

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

SINTESIS CONVERGENTE DE FURANOS  
SUSTITUIDOS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS  
(QUIMICA ORGANICA)  
PRESENTA EL QUIMICO

JOAQUIN TAMARIZ MASCARUA

MEXICO 1977



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



**QUIMICA**  
**D. E. FG.**

CON PROFUNDA ADMIRACION Y SINCERO  
AGRADECIMIENTO AL DR. GUSTAVO GARCIA  
DE LA MORA POR SU DIRECCION, APOYO Y  
CONFIANZA, QUE HICIERON POSIBLE LA  
REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

ESTE TRABAJO SE LLEVO A CABO EN  
LA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DE LA FACULTAD DE QUIMICA DE LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO Y SU REALIZACION FUE POSIBLE  
GRACIAS A LA BECA OTORGADA POR LA  
DIRECCION GENERAL DEL PROFESORADO  
DE LA UNAM.

DESEO EXPRESAR MI AGRADECIMIENTO A  
TODAS LAS PERSONAS QUE CONTRIBUYERON  
A LA REALIZACION DE ESTA TESIS, EN  
ESPECIAL AL M. en C. HEBER MUÑOZ M.  
POR SU ESTRECHA Y VALIOSA COLABORACION

A MIS PADRES, CON PROFUNDO  
CARIÑO.

A MIS QUERIDOS HERMANOS  
Y SOBRINOS.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS  
CON ESTIMACION

## INTRODUCCION

La química de los furanos ha tenido un desarrollo importante desde los inicios de la química orgánica. El descubrimiento del furfural por Döbereiner en 1832, como producto de la acción de un ácido mineral sobre carbohidratos naturales, vino a ser el punto de partida para el conocimiento estructural y de comportamiento químico del furano y sus derivados.

De especial interés se han considerado los furanos sustituidos en posición 3, debido a su presencia en gran número de productos naturales<sup>(1)</sup> e inclusive algunos de ellos han mostrado ser farmacológicamente activos<sup>(2)</sup>. De aquí que en los últimos años, el desarrollo sintético de furanos adecuadamente sustituidos se haya incrementado notablemente.

La preparación de furanos sustituidos en la posición 3 es -- particularmente difícil si los comparamos con furanos sustituidos en las posiciones 2 y 5, que pueden obtenerse por reacciones de sustitución electrofílica directamente sobre el heterociclo.

Varias han sido las rutas desarrolladas para la preparación de furanos 3-sustituidos, algunas de ellas con bastantes limitaciones y otras con grandes posibilidades y ventajas. En la presente tesis se analizarán los métodos más importantes, con el objeto de hacer un estudio comparativo con el nuevo procedimiento desarrollado en estos laboratorios y al mismo tiempo subrayar la importancia de las  $\alpha$ -hidroxilactonas como intermediarios clave dentro del esquema sintético estudiado para la preparación de furanos con una amplia variedad de sustituyentes.

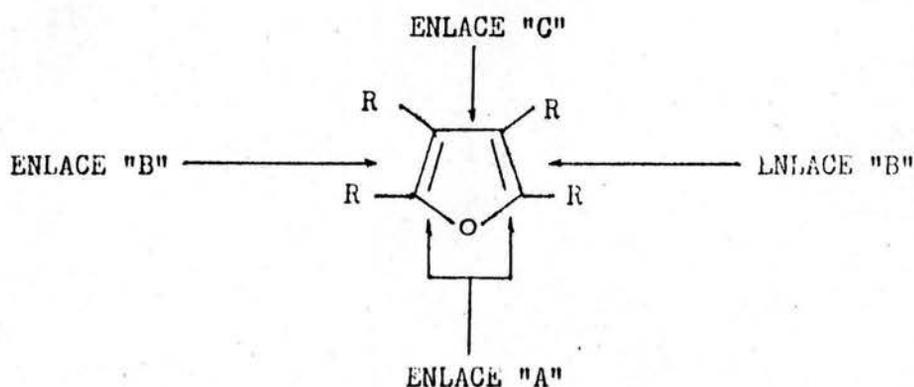
## ANTECEDENTES

El número de síntesis informadas para la preparación de furanos sustituidos es grande y de características muy diversas, por lo cual, se tratará de enfocar el análisis sobre aquellos métodos que conduzcan a furanos 3-sustituidos, incluyendo a los que sin particularizar en este sistema, desarrollan rutas para funcionalizar una o varias posiciones del heterociclo.

En cuanto a la sistematización de los diversos métodos, se propone agruparlos en función del enlace que se forma para completar el esqueleto furánico, independientemente de los sustituyentes que se estén introduciendo o del material de partida. El esquema 1 ilustra dicha clasificación.

Un 1er. grupo, en el cual todos los métodos coinciden en la formación del enlace A como paso importante del proceso. En el 2o. grupo estarán los métodos de formación del enlace B

### ESQUEMA 1



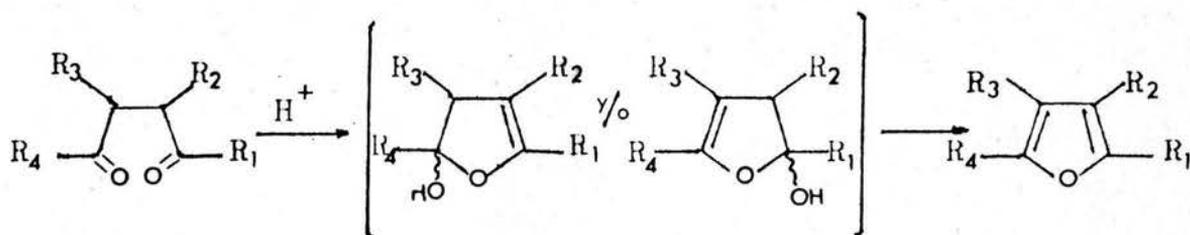
y por último en un 3er. grupo aquellos que tienden a la formación del enlace C.

#### 1) Formación del enlace "A".

Como se observa en el esquema 1, las síntesis que quedan aquí

comprendidas, poseen como característica la de formar el enlace C-O que cierra al anillo. El mayor número de métodos encontrados en la literatura caen dentro de este grupo, siendo tal vez el más representativo, el que parte de un sistema 1,4-dicarbonílico, como es el caso típico de la síntesis de Paal-Knorr<sup>(3)</sup> (ver Esquema 2), éste es uno de los métodos más antiguos y se puede aplicar a casi todas las 1,4-dicetonas, excepto las altamente impedidas<sup>(4)</sup>.

ESQUEMA 2

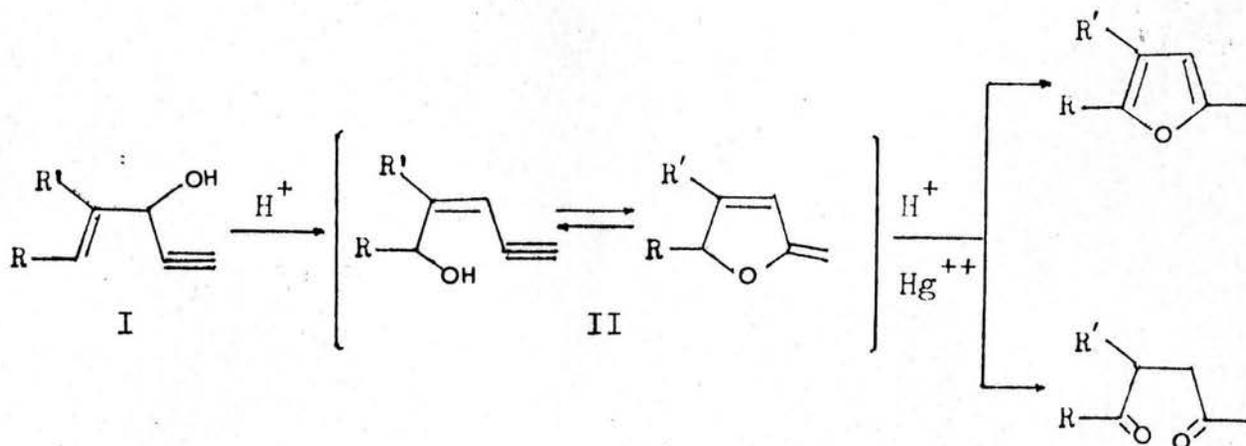


El furano se obtiene por una condensación interna catalizada por ácido. Las 1,4-dicetonas no saturadas cuando son sometidas a condiciones reductivas también producen furanos.

Este método que es eficiente para casi cualquier 1,4-dicetona, tiene el inconveniente de introducir obligatoriamente grupos en posiciones 2 y 5 del heterociclo. Con el propósito de evitar esto, se han utilizado 1,4-dialdehidos<sup>(5)</sup>, pero su aplicación se ha reducido exclusivamente a la preparación del furano, debido a la dificultad de preparar las materias primas.

También se han obtenido furanos sustituidos a partir de vinil etinilcarbinoles<sup>(6a)</sup> (I), los cuales sufren transposición anio<sub>no</sub>trópica<sup>(6b)</sup> al compuesto II, mismo que en medio ácido (ver Esquema 3) produce el furano correspondiente, más la 1,4-diceona.

ESQUEMA 3

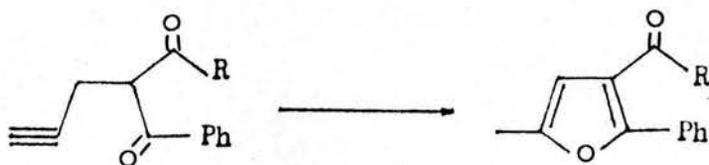


La materia prima, a pesar de su fácil obtención (se puede preparar por adición de acetileno a un aldehído  $\alpha,\beta$ -no saturado) no es lo suficientemente versátil, como para sintetizar solamente furanos 3-sustituidos, pues el grupo acetilénico provee necesariamente al furano, de un metilo en posición  $\alpha$ , además los rendimientos informados son generalmente bajos.

Una reacción similar<sup>(7)</sup> es la que utiliza  $\beta$ -dicarbonil-acetilenos como materia prima, para la síntesis de 3-acetil y -carboxietil furanos (ver Esquema 4). De igual manera, -

ésta adolece del inconveniente señalado para el método anterior, es decir, no se puede evitar el metilo en la posición  $\alpha$ .

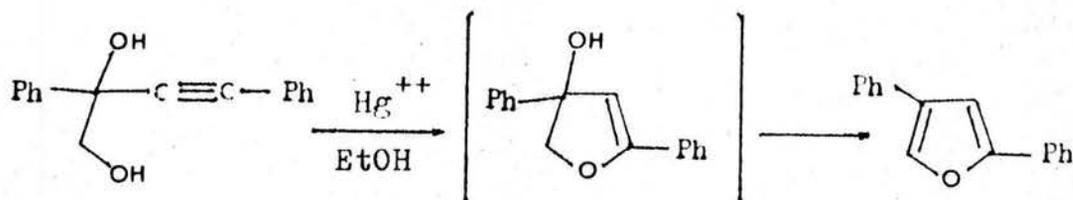
ESQUEMA 4



R = Me, OEt

Un método que presenta amplias perspectivas, parte de acetilén glicoles<sup>(8)</sup> (ver Esquema 5), a los que por tratamiento con cloruro mercúrico, se les induce la hidratación intramolecular, - para producir furanos en rendimientos altos.

ESQUEMA 5

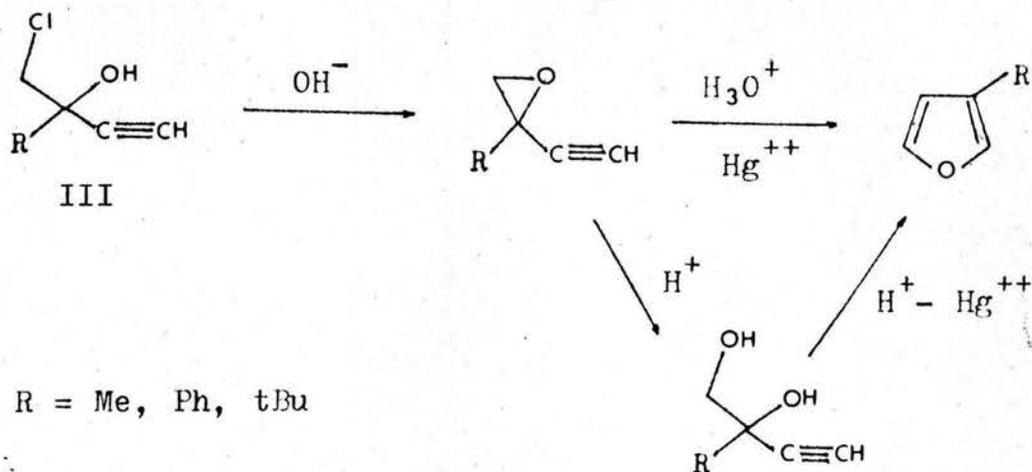


De esta manera se han preparado furanos di y trifenil sustituidos.

Miller<sup>(9)</sup> utilizando casi la misma idea, diseñó una síntesis a partir de cloroacetilencarbinoles (III), que se enfoca hacia la preparación de furanos 3-sustituidos (ver Esquema 6).

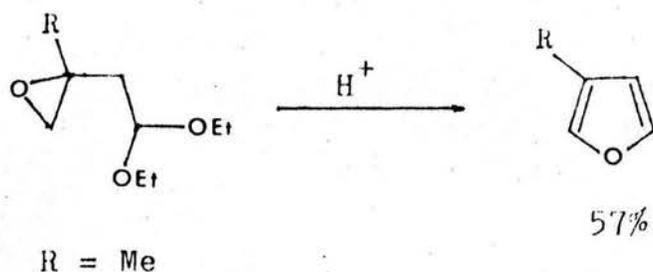
El proceso involucra una hidratación interna en el carbono terminal del grupo acetilénico, pasando a través de un intermedio idéntico al del método anterior.

ESQUEMA 6



Con anterioridad a este método, el 3-metil-furano fue sintetizado por Cornforth<sup>(10)</sup>, al tratar el dietil acetal de 3,4-epoxi-3-metil-butanal con ácido sulfurico 0.1 N. (ver esquema 7).

ESQUEMA 7

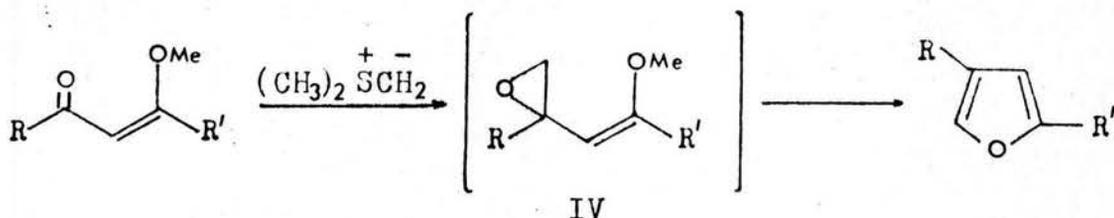


A pesar de haber sido empleado para obtener exclusivamente 3-metil-furano, es el punto de partida de un gran número de métodos para preparar furanos con una gran variedad de sustituyentes en posición tres a través de intermediarios simi-

lares al de Cornforth.

Dentro de éstos se encuentra el método diseñado por Harris<sup>(11)</sup> el cual, mediante la adición de ílidos de azufre (ver Esquema 8) a éteres de enol de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, produce el epóxido correspondiente (IV), que no es más, que una peque-

ESQUEMA 8



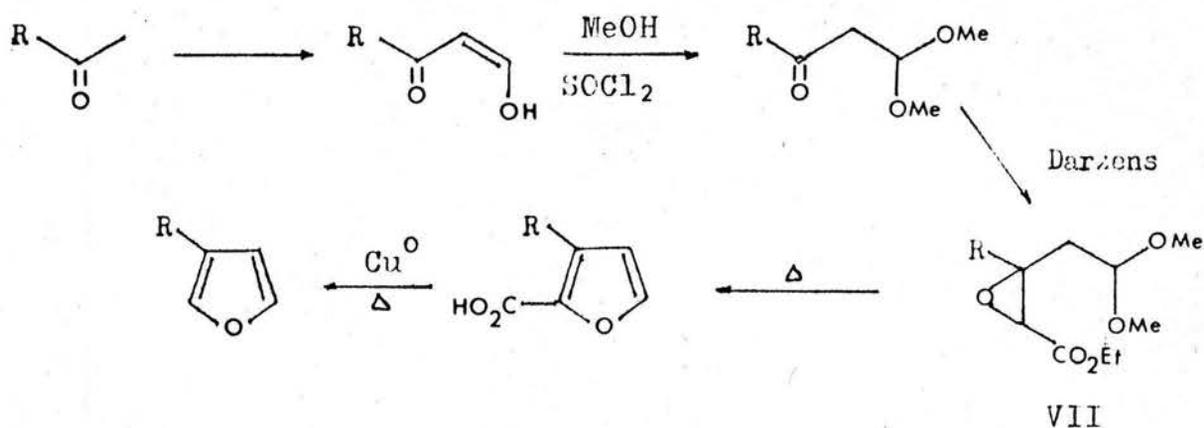
- a) RR' = Ph
- b) R = Me, R' = Ph
- c) R = Ph, R' = H

ña variante del intermediario de Cornforth, en cuanto que poseé el grupo que formará el enlace "A" y el necesario para aromatizar el anillo.

En años recientes se informó una síntesis de furanos 3-sustituídos y 3,4-disustituídos, mediante el uso nuevamente de ílidos de azufre (metiluro de dimetil-oxosulfonio), pero ahora sobre n-butil-tiometilenos derivados de cetonas<sup>(12)</sup>. La secuencia se muestra en el Esquema 9, la cual consta de una primera etapa que es la preparación del n-butil-tiometileno (V)<sup>(13)</sup>. El segundo paso es la reacción con el ílido para producir el epóxido IV como un intermediario que sin aislarse se transpone para dar el anillo furánico. Mediante esta ruta sintética se han preparado también el Perileno (VI<sub>d</sub>) y la Dendro

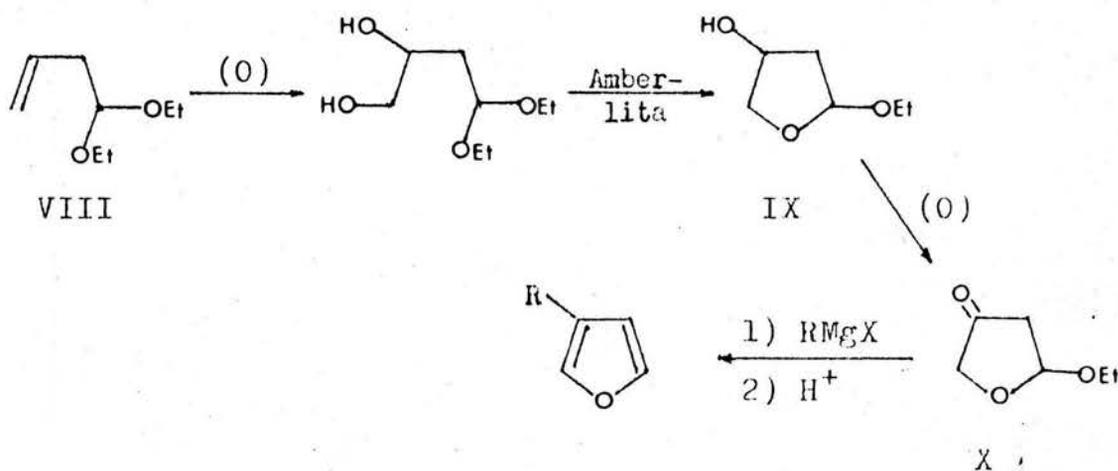


ESQUEMA 10



Nakahara y colaboradores<sup>(15)</sup> describieron la síntesis de Perileno y Dendrolasina a partir del éter etílico del 4-oxo-tetra-hidro-furanol (X) que como se observa en el esquema 11, es el intermediario clave para introducir directamente cualquier sustituyente (como nucleófilo) en posición tres del anillo furánico.

