

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
Dpto. QUIMICA ORGANICA



* 5 3 0 9 6 0 7 6 7 7 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**CICLOADICIONES A 2(5H)-FURANONAS
SUSTITUIDAS EN C-5 POR GRUPOS CON AZUFRE:
APLICACION A LA SINTESIS DE COMPUESTOS DE
INTERES BIOLÓGICO**

MEMORIA
que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta
RAQUEL ALGUACIL PARRILLA

Directores:

Dr. Francisco Fariña Perez, Profesor de Investigación del C.S.I.C.
Dra M^a Victoria Martín Ramos, Investigador del C.S.I.C.



ARCHIVO

MADRID, 1996

A mi abuelo, Julio
A mis Padres, Pedro y M del Carmen
A Pedro Pablo y a Manolo

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General perteneciente al Centro de Química Manuel Lora-Tamayo del C. S. I. C. bajo la dirección de la Dra. M. Victoria Martín Ramos y el Prof. Dr. F. Fariña Pérez, a quienes deseo expresar mi sincero agradecimiento por su ayuda, consejo y supervisión.

Un agradecimiento al Ministerio de Educación y Ciencia por la beca de "Formación de Profesorado Universitario" concedida para la realización de este trabajo, al Instituto de Química Orgánica del C. S. I. C. y al Prof. Dr. Francisco Fariña Pérez por su admisión en la unidad y las facilidades concedidas para la ejecución de este trabajo.

Deseo agradecer a las Dras. Marta Iglesias, M del Carmen Paredes y al Dr. Félix Sánchez su mostrado interés, su apoyo y sus consejos imprescindibles para el buen desarrollo de este trabajo.

Deseo expresar un agradecimiento muy especial a D. José Antonio Esteban por su colaboración al buen término de esta memoria y por su amistad.

De manera muy especial deseo agradecer a mis compañeros y amigos su apoyo, su ayuda y amistad. A Angela y Aurora con las que comencé mi andadura por la Química hace casi 10 años. A "los de Madrid", Cristina, Paquita, Esther y Luis que me abrieron las puertas y me guiaron por esta ciudad. A "los de Toledo", Tere, Chule, Lola, Conchi, Tere, Inaki, Pedro, Paco, Pepe, Goyo y a mi ahijado Daniel por la diversión, la amistad y todos los ratos que hemos pasado juntos. No me puedo olvidar de Ani y Elena, con las que celebré el comienzo de esta investigación. Por último, quiero agradecer de forma muy personal el cariño, la amistad y el apoyo que he recibido durante estos largos cuatro años de las "niñas", Mari Cristi y Conchi Conchi, y de Pedro, que han hecho que los malos momentos se convirtieran en los mejores que he vivido. Tampoco puedo olvidarme de Joaquín, el rey de la informática, que ha hecho que mis luchas con el ordenador fueran mucho menos sangrientas, ni de Ricardo que me mostró la verdadera cara de la investigación. Y a toda la gente que ha pasado por el "142" desde mi llegada al Instituto hasta este momento y que son tantos que es imposible enumerarlos a todos, por sus matraces y sus disolventes y todo el material que les ido mangando para poder realizar este trabajo; en especial, a los que me recibieron, Ana y Javier, y a los que yo dejo Gema, Susana, Alma, Gerardo y Carlos.

Agradexo al personal de resonancia, microanálisis y masas, la colaboración prestada y las horas que han gastado en los registros de mis innumerables espectros.

INDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| PARTE TEÓRICA | |
| CAPITULO I: | |
| Síntesis de 2(5H)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos que contienen azufre | 19 |
| CAPITULO II: Cicloadiciones de Diels-Alder | 29 |
| <i>A. Preparación de los cicloaductos</i> | 31 |
| 1. Adición de ciclopentadieno | 37 |
| <i>B. Transformación de los cicloaductos</i> | 43 |
| 1. Reacciones de oxidación | 43 |
| 2. Reacciones con electrófilos | 44 |
| - Ensayos con aceptores de Michael | 45 |
| - Ensayos con aldehídos | 47 |
| - Reacción con agua deuterada | 49 |
| - Reacción con haluros de alquilo | 49 |
| 3. Reacciones de desulfonación | 54 |
| CAPITULO III: Cicloadiciones 1,3-dipolares | 59 |
| <i>Adición de Diazoalcanos</i> | 65 |
| <i>A. Preparación de las pirazolinas</i> | 65 |
| 1. Adición de diazometano | 67 |
| 2. Adición de diazoacetato de etilo | 72 |
| <i>B. Transformación de las pirazolinas</i> | 73 |
| 1. Reacciones de oxidación | 73 |
| 2. Isomerización de las 1-pirazolinas | 74 |
| 3. Descomposición térmica de las 1-pirazolinas | 76 |
| 4. Descomposición fotoquímica de las 1-pirazolinas | 79 |
| <i>Adición del azometín-iminas</i> | 86 |
| <i>Adición de óxidos de nitrilo</i> | 89 |
| <i>A. Preparación de las isoxazolinas</i> | 89 |
| 1. Adición del óxido de benzonitrilo | 93 |

| | |
|---|-----|
| 2. Adición del óxido de acetonitrilo | 101 |
| 3. Adición del óxido de bromonitrilo | 105 |
| B. <i>Transformación de las isoxazolininas</i> | 107 |
| 1. Oxidación a sulfona | 107 |
| 2. Reacciones con electrófilos | 108 |
| | |
| CAPITULO IV: Preparación de heteroantraciclinoas | 109 |
| A. <i>Síntesis de los monoacetales de quinona</i> | 128 |
| B. <i>Reacciones de adición a monoacetales de quinona</i> | 133 |
| 1. Adición a la 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona | 134 |
| 2. Adición a los monoacetales de naftoquinona | 136 |
| 3. Adición a los monoacetales de tetrahidronaftaleno | 147 |
| 4. Adición a la 6,6-etilendioxi-8-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona | 151 |
| | |
| PARTE EXPERIMENTAL | |
| | |
| CAPITULO I: | |
| Síntesis de 2(5H)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos que contienen azufre | 159 |
| 1. Síntesis de tioéteres | 159 |
| 2. Síntesis de sulfóxidos | 161 |
| 3. Síntesis de sulfonas | 162 |
| 4. Ensayos de desulfonación de la 5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona | 165 |
| - Desulfonación con amalgama de aluminio | 165 |
| -Desulfonación con níquel Raney | 166 |
| | |
| CAPITULO II: Cicloadiciones de Diels-Alder | 167 |
| A. <i>Preparación de los cicloaductos</i> | 169 |
| 1. Adición de ciclopentadieno | 169 |
| 2. Adición de 2,3-dimetilbutadieno | 175 |
| B. <i>Transformación de los cicloaductos</i> | 175 |
| 1. Reacciones de oxidación | 175 |
| 2. Reacciones con electrófilos | 176 |
| - Ensayos con aceptores de Michael | 177 |
| a) Ensayos con la <i>exo</i> -5-fenilsulfonil-4-oxa- <i>endo</i> -tricyclo[5.2.1.0 ^{2,6}] decan-8-en-3-ona | 177 |

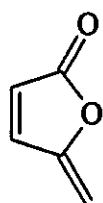
| | |
|---|-----|
| b) Ensayo con la <i>exo</i> -3-fenilsulfonil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)isobenzofuranona | 177 |
| - Ensayos con aldehídos | 178 |
| a) Ensayos con la <i>exo</i> -5-fenilsulfonil-4-oxa- <i>endo</i> -tricyclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decan-8-en-3-ona | 178 |
| b) Ensayo con la <i>exo</i> -3-fenilsulfonil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)isobenzofuranona | 178 |
| - Reacción con agua deuterada | 178 |
| - Reacción con agentes alquilantes | 179 |
| 3. Reacciones de desulfonación | 184 |
| a) Ensayos con la <i>exo</i> -5-fenilsulfonil-5-metil-4-oxa- <i>endo</i> -tricyclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decan-8-en-3-ona | 184 |
| - Con Amalgama de aluminio | 184 |
| - Con Hidruro de tributilestano | 185 |
| - Con litio en etilendiamina | 185 |
| - Con litionaftaleno | 185 |
| - Con níquel Raney | 185 |
| b) Ensayos con la <i>exo</i> -5-fenilsulfonil-4-oxa- <i>endo</i> -tricyclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decan-8-en-3-ona | 187 |
| - Con hidruro de tributilestano | 187 |
| - Con litio en etilendiamina | 187 |
| - Con magnesio en etanol | 188 |
| c) Ensayo con la 3- <i>exo</i> -fenilsulfonil-3,5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)isobenzofuranona | 188 |
| b) Ensayo con la <i>exo</i> -5-fenilsulfonil-5-(3'propenil)-4-oxa- <i>endo</i> -tricyclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decan-8-en-3-ona | 188 |
| CAPITULO III: Cicloadiciones 1,3-dipolares | 189 |
| <i>Adición de Diazoalcanos</i> | 191 |
| A. <i>Preparación de las pirazolinás</i> | 191 |
| 1. Adición de diazometano | 191 |
| 2. Adición de diazoacetato de etilo | 197 |
| B. <i>Transformación de las pirazolinás</i> | 200 |
| 1. Oxidación de las 1-pirazolinás | 200 |
| - oxidación a sulfóxido | 200 |

| | |
|---|-----|
| - oxidación a sulfona | 201 |
| 2. Isomerización de las 1-pirazolinas | 202 |
| 3. Descomposición térmica de las 1-pirazolinas | 204 |
| 4. Descomposición fotoquímica de las 1-pirazolinas | 207 |
| - <i>Exo</i> -5-etiltio-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -3a,6a-dihidrofuro[3,4- <i>c</i>]pirazol-6(4 <i>H</i>)-ona | 207 |
| - <i>Exo</i> -5-feniltio-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -3a,6a-dihidrofuro[3,4- <i>c</i>]pirazol-6(4 <i>H</i>)-ona | 209 |
| - <i>Exo</i> -5-etilsulfonil-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -3a,6a-dihidrofuro[3,4- <i>c</i>]pirazol-6(4 <i>H</i>)-ona | 211 |
| - <i>Exo</i> -5-fenilsulfonil-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -3a,6a-dihidrofuro[3,4- <i>c</i>]pirazol-6(4 <i>H</i>)-ona | 211 |
| C. Reacciones con los derivados ciclopropánicos | 212 |
| 1. Oxidación a sulfona | 212 |
| 2. Reacciones de la <i>exo</i> -4-fenilsulfonil-3-oxa- <i>endo</i> -biciclo[3.1.0]hexan-2-ona | |
| con electrófilos | 213 |
| - Con agua deuterada | 213 |
| - Con agentes alquilantes | 214 |
| Adición de azometín-iminas | 215 |
| 1. Preparación de N-bencilsidnona | 215 |
| 2. Adición de N-bencilsidnona | 215 |
| Adición de óxidos de nitrilo | 216 |
| A. Preparación de las isoxazolininas | 216 |
| 1. Preparación de los precursores de los óxidos de nitrilo | 216 |
| - Dibromoformoaloxima | 216 |
| - benzohidroximoilo | 216 |
| 2. Adición del óxido de benzonitrilo | 217 |
| - Adición a la 5-etiltio-2(5 <i>H</i>)-furanona | 218 |
| - Adición a la 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanona | 220 |
| - Adición a la 5-etilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 222 |
| - Adición a la 5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 223 |
| - Adición a la 4-bromo-5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 225 |
| - Adición a la 4,5-dietilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 226 |
| 3. Adición del óxido de acetonitrilo | 227 |
| - Adición a la 5-etiltio-2(5 <i>H</i>)-furanona | 227 |
| - Adición a la 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanona | 228 |
| - Adición a la 5-etilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 229 |
| - Adición a la 5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 229 |
| - Adición a la 4,5-dietilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 230 |

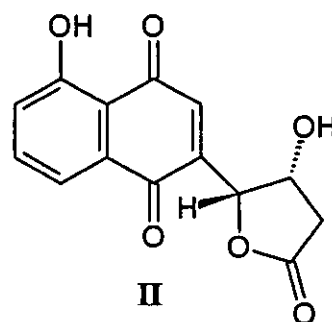
| | |
|---|-----|
| 4. Adición del óxido de bromonitrilo | 230 |
| - Adición a la 5-etiltio-2(5 <i>H</i>)-furanona | 230 |
| - Adición a la 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanona | 232 |
| - Adición a la 5-etilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 234 |
| - Adición a la 5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 234 |
| - Adición a la 4,5-dietilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanona | 234 |
| B. Transformación de las isoxazolinas | 234 |
| 1. Oxidación a sulfona | 234 |
| 2. Reacciones con electrófilos | 235 |
| - Reacción con propionaldehido | 236 |
| - Reacción con aceptores de Michael | 236 |
| a) 3-fenil- <i>exo</i> -6-fenilsulfonil-6a,3a-dihidrofuro[3,4- <i>d</i>]isoxazol-4(6 <i>H</i>)ona | 236 |
| b) 3-metil- <i>exo</i> -6-etilsulfonil-6a,3a-dihidrofuro[3,4- <i>d</i>]isoxazol-4(6 <i>H</i>)ona | 236 |
| c) 3-fenil- <i>exo</i> -6-etilsulfonil-6a,3a-dihidrofuro[3,4- <i>d</i>]isoxazol-4(6 <i>H</i>)ona | 236 |
| - Reacción con Bromuro de alilo | 236 |
| | |
| CAPITULO IV: Preparación de heteroantracliclinonas | 237 |
| A. Síntesis de los monoacetales de quinona | 239 |
| 1. Síntesis de naftalenos y tetrahidronaftalenos sustituidos | 239 |
| 2. Oxidación de fenoles | 245 |
| B. Reacciones de condensación | 249 |
| 1. Adición a la 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona | 249 |
| 2. Adición a la 4,4-dimetoxinaftalen-1-ona | 252 |
| 3. Adición a la 4,4,8-trimetoxinaftalen-1-ona | 259 |
| 4. Adición a la 4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona | 263 |
| 5. Adición a la 5-hidroxi-4,4dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona | 266 |
| 6. Adición a la 6,6-etilendioxi-8-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona | 271 |
| | |
| CONCLUSIONES | 273 |
| | |
| BIBLIOGRAFIA | 281 |

INTRODUCCION

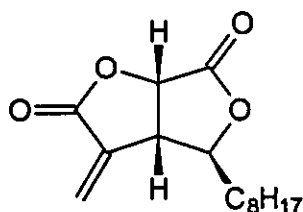
El anillo de γ -lactona se encuentra frecuentemente formando parte de la estructura de numerosos productos naturales¹ como feromonas² I, aromas^{2a,3}, alcaloides⁴ y vitaminas⁵ o presente en compuestos con actividad antibiótica⁶ II, fungicida⁷ III, antiinflamatoria⁸ y citotóxica o antitumoral⁹ IV, entre otras. Por otra parte, las butenolidas son intermedios sintéticos muy versátiles para la preparación de diversos tipos de compuestos con actividad biológica.



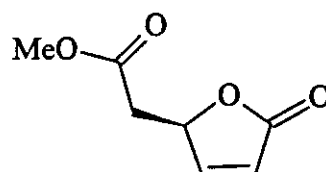
I



II



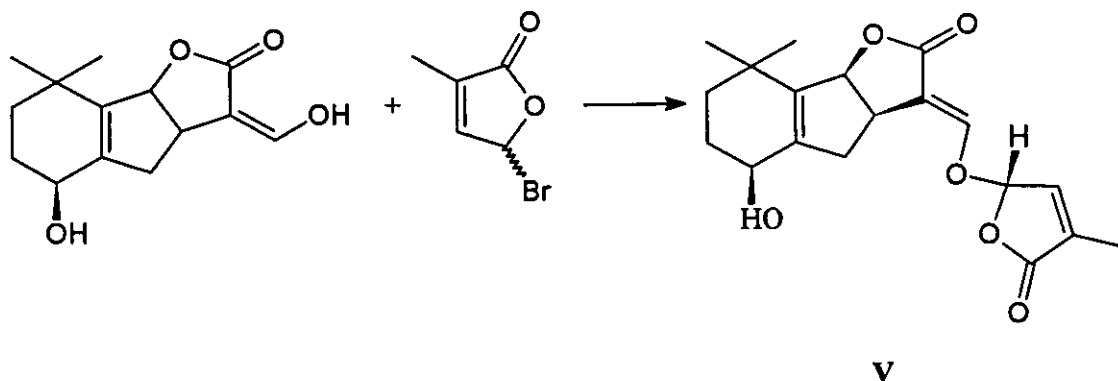
III



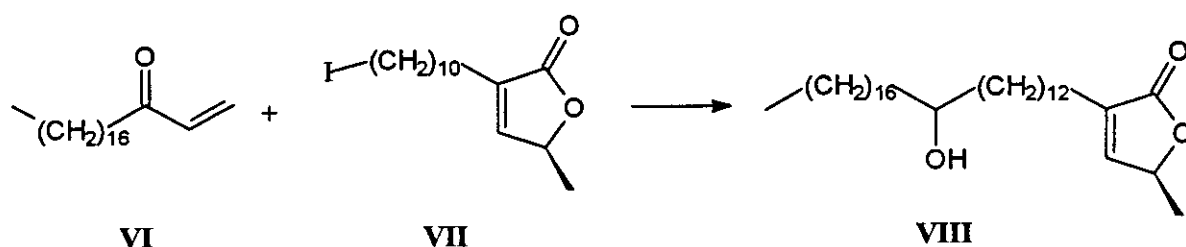
IV

Por ambos motivos, se han desarrollado diferentes rutas sintéticas para la construcción de la unidad de γ -lactona convenientemente funcionalizada¹⁰. Las 2(5H)-furanonas han sido utilizadas como intermedios sintéticos en la preparación de numerosos compuestos con actividad biológica, puesto que su aplicación es muy amplia, tanto en lo referente a la estructura de la molécula objetivo, como al tipo de reacciones utilizadas en la síntesis.

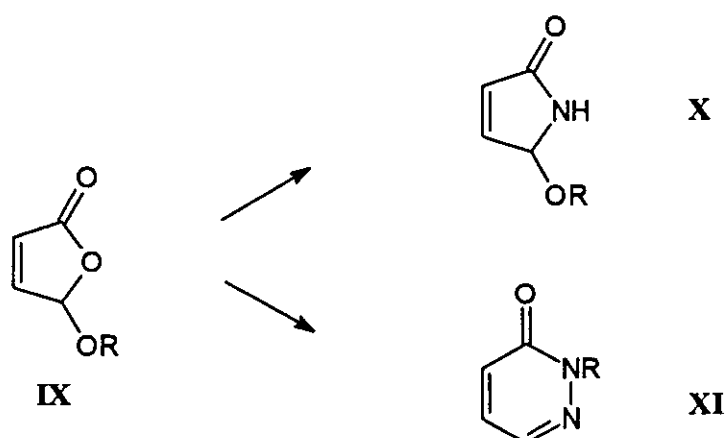
Así, la 5-bromo-4-metil-2(5*H*)-furanona se ha empleado en la última etapa de la síntesis de una molécula tan compleja como el (+)-estrigol **V**¹¹, compuesto estimulante de la germinación de las semillas.



Mediante una reacción radicalica entre la enona **VI** y la iodo-lactona **VII** se ha llevado a cabo la síntesis del reticulatamol **VIII**, compuesto aislado de la *A. Retilata*, que presenta un fuerte poder citotóxico¹².

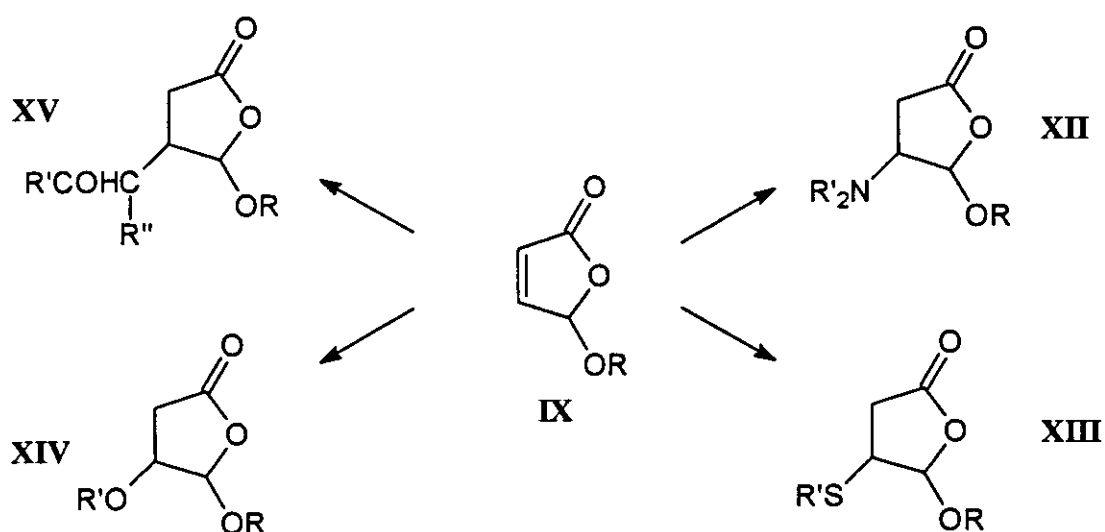


Las reacciones de las 5-alcoxi-furanonas **IX** con nucleófilos como amoniaco e hidrazina con apertura del anillo lactónico llevadas a cabo por nuestro grupo de trabajo, son un buen método para la preparación de anillos heterocíclicos de cinco¹³ **X** y seis¹⁴ **XI** miembros. Recientemente la reacción con otro tipo de nucleófilos también ha encontrado aplicación en la obtención de compuestos heterocíclicos¹⁵.



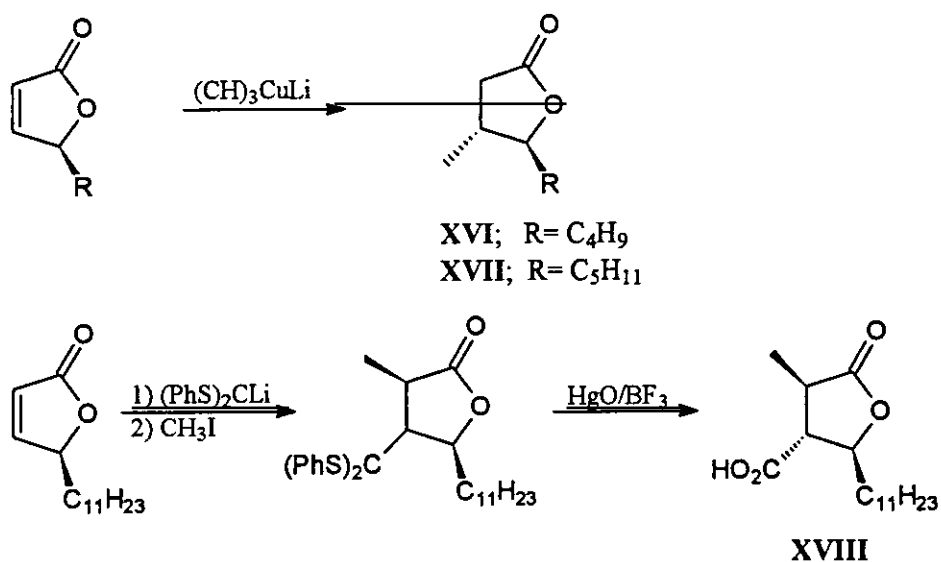
La adición de Michael al doble enlace C=C conjugado con el carbonilo constituye la etapa clave de la síntesis de un gran número de compuestos de interés biológico. Así, la adición del malonato de dietilo a la 5-etoxi-2(5*H*)-furanona seguida de hidrogenación permite la obtención del ácido *DL*-homopilópico, intermedio en la síntesis de la pilocarpina, antibiótico utilizado en oftalmología y veterinaria¹⁶.

A través de la adición al sistema conjugado de las 5-alcoxfuranonas se han obtenido γ -lactonas con sustituyentes de distinto tipo en posición 4, por reacción con aminas¹⁷, tioles¹⁷, alcoholes¹⁸, carbaniones¹⁹, etc.



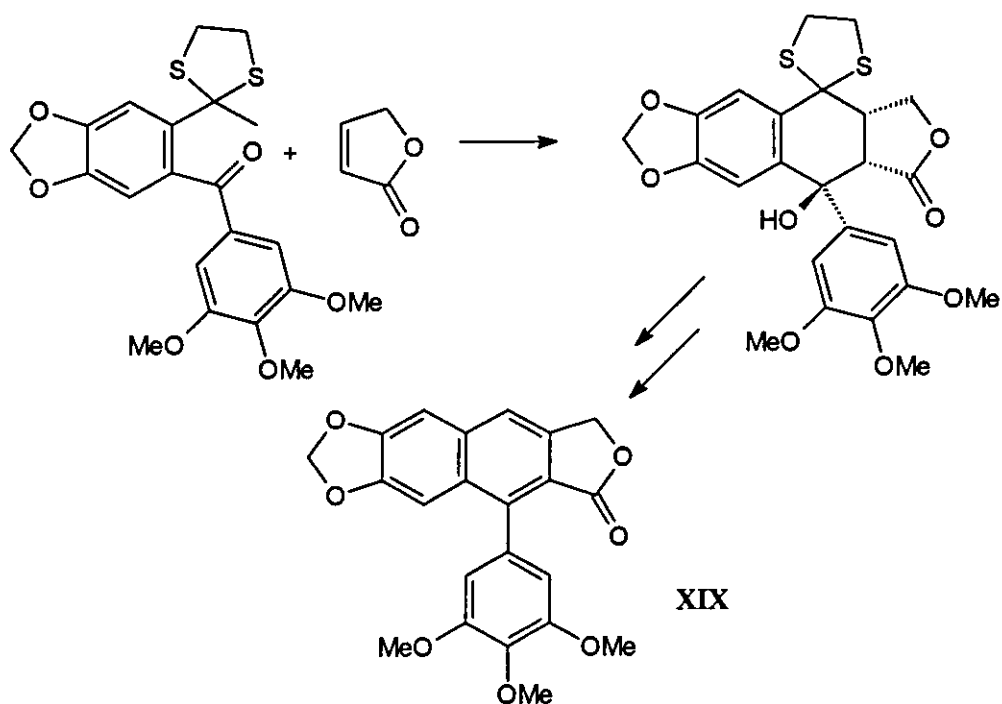
La adición 1,4 de aminas primarias y secundarias a la 5-mentiloxi-2(5*H*)-furanona²⁰ ha permitido la obtención de aminoalcoholes, y de β -aminolactonas, que a través de las correspondientes β -lactamas se presentan como sintones adecuados para la síntesis de antibióticos carbapénicos.

Recientemente, Momose y col.²¹ han sintetizado las lactonas responsables del aroma del whisky XVI y el coñac XVII, por adición de alquilcupratos a 5-alquil-2(5*H*)-furanonas. Estas lactonas habían sido sintetizadas con anterioridad utilizando como sintón la 5-alquil-3-feniltio-2(5*H*)-furanona²². Estos autores también preparan el ácido nefrosteránico XVIII a través de una adición conjugada de un carbanión estabilizado por azufre seguida de reacción con un electrófilo.



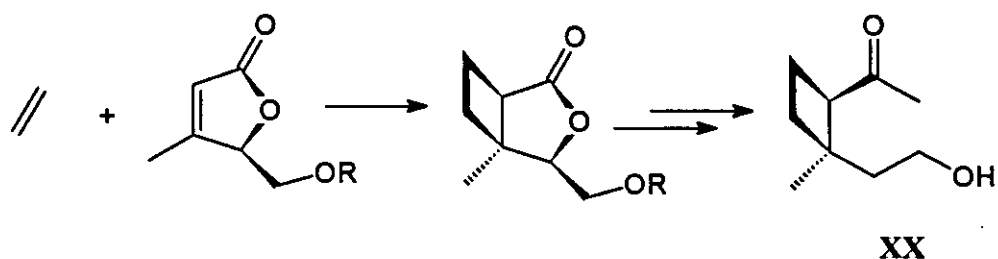
Se ha aplicado esta misma estrategia utilizando como sintón la *n*-octil-2(5*H*)-furanona en la preparación de la avenaciolida²³ **III**, inhibidor de la germinación, antibacteriano e inhibidor del transporte del glutamato en la mitocondria del hígado de rata.

La síntesis de lignanos de tipo **XIX**, como la podofillotoxina y la retroquinensina, ha sido abordada por diversos autores utilizando como paso clave una adición de Michael a una butenolida. La estrategia sintética consiste en una adición tandem de un tioacetal y un aldehído



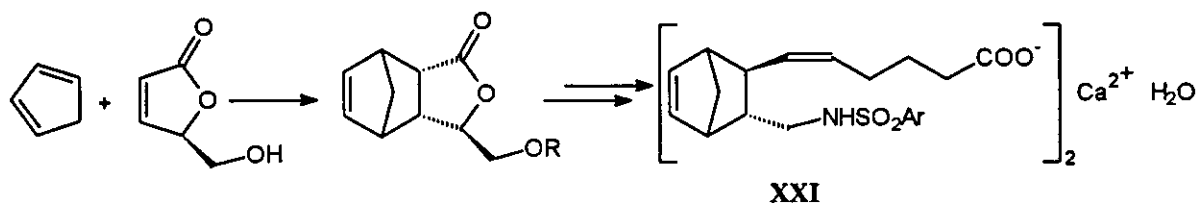
a una butenolida²⁴ o bien empleando una ^aMIRC²⁵, con posterior desulfuración y aromatización. La introducción de un grupo quiral en la posición 5 de la lactona, ha permitido a Pelter²⁶ y Feringa²⁷ la síntesis de la (+)-5-detigloloxiestaganolida C y la (-)-4-desoxiisopodofiltoxina.

Las 2(5*H*)-furanonas a través del doble enlace C=C deficiente en electrones, pueden dar lugar a diferente tipo de reacciones de cicloadición. Así, la feromona (+)-grandisol XX se ha sintetizado mediante una fotocicloadición diastereoselectiva de etileno a la 4-metil-5-alcoximetil-2(5*H*)-furanona y posterior apertura del anillo lactónico²⁸.



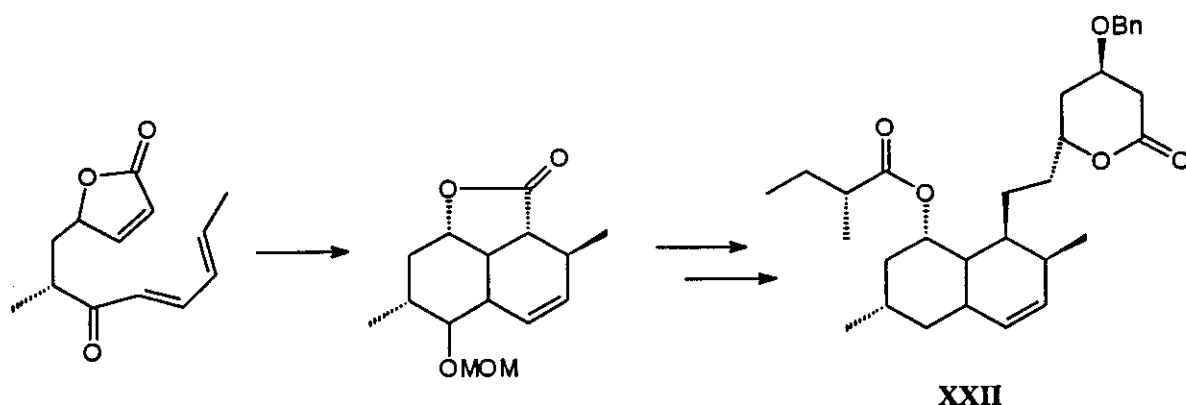
En la preparación de prostaglandinas como la E_1 ²⁹, el primer paso en la síntesis consiste en la cicloadición Diels-Alder del 8,10-undecadienoato de metilo a la β -angelicalactona.

Ortuño y col.³⁰ utilizando butenolidas quirales como filodienos, abordan la síntesis homoquiral del compuesto XXI, antagonista de la actividad del tromboxano A_2 y las prostaglandinas endoperoxidasas.



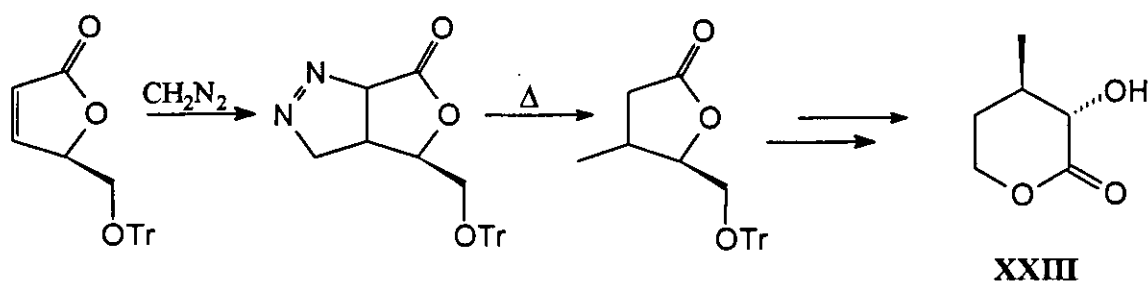
La síntesis de los anillos del sistema de octahidronaftaleno que forman parte de la (+)-dihidromeviolina y (+)-mevinolina XXII, inhibidor de la coenzima HMG-CoA reductasa, limitante de la velocidad en la colesterogénesis enzimática, se ha llevado a cabo por una reacción de Diels-Alder intramolecular³¹ que implica una butenolida adecuadamente funcionalizada en C-5.

^a. Michael Initiated Ring Closure: reacción de cierre de anillo iniciada por adición de Michael.



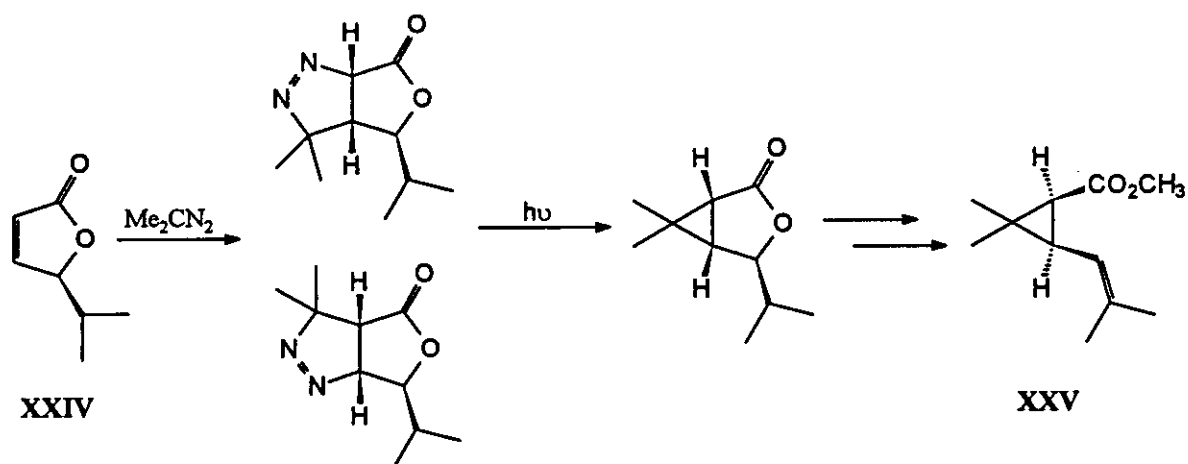
La capacidad de actuar como dipolarófilos de las butenolidas también ha encontrado una amplia aplicación en la síntesis de diversos productos con actividad biológica o bien ha permitido la obtención de intermedios útiles para la preparación de dichos compuestos.

La adición 1,3-dipolar de diazoalcanos y posterior descomposición térmica de las furopirazolinás se ha usado como una metodología conveniente para la alquilación regioselectiva de butenolidas³². La descomposición térmica de la pirazolina obtenida por la adición de diazometano a la 5-tritiloximetil-2(5*H*)-furanona permite la obtención del 4-metil derivado que por posteriores transformaciones se convierte en la (-)-verrucarino lactona^{32b} **XXIII** que forman parte del esqueleto del verrucarol, componente de la verrucarina A potente agente citotóxico.



Por otra parte, la descomposición fotoquímica de furopirazolinás se ha utilizado para la síntesis de compuestos ciclopropanicos, que por apertura del anillo lactónico conducen a los correspondientes derivados del ácido *cis*-crisantémico, compuestos de gran utilidad para la preparación de piretroides sintéticos.

El ácido *cis*-crisantémico **XXV** se ha obtenido directamente por ciclopropanación de la (R)-3-isopropil-2(5*H*)-furanona **XXIV**, apertura del anillo lactónico y creación del doble enlace *exo* cíclico por eliminación del hidroxilo³³.



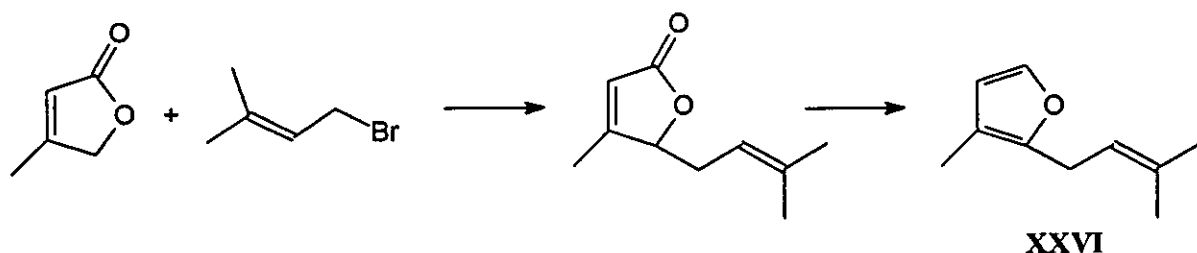
Dentro de esta línea, Fariña y col.³⁴ han descrito la preparación de derivados del *cis*-cetonaldehído por fotólisis de las pirazolininas obtenidas por cicloadición 1,3-dipolar de diazopropano a la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona, seguida de hidrólisis y esterificación.

La descomposición fotoquímica de las pirazolininas obtenidas por adición de diazoalcanos a butenolidas, también ha encontrado aplicación en la preparación de ciclopropilaminoácidos³⁵.

Aunque no existen en la bibliografía antecedentes sobre la síntesis de productos naturales o biológicamente activos mediante cicloadiciones 1,3-dipolar de azidas, azometín-iminas, azometín-iluros, nitronas y óxidos de nitrilo a las butenolidas, recientemente se han publicado estudios del comportamiento de estas lactonas frente a algunos de los dipolos citados. Sin embargo, hay que señalar que los sistemas heterocíclicos con anillos condensados obtenidos como resultados de las reacciones anteriores se presentan como sintones muy versátiles para la obtención de productos de interés biológico.

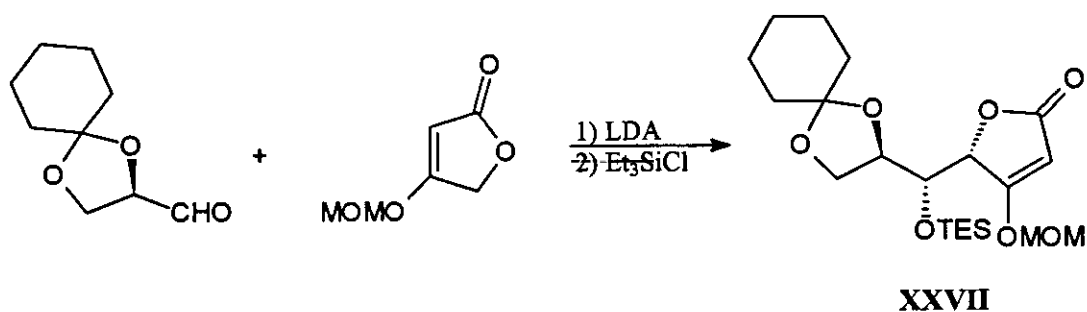
Las reacciones de condensación y las adiciones de Michael antes citadas, pone de manifiesto la capacidad de reacción de las butenolidas como electrófilos, si bien, estos compuestos también pueden reaccionar como nucleófilos, a través de los aniones generados por desprotonación con una base adecuada³⁶.

La obtención del rosafurano XXVI, importante componente de aromas, se consigue por alquilación con bromuro de propenilo de la 4-metil-2(5*H*)-furanona y posterior reducción del producto obtenido³⁷. La alquilación no es regioselectiva y conduce a una mezcla de productos alquilados en C-3, C-5 y de dialquilación.



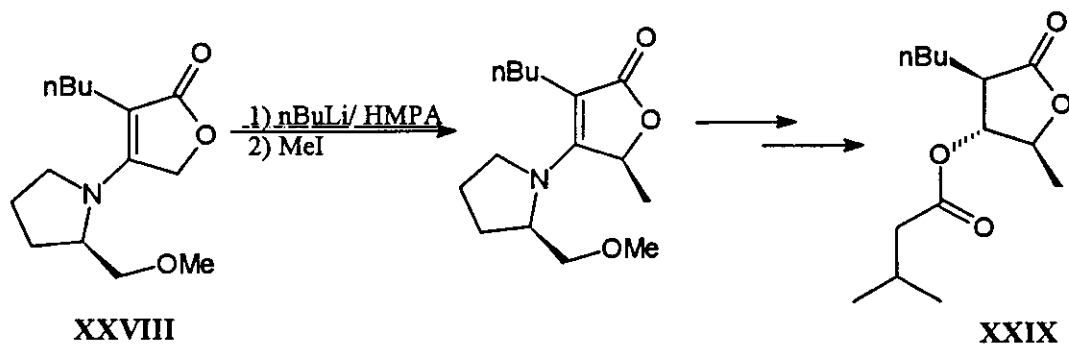
La presencia de grupos donadores de electrones como OR y NR₂ en C-4 determina el ataque selectivo del electrófilo sobre la posición 5 de la furanona, lo que ha conducido a la obtención de diversos derivados del ácido tetrónico³⁸. La reactividad frente a electrófilos de los ácidos tetrónicos ha permitido la construcción enantioselectiva de la cadena lateral de esteroides³⁹.

La síntesis estereoselectiva del intermedio clave **XXVII**, en la preparación de los alcaloides sesbanimida A y B, potentes agentes antitumorales, se ha conseguido mediante una reacción aldohólica entre derivados del ácido tetrónico y del (R)-gliceraldehído⁴⁰.



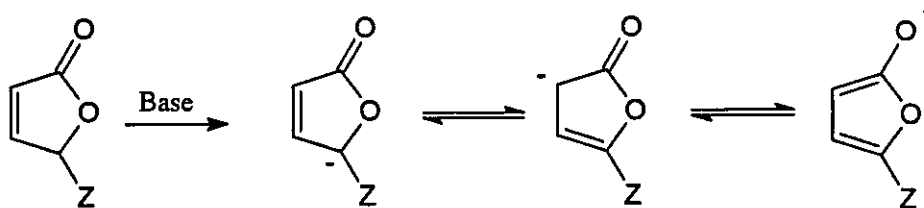
La desprotonación de las butenolidas sustituidas en posición 4 por aminas quirales derivadas de la pirrolidina y posterior reacción del anión resultante con agentes alquilantes y aldehídos, ha permitido a Schlessinger la preparación de un sintón, con la estereoquímica adecuada para la preparación de eritronolida A⁴¹.

La metilación del derivado del ácido α -butil-tetrónico **XXVIII** en el que se ha introducido la (R)-2-metoximetil-pirrolidina como auxiliar quiral, posibilita la preparación en tan sólo 6 pasos de la (+)-blastmicinona **XXIX**, potente agente antibiótico⁴².



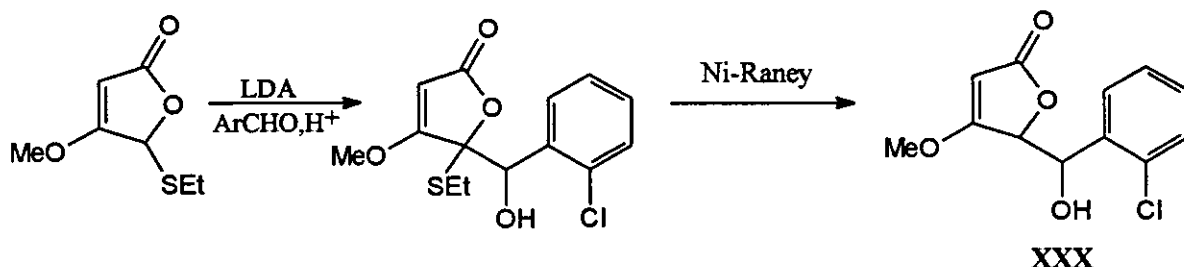
Los intentos llevados a cabo por nuestro grupo de trabajo para la generación de los enolatos correspondientes a las 5-alcoxi-2(5*H*)-furanonas y su posterior reacción con electrófilos han resultado infructuosos. Tan sólo el enolato de la 5-metoxi-4-pirrolidin-2(5*H*)-furanona reacciona de forma regioselectiva con diferentes electrófilos por la posición 5 de la lactona⁴³.

Con el fin de aumentar la acidez del protón en posición cinco para facilitar, a través de los correspondientes carbaniones, la reacción con electrófilos, se ha llevado a cabo la sustitución del alcoxilo en posición cinco por un grupo etiltio⁴⁴ o feniltio⁴⁵. En efecto, la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona en presencia de una base, como la LDA, se desprotona y al anión resultante reacciona de forma regioespecífica con aldehídos, aceptores de Michael y cloruros de ácido⁴⁶. El ataque del electrófilo a la posición 3 ó 5, así como al oxígeno cargado negativamente del anión tridentado, depende de la naturaleza del electrófilo. En un principio parece ser que la regioselectividad viene determinada por la dureza del electrófilo en cuestión⁴⁷.

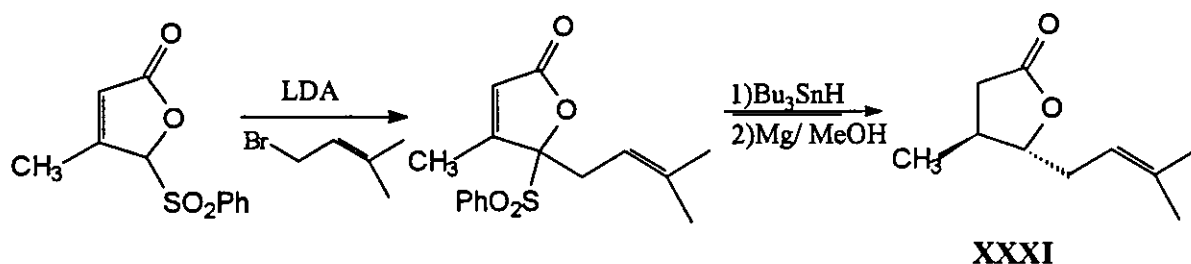


Recientemente, se ha comprobado la capacidad de reacción de los aniones de la 5-etiltio- y 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas y sus derivados 3 ó 4 sustituidos, frente agentes electrófilos. La regioselectividad depende del electrófilo empleado y de las condiciones de reacción⁴⁸. Estas reacciones constituyen un método sencillo para la formación regioselectiva de nuevos enlaces carbono-carbono en posiciones 3 y 5 de las 2(5*H*)-furanonas y tienen amplias posibilidades de aplicación en la síntesis de lactonas sustituidas de interés biológico.

