

Investigación

Estudio Sintético de Furanoeremofilanos. Síntesis de la 13-Nor-9-oxoeuryopsina

José Agustín Guzmán,^{1*} Esther García,¹ Virgilio Mendoza,¹ Damaristelma de Jesús¹
y Luis Ángel Maldonado^{2*}

¹ Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, UMSNH, Edificio B-1, Ciudad Universitaria, 58030 Morelia, Mich.;
Tel. (443)-326-5790; E-mail: guzbar@zeus.umich.mx

² Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, 04510 México,
D.F.; Tel. 5622-4428; E-mail: lammg@servidor.unam.mx

Recibido el 10 de septiembre del 2004; aceptado el 26 de octubre del 2004

Dedicado a la memoria del doctor Raymundo Cruz Almanza

Resumen. En este artículo describimos una estrategia diseñada para la síntesis del esqueleto básico de los furanoeremofilanos, los cuales constituyen la clase más abundante entre los furanosesquiterpenos. Las etapas clave son la doble alquilación regio- y estereoselectiva de una enona (difuncionalización vecinal en tándem) y la construcción del anillo central mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática intramolecular. Para demostrar la factibilidad de nuestra propuesta, sintetizamos el norfuranoeremofilano **1** en 8 etapas, utilizando como materias primas 2-metil-2-ciclohexenona y 3-furaldehído.

Palabras clave: Síntesis de furanoeremofilanos, 13-nor-9-oxoeuryopsina, difuncionalización vecinal en tándem.

Abstract. In this paper we describe a strategy designed for the synthesis of the basic skeleton of furanoeremophilanes, the most abundant class of furanosesquiterpenes. The key steps in the synthetic scheme involve a regio- and stereoselective double alkylation of an enone (tandem vicinal difunctionalization) and construction of the central ring *via* an intramolecular electrophilic aromatic substitution. To demonstrate this approach, we synthesized the norfuranoeremophilane **1** in 8 steps, starting from 2-methyl-2-cyclohexenone and 3-furaldehyde.

Key words: Furanoeremophilane synthesis, 13-nor-9-oxoeuryopsin, tandem vicinal difunctionalization.

Introducción

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

La interesante estructura de estos compuestos, así como las actividades biológicas mostradas por algunos de ellos, ha atraído la atención de muchos químicos sintéticos, de tal forma que se han descrito en la literatura algunas estrategias

exitosas para su síntesis [4-9]. Por otro lado, desde el punto de vista estereoquímico, la dificultad más importante para la síntesis de la estructura básica de los furanoeremofilanos radica en el control de la configuración relativa *syn* de los metilos unidos a C-4a y C-5 del sistema tricíclico.

Para demostrar la factibilidad de una estrategia sintética que podría ser utilizada para la preparación de varios furanoeremofilanos de origen natural, en este trabajo presentamos la síntesis de (4a*R**, 5*S**)-4a,5-dimetil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-nafto[2,3-b]furan-9-ona (**1**), compuesto que posee la mayoría de las características estructurales de estos productos naturales. La etapa clave consistió en una alquilación-hidroalquilación regio- y estereoselectiva en tándem sobre la 2-metil-2-ciclohexenona, mediante la cual se logró el establecimiento y control de la configuración relativa de dos centros estereogénicos.

Resultados y discusión

La preparación regioselectiva de cetonas α,β -disustituidas ha sido un objetivo sintético importante, debido a que dicho agrupamiento se encuentra frecuentemente en productos de origen natural. Uno de los procedimientos más convenientes para lograrlo consiste en la adición conjugada de un organocuprato a una cetona α,β -insaturada y atrapar *in situ* el enolato así formado con un electrófilo apropiado [10] (Esquema 1). El enor-

