%) (M<sup>+</sup>-( ión tropilio y CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sup>+</sup>).

Se sabe<sup>70</sup> que las amidas se encuentran como una mezcla de isómeros geométricos dependientes de la temperatura.



Esquema 85: Isómeros geométricos **52-A** y **52-B** de la amida **52**

<sup>70</sup> 70 Horst Friebolin, Basic One-and Two-dimensional NMR Spectroscopy. Second, enlarged edition VCH 1993, Federal Republic of Germany, pag. 287.

Por lo tanto, en un espectro de RMN se podrán encontrar señales para ambos isómeros. Esta es la razón de que el compuesto **52** muestre casi todas las señales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  duplicadas, lo que dificulta la asignación de las mismas.

La reacción de propionilación se hizo también usando el aminoalcohol protegido (THP) **63** como sustrato, con el propósito de evaluar la eficiencia de los procedimientos. Así, el compuesto **63** se hizo reaccionar con el derivado propionilado del ácido de Meldrum **43** en THF anhidro y calentamiento a reflujo lento durante 5 h, obteniéndose el compuesto **62** en 97% de rendimiento, como un líquido amarillo tenue.

En el espectro de IR se observaron dos señales para los carbonilos en 1720 y 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.27, atribuida a los protones del sistema aromático; dos señales triples en  $\delta$  4.79 y 4.74,  $J=3.0$  Hz, asignadas al protón acetálico (O-CH-O); una señal múltiple en  $\delta$  4.30, debida a los protones del metileno vecino al oxígeno (THPO-CH<sub>2</sub>), una señal triple en  $\delta$  3.93,  $J=2.1$  Hz (1H), debido a los protones del metileno ubicado entre los carbonilos (2-CH<sub>2</sub>) posiblemente en su configurómero **52-A** (página 139); dos señales múltiples centradas en  $\delta$  3.81 y 3.53 (2H), atribuidas a los protones del metileno vecino al oxígeno del grupo protector (O-CH<sub>2</sub>); una señal múltiple en  $\delta$  3.64, asignada a los protones de los dos metilenos vecinos a nitrógeno (-CH<sub>2</sub>N-) y (-NCH<sub>2</sub>-); una señal simple en  $\delta$  3.21 (1H), asignada a los protones del metileno entre los dos carbonilos (2-CH<sub>2</sub>) posiblemente en su otro configurómero **52-B** (página 139); una señal múltiple en  $\delta$  2.90, debida al metileno vecino al fenilo (-CH<sub>2</sub>- $\phi$ ); dos señales cuádruples centradas en  $\delta$  2.58 y 2.48,  $J=7.2$  Hz, atribuidas al metileno del etilo (4-CH<sub>2</sub>); una señal múltiple entre  $\delta$  1.80 y 1.51, atribuida a los metilenos adicionales del grupo protector (3 CH<sub>2</sub>); dos señales triples observadas en  $\delta$  1.07 y 1.02,  $J=7.2$  Hz, asignadas al metilo.

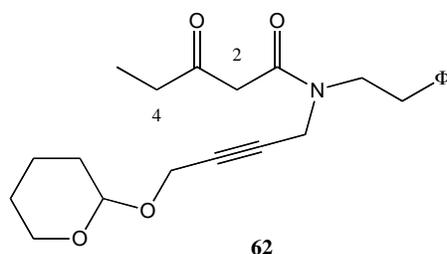


Figura 27: *N*-(Fenil)-*N*-[(4-tetrahidropiraniloxi)-2-butinil]-3-oxopentanamida **62**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron casi todas las señales duplicadas como se indica a continuación  $\delta$  204.9 y 204.8 (C=O), 166.6 y 166.5 (-N-C=O), cuatro señales para el sistema aromático en  $\delta$  138.7 y 138.0 (C-*ipso*), 128.8, 128.5, 126.9 y 126.4, una señal doble para el carbono acetálico (O-CH-O) en  $\delta$  97.0 y 96.9, dos señales dobles para los carbonos del alquino en  $\delta$  80.9 y 80.7, 80.2 y 80.1 y once señales adicionales en:  $\delta$  62.0, 54.3 y 54.2, 49.5 y 49.0, 48.4 y 48.2, 39.1, 36.4 y 36.3, 34.8 y 33.9, 30.2 y 30.1, 25.3 y 25.2, 19.1 y 19.0, 7.5, para cada uno de los metilenos y el metilo. El experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  en la modalidad DEPT mostró diez metilenos, un metilo y cuatro metinos.

En el EM se observaron picos en  $m/z$  370 ( $\text{M}^+ - 1$ ) y en 270 ( $\text{M}^+ - \text{THPO}$ , 100%).

La desprotección del alcohol del compuesto **62** se realizó de la forma descrita para el amino alcohol protegido **63** (página 137), para dar en 93% de rendimiento el alcohol libre **52**. El rendimiento global de las dos etapas fue de 90%, comparado con 52% de rendimiento usando el aminoalcohol libre, por lo que resultó más eficiente el último método.

Teniendo el intermediario **52** en mano, solamente hacía falta oxidar el alcohol propargílico al ácido carboxílico correspondiente, seguido de su esterificación.

Los métodos de oxidación que se probaron fueron los de Jones,<sup>71</sup> Corey,<sup>72</sup> Swern<sup>73</sup> y bióxido de manganeso.<sup>74</sup>

Para el caso del reactivo de Jones, se trató 1.0 equivalente molar del compuesto **52** con 1.12 equivalentes molares del oxidante a 2 °C en acetona/agua por 4 h, pero sólo se pudo identificar en la mezcla compleja de productos 30% de materia prima impura. El método fue repetido 4 veces variando las condiciones de reacción, con resultados negativos.

A fin de demostrar el buen estado del reactivo de Jones que estábamos empleando, se utilizó para oxidar el alcohol propargílico bajo las mismas condiciones de reacción anteriores y se obtuvo 50% de rendimiento del ácido propiólico, p.eb. 53-57 °C/10 mm de Hg (Lit.<sup>71</sup> 54-55 °C/10.5 mm de Hg) cuyos datos espectroscópicos fueron similares a los descritos en la literatura.

A continuación se probó uno de los reactivos oxidantes basados en cromo introducidos por Corey,<sup>72</sup> para lo cual se trató 1.0 equivalente molar de **52** con 1.5 equivalentes molares de dicromato de piridinio en diclorometano seco y agitación a temperatura ambiente durante 19 h. Sin embargo, de nuevo hubo degradación del sustrato recuperándose solo 19% de materia prima impura.

De igual forma se probaron como oxidantes el reactivo de Swern y el MnO<sub>2</sub> pero en ningún caso se tuvo éxito. De hecho, con estos dos oxidantes ni siquiera se pudo recuperar algo de materia prima.

---

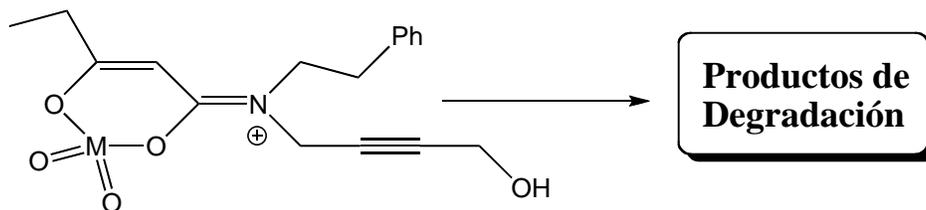
<sup>71</sup> Heilbron, I.; Jones, E. R. H.; Sondheimer, F. Researches on acetylenic compounds. Part XV. The oxidation of primary acetylenic carbinols and glycols, *J. Chem. Soc.* **1949**, 604-607.

<sup>72</sup> Corey, E. J.; Schmidt, G. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media, *Tetrahedron. Lett.* **1979**, *20*, 399-402.

<sup>73</sup> Marshall, J. A.; Anderson, M. W. Synthesis of 12-, 14-, and 16-membered propargylic alcohols through Lewis acid promoted ene cyclization, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3912-3918.

<sup>74</sup> Struve, G.; Seltzer, S. Synthesis and reactivity of C-6 substituted (Z)-alk-2-ene-4-ynoic acids, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2109-2113.

Una posible justificación para explicar los resultados negativos en la oxidación del compuesto **52**, es que la fracción 3-oxo-pentanoilo, debido a su carácter enólico, debe ser muy lábil bajo las condiciones de oxidación.



**148**; M = Cr<sup>+6</sup>, Mn<sup>+4</sup>

Esquema 86: Posible explicación mecanística de los resultados negativos obtenidos de la oxidación de **52**

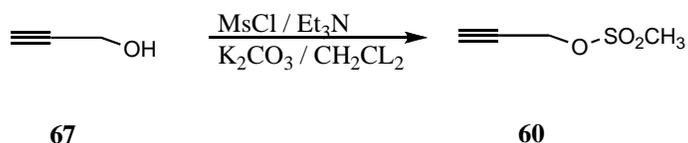
Es probable que al menos con los oxidantes a base de metales [Cr(VI) y Mn(IV)] se formen complejos como **148** que se sabe son intermediarios en reacciones de degradación por oxidación.

Debido a los resultados obtenidos, se inició entonces la tercera metodología (Esquema 25, página 125), que al menos en principio evitaría enfrentarse a situaciones experimentales conflictivas como la oxidación de la estrategia anterior.

Esta nueva estrategia se inició con el alcohol propargílico **67** el cual con cloruro de mesilo en medio básico y agitación en diclorometano a 2 °C durante 5 h,<sup>58a</sup> produjo el mesilato **60** en 81% de rendimiento, como un líquido incoloro, p. eb. 195-199 °C/5 mm de Hg.

En el espectro de IR se observó una absorción fina e intensa en 3285 cm<sup>-1</sup> debida a la frecuencia de estiramiento del enlace H-C del alquino terminal, una banda fina y de mediana intensidad en 2131 cm<sup>-1</sup> característica del triple enlace y dos

absorciones muy intensas y finas en  $1354$  y  $1175\text{ cm}^{-1}$  características del grupo  $\text{SO}_2$ .



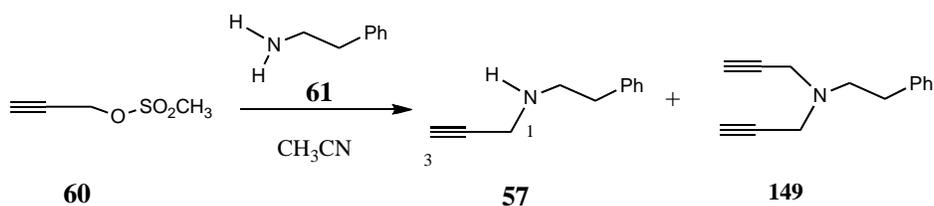
Esquema 87: Metansulfonato de 2-propinilo **60**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal doble en  $\delta$  4.86,  $J=2.4$  Hz, asignada al metileno ( $\text{CH}_2$ ), acoplada con el protón del alquino terminal ( $\text{CH}$ ) para dar una señal triple a  $\delta$  2.73,  $J=2.5$  Hz, y una señal simple en  $\delta$  3.14 asignada al metilo del mesilato.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se vieron dos señales para los carbonos del triple enlace en  $\delta$  77.8 y 75.7, una señal para el metileno en  $\delta$  57.1 y otra señal para el metilo en  $\delta$  38.9.

En el EM no se observó el ión molecular ( $\text{M}^+$ ) pero sí picos en  $m/z$  119 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ) y en  $m/z$  39 ( $\text{M}^+-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ , 100%).

A continuación el mesilato **60** se hizo reaccionar con fenetilamina **61** y agitación a  $2^\circ\text{C}$  en acetonitrilo seco durante 5 h, seguido de 11 h a temperatura ambiente.<sup>69c</sup> Se obtuvo así la amina secundaria **57** en 82% de rendimiento, como un líquido amarillo tenue.



Esquema 88: *N*-(2-Fenetil)-*N*-propargilamina **57** y el producto disustituido **149**

En el espectro de IR se observó una absorción intensa que contiene sobrepuestas las bandas de los enlaces C-H del alquino terminal y la del grupo amino en  $3293\text{ cm}^{-1}$  y la banda del enlace N-C a  $1453\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.23 debida a los protones del fenilo; una señal doble en  $\delta$  3.43,  $J=2.4\text{ Hz}$ , atribuída a los protones del metileno vecino al triple enlace (1- $\text{CH}_2$ ), acoplada a la señal triple en 2.19,  $J=2.5\text{ Hz}$ , debida al protón del metino del alquino terminal (3-CH); una señal triple distorsionada en  $\delta$  2.97, asignada al metileno vecino a nitrógeno (HN- $\text{CH}_2$ ), acoplada a otra señal triple en  $\delta$  2.81, de los protones del metileno vecino al fenilo ( $-\text{CH}_2-\phi$ ) y una señal simple y ancha en  $\delta$  1.35, que desaparece al tratar la muestra con agua deuterada asignada al grupo amino.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron cuatro señales para los carbonos aromáticos en  $\delta$  139.7 (C-*ipso*), 128.6, 128.4 y 126.2, dos señales para los carbonos del triple enlace en  $\delta$  82.0 y 71.3 y tres señales para los metilenos en  $\delta$  49.7 (1- $\text{CH}_2$ ), 38.1 (HN- $\text{CH}_2$ ) y 36.1 ( $-\text{CH}_2-\phi$ ).

En el EM se observó el ión molecular ( $\text{M}^+$ ) a  $m/z$  159 y a  $m/z$  68 ( $\text{M}^+$ -ión tropilio, 100%).

Adicionalmente se aisló y se caracterizó el producto de doble *N,N*-dialquilación **149**.

En el espectro de IR se observó una banda correspondiente al enlace C-H del alquino terminal en  $3295\text{ cm}^{-1}$ .

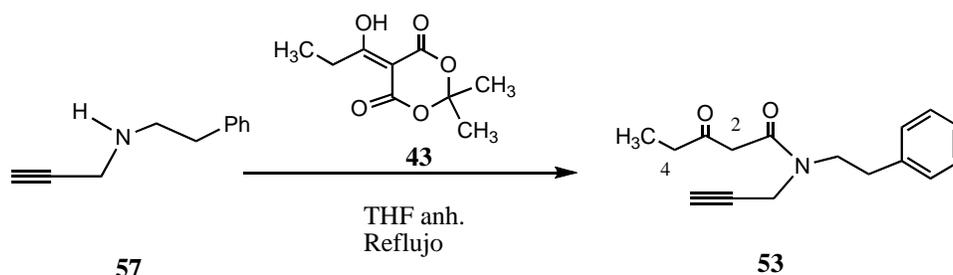
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.25, debida a los protones aromáticos; una señal doble en  $\delta$  3.51,  $J=2.36\text{ Hz}$ , atribuída a los protones de los metilenos vecinos al triple enlace (1- $\text{CH}_2$ ), acoplada a la señal triple en  $\delta$  2.24,  $J=2.38\text{ Hz}$ , del alquino terminal (3-CH); una señal simple en 2.80, asignada a los protones de los metilenos vecinos a nitrógeno y a fenilo (2  $\text{CH}_2$ ).

En RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron cuatro señales para los carbonos aromáticos en  $\delta$  139.7 (C-*ipso*), 128.6, 128.4 y 126.1, dos señales para los carbonos del triple

enlace en  $\delta$  78.6 y 73.1 y tres señales para los metilenos en  $\delta$  54.7 (1-CH<sub>2</sub>), 42.2 (HN-CH<sub>2</sub>) y 34.2 (-CH<sub>2</sub>- $\phi$ ). El experimento de RMN <sup>13</sup>C en la modalidad DEPT mostró tres metilenos y cuatro metinos. El experimento de correlación heteronuclear (HETCOR) permitió la asignación de cada una de las señales. En EM se observó el ión molecular (M<sup>+</sup>) a m/z 197 y el pico base a m/z 106 (M<sup>+</sup>-ión tropilio, 100%).

La amina **57**, se hizo reaccionar con el derivado propionilado del ácido de Meldrun **43** en tetrahidrofurano seco y calentamiento a reflujo durante 5 h.<sup>36,33,37</sup> La amida terciaria **53**, se formó en 70% de rendimiento y presentó en el espectro de IR una banda en 3285 cm<sup>-1</sup>, debida al enlace C-H del alquino terminal y dos absorciones de los carbonilos en 1719 y 1644 cm<sup>-1</sup>.

Los datos espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, fueron difíciles de analizar por las mismas razones expuestas para el compuesto **52**, ya que el compuesto **53** también se encuentra como una mezcla de formas isoméricas.



Esquema 89: *N*-(Fenil)-*N*-(2-propinil)-3-oxopentanamida **53**

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H presentó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.26 debida a los protones aromáticos; dos señales dobles en  $\delta$  4.23 y 3.88,  $J=2.46$  Hz, atribuidas a los protones del metileno vecino al triple enlace (-CH<sub>2</sub>); acopladas a dos señales triples que aparecieron en  $\delta$  2.30 y 2.27,  $J=2.46$  Hz, asignadas a los protones del metino del alquino terminal (-CH); una señal triple distorsionada en  $\delta$

3.61,  $J=7.41$  Hz, asignada a los protones vecinos a nitrógeno ( $-NCH_2$ ), acoplada a otra señal triple igualmente distorsionada en  $\delta$  2.89,  $J=7.41$  Hz, asignada a los protones del metileno vecino al fenilo ( $-CH_2-\phi$ ); una señal simple en  $\delta$  3.20, debida a los protones del metileno ubicado entre los carbonilos (2- $CH_2$ ); dos señales cuádruples centradas en  $\delta$  2.58 y 2.48,  $J=7.14$  Hz, atribuidas a los protones del metileno del etilo (4- $CH_2$ ) y que se encuentran acopladas a dos señales triples centrados en  $\delta$  1.06 y 1.01,  $J=7.14$  Hz, debidas al metilo (5- $CH_3$ ).

En el espectro de RMN  $^{13}C$  se observaron dos señales para carbonilos en  $\delta$  204.9 y 204.7 (C=O) y 166.7 y 166.5 (N-C=O), cuatro señales para los carbonos aromáticos en  $\delta$  138.7 y 137.9 (C-*ipso*), 128.9 y 128.8, 128.7 y 128.6 y 126.9 y 126.4, dos señales para los carbonos del triple enlace en  $\delta$  78.6 y 78.1 (3-C) y 73.0 y 72.3 (-CH) y cinco señales para los metilenos en  $\delta$  49.6 y 48.5 ( $-NCH_2$ ), 48.1 (2- $CH_2$ ), 38.7 y 34.5 ( $-CH_2N$ ), 36.4 y 36.2 (4- $CH_2$ ), 34.7 y 33.8 ( $-CH_2-\phi$ ) y una señal a 27.5 (5- $CH_3$ ).

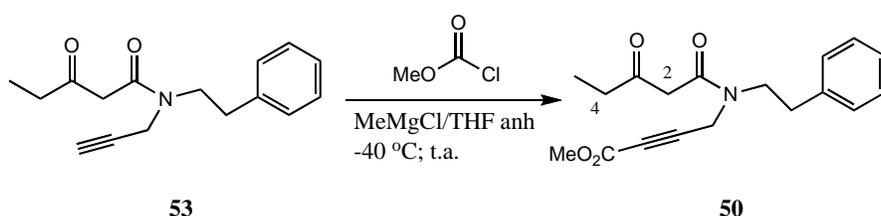
Los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR), fueron de suma importancia para hacer la asignación de las señales.

En EM se observó  $M^+-1$  a  $m/z$  256, en  $m/z$  57 ( $M^+-CH_3CH_2CO+$ , 100%).

A continuación se trató el compuesto **53** con cloruro de metilmagnesio y cloroformiato de metilo en tetrahidrofurano seco a  $-40$  °C por 5 h, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 h.<sup>32,33</sup> El crudo de reacción fue una mezcla compleja y la purificación resultó difícil, obteniéndose **50** en 11% de rendimiento. En el espectro de IR se observaron las bandas de absorción esperadas para los tres carbonilos en 1746, 1729 y 1643  $cm^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1H$  presentó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.26, debida a los protones aromáticos; una señal simple en  $\delta$  4.15, atribuida a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $-CH_2$ ); dos señales simples en  $\delta$  3.74 y 3.50, debidos al metoxilo y a los protones del metileno ubicado entre los carbonilos (2- $CH_2$ ); una señal triple en  $\delta$  3.56,  $J=7.66$  Hz, asignada a los protones del metileno

vecino a nitrógeno (-NCH<sub>2</sub>), acoplada a otra señal triple en  $\delta$  2.83,  $J=7.62$  Hz, debida a los protones del metileno vecino al fenilo (-CH<sub>2</sub>- $\phi$ ); una señal cuádruple centrada en  $\delta$  2.25,  $J=7.42$  Hz, originada por los protones del metileno del etilo (4-CH<sub>2</sub>), acoplada a una señal triple centrada en  $\delta$  1.06,  $J=7.42$  Hz, debida al metilo (5-CH<sub>3</sub>).



Esquema 90: *N*-(Fenil)-*N*-(3-carbometoxi-2-propinil)-3-oxopentanamida **50**

Adicionalmente al compuesto **50**, se aisló y caracterizó el éster **150** en 25% de rendimiento que presentó las características espectroscópicas siguientes: en el espectro de IR se observó la banda debida al enlace C-H del alquino terminal a 3281 cm<sup>-1</sup> y las debidas a los carbonilos en 1743 y 1652 cm<sup>-1</sup>.

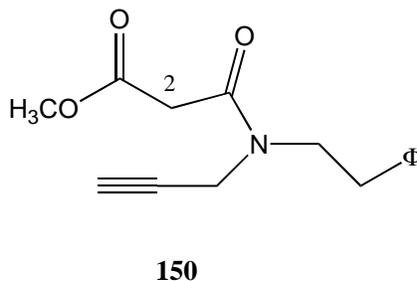


Figura 28: *N*-(Fenil)-*N*-(2-propinil)-2-carbometoxiacetamida **150**

En el espectro de **150** de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.23, debida a los protones aromáticos; dos señales dobles en  $\delta$  4.26 y 3.89,  $J=2.4$  Hz, atribuidas a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $-\text{CH}_2$ ), acopladas a dos señales triples que se observaron en  $\delta$  2.32 y 2.28,  $J=2.4$  Hz, ocasionadas por el protón del alquino terminal ( $-\text{CH}$ ); dos señales simples en  $\delta$  3.76 y 3.71, asignadas al metoxilo, una señal triple dobleteada en  $\delta$  3.64,  $J=7.5$  Hz, asignada a los protones del metileno vecino al nitrógeno ( $-\text{NCH}_2$ ), acoplada a otra señal triple dobleteada en  $\delta$  2.92,  $J=7.5$  Hz, atribuída a los protones del metileno vecino al fenilo ( $-\text{CH}_2-\phi$ ); dos señales simples en  $\delta$  3.54 y 3.20 atribuidas a los protones del metileno ubicado entre los carbonilos ( $2-\text{CH}_2$ ).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron dos señales para carbonilos en  $\delta$  167.7 y 167.6 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) y 165.6 ( $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ), cuatro señales para los carbonos aromáticos en  $\delta$  138.7 y 137.7 ( $\text{C-}ipso$ ), 128.8 y 128.7, 128.5, 126.9 y 126.4, dos señales para los carbonos del triple enlace en  $\delta$  78.5 y 77.9 ( $-\text{C}$ ) y 73.1 y 72.4 ( $-\text{CH}$ ), una señal para el metoxilo en  $\delta$  52.4, cuatro señales para los metilenos en  $\delta$  49.5 y 48.8 ( $-\text{NCH}_2$ ), 41.2 y 40.5 ( $2-\text{CH}_2$ ), 38.8 y 34.7 ( $-\text{CH}_2\text{N-}$ ) y 34.6 y 33.8 ( $-\text{CH}_2-\phi$ ).

Los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR), fueron de suma importancia para asignar las señales (Figura 29).

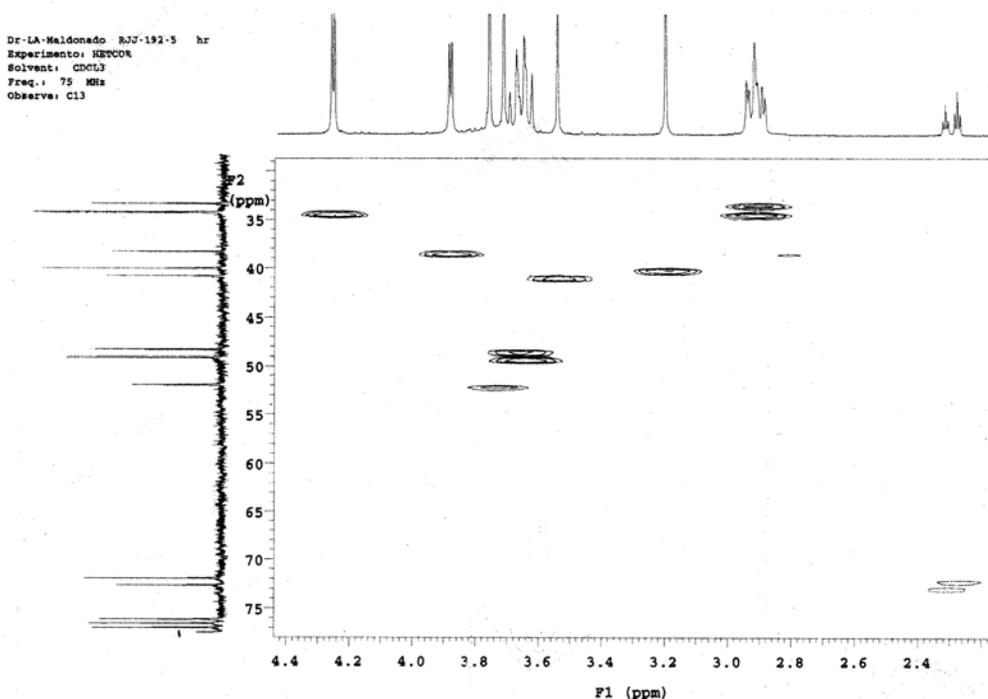
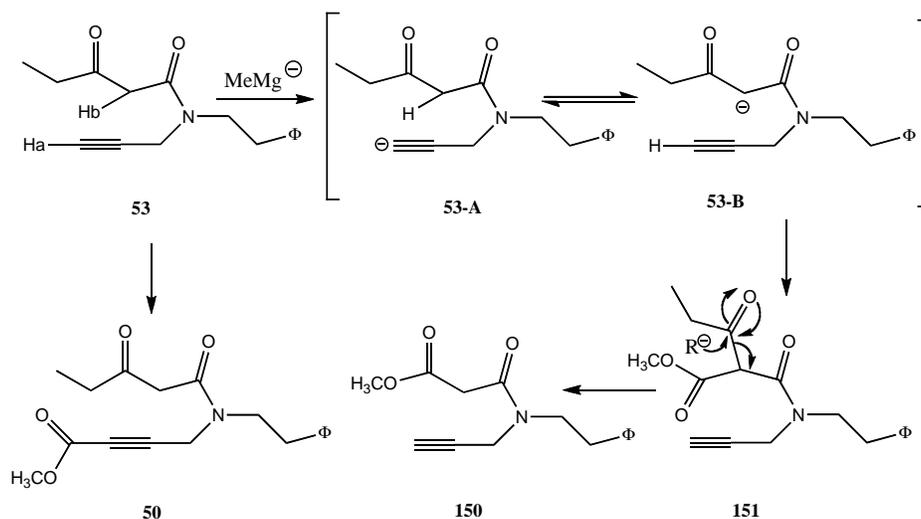


Figura 29: Estudios de correlación heteronuclear (HETCOR) de *N*-(Fenetil)-*N*-(2-propinil)-2-carbometoxiacetamida **150**

En EM se observó  $M^+ - 1$  a  $m/z$  258, en  $m/z$  228 ( $M^+ - CH_3O^+$ ) y a  $m/z$  68 ( $M^+ - HCCCH_2NHCH_2^+$ , 100%).

La formación del éster **150** puede explicarse según se muestra en el Esquema 91. El compuesto **53** pudo desprotonarse con el MeMgCl perdiendo el protón Ha o el protón Hb, lo cual dió una mezcla de los aniones **53-A** y **53-B** en equilibrio. La carbometoxilación posterior de estos aniones dió lugar entonces a los compuestos **50** ó **151** y este último se despropioniló a **150** por el ataque de algún nucleófilo al carbonilo cetónico más electrofílico.



Esquema 91: Posible explicación mecanística de la formación de **150** debido a la degradación de **53**

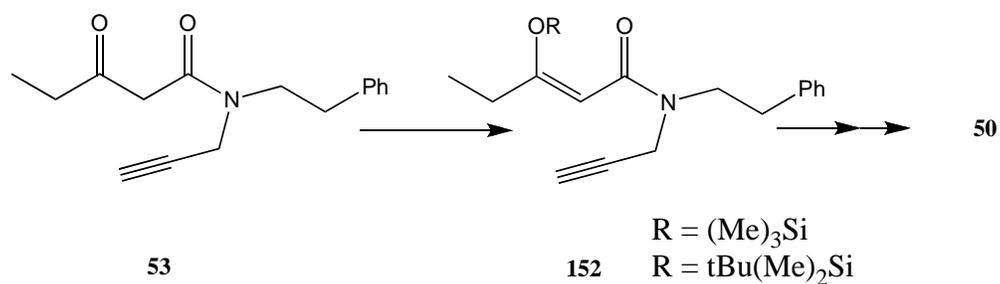
Con el propósito de incrementar el rendimiento de **50**, se hicieron los experimentos mostrados en la Tabla 7, pero desafortunadamente no se logró mejora alguna.

Tabla 7. Resultados de los estudios de optimización de la síntesis del compuesto **50**, usando 1 eq. molar de **53** y 2.2 eq. molares de  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  y diferentes condiciones de reacción.

Ensayo	Eq. Mol. $\text{MeMgCl}$	Condiciones Reacción.	Resultados Compuesto (%).
1	2.1	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 0.5h; $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 0.5h; t.a., 2h THF	<b>53</b> (100)
2	2.1	$0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1.5h; $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 0.5h; $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 6h; t.a., 12 h THF	<b>53</b> (60); Productos no determinados.
3	2.1	$-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 1.5h; $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 5h; t.a., 20h THF	<b>53</b> (30); <b>50</b> (4); <b>150</b> (25)

4	4.0	-40 °C, 1.5h; -40 °C, 7.5h; t.a., 15h THF	<b>53</b> (70); <b>50</b> (1.5); <b>150</b> (trazas)
5	4.0	0 °C, 1.5h; 0 °C, 7h; t.a., 15h THF	<b>53</b> (68); <b>50</b> (11); <b>150</b> (trazas)
6	1.2 NaH, 1.2 nBuLi	2 °C, 0.75h; -70 °C, 1h; -70 °C, 1h; t.a., 15h THF	<b>53</b> (80) contaminada; compuestos no determinados.
7	4.0	-10 °C, 1.5h; -10 °C, 1h; 0 °C, 2h; t.a., 15h THF	<b>53</b> (80) contaminada; compuestos no determinados.
8	4.0 nBuLi	-10 °C, 0.4h; -10 °C, 2h; 9 °C, 0.5h THF	<b>53</b> (80) contaminada; compuestos no determinados.

También se intentó formar el éter de enol de silicio de **53** para evitar la competencia de desprotonación del CH<sub>2</sub> doblemente activado del sistema β-cetoamida, pero esto tampoco fue posible (Tabla 8).

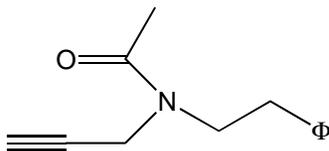


Esquema 92: Propuesta para la formación del éter de enol de silicio **152**

Tabla 8. Intentos de preparación del éter de enol de silicio **152**.

Ensayo	Eq. Mol. <b>53</b>	Eq. Mol. del Reactivo sililante	Eq.Mol. Base Imidazol (Py)	Condiciones de reacción	Resultados (%)
1 <sup>75</sup>	1.0	3.44 (Me <sub>3</sub> Si) <sub>2</sub> NH	0.06 (0.0)	Reflujo 19 h, THF	<b>53</b> (50) impuro
2 <sup>76</sup>	1.37	1.0 <i>ter</i> BuMe <sub>2</sub> Si	1.03 (0.0)	Reflujo 19 h, THF	<b>53</b> (90) impuro
3 <sup>77</sup>	1.0	1.0 <i>ter</i> BuMe <sub>2</sub> Si	0.5 (0.5)	Reflujo 24 h, THF; Reflujo 24 h, DMF.	<b>53</b> (90) impuro

Por otro lado, cuando se almacenó **53** en refrigeración durante aproximadamente tres meses, se detectó por cromatografía en capa fina, la formación de un producto de degradación **153**, el cual muestra en el espectro de IR bandas en 3289 y 3230 cm<sup>-1</sup> asignadas al enlace C-H del alquino terminal, una absorción fina y débil a 2115 cm<sup>-1</sup> debida al triple enlace, y una absorción muy intensa en 1649 cm<sup>-1</sup> característica del grupo carbonilo.



153

Figura 30: *N*-(Fenil)-*N*-(2-propinil)acetamida **153**

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H presentó una señal múltiple centrada en δ 7.26 debida a los hidrógenos aromáticos; dos señales dobles en δ 4.22 y 3.86, *J*=2.4 Hz, atribuidas a los protones del metileno vecino al triple enlace (-CH<sub>2</sub>), acopladas a dos señales triples en δ 2.29 y 2.24, *J*=2.4 Hz, debidas al protón del metino terminal (-CH); dos señales triples sobrepuestos en δ 3.64, *J*=7.5 Hz, asignadas a los

<sup>75</sup> Torkelson, S.; Ainsworth, C. Silylation of 1,3-dicarbonyl compounds with hexamethyldisilazane and imidazole, *Synthesis* **1976**, 722-724.

<sup>76</sup> Veysoğlu, T.; Mistcher, L. A. A class of new silylating reagents. I. A mild method for introduction of the *tert*-butyldimethylsilyl group, *Tetrahedron. Lett.* **1981**, 22, 1299-1302.

<sup>77</sup> Procedimiento desarrollado en el laboratorio modificando lo descrito en la referencia 76.

protones del metileno vecino al nitrógeno ( $-NCH_2$ ), acopladas a una señal triple dobleteada en  $\delta$  2.90,  $J=7.5$  Hz, atribuidas a los protones del metileno vecino al fenilo ( $-CH_2-\phi$ ) y dos señales simples en  $\delta$  2.15 y 1.91, asignadas al metilo del acetilo (Figura 31).

En el espectro de RMN  $^{13}C$  se observaron casi todas las señales dobles: carbonilo en  $\delta$  170.2 y 170.1 (N-C=O), cuatro señales para los carbonos aromáticos en  $\delta$  139.0 y 138.0 (C-*ipso*), 128.7 y 128.6, 128.4 y 126.7 y 126.3, dos señales para los carbonos del triple enlace en  $\delta$  79.1 y 78.5 (2-C) y 72.5 y 71.8 (3-CH), tres señales para los metilenos en  $\delta$  49.6 y 48.1 ( $-NCH_2$ ), 38.9 y 34.2 ( $-CH_2$ ) y 34.8 y 34.0 ( $-CH_2-\phi$ ) y una señal para el metilo en 21.6 y 21.0.