Así, Fariña y col⁴⁹, han aplicado este método a la síntesis de productos, como el losigamone **XXX**, potente agente anticonvulsivo.

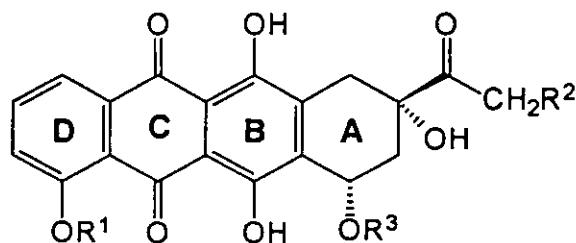


El grupo sulfona, con un poder atractor de electrones mayor que el del correspondiente tioéter, facilita aún más la desprotonación de las furanonas y aumentando su reactividad frente a electrófilos. En efecto, Fariña y col.⁵⁰ en condiciones de transferencia de fase, han conseguido la alquilación selectiva en C-5 de la 5-etilsulfonyl-2(5*H*)-furanona, mientras que en las mismas condiciones los ensayos de alquilación del correspondiente tioéter resultaron negativos. Yoda y col.⁵¹ obtienen la feromona eldanolida **XXXI** empleando como sintón una butenolida sustituida en posición 5 por el grupo SO₂Ph.



Por otra parte cabe esperar que los enolatos correspondientes a 2(5*H*)-furanonas portadoras de un grupo sulfonilo en posición 5, presenten frente a aceptores de Michael un comportamiento análogo al de los aniones generados a partir de 3-sulfonilftalidas. Las reacciones de anelación de 3-ciano y 3-sulfonilftalidas con diversos tipos de aceptores de Michael han sido ampliamente utilizadas en la preparación de antraquinonas y antraciclinoas⁵².

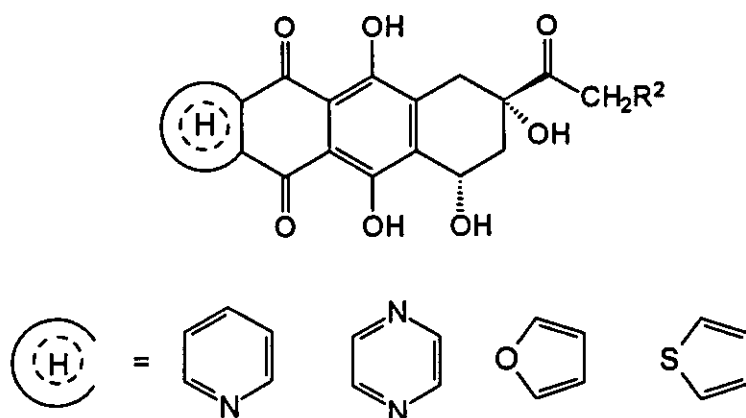
Las antraciclinoas son las agliconas de las antraciclinoas, antibióticos con potente actividad antitumoral aislados como metabolitos de hongos *estreptomycetos*. La daunomicina **XXXII** y en especial la adriamicina **XXXIII**, son agentes muy activos, utilizados en clínica para el tratamiento de diversos tipos de tumores. Las antraciclinoas difieren en la hidroxilación de los anillos "B" y/o "C" y en los sustituyentes del anillo "A". También existen diferencias en el grado de oxidación de la cadena lateral en C-9.



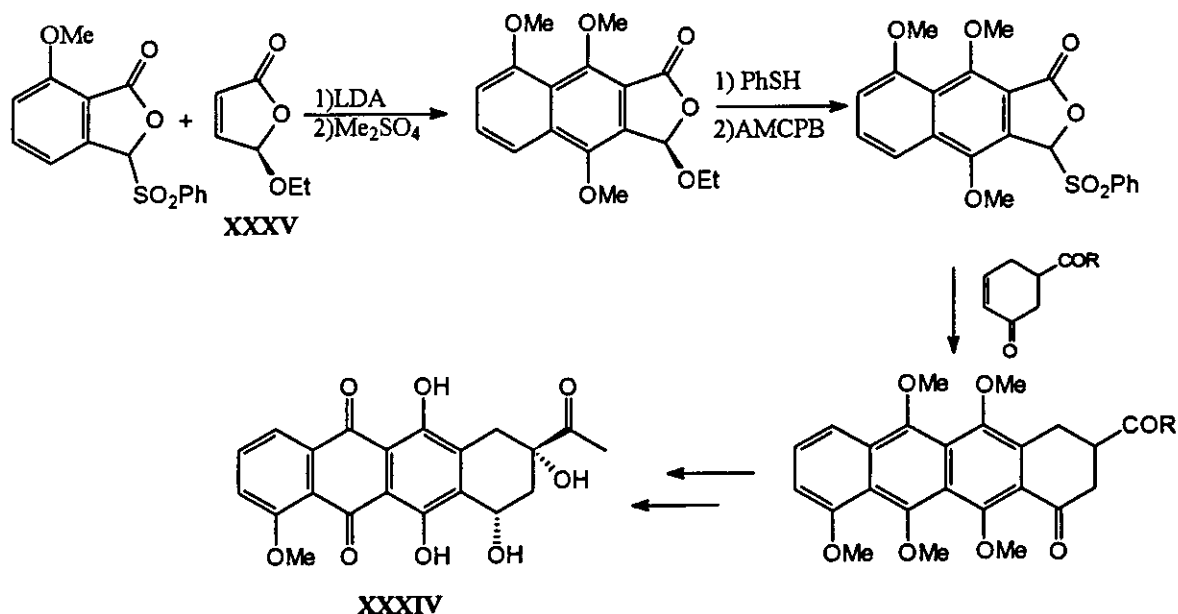
XXXII ; R¹= Me; R²= H; R³= Daunosaminilo
XXXIII ; R¹= Me; R²= OH; R³= Daunosaminilo

Con objeto de disminuir los efectos secundarios, en especial la cardiotoxicidad, sin afectar la actividad antitumoral, se ha llevado a cabo diversas modificaciones del sistema

tetracíclico. La elevada actividad antitumoral y la baja toxicidad de la 4-desmetoxidaunomicina han dado lugar a la preparación de análogos con el anillo "D" modificado. Con este fin se ha realizado la sustitución del anillo "D" por diversos heterociclos. La sustitución bioisómera en la antraciclina del anillo bencénico "D" por un heterociclo, al modificar el potencial redox del sistema podría disminuir los efectos cardiotóxicos sin afectar a la actividad biológica.

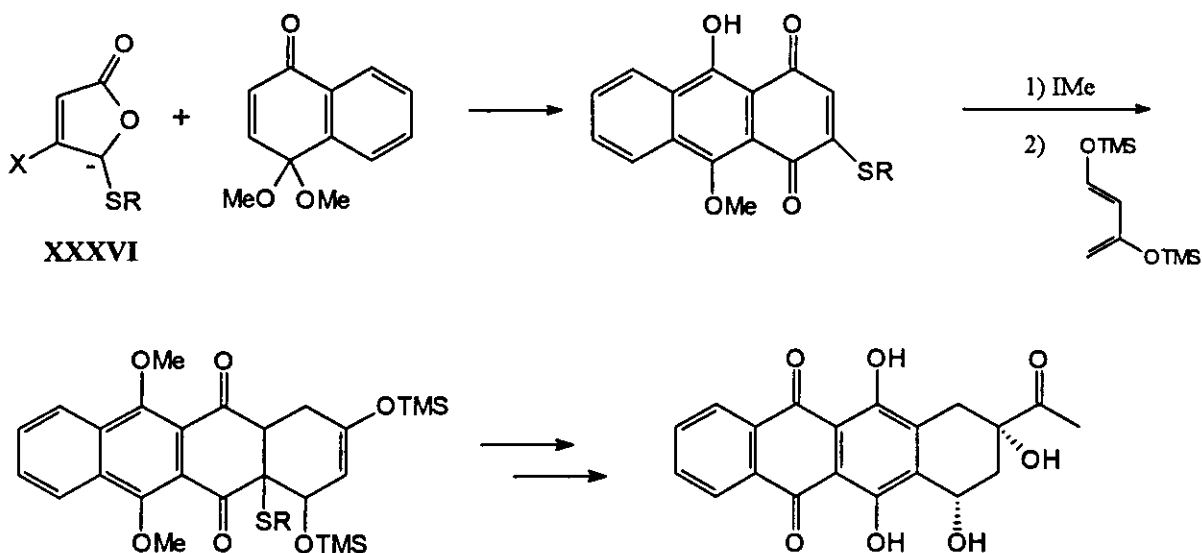


La 5-etoxi-2(5*H*)-furanona XXXV ha sido empleada como aceptor de Michael.⁵³ por Hauser y col. para la construcción del sistema tetracíclico de la daunomicinona XXXIV, utilizando una estrategia basada en dos reacciones consecutivas de aniones estabilizados por grupo sulfona. Estas reacciones implican una adición de Michael seguida de una condensación de Claisen, que en cierto modo recuerda a la anelación de Robinson. El grupo fenilsulfonilo, desempeña una doble función, primero estabiliza el carbanión, y una vez que se ha producido la ciclación, actúa como grupo saliente favoreciendo la aromatización del intermedio.



Posteriormente se han llevado a cabo reacciones de sulfonilftalidas⁵⁴ y cianofthalidas⁵⁵ con monoacetales de quinona convenientemente funcionalizados, para conseguir de forma regioselectiva, en un único paso de síntesis, la formación del sistema tetracíclico de las antraciclinoas

Recientemente⁵⁶, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado un procedimiento para la síntesis de 1,4-antraquinonas diferentemente sustituidas utilizando las reacciones de anelación de 4-halo-2(5*H*)-furanonas XXXVI, sustituidas en posición 5 por grupos portadores de azufre, con monoacetales de naftoquinona. Estas 1,4-antraquinonas pueden utilizarse como sintones de los anillos "BCD" del sistema tetracíclico de las antraciclinoas, ya que el sustituyente portador de azufre en la posición 2 puede controlar la regioquímica de la cicloadición Diels-Alder utilizada para creación del anillo "A".



Como puede deducirse de los ejemplos anteriormente expuestos las 2(5*H*)-furanonas han encontrado una amplia aplicación como intermedios en la síntesis de compuestos con diversos tipos de actividad biológica, por su capacidad de actuar como filodienos, dipolarófilos o aceptores de Michael. Por otra parte, la introducción de un grupo portador de azufre en la posición 5 al facilitar la formación de los correspondientes aniones amplia su capacidad de reacción frente a agentes electrófilos.

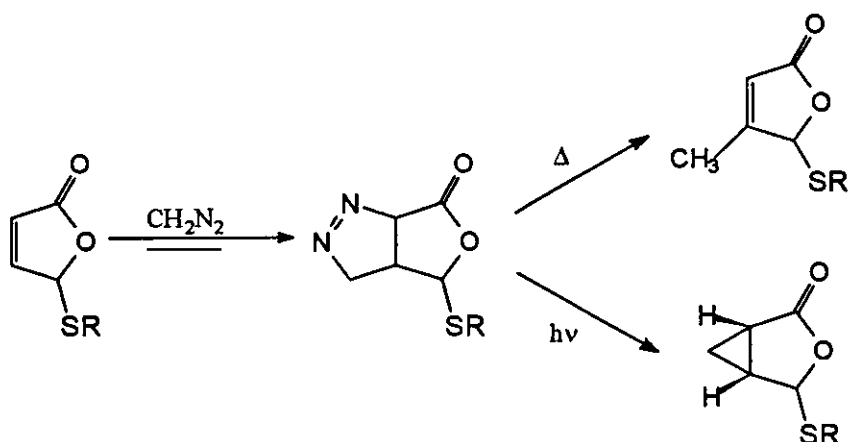
El objetivo fundamental de esta memoria es el estudio de la aplicación de las 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos portadores de azufre, en distinto grado de oxidación, a la síntesis de productos de interés biológico. En especial, se aborda la obtención de sintones adecuados para la preparación de quinonas heterocíclicas referibles a las antraciclinoas.

Para conseguir los objetivos de esta memoria nos proponemos el siguiente plan de trabajo:

1. Preparación de 2(5*H*)-furanonas que además de un grupo portador de azufre en posición 5 presenten un sustituyente sobre el doble enlace. La introducción de un átomo de bromo o un grupo etilsulfonilo, se ha considerado conveniente, ya que por una parte podrían modificar la reactividad y/o regioselectividad de las reacciones de cicloadición y por otra, facilitaría la transformación de los aductos en sistemas heterocíclicos aromáticos referibles a ftalidas.
2. Estudio de las reacciones de Diels-Alder con ciclopentadieno de algunas 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos que contienen azufre, con el fin de observar la influencia del sustituyente sobre la reactividad del filodieno y la estereoquímica de la cicloadición.

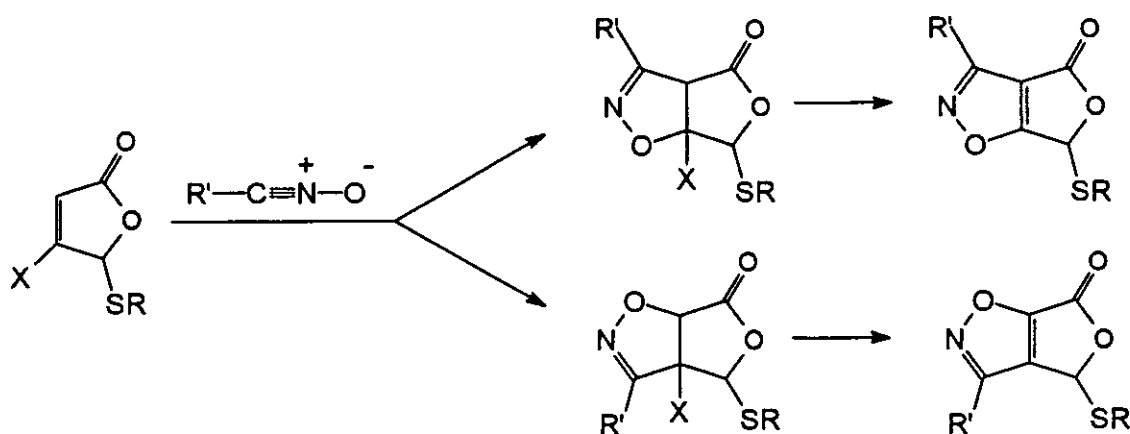
Por otra parte, se ensayará la aplicación de los aductos Diels-Alder a la obtención de productos de interés biológico, en especial a la funcionalización regioselectiva del anillo de furanona, a través de las reacciones de los correspondientes aniones con electrófilos de distinta naturaleza. Así mismo, se realizarán ensayos de eliminación del grupo portador de azufre, introducido para facilitar la generación del anión, cuya presencia no es frecuente entre los productos naturales.

3. Se llevará a cabo el estudio del comportamiento como dipolarófilos de las 2(5*H*)-furanonas citadas anteriormente frente a diazoalcanos, óxidos de nitrilos y azometín-iminas para obtener información sobre el efecto de la naturaleza del sustituyente en C-5 sobre la regio- y estereoquímica de la cicloadición. Es de destacar que los sistemas heterocíclicos a que pueden dar lugar estas cicloadiciones presentan interés desde el punto de vista de su posible aplicación como intermedios en la preparación de sistemas heterocíclicos con núcleos condensados de interés farmacológico.
4. Las pirazolininas obtenidas por adición de diazoalcanos, serán sometidas a reacciones de descomposición térmica y fotoquímica, como método de obtención de lactonas alquiladas en posición 4 o derivados ciclopropánicos, respectivamente.



5. Así mismo, se estudiará la transformación de las isoxazolinas, obtenidas por adición de óxidos de nitrilo, en los correspondientes aniones y su reacción frente a electrófilos, particularmente con aceptores de Michael, con vistas a su aplicación como sintones "CD" en la síntesis de heteroantracilinas.

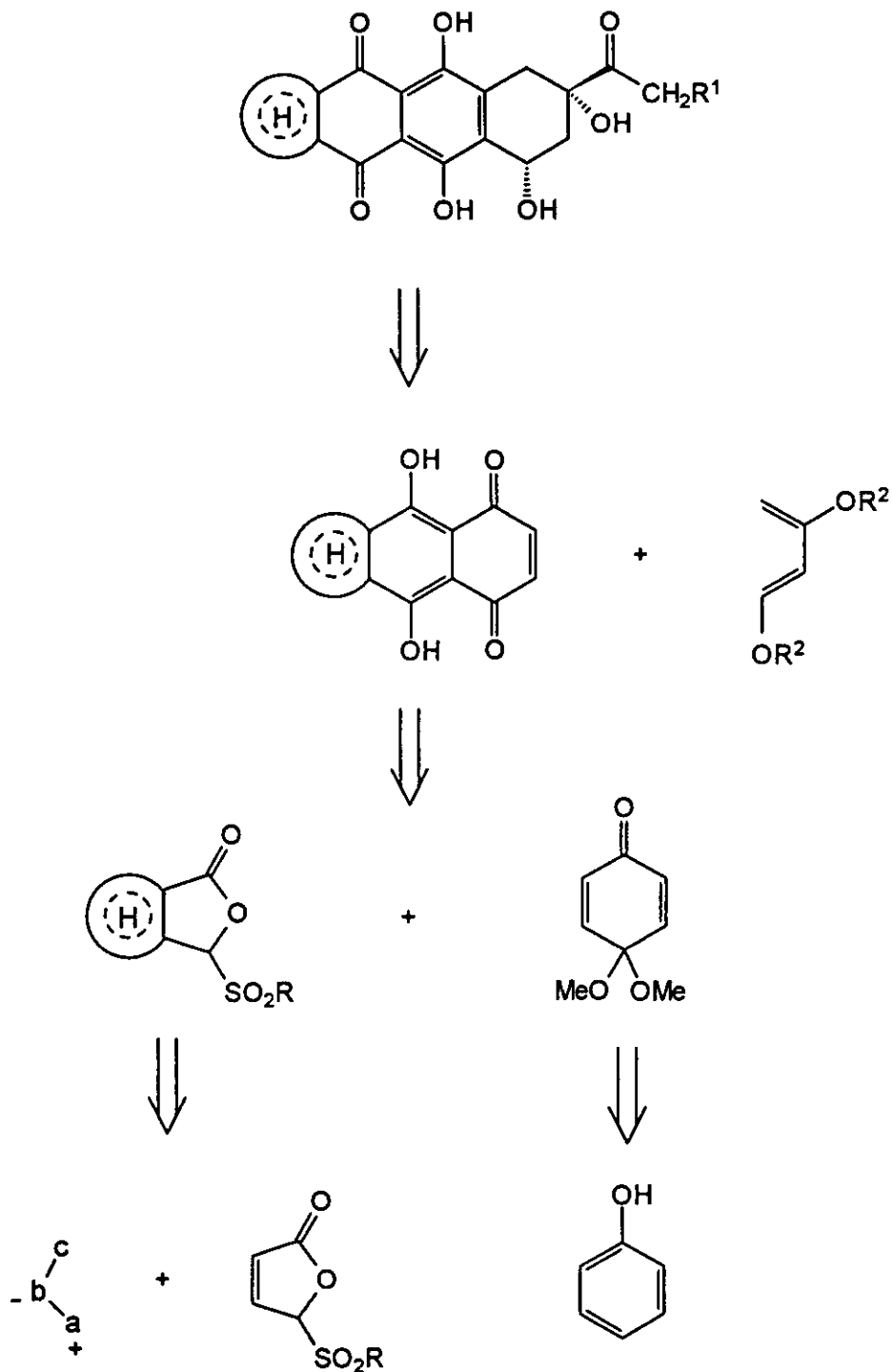
Con este mismo objetivo, se abordará la preparación de sistemas heterocíclicos condensados de naturaleza aromática por cicloadición 1,3-dipolar a las furanonas sustituidas en posición 4 por grupos como Br y SO_2R .



6. Finalmente, se abordará el desarrollo de nuevas vías de síntesis regioselectivas para la preparación de heteroantracilinas. Los dos esquemas retrosintéticos presentan como etapa clave una adición de Michael del anión generado a partir de sintón "CD" a monoacetales de quinona.

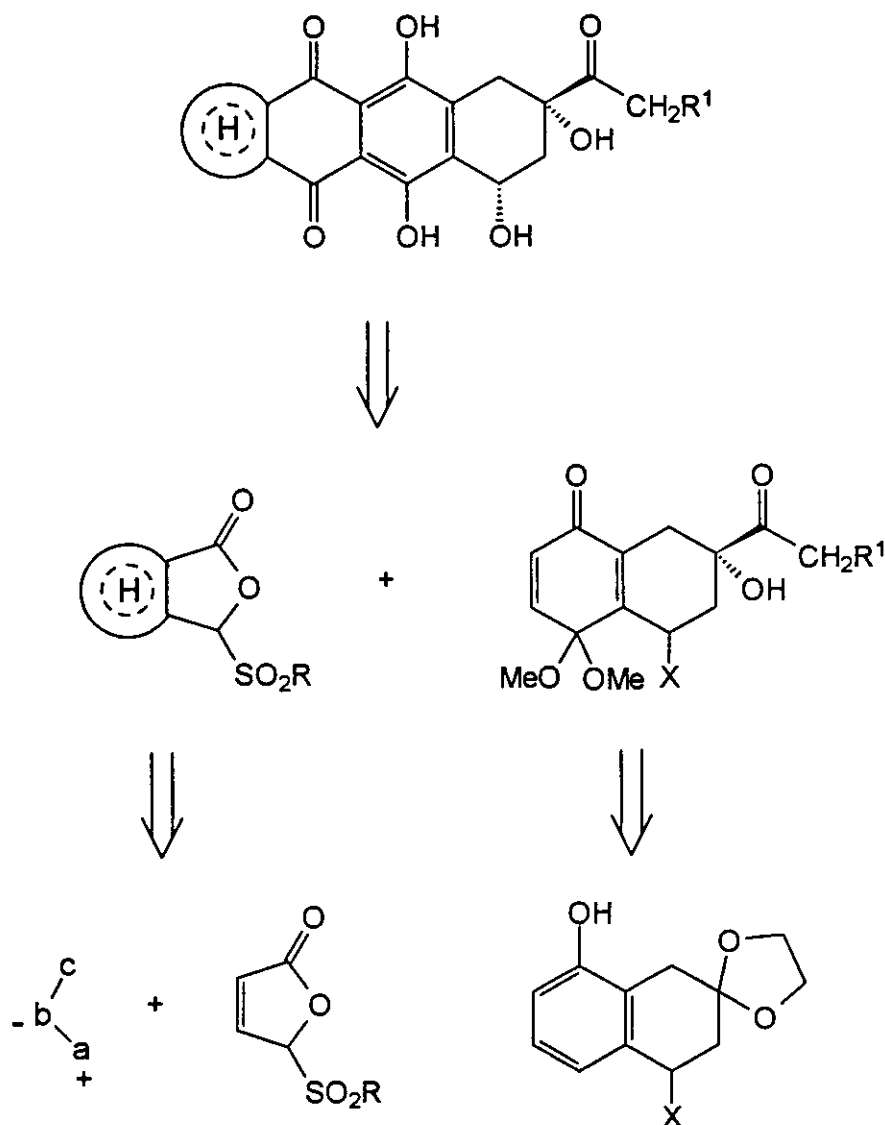
La primera ruta se basa en una estrategia BCD + A, que se llevaría a cabo mediante una reacción de anelación del furoisoxazol a monoacetales de

p-benzoquinona, seguida de una reacción de Diels-Alder con dienos adecuadamente sustituidos, para la creación del anillo "A".



RUTA 1

El segundo esquema, ruta 2, corresponde a una estrategia 2+2 que utiliza un acetal derivado de naftoquinona como el sintón "AB" y como sintón "CD" un sistema heterocíclico, obtenido por cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a una 2(5*H*)-furanona convenientemente sustituida.



RUTA 2

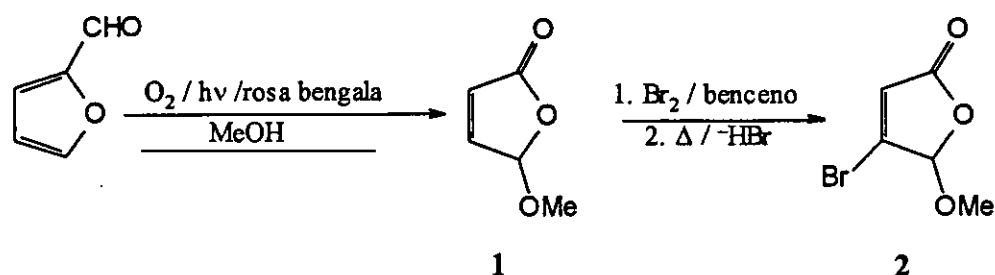
Sobre los sistemas tetracíclicos obtenidos por ambas rutas se llevarán a cabo las transformaciones adecuadas en los sustituyentes del anillo "A" para conseguir los grupos funcionales presentes en el sistemas tetracíclicos de la daunomicina y adriamicina.

PARTE TEORICA

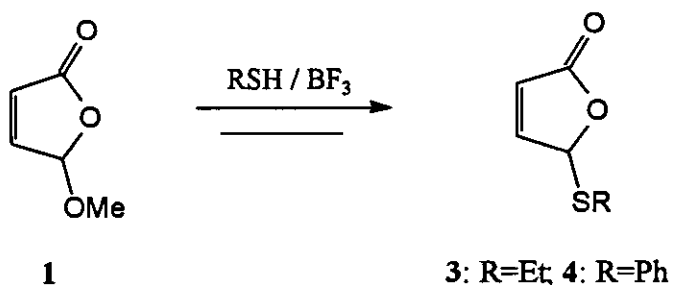
CAPITULO I

**SINTESIS DE 2(5*H*)-FURANONAS SUSTITUIDAS EN POSICION 5
POR GRUPOS QUE CONTIENEN AZUFRE**

La síntesis de las furanonas utilizadas como dipolarófilos y filodienos, se ha llevado a cabo a partir de la 5-metoxi-2(5H)-furanona (1), preparada por fotooxigenación sensibilizada del furfural en metanol, según el método descrito por Schenck⁵⁷. La bromación de la furanona 1 y posterior eliminación térmica de hidrógeno conduce a la 4-bromo-5-metoxi-2(5H)-furanona (2)⁵⁸.

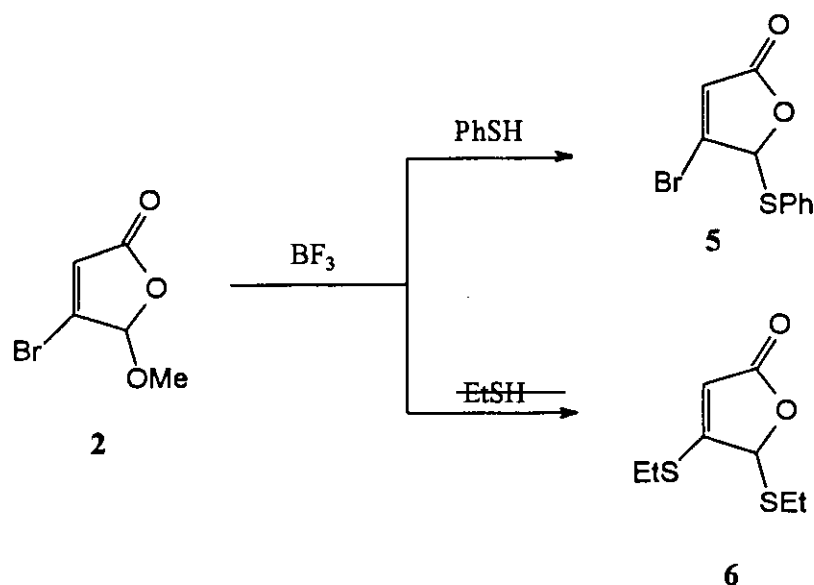


Con objeto de aumentar la acidez del protón en posición 5 y facilitar la desprotonación de la furanona al enolato estabilizado, que por tratamiento con electrófilos de distinta naturaleza permita la introducción selectiva de sustituyentes en el anillo de furanona, Fariña y col., han sintetizado la 5-etiltio- y 5-feniltio-2(5H)-furanonas. La sustitución del metoxilo en la metoxifuranona 1 por el grupo etiltio, se consigue fácilmente y de forma prácticamente cuantitativa, por calefacción a reflujo de diclorometano durante 25 minutos, con un equivalente molar de etanotiol, usando como catalizador trifluoruro de boro⁴⁴. Utilizando tiofenol como reactivo y calentando a reflujo del mismo disolvente durante 3 horas se obtiene la 5-feniltio-2(5H)-furanona (4)⁴⁵.



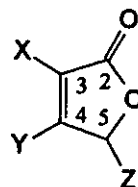
La presencia de un sustituyente sobre el doble enlace podría dar lugar a un aumento de la reactividad de la furanona frente a dienos y dipolos⁵⁹, así como modificar la regioquímica de la cicloadición⁶⁰. Por otra parte, la eliminación de dicho grupo en los correspondientes cicloaductos facilitaría la obtención de los heterociclos aromáticos. Con este propósito se han sintetizado 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 4 por buenos grupos salientes, como bromo y etilsulfonilo.

La 4-bromo-5-feniltio-2(5*H*)-furanona (**5**) se obtiene a partir de la metoxifuranona **2** después de 40 horas de calefacción a reflujo de diclorometano con tiofenol en exceso. Cuando la furanona **2** se calienta con exceso de etanotiol tiene lugar la sustitución simultánea del bromo y el metoxilo por el grupo etiltio con formación de la 4,5-dietiltio-2(5*H*)-furanona (**6**)⁶¹.



La estructura de la butenolida **5** se ha determinado en base a sus datos espectroscópicos. Así, el espectro IR muestra una banda a 1760 cm^{-1} correspondiente al carbonilo lactónico. En el espectro de masas, los picos a m/z 272-270 y m/z 163-161, correspondientes al ion molecular y el $M^+ - 109$, respectivamente, confirman la presencia del bromo y del grupo fenilsulfonilo en la molécula. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Tabla I) muestra además de las señales correspondientes a los 5 protones aromáticos dos dobletes a 6,11 y 6,08 ppm ($J=1,6\text{ Hz}$) asignados al protón olefínico y de tipo acetálico. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ presenta a 168,2, 147,2, 123,4 y 89,5 ppm las señales correspondientes al carbono carbonílico, portador del bromo, olefínico y acetálico respectivamente, junto con los asignados a los carbonos aromáticos.

Tabla I. Datos más significativos de RMN de las 2(5H)-furanonas de tipo:



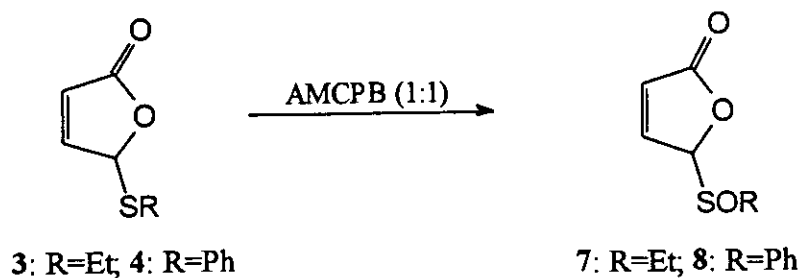
| Compuesto | | | | ¹ H-RMN | | | | ¹³ C-RMN | | | |
|-----------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------------|-------|-------|------|
| Nº | X | Y | Z | H-4 | H-3 | H-5 | J _{3,5} | C-2 | C-4 | C-3 | C-5 |
| 3 | H | H | SEt | 7,41 | 6,21 | 6,11 | 2,0 | 171,5 | 153,3 | 122,1 | 85,4 |
| 4 | H | H | SPh | 7,36 | 6,21 | 6,03 | 1,8 | 171,4 | 152,7 | 122,7 | 87,1 |
| 5 | H | Br | SPh | - | 6,11 ^a | 6,08 ^a | 1,6 | 168,2 | 147,2 | 123,4 | 89,5 |
| 6 | H | SEt | SEt | - | 5,98 | 5,77 | 1,0 | 170,9 | 154,8 | 111,3 | 86,7 |
| 7a | H | H | SOEt | 7,89 | 6,48 | 5,82 | 1,7 | - | - | - | - |
| 7b | H | H | SOEt | 7,60 | 6,45 | 5,61 | 1,6 | - | - | - | - |
| 8a | H | H | SOPh | 7,31 | 6,45 | 5,72 | 1,7 | 170,0 | 148,4 | 125,3 | 96,3 |
| 8b | H | H | SOPh | 7,52 | 6,14 | 6,00 | 1,5 | 169,8 | 147,1 | 125,1 | 96,5 |
| 9 | H | H | SO ₂ Et | 7,60 | 6,50 | 5,85 | 1,0 | 169,5 | 145,6 | 126,4 | 90,5 |
| 10 | H | H | SO ₂ Ph | 7,64 | 6,35 | 5,87 | 1,8 | 169,5 | 146,5 | 126,1 | 93,2 |
| 11 | H | Br | SO ₂ Ph | - | 6,39 | 5,68 | 1,4 | 167,0 | 140,3 | 126,1 | 93,9 |
| 12 ^b | H | SO ₂ Et | SO ₂ Et | - | 7,10 | 6,16 | 1,6 | 167,2 | 158,3 | 135,2 | 90,4 |

^a La asignación de las señales puede estar intercambiada. ^b El espectro de ¹³C-RMN se ha registrado en acetona-*d*₆

Nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo con anterioridad la preparación de las furanonas sustituidas en posición 5 por grupos SOR y SO₂R para facilitar aún más la formación de los correspondientes enolatos, aumentando así su reactividad frente a electrófilos. Por otra parte, desde el punto de vista de su aplicación como dienófilos o dipolarófilos, las características estereoelectrónicas de los grupos sulfinilo y sulfonilo pueden ser un factor determinante en la regio y estereoquímica de las reacciones de cicloadición.

Por esta razón, una vez preparados los tioéteres se procedió a su transformación en los correspondientes sulfóxidos y sulfonas. En la bibliografía se encuentran descritos numerosos métodos para la oxidación de tioéteres, empleando oxidantes como peróxido de hidrógeno, metaperiodato sódico y perácidos, que conducen a sulfóxidos y sulfonas de forma prácticamente cuantitativa según las condiciones de reacción⁶². Hemos elegido el ácido *m*-cloroperbenzoico debido a su fácil manejo y haber sido empleado satisfactoriamente para la oxidación de grupos SR a SO₂R en γ -lactonas⁶³.

La oxidación de los grupos etilitio y fenilitio a los correspondientes sulfóxidos tiene lugar por adición lenta de un equivalente molar de ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB), sobre una disolución del tioéter en diclorometano, enfriada a 0°C, así se obtienen la 5-etilsulfinil-2(5*H*)-furanona (7)⁶¹ y la 5-fenilsulfinil-2(5*H*)-furanona (8)⁴⁵ con rendimientos del 65% y 80%, respectivamente. Ambos sulfóxidos se presentan como mezcla de diastereoisómeros en una proporción 50:50. Hay que señalar que los sulfóxidos y especialmente el 7, son muy sensibles a la temperatura y medios ácidos o básicos, por lo que su aislamiento se tiene que realizar controlando la temperatura cuidadosamente.



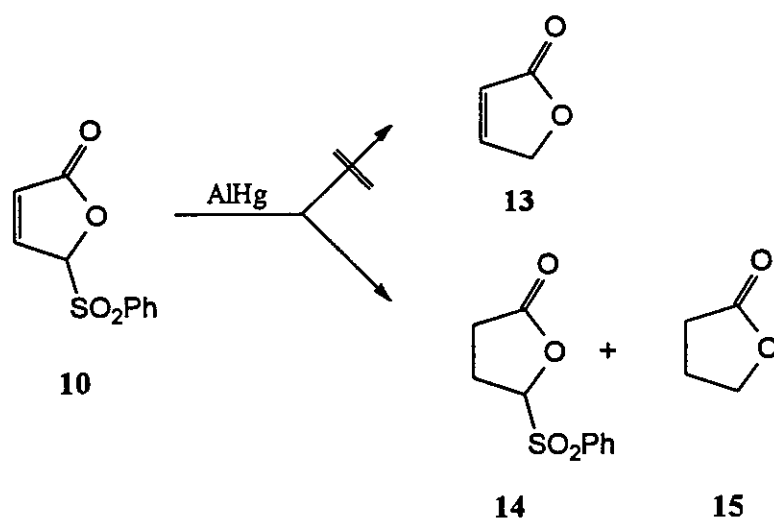
La oxidación del grupo SR a SO₂R, presenta menor dificultad que la oxidación a sulfóxido, ya que las sulfonas son más estables, y el azufre no puede pasar ya a un grado de oxidación superior. Por reacción de las tiofuranonas 3 y 4 con ácido *m*-cloroperbenzoico en una proporción molar 1:2 se obtienen la 5-etilsulfonil-2(5*H*)-furanona (9)⁶¹ después de un

El espectro IR de la furanona **12** muestra bandas a 1800, 1330 y 1140 cm^{-1} , que ponen de manifiesto la presencia de un C=O lactónico y del grupo etilsulfonilo respectivamente. En su espectro de ^1H -RMN (Tabla I) las señales correspondientes a los protones H-3 y H-5 aparecen como dobletes a 7,10 y 6,16 ppm ($J=1,6$ Hz). También se observan dos multipletes a 3,70-3,63 y 3,43-3,28 ppm asignados a los protones de los CH_2 de los grupos etilsulfonilos acoplados con los protones de los CH_3 , que aparecen como tripletes a 1,51 y 1,40 ppm ($J=7,5$ Hz y $J=7,4$ Hz). En el espectro de ^{13}C -RMN las señales a 167,2, 158,3, 135,2 y 90,4 ppm se asignan a los carbonos C-2, C-4, C-3 y C-5 del anillo lactónico. Como se puede observar en la Tabla I la señal del C-4 aparece desplazada a campo bajo por efecto del grupo fenilsulfonilo en posición 5. En el espectro de masas hay que destacar el pico a m/z 269 que corresponde al $M+1$ y el pico 100%, a m/z 83, originado por la pérdida de los dos grupos sulfona.

Para la obtención de lactonas con posible actividad biológica, utilizando como sintones las furanonas sustituidas en posición 5 por grupos SR, SO_2R , sería de interés disponer de métodos adecuados para la eliminación del grupo portador de azufre, introducido para facilitar la formación de los carbaniones. Entre los numerosos agentes desulfurantes y desulfonantes descritos los más utilizados son la amalgama de aluminio, el hidruro de tributilestaño y el níquel Raney. La desulfonación con níquel Raney presenta el inconveniente de su difícil manejo y la falta de reproducibilidad de los resultados con el grado de activación del reactivo. Por otra parte, es un reactivo muy enérgico que puede provocar la reducción del doble enlace presente en la furanona.

Fariña y col, han empleado con éxito la amalgama de aluminio o el níquel Raney para la eliminación de los grupos etiltio y feniltio en las furanonas **3** y **4**⁶⁴, y de algunas 5-hidroxiálquilfuranonas obtenidas en las reacciones de los enolatos con aldehídos⁴⁹. Sin embargo, utilizando los dos agentes reductores anteriormente citados no ha sido posible conseguir obtener la butenolida **13** por eliminación del grupo SO_2Ph en la sulfona **10**.

La reducción de la sulfona **10** con amalgama de aluminio a temperatura ambiente durante 16 horas conduce a una mezcla de la furanona de partida **10**, de la 5-fenilsulfonil-tetrahidrofuran-2-ona (**14**) y de la γ -butirolactona (**15**), resultante de la eliminación del grupo fenilsulfonilo y reducción del doble enlace en la furanona **14**.



La furanona 14 se caracteriza en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro IR aparece la banda de vibración de tensión del carbonilo lactónico a 1815 cm^{-1} además de las características de sulfona a 1325 y 1160 cm^{-1} . El espectro de $^1\text{H-RMN}$ presenta una señal a $5,20\text{ ppm}$ para el protón H-5 que aparece como doblete de doblete ($J=2,2$ y $J=8,5\text{ Hz}$) acoplado con los protones de la posición 4, que aparecen como multiplete a $2,64$ - $2,50\text{ ppm}$. Los protones diasterotópicos en H-3, se observan como dos multipletes a $3,00$ - $2,96$ y $2,87$ - $2,77\text{ ppm}$. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ muestra la señal del carbonilo a $174,6\text{ ppm}$, desplazada a campo más bajo con respecto a las butenolidas, además de las señales correspondientes al grupo fenilo aparecen a $89,8$, $26,2$ y $21,4\text{ ppm}$ las asignadas a los carbonos C-5, C-3 y C-4, respectivamente.

El tratamiento de la 5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona (10) con níquel Raney comercial durante 1 hora conduce cuantitativamente a la furanona 14. Al aumentar el tiempo de reacción se obtienen mezclas del producto de hidrogenación del doble enlace 14 y la γ -butirolactona (15), pero en ninguno de los casos se observan trazas de la 2(5H)-furanona 13.

CAPITULO II

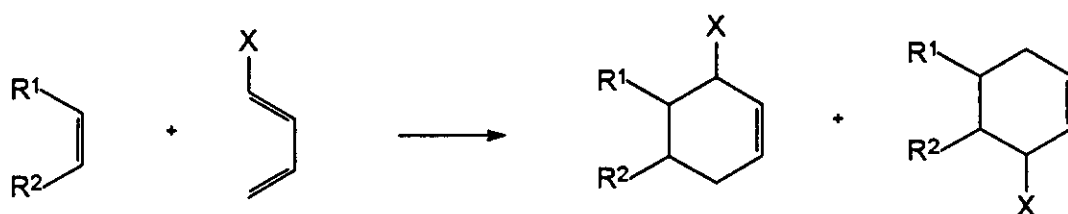
CICLOADICCIONES DIELS-ALDER

A.- PREPARACION DE LOS CICLOADUCTOS

Las reacciones Diels-Alders, desde su descubrimiento hace más de 50 años, presentan un enorme potencial preparativo. Las casi ilimitadas posibilidades para variar la naturaleza y características del dieno y filodieno, permiten el acceso a una gran variedad de compuestos, desde derivados ciclohexénicos y 1,4-ciclohexadiénicos, hasta biciclos y policiclos carbonados. Así mismo, es posible la obtención de heterociclos mediante el empleo de heterodienos y heterofilodienos. En la mayoría de los casos se obtienen elevados rendimientos, y la síntesis estereoespecífica puede permitir la creación de centros quirales cuya configuración absoluta está controlada por las reglas de conservación de la simetría orbitalica y determinada por la presencia de otro centro quiral en cualquiera de los dos reactivos. A menudo es regioespecífica, por lo que es muy utilizada como método de síntesis orgánica, y además el doble enlace resultante puede ser transformado en otros grupos funcionales.

Aunque son innumerables los antecedentes bibliográficos de todo tipo relativos a las reacciones Diels-Alder que emplean compuestos olefinicos y acetilénicos, sin embargo no existen excesivos antecedentes del empleo de 2(*5H*)-furanonas como filodienos^{29,65}. Las butenolidas son sintones adecuados para la preparación de productos naturales mediante una reacción de Diels-Alder, siendo de destacar los estudios realizados con butenolidas quirales, que permiten un excelente control estereoquímico en la adición⁶⁶.

Las adiciones Diels-Alder [4+2], son procesos en los que un dieno-1,3 (4 electrones π) se adiciona a un sistema insaturado de dos átomos como mínimo (2 electrones π), siendo el producto final un anillo de seis eslabones.



Actualmente se admite que las cicloadiciones siguen un mecanismo concertado de cuatro centros ($\pi^4 + \pi^2$), en el que los extremos del filodieno se unen de manera simultánea a

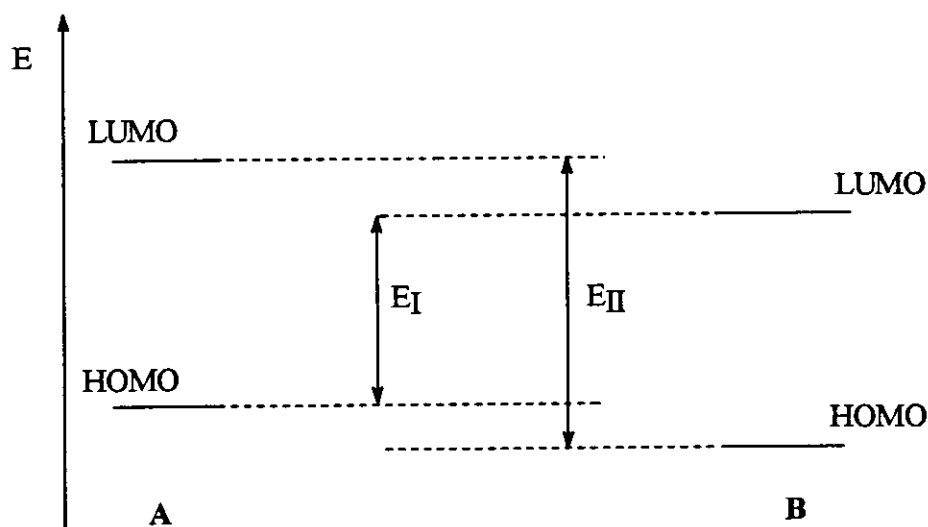
los extremos del dieno, no implicando esto, en absoluto, que lo hagan en la misma extensión a lo largo de la coordenada de reacción.

La regioselectividad y reactividad de las cicloadiciones pueden explicarse aplicando la teoría de los orbitales frontera⁶⁷. La energía de estabilización a la que conducen los orbitales frontera (HOMO de una molécula- LUMO de la otra) es superior a la procedente de cualquier otra interacción entre orbitales ocupados y vacíos. En función de que la ganancia de energía sea mayor (primer término o segundo término), la interacción predominante será HOMO (diene-dipolo)-LUMO (dipolarófilo-filodieno) u HOMO (dipolarófilo-filodieno)-LUMO (diene-dipolo), es decir, podrá considerarse solamente la interacción de los orbitales frontera más próximos en energía.

$$\Delta E = 1/\Delta E_I + 1/\Delta E_{II}$$

$$\Delta E_I = |E_{HO}^A - E_{LU}^B|$$

$$\Delta E_{II} = |E_{LU}^A - E_{HO}^B|$$



La ecuación de Klopman y Salem⁶⁸ $\Delta E = 1/\Delta E_I + 1/\Delta E_{II}$ simplificada, junto con la de Eyring, $\ln k = \ln A - \Delta E/R$ nos permite hallar una relación entre la energía de estabilización y la reactividad. Puesto que se puede conocer la influencia de los sustituyentes sobre la energía de los HOMO y LUMO de los reactivos, se puede deducir la influencia de los sustituyentes sobre la velocidad de la reacción.

La regioselectividad, en procesos de adición a compuestos asimétricos, queda explicada mediante cálculo de las energías de estabilización que se producirían en el acercamiento de los reactivos para los dos modos de aproximación. Las interacciones son mayores cuando tiene

lugar el solapamiento de los orbitales de los átomos con mayor coeficiente en los orbitales moleculares cuya interacción se considera. Así pues, conociendo los coeficientes de los átomos en la interacción HOMO-LUMO dominante, se puede predecir la orientación favorecida. En algunos casos hay que tener en cuenta las interacciones secundarias entre orbitales, que pueden modificar la regioquímica, aunque en la mayoría de los casos actúan reforzando la orientación indicada por las interacciones primarias.