ESQUEMA 11

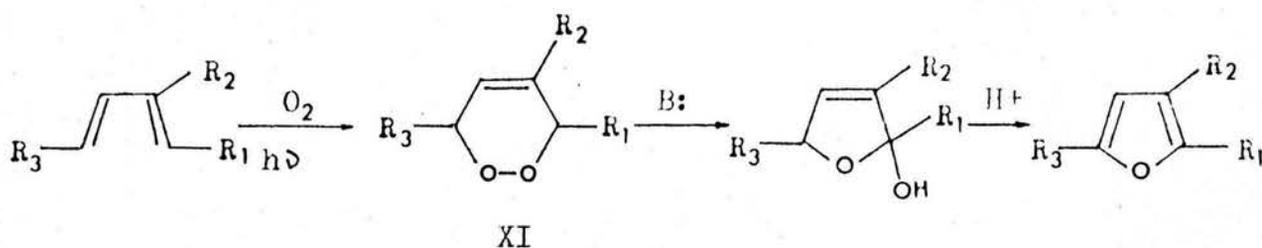


Este método se ha considerado dentro del grupo de formación del enlace "A", ya que el proceso se inicia con el 1,1-diethoxybutan-3-eno (VIII), compuesto acíclico, que al oxidarlo -- y tratarlo con una resina de intercambio catiónico produce el

acetal IX. Tratamiento de IX con tetróxido de rutenio efectua el paso de oxidación para obtener el compuesto X en 56% de rendimiento. Finalmente los productos naturales deseados se obtienen al tratar X con los reactivos de Grignard apropiados. La característica más atractiva de esta ruta es la amplia versatilidad que proporciona el 4-oxo compuesto X.

El mismo par de productos naturales ha sido también sintetizado<sup>(16)</sup> haciendo uso del método ya informado de 1,2-dioxinas como precursores de furanos<sup>(17)</sup>. Como se muestra en el esquema 12, 1,3-dienos acíclicos se oxigenan en presencia de luz para dar 3,6-dihidro-1,2-dioxinas XI con buenos rendimientos.

ESQUEMA 12



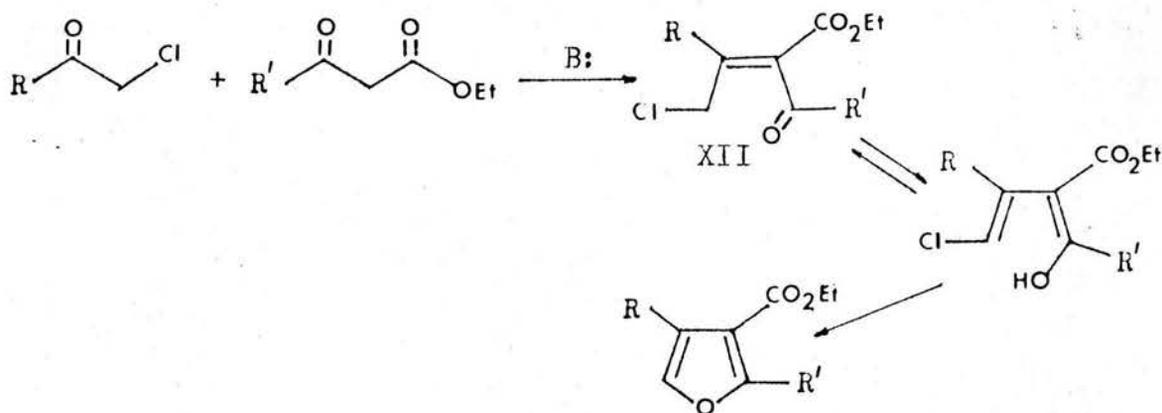
- R<sub>1</sub> = H, Ph, Me
- R<sub>2</sub> = H, tBu, Ph, Me
- R<sub>3</sub> = Me, Ph

Se sabe que algunas dioxinas se isomerizan en condiciones ácidas o básicas para dar lactoles, los cuales se deshidratan para dar furanos por tratamiento ácido<sup>(18)</sup>. También se ha informado un método efectivo que consiste en un tratamiento pirolítico.

Tal vez el único gran inconveniente de esta reacción coincide con la dificultad de preparar el dieno adecuadamente sustituido.

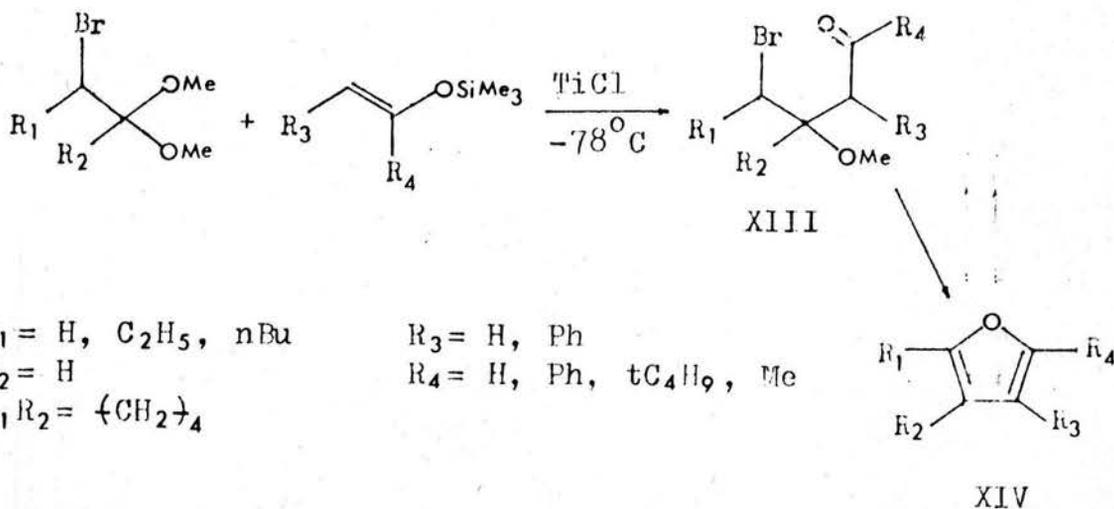
Una reacción eficiente pero inaccesible para furanos exclusivamente sustituidos en posición 3, es la reacción de Feist-Benary la cual se muestra en el esquema 13 y que consiste en la condensación de un  $\beta$ -cetoéster con una  $\alpha$ -halocetona para obtener un 2,4-dialquil-3-carboxietilfurano

ESQUEMA 13



Parece haber una influencia de este método en el planteamiento y diseño de la reacción entre  $\alpha$ -bromoacetales y éteres sililvínicos catalizada con  $\text{TiCl}_4$  <sup>(19)</sup> para producir una especie XIII similar al intermediario XII, y que fácilmente se cicliza al furano XIV (ver Esquema 14).

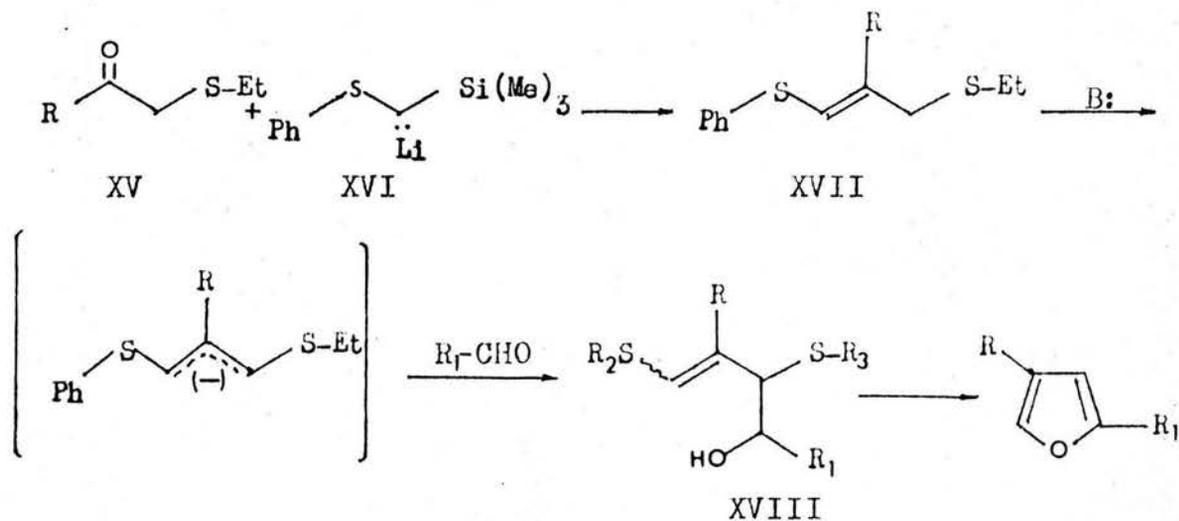
ESQUEMA 14



En contraste al primer método, éste presenta la suficiente versatilidad en materias primas que permite obtener furanos con uno o más grupos sustituyentes en cualquiera de sus posiciones.

También se ha informado un nuevo método teniendo como intermediario a compuestos del tipo de XVIII (ver esquema 15)<sup>(20)</sup> que poseen características estructurales semejantes al intermediario XII de la reacción de Feist-Benary.

ESQUEMA 15



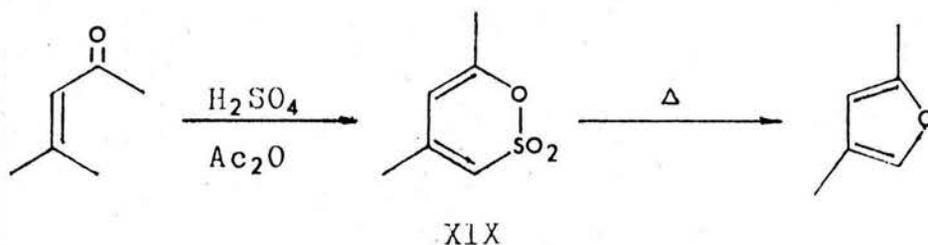
- a) R<sub>2</sub> = Ph, R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- b) R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = Ph

En un primer paso la sal de litio del tiofenil-trimetilsililmetano (XVI) reacciona con el compuesto α -alquiltio--carbonylo (XV) para obtener los compuestos tiofenilvinílicos. Cuando la sal de litio de estos compuestos reacciona en presencia de algún aldehído se obtienen los alquiltiofuranos correspondientes.

Compuestos heterocíclicos como sultonas y pironas han sido empleadas para la preparación de furanos. El método originalmente descrito por Treibs<sup>(21)</sup> para la preparación de mentofurano, teniendo como intermediario clave una β-sultona, fue utilizado más recientemente por Fétizon<sup>(22)</sup> y Morel<sup>(23)</sup> para prepa-

rar alquil furanos. En el esquema 16 se muestra como ejemplo la preparación de 2,4-dimetilfurano como producto de la pirólisis de la sultona XIX. Los rendimientos informados por Mo-

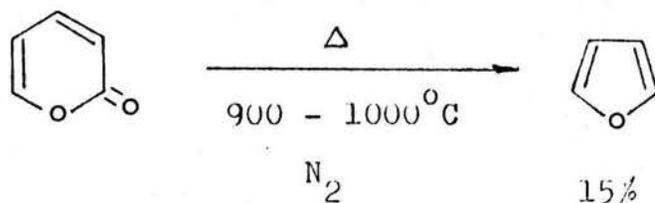
ESQUEMA 16



rel son en promedio de 35%. Este método no ha sido aplicado para la obtención exclusiva de furanos 3-sustituidos, posiblemente debido a que los aldehidos  $\alpha,\beta$ -no saturados que se necesitan, se descomponen en las condiciones de reacción.

El uso de  $\alpha$ -pironas para la síntesis de furanos tuvo inicio en los trabajos de Feist<sup>(24)</sup> a finales del siglo pasado, sin embargo, recientemente se informó la obtención de furano a partir de la pirólisis de la  $\alpha$ -pirona<sup>(25)</sup> (ver Esquema 17).

ESQUEMA 17

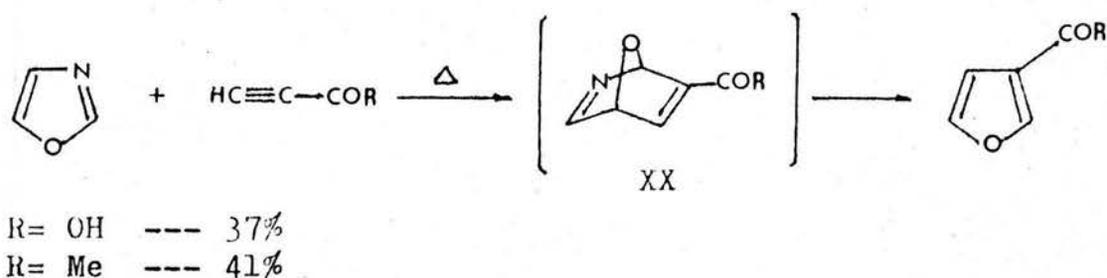


Como puede observarse, el método no reporta ninguna ventaja ya que su aplicación es limitada y da bajos rendimientos.

## 2) Formación del enlace "B".

El único método que cabría dentro de esta clasificación es aquel en que se hace uso de una reacción de retro-Diels-Alder. De esta manera se prepararon: el ácido-3-furoico y el 3-acetil-furano<sup>(26)</sup> (ver Esquema 18), utilizando oxazoles<sup>(27)</sup> como dienos, los cuales al reaccionar con acetilenos derivados produjeron los compuestos bicíclicos (XX) no aislables, culminando la reacción con el furano correspondiente.

### ESQUEMA 18

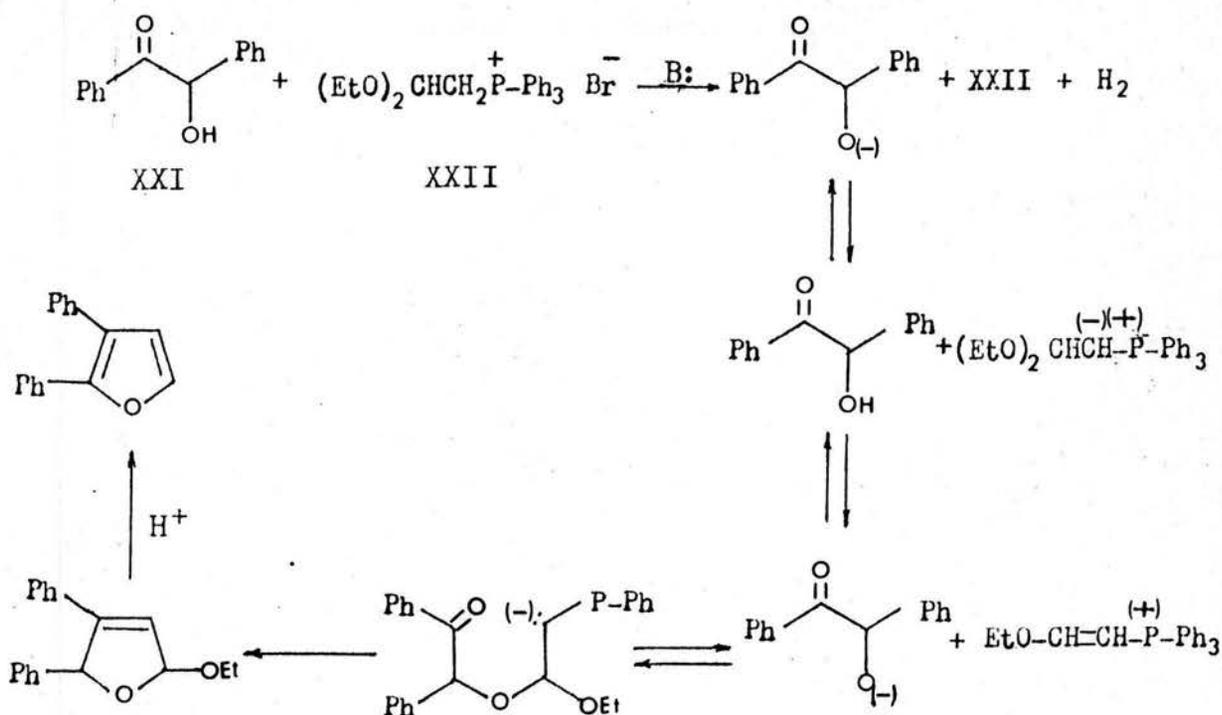


Es indudable lo eficiente del método en cuanto que se lleva a cabo en un sólo paso, sin embargo, su aplicación está reducida al número de sustituyentes que estabilicen al dienófilo.

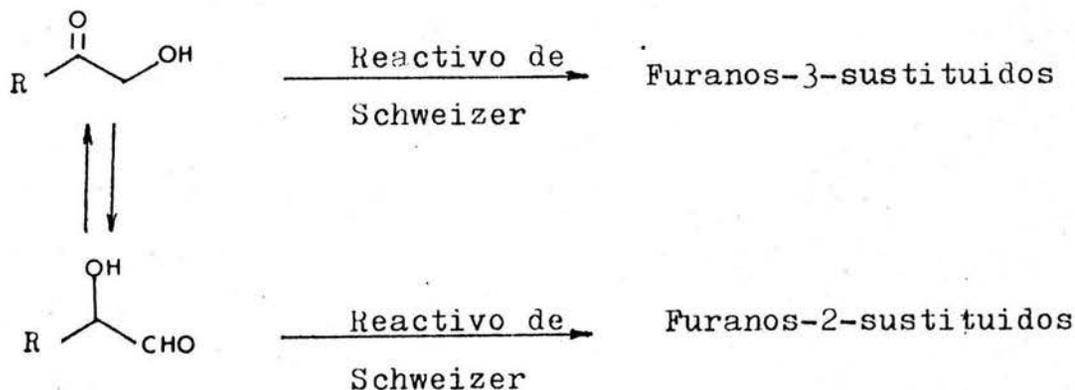
## 3) Formación del enlace "C".

Solamente existe un método perteneciente a este grupo, y que se basa en la preparación de furanos a partir de la reacción de sales de  $\beta$ -etoxi-vinil-trifenil-fosfonio con  $\alpha$ -hidroxi-cetonas<sup>(28)</sup>. Usando esta secuencia se pueden preparar los furanos 3-sustituídos. En el esquema 19 se ilustra el curso de la reacción de benzoina (XXI) con el reactivo de Schweizer - (XXII) para dar 2,3-difenilfurano en 74% de rendimiento.