Los experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR) permitieron la asignación inambigua de las señales.

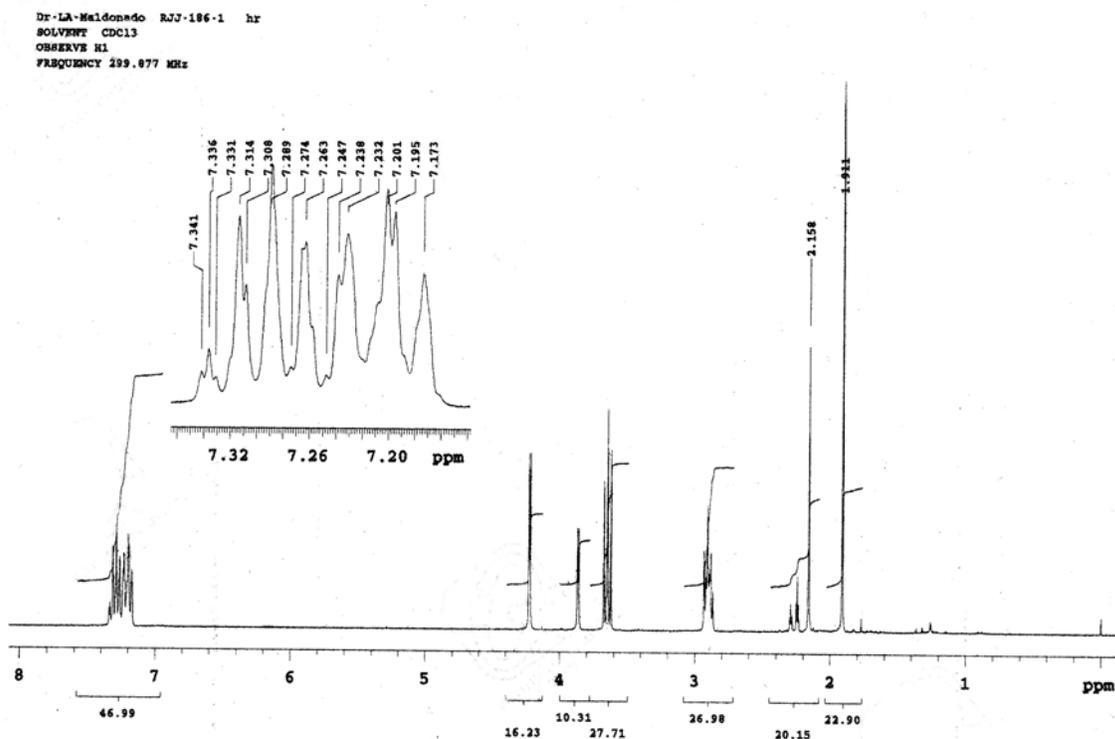
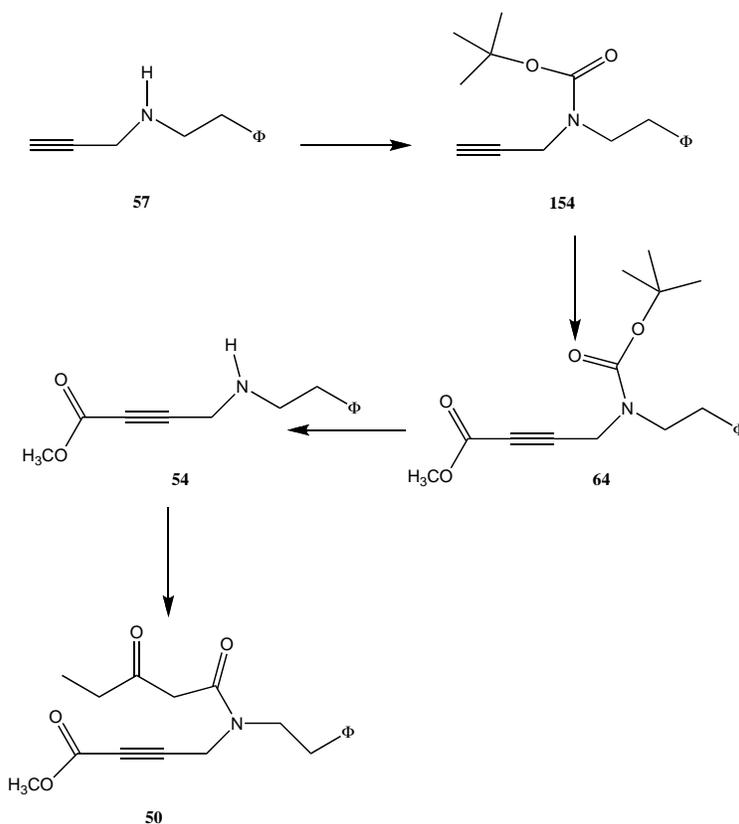


Figura 31: Espectro de RMN  $^1H$  de *N*-(Fenil)-*N*-(2-propinil)acetamida **153**

En EM se observó lo siguiente  $m/z$ :  $M^+ - 1$  en 200, 159 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$ ), 110 ( $M^+$ -ión tropilio), 68 [ $(M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$  e ión tropilio), 100%].

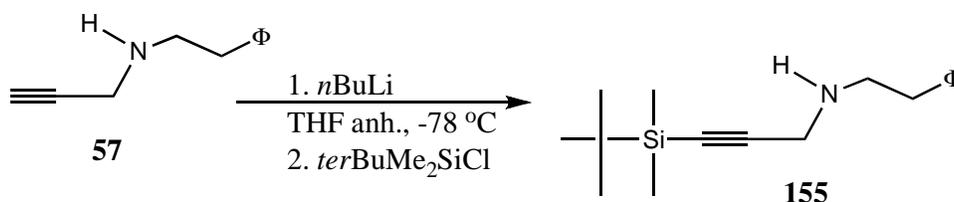
Aunque por esta estrategia se pudo preparar el intermediario **50** en buena pureza, los bajos rendimientos obtenidos impidieron hacer los estudios de su posible ciclización a la ftalimidina **49**.

Por la tanto, se exploró otra alternativa de síntesis de **50** en la cual la amina secundaria **57** se protegería primero en el nitrógeno, a continuación se introduciría el grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$  y después de desproteger el nitrógeno se introduciría el grupo 3-oxopentanoílo como se muestra a continuación:



Esquema 93: Estrategia propuesta para la preparación del intermediario **50**

Inicialmente se intentó proteger la amina secundaria **57** como un derivado de silicio, siguiendo el procedimiento reportado por Joule<sup>78</sup> para indoles, para lo cual se hizo reaccionar **57** a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  con 1.1 eq. de *n*butillitio, en THF seguido del tratamiento con cloruro de *ter*butildimetilsililo. Se obtuvo así el compuesto **155**, en 88% de rendimiento (en base al 13% de materia prima recuperada), como un líquido incoloro. En el espectro de IR se observaron bandas en  $3320\text{ cm}^{-1}$  debido a la absorción de la amina secundaria y en  $2163\text{ cm}^{-1}$  otra muy fina asociada al triple enlace.



Esquema 94: *N*-(3-*ter*Butildimetilsilil-2-propinil)-2-fenetilamina **155**

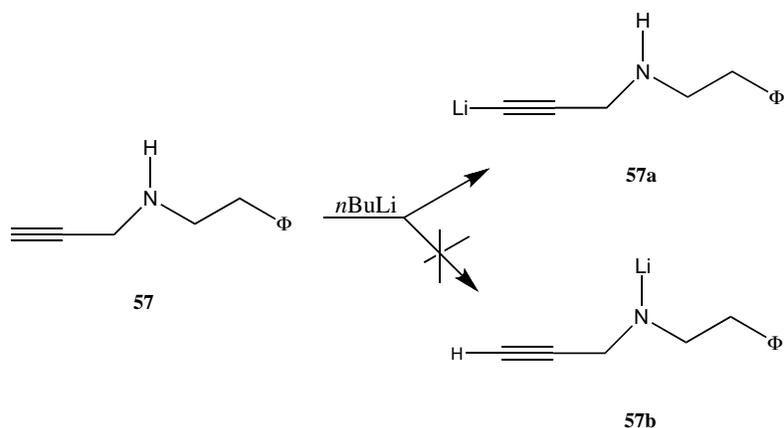
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.26, debida a los protones aromáticos; una señal simple en  $\delta$  3.45, atribuída a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $-\text{CH}_2$ ); una señal triple en  $\delta$  2.98,  $J=6.86\text{ Hz}$ , asignada a los protones del metileno adyacente a nitrógeno ( $-\text{NCH}_2$ ), acoplada a otra señal triple en  $\delta$  2.82,  $J=6.66\text{ Hz}$ , de los protones del metileno vecino al fenilo ( $-\text{CH}_2-\phi$ ); una señal ancha en 1.50, que desaparece por tratamiento con agua deuterada la cual se debe al grupo amino y dos señales simples en  $\delta$  0.92 (9H) y 0.09 (6H), debidas a los grupos *ter*butilo y metilos unidos al silicio en el grupo protector.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron cuatro señales para el sistema aromático en  $\delta$  139.8 (*C-ipso*), 128.7, 128.5 y 126.2, dos señales para los carbonos del alquino en  $\delta$  104.8 y 86.1, tres señales para los metilenos en  $\delta$  49.5, 39.1 y 36.0, en  $\delta$  26.0 (*ter*Bu), 16.4 (*C*-cuaternario) y  $-4.56$  (2  $\text{CH}_3$ ).

<sup>78</sup> Alvarez, M.; Fernández, D.; Joule, J. A. Synthesis of 3-aryl- and 3-heteroaryl-azaindoles, *Synthesis* **1999**, 615-620.

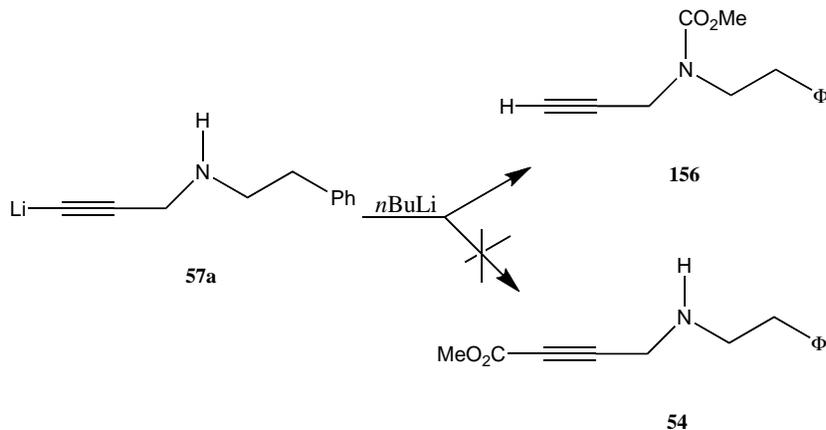
En EM se observaron picos en  $m/z$   $M^+ + 1$  en 274 y 182 ( $M^+$ -ión tropilio, 100%).

En realidad este resultado se puede considerar normal ya que es conocido que los acetilenos terminales son más ácidos que las aminas por una diferencia de cuando menos 13 unidades de  $pK_a$  y se esperaría que el tratamiento de **57** con 1.1 eq. de  $nBuLi$  produjera el carbanión acetilénico y no el anión aminuro:



Esquema 95: Acidez relativa de los protones del CH y NH del compuesto **57**

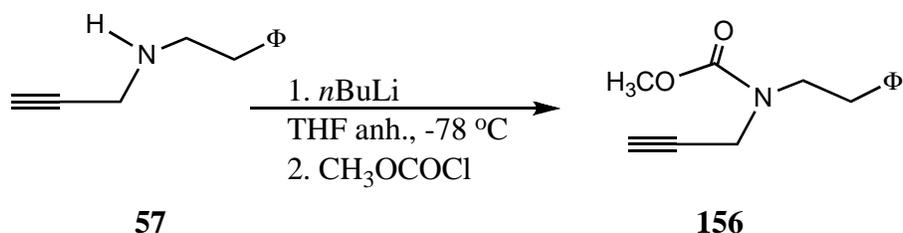
Sin embargo, cuando en la reacción anterior se usó como electrófilo el  $ClCO_2Me$ , se obtuvo en excelente rendimiento (82% en base a materia prima recuperada) el carbamato **156** y no el éster 2-butinoico esperado **54**, recuperándose además 15% de materia prima con buena pureza.



Esquema 96: Acilación del anión **57a** con  $ClCO_2Me$

Por lo tanto, tenemos que asumir que a pesar de ser una especie neutra la amina es más reactiva hacia el agente acilante que el carbanión acetilénico. El que no se haya observado este comportamiento cuando se usó como electrófilo el  $terBuMe_2SiCl$  aparentemente se debe a razones estéricas tanto por parte del nucleófilo, del electrófilo y del tipo de reacción involucrada ( $S_N^2$ ), pues es evidente que la amina secundaria debe ser un nucleófilo más impedido que el acetiluro.

El espectro de IR de **156** presentó bandas para el enlace H-C del alquino terminal en  $3290$  y  $3026\text{ cm}^{-1}$ , una banda y débil en  $2118\text{ cm}^{-1}$  debida al triple enlace y una absorción muy intensa en  $1703\text{ cm}^{-1}$  característica del grupo carbonilo.



Esquema 97: *N*-Carbometoxi, *N*-(2-propinil)-2-fenetilamina **156**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.27 debida a los protones aromáticos; una señal doble ancha en  $\delta$  4.04 atribuida a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $-\text{CH}_2$ ), acoplada a una señal triple en  $\delta$  2.23,  $J=2.46\text{ Hz}$ , que se asignó al protón del metino del alquino terminal ( $-\text{CH}$ ); una señal simple ancha en  $\delta$  3.69, debida al metoxilo; una señal triple en  $\delta$  3.57,  $J=7.44\text{ Hz}$ , asignada a los protones del metileno vecino a nitrógeno ( $-\text{NCH}_2$ ), acoplada a otra señal triple ancha en  $\delta$  2.88,  $J=7.75\text{ Hz}$ , de los protones del metileno vecino al fenilo ( $-\text{CH}_2-\phi$ ).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó una señal para el carbonilo en  $\delta$  156.3, cuatro señales para el sistema aromático en  $\delta$  138.8 (*C-*ipso**), 128.7, 128.5 y 126.3, dos señales para los carbonos del alquino en  $\delta$  79.2 ( $-\text{C}$ ) y 71.8 (3-HC), una

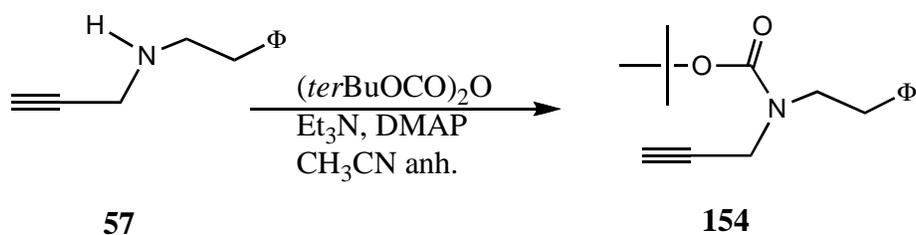
señal para el metoxilo en  $\delta$  52.8, tres señales para los metilenos en  $\delta$  48.7 y 48.0 (-NCH<sub>2</sub>), 36.7 (-CH<sub>2</sub>) y 34.7 y 34.2 (-CH<sub>2</sub>- $\phi$ ).

Los experimentos de correlación heteronuclear en resonancia (HETCOR) permitieron la asignación precisa de las señales.

En EM se observaron picos en m/z a 217 (ión Molecular) y 126 (M<sup>+</sup>-ión tropilio, 100%).

Dados los resultados anteriores, se decidió proteger el grupo amino de **57** con el grupo carbóterbutoxilo (*ter*Boc) que es más fácil de desproteger que el carbometoxilo. Así la amina secundaria **57** se hizo reaccionar con dicarbonato de *ter*butilo en medio básico y agitación a temperatura ambiente en acetonitrilo seco por 2 h,<sup>79a,79b</sup> para dar el producto de *N*-carbonilación **154** esperado, en 80% de rendimiento, como un líquido incoloro.

En el espectro de IR mostró bandas de absorción para el enlace H-C del alquino terminal a 3296 y 3251 cm<sup>-1</sup> y otra muy intensa a 1696 cm<sup>-1</sup> característica del grupo carbonilo. No se observó la señal relacionada al triple enlace.



Esquema 98: *N*-Carbóterbutoxi, *N*-(2-propinil)-2-fenetilamina **154**

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.23 debida a los protones aromáticos; una señal ancha en  $\delta$  4.01 atribuida a los

<sup>79</sup> a) Guzmán, A.; Quintero, Cl. Muchowski, J. M. Alkylation of  $\alpha$ -tert-butoxycarbonylamino ketone enolate anions. A useful synthesis of  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -amino ketones, 2-acylpiperidines, and 2-acylpiperidines, *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 2059-2063, b) Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Group in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1991**.

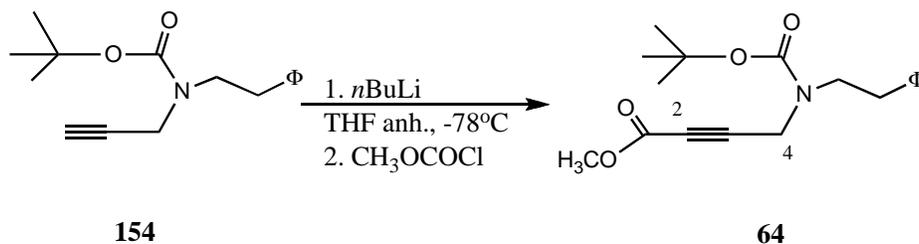
protones del metileno vecino al triple enlace ( $-\text{CH}_2$ ), acoplada a una señal triple en  $\delta$  2.21,  $J=2.5$  Hz, que se debe a los protones del metino del alquino ( $-\text{CH}$ ), una señal triple en  $\delta$  3.53,  $J=7.28$  Hz, asignada a los protones del metileno vecino a nitrógeno ( $-\text{NCH}_2$ ), acoplada a otra señal triple en  $\delta$  2.86,  $J=7.08$  Hz, debida a los protones del metileno vecino a fenilo ( $-\text{CH}_2-\phi$ ) y una señal simple en  $\delta$  1.44 ocasionada por el *ter*butilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó una señal para el carbonilo en  $\delta$  154.8, cuatro señales para el sistema aromático en  $\delta$  139.1 (*C-ipso*), 128.8, 128.4 y 126.2 y siete señales adicionales para los otros carbonos del compuesto en  $\delta$  80.1, 79.7, 71.5, 48.3, 36.1, 34.6 y 28.3.

En EM se observó el ión molecular ( $M^+$ ) a  $m/z$  259 y 168 ( $M^+$ -ión tropilio), 57 ( $M^+$ -*ter*Bu $^+$ , 100%).

Habiendo protegido la amina secundaria **57**, se procedió a realizar la reacción de carbometoxilación en el carbono terminal del alquino del compuesto **154**.<sup>32,33</sup> De esta forma se hizo reaccionar con *n*butillitio a  $-78^\circ\text{C}$  en THF seco para abstraer el protón del alquino y posteriormente se agregó cloroformiato de metilo. Se obtuvo **64** en 61% de rendimiento, como un líquido incoloro y adicionalmente se recuperó 16% de materia prima con buena pureza.

En el espectro de IR, el compuesto **64** presentó una banda muy fina y de mediana intensidad en  $2239\text{ cm}^{-1}$  debida al triple enlace del alquino y dos bandas intensas traslapadas de los grupos carbonilos en  $1718$  y  $1700\text{ cm}^{-1}$ .



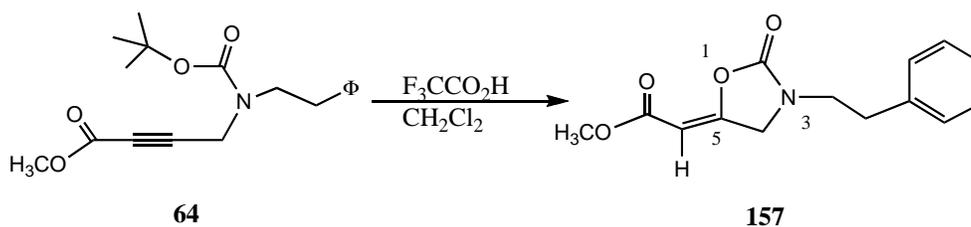
Esquema 99: 4-[*N*-(2-Fenetil), *N*-(carboterbutoxi)amino]-2-butinoato de metilo, **64**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.26, debida a los protones aromáticos; una señal ancha en  $\delta$  4.13, atribuída a los protones del metileno vecino al triple enlace ( $-\text{CH}_2$ ); una señal simple en  $\delta$  3.77, debida al metoxilo; una señal triple en  $\delta$  3.52,  $J=7.06$  Hz, asignada a los protones del metileno vecino a nitrógeno ( $-\text{NCH}_2$ ), acoplada a otra señal triple en  $\delta$  2.86,  $J=7.04$  Hz, debida a los protones del metileno vecino a fenilo ( $-\text{CH}_2-\phi$ ); una señal simple en  $\delta$  1.44 ocasionada por el grupo *ter*butilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron dos señales para los carbonilos en  $\delta$  154.7 y 153.6, cuatro señales para el sistema aromático en  $\delta$  138.8 (*C-í*psa), 128.8, 128.5 y 126.4 y ocho señales adicionales para los otros carbonos del compuesto en  $\delta$  84.0, 80.7, 75.2, 52.7, 48.7, 36.3, 34.6 y 28.2.

En EM no se observó el ión molecular ( $M^+$ ), a  $m/z$  126 ( $M^+$ -ión tropilio,  $\text{CO}_2$  y *ter* $\text{Bu}^+$ ) y en  $m/z$  57 ( $M^+$ -*ter* $\text{Bu}^+$ , 100%).

Para la remoción del grupo carbo*ter*butoxi se utilizó el procedimientos usual,<sup>79a,79b</sup> con ácido trifluoroacético en diclorometano y agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Sin embargo, no se obtuvo la amina **54** sino la oxazolona **157** en 40% de rendimiento, como un producto sólido que presenta en el espectro de IR dos bandas para el enlace C-H vinílico a 3083 y 3026  $\text{cm}^{-1}$ , tres absorciones para carbonilo en 1786, 1723 y 1692  $\text{cm}^{-1}$  y otra en 1603  $\text{cm}^{-1}$  para la frecuencia de estiramiento de doble enlace entre carbonos.



Esquema 100: 3-(2-Fenetil)-5-carbometoximetiliden-2-oxazolona, **157**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó una señal múltiple centrada en  $\delta$  7.26, causada por los protones aromáticos; una señal triple en  $\delta$  5.03,  $J=2.07$  Hz, atribuída al protón vinílico (-CH=), acoplada a una señal doble en  $\delta$  4.02,  $J=2.07$  Hz, asignada a los protones del metileno de la oxazolona (4-CH<sub>2</sub>); una señal simple en  $\delta$  3.73, debida al metoxilo y señales triples en  $\delta$  3.61 y 2.91,  $J=7.02$  Hz, asignadas a los protones del metileno vecino a nitrógeno (-NCH<sub>2</sub>) y a los protones del metileno vecino a fenilo (-CH<sub>2</sub>- $\phi$ ).

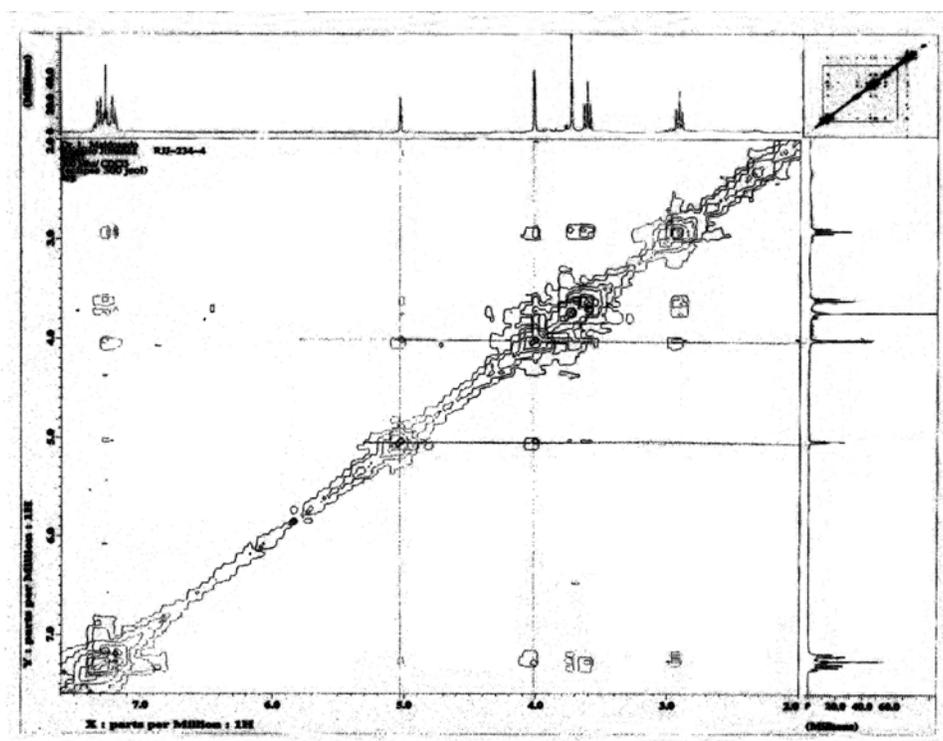


Figura 32: Estudios de correlación Homonuclear (NOESY) de 3-(2-Fenetil)-5-carbometoximetiliden-2-oxazolona, **157**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron dos señales para los carbonilos en  $\delta$  164.0 (CO<sub>2</sub>) y 155.4 (OCON), cuatro señales para el sistema aromático en  $\delta$  137.5 (C-*ipso*), 128.9, 128.5 y 127.0, una señal en  $\delta$  93.9 para el carbono vinílico (-CH=), una señal para el metoxilo en  $\delta$  51.5, tres señales para los metilenos en  $\delta$  49.5, 45.2 y 33.8 y una señal para el carbono cuaternario de la oxazolona (5-C) en  $\delta$

128.7. Los experimentos APT indicaron cuatro carbonos cuaternarios, tres metilenos, cuatro metinos y un metilo. Los estudios de correlación homonuclear NOESY indicaron una interacción a través del espacio entre los protones del metileno de la oxazolona y el protón vinílico lo cual permitió asignar la estereoquímica del doble enlace exocíclico como se indica (Figura 32).

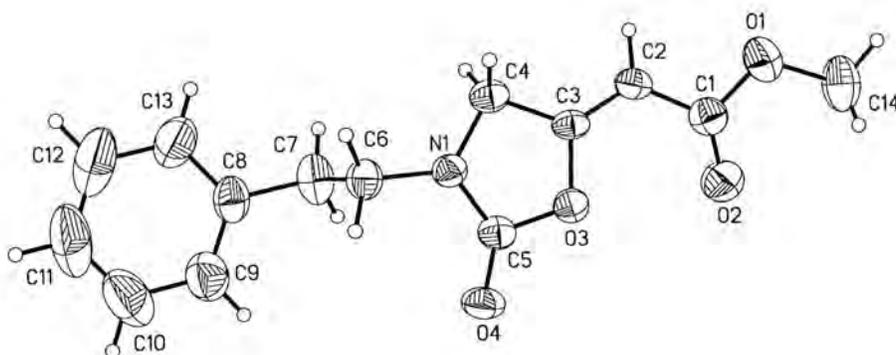
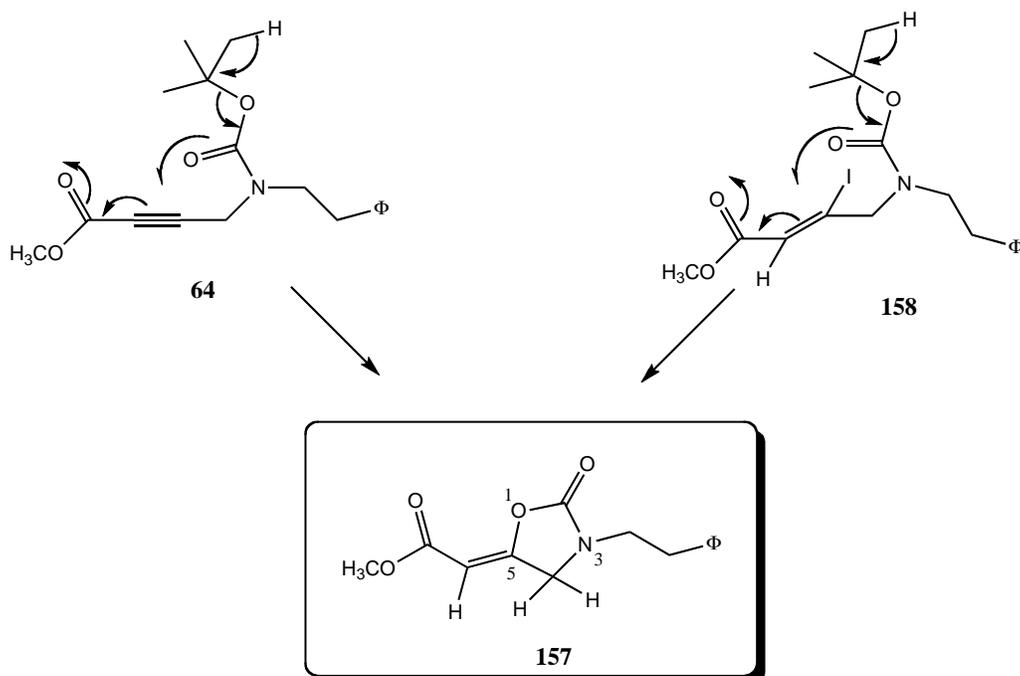


Figura 33: Ortep de la 3-(2-Fenetil)-5-carbometoximetiliden-2-oxazolona **157**

En EM se observó el ión molecular ( $M^+$ ) en  $m/z$  261 como pico base (100%) y otros fragmentos en  $m/z$  104 ( $M^+$ - $\text{PhCH}_2\text{CH}_2^+$ ) y  $m/z$  170 ( $M^+$ - $\text{PhCH}_2^+$ ).

El análisis por difracción de rayos X confirmó inequívocamente la estructura propuesta **157** para el compuesto formado durante la desprotección de la amina (Figura 33).

La explicación que puede darse para justificar la formación de la oxazolona **157** se muestra en el Esquema 47.



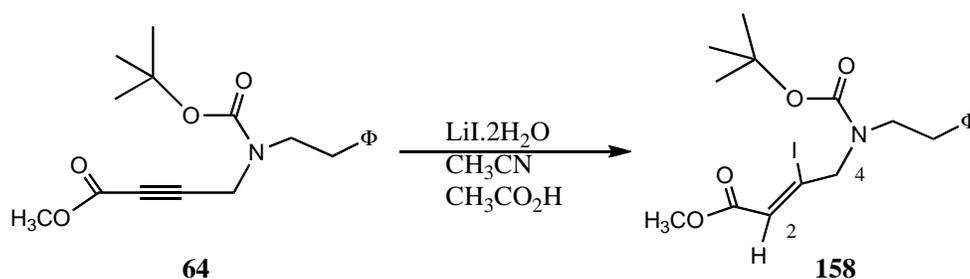
Esquema 101: Propuesta mecanística de formación de **157** al desproteger los compuestos **64** y **158**

Promovido por la catálisis ácida del ácido trifluoroacético, se induce la adición nucleofílica intramolecular por parte del carbonilo del grupo carboterbutoxi al triple enlace del alquino, teniendo como consecuencia final la expulsión de una molécula de *isobuteno*. Este comportamiento del grupo Boc (retención del grupo C=O durante su remoción) es la primera vez que se observa. En la literatura se informa una revisión reciente del uso del grupo Boc en trabajos de síntesis orgánica,<sup>80</sup> diferente a lo observado por nosotros.

Con el propósito de disminuir la reactividad del triple enlace del compuesto **64**, éste se transformó a un doble enlace, para dar **158**, adaptando el procedimiento de Lu<sup>35</sup> sobre el compuesto **64**. Así, se hizo reaccionar este compuesto con

<sup>80</sup> Agani, Cl.; Couty, Fr. The reactivity of the N-Boc protecting group: an underrated feature, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2701-2724.

yoduro de litio dihidratado, ácido acético y agitación a temperatura ambiente en acetonitrilo seco, seguido de calentamiento a 85 °C durante 21 h. En estas condiciones no se formó la oxazolona a pesar de que la reacción sucedió en medio ácido suave. Aparentemente la adición del yoduro a la triple ligadura no requiere de catálisis ácida, mientras que la formación de la oxazolona sí lo necesita. El crudo de reacción obtenido fue purificado por cromatografía en columna obteniéndose **158** en 60% de rendimiento, como un líquido incoloro, que presenta en el espectro de IR una banda para el enlace C-H vinílico en 3026 cm<sup>-1</sup>, dos absorciones para carbonilo en 1731 y 1697 cm<sup>-1</sup> y otra en 1632 cm<sup>-1</sup> para la frecuencia de estiramiento de doble enlace entre carbonos.



Esquema 102: (Z) 4-[(N-Carboterbutoxi), N-(2-fenil)amino]-3-yodo-2-buteniato de metilo, **158**

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H **158** presentó una señal múltiple centrada en δ 7.26, debida a los protones del sistema aromático; una señal triple en δ 6.38, *J*=1.52 Hz, atribuida al protón vinílico (2-CH); una señal doble y ancha en δ 4.14, asignada a los protones del metileno vecino al doble enlace (4-CH<sub>2</sub>); una señal ancha en δ 3.42, acoplada a los protones del metileno vecino a nitrógeno (-NCH<sub>2</sub>), otra señal ancha aparecida en δ 2.81, que fue asignada a los protones del metileno vecino a fenilo (-CH<sub>2</sub>-φ), una señal simple en δ 3.75 asignado al metilo del éster y finalmente un singulete en δ 1.45, debido al grupo *ter*butilo.

Al intentar la reacción de desprotección de la amina siguiendo el procedimiento usado para el compuesto **64**, se formó de nuevo la oxazolona **157**, en 65% de rendimiento. Esto indica que independientemente de la diferencia de reactividad entre la olefina y el triple enlace, ambas son protonadas por el ácido trifluoroacético iniciándose el proceso de desisobutenilación-ciclización que conduce a la oxazolona.