Con objeto de predecir el curso estereoquímico de la reacción, Alder y Stein⁶⁹ enunciaron el “principio *cis*” y la “regla *endo*”. El “principio *cis*” establece que la disposición espacial relativa de los sustituyentes existentes en el dieno y en el filodieno, se conserva en el aducto, es decir, se retiene la configuración, lo que está de acuerdo con el mecanismo concertado admitido para la reacción de Diels-Alder. El dieno y filodieno se sitúan en el estado de transición en planos paralelos, siendo posible dos orientaciones diferentes *endo* y *exo*.

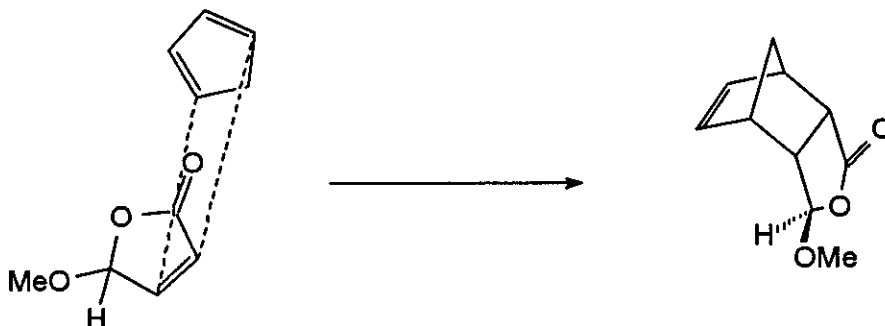


Experimentalmente se ha comprobado que la mayoría de las reacciones Diels-Alder transcurren preferentemente a través de estados de transición de tipo *endo*. Para explicar este hecho se han desarrollado diversas teorías, la primera dada por Alder corresponde a la “regla *endo*” de máxima acumulación de insaturaciones. Herndon y Hall⁷⁰ atribuyen la selectividad *endo* a una mayor estabilidad del estado de transición *endo*, debido a una disposición geométrica más favorable para el solapamiento de los orbitales que posteriormente formen los enlaces. Posteriormente, Mellor y Webb⁷¹ proponen una explicación basada en efectos estéricos. A estos factores, hay que añadir la estabilidad del estado de transición *endo* debida a interacciones secundarias de orbitales no directamente implicados en la formación de enlaces⁷².

Las primeras adiciones a 5-alcoxi-2(5*H*)-furanonas fueron realizadas por Alder y Fariña⁷³, quienes estudiaron el comportamiento del pseudoéster etílico del ácido

cis- β -formilacrílico frente a los dienos más representativos, con objeto de comparar su reactividad con la del anhídrido maleico. Así, el ciclopentadieno, butadieno y dimetilbutadieno reaccionan fácilmente obteniéndose los correspondientes cicloaductos, por el contrario, ni el furano, ni los dienos etilen-aromáticos reaccionan en las mismas condiciones que normalmente tiene lugar la adición al anhídrido maleico. Posteriormente demostraron que la adición a la 5-etoxi-2(5*H*)-furanona de dienos polarizados 1-sustituidos, como el 1-acetoxibutadieno, conduce de forma regioselectiva a un único aducto⁷⁴.

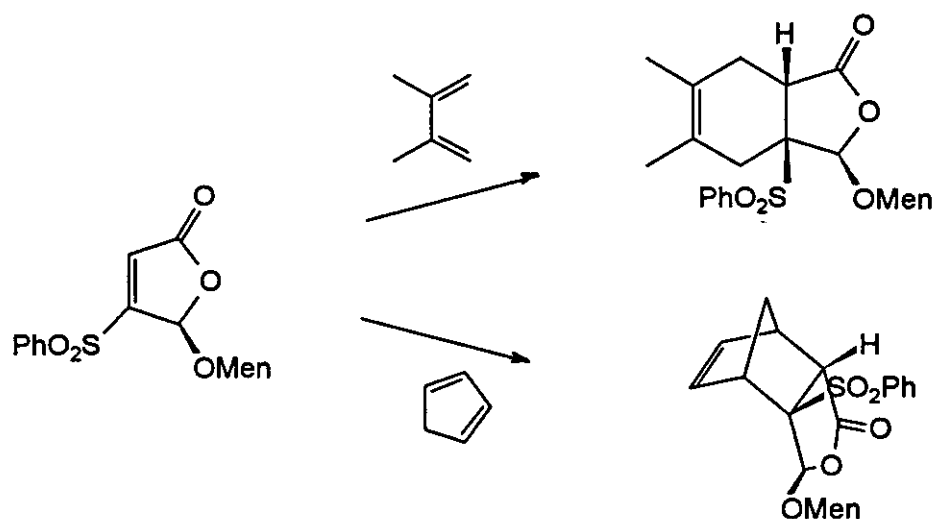
Fariña y col.^{13b} al estudiar con detalle la reacción entre ciclopentadieno y la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona **1** demostraron que la cicloadición transcurre con una gran selectividad diastereofacial a través de una aproximación *endo* por la cara menos impedida, situándose el grupo metoxilo más voluminoso hacia el exterior.



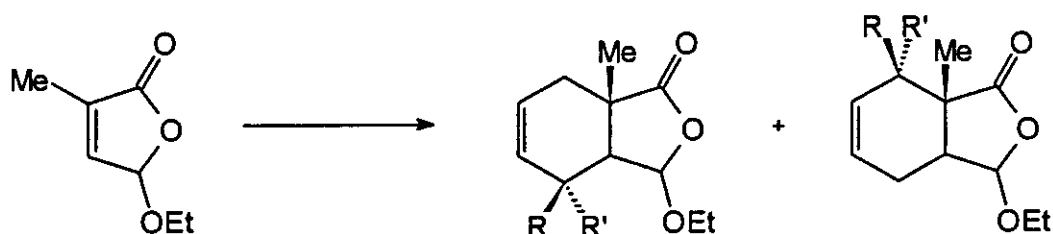
La baja reactividad observada en reacciones Diels-Alder para las butenolidas, puesto que son necesarias temperaturas altas y prolongados tiempos de reacción, ha llevado a potenciar la capacidad de estos compuestos como filodienos, mediante la introducción en posición α o β de grupos atractores de electrones. Liu y col.^{65b} hacen uso de este efecto en la adición de diversos dienos a la 3-etoxicarbonil-5,5-dimetil-2(5*H*)-furanona. Así, obtienen los aductos de 2,3-dimetilbutadieno y ciclopentadieno después de 6 horas y 25 minutos, respectivamente. Un grupo acilo en posición α también produce un notable aumento de reactividad. Las 3-acilbutenolidas adiciona ciclopentadieno, a temperatura ambiente, dando lugar a una mezcla de los aductos diastereoisómeros *exo-endo*^{65a}.

Feringa y col.⁵⁹ han estudiado la adición de ciclopentadieno y 2,3-dimetil-butadieno a la 5(*S*)-5-(*D*-mentiloxi)-4-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona, observando la conversión completa en 30 minutos a temperatura ambiente en el aducto *endo*. La introducción del sustituyente fenilsulfonilo aumenta la reactividad de la furanona, los efectos estéricos son superados

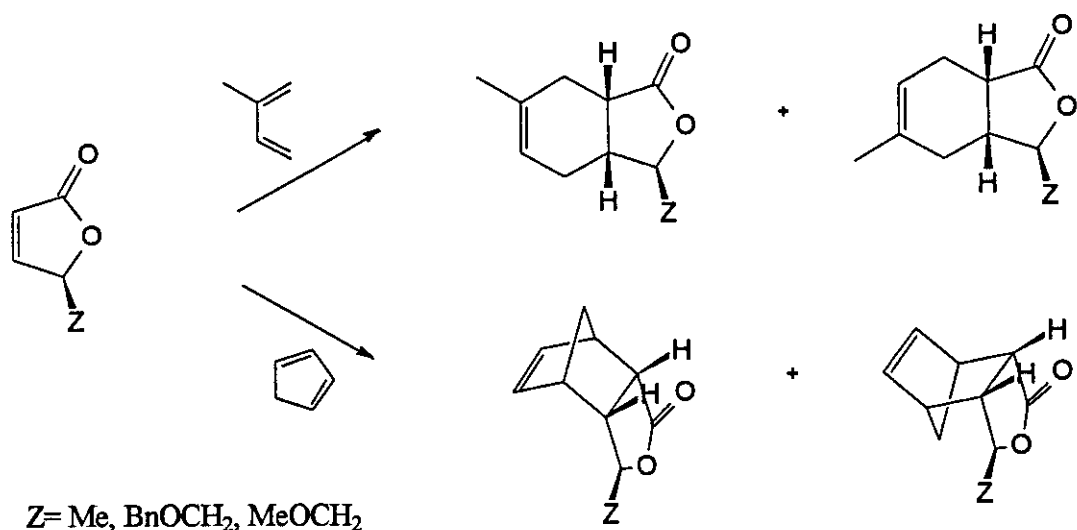
claramente por la activación del doble enlace C=C causada por el efecto atractor de electrones del sustituyente.



Por el contrario, la presencia de un metilo en α ó β disminuye la actividad como filodieno de la butenolida, probablemente debido al impedimento estérico que supone la formación de un aducto con un metilo angular. La adición de 1,3-butadieno y *cis*-1-metoxibutadieno a la 3-metil-5-etoxi-2(5*H*)-furanona transcurre con bajos rendimientos, detectándose la presencia de isómeros estructurales y geométricos⁷⁵.

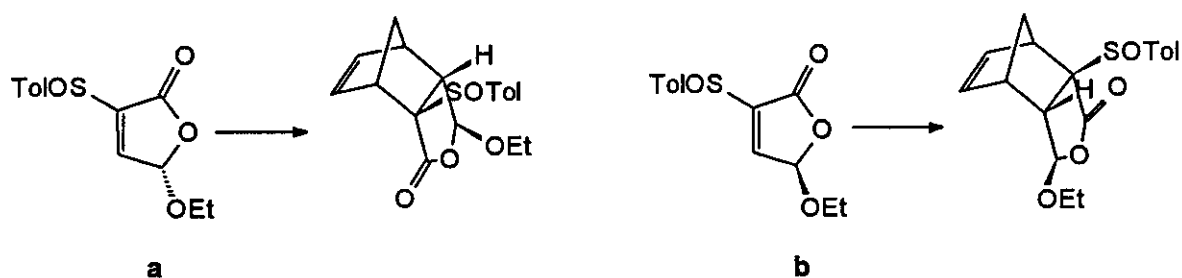


Uno de los primeros estudios realizados con butenolidas quirales en reacciones Diels-Alder corresponde a Mann y Thomas^{65d}. Posteriormente, Font y Ortuño^{76,66a} han estudiado la adición a butenolidas quirales de butadieno, isopreno y ciclopentadieno. La adición de isopreno y butadieno se produce por el lado menos impedido del doble enlace, es decir, el lado opuesto al sustituyente *Z*. La completa selectividad estereofacial es evidente por la relación *cis* entre el grupo *Z* y el hidrogeno cabeza de puente. La adición de isopreno no es regioselectiva, obteniéndose mezcla de los regioisómeros *para/meta* mientras que la reacción con ciclopentadieno no es estereoselectiva, originando los aductos *endo* y *exo*.



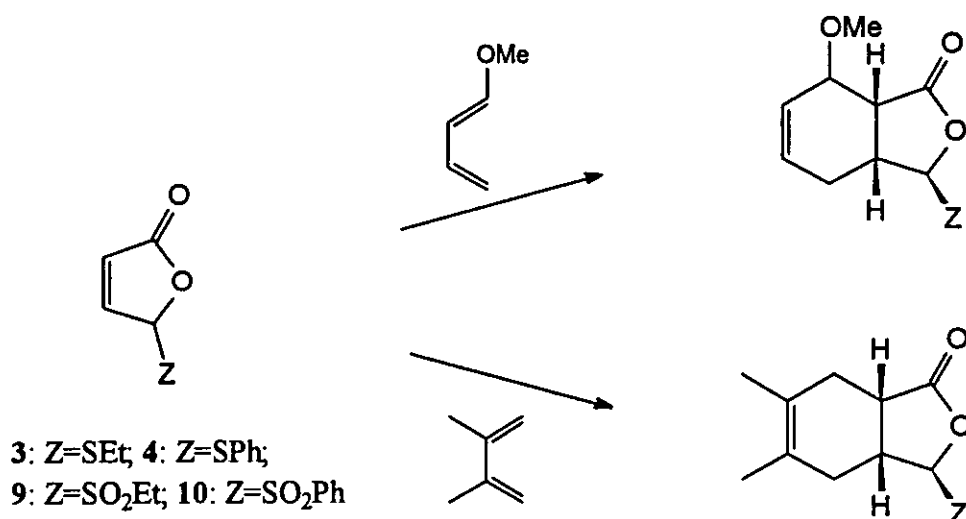
Feringa y col^{77,66b,c} consiguen un excelente control estereoquímico en la adición de dienos cíclicos y acíclicos a la 5-(1-mentiloxi)-2(5*H*)-furanona, obteniendo en todos los casos productos enantioméricamente puros. La adición es π selectiva, produciéndose por la cara *Si* de la lactona, en *anti* al grupo mentiloxi, y conduce a un único aducto *endo*.

La introducción de un segundo centro quiral en el filodieno, puede dar lugar a cambios en el control π -facial de la selectividad. Carretero y García-Ruano^{66e} han estudiado el comportamiento de los enantiómeros **a** y **b** de la 5-etoxi-3-sulfinil-2(5*H*)-furanona en reacciones de Diels-Alder con ciclopentadieno. Dependiendo de las condiciones de reacción la selectividad π -facial estará controlada fundamentalmente por la configuración del azufre o del carbono 5. En ausencia de catálisis ácida, el aducto mayoritario, es aquel en que la configuración del carbono 5 controla la adición.



Teniendo en cuenta la capacidad para actuar como filodienos de las 5-alcoxi-furanonas Fariña y col.⁴⁵ han estudiado el comportamiento de las 2(5*H*)-furanonas **3**, **4**, **9**, **10**, sustituidas en posición 5 por grupos que contienen azufre, frente a 1-metoxibutadieno y 2,3-dimetilbutadieno. La adición de 2,3-dimetilbutadieno a los tioéteres **3**, **4** tiene lugar en 8 días a reflujo de xileno. En las mismas condiciones los aductos correspondientes a las

sulfonas **9**, **10** se obtienen después de 2 y 3 días de reacción. Como se observa, al sustituir un grupo SR en posición 5 por un grupo SO₂R, aumenta la velocidad de la reacción. La adición de 1-metoxibutadieno a las 2(5*H*)-furanonas **3**, **4** y **10** transcurre de manera regio- y estereoselectiva.



Adición de ciclopentadieno

El ciclopentadieno junto con el butadieno es uno de los dienos más utilizados en las reacciones Diels-Alder. El ciclopentadieno es fácilmente asequible, por lo que puede ser un producto de partida adecuado para la obtención de productos naturales de interés biológico, mediante posteriores transformaciones de las estructuras bicíclicas y tricíclicas obtenidas en las reacciones de cicloadición⁷⁸. El valor como intermedios sintéticos de estos aductos es todavía mayor por ser potencialmente bloques quirales, ya que poseen en su estructura cinco centros asimétricos^{30,79}.

La adición de ciclopentadieno a las 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupo sulfenilo (**3**, **4**) o un grupo sulfonilo (**9**, **10**) se ha llevado a cabo a temperatura ambiente en disolución a diferentes concentraciones de diclorometano, empleando un exceso de dieno. La adición conduce en todos los casos de forma estereoselectiva a los correspondientes aductos *endo*. Como puede observarse en la Tabla II la adición a las sulfonas es más rápida que en el caso de los tioéteres.

Cuando se lleva a cabo la adición a 0°C, el tiempo de la reacción aumenta hasta 25 días para el tioéter **4**, no detectándose el producto final si la adición se realiza en disolución más diluida. Sin embargo, la velocidad de reacción de la sulfona **10** no sufre una variación significativa al disminuir la temperatura o la concentración de los reactivos.

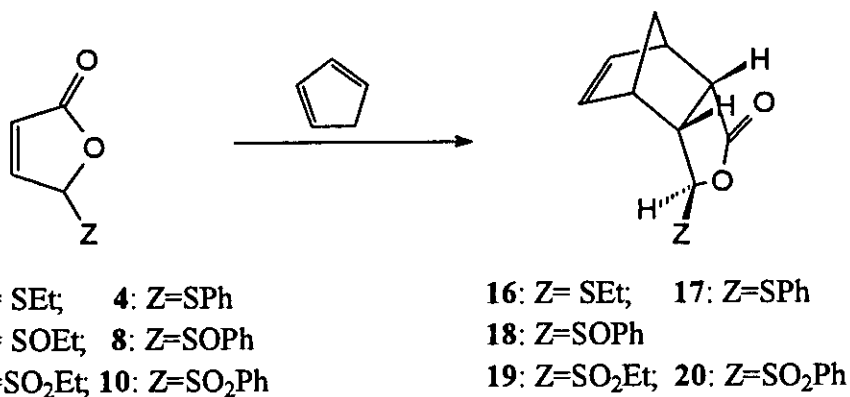
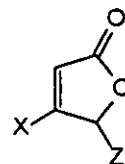


Tabla II. Adición de ciclopentadieno a butenolidas de tipo:



| Furanona | Z | X | Tiempo (d) | T (°C) | Aducto | Rend (%) |
|-----------|--------------------|--------------------|------------|--------|--------------|----------|
| 3 | SEt | H | 4 | 25 | 16 | 85 |
| 4 | SPh | H | 4 | 25 | 17 | 85 |
| 4 | SPh | H | 25 | 0 | 17 | 75 |
| 8 | SOPh | H | 6 | 0 | 18a,b | 75 |
| 8 | SOPh | H | 7* | 0 | 18a,b | 76 |
| 9 | SO ₂ Et | H | 1 | 25 | 19 | 60 |
| 10 | SO ₂ Ph | H | 1 | 25 | 20 | 90 |
| 10 | SO ₂ Ph | H | 1* | 0 | 20 | 75 |
| 11 | SO ₂ Ph | Br | 20 | 25 | - | - |
| 12 | SO ₂ Et | SO ₂ Et | 10 | 25 | 21 | 60 |

* Reacción en disolución diluida de diclorometano

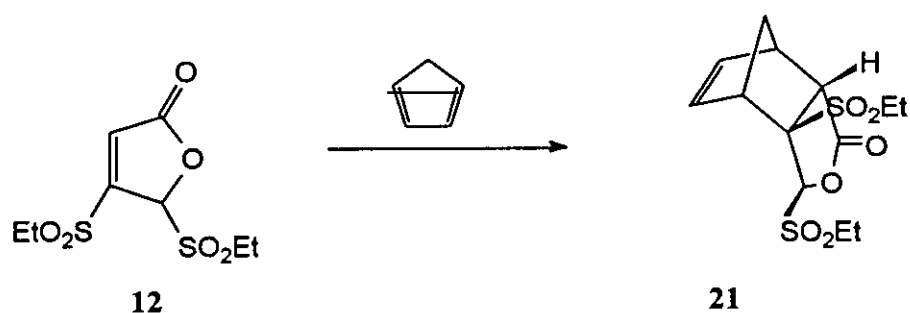
El sulfóxido **7** es un compuesto inestable, que se descompone fácilmente, tanto por efecto de la temperatura como por la presencia en el medio de reacción de ácidos o bases. Los tiempos de reacción necesarios para que se produzca la adición Diels-Alder, son suficientemente elevados para que el filodieno se altere antes que tenga lugar la reacción con el dieno.

La adición de ciclopentadieno al sulfóxido **8** sólo se ha llevado a cabo a 0°C, debido a la inestabilidad térmica del sulfóxido. La concentración a la que se realiza la reacción tiene poca influencia sobre la velocidad de la misma. Como el filodieno es una mezcla de dos diastereoisómeros, la reacción da lugar a dos aductos estereoisómeros **18a** y **18b** en proporción 60:40, ambos de estereoquímica *endo*, por lo que se puede afirmar que la configuración R o S del sulfóxido no influye en la estereoquímica de la adición.

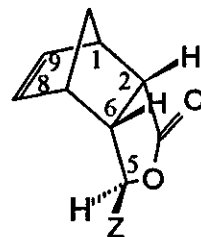
La asignación de la estructura de los aductos **16-20**, se ha realizado en base a los datos analíticos y espectroscópicos. El espectro de IR se caracteriza por presentar la banda de carbonilo entre 1790-1770 cm⁻¹. Los espectros de masas presentan como pico más característico el *m/z* 149 producido por la pérdida del sustituyente portador de azufre en posición 5. Los espectros de ¹H-RMN (Tabla III) permiten la determinación de la estereoquímica de los aductos, el protón H-5 aparece acoplado con el protón H-6 como un doblete, y la magnitud de la constante de acoplamiento menor de 3,5 Hz, indica una disposición *trans* entre ambos protones. Del valor de la constante J_{6,7} próximo a 4 Hz se deduce la estereoquímica *endo* para todos los aductos^{76,80}. Un valor próximo a 9 Hz de la constante de acoplamiento entre los protones H-6 y H-2, indica la disposición *cis* de estos, lo que pone de manifiesto la conservación de la estereoquímica del filodieno de partida. El espectro de ¹³C-RMN (Tabla IV) muestra las señales de los carbonilos lactónicos entre 175-176 ppm, desplazados a mayor δ que los observados en las furanonas de partida, al no estar conjugado con el doble enlace C=C. Entre 85,5 y 96,9 ppm varía el desplazamiento del carbono C-5 dependiendo del sustituyente en dicha posición.

Se ha estudiado el comportamiento frente a ciclopentadieno de 2(*5H*)-furanonas sustituidas en el doble enlace C=C por buenos grupos salientes, con el fin de facilitar la

aromatización de los aductos resultantes. La 4-bromo-5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona (**11**) no adiciona ciclopentadieno a temperatura ambiente durante 20 días, recuperándose el producto de partida inalterado. La falta de reactividad de la furanona bromada indica que los efectos estéricos del sustituyente en posición 4 predominan sobre los electrónicos de naturaleza activante. Sin embargo, la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)-furanona (**12**), que posee un grupo atractor de electrones en posición 4, da lugar estereoespecíficamente después de 10 días a temperatura ambiente, a un único aducto **21**. La velocidad de la reacción es menor que para la sulfona no sustituida **9**, lo que indica un predominio del efecto estérico sobre el electrónico. Este resultado es contrario al observado por Feringa⁵⁹ para 4-fenilsulfonil-5-mentiloxi-2(5*H*)-furanona, que adiciona ciclopentadieno en menos tiempo que la correspondiente mentiloxifuranona sin sustituir en posición 4.



El aducto **21** presenta en su espectro de masas, un pico a m/z 335 correspondiente al $M+1$, siendo el pico de mayor intensidad el m/z 147 que corresponde a la pérdida de los dos grupos sulfona. El espectro IR muestra una banda intensa a 1810 cm^{-1} asignable al C=O, junto con las bandas de sulfona a 1340 , 1145 , 1130 cm^{-1} . En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ presenta un desplazamiento hacia campo más bajo de uno de los protones H-10 por el desapantallamiento debido al grupo sulfona en posición 6. La estereoquímica del aducto no se puede determinar por $^1\text{H-RMN}$ ya que no existe protón en la posición 6. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ presenta la señal de carbonilo a $172,1\text{ ppm}$ un poco más alta que el resto de los aductos. El carbono C-6 aparece a $81,4\text{ ppm}$ como es un carbono cuaternario, mientras que el C-10 ($50,2\text{ ppm}$) sufre poca variación respecto al cicloaducto **19** de la sulfona no sustituida.

Tabla III. Datos de ^1H -RMN correspondiente a los aductos de estructura:

| Comp. | Z | H-8, H-9 | H-5 | H-6 | H-7, H-1 | H-2 | H-10 | H-10 | J _{6,5} | J _{6,7} |
|-------|--------------------|-----------|------|-----------|------------|-----------|------|------|------------------|------------------|
| 16 | SEt | 6,35-6,27 | 5,11 | 2,91 | 3,36; 3,24 | * | 1,68 | 1,48 | 3,3 | 4,0 |
| 17 | SPh | 6,30-6,21 | 5,20 | 3,07-3,01 | 3,32-3,24 | 3,12 | 1,64 | 1,41 | 3,0 | 3,7 |
| 18a | SOPh | 6,24-6,11 | 4,45 | 3,43-3,35 | 3,29-3,19 | 2,67 | 1,53 | 1,47 | 2,4 | 4,2 |
| 18b | SOPh | 6,21-6,18 | 4,75 | 3,36-3,31 | 3,21-3,18 | 2,60 | 1,62 | 1,42 | 2,0 | 4,1 |
| 19 | SO ₂ Et | 6,31-6,22 | 4,60 | 3,53-3,47 | 3,36-3,32 | 3,30-3,25 | 1,69 | 1,53 | 2,4 | 4,1 |
| 20 | SO ₂ Ph | 6,27-6,18 | 4,60 | 3,70-3,65 | 3,39-3,32 | * | 1,71 | 1,56 | 2,4 | 3,5 |
| 21 | SO ₂ Et | 6,63-6,49 | 4,79 | - | 3,61-3,49 | 4,07 | 2,69 | 1,74 | - | - |

* El protón H-2 aparece integrado junto a los protones H-1 y H-7

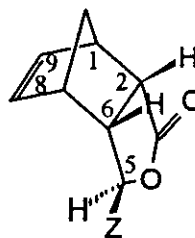


Tabla IV. Datos de ^{13}C -RMN correspondiente a los aductos de estructura:

| Comp. | Z | C-3 | C-8, C-9 | C-5 | C-1, C-7 | C-10 | C-6 | C-2 |
|-----------------|--------------------|-------|--------------|------|-------------------------|------|-------------------|-------------------|
| 16 | SEt | 176,6 | 136,6; 134,1 | 85,5 | 45,7; 45,5 | 51,3 | 47,4 ^a | 47,7 ^a |
| 17 | SPh | 176,5 | 136,9; 134,2 | 87,7 | 45,9; 45,7 | 51,5 | 47,7 ^a | 47,9 ^a |
| 18a | SOPh | 175,5 | 134,4; 131,7 | 96,9 | 46,2; 45,8 | 51,9 | 39,2 | 47,3 |
| 18b | SOPh | 175,6 | 137,1; 134,2 | 92,2 | 46,7; 46,6 | 51,6 | 41,2 | 45,8 |
| 19 | SO ₂ Et | 175,0 | 137,3; 133,9 | 88,5 | 46,6; 46,1 ^a | 51,8 | 45,9 ^a | 44,4 ^a |
| 20 ^b | SO ₂ Ph | 175,4 | 135,2; 134,8 | 90,7 | 46,1; 45,9 ^a | 50,8 | 39,4 | 45,7 ^a |
| 21 ^c | SO ₂ Et | 172,1 | 140,9; 138,6 | 96,1 | 52,7; 51,5 | 50,2 | 81,4 | 47,7 |

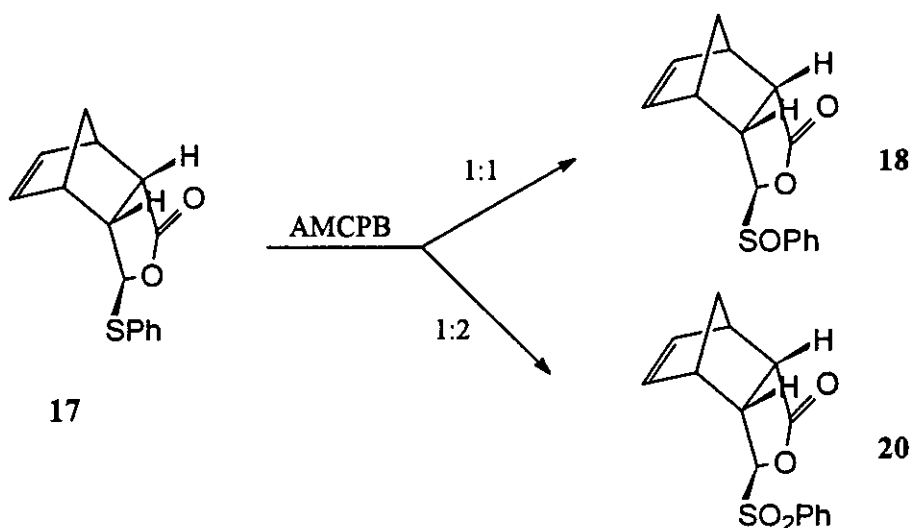
^a La asignación de las señales puede estar intercambiadas. ^b Espectro registrado en DMSO-*d*₆. ^c Espectro registrado en acetona-*d*₆.

B.- TRANSFORMACION DE LOS CICLOADUCTOS

1.-Reacciones de oxidación

Una vez preparado el aducto con el grupo SPh como sustituyentes en posición 5, se procede a la oxidación del grupo tioéter a fenilsulfinilo y fenilsulfonilo con el fin de comparar la estructura de estos compuestos con la de los aductos obtenidos por cicloadición.

Las reacciones se llevaron a cabo con ácido *m*-cloroperbenzoico en las condiciones descritas para la oxidación del grupo SR de las tiofuranonas a las correspondientes sulfóxidos y sulfonas.

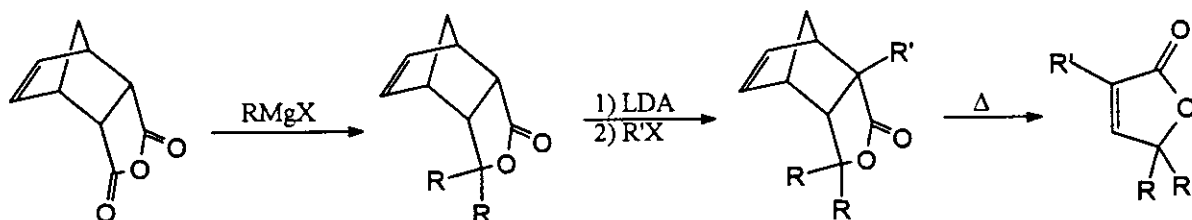


La oxidación a sulfóxido se realiza por adición lenta del oxidante, en proporción equimolecular, sobre el aducto 17 disuelto en diclorometano a -5°C . Los sulfóxidos 18a,b se obtienen como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 50:50 y presentan las mismas constantes físicas que los obtenidos por cicloadición.

La oxidación del aducto 17 con dos equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico conduce a la correspondiente sulfona 20 como único producto de reacción.

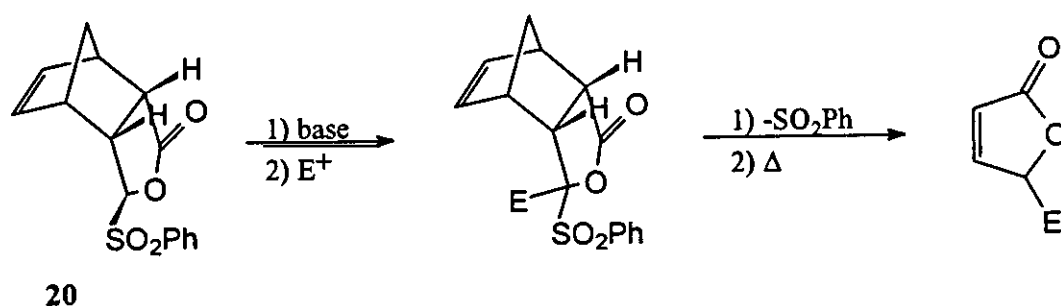
2.- Reacciones con electrófilos

La termolabilidad de los compuestos bicíclicos referibles al norborneno, permite acceder fácilmente a los derivados etilénicos sustituidos, por una reacción retrodiénica de los aductos adecuadamente funcionalizados. Este método se ha usado con éxito para sintetizar furanonas sustituidas en posición 3 ó 5 a través de los aductos de furano con anhídrido maleico⁸¹. De forma similar, Canonne y col.⁸², preparan lactonas trisustituidas a partir de los aductos de ciclopentadieno-anhídrido maleico. La reacción con organomagnésicos da lugar a la lactona tricíclica que por desprotonación con LDA, y posterior reacción con agentes alquilantes conduce a la lactona tricíclica alquilada en posición 2. La calefacción a reflujo de tolueno provoca la reacción retro Diels-Alder y permite la obtención de la butenolida trisustituida.

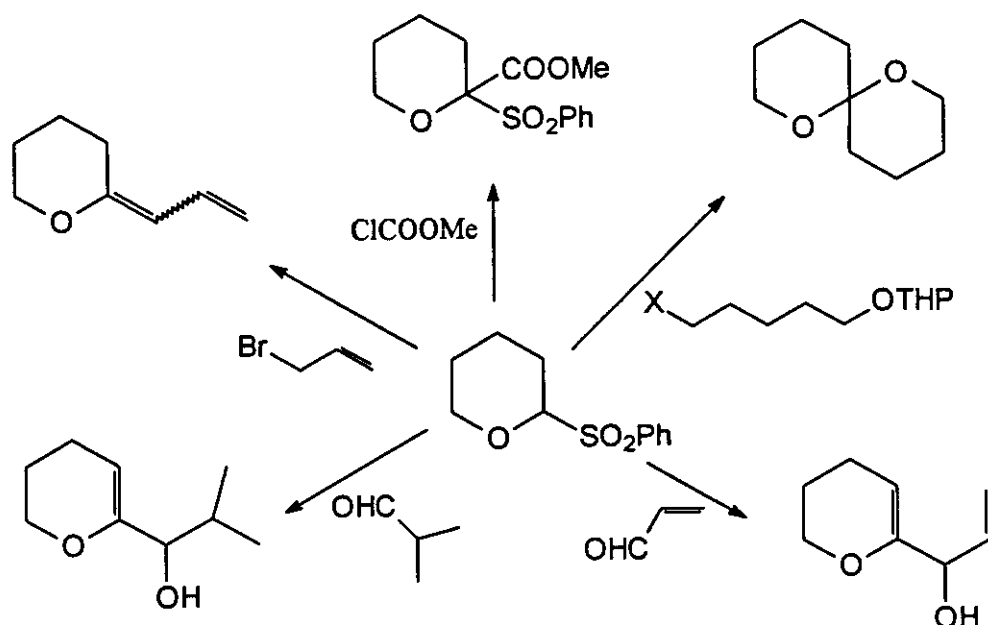


Los aductos Diels-Alder de ciclopentadieno y 2(5*H*)-furanona quirales, por desprotonación con LDA y posterior reacción con diversos agentes alquilantes dan lugar a lactonas tricíclicas enantioméricamente puras que presentan en su estructura un centro cuaternario quiral^{79a}. La reacción retrodiénica de los aductos resultantes da lugar a butenolidas con 2 centros asimétricos^{78a}.

La funcionalización selectiva de furanonas en posición 5, podría llevarse a cabo utilizando los aductos obtenidos por adición de ciclopentadieno a las 2(5*H*)-furanonas sustituidas por grupos portadores de azufre, ya que la reacción del anión resultante con diversos agentes electrófilos puede conducir a una lactona tricíclica con un nuevo sustituyente en posición 5, que por posterior desulfonación y reacción retro Diels-Alder daría lugar a las lactonas funcionalizadas en dicha posición. Se han elegido los aductos **20** y **22** debido a que el grupo fenilsulfonilo, por ejercer un efecto atractor superior al de los grupos fenil o etilsulfenilo, facilita la formación de los correspondientes carbaniones estabilizados.



En la literatura se pueden encontrar numerosos ejemplos que emplean la reactividad de sulfonas frente a electrófilos. Aunque, las α -alcoxisulfonas han sido poco utilizadas, en la última década se han llevado a cabo reacciones de alcoxisulfonas con agentes alquilantes⁸³ y aldehídos⁸⁴. También se han utilizado de éteres cíclicos con un grupo sulfonilo α para la obtención de derivados espiránicos⁸⁵ y otros intermedios en la síntesis de productos naturales⁸⁶.

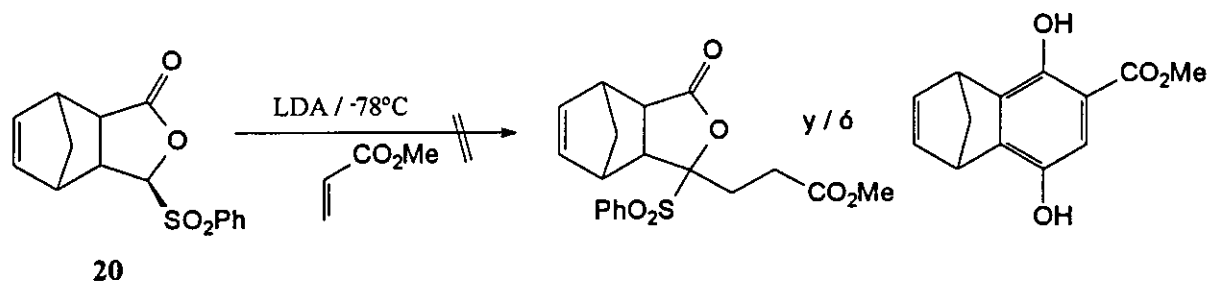


2.1.- Ensayos con aceptores de Michael

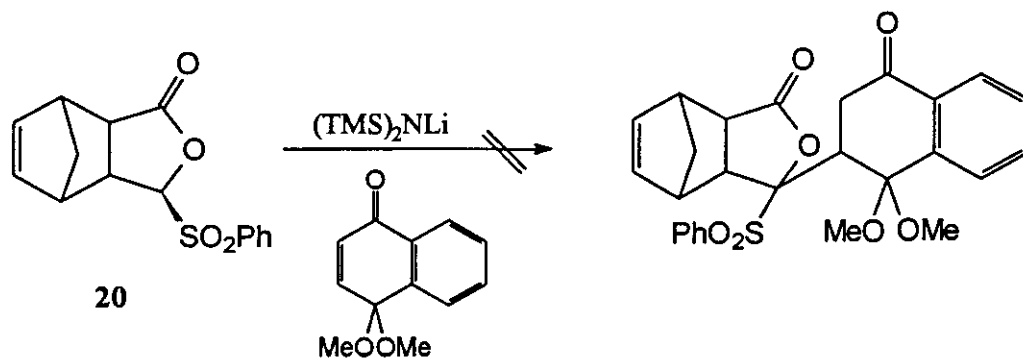
Con objeto de aplicar los aductos de Diels-Alder obtenidos por adición a 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos que contienen azufre a la preparación de sistemas tetracíclicos referibles a antraciclínonas siguiendo una metodología similar a la

anteriormente descrita utilizando como sintones ciano-⁵⁵ o sulfonilftalidas^{52,87}, nuestro grupo de trabajo recientemente ha estudiado la generación de los carbaniones de los aductos de la 5-feniltio y 5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona con 2,3-dimetilbutadieno y su reacción con monoacetales de naftoquinona⁸⁸. Sin embargo los ensayos de formación de los carbaniones utilizando diferentes concentraciones de LDA tanto en ausencia como en presencia de codisolventes (HMPA) y posterior reacción con aceptores de Michael fueron negativos, lo que parece indicar que el protón en posición 5 no es suficientemente ácido para ser arrancado en las condiciones empleadas.

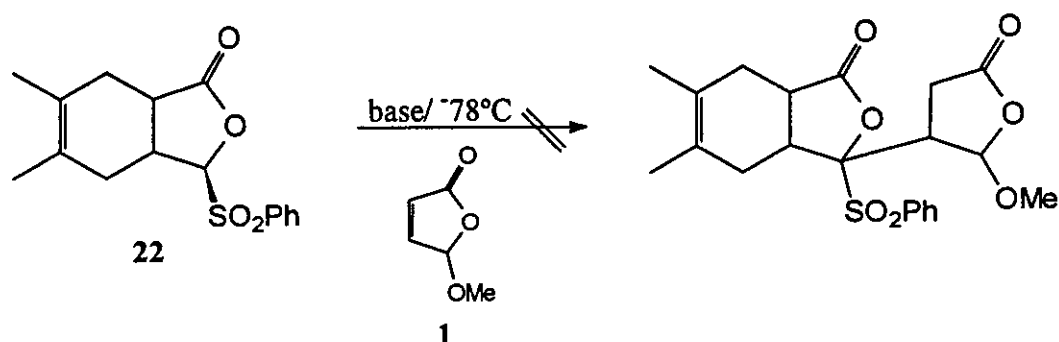
Se ha intentado la desprotonación del aducto **20** con LDA a -78°C y su reacción con diversos aceptores de Michael. La reacción con acrilato de metilo después de 4 horas a -78°C ó -20°C no conduce al aducto de Michael o al 2,5-dihidroxibenzoato sustituido, formado por posterior ciclación, recuperándose el producto de partida. En las mismas condiciones, tampoco tiene lugar la adición a la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona **1**.



A la vista de los resultados negativos se decidió cambiar las condiciones de reacción, y utilizar como base bistrimetilsilamiduro de litio $[(\text{TMS})_2\text{NLi}]$, según el método descrito por Battersby y col.⁸⁹, añadiendo la base y el electrófilo simultáneamente para minimizar la formación de productos de autocondensación. En estas condiciones, el aducto **20** tampoco se adiciona al monoacetal metílico de la naftoquinona, después de 4 horas.



También se ha estudiado la reactividad de la *exo*-3-fenilsulfonyl-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuranona (**22**) frente al acrilato de metilo, 5-metoxi-2(*5H*)-furanona (**1**) y 4,4-dimetoxinaftalen-1-ona, utilizando como bases LDA o $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, en las mismas condiciones empleadas con el cicloaducto **20**, recuperándose en todos los casos el aducto de partida inalterado.



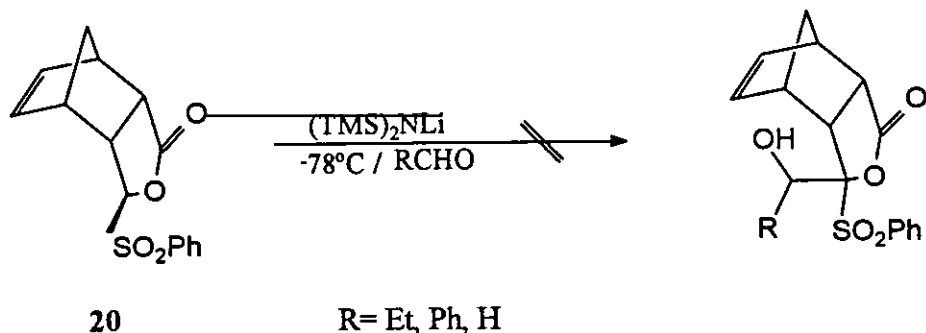
Teniendo en cuenta los antecedentes^{85a} de adición al carbonilo de los aniones de alcoxisulfonas en reacciones con aceptores de Michael, hay que señalar que con los electrófilos aquí empleados en ningún caso se han detectado productos de adición 1,2 de los aniones de los aductos **20** y **22**.

En condiciones de transferencia de fase, en un sistema bifásico sólido-líquido, a temperatura ambiente, empleando carbonato potásico como base, bromuro de tetrabutilamonio como catalizador y acetonitrilo como disolvente, los ensayos de reacción de los aductos **20** y **22** con la metoxifuranona **1**, como aceptor de Michael, resultaron negativos, recuperándose los productos de partida inalterados después de 24 horas.

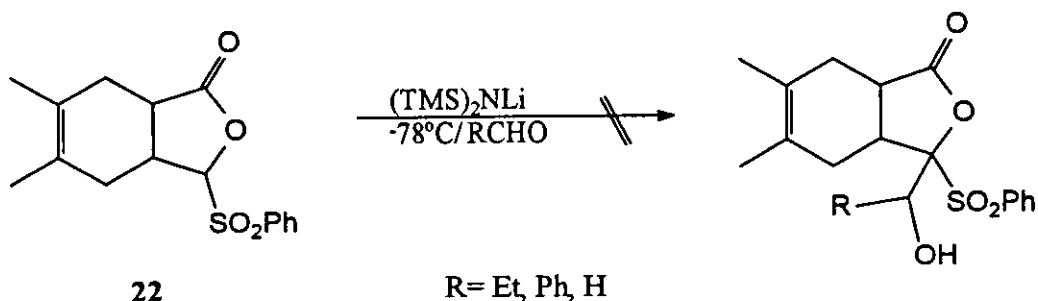
2.2.- Ensayos con aldehídos

La lactona tricíclica **20**, a -78°C , en las condiciones descritas por Battersly, no reacciona con propionaldehído, recuperándose el producto de partida inalterado. Cuando se eleva la temperatura o se prolonga el tiempo de reacción los resultados son los mismos.

El compuesto **20** no reacciona con benzaldehído, ni con formaldehído, a pesar de que este último electrófilo se emplea en gran exceso.



También resultaron infructuosos los ensayos llevados a cabo con el bicyclo **22** frente a propionaldehído, benzaldehído y formaldehído, recuperándose en todos los casos el producto de partida inalterado.



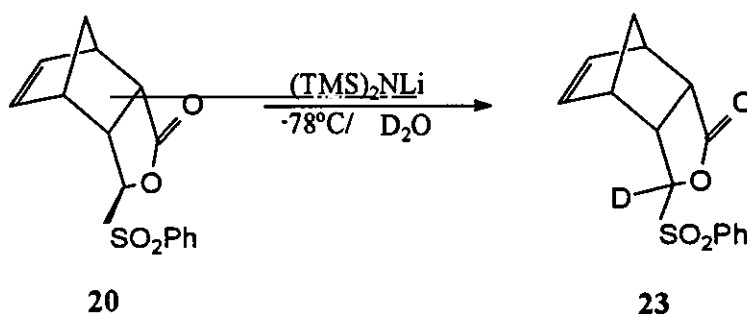
Por último se ensayó la reacción de los aductos **20** y **22** con el propionaldehído en condiciones de transferencia de fase, usando carbonato potásico como base, bromuro de tetrabutilamonio como catalizador y acetonitrilo como disolvente. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas sin que se observe traza alguna de formación del producto.

Estos resultados contrastan con la gran reactividad que presentan la 5-etiltio- (**3**) y 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas (**4**) frente aldehídos, y especialmente con propionaldehído, que conducen a los productos **3** ó **5** sustituidos según la temperatura a la cual se lleve a cabo la reacción⁴⁸.

La falta de reactividad de estos aductos puede ser debida a una de las tres razones siguientes o al conjunto de todas ellas. La primera, que no se consiga la formación del carbanión, la segunda implica efectos estéricos existentes en la molécula que hacen que los α -sulfonilcarbaniones formados sean a veces poco reactivos, y por último la posibilidad de que el intermedio aniónico formado sufra una reacción retroaldohólica.