ESQUEMA 19

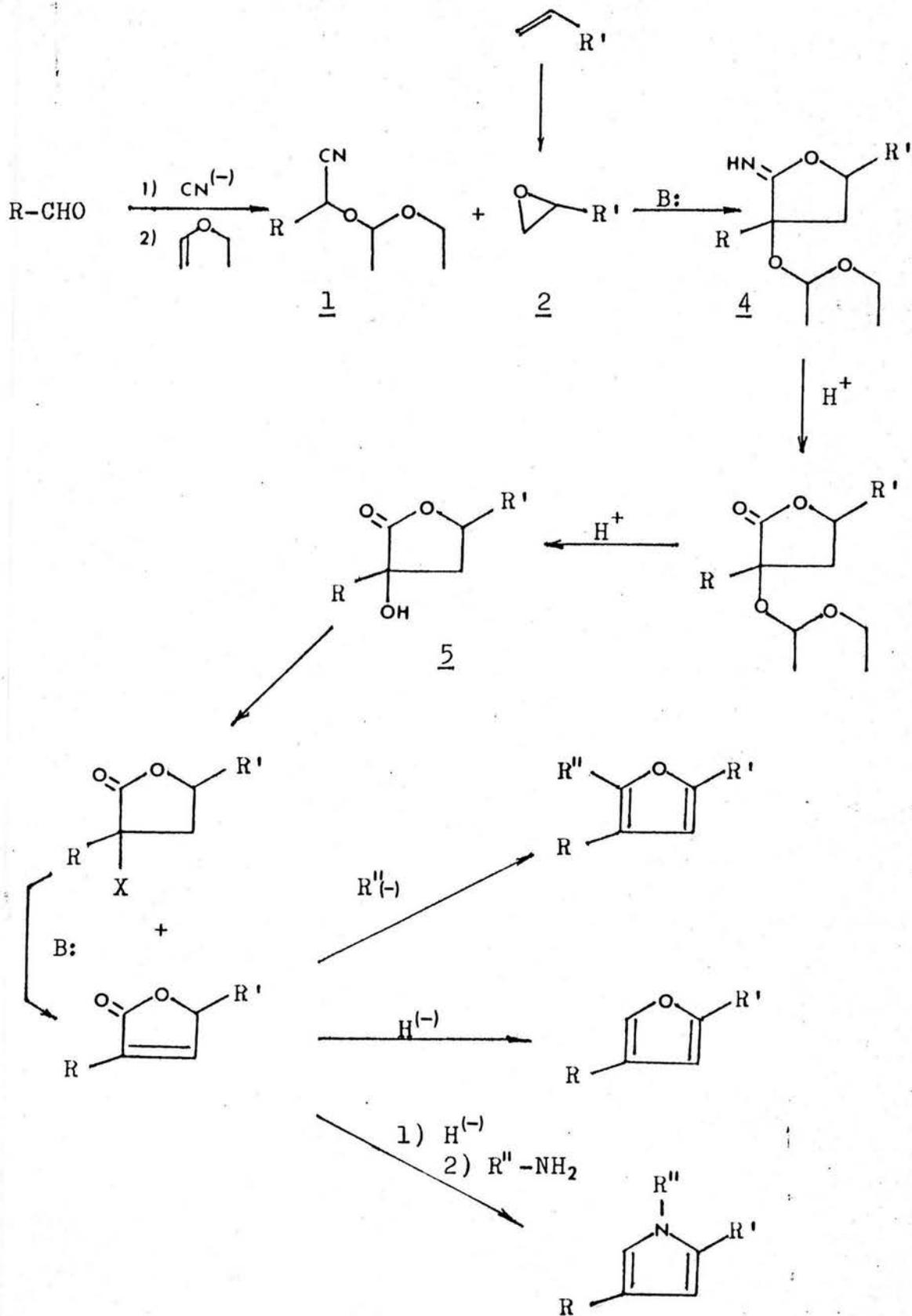


La aplicación de este método a la síntesis de furanos-3-sustituidos se ve limitada por la isomerización que sufren las aldoles, existiendo entonces la posibilidad de que se forme el furano 2-sustituido:



DISCUSION Y RESULTADOS

DIAGRAMA GENERAL

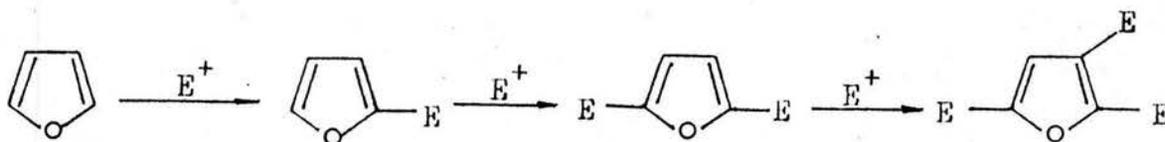


A) Metodología de la síntesis.-

En la mayoría de los métodos anteriormente descritos, se puede observar que la preparación de furanos 3-sustituidos implica necesariamente el uso de materias primas que ya contengan el sustituyente que quedará localizado en dicha posición; sin embargo, es necesario señalar otro tipo de métodos cuyos procedimientos involucran compuestos tales como  $\gamma$ -lactonas y furanos mismos que son los intermediarios base para la preparación de furanos sustituidos. Hemos dejado la discusión breve de estos procedimientos en esta sección, porque tienen una estrecha relación con el nuevo método aquí presentado (ver Diagrama General).

La introducción de un sustituyente a un anillo de furano, mediante sustitución electrofílica está dirigida a las posiciones 2 y 5, y solamente cuando éstas se encuentran ocupadas será posible la introducción de otro sustituyente en las posiciones 3 o 4 (ver Esquema 20).

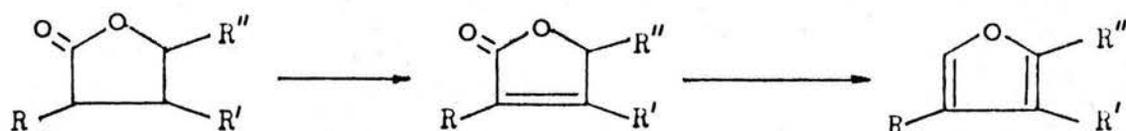
ESQUEMA 20



Aunque esta forma de obtener furanos sustituidos pudiera suponerse conveniente, es obvio que el método está restringido solamente a grupos que puedan funcionar como electrófilos, y por tanto, grupos como fenilos y cierto tipo de alquilos no podrían introducirse directamente.

Las  $\gamma$ -lactonas y los butenóidos han sido usados como materia prima para la síntesis de furanos<sup>(30)</sup> (ver esquema 21). Pero

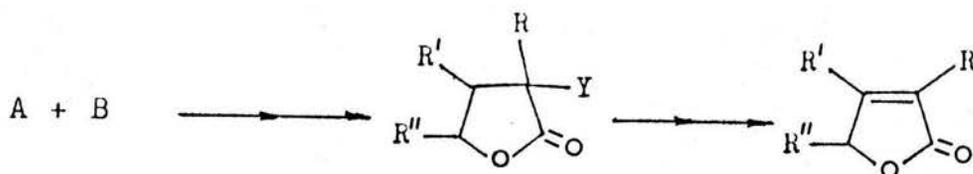
ESQUEMA 21



no obstante existir múltiples formas para la síntesis de estas lactonas<sup>(31)</sup> el uso de ellas para la obtención de furanos queda automáticamente limitado por los métodos que existan para su preparación.

Siendo los butenóidos, intermediarios forzosos para obtener furanos por este método, es necesario analizar cuál sería la síntesis más adecuada de éstos. Una manera común ha sido la de partir de una lactona e introducir un grupo funcional susceptible de ser eliminado. Es evidente que un método que permita la obtención directa de lactonas que contengan el grupo que va a eliminarse (ver Esquema 22) tendría amplias ventajas sobre cualquier método que lo introduzca posteriormente.

ESQUEMA 22



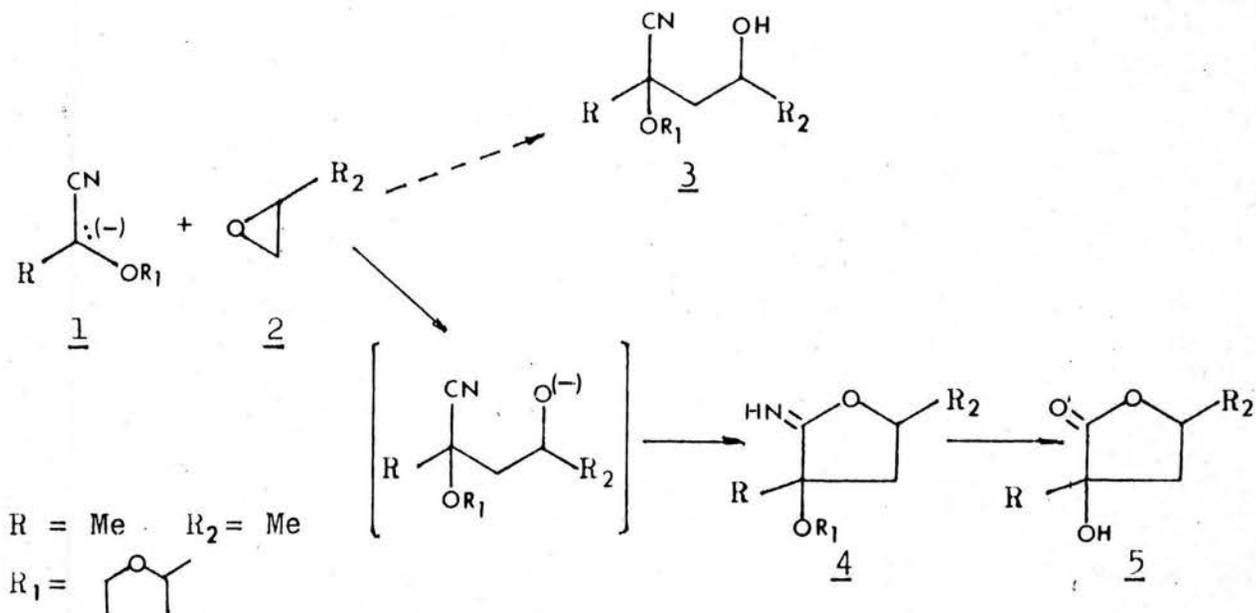
Finalmente, el método sintético sería ideal, si además de introducir el grupo funcional "Y" y construir el esqueleto en una sola reacción, las materias primas fueran de fácil acceso y con la posibilidad de tenerlas con una amplia variedad de sustituyentes.

Teniendo en mente los puntos anteriores se ha diseñado un método que permite sintetizar en un sólo paso la  $\alpha$ -lactona funcionalizada en posición " $\alpha$ ", misma que será el intermediario clave en la preparación de furanos sustituidos (ver Diagrama-general).

B) Preparación de  $\alpha$ -hidroxilactonas.-

Se pensó que al hacer reaccionar el anión de cianhidrinas 1 (ver Esquema 23) con epóxidos 2, sería posible aislar  $\alpha$ -hidroxinitrilos <sup>(33)</sup> 3, los cuales por tratamiento ácido producirían las hidroxilactonas 5, presumiblemente <sup>(34)</sup> a través de las iminolactonas 4.

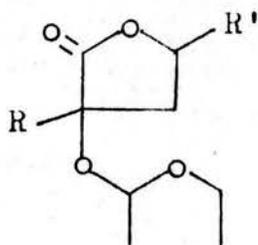
ESQUEMA 23



Así, cuando el epóxido de propileno se adicionó al anión de la cianhidrina protegida del acetaldehído en tetrahidrofurano - (THF) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , manteniéndose en agitación durante 15 minutos - a esa temperatura y permitiendo posteriormente subir la temperatura hasta  $20^{\circ}\text{C}$ , se obtuvo un producto con propiedades espectroscópicas diferentes a las esperadas. La diferencia más notable fué en el espectro de 'ir', donde apareció una banda fuerte, no esperada, en  $1700\text{ cm}^{-1}$ . Este hecho, junto con la tendencia de este producto a transformarse en un compuesto que presentaba una banda fuerte en  $1770\text{ cm}^{-1}$ , indujo a pensar en que se había aislado la iminolactona 4.

Aunque este resultado ahorró un paso en el esquema sintético planeado, era interesante saber si el proceso de ciclización podría ser evitado al parar la reacción a temperaturas bajas. Así, después de 10 min. de agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  se agregó agua y se extrajo la reacción con éter. El resultado, aunque en rendimiento menor, fue el mismo, lo cual mostró que aún a temperaturas bajas, la formación del anillo de 5 miembros es un proceso muy favorecido y aparentemente no reversible, pues - el supuesto intermediario 3 no pudo ser aislado. En todos los casos, las iminolactonas fueron lo suficientemente estables - para ser aisladas (Tabla I) e identificadas.

La transformación de la iminolactona 4 a la  $\alpha$ -hidroxilactona 5, puede realizarse directamente por tratamiento ácido, o puede aislarse la  $\alpha$ -hidroxilactona protegida 6, aprovechando la mayor reactividad de las iminolactonas sobre los etoxi-etil-éteres, al medio ácido (ver adelante).



6

Analizando el compuesto 5 podemos señalar que llena los requisitos impuestos por la metodología discutida anteriormente. En primer lugar, parte de materias primas que pueden conseguirse o prepararse fácilmente (aldehidos y epóxidos); en segundo lugar, en un sólo paso se puede obtener el ciclo deseado con una funcionalidad susceptible de ser eliminada (grupo oxhidrilo); y finalmente, lo que hace posiblemente más relevante al método: la reacción se puede realizar con aldehidos y epóxidos teniendo una amplia variedad de sustituyentes (arilo o alquilo) lo que permite obtener al final, todo tipo de sustituyentes sobre el anillo furánico.

Siendo la preparación de las  $\alpha$ -hidroxilactonas, el paso clave para la síntesis propuesta y en el cual radica lo novedoso de la misma, en una primera etapa del trabajo se establecieron las condiciones óptimas de reacción, probando al mismo tiempo, su generalidad en la preparación de  $\alpha$ -hidroxilactonas con una gran variedad de sustituyentes. En la Tabla I se muestran las hidroxilactonas e iminolactonas preparadas, en todos los casos el rendimiento fue aceptable.

Las cianhidrinas de los aldehidos  $\alpha,\beta$  no saturados, se prepararon por los métodos tradicionales de adición directa de HCN y a través del compuesto de adición bisulfítica para los aldehidos saturados. Los grupos oxhidrilo de las cianhidrinas se protegieron con éter-etilvinílico utilizando cantidades cata-

líticas de ácido. Los rendimientos en esta reacción de eterificación fueron cuantitativos. La base utilizada en todos los casos, para la formación del carbanión de la cianhidrina, fue la sal de litio de la diisopropil amina.

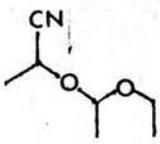
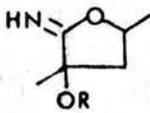
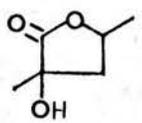
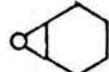
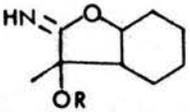
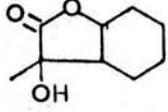
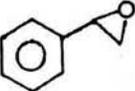
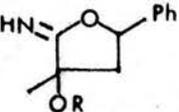
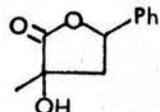
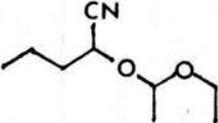
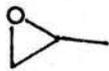
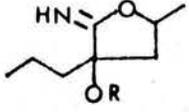
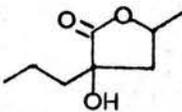
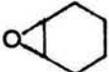
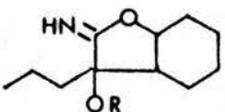
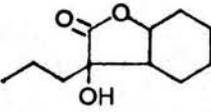
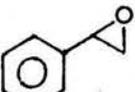
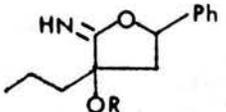
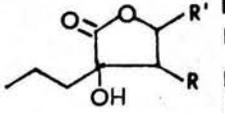
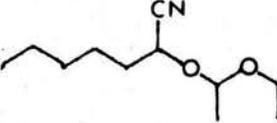
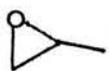
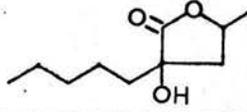
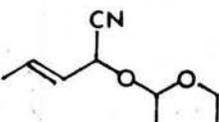
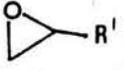
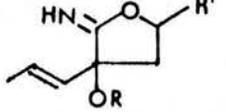
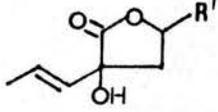
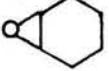
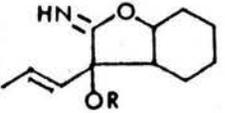
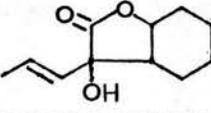
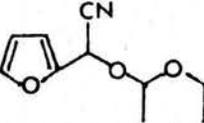
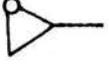
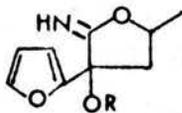
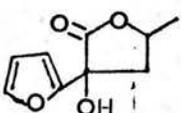
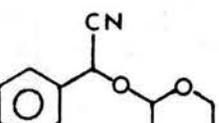
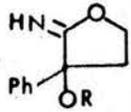
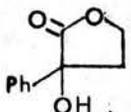
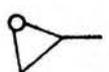
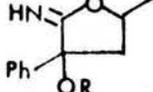
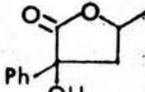
La supuesta alta reactividad de estos aniones, indujo a efectuar la adición de los epóxidos a baja temperatura ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) y utilizando tiempos cortos de reacción (10-15 min.); sin embargo, los rendimientos fueron bajos o como en el caso del compuesto 28, la reacción no se llevó a cabo. Se optó por aumentar el tiempo de reacción, con lo cual se vió incrementado el rendimiento, pero no de manera considerable. Tres parámetros de la reacción se fueron modificando, con el objeto de obtener las condiciones optimas, para ésto se tomó como tipo la preparación del compuesto 23.

1) Tiempo de reacción.- Se observó que a mayores tiempos de reacción, en las mismas condiciones de temperatura ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) y disolvente (THF), la reacción no procedió.

2) Disolvente.- Al observarse una baja solubilidad de la sal de litio de la cianhidrina protegida del butiraldehído en el disolvente empleado (THF), se cambió por un disolvente más polar como hexametilfosforamida, sin embargo, no hubo un incremento considerable en el rendimiento de la reacción.

3) Temperatura.- En cuanto a la temperatura, ésta se modificó en la primera parte del proceso (adición del epóxido) efectuándose a  $-50^{\circ}\text{C}$  y se dejó que la temperatura subiera a T.A., permaneciendo así durante 45 min. o una hora el rendimiento fue de 82%; este tiempo de reacción fué variable para cada caso, determinando el progreso de la reacción por ccf.

TABLA I

CIANHIDRINAS	EPOXIDO	IMINOLACTONAS	HIDROXILACTONAS	RE
 R = 		 <u>7</u>	 <u>18</u>	6
		 <u>8</u>	 <u>19</u>	7
		 <u>9</u>	 <u>20</u>	9
		 <u>10</u>	 <u>21</u>	9
		 <u>11</u>	 <u>22</u>	5
		 <u>12</u>	 <u>23</u> R' = Ph R = H	8
			 <u>25</u>	6
	 R' = nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	 <u>13</u>	 <u>26</u>	7
		 <u>14</u>	 <u>27</u>	6
		 <u>15</u>	 <u>28</u>	8
		 <u>16</u>	 <u>29</u>	7
		 <u>17</u>	 <u>30</u>	8

Además se pudo comprobar que el disolvente empleado originalmente (THF) no disminuía el rendimiento, con lo cual, su uso se generalizó para los demás compuestos.

Bajo estas condiciones se prepararon las hidroxilactonas restantes, obteniendo en general buenos rendimientos (ver tabla I), excepto para la cianhidrina del acetaldehído en que tuvo que adicionarse el epóxido a  $-78^{\circ}\text{C}$  permaneciendo así durante 30-45 min. y manteniéndolo sólo unos minutos a T.A. pues de lo contrario se obtenían rendimientos extremadamente bajos.

La explicación de que la cianhidrina del acetaldehído sea la que produce los peores resultados, aparentemente, radica en el hecho de ser la menos impedida pudiéndose establecer una competencia con la reacción de autocondensación. Esto está respaldado en parte, por el hecho de que la cianhidrina correspondiente al formaldehído no se puede hacer reaccionar con ningún grupo funcional de los que existen informados que reaccionan con todas las otras cianhidrinas, y solamente se obtienen productos de aparente polimerización y/o material recuperado (35).

La presencia de las iminolactonas se pudo confirmar por espectroscopía en el 'ir', omitiéndose la espectroscopía de RMN en la mayoría de los casos, ya que la información proporcionada por el espectro de 'ir' fué suficiente para demostrar su presencia, amén de haberseles considerado como simples intermediarios dentro del esquema sintético propuesto.

Estas sustancias presentan la banda característica de la vibración por alargamiento de la unión  $\text{C}=\text{N}$  en  $1700\text{ cm}^{-1}$ , y las

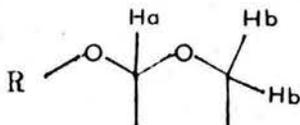
bandas en la región de  $1200\text{ cm}^{-1}$  a  $950\text{ cm}^{-1}$ , como efecto de las vibraciones C-O, tanto de la lactona como del grupo protector. También se observa una banda débil y ancha en  $3250\text{ cm}^{-1} \pm 50\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde al tipo de vibración longitudinal del enlace N-H.

Para poder extraerlas del medio de reacción, fue necesario trabajar en condiciones ligeramente básicas, pues de lo contrario dependiendo de la acidéz del medio, se presentaba en el 'ir' una banda de intensidad variable en  $1790\text{ cm}^{-1}$ . Dicha banda indica la presencia del carbonilo de la  $\delta$ -lactona y también el hecho de que el grupo imino se puede hidrolizar selectivamente sin afectar al grupo éter-etoxi-etilo, que sirve como protección al oxhidrilo en posición  $\alpha$  de la lactona.

Una vez aislada la iminolactona, se le fué adicionando pequeñas cantidades de ácido sulfúrico al 10% a T.A. hasta hidrólisis total (ccf) del grupo imino; posteriormente se neutralizó y se extrajo con AcOEt. El espectro de 'ir' de la mezcla de reacción, es casi idéntico al del compuesto precedente, excepto por la banda intensa de  $1700\text{ cm}^{-1}$  que ahora la sustituye una de mayor intensidad en  $1790\text{ cm}^{-1}$  y que corresponde al carbonilo de lactona. Además desaparece la pequeña banda arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración N-H. Y como es lógico esperar, la región comprendida entre  $1300-600\text{ cm}^{-1}$  sufre una pequeña modificación.