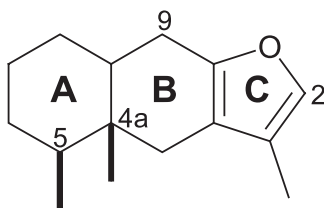
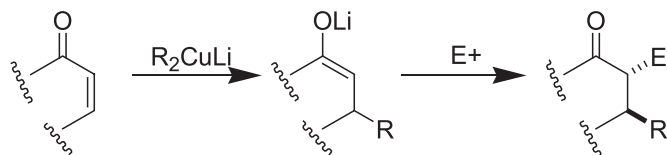
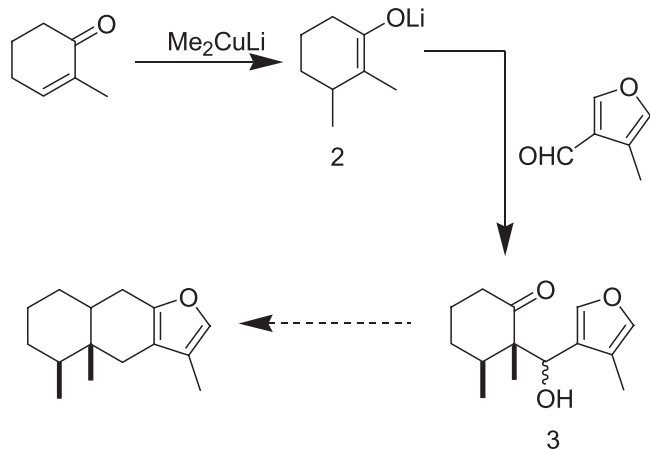


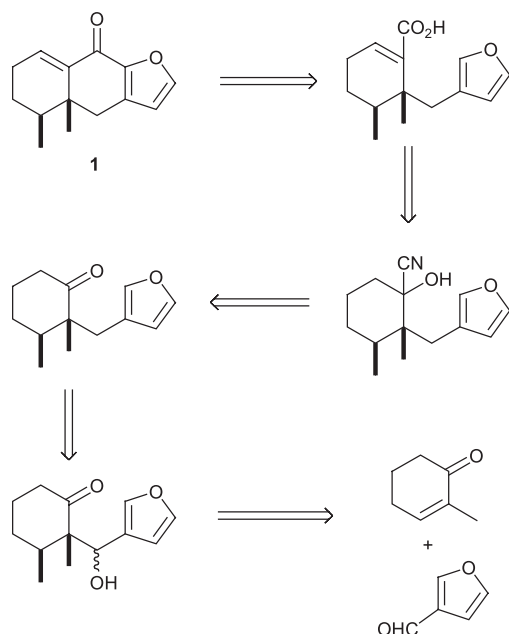
Fig. 1. Estructura básica de los furanoeremofilanos.



Esquema 1. Difuncionalización vecinal en tándem de una enona.



Esquema 2. Estrategia para la síntesis de furanoeremofilanos.



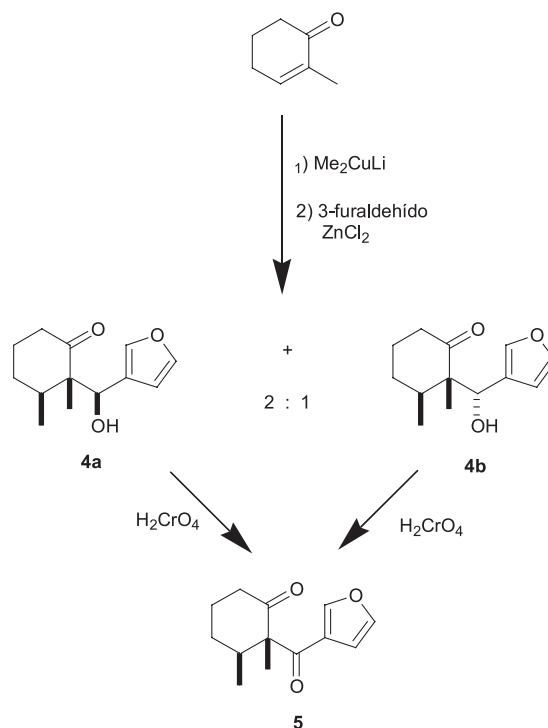
Esquema 3. Retrosíntesis de 10-nor-9-oxoeuryopsina (1).

me potencial sintético de esta secuencia (difuncionalización vecinal en tándem) se ha hecho evidente en su aplicación como etapa importante, en la síntesis de productos naturales como prostaglandinas [11], sesquiterpenos [12] y esteroides [13], entre otros.