### **Conclusión**

De las tres estrategias probadas para preparar el intermediario **50**, necesario en la síntesis de ftalimidinas **49**, solamente una permitió llegar a este compuesto en rendimientos bajos. Sin embargo, lo rescatable de estas exploraciones sintéticas es que encontramos un nuevo comportamiento químico del grupo Boc cuyo alcance en síntesis orgánica resulta interesante de evaluar.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo fueron hechos en los espectrofotómetros FT-IR Perkin-Elmer Modelo 1605 y FT-IR Nicolet Magna 750. Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  fueron obtenidos de los espectrómetros siguientes: Gemini 200 MHz y 50 MHz Varian, Eclipse 300 MHz y 75 MHz Jeol, VXR 300 MHz y 75 MHz Varian y Unity 300 MHz y 75 MHz Varian; los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano como referencia interna y cloroformo deuterado generalmente como disolvente. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JMS-AX505HA Jeol; usando el sistema introducción directa con una energía de ionización de 70 eV. La difracción de rayos X fue obtenida de un difractómetro PC4/PC, XSCANS Difroc 4 círculos colección. Radiación de  $\text{MoK}\alpha$ . SHE/XS-97 programa de solución. SHE/XL programa de refinamiento.

La cromatografía en capa fina se realizó sobre láminas de aluminio revestidas con gel de sílice E. Merck 60  $\text{F}_{254}$ . Para revelar las manchas en las placas, se sumergieron en una solución de permanganato de potasio (1%) en medio ácido ó bien, cuando fue posible, se observaron con una lámpara de luz ultravioleta, UVG -54. La purificación por cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice relámpago E. Merck 230-400 mallas, a menos que se especifique otro adsorbente.

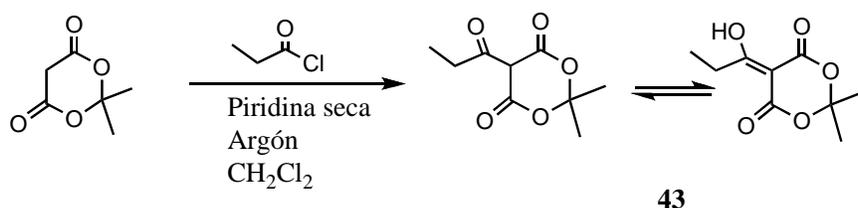
Todas las soluciones usadas para lavar las mezclas de reacción fueron acuosas. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

## 1. Cloruro de propionilo

Se siguió el procedimiento descrito por Brown.<sup>81</sup> Se obtuvo un líquido incoloro irritante en 76.7% de rendimiento, p.eb. 53 °C.

## 2. 5-Propionil-2,2-dimetil-1,3- dioxan-4,6-diona, 43.

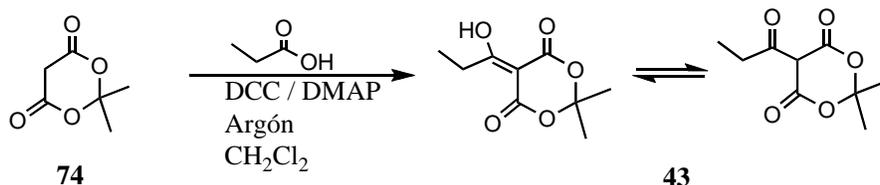
### Método A.<sup>36</sup>



En un matraz equipado con agitación magnética, sumergido en baño de agua-hielo y atmósfera de argón se disolvieron 2.0 g (13.9 mmoles) de ácido de Meldrum en 40 mL de cloruro de metileno y se agregaron con jeringa, 2.2 g (2.24 mL; 27.8 mmoles) de piridina seca y después 4.0 g (3.74 mL; 43.1 mmoles) de cloruro de propionilo disueltos en 10 mL de cloruro de metileno. La temperatura del baño se mantuvo a  $-2$  °C y se continuó agitando bajo estas condiciones durante 1 h. Se retiró el baño de agua-hielo y se continuó agitando a t.a. por 6 h. La mezcla de reacción obscura se lavó con ácido clorhídrico al 5% (2x20 mL), seguido solución saturada acuosa de NaCl (2x20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo primero con hexano y después con AcOEt/hexano, 5:95. Se obtuvieron 0.75 g (27%) del producto **43** cuyos características espectroscópicas fueron iguales con las descritas en la literatura.<sup>33,36</sup>

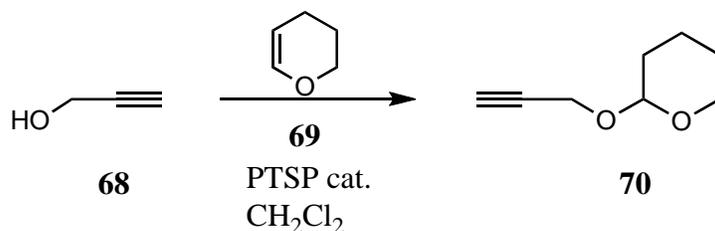
### Método B.<sup>37</sup>

<sup>81</sup> Brown, H. C. A convenient preparation of volatile acid chlorides, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1325-1328



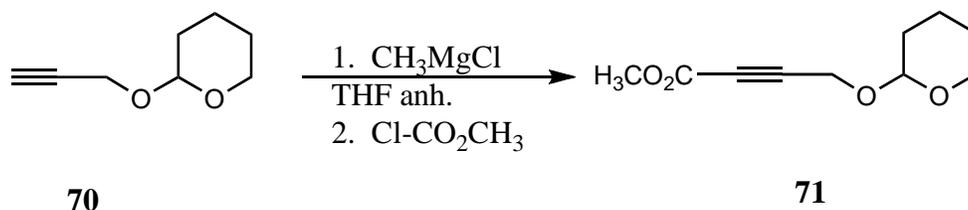
En un matraz seco se disolvieron 3.07g (14.9 mmoles) de diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 0.15g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en 40 mL de cloruro de metileno anhidro. La solución se agitó por 5 min y se agregaron 0.92g (0.92 mL, 12.4 mmoles) de ácido propiónico formándose casi instantáneamente un sólido fino que dificultó la agitación magnética. Se agitó 20 min a t.a., se agregaron 1.79g (12.4 mmoles) de ácido de Meldrum disuelto en 10 mL cloruro de metileno anhidro y se continuó agitando durante 20 h a t.a. Por cromatografía en capa fina (AcOEt/hexano; 1:1) se observaron sólo trazas de ácido de Meldrum y la formación de un producto más polar. Se filtró el sólido con vacío y se lavó con cloruro de metileno. Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con HCl al 5% (2x20 mL), seguido de solución saturada acuosa de NaCl (2x20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo **43** en rendimiento cuantitativo como un producto líquido café claro y denso, cuyas señales espectroscópicas coincidieron con las informadas en la literatura.<sup>33,36</sup>

### 3. 2-(Prop-2-in-1-iloxi)tetrahidropirano, **70**.<sup>31,32</sup>



En un matraz equipado con agitación magnética, condensador y sistema de calentamiento, se disolvieron 8.4 g (0.15 moles) de alcohol propargílico **68**, 12.6 g (0.15 moles) de dihidropirano **69** y unos cristales de *p*-toluensulfonato de piridinio (PTSP) en 20 mL de cloruro de metileno anhidro. Se calentó gradualmente hasta que se inició la reacción, se retiró el calentamiento y se agitó a t.a. durante 2 h. Se agregó carbonato de potasio sólido anhidro, se agitó 0.5 h, se lavó la mezcla de reacción con solución saturada acuosa de NaCl (2x20 mL) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Se filtró, se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló a presión reducida. P.eb. 85-87 °C/19 mm de Hg. Rendimiento 71%. IR (Película)  $\nu$  3293, 2947, 2872, 2130, 1206, 1121, 1029  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.82 (t, 1H,  $J=3.6$  Hz, O-HCR-O), 4.26 (dd, 2H,  $J=2.4$  Hz, HCCCH<sub>2</sub>OR), 3.84 (m, 1H, RCH<sub>2</sub>O), 3.56 (m, 1H, RCH<sub>2</sub>O), 2.42 (t, 1H,  $J=2.4$  Hz, HCC), 1.68 (m, 6H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  96.7, 79.6, 73.9, 61.9, 53.9, 30.1, 25.2, 18.9.

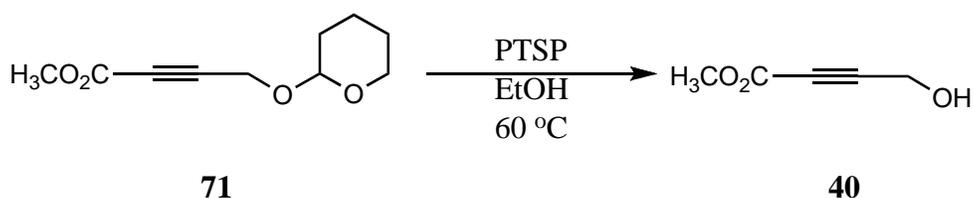
#### 4. 4-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-2-butinoato de metilo, **71**.<sup>32,33</sup>



Una solución de 0.29 g (3.93 mmoles) de cloruro de metilmagnesio (solución 2.77 M en éter) en 15 mL de THF anhidro se enfrió a 0 °C y se le agregó, con jeringa durante 5 min 0.50 g (3.57 mmoles) del compuesto acetilénico **70**, disuelto en 2 mL de THF anhidro y se agitó a t.a. durante 1 h. Esta solución se adicionó gota a gota, durante 30 min a otra solución fría (0 °C) de 0.4 g (4.28 mmoles) de cloroformiato de metilo en 10 mL de THF anhidro y se agitó a t.a. durante 2 h. Se agregó agua y se extrajo con cloruro de metileno (3x30 mL) y los extractos

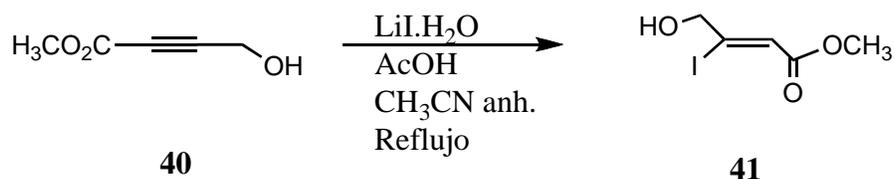
orgánicos reunidos se lavaron dos veces con agua (2x20 mL) y una vez con solución saturada acuosa de NaCl (1x20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida, p. eb. 110-114 °C/5.0 mm Hg. Rendimiento 80%. IR (Película),  $\nu$  2930, 2854, 2243, 1721, 1438, 1254, 1124, 1028  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.86 (t, 1H,  $J=3.12$  Hz, O-HCR-O), 4.44 (s, 2H, HCCCH<sub>2</sub>OR), 3.84 (s, 3H, H<sub>3</sub>CO), 3.87 (m, 1H, RCH<sub>2</sub>O), 3.62 (m, 1H, RCH<sub>2</sub>O), 1.71 (m, 6H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O). RMN  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  153.5, 97.0, 83.9, 77.0, 61.9, 53.5, 52.6, 29.9, 25.1, 18.6.

### 5. 4-Hidroxi-2-butinoato de metilo, **40**.<sup>34</sup>



En un matraz equipado con agitación magnética y condensador se disolvieron 6 g (30.3 mmoles) del compuesto **71** y 0.76 g (3.0 mmoles) de *p*-toluensulfonato de piridinio (PTSP) en 60 mL de etanol destilado. Se calentó durante 3 h a 60 °C, se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió con 50 mL de acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de NaCl (2x30 mL) y con agua destilada (2x30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se usó como tal para la siguiente reacción. Rendimiento 80%. IR (Película),  $\nu$  3407, 2960, 2852, 2242, 1719, 1438, 1266  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.39 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>OH), 3.79 (s, 3H, H<sub>3</sub>CO), 3.35 (sa, 1H, CCH<sub>2</sub>OH). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  153.9, 86.0, 76.6, 52.8, 50.3.

6. **(Z) 4-Hidroxi-3-yodo-2-butenolato de metilo, 41.**<sup>35</sup>

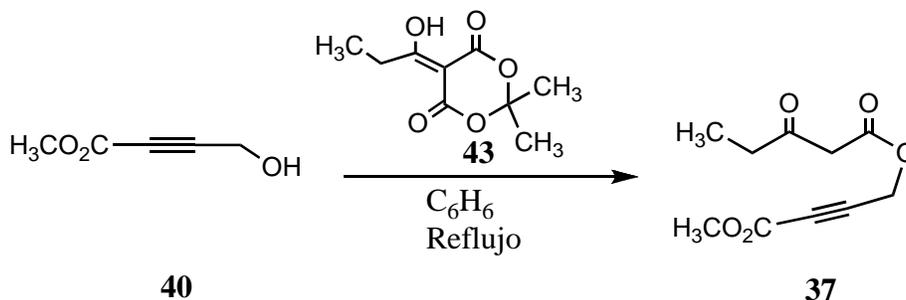


En un matraz seco se disolvieron 2.59 g (15.24 mmoles) de yoduro de litio, 1.58 g (13.85 mmoles) del alcohol **40**, 0.91 g (15.24 mmoles) de ácido acético en 30 mL de acetonitrilo seco (de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). Se adaptó un refrigerante, se purgó el sistema con argón y se puso a reflujo durante 20 h. Se dejó enfriar, se agregó agua (5 mL) y se neutralizó con carbonato de potasio sólido. Se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O (3x30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo primero con hexano y después con AcOEt/hexano 2.5:97.5 y 5:95. Se obtuvo **41**, como un aceite incoloro en 54% de rendimiento. IR (Película),  $\nu$  3422, 1716, 1632, 1436, 1294, 1196, 1172 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  6.78 (t, 1H, *J*=1.78 Hz, H-C=C), 4.32 (d, 2H, *J*=1.74 Hz, H<sub>2</sub>C-OH), 3.72 (s, 3H, H<sub>3</sub>CO), 3.49 (sa, 1H, H<sub>2</sub>C-OH). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  165.2, 122.2, 120.5, 72.4, 51.7.

**Preparación de los  $\beta$ -cetoésteres 37 y 38.**

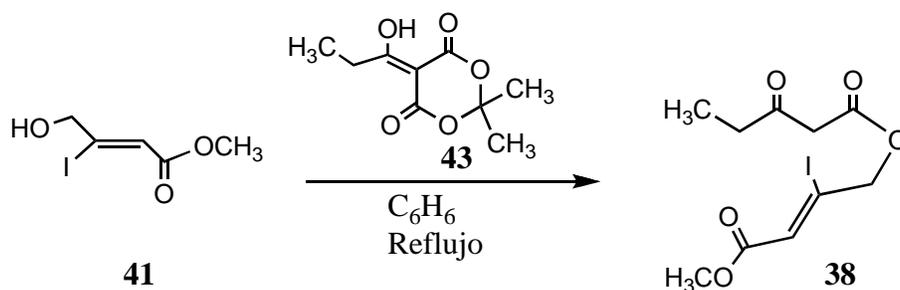
Los  $\beta$ -cetoésteres **37** y **38** se prepararon haciendo reaccionar los alcoholes **40** y **41** respectivamente con **43**, de acuerdo al procedimiento descrito por Yonemitsu.<sup>33,36,37</sup>

7. **3-Oxopentanoato de (3-carbometoxi-2-propinilo), 37.**



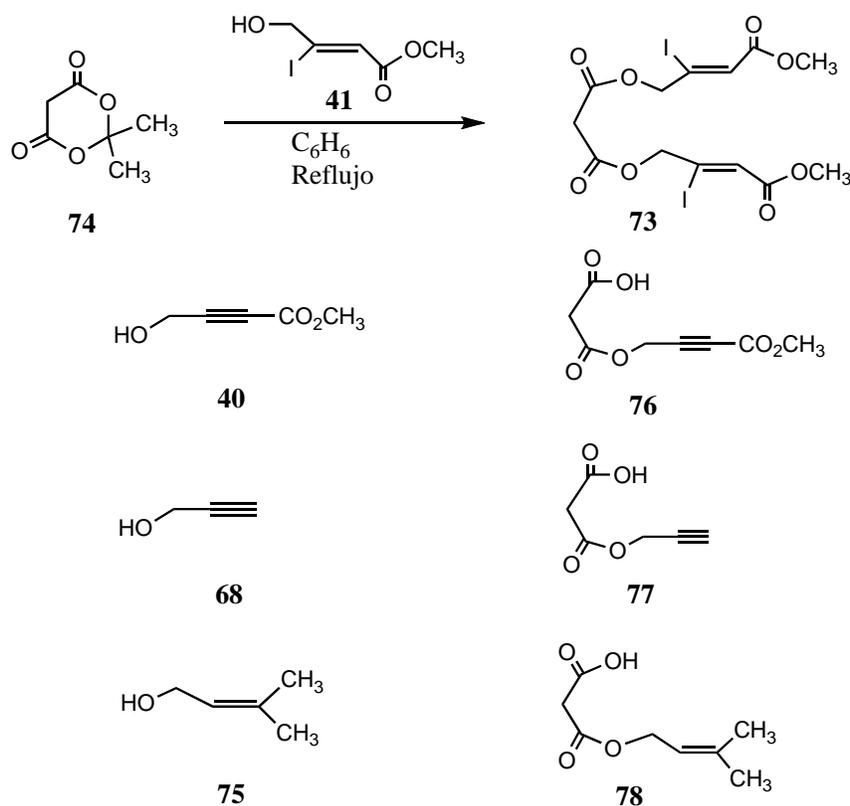
En un matraz equipado con sistema de calentamiento, trampa de humedad, refrigerante y agitación magnética se disolvieron 0.2 g (1.0 mmol) de **43** y 0.22 g (1.5 mmoles) del alcohol **40** en 20 mL de benceno anhidro. Se calentó a reflujo durante 20 h, se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo primero con hexano, seguido de AcOEt/hexano 5:95. Se obtuvo **37** como un aceite incoloro en 60% de rendimiento. IR (Película),  $\nu$  3425, 2943, 2252, 1758, 1721, 1435, 1265  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.86 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ ), 3.52 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(\text{CO})_2$ ), 2.59 (c, 2H,  $J=7.24$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}$ ), 1.09 (t, 3H,  $J=7.25$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  202.3, 166.2, 153.1, 80.5, 78.0, 52.9, 51.9, 48.3, 36.3, 7.4.

8. **3-Oxopentanoato de (3-carbometoxi-2-yodo-2Z-propenilo), 38.**



Se siguió el procedimiento descrito para la preparación de **37** pero en la purificación por cromatografía en columna se eluyó con AcOEt/hexano 2.5:97.5, 10:90 y 20:80. Se obtuvo **38** como un compuesto semisólido en 90% de rendimiento. IR (Película),  $\nu$  3044, 2932, 1747, 1730, 1704, 1659, 1641, 1434, 1407, 1362, 1319, 1173  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.72 (t, 1H,  $J=1.76$  Hz,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 4.91 (d, 2H,  $J=1.76$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ ), 3.56 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(\text{CO})_2$ ), 2.61 (c, 2H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}$ ), 1.11 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  202.5, 165.7, 164.4, 124.7, 110.8, 72.4, 51.8, 48.5, 36.5, 7.5.

Durante la preparación de **38** se obtuvo el compuesto **73** como subproducto y también cuando se hizo reaccionar el alcohol **41** con el ácido de Meldrum **74**.



### Diéster 73

IR (Película),  $\nu$  2951, 1752, 1732, 1635, 1435, 1306, 1197, 1176, 1144  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.66 (t, 2H,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 4.94 (d, 4H,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.78 (s, 6H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ ), 3.58 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2)_2$ ). EM (IE, 70 eV)  $m/z$ , 552 ( $\text{M}^+$ ), 425 ( $\text{M}^+-\text{I}$ ), 115 ( $\text{M}^+-437$ , 100%).

### Monoésteres 76, 77 y 78

Cuando **74** se hizo reaccionar con los alcoholes **40**, **68** ó **75** se obtuvieron los monoésteres correspondiente (**76**, **77** ó **78**, respectivamente). En ningún caso se pudieron detectar los diésteres.

### Monoéster 76

Líquido incoloro. IR (Película),  $\nu$  3222, 2958, 2250, 1755, 1718, 1437, 1367, 1151  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.9 (sa, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 4.87 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ ), 3.49 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2)_2$ ).

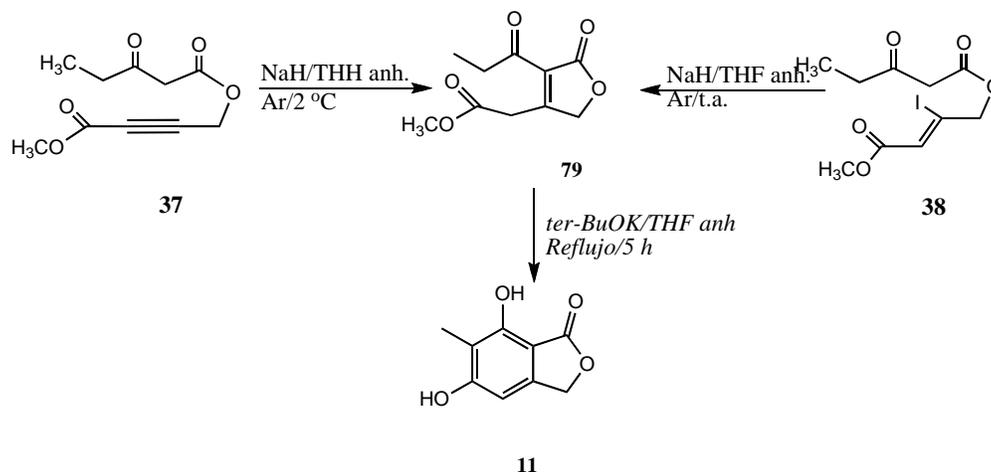
### Monoéster 77

Líquido incoloro. IR (Película),  $\nu$  3480, 3291, 2954, 2130, 1748, 1326, 1155  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.8 (sa, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 4.77 (d, 2H,  $J=2.5\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.50 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2)_2$ ), 2.53 (t, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $\text{HCC}$ ).

### Monoéster 78

Líquido incoloro. IR (Película),  $\nu$  3492, 3196, 2921, 1736, 1380, 1156  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  5.35 (t, 1H,  $J=7.4\text{ Hz}$ ,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 4.68 (d, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.43 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2)_2$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}$ ), 1.72 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}$ ).

### 9. 3-Propionil-4-carbometoximetil-2,5-dihidrofuran-2-ona, 79



En un matraz seco equipado con agitación magnética, atmósfera de argón, sistema de enfriamiento y septum, se lavaron 0.13 g (5.57 mmoles) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) con hexano seco (3x5 mL). El hexano residual se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en 20 mL de THF seco recién destilado. Se enfrió a 2 °C bajo atmósfera de argón y se adicionó 0.6 g (2.79 mmoles) de **37** disuelto en 5 mL de THF seco recién destilado durante 15 min. La mezcla de reacción se tornó amarilla a los 7 min de haber iniciado la adición. Se continuó agitando a la misma temperatura durante 8 h mientras se siguió el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina (ccf) AcOEt/hexano, 4:6. Se agregó HCl acuoso al 20% hasta pH 1.0 y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de NaCl (3x20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida obteniéndose 98% de rendimiento del producto crudo. IR (Película)  $\nu$  1782, 1743, 1697, 1655  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  5.00 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.98 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ ), 3.03 (c, 2H,  $J=7.12$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}$ ), 1.08 (t, 3H,  $J=7.12$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$ ).

El mismo compuesto **79** se pudo obtener a partir de **38** usando un procedimiento similar, aunque en este caso la reacción se tiene que hacer a t.a.

## 10. 5,7-Dihidroxi-6-metilftálida, **11**

Se preparó la butenólida **79** siguiendo el procedimiento anterior hasta la etapa de agitar a 2 °C durante 8 h y se adicionaron 0.9 g (7.84 mmoles) de *ter*butóxido de potasio recién preparado suspendido en 10 mL de THF seco durante 15 min. Se calentó a reflujo durante 5 h observándose por ccf (AcOEt/hexano, 4:6) la presencia de la lactona **79** y la de un producto menos polar, entre muchos otros. Se agregó HCl acuoso al 20% hasta pH 1.0, se adicionó solución saturada acuosa de NaCl (10 mL) y se evaporó a presión reducida. Se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/hexano 2.5:97.5 (100 mL), 5:95 (100 mL), 10:90 (100 mL) y 20:80 (250 mL). La ftálida **11** se detectó en las fracciones 6, 7, 8 y 9 de la columna, eluidas con la última mezcla. En seguida se repurificaron por cromatografía en capa fina preparativa, usando cromatofolios de aluminio de 20x20 cm recubiertos con una capa de gel de sílice, aplicando la muestra disuelta en acetato de etilo y eluyendo tres veces (AcOEt/hexano, 35:65). Se obtuvo **11** en 11.2% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 6.41 (s, 1H, H-Ar), 5.18 (s, 2H, H<sub>2</sub>C-O), 2.12 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-Ar), 2.43 (sa, HO-Ar, D<sub>2</sub>O) (lit.<sup>15</sup> RMN <sup>1</sup>H 100 MHz, (CD<sub>3</sub>CN-d<sub>3</sub>) 6.50, 5.16 y 2.04). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 165.0, 147.7, 112.5, 103.7, 101.1, 71.1, 7.9.

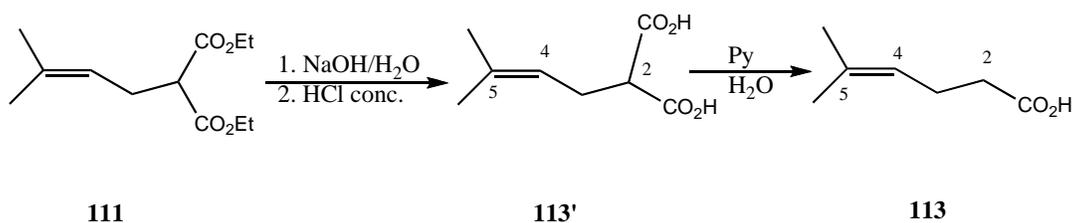


2.59 (t, 2H,  $J=7.5$  Hz,  $\underline{\text{H}_2\text{CCH=}}$ ), 1.68 (d, 3H,  $J=1.0$  Hz,  $\underline{\text{H}_3\text{C-6}}$ ), 1.63 (s, 3H,  $\underline{\text{H}_3\text{CC-5}}$ ), 1.26 (t, 3H,  $J=6.9$  Hz,  $\underline{\text{H}_3\text{C-CH}_2}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 166.1, 133.4, 130.2, 129.7, 128.4, 77.3, 73.4, 70.0, 52.5 y 51.0.

La purificación por cromatografía del residuo de la destilación permitió aislar el producto dialquilado puro **112**.

IR (Película)  $\nu$  1733, 1447, 1285, 1225, 1185, 1063, 861  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.96 (m, 2H, 2  $\underline{\text{H-C=}}$ ), 4.16 (c, 4H,  $J=7.0$  Hz, 2  $\underline{\text{H}_2\text{CMe}}$ ), 2.58 (d, 4H,  $J=7.4$  Hz, 2  $\underline{\text{H}_2\text{CCH=}}$ ), 1.68 (d, 6H,  $J=1.0$  Hz, 2  $\underline{\text{H}_3\text{CC-5}}$ ), 1.59 (s, 6H, 2  $\underline{\text{H}_3\text{C-6}}$ ), 1.23 (t, 6H,  $J=7.0$  Hz,  $\underline{\text{H}_3\text{C-CH}_2}$ ).

## 12. Ácido 5-metil-4-hexenoico, **113** y su ácido dicarboxílico, **113'**



El diéster prenilmalónico **111** (10.75 g, 0.05 moles) se mezcló con una solución de NaOH (4.34 g, 1.1 moles) en agua (14 mL) y se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 22 h. Se enfrió a 0 °C, se agregó agua (10 mL) y se aciduló con HCl conc. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL), se lavó con solución saturada acuosa de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo **113'** como una masa blanca cristalina (8.60 g) que se cristalizó de Et<sub>2</sub>O/hexano

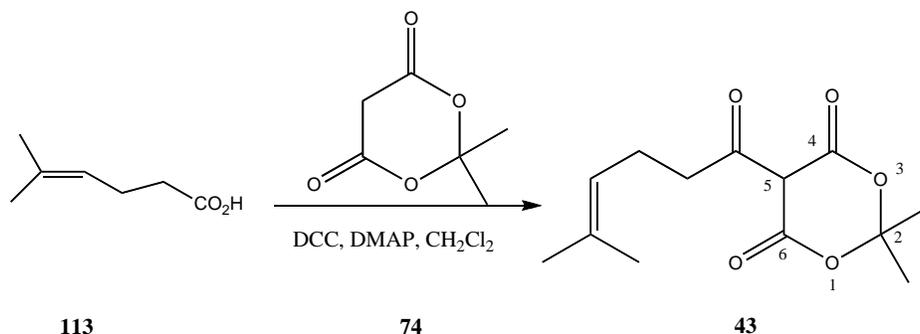
obteniéndose 6.53 g de un sólido blanco cristalino p.f. 94-95 °C. Por recristalización de las aguas madres se obtuvieron 1.46 g adicionales de producto p.f. 92-94 °C para dar un rendimiento global de 98%.

IR (Pastilla, KBr)  $\nu$  3450-2500, 1709, 1420, 1296, 1249, 915, 783, 677  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.9-10.4 (sa, 2H, 2  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 5.10 (m, 1H,  $\text{H-C=}$ ), 3.45 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $\text{H-C}(\text{CO}_2\text{H})_2$ ), 2.65 (t, 2H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{H}_2\text{CCH=}$ ), 1.70 (d, 3H,  $J=0.7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-6}$ ), 1.64 (d, 3H,  $J=0.7$  Hz,  $\text{H}_3\text{CC-5}$ ).

En un matraz el diácido **113'** (5.18 g, 0.03 moles) se disolvió en piridina (11.35 mL, 0.14 moles), se agregó agua (0.65 mL) y se calentó en un baño de aceite a 98 °C durante 7 h. Se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1x10 mL). La fase acuosa se aciduló con HCl conc., se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x15 mL), se lavó con solución saturada acuosa de NaCl, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 4.3 g de un líquido amarillo claro. El producto se purificó por destilación a presión reducida p.eb. 97-100 °C/0.5 mm de Hg y se obtuvo **113** como un líquido incoloro en 84% de rendimiento.

IR (Película)  $\nu$  3500-2700, 1711, 1413, 1283, 1224, 937  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.7-9.3 (sa, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 5.11 (m, 1H,  $\text{H-C=}$ ), 2.36 (m, 4H,  $\text{H}_2\text{-CCO}_2\text{H}$  y  $\text{H}_2\text{CCH=}$ ), 1.69 (d, 3H,  $J=0.8$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-6}$ ), 1.63 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CC-5}$ ).

### 13. 5-(5-Metil-4-hexenoil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona, 43

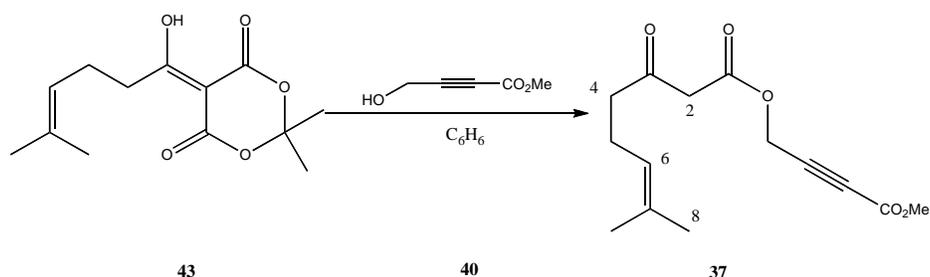


En un matraz seco se disolvieron la DCC (0.59 g, 2.8 mmoles, 1.1 eq.) y la DMAP (0.03 g, 0.25 mmoles, 0.1 eq.) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y bajo atmósfera de argón se adicionó lentamente una solución del ácido 5-metil-4-hexenoico (0.33 g, 2.6 mmoles) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. Al final de la adición se había formado una suspensión blanca la cual se agitó a t.a. por 50 min. Se agregó una solución del ácido de Meldrum (0.37 g, 2.6 mmoles) en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco cambiando el color de la suspensión a amarillo claro. Se agitó a t.a. por 1 h, se retiró la atmósfera de argón y se completó el tiempo de agitación a 20 h. Se filtró y el filtrado se lavó sucesivamente con soluciones saturadas acuosas de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1x5 mL) y  $\text{NaCl}$  (1x5 mL). Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 0.71 g de un líquido amarillo que contenía material sólido. Se cromatografió en columna de sílice relámpago eluyendo con una mezcla de  $\text{AcOEt}$ /hexano 1:4 que contenía 3 gotas de  $\text{AcOH}$  por cada 10 mL de mezcla, obteniéndose 0.47 g (72%) de producto contaminado con el ácido de materia prima.

IR (Película)  $\nu$  3473, 2924, 1741, 1715, 1667, 1576, 1408, 1290, 1206, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.16 (m, 1H,  $\text{H-C=}$ ), 3.10 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{CCH=}$ ), 2.40 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{CC=O}$ ), 1.73 (s, 6H,  $(\text{Me})_2\text{COO}$ ), 1.69 (d, 3H,  $J=1.2$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-6}$ ), 1.63 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CC-5}$ ).

Nota. Este compuesto se descompuso cuando se intentó purificar por destilación a presión reducida.

#### 14. 3-Oxo-7-metil-6-octenoato de (3-carbometoxi-2-propinilo), **37**



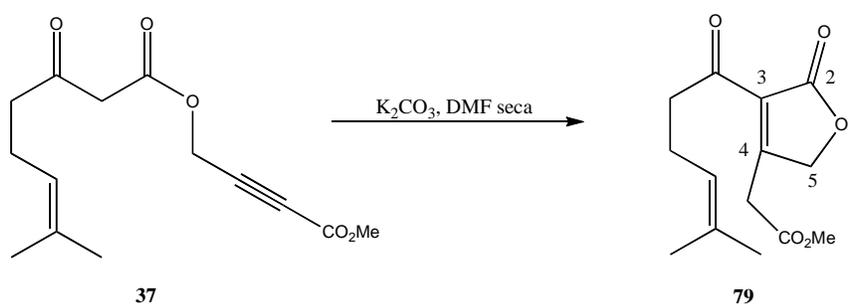
En un matraz se puso una disolución del ácido de Meldrum acilado (0.21 g, 0.82 mmoles) y el 4-hidroxi-2-butinoato de metilo **40** (0.28 g, 2.46 mmoles, 3 eq.) en 2 mL de C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> seco y se calentaron a reflujo en un baño de aceite durante 3.5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo anaranjado (0.51 g) se purificó por cromatografía en columna de sílice relámpago eluyendo con AcOEt/hexano 1:4 para dar 0.143 g (65%) de producto.

IR (Película)  $\nu$  2958, 2924, 2248, 1757, 1719, 1436, 1261, 1080 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.06 (m, 1H, H-C=), 4.86 (s, 2H, H<sub>2</sub>C-O), 3.80 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-O), 3.51 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(C=O)<sub>2</sub>), 2.57 (t, 2H, *J*=8 Hz, H<sub>2</sub>CC=O), 2.80 (c, 2H, *J*=7.2 Hz, H<sub>2</sub>CCH=), 1.68 (d, 3H, *J*=0.8 Hz, H<sub>3</sub>C-8), 1.62 (s, 3H, H<sub>3</sub>CC-7). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.6, 166.1, 153.1, 133.3, 122.0, 80.5, 52.9, 51.9, 48.7, 43.1, 25.6, 22.14, 17.6.

