



Las furan-2[5H]-onas ($\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas), su preparación e importancia biológica

Andrés Felipe León-Rojas, Juan Manuel Urbina-González*

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química,
Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. Apartado Postal 680002

(*) jurbina@uis.edu.co

Recibido: 07/02/2015

Aceptado: 22/04/2015

Resumen

El estudio de los sistemas heterocíclicos constituye una de las áreas más versátiles e importantes de la química orgánica. Dentro de estos, los derivados de la furan-2[5H]-ona, conocidos comúnmente como $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas, han adquirido un creciente interés en su estudio en las últimas décadas debido a que algunos de estos derivados han exhibido una importante bioactividad. En esta revisión se presenta un breve compendio sobre las diferentes metodologías de síntesis hacia el núcleo $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolídico, incluyendo la importancia biológica de las $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas en el desarrollo y descubrimiento de nuevos medicamentos.

Palabras clave: $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas, furan-2[5H]-onas

Abstract

Furan-2[5H]-ones ($\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolides): preparation and biological significance. Heterocyclic systems are one of the most versatile areas in organic chemistry. The five members oxacyclic system of furan-2[5H]-ones, commonly named as $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolides, are of scientific interest since many examples include important bioactivity. During last decades $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolides have been highly important synthetic targets, originating new developments in their construction. A short compendium about different synthetic methodologies focused into the $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolide ring formation is presented, discussing also the biological importance of these promising pharmaceutical entities.

Keywords: $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolides, furan-2[5H]-ones

Introducción

El término “*butenolida*” fue empleado por primera vez por Klobb en 1898 para denotar los compuestos que presentan en su estructura un sistema heterocíclico oxigenado insaturado de cinco miembros, perteneciente a la familia de las lactonas¹. Son muchos los sistemas de nomenclatura empleados para denotarse, por lo cual usualmente se genera gran confusión en su uso. Los más empleados son el sistema de butenolida, dihidrofuran-2-ona, butenolactona, crotonolactona y furanona^{1,2}. Este último es el sistema adoptado por el Chemical Abstract para esta serie de compuestos; sin embargo, a pesar de la existencia de una nomenclatura estandarizada, es común encontrar en la literatura química especializada el empleo del término de *butenolida*. Por lo tanto, las llamadas $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas **1** y las $\Delta^{\beta,\gamma}$ -butenolidas **2**, únicos representantes de este tipo de γ -lactonas, actualmente se denotan como furan-2[5H]-onas y furan-2[3H]-onas, respectivamente (figura 1). En ambos sistemas de nomenclatura los isómeros **1** y **2** se indican mediante la especificación de la posición del doble enlace por números o letras griegas. El isómero $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolida ($\Delta^{\alpha,\beta}$ -crotonolactona o furan-2[5H]-ona) se conoce también como “isocrotono-lactona”.

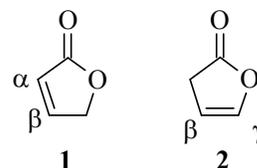


Fig. 1: Las butenolidas, furan-2[5H]-ona **1** y furan-2[3H]-ona **2**.

Preparación de $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolidas

Los derivados butenolídicos están presentes en una gran variedad de sistemas biológicos, lo cual ha originado un creciente interés en su estudio en las últimas décadas, principalmente en el área de la química sintética de productos naturales³⁻¹³. Varios reportes han cubierto gran parte del arsenal metodológico disponible para su obtención^{1,2,14-23}. En este trabajo se presenta una descripción de diversas metodologías para la preparación de $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas de potencial desarrollo investigativo en áreas de amplio impacto como la química farmacéutica y de los productos naturales.

Síntesis mediante la reacción de metátesis

La reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) se ha convertido en una herramienta sintética indispensable en la

preparación de diversos sistemas carbocíclicos y heterocíclicos²⁴⁻²⁸. Los sistemas butenolídicos son de difícil acceso por otras metodologías, en el caso de algunos productos naturales y de intermediarios clave usados en la obtención de sistemas con potencial actividad biológica²⁹⁻³². El primer reporte de la metodología de RCM en la preparación de las $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas **4** (esquema 1a) se remonta a 1998; a partir de los acrilatos **3** (derivados del alcohol alílico) y empleando el catalizador de Grubbs de primera generación **5** se logró el cierre del anillo con buenos rendimientos²⁹.

Durante los últimos años la reacción de RCM sobre sustratos análogos a **3** ha usado además los catalizadores de Grubbs de segunda generación **6-7** y el catalizador de Hoveyda-Grubbs **8** (esquema 1b)³³⁻³⁹, aun así, **5** sigue siendo el catalizador más empleado^{29,39-42}. La selección del catalizador está fuertemente influenciada por los sustituyentes presentes en los fragmentos olefínicos del sustrato **3**, *e.g.*, en presencia de sustituyentes electroattractores generalmente **5** no suele ser satisfactorio³⁵. Hasta ahora, ningún reporte presenta catalizadores de Schrock en la etapa del cierre de anillo de alil acrilatos **3** en la preparación de las butenolidas **4**. Los catalizadores de

Schrock se han empleado en secuencias de vinilación/alilación-RCM-oxidación⁴³.

Pese a todas las ventajas que ofrece la RCM, un inconveniente común es la formación de quelatos metálicos estables de seis miembros con el grupo carbonilo del acrilato que impiden la ciclación (figura 2). La estrategia propuesta por Fürstner *et al.*⁴⁴ para superar este inconveniente consistió en el uso del ácido de Lewis $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, que compite con el carbeno de rutenio por la coordinación con el carbonilo, resultando en una ciclación efectiva de **5'-8'**^{29,35}. Además, el rendimiento de la reacción tiene una gran dependencia con la concentración del sustrato (altas concentraciones suelen generar productos olefínicos diméricos procedentes de los procesos de metátesis cruzada) y con la carga catalítica (entre 0,1 – 20 mol%)^{33,40}.

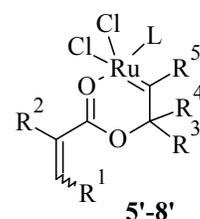
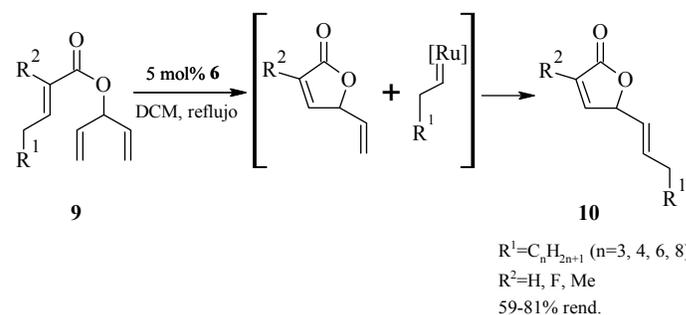


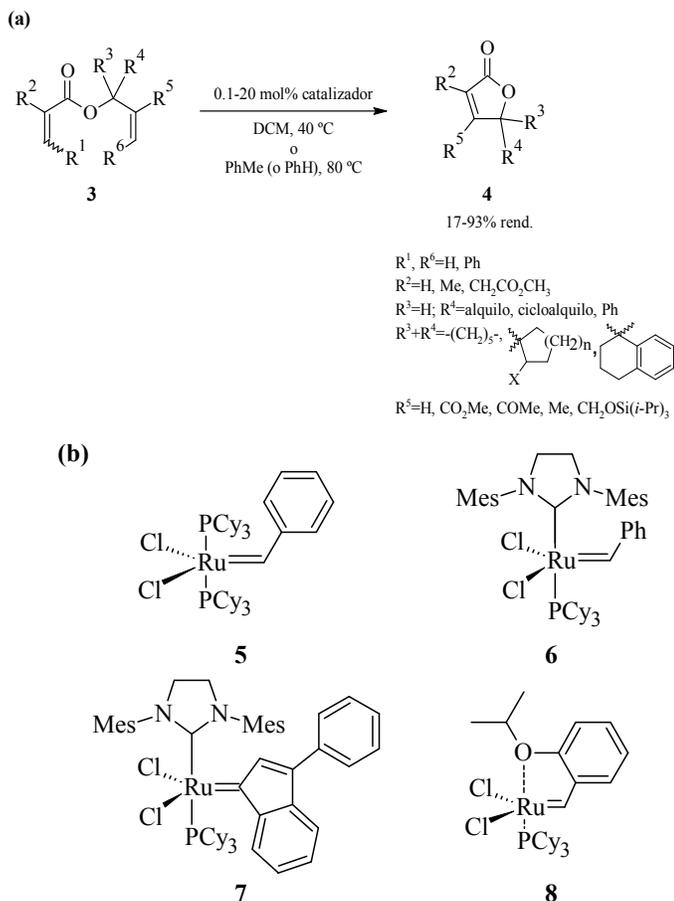
Fig. 2: Quelato metálico formado entre **3** y los catalizadores de Grubbs **5-8**^{29,33}.

En la preparación de butenolidas análogas a productos naturales, empleando catalizadores de rutenio, se destaca la reportada por Virolleaud *et al.*³⁸ en la cual mediante una doble reacción de metátesis se da el cierre de anillo y la transferencia de un grupo alqueno de **9** (esquema 2), lo que permitió en la butenolida **10** la funcionalización sobre C5 con alquenos de cadenas largas.

El proceso de metátesis cruzada (CM), implicado en la transferencia del grupo alqueno, es controlado termodinámicamente. Algunos limitantes que subyacen en este proceso son el control y predicción de la estereoselectividad del enlace doble exocíclico del nuevo compuesto generado⁴⁵. En el caso de **10**, la selectividad *E/Z* del nuevo enlace C=C de la cadena lateral favoreció la formación del isómero *E*.