Basados en este proceso, diseñamos una estrategia para la síntesis del esqueleto básico de los furanoeremofilanos en la cual el enolato **2**, generado por la adición conjugada de dimetilcuprato de litio a 2-metil-2-ciclohexenona, puede ser atrapado con el 4-metil-3-furaldehído produciendo el cetol **3** (Esquema 2). De esta manera, si como ocurre en procesos similares, los dos grupos que se adicionan consecutivamente a la enona quedan situados en lados opuestos [10], esto dará como resultado que los dos metilos presenten una orientación *syn*, tal y como se indica en **3**. Finalmente, la formación del sistema tricíclico completaría la secuencia sintética.

La 9-oxoeuryopsina es un furanoeremofilano típico aislado de varias especies de *Euryops* y *Senecio* [14, 15] y, a fin de someter a prueba la estrategia diseñada, decidimos intentar la síntesis del derivado 13-nor-9-oxoeuryopsina **1**, cuyo análisis retrosintético se muestra en el Esquema 3. La razón de seleccionar como objetivo sintético un norfuranoeremofilano en lugar de un producto natural, residió en la disponibilidad comercial del aldehído furánico requerido como materia prima.

Después de optimizar algunas variables de reacción, logramos controlar y reproducir el curso de la primera y fundamental etapa de la síntesis (Esquema 4), consistente en la adición conjugada de dimetilcuprato de litio (2 eq. molar, -5

Esquema 4. Preparación de los cetoles **4a**, **4b** y su relación estereoquímica.

°C, 0.5 h) sobre la 2-metil-2-ciclohexenona [16] y atrapar el enolato con 3-furaldehído (1.5 eq. molar, -5 °C, 0.25 h). Esta secuencia produjo en buen rendimiento (86%) una mezcla estereoisomérica de los cetos 4a y 4b en relación 2:1, fácilmente separables por métodos cromatográficos.

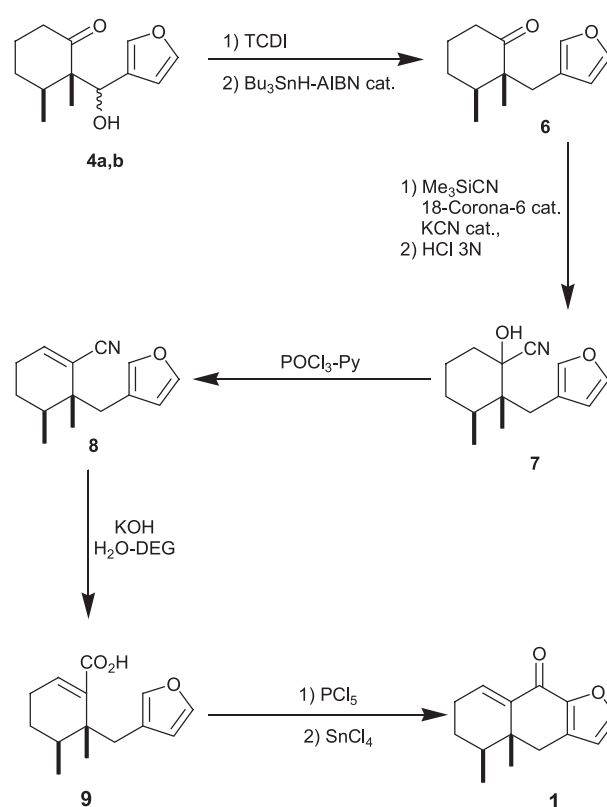
Las estructuras de estos cetos fueron determinadas mediante las técnicas analíticas usuales y su relación epimérica fue inferida por la oxidación de cada diastéromero a la misma β -dicetona 5 (Esquema 4).