El espectro de RMN ratificó la presencia de la lactona protegida; así se tiene que independientemente de los sustituyentes, siempre habrá señales comunes a todas las lactonas preparadas, como la base de lactona con un multiplete en la región de 4.8 a 5.1 ppm. Dicha multiplicidad se debe, por una

parte, a las interacciones normales con los protones vecinos y por la otra a la presencia de diastereoisómeros. También las señales debidas al grupo protector son facilmente localizadas.



El protón Ha aparece muy cerca del multiplete del protón base de lactona, entre 4.9 y 5.1 ppm. Los protones Hb del metileno presentan un multiplete en 3.5 ppm señal que integra para dos.

Al agregar una cantidad mayor de  $H_2SO_4$ , se hidrolizó la protección del alcohol, obteniendo cuantitativamente la  $\alpha$ -hidroxilactona. Estos intermediarios se purificaron por medio de cromatografía en columna o en capa fina. Esta última técnica debió de ser utilizada particularmente en dos casos: para separar los isómeros 23 y 24 y para aislar los diastereoisómeros del compuesto 19.

Tres bandas de absorción características se encuentran en el espectro de 'ir' de todas las hidroxilactonas. Una primer banda en  $3400\text{ cm}^{-1}$  de intensidad media y de forma ancha que se asigna a la vibración por alargamiento O-H del oxhidrilo en posición  $\alpha$ . La banda intensa del carbonilo de la lactona entre  $1790-1770\text{ cm}^{-1}$ . Finalmente una serie de bandas que forman una protuberancia ancha de intensidad considerable en la región de  $1200-950\text{ cm}^{-1}$  y que se debe a la vibración C-O para los sistemas lactona y alcohol.

El espectro de RMN presenta señales características, como lo es la base de la lactona (Hc) que a diferencia de las lactonas

protegidas se desplaza un poco a campo alto, situándose el centro de la señal por lo general entre 4.4 y 4.5 ppm aproximadamente. Por otra parte, la complejidad de las señales disminuye debido a la pérdida de un centro asimétrico. Es importante también analizar el metileno ( $\beta$  de la lactona (en el caso de que no se tenga sustituyente en esta posición). Como puede verse en la figura 1, cada uno de los protones (Ha y Hb) se encuentra en ángulos diferentes con respecto al protón base de lactona (Hc), por lo que se observa un doblete de doblete para cada protón. Las constantes de acoplamiento son:  $J_{Ha-Hc} < J_{Hb-Hc}$  (36). Los desplazamientos relativos en el diastereoisómero de la figura 1 son:  $\delta_{Hb}$  está a campo más alto que  $\delta_{Ha}$  debido al efecto de protección por parte del grupo R' que se

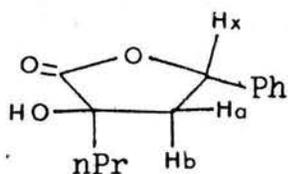
FIGURA 1



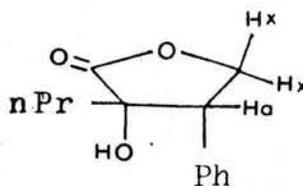
encuentra cis al protón 'b'. En caso de que los grupos R y R' guarden una relación trans, el desplazamiento de Hb no se verá tan afectado hacia campo alto, como en el caso de que estén cis con respecto al protón Hb. La multiplicidad teórica es de 8 picos, sin embargo, la presencia de diastereoisomería vuelve a complicar la señal. Para hidroxilactonas como 21 en que ámbos sustituyentes son alquilo, la señal para Ha aparece aproximadamente en 2.25 ppm, mientras que para compuestos del tipo de 20, 28 y 30 con grupos aromáticos se desplazará la señal a campo más bajo: en 2.6 ppm aproximadamente.

Otra diferencia de las  $\alpha$ -hidroxilactonas con respecto a las lactonas protegidas es la presencia del protón del hidroxilo que se detecta al intercambiarse con  $D_2O$ .

Con respecto a la síntesis de las hidroxilactonas 23 y 24 es interesante señalar que fue el único caso en que la apertura del epóxido por parte del anión de la cianhidrina, no fue regioespecífica. Esto puede explicarse por el efecto electroatrayente del grupo fenilo sobre el átomo de carbono bencílico del epóxido de estireno, lo cual lo hace susceptible de ser atacado nucleofílicamente. Aunque este mismo fenómeno se encuentra en la preparación de 20, sin embargo, la proporción del isómero con apertura bencílica fue mínima, debido posiblemente a la diferencia en las condiciones de reacción (ver parte experimental).



23



24

La relación obtenida para 23 y 24 fue de 3 a 1 respectivamente y su caracterización se realizó por RMN. El isómero 23 presenta un sistema ABX en el cual, la base de la lactona (Hx) presenta un doblete de doblete bien definido en 5.4 ppm. Así mismo el metileno presenta un doblete de doblete en 2.28 ppm para el protón Hb y otro doblete de doblete para el protón Ha - en 2.76 ppm. Este tipo de sistemas lo vemos en el espectro de todas las  $\alpha$ -hidroxilactonas preparadas, particularmente en el del compuesto 20 que posee una estructura muy similar y presenta una distribución de señales semejante. El isómero 24 está más de acuerdo con un sistema  $AX_2$ <sup>(37)</sup>, dando un doblete para

el metileno base de lactona en 4.5 ppm con una  $J = 7$  Hz, y un triplete para Ha en 3.5 ppm con una  $J = 7$  Hz. La posición de la señal del fenilo en 7.4 ppm se presenta en ámbos casos.

### G) Preparación de 2(5H)-Furanonas<sup>(38)</sup>.

La transformación de  $\alpha$ -Hidroxlactonas a butenóliidos se intentó originalmente a través de la pirólisis de su ester benzoico como fue informado para compuestos similares por Greene<sup>(39)</sup>.

Los experimentos se llevaron a cabo en columna de vidrio empacada con pedazos de tubo de vidrio, dentro de un horno pirólizadora. El disolvente utilizado fue éter o mezcla de éter-hexano y las temperaturas se modificaron en el intervalo de 460 a 610°C, sin embargo como pudo observarse, la materia prima fue recuperada, en todos los casos<sup>(+)</sup>.

Se pensó entonces en efectuar esta transformación mediante el derivado halogenado y eliminación posterior de éste. Para tal fin se utilizaron dos reactivos: Cloruro de tionilo y tribromuro de fósforo (ver Esquema 24). La halogenación con el primero dió origen a los compuestos clorados con una mínima proporción del producto de eliminación. Se optó entonces por el  $PBr_3$  debido a que el producto de eliminación se obtuvo en mayor proporción con respecto al derivado bromado.

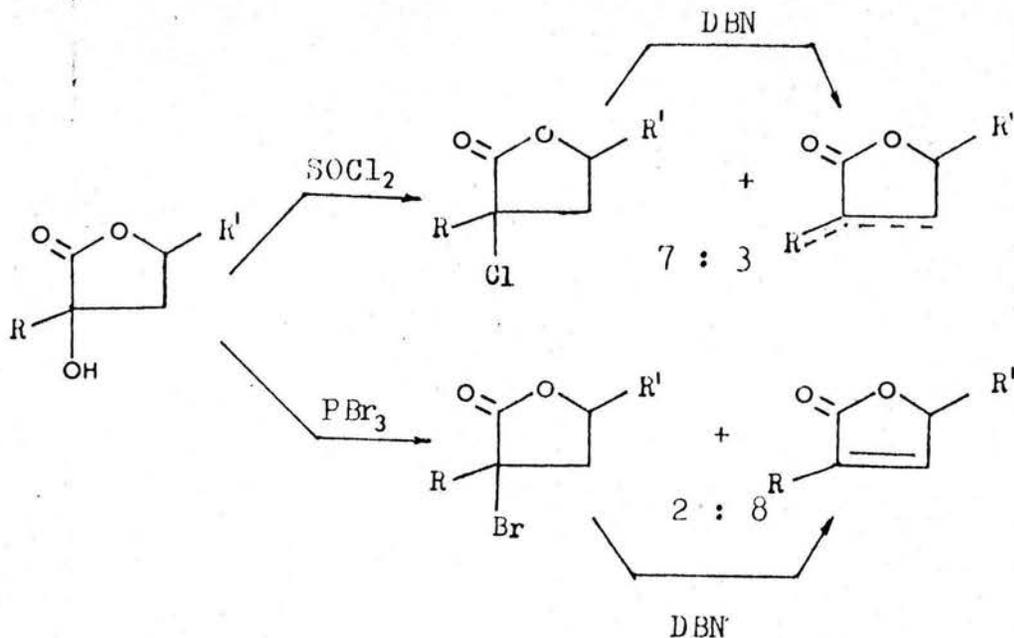
Como se muestra en el esquema 24, el  $SOCl_2$  conduce a la mezcla de productos de eliminación endo y exo para casos como el de la hidroxilactona 21, mientras que el  $PBr_3$  es regioespecífico

---

(+) Para una amplia discusión sobre la obtención de butenóliidos a partir de  $\alpha$ -hidroxilactonas, ver: Muñoz M., Heber "Nueva síntesis de butenóliidos", Tesis de Maestría, Fac. de Química, D.E.S. UNAM.

ya que se obtiene solamente el producto endo.

ESQUEMA 24

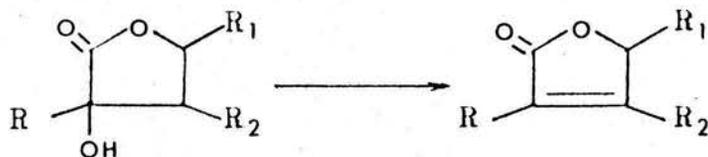


En la Tabla II se muestran los butenólidos preparados, cuyos rendimientos informados se determinaron después de hacer el tratamiento de los haloderivados con 1,5-diazabicyclo-(4,3,0)non-5-eno (DBN).

Como se puede observar en dicha Tabla, los rendimientos son más elevados cuando el derivado halogenado se prepara con  $\text{PBr}_3$  como reactivo. La estructura de los butenólidos se confirmó mediante espectroscopía.

El espectro de 'ir' de estos compuestos muestra en primer lugar la desaparición de la banda en  $3400 \text{ cm}^{-1}$ , con lo cual se demuestra la pérdida del oxhidrilo en  $\alpha$ . Es notorio el desplazamiento que sufre la banda del  $\text{C}=\text{O}$  de la lactona, de  $1790 \text{ cm}^{-1}$  a  $1750 \text{ cm}^{-1}$  aproximadamente. Por otra parte, se observa la banda característica de estiramiento del doble enlace conjugado en la región de  $1690\text{-}1660 \text{ cm}^{-1}$  de intensidad débil y media, las señales entre  $1200\text{-}950 \text{ cm}^{-1}$  son menores en número

TÁBLA II



S U S T I T U Y E N T E S				R E N D I M I E N T O S		No
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	SOCl <sub>2</sub>	PBr <sub>3</sub>	---
CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H	—	54%	86%	<u>31</u>
CH <sub>3</sub> -	—	—	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	85%	100%	<u>32</u>
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	—	79%	90%	<u>33</u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H	H	—	(+)	64%	<u>34</u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	—	(+)	81%	<u>35</u>
	CH <sub>3</sub> -	H	—	61%	70%	<u>36</u>

(+) No se hizo la reacción con ese reactivo.

En sus espectros de RMN se puede observar que se confirma la pérdida del oxhidrilo al no haber intercambio con  $D_2O$ . La base de la lactona no sufre un desplazamiento considerable pues su señal aparece en 5.0 ppm como promedio en todos los butenólidos. La multiplicidad de dicha señal es importante para corroborar que la eliminación se efectuó. Por ejemplo, en el compuesto 36 se obtiene un doblete de cuarteto, mientras que en el compuesto 31 es un doblete con una constante de acoplamiento muy pequeña. También en el compuesto 34 aparece un doblete que integra para dos protones. Por último el protón vinílico aparece en la región esperada a menor o mayor campo dependiendo de los grupos vecinos (7.3 ppm promedio). Cuando hay fenilo en la molécula, esta señal se mezcla en ocasiones con la de los protones aromáticos.

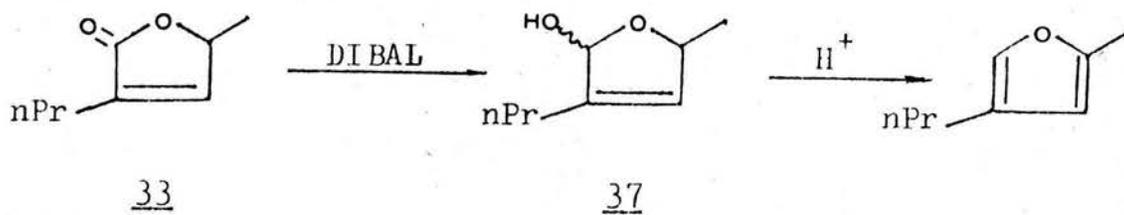
#### D) Preparación de Furanos.

Como hemos señalado en el planteamiento de nuestro método, el siguiente paso en nuestro esquema es la reducción de butenólidos, la cual, se ha empleado en varios trabajos recientes <sup>(29)</sup> <sub>(40)</sub> con buenos resultados (68% de rendimiento promedio).

Los primeros intentos de reducción los efectuamos con el compuesto 33, el cual, se disolvió en THF anhidro y bajo atmósfera de  $N_2$  se enfrió a  $-30^{\circ}C$  y se adicionó una solución de hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL) (25% en tolueno) manteniéndose en agitación durante algunas horas; en seguida se dejó subir la temperatura a  $0^{\circ}C$  y se agregó metanol para destruir el exceso de reductor. La ccf mostró tres productos, una bastante polar (rf= 0.16; Hexano-AcOEt, 8:2, yodo) cuya intensidad de la mancha nos hizo pensar que era mas abundante; lueg

go una segunda mancha (rf= 0.35) que correspondió a la materia prima y finalmente una poco polar (rf= 0.77) que parecía ser el furano. El espectro de 'ir' de la muestra cruda mostró la presencia del hemiacetal cíclico 37 (ver Esquema 25), ya que aparece una banda intensa de O-H y desaparece casi en su totalidad la de C=O de lactona (había aún materia prima). La banda ancha entre 1120 y 1000  $\text{cm}^{-1}$  confirma la presencia del enlace C-O. - Con el fin de obtener el furano correspondiente, se tomó una pequeña muestra de 37 y se trató con ácido p-toluen sulfónico con calentamiento ligero, obteniéndose un residuo viscoso que no fue posible caracterizar. Un resultado similar se obtuvo por tratamiento con ácido sulfúrico al 10%. En otro experimen-

ESQUEMA 25

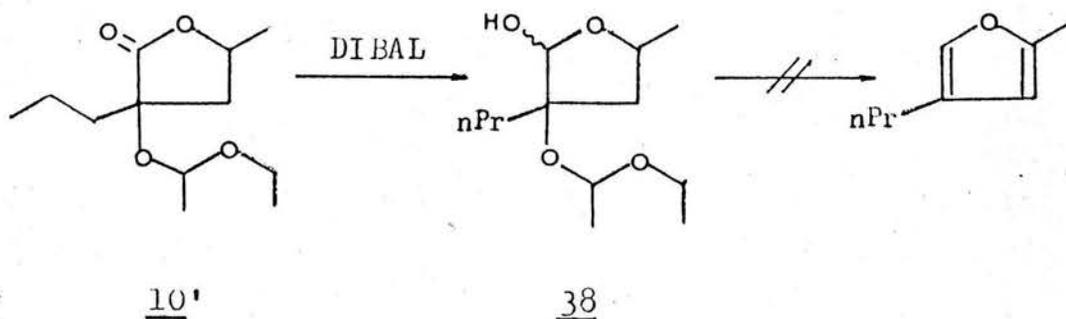


to se agregó ácido sulfúrico sobre el butenolido 33 sin extraer el hemiacetal, obteniéndose resultados semejantes: 37 fue el producto aislado, lo cual nos muestra la relativa estabilidad de los 2,5- dihidrofuranoles en medio ácido. El espectro

de RMN confirma la estructura ya que por un lado, aparece la señal del oxhidrilo intercambiándose con  $D_2O$ ; las señales de la base del alcohol del hemiacetal cíclico, del protón vinílico y protones alifáticos siguen teniendo semejanza con las señales de los protones análogos del compuesto 33. El protón del hemiacetal no se distingue, pero al parecer se encuentra en la misma zona del protón base del alcohol del hemiacetal-cíclico, como lo demuestra la integración.

Se intentó preparar nuevamente dicho furano mediante la reducción con DIBAL de la lactona protegida 10' (ver Esquema 26) El producto obtenido correspondió al hemiacetal 38, el cual-

ESQUEMA 26

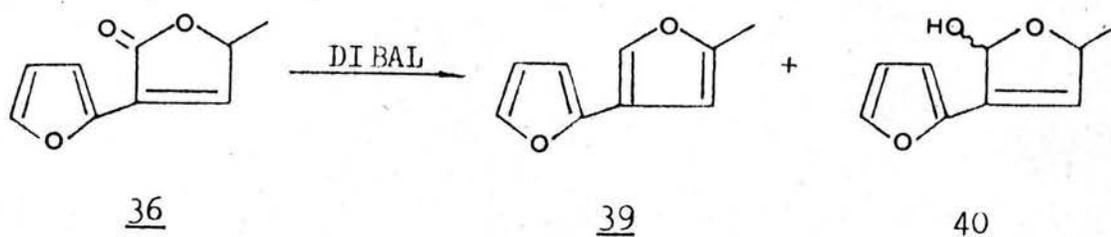


se aisló y caracterizó por espectroscopía. En el 'ir' se observa una banda intensa en  $3350\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia de un grupo hidroxilo; no hay banda de carbonilo, lo cual hace pensar que la estructura es cíclica, así como las bandas entre  $1150$  a  $990\text{ cm}^{-1}$  para un sistema C-O de éter. El espectro de RMN indica la presencia del grupo protector con señales en 3.5 ppm (un cuarteto) para el metileno del grupo etoxi terminal y un multiplete en 4.9 ppm que integra para tres

protones y que corresponde al hidrógeno del metino que se encuentra en el grupo protector, al del hemiacetal y al protón del oxhidrilo, el cual se intercambia con  $D_2O$ . La señal del protón base del alcohol del hemiacetal cíclico aparece en 4.36 ppm y la señal del metileno del anillo en 2.0 ppm como multiplete. El resto de los protones alifáticos se encuentran comprendidos en una señal múltiple en 1.17 ppm y que integra para 16.

Nuevamente, con el objeto de obtener el furano respectivo, se trató el compuesto 38 con ácido, sin embargo se obtuvieron productos de apariencia resinosa muy polares, a los cuales no fue posible asignar estructura.

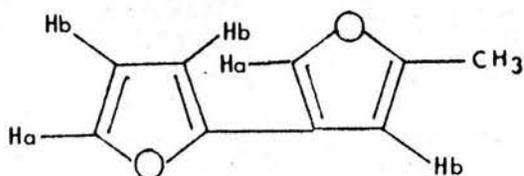
Con el objeto de ensayar el método óptimo de deshidratación se decidió preparar el 4-furanil-2-metil-furano 39 (ver Esquema - 27); que presentaba la ventaja de ser más fácilmente identificable por espectroscopía. Así, la lactona 36 se trató con DIBAL en THF a  $-30^{\circ}C$  durante dos horas obteniéndose después de parar la reacción con MeOH y extraer la mezcla con AcOEt, dos productos diferentes a la materia prima. El más polar de los productos (aceite) parece ser el hemiacetal cíclico 40, pues su espectro de 'ir' tiene una banda en  $3400\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al oxhidrilo; una banda débil en  $3100\text{ cm}^{-1}$  de la vibración C-H aromático; no hay banda de carbonilo lo cual hace pensar en una estructura cíclica, así como las bandas entre  $1150-1000\text{ cm}^{-1}$  para la vibración C-O, teniendo además tres bandas en 880, 800 y  $730\text{ cm}^{-1}$  que se asignaran a la deformación C-H del sistema furánico.