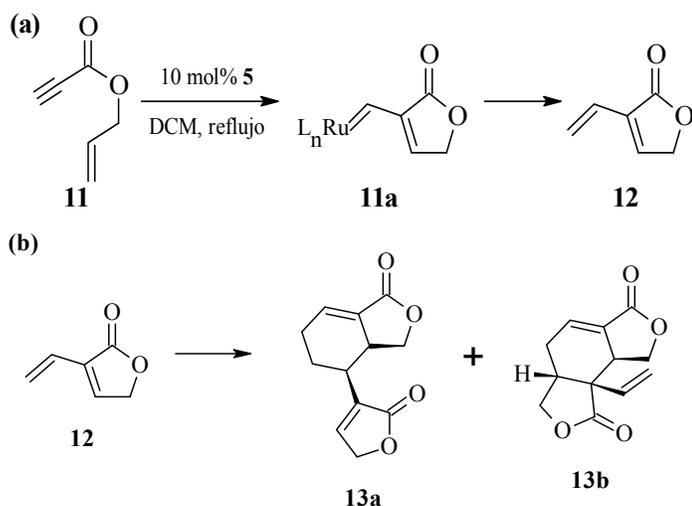


Esquema 2: Formación de butenolidas **10** por cierre de anillo por metátesis de **9** y posterior transferencia de grupo alqueno.



Esquema 1:(a) Preparación de furan-2[5H]-onas **4** por cierre de anillo por metátesis de acrilatos **3**. (b) Catalizadores más comunes en la reacción de cierre de anillo por metátesis usados en la preparación de las furan-2[5H]-onas **4**.

A diferencia de los estudios con alquenos, la RCM de eninos ha sido muy poco estudiada. Hoye *et al.* reportaron la preparación de la 2-vinilbutenolida **12** por RCM de eninos a partir del propionato de alilo **11** (esquema 3a) empleando el carbeno de rutenio **5**. La evidencia mecanística soportada en los datos de $^1\text{H-RMN}$ indica que la reacción inicia por la coordinación de **5** con el fragmento alílico de **11**; la posterior interacción del intermediario **11a** con **11** conduce a la generación de **12**. Sin embargo, un problema presentado por el compuesto **12** es que procede a dimerizarse, incluso a temperatura ambiente y en cortos periodos de tiempo, generando los aductos **13a** y **13b** (esquema 3b)⁴⁶.



Esquema 3: (a) RCM del enino **11** catalizada por **5**. El porcentaje de conversión de **11** a **12** es cuantitativo⁴⁶. (b) Formación de los aductos **13a** y **13b** por reacción de Diels-Alder de **12**.

Síntesis mediante la reacción con iluros de fósforo

Otra metodología sintética bastante empleada como paso clave en la preparación del núcleo de las $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas es la reacción de Wittig en su versión intramolecular. Dentro del conjunto de reactivos empleados se destaca el iluro acumulado **14**, desarrollado por Matthews y Birum⁴⁷ y ampliamente utilizado por Bestmann^{48,49}, al punto que el trifenilfosforacetil iluro **14**⁵⁰⁻⁵⁴ se conoce también como el "iluro de Bestmann"⁵⁵. Los iluros **15-17**⁵⁶⁻⁵⁹, a diferencia del altamente reactivo **14**, son iluros conjugados con grupos atractores de electrones que estabilizan los intermediarios (las betaínas o los oxafosfetanos) formados durante las reacciones de Wittig (figura 3).

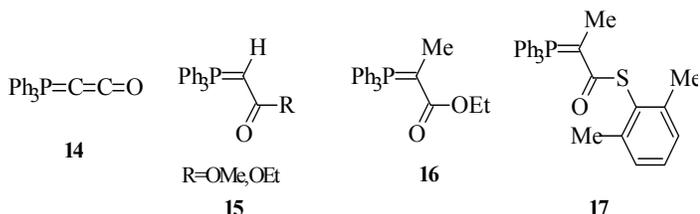
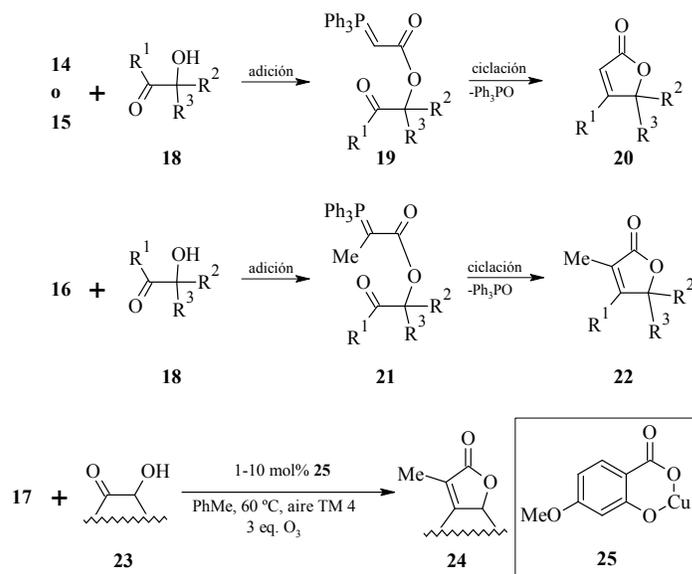


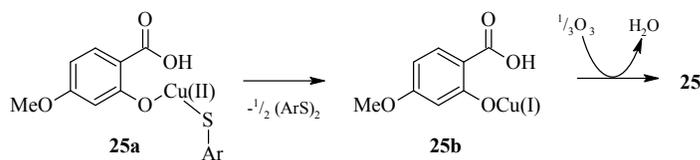
Fig. 3: Iluros de fósforo empleados en la preparación de sistemas butenolídicos por acilación y posterior ciclación intra-Wittig.

En la preparación de los derivados butenolídicos **20**, **22** y **24** (esquema 4) se emplean los compuestos α -hidroxi-carbonílicos **18** y **23**, y como agentes promotores de la adición y posterior ciclación vía intra-Wittig los iluros **14-17**. La ventaja de los iluros **16** y **17** sobre **14** y **15** radica en la posibilidad de preparar butenolidas con sustitución en C3. Una clara desventaja de esta metodología es la alta tendencia del iluro **14** para reaccionar con compuestos **18** que presentan grupos ácidos adicionales al α -OH⁴⁸.

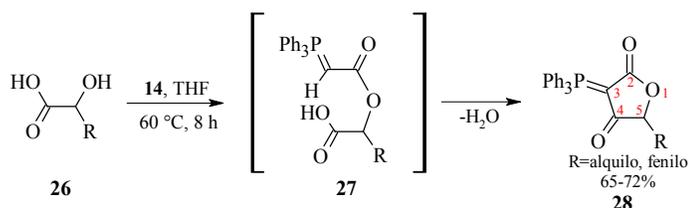


Esquema 4: Formación de butenolidas **20**, **22** y **24** por reacción en dominó de adición inicial de los iluros **14-17** al grupo α -OH de **18** o **23**, generando un acililuro intermediario (**19** o **21**), con posterior ciclación intra-Wittig.

Recientemente se reportó la primera síntesis de derivados butenolídicos bajo condiciones suaves y neutras por acilación del α -OH de **23** por el tionato de arilo (un tioléster) conjugado con un iluro de fósforo como reactivo de Wittig **17**, en una reacción catalizada por sales metálicas suaves (esquema 4); los catalizadores derivados de Cu(II) como **25** presentaron los mejores rendimientos. Un posible mecanismo para esta reacción involucra la activación inicial de **17** por el catalizador de Cu(II), generando un intermediario tipo ceteno, el cual procede a acilar al grupo hidroxilo de **23**, y posteriormente, vía intra-Wittig, generar la butenolida **24**. Esta reacción no procede sin el catalizador de Cu(II) y sin el oxígeno, esencial para la regeneración oxidativa del cobre. El Cu(II) es reducido a Cu(I) por reacción con el tiolato eliminado en la acilación de **23**, lo que genera diarilsulfuro (esquema 5)⁵⁶.



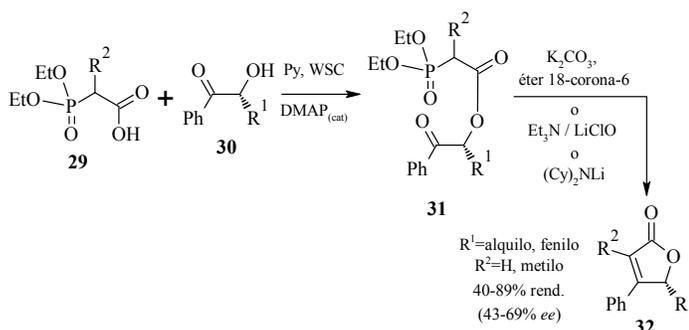
Esquema 5: Regeneración oxidativa del catalizador de Cu(II): el salicilato de cobre **25** se forma nuevamente empleando ozono como agente oxidante.



Esquema 6: Síntesis de 3-fosforanilidenfuran-2,4-dionas **28** a partir de α -hidroxiácidos **26** y el Ph_3PCCO **14**.

Por otra parte, cuando el Ph_3PCCO **14** reacciona con el ácido α -hidroxicarboxílico **26**, tiene lugar la retención de la funcionalidad del iluro de fósforo en C3, generando las 3-fosforanilidenfuran-2,4-dionas **28** (esquema 6)⁵². El agua generada en la condensación del intermediario **27** no destruye a **14**, evidencia soportada por los rendimientos de la reacción superiores a 50%.

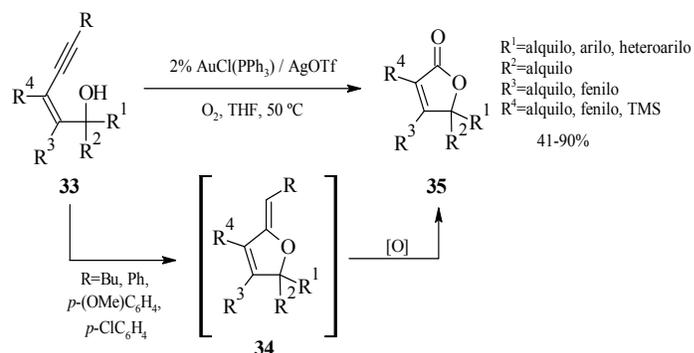
De otro lado, Krawczyk *et al.* reportaron la síntesis de butenolidas 3,4,5-trisustituidas **32** mediante la esterificación inicial con ácido fosfonoacético **29** de las α -hidroxi-cetonas quirales **30** empleando carbodiimida soluble en agua (WSC). La posterior reacción intramolecular de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) de **31**, paso en el cual se da la racemización parcial del éster, genera **32** con rendimientos entre moderados y buenos (esquema 7)⁶⁰.