La configuración relativa *syn* de los dos grupos metilo fue establecida de manera inequívoca en un trabajo previo [17] a través del análisis de difracción de rayos-X del cetol estereomérico cristalino 4b, pf 87-88 °C.

La siguiente transformación consistió en la sustitución del grupo alcohol por hidrógeno de los cetos 4a y 4b al mismo compuesto 6. Aunque en la literatura están descritos numerosos métodos para lograr este tipo de desoxigenaciones [18], la aplicación de algunos de estos procedimientos a nuestro caso particular no fue satisfactoria y sólo condujo a productos de procesos retroaldólicos o mezclas complejas. Finalmente, pudimos llevar a cabo esta desoxigenación utilizando el método de Barton-McCombie [19]. Así, el tratamiento de los cetos 4a y 4b (individualmente o como mezcla) con un exceso (2.5 eq. molar) de tiocarbonildimidazol (TCDI), seguido de la reducción del tiocarbamato producido (no caracterizado) con hidruro de tri(*n*-butil)estaño (*n*-Bu₃SnH), en presencia de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) como catalizador, produjo en rendimiento aceptable (55%) un aceite transparente y casi incoloro, el cual fue identificado como la cetona 6 (Esquema 5). La ausencia de la banda característica del grupo hidroxilo en el espectro IR y la presencia en el espectro de RMN ¹H de un sistema AB centrado en δ 2.71 (*J* = 15 Hz), asignado al metileno vecino al anillo furánico, fueron determinantes en la caracterización de 6.

Para introducir el átomo de carbono necesario para la formación del sistema tricíclico, el compuesto 6 se trató de convertir en la cianohidrina 7 con excesos de KCN y AcOH, pero sin éxito. Aparentemente factores estéricos en 6 ocasionan un equilibrio desfavorable en esta reacción reversible. Posteriormente se encontró que un procedimiento indirecto, en el cual 6 se trató con un pequeño exceso (1.5 eq. molar) de cianuro de trimetilsililo (Me₃SiCN) y cantidades catalíticas de KCN y éter 18-corona-6 en benceno a t.a. durante una hora [20], dio lugar a la correspondiente cianohidrina O-trimetilsililada, la cual fue hidrolizada en medio ácido (HCl 3N, 3 h) al α -hidroxinitrilo 7 requerido en 93% de rendimiento para los dos pasos. Debido a la presencia de un nuevo centro estereogénico, este último intermediario fue obtenido como una mezcla de dos diastéromos.

La deshidratación de la cianohidrina 7 (POCl₃/Py, 100 °C, 2 h), produjo el nitrilo α,β -insaturado 8 (70% de rendimiento) como un aceite incoloro. En su espectro IR se observó la banda característica del grupo nitrilo en 2214 cm⁻¹ con una alta intensidad, debido a su conjugación con el doble enlace del ciclohexeno. La hidrólisis de 8 en medio básico (KOH en H₂O-dietilenglicol, 72 h a reflujo) produjo el ácido carboxílico



Esquema 5. Ruta sintética para la obtención de 1.

co 9 y una fracción neutra, que aunque no se investigó, debe contener la amida intermediaria. La repetición del tratamiento básico a reflujo antes citado sobre esta fracción neutra produjo una cantidad adicional de 9 y otra fracción neutra la cual volvió a ser tratada de la misma forma. El rendimiento de 9 crudo obtenido después de estos tres tratamientos básicos fue de 72 % y se caracterizó espectroscópicamente como el éster metílico (CH₂N₂ en éter).

La última etapa de la síntesis requirió la conversión de 9 en su correspondiente cloruro de ácido (PCl₅/benceno, 5 °C→t.a., 1.25 h), seguida de una acilación intramolecular de Friedel y Crafts usando cloruro de estaño (IV) como ácido de Lewis (SnCl₄/benceno, 5 °C, 0.5 h). El producto crudo de esta secuencia de reacciones, obtenido como un aceite rojizo, se purificó por cromatografía en columna para dar cristales blancos, pf 150-151 °C (de éter-hexano). El análisis de sus datos espectroscópicos (IR, RMN ¹H y ¹³C, EM), así como su análisis elemental, fueron concordantes con la estructura de la enona tricíclica 1.