EM *m/z* (70 eV) *m/z* 266 (M<sup>+</sup>·, 8%), 235 M<sup>+</sup>-OMe, 15%), 169 (31%), 161 (45%), 109 (87%), 93 (76%), 82 (51%), 69 (100%), 41 (56%).

De la fracción menos polar de la cromatografía se aisló 15% de 5-metil-4-hexenoato de etilo y de la fracción más polar 10% de 4-hidroxi-2-butinoato de metilo.

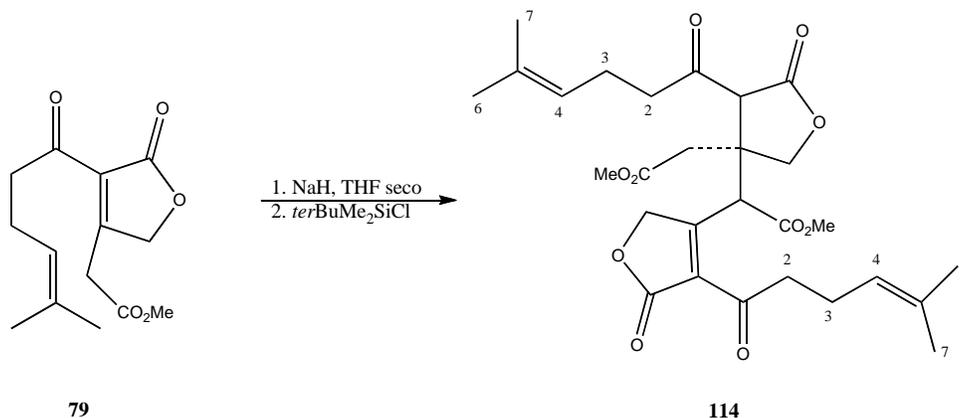
### 15. 3-(5-Metil-4-hexenoil)-4-(carbometoximetil)-2,5-dihidrofuran-2-ona, 79



En un matraz seco se disolvió el  $\beta$ -cetoéster **37** (0.17 g, 0.6 mmoles) en 2 mL de DMF seca, se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de argón y se agregó en pequeñas porciones el  $K_2CO_3$  sólido. El color de la solución cambió de amarillo al inicio de la adición a anaranjado al final. Se dejó agitando a 0 °C durante 2 h, se decantó el  $K_2CO_3$ , se lavó con  $CH_2Cl_2$  (10 mL) y se evaporó el disolvente primeramente en el ratavapor y después con la bomba de vacío para eliminar la DMF. El sólido anaranjado de residuo se disolvió en agua (10 mL), se aciduló con HCl al 10% hasta pH ácido y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3x10 mL). Se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó a presión reducida dando 0.18 g de un líquido anaranjado que se cromatografió en columna de sílice relámpago eluyendo con AcOEt/hexano 2:3. Se obtuvieron 0.105 g (62%) de producto.

IR (Película)  $\nu$  1764, 1734, 1693, 1629, 1439, 1205, 1171, 1023  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.10 (m, 1H,  $H-C=$ ), 5.0 (s, 2H,  $H_2C$ -butenólida), 3.98 (s, 2H,  $H_2C-CO_2Me$ ), 3.75 (s, 3H,  $H_3C-O$ ), 3.01 (t, 2H,  $J=7$  Hz,  $H_2CC=O$ ), 2.30 (c, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $H_2CCH=$ ), 1.67 (s, 3H,  $H_3C-6$ ), 1.61 (s, 3H,  $H_3CC-5$ ).

## 16. Intentos para obtener la ftálica 11 de la butenólida 79



En un matraz se puso NaH (36 mg de dispersión al 60 %, 0.87 mmol, 1.56 eq.) se lavó con hexano (2x1 mL), se suspendió en 1 mL de THF seco, se enfrió a 0 °C y bajo atmósfera de argón se agregó la butenólida (148 mg, 0.56 mmol) disuelto en 2.5 mL de THF seco. Se agitó a 0 °C por 30 min y se agregó una solución de *tert*BuMe<sub>2</sub>SiCl (106 mg, 0.69 mmol, 1.23 eq.) en 2.5 mL de THF. Después de agitar 30 min a 0 °C, se llevó a t.a. y se agitó durante 18 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se agregó agua (10 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x10 mL), se lavó con solución saturada acuosa de NaCl (10 mL), se secó y se evaporó a presión reducida obteniéndose 114 mg (fracción básica). La capa acuosa se aciduló con HCl al 10%, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x10 mL), se lavó con solución saturada acuosa de NaCl, se secó y se evaporó a presión reducida para dar 52 mg (fracción ácida). La fracción básica se cromatógrafió en columna de gel de sílice relámpago eluyendo con mezcla AcOEt/hexano, 3:7 obteniéndose 20 mg del dímero **114**.

IR (Película)  $\nu$  1736, 1683, 1439, 1211, 1180, 1037, 758 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.03 (m, 2H, 2 H<sub>4</sub>-C=), 4.56 y 4.44 (AB, 2H, *J*=9 Hz, H<sub>2</sub>C-butenólida), 3.84 y 3.72 (2 s, 6H, 2 H<sub>3</sub>C-O), 3.62 (s, 1H, HC-CO<sub>2</sub>Me), 3.50 y 3.25 (AB, 2H, *J*=17 Hz, H<sub>2</sub>C- $\gamma$ -lactona), 2.98 y 2.75 (AB, 2H, *J*=17 Hz, H<sub>2</sub>C-CO<sub>2</sub>Me), 2.45-2.15 y 2.05-1.90 (m, 5H, 2 H<sub>2</sub>C-C=O y HC-(C=O)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 6H, 2 H<sub>3</sub>C-*cis*), 1.59 (s, 6H, 2 H<sub>3</sub>C-*trans*), 1.50-1.35 (m, 4H, 2 H<sub>2</sub>C-CH=). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205.0, 195.9,



esta temperatura y 21 h a t.a. Se diluyó con agua (10 mL, reacción exotérmica), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x10 mL), se lavó con solución saturada acuosa de NaCl (1x10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 103 mg de un aceite verdoso (fracción alcalina).

La fracción acuosa alcalina se aciduló con HCl al 5% y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x10 mL) para dar después del trabajo usual, 86 mg de un líquido café claro (fracción ácida).

219 mg de la fracción básica (obtenidos a partir de 330 mg del precursor acíclico) se cromatografiaron en columna de gel de sílice relámpago eluyendo con mezcla de AcOEt/hexano, 3:2 obteniéndose 71 mg de materia prima (22%), 49 mg del dímero **115** (15%) y 6 mg del dímero **114** (2%).

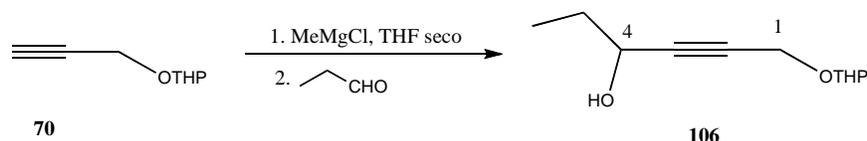
IR (Película)  $\nu$  1751, 1707, 1664, 1614, 1438, 1208, 1021 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.15 (s, 2H, H<sub>2</sub>C-alkiliden- $\gamma$ -lactona), 5.15-4.90 (m, 2H, 2 H<sub>4</sub>-C=), 4.80 y 4.25 (AB, 2H, *J*=12 Hz, H<sub>2</sub>C- $\gamma$ -lactona), 3.77 y 3.66 (s, 6H, 2 H<sub>3</sub>C-O), 3.76 (s, 1H, HC<sub>3</sub>-C= alkiliden- $\gamma$ -lactona), 3.46 y 2.95 (AB, 2H, *J*=16 Hz, H<sub>2</sub>C-CO<sub>2</sub>Me), 3.43 (s, 1H, H<sub>3</sub>C-(C=O)<sub>2</sub>  $\gamma$ -lactona), 2.77 (m, 2H, H<sub>2</sub>C-C=O ( $\gamma$ -lactona)), 2.50 (t, 2H, *J*=7.4 Hz, H<sub>2</sub>C-C=O (alkiliden- $\gamma$ -lactona)), 2.25 (m, 4H, 2 H<sub>2</sub>C-CH=), 1.67 (d, 6H, *J*=0.4 Hz, H<sub>3</sub>C-*cis*), 1.61 (s, 6H, H<sub>3</sub>C-*trans*).

## Método B

El  $\beta$ -cetoéster acíclico (160 mg, 0.60 mmol) se disolvió en 1 mL de tolueno seco y bajo atmósfera de argón se agregó 1 gota de DBU adquiriendo la solución color amarillo. Se calentó a 35 °C durante 3 días con protección de la humedad; se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo café se purificó por cromatografía en columna gel de sílice relámpago eluyendo con mezcla AcOEt/hexano, 3:2 obteniéndose 42 mg de materia prima (26%), 30 mg del dímero **115** (19%) y 17 mg del dímero **114** (11%).

De la cromatografía de la fracción ácida (165 mg obtenido de 330 mg de precursor acíclico) se obtuvieron 26 mg de la butenólida (8%) y 12 mg de dímero **115** (4%).

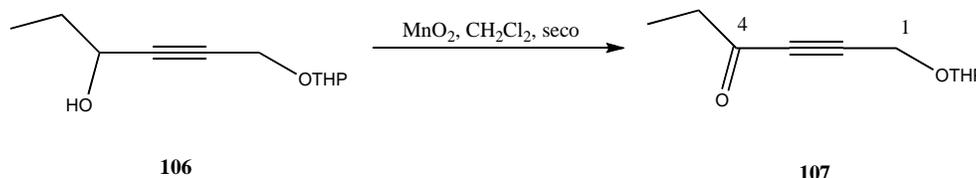
### 18. 2-(4-Hidroxihex-2-in-1-iloxi)tetrahidropirano, **106**



En un matraz bola seco se puso una solución etérea de MeMgCl (2.9 mL, 2.77 M, 7.89 mmoles, 1.1 eq.) bajo atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente una solución del éter-THP (1 g, 7.14 mmoles) en 8 mL de THF seco. Se dejó a t.a. durante 2.5 h, se enfrió a -78 °C y se agregó propionaldehído neto recién destilado (0.56 g, 0.7 mL, 9.7 mmoles, 1.4 eq.) lavando la jeringa con 2 mL de THF. La mezcla de reacción se dejó llevar a t.a. y se agitó durante 24 h. Se adicionó solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida dando 1.55 g de un líquido anaranjado que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice relámpago eluyendo con mezcla de AcOEt/hexano 1:3. Se obtuvo 1.05 g de producto (74%).

IR (Película)  $\nu$  3412, 2942, 2215, 1121, 1026 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.81 (t, 1H, *J*=3 Hz, H-COO), 4.37 (t,t, 1H, *J*=6 Hz y *J*=1.5 Hz, H-C-OH), 4.30 (dd, 2H, *J*=9 Hz y *J*=1.5 Hz, H<sub>2</sub>C-OTHP), 3.84 (m, 1H, H<sub>2</sub>C-O), 3.53 (m, 1H, H<sub>2</sub>C-O), 1.9-1.5 (sa, 9H, H<sub>2</sub>C-CHOH, HO y 3 H<sub>2</sub>C-THP), 1.01 (t, 3H, *J*=7.5 Hz, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C).

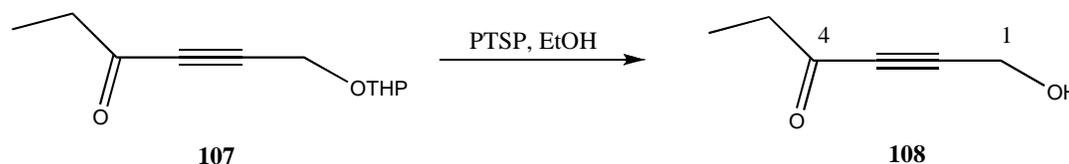
### 19. 2-(4-Oxohex-2-in-1-iloxi)tetrahidropirano, 107



En un matraz seco se disolvió el alcohol (0.21 g, 1 mmoles) en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, se adicionó 0.92 g de  $\text{MnO}_2$  y la mezcla de reacción se agitó a t.a. Se agregaron cantidades adicionales de  $\text{MnO}_2$  a la 4 h (0.32 g), a las 7 h (0.30 g) y a las 10 h (0.19 g) para dar un total de 1.73 g (0.02 mol, 20 eq.). Después de la tercera adición se agregó 5 mL más de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , siendo el tiempo total de agitación de 24 h. Se filtró el  $\text{MnO}_2$ , se lavó con abundante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) y se evaporó a presión reducida para dar 0.18 g de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice relámpago eluyendo con una mezcla de AcOEt/hexano 15:85. Se obtuvieron 0.12 g (58%) de un aceite incoloro. Al eluir con una mezcla AcOEt/hexano 1:3 se aislaron 27 mg de alcohol recuperado.

IR (Película)  $\nu$  2214, 1680, 1167, 1124, 1033  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.81 (t, 1H,  $J=3.3$  Hz,  $\text{H-COO}$ ), 4.42 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C-OTHP}$ ), 3.84 y 3.56 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C-O}$ ), 2.59 (c, 2H,  $J=7.5$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-C=O}$ ), 1.90-1.50 (sa, 6H, 3  $\text{H}_2\text{C-THP}$ ), 1.15 (t, 3H,  $J=7.5$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-H}_2\text{C}$ ).

### 20. 4-Oxo-hex-2-in-1-ol, 108

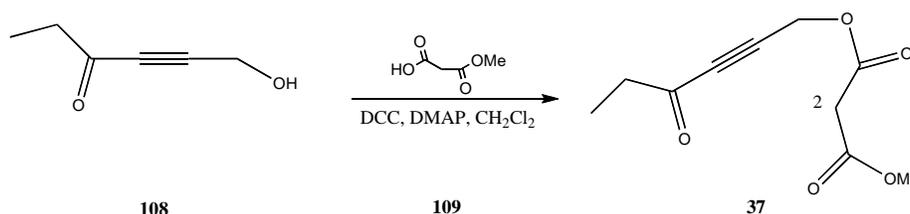


En un matraz se puso la cetona-THP (112 mg, 0.57 mmol) y el PTSP (14 mg, 0.057 mmol, 0.1 eq.), se disolvieron en 8 mL de EtOH y la mezcla de reacción se

calentó por 1 h a 47-50 °C y por 1.5 h a 58 °C en un baño de aceite. Se evaporó el material volátil usando la bomba de vacío obteniéndose 91 mg de un aceite negro que se purificó por cromatografía en columna relámpago de gel de sílice. Para poder aplicar la muestra en la columna fue necesario agregar unas gotas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la mezcla AcOEt/hexano, 1:4 usada como disolvente, pero el eluyente fue la mezcla anterior sin el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtuvieron 49 mg de producto (76%).

IR (Película)  $\nu$  3419, 2214, 1678, 1170, 1071, 1038 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.44 (s, 2H, H<sub>2</sub>C-OH), 2.60 (c, 2H, *J*=7.2 Hz, H<sub>2</sub>C-C=O), 2.0 (sa, 1H, HO), 1.15 (t, 3H, *J*=7.2 Hz, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C).

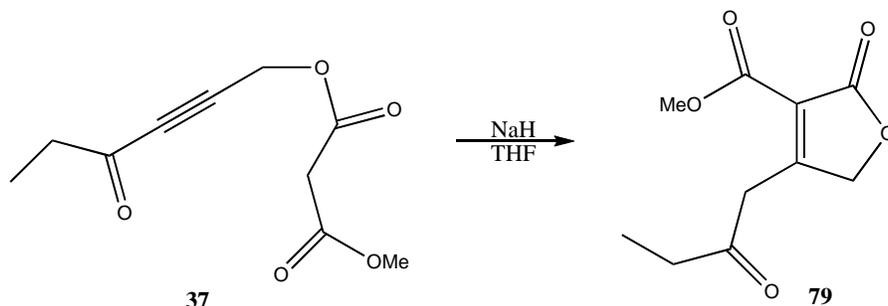
## 21. 2-Carbometoxietanoato de (3-propanoil-2-propinilo), 37



A una mezcla del cetoalcohol **108** (91 mg, 0.8 mmol) y el monoéster metílico del ácido malónico (96 mg, 0.8 mmol) en 7.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, se agregó bajo atmósfera de argón la DCC (188 mg, 0.88 mmol, 1.1 eq.) y la DMAP (11 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.). Se agitó a t.a. por 20 h, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 207 mg de una mezcla de un aceite y un sólido que se purificó por cromatografía en columna relámpago de gel de sílice disolviendo la muestra en una mezcla de AcOEt/hexano 3:7 con tres gotas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La elución se inició con hexano 100% y después con mezcla AcOEt/hexano 3:7 obteniéndose 111 mg (65%) del malonato mixto.

IR (Película)  $\nu$  2924, 2220, 1761, 1742, 1682, 1171, 1147 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.90 (s, 2H, H<sub>2</sub>C-OCO), 3.77 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-O), 3.46 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(CO)<sub>2</sub>), 2.61 (c, 2H, *J*=7.2 Hz, H<sub>2</sub>CMe), 1.15 (t, 3H, *J*=7.2 Hz, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C).

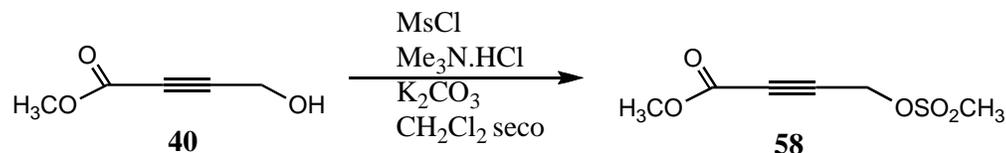
**22. 4-(2-Oxo-butil)-3-carbometoxi-2,5-dihidrofuran-2-ona, 79**



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se lavó dispersión a 50% en aceite de NaH (33 mg, 0.71 mmol, 2.4 eq.) con hexano seco (3x0.5 mL). Se suspendió en 0.5 mL de THF seco, se enfrió a 0 °C y se agregó el cetomaloato **37** (62 mg, 0.24 mmol) disuelto en 3 mL de THF seco. La solución anaranjada resultante se agitó a 0 °C durante 5 h y a t.a. durante 14 h. Se diluyó con agua (10 mL), se removieron los volátiles en el ratavapor y se extrajo con AcOEt (5 mL) para remover el material neutro (6 mg) el cual se descartó. La capa acuosa se aciduló con HCl al 10% y se extrajo con AcOEt (3x5 mL), se lavó con solución saturada acuosa de NaCl (1x5 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida dando 45 mg (75%) de un líquido anaranjado de pureza aceptable que se usó como tal en los experimentos de ciclización.

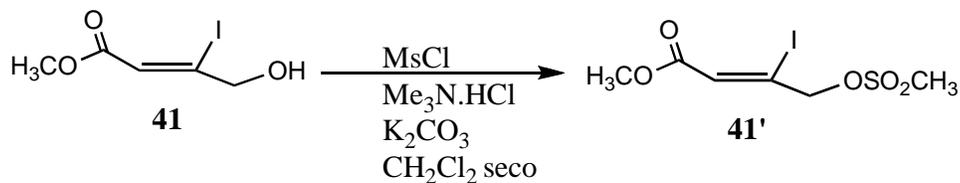
IR (Película)  $\nu$  1756, 1722, 1625, 1047 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.89 (s, 2H, H<sub>2</sub>C-butenólida), 4.00 (s, 2H, H<sub>2</sub>C-C=), 3.82 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-O), 2.57 (c, 2H, *J*=7.2 Hz, H<sub>2</sub>CMe), 1.05 (t, 3H, *J*=7.2 Hz, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C).

**23. 4-Metansulfoniloxi-2-butinoato de metilo, **58**.**<sup>58a</sup>



En un matraz seco se disolvieron 0.20 g (1.75 mmoles) del 4-hidroxi-2-butinoato de metilo **40** y 0.18 g (1.93 mmoles) del clorhidrato de trimetilamina en 30 mL de diclorometano seco. Se agregó 0.24 g (1.75 mmoles) de carbonato de potasio anhidro, se equipó el matraz con un embudo de adición y trampa de humedad y se enfrió a  $-2\text{ }^\circ\text{C}$  con un baño de hielo/agua/sal. Se agregó gota a gota durante 20 min una solución de 0.24 g (2.11 mmoles) de cloruro de metansulfonilo, en 10 mL de diclorometano seco y se dejó agitando a la misma temperatura durante 6 h siguiendo el progreso de la reacción por espectroscopía de IR, ya que no fue posible hacerlo por ccf debido a la coincidencia de los Rfs del alcohol y el mesilato. Se vertió con agitación sobre una solución saturada acuosa fría de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x30 mL), antes de desecharla. Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron dos veces con solución saturada acuosa de NaCl (2x20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El mesilato crudo **58** se obtuvo como un aceite incoloro en 88% de rendimiento y fue purificado por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano (20:80). Rendimiento 80%. IR (Película)  $\nu$  2249, 1720, 1437, 1365, 1269, 1177  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.97 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CO}$ ), 3.15 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.7, 80.0, 78.6, 56.1, 53.1, 39.0.

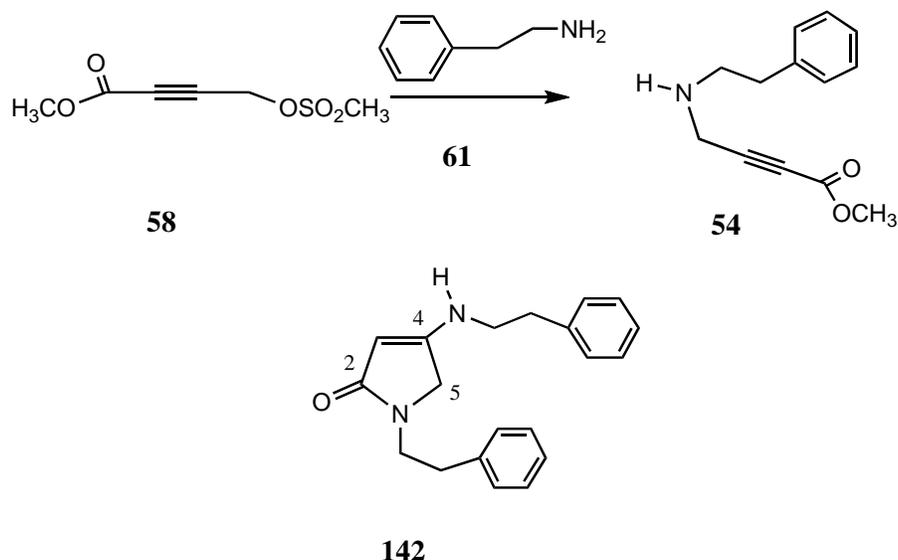
**24. (Z)-4-Metansulfoniloxi-3-yodo-2-butenolato de metilo, 41'.**<sup>58a</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.30 g (1.24 mmoles) del (Z)-4-hidroxi-3-yodo-2-butenolato de metilo **41** en 20 mL de diclorometano seco. Se agregaron 0.13 g (1.36 mmoles) de clorhidrato de trimetilamina y 0.17 g (1.24 mmoles) de carbonato de potasio anhidro. Se equipó el matraz con embudo de adición y trampa de humedad y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo/agua/sal. Se agregó gota a gota durante 20 min una solución de 0.21 g (1.86 mmoles) de cloruro de metansulfonilo en 10 mL de diclorometano seco. Se dejó agitando a 0 °C durante 2 h y a t.a. durante 4 días. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (AcOEt/hexano 1:4, tres eluciones y revelada con solución de permanganato de potasio en medio ácido). Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en 30 mL de Et<sub>2</sub>O. Se agregó solución saturada acuosa de NaCl (20 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces adicionales con Et<sub>2</sub>O (2x30 mL), antes de desecharla. Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. Rendimiento en base a producto crudo 73%. El mesilato crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano (10:90), obteniéndose el producto puro en 34.64% y recuperando 26.16% de materia prima **41**. IR (Película)  $\nu$  3028, 1729, 1636, 1436, 1358, 1176 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.79 (t, 1H, *J*=1.68 Hz, HC=C), 4.92 (d, 2H, *J*=1.68 Hz, H<sub>2</sub>C-O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>3</sub>CO), 3.10 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-SO<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.1, 125.9, 108.4, 75.6, 52.0, 38.4. EM *m/z* (70 eV) 320 (M<sup>+</sup>), 115(100%).

## 25. 1-(2-Fenetil), 4-(2-fenetilamino)pirrolidin-3-en-2-ona **142**.<sup>54</sup>

Este compuesto se obtuvo al tratar de preparar **54** por desplazamiento del mesilato **58** con 2-fenetilamina.

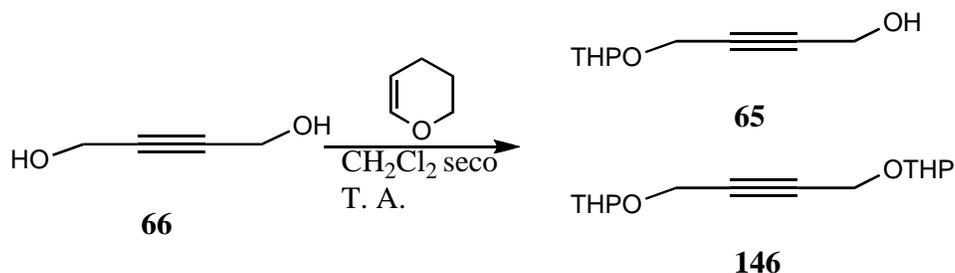


En un matraz seco se disolvió 0.82 g (4.27 mmoles) del mesilato **58** en 30 mL de diclorometano anhidro. Se equipó el matraz de reacción con agitación magnética, embudo de adición y trampa de humedad.

Se enfrió a 2 °C con un baño de hielo/agua/sal y se agregó gota a gota durante 2 h una solución de 0.77 g (6.41 mmoles) de la fenetilamina **61** en 20 mL de diclorometano seco. Se agitó durante 5 h a 2 °C y 18 h a t.a. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en 40 mL de acetato de etilo. Se extrajo con solución acuosa de HCl al 5% (3x30 mL), se reunieron los extractos acuosos y se basificaron con solución acuosa de NaOH al 50% hasta pH 8.0. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (3x30 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano (20:80). Se obtuvieron 13% de rendimiento de **142**

puro en lugar del compuesto esperado **54**. IR (Película)  $\nu$  3294, 2926, 2854, 1779, 1675, 1614  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.17 (m, 10H,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.40 (d, 2H,  $J=2.1$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}-5$ ), 5.27 (t, 1H,  $\text{HN}$ ), 4.77 (t, 1H,  $J=2.1$  Hz,  $\text{HC}-3$ ), 3.71 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $\text{H}_2\text{CN}-$ ), 3.55 (c, 2H,  $J=6.5$  Hz,  $\text{H}_2\text{CNH}-$ ), 2.90 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-\phi$ ), 2.83 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz,  $-\text{HNCH}_2\text{CH}_2-\phi$ ). EM  $m/z$  (70 eV) 306 ( $\text{M}^+$ ), 215 (100%).

## 26. 4-(Tetrahidropiraniloxi)but-2-in-1-ol, **65**.<sup>31</sup>

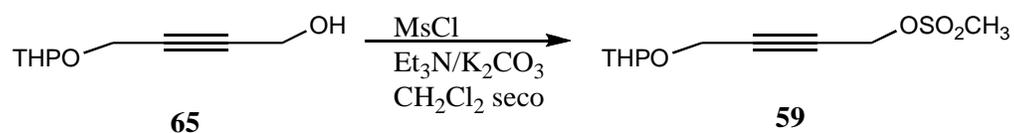


En un matraz seco se suspendió 12.7 g (147.63 mmoles) del 2-butino-1,4-diol, **66** en 70 mL de diclorometano seco. Se equipó el matraz con agitación magnética, condensador y trampa de humedad y se agregaron 7.67 g (73.81 mmoles) del 2,3-dihidropirano y cantidades catalíticas de p-toluensulfonato de piridinio (PTSP). Después de 24 h se detectaron por ccf (AcOEt/hexano, 2:5; revelador  $\text{KMnO}_4$ ) tres productos en una relación aproximada 1:1:0.2 de menor a mayor polaridad. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  frío y se separaron las fases. El lavado con solución de  $\text{NaHCO}_3$  se repitió dos veces adicionales (2x20 mL), seguido de otras dos veces con solución saturada acuosa de  $\text{NaCl}$  (2x30 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 10:90, 15:85 y 20:80. Se obtuvieron dos productos líquidos: **65** (63%) y **146** (31%). El otro compuesto fué el diol **66**.

Compuesto **65**: IR (Película),  $\nu$  3420, 2943, 2868, 1442, 1346, 1024  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.83 (t, 1H,  $J=3.43$  Hz, O-CH-O), 4.30 (m, 4H, HOCH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>OTHP), 3.84 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.56 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.82 (sa, 1H, HOCH<sub>2</sub>), 1.70 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  96.7, 84.4, 81.2, 61.8, 54.2, 50.7, 30.0, 25.1, 18.8.

Compuesto **146**: IR (Película),  $\nu$  2942, 2869, 1444, 1344, 1023  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.81 (t, 2H,  $J=3.5$  Hz, (O-CH-O)<sub>2</sub>), 4.30 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>OTHP)<sub>2</sub>), 3.83 (m, 2H, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.53 (m, 2H, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.65 (m, 12H, 6 (CH<sub>2</sub>)). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  96.7, 81.9, 61.9, 54.3, 30.1, 25.3, 19.0.

## 27. Metansulfonato de 4-(tetrahidropiraniloxi)-2-butinilo, **59**.<sup>58a</sup>



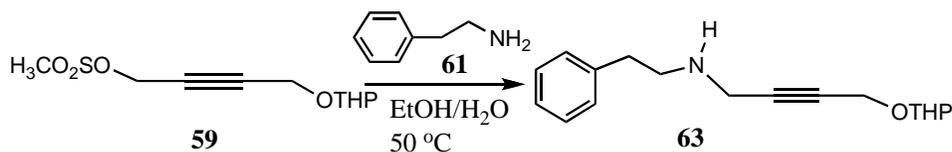
En un matraz seco se disolvió 1.36 g (8.01 mmoles) del diol monoprotegido **65** en 25 mL de diclorometano seco. Se le adaptó al matraz un embudo de adición y trampa de humedad y se agregó 1.10 g (8.01 mmoles) de carbonato de potasio seco y 0.04 g (0.40 mmoles) de trietilamina seca. Se enfrió a 3 °C usando un baño de hielo/agua y se adicionaron durante 20 min 1.10 g (9.62 mmoles) de cloruro de mesilo disueltos en 15 mL de diclorometano seco. Se agitó a esta temperatura por 30 min, se retiró el baño de hielo/agua y se dejó agitando a t.a. por 48 h. Se vertió en una solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  frío y se separaron las fases. Este tratamiento se repitió una vez más (1x20 mL). Se lavó dos veces con solución saturada acuosa de  $\text{NaCl}$  (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 20:80. Se obtuvieron dos productos líquidos: **59** (65.6%) y **146** (12%).

Compuesto **59**: IR (Película),  $\nu$  3423, 2943, 2870, 1443, 1358, 1176  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.90 (t, 2H,  $J = 1.84$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 4.79 (c, 1H,  $J = 3.44$  Hz, O- $\text{CH-O}$ ), 4.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 3.80 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.55 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 1.66 (m, 6H, 3 ( $\text{CH}_2$ )). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  97.0, 86.0, 77.8, 61.9, 57.6, 53.9, 38.8, 30.0, 25.1, 18.8.

## 28. *N*-(2-Fenetil)-*N*-[4-(tetrahidropiraniloxi)]-2-butilin]amina,

**63.**<sup>69a,69b,69c</sup>



THF seco  
Temp. Ambiente

Acetonitrilo seco  
0-5 °C

### Método A.<sup>69a</sup>

En un matraz se disolvió 0.14 g (0.58 mmoles) del mesilato **59** en 25 mL de etanol destilado. Se agregó 0.07 g (0.58 mmoles) de la fenetilamina **61** disuelta en 10 mL del mismo disolvente, se agregaron 10 mL de agua destilada y se dejó agitando por 6 h a 50 °C. Se evaporó el etanol a presión reducida. El residuo se basificó con lentejas de hidróxido de potasio y se extrajo cuatro veces con diclorometano (4x30 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. Debido al alto grado de

impurezas, el residuo obtenido se tuvo que purificar dos veces por cromatografía en columna, usando alúmina neutra como adsorbente y eluyendo con AcOEt/hexano 20:80. Se obtuvo **63** como un líquido amarillo tenue en 25% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  3319, 2939, 2853, 1453, 1346, 1121, 1024  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.21 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.77 (t, 1H,  $J=3.6$  Hz, O-CH-O), 4.25 (dt, 2H,  $J=4.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 3.81 (m, 1H, OCH $_2$ ), 3.52 (m, 1H, OCH $_2$ ), 3.46 (t, 2H,  $J=1.8$  Hz, C-CH $_2$ NH), 2.96 (td, 2H,  $J=5.6$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-CH}_2\text{NH}$ ), 2.81 (td, 2H,  $J=6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.65 (m, 6H, (3CH $_2$ )). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  139.5, 128.6, 128.4, 126.1, 96.6, 83.7, 79.2, 61.9, 54.2, 49.6, 38.2, 35.9, 30.1, 25.2, 18.9. EM  $m/z$  (70 eV) 274 (M+1), 182 (100%).

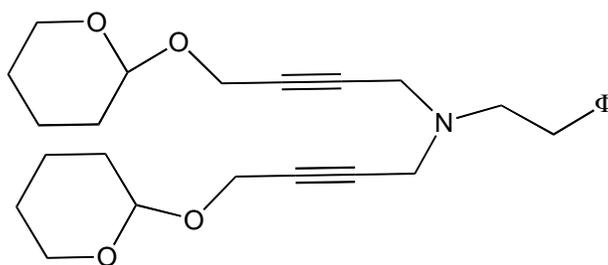
#### Método B.<sup>69b</sup>

En un matraz seco se disolvió 1.07 g (4.33 mmoles) del mesilato **59** en 20 mL de THF seco. Se equipó el matraz con agitación magnética, embudo de adición, trampa de humedad, se enfrió a 2 °C con un baño de agua/hielo y se agregó gota a gota una solución de 0.52 g (4.33 mmoles) de fenetilamina **61** en 15 mL de THF seco. Se agitó a 0 °C durante una hora y a t.a. por 48 h. La suspensión ligera se evaporó a presión reducida, se agregaron 25 mL de agua para disolver las sales, se basificó con solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio y se saturó con carbonato de potasio sólido. Se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x30 mL). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron dos veces con solución saturada acuosa de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano, 20:80 y 30:70. Se obtuvo **63** como un líquido de color amarillo tenue en 46.5% de rendimiento.