2.3.- Reacción con agua deuterada

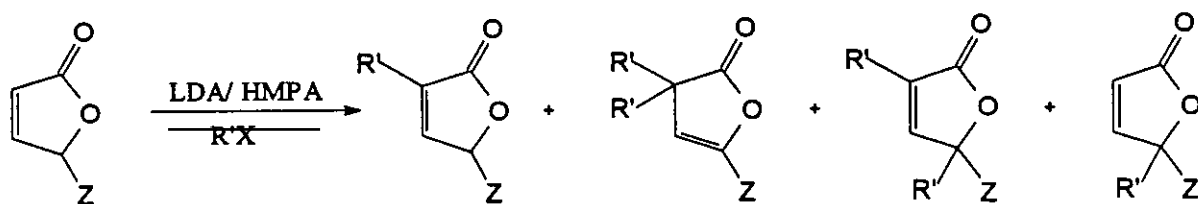
Los resultados negativos obtenidos en los ensayos de reacción de los aductos **20** y **22** con aldehídos y aceptores de Michael, pone en duda la formación del anión. Pues si bien es cierto que el grupo sulfona es más electroattractor que el tioéter y por lo tanto, aumentará la acidez del protón en C-5 facilitando la formación del carbanión, la desaparición del doble enlace C=C debida a la cicloadición, impide la deslocalización de la carga negativa en el anillo de lactona. Para comprobar si tiene lugar la desprotonación del aducto **20**, se han realizado ensayos de reacción con agua deuterada. En efecto, cuando el aducto **20** se trata con $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ a -78°C y a continuación se hace reaccionar con D_2O , se consigue el intercambio del protón en posición 5 por deuterio, obteniéndose el producto deuterado **23**.



La sustitución de hidrógeno por deuterio en el aducto **23** se comprueba por ^1H -RMN, ya que la integral del doblete a 4,60 ppm, asignada al protón en α al grupo sulfona, se ha reducido en un 80%, mientras que las señales de los protones restantes no se alteran.

2.4.- Reacciones con haluros de alquilo

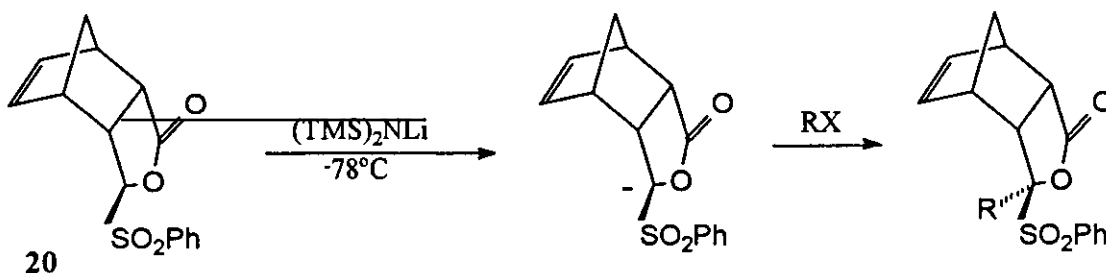
La alquilación del anillo de 2(5H)-furanonas no ha recibido mucha atención pese a que puede dar lugar a productos de gran interés biológico entre los que se encuentran feromonas, como la eldanolida y el japonilure, así como a componentes de aromas, ya que en la mayoría de los casos descritos, el ataque del agente alquilante al anión de la furanona conduce a productos mono y dialquilados en C-3^{36c} o tiene lugar de forma no regioespecífica en posiciones 3 y 5^{37,48}.



Z: SEt, SPh

Los aductos de Diels-Alder en las cuales la desaparición del doble enlace del filodieno impide la formación del enolato deslocalizado, se presentan como productos intermedios adecuados para conseguir la alquilación selectiva en C-5 y el ataque del electrófilo se producirá de forma regioespecífica en la posición 5.

El aducto **20** por acción de $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ a -78°C , se desprotona y el anión resultante reacciona de manera regioselectiva con agentes alquilantes como yoduro de metilo, bromuro de alilo y bromuro de bencilo para dar lugar a los productos alquilados en C-5.



| XR | tiempo (h) | Producto | Rend (%) |
|--------------------------------------|------------|-----------|----------|
| ICH_3 | 1 | 24 | 90 |
| $\text{BrCH}_2\text{-CH=CH}_2$ | 1 | 25 | 45 |
| $\text{BrCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ | 2 | 26 | 55 |

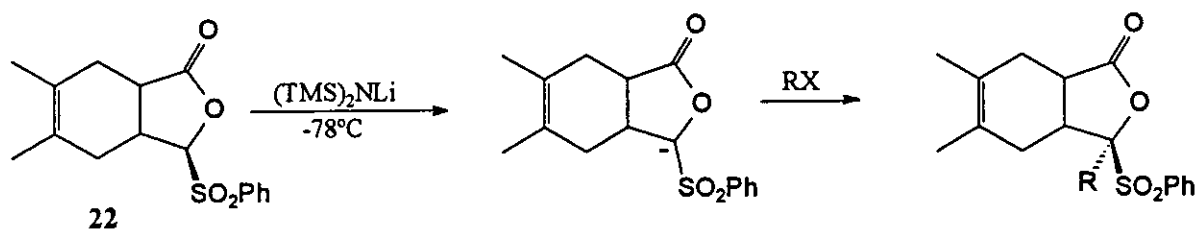
La reacción es regioselectiva y no se observan trazas del producto de alquilación en C-2, semejante al que se obtiene en las reacciones de agentes alquilantes con los aductos de 5-alquil y 5-alcoxi-furanonas, descritas por Font^{78a} y Feringa^{79a}. Este hecho puede ser debido a la estabilización del carbanión intermedio por el grupo sulfona o que la accesibilidad de la base a la posición 5 está menos impedida que a la 2.

La alquilación con yoduro de metilo y bromuro de alilo es esteroeselectiva y conduce a los aductos **24** y **25**, con el grupo sulfona en *exo*. Este hecho se pone de manifiesto por el efecto NOE observado sobre uno de los protones del doble enlace y los protones *orto* del anillo bencénico, al irradiar la señal correspondiente al metilo en el compuesto **24**. Sin

embargo, la reacción con bromuro de bencilo da lugar a una mezcla de los epímeros en C-5, **26a,b**. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ permite medir la proporción 60:40 de los aductos estereoisómeros **26a,b** en base a la intensidad de la señal los protones del CH_2 del bencilo, que aparece como un singlete a 3,33 ppm para **26a** y 3,31 ppm para **26b**

El aducto **24** se ha caracterizado en base a sus datos espectroscópicos. El espectro de IR muestra la banda de tensión del carbonilo lactónico a 1795 cm^{-1} , junto con las debida al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ a 1585 cm^{-1} y las correspondientes a la sulfona a 1310 y 1170 cm^{-1} . El espectro de masas presenta el pico molecular a m/z 305. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Tabla V) permite confirmar que se mantiene la estereoquímica de la adición Diels-Alder por el valor de 8,8 Hz de la constante de acoplamiento de los protones H-6 y H-2, que aparecen como dobletes de dobletes a 3,68 y 3,59 ppm. La señal del metilo resuena como singlete a 1,43 ppm. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla V) no muestra variación significativa en los desplazamientos de los carbonos, con respecto al producto no alquilado. El C-5 aparece como carbono cuaternario a 98,4 ppm, y el metilo a 17,1 ppm.

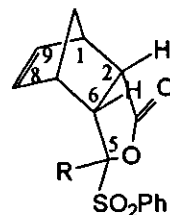
La reacción del aducto **22** con yoduro de metilo y bromuro de alilo utilizando como base $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ a -30°C , conduce de manera regio y estereoselectiva a un único producto de alquilación, que conserva la estereoquímica del aducto de partida. Sin embargo, la reacción no tiene lugar cuando se emplea como agente alquilante el bromuro de bencilo.



| XR | T.(min) | Temp.(°C) | Producto | Rend (%) |
|---------------------------------------|---------|-----------|-----------|----------|
| ICH_3 | 60 | -78 | 27 | 40 |
| ICH_3 | 60 | -30 | 27 | 75 |
| $\text{BrCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ | 30 | -78 | 28 | * |
| $\text{BrCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ | 120 | -30 | 28 | 25 |
| $\text{BrCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ | 60 | -78 | - | - |
| $\text{BrCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ | 120 | -30 | - | - |

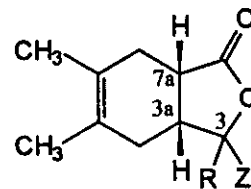
* En el bruto de reacción sólo se observan trazas del producto alquilado

Tabla V. Datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los aductos de estructura:



| N° | R | H-9; H-8 | H-6 | H-2 | H-7 | H-1 | H-10 | H-10 | $J_{6,2}$ | R |
|-----|------|------------|-------------------|-------------------|------------------------|------------------------|------|------|--------------------|--------------------------------------|
| 23 | D | 6,27-6,18 | 3,70-3,65 | * | 3,39-3,32 | * | 1,71 | 1,56 | 8,8 | - |
| 24 | Me | 6,23-6,16 | 3,68 ^b | 3,59 ^b | 3,33-3,30 ^c | 3,21-3,18 ^c | 1,68 | 1,53 | 8,8 | 1,43 |
| 25 | Alil | 6,24-6,16 | 3,71 ^b | 3,64 ^b | 3,38-3,36 ^c | 3,33-3,30 ^c | 1,66 | 1,51 | 8,8 | 6,02-5,89; 5,09; 5,15; 2,55; 2,37 |
| 26a | Bn | 6,26; 5,94 | 3,80 ^b | 3,71 ^b | 3,21 ^c | 3,10 ^c | 1,70 | 1,57 | 8,7 | 3,33 (CH ₂) |
| 26b | Bn | 6,57; 6,14 | 3,16 ^b | 2,49 ^b | 3,66 ^c | 2,81-2,79 ^c | 1,75 | 1,64 | 13,4 | 3,31 (CH ₂) |
| | | C-3 | C-9; C-8 | C-5 | C-10 | C-7; C-6; C-2; C-1 | | | R | |
| 24 | Me | 175,4 | 134,5; 133,9 | 98,4 | 52,7 | 48,8; 45,7; 44,6 | | | 17,1 | |
| 25 | Alil | 175,1 | 134,5; 133,9 | 99,8 | 52,6 | 49,2; 45,5; 45,3; 43,9 | | | 129,7; 119,4; 36,1 | |
| 26a | Bn | 175,5 | -- | 101,3 | 52,8 | 48,5; 46,4; 45,7; 45,1 | | | 37,6 | |
| 26b | Bn | 174,6 | -- | 98,0 | 54,0 | 48,6; 48,3; 46,1; 43,2 | | | 44,7 | |

* Estos protones aparecen integrados junto al protón H-7. ^{b,c} La asignación de las señales puede estar intercambiadas.

Tabla VI. Datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los aductos de estructura:

| Nº | R | H-7a; H-3a | H-7 | H-4 | CH ₃ | R | | |
|----|------|------------|------------------------|------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|
| 27 | Me | 3,44-3,31 | 2,28-2,10 | * | 1,68; 1,64 | 1,41 | | |
| 28 | Alil | 3,54-3,41 | 2,33-2,29 ^b | 2,17-2,15 ^b | 1,68 | 5,83-5,74; 5,12-4,99; 2,67; 2,48 | | |
| | | C-1 | C-6; C-5 | C-3 | C-7a; C-3a | C-7; C-4 | CH ₃ | R |
| 27 | Me | 177,5 | 128,2; 125,6 | 99,9 | 40,5; 37,2 | 30,5; 29,9 | 19,0; 18,9 | 17,5 |
| 28 | Alil | 177,5 | 133,5; 129,5 | 94,8 | 40,5; 37,7 | 30,2; 29,4 | 18,9 | 129,5; 119,5; 35,7 |

* Este protón aparece integrado junto al protón H-7. ^b La asignación de las señales puede estar intercambiadas.

La estructura del compuesto **27** se asigna en base a sus datos espectroscópicos. El espectro IR muestra una banda de tensión de C=O a 1790 cm^{-1} junto con la de doble enlace C=C a 1580 cm^{-1} y la de sulfona a 1310 y 1160 cm^{-1} . El espectro de masas no presenta pico molecular, siendo el primer pico representativo el m/z 179, debido a la pérdida del grupo fenilsulfonilo. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Tabla VI) permite confirmar que se ha producido la alquilación, ya que aparecen tres singletes a 1,68, 1,64 y 1,41 ppm asignables a los metilos. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla VI) presenta el C-3 como carbono cuaternario a 99,9 ppm, y los metilos que resuenan a 19,0, 18,9 y 17,5 ppm.

Es de destacar que los aductos **20** y **22** no reaccionan con bromoacetato de metilo, en las mismas condiciones que las empleadas para los otros agentes alquilantes, a pesar de que se considera al bromoacetato de metilo como uno de los agentes alquilantes más activos^{63a}.

Los aductos de Diels-Alder **20** y **22** que presentan un grupo funcional fenilsulfonilo en C-5 y C-3 reaccionan regioselectivamente por dichas posiciones con agentes alquilantes, siendo la metilación con yoduro de metilo la reacción que transcurre en condiciones más suaves y con mejores rendimientos. Sin embargo, estos cicloaductos no muestran reactividad frente a aldehídos y aceptores de Michael, aunque el intercambio con deuterio y las reacciones de alquilación ponen de manifiesto la formación de los correspondientes carbaniones.

3.- Reacciones de desulfonación

Los sulfóxidos y sulfonas son sin duda los derivados de azufre más utilizados en síntesis orgánica. Las sulfonas se han usado frecuentemente para la formación de enlaces C-C a través de los correspondientes carbaniones. Sin embargo, el grupo sulfonilo generalmente no se encuentra presente en compuestos biológicamente activos, por lo que es un proceso muy importante llevar a cabo la eliminación de este grupo para lograr la síntesis total de la molécula propuesta como objetivo por sus propiedades biológicas. Existen dos tipos de reacciones para conseguir este propósito:

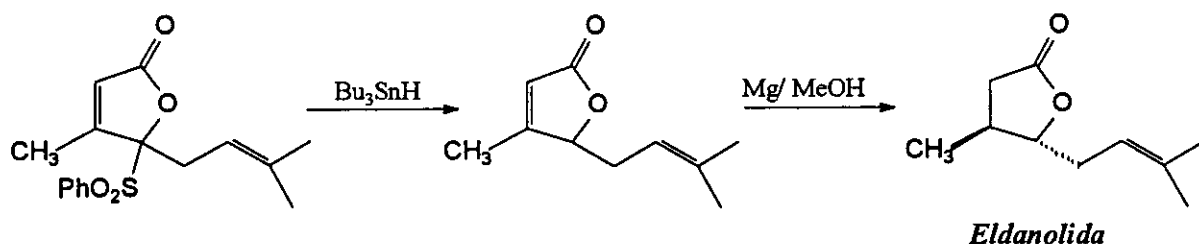
- a) β -eliminación de sulfinatos, con formación de olefinas⁹⁰
- b) Desulfonización reductiva, que implica un cambio de sulfonilo por hidrógeno

En la bibliografía se encuentran numerosos procedimientos para la transformación del enlace C-S en C-H⁹¹. El tratamiento de sulfonas con amalgamas^{90b,c,92}, hidruros de trialquil estaño⁹³, metales alcalinos en presencia de amoníaco o aminas⁹⁴ y magnesio en etanol⁹⁵, son los

métodos más utilizados, aunque también se han empleado otros agentes reductores como el hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, ditionito sódico ó sales de tierras raras como yoduro de samario (II)⁹⁶. El litionaftaleno se ha empleado con muy buenos resultados en compuestos donde otros agentes desulfonantes no fueron efectivos^{86a-c}, además el anión resultante puede ser capturado por electrófilos como haluros de alquilo ó aldehídos⁹⁷.

La amalgama de aluminio es un reactivo suave^{90c,98} que rompe únicamente el enlace C-S sin afectar a los dobles enlaces presentes en la molécula. Fariña y col^{49,64} han conseguido la desulfuración de 5-etiltio- (3) y 5-feniltio-2(5H)-furanonas (4) diferentemente sustituidas con este agente reductor.

Los alquilestannanos se utilizan generalmente en disolución a reflujo de benceno o tolueno en presencia de azaisobutironitrilo (AIBN) para producir la ruptura de enlaces C-S, mediante un mecanismo radicalico. El hidruro de tributilestaño se utiliza normalmente para romper este tipo de enlaces en tioéteres⁹⁹ o tiocetales, aunque también da lugar a la sustitución de un grupo sulfona por hidrógeno. Así, Yoda y col⁵¹ en la síntesis de la feromona *eldanolida* han utilizado este reactivo para la eliminación del grupo fenilsulfonilo en posición 5 del anillo de 2(5H)-furanona, para posteriormente, empleando magnesio en metanol conseguir la reducción del doble enlace C=C.



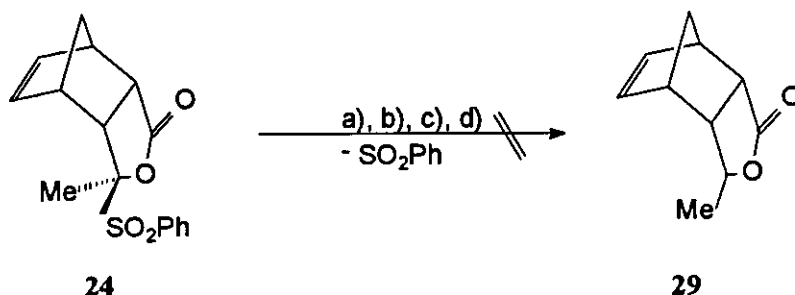
Los metales alcalinos son los más usados para la ruptura de enlaces C-S, aunque también se han empleado el Mg, Ca y Zn. De todos ellos es el litio el más utilizado, existiendo una amplia bibliografía sobre su empleo en la eliminación de grupos sulfuro, sulfóxido y sulfona. Hay que destacar que durante el proceso de desulfonación tiene lugar la transferencia de un solo electrón. Generalmente se lleva a cabo en presencia de un exceso del agente reductor, y a veces puede ir acompañada de eliminación, si en el carbono vecinal se encuentra un buen grupo saliente.

El litio en etilendiamina se emplea con gran efectividad para eliminar el grupo sulfona en posiciones alílicas y vinílicas, ya que no reduce los dobles enlaces. En lugar de litio se puede utilizar sodio y reemplazar la amina por amoniaco o HMPA.

El magnesio en metanol ha sido utilizado para la eliminación de grupos sulfonilos en sulfonas primarias y secundarias⁹⁵, pero requiere el uso de un gran exceso de magnesio

activado en metanol a 50°C. En un intento de facilitar la reacción y controlar el consumo de magnesio se ha sustituido el metanol por etanol llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente y en presencia de cloruro de mercurio (II)¹⁰⁰.

La eliminación del grupo fenilsulfonilo en el aducto metilado **24** se ha intentado utilizando los agentes desulfonantes antes citados.



a) Los ensayos de desulfonación de la lactona tricíclica **24** con amalgama de aluminio tanto a temperatura ambiente como a reflujo de THF o tolueno no provocan la eliminación del grupo sulfonilo, aunque se han encontrado algunos ejemplos en la bibliografía en que se emplea reflujo de tetrahidrofurano para aumentar la eficacia de la amalgama como reductor¹⁰¹.

b) El tratamiento del aducto **24** con hidruro de tributilestaño en presencia de AIBN a reflujo de tolueno durante 20 horas, no conduce al producto desulfonado **29**, recuperándose el producto de partida. Cuando se aumenta el tiempo de reacción a 5 días se obtiene una mezcla compleja en la que no se puede identificar el producto **29** ni el aducto de partida **24**.

Los ensayos de desulfonación del aducto **25** con hidruro de tributilestaño en las mismas condiciones no conducen en ningún caso a los productos de desulfonación.

c) Un resultado análogo se obtiene empleando como agente desulfonante, litio en etilendiamina sobre el compuesto **24**, según el método descrito por Waard y col.¹⁰².

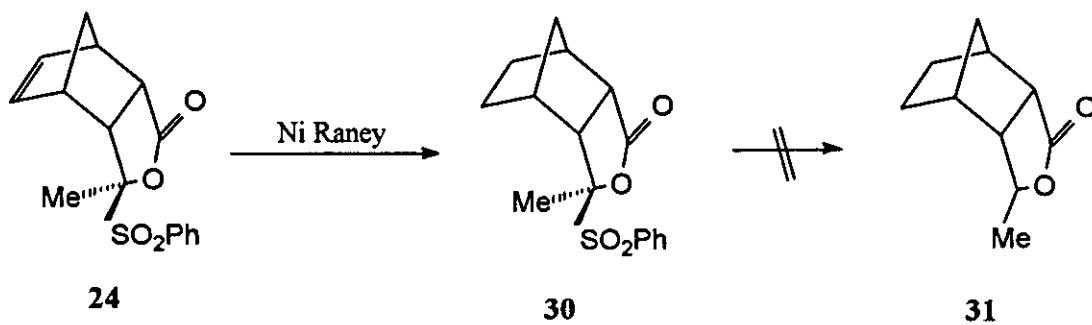
d) Aunque su preparación es complicada y su manejo difícil, el litionaftaleno tiene la ventaja de poderse utilizar directamente sobre el producto de alquilación sin necesidad de aislamiento. La reacción se lleva a cabo según el método descrito por Beau y col.^{86b}, en primer lugar se realiza la alquilación del aducto **20**, utilizando (TMS)₂NLi a -78°C y yoduro de metilo, a continuación se añade una disolución de litionaftaleno recién preparada, sobre la mezcla de reacción. En estas condiciones se aísla como único producto el compuesto metilado en posición 5, **24**.

También, se ha ensayado la reacción de desulfonación con litionaftaleno sobre la isobenzofuranona metilada en posición 3, **27**, previamente aislada, recuperándose el producto de partida inalterado, sin que se observen trazas del producto de desulfonación.

La eliminación del grupo sulfona también se ha llevado a cabo mediante complejos de níquel¹⁰³ y níquel Raney¹⁰⁴ aunque presentan baja reactividad frente a dicho grupo. Además, el Ni-Raney es un reactivo pirofórico, el contenido en Ni es difícil de calcular y reduce a la vez los dobles enlaces C=C.

Los ensayos de desulfonación del aducto **24** a temperatura ambiente utilizando Ni-Raney comercial o Ni-Raney activado, conducen al producto de hidrogenación del doble enlace **30**, sin que se detecten trazas de los productos desulfonados **29** ó **31**.

También se ha intentado sustituir el enlace C-S por C-H en el compuesto hidrogenado **30** previamente aislado. Transcurridos 6 días en presencia de Ni-Raney comercial, se recupera el producto **30**, sin que se observen trazas del producto desulfonado **31**.



El Compuesto **30** se ha caracterizado en base a sus datos espectrocópicos. El espectro de IR muestra bandas a 1790 (C=O), 1310 y 1160 (SO₂) cm⁻¹. El espectro de masas no presenta pico correspondiente al ion molecular, siendo los picos más representativos el *m/z* 165 debido a la pérdida de sulfona. El espectro de ¹H-RMN no presenta señales en la zona correspondiente a los protones olefinicos, mientras que a campo alto, (1,63-1,47 ppm) se encuentra el multiplete de los tres metilenos. El espectro de ¹³C-RMN presenta 2 carbonos cuaternarios a 176,0 y 98,4 ppm correspondientes al carbonilo y al carbono semiacetalico, y 3 carbonos metilénicos a 41,8 (C-10), 25,5 y 23,0 (C-9, C-8) ppm como señales más representativas.

En vista de los resultados anteriores, considerando que la falta de reactividad puede ser debida a la existencia de impedimento estérico provocado por la presencia del grupo alquilo, finalmente se ensaya la desulfonación del aducto **20** con hidruro de tributilestaño y litio en etilendiamina. Los resultados obtenidos fueron negativos, por lo que se realizaron ensayos de desulfonación utilizando como agente reductor magnesio en etanol en las condiciones descritas por Pak y col.¹⁰⁰. En la mezcla de reacción no se detectan ni el producto de desulfonación, ni el producto de hidrogenación del doble enlace, así como el producto de partida **20**.

CAPITULO III.

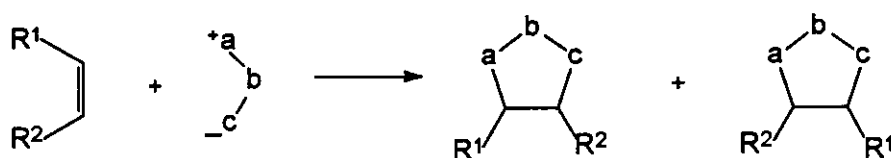
CICLOADICIONES 1,3-DIPOLALES

En 1960 se introdujeron las cicloadiciones 1,3-dipolares como método general para la síntesis de anillos heterocíclicos de cinco miembros¹⁰⁵.

Los dipolos 1,3 son estructuras isoelectrónicas con el anión alilo y están representadas como estructuras resonantes que presentan cargas opuestas situadas sobre los átomos en posición 1 y 3. Los dipolos 1,3 son muy variados, prácticamente todas las posibles combinaciones entre átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno. Los dipolos-1,3 más empleados son los diazoalcanos, azidas, azometín-iluros, óxidos de nitrilo y azometín-iminas.

Los dipolarófilos, como los filodienos, son compuestos que presentan enlaces insaturados tales como olefinas, acetilenos, iminas, nitrilos, etc.

Las cicloadiciones 1,3-dipolares, siguen un mecanismo concertado de cuatro centros ($\pi^4_s + \pi^2_s$) en el que los extremos del dipolarófilo se unen simultáneamente a los extremos del dipolo sin que sea necesario que lo hagan en la misma extensión a lo largo de la coordenada de reacción.



Al igual que en las cicloadiciones Diels-Alder, la regioselectividad y reactividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares pueden explicarse aplicando la teoría de orbitales frontera⁶⁷.

La adición de dipolos 1,3 a olefinas permitió demostrar la alta estereoespecificidad de la reacción, numerosos ejemplos muestran que la estereoquímica de los sustituyentes del doble enlace se mantiene en el aducto. El aducto resultante es el producto de la adición *syn*, no obstante algunos dipolos pueden formar dos aductos diastereoisómeros (*cis* y *trans*) debido a la orientación relativa de las moléculas. Sin embargo, la regioselectividad de la reacción depende de las características de los dipolarófilos.

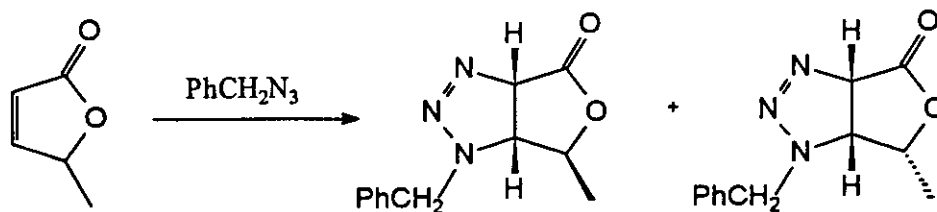
Aunque la adición de dipolos 1,3 a olefinas y acetilenos ha sido ampliamente estudiada, son menos numerosos los antecedentes bibliográficos que pueden reunirse sobre la adición de dipolos 1,3 a dipolarófilos cíclicos. Las cicloadiciones 1,3 dipolares a γ -lactonas- α,β -insaturadas comenzaron hacia finales de la década de los cincuenta, utilizando como dipolos diazoalcanos. En 1954, Rekker y col¹⁰⁶ adicionan diazometano al ácido acónico y más tarde Torii y Furuta¹⁰⁷ demuestran que la adición de diazoalcanos al éster del ácido acónico y sus derivados 5 sustituidos transcurre de forma regioselectiva para dar lugar a una única pirazolina.

Entre las primeras adiciones a 2(5*H*)-furanonas hay que señalar la llevada a cabo por Franck-Neumann¹⁰⁸ que adicionó diazopropano a la crotonolactona y a sus metil derivados, con el fin de obtener derivados de *gem*-dimetilciclopropano.

En 1970, Metelli y Bettinetti¹⁰⁹, estudian la reactividad de 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 4 frente a los óxidos de benzo y mesitonitrilo. Posteriormente, con objeto de evaluar los factores electrónicos que determinan la orientación de la cicloadición Grünanger y col.¹¹⁰ llevaron a cabo un estudio comparativo de la adición de óxidos de nitrilo aromáticos a 2,3-dihidrofuranos y 2-butenolidas.

La cicloadición de azidas a butenolidas ha sido muy poco estudiada, no habiéndose encontrado descrito ningún caso hasta 1984, en que Kosugi y Hamaguchi¹¹¹ llevaron a cabo la adición de arilazidas a 5-etoxi-3-pirrolin-2-ona y 5-etoxi-2(5*H*)-furanona. La adición a la 5-etoxipirrolinona conduce a una mezcla de dos aductos regioisómeros mientras que, en la adición a la furanona se obtiene una única triazolina.

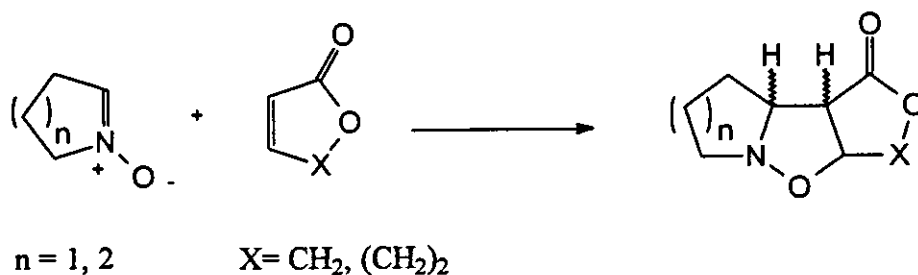
Recientemente, Font y March obtienen en la adición de bencilazida a la crotonalactona una única triazolina. La introducción de un grupo metilo en posición 5 de la lactona no influye en la orientación de la cicloadición pero si en la estereoquímica, dando lugar a dos aductos epímeros en C-6¹¹².



Las primeras adiciones de nitronas a butenolidas fueron realizadas por Tufariello y Tete¹¹³ en 1975, que estudiaron la adición del N-óxido de la 1-pirrolina a la 2(5*H*)-furanona,

con objeto de comprobar la regioquímica de la adición en el paso clave de la síntesis de la supinina y heleurina.

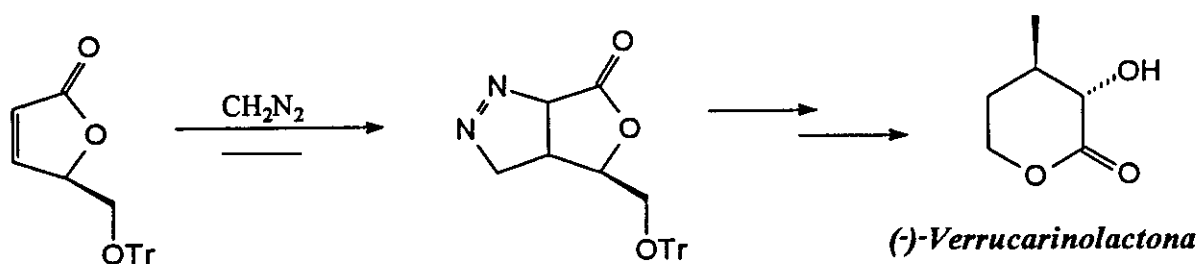
La cicloadición del N-óxido de 3,4,5,6-tetrahidropiridina a la 5-metil-2(5*H*)-furanona da lugar a sólo tres de los ocho posibles aductos. La reacción es regioespecífica, pero no estereoespecífica. El compuesto mayoritario se forma a través de un estado de transición *exo* en una aproximación *anti* debido a que los efectos estéricos predominan sobre las interacciones orbitálicas secundarias. La variación del tamaño del sustituyente en posición 5 no varía la regioquímica de los aductos formados, pero sí la proporción de los estereoisómeros. Sin embargo, una variación del tamaño del anillo del dipolo disminuye la estereoselectividad aumentando el número de isómeros hasta 4¹¹⁴.



Feringa y col.¹¹⁵ han realizado un estudio de la regio y estereoselectividad de la cicloadición de varios óxidos de nitrilo, nitronas, diazoacetato de etilo y azometín-iluros a la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona. Las isoxazolininas e isoxazolidinas se obtienen con buenos rendimientos con una selectividad *anti* facial y regioselectividad superior al 90%. La adición de diazoacetato de etilo, origina dos pirazolininas estereoisómeras y por último la adición de azometín-iluros no muestra especificidad alguna dando lugar a una mezcla de las pirrolidinas regio y estereoisómeras.

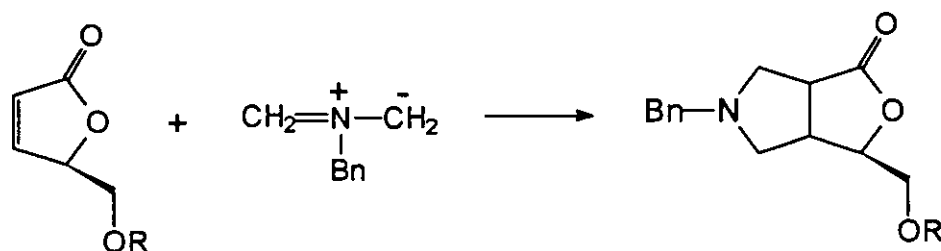
La preparación de compuestos polifuncionales ópticamente activos, por adición 1,3-dipolar a 5-alcoxibutenolidas quirales en procesos estereocontrolados, se presenta como un objetivo de gran importancia en la síntesis de productos de interés biológico.

Una de las primeras cicloadiciones a butenolidas quirales es la adición de diazopropano a la 5-difenilbutilsilioximetil-2(5*H*)-furanona llevada a cabo por Mann y Thomas^{65d} con objeto de obtener el ácido *cis*-crisantémico. Como paso clave en la preparación de este compuesto, Franck-Neumann y col.³³ realizan la adición de diazopropano a la 5-isopropil-2(5*H*)-furanona ópticamente activa. La adición de diazometano a la (*S*)-5-tritiloximetil-2(5*H*)-furanona se ha utilizado en la preparación de la (-)-verrucarinolactona^{32b}.



Ortuño y col.^{32d} en la adición de este dipolo a la (*R*)- γ -hidroximetil- γ -butirolactona, obtienen un único aducto que, mediante posteriores transformaciones da lugar a la (+) ó (-)-umbelactona. Así mismo, se ha empleado la adición de diazometano a butenolidas ópticamente activas en la preparación de intermedios sintéticos en la síntesis del ácido ciclopilaraquidónico, inhibidor de la enzima 5-lipoxigenasa¹¹⁶. También se han empleado la adición de diazoalcanos para la obtención de aminoácidos que contienen en su estructura un anillo ciclopránico³⁵.

En conexión con la síntesis de alcaloides que contienen el anillo de pirrolinona, se ha estudiado la adición 1,3 dipolar de azometín-iluros a 2(*5H*)-furanonas homocirales cinco sustituidas. La reacción se produce con alta selectividad facial, por la cara opuesta al sustituyente¹¹⁷, mientras que con dipolarófilos acíclicos la selectividad facial y modo de aproximación depende de la sustitución del dipolarófilo.

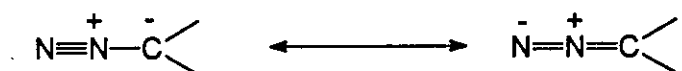


Feringa y col.¹¹⁸ han estudiado la adición de diazocompuestos, óxidos de nitrilo, nitronas y azometín-iluros a la (*R*)-5-mentiloxi-2(*5H*)-furanona enantioméricamente pura. Las reacciones de cicloadición conducen a lactonas condensadas con anillos de pirazolina, isoxazolina, isoxazolidina y pirrolidina ópticamente activas. En gran parte de los casos se observa una elevada regio y estereoselectividad lo que hace posible la obtención de varios heterociclos ópticamente puros.

ADICION DE DIAZOALCANOS

A.- PREPARACION DE LAS PIRAZOLINAS

Los diazoalcanos pueden definirse como dipolos 1,3 de tipo propargilo-alenilo, descritos a través de las siguientes formas resonantes:



Las reacciones de diazoalcanos pertenecen al tipo I de la clasificación de Sustman¹¹⁹, siendo por tanto, un proceso de control HOMO. Es decir, la interacción predominante entre los orbitales frontera es la correspondiente a HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarófilo). La influencia de los sustituyentes en dipolo y dipolarófilo sobre la velocidad de reacción debe ser la siguiente:

- a) Los sustituyentes dadores de electrones en el dipolo aumentan su reactividad.
- b) Los sustituyentes atractores de electrones en el dipolarófilo rebajan el contenido energético de sus orbitales frontera HOMO y LUMO por lo que aumentarán su reactividad frente a un diazoalcano determinado. Al aproximar en energía su orbital LUMO al HOMO del dipolo se facilitará el solapamiento entre ambos.

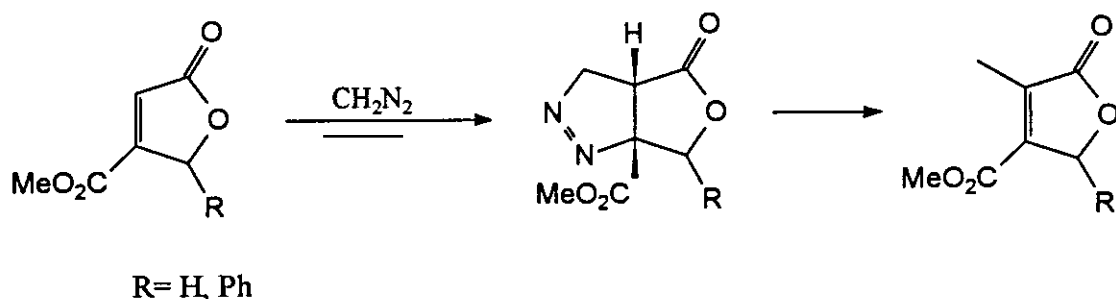
En 1932, von Auwers y col.¹²⁰, estudian las reacciones de adición de diazoalcanos a olefinas y acetilenos activados, lo que les lleva a proponer una regla empírica para predecir la regioquímica de estas cicloadiciones: "En la reacción de diazocompuestos con esteres insaturados el átomo de nitrógeno del dipolo se une al carbono contiguo al grupo ester". Aunque esta regla se confirma con numerosos ejemplos, existen muchas excepciones. La cicloadición puede tener lugar según los dos sentidos posibles con un gran número de dipolarófilos asimétricos y, en algunos casos, se obtiene como único producto el de adición inversa. Tras la aparición de la teoría de orbitales frontera y por aplicación del método de perturbaciones⁶⁷, es posible interpretar teóricamente la regioquímica de estas reacciones y justificar tanto los ejemplos que cumplen la regla de von Auwers como sus excepciones.

Franck-Newman¹⁰⁸ en 1968 adicionó diazopropano a la crotonolactona y a sus metil derivados. La reacción es regioespecífica y se obtiene en todos los casos un único aducto. En la cicloadición a la crotonolactona y al α -metil-derivado, el aducto presenta el nitrógeno del

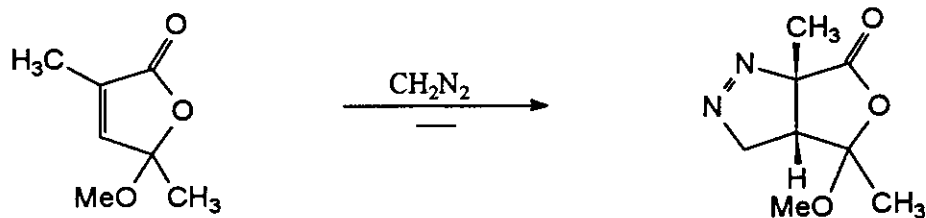
dipolo unido al carbono en α al grupo carbonilo del dipolarófilo, cumple por tanto la regla de von Auwers. Sin embargo, la adición al β -metil-derivado ocurre en sentido opuesto.

La adición de diazometano a crotonolactona conduce exclusivamente a una única Δ^1 -pirazolina. En la adición de diazometano a la β -angelicalactona se obtiene una mezcla de dos pirazolinas epímeras en C-5. La adición de diazoalcanos monosustituídos transcurre regioselectivamente para dar lugar a las pirazolinas epímeras en C-6. La adición de diazoacetato de etilo y diazoacetonas da lugar a Δ^2 -pirazolinas, con el C=N conjugado con el C=O del ester, mucho más estables. Cuando la posición 4 de la lactona está sustituida por un grupo ester la adición ocurre en dirección opuesta, conduciendo también a la 1-pirazolina^{32a}.

El ester del ácido acónico y sus derivados 5 sustituidos adicionan diazoalcanos dando lugar a la pirazolina donde el nitrógeno se encuentra unido al carbono que soporta el grupo éster, cumpliendo por lo tanto la regla de von Auwers^{106,107}.



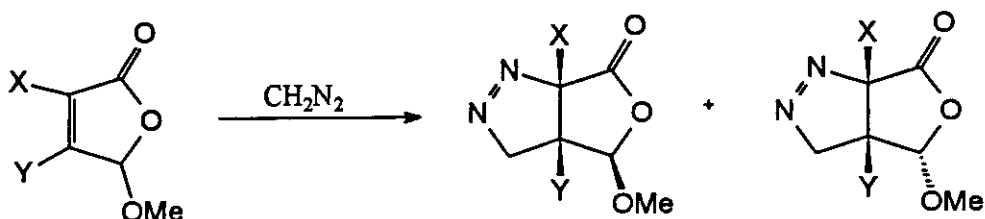
La adición de diazometano a 3,5-dimetil-5-metoxi-2(5*H*)-furanona¹²¹ es regioespecífica y el aducto obtenido presenta el nitrógeno del dipolo unido al carbono en α al carbonilo lactónico de acuerdo con la regla de von Auwers. Se obtienen una mezcla de dos diastereoisómeros, en proporción 80:20.



La adición de diazopropano a la 3-bencil-2(5*H*)-furanona transcurre estereo y regioespecíficamente según la regla de von Auwers para dar lugar a una única pirazolina^{32e}.

La adición de diazometano a 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (1) y sus derivados 3 y/ó 4 sustituidos transcurre de manera regioespecífica, los cicloaductos son mezclas de dos

pirazolinas epímeras en el carbono C-4. La presencia de sustituyentes, como metilo, bromo o cloro, en el doble enlace del anillo de 2(5*H*)-furanona disminuye la reactividad del dipolarófilo³². Un aumento del tamaño del dipolo disminuye la selectividad de la adición, ya que la adición de diazopropano conduce de forma estereoselectiva a dos pirazolinas regioisómeras³⁴.



La adición de diazometano y diazoacetato de etilo a butenolidas cumple la regla de von Auwers dando lugar en todos los casos a las pirazolinas con el nitrógeno unido al carbono adyacente al carbonilo, bien al lactónico^{32b-d,34,115,116,118} o al del sustituyente^{32a,106,107}. Sin embargo, la adición de diazopropano no siempre la cumple presentando numerosas excepciones^{33,34,108}.

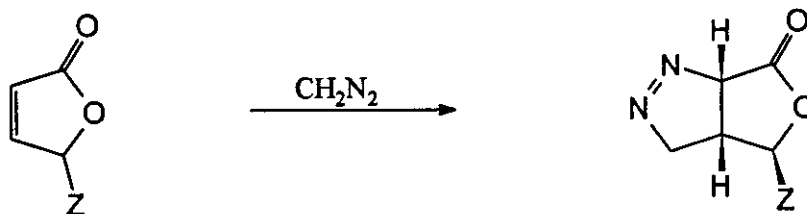
1.- Adición de diazometano

En esta memoria, se realiza un estudio de la reactividad y selectividad de la adición de diazoalcanos a 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos que contienen azufre en diferente grado de oxidación comparando los resultados con los obtenidos para otras butenolidas sustituidas, en especial las 5-alcoxifuranonas. Las pirazolinas obtenidas pueden ser utilizadas como intermedios sintéticos en la preparación de productos con diversos tipos de actividad biológica, en particular aquellos que presentan en su estructura un anillo de furano o de ciclopropano.

La adición de diazometano a furanonas sustituidas en posición 5 por tioéteres, sulfóxidos y sulfonas, se ha realizado añadiendo disolución etérea de diazometano en exceso sobre el dipolarófilo disuelto en diclorometano a -5°C.

En todos los casos la reacción transcurre de forma regio y estereoespecífica, dando lugar a un único aducto, formado según la orientación prevista por la regla de von Auwers y cuya estereoquímica corresponde al ataque del dipolo por la cara menos impedida del dipolarófilo.

El sustituyente en posición cinco produce la inhibición estérica suficiente, para que una molécula, aunque pequeña como el diazometano, le sea difícil introducirse por la cara protegida.

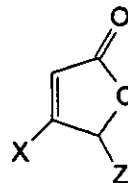


3: Z= SEt 4: Z= SPh
7: Z= SOEt 8: Z= SOPh
9: Z= SO₂Et 10: Z= SO₂Ph

32: Z= SEt 33: Z= SPh
34: Z= SOEt 35: Z= SOPh
36: Z= SO₂Et 37: Z= SO₂P

Como puede observarse en la Tabla VII, la velocidad de la reacción depende de la naturaleza del sustituyente Z. Así, la sustitución del grupo feniltio por etiltio provoca un aumento en la velocidad. Si bien en todos los casos es menor que la obtenida para la metoxifuranona 1^{32c,34}, aunque en general es superior a la descrita para furanonas sustituidas en C-5 por grupos alquilo^{32d}.

TABLA VII. Adición de diazometano a butenolidas:



| Furanona | Z | X | Tiempo (h) | Aducto | Rend (%) |
|----------|--------------------|--------------------|------------|--------|----------|
| 3 | SEt | H | 15 | 32 | 95 |
| 4 | SPh | H | 24 | 33 | 90 |
| 7 | SOEt | H | 5 | 34a,b | 69 |
| 8 | SOPh | H | 72 | 35a,b | 65 |
| 9 | SO ₂ Et | H | 2 | 36 | 90 |
| 10 | SO ₂ Ph | H | 9 | 37 | 95 |
| 11 | SO ₂ Ph | Br | 25 (d) | - | - |
| 12 | SO ₂ Et | SO ₂ Et | 1 | 38a,b | 98 |

La adición de diazometano a la 4-bromofuranona **11** en condiciones análogas de temperatura y concentración no tiene lugar, recuperándose la furanona inalterada después de 25 días. Así pues, el efecto estérico del bromo protegiendo las caras de la olefina, impide la aproximación del dipolo y por tanto la adición. Este resultado confirma la menor reactividad frente al diazometano de las furanonas con grupos portadores de azufre ya que la adición de este dipolo a la 4-bromo-5-metoxi-2(5*H*)-furanona (**2**) da lugar de forma regio y estereoselectiva a la correspondiente pirazolina después de 10 días^{32c}.

La separación de los aductos esteroisómeros **35a,b** por cromatografía flash sobre gel de sílice presenta dificultades, ya que las pirazolininas se descomponen con facilidad con la consiguiente pérdida de rendimiento en el aducto purificado. Así mismo, los sulfóxidos **34a,b** obtenidas por adición de diazometano a la 5-etilsulfinil-2(5*H*)-furanona (**7**) se descomponen rápidamente, por lo que no se ha podido obtener el análisis elemental.