Esquema 7: Formación de butenolidas **32** por esterificación y reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de las α -hidroxicetonas **30**.

Síntesis mediante la oxidación de 5-alquilidendihidrofuranos

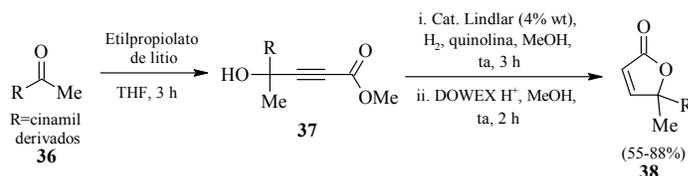
Liu *et al.* reportaron la síntesis de derivados butenolídicos **35** a partir de (*Z*)-2-en-4-in-1-oles **33** mediante una reacción sobre triples enlaces en dominó de ciclación+ruptura oxidativa, catalizada por un sistema catiónico de oro (I), con rendimientos sobresalientes (esquema 8). La presencia de un grupo alquilo o de un anillo aromático con un grupo electrodonador en R hizo la reacción más rápida, debido a la activación del doble enlace exocíclico de **34**. El mecanismo involucra la formación inicial de un intermediario (*Z*)-5-alquiliden-2,5-dihidrofurano **34** y su posterior conversión en la butenolida **35** por la reacción con oxígeno molecular, etapa en la que muy probablemente está involucrada una especie radicalaria. El alto costo del catalizador y que la reacción no proceda en su ausencia son algunos limitantes de esta metodología^{61,62}.



Esquema 8: Síntesis de las $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas **35** a partir de los (*Z*)-2-en-4-in-1-oles **33** catalizada por el sistema catiónico de oro (I) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgOTf}$.

Síntesis a partir de 4-hidroxi-2-alquinoatos de alquilo

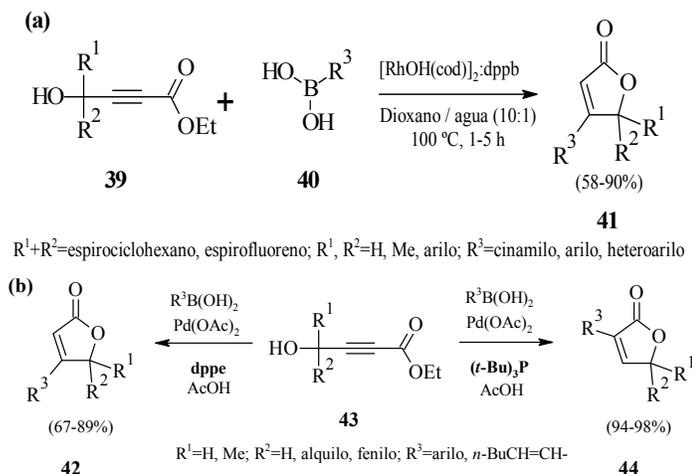
Los 4-cinamil derivados del 4-metil-4-hidroxi-2-inoato de metilo **37** se prepararon por reacción de las cinamil-metilcetonas **36** con el etilpropiolato de litio. La posterior reducción del triple enlace con el catalizador de Lindlar favorece el ataque del grupo OH sobre el carbono electrodeficiente, generando las 5-cinamil-5-metilfuran-2[5H]-onas **38** con buenos rendimientos (esquema 9). Para la preparación de los hidroxicinamil derivados **37** se requiere de la protección previa de los grupos hidroxilo libres presentes en **36**. Por emplear un alquino como sustrato este procedimiento no resulta ser adecuado para la generación de $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas sustituidas en las posiciones C3 y C4.



Esquema 9: Síntesis de 5-cinamil-5-metilfuran-2[5H]-onas **38** por reducción de alquino y posterior ciclación de los 4-hidroxi-2-alquinoatos de alquilo **37**.

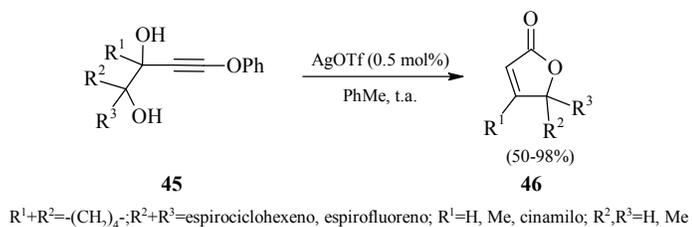
Una forma para generar las butenolidas sustituidas en las posiciones C3 o C4, análogas a **38**, involucra el uso de compuestos organometálicos y derivados de ácidos borónicos. Alfonsi *et al.* reportaron la síntesis de butenolidas 4,5-di- y 4,5,5-trisustituidas **41** con rendimientos de moderados a sobresalientes⁶³. La reacción involucra la adición inicial del organoborano **40** a 4-hidroxi-2-alquinoatos de etilo **39** catalizada por $[\text{RhOH}(\text{cod})]_2$, y la posterior lactonización (esquema 10a). El catalizador de rodio permite la adición de ácidos aril(cinamil)borónicos y compuestos análogos a enlaces múltiples C-C y C-heteroátomo de alquinos que presentan funcionalidades próximas, dando lugar a una reacción secuencial de adición-ciclación tipo Dieckmann. La reacción es altamente dependiente de las condiciones (solvente, temperatura, catalizador y concen-

tración de sustrato - esta última es la responsable de la formación de distintos subproductos como regioisómeros, derivados dibutenolídicos y tributenolídicos), una desventaja para esta metodología. La regioselectividad en la preparación de las butenolidas 4,5,5-trisustituídas **42** o 3,5,5-trisustituídas **44** puede modularse mediante factores estéricos, como lo reporta Oh *et al.* (esquema 10b)⁶⁴.



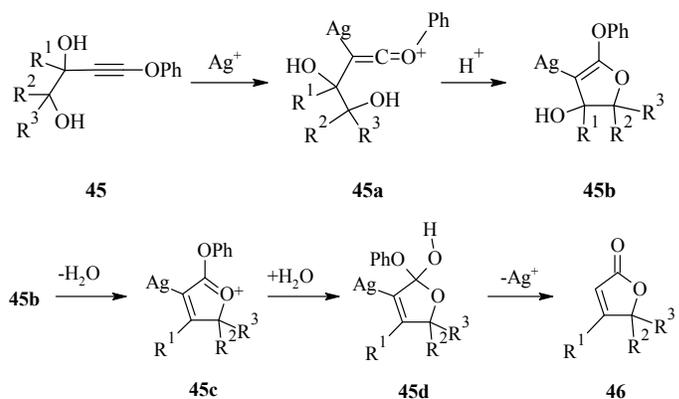
Esquema 10: (a) Síntesis de las $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas **41** por reacción de adición de organoboranos a alquinos y ciclación tipo Dieckmann de los 4-hidroxibut-2-inoatos de etilo **39**. (b) Regioselectividad en la adición mediada por el tamaño de los sustituyentes de la fosfina.

Los éteres análogos de **39** también han sido empleados en la preparación del anillo butenolídico. La reacción involucra la ciclación intramolecular catalizada por AgOTf de 4-fenoxibut-3-ino-1,2-dioles **45** bajo condiciones suaves generando las furan-2[5H]-onas 5,5-disustituídas **46** con buenos rendimientos (esquema 11)⁶⁵.



Esquema 11: Preparación de furan-2[5H]-onas **46** por ciclación intramolecular catalizada por AgOTf de 4-fenoxibut-3-ino-1,2-dioles **45**.

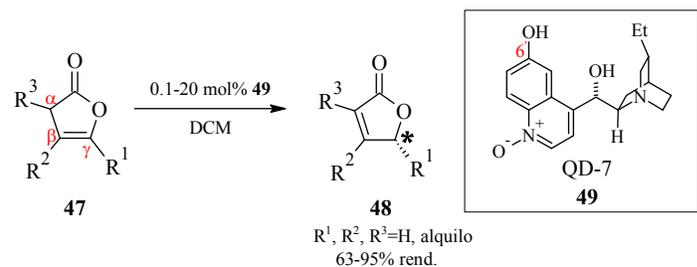
El mecanismo propuesto por Egi *et al.* para la ciclación de **45** catalizada por AgOTf involucra inicialmente la coordinación del grupo fenoxietinilo con el catión de plata generando el intermediario iónico tipo cetena **45a**, el cual es susceptible al ataque nucleofílico por el OH en C1. El dihidrofurano **45b** formado se convierte al catión oxonio **45c**. Luego, **45c** reacciona con el agua para dar el intermediario **45d** que libera un protón (generando el PhOH) y finalmente provee la γ -lactona correspondiente **46** junto con la regeneración de la especie catalítica de Ag(I).



Esquema 12: Mecanismo de reacción propuesto para la ciclación intramolecular catalizada por AgOTf de 4-fenoxibut-3-ino-1,2-dioles **45**.