**Método C.**<sup>69c</sup>

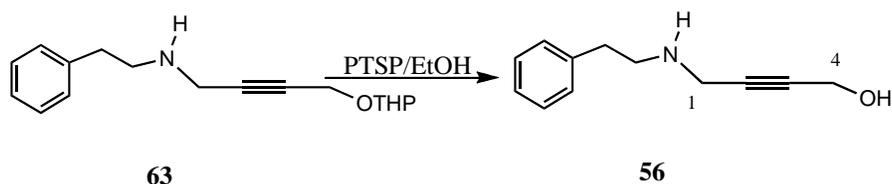
En un matraz seco se disolvieron 9.49 g (78.47 mmoles) de la fenetilamina **61** en 60 mL de acetonitrilo seco. Se equipó el matraz con agitación magnética, embudo de adición y trampa de humedad y se enfrió a 2 °C con baño de agua/hielo. Se agregó gota a gota durante 15 min una solución de 4.86 g (19.62 mmoles) del mesilato **59** en 15 mL de acetonitrilo seco. La solución color amarillo clara se dejó agitando a la misma temperatura durante 8 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se suspendió en solución saturada acuosa de NaCl, se basificó con hidróxido de sodio sólido y se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O (3x30 mL). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron tres veces con solución saturada de NaCl (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna. La primera usando alúmina neutra como absorbente, eluyendo con AcOEt/hexano 2.5:97.5 y 33:66 y en la segunda gel de sílice como adsorbente y se eluyó con AcOEt/hexano 10:90 y 40:60 y AcOEt. Se obtuvo **63** como un líquido de color amarillo tenue en 73% de rendimiento.

Se obtuvo también el compuesto **147**, como un líquido de color amarillo tenue en 3.4% de rendimiento. IR (Película),  $\nu$  3365, 3026, 2942, 2867, 1737, 1448, 1347, 1122, 1024 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.22 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.81 (t, 2H, O-CH-O), 4.29 (dt, 4H, -CH<sub>2</sub>OTHP), 3.83 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.52 (m, 2H, OCH<sub>2</sub> y 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NPh), 1.81-1.49 (m, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  139.8, 128.6, 128.3, 126.1, 96.7, 81.0, 70.9, 62.0, 54.8, 54.3, 42.7, 34.1, 30.2, 25.3, 19.1. EM m/z (70 eV) 426 (M+1), 334 (M-tropilio), 105 (M-metiltropilio, 100%).



147

## 29. *N*-(2-Fenetil)-*N*-(4-hidroxi-2-butilinil) amina **56**.<sup>31</sup>

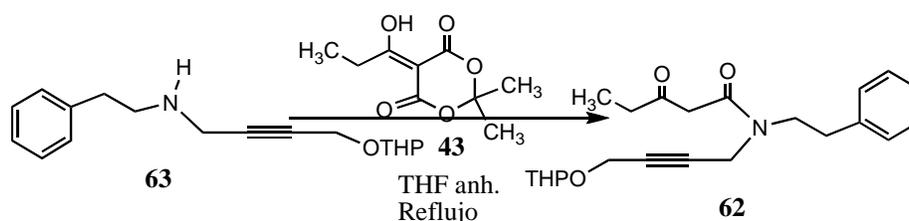


En un matraz se disolvió 1.94 g (7.10 mmoles) del compuesto **63** en 25 mL de etanol destilado. Se equipó el matraz con agitación magnética y condensador, se agregó 1.96 g (7.81 mmoles) de PTSP y se calentó a 50 °C en un baño maría durante 24 h.

Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se suspendió en agua destilada (pH 5.0) y se basificó con carbonato de potasio sólido. Se extrajo tres veces con acetato de etilo (3x30 mL), se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron dos veces con solución saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido, se purificó por cromatografía en columna, usando alúmina neutra como adsorbente y eluyendo con AcOEt/hexano 15:85 y 20:80 y AcOEt. Se obtuvo **56** como un líquido de color amarillo tenue en 90% de rendimiento. IR (Película),  $\nu$  3297, 2924, 2853, 1453, 1024  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.24 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.23 (t, 2H,  $J=1.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.44 (t, 2H,  $J=2.0$  Hz, C- $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.94 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{NH}$ -), 2.84 (t, 2H,  $J=6.2$  Hz,  $\text{CH}_2-\phi$ ), 2.75 (sa, 1H, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,

CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  139.3, 128.6, 128.4, 126.2, 82.7, 82.3, 50.6, 49.7, 38.2, 35.7. EM m/z (70 eV) 190 (M+1), 98 (100%).

**30. N-(2-Fenetil)-N-[(4-tetrahidropiraniloxi)-2-butinil]-3-oxopentanamida, 62.**<sup>33,36,37</sup>

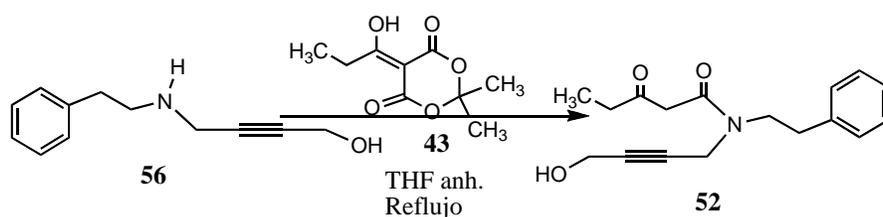


En un matraz seco se disolvió 0.87 g (3.2 mmoles) del aminoalcohol protegido **63** en 20 mL de THF seco y se agregó 0.64 g (3.2 mmoles) del derivado propionilado del ácido de Meldrum **43** disuelto en 15 mL del mismo disolvente. Se calentó el sistema a reflujo suave durante 5 h con protección de la humedad. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó tres veces con solución saturada de NaCl (3x20 mL). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 20:80 y 40:60. Se obtuvo **62** en 97% de rendimiento, como un líquido de color amarillo tenue. IR (Película),  $\nu$  3381, 3028, 2941, 2872, 1720, 1645, 1451 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.34-7.18 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.79 y 4.74 (dt, 1H,  $J=3.0$  Hz, -O-CH-O-), 4.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-OTHP), 3.82 (m, 1H, -O-CH<sub>2</sub>-), 3.64 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>NCO- y -OCNCH<sub>2</sub>-), 3.53 (m, 1H, -O-CH<sub>2</sub>-), 3.21 (s, 2H, -OCCH<sub>2</sub>CON-), 2.90 (td, 2H,  $J=7.5$  Hz, -CH<sub>2</sub>- $\phi$ ), 2.56 y 2.46 (dc, 2H,  $J=7.5$  Hz, -CH<sub>2</sub>Me), 1.80-1.51 (m, 6H, THP), 1.07 y 1.02 (dt, 3H,  $J=7.5$  Hz, -CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  204.9, 204.8, 166.6, 166.5, 138.7, 137.9, 128.8, 128.7, 128.5, 126.9, 126.4, 114.5, 97.0, 96.9, 80.8, 80.6, 80.2, 80.1, 62.0, 54.3, 54.1, 49.5, 49.0,

48.4, 48.2, 39.0, 36.4, 36.2, 34.8, 33.9, 30.2, 30.2, 30.2, 25.3, 25.2, 19.0, 18.9, 10.8, 7.5. EM m/z (70 eV) 370 ( $M^+-1$ ), 270 (M-OTHP, 100%).

### 31. *N*-(2-Fenetil)-*N*-(4-hidroxi-2-butilinil)-3-oxopentanamida,

**52.**<sup>33,36,37</sup>



#### Método A

En un matraz seco se disolvieron 0.13 g (0.7 mmoles) del aminoalcohol **56** y 0.07 g (0.35 mmoles) del derivado propionilado del ácido de Meldrum **43** en 20 mL de THF seco. Se calentó a reflujo suave durante 6 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y al residuo se disolvió en AcOEt y se lavó tres veces con solución saturada de NaCl (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 20:80, 40:60 y 60:40. Se obtuvo **52** en 52% de rendimiento, como un líquido de color amarillo tenue. IR (Película),  $\nu$  3404, 3027, 2933, 2875, 1718, 1633, 1453  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.34-7.17 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.25 (dt, 2H,  $J=4.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 3.91 (t, 1H,  $J=1.8$  Hz,  $\text{HO}-\text{CH}_2-$ ), 3.62 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{NCO}-$  y  $-\text{OCNCH}_2-$ ), 3.19 (s, 2H,  $-\text{OCCH}_2\text{CON}-$ ), 2.88 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\phi$ ), 2.55 y 2.43 (dc, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.06 y 1.01 (dt, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  205.1, 204.8, 166.9, 166.8, 138.7, 137.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 126.9, 126.4, 83.2, 82.3, 80.3, 79.8, 50.9, 50.7, 49.7, 48.9, 48.5, 48.0, 39.0, 36.4, 36.3, 35.0, 34.7, 33.9, 10.8, 7.5. EM m/z (70 eV) 286 ( $M^+-1$ ), 98 ( $M^+$ -tropilio y 3-cetopentanoílo, 100%).

## Método B

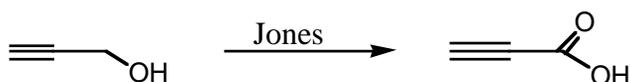
En un matraz se disolvió 0.88 g (2.38 mmoles) del sustrato **62** en 20 mL de etanol destilado. Se agregó 0.06 g (0.24 moles) de PTSP y se calentó a 60 °C durante 24 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 20:80, 40:60 y 60:40. Se obtuvo **52** en 93% de rendimiento, como un líquido de color amarillo tenue.

## 32. Oxidación de **52**.

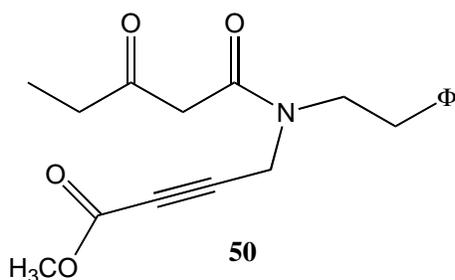
### Método A.<sup>71</sup> (Con Reactivo de Jones).

En un matraz se disolvió 0.1 g (0.34 mmoles) del alcohol **52** en 20 mL de acetona destilada y se enfrió con un baño de agua/hielo. Se adicionó gota a gota durante 90 min una solución fría recién preparada de 0.04 g (0.39 mmoles) de trióxido de cromo en 0.2 ml de agua destilada que contenía 0.03 ml (0.06 g) de ácido sulfúrico. Se dejó agitando a la misma temperatura durante 4 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se suspendió en agua y se saturó con sal. Se extrajo continuamente con Et<sub>2</sub>O durante 18 h. Se evaporó el Et<sub>2</sub>O a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 0.04 g de producto crudo que se purificó por cromatografía en una columna de 0.8x15 cm, eluyendo con AcOEt/hexano 33:66, 50:50, 80:20 y AcOEt/MeOH 80:20. Se obtuvo aproximadamente 30% de la materia prima **52** impura y otros productos que no se pudieron caracterizar.

El procedimiento anterior se aplicó satisfactoriamente a la oxidación del alcohol propargílico, obteniéndose 50% de rendimiento del ácido propiólico. P.eb. 53-57 °C/10 mm de Hg (Lit.<sup>71</sup> P. eb. 54-55 °C/10.5 mm de Hg). Además, se caracterizó plenamente por espectroscopía de Infrarrojo (IR) y de Resonancia Magnética Nuclear de protones y de carbono trece (RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C).



Se hicieron otros tres experimentos de oxidación del alcohol **52**, usando el reactivo de Jones, variando las condiciones de reacción, pero con resultados similares. Tampoco se pudo aislar el éster metílico **50** cuando el crudo de reacción se trató con solución etérea de diazometano y después se intentó separar por cromatografía en columna.



### Método B.<sup>72</sup> (Con PDC).

En un matraz seco, provisto de agitación magnética, embudo de adición y atmósfera de argón, se suspendieron 0.08 g (0.22 mmoles) de dicromato de piridinio (DCP) en 25 mL de diclorometano seco. Se agregó durante 20 min a t.a.

una solución de 0.04 g (0.15 mmoles) del alcohol **52** en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y se continuó agitando a la misma temperatura durante 19 h. Se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se filtró. El filtrado turbio se volvió a filtrar por gravedad, pero a través de una capa de gel de sílice en polvo. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en 20 mL de diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 0.01 g de producto crudo que resultó ser la materia prima **52** impura (19% de recuperación).

### **Método C.<sup>73</sup> (Con el Reactivo de Swern)**

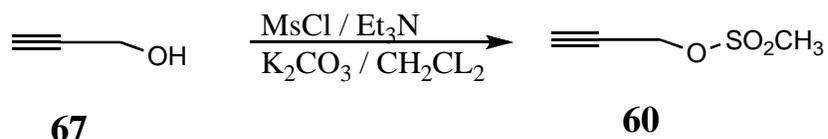
En un matraz seco, equipado con agitación magnética, termómetro, septum y trampa de humedad, se disolvieron 0.06 g (0.48 mmoles) de cloruro de oxalilo en 20 ml de diclorometano seco a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  (baño de hielo seco/acetona). Se agregaron 0.07 g (0.95 mmoles) de dimetilsulfóxido seco durante 20 min (reacción exotérmica) y se agitó 5 min adicionales. Se agregó 0.07 g (0.24 mmoles) del alcohol **52** disuelto en 15 mL de diclorometano seco durante 35 min, manteniendo la temperatura a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$ . Se dejó agitando durante 65 min y se adicionaron 0.22 g (2.17 mmoles) de trietilamina seca durante 20 min. Se dejó agitando 100 min a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ , se retiró el baño enfriador y cuando la temperatura interna llegó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  se agregó HCl acuoso al 10%. La solución oscura se dejó llegar a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavaron dos veces con agua simple (2x20 mL) y dos veces con solución saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 10:90 y 33:66, pero las fracciones eluidas fueron mezclas de compuestos que no se pudieron caracterizar.

Se hicieron tres experimentos adicionales de oxidación del alcohol **52**, usando el reactivo de Swern y variando las condiciones de reacción, pero con resultados similares.

### Método D.<sup>74</sup> (Oxidación con MnO<sub>2</sub>)

En un matraz seco, equipado con agitación magnética y trampa de humedad, se disolvió 0.11 g (0.39 mmoles) del alcohol **52** en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, se agregó 0.20 g (2.34 mmoles) de dióxido de manganeso y la suspensión se agitó a t. a. durante 5 días. Se obtuvieron resultados similares a los indicados en los métodos B y C.

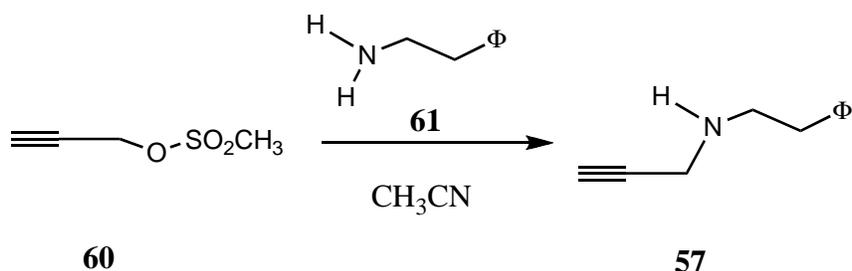
### 33. Metansulfonato de propinilo **60**.<sup>58a</sup>



En un matraz seco se disolvió 5.6 g (0.1 mol) del alcohol propargílico **67** en 20 mL de diclorometano seco. Se agregaron 13.8 g (0.1 mol) de carbonato de potasio sólido anhidro y 0.505 g (0.005 moles) de trietilamina seca. Se equipó el matraz con agitación magnética, embudo de adición y trampa de humedad y se enfrió a 2 °C. Se agregó durante 1.5 h una solución de 13.74 g (0.12 moles) de cloruro de mesilo en 15 mL de diclorometano seco y se agitó durante 4.5 h. Se agregó agua destilada para disolver el sólido formado, se diluyó con acetato de etilo, se agitó y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> (2x20 mL), seguido de dos veces con solución saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión

reducida. El residuo se destiló a presión reducida para dar el mesilato **60** en 81% de rendimiento. P. eb. 195-199 °C/5 mm de Hg. IR (Película)  $\nu$  3285, 3030, 2131, 1354, 1175  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.85 (d, 2H,  $J=2.44$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) y 2.73 (t, 1H,  $J=2.5$  Hz, CH). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77.8, 75.7, 57.1 y 38.9. EM (m/z) (IE, 70 eV) 119 ( $\text{M}^+-15$ ), 39 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3\text{SO}_3$ , 100%).

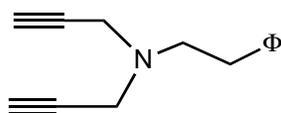
### 34. *N*-(2-fenetil)-*N*-propargilamina, **57**.<sup>67</sup>



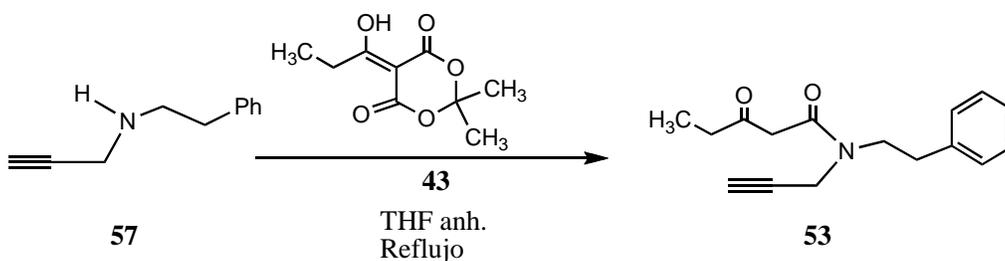
En un matraz seco se disolvieron 1.52 g (12.6 mmoles) de fenetilamina **61** en 20 mL de acetonitrilo seco (de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). Se equipó el matraz con agitación magnética, embudo de adición y atmósfera de argón y se enfrió a 2 °C con baño de agua-hielo. Se agregó durante 10 min una solución de 0.42 g (3.15 mmoles) del mesilato **60** en 15 mL de acetonitrilo seco. Se agitó durante 5.0 h a 2 °C y después durante 11 h a t.a. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se agregó solución saturada acuosa de NaCl, se basificó con carbonato de potasio sólido, se agitó y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando alúmina como absorbente y eluyendo con AcOEt/hexano 10:90 y AcOEt. Se obtuvo la amina **57** en 82% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  3293, 3062, 3027, 2926, 2838, 1603, 1496, 1454, 1331, 1117  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.43 (d,

2H,  $J=2.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.97 (t, 2H,  $\text{HNCH}_2$ ), 2.81 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-}\phi$ ), 2.19 (t, 1H,  $J=2.5$  Hz, CH) y 1.35 (sa, 1H, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.7, 128.6, 128.4, 126.2, 81.9, 71.3, 49.7, 38.0 y 36.0. EM (m/z) (IE, 70 eV), no se observa ( $\text{M}^+$ ), 68 ( $\text{M}^+\text{-tropilio}$ , 100%).

También se obtuvo 3% de rendimiento del producto de doble *N*-alquilación **149**. IR (Película)  $\nu$  3295, 3062, 3027, 2923, 2852, 1605, 1494, 1457, 1328, 1117  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.51 (d, 4H,  $J=2.36$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N-}$ ), 2.80 (s, 4H,  $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ) y 2.24 (t, 2H,  $J=2.38$  Hz, CH). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.7, 128.6, 128.4, 126.1, 78.5, 73.1, 54.71, 42.2 y 34.1. EM (m/z) (IE, 70 eV). No se observa ( $\text{M}^+$ ), 132 (75%), 106 ( $\text{M}^+\text{-tropilio}$ , 100%).

**149**

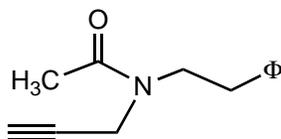
### 35. *N*-(2-Fenetil),*N*-(2-propinil)-3-oxopentanamida, **53**.<sup>33,36,37</sup>



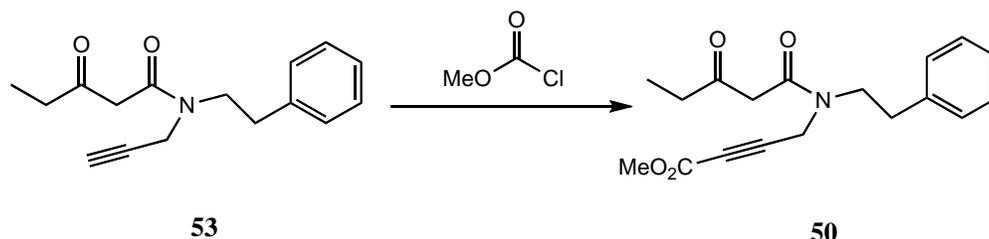
En un matraz seco se disolvieron 2.46 g (15.48 mmoles) de la amina secundaria **57** y 0.09 g (15.48 mmoles) del derivado propionilado del ácido de Meldrum **43** en 20 mL de THF seco (Na). Se calentó a reflujo suave durante 5 h. Se dejó enfriar y

se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 20:80 y AcOEt. Se obtuvo el compuesto **53** en 70% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  3285, 3062, 3029, 2977, 2935, 1720, 1644, 1453, 1431  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.25 (d, 2H,  $J=2.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.63 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.21 (s, 2H,  $\text{OCCH}_2\text{CO}$ ), 2.91 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-}\phi$ ), 2.53 (dq, 2H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.42 (t, 1H,  $J=2.4$  Hz,  $\text{CH}$ ) y 1.03 (dt, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.9, 166.7, 166.4, 138.6, 128.8, 128.5, 126.9, 85.2, 78.6, 72.3, 49.6, 48.5, 38.7, 36.2, 34.6, 7.5. EM (m/z) (IE, 70 eV) 256 ( $\text{M}^+-1$ ), 214(84%), 57 (propionilo, 100%).

Este compuesto es inestable y por almacenaje por 3 meses en el refrigerador se convierte en **153**. Los datos espectroscópicos de **153** son los siguientes: IR (Película)  $\nu$  3464, 3288, 3231, 2930, 2115, 1743, 1647, 1458, 1420  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.23 (d, 2H,  $J=2.5$  Hz, etiniliden- $\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.65 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.90 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.24 (t, 1H,  $J=2.5$  Hz,  $\text{HC}$ -). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.21, 170.10, 138.96, 138.02, 128.69, 128.43, 126.73, 126.29, 79.13, 78.45, 72.50, 71.80, 49.63, 48.15, 38.91, 34.83, 34.18, 33.96, 21.66, 20.99. EM (m/z) (IE, 70 eV) 201 ( $\text{M}^+$ ), 200 ( $\text{M}-1$ , 98 %), 68 ( $\text{M}$ -acetilo y tropilio, 100 %). La estructura que proponemos para este compuesto de degradación es la **153**.

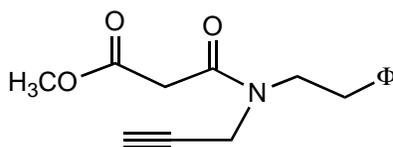
**153**

**36. *N*-(2-Fenetil),*N*-(3-carbometoxi-2-propinil)-3-oxopentanamida, **50**.<sup>33</sup>**

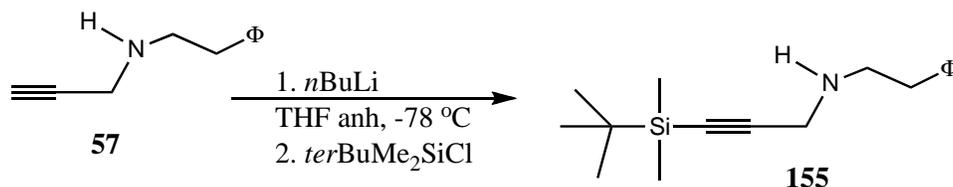


En un matraz seco provisto con agitador magnético y atmósfera de argón se inyectaron 0.023 g (3.06 mmoles) de cloruro de metil magnesio (solución 2.77 M en éter) en 20 mL de THF seco enfriado a -40 °C. Después de 10 min, se adicionó durante 30 min 0.19 g (0.76 mmoles) del sustrato **53** disuelto en 10 mL de THF seco. Se agitó 1.5 h a -40 °C mientras en otro matraz se preparó una solución de 0.16 g (1.68 mmoles) de cloroformiato de metilo en 10 mL de THF seco. Se equipó este matraz con agitación magnética y atmósfera de argón y se enfrió a -40 °C. Se adicionó durante 15 min la solución del anión del sustrato **53** a la solución de cloroformiato de metilo y se agitó a la misma temperatura durante 5 h. Se permitió que la temperatura subiera a la del ambiente y se agitó durante 20 h. Se agregó HCl acuoso al 10%, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. Se lavó tres veces con solución saturada de NaCl (3x20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo primero con hexano (50 mL), después con mezclas de AcOEt/hexano 2.5:97.5 (100 mL), 10:90 (100 mL), 20:80 (100 mL), 33:66 (50 mL), 60:40 (50 mL), 50:50 (50 mL) y finalmente AcOEt (50 mL). Se obtuvo 11% de **50**. IR (Película)  $\nu$  3324, 3027, 2932, 2852, 1747, 1729, 1644, 1453, 1436  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.15 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}-$ ), 3.7 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.5 (s, 2H,  $-\text{OCCH}_2\text{CON}-$ ), 3.5 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{N}-$ ), 2.8 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $-\text{CH}_2-\phi$ ), 2.2 (c, 2H,  $J=7.4$  Hz,  $-\text{OCCH}_2-$ ), 1.06 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).

De esta cromatografía también se aisló un compuesto ligeramente más polar que la materia prima y menos polar que **50**, en 25% de rendimiento a la que se le asignó la estructura **150**. IR (Película)  $\nu$  3467, 3279, 2952, 2118, 1743, 1709, 1651, 1453, 1438  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.25 (d, 2H,  $J=2.4$  Hz, Etililiden- $\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.71 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.65 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.20 (s, 2H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CON}$ -), 2.92 (t, 2H,  $J=7.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-\phi$ ), 2.28 (t, 1H,  $J=2.4$  Hz,  $\text{HC}$ -). 7.23 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.89 (d, 2H,  $J=2.4$  Hz, Etililiden- $\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.76 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.67 (t, 2H,  $J=7.5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.54 (s, 2H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CON}$ -), 2.91 (t, 2H,  $J=7.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-\phi$ ), 2.32 (t, 1H,  $J=2.4$  Hz,  $\text{HC}$ -). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 167.6, 165.6, 147.2, 138.7, 137.7, 128.8, 128.6, 128.5, 126.9, 126.4, 78.4, 77.9, 73.1, 72.4, 52.4, 49.5, 48.7, 41.2, 40.4, 38.7, 34.7, 34.6, 33.7. EM (m/z) (IE, 70 eV) 259 ( $\text{M}^+$ ), 258 ( $\text{M}^+-1$ ), 68 (100%).

**150**

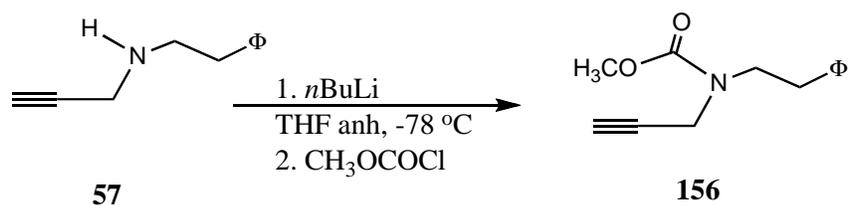
### 37. *N*-(3-*ter*Butildimetilsilil-2-propinil)-2-fenetilamina **155**.<sup>78</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.10 g (0.63 mmoles) de la amina **57** en 15 mL de THF seco. Se enfrió a  $-78$  °C bajo atmósfera de argón y con agitación magnética se inyectaron 0.04 g (0.69 mmoles) de *n*butil litio durante 3 min. Se agitó 15 min y

se inyectaron 0.09 g (0.63 mmoles) de dimetil*ter*butilclorosilano disueltos en 15 mL de THF seco durante 3 min. Se retiró el baño de hielo seco-acetona y después de 15 min se agregó solución saturada de cloruro de amonio. Se evaporó el THF a presión reducida y el residuo obtenido se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Se lavó dos veces con solución saturada acuosa de NaCl (2x20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 40:60. Se obtuvo 88% de rendimiento (en base a materia prima consumida) de un líquido incoloro que se caracterizó como **155**, en base a sus datos espectroscópicos. IR (Película)  $\nu$  3321, 3027, 2952, 2928, 2894, 2855, 2163, 1470, 1461, 1454, 1249 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.45 (s, 2H, C-CH<sub>2</sub>N-), 2.99 (td, 2H, *J*=6.86 (1.68) Hz, -CH<sub>2</sub>N-), 2.82 (td, 2H, *J*=6.66 (1.74) Hz, CH<sub>2</sub>- $\phi$ ), 1.50 (sa, 1H, -HN-), 0.92 (s, 9H, *ter*BuSi), 0.09 (s, 6H, Me<sub>2</sub>Si). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.7, 128.6, 128.4, 126.2, 104.8, 86.1, 49.5, 39.0, 36.0, 26.0, 16.4, -4.5. EM (m/z) (IE, 70 eV) 274 (M+1), 182 (M<sup>+</sup>-tropolio, 100%).

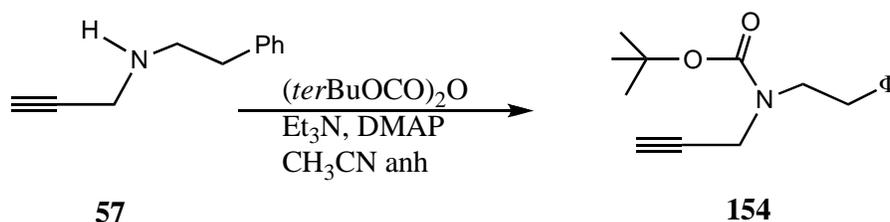
### 38. *N*-Carbometoxi, *N*-(2-propinil)-2-fenetilamina, **156**.<sup>78</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.10 g (0.63 mmoles) de la amina **57** en 20 mL de THF seco. Se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco/acetona y con agitación y bajo atmósfera de argón se inyectaron 0.04 g (0.69 mmoles) de *n*BuLi durante 3 min. Se agitó 15 min y se inyectó 0.06 g (0.63 mmoles) de cloroformiato de metilo disuelto en 10 mL de THF seco durante 3 min. Se retiró el baño de enfriamiento y después de 15 min se agregó solución saturada de cloruro de amonio. Se evaporó

el disolvente a presión reducida y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Se lavó dos veces con solución saturada de NaCl (2x15 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 10:90 y AcOEt. Se obtuvo **156** como un líquido incoloro en 82% de rendimiento en base a materia prima consumida. Se recuperó 15% de la materia prima **57**. IR (Película)  $\nu$  3290, 3027, 2954, 2928, 2118, 1704, 1473, 1404, 1244 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.04 (sa, 2H, C-CH<sub>2</sub>N-), 3.69 (sa, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.57 (t, 2H, *J*=7.44 Hz, -CH<sub>2</sub>N-), 2.88 (t, 2H, *J*=6.75 Hz, CH<sub>2</sub>- $\phi$ ), 2.23 (t, 1H, *J*=2.46 Hz, HCC-). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.2, 138.8, 128.7, 128.4, 126.3, 79.2, 71.8, 52.8, 48.7, 36.7, 34.7. EM (m/z) (IE, 70 eV) 217 (M<sup>+</sup>), 216 (M<sup>+</sup>-1), 126 (M<sup>+</sup>-tropolio, 100%).

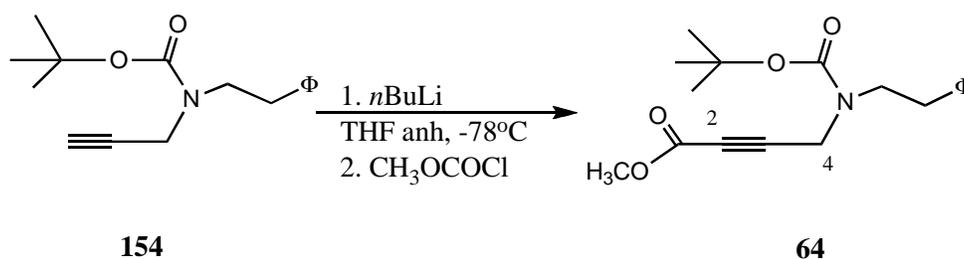
### 39. *N*-Carboterbutoxi, *N*-(2-propinil)-2-fenetilamina **154**.<sup>79a,79b</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.80 g (5.07 mmoles) de la amina **57** en 20 mL de acetonitrilo seco. Se equipó el matraz con agitación magnética, refrigerante y trampa de humedad y se adicionaron en este orden: 0.06 g (0.50 mmoles) de dimetilaminopiridina (DMAP), 1.12 g (11.16 mmoles) de trietilamina seca y 1.38 g (6.34 mmoles) de dicarbonato de *tert*butilo. Se agitó a t. a. por 2 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 5:95 y 1:2. Se obtuvo **154** como un líquido incoloro en 80% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  3296, 3251, 3027, 2976, 2931, 1696, 1457, 1410, 1367, 1248, 1164 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21 (m,

5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.01 (sa, 2H, CCH<sub>2</sub>N), 3.53 (t, 2H, *J*=7.28 Hz, CH<sub>2</sub>N), 2.86 (t, 2H, *J*=7.08 Hz, CH<sub>2</sub>-φ), 2.21 (t, 1H, *J*=2.5 Hz, HCC-), 1.44 (s, 9H, *ter*Bu). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.8, 139.1, 128.8, 128.4, 126.2, 80.1, 79.7, 71.4, 48.3, 36.1, 34.6, 28.3. EM (m/z) (IE, 70 eV) 259 (M<sup>+</sup>), 68 (75%), 57 (100%).

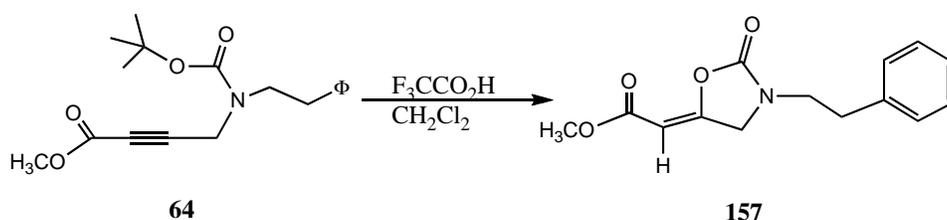
**40. 4-[*N*-(2-Feniletíl),*N*-(carboterbutoxi)]-2-butinoato de metilo **64**.**<sup>32,33</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.13 g (0.52 mmoles) de la amina protegida **154** en 20 mL de THF anhidro. Se enfrió a -78 °C con agitación y bajo atmósfera de argón y se inyectaron 0.05 g (0.78 mmoles) de *n*-BuLi (solución 0.75M en hexano) durante 15 min. Se agitó 15 min y a la mezcla de reacción de color amarillo tenue se le inyectaron 0.06 g (0.63 mmoles) de cloroforniato de metilo durante 10 min. Se agitó 1 h a -78 °C, se retiró el baño de enfriamiento y después de 2.5 h se agregó solución saturada de cloruro de amonio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Se lavó dos veces con solución saturada acuosa de NaCl (2x15 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 2.5:97.5 y 10:90. Se obtuvo **64** como un líquido incoloro en 61% de rendimiento y se recuperó 16% de **154** con buena pureza. IR (Película) ν 2975, 2239, 1718, 1700, 1455, 1406, 1366, 1254, 1162 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.13 (sa, 2H, C-CH<sub>2</sub>N-), 3.77 (s, 3H,

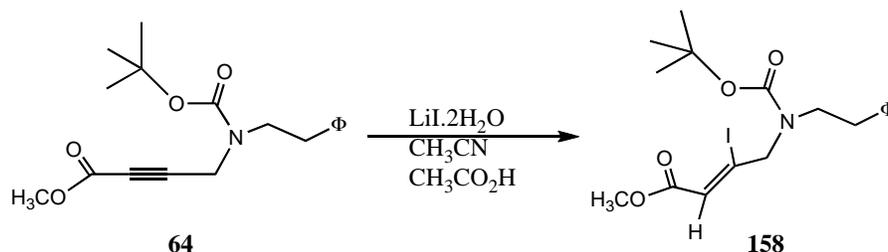
CH<sub>3</sub>O), 3.52 (t, 2H,  $J=7.06$  Hz, CH<sub>2</sub>N), 2.86 (t, 2H,  $J=7.02$  Hz, CH<sub>2</sub>-φ), 1.44 (s, 9H, *ter*Bu). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7, 153.62, 138.7, 128.8, 128.5, 126.4, 84.0, 80.6, 52.7, 48.7, 36.2, 34.5, 28.2. EM (m/z) (IE, 70 eV) 317 (M<sup>+</sup>), 126 (75%), 57 (100%).