El producto menos polar (también aceite) muestra en el 'ir' - una banda débil en  $3100\text{ cm}^{-1}$  característica de unión =C-H. De igual intensidad es la banda C-H en  $2950\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ -). No hay absorción de carbonilo y en  $1660\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda muy fina de intensidad media que debe corresponder a la vibración del esqueleto vinílico del furano. En la región de  $1300-700\text{ cm}^{-1}$  se multiplican las bandas (como en todos los furanos) que deben su origen a vibraciones C-O, C-H de deformación dentro y fuera del plano. Aunque ya el 'ir' parece estar de acuerdo con la estructura **39**, el espectro de RMN lo confirma al presentar primeramente un singulete en 2.3 ppm que integra para tres protones y corresponde al metilo en la posición dos. Un multiplete en 6.3 ppm (3H) que se asigna a los tres protones Hb (Figura 2). Finalmente otro multiplete en 7.4 ppm (2H) que corresponde a los dos protones Ha.

El hemiacetal **40** se disolvió en hexano y a temperatura ambiente se adicionó ácido sulfúrico al 10% manteniendose en agitación durante 18 hrs. (controlada por ccf) obteniendo un producto viscoso muy polar cuyo rf no correspondió al del furano **39**.

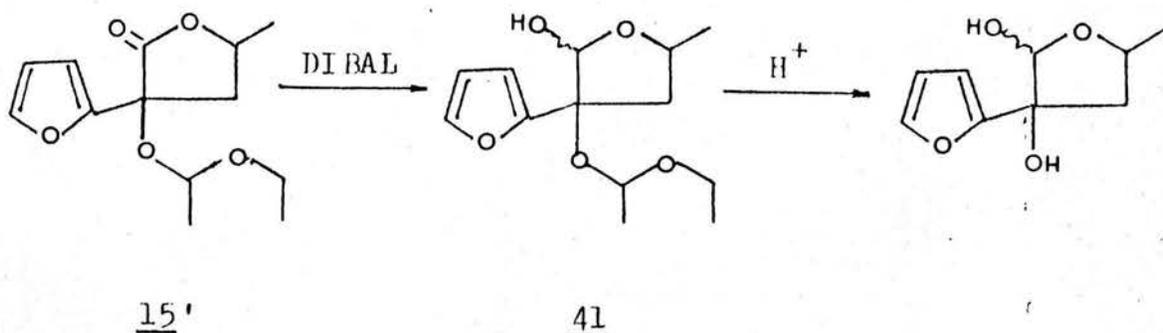
FIGURA 2



39

Por otro lado, se intentó seguir la misma ruta del Esquema 26 es decir, hacer la reducción sobre la hidroxilactona protegida 15' para obtener el furano 39. Se efectuó la reacción y después de parar la reacción con MeOH, se aisló el compuesto 41 (ver Esquema 28). La estructura de 41 se dilucidó por espectroscopía de 'ir' y RMN. Así tenemos que en el 'ir' hay -- una banda en  $3400\text{ cm}^{-1}$  de la vibración O-H, la banda en  $3100$  de =C-H aromático, bandas intensas entre  $2970$  y  $2860\text{ cm}^{-1}$  para la parte alifática, nuevamente no hay señal de carbonilo, pero si de C-O entre  $1200$  y  $1000\text{ cm}^{-1}$  así como las de deformación C-H de furano en  $870$  y  $730\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMN presenta una primera señal múltiple en  $1.17\text{ ppm}$  que integra para nueve protones y corresponde a los tres metilos de la es-

ESQUEMA 28



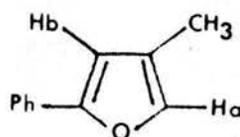
estructura propuesta: el metileno del anillo presenta su multiplete en 2.1 ppm; otra señal que integra para dos y que se asignó al metileno del grupo etoxi terminal aparece en 3.4 ppm. En 4.43 ppm hay un multiplete que integra para tres protones y que son: el protón base del alcohol del hemiacetal cíclico, el del hemiacetal y el protón del oxhidrilo (desaparece con  $D_2O$ ); hay también otro multiplete en 5.25 ppm que corresponde al protón del acetal del grupo protector; en 6.27 aparece un singulete ancho que se asignó a los dos hidrógenos  $\beta$  del furano y finalmente en 7.28 ppm hay un singulete que corresponde al protón  $\alpha$ .

El lactol 41 se disolvió en THF y se trató con  $H_2SO_4$  al 10% - bajo agitación a T.A. durante 30 hrs. al cabo de las cuales se extrajo con hexano obteniéndose un compuesto muy polar que tampoco correspondió al bifuranilo deseado y que al parecer se trató del compuesto 41 pero desprotegido.

Hay que puntualizar la importancia del método para la síntesis de sistemas bifuranilos, ya que no existe en la actualidad otro método que pueda lograrlo. Los más parecidos llevan a preparar bifuranilos en posiciones 2 y 5. De aquí que 39 no haya sido in formado con anterioridad en la literatura.

Para la preparación de 2-fenil-4-metil-furano 42, el butenólido 31 se trató con DIBAL bajo las condiciones de reacción utilizadas para la preparación del furano 39, excepto por el hecho de que la adición de ácido sulfúrico al 20% se hizo a  $0^\circ C$  y en atmósfera de  $N_2$ . Se extrajo con éter, lavando el extracto etéreo con  $H_2O$  hasta neutralidad y se purificó con columna utilizando florisil como fase estacionaria. La espectroscopía de 'ir' y -

RMN indican la formación del furano 42 (65% de rendimiento).



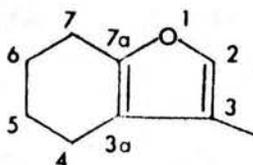
42

El espectro de 'ir' presentó una banda pequeña arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  que indica aromaticidad. Una banda ancha en  $2950\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al metilo en cuatro, Se confirma la aromaticidad con las bandas en  $1580$ ,  $1510$  y  $1450\text{ cm}^{-1}$  y las bandas de fenilo monosustituido en  $690$  y  $750\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN es bastante simple, presenta un singulete en  $2.15\text{ ppm}$  que integra para tres protones y que se asignó al metilo en C-4. En  $7.33\text{ ppm}$  aparece un pequeño doblete que casi se confunde con el singulete del fenilo en  $7.4\text{ ppm}$  y que se asignó al protón Hb. Por lo general los protones  $\beta$  de un furano aparecen entre  $6.3 - 6.5\text{ ppm}$  sin embargo, en este compuesto el protón  $\beta$  recibe un efecto de desprotección por parte del fenilo en  $\alpha$ , desplazando la señal arriba de  $7.1\text{ ppm}$ . Por último, un pequeño doblete con una constante de acoplamiento de  $1\text{ Hz}$  aproximadamente en  $7.5\text{ ppm}$  que integra para un protón y que se asignó al protón Ha.

La obtención del 3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano 43 ya ha sido informada; este compuesto se ha preparado por reducción con DIBAL del butenólido 32<sup>(30)(40)</sup>. Nosotros la llevamos a cabo a  $-20^{\circ}\text{C}$  y al término de 3 hrs. de agitación se adicionó ácido sulfúrico al 10% en atm. de  $\text{N}_2$ , se extrajo con  $\text{AcOEt}$ , el cual se lavó hasta pH neutro; finalmente se destiló una pequeña fracción ( $80^{\circ}\text{C}$  a  $1\text{ mm Hg}$ ) cuyos datos espectroscópicos con-

firmaron la estructura de 43 (rendimiento aproximado de 70%).



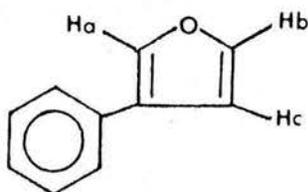
### 43

En 'ir' desaparece totalmente la banda de carbonilo, presentando además dos pequeñas bandas muy finas en  $1650$  y  $1580\text{ cm}^{-1}$  - presentes también en el espectro de 42 que seguramente son vibraciones del esqueleto aromático del furano. Hay también una pequeña banda en  $1375\text{ cm}^{-1}$  característica del metilo. A diferencia de las lactonas la región de  $1300-600\text{ cm}^{-1}$  presenta mayor número de bandas y casi todas de intensidad media y muy finas. Por ejemplo, las bandas en  $1250$ ,  $1100$ ,  $990\text{ cm}^{-1}$  debidas a las vibraciones de C-O-C y dos muy finas en  $895$  y  $730\text{ cm}^{-1}$  que son propias del sistema furánico<sup>(41)</sup>.

El espectro de RMN presenta por una parte las señales de los dos metilenos 5 y 6 en  $1.4$  ppm como multiplete; y en  $2.37$  ppm también como multiplete los metilenos 4 y 7. En  $1.86$  ppm aparece un doblete con una  $J = 1$  Hz que corresponde al metilo en tres, el cual se acopla con el protón en  $\alpha$  del furano, mismo que presenta su señal en forma de pequeño multiplete en  $6.9$  ppm.

Animados con el éxito en la obtención de los furanos descritos se decidió probar el método para un furano 3-sustituído el cual es uno de los objetos primarios del trabajo. Para esto se escogió la preparación del 3-fenil-furano 44.

El compuesto 44 fue preparado por el método descrito anteriormente, o sea, reducción con DIBAL a  $-30^{\circ}\text{C}$  en THF; se paró la reacción con MeOH y se agregó ácido sulfúrico y se dejó agitando durante 50 minutos; extracción de la reacción con AcOEt dió una mezcla de productos. La separación por cromatografía en columna de florisil del componente menos polar y posterior purificación por cromatografía en capa fina, dió en un rendimiento aproximado de 62% el furano 44.



44

Las bandas en 'ir' son: una pequeña en  $3040\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración C-H aromático y en  $1610\text{ cm}^{-1}$  para la unión C=C aromática; también se puede ver la serie de bandas en 1170, 1100,  $1030\text{ cm}^{-1}$  pertenecientes a las vibraciones C-O-C del furano, una banda muy fina en  $870\text{ cm}^{-1}$  y las bandas en 750 y  $690\text{ cm}^{-1}$  para el grupo fenilo mono-sustituido.

Las señales en RMN también concuerdan con la estructura propuesta: un multiplete en 6.7 ppm que integra para un protón (Hc); luego un multiplete entre 7.2 y 7.6 ppm que integra para 6 protones: 5 del fenilo y el hidrógeno Hb. El protón Ha aparece a campo bajo por la desprotección que sufre por parte del fenilo. Su señal se observa como multiplete en 7.73 ppm.

Los datos obtenidos tanto en el espectro de 'ir' como de RMN concuerdan perfectamente con los ya informados (42).

Haciendo un análisis del método desarrollado, vemos que se plantea como una buena alternativa para la preparación de furanos 3-sustituídos, en cuanto al reducido número de pasos que involucra, al rendimiento y en particular a que puede ser preparado cualquier furano trisustituído, disustituído o mono sustituído (ver Esquema 29). Además como materia prima, tanto el grupo aldehído como el epóxido son bastante accesibles, ya sea preparados en el laboratorio u obtenidos comercialmente.

ESQUEMA 29

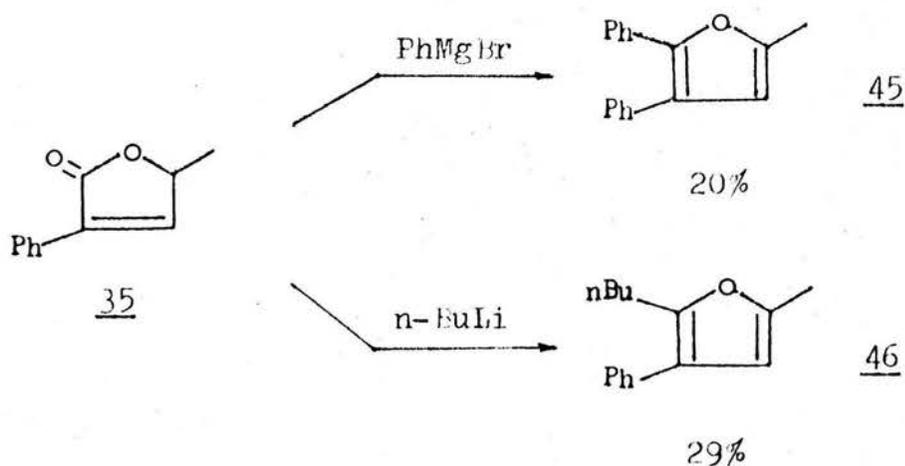


Hasta aquí el método ha servido para furanos con sustituyentes en posiciones 2 y 4 como por ejemplo el compuesto 42; o en 2, 3 y 4 como el furano 43 o simplemente en posición 3 como se muestra en el compuesto 44, siempre dejando libre la posición 5. Si se deseara tener sustituida esta última posición, se tendrían dos alternativas, la primera sería a través de una sustitución electrofílica sobre el furano ya construido, sin embargo, como se mencionó anteriormente, su aplicación estaría limitada solamente a la introducción de sustituyentes como electrofílicos y no sería posible introducir por ejemplo, fenilos o n-alquilos. La segunda sería aprovechar la lactona no saturada obtenida por el método aquí descrito y realizar una adición nucleofílica sobre el carbonilo de la misma. De esta última mane

ra es teóricamente ilimitado el tipo de sustituyente que se puede introducir (fenilos, alquilos y aún carbonilos<sup>(43)</sup>) y solamente se excluirían los nucleófilos que se adicionen de manera 1,4.

La principal limitante a esta forma de introducir otro sustituyente sería la posibilidad de que la lactona sufriera una doble adición 1, 2, es decir, se abriera la lactona y la cetona resultante adicionara otra molécula de nucleófilo. Afortunadamente, existen antecedentes de la adición de bromuro de fenil magnesio a lactonas similares<sup>(44)</sup>. Debido a que el bromuro de fenil magnesio como el n-butillitio son dos nucleófilos de fácil obtención, fueron los escogidos para adicionarlos a la lactona 35 según se describe en el Esquema 30. De la misma forma n-butillitio también se adicionó a la lactona 31 (ver Esquema 31), para así obtener tres nuevos furanos: 45, 46 y 47.

ESQUEMA 30



Cuando la lactona 35 disuelta en THF a  $0^{\circ}\text{C}$  se dejó reaccionar con bromuro de fenil magnesio recién preparado y después de -

una hora de agitación se adicionó un exceso de reactivo para finalmente agregar una solución de  $H_2SO_4$  al 10%; se obtuvo - después de extraer la reacción con AcOEt, un aceite el cual - se purificó por cromatografía en columna de florisil, obtenien- dose dos fracciones principales, la menos polar absorbió inten- samente con luz UV y correspondió al producto 45 cuya estructu- ra se confirma por 'ir' y RMN.

El furano 45 presenta en el espectro de 'ir' una banda pequeña en  $3030\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los hidrógenos aromáticos con- firmandose ello con los sobretonos en 1950, 1890 y  $1810\text{ cm}^{-1}$ . Una banda en  $1380\text{ cm}^{-1}$  confirma la presencia del metilo; ban- das de baja intensidad en 1125, 1070, 1025 y  $1000\text{ cm}^{-1}$  del sis- tema C-O-C; finalmente dos bandas muy intensas en 690 y  $760\text{ cm}^{-1}$  para la vibración fuera del plano de los protones aromáti- cos del anillo monosustituido.

El espectro de RMN presenta tres señales: un singulete en 2.4 ppm que integra para tres protones del metilo en  $\alpha$ , un multi- plete en 6.2 ppm que integra para uno y corresponde al protón del heterociclo. Y un multiplete en 7.4 ppm que integra para - 10 protones aproximadamente y que se asignó a los protones fe- nílicos.

La preparación del 2-butil-3-fenil-5-metilfurano 46 se realizó por la adición de una solución hexánica de nBuLi al butenólido 35 a  $20^\circ\text{C}$  en THF. Después de una hora de reacción se agregó  $H_2SO_4$  al 10% y se extrajo. La ccf mostró dos manchas que absor- ben con luz UV, mismas que fueron separadas por columna. El es- pectro de 'ir' de la fracción menos polar parece indicar que - se trata del compuesto de adición 1,4 ya que presentó una ban-

da de C=O en  $1760\text{ cm}^{-1}$ , al mismo tiempo se incrementó la banda de C-H en  $2900\text{ cm}^{-1}$ .

Los espectros de 'ir' y RMN de la segunda fracción confirman la estructura propuesta para 46. En el 'ir' presenta una banda inmediatamente arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la unión C-H de hidrógenos aromáticos, las bandas en  $1580$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$  de la doble ligadura aromática y las bandas en  $690$  y  $760\text{ cm}^{-1}$  de benceno monosustituido.

En el espectro de RMN se observa una señal múltiple en 1.2 ppm que se asignó a los 7 protones del butilo; la señal del metilo en  $\alpha$  aparece en 2.32 ppm como un singulete e integra para tres hidrógenos; en 2.7 ppm se observa un triplete que integra para 2 protones, y que se asignó al metileno de la cadena alquílica unido al heterociclo; la señal del protón en el heterociclo se ve desplazada hasta 6.05 ppm y ahora como un singulete, es decir, no hay interacción con los protones del metilo, finalmente a campo más bajo (7.3 ppm) la señal múltiple del fenilo.

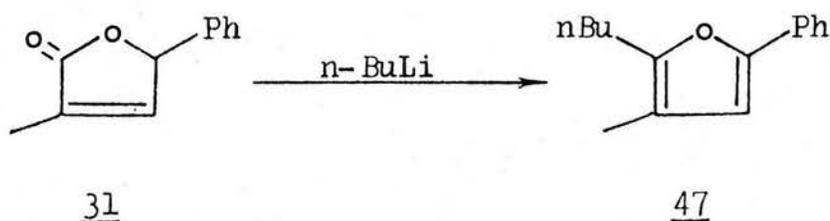
El otro ejemplo de adición 1,2 para obtener un furano se realizó con la adición de n-BuLi sobre el butenólido 31 en THF a  $-30^{\circ}\text{C}$  (ver Esquema 31). Un tratamiento similar al de 35 produjo un compuesto que descomone fácilmente, por lo que tuvo que ser purificado varias veces obteniéndose un rendimiento aproximado de 15%.

Se hicieron varios experimentos de los cuales el que mejor resultado dió, fue aquel, en que se adicionó nBuLi a  $-20^{\circ}\text{C}$  agitando una hora y finalmente se agregó ácido sulfúrico dejando elevar la temperatura. Las bandas en el 'ir' del compuesto

obtenido están de acuerdo con la estructura del 2-butil-3-metil-5-fenilfurano 47.

El espectro de RMN para este compuesto presenta las siguientes señales: en 0.9 ppm se encuentra un triplete que corresponde -

ESQUEMA 31



al metilo terminal de la cadena; también se ve un multiplete - en 2.4 ppm asignado a los dos metilenos intermedios de la misma cadena. El metilo en posición tres presenta su señal en 2.0 ppm como singulete; un triplete en 2.6 ppm y que integra para 2 hidrógenos, corresponde a los protones alílicos del grupo - butilo. El singulete del fenilo aparece en 7.35 ppm (un poco ancho) que integra para 6 protones, 5 del fenilo y uno del heterociclo. No es difícil encontrar el protón  $\beta$  del furano a campo bajo si existe un grupo fenilo que lo desproteja<sup>(42)</sup>.

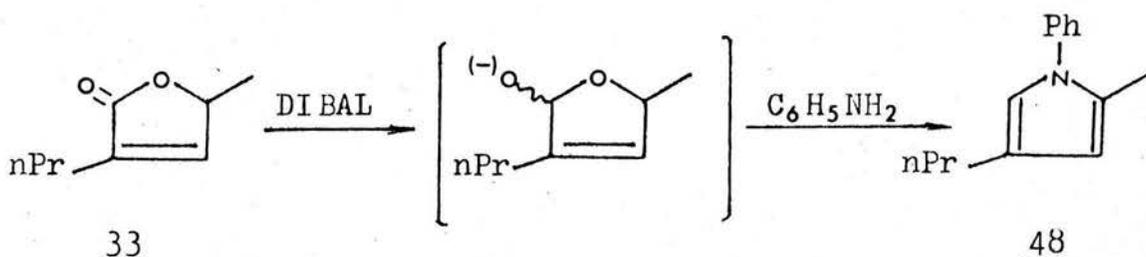
Finalmente como una demostración de que los hemiacetales cíclicos intermediarios en la reducción de los butenóidos son útiles y sobre todo para demostrar una vez más la versatilidad - del método, hemos sintetizado el 2-metil-4-propil-N-fenilpirrol 48 (ver Esquema 32) por simple adición de anilina al hemiacetal derivado de la reducción del butenóido 33.