Conclusiones

La mayoría de las estrategias utilizadas para la síntesis de furanoeremofilanos, se basan en la construcción inicial del sis-

tema decalínico y la posterior introducción del anillo furánico (ruta AB→ABC) o bien en la preparación inicial de un sistema hidrobenzofuránico seguida de la construcción del anillo A (ruta BC→ABC). Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que es posible la síntesis de furanoeremofilanos, conectando inicialmente los anillos A y C del sistema tricíclico al mismo tiempo que se establece la estereoquímica relativa de los dos grupos metilo y posteriormente la construcción del anillo central por medio de una sustitución electrofílica aromática intramolecular (ruta AC→ABC).

En principio, con los ajustes necesarios en la sustitución del aldehído furánico de partida y en las reacciones necesarias para cada caso particular, la estrategia mostrada en la presente investigación debe ser de utilidad en la síntesis de un número importante de furanoeremofilanos de origen natural.

Parte experimental

Las reacciones involucrando reactivos sensibles al oxígeno y/o humedad fueron realizadas bajo atmósfera seca de argón o nitrógeno. Los disolventes fueron secados utilizando técnicas descritas en la literatura. Las purificaciones por cromatografía en columna fueron hechas por gravedad usando como adsorbente gel de sílice Merck de 70-230 mallas. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y se dan sin corregir. La espectroscopía IR fue obtenida en un equipo Perkin Elmer Spectrum One. Los espectros de RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50 MHz) se determinaron en un equipo Varian Gemini 200, usando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm relativos al TMS usado como referencia interna. Los análisis elementales fueron realizados en el Departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa. Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Hewlett Packard 5989B.

Preparación de 4a y 4b

Se agregó gota a gota una solución de 2-metil-2-ciclohexenona (1.65 g; 15 mmol) en éter anhidro (15 mL) a una solución en agitación de dimetilcuprato de litio (30 mmol) en éter anhidro (200 mL) a -5°C bajo una atmósfera de nitrógeno seco, formándose rápidamente un precipitado amarillo. Después de 0.5 h, se adicionó una solución etérea 1 M de cloruro de zinc (30 mL) y después una solución de 3-furaldehído (1.8 g; 18.75 mmol) en éter anhidro (15 mL). Se continuó la agitación por 0.25 h a -5°C y entonces la mezcla se vertió en 350 mL de una solución en agitación de NH_4Cl acuoso al 20%. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa, color azul intenso, se extrajo con éter (2×50 mL); la fase etérea reunida se lavó consecutivamente con soluciones acuosas de NH_4Cl al 10% (2×30 mL) y saturada de NaCl (2×30 mL). Después de secar (Na_2SO_4) y evaporar el disolvente orgánico, el producto crudo se separó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose 1.94 g (58%) de **4a** como un aceite incoloro y 0.93 g (28%) de **4b** como un sólido blanco cristalino, pf 87-88