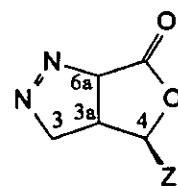


Tabla VIII. Datos de ¹H-RMN de las pirazolininas de estructura:

| Pirazolina | Z | H-6a | H-4 | H-3 | H-3 | H-3a | J _{6a,3a} | J _{4,3a} |
|--------------|--------------------|------|------|-----------|------|-----------|--------------------|-------------------|
| 32 | SEt | 5,58 | 5,11 | 4,87-4,83 | | 2,86-2,80 | 9,0 | 4,6 |
| 33 | SPh | 5,32 | 5,22 | 4,88-4,84 | | 3,00-2,87 | 9,0 | 4,4 |
| 34a | SOEt | 5,86 | 4,90 | 5,22 | 4,79 | 3,34-3,26 | 9,1 | 1,6 |
| 34b * | SOEt | 5,75 | 4,89 | 4,98 | 4,78 | 3,20-3,14 | 9,5 | 3,4 |
| 35a * | SOPh | 5,75 | 5,47 | 4,52 | 4,47 | 3,08-3,02 | 9,5 | 3,3 |
| 35b * | SOPh | 5,86 | 5,54 | 5,15 | 4,91 | 3,42-3,29 | 9,4 | 1,7 |
| 36 | SO ₂ Et | 5,82 | 4,88 | 5,21 | 4,86 | 3,50-3,41 | 9,3 | 2,3 |
| 37 * | SO ₂ Ph | 6,03 | 5,84 | 5,13 | 5,03 | 3,59-3,34 | 9,5 | 2,4 |

* Espectro registrado en DMSO-*d*₆

La asignación de las estructuras se ha realizado en base a los datos espectroscópicos indicados en las tablas VIII y IX. La estereoquímica del compuesto se determina por ¹H-RMN.

En efecto, la constante de acoplamiento entre los protones situados en posición 3a y 6a, de un valor próximo a 9 Hz, indica la disposición *cis* de dichos protones. El protón semiacetalico en posición 4 se observa en todos los casos como un doblete acoplado con H-3a con constante $J_{4,3a}$ con valores comprendidos entre 1,6 y 4,6 Hz, característica de un acoplamiento *trans*, de donde se deduce la disposición *exo* del sustituyente en posición 4.

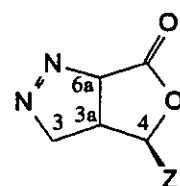
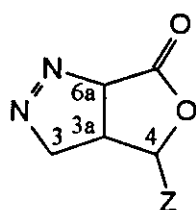


Tabla IX. Datos de ^{13}C -RMN de las pirazolinas de estructura:

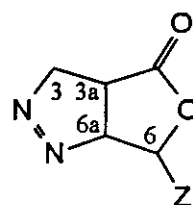
| Pirazolina | Z | C-6 | C-6a ^b | C-4 ^b | C-3 | C-3a |
|------------------|--------------------|-------|-------------------|------------------|------|------|
| 32 | SEt | 167,3 | 93,5 | 89,1 | 85,1 | 38,5 |
| 33 | SPh | 167,0 | 93,3 | 90,7 | 85,2 | 38,5 |
| 34a ^a | SOEt | 167,5 | 91,0 | 91,0 | 85,5 | 34,5 |
| 35a ^a | SOPh | 167,7 | 97,6 | 92,7 | 84,7 | 28,4 |
| 35b ^a | SOPh | 167,5 | 95,1 | 91,1 | 85,7 | 34,4 |
| 36 ^a | SO ₂ Et | 167,3 | 91,6 | 89,7 | 85,4 | 30,0 |
| 37 ^a | SO ₂ Ph | 167,4 | 92,4 | 91,8 | 85,6 | 31,3 |

^a Espectro registrado en DMSO-*d*₆. ^b La asignación de las señales puede estar intercambiada.

La regioquímica de tipo A se ha determinado por el desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento de los protones H-6a y H-3a. Así el protón H-6a resuena a campo bajo por estar sobre un carbono unido a un heteroátomo acoplado con el protón H-3a, que aparece a campo más alto acoplado con el protón semiacetalico. En el regioisómero de tipo B el protón sobre el carbono unido al heteroátomo estaría acoplado con el protón semiacetalico.



TIPO A

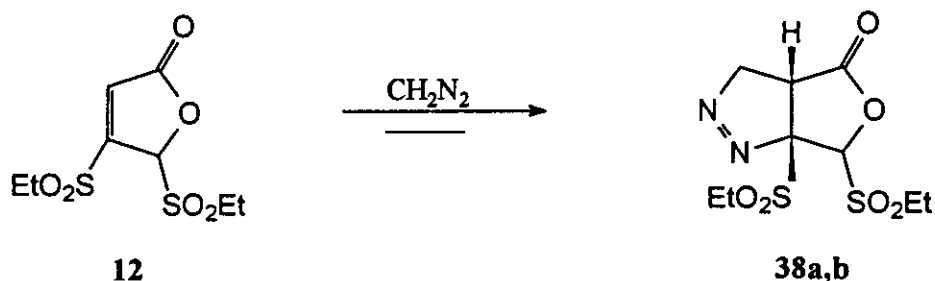


TIPO B

Las estructuras de los aductos se confirman por espectroscopia infrarroja, ya que aparece la banda correspondiente al enlace N=N a 1550 cm^{-1} propia de una 1-pirazolina y por otra parte la banda de C=O a 1800 cm^{-1} demuestra la naturaleza de lactona saturada. En el espectro de ^{13}C -RMN (Tabla IX) es característico un carbono metilénico hacia 85 ppm fácilmente distinguible mediante un experimento DEPT del semiacetalico y del C-6a próximos en desplazamiento químico.

La regioselectividad (100%) encontrada en estas cicloadiciones esta en concordancia con los resultados publicados con anterioridad^{32a-d,34,118}. Sin embargo, la estereoselectividad difiere notablemente, ya que en las cicloadiciones descritas el ataque del dipolo se produce por ambas caras del dipolarófilo, obteniéndose pirazolinas epímeras en C-4. La estereoespecificidad 100% nos indica una marcada influencia del sustituyente en C-5 de la furanona sobre la estereoquímica de la adición.

La 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)-furanona (12) adiciona diazometano a -5°C en 1 hora dando lugar a dos aductos estereoisómeros 38a,b en proporción 80:20. La cicloadición cumple la regla de von Auwers, considerando que el grupo sulfonilo dirige la orientación al disminuir la densidad electrónica del carbono en posición 3 de la furanona en mayor grado que lo hace el carbonilo sobre la posición 4. La pirazolina 38a precipita parcialmente lo que permite su caracterización. La separación de los aductos no se puede llevar a cabo por cromatografía, ya que las pirazolinas se descomponen rápidamente en contacto con la sílice.



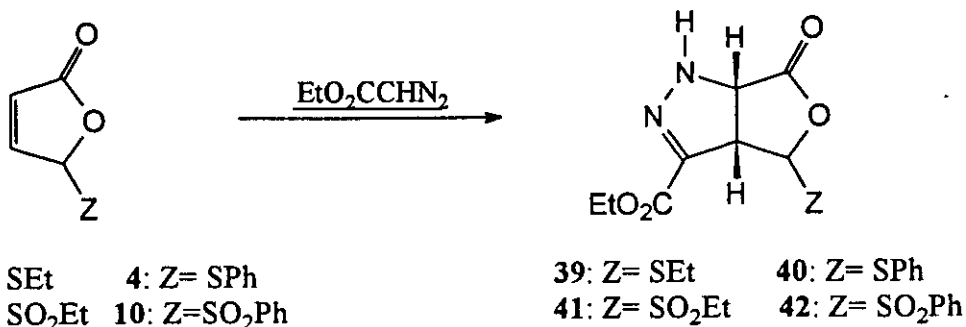
La regioquímica de ambos aductos 38a,b corresponde al tipo B, ya que el protón H-3a que aparece a 3,86 y 3,87 ppm, respectivamente acoplado con constantes de 9,5 y 8,0 Hz con los protones vecinales H-3. Mientras que, en la estructura tipo A, la constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-6a y H-3 serían de pequeña magnitud con valores próximos a 1-2 Hz.

El espectro IR del aducto 38a presenta una banda a 1550 cm^{-1} correspondiente al enlace N=N junto con la del C=O a 1820 cm^{-1} y las de sulfona a 1330 y 1140 cm^{-1} . Dos carbonos cuaternarios a 171,0 y 115,0 ppm correspondientes a los carbonos 4 y 6a son las señales más significativas del espectro de ^{13}C -RMN. También pueden observarse 4 señales

(48,4, 46,7, 5,5 y 5,4 ppm) que corresponden a los metilos y metilenos de los grupos etilsulfonilo.

2.- Adición de diazoacetato de etilo

La adición de diazoacetato de etilo a los tioéteres **3**, **4** y las sulfonas **9**, **10**, a temperatura ambiente conduce de forma regio y estereoselectiva a una única pirazolina, cuya orientación cumple la regla de von Auwers. De acuerdo con los resultados publicados por otros autores^{32a,115,118} se obtiene la Δ^2 -pirazolina más estable que la Δ^1 -pirazolina.



La adición es mucho más lenta que la de diazometano, y al igual que ocurre con este dipolo los tioéteres adicionan más lentamente que las sulfonas. Así pues, después de 20 días las etiltio- y feniltio-2(5*H*)-furanonas, (**3**) y (**4**) tan solo han reaccionado en un 50%, mientras que las correspondientes sulfonas lo han hecho en un 80 y 85 %.

La ausencia de acoplamiento entre los protones H-4 y H-3a indica una relación *trans* entre ellos y por lo tanto la disposición *exo* del sustituyente. Al igual que el diazometano, el diazoacetato se adiciona por la cara de la olefina opuesta al sustituyente en posición 5. De la misma manera se deduce la adición *cis* por el valor de la constante $J_{6a,3a}$ de 10,5-10,7 Hz.

El espectro IR de acuerdo con la naturaleza de 2-pirazolina, muestra una banda ancha próxima a 3300 cm^{-1} correspondiente al NH y la del doble enlace C=N a 1560-1545 cm^{-1} . El espectro de ¹H-RMN (Tabla X) presenta un singlete ancho próximo a 7 ppm asignable al grupo NH; el protón H-6a se ha desplazado hacia campo más alto con respecto a las 1-pirazolininas, por el contrario el H-3a se desapantalla debido al carácter alílico adquirido por la transposición del doble enlace. El espectro de ¹³C-RMN (Tabla X) presenta el carbono cuaternario correspondiente al carbonilo lactónico más desapantallado que en las pirazolininas obtenidas por la adición del diazometano; el carbono metilénico C-3 de las 1-pirazolininas aparece como un carbono cuaternario próximo a 140 ppm por su naturaleza olefínica; los

carbonos del puente C-6a y C-3a sufren variaciones considerables en sus desplazamientos, el C-3a se desplaza a campo más bajo mientras que el C-6a aparece mucho más apantallado que en las 1-pirazolinas, debido a la transposición del doble enlace.

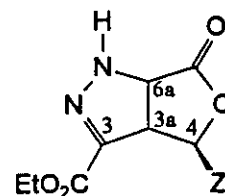


Tabla X. Datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las pirazolinas de estructura:

| Nº | Z | NH | H-4 | H-6a | H-3a | $J_{6a,3a}$ |
|----|--------------------|-------|-------|------|------|-------------|
| 39 | SEt | 7,17 | 5,97 | 4,69 | 4,02 | 10,5 |
| 40 | SPh | 6,91 | 6,06 | 4,15 | 3,91 | 10,6 |
| 41 | SO ₂ Et | 7,26 | 5,68 | 4,82 | 4,56 | 10,7 |
| 42 | SO ₂ Ph | 7,18 | 5,60 | 4,80 | 4,80 | 10,6 |
| Nº | Z | C-6 | C-3 | C-4 | C-6a | C-3a |
| 39 | SEt | 174,8 | 140,6 | 86,7 | 61,9 | 52,9 |
| 40 | SPh | 173,9 | 140,2 | 87,9 | 61,1 | 53,2 |
| 41 | SO ₂ Et | 172,9 | 137,8 | 87,9 | 60,1 | 44,9 |
| 42 | SO ₂ Ph | 172,9 | 146,4 | 90,6 | 60,2 | 46,3 |

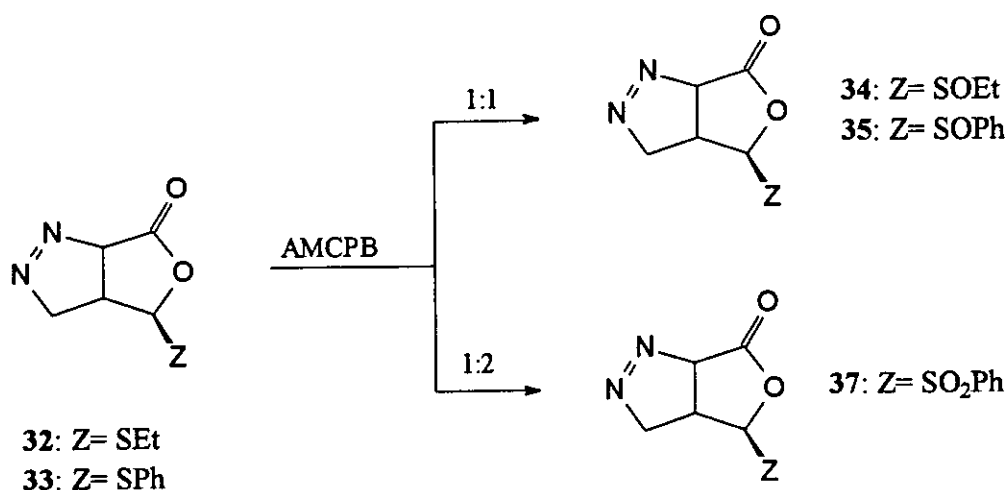
B.- TRANSFORMACION DE LAS PIRAZOLINAS.

1.- Reacciones de oxidación

La oxidación del grupo sulfenilo a sulfinilo y sulfonilo en las Δ^1 -Pirazolinas se lleva a cabo utilizando como oxidante, ácido *m*-cloroperbenzoico en condiciones similares a las utilizadas para los aductos obtenidos en las reacciones de Diels-Alder.

La oxidación a sulfóxido de la 1-pirazolina **32** se lleva a cabo por oxidación con un equivalente del oxidante a -5°C . Los sulfóxidos **34a,b** se obtienen después de tres horas, como

mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 50:50. De forma análoga tiene lugar la oxidación de la pirazolina **33** a los sulfoxidos estereoisómeros **35a,b**.



Para la oxidación a grupo sulfona se emplean dos equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico. La pirazolina **37** se obtiene por oxidación del grupo feniltio de la pirazolina **33** a fenilsulfonyl en tan solo 2 horas de reacción a temperatura ambiente.

Las estructuras de los sulfóxidos y sulfonas coinciden con las obtenidas por cicloadición 1,3-dipolar, ya que presentan las mismas constantes físicas.

2.- Isomerización de las 1-pirazolinas

La isomerización de las 1-pirazolinas originadas en la cicloadición de diazometano a las 2-pirazolinas, termodinámicamente más estables, puede tener lugar de forma espontánea, como en el caso de los aductos de diazoacetato de etilo y diazocetonas^{32a,115,118} o bien puede facilitarse por catálisis ácida^{106,107}.

La 1-pirazolina **32** se transforma cuantitativamente en la 2-pirazolina **43** en medio ácido a temperatura ambiente. La isomerización de las pirazolinas **33**, **36** y **37** tiene lugar por calefacción a reflujo de dioxano en presencia de ácido clorhídrico, como catalizador (Tabla XI).

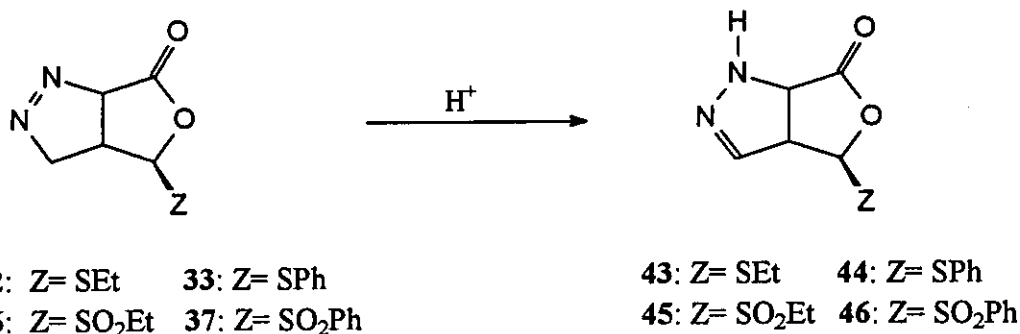


Tabla XI. Isomerización de las Δ^1 -pirazolininas a Δ^2 -pirazolininas:

| Δ^1 -Pirazolininas | Z | T (°C) | Tiempo (min) | Δ^2 -Pirazolininas | Rend % |
|---------------------------|--------------------|--------|--------------|---------------------------|--------|
| 32 | SEt | 25 | 5 | 43 | 95 |
| 33 | SPh | 100 | 300 | 44 | 75 |
| 34 | SO ₂ Et | 100 | 120 | 45 | 75 |
| 35 | SO ₂ Ph | 100 | 120 | 46 | 95 |

Las Δ^2 -pirazolininas se caracterizan en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR puede observarse una banda ancha entre 3340-3300 cm^{-1} debida al NH, junto con las del doble enlace C=N a 1580 cm^{-1} ; no se observa variación significativa en la frecuencia del carbonilo lactónico con respecto a las Δ^1 -Pirazolininas. En el espectro de ^1H -RMN (Tabla XII), el protón H-3 resuena a 6,8 ppm de acuerdo con su carácter vinílico. El sustituyente en posición 4 se mantiene en disposición *exo*, puesto que se conserva la relación *trans* entre los protones H-4 y H-3a ($J=0-1,4$ Hz).

El espectro de ^{13}C -RMN (Tabla XII) presenta cambios significativos con respecto al que presentan las Δ^1 -Pirazolininas. El C-3 aparece a 140 ppm de acuerdo a su carácter olefinico. El carbono carbonílico se desplaza a campo más bajo por encima de las 170 ppm, el C-6a, aparece a campo más alto, resonando próximo a 60 ppm tal vez debido a la variación de la posición del doble enlace. El efecto contrario se observa sobre el C-3a que baja hasta 50 ppm por su carácter alílico.

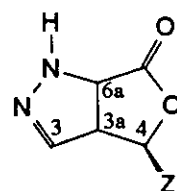


Tabla XII. Datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las pirazolinas de estructura:

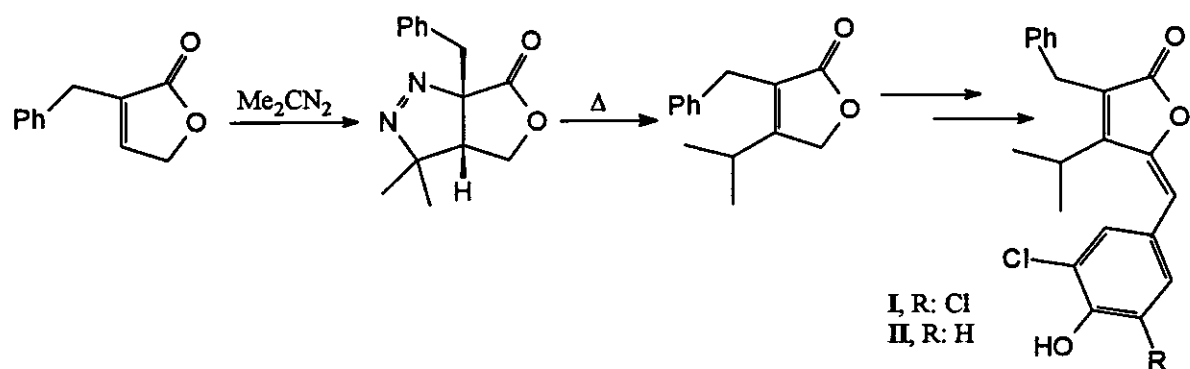
| Nº | Z | H-3 | H-4 | H-6a | H-3a | $J_{6a,3a}$ | $J_{4,3a}$ |
|----|--------------------|-------|-------|------|------|-------------|------------|
| 43 | SEt | 6,77 | 5,71 | 4,41 | 3,80 | 9,7 | 1,4 |
| 44 | SPh | 6,77 | 5,77 | 3,73 | 3,93 | 9,8 | 1,4 |
| 45 | SO ₂ Et | 6,77 | 5,26 | 4,56 | 4,38 | 10,0 | 0,0 |
| 46 | SO ₂ Ph | 6,77 | 5,19 | 4,60 | 4,54 | 9,9 | 0,0 |
| Nº | Z | C-6 | C-3 | C-4 | C-6a | C-3a | |
| 43 | SEt | 175,7 | 140,8 | 84,8 | 58,9 | 54,3 | |
| 44 | SPh | 175,3 | 140,8 | 86,7 | 58,8 | 55,1 | |
| 45 | SO ₂ Et | 174,1 | 138,8 | 87,3 | 57,6 | 47,1 | |
| 46 | SO ₂ Ph | 173,9 | 139,0 | 91,4 | 59,7 | 50,4 | |

3.- Descomposición térmica de 1-pirazolininas

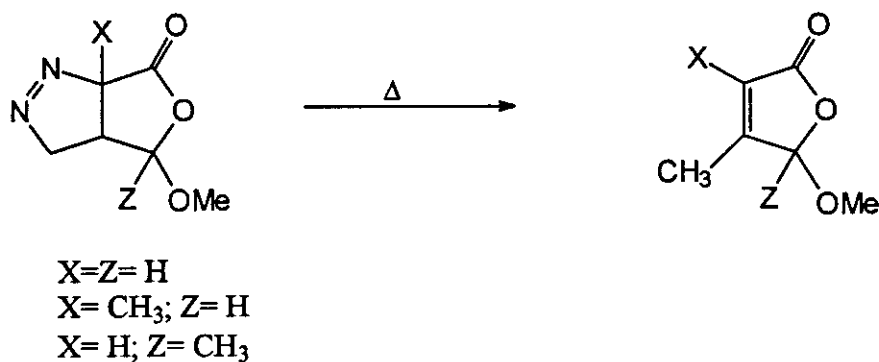
La descomposición térmica de pirazolininas junto con la isomerización se utilizaron en un principio como técnicas para la elucidación de la estructura de los aductos obtenidos por cicloadición de los diazoalcanos.

La adición de diazoalcanos a butenolidas y posterior termólisis de los aductos es una estrategia muy utilizada en síntesis orgánica para la obtención de lactonas 3 ó 4 alquilsustituidas, utilizadas como intermediarios sintéticos o que forman parte de productos con actividad biológica^{32a,b,d,106,107}.

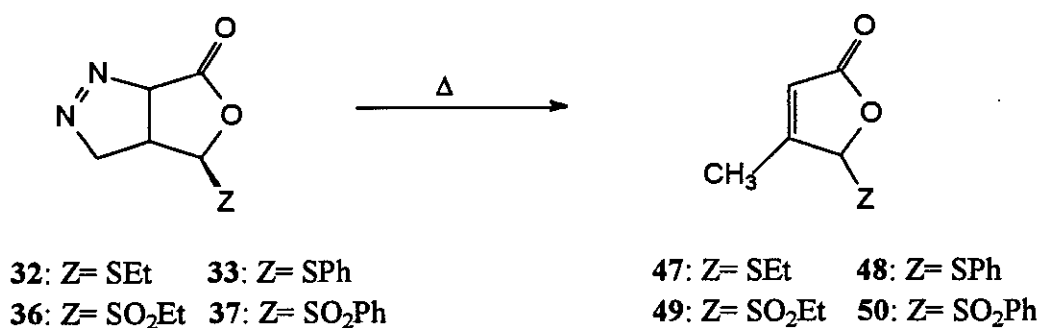
La adición de diazopropano a la 3-bencil-2-butenolida y descomposición térmica de la pirazolina obtenida, constituyen etapas clave en la síntesis de la nostocida I y II^{32e}.



La pirólisis de las pirazolinas epiméricas de las obtenidas por adición de diazometano a 5-metoxi-2(5*H*)-furanonas sustituidas, por calefacción a reflujo de clorobenceno, conduce a las furanonas metiladas en posición 4^{32c}.



La descomposición térmica de las furopirazolinas **32**, **33**, **36** y **37** se presenta como un método adecuado para la preparación de las correspondientes furanonas metiladas en posición 4. En efecto, la calefacción a reflujo de dioxano durante 35 horas conduce de forma cuantitativa a las β -metil-2(5*H*)-furanonas **47-50**.



La estructura de las lactonas **47-50** se confirma por sus datos espectroscópicos. El espectro de IR presenta doble banda correspondiente al C=O entre 1800 y 1750 cm^{-1} . El espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Tabla XIII), pone de manifiesto la presencia de un metilo en la molécula, por la señal que aparece próxima a 2 ppm y que integra para 3 protones. En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla XIII) se observan 2 carbonos cuaternarios a campo bajo, uno corresponde al carbonilo lactónico y otro al carbono oléfinico que soporta el metilo.

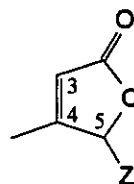


Tabla XIII. Datos espectroscópicos de las lactonas de estructura:

| β -metillactonas | | $^1\text{H-RMN}$ | | | IR | |
|------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|---------------|------------|------|
| N° | Z | H-3 | H-5 | CH_3 | C=O | C=C |
| 47 | SEt | 5,90 | * | 2,15 | 1795, 1770 | 1650 |
| 48 | SPh | 5,92 ^b | 5,66 ^b | 2,08 | 1790, 1760 | 1645 |
| 49 | SO_2Et | 6,12 ^b | 5,63 ^b | 2,31 | 1790, 1760 | 1640 |
| 50 ^c | SO_2Ph | 6,22 ^b | 6,15 ^b | 2,38 | 1780, 1750 | 1635 |

* Este protón aparece integrado junto al protón H-3.

^b La asignación de las señales puede estar intercambiada.

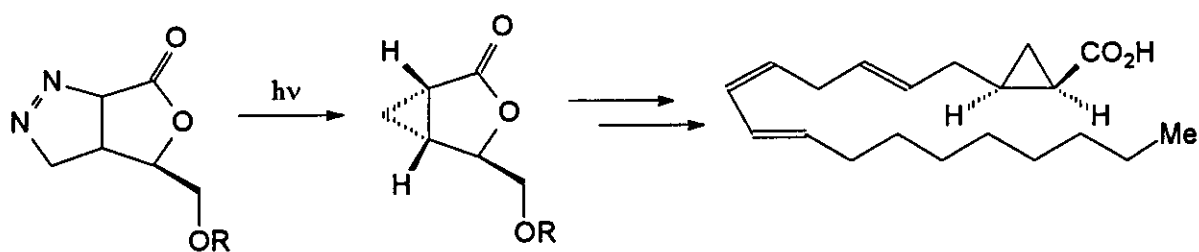
| $^{13}\text{C-RMN}$ | | | | | | |
|---------------------|------------------------|-------|-------|-------|------|---------------|
| N° | Z | C-2 | C-4 | C-3 | C-5 | CH_3 |
| 47 | SEt | 171,2 | 165,4 | 118,1 | 87,5 | 14,2 |
| 48 | SPh | 171,2 | 164,7 | 118,5 | 88,9 | 14,4 |
| 49 | SO_2Et | 169,7 | 159,9 | 121,0 | 91,4 | 15,1 |
| 50 ^a | SO_2Ph | 170,1 | 161,5 | 120,9 | 94,4 | 14,6 |

^a Espectro registrado en acetona- d_6

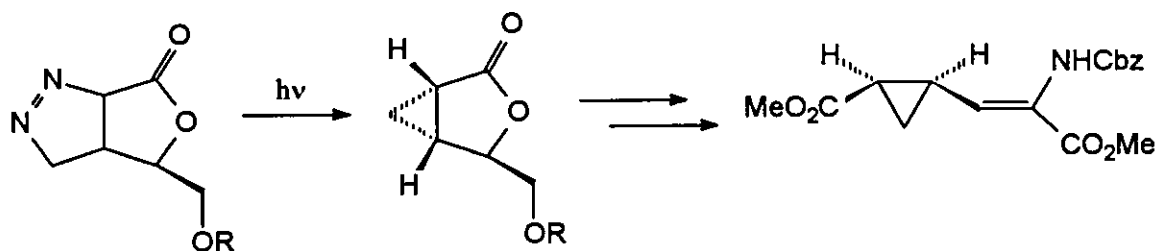
4.- Descomposición fotoquímica de 1-pirazolinas

La fotólisis de pirazolinas, es uno de los métodos mas utilizados para la síntesis de derivados de ciclopropano, encontrándose numerosos ejemplos en la bibliografía. Se ha llevado a cabo la irradiación de diversas furopirazolinas con objeto de obtener productos de interés biológico. Hay que destacar la aplicación de esta metodología a la obtención de intermedios en la síntesis de piretroides sintéticos, compuestos con importantes propiedades insecticidas, unidas a una buena estabilidad frente a las condiciones ambientales y baja toxicidad para los mamíferos.

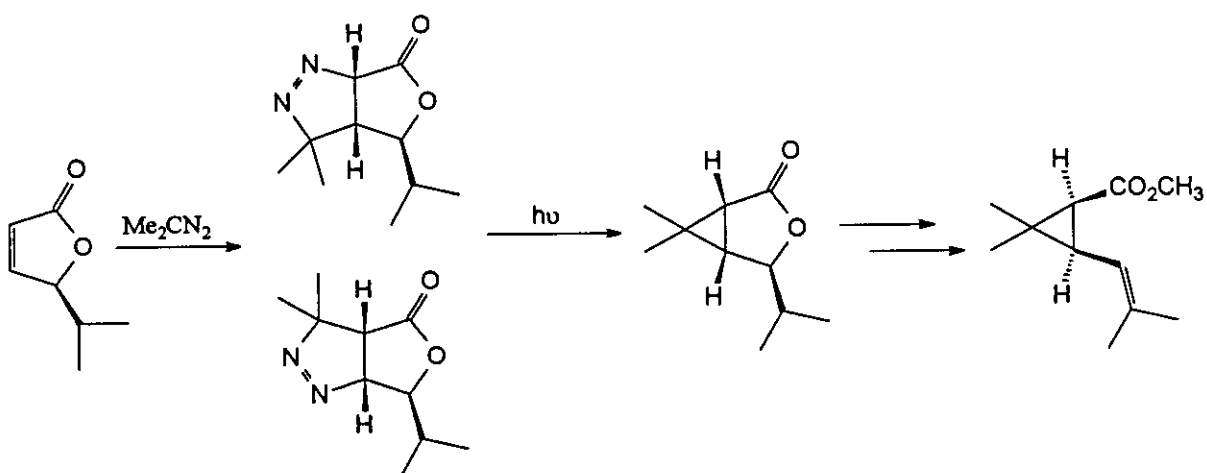
Recientemente se ha descrito la preparación del ácido ciclopropilaraquidónico empleando como intermedio sintético el ciclopropano obtenido por irradiación de las pirazolinas resultantes de la adición de diazometano a 5-hidroxiálquil-furanonas¹¹⁶.



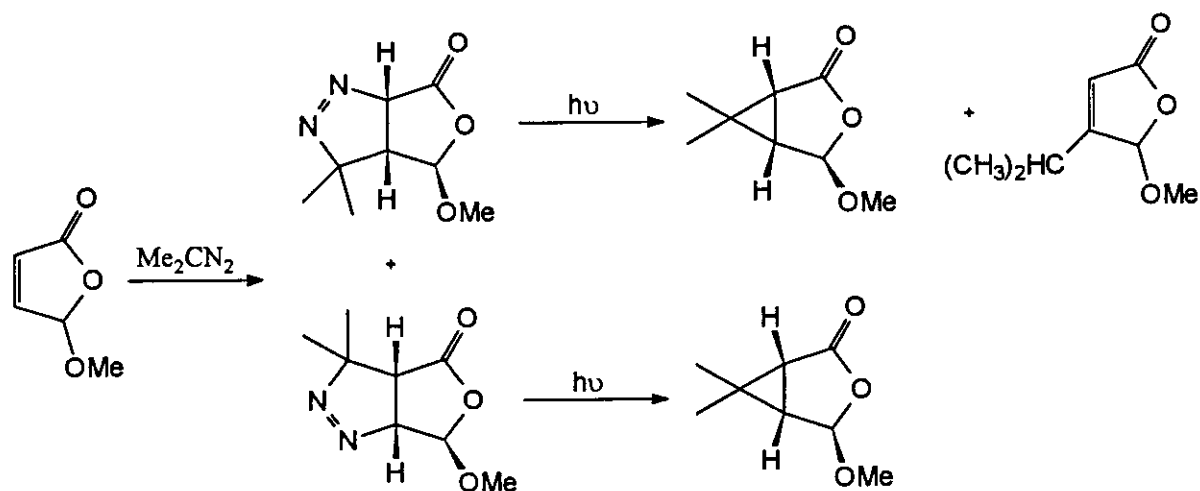
Así mismo, Font y Ortuño³⁵ utilizan la descomposición fotoquímica de furopirazolinas como etapa clave en la síntesis de aminoácidos-ciclopropánicos.



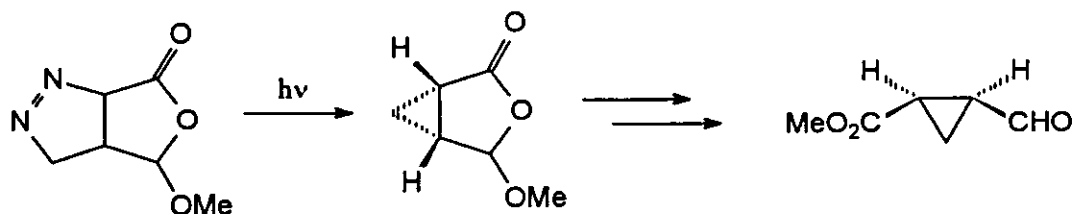
La adición de diazopropano a la 5-*iso*-propil-2(5*H*)-furanona e irradiación de las pirazolinas regioisómeras obtenidas, da lugar a un derivado ciclopropánico, que por posteriores transformaciones conduce al ácido *cis*-crisantémico³³.



Dentro de la misma línea, nuestro grupo de trabajo de trabajo ha estudiado la descomposición fotoquímica de las pirazolinas obtenidas por adición de diazometano y diazopropano a la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona³⁴.



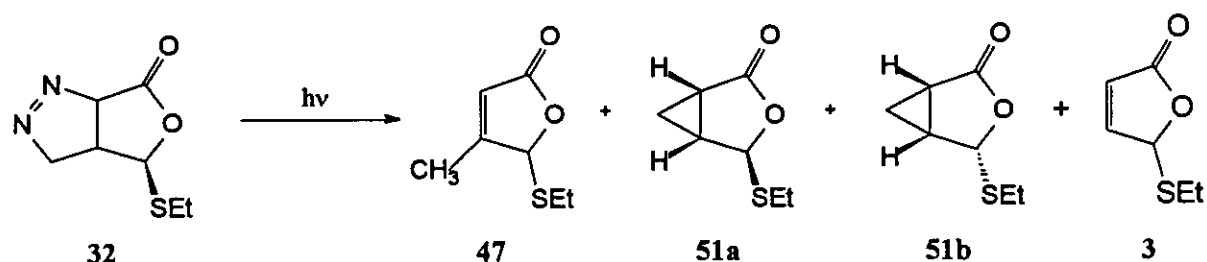
Así mismo, para acceder al *cis*-caronaldehído y otros derivados de cadena abierta, se ha llevado a cabo la hidrólisis de los ciclopropanos bicíclicos y la metilación del grupo ácido³⁴.



La fotólisis de las pirazolinas 32, 33, 36 y 37 se ha llevado a cabo por irradiación directa con una lámpara de mercurio de media presión *Osram* HQ de 125 W durante 2 horas,

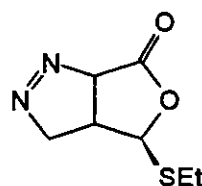
en un recipiente de vidrio pyrex utilizando como disolvente acetonitrilo a temperatura ambiente.

La fotólisis de la pirazolina **32** da lugar a una mezcla de la furanona metilada en β **47**, de los ciclopropanos epímeros en C-4 **51a,b**, y la furanona **3**, originada en un proceso de ciclorreversión.



Se ha observado una notable influencia de la concentración sobre el curso de la fotólisis (Tabla XIV). Así, en las disoluciones más concentradas predomina la lactona ciclopropánica frente a la lactona metilada en posición 4. Por otra parte, hay que señalar el efecto de la concentración sobre la estereoquímica del derivado ciclopropánico formado en la fotólisis. La irradiación directa de las disoluciones más concentradas da lugar al derivado ciclopropánico con la misma estereoquímica que la pirazolina de partida, mientras que en la fotólisis de las disoluciones diluidas se obtienen mezclas de los ciclopropanos epímeros en C-4.

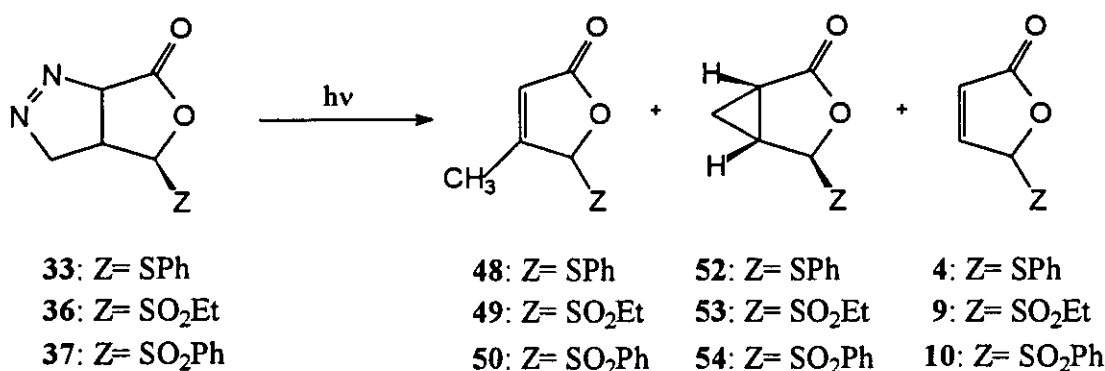
Tabla XIV. Irradiación de la pirazolina:



| M (mol/l) | 47 (%) | 51a (%) | 51b (%) | 3 (%) | Relación 51/47 |
|---------------|--------|---------|---------|-------|-------------------|
| 0,3 10^{-3} | 43 | 22 | 17 | 17 | 47:53 |
| 0,8 10^{-3} | 43 | 24 | 19 | 14 | 50:50 |
| 10 10^{-3} | 35 | 26 | 22 | 17 | 58:42 |
| 16 10^{-3} | 31 | 54 | 3 | 12 | 65:35 |
| 20 10^{-3} | 33 | 54 | 2 | 11 | 63:37 |
| 80 10^{-3} | 34 | 54 | 2 | 12 | 62:38 |

Los resultados obtenidos son sorprendentes ya que en la bibliografía no existen antecedentes de epimerización en el C-4 durante la irradiación^{33,34,35,116}. La fotólisis es estereoselectiva y los derivados ciclopropánicos mantienen la disposición *endo* o *exo* de la pirazolina de partida.

La irradiación de una disolución 0,01 M de la pirazolina **33**, en las mismas condiciones empleadas para la pirazolina **32**, da lugar a una mezcla 70:25:5 de la furanona ciclopropánica **52**, la lactona metilada en posición 4 **48** y la furanona **4**. Una variación en la concentración de la disolución no modifica sustancialmente la proporción de los compuestos obtenidos por irradiación. Hay que destacar que no se detectan trazas del ciclopropano con el sustituyente 4 en *endo*.



La descomposición fotoquímica de las pirazolininas sustituidas en posición 4 por grupos sulfonilos **36** y **37** conducen de forma estereoespecífica a una mezcla de los derivados ciclopropánicos, la 4-metil-2(5*H*)-furanona y la 2(5*H*)-furanona correspondientes, en las proporciones indicadas en la tabla XV.

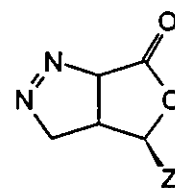


Tabla XV. Descomposición fotoquímica^a de las pirazolininas de estructura:

| Nº | Z | 4-metil-2(5 <i>H</i>)-furanonas (%) | ciclopropanos (%) | 2(5 <i>H</i>)-furanonas (%) |
|-----------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| 32 | SEt | 47 (35) | 51a,b (26:22) | 3 (17) |
| 33 | SPh | 48 (25) | 52 (70) | 4 (5) |
| 36 | SO ₂ Et | 49 (37) | 53 (50) | 9 (13) |
| 37 | SO ₂ Ph | 50 (42) | 54 (47) | 10 (11) |

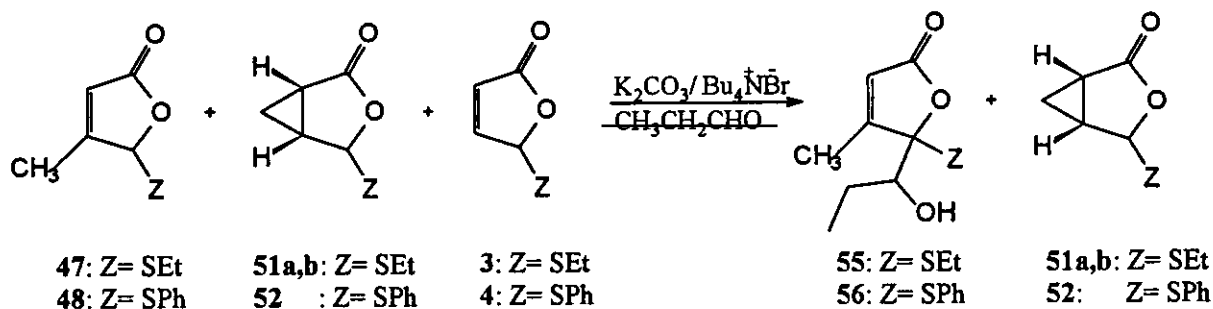
^a Disolución 0,01 M de acetonitrilo

Los intentos de purificación de las mezclas de reacción por cromatografía flash sobre gel de sílice resultan infructuosos. Una forma de conseguir el aislamiento de los productos de fotólisis puede ser la modificación de al menos uno de los componentes de la mezcla mediante una reacción química.

Una posibilidad sería la transformación de las 2(5*H*)-furanonas en los correspondientes aductos Diels-Alder de ciclopentadieno, ya que permitiría recuperar la furanona mediante una reacción retrodiénica. Esta operación presenta el inconveniente de la escasa reactividad de la furanona metilada en posición 4 frente a dienos.

Otro método consistiría en aprovechar la reactividad de las 2(5*H*)-furanonas frente a electrófilos, que a su vez nos permitiría iniciar el estudio de la reactividad de los aniones generados a partir de los derivados ciclopropánicos frente a dichos compuestos. Hemos elegido como reactivo el propionaldehído, puesto que las furanonas **3** y **4** reaccionan con facilidad de forma cuantitativa con este aldehído en condiciones de transferencia de fase^{50, 64}.

Las mezclas obtenidas por irradiación de las pirazolinas **32** y **33** se tratan durante 7 y 5 horas respectivamente, con propionaldehído en un sistema bifásico sólido-líquido, en presencia de carbonato potásico en polvo, utilizando como catalizador bromuro de tetrabutilamonio y acetonitrilo como disolvente. En el espectro de ¹H-RMN del bruto de reacción se observa la presencia de los derivados ciclopropánicos **51a,b** y **52**, sin reaccionar y las 5-hidroxi-propilfuranonas **55** y **56**, formadas en la reacción con el aldehído. Además se detectan los productos de autocondensación formados por adición de Michael del anión de una molécula de la lactona sobre el doble C=C de la furanona, cuyas señales coinciden con las reseñadas en la bibliografía^{46,88}.



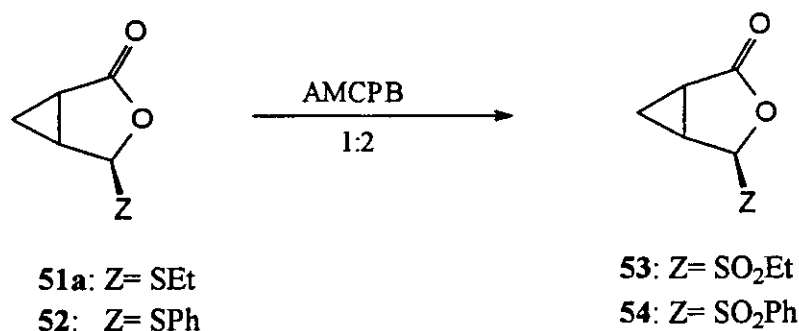
La cromatografía en columna flash sobre gel de sílice permite la separación de los compuestos ciclopropánicos sin reaccionar y de las 5-hidroxi-propilfuranonas **55** y **56**. Los

datos espectroscópicos del compuesto **55** coinciden con los descritos en la bibliografía para la 5-etiltio-5-(1'-hidroxipropil)-4-metil-2(5*H*)-furanona⁵⁰.

La 5-feniltio-5-(1'-hidroxipropil)-4-metil-2(5*H*)-furanona **56** se obtiene como una mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 75:25. Los protones olefinicos H-3 de los isómeros **a** y **b** aparecen como cuadrupletes a 5,46 y 5,43 ppm, respectivamente; el protón H-1', resuena como un multiplete a 3,89-3,78 ppm en ambos estereoisómeros. El espectro de IR presenta una banda ancha a 3400 cm⁻¹ debida al OH junto con la del C=O y C=C a 1750 y 1640 cm⁻¹ respectivamente. El espectro de masas presenta un pico molecular a *m/z* 264 de intensidad relativa 20%.

La 5-etilsulfonil-2(5*H*)-furanona y sus derivados metilados en posición 3 ó 4 no reaccionan con propionaldehído en condiciones de transferencia de fase^{48,50}. Por ello no se puede utilizar el procedimiento anterior para la separación de los compuestos ciclopropánicos **53** y **54** y las β-metil-lactonas **49** y **50**. La caracterización de las lactonas ciclopropánicas **53** y **54** se llevó a cabo por comparación de los datos de ¹H-RMN con los de los sulfonilciclopropanos, obtenidos por oxidación de los correspondientes tioéteres **51a** y **52**.

La oxidación de las furanonas ciclopropánicas **51a** y **52** con dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente, conduce después de 5 minutos y 2 horas a las ciclopropilsulfonas **53** y **54** con un rendimiento del 80% y 95 %, respectivamente.



Las *endo*-biciclo[3.1.0]hexanonas **51-54** se caracterizan en base a sus datos espectroscópicos. El espectro de masas presentan un pico molecular poco intenso y en el espectro de IR unas bandas características del anillo de 3 miembros hacia 3100 cm⁻¹ respectivamente. En el espectro ¹H-RMN (Tabla XVI) de los ciclopropanos con el sustituyente en *exo* hay que destacar que el protón H-4 aparece como un singlete, lo que nos indica una disposición en *trans* de los protones H-4 y H-5. Sin embargo, el ciclopropano con el sustituyente en *endo* **51b** presenta un acoplamiento J=4,5 Hz entre los protones H-4 y H-5

indicando una disposición *cis* entre ambos. El resto de los protones aparecen como multipletes a campo alto en todos los casos. El espectro de ^{13}C -RMN (Tabla XVI) presenta 3 carbonos a campo alto correspondientes al anillo de ciclopropano, los dos próximos a 20 ppm se asignan a los carbonos 1 y 5 del puente, y el que aparece hacia 10 ppm al C-6.