Kondo y Matsumoto<sup>(17)</sup> aislaron el hemiacetal cíclico como pro-

ducto del tratamiento básico de una 1,2-dioxina y vieron que al adicionar amoniaco o alguna amina primaria obtenian pirroles N-alquil o N-aril sustituidos.

Tomando esta experiencia, se redujo el butenólido 33 con DIBAL a  $-20^{\circ}\text{C}$ , posteriormente se adicionó anilina recién destilada y se calentó a reflujo durante dos horas, se paró la reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Después de purificar por ccf el producto con absorción más intensa a la luz UV y menos polar se pudo identificar plenamente por espectroscopia como el pirrol 48.

ESQUEMA 32.



El espectro en 'ir' de 48 tiene la banda de vibración C-H aromático en  $3010\text{ cm}^{-1}$ ; una serie de bandas entre  $2960$  y  $2800\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las vibraciones C-H. Una señal de intensidad media en  $1600\text{ cm}^{-1}$  y otra mayor en  $1500\text{ cm}^{-1}$ ; y en  $750$  y  $690\text{ cm}^{-1}$  las bandas de monosustitución del anillo aromático.

El espectro de RMN del compuesto confirma plenamente su estructura; éste muestra un triplete en  $1.0\text{ ppm}$  corresponde al metilo terminal del propilo en  $\beta$ ; un sextuplete en  $1.6\text{ ppm}$  que integra para dos protones aproximadamente y que se asignó al metileno del propilo; el metilo en posición 2 presenta un singulete en  $2.2\text{ ppm}$  e integra para 3 hidrógenos; en  $2.5\text{ ppm}$  aparece un triplete que integra para dos protones asignándose al

metileno del propilo unido al ciclo en C-4; también se pueden ver dos pequeños multipletes que integran cada uno para un protón, en 5.85 y 6.5 ppm correspondiendo la primera señal al protón en  $\beta$  y la segunda al protón más cercano al nitrógeno, a campo más bajo (7.31 ppm) hay un singulete que integra para 5 protones correspondiente al fenilo sobre el nitrógeno del pirrol.

Con esta asignación de señales queda justificada la estructura 48 y da pie para que este método, que originalmente se ha planteado para la síntesis de 3-alkil o aril furanos pueda emplearse también en la síntesis de pirroles con cualquier tipo de sustitución.

## NOTAS

Los P.f. fueron tomados en un aparato Fisher-Jones y están - sin corregir.

La abreviatura c.c.f. significa cromatografía en capa fina, - la cual se realizó con sílica gel GF-254 tipo 60 Merck; los - términos entre paréntesis que siguen a la abreviatura repre- sentan la mezcla de disolventes usada, su proporción y el re- velador empleado. La extracción de los productos después de - la separación por ccf preparativa se hizo con Acetato de eti- lo grado r.a.

La purificación por columna, se hizo en una columna de 3 cm de diámetro por 30 cm de largo, empleando sílica gel tipo 60 (70-230 mallas) Merck o Florisil 100-200 mallas Fluka, A.G. - Buchs, utilizando Hexano-Acetato de etilo a diferentes pro- porciones como eluyente.

Los espectros de 'ir' se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 337 en película para los líquidos y en pastilla de KBr para los sólidos. Los espectros se describen de la si- guiente forma: Posición de la banda ( $\text{cm}^{-1}$ ); Intensidad (i= - banda intensa; m= banda media; d= banda débil); Tipo de vibra- ción ( $\curvearrowright$  = vibración por alargamiento;  $\curvearrowleft$  = vibración por de- formación); Asignación.

Los espectros de RMN fueron determinados en un espectrómetro analítico Varian A-60 empleando generalmente  $\text{CDCl}_3$  como disol- vente, a menos que se indique otro disolvente y TMS como re- ferencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm, unidades  $\curvearrowleft$ ). La descripción de los

espectros se hizo de la siguiente manera: Posición (ppm); Tipo de señal (s= singulete; d= doblete; t= triplete; 2c= dos - cuartetos; dd= doblete de doblete; dc= doblete de cuarteto; ddd= doblete de doblete de doblete; dt= doblete de triplete; m= multiplete); Constante de acoplamiento (J); Integración y Asignación.

No se describen los espectros de RMN para una gran parte de  $\alpha$ -hidroxilactonas protegidas y furanoles, ya que han sido considerados como simples intermediarios; además que el espectro de 'ir' proporciona suficiente información para confirmar su presencia

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES DE SINTESIS.

A) Preparación de cianhidrinas:

A-1) Método para aldehidos saturados.

1.5 Eq. de  $\text{NaHSO}_3$  se disuelven en la mínima cantidad de agua con agitación y a  $0^\circ\text{C}$  se agrega lentamente 1.0 Eq. de aldehido. Después de 30 min. en agitación se adicionan lentamente tres equivalentes de cianuro de sodio disueltos también en la mínima cantidad de agua. La solución adquiere una coloración amarilla. Al cabo de tres horas en agitación se extrae con A cetato de etilo ( $\text{AcOEt}$ ); al extracto orgánico se le dan varias lavadas con  $\text{H}_2\text{O}$  saturada de sal y gotas de ácido clorhidrico hasta pH 5, se seca y evapora en rotavapor.

A-2) Método para aldehidos no saturados.

A 1.5 Eq. de cianuro de sodio disueltos en la mínima cantidad de agua, se le agrega el mismo volúmen de Tetrahydro-furano y se enfria a  $0^\circ\text{C}$ . Con agitación magnética se adiciona muy lentamente una mezcla de 1.0 Eq. del aldehido en 1.2 Eq. de Acido acético ( $\text{AcOH}$ ). Se mantiene en agitación durante 3 hrs. aproximadamente, adquiriendo la solución una coloración amarillo pálido. Se diluye con éter, haciendole varias extraccio nes. La fase eterea se lava con solución saturada de sal, se ca ndose posteriormente con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y se evapora en rotavapor.

B) Preparación general de cianhidrinas protegidas.

A la cianhidrina obtenida por cualquiera de los métodos anteriores, se le agrega unas gotas de HCl conc. y se adiciona una pequeña cantidad de éter etilvinílico, el calentamiento de la reacción indica el inicio de la protección, por lo cual es necesario enfriar en baño de hielo y así adicionar el resto del éter hasta protección completa (ccf, Hexano-AcOEt 90:10, yodo). Se diluye con AcOEt y se lava con pequeñas porciones de solución salina más una gotas de NaOH diluida hasta pH ligeramente alcalino. La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y se evapora. El producto crudo se puede purificar por destilación al vacío o bien filtrándolo por una columna de florisil. El compuesto puro se guarda en frasco sellado sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anh. con excepción hecha de las provenientes de aldehidos  $\alpha,\beta$  no saturados.

C) Preparación general de iminolactonas.

C-1) Formación del diisopropil amiduro de litio.

En un matraz de dos bocas con capacidad de 100 ml, en atm. de  $\text{N}_2$  y septum de hule, se inyectan de 5-10 ml de THF anhidro y se enfria a  $0^\circ\text{C}$ . Con agitación magnética, se agrega 1 mmol de nBuLi (solución comercial al 20% en Hexano) y 1.1 mmol de diisopropil amina (recién destilada sobre KOH), formandose una suspensión blanca de la sal de litio de la diisopropil amina.

C-2) Adición del epóxido sobre el anión de la cianhidrina protegida. (Excepto para la cianhidrina del acetaldehido).

Se enfria la suspensión del diisopropil amiduro de litio a  $-50^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ -hielo seco) y se adicionan muy lentamente 0.9 mmoles de la cianhidrina protegida, disuelta en THF anh.. La solución adquiere una coloración amarilla permaneciendo en agitación durante 20 min. luego se inyectan 0.9 mmoles del epóxido, disuelto también en THF, en un periodo de 10-15 min. se mantiene la agitación durante 45 min. a 1 hr. después de la última adición, enseguida se quita el baño frio y se permite que la temperatura suba hasta T.A. por 30 min.; se adiciona agua y se diluye con AcOEt. El extracto orgánico se lava con solución saturada de NaCl agregandose unas gotas de HCl al 10% hasta pH neutro. Se seca con sulfato de sodio anh. y se evapora en rotavapor.

C-3) Adición del epóxido sobre la cianhidrina protegida del acetaldehido.

La suspensión de la sal de litio de la diisopropil amina se enfria a  $-78^{\circ}\text{C}$  (acetona-hielo seco) y se agregan 0.9 mmoles de la cianhidrina del acetaldehido, después de 10 min. en agitación se agregan 0.9 mmoles del epóxido muy lentamente, permaneciendo en agitación durante una hora; se quita el baño frio y se mantiene así hasta T.A. por 10 min., se agrega  $\text{H}_2\text{O}$ -sal y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua saturada de sal hasta neutralidad, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora en rotavapor. La mezcla cruda se filtra en una columna de florisil lo más rápidamente posible con el fin de

eliminar las impurezas de mayor polaridad que son las que confieren la coloración amarillo oscuro.

D) Preparación de la hidroxilactona protegida.

El producto de la adición de la cianhidrina al epóxido correspondiente se disuelve en THF dentro de un matríz de una boca con agitación magnética y se adiciona gota a gota una solución al 10% de  $H_2SO_4$  hasta hidrólisis completa del grupo imino. La reacción se sigue por c.c.f. (Hexano-AcOEt, 80:20, yodo). Se neutraliza con NaOH diluida y se evapora el exceso de THF en rotavapor; el residuo acuoso se extrae con AcOEt y éste se seca con  $Na_2SO_4$  anh., se purifica en columna con florisil, utilizando Hexano como eluyente.

E) Preparación de  $\alpha$ -hidroxilactonas.

Después de la adición del epóxido sobre el anión de la cianhidrina protegida, sin extraerse, se adiciona  $H_2SO_4$  al 20% hasta hidrólisis total del imino derivado y de la protección; se siguió por c.c.f. (Hexano-AcOEt, 80:20, yodo); se evapora el THF y la solución acuosa se extrae con AcOEt. Se seca y evapora. El producto crudo se purifica filtrandolo a través de una columna con sílica gel utilizando mezcla de Hexano-AcOEt como eluyente.

F) Preparación de butenólidos.

0.6 mmoles de  $\alpha$ -hidroxilactona se disuelven en  $CHCl_3$  anh. en un matríz de 25 ml con refrigerante y trampa de  $CaCl_2$  para humedad. Se agregan unas gotas de piridina seca y agitandose se adicionan lentamente 0.7 mmoles de  $SOCl_2$  o  $PBr_3$ ; si la mezcla

se calienta vigorosamente se puede enfriar con baño de hielo. Con agitación magnética a T.A. permanece hasta que la c.c.f. (Hexano-AcOEt, 80:20, yodo) indique la desaparición de la materia prima (6 hrs. aproximadamente). Terminada la reacción se agrega agua y se diluye con éter o AcOEt. A la fracción orgánica se le hicieron lavados con agua saturada de sal con pequeñas porciones de NaOH dil. hasta pH moderadamente básico. Se seca y evapora. Por c.c.f. se observa la presencia - del haloderivado y del butenólido, por lo cual, la mezcla se disuelve en tolueno seco y se calienta a reflujo (en atm. de  $N_2$ ); se gotea DPN hasta que la eliminación sea completa. Se diluye con AcOEt y se lava con porciones de  $H_2O$  saturada de sal y HCl dil. hasta neutralidad, se seca con  $Na_2SO_4$  anh. y se evapora a sequedad. El producto crudo se purifica en columna con florisil utilizando Hexano-AcOEt como eluyente.

#### G) Preparación de Furanos.

##### G-1) Reducción del butenólido con DIBAL.

A una solución del butenólido (1.4 mmoles) en THF anhidro - (destilado de  $LiAlH_4$ ) que se encuentra en agitación dentro de un matríz de dos bocas, en atm. de  $N_2$  y septum de hule; se adicionan lentamente 2.8 mmoles de DIBAL (solución en tolueno al 25%) a  $-30^{\circ}C$  ( $CCl_4$ -hielo seco). La solución se mantiene en agitación durante 2 hrs. más, se lleva a  $0^{\circ}C$ , se agrega MeOH y se extrae con AcOEt (sin adición de ácido para romper el gel de aluminio). Por c.c.f. se muestra la presencia de una sustancia muy polar (Hexano-AcOEt, 80:20, yodo) que revela intensamente con yodo, correspondiente al hemiacetal cíclico. La fase orgánica se seca y evapora de la forma acostumbrada.

Se purifica en columna con florisil utilizando Hexano-AcOEt como eluyente.

G-2) Deshidratación del hemiacetal.

La obtención del furano se lleva a cabo de igual manera que se ha descrito en el inciso anterior pero en lugar de agregar MeOH, se adiciona  $H_2SO_4$  al 20% (3mmoles) y se mantiene en agitación a esa misma temperatura ( $-30^{\circ}C$ ) y en atm. de  $N_2$  durante 30-60 min. más. Se extrae con AcOEt y se lava con agua saturada de sal hasta neutralidad. Se seca y evapora en rotavapor. El producto se purifica por cromatografía en capa fina (sílica gel, Hexano-AcOEt, 80:20).

Dihidro-3,5-dimetil-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-2(3H)-iminofuranona. 7

2g (14 mmoles) de cianhidrina protegida del acetaldehido y 1.2 g (20 mmoles) de epóxido de propileno se hicieron reaccionar - de acuerdo a los métodos C-1 y C-3. El rendimiento no fue determinado debido a su inestabilidad.

ir: 3250 d( $\nu$ ,=N-H); 2950 i( $\nu$ ,C-H alifático); 1700 i( $\nu$ ,C=N); 1450, 1380; m( $\delta$ ,C-H, metileno y metilo); 1200-1000 i( $\nu$ ,C-O).

Dihidro-3,5-dimetil-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-2(3H)-furanona. 7'

La imino lactona 7 se trató con  $H_2SO_4$  de la manera especificada en el método D para así obtener un líquido viscoso de color amarillo en un rendimiento cuantitativo.

ir: 2950 i( $\nu$ ,C-H alifático); 1770 i( $\nu$ ,C=O); 1450 d, 1380 m ( $\delta$ ,C-H metileno y metilo); 1200-1025 i( $\nu$ ,C-O).

RMN: 1.3 (m, 12H;  $\underline{CH_3CH_2OCHCH_3}$ ;  $\underline{CH_3}$ - en C-3 y C-5); 2.5 (m, 2H  $CH_2$  lactona); 3.47 (m, 2H,  $\underline{CH_3CH_2OCHCH_3}$ ); 4.72 (m, 1H, H base de lactona); 4.9 (m, 1H, Et-O- $\underline{CHCH_3}$ ).

trans-hexahidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-3-metil-2(3H)-iminobenzofuranona 8.

A 2g (14 mmoles) de la cianhidrina protegida del acetaldehido. se agregaron 1.36 g (14 mmoles) del epóxido de ciclohexeno y - siguiendo el procedimiento C-1 y C-3 se obtuvo un aceite amarillo (2.6g, 79%).

ir: 3260 d( $\nu$ ,=N-H); 2960 i, 2850 m ( $\nu$ ,C-H alifático); 1700 i ( $\nu$ ,C=N); 1450 d( $\delta$ , $CH_2$ ); 1380 m( $\delta$ , $CH_3$ ); 1200-1000 i( $\nu$ ,C-O varias bandas).

Dihidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-5-fenil-3-metil-2(3H)-iminofurano-  
na 9.

La reacción entre la cianhidrina protegida del acetaldehído (2 g, 14 mmoles) y el epóxido del estireno (1.66 g, 14 mmoles) se llevó a cabo por los métodos generales C-1 y C-3, obteniéndose 3.14 g del compuesto 9 (85% de rendimiento).

ir: 3250 d( $\nu$ , =N-H); 3020 m( $\nu$ , C-H aromático); 1700 i( $\nu$ , C=N)  
1610 d, 1500 m( $\nu$ , C=C aromático); 1450 i( $\nu$ , C-H); 1390 i( $\nu$ , Me)  
1200-1030 i( $\nu$ , C-O); 750, 690; i( $\nu$ , C-H aromático).

Dihidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-5-fenil-3-metil-2(3H)-furanona 9'.

El tratamiento de la imino lactona 9 con ácido de acuerdo al método D produjo un líquido amarillo en un rendimiento de 83% (9').

ir: 3020 m( $\nu$ , C-H aromático); 2930 i, 2860 m( $\nu$ , C-H saturado);  
1770 i( $\nu$ , C=O); 1650 d, 1610 d, 1580 d, 1500 m( $\nu$ , C=C aromático);  
1450 m, 1380m( $\nu$ , C-H saturado); 1250 i( $\nu$ , C-O lactona); -  
1100 i, 1050 i( $\nu$ , C-O-C del cetal); 730 i, 690 m( $\nu$ , C-H aromático).

Dihidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-5-metil-3-n-propil-2(3H)-iminofurano-  
nona 10.

Por medio de los métodos C-1 y C-2; 1 g (5.8 mmoles) de la cianhidrina protegida del butiraldehído se hizo reaccionar con 800 mg (11.6 mmoles) de óxido de propileno para obtener 1.01 g de 10 (77%).

ir: 3250 d( $\nu$ , =N-H); 2950-2870 i( $\nu$ , C-H saturado); 1700 i( $\nu$ , C=N);  
1600 d( $\nu$ , =N-H); 1465 m, 1380 i( $\nu$ , C-H saturado); 1200-  
990 i( $\nu$ , C-O).

RMN: 0.8-2.47 (m, 18H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCHCH}_3$ , n-propilo, metilo en C-5 y metileno del anillo); 3.4 (m, 2H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-Et}$ ); 4.31 (m, 1H;

base de lactona); 5.0 (2c, J= 6Hz, 1H; Et-O-CHCH<sub>3</sub> isómeros); 5.86 (s, 1H; N-H intercambia con D<sub>2</sub>O).

Dihidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-5-metil-3-n-propil-2(3H)-furanona 10'

El tratamiento de 10 con ácido sulfúrico siguiendo el procedimiento D produce 10' como un líquido amarillo de manera cuantitativa.

ir: 2960-2870 i( $\nu$ , C-H saturado); 1790 i( $\nu$ , C=O); 1460 m, 1380 i( $\delta$ , C-H saturado); 1200-985 i( $\nu$ , C-O).

trans-hexahidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-3-n-propil-2(3H)-imino-benzofuranona 11.

Se preparó siguiendo las técnicas C-1 y C-2 a partir de 1 g (5.8 mmoles) de cianhidrina protegida del butiraldehído y 568 mg (5.8 mmoles) de epóxido de ciclohexeno, obteniendo 832 mg de 11 (53% de rendimiento).

ir: 3250 d( $\nu$ , =N-H); 2920-2850 i( $\nu$ , C-H alifático); 1700 i( $\nu$ , C=N); 1460 m y 1390 m( $\delta$ , C-H alifático); 1150-1010 i( $\nu$ , C-O).

Dihidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-5-fenil-3-n-propil-2(3H)-iminofuranona. 12

3 g (17.5 mmoles) de cianhidrina protegida del butiraldehído y 2.1 g (17.5 mmoles) de epóxido de estireno se hicieron reaccionar por los métodos C-1 y C-2. Después de purificar por columna en florisil se obtienen 4.2 g de 12 (81.8% de rendimiento).

ir: 3240 d( $\nu$ , =N-H); 3020 d( $\nu$ , C-H aromático); 2960 i, 2930 i, 2870 m( $\nu$ , C-H alifático); 1700 i( $\nu$ , C=N); 1610 d, 1500 d( $\nu$ , C=C aromático); 1460 m, 1385 i( $\delta$ , C-H saturado); 1250 m( $\nu$ , C-O lactona); 1160-950 i( $\nu$ , C-O-C cetal); 760-700 i( $\delta$ , C-H aromático monosustituido).

Dihidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-5-n-octil-3-(1-propenil)-2(3H)-imino-  
furanona. 13

Se preparó a partir de 2 g (12 mmoles) de cianhidrina protegida del crotonaldehído más 2.77 g (17 mmoles) de epóxido de 1-deceno, mediante el procedimiento C-1 y C-2 para obtener 2.86 g de 13 que representa el 75.2% de rendimiento.

ir: 3260 d( $\nu$ , =N-H); 3030 d( $\nu$ , C=C-H, olefina); 2920, 2850; i( $\nu$ , C-H alifático); 1700 m( $\nu$ , C=N); 1460 m, 1380 m( $\delta$ , C-H alifático); 1250 d( $\nu$ , C-O); 1140-1020 i( $\nu$ , C-O cetal); 970 i( $\delta$ , =C-H olefina trans).

trans-hexahidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-3-(1-propenil)-2(3H)-imino-  
benzofuranona. 14

Siguiendo las técnicas C-1 y C-2, se hicieron reaccionar 1 g (6 mmoles) de la cianhidrina protegida del crotonaldehído y 882 mg (9 mmoles) de epóxido de ciclohexeno, obteniéndose 1.32 g de producto crudo. La ccf (Hexano-AcOEt, 60:40, yodo) mostró la presencia de 14 y materia prima, pero el producto deseado en un 75% de rendimiento (1.18 g).

ir: 3250 d( $\nu$ , =N-H), 3010 d( $\nu$ , =C-H olefina); 2950-2840 i( $\nu$ , C-H alifático); 1700 m( $\nu$ , C=N); 1460 m( $\delta$ , C-H alifático); 1160-1030 i( $\nu$ , C-O); 970 i( $\delta$ , C=C-H olefina tras).

Dihidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-3-(2-furanil)-5-metil-2(3H)-furano-  
na. 15'

Por los procedimientos C-1 y C-2 la cianhidrina protegida del furfural (979 mg, 5 mmoles) se hace reaccionar con 800 mg (13 mmoles) de epóxido de propileno; y el producto crudo se trata bajo las condiciones del método D para obtener 865 mg de 15' (88% de rendimiento) después de purificar en columna con sílica gel.

ir: 3100 d( $\nu$ , C-H furano); 2970, 2930; i( $\nu$ , C-H alifático); - 1790 i( $\nu$ , C=O); 1450, 1400 m( $\nu$ , C-H saturado); 1200 i( $\nu$ , C-O lactona); 1150-1010 i( $\nu$ , C-O-C cetal); 940 m y 750 m( $\nu$ , C-H furano).

Dihidro-3,5-dimetil-3-hidroxi-2(3H)-furanona. 18

Siguiendo los procedimientos C-1, C-3 y E sucesivamente se hicieron reaccionar 2g (14 mmoles) de cianhidrina protegida del acetaldehído y 1.2 g (20 mmoles) de óxido de propileno. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillo y viscoso en un rendimiento de 68%.

ir: 3370 i( $\nu$ , O-H); 2980 d, 2930 d( $\nu$ , C-H alifático); 1770 i( $\nu$ , C=O); 1460, 1380 m( $\nu$ , C-H alifático); 1210 m( $\nu$ , C-O lactona) 1180-1050 i( $\nu$ , C-O alcohol).

RMN: 1.48 (d, J= 6Hz, 3H; metilo en C-5); 1.52 (s, 3H; metilo en C-3); 2.3 (m, 2H; metileno de lactona); 4.43 (m, 1H; base de lactona); 4.72 (s, 1H; O-H).

trans-hexahidro-3-hidroxi-3-metil-2(3H)-benzofuranona. 19

Se preparó al adicionar 1.36 g (14 mmoles) del óxido de ciclohexeno sobre el anión de la cianhidrina del acetaldehído (2.2g 17 mmoles); siguiendo sucesivamente los métodos C-1, C-3 y E. Se obtiene 1.7 g de 19 en 71% de rendimiento. P.f. = 114°C

ir: 3350 i( $\nu$ , O-H); 2970 i, 2920 i, 2850 m( $\nu$ , C-H alifático); 1760 i( $\nu$ , C=O); 1460 m, 1380, ( $\nu$ , C-H); 1200-1020 i( $\nu$ , C-O).

RMN: 1.32 (s, 3H; Me en C-3); 1.6 (m, 8H; 4 metilenos del ciclohexano); 2.23 (m, 1H; H en C-3a); 3.22 (s, 1H, O-H); 4.22 (m, 1H; H base de lactona).

Dihidro-5-fenil-3-hidroxi-3-metil-2(3H)-furanona. 20

La cianhidrina protegida del acetaldehído (5 g, 35 mmoles) al reaccionar con el epóxido de estireno (4.2 g, 35 mmoles) mediante los métodos C-1, C-3 y E produce 8.7 g del compuesto 20 (96% de rendimiento). El producto cristalino tiene un P.f. = 115°C.

ir: 3450 m(∇, O-H); 3020 d(∇, =C-H aromático); 2970 i, 2920, 2880; m(∇, C-H saturado); 1790 i(∇, C=O); 1610 d, 1500 m(∇, C=C aromático); 1455 m(∫, C-H alifático); 1380 i(∫, C-H; Me); - 1220-1035 i(∇, C-O); 770 y 700; i(∫, C-H aromático monosustituido).

RMN: 1.63 (s, 3H; metilo en C-3); 2.42 (dd; J= 10Hz, J= 13Hz, H del C-4, trans al H base de lactona); 2.68 (dd, J= 6Hz, J= 13 Hz; H del C-4, cis al H base de lactona); 3.32 (s, 1H; O-H); - 5.32 (dd, J= 6Hz, J= 10Hz, 1H; H base de lactona); 7.39 (s, 5H del fenilo).

Dihidro-3-hidroxi-5-metil-3-propil-2(3H)-furanona. 21

Se obtiene por los procedimientos C-1, C-2 y E, utilizando 1 g (5.8 mmoles) de cianhidrina protegida del butiraldehído y 800-mg (12 mmoles) de óxido de propileno, como materias primas. Se obtuvo el compuesto 21 como un líquido amarillo viscoso en 97% de rendimiento.

ir: 3400 m(∇, O-H); 2950, 2930, 2870; m(∇, C-H alifático); 1780 i(∇, C=O); 1450 d, 1380 m(∫, C-H alifático); 1200-1000 i(∇, C-O)

RMN: 1.0 (t, J= 6Hz, 3H, Me en la cadena de propilo); 1.41 (d, J= 6Hz, 3H; Me en C-5); 1.45 (d, J= 6Hz, 3H; Me en C-5; otro diastereoisómero); 1.6 (m, 4H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.4 (m, 2H; metileno en C-4); 4.45 (m, 2H; H base de lactona y O-H).

trans-hexahidro-3-hidroxi-3-n-propil-2(3H)-benzofuranona. 22

1 g (5.8 mmoles) de cianhidrina protegida del butiraldehído y 568 mg (5.8 mmoles) del epóxido de ciclohexeno se hicieron reaccionar a través de los métodos C-1, C-2 y E para producir 22 en 56% de rendimiento.

ir: 3420 i(∇, O-H); 2940 i, 2870 i(∇, C-H saturado); 1770 i(∇ C=O); 1465 m(∇, C-H saturado); 1210 i(∇, C-O lactona); 1130, 1020, 980; i(∇, C-O).

RMN: 0.99 (t, J= 6Hz, 3H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.6 (m, 12H; 4  $\text{CH}_2$  del ciclo y 2  $\text{CH}_2$  de la cadena del propilo); 2.23 (m, 1H; H en C-3 a); 3.24 (s, O-H); 4.1 (m, 1H; H base de lactona).

Dihidro-5-fenil-3-hidroxi-3-propil-2(3H)-furanona. 23 y Dihidro 4-fenil-3-hidroxi-3-propil-2(3H)-furanona. 24

Se prepararon siguiendo las técnicas C-1, C-2 y E a partir de 3 g (17.4 mmoles) de la cianhidrina protegida del butiraldehído y 2.1 g (17.4 mmoles) de óxido de estireno. El producto, viscoso y amarillo, se obtuvo en 82% de rendimiento. La ccf indicó la presencia de dos productos principales: 23 (menos polar) y 24 (más polar) en proporción de 74% y 26% respectivamente, los cuales se separaron por ccf (Hexano-AcOEt, 80:20).

a) Espectroscopía de 23.

ir: 3400 i(∇, O-H); 3010 d(∇, C-H aromático); 2930 i, 2860 i(∇, C-H saturado); 1960, 1880; d( sobretonos aromaticidad); 1770 i(∇, C=O); 1610, 1500; m(∇, C=C anillo aromático); 1450 i(∇, C=C; ∇, C-H alifático); 1380 i(∇, C-H metilo); 1210-1000 i(∇, C-O); 750 y 695 m(∇, C-H aromático).

RMN: 0.96 (m, 3H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.57 (m, 4H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.3 (dd J= 10Hz, J= 13Hz; H metileno C-4, trans al H base de lactona); 2.76 (dd, J= 6Hz, J= 13Hz; H metileno C-4, cis al H base de lactona); 7.34 (s, 5H de fenilo).

b) Espectroscopía de 24

ir: 3400 i( $\nu$ , O-H); 3015 d( $\nu$ , C-H aromático); 2950-2860 i( $\nu$ , -C-H alifático); 1770 i( $\nu$ , C=O); 1600, 1580; d, 1500 y 1450; m ( $\nu$ , C=C anillo aromático); 1380 m( $\delta$ , C-H Me); 1230-990 i( $\nu$ , -C-O); 760 y 690 i( $\delta$ , C-H aromático monosustituido).

RMN: 1.03 (m, 3H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.56 (m, 4H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.1 (s, 1H; O-H); 3.5 (t, J= 7Hz, H en C-4); 4.25 (d, J= 7Hz, 2H base de lactona); 7.34 (s, 5H fenilo).

Dihidro-3-hidroxi-5-metil-3-pentil-2(3H)-furanona. 25

La reacción entre 1 g (5 mmoles) de cianhidrina protegida del hexanal y 695 mg (12 mmoles) de epóxido de propileno a través de los métodos C-1, C-2 y E produce 647 mg de 25 (69% de rendimiento).

ir: 3400 i( $\nu$ , O-H); 2940 i, 2910 i, 2850 i( $\nu$ , C-H alifático); 1770 i( $\nu$ , C=O); 1460 i, 1380 m( $\delta$ , C-H alifático); 1200 m( $\nu$ , -C-O lactona); 1170-1000 m( $\nu$ , C-O).

RMN: 0.98 (m, 3H; Me terminal cadena pentilo); 1.35-1.7 (m, 11H 4  $\text{CH}_2$  cadena alquílica y  $\text{CH}_3$ - en C-5); 2.36 (m, 2H; metileno - lactona); 4.5 (m, 2H; H base de lactona y O-H).

Dihidro-3-hidroxi-5-octil-3-(1-propenil)-2(3H)-furanona. 26

Mediante los métodos C-1, C-2 y E se preparó el compuesto 26, utilizando 2 g (1 Eq.) de cianhidrina protegida del crotonaldehído y 2.77 g (1.4 Eq.) de epóxido de 1-deceno. Se obtuvieron 2.76 g de producto como un aceite ligeramente amarillo (rendimiento: 72%).

ir: 3390 i( $\nu$ , O-H); 2900 , 2850; i( $\nu$ , C-H alifático); 1780 i - ( $\nu$ , C=O); 1670 d( $\nu$ , C=C olefina); 1470 i( $\delta$ , C-H saturado); 1380 i( $\delta$ , C-H metilo); 1200-1030 m( $\nu$ , C-O); 970 m( $\delta$ , C=C-H olefina trans).

RMN: 0.89 (m, 3H, CH<sub>3</sub>- terminal de la cadena alquílica); 1.31 (s, 14H; 7CH<sub>2</sub>); 1.74 (d, J= 6Hz, 3H; CH<sub>3</sub>-C=C); 2.26 (ddd, J= 6 Hz, J= 10Hz, J= 13Hz, 2H metileno lactona); 4.2 (m, 2H; base de lactona y O-H); 5.7 (m, 2H; protones vinílicos).

trans-hexahidro-3-hidroxi-3-(1-propenil)-2(3H)-benzofuranona 27

Se preparó con 1 g (1 Eq.) de cianhidrina protegida del crotonaldehído y 882 mg (1.5 Eq.) de óxido de ciclohexeno a través de los métodos C-1, C-2 y E con un rendimiento de 63%.

ir: 3400 i(∇, O-H); 2950, 2920, 2850; i(∇, C-H alifático); 1800 i(∇, C=O); 1650 m(∇, C=C olefina); 1460, 1380 m(∇, C-H alifático); 1200-1100 m(∇, C-O); 970 m(∇, =C-H).

RMN: 1.23 (m, 8H alifáticos); 1.78 (d, J= 6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>C=C); - 2.4(m, 2H; CH<sub>2</sub>- anillo); 3.62 (s, O-H); 4.15 (m, H base de lactona); 6.1 (m, 2H vinílicos).

Dihidro-3-(2-furanil)-3-hidroxi-5-metil-2(3H)-furanona. 28

Empleando las técnicas C-1, C-2 y E se ha preparado 28 con un rendimiento de 80%. Las materias primas utilizadas fueron: 1 g (1 Eq.) de la cianhidrina protegida del furfural y 800 mg (2 Eq) de epóxido de propileno.

ir: 3400 i(∇, O-H); 2970 d, 2920 d(∇, C-H alifático); 1770 i(∇, C=O lactona); 1160-1025 i(∇, C-O); 975, -880, 750; m(∇, C-H furano).

RMN: 1.4 (d, J= 6Hz, CH<sub>3</sub>-); 2.14 (dd, J= 10Hz, J= 13Hz; H de C-4 trans al H base de lactona); 2.95 (dd, J= 6Hz, J= 13Hz, H de C-4, cis al H base de lactona); 4.6 (m, 2H; H base de lactona y O-H); 6.4 (m, 2H; 2H $\beta$  del furano); 7.38 (s, H $\alpha$  furano).

Dihidro-3-fenil-3-hidroxi-2(3H)-furanona. 29

1 Eq. de la cianhidrina protegida del benzaldehido con 3 Eq. de óxido de etileno, bajo las condiciones de los métodos C-1, C-2 y E producen el compuesto 29 en un rendimiento de 79%.

ir: 3410 i( $\nu$ , O-H); 3050 d( $\nu$ , =C-H aromático); 2920 d( $\nu$ , C-H alifático); 1790 i( $\nu$ , C=O lactona); 1610, 1500, 1460; d( $\nu$ , C=C aromático); 1200 m( $\nu$ , C-O lactona); 1120, 1065, 1020; m( $\nu$  C-O); 760 m, 700 i( $\nu$ , =C-H fenilo monosustituido).

RMN: 2.35 (m, 1H; CH<sub>2</sub> en C-4); 2.9 (m, 1H CH<sub>2</sub> en C-4); 4.15 (m, 3H, CH<sub>2</sub> base lactona y O-H); 7.0 - 8.0 (m, 5H fenilo).

Dihidro-3-fenil-3-hidroxi-5-metil-2(3H)-furanona. 30

De acuerdo a las técnicas C-1, C-2 y E; 4 g (20 mmoles) de cianhidrina protegida del benzaldehido y 1.65 g (28 mmoles) de epóxido de propileno se hicieron reaccionar para obtener 3.3 g de 30 (89% de rendimiento).

ir: 3400 i( $\nu$ , O-H); 3030 d( $\nu$ , C-H aromático); 2960 m, 2920 m ( $\nu$ , C-H, alifático); 1400 i( $\nu$ , C-H); 1190 i( $\nu$ , C-O lactona); 1130 i, 1060 i, 1020 m( $\nu$ , C-O); 760 y 695 i( $\nu$ , C-H aromático monosustituido).

RMN: 1.47 (d, J= 6Hz, CH<sub>3</sub>); 2.27 (dd, J= 10Hz, J= 13 Hz; H metileno trans al H base de lactona); 2.7 (dd, J= 6Hz, J= 13Hz; H en C-4 cis al H base de lactona); 3.9-5.0 (m, 2H, H base de lactona y O-H); 7.36 (s, 5H fenilo).

5-fenil-3-metil-2(5H)-furanona. 31

3 g (1 Eq.) del compuesto 20 y 4.39 g (4 Eq.) de cloruro de tionilo se hacen reaccionar siguiendo el procedimiento F y 1.9 g (16 mmoles) del compuesto 20 con 8.86 g (30 mmoles) de tribromuro de fósforo mediante el mismo método producen 1.4 g -

(54% de rendimiento) y 2.3 g (86%) respectivamente.

ir: 3020 d( $\nu$ , =C-H); 2950, 2910; d( $\nu$ , C-H alifático); 1750 i ( $\nu$ , C=O); 1650 d( $\nu$ , C=C olefina); 1610, 1500; d( $\nu$ , C=C aromático); 1450 i, 1380 m( $\delta$ , C-H alifático); 1090, 1045; i( $\nu$ , C-O) 760, 690; i( $\delta$ , C-H aromático).

RMN: 2.1 (m, 3H metilo); 5.01 (m, H base de lactona); 7.3-7.4 (m, 6H; 5 aromaticos y 1 vinílico).

3-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-2-(4H)-benzofuranona. 32

0.2 g del compuesto 19 con 3 Eq. de  $\text{SOCl}_2$  por una parte o con 2 Eq. de tribromuro de fósforo por la otra, producen 32 en 85% y en 100% de rendimiento respectivamente. La reacción se llevó a cabo de acuerdo al método F.

ir: 2950, 2860; m( $\nu$ , C-H alifático); 1760 i( $\nu$ , C=O); 1680 d( $\nu$  C=C); 1450 m( $\delta$ , C-H); 1095, 1040; i( $\nu$ , C-O).

RMN: 1.3 (m, 4H; metilenos 5,6); 1.83 (t, J= 1Hz, 3H; metilo); 1.6-3.1 (m, 4H; metilenos 4,7); 4.52 (m, H base de lactona).

5-metil-3-propil-2(5H)-furanona. 33

Se preparó siguiendo la técnica F, de tal manera que 0.5 g del compuesto 21 al reaccionar con 1.13 g de cloruro de tionilo - produce 347 mg del compuesto 33 (79% de rendimiento); mientras que 0.2 g del compuesto 21 con 0.68 g de tribromuro de fósforo da 0.39 g del compuesto 33 que equivale a 90% de rendimiento.

ir: 2900 m( $\nu$ , C-H alifático); 1750 i( $\nu$ , C=O); 1680 d( $\nu$ , C=C); 1450, 1380; m( $\delta$ , C-H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1200, 1115, 1090, 1065, 1030 i( $\nu$ , C-O).

RMN: 1.0 (t, J= 7Hz, 3H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.4 (d, J= 7Hz, 3H; Me en C-5); 1.2-1.6 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.2 (dt, J= 1Hz, J= 7Hz, 2H  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4.94 (dc, J= 2Hz, J= 7Hz, H base de lactona); 7.03

(d, J= 2Hz, H vinílico).

3-fenil-2(5H)-furanona. 34

2.8 g del compuesto 29 (15.7 mmoles) y 2.8 g de PBr<sub>3</sub> por el método F producen la furanona 34 en un rendimiento de 64%.

ir: 3050 d(∇, =C-H aromático; ∇, =C-H vinílico); 2910, 2850 d(∇, C-H alifático); 1750 i(∇, C=O); 1690 m(∇, C=C); 1600, 1580 d, 1500, 1450; i(∇, C=C aromático); 1115, 1050; i(∇, C-O); 790 m(∫, =C-H); 740, 690; m(∫, C-H aromático).

RMN: 4.9 (d, J= 2Hz, 2H; base de lactona); 7.3-7.9 (m, 6H; H vinílico, 5H fenílicos).

3-fenil-5-metil-2(5H)-furanona. 35

Por medio del método F, 2.75 g (14 mmoles) del compuesto 30 se hicieron reaccionar con 8.12 g (30 mmoles) de PBr<sub>3</sub> para obtener 2.0 g de 35 (81% de rendimiento).

ir: 3050 d(∇, =C-H aromático y vinílico); 2960, 2910: d(∇, C-H alifático); 1750 i(∇, C=O); 1610, 1580, d; 1500, 1450; i(∇, C=C aromático); 1380 d(∫, C-H metilo); 1130, 1110; i(∇, C-O); 790 i(∫, =C-H); 750, 690; i(∫, =C-H aromático).

RMN: 1.45 (d, J= 7Hz, 3H; metilo en C-5); 5.09 (dc, J= 2Hz, J = 7Hz, 1H; H base de lactona); 7.42-7.8 (m, 6H; H vinílico, 5H fenilo).

3-(2-furanil)-5-metil-2(5H)-furanona. 36

546 mg (3 mmoles) del compuesto 28 con 359 mg (3mmoles) de cloruro de tionilo se hacen reaccionar siguiendo el método F y 500 mg del compuesto 28 se hacen reaccionar con 752 mg de tribromuro de fósforo para producir en 61% y 70% de rendimiento respectivamente el compuesto 36.

ir: 3130, 3070; d(∇, =C-H, furano y doble enlace); 2970, 2920, 2850 d(∇, C-H alifático); 1760 i(∇, C=O); 1670 m(∇, C=C); --

1560, 1500;  $\delta$ ( $\nu$ , C=C furano): 1460, 1380;  $\delta$ ( $\nu$ , C-H); 1130, 1110  
1080, 1010;  $\delta$ ( $\nu$ , C-O); 860, 820, 740;  $\delta$ ( $\nu$ , =C-H furano).