#### 41. 3-(Fenetil)-5-carbometoximetiliden-2-oxazolona, **157**.<sup>79a,79b</sup>



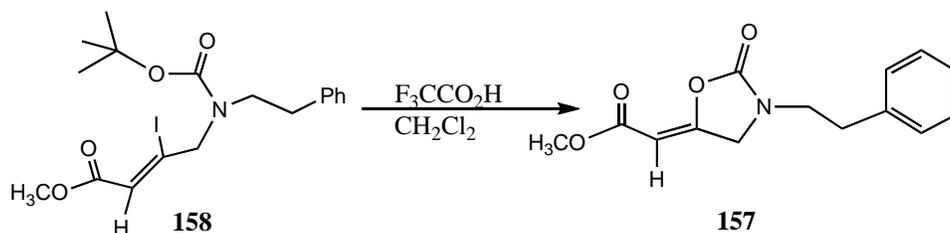
En un matraz seco se disolvió 0.10 g (0.32 mmoles) de la amina protegida **64** en 20 mL de diclorometano destilado. Se equipó el matraz con agitación magnética, condensador y trampa de humedad. Se agregaron 0.18 g (1.6 mmoles) de ácido trifluoroacético y se agitó a t.a. durante 18 h. Se agregó solución saturada acuosa de NaCl, se separaron las fases y la acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano (2x20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 1:2 (100 mL) y 1:1 (100 mL). Se obtuvo **157** en 8.4% de rendimiento que presentó los siguientes datos espectroscópicos: IR (Película)  $\nu$  2952, 2928, 2855, 1804, 1717, 1687, 1469, 1439, 1279 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.03 (t, 1H,  $J=2.07$  Hz, H-C=), 4.02 (d, 2H,  $J=2.07$  Hz, H<sub>2</sub>C-C=), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (t, 2H,  $J=7.02$  Hz, H<sub>2</sub>C-N), 2.91 (t, 2H,  $J=7.02$  Hz, CH<sub>2</sub>-φ). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 155.4, 137.5, 128.9, 128.7, 128.5, 127.0, 93.9, 51.5, 49.5, 45.1, 33.8. EM (m/z) (IE, 70 eV) 261 (M<sup>+</sup>, 100%). La difracción de R-X fue determinante para la asignación estructural.

**42. (Z),4-[(N-carboterbutoxi),(N-2-feniletíl)-amino]-3-iodo-2-butenoato de metilo, 158.**<sup>35</sup>



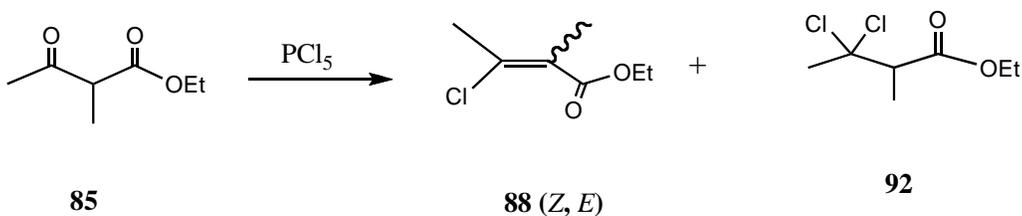
En un matraz seco se disolvió 0.34 g (1.08 mmoles) del sustrato **64** en 15 mL de acetonitrilo seco. Se equipó el matraz con agitación magnética, condensador, embudo de adición y trampa de humedad. Se agregaron 0.07 g (1.19 mmoles) de ácido acético y después durante 1 h una solución de 0.16 g (1.19 mmoles) de yoduro de litio dihidratado en el mismo disolvente. Se agitó 2 h a t.a. y se calentó a 85 °C en un baño de aceite durante 21 h. Se dejó enfriar, se agregó agua y se llevó el pH de la solución a 6.5 con carbonato de potasio sólido. Se evaporó el acetonitrilo a presión reducida y el residuo se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O (3x20 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 1:9, obteniéndose un líquido incoloro **158** en 60% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  2975, 2929, 1732, 1698, 1632 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.12 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.38 (t, 1H, *J*=1.56 Hz, H-C=), 4.14 (d, 2H, H<sub>2</sub>C-C=), 3.77 (s, 3H, H<sub>3</sub>CO), 3.42 (sa, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.84 (sa, 2H, CH<sub>2</sub>- $\phi$ ), 1.45 (s, 9H, *ter*Bu).

**43. 3-(Feniletíl)-5-carbometoximetiliden-2-oxazolona, 157.**<sup>79a,79b</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.06 g (0.14 mmoles) de la amina protegida **158** en 20 mL de diclorometano destilado. Se equipó el matraz con agitación magnética, condensador y trampa de humedad. Se agregaron 0.08 g (0.73 mmoles) de ácido trifluoroacético y se agitó a t.a. durante 3 días. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con solución saturada acuosa de NaCl (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 1:9 y AcOEt. Se aisló un producto sólido **157** en 43% de rendimiento, cuyos datos espectroscópicos fueron idénticos a los ya indicados.

**44. (Z,E) 3-Cloro-2-metil-2-butenato de etilo, 88.**<sup>41</sup>



**Método A**

En un matraz seco equipado con agitación magnética, baño de agua/hielo y trampa de humedad se disolvieron 1.44 g (0.01 moles) de  $\alpha$ -metilacetoacetato de

etilo, **85** en 15 mL de benceno seco. Se enfrió a 0 °C y en seguida se adicionaron en pequeñas porciones 1.81 g (0.01 moles) de pentacloruro de fósforo durante 4 h. Se dejó agitando durante 2 h a 0 °C, se agregó 1.5 ml de agua y se siguió agitando durante 10 min. Se separaron las fases, la acuosa se basificó con carbonato de potasio sólido y se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O, (2x20 mL). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron tres veces con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (3x15 mL), seguido de tres veces con solución saturada de NaCl (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 2.5:97.5 (100 mL) y 10:90 (150 mL). Los datos espectroscópicos del producto obtenido indicaron que es una mezcla de los cloruros vinílicos **88** (*Z* y *E*), el compuesto gemdiclorado **92** y la materia prima **85** (25.5% de rendimiento mezcla). IR (Película)  $\nu$  2985, 2943, 2908, 1741, 1716, 1628 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.20 (m, 8H, -OCH<sub>2</sub>-, **88**, **92**, **85**), 3.44 (c, 1H, -CH-, **85**), 3.30 (c, 1H, -CH-, **92**), 2.46 (c, 3H, *J*=1.65 Hz,  $\gamma$ -CH<sub>3</sub>, **88-E**), 2.25 (s, 3H,  $\gamma$ -CH<sub>3</sub>, **92**), 2.16 (c, 3H, *J*=1.08 Hz,  $\gamma$ -CH<sub>3</sub>, **88-Z**), 2.10 (s, 3H,  $\gamma$ -CH<sub>3</sub>, **85**), 2.04 (c, 3H, *J*=1.65 Hz,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>, **88-E**), 1.93 (c, 3H, *J*=1.08 Hz,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>, **88-Z**), 1.46 (d, 3H,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>, **92**), 1.40 (d, 3H,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>, **85**), 1.27 (m, 12H, -CH<sub>3</sub>, **88 (Z y E)**, **92** y **85**) (Lit.<sup>7</sup>).

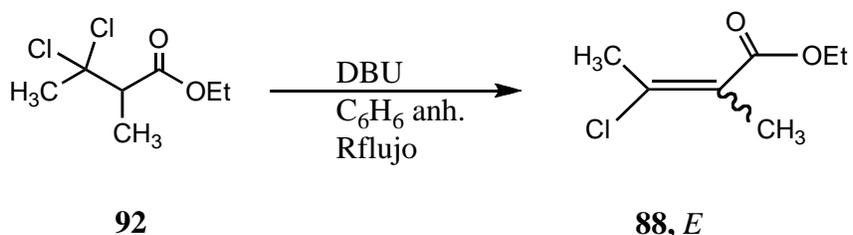
#### Método B. <sup>44a,44b</sup>

En un matraz seco se suspendieron 7.60 g (36.47 mmoles) de pentacloruro de fósforo en 40 mL hexano. Se equipó el matraz con agitación magnética, termómetro, embudo de adición y trampa de humedad, se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de 2.19 g (15.20 mmoles) del sustrato en hexano a través del embudo de adición durante 30 min. Se agitó a 0 °C durante 30 min y a t.a. otros 30 min. Se calentó a reflujo 24 h. Se enfrió en un baño de agua/hielo y se destruyó el exceso de pentacloruro de fósforo con 2 mL de metanol anhidro. Se separaron las

fases y la metanólica se extrajo tres veces con hexano (3x20 mL). Se reunieron los extractos hexánicos y se lavaron con agua destilada (3x20 mL), solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (1x20 mL) y con solución saturada de NaCl (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 200 ml de AcOEt/hexano (2:98). Se obtuvo **88** (*E*) como un líquido incoloro en 12% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  2985, 2943, 2908, 1716, 1628  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22 (c, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2.46 (c, 3H,  $J=1.6$  Hz,  $\gamma\text{-CH}_3$ ), 2.04 (c, 3H,  $J=1.6$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ), 1.33 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

Se obtuvo además el compuesto gemdiclorado **92**, como un líquido incoloro (21% de rendimiento). IR (Película)  $\nu$  2985, 2943, 2908, 1741, 1628  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.19 (c, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.30 (c, 1H,  $J=7.02$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 2.25 (s, 3H,  $\gamma\text{-CH}_3$ ), 1.46 (d, 3H,  $J=7.02$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ), 1.29 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

#### 45. (*E*) 3-Cloro-2-metil-2-butenolato de etilo **88**.<sup>43</sup>



En un matraz seco se disolvió 1.22 g (6.12 mmoles) del sustrato **92** en 15 mL de benceno seco. Se equipó el matraz con agitación magnética, condensador y trampa de humedad. Se agregó 0.93 g (6.12 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) (DBU) y se calentó a reflujo durante 4 h. El color de la mezcla de reacción cambió de incoloro a café rojizo y finalmente negro. Se enfrió y se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de separación, se agregó solución saturada de NaCl y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres



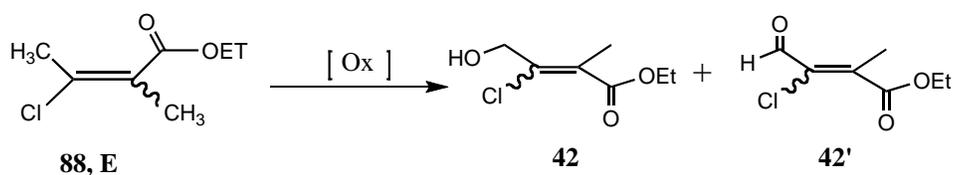
mm de Hg. Se obtuvo el aldehído **91** (mezcla de isómeros *Z*, *E*) como un líquido incoloro en 61% de rendimiento (producto principal, isómero *E*).

**Espectroscopía de la mezcla.** IR (Película)  $\nu$  2928, 2871, 1738, 1681, 1622, 1259, 715  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (*E*) 10.03 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ), 2.60 (c, 3H;  $J=1.4$  Hz,  $\gamma\text{-CH}_3$ ), 1.91 (c, 3H;  $J=1.4$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ). (*Z*) 10.22 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ), 2.37 (c, 3H;  $J=0.94$  Hz,  $\gamma\text{-CH}_3$ ), 1.82 (c, 3H;  $J=0.84$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  *E(Z)* 187.8 (191.4), 153.5 (158.1), 134.6 (131.5), 22.0 (25.1), 12.6 (11.7).

Del residuo de la destilación se aisló y purificó por recristalización el ácido **93** (*Z*, *E*) como un sólido blanco cristalino (3.0% de rendimiento, producto principal, isómero *E*).

**Espectroscopía de la mezcla.** IR (Pastilla)  $\nu$  2931, 1698, 1671, 1612, 1280  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (*E*) 11.47 (sa, 1H,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.57 (c, 3H;  $J=1.74$  Hz,  $\gamma\text{-CH}_3$ ), 2.07 (c, 3H;  $J=1.77$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ). (*Z*) 11.47 (sa, 1H,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.24 (c, 3H;  $J=1.17$  Hz,  $\gamma\text{-CH}_3$ ), 1.99 (c, 3H;  $J=1.17$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (70 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  *E(Z)* 172.7 (173.2), 148 (136.0), 124.5 (124.3), 25.7 (24.3), 17.3 (16.5).

#### 47. Intento de oxidación alílica de **88**.



$\text{terBuOOH}$ ,  $\text{SeO}_2$ , Ac. Salicílico,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>2</sup>  
 $\text{SeO}_2$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{terBuOOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>3</sup>

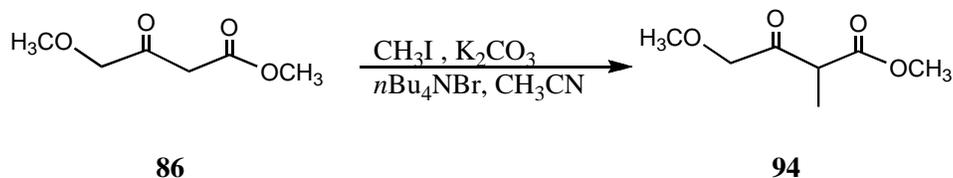
**Método A.**<sup>45</sup>

En un matraz se suspendieron 0.002 g (0.017 mmoles) de dióxido de selenio y 0.013 g (0.086 mmoles) de ácido salicílico en 20 mL de diclorometano seco. Se agregaron 0.28 g (3.117 mmoles) de hidroperóxido de *terbutilo* al 70% en agua, seguido de la adición de 0.14 g (0.86 mmoles) del sustrato disuelto en 10 mL de diclorometano. Se agitó durante 27 h en un baño a 25-30 °C pero no hubo reacción significativa. Por cromatografía en columna del crudo de reacción se recuperó aproximadamente el 90% del sustrato.

**Método B.**<sup>46</sup>

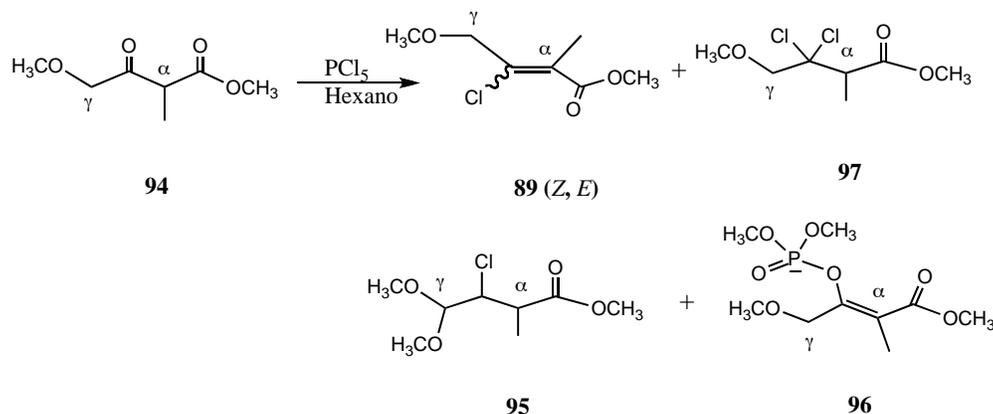
En un matraz seco se suspendieron en 20 mL 0.07 g (0.61 mmoles) de dióxido de selenio adsorbido en sílice. Se agregaron 0.48 g (4.34 mmoles) de hidroperóxido de *terbutilo* al 70% en agua y se agitó 15 min bajo atmósfera de argón. Se inyectó 0.23 g (1.44 mmoles) del sustrato disuelto en 10 mL de diclorometano durante 10 min y se dejó agitando a t.a. durante 3 h. Se filtró con vacío y se lavó el sólido con 20 mL de diclorometano. Se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron una vez con agua (1x20 mL) y otra con solución saturada NaCl (1x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano 2.5:97.5. Se recuperó aproximadamente 70% del sustrato.

**48. 2-Metil-4-metoxiacetoacetato de metilo, 94.**<sup>48</sup>



En un matraz seco se suspendieron 2.83 g (20.55 mmoles) de carbonato de potasio anhidro en 15 mL de acetonitrilo seco y se agregó 0.11 g (0.34 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio y 2.5 g (17.12 mmoles) de **86**. Se equipó el matraz con agitación magnética, termómetro, embudo de adición y trampa de humedad y se enfrió a 5 °C. Se adicionaron 3.64 g (25.68 mmoles) de yoduro de metilo disueltos en 10 mL de acetonitrilo seco durante 40 min, procurando que la temperatura se mantuviera cercana a 5 °C. Se retiró el baño de hielo y se agitó 22 h a t.a. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa al 10% de fosfato de sodio monobásico disolviéndose el sólido suspendido. Se extrajo tres veces con acetato de etilo (3x20 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por destilación a presión reducida obteniéndose **94** como un líquido incoloro, p. eb. 61-65 °C/6 mm de Hg (74% de rendimiento). IR (Película)  $\nu$  2994, 2953, 2831, 1735, 1455, 1206  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.13 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.73 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (c, 1H, *J*=7.18 Hz,  $\alpha$ -CH-), 3.41 (s, 3H,  $\gamma$ -OCH<sub>3</sub>), 1.37 (d, 3H, *J*=7.22 Hz,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.1, 170.6, 76.6, 59.2, 52.2, 48.6, 12.1.

49. **(E,Z)-3-Cloro-2-metil-4-metoxi-2-butenolato de metilo, 89.**<sup>44a,44b</sup>



En un matraz seco se disolvieron 2.01 g (12.55 mmoles) del sustrato **94** en 40 mL de hexano seco. Se equipó el matraz con agitación magnética, termómetro, condensador y trampa de humedad. Se enfrió a 2 °C y se agregó en pequeñas porciones 2.28 g (10.92 mmoles) de pentacloruro de fósforo durante 3.5 h, procurando que la temperatura fuera cercano a 2 °C. Se dejó agitando a la misma temperatura durante 4 h, se agregó metanol seco y se continuó agitando 2 h más. Se separaron las fases y la metanólica se extrajo dos veces adicionales con hexano (2x20 mL). Se reunieron los extractos hexánicos y se lavaron dos veces con agua destilada (2x20 mL), dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x20 mL) y dos veces con solución acuosa saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida (**Crudo 1**). La fase metanólica se concentró a la mitad del volumen a presión reducida y se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O (3x20 mL). Se reunieron los extractos etéreos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida (**Crudo 2**). Ambos crudos fueron purificados por separado por cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt/hexano. **Crudo 1**: 5:95 (100 mL), 10:90 (100 mL) y 1:2 (50 mL). **Crudo 2**: 10:90 (50 mL), 1:2 (100 mL), 80:20 (100 mL) y AcOEt (100 mL).

**Del crudo 1** se obtuvo 5.6% de rendimiento de **89** (*Z*) como un líquido incoloro. IR (Película)  $\nu$  2931, 1782, 1723, 1627, 1435, 1267  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.41 (c, 2H;  $J=1.17$  Hz,  $\gamma\text{-CH}_2$ -), 3.78 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.35 (s, 3H,  $\gamma\text{-OCH}_3$ ), 2.10 (t, 3H,  $J=1.17$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 141.1, 129.3, 72.3, 58.0, 52.2, 17.5. EM (m/z) (IE, 70 eV). 179 ( $\text{M}^+$ ), 89 (100%).

**89**(*E*) 3.0% de rendimiento como un líquido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.74 (c, 2H;  $J=2.0$  Hz,  $\gamma\text{-CH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.43 (s, 3H,  $\gamma\text{-OCH}_3$ ), 1.92 (t, 3H;  $J=2.0$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ).

Compuesto **95** (mezcla de diastereómeros).

Se obtuvo en 20.2% de rendimiento, como un líquido incoloro y que no absorbe la luz ultravioleta y revela blanco con solución de permanganato de potasio en medio ácido. IR (Película)  $\nu$  2991, 2952, 2836, 1742, 1458, 1204, 1122, 1065  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.58 (d, 1H;  $J=6.5$  Hz,  $\gamma\text{-CH}$ -), 4.39 (dd y d, 2H;  $J=4.4$  Hz,  $\beta\text{-CH}$  y  $J=7.02$  Hz,  $\gamma\text{-CH}$ -), 4.13 (dd, 1H;  $J=4.4$  Hz,  $\beta\text{-CH}$ -), 3.73 (d, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.43 (dd, 6H;  $J=4.4$  Hz y  $J=7.02$  Hz,  $\gamma\text{-OCH}_3$ ), 3.05 (m, 1H,  $\alpha\text{-CH}$ -), 1.27 (dd, 3H;  $J=7.32$  Hz y  $J=7.05$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 173.7 (172.7), 104.7 (104.3), 61.6 (61.1), 56.0 (55.0), 54.5 (54.1), 52.0 (51.7), 42.7 (41.4), 13.4 (11.5). EM (m/z) (IE, 70 eV) 209 ( $\text{M}^+-1$ ), 75 (100%).

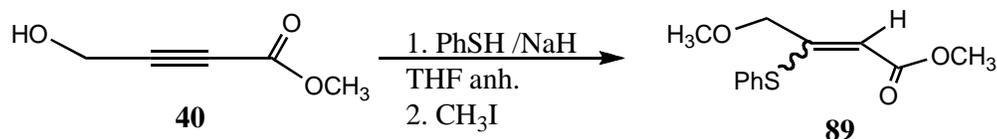
También se recuperó 3.0% de rendimiento del sustrato **94**.

**Del crudo 2**, se obtuvo 1.0% de **89** (*Z*) y 4.0% de **89** (*E*) y 15.15% de rendimiento de un compuesto nuevo muy polar **96**, como un líquido incoloro muy viscoso. IR (Película)  $\nu$  3494, 2995, 2958, 2858, 2825, 1728, 1662, 1439, 1289, 1045  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OPOCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $-\text{OPOCH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.38 (s, 3H,  $\gamma\text{-OCH}_3$ ), 1.96 (d, 3H,  $\alpha\text{-CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9 (166.9), 147.2 (147.1), 118.8 (118.7), 68.6, 58.0, 54.8 (54.7), 51.7, 14.1. RMN  $^{31}\text{P}$   $\delta$  -4.108 ( $-\text{O}_2\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ). EM (m/z) (IE, 70 eV) 269 ( $\text{M}^++1$ ), 127 (100%).

El compuesto gemdiclorado **97**, no fue encontrado en ninguno de los crudos de reacción.

**50. (Z,E) 3-Feniltio-4-hidroxi-2-butenato de metil, 89.**<sup>49</sup>

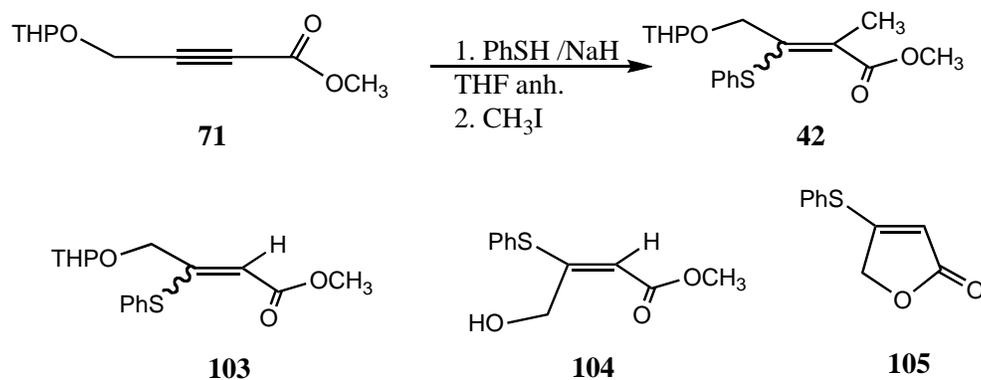


En un matraz seco se lavaron 2 veces con hexano seco 0.04 g (1.6 mmoles) de la dispersión en aceite de hidruro de sodio al 50%. Se suspendió en 15 mL de THF seco y se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Bajo atmósfera de argón se inyectó 0.16 g (1.45 mmoles) de tiofenol disuelto en 10 mL de THF seco. Se agitó 10 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se retiró el baño de enfriamiento y al llegar a t.a. se observó desprendimiento de gas indicativo del inicio de la reacción. Se continuó agitando hasta que cesó la reacción y se formó una suspensión blanca. Se bajó nuevamente la temperatura a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se inyectó durante 10 min 0.16 g (1.45 mmoles) del sustrato **40** disuelto en 10 mL de THF seco. La suspensión blanca se disolvió casi totalmente obteniéndose una solución amarillo canario. Se agitó 20 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se inyectaron 0.82 g (5.82 mmoles) de yoduro de metilo durante 2 min. Se continuó agitando a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 45 min resultando una solución clara que se agitó 2 h más a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , antes de retirar el baño enfriado y continuar agitando 18 h a t.a. Al final el color de la mezcla de reacción era café-rojiza. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con

solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (1x20 mL) y dos veces con solución saturada acuosa de  $\text{NaCl}$  (2x20 mL). El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando  $\text{AcOEt}$ /hexano como eluyente, 1:99 (50 mL) y 5:95 (200 mL). Se obtuvo un líquido incoloro que se identificó como **89** (22% de rendimiento). IR (Película)  $\nu$  3057, 2989, 2946, 2825, 1704, 1595, 1439, 1310, 1180  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.36 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.14 (t, 1H,  $J=1.4$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 3.77 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.72 (d, 2H,  $J=1.4$  Hz,  $-\text{OH}_2\text{C-C=}$ ), 3.17 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CO-}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 155.7, 135.9, 129.9, 129.5, 129.0, 110.8, 73.4, 58.3, 51.2. EM (m/z) (IE, 70 eV) 238 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Adicionalmente se obtuvo el disulfuro de difenilo (20% de rendimiento) cuyas señales espectroscópicas fueron similares con las descritas en la literatura.

**51. (Z,E)-2-Metil-3-tiofenil-4-(tetrahidropiraniloxi)-2-butenato de metilo, 42.**<sup>49</sup>



Se siguió el mismo procedimiento inmediato anterior, pero con el sustrato **71**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando AcOEt/hexano como eluyente, 1:99 (50 mL) y 5:95 (100 mL). Se obtuvo un líquido incoloro caracterizado como **103** (21% de rendimiento). IR (Película)  $\nu$  2945, 2870, 1745, 1705, 1593, 1439, 1194, 1181  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.20 (t, 1H,  $J=1.4$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 4.34 (t, 1H,  $J=3.1$  Hz,  $-\text{OCHO-}$ ), 4.09 y 4.01 (2d, 1H,  $J=1.45$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{-C=}$ ), 3.82 y 3.75 (2d, 1H,  $J=1.33$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{-C=}$ ), 3.78 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.63 (m, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 3.41 (m, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 1.65 (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 156.2, 135.8, 129.5, 129.2, 129.1, 110.9, 97.7, 67.8, 61.7, 51.2, 30.1, 25.1, 18.8. EM (m/z) (IE, 70 eV), 308 ( $\text{M}^+$ ), 85 (100%).

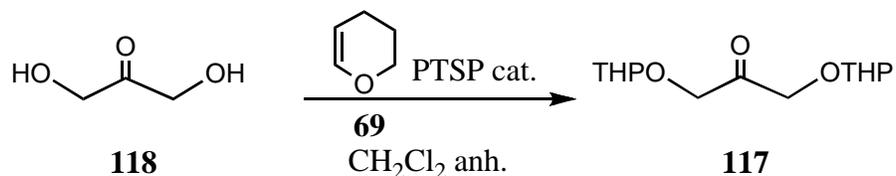
También se obtuvo el disulfuro de difenilo (20% de rendimiento) como subproducto.

En otros experimentos relacionados (página 73-75, tabla 2) se aislaron trazas de los compuestos **104** y **105**.

Compuesto **104**. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.22 (t, 1H,  $J=1.4$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 3.98 (d, 2H,  $J=1.5$  Hz,  $\text{HOCH}_2\text{C=}$ ), 3.78 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.78 (sa, 1H,  $\text{HO-}$ ).

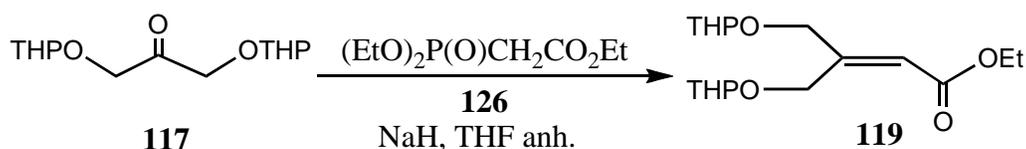
Espectroscopía del compuesto **105**. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.51 (t, 1H,  $J=1.5$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 4.76 (d, 2H,  $J=1.5$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{-C=}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 134.7, 130.6, 130.2, 127.1, 111.0, 71.7.

**52. Bis,1,3-(Tetrahidropiraniloxi)-2-propanona, 117.**<sup>54</sup>



En un matraz seco se suspendió 2.5 g (27.78 mmoles) de la 1,3-dihidroxi-2-propanona **118** en 20 mL de diclorometano seco. Se agregaron 8.55 g (101.78 mmoles) de dihidropirano **69**, y *p*toluensulfonato de piridinio en cantidad catalítica y se calentó a 40 °C durante 3.5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de NaCl (2x15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se obtuvo como un líquido viscoso incoloro, que solidifica por enfriamiento y se usó como tal para la siguiente reacción. El rendimiento fue cuantitativo. IR (Película)  $\nu$  2942, 2870, 1737, 1127, 1076, 1036  $\text{cm}^{-1}$ .

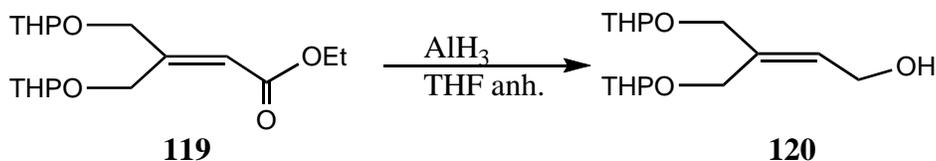
**53. 4-(Tetrahidropiraniloxi)-3-(tetrahidropiraniloximetil)-2-butenato de etilo, 119.**<sup>55</sup>



En un matraz seco se lavó 3 veces con hexano seco 0.23 g (9.54 mmoles) de dispersión al 50% en aceite de hidruro de sodio. Se agregó 20 mL de THF seco y la suspensión se enfrió a 0 °C con un baño de hielo/agua/sal. Se inyectó gradualmente (20 min) 1.78 g (7.95 mmoles) del fosfonoacetato de trietilo **126**

disuelto en 10 mL de THF seco. Se agitó a 0 °C por 2 h y se inyectaron durante 25 min 2.46 g (9.54 mmoles) del sustrato **117** disueltos en 15 mL de THF seco. Se agitó 1.5 h a la misma temperatura y 18 h a t.a. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en AcOEt y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de NaCl (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyentes hexano (50 mL) y AcOEt/hexano 10:90 (100 mL) y 20:80 (150 mL). Se obtuvo **119** como un líquido viscoso incoloro en 81% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  2941, 2870, 1716, 1654, 1201, 1122, 1074, 1034  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.07 (c, 1H,  $J=1.77$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 4.85-4.20 (m, 6H, 2(-OCHO-), 2(-OCH<sub>2</sub>C=)), 4.15 (c, 2H,  $J=7.02$  Hz, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 3.89-3.81 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.56-3.47 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 1.90-1.50 (m, 12H, THP), 1.28 (t, 3H,  $J=7.05$  Hz, -CH<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1, 155.1, 115.2, 98.8, 66.9, 64.7, 62.2, 59.9, 30.4, 25.3, 19.3, 14.2. EM (m/z) (IE, 70 eV) no se observó (M<sup>+</sup>), 85 (100%).

**54. 4-(Tetrahidropiraniloxi)-3-(tetrahidropiraniloximetil)-2-butenol, 120.**<sup>56</sup>



**Método A**

En un matraz seco se suspendieron 0.03 g (0.95 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 20 mL de THF anhidro. Se enfrió a 2 °C y bajo atmósfera de argón se

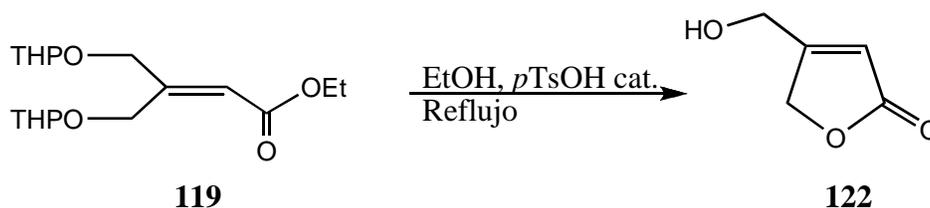
agregaron 0.05 g (0.38 mmoles) de tricloruro de aluminio anhidro. Se agitó 10 min a esta temperatura, seguido de 20 min a t.a. Se agregó durante 10 min 0.21 g (0.63 mmoles) del sustrato **119** disuelto en 10 mL de THF anhidro y se continuó agitando por 4 h. Se agregó agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se repartió con AcOEt, se separaron las fases y la acuosa se extrajo dos veces más con el mismo disolvente (emulsiones). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el residuo a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando AcOEt/hexano como eluyente 20:80 (50 ml) y 1:2 (150 mL). Se obtuvo **120**, como un líquido incoloro (14% rendimiento y pureza moderada). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01 (t, 1H,  $J=6.4$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 4.67 (m, 2H,  $-\text{OCHO-}$ ), 4.32 a 3.79 (m, 6H,  $-\text{OCH}_2\text{C=}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{-C=}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 3.57 a 3.48 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 1.81 a 1.50 (m, 12H,  $3\text{CH}_2$ ). El análisis espectroscópico completo se describe abajo.