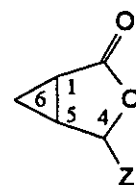


Tabla XVI. Datos de ^1H - y ^{13}C -RMN de los ciclopropanos de estructura:

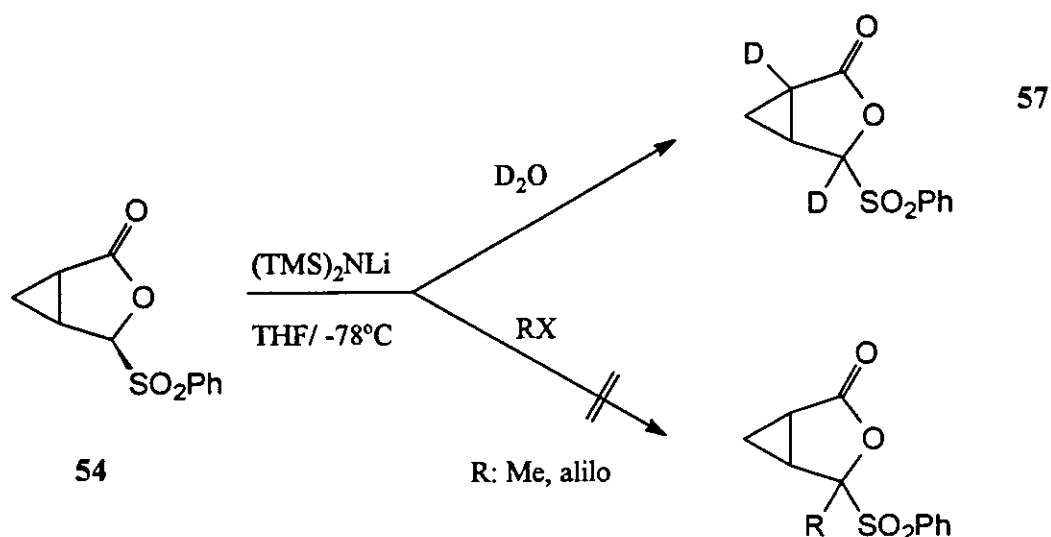
| Nº | Z | H-4 | H-1 | H-5 | H-6 | H-6 |
|-----|--------------------|-------|-----------|------------------|------------------|-----------|
| 51a | SEt | 5,42 | 2,24-2,10 | ^a | 1,32-1,19 | 0,95-0,89 |
| 51b | SEt | 5,72 | 2,41-2,30 | 2,13-2,03 | 1,19-1,15 | 0,85-0,79 |
| 52 | SPh | 5,54 | 2,36-2,30 | 2,12-1,89 | 1,27-1,16 | 0,92-0,86 |
| 53 | SO ₂ Et | 5,04 | 2,70-2,65 | 2,27-2,21 | 1,43-1,35 | 0,95-0,90 |
| 54 | SO ₂ Ph | 5,01 | 2,84-2,75 | 2,17-2,08 | 1,44-1,33 | 0,92-0,85 |
| Nº | Z | C-2 | C-4 | C-5 ^b | C-1 ^b | C-6 |
| 51a | SEt | 174,3 | 84,7 | 22,3 | 17,7 | 12,7 |
| 52 | SPh | 174,1 | 86,7 | 22,9 | 18,1 | 12,7 |
| 53 | SO ₂ Et | 172,6 | 86,6 | 15,8 | 15,3 | 10,0 |
| 54 | SO ₂ Ph | 172,4 | 90,1 | 16,7 | 16,0 | 10,3 |

^a El protón aparece integrado junto a los protones H-1.

^b La asignación de las señales puede estar intercambiada.

Teniendo en cuenta la reactividad de los aductos obtenidos por cicloadición de Diels-Alder frente a electrófilos, y los resultados obtenidos en la reacción de las lactonas ciclopropánicas 51 y 52 con propionaldehído, se llevó a cabo en primer lugar la reacción de la lactona 54 con D₂O para comprobar si tiene lugar la desprotonación del sulfonil ciclopropano. Utilizando como base bistrimetilsililamido de litio a -78°C, según el método descrito para los aductos de ciclopentadieno y después de 30 minutos se aísla el producto resultante de intercambio con deuterio de las posiciones en α a los grupos sulfona y carbonilo 57. En el

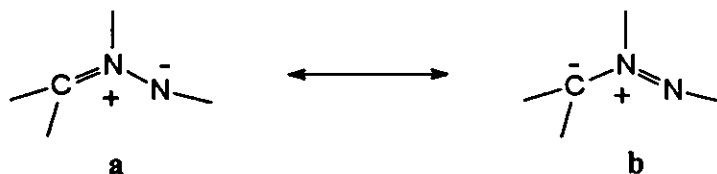
espectro de ^1H -RMN puede observarse la disminución del 85% de la integral correspondiente al singlete del protón H-4 y un 15% la del multiplete asignado al H-1.



Los ensayos de reacción con agentes alquilantes como yoduro de metilo y bromuro de alilo a temperaturas que oscilan entre -78°C y -20°C y tiempos de reacción de 1 hora hasta 24 horas no conducen a los productos alquilados en posición 4 recuperándose el producto de partida inalterado.

ADICION DE AZOMETIN-IMINAS

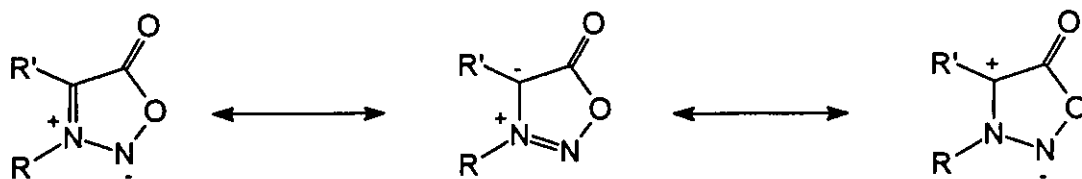
Las azometín-iminas son dipolos 1,3 de tipo alilo que puede representarse por dos estructuras resonantes¹²², la estructura **a** es la más importante debido a que el átomo más electronegativo, el nitrógeno, soporta la carga negativa.



Según el criterio generalizado, la cicloadición 1,3-dipolar de sidnonas es un proceso controlado por la interacción LUMO (dipolo)-HOMO (dipolarófilo) (tipo III de la clasificación

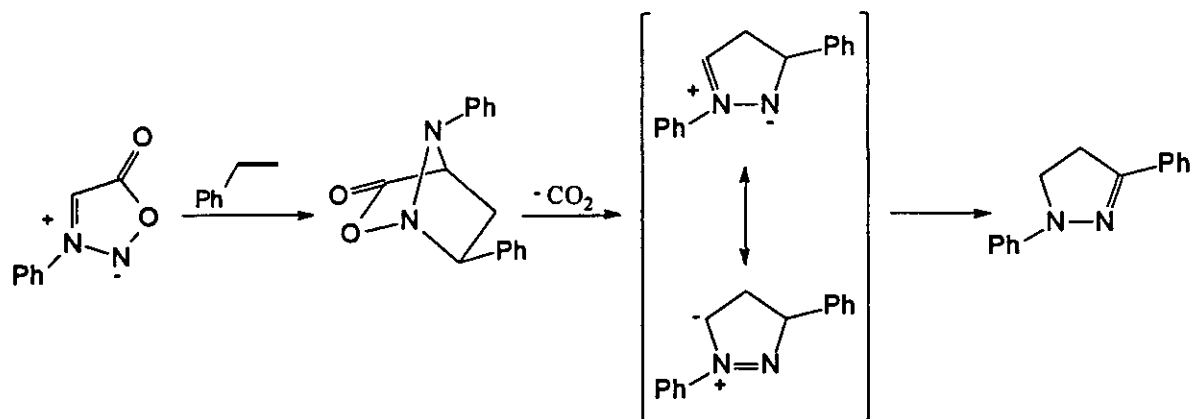
de Sustmann), si bien, se admite que la presencia de determinados sustituyentes puede provocar una alteración en los niveles de energía de los orbitales frontera de manera que la interacción predominante sea la contraria (tipo I). Los cálculos realizados por Houk indican, por otra parte, que los coeficientes terminales del sistema de azometín-imina son prácticamente idénticos en el orbital LUMO de la mayor parte de las sidnonas conocidas. Por esta razón, si bien la reactividad puede obedecer a un control LUMO, se observa un considerable descenso de la regioselectividad en las cicloadiciones con sidnonas, en relación al que se obtiene para las azometín-iminas más sencillas. Prácticamente con todos los dipolarófilos asimétricos estudiados se obtienen mezclas de los dos regioisómeros posibles.

Las sidnonas¹²³, pueden considerarse como azometín-iminas aromáticas y hoy en día son los sistemas heterocíclicos mesoiónicos más representativos.

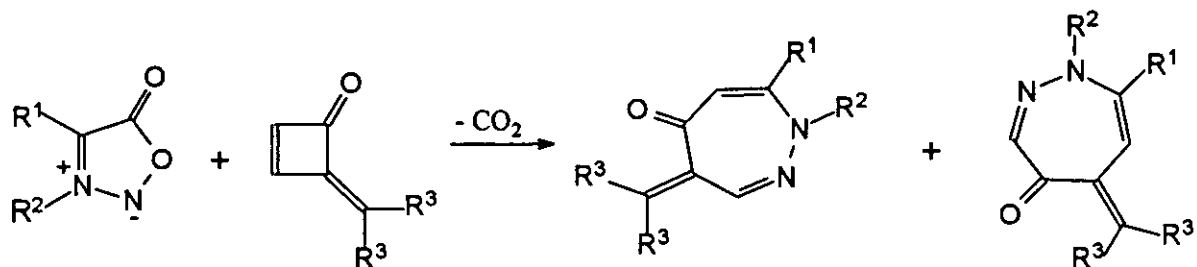


Las sidnonas como precursores de pirazoles sustituidos han encontrado interesantes aplicaciones.

Las primeras cicloadiciones 1,3-dipolares con sidnonas se realizaron sobre nitrilos y ésteres carboxílicos α,β -insaturados. Una gran variedad de olefinas y acetenos reaccionan con sidnonas dando pirazolininas o pirazoles, el aducto inicial elimina dióxido de carbono dando una azometín-imina intermedia, la cual sufre una transposición de hidrogeno 1,4 suprafacial para dar la 2-pirazolina¹²⁴.

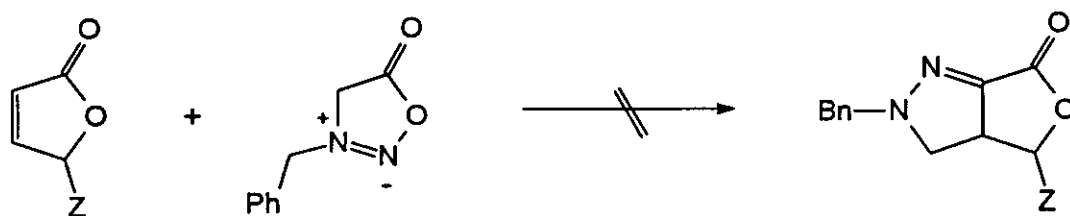


Las reacciones de cicloadición de sidnonas a acetilenos y olefinas asimétricamente sustituidas permite realizar un estudio de la regioquímica y estereoquímica¹²⁵. En la bibliografía pueden encontrarse algunos ejemplos de adición de sidnonas a dipolarófilos cíclicos como bencino, indeno, acenaftileno y ciclopenteno^{124b,c,126}. Cuando la reacción se lleva a cabo sobre derivados de ciclobuteno se produce simultáneamente la expansión del anillo a un ciclo de 7 miembros¹²⁷.



Se han descrito algunos estudios sobre la adición de azometín-iminas acíclicas a la fenilmaleimida¹²⁸, pero no se han encontrado datos sobre la adición de sidnonas a dipolarófilos cíclicos derivados del ácido maleico ni a butenolidas. Por lo que tendría interés estudiar el comportamiento de sidnonas frente a 2(5*H*)-furanonas, ya que estos compuestos se comportan como dipolarófilos frente a diversos dipolos-1,3 como: diazoalcanos, azidas, nitronas, óxidos de nitrilo, etc.

Los ensayos de adición de bencilsidnona a 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos metoxi, etiltio, feniltio, etilsulfonil y fenilsulfonil, 1, 3, 4, 9 y 10, a reflujo de tolueno durante 7 días, han sido infructuosos, recuperándose en todos los casos la furanona de partida inalterada, parte de la *N*-bencilsidnona inicial y productos de su descomposición como, ácido benzoico, alcohol bencilico y benzoato de etilo.



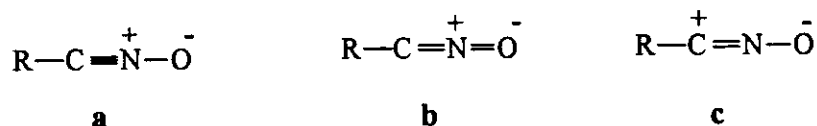
1: Z= OMe

3: Z= SEt, 4: Z= SPh

9: Z= SO₂Et; 10: Z= SO₂Ph

En un principio se pensó que los resultados negativos, podrían ser debidos a la naturaleza cíclica del dipolo que le impide adicionarse al doble enlace C=C del dipolarófilo

La fórmula general correspondiente a una nitrilbetaina, $R=N^+=O^-$ es la más empleada en la representación de un óxido de nitrilo, si bien se obtiene una descripción más adecuada al considerar varias estructuras resonantes:



La estructura **a** mantiene la disposición lineal de los átomos R-C-N-Z, característico de los aniones propargílicos. La estructura **b** implica hibridación sp^2 en el carbono del dipolo, como ocurre en el anión alenilo. La forma **a** predomina, por lo que el estado fundamental de los óxidos de nitrilo es prácticamente lineal.

En las cicloadiciones de óxidos de nitrilo se observa que los sustituyentes dadores y aceptores de electrones en el dipolarófilo aumentan la velocidad de la reacción¹⁰⁵, por lo tanto presentan un control LUMO (dipolo)-HOMO (dipolarófilo) (tipo III). No obstante, cuando el dipolarófilo tiene sustituyentes pobres en electrones y el dipolo presenta sustituyentes ricos en electrones el control de la adición pasa a ser de tipo I [HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarófilo)]. Por esta razón, se han clasificado con frecuencia en el tipo II.

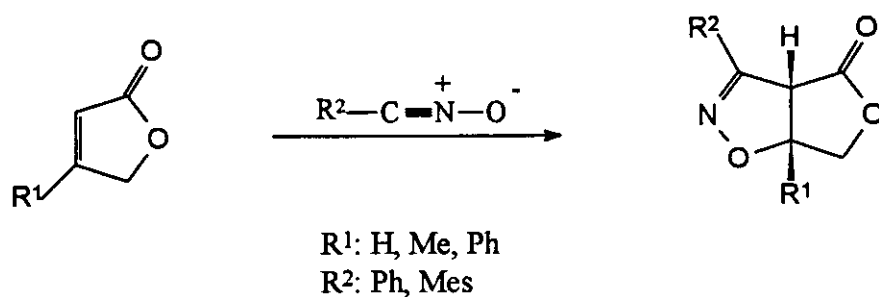
En lo referente a la regioquímica, Christl y Huisgen¹³³ estudiaron la adición de diecisiete óxidos de nitrilo a ésteres α,β -insaturados, observando la distribución de los productos en las dos direcciones de la adición. La regioquímica viene determinada por la estructura electrónica del óxido de nitrilo, y sólo en una pequeña parte por los efectos estéricos.

Caramella y col.¹³⁴ realizaron una evaluación de los efectos polares y estéricos en la adición de óxidos de benzonitrilo a ciclopentenos 3-sustituídos, como dipolarófilos cíclicos. Los efectos polares influyen en la regioquímica, el átomo de carbono menos nucleófilo interacciona más fácilmente con el átomo de oxígeno del dipolo-1,3 y el más nucleófilo lo hace preferentemente con el átomo de carbono del óxido de benzonitrilo. La conformación de los ciclopentenos 3-sustituídos hace que el ataque en *anti* venga gobernado por los efectos estéricos, mientras que el ataque en *syn* influyen tanto los efectos estéricos como los polares.

La adición del óxido de benzonitrilo a ciclopentenos-*cis*-3,5-disustituidos y 2,5-dihidrofuranos-*cis*-2,5-disustituidos, ocurre preferentemente en *anti* a los sustituyentes, aislándose como máximo un 7% del aducto *syn*¹³⁵.

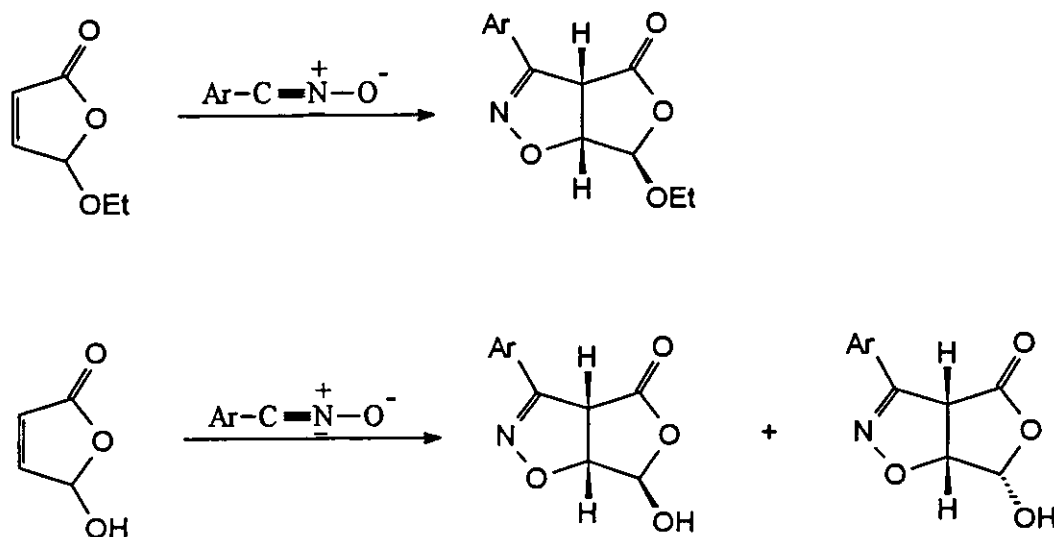
La reacción del óxido de benzonitrilo y 2-alcoxi-5,6-dihidro-2*H*-piranos conduce a mezclas de isoxazolininas regio y esteroisómeras, siendo el aducto mayoritario aquel que presenta el carbono del dipolo unido al C-3 del pirano y en *anti* al grupo alcoxilo¹³⁶.

La primera adición de óxidos de nitrilo a butenolidas la realizaron Metelli y Bettinetti¹⁰⁹, estudiando la adición de los óxidos de benzo y mesitonitrilo al doble enlace de 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 4. Independientemente del método de generación del óxido y del sustituyente, se obtiene un único aducto regioisómero que corresponde al que tiene el oxígeno del dipolo unido a la posición β de la lactona, si bien el rendimiento del aducto decrece al aumentar el tamaño del sustituyente.

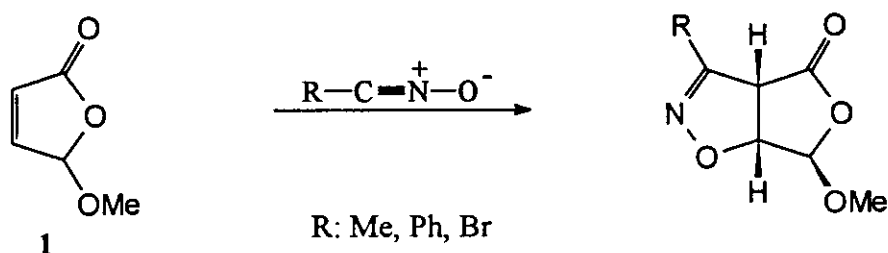


Posteriormente, Grünanger y col.¹¹⁰ al adicionar óxidos de nitrilo aromáticos a 2,3-dihidrofuranos y 2-butenolidas, obtienen sólo una de las dos posibles isoxazolininas regioisómeras.

Fisera y col.¹³⁷ admitiendo la regioespecificidad de las adiciones de óxidos de nitrilo a 2(5*H*)-furanonas, estudiaron la estereoquímica de la adición de óxidos de arilnitrilo a la 5-etoxi-2(5*H*)-furanona. La adición es estereoespecífica obteniéndose como único producto el aducto con el sustituyente en posición 6 con configuración *exo*. Sin embargo, en la adición a la 5-hidroxi-2(5*H*)-furanona, se aísla una mezcla de los diastereoisómeros *endo-exo* en proporción 52:48. La formación del diastereoisómero *endo* puede ser debida a la formación de un enlace de hidrogeno entre el átomo de oxígeno del óxido de nitrilo y el hidrogeno del hidroxilo. Los óxidos de nitrilo que contienen grupos atractores de electrones en el anillo aromático, como carboxilo o ciano, no reaccionan con las furanonas anteriormente mencionadas.



Recientemente, Fariña y col.¹³⁸ han estudiado la cicloadición de óxidos de nitrilo a la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (1) que conduce regio y estereoespecíficamente a las isoxazolinas funcionalizadas, que son intermedios muy adecuados para la síntesis de nuevos sistemas heterocíclicos con anillos condensados o compuestos con propiedades biológicas de interés. La presencia de sustituyentes en las posiciones 3 ó 4 disminuye la reactividad hasta el punto que las furanonas bromadas no reaccionan con los óxidos de bromo, aceto y benzonitrilo en las condiciones utilizadas para la furanona 1.



La sustitución del metoxilo por un grupo portador de azufre amplía las posibilidades de aplicación de las 2(5*H*)-furanonas. Por una parte, la presencia de este grupo facilita la eliminación del protón en 5 y por tanto las reacciones con electrófilos a través de los correspondientes carbaniones. Además, la presencia de un grupo tioéter o sulfona puede modificar significativamente la regio y estereoselectividad de las reacciones de cicloadición, teniendo en cuenta la variación de la estereoselectividad observada al sustituir el grupo OH por OEt¹³⁷.

Desde el punto de vista de conseguir rutas directas en la preparación de isoxazoles, un buen grupo saliente en cualquiera de las posiciones del doble enlace C=C lactónico puede

facilitar la aromatización de los aductos⁶⁰. Por otra parte, un sustituyente atractor de electrones como el SO₂Et en posición 4 de la furanona podría incrementar la reactividad del dipolarófilo⁵⁹.

Generalmente los óxidos de nitrilo, utilizados como dipolos-1,3 en las reacciones de cicloadición, se generan "in situ", ya que así se evita el tener que aislar estos compuestos inestables y se minimiza su dimerización. El proceso de dimerización conduce a furoxanos (2-óxido de 1,2,5 oxadiazol), compuestos cuya formación se puede interpretar como una cicloadición al triple enlace C-N del dipolo. La dimerización es un proceso rápido en óxidos de nitrilo alifáticos de cadena corta, mientras que en los aromáticos tienen una vida media de varias horas a temperatura ambiente. La dimerización aumenta con los sustituyentes dadores de electrones en el anillo aromático y con la existencia de impedimentos estéricos en el proceso de cicloadición al dipolarófilo.

Los métodos más utilizados para la generación de óxidos de nitrilo son la deshidrohalogenación de haluros de hidroximoilo, método de Huisgen^{133,139}, y la deshidratación de nitroalcanos primarios, método de Mukaiyama¹⁴⁰.

1.- Adición de óxido de benzonitrilo.

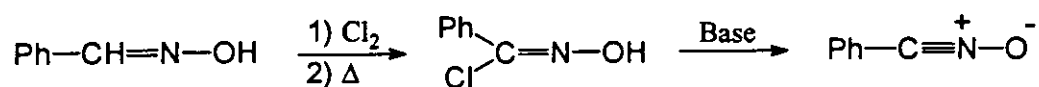
Los óxidos de nitrilo que cuentan con antecedentes bibliográficos más abundantes son los aromáticos^{109,110,115,118,133,134,135,137}. Estos dipolos se generan por deshidrohalogenación de los cloruro de hidroximoilo, los cuales se forman convenientemente por halogenación de las aldoximas con hipoclorito sódico, N-clorosuccinimida¹⁴¹, N-bromosuccinimida¹⁴² o halógeno¹⁴³. La deshidrohalogenación de haluros de hidroximoilo puede realizarse con bases^{133,139}, térmicamente¹⁴⁴ o con sales de estaño¹⁴⁵ ó mercurio¹⁴⁶. Una nueva técnica de deshidrohalogenación consiste en la utilización de tamices moleculares¹⁴⁷, lo que permite la adición de óxidos de nitrilo a sustancias sensibles a medios básicos o a temperaturas elevadas.

El óxido de benzonitrilo se obtiene por deshidrohalogenación de la α -clorobenzaldoxima, a temperatura ambiente, utilizando tres métodos diferentes:

- a) con NaOH en éter¹⁴³
- b) con trietilamina en éter^{105,133}
- c) con tamices moleculares en diclorometano¹⁴⁷

El *método a* implica un aislamiento previo del óxido de nitrilo, para añadirlo sobre el dipolarófilo en disolución, evitando así el medio básico en la reacción de adición. En el *método*

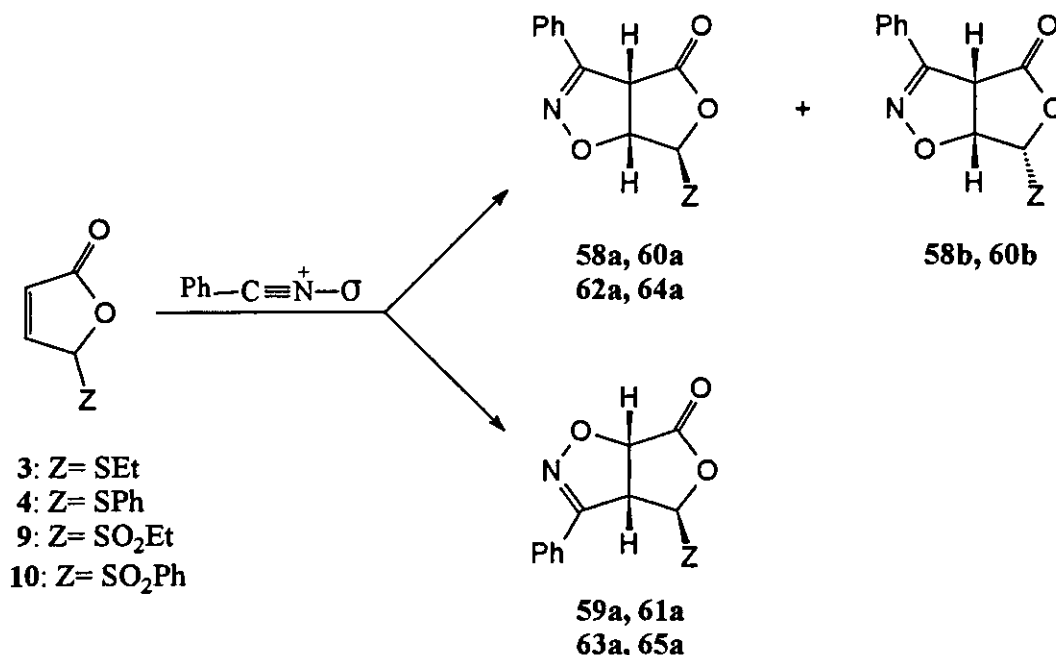
b el dipolo se genera *in situ* con trietilamina sobre la disolución que contiene la 2(5*H*)-furanona, la presencia de la amina en el medio de reacción puede dar lugar a procesos de descomposición de los productos de partida. El uso de tamices moleculares, si bien evita el uso de bases, implica una adición lenta con formación de gran cantidad de furoxano.



La adición en todos los casos se lleva a cabo en disolución de diclorometano a temperatura ambiente, utilizando una proporción dipolo:dipolarófilo de 5:1.

La adición a la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**3**) del óxido de benzonitrilo generado con NaOH (*método a*), conduce en 16 horas a una mezcla de las isoxazolininas **58a,b**, **59a** y la furanona **3** en la proporción 62:9:16:13, según se observa en el espectro ¹H-RMN del bruto de reacción.

El uso de trietilamina como base (*método b*), implica un tiempo de reacción menor, ya que después de 3 horas se observa en el bruto de reacción un 17% de la furanona **3**, usada como dipolarófilo. Al igual que en el caso anterior se obtiene una mezcla de las isoxazolininas **58a,b** y **59a** (Tabla XVII).



La adición del óxido de benzonitrilo a la 5-feniltio-2(5*H*)-furanona (**4**) siguiendo el *método a* o *b*, conduce a una mezcla de las isoxazolininas **60a,b**, **61a** y la furanona **4** en la proporción indicada en la Tabla XVII.

En la adición del óxido de benzonitrilo a la 5-etilsulfonil-2(5*H*)-furanona (**9**), siguiendo el *método b*, después de un día de reacción se observa la presencia de las isoxazolinas regioisómeras **62a** y **63a** y en un 32 % de los productos de dimerización **71a,b** (ver página 103). Hay que señalar que cuando se utiliza el *método a* no se observa la formación de los productos de dimerización.

La adición del mismo dipolo a la 5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona (**10**) no puede realizarse en presencia de trietilamina, puesto que la furanona **10** se descompone en el medio de reacción. Cuando el dipolo se genera previamente con NaOH, después de 8 horas se obtiene una mezcla de las isoxazolinas regioisómeras **64a** y **65a** en proporción 65:35.

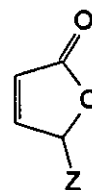


Tabla XVII. Adición del óxido de benzonitrilo a las 2(5*H*)-furanonas de estructura:

| Nº | Z | Productos (%) | t (h) | Orientación A/B | Relación <i>exo/endo</i> | Rend (%) ^a |
|-----------------|--------------------|-------------------------------|-------|-----------------|--------------------------|-----------------------|
| 3 ^b | SEt | 3(13) 58a(62) 58b(09) 59a(16) | 16 | 82:18 | 90:10 | 70 |
| 3 ^c | SEt | 3(17) 58a(55) 58b(11) 59a(17) | 03 | 79:21 | 86:14 | 60 |
| 3 ^d | SEt | 3(87) 58a(10) 59a(03) | 360 | 77:23 | 100:0 | - |
| 4 ^b | SPh | 4(06) 60a(70) 60b(09) 61a(15) | 16 | 84:16 | 90:10 | 69 |
| 4 ^c | SPh | 4(09) 60a(69) 61a(22) | 08 | 76:24 | 100:0 | 51 |
| 4 ^d | SPh | 4(86) 60a(09) 61a(05) | 360 | 64:36 | 100:0 | - |
| 9 ^b | SO ₂ Et | 62a(66) 63a(34) | 05 | 66:34 | 100:0 | 62 |
| 9 ^c | SO ₂ Et | 62a(47) 63a(19) 71(32) | 24 | 71:29 | 100:0 | 60 |
| 10 ^b | SO ₂ Ph | 64a(65) 65a(35) | 08 | 65:35 | 100:0 | 83 |

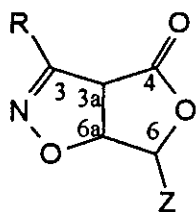
^a Rendimientos globales. ^b Óxido de nitrilo previamente aislado. ^c Óxido de nitrilo generado *in situ* con Et₃N. ^d Óxido de nitrilo generado *in situ* con tamices moleculares.

Únicamente se ha hecho uso de los tamices moleculares como agente deshidrohalogenante en la adición a los tioéteres **3** y **4** y ambos casos la reacción es lenta,

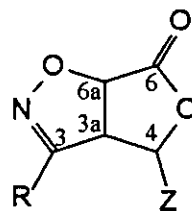
observándose en el bruto de reacción después de 15 días una gran cantidad de la furanona usada como dipolarófilo (Tabla XVII).

Al igual que lo observado en la adiciones de ciclopentadieno y diazoalcanos, la adición es más rápida para las sulfonas que para los tioéteres.

La formación de dos isoxazolininas estereoisómeras implica una baja estereoselectividad, produciéndose el ataque del dipolo por ambas caras del dipolarófilo. La regioquímica del isómero mayoritario está de acuerdo con la obtenida en la cicloadición del mismo dipolo a la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona **1**¹³⁸ y otras 2(5*H*)-furanonas^{109,110,115,118,137}. Sin embargo, la regioselectividad de la adición es menor. La presencia del regioisómero minoritario no se puede justificar por efectos estéricos, ya que los sustituyentes de dipolo y dipolarófilo se encuentran más próximos en la orientación de tipo **B**, quizás se podría explicar por una posible interacción entre el fenilo del dipolo y el sustituyente en posición 5 del dipolarófilo. La orientación predominante (tipo **A**) es la que da lugar a la formación de la isoxazolinina con el carbono del dipolo unido al carbono en α al grupo carbonilo.



TIPO A



TIPO B

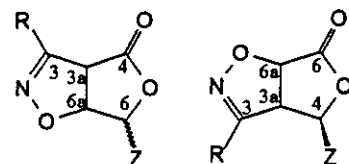
En efecto, la adición del óxido de benzonitrilo a los tioéteres **3** y **4** da lugar a tres de los cuatro aductos posibles, siendo la excepción la adición del óxido de benzonitrilo, generado con Et_3N , a la furanona **4** que es estereoselectiva y conduce las isoxazolininas regioisómeras. Por el contrario, las sulfonas **9** y **10** conducen de manera estereoselectiva a una mezcla de las isoxazolininas regioisómeras, presentando el aducto mayoritario la misma orientación que en el caso de los tioéteres. Por tanto, la regioquímica (relación **A/B**) es mas alta para los tioéteres que para las sulfonas, sin embargo la estereoselectividad es 100% para las sulfonas.

La asignación de las estructuras de los aductos se realiza en base a los datos espectroscópicos. Los espectros de IR muestran la banda de $\text{C}=\text{O}$ de lactona saturada próxima a 1790 cm^{-1} y la banda correspondiente al enlace $\text{C}=\text{N}$ a 1570 cm^{-1} . En el espectro de masas hay que destacar un pico molecular intenso de los aductos mayoritarios, mientras que los

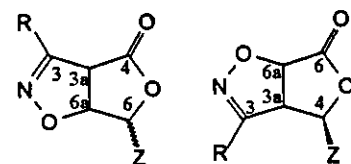
restantes carecen de el o es poco intenso. El pico a m/z 146, que corresponde a la pérdida del sustituyente en C-5 y el 77 debido al fenilo son usualmente los picos más importantes.

En los espectros de ^1H -RMN (Tabla XVIII) de las isoxazolininas 58, 60, 62 y 64 se observa un doblete de dobletes entre 5,4 y 6,1 ppm correspondiente al protón H-6a sobre el carbono unido al oxígeno, acoplado con el protón semiacetálico H-6, por lo que a los aductos se les asigna una regioquímica de tipo A. Las isoxazolininas 59, 61, 63 y 65 presentan en sus espectros a campo más alto la señal del protón H-3a acoplada con el protón semiacetálico H-4 (4,5-5,3 ppm), correspondiendo a estos aductos la regioquímica de tipo B. La estereoquímica de los aductos a y b en ambos regioisómeros, se asigna en base a la magnitud de la constante de acoplamiento entre los protones acetálicos (H-6 o H-4) y los protones adyacentes (H-6a o H-3a). Caramella y col.¹³⁵ para las isoxazolininas resultantes de la adición del óxido de benzonitrilo al *cis*-2,5-dimetoxi-2,5 dihidrofurano, describen valores entre 0-3 Hz para la constante de acoplamiento en el aducto *exo* y valores entre 5-8 Hz para el aducto *endo*. En los aductos de tipo a, el protón semiacetálico resuena como un doblete con constante de acoplamiento pequeña, próxima a 2 Hz, correspondiéndoles una estereoquímica *trans*, es decir, el grupo tioéter o sulfona están en disposición *exo*. Una constante de acoplamiento superior a 5 Hz puede medirse en los espectros de las isoxazolininas de tipo b lo que implica una disposición *endo* del sustituyente en posición 5. En el espectro de ^{13}C -RMN (Tabla XIX) hay que destacar las dos señales de los carbonos cuaternarios a campo bajo una próxima a 170 ppm asignable al carbonilo y otra cercana a 153 ppm correspondiente al C=N.

Para hacer más fácil la aromatización de las isoxazolininas a los correspondientes isoxazoles, se ha estudiado la reacción del óxido de benzonitrilo con la 4-bromo-5-feniltio-2(5H)-furanona (11), ya que recientemente se han obtenido isoxazoles por eliminación espontánea de HBr en la isoxazolininas obtenidas por adición de óxidos de nitrilos aromáticos a α -bromo-ciclohexenonas y 5,6-dihidropiranos⁶⁰. Siguiendo el *método a* no se ha conseguido la adición del óxido de benzonitrilo a la 2(5H)-furanona 11, recuperándose parte del dipolarófilo. Esto puede ser debido al impedimento estérico ejercido por el bromo en posición 4, que impide la aproximación del dipolo al dipolarófilo. Este resultado está de acuerdo con el comportamiento descrito para la correspondiente 5-metoxifuranona 2, que no reacciona frente a óxidos de nitrilo en condiciones experimentales análogas a las que tiene lugar la adición a la metoxifuranona 1.

Tabla XVIII. Datos de $^1\text{H-NMR}$ de las isoxazolininas de estructura:

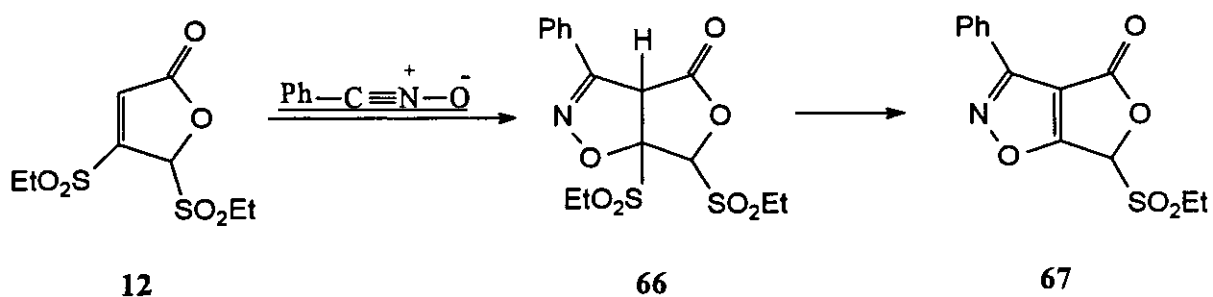
| Compuesto | Z | R | H-3a | H-6a | H-6 | H-4 | $J_{3a,4}$ | $J_{6,6a}$ |
|-----------|--------------------|----|------|------|------|------|------------|------------|
| 58a | SEt | Ph | 4,73 | 5,35 | 5,88 | - | - | 1,7 |
| 59a | SEt | Ph | 4,42 | 5,40 | - | 5,71 | 2,2 | - |
| 58b | SEt | Ph | 4,42 | 5,73 | 5,95 | - | - | 5,6 |
| 60a | SPh | Ph | 4,05 | 5,48 | 5,94 | - | - | 1,4 |
| 61a | SPh | Ph | 4,55 | 4,71 | - | 5,78 | 1,4 | - |
| 60b | SPh | Ph | 4,75 | 5,84 | - | 4,75 | - | 5,5 |
| 62a | SO ₂ Et | Ph | 4,85 | 5,54 | 5,90 | - | - | 0,7 |
| 63a | SO ₂ Et | Ph | 5,09 | 5,52 | - | 5,37 | 1,1 | - |
| 64a | SO ₂ Ph | Ph | 4,89 | 6,05 | 5,48 | - | - | 0,0 |
| 65a | SO ₂ Ph | Ph | 5,33 | 5,66 | - | 5,36 | 1,1 | - |
| 68a | SEt | Me | 4,19 | 5,15 | 5,74 | - | - | 2,0 |
| 68b | SEt | Me | 4,22 | 5,57 | 5,93 | - | - | 5,8 |
| 77a | SO ₂ Et | Me | 4,28 | 5,72 | 5,44 | - | - | - |
| 73a | SEt | Br | 4,34 | 5,26 | 5,74 | - | - | 2,2 |
| 73b | SEt | Br | 4,35 | 5,67 | 5,93 | - | - | 5,9 |
| 74a | SEt | Br | 4,09 | 5,31 | - | 5,78 | 1,5 | - |
| 75a | SPh | Br | 3,75 | 5,45 | 5,86 | - | - | 1,8 |
| 75b | SPh | Br | 4,38 | 5,75 | 6,06 | - | - | 5,7 |
| 76a | SPh | Br | 4,25 | 4,42 | - | 5,88 | 1,3 | - |

Tabla XIX. Datos de ^{13}C -NMR de las isoxazolinas de estructura:

| Compuesto | Z | R | C-3 | C-3a | C-6a | C-4 | C-6 |
|------------------|--------------------|----|-------|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 58a | SEt | Ph | 152,6 | 54,5 | 87,1 ^b | 169,5 | 88,3 ^b |
| 59a | SEt | Ph | 155,4 | 55,5 | 79,1 ^b | 84,8 ^b | 171,4 |
| 60a | SPh | Ph | 152,4 | 54,2 | 87,7 ^b | 169,2 | 89,6 ^b |
| 61a | SPh | Ph | 152,6 | 56,3 | 83,2 ^b | 92,1 ^b | 169,0 |
| 62a ^a | SO ₂ Et | Ph | 153,8 | 54,2 | 81,9 ^b | 169,9 | 91,1 ^b |
| 63a ^a | SO ₂ Et | Ph | 153,8 | 48,2 | 86,7 ^b | 77,3 | 169,7 |
| 64a | SO ₂ Ph | Ph | 152,6 | 53,6 | 81,3 ^b | 169,2 | 92,7 ^b |
| 65a | SO ₂ Ph | Ph | 153,8 | 49,3 | 77,5 ^b | 89,6 ^b | 169,8 |
| 68a | SEt | Me | 150,6 | 57,6 | 85,3 ^b | 169,6 | 89,4 ^b |
| 68b | SEt | Me | 150,5 | 58,4 | 81,3 ^b | 169,6 | 90,8 ^b |
| 77a | SO ₂ Et | Me | 150,6 | 56,6 | 78,9 ^b | 168,3 | 90,5 ^b |
| 73a | SEt | Br | 132,6 | 58,5 | 85,7 ^b | 167,2 | 89,0 ^b |
| 73b | SEt | Br | 132,3 | 58,9 | 82,8 ^b | 168,8 | 90,1 ^b |
| 74a | SEt | Br | 136,9 | 60,1 | 76,5 ^b | 83,0 ^b | 174,2 |
| 75a | SPh | Br | 132,4 | 58,1 | 87,6 ^b | 166,8 | 89,8 ^b |
| 75b | SPh | Br | 132,5 | 50,1 | 87,1 ^b | 167,0 | 92,4 ^b |
| 76a | SPh | Br | 137,0 | 72,9 | 77,9 ^b | 84,7 ^b | 169,8 |

^a Espectro registrado en acetona-*d*₆. ^b La asignación de las señales puede estar intercambiada.

La presencia de un grupo atractor de electrones como sustituyente en posición 4 de la furanona, incrementa la reactividad como dipolarófilo y así, la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)-furanona (**12**) reacciona con el óxido de benzonitrilo a temperatura ambiente en 10 horas de forma regio y estereoselectiva, para dar lugar a la 6,6a-dietilsulfonil-3-fenil-6a,3a-dihidrofuro [3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (**66**), que aparece en el bruto de reacción junto con el isoxazol **67** originado por la eliminación del grupo sulfona. La isoxazolina **66** precipita parcialmente y al cromatografiar el bruto de reacción en columna flash sobre gel de sílice, se consigue de forma cuantitativa la aromatización al isoxazol **67**.



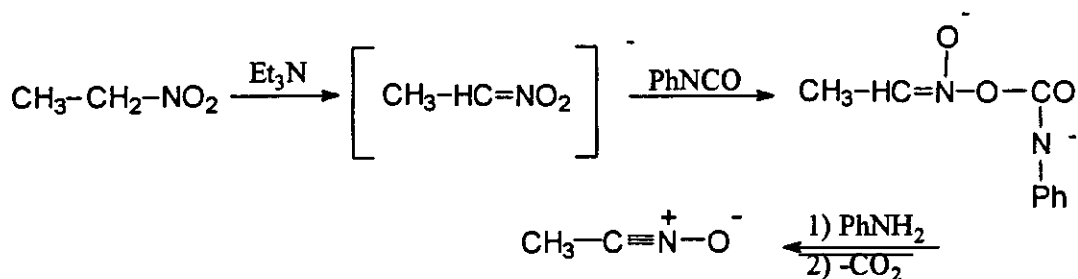
La furoisoxazolina **66** se caracteriza en base a sus datos espectroscópicos. En su espectro IR presenta bandas a 1825 cm^{-1} para el C=O a 1570 cm^{-1} para el C=N a 1330 y a 1140 cm^{-1} para el grupo SO₂Et. El espectro de masas presenta el pico molecular con una intensidad del 1%, siendo el pico más intenso el m/z 200 correspondiente a la pérdida de los dos grupos sulfona. El espectro de ¹H-RMN presenta a 5,57 y 5,36 ppm dos singletes correspondientes a los protones en posición 6 y 3a; a campo alto se encuentran dos cuartetos y dos tripletes asignados a los dos grupos etilo de la sulfona. El espectro de ¹³C-RMN permite asignar la regioquímica del aducto. Así, el desplazamiento químico del carbono 6a, que debido a la sustitución por el grupo sulfona aparece a 105,1 ppm como carbono cuaternario a campo más bajo que el C-3a (55,3 ppm), indica una regioquímica de tipo A. La señal a 164,5 ppm se le asigna al C=O y la que aparece a 155,2 ppm al C=N.

La regioquímica de tipo A se confirma por el efecto NOE observado sobre los protones *orto* del fenilo en posición 3 (7,87 ppm) por irradiación de la señal a 5,36 ppm, asignada al protón H-3a. Aunque la ausencia del protón en H-6a impide la asignación de la estereoquímica *endo/exo* del grupo sulfonil del aducto, en base a la multiplicidad observada en la señal correspondiente al metileno del grupo sulfona en C-6 y por comparación con los datos obtenidos de las adiciones del óxido de benzonitrilo a las furanonas **3-10**, se le asigna a la isoxazolina **66** una estereoquímica *exo*.

El isoxazol, presenta en el espectro de masas el ión molecular a m/z 293 con una intensidad del 1% y al igual que para la isoxazolina aparece el pico más intenso a m/z 200. En el espectro de IR se observa una doble banda de C=O, a 1820 cm^{-1} y 1790 cm^{-1} junto con las bandas de C=C a 1620 cm^{-1} , de C=N a 1580 cm^{-1} y de SO₂Et a 1320 y 1140 cm^{-1} . El espectro de ¹H-RMN presenta dos multipletes a campo bajo, integrando el primero 2 protones y el segundo 3 correspondientes al fenilo; a 6,22 ppm se observa un singlete asignado al protón semiacetálico y a campo alto (3,43-3,19 ppm) un multiplete que junto con el triplete a 1,52 ppm corresponden al etilo de la sulfona. En el espectro de ¹³C-RMN, es de señalar la gran variación en el desplazamiento químico de los carbonos C-3a (116,3 ppm) y C-6a (183,0 ppm) con respecto a la isoxazolina, como consecuencia de su naturaleza aromática. Los carbonos C-3, C-4 y C-6 resuenan a 157,5, 158,1 y 83,2 ppm respectivamente.