$^\circ\text{C}$ (prismas de éter-hexano). **4a**: IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3479, 1694 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.35 (2H, m), 6.32 (1H, m), 4.51 (1H, sa), 2.53-2.42 (1H, m), 2.33-2.25 (1H, m), 1.95-1.76 (2H, m), 1.62-1.5 (3H, m), 1.35 (3H, s), 0.89 (3H, d, $J = 7$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 219.6 (C=O), 142.8 (CH furílico), 140.6 (CH furílico), 125.8 (C furílico), 110.1 (CH furílico), 72.3 (CHOH), 55.2 (C), 39.3 (CH_2), 36.4 (CH), 29.3 (CH_2), 23.9 (CH_2), 16.6 (CH_3), 14.6 (CH_3); Anal. C 69.85 %, H 8.56 %, calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, C 70.24 %, H 8.16 %. **4b**: IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3443, 1692 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.38 (1H, m), 7.35 (1H, m), 6.42 (1H, m), 4.89 (1H, sa), 2.96 (1H, sa), 2.55-2.34 (2H, m), 2.3-2.19 (1H, m), 2.03-1.71 (3H, m), 1.63-1.53 (1H, m), 0.94 (3H, s), 0.92 (3H, d, $J = 7$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 217.1 (C=O), 142.6 (CH furílico), 140.7 (CH furílico), 125.8 (C furílico), 110.5 (CH furílico), 70.0 (CHOH), 56.6 (C), 38.9 (CH_2), 38.1 (CH), 29.2 (CH_2), 25.1 (CH_2), 15.4 (CH_3), 14.5 (CH_3); Anal. C 69.96 %, H 8.29 %, calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, C 70.24 %, H 8.16 %.

Preparación de 6.

A una solución fría (0°C) y en agitación de 0.75 g (3.38 mmol) de los cetoles **4a-4b** (solos o en mezcla) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), se le agregó en pequeñas porciones bajo atmósfera de argón, 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1.5 g; 8.43 mmol). Se dejó agitando 1 h a 0°C y después 2.5 h a t.a.. Se adicionó CH_2Cl_2 (20 mL) y HCl 1N (20 mL), se separó la fase orgánica y se lavó con HCl 1N (1×10 mL), agua (2×10 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (2×10 mL). Se secó (Na_2SO_4) y evaporó el disolvente obteniéndose un residuo aceitoso amarillo muy denso que se disolvió en tolueno seco (10 mL), se añadió AIBN (0.005 g) y se calentó a 75°C bajo atmósfera de argón. Se adicionó gota a gota hidruro de tri(*n*-butil)estaño (1.4 g; 4.83 mmol), se mantuvo la agitación y el calentamiento durante 1 h., se enfrió, filtró y evaporó el disolvente orgánico a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniendo 0.38 g (55%) de **6** como un aceite transparente, ligero e incoloro. IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1704, 1025 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.29 (1H, m), 7.19 (1H, m), 6.22 (1H, m), 3.01 (1H, d, $J = 15$ Hz), 2.42 (1H, d, $J = 15$ Hz), 2.36 (2H, m), 1.93-1.56 (5H, m), 1.04 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J = 7$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 215.4 (C=O), 142.1 (CH furílico), 141.1 (CH furílico), 120.9 (C furílico), 112.7 (CH furílico), 52.8 (C), 38.2 (CH_2), 36.8 (CH), 30.51 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.9 (CH_2), 19.1 (CH_3), 15.3 (CH_3); EMIE m/z (int. rel.): 206 $[\text{M}]^+$ (18), 81 (100). Anal. C 75.32 %, H 9.18 %, calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, C 75.69 %, H 8.79 %.

Preparación de 7.

Bajo atmósfera de argón se adicionaron 0.4 mL (3 mmol) de cianuro de trimetilsililo a una mezcla de **6** (0.4 g; 1.94 mmol), KCN (0.02 g), éter 18-corona-6 (0.02 g) y benceno (6 mL). Se agitó a t.a. durante 1.5 h, se adicionó éter (15 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (3×10 mL). Se secó (Na_2SO_4) y evaporó el disolvente orgánico obteniéndose un aceite que se disolvió en THF (5 mL). A esta solución se le adicionó HCl al 10% (5 mL) y se calentó a 66°C durante 5 h. Se enfrió, se

extrajo con éter (3×5 mL) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3×4 mL), se secó (Na_2SO_4) y evaporó el disolvente. La purificación del producto crudo por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) produjo 0.42 g (93%) de **7** como una mezcla diastereomérica. IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3514, 2936, 1027 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.50 (1H, s ancho), 7.47 (1H, m), 6.45 (1H, s ancho), 2.77 (2H, s ancho), 2.63 (1H, s), 1.90-1.43 (7H, m), 1.06 (3H, s), 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 144.4 (CH furílico), 141.5 (CH furílico), 121.5 (CN), 121.3 (C furílico), 111.9 (CH furílico), 77.3 (C), 44.6 (C), 38.8 (CH), 33.9 (CH_2), 33.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 22.1 (CH_2), 15.8 (CH_3), 10.8 (CH_3).