### Método B<sup>57</sup>

En un matraz seco se disolvió 1.29 g (3.94 mmoles) del sustrato **119** en 20 mL de hexano anhidro. Se enfrió a 2 °C y bajo atmósfera de argón se agregaron 1.68 g (11.83 mmoles) de DIBAL-H (1M en Hexano) durante 10 min. Se agitó 2 h a 2 °C. Se agregó agua destilada para destruir el exceso de DIBAL-H y se agitó 15 min. Se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se separaron las fases (emulsiones), repitiéndose la operación tres veces más (3x20 mL). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron varias veces con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo **120** crudo, como un líquido incoloro (70.5% rendimiento y buena pureza). Por extracción continua líquido-líquido con  $\text{Et}_2\text{O}$  de la fase acuosa por 12 h, se obtuvo 13.3% adicionales de **120**. Rendimiento total

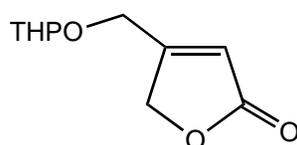
88.3%. IR (Película)  $\nu$  3420, 2942, 2871, 1454, 1352, 1202, 1119, 1075, 1022  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz,  $\underline{\text{H}}\text{-C=}$ ), 4.66 (c, 2H,  $J=3.0$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 4.30 a 3.95 (m, 6H, 2  $\text{OCH}_2\text{C=}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{C=}$ ), 3.91 a 3.81 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 3.57 a 3.46 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 2.68 (sa, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{O-C-}$ ), 1.88 a 1.50 (m, 12H, 6  $\text{CH}_2$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.9, 130.6, 98.0, 69.0, 62.3, 61.9, 58.1, 30.5, 25.32, 19.2.

**55. 4-Hidroximetil-2,5-dihidrofuran-2-ona, 122.**<sup>61,62</sup>

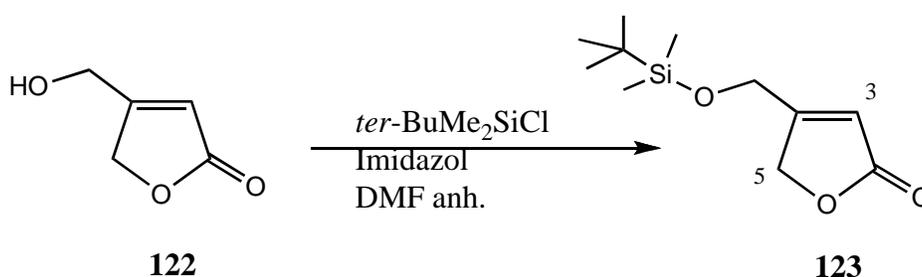


En un matraz seco se disolvió 0.31 g (0.94 mmoles) del sustrato **119** en 20 mL de etanol destilado. Se agregaron 0.015 g (0.09 mmoles) de ácido *p*toluensulfónico monohidratado y se calentó a reflujo durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó una vez con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1x20 mL) y tres veces con solución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando AcOEt/hexano como eluyente 60:40 (50 mL). Se obtuvo **122**, como un líquido incoloro (19.2% de rendimiento). IR (Película)  $\nu$  3403, 2924, 1780, 1743, 1641, 1444, 1136, 1012  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (c, 1H,  $J=1.7$  Hz,  $\underline{\text{H}}\text{-C=}$ ), 4.86 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{C=}$ ), 4.58 (m, 2H,  $\text{HOCH}_2\text{C=}$ ). EM (m/z) (IE, 70 eV). 115 ( $\text{M}^++1$ ), 85 (100%).

Adicionalmente se obtuvo el compuesto **130** en 11.5% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  2941, 2869, 1778, 1747, 1648, 1444, 1135, 1035  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (c, 1H,  $J=1.7$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 4.86 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{C=}$ ), 4.67 y 4.62 (m, 2H,  $\text{THPOCH}_2\text{C=}$ ), 4.41 y 4.36 (m, 1H,  $-\text{OCHO-}$ ), 3.82 (m, 1H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.56 (m, 1H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 1.61 (m, 6H, 3- $\text{CH}_2-$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 166.7, 115.6, 98.7, 71.4, 62.6, 62.4, 30.2, 25.1, 19.1. EM (m/z) (IE, 70 eV). 199 ( $\text{M}^++1$ ), 85 (100%).

**130**

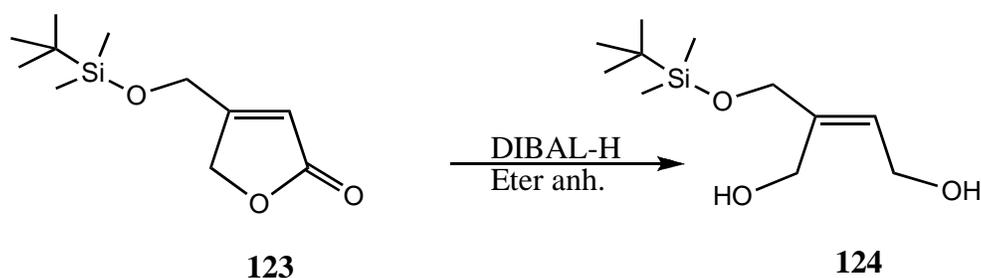
**56. 4-*ter*Butildimetilsililoximetil-2,5-dihidrofuran-2-ona, 123.**<sup>62,76</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.76 g (6.72 mmoles) del sustrato **122** en 5 mL de dimetilformamida (DMF) anhidra. Se agregaron 1.14 g (16.81 mmoles) de imidazol

y 1.21 g (8.07 mmoles) de cloruro de *ter*butildimetilsililo, ambos en una sola porción y se agitó 18 h a t.a. Se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 mL). Se lavó con agua (2x20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano (30 mL) y AcOEt/hexano 10:90 (130 mL). Se obtuvo el compuesto **123** como un líquido incoloro en 77.5% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  2954, 2930, 2886, 2857, 1779, 1747, 1650, 1472, 1260, 1136 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.66 (m, 1H, H-C=), 3.96 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>C=), 3.63 (m, 2H, -SiOCH<sub>2</sub>C=), 0.83 (s, 9H, *ter*Bu), -0.13 (s, 6H, 2Me). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.7, 169.2, 114.7, 70.3, 59.3, 25.7, 18.2, -5.6. EM (z/m) (IE, 70 eV). 228 (M<sup>+</sup>), 171 (97%), 55 (100%).

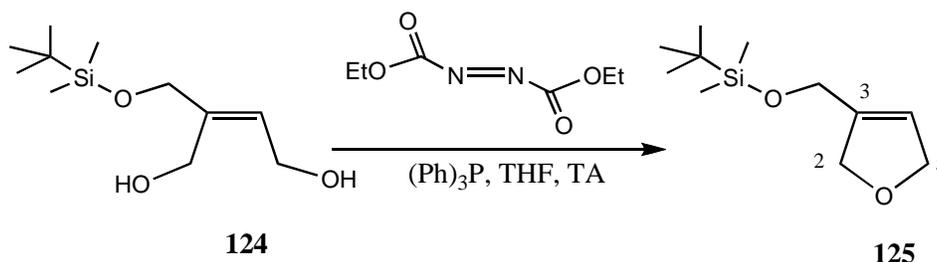
**57. (E) 2-(*ter*Butildimetilsililoximetil)but-2-en-1,4-diol, **124**.**<sup>57,60</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.95 g (4.16 mmoles) del sustrato **123** en 20 mL de hexano seco. Se enfrió a 0 °C y bajo atmósfera de argón se inyectaron 1.77 g (12.49 mmoles) de DIBAL-H (solución 1M en hexano) durante 5 min. Se agitó a 0 °C durante 4 h y se agregó solución saturada de la sal de Rochelle. Se agitó a t.a. hasta que se disolvieron las sales de aluminio (aproximadamente 15 h) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x30 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando AcOEt/hexano como eluyente 33:66 (50 mL) y 50:50 (100 mL). Se obtuvo el compuesto **124** como un líquido incoloro en 67.5% de rendimiento. IR (Película)  $\nu$  3343, 2956, 2931, 2885,

2858, 1463, 1256, 1005  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.75 (t, 1H,  $J=7.02$  Hz,  $\text{H-C=}$ ), 4.10 (sa, 2H,  $\text{HOCH}_2\text{C=}$ ), 4.04 (sa, 2H,  $\text{HOCH}_2\text{C=}$ ), 4.01 (sa, 2H,  $\text{Me}_2\text{tBuSiOCH}_2\text{C=}$ ), 3.25 (sa, 1H  $\text{HO-C}$ ), 3.05 (sa, 1H  $\text{HO-C}$ ), 0.89 (s, 9H, tBu), 0.00 (s, 6H, 2Me). RMN  $^{13}\text{C}$  (70 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  141.2, 126.7, 66.1, 58.5, 58.1, 26.0, 18.7, -5.3. EM (m/z) (IE, 70 eV) 233 ( $\text{M}^++1$ ), 75 (100%).

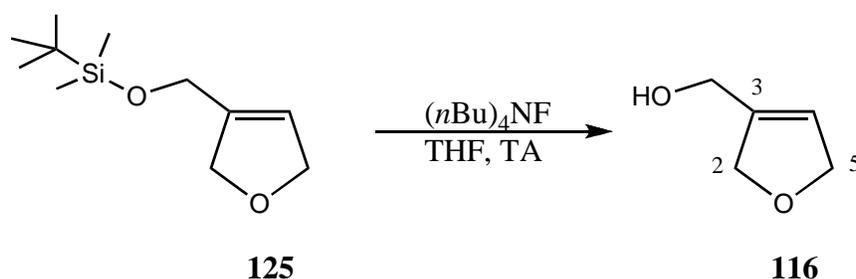
### 58. 3-(*ter*Butildimetilsililoximetil)-2,5-dihidrofurano, **125**.<sup>63</sup>



En un matraz seco se disolvió 0.51 g (2.19 mmoles) del sustrato **124** y 0.69 g (2.63 mmoles) de trifenilfosfina en 20 mL de THF seco. Bajo atmósfera de argón se inyectó gota a gota durante 15 min una solución de 0.46 g (2.63 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en THF. Se continuó agitando a t.a. durante dos días y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando AcOEt/hexano como eluyente 33:66. Se obtuvo **125** (45%) como un líquido volátil. IR (Película)  $\nu$  2954, 2929, 2855, 1256, 1104, 1070  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.41 (sa, 1H,  $\text{H-C=}$ ), 4.57 (sa, 4H,  $2\text{-OCH}_2\text{C=}$ ), 3.95 (sa, 2H,  $-\text{SiOCH}_2-$ ), 0.93 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.0 (s, 6H,  $\text{Me}_2\text{Si}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  141.3, 120.9, 76.2, 75.6, 59.7, 26.3, 18.8, -5.0. EM (m/z) (IE, 70 eV). 213 ( $\text{M}^+-1$ ).

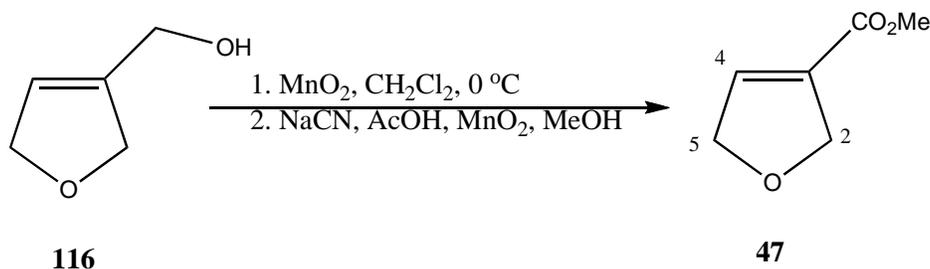
También se intentó preparar **116** (abajo) por monotosilación<sup>58a,58b,58c,58d,58e</sup> ó mesilación<sup>58a</sup> de **120** (Tabla 5, página 106) pero sin éxito.

**59. 3-Hidroximetil-2,5-dihidrofurano, 116.**<sup>78</sup>

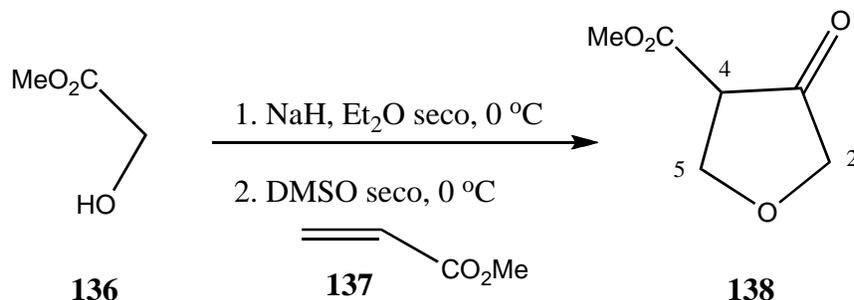


En un matraz seco se disolvió 0.21 g (0.99 mmoles) del sustrato **125** en 20 mL de THF seco. Bajo atmósfera de argón se inyectaron gota a gota durante 10 min 0.77 g (2.97 mmoles) de una solución 1M en THF de fluoruro de tetrabutilamonio. Se continuó agitando a t.a. durante 6 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaCl (2x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando AcOEt/hexano, como eluyente 33:66. Se obtuvo **116** (85%) como un líquido volátil. IR (Película)  $\nu$  3385, 2854, 1652, 1193, 1067, 1019 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.77 (sa, 1H, H-C=), 4.66 (sa, 4H, 2-OCH<sub>2</sub>C=), 4.28 (sa, 2H, HOCH<sub>2</sub>-), 2.52 (sa, 1H, HO-). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.1, 120.6, 75.7, 75.0, 58.7.

**60. 3-Carbometoxi-2,5-dihidrofurano, 47.**

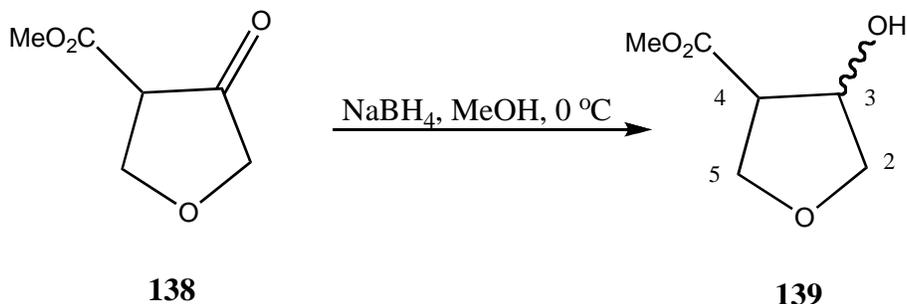


En un matraz seco se disolvió 0.20 g (2 mmoles) del sustrato **116** en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, se bajó la temperatura a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  con baño de agua-hielo, se puso trampa de humedad y se agregó 3.26 g (37.5 mmoles) de  $\text{MnO}_2$  en una sola porción. Después de 1 h de agitación a las mismas condiciones, la ccf indicó formación de un producto menos polar respecto de **116**. En seguida se agregaron los reactivos de la siguiente etapa: cianuro de sodio 0.5 g (10.2 mmoles), ácido acético 0.18 g (3.08 mmoles),  $\text{MnO}_2$  3.26 g (37.52 mmoles) y 10 mL de MeOH y se agitó 3 h bajo las mismas condiciones de reacción. Al final de este tiempo la ccf indicó la formación de un producto diferente al anterior y menos polar a la materia prima **116**. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente en rotavapor a 150-200 mm Hg de presión para minimizar la evaporación del compuesto **47**. El residuo se disolvió en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se filtró y se evaporó el disolvente a la presión anterior para obtener **47** en 58% de rendimiento como un líquido extramadamente volátil. IR (Película)  $\nu$  1737, 1646, 1273, 1253  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (t t, 1H,  $J=2\text{ Hz}$  y  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $\text{H-C=}$ ), 4.81 (s, 4H, 2  $-\text{OCH}_2\text{C=}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.9, 138.0, 132.8, 76.1, 74.0 y 51.7.

**61. 3-Oxo-4-carbometoxitetrahidrofurano, 138.**<sup>66</sup>


En un matraz seco 5.06 g de NaH al 60% (3.04 g, 0.13 moles, 1.1 eq.) se lavó con hexano seco (3x15 mL) bajo atmósfera de argón. Se adicionó 90 mL de Et<sub>2</sub>O seco, se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota en aproximadamente 45 min 10.23 g (0.11 moles) de glicolato de metilo (Precaución! reacción exotérmica). La suspensión blanca se dejó agitando a 0 °C por 1 h y después a t.a. otra hora. Se evaporó el Et<sub>2</sub>O a presión reducida y el sólido blanco resultante se suspendió en 70 mL de DMSO seco, se enfrió a 0 °C y bajo atmósfera de argón se agregó 11.86 g (0.14 moles, 1.2 eq.) de acrilato de metilo recién destilado (p.eb. 60-62 °C). El sólido blanco original se disuelve casi totalmente aunque la solución café resultante es muy espesa y difícil de agitar. Se agitó a 0 °C por 30 min y a t.a. por 1.5 h. Se vertió cuidadosamente (Precaución! reacción exotérmica) sobre 75 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de NaCl (2x30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh, y se evaporó a presión reducida para dar 23.22 g de un líquido amarillo que contiene una cantidad apreciable de DMSO. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna relámpago eluyendo con AcOEt/hexano (3:1) para dar 12.77 g de **138** (78%) como un aceite incoloro que solidifica en el refrigerador. IR (Pastilla KBr)  $\nu$  1773, 1731 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.48 (dd, 2H, *J*=8.2 Hz y *J*=8.4 Hz, OH<sub>2</sub>CCH), 4.00 (AB, 2H, *J*<sub>AB</sub>=17 Hz, 2 -OCH<sub>2</sub>C=O), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, HC). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  207.3, 166.8, 70.6, 69.3, 53.0 y 52.8.

## 62. 3-Hidroxi-4- carbometoxitetrahidrofurano, 139.



En un matraz seco se disolvió el cetoéster **138** (1 g, 6.9 mmoles) en 15 mL de metanol absoluto, se enfrió a 0 °C, se agregó NaBH<sub>4</sub> sólido (0.06 g, 1.7 mmoles) y se dejó agitando durante 2 h. Como por cpf (AcOEt/hexano, (3:2), cuatro elusiones) se observó todavía materia prima, se agregó una cantidad adicional de NaBH<sub>4</sub> (0.07 g, 1.8 mmoles) y se continuó agitando a 0 °C por 2.5 h más, completándose la reacción. Se adicionó acetona, agua y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 0.57 g de un líquido amarillo que se purificó por cromatografía relámpago eluyendo primero con AcOEt/hexano 1:4, después 3:7 y finalmente 2:3. El hidroxiéster **139** eluido con la mezcla más polar se obtuvo en 36% de rendimiento (0.37 g).

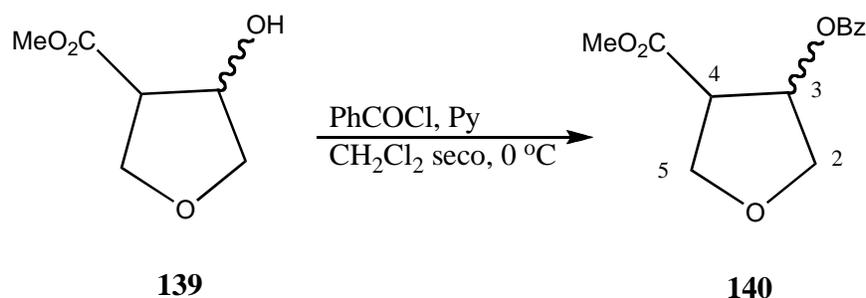
IR (Película)  $\nu$  3408, 1734, 1647, 1212, 755 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.62 (m, 1H, HC-OH), 4.09 (ABX, 2H,  $J_{AB}=1.8$  Hz y  $J_{AX}=J_{BX}=8.4$  Hz, OH<sub>2</sub>CCHOH), 3.89 (ABX, 2H,  $J_{AB}=20$  Hz,  $J_{AX}=3.9$  Hz y  $J_{BX}=1.5$  Hz, -OCH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Me), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.09-3.04 (m, 1H, HCCO<sub>2</sub>Me), 3.05-2.95 (sa, 1H, HOC). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.3, 75.3, 72.1, 67.6, 52.1 y 49.7.

Isómero *Cis* (menos polar)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.67 (m, 1H, HC-OH), 4.20 (ABX, 1H,  $J_{AB}=J_{AX}=J_{BX}=8.1$  Hz, OH<sub>2</sub>CCHOH), 3.95 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Me), 3.74 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3.65-3.75 (m, 1H, OH<sub>2</sub>CCHOH), 3.09-3.05 (m, 1H, HCCO<sub>2</sub>Me), 2.4-2.3 (sa, 1H, HOC). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.6, 74.9, 74.8, 69.2, 53.4 y 52.2.

### 63. 3-Benzoiloxi-4-carbometoxitetrahidrofurano, 140.



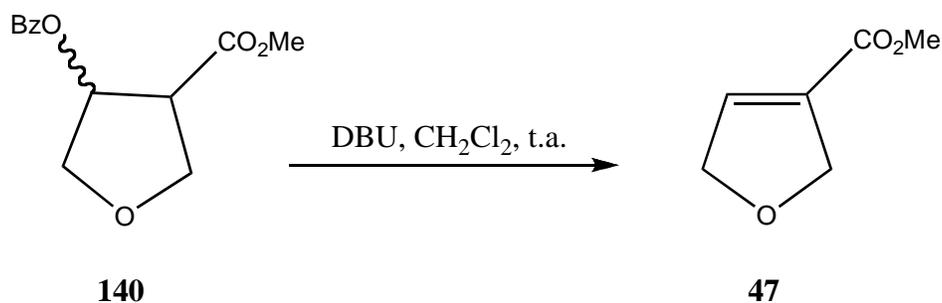
En un matraz seco la mezcla de alcoholes (86 mg, 0.59 mmoles) se disolvió en 2.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se agregó piridina (105 mg, 1.32 mmoles, 2.2 eq.), se enfrió a 0 °C y se agregó el cloruro de benzoilo (109 mg, 0.09 mL, 0.77 mmoles, 1.3 eq.). Se dejó agitando 1 h a 0 °C y 2 h a t.a. antes de agregar agua y extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Se lavó con solución al 5% de HCl (1x5 mL), con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1x5 mL) y solución saturada acuosa de NaCl (1x5 mL). Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 0.24 g de un líquido incoloro que se purificó por cromatografía flash eluyendo con mezclas AcOEt/hexano 1:9, 2:8 y 4:6. El producto eluyó con la mezcla 2:8 obteniendo 132 mg (89%) y además se recuperó 20 mg de materia prima eluída con la mezcla más polar.

Isómero *Cis*. IR (Película) ν 1730, 1722, 1276, 1112, 714 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (dd, 2H, *J*=8.4 Hz y *J*=1.5 Hz, 2 *o*-H-Ph), 7.59 (m, 1H, *p*-H-Ph), 7.47 (m, 2H, 2 *m*-H-Ph), 5.75 (m, 1H, H-COCOPh), 4.28 (dd, 1H, *J*=9.3 Hz y *J*=8.1 Hz, H<sub>2</sub>C-CHOCOPh), 4.15 (dd, 1H, *J*=10.5 Hz y *J*=4.8 Hz, H<sub>2</sub>C-CHOCOPh), 4.00 (m, 2H, OH<sub>2</sub>C-CHCO<sub>2</sub>Me), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 (m, 1H, H-C-CO<sub>2</sub>Me). RMN <sup>13</sup>C

(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 166.1, 133.3, 130.1, 129.7, 128.4, 77.3, 73.4, 70.0, 52.5 y 51.0.

Isómero *Trans*. IR (Película)  $\nu$  1730, 1725, 1275, 1113, 714  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (dd, 2H,  $J=8.4$  Hz y  $J=1.5$  Hz, 2 *o*-H-Ph), 7.58 (m, 1H, *p*-H-Ph), 7.44 (m, 2H, 2 *m*-H-Ph), 5.77 (m, 1H, H-C-OCOPh), 4.34 (t, 1H,  $J=9.3$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-CHOCOPh}$ ), 4.00 (dd, 1H,  $J=10.8$  Hz y  $J=1.8$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-CHOCOPh}$ ), 4.17 (m, 2H,  $\text{OH}_2\text{C-CHCO}_2\text{Me}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (m, 1H, H-C- $\text{CO}_2\text{Me}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2, 165.6, 133.4, 130.1, 129.6, 128.5, 74.8, 73.7, 68.1, 52.1 y 48.3.

#### 64. 3-Carbometoxitetrahidrofuran, 47.



En matraz seco el benzoiloxiéster **140** (143 mg, 0.57 mmoles) se disolvió en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y se le agregó gota a gota DBU (97 mg, 0.63 mmoles, 1.1 eq.). La solución anaranjada resultante con trampa de humedad, se agitó a t.a. durante 31 h. Se agregó agua y solución de HCl al 5% y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con solución saturada acuosa de NaCl. Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a presión reducida sin

calentamiento debido a la volatilidad del producto. Se obtuvieron 55 mg de producto crudo (75%) con el cual se hicieron los experimentos de ciclición y se adquirieron sus datos espectroscópicos. El rendimiento de la reacción es muy variable ya que en tiempos prolongados de evaporación el rendimiento es muy pobre (pérdida de producto por volatilidad) y si es corto, no se elimina todo el disolvente.

Los datos espectroscópicos son idénticos a los ya descritos (Experimento 60, página 228).

## CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una síntesis alterna para la obtención de 5,7-dihidroxi-6-metilftálica (**11**) a partir de los precursores químicos de cadena abierta **37** y **38**.
2. Se desarrolló una síntesis alterna de N-(2-feniletil),N-(3'-carbometoxi-2'-propinil)-3-cetopentanamida (**50**), precursor de 5,7-dihidroxi-2-(2'-feniletil)-6-metilftalimidina (**49**).
3. Se aislaron y caracterizaron productos laterales de reacción, varios de ellos en rendimientos aceptables y con estructuras interesantes, los cuales pueden ser motivo para el desarrollo de otras líneas de investigación.
  - El compuesto 1,3-diciclohexil-6-etilpirimidin-1,3-diona **72**, se formó durante la preparación del derivado propionilado del ácido de Meldrum **43**.
  - Los compuestos **95** y **96** se aislaron de la reacción empleada en la preparación de la olefina **89** (*E,Z* 3-cloro-2-metil-4-metoxi-2-butenolato de metio) y permitieron proponer un posible mecanismo de halogenación de  $\beta$ -cetoésteres, usando pentacloruro de fósforo.
  - La reacción de sustitución nucleofílica del mesilato **58** por la amina **61**, mostró un comportamiento interesante de competencia con la adición de Michael, predominando esta última, puesto que se aislaron y caracterizaron la furenona **141** y la pirrolidona **142**. Además los resultados permitieron sugerir un mecanismo para la reacción.
  - El aislamiento y caracterización de (*Z*) 3-(feniletil)-5-carbometoximetiliden-2-oxazolona (**157**) durante la desprotección de las aminas **64** y **158** por el método de rutina, mostró un comportamiento químico nuevo del grupo Boc, no descrito en la literatura, que podría ser explorado en síntesis orgánica.

4. La obtención de señales dobles en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y de RMN  $^{13}\text{C}$  del intermediario *N*-(2-fenetil),*N*-(4-hidroxi-2-butilil)-3-cetopentanamida (**52**), puso de manifiesto la interconversión dinámica de los isómeros geométricos **52-A** y **52-B** y dificultó la asignación estructural. Las otras amidas mostraron comportamiento similar.

## ANEXO

- 1 Rogelio Jiménez; Luis A. Maldonado; Héctor Salgado-Zamora, Synthesis of demethylated nidulol via an intramolecular Michael reaction, *Natural Product Research* **2010**, 24(13), 1274-1281.
- 2 Datos de Rayos X de 1,2,3,4-Tetrahydro 6-etil-1,3-diciclohexilpirimidin-2,4-diona **72**.
3. Datos de Rayos X de la 3-(2-Fenetil)-5-carbometoximetiliden-2-oxazolona **157**.

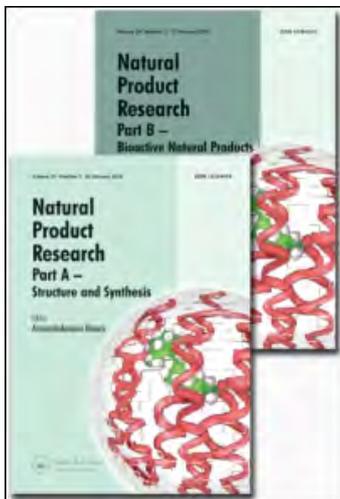
This article was downloaded by: [Jimenez, Rogelio]

On: 4 August 2010

Access details: Access Details: [subscription number 924552388]

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Natural Product Research

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713398545>

### Synthesis of demethylated nidulol via an intramolecular Michael reaction

Rogelio Jiménez<sup>a</sup>; Luís A. Maldonado<sup>b</sup>; Héctor Salgado-Zamora<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongacion Carpio y Plan de Ayala S/N, Mexico <sup>b</sup> Instituto de Química, UNAM, Mexico

Online publication date: 19 July 2010

**To cite this Article** Jiménez, Rogelio , Maldonado, Luís A. and Salgado-Zamora, Héctor(2010) 'Synthesis of demethylated nidulol via an intramolecular Michael reaction', *Natural Product Research*, 24: 13, 1274 – 1281

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/14786410903458265

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/14786410903458265>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

## Synthesis of demethylated nidulol via an intramolecular Michael reaction

Rogelio Jiménez<sup>a\*</sup>, Luis A. Maldonado<sup>b</sup> and Héctor Salgado-Zamora<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 México D.F., Mexico; <sup>b</sup>Instituto de Química, UNAM, Coyoacán 04510, México D.F., Mexico

(Received 8 September 2009; final version received 2 November 2009)

An expeditious synthesis of 5,7-dihydroxy-6-methylphthalide from open-chain precursors is described. The key intermediates, *synthons* **3** and **4**, were readily obtained from accessible materials and were further transformed to a common precursor, a five-membered lactone derivative, via an intramolecular Michael addition. Lactone **2** was aromatised to the phthalide system under basic conditions. The process thus constitutes a formal synthesis of the phthalide framework.

**Keywords:** phthalides; nidulol; intramolecular aromatisation

### 1. Introduction

Phthalides (1*H*-2,3-dihydroisobenzofuran-1-ones) constitute the molecular skeleton of many natural products. The 5,6,7-substituted phthalides form a family of natural phytotoxins possessing this heterocyclic unit. They are produced by some lichens of the *Alternaria* genus, which may inflict severe spoilage on commercially important plants. *Alternaria porri* (Hariprakash & Subba Rao, 1998), for example, causes dark spots on onions and other plants, and *Alternaria zimmiae* (Hariprakash & Subba Rao, 1998; Nozawa, Seyea, Nakajima, Udagawa, & Kawai, 1987) attacks the sunflower stem and leaves. Extracts of *Aleatoria nigricans* (Solberg, 1975) show toxic effects on chicken and mouse embryos. Nidulol (**1a**) and demethylnidulol (**1b**) (Figure 1) were isolated from natural sources (*Aspergillus nidulans* (Aucamp & Holzapfel, 1968) and *Aspergillus duricaulis* (Elix & Joyanthi, 1987)). In a synthetic sequence aimed to elucidate the structure of lichen metabolites, both products were obtained as well (Achenbach, Muehlenfeld, & Brillinger, 1985).

Reported procedures that aimed to synthesise 5,6,7-trisubstituted and 4,5,6,7-tetrasubstituted phthalides are abundant and may be grouped in well-defined strategies. In one approach, a substituted benzene is the starting material on which the construction of the five-membered lactone follows (Kobayashi, Shimizu, Itoh, & Suginome, 1990; Lee, et al., 2001; Makara, Klubek, & Anderson, 1996; Patterson, 1995). Another approach considers the simultaneous formation of the five- and

---

\*Corresponding author. Email: rogelio\_jj48@yahoo.com.mx

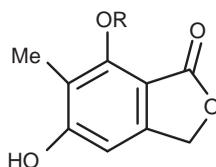
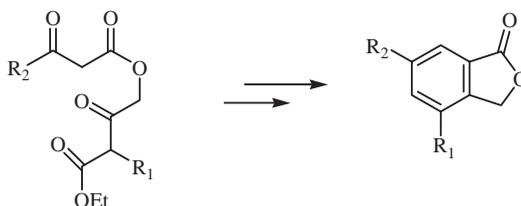


Figure 1. **1a**,  $R_1 = \text{Me}$ , nidulol, **1b**,  $R_1 = \text{H}$ , demethylated nidulol.



Scheme 1. Synthesis of phthalide derivatives via intramolecular condensations.

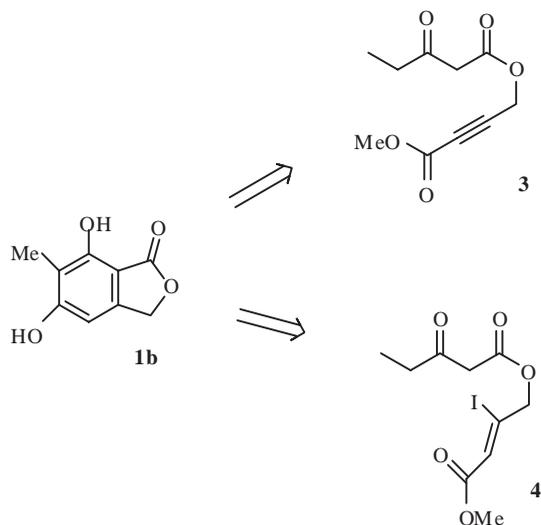
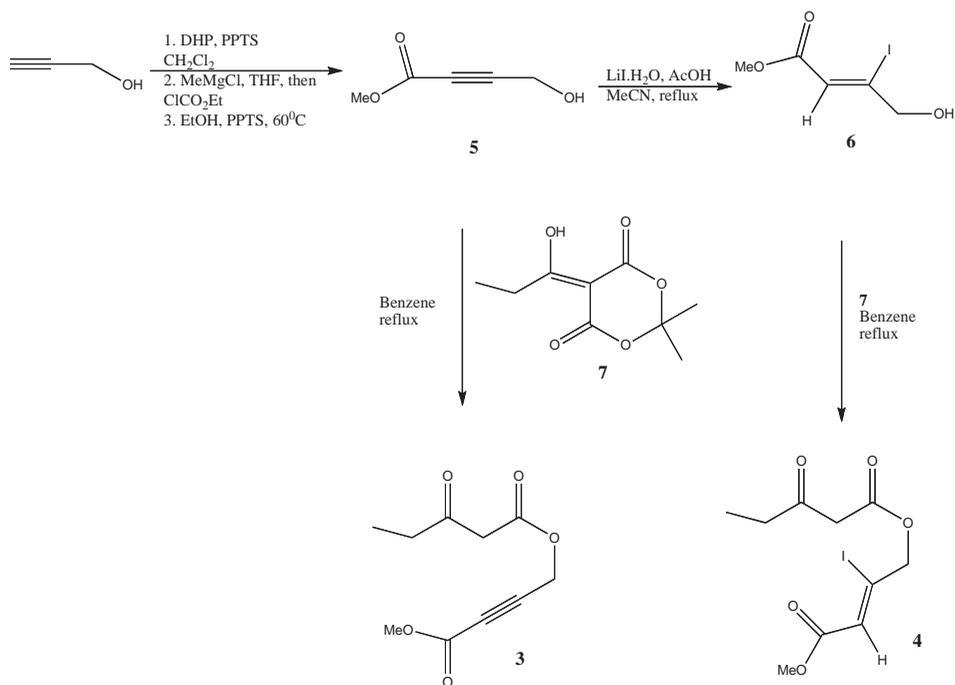
six-membered rings via a Diels–Alder reaction (Cruz, Talamas, Vázquez, & Muchowski, 1997; Watanabe, Tsukazaki, Hamada, Iwao, & Furukawa, 1989) or intramolecular condensations (Covarrubias-Zuñiga et al., 2003, 2005). In the synthetic strategy depicted further (Scheme 1), the five-membered ring is first obtained through an aldol condensation, then the phenyl ring is constructed by a Dieckmann condensation (Auricchio, Ricca, & de Pava, 1983).