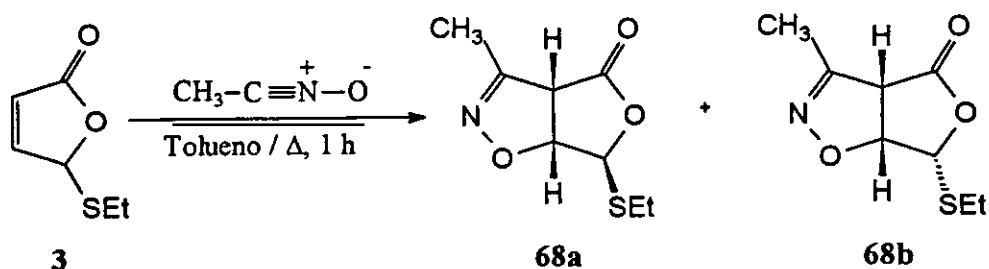
2.- Adición de óxido de acetonitrilo

El óxido de acetonitrilo se genera *in situ* a partir de nitroetano, empleando isocianato de fenilo como agente deshidratante y en presencia catalítica de trietilamina, según la siguiente ruta de transformación¹⁴⁰:



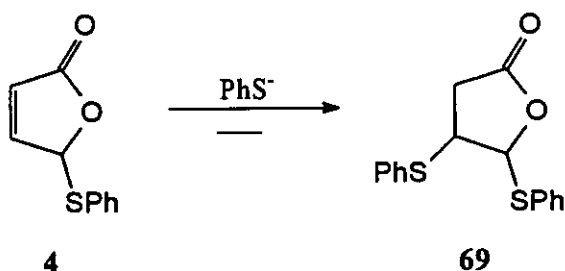
Las cicloadiciones se llevan a cabo con un exceso de dipolo a temperatura ambiente o a reflujo de tolueno.

La 5-etiltio-2(5H)-furanona (3) adiciona el óxido de acetonitrilo generado en las condiciones indicadas, para conducir a las isoxazolinas estereoisómeras 68a, b, en proporción 83:17, siendo el aducto mayoritario el resultante del ataque del dipolo por la cara menos impedida del dipolarófilo. La adición es por tanto regioespecífica, pero no estereoespecífica.

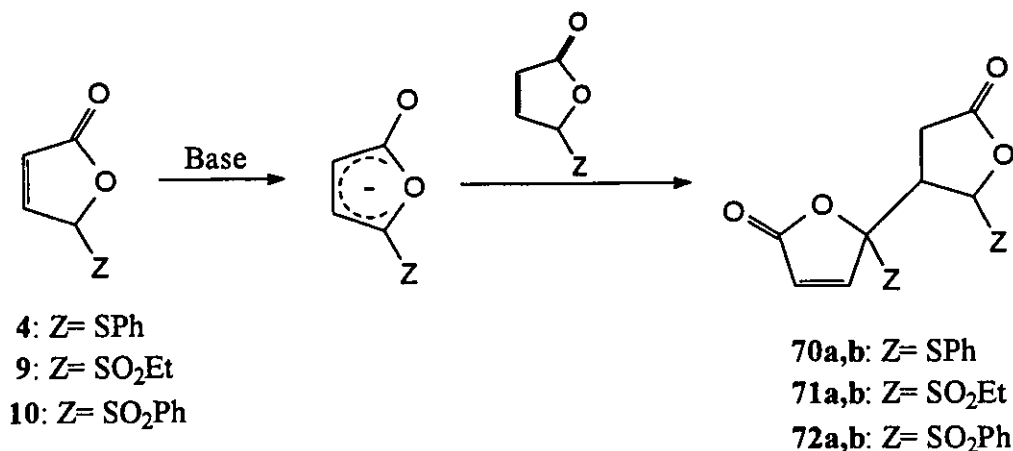


La asignación de la estructura de las isoxazolininas se realiza en base a los datos espectroscópicos. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del aducto **68a** se puede observar la pequeña magnitud ($J=2 \text{ Hz}$) (Tabla XVIII) de la constante de acoplamiento entre los protones unidos a los carbonos C-6 y C-6a, indicando la relación *trans* de estos protones. Por el contrario en el espectro del aducto **68b** dicha constante tiene un valor de 5,8 Hz, correspondiente a una disposición *cis*. Por lo tanto, según los estudios realizados por Caramella y col.¹³⁵ podemos asignar al aducto **68a** la estereoquímica *exo* y al aducto **68b** la estereoquímica *endo*. Ambas isoxazolininas presentan un acoplamiento a largo alcance entre el metilo en posición 3 y el protón H-3a, que aparece como un doblete de dobletes a campo alto. El protón H-6a se presenta también como un doblete de dobletes, pero resuena a campo más bajo y puede observarse el acoplamiento con el protón semiacetálico H-6. En los espectros IR ambos isómeros presentan una banda de lactona saturada a 1785 cm^{-1} para la isoxazolinina **68a** y a 1780 cm^{-1} para la **68b**, junto con la banda correspondiente al enlace C=N situada a 1600 cm^{-1} . Los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla XIX) de ambos aductos están de acuerdo con las estructuras propuestas, en el del aducto **68a** se puede observar la señal correspondiente al carbono semiacetálico a 85,3 ppm, mientras que el aducto **68b** lo tiene a 90,8 ppm. Ambos espectros presentan una señal de carbono cuaternario a 169,6 ppm asignable al carbonilo y otra intensa próxima a 11 ppm correspondiente al metilo. La señal del carbono del C=N se observa a 150,6 ppm para el aducto **68a** y 150,5 ppm para el **68b**.

En los ensayos de adición del óxido de acetonitrilo a la 5-feniltio-2(5H)-furanona (**4**), no se ha detectado la formación de las isoxazolininas. Por cromatografía flash sobre gel de sílice se han aislado como productos de reacción: la 4,5-difeniltiotetrahidrofuran-2-ona (**69**), y la 5-feniltio-5(5'-feniltio-2'-oxo-tetrahidrofurano-4'-il)-2(5H)-furanona **70a,b**⁸⁸.



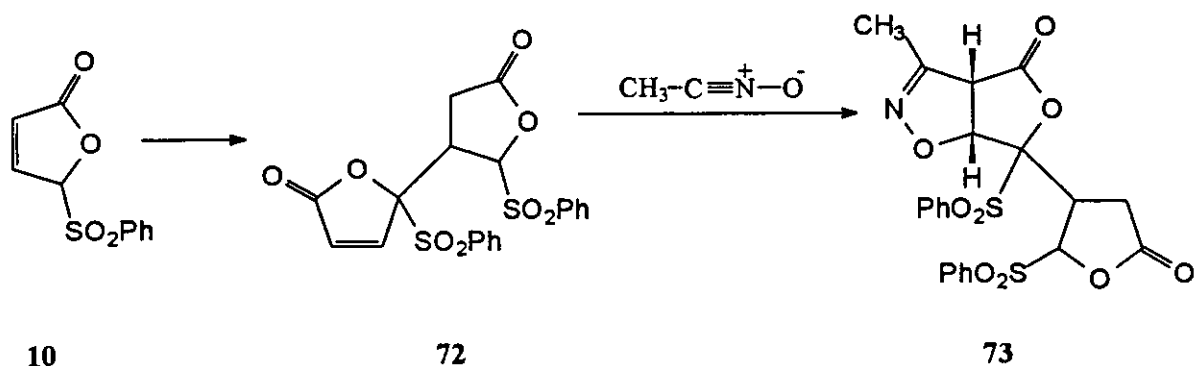
La ausencia de productos de cicloadición podría justificarse teniendo en cuenta que en las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción, la furanona **4** actúa como aceptor de Michael más fácilmente que como dipolarófilo. Las condiciones básicas pueden dar lugar a la formación del anión, que en presencia de un buen aceptor de Michael como la furanona **4** origina los productos de adición conjugada **70a,b**.



La lactona (**69**) se ha formado por adición de Michael de tiofenol a la furanona **4**. La asignación de esta estructura, se han realizado en base a los datos obtenidos de los espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo. El espectro de IR presenta a 1790 cm⁻¹ la banda de lactona saturada. El espectro de ¹H-RMN presenta diez protones aromáticos, un multiplete a 7,38-7,31 ppm de cuatro protones y otro de seis a 7,26-7,16 ppm; el doblete a 5,51 ppm corresponde al protón semiacetálico (H-5) que presenta una constante de acoplamiento J=3,5 Hz con el protón H-4; los protones H-3 resuenan como dobletes de dobletes a 2,74 y 2,40 ppm, que se transforma en un sistema AB (J=18,1 Hz) por irradiación a 3,80 ppm (H-4). En el espectro de ¹³C-RMN se observa la señal del carbonilo a 173,4 ppm; las señales a 47,1 y 35,0 ppm se asignan a los carbonos saturados C-4 y C-3, respectivamente; el carbono semiacetálico C-5 corresponde a la señal que aparece a 90,5 ppm.

El ensayo de adición del óxido de acetonitrilo a la 5-etilsulfonil-2(5*H*)-furanona (9) en solución de diclorometano a temperatura ambiente, conduce como únicos productos a las bislactonas 71a,b. cuya formación se explica como en el caso anterior⁵⁰.

El ensayo de adición a la 5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona (10) también resultó infructuoso, obteniéndose como productos mayoritarios las bislactonas esteroisómeras 72a,b⁸⁸ y como producto minoritario la isoxazolina 73 obtenida por cicloadición del óxido de acetonitrilo al producto de dimerización 72.



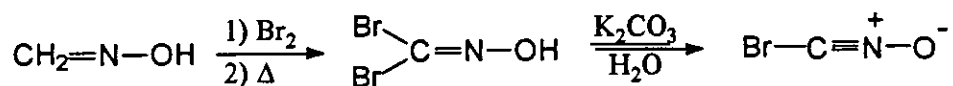
La estructura de la isoxazolina 73 se asigna en base a los datos del espectro de ¹H-RMN. El espectro no presenta señales en la zona correspondiente a los protones olefinicos. El protón H-6a resuena como un doblete a 5,85 ppm con una constante de acoplamiento de 9,3 Hz con el protón H-3, el cual se observa a 4,53 ppm como doblete de dobletes acoplado con el metilo que resuena a 2,17 ppm. Otra señal a destacar es la del protón semiacetalico que aparece a 5,71 ppm acoplado con el protón H-4', situado a campo más alto.

El ensayo de adición a la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)furanona (12) no conduce a la isoxazolina correspondiente, tal vez debido a que el medio básico en que se lleva a cabo la reacción produce la β-eliminación del grupo sulfona en posición 4, con la consiguiente apertura del anillo lactónico y descomposición de la furanona 12.

La regioselectividad en la adición del óxido de acetonitrilo a la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (3) es del 100%, la reacción se produce de manera regioespecífica con la orientación observada en la cicloadición de óxidos de nitrilo a otros sistemas de furanona^{109,110,115,118,137,138}. La estereoselectividad es menor a la observada para la adición de diazometano, el ataque del dipolo se produce por ambas caras del dipolarófilo, aunque se produce preferentemente por la cara menos impedida.

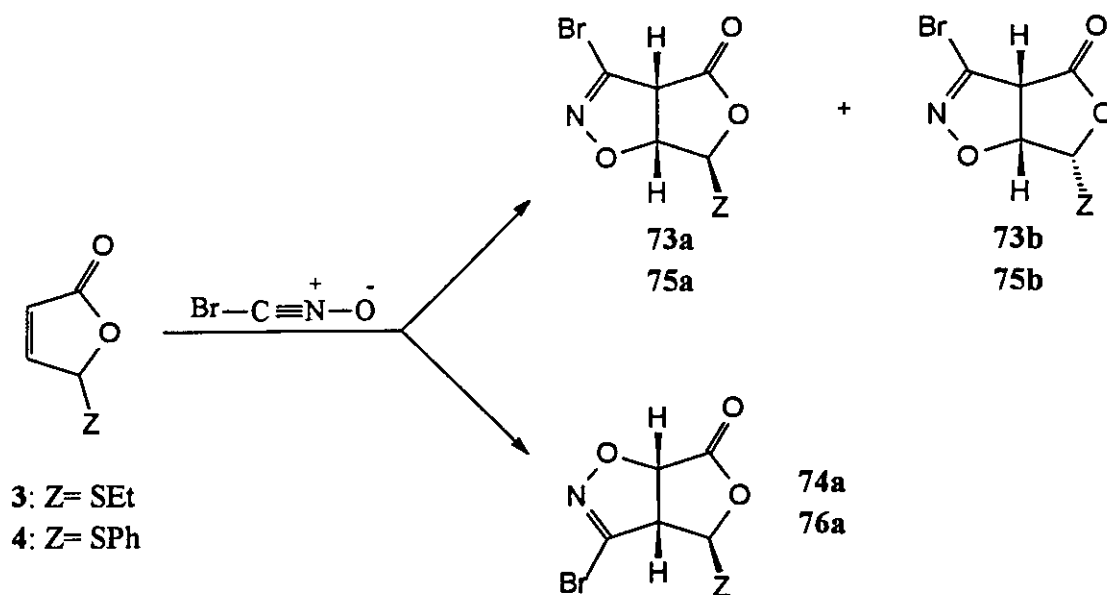
3.- Adición de óxido de bromonitrilo

El óxido de bromonitrilo se obtiene "in situ" por deshidrohalogenación de la dibromoformoaldoxima con carbonato potásico en acetato de etilo con trazas de agua¹⁴⁸.



La reacción del óxido de bromonitrilo con la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**3**) se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 30 horas con una relación dipolo/dipolarófilo de 3:1. El análisis del bruto de reacción por ¹H-RMN indica la presencia de las isoxazolinas, **73a,b** y **74a** y de la furanona **3** en proporción 44:9:17:30. El aducto mayoritario **73a** corresponde al que posee el oxígeno del dipolo unido al C-4 de la furanona, y el grupo etiltio en disposición *exo*.

La adición del mismo dipolo a la 5-feniltio-2(5*H*)-furanona (**4**) también da lugar a una mezcla de tres isoxazolinas **75a, b** y **76a** y la furanona **4** en proporción 56:12:19:13. La adición es más rápida que para la furanona **3**, ya que en el mismo tiempo de reacción se ha consumido más dipolarófilo.



Los ensayos de adición a las sulfonas **9**, **10** y **12** resultaron infructuosos, tal vez debido a que el medio básico en que se realiza la adición provoca la descomposición de las lactonas.

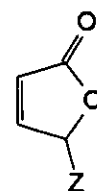


Tabla XX. Adición del óxido de benzonitrilo a las 2(5H)-furanonas de estructura:

| N° | Z | Productos (%) | Orientación | Proporción | Rendimiento |
|----|-----|-------------------------------|-------------|-----------------|------------------|
| | | | A/B | <i>Exo/endo</i> | (%) ^a |
| 3 | SEt | 3(30) 73a(44) 73b(09) 74a(17) | 76:24 | 90:10 | 58 |
| 4 | SPh | 4(13) 75a(56) 75b(12) 76a(19) | 78:22 | 90:10 | 57 |

^a Rendimiento combinado.

La determinación de la regio y estereoquímica de las bromoisoxazolininas se ha realizado mediante los espectros de ¹H-RMN (Tabla XVIII). Así, en base al desplazamiento químico y la multiplicidad de las señales correspondientes a los protones H-3a y H-6a se ha asignado una regioquímica tipo **A** a las isoxazolininas **73** y **75** y de tipo **B** a las isoxazolininas **74** y **76**. Utilizando como criterio la magnitud de la constante de acoplamiento entre el protón semiacetalico y el H-6a ó H-3a se ha asignado la estereoquímicas *exo* ó *endo* a los aductos de tipo **a** y **b** respectivamente.

La orientación predominante (**A**) en la adición del óxido de bromonitrilo a las furanonas **3**, **4** es la misma que la observada para la adición de los óxidos de benzo y acetonitrilo. Así mismo se obtienen también como estereoisómeros mayoritarios los aductos que presentan el grupo portador de azufre en disposición *exo*.

Las isoxazolininas se caracterizan en base a sus datos espectroscópicos. El espectro de IR presenta como bandas más características la de carbonilo a 1790 cm⁻¹ y la de C=N próxima a 1570 cm⁻¹. Los espectros de masas se caracterizan por la presencia de dos picos de igual intensidad y separados por dos unidades, indicando la presencia de bromo en la molécula. En cuanto al espectro de ¹³C-RMN (Tabla XIX) hay que destacar un desplazamiento hacia campo más alto de la señal correspondiente al C-3, que aparece en los aductos bromados próxima a 135 ppm en lugar de a 155 ppm como se observa en las isoxazolininas con un grupo metilo o fenilo en posición 3. El mismo efecto apantallante del bromo se había observado en las pirazolininas obtenidas en la adición a la 5-metoxi-2(5H)furanona (**1**)¹³⁸.

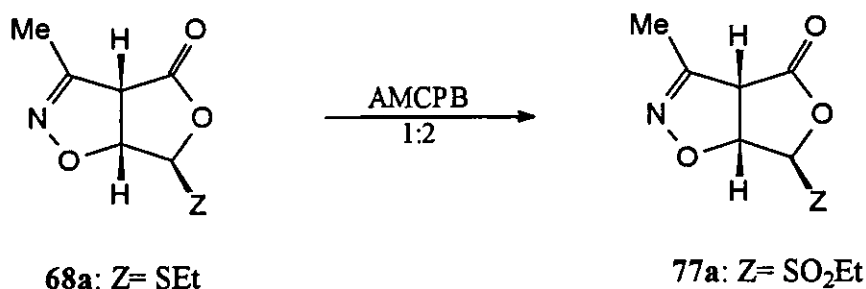
B.- TRANSFORMACION DE LAS ISOXAZOLINAS

1.- Oxidación a sulfona

La oxidación de los tioéteres a las correspondientes sulfonas se ha llevado a cabo para preparar las isoxazolininas que no ha sido posible obtener por cicloadición directa o bien para comparar sus estructuras con la de los compuestos obtenidos por la cicloadición de óxidos de nitrilo.

Al igual que en el caso de las furanonas y los aductos Diels-Alder, la oxidación de las isoxazolininas **59** y **68a** se ha llevado a cabo con 2 equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico. La oxidación del aducto **59a** conduce después de 6 horas a temperatura ambiente a la correspondiente sulfona **63a**, cuyas constantes físicas coinciden con las de la obtenida por adición del óxido de benzonitrilo a la 5-etilsulfonyl-2(5*H*)furanona (**9**).

La oxidación de la isoxazolinina **68a** conduce, en pocos minutos, a la *exo*-6-etilsulfonyl-3-metil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)ona (**77**), que no se pudo obtener por cicloadición del óxido de acetonitrilo a la furanona **9**.

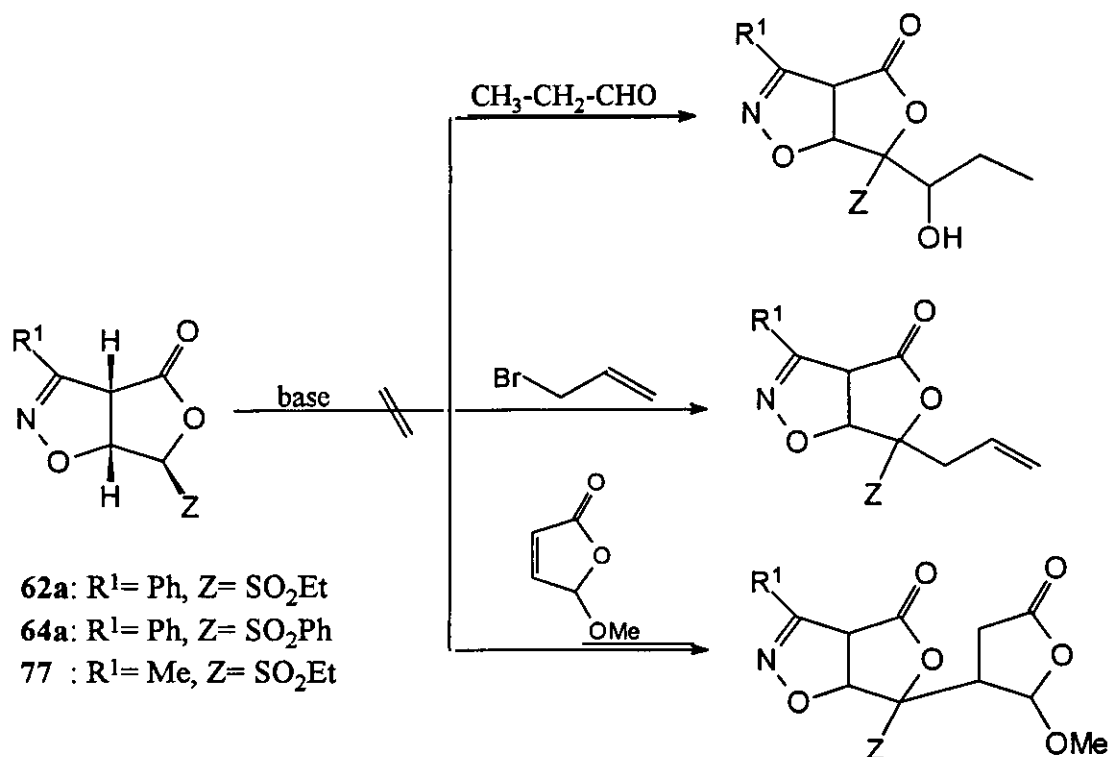


La isoxazolinina **77** se caracteriza en base a sus datos espectroscópicos. El espectro de IR presenta las siguientes bandas: 1820 (C=O), 1640 (C=N), 1320, 1170, 1140 (SO₂) cm⁻¹. El espectro de ¹H-RMN muestra un doblete a 5,72 ppm correspondiente al protón H-6a con una constante de acoplamiento de 9,4 Hz con el protón H-3a situado a 4,28 ppm; el protón semiacetálico resuena como un singlete a 5,41 ppm lo que indica una disposición en *exo* del grupo sulfona; el metilo de posición 3 aparece como un singlete a 2,18 ppm. El espectro de ¹³C-RMN presenta dos carbonos cuaternarios a 168,3 y 150,6 ppm correspondientes al carbonilo y al C=N, respectivamente; el metilo en posición 3 se asigna a la señal situada a 11,0 ppm; el carbono de tipo semiacetálico, C-6, se encuentra a 90,5 ppm y el C-6a a 78,9 ppm. El espectro de masas presenta un pico molecular a *m/z* 233 y el pico de intensidad máxima a *m/z* 84 debido a la pérdida del grupo SO₂Et.

2.- Reacciones con electrófilos

Los isoxazoles, como indicamos al principio de este capítulo, son compuestos muy adecuados para actuar como intermedios sintéticos en la preparación productos naturales o compuesto que presenten actividad biológica¹³². Así mismo, las isoxazolininas obtenidas por adición de óxidos de nitrilo a 2(5*H*)-furanonas pueden ser utilizadas para este propósito, ya que por su múltiple funcionalidad, pueden intervenir en diversos tipos de reacciones para dar lugar a compuestos de estructuras muy diferentes.

En esta memoria hemos abordado el estudio de las reacciones con diferentes electrófilos de los aniones generados a partir de las furoisoxazolininas **62a**, **64a** y **77**, en las cuales la presencia de los grupos SO₂Et o SO₂Ph en posición 6 debe facilitar la formación de los aniones estabilizados.

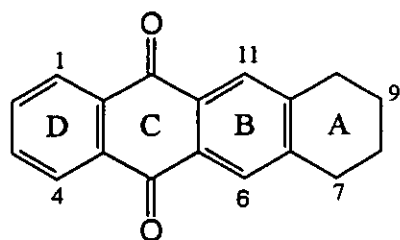


Sin embargo los ensayos de reacción de las isoxazolininas **62a**, **64a** y **77** utilizando como base LDA con propionaldehído, agentes alquilantes y aceptores de Michael, en distintas condiciones de temperatura y tiempos de reacción, resultaron infructuosos.

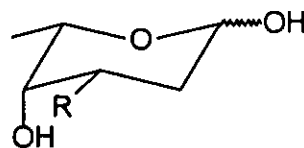
CAPITULO IV

PREPARACION DE HETEROANTRACICLINONAS

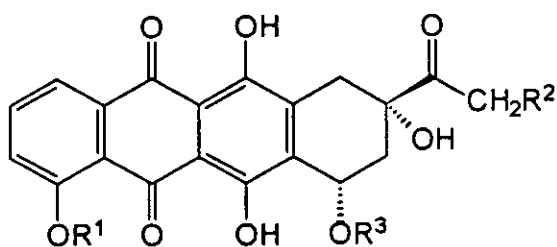
Las antraciclínonas son un grupo de antibióticos con actividad antitumoral, que se aíslan como productos del metabolismo de hongos *Streptomicetos*, y estructuralmente son glicósidos de 7,8,9,10-tetrahidronaftacen-5,12-dionas (I) polihidroxiladas¹⁴⁹. Las agliconas obtenidas por hidrólisis ácida se denominan antraciclínonas. El enlace glicosídico se produce generalmente entre el hidroxilo en C-7 de la aglicona y un azúcar *levógiro*. Los más usuales son aminoazúcares, como la daunosamina (II) que es la que aparece en los compuestos de la familia de la daunomicina y su *N,N*-dimetil derivado, la rodosamina (III), que es la que predomina en el resto de las antraciclínonas.



I

II R=NH₂III R=NMe₂

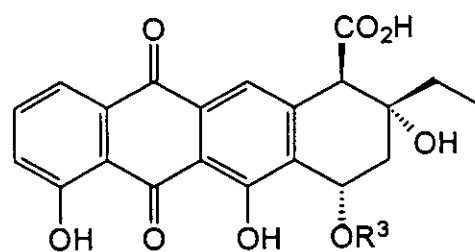
En 1963, se aisló la daunomicina (IV) a partir de los cultivos de *Streptomyces peucetius*¹⁵⁰ y *Streptomyces coeruleorubidus*¹⁵¹. La estructura y configuración absoluta de su aglicona, la daunomicinona (V), fue determinada por el grupo de Arcamone¹⁵² en 1970. En la década de los 70 se aislaron la adriamicina (VI)¹⁵³, carminomicina (VII)¹⁵⁴ y aclacinomicina (VIII)¹⁵⁵, pertenecientes a la “segunda generación de antraciclínonas”, que presentan una actividad antitumoral similar a la daunomicinona pero son menos cardiotóxicas. Al principio de los 80 se aisló la 11-desoxidaunomicina (IX) y sus análogos 11-desoxiadriamicina (X) y 11-desoxicarminomicina¹⁵⁶ (XI).



IV $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{daunosaminilo}$

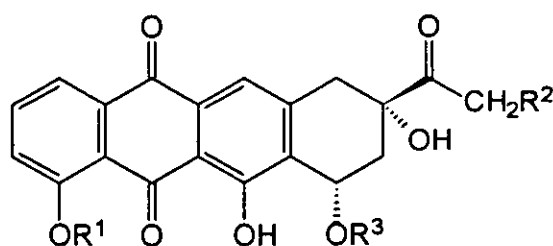
VI $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{OH}$; $R^3 = \text{daunosaminilo}$

VII $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{daunosaminilo}$



VIII $R^3 = \text{polisacarido}$

Las antraciclínicas difieren en la hidroxilación de los anillos B y/o D y en los sustituyentes del anillo A. También existen diferencias en el grado de oxidación de la cadena lateral en C-9. Respecto a la configuración en los centros quirales, la de C-9 es *R* con grupos metilo y etilo y *S* para el grupo acetilo; la de C-7 varía predominando la configuración *S*; también cuando hay sustituyentes en C-10 suelen adoptar la configuración *R*. La estereoquímica es fundamental para la actividad biológica de estos compuestos.



IX $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{daunosaminilo}$

X $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{OH}$; $R^3 = \text{daunosaminilo}$

XI $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{daunosaminilo}$

Este tipo de antibióticos están considerados como agentes útiles en el tratamiento de un amplio espectro de cánceres humanos y su acción primaria se sitúa sobre el nivel de las células tumorales, a través de una interferencia en la síntesis y funcionamiento del ácido desoxirribonucleico (DNA)¹⁵⁷.

La adriamicina y daunomicina son drogas anticancerosas que suponen un gran avance en el tratamiento de tumores sólidos y leucemias en humanos. Sin embargo, estos agentes producen efectos cardiotóxicos secundarios que dependen de la dosis y son acumulativos, por los que los niveles están limitados y a veces hay que interrumpir el tratamiento eficaz del tumor para evitar el riesgo de un fallo cardíaco. Quizás la mejor solución al problema de la

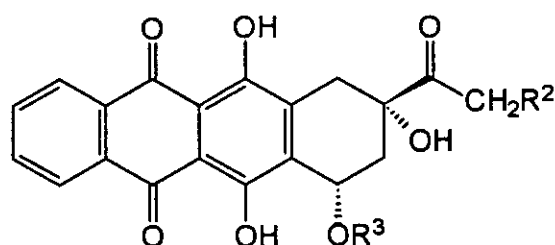
cardiotoxicidad sea el desarrollo de análogos estructurales en los cuales se mantenga la eficacia antitumoral y se disminuyan los efectos secundarios, pero el diseño racional de estos análogos requiere un mejor conocimiento de su acción biológica.

Diversos estudios señalan a la unidad de quinona como punto clave en la acción biológica, a través de diferentes mecanismos de interacción con el DNA¹⁵⁸.

La reducción de la quinona mediante la transferencia de un electrón puede ser el desencadenante de la unión covalente con el DNA¹⁵⁹ ya que la reducción enzimática de un electrón da lugar a la formación de especies de oxígeno reactivas¹⁶⁰ del tipo $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} . La formación de estos radicales libres está asociada con los efectos secundarios cardiotóxicos, porque el tejido cardíaco es deficiente en enzimas protectoras (el nivel de superoxidodismutasa es bajo en las células del corazón).

Una modificación en el potencial redox puede ser importante para la obtención de información estructura-actividad. Disponer de análogos modificados en la unidad de quinona es de gran interés para llevar a cabo estudios mecanísticos que puedan conducir a una separación de los efectos antitumorales de los cardiotóxicos. Los esfuerzos para comprobar esta hipótesis se han centrado en la modificación directa de las antraciclinoas naturales^{160d,e,161} que ha conseguido en casos favorables mejorar la cardiotoxicidad sin perder las propiedades antitumorales^{160e}.

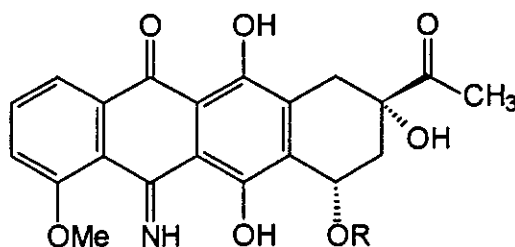
El anillo "C" de la antraciclinoas juega un papel muy importante en los procesos redox y por lo tanto en la actividad del compuesto. La modificación de los otros anillos del cromóforo también puede influir en la capacidad redox del anillo "C". Así pues, la ausencia del hidroxilo en posición 11, en el anillo "B" de la antraquinona, parece tener un efecto favorable sobre la cardiotoxicidad como se muestra en el caso de la aclacinomicina A, la 11-desoxidaumicina (IX) y análogos de adriamicina. La eliminación del OH en posición 11 reduce la afinidad electrónica del carbonilo quinónico en C-12 en el proceso de transferencia electrónica durante la reducción de la quinona, como puede verse en la diferencia de potencial de reducción de la 1,4-dihidroxi y 1-hidroxiantraquinonas¹⁶². Esto y el hecho que las 11-desoxiantraciclinoas son generalmente menos tóxicas, podría dar fuerza a la hipótesis de que la cardiotoxicidad y el potencial de reducción de la unidad de quinona están relacionados.



XII

La eliminación del metoxilo en C-4 del anillo "D" se asocia a un aumento de poder antitumoral, y una menor cardiotoxicidad como se observan en la 4-desmetoxiantraciclinas XII¹⁶³. Es conocido que la eliminación del hidroxilo en posición 9 en el anillo "A" de la aglicona, es compatible con la actividad antitumoral en ratas aunque se requieren mayores dosis¹⁶⁴.

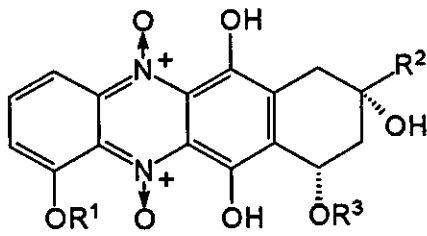
El primer cambio estructural descrito en la unidad de quinona corresponde a la 5-iminodaunomicina (XIII)^{161b}. Acton y col. sustituyeron el átomo de oxígeno del carbonilo en 5 por un nitrógeno, comprobando que dicho compuesto retiene la actividad antitumoral reduciéndose la cardiotoxicidad.



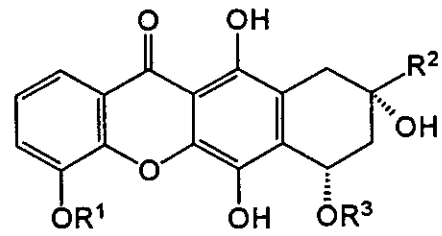
R= Daunosaminilo

XIII

En el continuo esfuerzo para la búsqueda de análogos de antraciclinas con cardiotoxicidad reducida, se ha propuesto la síntesis de heteroantraciclinas para los estudios de la relación estructura-actividad-cardiotoxicidad. En la primera síntesis de un derivado heteroisómero, la unidad de *p*-quinona fue sustituida por la función de 1,4-di-*N*-óxido de tipo XIV¹⁶⁵. Posteriormente el anillo "C" se cambió a un anillo de γ -pirona¹⁶⁶. La obtención de derivados de xantona XV, en los que uno de los carbonilos de la quinona ha sido sustituido por un oxígeno, propició la síntesis de sus tioanálogos¹⁶⁷.

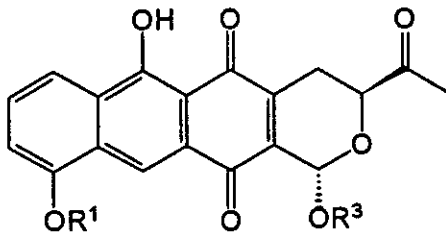


XIV

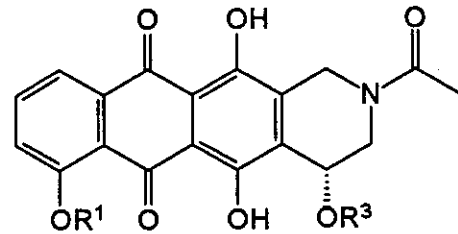


XV

A pesar del enorme esfuerzo dedicado a la síntesis y evaluación de antraciclina, comparativamente existen pocos trabajos que impliquen transformaciones del anillo "A" alicíclico de la aglicona¹⁶⁸, habiéndose encontrado datos en la bibliografía de la sustitución de este anillo saturado por otro de pirano XVI^{169,170,171} o de tetrahidropiridina XVII^{172,173}.

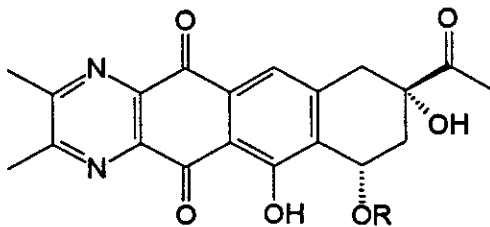


XVI

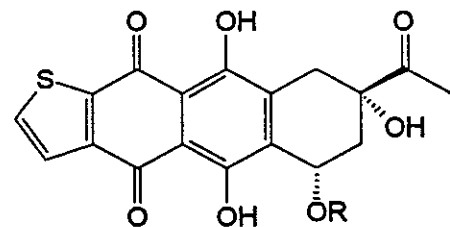


XVII

Las características de la 4-desmetoxidaunomicina, elevada actividad antitumoral y cardiotoxicidad baja comparadas con las observadas para la adriamicina, ha generado interés en la síntesis de análogos con el anillo "D" modificado. La sustitución del anillo "D" por un heterociclo aromático, podría cambiar el potencial redox de la molécula sin perder la actividad biológica. Debido a las dificultades sintéticas, se han descrito pocos ejemplos dirigidos a la preparación de heteroantraciclinaonas implicando modificaciones en el anillo "D". Con este fin se ha llevado a cabo la sustitución del anillo "D" de la aglicona por heterociclos como pirrol¹⁷⁴, indol¹⁷⁵, tiofeno^{174,176,177}, furano^{174,176}, piridina^{174,178,179} y pirazina^{178,179} utilizando diversas metodologías.



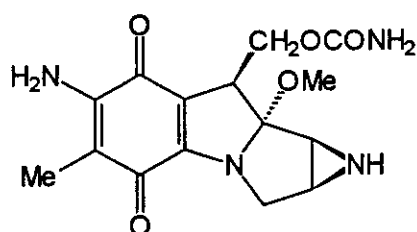
XVIII



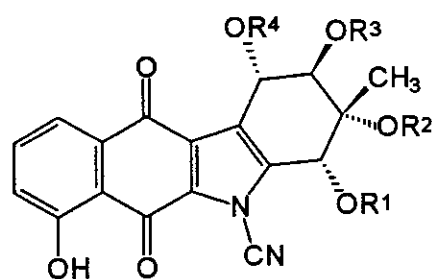
XIX

Por otra parte, existen en la naturaleza numerosos compuestos con diverso tipo de actividad biológica, que presentan como estructura básica un anillo de quinona condensado con un heterocíclico, entre los que cabe destacar, aquellos que poseen actividad antitumoral, las mitomicinas y las Kinamicinas.

Las Kinamicinas se caracterizan por presentar un esqueleto de benzo[b]tetrahidrocarbazol y un grupo ciano como sustituyente en el nitrógeno, único en este grupo de metabolitos. Fueron aisladas del *Streptomyces murayamaensis*¹⁸⁰, y en general presentan actividad antibiótica. Posteriormente se ha comprobado que algunas de ellas como la Kinamicina C, F y G presentan también actividad antitumoral, son efectivos frente al cáncer de estomago, pulmón y leucemia. En los últimos años se han desarrollado secuencias sintéticas para estos productos partiendo del aglicón de la fenantroviridina¹⁸¹ o de derivados de naftoquinona¹⁸².



Mitomicina C

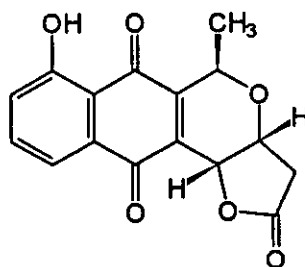


Kinamicina

Las mitomicinas son potentes antibióticos, además la mitomicina C se ha utilizado en la terapia del cáncer¹⁸³. La síntesis de las mitomicinas ha recibido mucha atención, pudiendo quedar resumida en los trabajos desarrollados por Kishi y col. quienes previa obtención de la deiminomitomicina A¹⁸⁴, logran la síntesis total de la (±)-porfíromicina¹⁸⁵ y las (±)-mitomicinas A, B y C¹⁸⁶. Recientemente Fukuyama y Col.¹⁸⁷ utilizando especies que poseen un grupo imino cabeza de puente, han sintetizado la mitomicina C y la isomitomicina A

Un importante grupo de quinonas naturales desde el punto de vista estructural y biológico, lo constituyen una serie de compuestos que presentan una unidad de γ -lactona condensada con un anillo de pirano. Esta familia está formada por unos 25 miembros con potente actividad antibacteriana y fungicida. La calafungina y sus enantiómeros nanomicina A y D, poseen interesantes propiedades antimicrobianas¹⁸⁸; la granaticina¹⁸⁹, la 4-hidroxi- α -lapachona, la ecatetrone y el ácido carminico presentan actividad antitumoral. Recientemente

se ha descubierto que la lactoquinomicina¹⁹⁰, aminoglicósido de la calafungina, presenta actividad antitumoral.



Calafungina

Dado que los métodos de fermentación y aislamiento tradicionales en la tecnología de antibióticos resultan poco eficaces en la preparación de las antraciclínonas, se ha trabajado en los últimos años para conseguir rutas sintéticas dirigidas a la obtención de estos compuestos y en la preparación de nuevos análogos de síntesis, menos tóxicos y con una mayor actividad antitumoral.

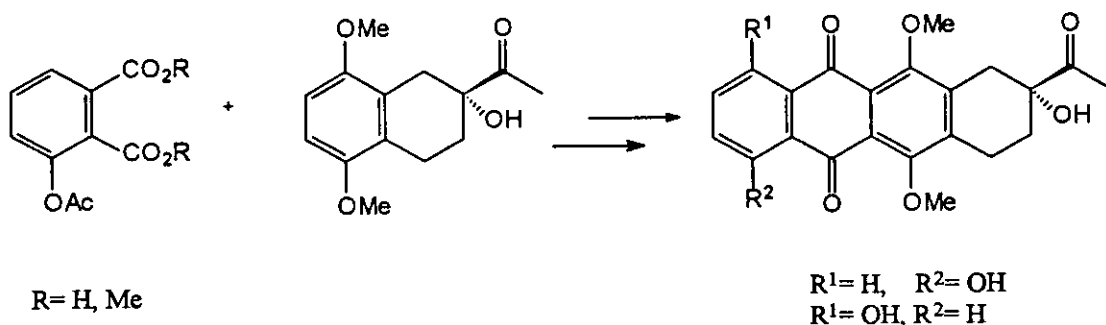
Existe numerosa bibliografía y excelentes trabajos de revisión sobre la síntesis total de antraciclínonas, que comprenden la preparación de la aglicona¹⁹¹, la síntesis del aminoazúcar y el acoplamiento entre ambas. La atención de los investigadores se ha centrado en la obtención de la aglicona que es la que presentan mayores problemas sintéticos y estos pueden resumirse en:

- formación del esqueleto tetracíclico.
- introducción de las funciones en el anillo "A".
- disposición adecuada de los sustituyentes del anillo "A" respecto a los sustituyentes del anillo "D", es decir, la obtención de la regioquímica adecuada.

Los tres tipos de reacciones más empleadas en la síntesis de antraciclínonas son:

- Acilación Friedel-Crafts.
- Cicloadiciones Diels-Alder.
- Condensaciones con nucleófilos.

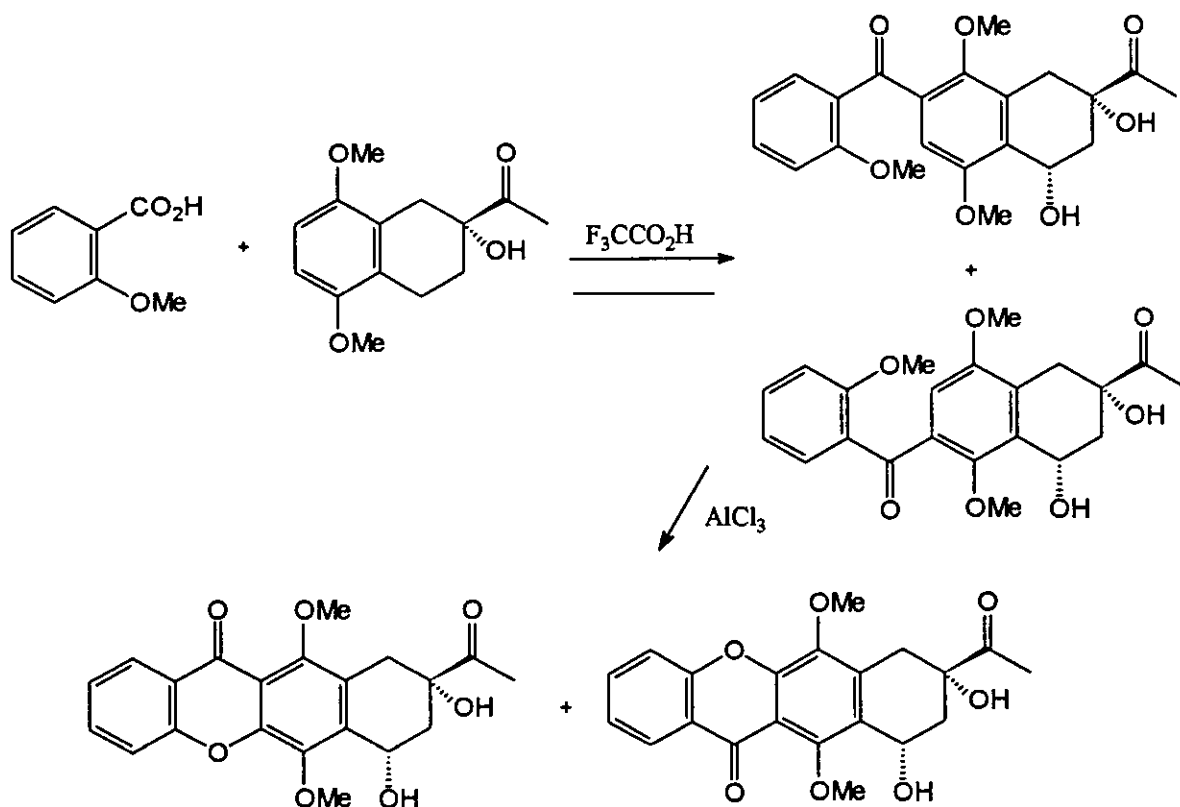
La acilación Friedel-Crafts de derivados del ácido ftálico con una tetralina convenientemente funcionalizada fue la etapa clave de la primera síntesis total de la daunomicinona llevada a cabo por Wong y col.¹⁹² en 1973.



El proceso no es regioselectivo, siendo necesario separar los regioisómeros. La aportación más significativa de esta síntesis total es el método utilizado para la introducción del hidroxilo en la posición 7, que se lleva a cabo por bromación selectiva en esta posición seguida de metanólisis.

Posteriormente el grupo de Rama Rao¹⁹³ preparó la 4-desmetoxidaunomicinona, empleando el mismo esquema de síntesis utilizado por Wong. Estrategias similares han permitido la preparación de 11-desoxidaunomicinona¹⁹⁴ y aclavinona¹⁹⁵.

Más tarde se han desarrollado rutas regioespecíficas empleando derivados bencénicos asimétricamente sustituidos y condiciones más suaves para la acilación¹⁹⁶. Aplicando esta estrategia, Koga y col.¹⁹⁷ han conseguido recientemente la obtención enantioselectiva de estos compuestos utilizando reactivos quirales.

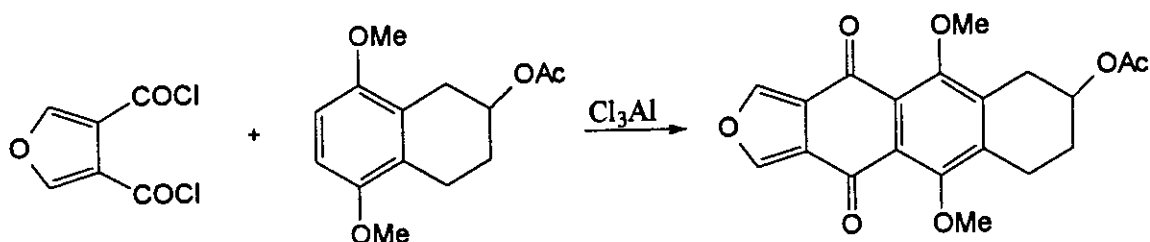


La reacción de Friedel-Crafts también se ha aplicado a la síntesis de heteroantraciclinoas. Así se han obtenido diversos análogos de la 4-desmetoxidaunomicinona en los que el anillo "C" se ha reemplazado por uno de γ -pirona^{166c}.