Síntesis mediante otras metodologías

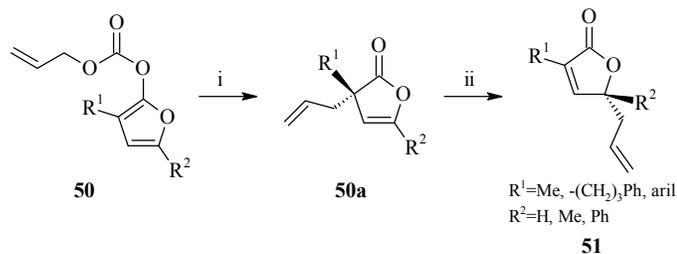
Wu *et al.* reportaron la síntesis de butenolidas **48** por isomerización olefínica enantio-selectiva de **47** catalizada por QD-7 **49** (esquema 13). Un estudio mecanístico inicial mostró que el paso determinante de la velocidad de reacción corresponde a la isomerización del doble enlace, que ocurre después de la γ -protonación, donde la quinuclidina protonada y el 6^o-OH sirven como donadores del protón. La actividad catalítica de QD-7 es críticamente dependiente de la presencia de un hidrógeno ácido en su estructura. Los compuestos **47** β,γ -disustituídos isomerizan con una disminución del rendimiento, en comparación con los compuestos γ -sustituídos y α,γ -disustituídos⁶⁶.



Esquema 13: Preparación de butenolidas **48** mediante isomerización asimétrica de **47** catalizada por **49**.

También se puede acceder al fragmento de la furan-2[5H]-ona a través de intermediarios de furan-2[3H]-onas por reacciones que involucran isomerización del doble enlace C=C por transposición. Dentro de los ejemplos más relevantes se destaca la reacción secuencial de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio (Pd-AAA de sus siglas en inglés) de alil carbonatos de 2-furanos **50** y posterior rearrreglo de Cope (esquema 14)⁶⁷. La formación de la furan-2[5H]-ona **51** a partir de **50** involucra la formación inicial de la furan-2[3H]-ona intermediaria **50a**. Sin embargo, durante esa etapa se genera también el compuesto **51**, el cual proviene más probablemente de una γ -alilación competitiva que de un rearrreglo sigmatrópico (la relación **50a/51** aumenta a medida que el sistema de solventes se vuelve más polar). Finalmente,

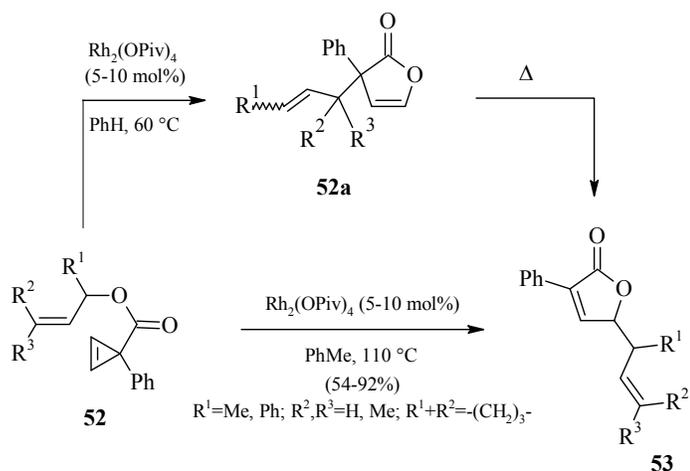
cuando **50a** se sometió a un rearrreglo de Cope asistido por microondas la reacción procedió a las furanonas **51** con rendimiento cuantitativo y sin disminución de la pureza óptica.



Condiciones y reactivos: (i) $[\text{Pd}(\text{dba})_3, \text{CHCl}_3]$ (5 mol%), (*R,R*)-DACH-fenil (10 mol%), NMP, -20°C , 3 h, 50-91% rend. (69-88% *ee*); (ii) MW (180 $^\circ\text{C}$), PhMe, 1 h, 100% rend.

Esquema 14: Generación de $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas **51** por reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio de dienolcarboxilatos cíclicos **50** y posterior rearrreglo de Cope de **50a**.

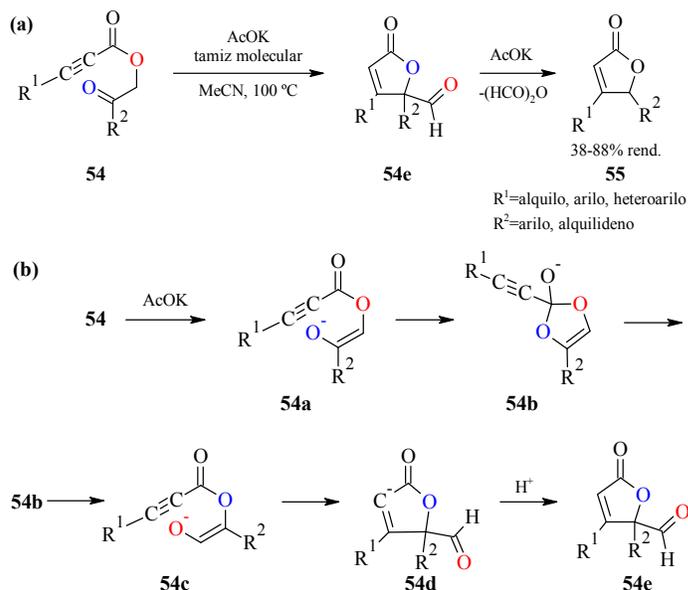
También tiene gran valor la reacción en tándem de expansión de anillo/rearrreglo sigmatrópico [3,3] de ciclopropenocarboxilatos alílicos **52** (esquema 15)⁶⁸. Mediante esta metodología se puede llevar a cabo la síntesis de $\Delta^{\alpha,\beta}$ - y $\Delta^{\beta,\gamma}$ -butenolidas únicamente cambiando el solvente (PhH o PhMe). La reacción involucra la expansión de anillo de **52** catalizada por $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$, formando un 2-(prop-2-enil-1-oxi)furano intermedio cuyo posterior rearrreglo de Claisen genera las butenolidas **52a**; un tratamiento térmico subsecuente de **52** promueve el rearrreglo de Cope (paso no catalizado por el $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$) y genera las $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas **53**.



Esquema 15: Generación de butenolidas **53** por reacción en tándem de expansión de anillo/rearrreglo sigmatrópico [3,3] de ciclopropenocarboxilatos alílicos **52**.

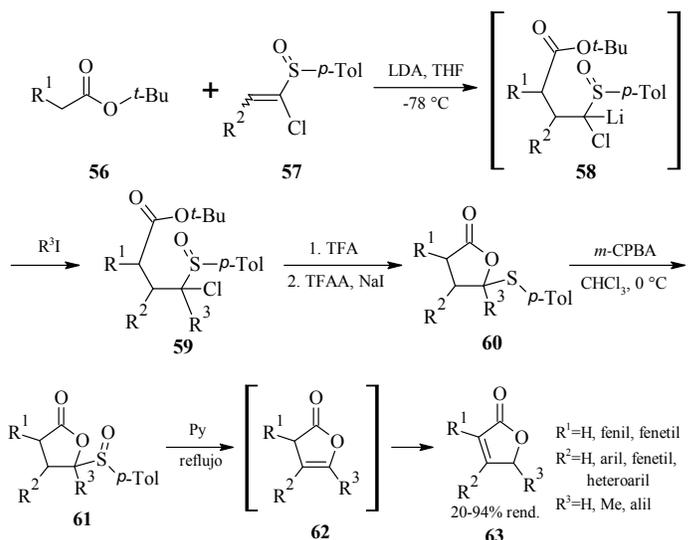
Lei *et al.* reportaron la primera síntesis de $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas 4,5-disustituidas **55** por reacción en tándem de desplazamiento de acilo/ciclación/descarbonilación de 2-alquinoatos de aroilmétilo **54** mediada por una base (esquema 16a). La reacción es susceptible a la variación de la temperatura y a la naturaleza donora/aceptora de los sustituyentes sobre el anillo aromático en R^2 . Un mecanismo posible, basado en datos de marcaje isotópico y en el análisis del producto (y de un

subproducto obtenido), involucra un reordenamiento de acilo a través de la formación inicial del enolato **54a** (esquema 16b)⁶⁹.



Esquema 16: (a) Preparación de $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas **55** por reacción en tándem de desplazamiento de acilo/ciclación/descarbonilación de **54**. (b) Enolización y desplazamiento de acilo+ciclación a la butenolida **54e**.

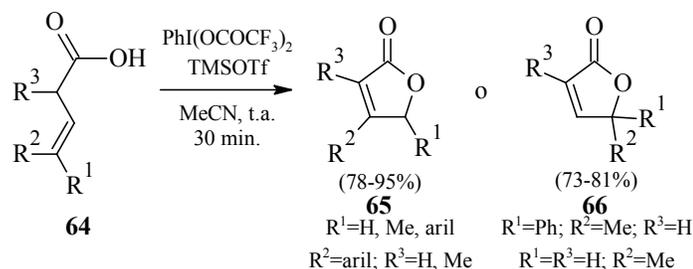
Usando una ciclación tipo Pummerer como paso clave en la reacción también se puede obtener el núcleo butenolídico a partir de *tert*-butilcarboxilatos de alquilo **56** y 1-clorovinil *p*-tolilsulfóxido **57** (esquema 17). El vinil sulfóxido **57** fue sintetizado en dos pasos a partir de aldehídos y clorometil-*p*-tolilsulfóxido, con rendimientos casi cuantitativos⁷⁰. Mediante una reacción de adición del enolato éster de litio se forma el intermediario carbaniónico de α -sulfinilo **58**, que reacciona con un yodo-alcano, formando el aducto alquilado **59**.



Esquema 17: Síntesis de $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas **63** a partir del *tert*-butilcarboxilato de alquilo **56** y 1-clorovinil *p*-tolilsulfóxido **57**.