Herein, an approach for the synthesis of metabolite **1b** (5,7-dihydroxy-6-methylisobenzofuran-2-one), similar to the aforementioned synthetic strategy, is described.

## 2. Results and discussion

We viewed the possibility of accessing the target molecule **1b** from either a propargyl derivative, *synthon 3*, or from an iodoalkene, *synthon 4*, in accordance with the retrosynthetic analysis outlined in Scheme 2.

The synthetic sequence employed to obtain *synthons 3* and **4** is depicted in Scheme 3. The synthesis began with propargylic alcohol, which was the common starting material for the preparation of intermediates **5** and **6**. Thus, in accordance with well-established procedures, the corresponding tetrahydropyranyl (THP) derivative was obtained in 71% yield, as a liquid (85–87°C/19 mm) (Henbest, Jones, & Walls, 1950; 47–50°C/3.5–5 mm), which on treatment with methylmagnesium chloride, followed by the addition of methyl chloroformate, gave the corresponding ester (80% yield), which was purified by low-pressure distillation, b.p. 114°C/5, 0 mm (Earl & Townsend, 1981; Henbest et al., 1950; Jung & Hagenah, 1987; 145–148°C/32 mm). Removal of the protective group (Miyashita, Yoshikoshi, & Grieco, 1977) provided compound **5**, which was treated with monohydrated lithium iodide in glacial acetic acid and dry acetonitrile without further purification (Ma, Lu, & Li, 1992) to afford diastereoselectively allylic alcohol **6**, in 54% yield. The spectroscopic information obtained from **6** was similar to that reported in the literature (Shinada & Yoshihara, 1996).

Scheme 2. Retrosynthetic analysis of **1b** from either *synthon 3* or **4**.Scheme 3. Synthesis of *synthons 3* and **4**.

The propanoyl Meldrum's acid derivative (**7**), required for the next step, was obtained by the condensation of Meldrum's acid with propanoic acid in the presence of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and dimethylaminopyridine (DMAP) (Tabuchi, Hamamoto, Miki, Tejima, & Ichihara, 1994). Alcohol **5** was dissolved in dry benzene

and heated with derivative (**7**) at 80°C for 20 h, in an adaptation of a related protocol (Oikawa, Sugano, & Yonemitsu, 1978). After the work-up procedure, the crude mixture was purified by column chromatography to deliver **3** as colourless oil, in 60% yield. In the IR spectrum, **3** showed the enol tautomer at 3425, the triple bond at 2252 and the carbonyls at 1757.8 and 1721.1 cm<sup>-1</sup>. On the one hand, the <sup>1</sup>H NMR spectrum of **3** showed the methylene protons adjacent to the oxygen and the triple bond as a singlet at  $\delta$  4.86, as well as the methoxy group as a singlet at  $\delta$  3.79. On the other hand, the methylene protons amidst both carbonyls gave a singlet at  $\delta$  3.52. The ethyl group gave a quartet at  $\delta$  2.59 ( $J=7.24$  Hz) and a triplet at  $\delta$  1.09 ( $J=7.25$  Hz). Likewise, compound **4** was obtained from the reaction of **6** with Meldrum's acid derivative (**7**) and was isolated as a semisolid in 90% yield. In the IR spectrum, compound **4** showed three distinctive carbonyl bands at 1747, 1730 and 1704 cm<sup>-1</sup>. In the <sup>1</sup>H NMR spectrum, product **4** showed the vinylic proton as a triplet at  $\delta$  6.71 ( $J=1.76$  Hz) due to the interaction with the methylene protons (CH<sub>2</sub>-1), which gave a doublet at  $\delta$  4.91 ( $J=1.76$  Hz), thus confirming the double bond *Z* stereochemistry. The methoxy group resonated as a singlet at  $\delta$  3.79 and the methylene protons amidst both carbonyls gave a singlet at  $\delta$  3.56. The ethyl group gave a quartet at  $\delta$  2.61 ( $J=7.30$  Hz) and a triplet at  $\delta$  1.11 ( $J=7.20$  Hz).

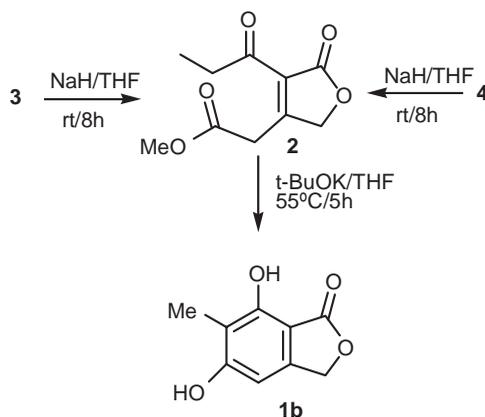
On the treatment of tricarbonyl intermediate **3** with sodium hydride in dry THF at low temperature (0–5°C) for a period of 8 h, a product was isolated, for which compound **2** (98% crude yield) was proposed based on spectroscopic data. In the IR spectrum, a lactone carbonyl band was absorbed at 1781 cm<sup>-1</sup>, while the ester and ketone absorptions were superimposed to give an intense, slightly broad absorption at 1743 cm<sup>-1</sup>. In the <sup>1</sup>H NMR spectrum, the lactone methylene protons were found as a singlet at 5 ppm, the methoxy group was observed as a singlet at 3.75, while the methylene protons adjacent to the ester were shown at 3.99 ppm. Lactone **2** was obtained in excellent yield from **4** as well, via an intramolecular condensation reaction promoted by sodium hydride in dry THF at room temperature.

Compound **2** was poised for an intramolecular Claisen-type condensation. Accordingly, after lactone **2** was generated *in situ*, potassium tert-butoxide (3 molar equivalents) was added and the reaction was kept for 5 h at reflux temperature (THF). After work up of the reaction mixture, phthalide **1b** was isolated in 32% yield (Scheme 4). The <sup>1</sup>H NMR spectrum showed compound **1b** as a singlet at  $\delta$  6.41 ppm (Ar-H), the methylene protons as a singlet at  $\delta$  5.18 ppm and the methyl group as a singlet at  $\delta$  2.12. On the other hand, the exchangeable signal with D<sub>2</sub>O at  $\delta$  2.43 was assigned to the hydroxyl groups at C-5 and C-7. These data are in agreement with those reported by Solberg (1975).

### 3. Experimental

#### 3.1. General

IR spectra were recorded on a Nicolet spectrometer. <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded with a Jeol Delta-GSX-270 spectrometer. <sup>1</sup>H-NMR spectra were recorded at 270.05 MHz (spectral width 2700 Hz, acquisition time 1.52 s, pulse width 45°, 32 scans, recycle delay 2 s). <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 67.80 MHz (spectral width 12224.9 Hz acquisition time 1.34 s, pulse width 30°, 128 scans, recycle delay 0.8 s). The chemical shifts are referenced to internal (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si

Scheme 4. Synthesis of **1b** from lactone **2**.

( $\delta^1\text{H} = 0$ ,  $\delta^{13}\text{C} = 0$ ). The HRMS were recorded using a Hewlett–Packard HP-5998A spectrometer.

### 3.1.1. 3'-Carbomethoxypropyn-2-yl-3-oxo-pentanoate (**3**)

Propanoyl Meldrum's acid derivative (**7**, 200 mg (1.0 mmol)) and hydroxymethyl propargylic methyl ester (**5**, 216 mg (1.5 mmol)) were dissolved in anhydrous benzene and heated at reflux temperature for 20 h, under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to room temperature, the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography. The title compound was isolated as oil in 60% yield. IR (film), ( $\text{cm}^{-2}$ ) 3425, 2252, 1757.8, 1721.1, 1434.7.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4.86 (s, 2H,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{O}$ ), 3.52 (s, 2H,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}(\text{CO})_2$ ), 2.60 (q, 2H,  $J = 7.24$  Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}-\text{CO}$ ), 1.09 (t, 3H,  $J = 7.25$  Hz,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm). 202.3, 166.2, 153.1, 80.5, 78.0, 52.8, 51.9, 48.3, 36.3, 7.4. HRMS Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ : 212.0785; found: 212.0780.

### 3.1.2. (Z) 3-Carbomethoxy-2-iodopropen-2-yl-3-oxo-pentanoate (**4**)

The title compound was isolated as a semisolid in 90% yield after column chromatography purification, following the same procedure described for the preparation of **3**. IR (film), ( $\text{cm}^{-2}$ ) 3044.2, 2932.4, 1747.5, 1730.4, 1704.5, 1658.9, 1640.8, 1434.1, 1407.2, 1362.2, 1318.7, 1173.3.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.72 (t, 1H,  $J = 1.76$  Hz,  $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{C}$ ), 4.91 (d, 2H,  $J = 1.76$  Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}-\text{O}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{O}$ ), 3.56 (s, 2H,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}(\text{CO})_2$ ), 2.61 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}-\text{CO}$ ), 1.11 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.5, 165.7, 164.4, 124.7, 110.8, 72.4, 51.8, 48.4, 36.5, 7.5. HRMS Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IO}_5$ : 339.9916; found: 339.9908.

### 3.1.3. (5H)-3-Propionyl-4-methoxycarbonylmethylfuran-2-one (**2**)

Sodium hydride (2 molar equivalents) was placed in a flask and washed with dry hexane ( $3 \times 5$  mL) under argon atmosphere. Freshly distilled dry THF was added

and the suspension was cooled to 0–2°C. Compound **3** (1 molar equivalent) dissolved in dry THF was slowly added to the previous suspension for a period of 15 min. Stirring was continued until the starting material disappeared (8 h, determined by TLC, EtOAc : Hexane, 4 : 6). Then, 20% aqueous HCl was added until pH was equal to 1. The solvent was removed under vacuum and the residue was taken in EtOAc, and then washed with brine (3 × 10 mL). The organic extract was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvent was distilled under reduced pressure to yield the title compound as a semisolid in 98% yield. IR (film) (cm<sup>-2</sup>) 1782, 1743, 1697, 1655. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.0 (s, 2H, H<sub>2</sub>C–O), 3.98 (s, 2H, H<sub>2</sub>C–CO<sub>2</sub>Me), 3.75 (s, 3H, H<sub>3</sub>C–O), 3.03 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, H<sub>2</sub>C–CO), 1.08 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, H<sub>3</sub>C–CH<sub>2</sub>). HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>: 212.0785; found: 212.0778.

#### 3.1.4. 5,7-Dihydroxy-6-methylphthalide (**1b**)

Under an inert, argon atmosphere, 2 molar equivalents of sodium hydride (previously washed with dry hexane) was suspended in dry THF. The suspension was cooled to 2°C and then a dry solution of **3** (1 molar equivalent) in THF was added for 15 min. Stirring at the same temperature was continued and after 8 h, TLC (EtOAc : Hexano, 4 : 6) indicated the presence of lactone **2**. At this point, freshly prepared potassium tert-butoxide (3 molar equivalents) in dry THF was slowly added for 15 min. Then the reaction mixture was refluxed for 5 h. The reaction was cooled to room temperature and the pH was adjusted to 1 by the addition of 20% HCl. The solvent was removed under vacuum and the residue was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The organic extracts were combined, washed with brine and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed under pressure and the residue was purified by column chromatography, followed by preparative thin layer chromatography, to give **1b** in 31.2% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>–CD<sub>3</sub>OD) δ 6.41 (s, 1H, H–Ar), 5.18 (s, 2H, H<sub>2</sub>C–O), 2.12 (s, 3H, H<sub>3</sub>C–Ar), 2.43 (bs, HO–Ar, D<sub>2</sub>O) (lit.<sup>3</sup> <sup>1</sup>H NMR 100 MHz (CD<sub>3</sub>CN-d<sub>3</sub>) 6.50, 5.16 and 2.04). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 164.9, 147.7, 112.4, 103.7, 101.1, 71.1, 7.9.

## 4. Conclusion

The key intermediate for the synthesis of dihydroxy-6-methylphthalide (**1b**) was compound **2**, a 3,4-disubstituted lactone, which in turn became easily accessible from triple and double bond intermediates, *synthons* **3** and **4**, respectively. The synthetic approach described here represents the first synthesis of 5,7-dihydroxy-6-methylphthalide.

## References

- Achenbach, H., Muhlenfeld, A., & Brillinger, G.U. (1985). Metabolites from microorganisms: 30. Phthalides and chromanols from *Aspergillus duricaulis*. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1596–1628.
- Aucamp, P.J., & Holzapfel, C.W. (1968). The constitution of nidulol (5-hydroxy-7-methoxy-6-methylphthalide), a metabolic product of *Aspergillus nidulans*. *Journal of the South African Chemical Institute*, 21, 26–32.

- Auricchio, S., Ricca, A., & de Pava, O.V. (1983). New Synthesis of 5,7-dihydroxy 4-methylphthalide, a key intermediate in synthesis of mycophenolic acid. *Journal of Organic Chemistry*, *48*, 602–604.
- Covarrubias-Zuñiga, A., German-Sanchez, L.S., Maldonado, L.A., Romero-Ortega, M., & Avila-Zarraga, J.A. (2005). One-pot synthesis of trisubstituted monomethylated benzene-1,3-diols via a Michael addition-Dieckmann cyclization sequence from methyl (E)-3-methoxy-4-methoxycarbonylbut-2-enoate anion and methyl alkinoates and its application to the total synthesis of nidulol. *Synthesis*, 2293–2296.
- Covarrubias-Zuñiga, A., González-Lucas, A., & Domínguez, M.M. (2003). Total synthesis of mycophenolic acid. *Tetrahedron*, *59*, 1989–1994.
- De la Cruz, R.A., Talamas, F.X., Vázquez, A., & Muchowski, J.M. (1997). Total synthesis of mycophenolic acid. *Canadian Journal of Chemistry*, *75*, 641–645.
- Earl, R.A., & Townsend, L.B. (1981). Methyl 4-hydroxy-2-butyrate. *Organic Syntheses*, *60*, 81–87.
- Elix, J.A., & Joyanthi, V.K. (1987). Synthetic confirmation of the structure of the lichen benzyl esters alectorialic and barbatolic acids. *Australian Journal of Chemistry*, *40*, 1841–1850.
- Hariprakash, H.K., & Subba Rao, G.S.R. (1998). Synthesis base don cyclohexadienes: Part 26. Total synthesis of some naturally occurring phthalides from *Alternaria* species. *Indian Journal of Chemistry*, *37B*, 851–856.
- Henbest, H.B., Jones, E.R.H., & Walls, I.M.S. (1950). Researches on acetylenic compounds. Part 26. Further Reformatsky reactions with propargyl bromides. *Journal of the Chemical Society*, 3646–3650.
- Jung, M.E., & Hagenah, J.A. (1987). Synthetic approach to aklavinone using 2-oxo-2H-pyran-5-carboxylate (coumalate) intermediates. *Journal of Organic Chemistry*, *52*, 1889–1902.
- Kobayashi, K., Shimizu, H., Itoh, M., & Sugimoto, H. (1990). An efficient synthesis of 5,7-dihydroxy-4-methylisobenzofuran-1(3H)-one, a metabolite of *Aspergillus flavus* and key intermediate in the synthesis of mycophenolic acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, *63*, 2435–2437.
- Lee, Y., Fujiwara, Y., Ujita, K., Nagatomo, M., Ohta, H., & Shimizu, I. (2001). Synthesis of mycophenolic acid and its analogs by palladium. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, *74*, 1437–1443.
- Ma, S., Lu, X., & Li, Zh. (1992). A novel regio- and stereospecific hydrohalogenation reaction of 2-propynoic acid and its derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, *57*, 709–713.
- Makara, G.M., Klubek, K., & Anderson, W.K. (1996). An improved synthesis of 5,7-dimethoxy-4-methylphthalide, a key intermediate in the synthesis of mycophenolic acid. *Synthetic Communications*, *26*, 1935–1942.
- Miyashita, M., Yoshikoshi, A., & Grieco, P.A. (1977). Pyridinium p-toluenesulfonate. A mild and efficient catalyst for the tetrahydropyranlation of alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, *42*, 3772–3774.
- Nozawa, K., Seyea, H., Nakajima, S., Udagawa, S.-I., & Kawai, K.-I. (1987). Studies of fungal products. Part 10. Isolation and structures of novel bicoumarins, desertorins A, B, and C, from *Emericella desertorum*. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, 1735–1738.
- Oikawa, Y., Sugano, K., & Yonemitsu, O. (1978). Meldrum's acid in organic synthesis. 2. A general and versatile synthesis of beta-keto esters. *Journal of Organic Chemistry*, *43*, 2087–2088.
- Patterson, J.W. (1995). The Synthesis of mycophenolic acid from 2,4-dihydroxybenzoic acid. *Journal of Organic Chemistry*, *60*, 4542–4548.
- Shinada, T., & Yoshihara, K. (1996). Stereoselective functionalization at C-9 of retinal: Synthesis of 9-trans-19 nor-9-haloretinal analogs. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, *44*, 264–266.

- Solberg, Y. (1975). Studies on the chemistry of lichens. Chemical Investigations of five Norwegian *Alectoria* species. *Acta Chemica Scandinavica*, *B29*, 145–153.
- Tabuchi, H., Hamamoto, T., Miki, J., Tejima, T., & Ichihara, A. (1994). Total synthesis and stereochemistry of alternaric acid. *Journal of Organic Chemistry*, *59*, 4749–4759.
- Watanabe, M., Tsukazaki, M., Hamada, Y., Iwao, M., & Furukawa, S. (1989). An efficient synthesis of phthalides by Diels-Alder reaction of sulfur-substituted furanones with silyloxydienes: A formal synthesis of mycophenolic acid. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, *37*, 2948–2951.

Table 1. Crystal data and structure refinement for RJJ234.

Identification code	RJJ234-4
Crystal size	0.38 x 0.28 x 0.16 mm
Empirical formula	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>
Formula weight	261.27
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	a = 9.8752(7) Å    α = 90° b = 8.0810(6) Å    β = 90° c = 34.069(2) Å    γ = 90°
Volume	2718.7(3) Å <sup>3</sup>
Z	8
Density (calculated)	1.277 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.094 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1104
Diffractometer used	CCD area detector
System data collection	Bruker SMART AXS
Scan type	phi and omega scans
θ range for data collection	2.38 to 27.49°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -10 ≤ k ≤ 10, -44 ≤ l ≤ 44

### Solution and Refinement

System solution	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)
Reflections collected	25411
Independent reflections	3128 ( $R_{int} = 0.0807$ )
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9851 and 0.9651
System refinement	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Weighting scheme	
calc	
Hydrogens atoms	mixed
Data / restraints / parameters	3128 / 0 / 173
Goodness-of-fit on $F^2$	0.860
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0480$ , $wR2 = 0.1031$
R indices (all data)	$R1 = 0.0915$ , $wR2 = 0.1155$
Extinction method	none
Largest diff. peak and hole	0.159 and $-0.117 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
Solved by	Simon Hernandez-Ortega

Table 2. Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ] and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for RJJ234.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	2771(1)	7932(2)	10954(1)	82(1)
O(2)	4632(2)	6851(2)	11228(1)	85(1)
O(3)	3236(1)	8715(1)	10155(1)	51(1)
O(4)	2368(1)	10182(1)	9652(1)	64(1)
N(1)	4290(1)	8611(2)	9583(1)	49(1)
C(1)	3872(2)	7326(2)	10920(1)	61(1)
C(2)	4619(2)	7039(2)	10559(1)	53(1)
C(3)	4321(2)	7677(2)	10212(1)	46(1)
C(4)	5058(2)	7501(2)	9832(1)	49(1)
C(5)	4529(2)	8876(2)	9168(1)	55(1)
C(6)	3880(2)	7589(2)	8906(1)	73(1)
C(7)	4012(2)	8065(2)	8484(1)	67(1)
C(8)	3052(2)	9060(3)	8309(1)	90(1)
C(9)	3186(4)	9583(4)	7930(1)	122(1)
C(10)	4288(5)	9121(4)	7715(1)	134(1)
C(11)	5258(4)	8133(4)	7882(1)	129(1)
C(12)	5117(3)	7620(3)	8266(1)	94(1)
C(13)	3233(2)	9251(2)	9769(1)	48(1)
C(14)	4066(3)	7164(4)	11609(1)	121(1)

Table 3. Bond lengths [Å] for RJJ234.

O(1)-C(1)	1.198(2)	O(2)-C(1)	1.347(2)
O(2)-C(14)	1.434(2)	O(3)-C(3)	1.3745(17)
O(3)-C(13)	1.3849(18)	O(4)-C(13)	1.2061(18)
N(1)-C(13)	1.3266(19)	N(1)-C(5)	1.448(2)
N(1)-C(4)	1.4498(18)	C(1)-C(2)	1.454(2)
C(2)-C(3)	1.322(2)	C(3)-C(4)	1.493(2)
C(5)-C(6)	1.514(2)	C(6)-C(7)	1.492(2)
C(7)-C(12)	1.369(3)	C(7)-C(8)	1.379(3)
C(8)-C(9)	1.364(3)	C(9)-C(10)	1.363(4)
C(10)-C(11)	1.370(4)	C(11)-C(12)	1.380(4)

Table 4. Angles [°] for RJJ234.

C(1)-O(2)-C(14)	115.92(17)	C(3)-O(3)-C(13)	109.05(12)
C(13)-N(1)-C(5)	122.53(13)	C(13)-N(1)-C(4)	111.91(13)
C(5)-N(1)-C(4)	125.24(13)	O(1)-C(1)-O(2)	123.16(17)
O(1)-C(1)-C(2)	127.41(17)	O(2)-C(1)-C(2)	109.39(17)
C(3)-C(2)-C(1)	125.54(16)	C(2)-C(3)-O(3)	122.51(15)
C(2)-C(3)-C(4)	129.00(15)	O(3)-C(3)-C(4)	108.45(13)
N(1)-C(4)-C(3)	101.15(12)	N(1)-C(5)-C(6)	113.89(14)
C(7)-C(6)-C(5)	110.71(15)	C(12)-C(7)-C(8)	117.7(2)
C(12)-C(7)-C(6)	121.7(2)	C(8)-C(7)-C(6)	120.5(2)
C(9)-C(8)-C(7)	121.6(2)	C(10)-C(9)-C(8)	120.0(3)
C(9)-C(10)-C(11)	119.7(3)	C(10)-C(11)-C(12)	119.8(3)
C(7)-C(12)-C(11)	121.1(3)	O(4)-C(13)-N(1)	129.96(16)
O(4)-C(13)-O(3)	120.71(14)	N(1)-C(13)-O(3)	109.32(14)

Table 5. Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for m.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [ (ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	70(1)	102(1)	74(1)	8(1)	13(1)	12(1)
O(2)	92(1)	106(1)	58(1)	11(1)	-3(1)	16(1)
O(3)	41(1)	56(1)	57(1)	1(1)	1(1)	4(1)
O(4)	48(1)	69(1)	74(1)	5(1)	-6(1)	14(1)
N(1)	45(1)	48(1)	53(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(1)	64(1)	55(1)	64(1)	5(1)	0(1)	-5(1)
C(2)	52(1)	44(1)	63(1)	-1(1)	-5(1)	2(1)
C(3)	39(1)	37(1)	61(1)	-5(1)	-3(1)	-4(1)
C(4)	43(1)	43(1)	61(1)	-6(1)	-4(1)	0(1)
C(5)	55(1)	52(1)	59(1)	1(1)	5(1)	-4(1)
C(6)	96(2)	61(1)	61(1)	-3(1)	4(1)	-19(1)
C(7)	85(2)	57(1)	58(1)	-8(1)	3(1)	-11(1)
C(8)	99(2)	97(2)	74(2)	-6(1)	-5(1)	4(1)
C(9)	170(3)	116(2)	79(2)	2(2)	-30(2)	10(2)
C(10)	234(4)	114(2)	55(2)	-1(2)	4(2)	-17(3)
C(11)	183(3)	113(2)	90(2)	-17(2)	57(2)	-9(2)
C(12)	113(2)	85(2)	84(2)	-5(1)	20(1)	4(1)
C(13)	38(1)	47(1)	58(1)	-1(1)	-4(1)	-5(1)
C(14)	140(2)	162(3)	60(2)	16(2)	12(1)	29(2)

Table 6. Hydrogen coordinates (  $\times 10^4$  ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for RJJ234.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	5371	6348	10572	64
H(4A)	5995	7849	9855	59
H(4B)	5026	6372	9735	59
H(5A)	5498	8878	9121	66
H(5B)	4184	9958	9096	66
H(6A)	4312	6526	8948	87
H(6B)	2929	7480	8972	87
H(8)	2296	9383	8452	108
H(9)	2525	10254	7818	146
H(10)	4380	9476	7457	161
H(11)	6009	7809	7736	154
H(12)	5784	6961	8378	113
H(14A)	3779	8297	11624	145
H(14B)	4738	6953	11806	145
H(14C)	3302	6450	11650	145

Table 1. Crystal data and structure refinement for RJJ124.

Identification code	RJJ-124-3R
Crystal size	0.42 x 0.24 x 0.16 mm
Empirical formula	$C_{18}H_{28}N_2O_2$
Formula weight	304.42
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	$a = 11.825(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.783(1) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 27.341(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	3486.22(13) Å <sup>3</sup>
Z	8
Density (calculated)	1.160 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.594 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1328
Diffractometer used	Siemens P4/PC
System data collection	XSCANS V. 4.2 (Siemens 1990)
Scan type	$\theta$ - $2\theta$
Standard reflections	3 every 97 reflections
$\theta$ range for data collection	3.23 to 56.74°
Index ranges	$0 \leq h \leq 12, 0 \leq k \leq 11, -29 \leq l \leq 0$

### Solution and Refinement

System solution	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)
Reflections collected	2330
Independent reflections	2330 ( $R_{int} = 0.0000$ )
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9109 and 0.7884
System refinement	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Weighting scheme	
	calc $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0760P)^2+1.98P]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
Hydrogens atoms	no refined
Data / restraints / parameters	2330 / 0 / 200
Goodness-of-fit on $F^2$	1.050
Final R indices [ $I>2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0634, wR2 = 0.1587$
R indices (all data)	$R1 = 0.0925, wR2 = 0.1790$
Extinction method	SHELXL
Extinction coefficient	0.00119(18)
Extinction expression	$F_c^* = kFc[1+0.001xFc^2\lambda^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$
Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.213 $e\text{\AA}^{-3}$
Solved by	Simon Hernandez-Ortega

Table 2. Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ] and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for rjj124.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	5175 (2)	1371 (2)	4028 (1)	69 (1)
O(2)	4794 (3)	-1992 (2)	3035 (1)	83 (1)
N(1)	4108 (2)	1583 (2)	3341 (1)	45 (1)
C(2)	4777 (3)	904 (3)	3663 (1)	47 (1)
N(3)	4979 (2)	-338 (2)	3552 (1)	47 (1)
C(4)	4568 (3)	-907 (3)	3131 (1)	56 (1)
C(5)	3865 (3)	-149 (3)	2828 (1)	55 (1)
C(6)	3634 (3)	1051 (3)	2929 (1)	47 (1)
C(7)	5634 (3)	-1106 (3)	3907 (1)	55 (1)
C(8)	5033 (3)	-1278 (4)	4386 (1)	62 (1)
C(9)	5680 (4)	-2150 (4)	4715 (2)	76 (1)
C(10)	6884 (4)	-1755 (5)	4787 (2)	82 (1)
C(11)	7479 (4)	-1566 (5)	4311 (2)	95 (2)
C(12)	6844 (4)	-701 (5)	3970 (2)	86 (2)
C(13)	3914 (3)	2924 (3)	3462 (1)	49 (1)
C(14)	3259 (4)	3111 (4)	3925 (2)	65 (1)
C(15)	3056 (4)	4465 (4)	4024 (2)	77 (1)
C(16)	4110 (4)	5189 (4)	4017 (2)	102 (2)
C(17)	4749 (5)	5024 (4)	3552 (3)	105 (2)
C(18)	4981 (4)	3673 (4)	3432 (2)	80 (1)
C(19)	2871 (3)	1819 (4)	2613 (1)	61 (1)
C(20)	2326 (5)	1155 (5)	2189 (2)	95 (2)

Table 3. Bond lengths [Å] for rjj124.

---

O(1)-C(2)	1.213(4)	O(2)-C(4)	1.228(4)
N(1)-C(6)	1.385(4)	N(1)-C(2)	1.392(4)
N(1)-C(13)	1.500(4)	C(2)-N(3)	1.394(4)
N(3)-C(4)	1.393(5)	N(3)-C(7)	1.493(4)
C(4)-C(5)	1.429(5)	C(5)-C(6)	1.351(5)
C(6)-C(19)	1.498(5)	C(7)-C(8)	1.501(5)
C(7)-C(12)	1.507(6)	C(8)-C(9)	1.511(6)
C(9)-C(10)	1.499(6)	C(10)-C(11)	1.493(6)
C(11)-C(12)	1.519(6)	C(13)-C(18)	1.500(5)
C(13)-C(14)	1.500(5)	C(14)-C(15)	1.505(5)
C(15)-C(16)	1.470(7)	C(16)-C(17)	1.492(8)
C(17)-C(18)	1.518(6)	C(19)-C(20)	1.507(6)

---

Table 4. Angles [ $^{\circ}$ ] for rjj124.

---

C(6)-N(1)-C(2)	121.8(3)	C(6)-N(1)-C(13)	121.1(3)
C(2)-N(1)-C(13)	117.1(3)	O(1)-C(2)-N(1)	121.5(3)
O(1)-C(2)-N(3)	120.8(3)	N(1)-C(2)-N(3)	117.6(3)
C(4)-N(3)-C(2)	123.0(3)	C(4)-N(3)-C(7)	118.3(3)
C(2)-N(3)-C(7)	118.7(3)	O(2)-C(4)-N(3)	121.3(3)
O(2)-C(4)-C(5)	123.3(4)	N(3)-C(4)-C(5)	115.4(3)
C(6)-C(5)-C(4)	123.2(3)	C(5)-C(6)-N(1)	118.8(3)
C(5)-C(6)-C(19)	122.3(3)	N(1)-C(6)-C(19)	119.0(3)
N(3)-C(7)-C(8)	112.9(3)	N(3)-C(7)-C(12)	114.0(3)
C(8)-C(7)-C(12)	112.7(3)	C(7)-C(8)-C(9)	110.9(3)
C(10)-C(9)-C(8)	112.5(4)	C(11)-C(10)-C(9)	111.8(4)
C(10)-C(11)-C(12)	112.7(4)	C(7)-C(12)-C(11)	111.2(4)
C(18)-C(13)-C(14)	114.0(3)	C(18)-C(13)-N(1)	112.3(3)
C(14)-C(13)-N(1)	113.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)	111.3(4)
C(16)-C(15)-C(14)	112.2(4)	C(15)-C(16)-C(17)	112.1(4)
C(16)-C(17)-C(18)	112.9(4)	C(13)-C(18)-C(17)	110.7(4)
C(6)-C(19)-C(20)	116.0(3)		

---

**Table 5. Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for rjj124.**

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [ (ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	85(2)	49(1)	72(2)	-9(1)	-31(2)	10(1)
O(2)	120(3)	50(2)	79(2)	-20(1)	-15(2)	25(2)
N(1)	55(2)	37(2)	43(2)	-1(1)	-1(1)	2(1)
C(2)	49(2)	42(2)	50(2)	-2(2)	2(2)	1(2)
N(3)	58(2)	38(2)	45(2)	2(1)	1(1)	6(1)
C(4)	72(2)	43(2)	53(2)	-6(2)	6(2)	4(2)
C(5)	67(2)	50(2)	48(2)	-9(2)	-3(2)	3(2)
C(6)	50(2)	50(2)	41(2)	-1(2)	4(2)	0(2)
C(7)	70(3)	42(2)	52(2)	0(2)	1(2)	10(2)
C(8)	63(2)	67(2)	56(2)	8(2)	-1(2)	-5(2)
C(9)	91(3)	81(3)	54(2)	16(2)	-4(2)	-10(3)
C(10)	77(3)	103(4)	66(3)	15(3)	-13(2)	10(3)
C(11)	67(3)	122(4)	97(3)	35(3)	5(3)	31(3)
C(12)	59(3)	109(4)	91(3)	46(3)	13(2)	14(3)
C(13)	59(2)	35(2)	54(2)	-1(2)	-4(2)	4(2)
C(14)	64(2)	53(2)	77(3)	-13(2)	10(2)	1(2)
C(15)	70(3)	65(3)	95(3)	-29(2)	-6(2)	14(2)
C(16)	83(3)	55(3)	168(6)	-45(3)	-30(4)	11(2)
C(17)	87(4)	42(2)	186(6)	6(3)	10(4)	-14(2)
C(18)	71(3)	49(2)	120(4)	0(2)	26(3)	-6(2)
C(19)	66(3)	59(2)	56(2)	-3(2)	-7(2)	9(2)
C(20)	102(4)	97(4)	86(3)	-18(3)	-39(3)	25(3)

Table 6. Hydrogen coordinates (  $\times 10^4$  ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for rjj124.

	x	y	z	U(eq)
H(5)	3553	-499	2548	60
H(7)	5673	-1935	3761	60
H(8A)	4282	-1609	4327	60
H(8B)	4950	-481	4546	60
H(9A)	5307	-2190	5031	60
H(9B)	5668	-2976	4574	60
H(10A)	6900	-988	4972	60
H(10B)	7279	-2382	4975	60
H(11B)	7576	-2363	4152	60
H(11A)	8225	-1227	4374	60
H(12A)	6862	135	4101	60
H(12B)	7216	-689	3653	60
H(13)	3428	3242	3200	60
H(14A)	3673	2751	4197	60
H(14B)	2538	2685	3900	60
H(15A)	2544	4792	3779	60
H(15B)	2697	4557	4341	60
H(16A)	4582	4934	4289	60
H(16B)	3931	6060	4060	60
H(17A)	5464	5463	3576	60
H(17B)	4321	5392	3286	60
H(18A)	5295	3610	3106	60
H(18B)	5532	3344	3661	60
H(19A)	3306	2509	2485	60
H(19B)	2278	2161	2817	60
H(20A)	1826	525	2310	60
H(20B)	2901	778	1990	60
H(20C)	1905	1738	1996	60