RMN: 1.87 (d, J= 7Hz, 3H; metilo en C-5); 5.5 (dc, J= 2Hz, J= 7Hz, 1H; H base lactona); 6.78 (dd, J= 2Hz, J= 3.8Hz, H furano); 7.33 (dd, J= 1Hz, J= 3.8Hz; H furano); 7.7 (m, 2H; H furano, H vinílico).

2,5-dihidro-5-metil-3-propil-2-furanol. 37

Por reducción del compuesto 33 (200 mg) mediante la técnica G-1 se obtiene el furanol 37 en rendimiento de 75%, como líquido incoloro.

ir: 3350  $\delta$ ( $\nu$ , O-H); 2950, 2920, 2870;  $\delta$ ( $\nu$ , C-H alifático); 1670  $\delta$ ( $\nu$ , C=C); 1460 m( $\nu$ , C-H); 1110-1000  $\delta$ ( $\nu$ , C-O); 850  $\delta$ ( $\nu$ , =C-H).  
RMN: 0.9-1.6 (m, 8H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  en C-5); 2.1 (t, J= 7Hz; 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4.5-4.9 (m, 3H; O-H, H C-2, H C-5) 7.1 (m, 1H, vinílico).

tetrahidro-3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-5-metil-3-propil-2-furanol. 38

Se preparó al hacer reaccionar 230 mg (1 mmol) del compuesto 10' con DIBAL (223 mg, 1.5 Eq.) bajo las condiciones establecidas en G-1 con un rendimiento de 70%.

ir: 3350  $\delta$ ( $\nu$ , O-H); 2950, 2920, 2860;  $\delta$ ( $\nu$ , C-H alifático); 1460 m( $\nu$ , C-H, metilo, metileno); 1380 m( $\nu$ , C-H metilo); 1150-990  $\delta$ ( $\nu$ , C-O).

RMN: 1.17 (m, 16H); 2.0 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  lactona); 3.5 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.36 (m, 1H; H base de lactona); 4.9 (m, 3H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , H C-2 y O-H).

4-(2-furanil)-2-metil-furano. 39

Al hacer reaccionar 820 mg (5 mmoles) del compuesto 36 en presencia de 5.7 ml (2 Eq.) de DIBAL siguiendo el método G-2, se obtiene el furano 39 como un líquido amarillo rojizo (rendimiento de 75%).

ir: 3100 d( $\nu$ ,=C-H furano): 2950, 2920; i( $\nu$ ,C-H alifático); - 1660 m( $\nu$ ,C=C furano); 1380 m( $\nu$ ,C-H metilo); 1150-880 m( $\nu$ ,C-O  $\nu$ ,C-H furano).

RMN: 2.3 (s, 3H; CH<sub>3</sub> en C-2); 6.3 (m, 3H; 3H $\beta$  de furanos); 7.4 (m, 2H; H $\alpha$  furanos).

2,5-dihidro-3-(2-furanil)-5-metil-2-furanol. 40

1 g (6 mmoles) del compuesto 36 al reducirse mediante la técnica G-1 producen el compuesto 40 en 85% de rendimiento, como un líquido amarillo viscoso.

ir: 3400 m( $\nu$ ,O-H); 3100 d( $\nu$ ,C-H aromático); 2950, 2910, 2850 i( $\nu$ ,C-H alifático); 1670 d( $\nu$ ,C=C); 1600, 1500; d( $\nu$ ,C=C furano); 1450, 1380; m( $\nu$ ,C-H metilo); 1150-1000 i( $\nu$ ,C-O); 880, - 800, 730; m( $\nu$ ,C-H furano); 830 d( $\nu$ ,=C-H).

3-( $\alpha$ -etoxi)-etoxi-3-(2-furanil)-5-metil-tetrahidro-2-furanol.41

1 g (3.9 mmoles) de 15' al reaccionar con 1.12 g (2 Eq.) de DI BAL a través del método G-1 se producen 0.6 g (60%) del compuesto 41 como un aceite de color amarillo pálido.

ir: 3400 i( $\nu$ ,O-H); 3100 d( $\nu$ ,C-H furano); 2970,2920,2860; i - ( $\nu$ ,C-H alifático); 1500 m( $\nu$ ,C=C furano); 1460, 1450; m( $\nu$ ,C-H alifático); 1380 i( $\nu$ ,C-H metilo); 1160-1000; i( $\nu$ ,C-O); 870, 730; m( $\nu$ ,C-H furano).

RMN:1.17 (m, 9H); 2.1 (m, 2H; CH<sub>2</sub> lactona); 3.38 (m, 2H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> O-); 4.43 (m, 3H; H base lactona, H de cetal, O-H); 5.25 (m, H de hemiacetal cíclico); 6.27 (s, 2H $\beta$  furano); 7.28 (s, H $\alpha$  furano).

2-fenil-4-metil-furano. 42

Se prepara a partir de 170 mg (1.0 mmol) de 31 y 1.6 ml (3 mmol) de DIBAL (25%), según el procedimiento G-2 obteniéndose 100 mg de 42 que corresponde a un rendimiento de 65%.

ir: 3030 d( $\nu$ , C-H aromático); 2950 i( $\nu$ , C-H alifático); 1620, 1580, 1500, 1460; d( $\nu$ , C=C aromático); 1380 m( $\delta$ , C-H metilo); 1100, 1000; i( $\nu$ , C-O); 860 d, 800 i( $\delta$ , C-H furano); 760, 690; m( $\delta$ , C-H fenilo).

RMN: 2.15 (s, 3H, Me en  $\beta$ ); 7.33 (d, J= 1Hz, H $\beta$  furano); 7.4 (s, 5H fenilo); 7.5 (d, J= 1Hz, H $\alpha$  furano).

2,5-dihidro-5fenil-3-metil-2-furanol. 42'

Se obtuvo haciendo reaccionar 220 mg del compuesto 31 con 2.1 ml de DIBAL para obtener 171 mg de 42' (78% de rendimiento) de acuerdo al método G-1.

ir: 3350 i( $\nu$ , O-H); 3020 d( $\nu$ , C-H aromático); 2930 i( $\nu$ , C-H alifático); 1610, 1580, 1500, 1450; d( $\nu$ , C=C aromático); 1100-1000 i( $\nu$ , C-O); 860 m( $\delta$ , C-H vinílico); 760-695 i( $\delta$ , C-H aromático monosustituido).

3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano. 43

A 450 mg (2.6 mmoles) de 32 se adicionaron lentamente 4.5 ml (8 mmoles) de DIBAL bajo el método G-2 para obtener un 70% de 43 (280 mg).

ir: 2930 i, 2850 m( $\nu$ , C-H alifático); 1650 d, 1570 d( $\nu$ , C=C furano); 1450 m( $\delta$ , C-H alquilo); 1250, 1100 i( $\nu$ , C-O); 980, 890, 730; m( $\delta$ , C-H furano).

RMN: 1.4 (m, 4H; metilenos 5,6); 1.85 (d, J= 1Hz, 3H; Me en C-3) 2.37 (m, 4H, metilenos 4,7); 6.9 (m, 1H; H $\alpha$  furano).

3-fenil-furano. 44

Siguiendo la técnica G-2; 460 mg (2.8 mmoles) del compuesto 34 se hicieron reaccionar con 4.9 ml (8 mmoles) de DIBAL, produciendo 256 mg del furano 44 (62% de rendimiento) en forma de líquido viscoso de coloración amarillo rojizo.

ir: 3050 d( $\nu$ , C-H furánico); 3010 d( $\nu$ , C-H fenilo); 1610 d( $\nu$ , C=C aromático); 1510 m( $\nu$ , C=C aromático); 1160, 1100, 1030; m( $\nu$ , C-O); 870 m( $\delta$ , C-H furano); 750, 690; i( $\delta$ , C-H fenilo mono sustituido).

RMN: 6.7 (m, H $\beta$  furano); 7.35 (m, 6H; 5H fenilo, 1H $\alpha$  furano); - 7.73 (m, H $\alpha$  furano).

2,3-difenil-5-metil-furano. 45

En un matríz de dos bocas en atm. de N<sub>2</sub> y septum de hule, se colocan 200 mg del compuesto 35 disueltos en THF, a 0°C se adicionan lentamente 0.8 ml de bromuro de fenil magnesio (1.3 Eq.) Después de una hora y media en agitación se agregaron 2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% manteniendose en agitación durante 20 min.. Se extrae con AcOEt y se lava con pequeñas porciones de agua saturada de sal hasta pH 7-8, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora. El producto crudo se pasa a través de una columna de florisil obteniendose 53 mg de 45 (20% de rendimiento).

ir: 3030 d( $\nu$ , C-H aromático); 2900 m, 2850 d( $\nu$ , C-H alifático) 1950, 1890, 1810; d (sobretonos aromáticos); 1610 i, 1580 d, - 1500 m( $\nu$ , C=C aromático); 1380 m( $\delta$ , C-H metilo); 1125, 1070, - 1025, 1000; d( $\nu$ , C-O); 950, 910; d( $\delta$ , C-H furano); 760 i, 690 - i( $\delta$ , C-H fenilo monosustituido).

RMN: 2.4 (s, 3H; Me en C-5); 6.2 (m, 1H; H $\beta$  furano); 7.4 (m, - 10 H; H aromáticos de los fenilos).

2-butil-3-fenil-5-metil-furano. 46

200 mg de 35 se colocaron en un matr az de dos bocas (atm. de  $N_2$  y septum de hule) y a  $-20^\circ C$  se agregó lentamente 1 ml de n-butillitio (1.4 Eq.) manteniendose en agitación durante 30 min luego se dejó a T.A. para finalmente adicionar 3 ml de ácido sulfúrico al 10%. Se extrajo con  $CHCl_3$ , éste se lavó con agua y se evaporó en rotavapor. Se purificó en columna de florisil obteniendose 71 mg de 46 (29% de rendimiento).

ir: 3010 d( $\nu$ , C-H aromático); 2900, 2840; i( $\nu$ , C-H alifático); 1650 d( $\nu$ , C=C furano); 1610, 1580, 1500; d( $\nu$ , C=C aromático); 1450, 1380; m( $\delta$ , C-H alifático); 1100-1000 m( $\nu$ , C-O); 760, 690 m( $\delta$ , C-H aromático).

RMN: 0.9-1.2 (m, 6H,  $CH_3CH_2CH_2$ ); 2.32 (s, 3H; metilo C-5); 2.7 t, J= 6Hz, 2H; n-Pr- $CH_2$ -Ar); 6.05 (s, 1H; H $\beta$  furano); 7.3 (m, 5H fenilo).

2-butil-5-fenil-3-metil-furano. 47

Dentro de un matr az de dos bocas en atm. de  $N_2$  se colocaron - 200 mg del compuesto 31 disueltos en THF seco y se inyectó 1 ml de nBuLi a  $-20^\circ C$  permaneciendo durante 45 min en agitación; luego se adicionaron 3 ml de  $H_2SO_4$  al 10% agitandose 30 min. más. Se extrajo con AcOEt, lavandose con agua saturada de sal hasta pH neutro, se secó y evaporó. Se purificó por placa (hexano-Ac OEt, 70:30) para obtener 84 mg del producto puro 47 (34% rendimiento).

ir: 3020 d( $\nu$ , C-H aromático); 2900, 2850; i( $\nu$ , C-H alifático); 1610, 1580, 1500, 1460; d( $\nu$ , C=C aromático); 1450, 1380; m( $\delta$ , C-H alifático); 1150-1030 m( $\nu$ , C-O); 870 m( $\delta$ , C-H furano); 750 y 690; i( $\delta$ , C-H aromático).

RMN: 0.9 (t, J= 6Hz, 3H;  $CH_3$ -nPr-); 1.4 (m, 4H;  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ -); 2.0 (s, 3H;  $CH_3$  en C-3); 2.6 (t, J= 6Hz, 2H; nPr- $CH_2$ -Ar); 7.3

(m, 6H; 5H fenilo, 1H furano).

N-fenil-2-metil-4-propil-pirrol. 48

Ha sido preparado al hacer reaccionar 0.3 g del compuesto 33 - (2 mmoles) disueltos en THF anh. en atm. de N<sub>2</sub> y septum de inyección (en un matr az de dos bocas); con 2.2 ml (4 mmoles) de DIBAL a -20<sup>o</sup>C permaneciendo en agitación durante 2 hrs.. A esta misma temperatura se adicionan 255 mg (2 mmoles) de anilina rección destilada y se calienta a reflujo en atm. de N<sub>2</sub>. El curso de la reacción se sigue por ccf (Hexano-AcOEt, 80:20, yodo) - hasta desaparición de la materia prima. Se enfria a T.A. y se adiciona agua, se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con peque nas porciones de agua saturada de sal hasta pH neutro y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.. Se evapora a sequedad y se purifica por ccf (hexano-AcOEt, 80:20). Se obtienen 255 mg de 48 (60% de rendimiento). El producto es un líquido viscoso de color amarillo.

ir: 3010 d(∨, C-H aromático); 2940, 2900, 2850; i(∨, C-H alifático); 1600, 1500; i(∨, C=C fenilo); 1450, 1380; m(∫, C-H alifático); 1140-1030 m(∨, C-N); 750, 690; i(∫, C-H aromático monosustituido).

RMN: 1.0 (t, J= 7Hz, 3H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 1.6 (sextuplete, J= 7Hz, 2H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 2.2 (s, 3H; metilo en C-2); 2.5 (t, J= 7Hz, 2H; Et- $\text{CH}_2$ -Ar); 5.85 (m, 1H, H(β pirrol)); 6.5 (m, 1H; H(α pirrol)) 7.31 (s, 5H; fenilo).

## CONCLUSIONES

- 1.- Se desarrolló experimentalmente un nuevo método sintético convergente, para la obtención de furanos adecuadamente sustituidos, a través de una secuencia de reacciones que incluye - la preparación de  $\alpha$ -hidroxilactonas y los butenóidos correspondientes.
- 2.- Se subraya la importancia de las  $\alpha$ -hidroxilactonas como intermediarios clave para la preparación de furanos sustituidos, incluyendo los furanos 3-sustituidos, particularmente difíciles de obtener por otros métodos.
- 3.- Se discuten las ventajas de este método en comparación con los ya existentes; destacando lo accesible de las materias primas y el número reducido de pasos que involucra.
- 4.- Se discute la espectroscopía de 'ir' y RMN de algunos de los compuestos obtenidos estableciendo las estructuras correspondientes.
- 5.- Se ejemplifica la preparación de pirroles N-sustituidos a través del mismo método abriendo nuevas perspectivas para su empleo.
- 6.- Se informa la síntesis de los siguientes compuestos:
  - Las iminolactonas preparadas fueron: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, mismas que no han sido informadas anteriormente en la literatura.
  - De las  $\alpha$ -hidroxilactonas mostradas en la tabla I, las 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 no se han preparado con anterioridad.

- Con excepción del compuesto 36, todos los demás butenolidos preparados (ver Tabla II), ya han sido descritos en la literatura.
- Todos los lactoles obtenidos: 37, 38, 40, 41, 42 no han sido anteriormente preparados.
- Los furanos sintetizados y no informados en la literatura fueron: 45, 46 y 47.
- Así también se ha preparado el pirrol 48.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Goumdachari, T.R., J. Indian Chem. Soc. 45, 1063 (1968).
- 2.- Wong, C.F., et al, J. Org. Chem. 35, 517 (1970).
- 3.- Dunlop, P. "The Furans", Pag 30-39, Reinhold, N.Y. (1953).
- 4.- Noxlin, G. J. Am. Chem. Soc. 72, 5754 (1950).
- 5.- Kornfeld, E.C. and Jones, R.G., J. Org. Chem. 19, 1671 (1954).
- 6.- a) Heilbron, I.M., et al, J. Chem. Soc. 54 (1946).  
Ibid, 1586 (1947).  
b) March, J. "Advanced Organic Chemistry", Pag 781, McGraw-Hill-Kogakusha, (1968).
- 7.- Bosshard, P. and Eugster, C.H. "Advances in Heterocyclic Chemistry" V.7, Pag 393-94, Academic Press, N.Y. (1966).
- 8.- Ibid. Pag 383.
- 9.- Millar, D., J. Chem. Soc. (C) 12 (1969).
- 10.- Cornforth, J.W., J. Chem. Soc. 1310 (1958).
- 11.- Harris, T.M., et al, Tetrahedron Lett. 1427 (1968).
- 12.- Garst, M.E. and Spencer, T.A., J. Am. Chem. Soc. 95, 250 (1973).
- 13.- Ireland, R.E. and Marshall, J.A., J. Org. Chem. 27, 1615 (1962).
- 14.- a) Bell, R.A. and Fetizon, M., Can. J. Chem. 54, 141 (1976)  
b) Devon, TK. and Scott, A.I. "Handbook of Naturally Occurring Compounds", V. II, Pag 187, Academic Press, N.Y. (1972).  
c) Corey, E.J., Pure Appl. Chem. 14, 19 (1967).
- 15.- Nakahara, Y., et al, Agr. Biol. Chem. 38, 2243 (1974).
- 16.- Kondo, K. and Matsumoto, M., Tetrahedron Lett. 391 (1976).
- 17.- Kondo, K. and Matsumoto, M., Chem. Lett. 701 (1974).
- 18.- Rio, G. et Berthelot, J., Bull. Soc. Chim. Fr. 1664 (1969).
- 19.- Mukaiyama, T. et al, Chem Lett. 527 (1975).
- 20.- Taguchi, T. et al, Chem. Lett. 853 (1975).
- 21.- Bossherd, P. and Eugster, C.H. "Advances in Heterocyclic Chemistry" V.7, pag 388, Academic Press, N.Y. (1966).
- 22.- Fétizon, M. et Karanger, P., Bull. Soc. Chim. Fr. 1311 (1957).

- 23.- Morel, Th. and Verkade, P.E., Rec. Trav. Chim. 70, 35 (1951).
- 24.- Elderfield, R.C., "heterocyclic Compounds" Pag 134, J. Wiley N.Y. (1950).
- 25.- Brent, D.A., J. Org. Chem. 35, 135 (1970).
- 26.- Ohlsen, S.R. and Turner, S., J. Chem. Soc. (C) 1632 (1971).
- 27.- Grigg, R. and Jackson, J.L., J. Chem. Soc. (C) 552 (1970).
- 28.- Garst, M.E. and Spencer, T.A., J. Org. Chem. 39, 584 (1974).
- 29.- Takahashi, S., Synth. Commun. 6, 331 (1976).
- 30.- Minato, H. and Nagasaki, T., Chem. Ind. 899 (1965).
- 31.- Rao, Y.Sh., Chem. Rev. 64, 353 (1964).  
Rao, Y.Sh., Chem. Rev. 76, 625 (1976).
- 32.- Stork, G. and Maldonado, L.A., J. Am. Chem. Soc. 93, 5286 (1971)
- 33.- Cavallito, C.J. et al, J. Am. Chem. Soc. 68, 2332 (1946).
- 34.- Ibid. 67, 1991 (1945).
- 35.- Comunicación personal del Dr. Luis Angel Maldonado.
- 36.- Klaren-de Wit, M. et al, Rec. Trav. Chim. 90, 1207 (1971).
- 37.- Nathan, J. y Diaz, E. "Introducción a la RMN" Pag 40, Limusa-Wiley (1970).
- 38.- Muñoz M., Heber "Nueva síntesis de butenólidos" Tesis Maestría D.E.S. Fac. Química UNAM (1977).
- 39.- Greene, A.E., et al, Tetrahedron Lett. 3375 (1972).
- 40.- Grieco, P.A., et al, J. Org. Chem. 40, 542 (1975).
- 41.- Fétizon, M. et Guy, J., Compt. Rend. 247, 1182 (1958).
- 42.- Harris, C.M. et al, J. Org. Chem. 39, 72 (1974).
- 43.- Corey, E.J. and Seebach, D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 1075 (1965).
- 44.- Cava, M.P. and VanMeter, J.P., J. Org. Chem. 34, 538 (1969).



QUÍMICA  
D. E. PG.