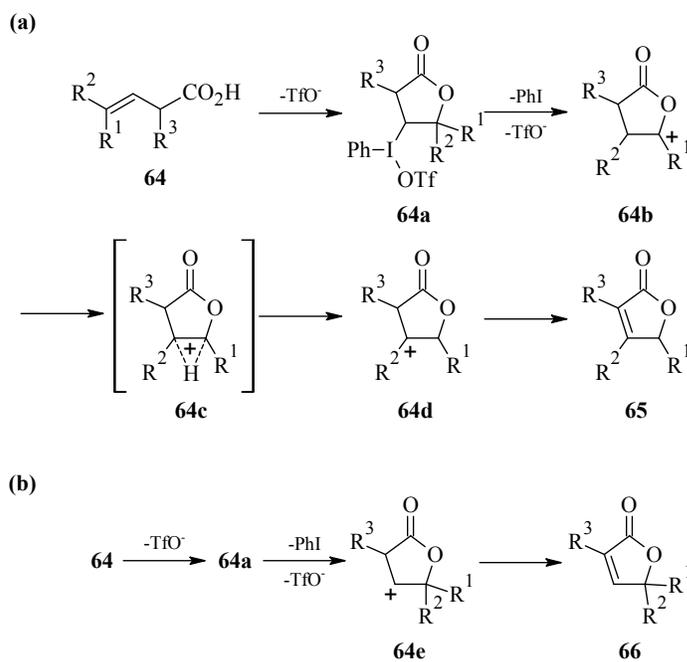
A partir de **59**, usando anhídrido trifluoroacético, se forma la γ -lactona **60** por medio de una ciclación tipo Pummerer. El posterior tratamiento oxidativo para la formación de la γ -sulfinil γ -lactona **61** y la isomerización del producto de eliminación **62** conduce a las $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas **63**. Los rendimientos son moderados en la síntesis de las butenolidas 4,5-disustituidas⁷¹.

Los reactivos hipervalentes de yodo han presentado un creciente interés en la síntesis orgánica debido a sus propiedades oxidantes, por lo cual han sido ampliamente utilizados en las transformaciones de diversos sustratos, además son compuestos ambientalmente amigables y de fácil acceso^{72,73}. En la construcción del núcleo butenolídico se han empleado diferentes reactivos de yodo (III) del tipo PhIRR' junto con el TMSOTf (esta combinación de reactivos genera la especie altamente reactiva $\text{PhI}(\text{OTf})_2$ sin la cual no se lleva a cabo la reacción) como mediadores en la ciclación oxidativa y posterior rearrreglo de los ácidos but-3-enoicos **64**, con buenos rendimientos (esquema 18)⁷⁴. La generación del producto **65** involucra la adición electrofílica inicial del yodo al doble enlace del sustrato **64**, haciendo más susceptible al ataque del grupo OH, generando el intermediario ciclado **64a**. Subsecuentemente tiene lugar la migración de arilo R^2 , que ocurre únicamente cuando R^2 se encuentra en posición *anti* respecto al grupo saliente, originando el intermediario catiónico **64b**. La migración de hidruro de **64b** a **64d**, confirmado por marcaje isotópico, y la posterior eliminación del protón α conduce al compuesto **65** (esquema 19a). Para el caso de los compuestos **66**, el mecanismo de reacción difiere únicamente en que no tiene lugar el rearrreglo de arilo R^2 , originando el intermediario catiónico **64e** (esquema 19b).

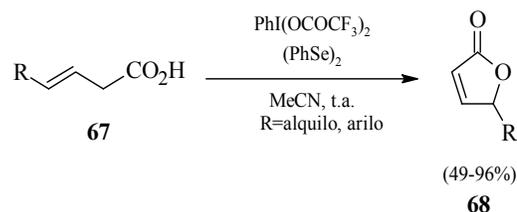


Esquema 18: Preparación de butenolidas **65** y **66** a partir de ácidos but-3-enoicos **64** mediada por reactivos de yodo (III).

Una variación de la reacción previamente representada, en la cual se emplean electrófilos de selenio, ha sido descrita por Browne *et al.* la cual condujo a las $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas γ -sustituidas correspondientes **68** con rendimientos de buenos a moderados (esquema 20)⁷⁵. El mecanismo de reacción es similar al presentado en el esquema 19b, con la única variante de tener como la especie reactiva al catión de PhSe^+ formado *in situ* a partir del $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ y $(\text{PhSe})_2$.



Esquema 19: (a) Formación del producto **65**, derivado de la ciclación oxidativa y rearrreglo de alquilo de los ácidos but-3-enoicos **64**. (b) Formación del producto **66**, derivado solamente de la ciclación oxidativa de **64**.



Esquema 20: Ciclación de ácidos but-3-enoicos **67** a $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas **68**, catalizada por $(\text{PhSe})_2$.

Importancia de las butenolidas

Los derivados de la furan-2[5H]-ona presentan un amplio espectro de actividades biológicas, tales como antiinflamatorios^{3,4}, anticancerígenos^{5,6,12,76,77}, antihipertensivos⁷, neuroprotectores^{8,78}, antifúngicos⁹, inhibidores de la glicógeno sintasa quinasa 3β ¹⁰, de la proteasa del VIH-1¹¹ y de la transactivación de la hFXR¹³, entre las más importantes. Por sus características, éste núcleo estructural suele ser empleado en desarrollo de fármacos como el Rofecoxib **69** (conocido comercialmente como Vioxx®, figura 4), una droga antiinflamatoria y analgésica con reducida toxicidad gastrointestinal, lanzada al mercado por Merck (índice de selectividad COX-1/2 de 35,8)³. El Vioxx® fue posteriormente retirado del mercado debido a que su consumo prolongado o a altas dosis está asociado con un aumento en el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares⁷⁹. Pese a esto, el estudio de sistemas análogos a **69** ha continuado, con el fin de generar compuestos que no presenten los mismos efectos adversos; *e.g.*, la furanona tetrasustituida **70**, conocida como DBU, comprobó ser un

inhibidor activo y altamente selectivo del COX-2⁴. Por otra parte, el compuesto **71** en donde la sustitución únicamente se llevó en C3 y C4, mostró propiedades hipotensivas benéficas a diferencia de **69**, además de mejorar la recuperación de la función cardiaca en una lesión de isquemia-reperfusion⁷.

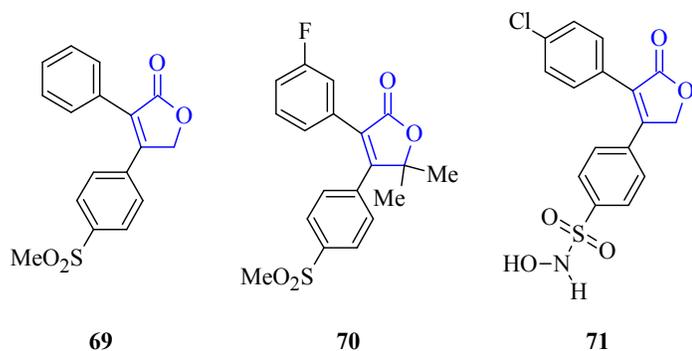


Fig. 4: Derivados butenolídicos con inhibición selectiva del COX-2.

Las butenolidas 3,4-disustituidas han sido de gran interés biomédico por su similitud estructural con la combretastatina A-4 (CA-4); la 4-(4-metoxi-3-nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-furan-2[5H]-ona **72**, sintetizada por Kim *et al.*, presentó una actividad citotóxica mayor que la desoxipodofilotoxina (DPT) contra algunas líneas de cáncer (SK-MEL-2, melanoma humano, ED₅₀=3.3 nM; MCF-7, cáncer de mama humano, ED₅₀=4.7 nM; A549, cáncer de hígado humano, ED₅₀=5.3 nM, figura 5)⁵. La reducción del grupo NO₂ en **72** incrementó su potencial anticancerígeno con valores IC₅₀ menores que los del control positivo (CA-4 y la Colchicina)⁷⁶. La 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-il)-furan-2[5H]-ona **73** se presenta como un potencial agente protector del sistema nervioso central⁸. Los estudios iniciales en astrocitos de ratas evidenciaron que **73** sobregula la expresión de la Cx43 (brecha cruce conexina 43), además de que induce el embobinamiento de los microtúbulos, la acumulación de Cx43 en las placas de las brecha cruce y, el aumento en la comunicación intercelular en la Cx43 mediante una cascada de señalización PKC-ERK.

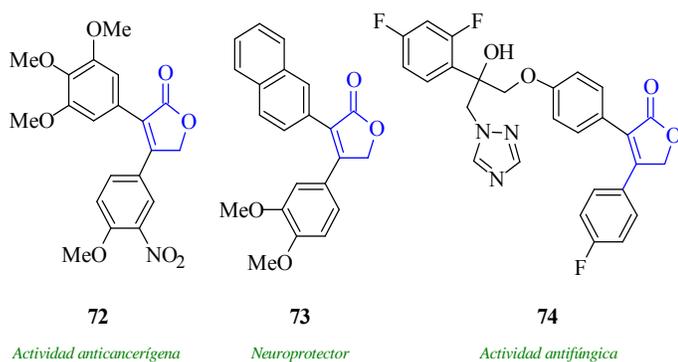
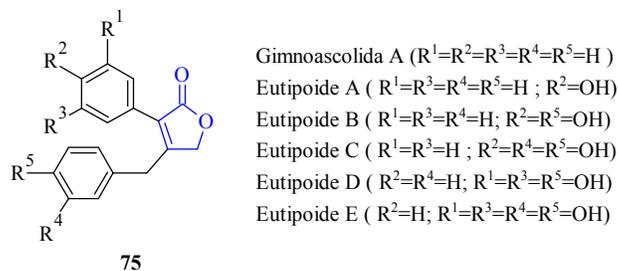


Fig. 5: Derivados butenolídicos análogos a la combretastatina A-4 con marcada bioactividad.

Por otra parte, los híbridos moleculares que presentan los farmacóforos furanona y fluconazol han probado ser potentes agentes antifúngicos: de los compuestos preparados por Borate *et al.*, **74** (figura 5) mostró una actividad similar a la del fluconazol contra las cepas de hongos *C. albicans* ATCC 24433 (MIC₅₀=0.25 µg/mL) y contra el *C. tropicalis* ATCC 750 (MIC₅₀=1 µg/mL) y, superior contras las cepas *C. glabrata* ATCC 90030 (MIC₅₀=0.5 µg/mL), *C. krusei* ATCC 6528 (MIC₅₀=8 µg/mL) y *C. neoformus* ATCC 34664 (MIC₅₀=1 µg/mL)⁹.