Preparación de 8.

Se adicionó POCl_3 (1.5 mL) a una solución fría (0°C) y en agitación de **7** (0.44 g; 1.88 mmol) en piridina seca (5 mL). La mezcla se dejó con agitación a 0°C por 0.5 h, después a t.a. por 12 h y finalmente a 105°C por 2 h. Se enfrió y se le adicionó en pequeñas porciones 15 g de hielo picado. Se extrajo con éter (4×8 mL) y la fase orgánica se lavó con HCl al 5% (1×10 mL), agua (2×10 mL) y solución saturada de NaCl (1×10 mL). Después de secar (Na_2SO_4) y evaporar el disolvente orgánico, se obtuvo un aceite rojizo que se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 12:1) produciendo 0.285 g (71%) del nitrilo insaturado **8**, aceite ligeramente amarillo. IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 2926, 2214 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.33 (1H, s ancho), 7.30 (1H, s ancho), 6.60 (1H, m), 6.32 (1H, s ancho), 2.80 (1H, d, $J = 15$ Hz), 2.62 (1H, d, $J = 15$ Hz), 2.20-1.98 (2H, m), 1.71-1.46 (3H, m), 1.09 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 146.3 (CH furílico), 142.5 (CH furílico), 140.8 (CH vinílico), 122.0 (CN), 119.8 (C furílico), 118.9 (C vinílico), 40.2 (C), 33.0 (CH_2), 31.8 (CH), 25.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.7 (CH_3), 15.4 (CH_3); EMIE m/z (int. rel.): 215 [$\text{M}]^+$ (4), 81 (100). Anal. C 77.75 %, H 8.27 %, N 6.15 %, calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$, C 78.10 %, H 7.95 %, N 6.50 %.

Preparación de 9.

Una mezcla agitada magnéticamente de **8** (0.305 g; 1.42 mmol), KOH (3.5 g), agua (8 mL) y dietilenglicol (6 mL) se calentó a la temperatura de reflujo por 72 h. Se enfrió y la solución alcalina se extrajo con éter (3×10 mL) para remover el material neutro. La fase acuosa se aciduló con HCl al 18%, se extrajo con éter (3×10 mL), la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3×10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente para dar 0.09 g del ácido insaturado **9** como un aceite naranja muy espeso. La fracción neutra indicada arriba se volvió a someter al mismo tratamiento básico caliente de hidrólisis por 72 h para dar una nueva fracción ácida y otra neutra, repitiéndose finalmente el tratamiento básico caliente una vez más sobre esta última. Se obtuvo así un total de 0.24 g de **9** crudo (72% de rendimiento) el cual fue caracterizado como su éster metílico ($\text{CH}_2\text{N}_2/\text{éter}$): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.28 (1H, m), 7.1 (1H, s ancho), 6.89 (1H, m), 6.13 (1H, s ancho), 3.74 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.59 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.11-2.01 (2H, m), 1.71-1.44 (3H, m),

1.20 (3H, s), 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 168.1 (C=O), 142.1 (CH furílico), 141.5 (CH furílico), 140.3 (CH vinílico), 121.4 (C furílico), 112.2 (CH furílico), 51.24 (CH_3), 40.1 (C), 33.5 (CH_2), 31.1 (CH), 25.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.0 (CH_3), 15.2 (CH_3); EMIE m/z (int. rel.): 248 [$\text{M}]^+$ (9), 107 (100). Anal. C 73.02 %, H 8.67 %, calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, C 72.55 %, H 8.11 %.

Preparación de 1.