La Gimnoascolida A y varios análogos estructurales, que varían en la presencia o ausencia de sustituyentes hidroxílicos en los anillos aromáticos de **75**, conocidos como Eutipoides (A-E), fueron aislados del extracto de la cepa KF260 de *Penicillium sp.* del Mar del Norte (figura 6). Se determinó que los Eutipodes B-E presentaban actividad inhibitoria de la glicógeno sintasa quinasa 3β (GSK-3β), enzima involucrada en numerosas rutas de señalización y clave en el tratamiento de enfermedades tales como el Alzheimer y la diabetes tipo 2 (IC₅₀ entre 0.67 y 4.08 µM; IC₅₀ del control SB-415286=0.09 µM)¹⁰. Por otra parte, la Gimnoascolida A ha sido aislada de diversas fuentes y ha demostrado actividad moderada y selectiva contra el hongo patógeno de plantas *Septoria nodorum* (LD₉₉=13 mg/mL)⁸⁰, así como actividad vasodilatadora⁸¹.



Inhibidor de la glicogeno sintasa quinasa 3β

Fig. 6: 3-Aril-4-bencil-furan-2[5H]-onas **75** aisladas de la cepa KF260 de *Penicillium sp.*

Algunos regioisómeros de **75** han presentado un efecto positivo sobre el sistema nervioso central. Dentro de estos compuestos destacan el Puerol B **76** y las Clitorieno lactonas A-B **77**, aisladas de las raíces de la *Pueraria lobata* y la *Clitoria ternatea*, respectivamente (figura 7). El compuesto **76** presentó un efecto protector en las células PC12 contra la citotoxicidad inducida por los péptidos β-amiloides (ED₅₀=56 µM), cuya acumulación es la principal responsable de la enfermedad de Alzheimer⁷⁸.

Las Clitorieno lactonas **77** han demostrado inducir un aumento significativo en el aprendizaje y en la memoria de ratones normales y amnésicos; adicionalmente, **77** decrece de forma significativa la actividad de la acetilcolinesterasa (respecto al control), enzima responsable de la hidrólisis de la acetilcolina⁸².

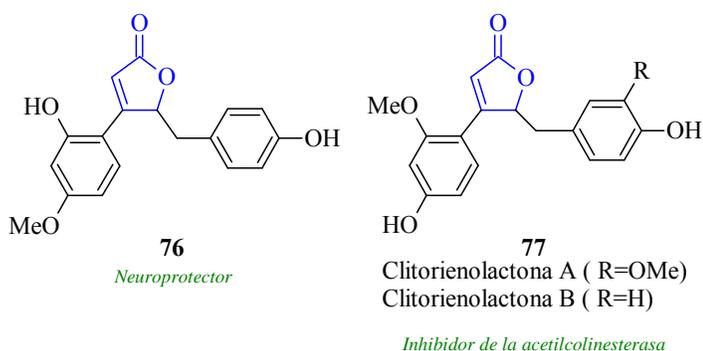


Fig. 7: Derivados butenolídicos 4,5-disustituídos con marcada bioactividad sobre el sistema nervioso central.

Otros derivados como las butenolidas 3,5-disustituídas también han presentado marcada bioactividad: *e.g.*, los compuestos naturales aislados de setas como la Ganomicina I **78** y la Fornicina A **79** (figura 8), relacionados estructuralmente y diferenciados solamente por una unidad isoprenoide, presentaron inhibición de la proteasa del VIH-1 ($IC_{50}=7.5 \mu\text{g/mL}$) y actividad anticancerígena (Hep-2, carcinoma de laringe humano, $IC_{50}=30 \mu\text{g/mL}$), respectivamente^{11,12}. Es de destacar que el fragmento isoprenoide en la posición C3 de la butenolida es una característica estructural de una amplia gama de productos naturales procedente de diversas fuentes,

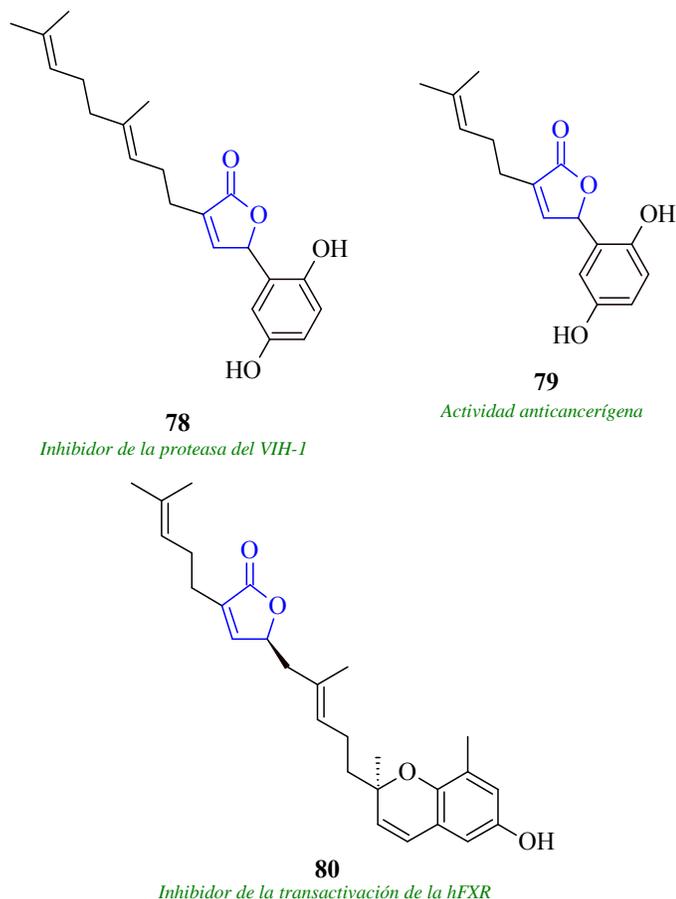


Fig. 8: Compuestos naturales que presentan el núcleo butenolídico en su estructura.

como algunos meroterpenoides aislados del tunicato marino coreano *Botryllus tuberatus*, de los cuales la tuberatolida B **80** presentó la mayor inhibición de la transactivación del receptor farnesoide X humano (hFXR) sin activación de los receptores esteroides ($IC_{50}=1.5 \mu\text{M}$; *ca.* 29 veces menor que la concentración requerida con el estándar (*E*)-gugulesterona)¹³.

La bioactividad inherente al fragmente butenolídico se evidencia en el estudio de pequeñas moléculas que no presentan similitud alguna con farmacóforos ya conocidos; se destacan las 5-metilfuran-2[5H]-onas **81**, las cuales presentaron actividad antiproliferativa significativa, en particular para el melanoma (UACC-62) y contra las células de carcinoma de ovario resistente a múltiples medicamentos (NCI-ADR/RES), respecto a la Goniotalamina (figura 9)⁶. De manera similar, la 4-(2',5'-dihidroxifenil)-furan-2[5H]-ona **82** presentó una alta toxicidad contra el melanoma murino (B16), el tumor de colon humano (HCT116) y el carcinoma epidérmico humano (A431) con IC_{50} de 0.39, 0.75 y 0.35 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, valores comparables a los de la Adriamicina⁷⁷.

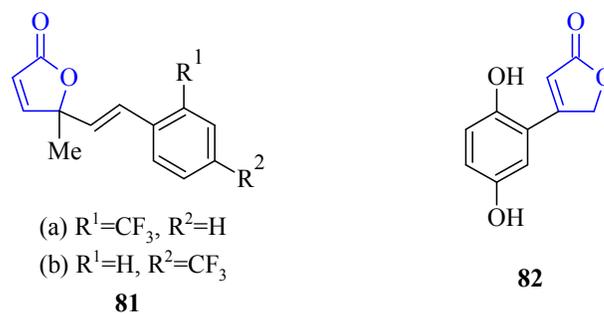
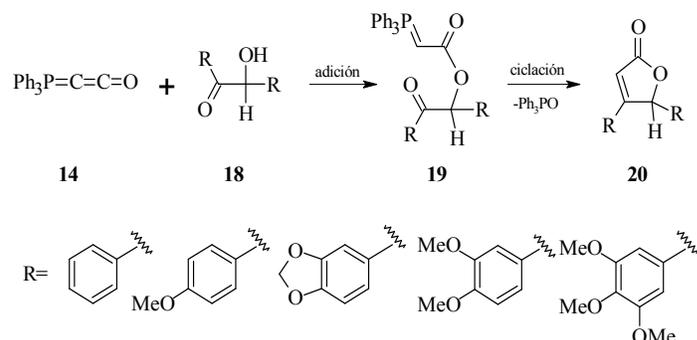


Fig. 9: Butenolidas con actividad anticancerígena de origen sintético, no análogas a la combretastatina A-4.

El interés actual por las butenolidas y su amplio espectro de bioactividad hizo que nuestro grupo de investigación iniciara la preparación de diversas butenolidas **20**, productos no reportados previamente en la literatura química, a partir de los compuestos hidroxycarbonílicos adecuados **18** y el iluro acumulado de fósforo $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ **14** (esquema 21). Estos compuestos son de alta importancia y relevancia, y se espera presenten una actividad biológica importante⁸³.



Esquema 21: Síntesis de nuevas butenolidas **20** mediante la metodología descrita por Bestmann.

Conclusiones

Durante la última década se ha desarrollado un variado grupo de metodologías para acceder al anillo de las furan-2[5H]-onas ($\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas), sistema que suele estar relacionado con diversos tipos de bioactividad; sin lugar a dudas, el gran esfuerzo sintético que se ha resumido en este artículo abre el camino hacia el desarrollo de nuevas metodologías que permitan un fácil acceso al sistema de las furan-2[5H]-onas, preferiblemente mediante la inclusión de precursores asequibles que permitan además la poli-funcionalización del núcleo butenolídico y de nuevas metodologías de síntesis que involucren también principios de la química verde.

Referencias

1. Y Rao. Chemistry of Butenolides. **Chem. Rev.**, **64(4)**, 353–388 (1964).
2. Y Rao. Recent Advances in the Chemistry of Unsaturated Lactones. **Chem. Rev.**, **76(5)**, 625–694 (1976).
3. P Rao, E Knaus. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.**, **11(2)**, 81–110 (2008).
4. D Riendeau, M Percival, S Boyce, C Brideau, S Charleson, W Cromlish et al. Biochemical and pharmacological profile of a tetrasubstituted furanone as a highly selective COX-2 inhibitor. **Brit. J. Pharmacol.**, **121(1)**, 105–117 (1997).
5. Y Kim, N Nam, Y You, B Ahn. Synthesis and cytotoxicity of 3,4-diaryl-2(5H)-furanones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **12(4)**, 719–722 (2002).
6. M Bruder, D Vendramini-Costa, J de Carvalho, R Pilli. Design, synthesis and in vitro evaluation against human cancer cells of 5-methyl-5-styryl-2,5-dihydrofuran-2-ones, a new series of goniothalamine analogues. **Bioorg. Med. Chem.**, **21(17)**, 5107–5117 (2013).
7. A Bhardwaj, S Batchu, J Kaur, Z Huang, J Seubert, E Knaus. Cardiovascular properties of a nitric oxide releasing rofecoxib analogue: beneficial anti-hypertensive activity and enhanced recovery in an ischemic reperfusion injury model. **Chem. Med. Chem.**, **7(8)**, 1365–1368 (2012).
8. P Lin, C Shen, C Liao, G Jow, C Chiu, T Chung et al. HYS-32, a novel analogue of combretastatin A-4, enhances connexin43 expression and gap junction intercellular communication in rat astrocytes. **Neurochem. Int.**, **62(6)**, 881–892 (2013).
9. H Borate, S Sawargave, S Chavan, M Chandavarkar, R Iyer, A Tawte et al. Novel hybrids of fluconazole and furanones: design, synthesis and antifungal activity. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **21(16)**, 4873–4878 (2011).
10. D Schulz, B Ohlendorf, H Zinecker, R Schmaljohann, J Imhoff. Eutypoids B-E produced by a *Penicillium sp.* strain from the North Sea. **J. Nat. Prod.**, **74(1)**, 99–101 (2011).
11. R El Dine, A El Halawany, C Ma, M Hattori. Inhibition of the Dimerization and Active Site of HIV-1 Protease by Secondary Metabolites from the Vietnamese Mushroom *Ganoderma colossum*. **J. Nat. Prod.**, **72(11)**, 2019–2023 (2009).
12. X Niu, S Li, H Sun, C Che. Prenylated Phenolics from *Ganoderma fornicatum*. **J. Nat. Prod.**, **69(9)**, 1364–1365 (2006).
13. H Choi, H Hwang, J Chin, E Kim, J Lee, S Nam et al. Tuberatolides, potent FXR antagonists from the Korean marine tunicate *Botryllus tuberatus*. **J. Nat. Prod.**, **74(1)**, 90–94 (2011).
14. A Avetisyan, M Dangyan. The Chemistry of $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolides. **Russ. Chem. Rev.**, **46(7)**, 643–656 (1977).
15. T Ugurchieva, V Veselovsky. Advances in the Synthesis of Natural Butano- and Butenolides. **Russ. Chem. Rev.**, **78(4)**, 337–373 (2009).
16. D Knight. Synthetic Approaches to Butenolides. **Contemp. Org. Synth.**, **1(4)**, 287–315 (1994).
17. T Laduwahetty. Saturated and unsaturated lactones. **Contemp. Org. Synth.**, **2(3)**, 133–149 (1995).
18. I Collins. Saturated and unsaturated lactones. **Contemp. Org. Synth.**, **3(4)**, 295–321 (1996).
19. I Collins. Saturated and unsaturated lactones. **Contemp. Org. Synth.**, **4(4)**, 281–307 (1997).
20. I Collins. Saturated and unsaturated lactones. **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**, **1**, **27(11)**, 1869–1888 (1998).
21. I Collins. Saturated and unsaturated lactones. **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**, **1**, **28(11)**, 1377–1395 (1999).
22. M De Souza. The Furan-2(5H)-ones: Recent Synthetic Methodologies and its Application in Total Synthesis of Natural Products. **Mini-Rev. Org. Chem.**, **2(2)**, 139–145 (2005).
23. N Carter, A Nadany, J Sweeney. Recent developments in the synthesis of furan-2(5H)-ones. **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**, **1**, **31(21)**, 2324–2342 (2002).
24. G Fu, R Grubbs. The Application of Catalytic Ring-Closing Olefin Metathesis to the Synthesis of Unsaturated Oxygen Heterocycles. **J. Am. Chem. Soc.**, **114(13)**, 5426–5427 (1992).
25. G Fu, S Nguyen, R Grubbs. Catalytic Ring-Closing Metathesis of Functionalized Dienes by a Ruthenium Carbene Complex. **J. Am. Chem. Soc.**, **115(21)**, 9856–9857 (1993).
26. B Sleebbs, N Nguyen, A Hughes. Diastereoselective synthesis of cyclic $\beta^{2,3}$ -amino acids utilizing 4-substituted-1,3-oxazinane-6-ones. **Tetrahedron**, **69(30)**, 6275–6284 (2013).
27. A Mailyan, I Krylov, C Bruneau, P Dixneuf, S Osipov. Access to Cyclic α -CF₃-Substituted α -Amino Acid Derivatives by Ring-Closing Metathesis of Functionalized 1,7-Enynes. **Eur. J. Org. Chem.**, **(24)**, 5353–5363 (2013).
28. D Stoltenberg, U Lüning. Macrocyclic synthesis by trimerization of boronic acids around a hexaol template, and recognition of polyols by resulting macrocyclic oligoboronic acids. **Org. Biomol. Chem.**, **11(31)**, 5109–5116 (2013).
29. A Ghosh, J Cappiello, D Shin. Ring-closing metathesis strategy to unsaturated γ - and δ -lactones: Synthesis of hydroxy-

- ethylene isostere for protease inhibitors. **Tetrahedron Lett.**, **39(26)**, 4651–4654 (1998).
30. W Dai, L Shi, Y Li. Total synthesis of (4*S*,10*R*)-4-hydroxy-10-methyl-11-oxododec-2-en-1,4-olide and related bioactive marine butenolides. **Tetrahedron-Asymmetr.**, **19(13)**, 1549–1556 (2008).
31. D del Valle, M Krische. Total Synthesis of (+)-Trienomycins A and F via C-C Bond-Forming Hydrogenation and Transfer Hydrogenation. **J. Am. Chem. Soc.**, **135(30)**, 10986–10989 (2013).
32. V Kumar, S Chandrasekhar. Enantioselective Synthesis of Pladienolide B and Truncated Analogues as New Anticancer Agents. **Org. Lett.**, **15(14)**, 3610–3613 (2013).
33. B Schmidt, D Geißler. Ring-Closing Metathesis of Acrylates: A Comparative Study. **Chem. Cat. Chem.**, **2(4)**, 423–429 (2010).
34. K Quinn, A Smith, C Cammarano. Convergent total synthesis of squamostolide. **Tetrahedron**, **63(23)**, 4881–4886 (2007).
35. N Selvakumar, P Kalyan Kumar, K Chandra Shekar Reddy, B Chandra Chary. Synthesis of substituted butenolides by the ring closing metathesis of two electron deficient olefins: a general route to the natural products of paraconic acids class. **Tetrahedron Lett.**, **48(11)**, 2021–2024 (2007).
36. A Fürstner, O Thiel, L Ackermann, H Schanz, S Nolan. Ruthenium carbene complexes with *N,N'*-bis(mesityl)-imidazol-2-ylidene ligands: RCM catalysts of extended scope. **J. Org. Chem.**, **65(7)**, 2204–2207 (2000).
37. B Mao, K Geurts, M Fañanás-Mastral, A van Zijl, S Fletcher, A Minnaard *et al.* Catalytic enantioselective synthesis of naturally occurring butenolides via hetero-allylic alkylation and ring closing metathesis. **Org. Lett.**, **13(5)**, 948–951 (2011).
38. M Virolleaud, O Piva. Domino Ring-Closing Metathesis/Intramolecular Transfer of an Alkenyl Subunit: A Direct Formation of Functionalized Butenolides and Prones from α,β - and β,γ -Unsaturated Esters. **Synlett**, **(12)**, 2087–2090 (2004).
39. M Billamboz, J Legeay, F Hapiot, E Monflier, C Len. Novel Strategy for the Bis-Butenolide Synthesis via Ring-Closing Metathesis. **Synthesis**, **44(1)**, 137–143 (2012).
40. M Bassetti, A D'Annibale, A Fanfoni, F Minissi. Synthesis of α,β -Unsaturated Ring-Closing Metathesis Catalyzed by the First-Generation Grubbs' Catalyst. **Org. Lett.**, **7(9)**, 1805–1808 (2005).
41. P Langer, U Albrecht. Synthesis of Spirocyclic Butenolides by Ring Closing Metathesis. **Synlett**, **2002(11)**, 1841–1842 (2002).
42. L Pisani, S Superchi, A D'Elia, P Scafato, C Rosini. Synthetic approach toward *cis*-disubstituted γ - and δ -lactones through enantioselective dialkylzinc addition to aldehydes: application to the synthesis of optically active flavors and fragrances. **Tetrahedron**, **68(29)**, 5779–5784 (2012).
43. J Marco, M Carda, S Rodríguez, E Castillo, M Kneeteman. Synthesis of conjugated γ - and δ -lactones from aldehydes and ketones via a vinylation(allylation)-ring closing metathesis–oxidation sequence. **Tetrahedron**, **59(23)**, 4085–4101 (2003).
44. A Fürstner, K Langemann. Total Syntheses of (+)-Ricinellaidic Acid Lactone and of (-)-Gloeosporone Based on Transition-Metal-Catalyzed C-C Bond Formations. **J. Am. Chem. Soc.**, **119(39)**, 9130–9136 (1997).
45. A Chatterjee, T Choi, D Sanders, R Grubbs. A general model for selectivity in olefin cross metathesis. **J. Am. Chem. Soc.**, **125(37)**, 11360–11370 (2003).
46. T Hoye, S Donaldson, T Vos. An Enyne Metathesis/(4+2)-Dimerization Route to (+/-)-Differolide. **Org. Lett.**, **1(2)**, 277–279 (1999).
47. C Matthews, G Birum. Triphenylphosphoranylidene ketene. **Tetrahedron Lett.**, **7(46)**, 5707–5710 (1966).
48. H Bestmann. Phosphacumulene Ylides and Phosphaallene Ylides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **16(19)**, 349–364 (1977).
49. H Bestmann, G Schmid, D Sandmeier, G Schade, H Oechsner. Kumulierte Ylide, XIV. Phosphacumulen-Ylide als Cyclisierungsbausteine in der Heterocyclensynthese. **Chem. Ber.**, **118(4)**, 1709–1719 (1985).
50. R Schobert, C Hölzel. Heterocycles from Unsaturated Phosphorus Ylides. **Top. Heterocycl. Chem.**, **12**, 193–218 (2008).
51. P Kumar, K Saravanan. Facile synthesis of unsaturated lactones via intramolecular Wittig reaction. **Tetrahedron**, **54(10)**, 2161–2168 (1998).
52. R Schobert, M Dietrich, G Mullen, J Urbina-Gonzalez. Phosphorus Ylide Based Functionalizations of Tetronic and Tetramic Acids. **Synthesis**, **2006(22)**, 3902–3914 (2006).
53. M Jung, D Yoo. First total synthesis of Rhodexin A. **Org. Lett.**, **13(10)**, 2698–2701 (2011).
54. R Schobert, R Stehle, H Walter. Tipranavir analogous 3-sulfonylanilidotronic acids: new synthesis and structure-dependent anti-HIV activity. **Tetrahedron**, **64(40)**, 9401–9407 (2008).
55. M Bartlett. (Triphenylphosphoranylidene)ketene: The Bestmann Ylide. **Synlett**, **(24)**, 773–774 (2013).
56. K Matsuo, M Shindo. Cu(II)-catalyzed acylation by thiol esters under neutral conditions: tandem acylation-Wittig reaction leading to a one-pot synthesis of butenolides. **Org. Lett.**, **12(22)**, 5346–5349 (2010).
57. K Ohtsuki, K Matsuo, T Yoshikawa, C Moriya, K Tomita-Yokotani, K Shishido *et al.* Total synthesis of (+)- and (-)-sundiversifolide via intramolecular acylation and determination of the absolute configuration. **Org. Lett.**, **10(6)**, 1247–1250 (2008).
58. A Crespo-Peña, D Monge, E Martín-Zamora, E Alvarez, R Fernández, J Lassaletta. Asymmetric formal carbonyl-ene reactions of formaldehyde tert-butyl hydrazone with α -keto esters: dual activation by bis-urea catalysts. **J. Am. Chem. Soc.**, **134(31)**, 12912–12915 (2012).