Se agregó PCl_5 (0.09 g; 0.43 mmol) a una solución fría (5°C) y en agitación de **9** (0.09 g; 0.38 mmol) en benceno seco (5 mL). Después de 0.25 h la mezcla se llevó a t.a. y se mantuvo la agitación durante 1 h. Posteriormente la mezcla se enfrió a 5°C y se adicionó gota a gota una solución de SnCl_4 (0.1 mL) en benceno seco (0.5 mL). La mezcla que tomó una consistencia pastosa de color rojo-oscuro, se agitó durante 0.5 h antes de agregar consecutivamente un poco de hielo, HCl al 18% (3 mL) y éter (5 mL). Una vez separadas las fases, la acuosa se extrajo con éter (2×5 mL) y la fase etérea se lavó con HCl 1N (1×5 mL), H_2O (1×5 mL), Na_2CO_3 al 5% (3×5 mL) y solución saturada de NaCl (2×5 mL). Se secó (Na_2SO_4) y evaporó el disolvente dando un aceite rojizo oscuro que se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1) para dar 0.05 g (62%) de **1** como un sólido blanco, pf $150\text{--}151^\circ\text{C}$ (de éter-hexano). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 1656, 1609 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.61 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 4$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.91 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.61 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.34-2.25 (2H, m), 1.87-1.53 (3H, m), 1.02 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.03 (3H, s); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 176.0 (C=O), 148.1 (CH furílico), 147.0 (C furílico), 142.5 (C furílico), 137.1 (CH vinílico), 136.9 (C vinílico), 112.1 (CH furílico), 40.5 (C), 39.7 (CH), 35.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 20.2 (CH_3), 15.5 (CH_3); EMIE m/z (int. rel.): 216 [$\text{M}]^+$ (100), 201 (61). Anal. C 77.42 %, H 7.17 %, calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$, C 77.74 %, H 7.45 %.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo financiero otorgado a este trabajo por la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH. Se agradece también a la Q.F.B. Concepción Armenta y al Q.F.B. José L. Salvador (UMSNH), a la Q.F.B. Rocío Patiño, a la Q. Ángeles Peña y al M.C. Javier Pérez (Instituto de Química de la UNAM) y al Departamento de Química de la UAM-Iztapalapa, por su apoyo técnico.

Referencias

- Hikino, H.; Konno, C. *Heterocycles* **1976**, *4*, 817-870.
- Torres, P.; Ayala, J.; Grande, C.; Anaya, J.; Grande, M. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1507-1513.
- Kuroyanagi, M.; Naito, H.; Noro, T.; Ueno, A.; Fukushima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4792-4797.
- Koike, T.; Takeuchi, N.; Ohta, T.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 897-899.

5. Jacobi, P. A.; Craig, T. A.; Walker, D. G.; Arrick, B. A.; Frechette, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5585-5594.
6. Yamakawa, K.; Satoh, T.; Takita, S.; Iida, T.; Iwasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3544-3552.
7. Irie, H.; Mizuno, Y.; Taga, T.; Osaki, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 25-30.
8. Miyashita, M.; Kumazawa, T.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2945-2950.
9. Tada, M.; Sugimoto, Y.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2966-2970.
10. Hulce, M.; Chapdelaine, M.J., in: *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, Trost, B.M., Ed., Pergamon, Oxford, **1991**, 237-268.
11. Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718-4726.
12. Vandewalle, M.; DeClercq, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1767-1831.
13. Ihara, M.; Takahashi, T.; Shimizu, N.; Ishida, Y.; Sudow, I.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1467-1468.
14. Bohlmann, F.; Zdero, C.; Grenz, M. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2730-2759.
15. Jakupovic, J.; Grenz, M.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2691-2693.
16. Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Org. Syntheses Coll. Vol. 4* **1963**, 162-166.
17. García, E.; Mendoza, V.; Guzmán, J. A.; Maldonado, L. A.; Hernández, S. *Acta Cryst.* **2002**, *C58*, 336-338.
18. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*. Wiley-VCH, New York, **1999**, 44-52.
19. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
20. Greenlee, W. J.; Hangauer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4559-4560.