59. J Adam, J Foricher, S Hanlon, B Lohri, G Moine, R Schmid et al. Development of a Scalable Synthesis of (*S*)-3-Fluoro-methyl- γ -butyrolactone, Building Block for Carmegliptin's Lactam Moiety. **Org. Process Res. Dev.**, **15**(3), 515–526 (2011).
60. E Krawczyk, M Koprowski, J Łuczak. A stereoselective approach to optically active butenolides by Horner–Wadsworth–Emmons olefination reaction of α -hydroxy ketones. **Tetrahedron-Asymmetr.**, **18**(15), 1780–1787 (2007).
61. Y Liu, F Song, S Guo. Cleavage of a carbon-carbon triple bond via gold-catalyzed cascade cyclization/oxidative cleavage reactions of (*Z*)-enynols with molecular oxygen. **J. Am. Chem. Soc.**, **128**(35), 11332–11333 (2006).
62. Y Liu, F Song, Z Song, M Liu, B Yan. Gold-catalyzed cyclization of (*Z*)-2-en-4-yn-1-ols: highly efficient synthesis of fully substituted dihydrofurans and furans. **Org. Lett.**, **7**(24), 5409–5412 (2005).
63. M Alfonsi, A Arcadi, M Chiarini, F Marinelli. Sequential rhodium-catalyzed stereo- and regioselective addition of organoboron derivatives to the alkyl 4-hydroxy-2-alkynoates/lactonization reaction. **J. Org. Chem.**, **72**(25), 9510–9517 (2007).
64. C Oh, S Park, J Ryu, A Gupta. Regioselective Pd-catalyzed alkylative lactonizations of 4-hydroxy-2-alkynecarboxylates with organoboronic acids. **Tetrahedron Lett.**, **45**(38), 7039–7042 (2004).
65. M Egi, Y Ota, Y Nishimura, K Shimizu, K Azechi, S Akai. Efficient intramolecular cyclizations of phenoxyethynyl diols into multisubstituted α,β -unsaturated lactones. **Org. Lett.**, **15**(16), 4150–4153 (2013).
66. Y Wu, R Singh, L Deng. Asymmetric Olefin Isomerization of Butenolides via Proton Transfer. **J. Am. Chem. Soc.**, **133**(32), 12458–12461 (2011).
67. J Fournier, O Lozano, C Menozzi, S Arseniyadis, J Cossy. Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of cyclic dienol carbonates: efficient route to enantioenriched γ -butenolides bearing an all-carbon α -quaternary stereogenic center. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **52**(4), 1257–1261 (2013).
68. X Xie, Y Li, J Fox. Selective Syntheses of $\Delta^{\alpha,\beta}$ and $\Delta^{\beta,\gamma}$ Butenolides from Allylic Cyclopropenecarboxylates via Tandem Ring Expansion/[3,3]-Sigmatropic Rearrangements. **Org. Lett.**, **15**(7), 1500–1503 (2013).
69. Y Lei, Z Wang, Y Xie, S Yu, B Tang, J Li. Base-Mediated Tandem Reaction Consisting of an Acyl Shift Strategy Leading to 4,5-Disubstituted Furan-2(5H)-ones. **Adv. Synth. Catal.**, **353**(1), 31–35 (2011).
70. S Sugiyama, T Satoh. Asymmetric synthesis of both enantiomers of esters and γ -lactones from optically active 1-chlorovinyl *p*-tolyl sulfoxides and lithium ester enolates with the formation of a tertiary or a quaternary carbon stereogenic center at the β -position. **Tetrahedron-Asymmetr.**, **16**(3), 665–673 (2005).
71. T Katae, S Sugiyama, T Satoh. Multisubstituted α,β -Unsaturated γ -Lactones from 1-Chlorovinyl *p*-Tolyl Sulfoxides and *tert*-Butyl Carboxylates Using Pummerer-Type Cyclization as the Key Reaction. **Synthesis**, **(9)**, 1435–1441 (2011).
72. V Zhdankin. Hypervalent iodine(III) reagents in organic synthesis. **Arkivoc**, **(Parti)**, 1–62 (2009).
73. U Ladziata, V Zhdankin. Hypervalent iodine(V) reagents in organic synthesis. **Arkivoc**, **(Partix)**, 26–58 (2006).
74. F Singh, J Rehbein, T Wirth. Facile oxidative rearrangements using hypervalent iodine reagents. **Chemistry Open**, **1**(6), 245–250 (2012).
75. D Browne, O Niyomura, T Wirth. Catalytic use of selenium electrophiles in cyclizations. **Org. Lett.**, **9**(16), 3169–3171 (2007).
76. L Sun, N Vasilevich, J Fuselier, D Coy. Abilities of 3,4-diarilfuran-2-one analogs of Combretastatin A-4 to inhibit both proliferation of tumor cell lines and growth of relevant tumors in nude mice. **Anticancer Res.**, **24**(1), 179–186 (2004).
77. N Nam, Y Kim, Y You, D Hong, H Kim, B Ahn. Synthesis and Cytotoxicity of Some Rigid Derivatives of Methyl 2,5-Dihydroxycinnamate. **Arch. Pharm. Res.**, **25**(5), 590–599 (2002).
78. Y Choi, S Hong, Y Shin, B Hwang, S Park, D Lee. Phenolic compounds from *Pueraria lobata* protect PC12 cells against $A\beta$ -induced toxicity. **Arch. Pharm. Res.**, **33**(10), 1651–1654 (2010).
79. H Waxman. The Lessons of Vioxx - Drug Safety and Sales. **N. Engl. J. Med.**, **352**(25), 2576–2578 (2005).
80. B Clark, R Capon, E Lacey, S Tennant, J Gill, B Bulheller et al. Gymnoascolides A-C: aromatic butenolides from an Australian isolate of the soil Ascomycete *Gymnoascus reessii*. **J. Nat. Prod.**, **68**(8), 1226–1230 (2005).
81. T Hosoe, T Iizuka, S Komai, D Wakana, T Itabashi, K Nozawa et al. 4-benzyl-3-phenyl-5H-furan-2-one, a vasodilator isolated from *Malbranchea filamentosa* IFM 41300. **Phytochemistry**, **66**(23), 2776–2779 (2005).
82. K Vasisht, M Karan, M Dhobi. Novel compounds as memory enhancers. Patent, WO 2013179309 A1, December 5, 2013.
83. A León-Rojas, J Urbina-González. Síntesis de nuevas 4,5-diarilfuran-2[5H]-onas empleando el iluro acumulado Ph_3PCCO . Congreso Latinoamericano de Química (2014). Disponible en: <http://sqperu.org.pe/31-congresolatinoamericano-quimica-2014>