Mediante una metodología similar Wong y col.¹⁶⁷ han obtenido la 4-desmetoxitioxantodaunomicinona partiendo de derivados del ácido 2,2'-ditiosalicílico.

La síntesis de 9-aza análogos de *N*-trifluoroacetil-4-desmetoxidaunomicinona¹⁷² se consigue por acilación con anhídrido ftálico de la *N*-acil-tetrahidroisoquinoleína.

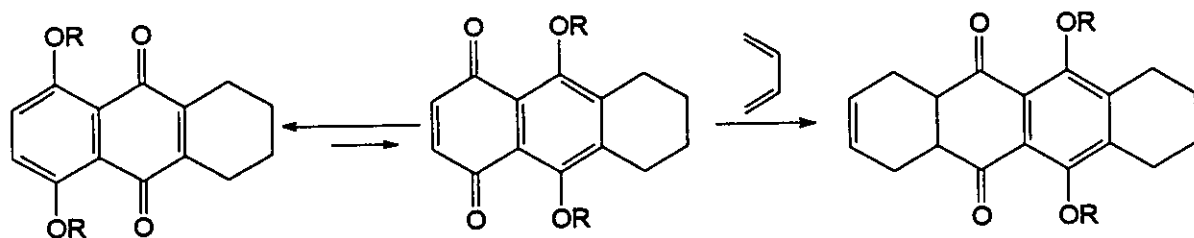
Así mismo, la reacción de Fieldel-Crafts se ha utilizado para la preparación de análogos de adriamicina que presentan en su estructura un anillo de furano o piridina¹⁷⁴.



Lepage y Lepage¹⁷⁶, modifican el anillo "D" de la antraciclina, sintetizando furo y tienoquinonas policíclicas a partir de hidroquinonas y compuestos dicarbonílicos, utilizando ácido *p*-toluensulfónico en cloroformo.

Las cicloadiciones de Diels-Alder han sido la base de un gran número de rutas sintéticas dirigidas a la obtención de antraciclinoas. Las estrategias generales han utilizado como filodienos naftoquinonas, que proporcionan los anillos "B" y "C" de las antraciclinoas, y quinizarinquinonas, que se utilizan como sintones "BCD".

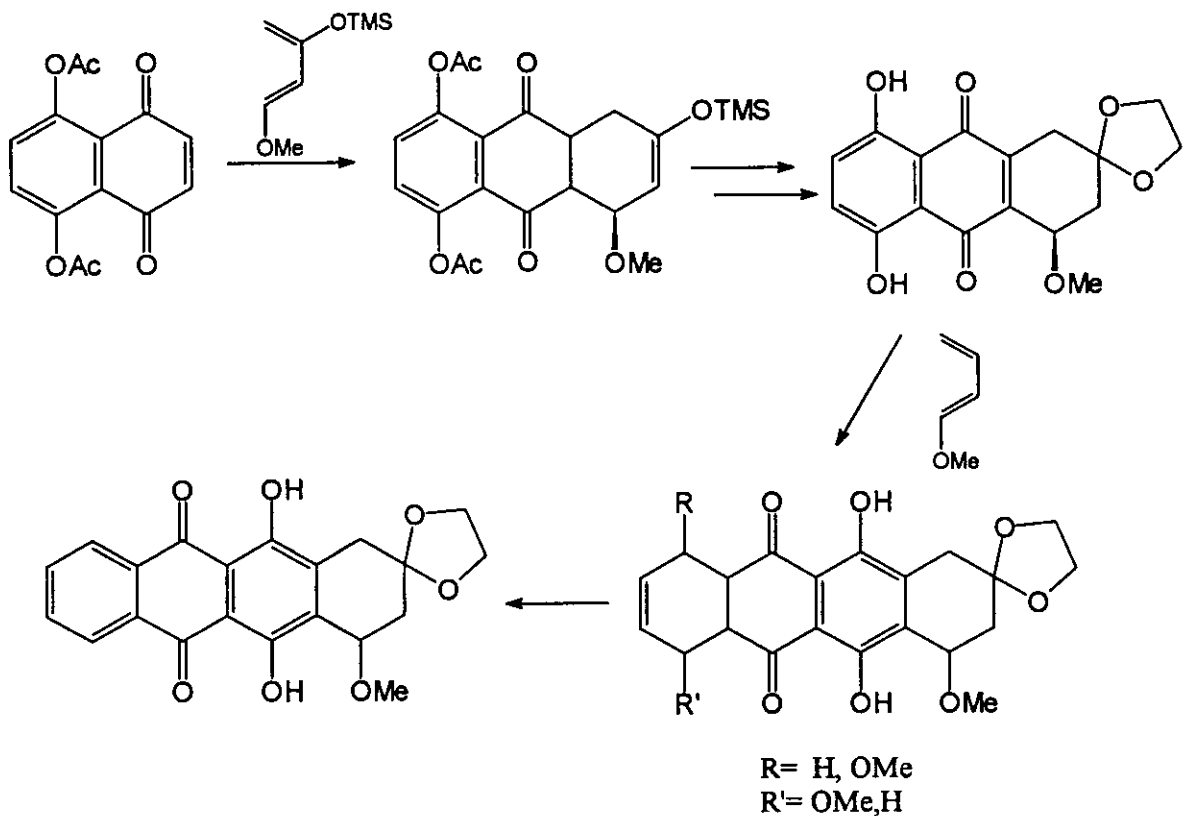
La primera aplicación de esta metodología fue publicada por Fariña y col.^{198a} en 1972, haciendo reaccionar selectivamente una naftazarina sustituida con un dieno a través de la forma tautomérica menos favorecida^{198b}.



R = H, Ac

Kelly y col.¹⁹⁹ utilizando una estrategia similar a la anterior y basándose en resultados propios, que demostraban que la regio química de la adición de Diels-Alder entre naftoquinonas hidroxiladas y dienos asimétricos puede controlarse modificando los sustituyentes de la naftoquinona, llevaron a cabo la síntesis total de la daunomicinona basada en una reacción de Diels-Alder regioselectiva.

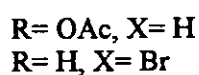
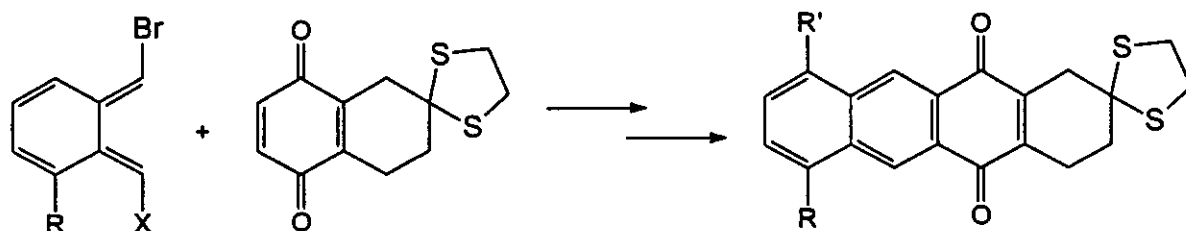
Fariña y col.²⁰⁰ mediante reacciones sucesivas de Diels-Alder han sintetizados regioselectivamente compuestos precursores de la daumicinona.



Basándose en estos resultados, numerosos grupos de trabajo han preparado diversos sistemas tetracíclicos como precursores o las propias antraciclinaonas por cicloadición a naftazarinas u otras 1,4-naftoquinonas²⁰¹.

También se han empleado *orto*-quinodimetanos generados *in situ*. Aplicando este método, Cava²⁰² crea el anillo "A" de la antraciclinaona por adición de derivados bromados a la vinilcetona.

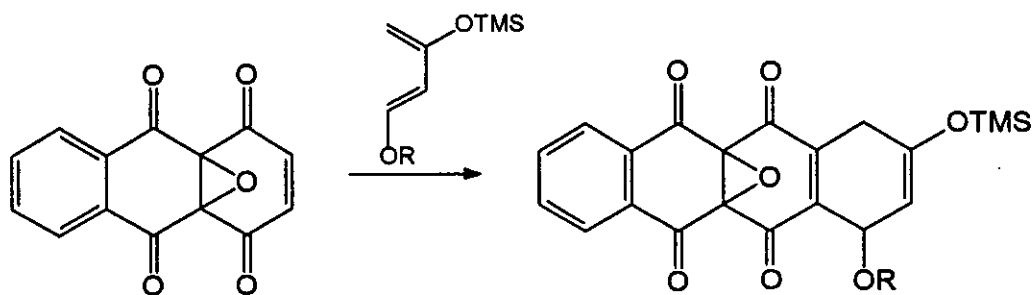
Fariña y col.²⁰³ han preparado intermedios de antraciclinoas, construyendo el anillo "C" mediante una reacción de Diels-Alder de un *orto*quinodimetano convenientemente funcionalizado con una tetrahidronaftoquinona.



Hassall ha sintetizado algunas 4-desmetoxiantraciclinoas mediante la reacción de tetrahidronaftoquinonas con *orto*quinodimetanos, generados *in situ* por apertura térmica conrotatoria de dihidrobenzociclobutenonas²⁰⁴.

Las cicloadiciones de naftazarinas y derivados a dienoles generados térmicamente a partir del benzociclobutenol o por irradiación de 2-metilbenzaldehído o 2-metilacetofenona, permiten obtener el sistema tetracíclico de las antraciclinoas²⁰⁵.

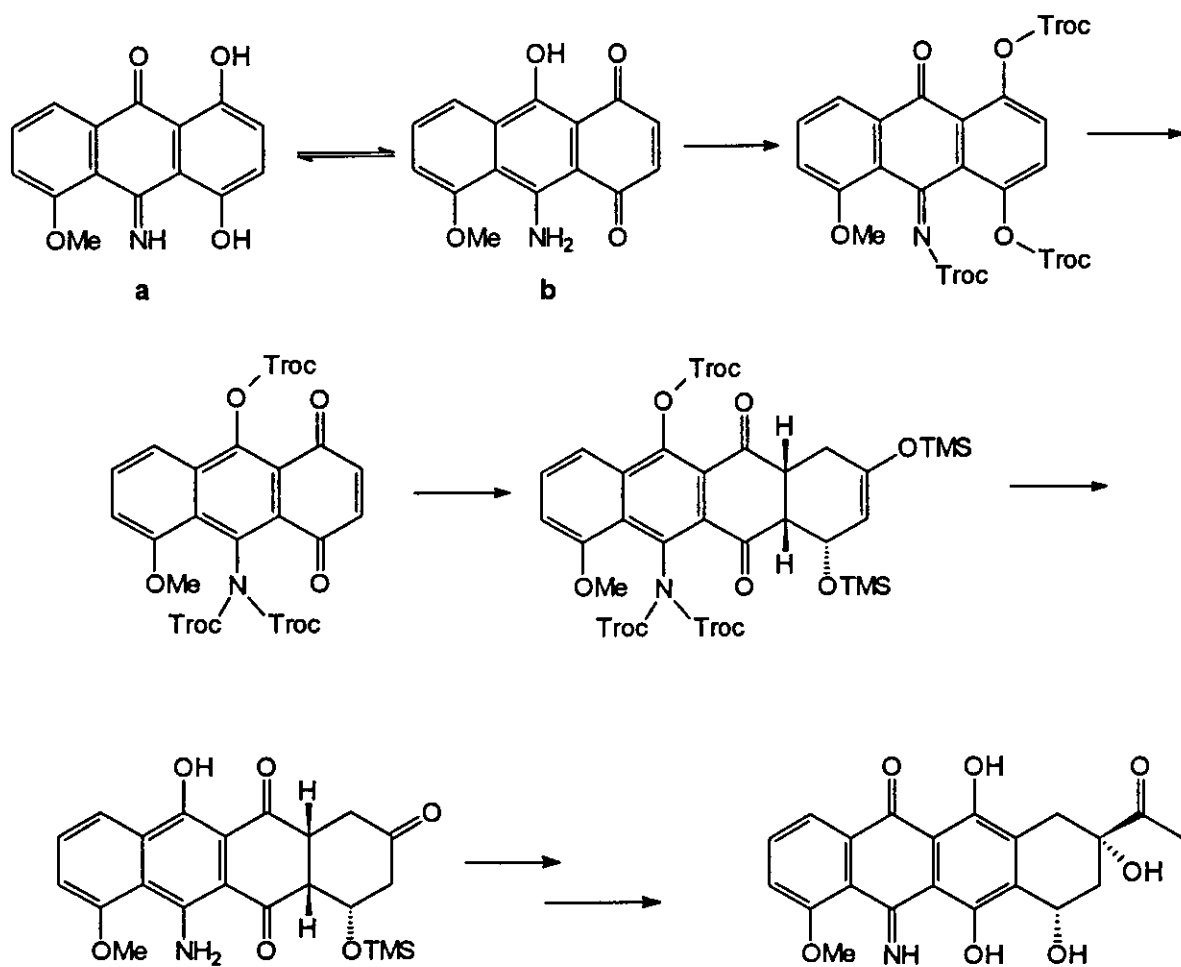
La utilización de diquinonas en la reacción de Diels-Alder ha sido descrita por varios investigadores, si bien el empleo de estos compuestos presenta el inconveniente de formar aductos angulares, debido al ataque del dieno al doble enlace central, además de la falta de regioselectividad en la cicloadición. El problema de la formación de aductos angulares se puede resolver empleando dienos menos ricos en electrones²⁰⁶ o bien bloqueando el doble enlace central de las diquinonas mediante la formación del correspondiente epóxido²⁰⁷.



Una forma de controlar la regioselectividad en estas reacciones es el empleo de acetales de quinona, que en la reacción con dienos sustituidos en la posición 1 por grupos oxigenados conducen a los aductos regioselectivamente²⁰⁸.

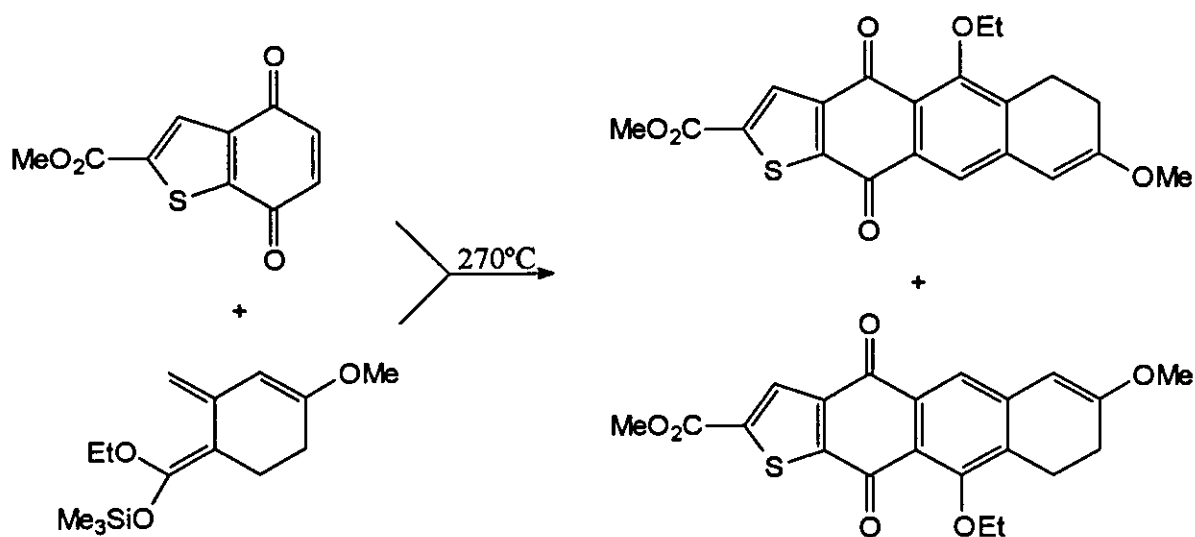
Otro de los métodos ensayados, consiste en el empleo de 1,4-antraquinonas como sintones de tipo "BCD"²⁰⁹.

Fariña y col.²¹⁰ utilizan 1,4-antraquinonas diferentemente sustituidas, en las que la naturaleza del sustituyente es decisiva para controlar la regioquímica de la cicloadición. La existencia de un equilibrio tautomérico entre las formas 9,10-antraquinonimínica (a) y 1,4-antraquinónica (b), ha hecho posible la preparación de la 5-iminodaumicinona y de su 4-desmetoxi derivado a partir de derivados antraquinónicos *N,N,O*-triacilados en un reducido número de etapas²¹¹.

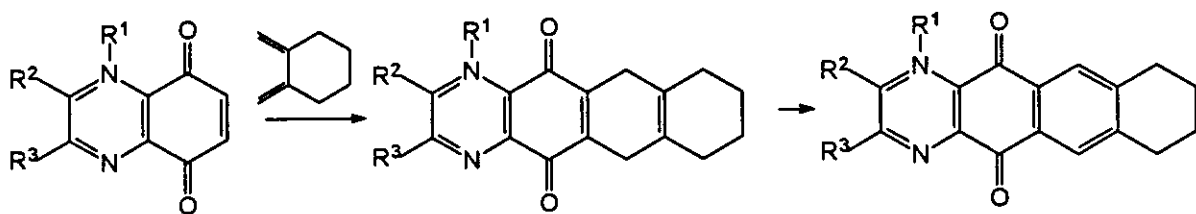


Las reacciones de cicloadición Diels-Alder también son un buen método de preparación de quinonas heterocíclicas. Se han obtenido las 5-metilnafto[2,3-g]isoquinolin-6,11-dionas funcionalizadas en posición 1 por cicloadición de Diels-Alder de 1,4-acetoxibutadieno a las 5-metilbenzo[g]isoquinolin-6,9-dionas^{173a}.

La adición de un dieno adecuadamente funcionalizado a una benzotiofenquinona o isoindolquinona permite la obtención de antracilinas en las que el anillo "D" es un heterociclo¹⁷⁴.



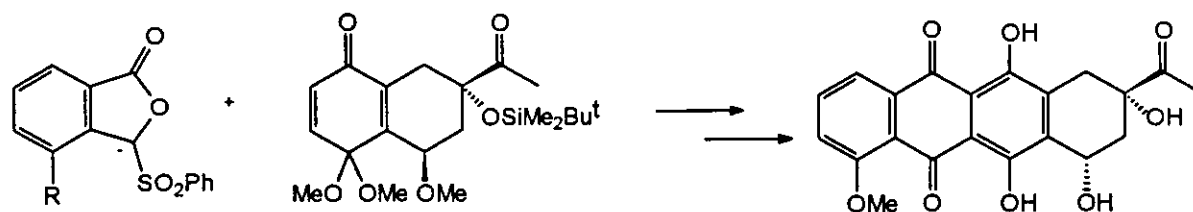
En 1981, Ito y col.¹⁷⁸ sustituyeron el anillo bencénico "D" por un heterocíclico nitrogenado, utilizando la reacción de Diels-Alder con quinolonas y quinoxalinonas para la obtención de nafto[2,3-g]quinolinas y nafto[2,3-g]quinoxalinas.



Acton y Tong^{165a} por reacción entre fenacin-1,4-quinonas y varios dienos consiguen la síntesis de antracilinas N-isosteras en el anillo "C".

Los intentos de encontrar soluciones efectivas al problema de la regioquímica ha conducido al desarrollo de una serie de métodos para la construcción del sistema tetracíclico de las antraquinonas, que implican especies aniónicas en el paso determinante. Dentro de este campo hay que destacar los trabajos realizados por Swenton y col.²¹² empleando bisacetales de quinona litiados adecuadamente sustituidos. Este mismo grupo ha obtenido daumicinona por adición de Michael del anión generado a partir de sulfonilftalidas a monoacetales de

naftoquinona convenientemente sustituidos²¹³. La adición de Michael se favorece al sustituir algunos de los hidrógenos del anillo aromático por átomos de flúor, lo que además permite fácilmente la sustitución del halógeno por otros grupos funcionales²¹⁴.

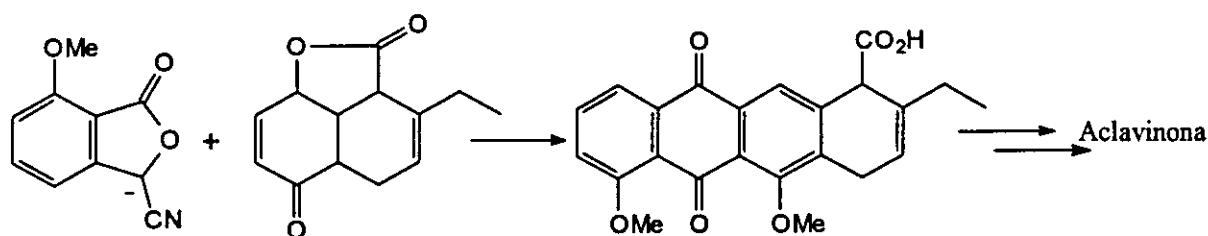


Russell y col.⁵⁴, utilizan esta metodología para la síntesis enantioespecífica de desoxi derivados de daunomicinona.

Keay y Rodrigo utilizan como nucleófilo una ftalida, en la que el sustituyente atractor de electrones que estabiliza el anión es un grupo ciano, para abordar la síntesis convergente de daunomicinona, epi-daunomicinona y desoxidaunomicinona²¹⁵.

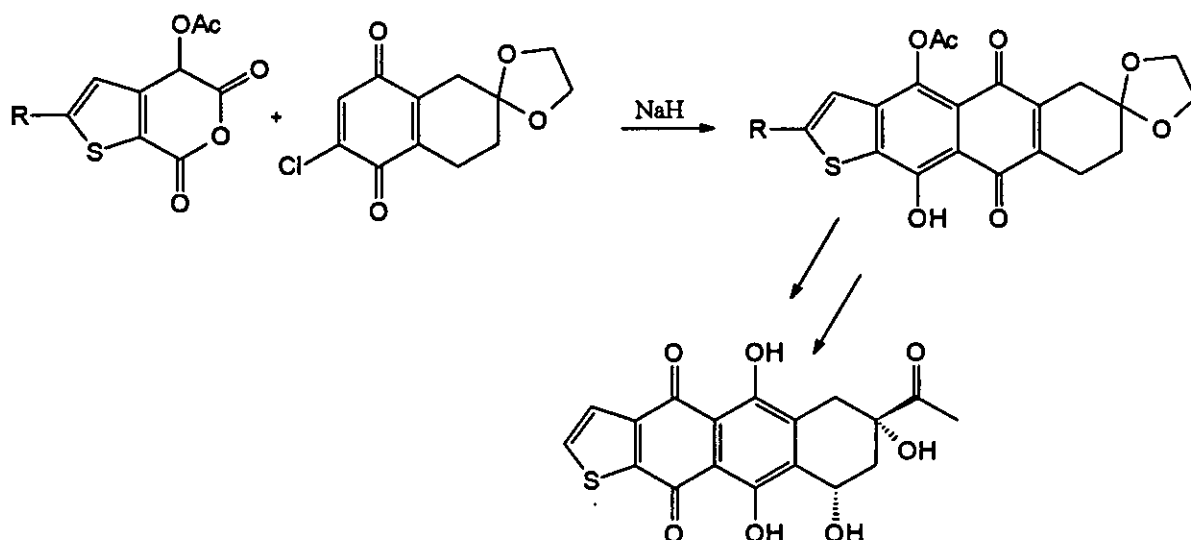
Hauser y col.⁵³ en sus primeros trabajos crean el anillo "C" del tetraciclo por adición del anión de la fenilsulfonilftalida a la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona. La sustitución del grupo metoxilo por un grupo sulfonilo permite una nueva reacción de anelación para la creación del anillo "A" saturado. En trabajos posteriores, estos mismos autores obtienen la 11-desoxidaumicinona, daunomicinona y análogos de aclavinona mediante una única reacción de anelación con una naftalenona²¹⁶.

Li y col.²¹⁷ han llevado a cabo la síntesis total de la aclavinona basándose en una estrategia análoga a la anterior, usando cianoftalida y una furonaftalenona como sintones "CD" y "AB" respectivamente.



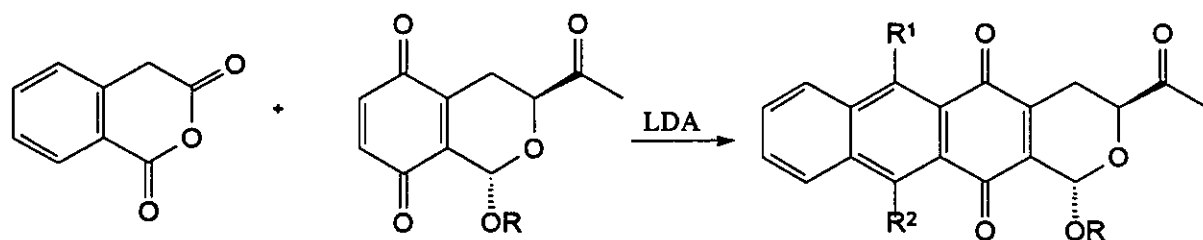
Y. Tamura y col.²¹⁸ aplican la metodología desarrollada en su grupo de trabajo para la síntesis de antraciclinoas a la preparación de quinonas heterocíclicas. En primer lugar llevaron a cabo la síntesis de antraciclinoas cuyo anillo "D" es un indol¹⁷⁵, por reacción del anión generado a partir de un anhídrido de ácido derivado del indol, con el acetal de la 2-cloro-7-

oxo-5,6,7,8-tetrahidronafto-1,4-diona. De la misma manera, la reacción de un anhídrido de ácido derivado del tiofeno con la cloroquinona conduce a quinonas derivadas de tiofeno¹⁷⁷.



La obtención de derivados de piridina y pirazina¹⁷⁹ se realiza a partir de la 5,8-dihidro-5,8-dioxoquinolina y 5,8-dihidro-5,8-dioxoquinoxalina respectivamente, y el anhídrido tetrahydrohomofáltico, utilizando una estrategia sintética similar a la anterior.

No sólo se han llevado a cabo modificaciones en el anillo D de las antraciclinoas. La modificación más significativa del anillo "A" implica la introducción de un oxígeno en posición 8¹⁶⁹. Lavallée y col.¹⁷⁰ llevaron a cabo la síntesis de 5-desoxipiranoantraciclinoas a partir de piranonas, utilizando el método empleado con anterioridad para la preparación de los derivados de pirazina.

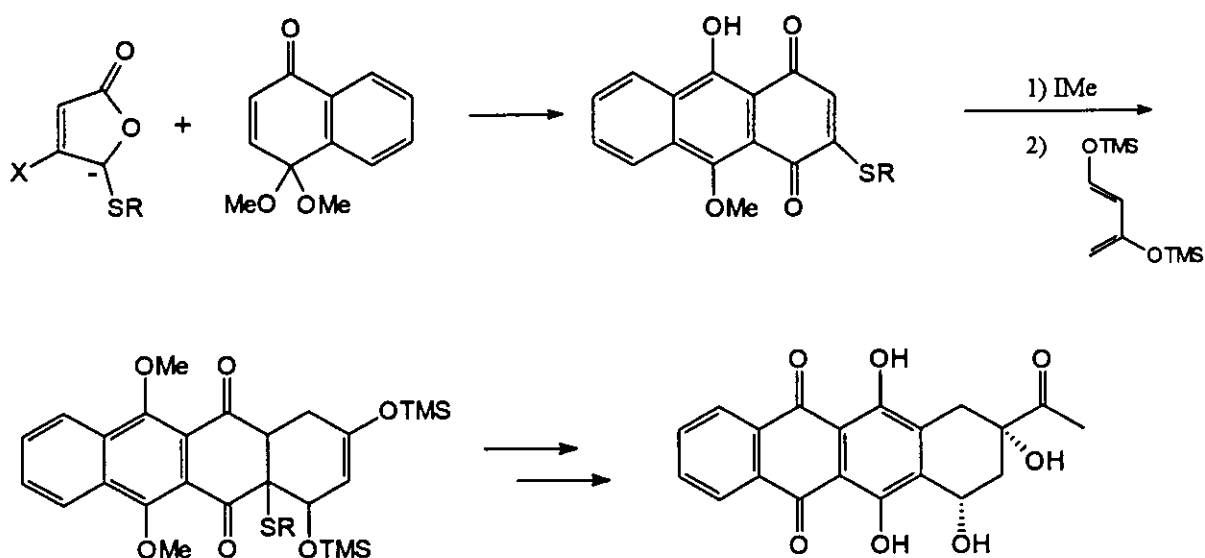


R: H, Me
R¹: H, OH
R²: H, OH

De la misma manera, Croisy-Delcey y col. obtienen las nafto[2,3-g]quinolin-5,12-dionas^{173b,c}, en las que el anillo "A" alicíclico ha sido sustituido por un anillo de piridina.

Recientemente, Xu y col.¹⁷¹ han logrado sintetizar en un sólo paso una heteroantraciclina por reacción del anión generado con LDA del anhídrido homoftálico y las correspondientes piranoquinonas-*trans*-glicosidadas.

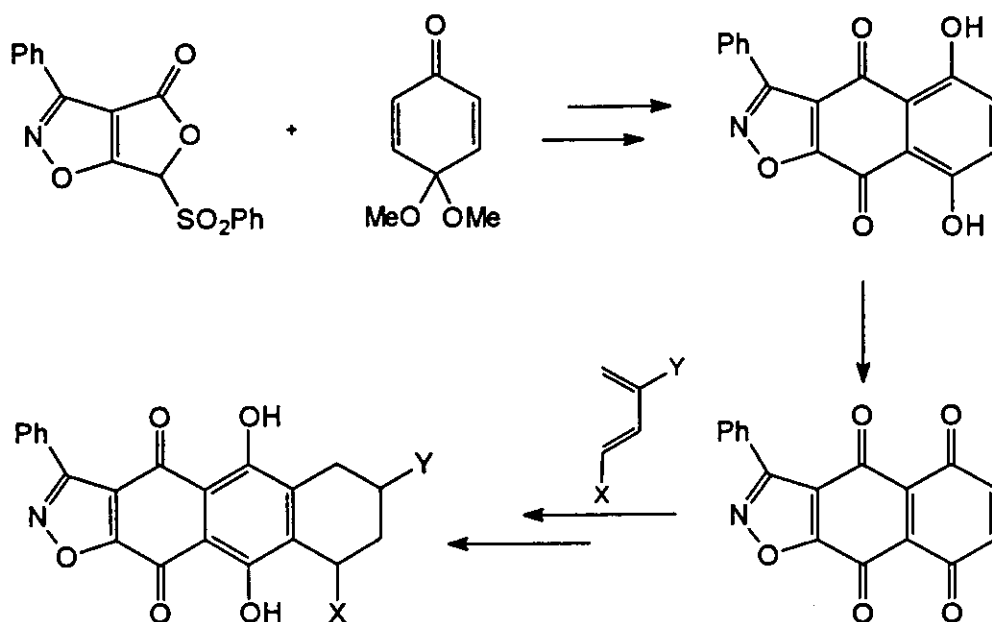
Fariña y col.⁵⁶, han desarrollado una nueva vía de síntesis de la 4-desmetoxidaumicinona que hace uso de las reacciones de tipo aniónico y de Diels-Alder. En primer lugar llevan a cabo una adición de Michael del anión de una 2(5*H*)-furanona convenientemente sustituida al acetal de la naftoquinona para obtener la correspondiente 1,4-antraquinona que por cicloadición Diels-Alder con 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno conduce al sistema tetracíclico adecuadamente funcionalizado para su fácil transformación en la antraciclina.



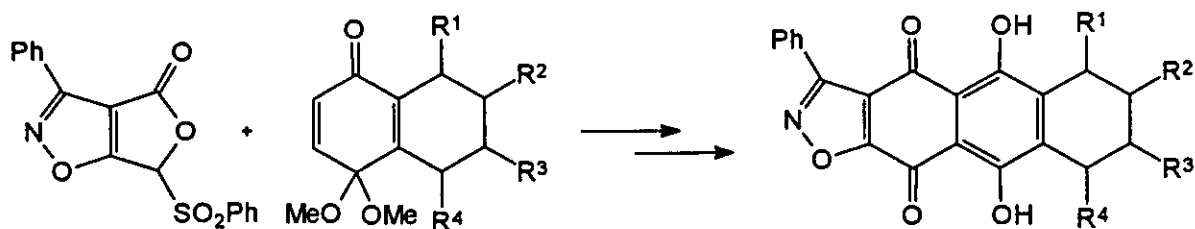
Como se ha mencionado con anterioridad, uno de los objetivos fundamentales de este trabajo es el desarrollo de rutas sintéticas regioselectivas para la preparación de heteroantraciclina. Entre las diferentes metodologías expuestas se ha elegido aquella cuyo paso fundamental implica una reacción de tipo aniónico, ya que este método es el más regioselectivo y adecuado al disponer de un sintón "CD", que presenta hidrógenos ácidos para generar un anión capaz de reaccionar con diversos acetales de quinona para dar lugar al sistema tetracíclico.

De acuerdo con los análisis retrosintéticos propuestos en la introducción de esta memoria para la síntesis de heteroantraciclina, siguiendo la ruta I, la reacción de condensación entre el heterociclo condensado y el monoacetal de la benzoquinona permitirá

obtener una heteronaftoquinona, sintón "BCD", que previa transformación en la diquinona y por posterior reacción de Diels-Alder con un dieno funcionalizado permitirá la creación del anillo "A" de la antracilina.



En la segunda ruta, la reacción de anelación se llevará a cabo entre monoacetales de naftoquinona, sintón "AB", y el anión generado por desprotonación del furoisoxazol 67, sintón "CD", que en un único paso conduce regioselectivamente al sistema tetracíclico funcionalizado.

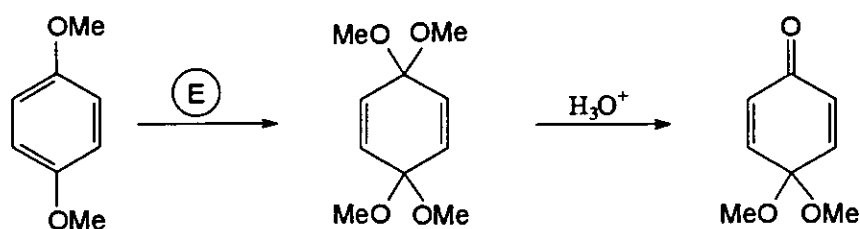


El sistema heterocíclico utilizado como sintón "CD" es la *exo*-6-etilsulfonil-3-fenilfuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)ona (67) obtenida, como se describe en el capítulo anterior, por cicloadición 1,3-dipolar del óxido de benzonitrilo a la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)-furanona (12).

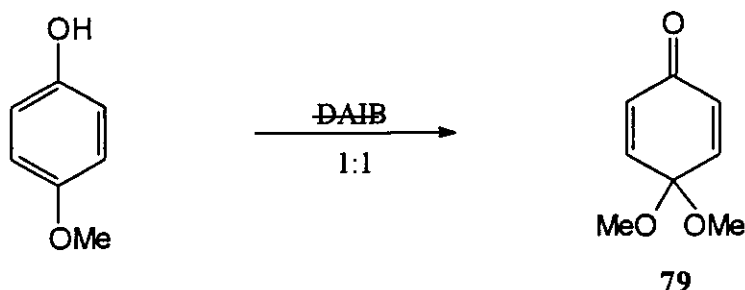
Los acetales de benzo y naftoquinona se obtienen por oxidación con (diacetoxiyodo)benceno (DAIB) del correspondiente fenol.

A. SINTESIS DE MONOACETALES DE QUINONA

La síntesis de los monoacetales de quinona se puede abordar por dos rutas diferentes, la primera implica una hidrólisis parcial de bisacetales de quinona, obtenidos mediante oxidación electroquímica de alcoxiarenos²¹⁹.



La segunda ruta consiste en la oxidación de fenoles *p*-alcoxisustituídos utilizando diversos oxidantes, tales como complejos de cobre²²⁰, nitrato de talio²²¹, ácido peryódico²²² y compuestos de yodo hipervalente²²³. La mayoría de estos reactivos poseen el inconveniente de que pueden alterar otros grupos funcionales presentes en la molécula.

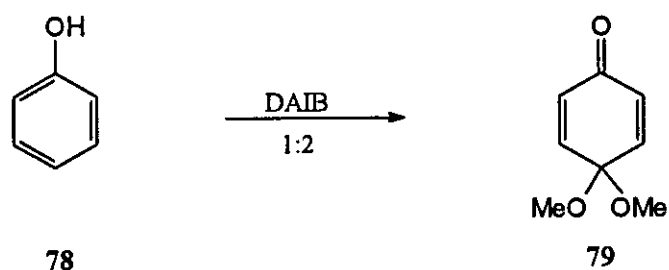


La utilización de (diacetoxiyodo)benceno (DAIB) en la oxidación de fenoles ha permitido obtener monoacetales de *p*-benzoquinona. Así, el monoacetal metílico de la benzoquinona (79) se ha obtenido con anterioridad por oxidación del *p*-metoxifenol²²⁴. Posteriormente, Russell²²⁵ también ha utilizado compuestos de yodo hipervalente para oxidar *p*-alquilfenoles a los correspondientes monoacetales.

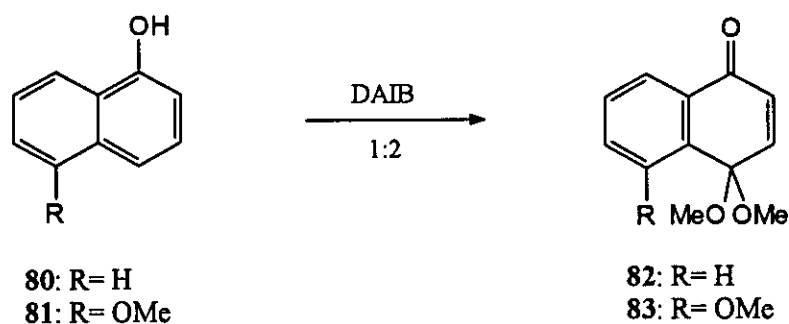
Los reactivos de yodo no habían sido utilizados para la preparación de monoacetales de naftoquinona hasta que Fariña y col.²²⁶ estudiaron la reacción de oxidación con DAIB de una serie de naftoles sin sustituir en posición 4. Así mismo, extienden esta metodología a la preparación de acetales de azaquinonas. Hay que destacar que la utilización de dos equivalentes de oxidante en la reacción permite obtener monoacetales de quinona a partir de fenoles no sustituidos en posición *para*, por lo tanto es un método excelente, ya que es más

corto que la oxidación anódica, los sustratos de partida son comerciales, baratos o pueden ser obtenidos con facilidad.

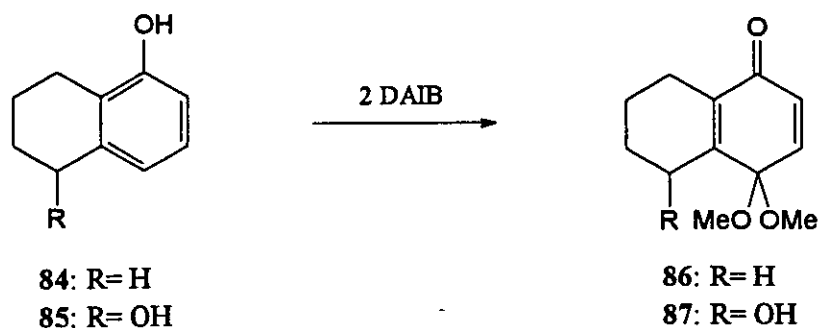
La oxidación del fenol **78** con 2 equivalentes de DAIB conduce después de 3 horas a temperatura ambiente al monoacetal de *para*-benzoquinona **79**.



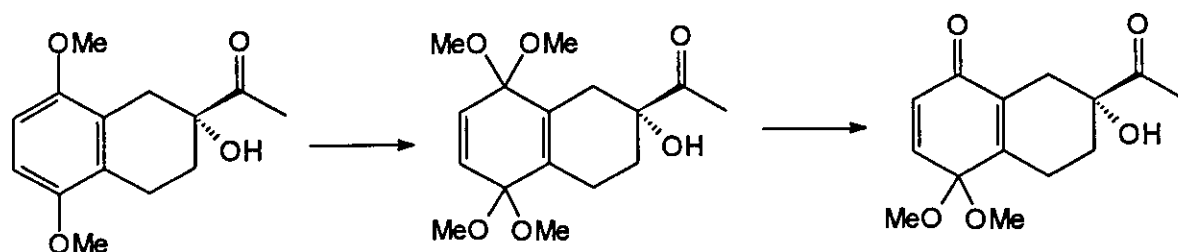
De forma análoga los monoacetales de naftoquinona **82** y **83**, obtenidos por Swenton^{219b,d} y Wheeler^{221b,c} por hidrólisis de los bisacetales, se han preparado por oxidación con DAIB, según el método descrito por Fariña y col., a partir del 1-hidroxi- (**80**) y el 1-hidroxi-5-metoxinaftaleno (**81**), sintetizado previamente por metilación del 1,5-dihidroxinaftaleno con yoduro de metilo en presencia de hidróxido potásico.



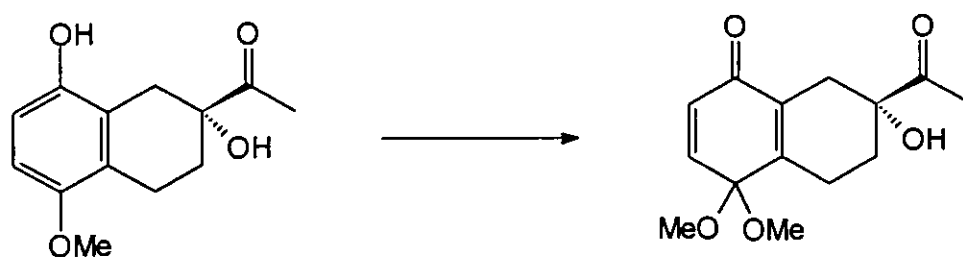
El método anterior también puede aplicarse a la oxidación de tetrahidronaftoles. Así, las tetralinas comerciales **84** y **85** se oxidan fácilmente con 2 equivalentes DAIB a la 5,6,7,8-tetrahidro-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (**86**) y la 5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (**87**), respectivamente, obtenidas anteriormente utilizando el método de oxidación electroquímica^{213b, 227}.



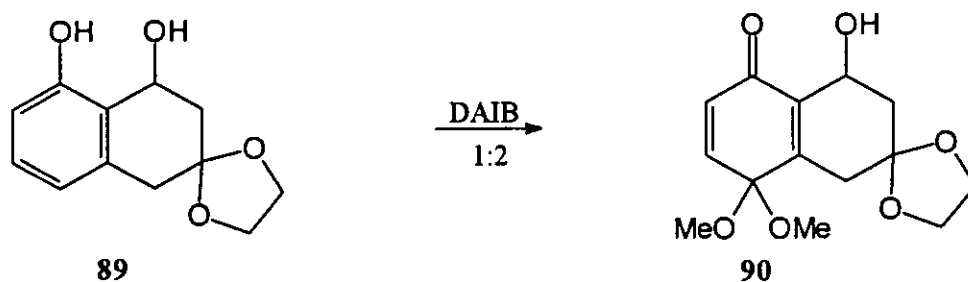
Con objeto de obtener un síntón "AB" que permitan acceder de forma más directa al sistema tetraciclo convenientemente funcionalizado, Swenton^{55,213} y Rodrigo²¹⁵ han llevado a cabo la síntesis de los monoacetales de tetrahidronaftoquinona adecuadamente funcionalizados por hidrólisis de los bisacetales conseguidos por oxidación anódica.



Por otra parte, Russell y col.²²⁸ sintetizan la (-)-(7R)-7-acetil-7-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1(4H)-ona por oxidación con nitrato de talio (III) del correspondiente tetrahidronaftol.

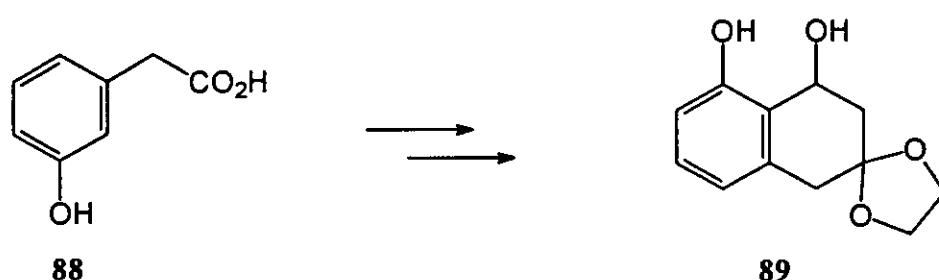


En esta memoria se ha abordado la preparación del monoacetal **90** por oxidación con DAIB del tetrahidronaftol **89**.

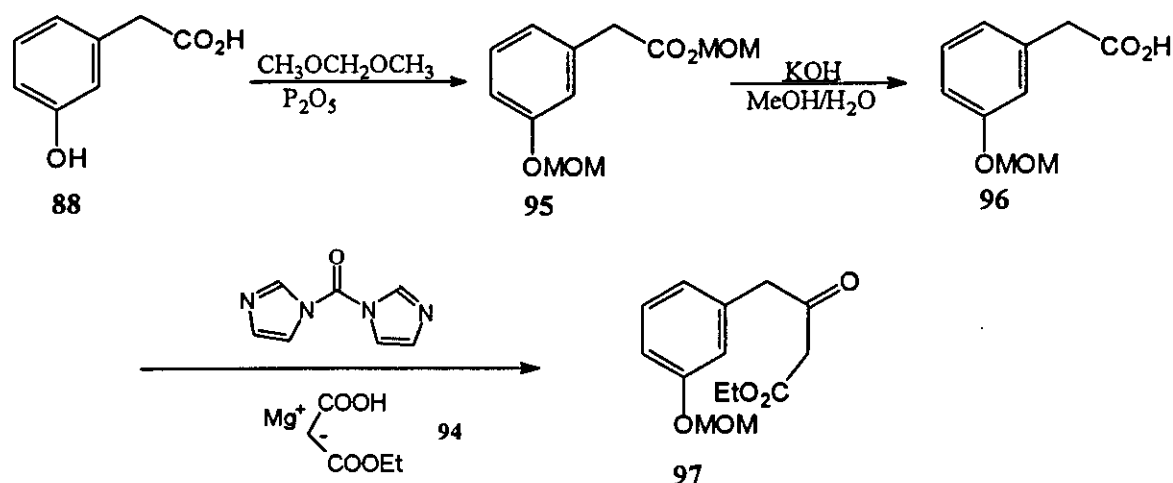


Se han desarrollado diversas rutas para la preparación de derivados de hidroxitetrahidronaftalenos a partir de derivados bencénicos sustituidos^{192,193,215}.

La obtención del hidroxitetrahidronaftaleno **89** se ha llevado a cabo a partir del ácido 3-hidroxifenilacético (**88**), siguiendo la metodología descrita por Guanti y col.²²⁹ para la síntesis selectiva de 1,8-dihidroxitetralinas

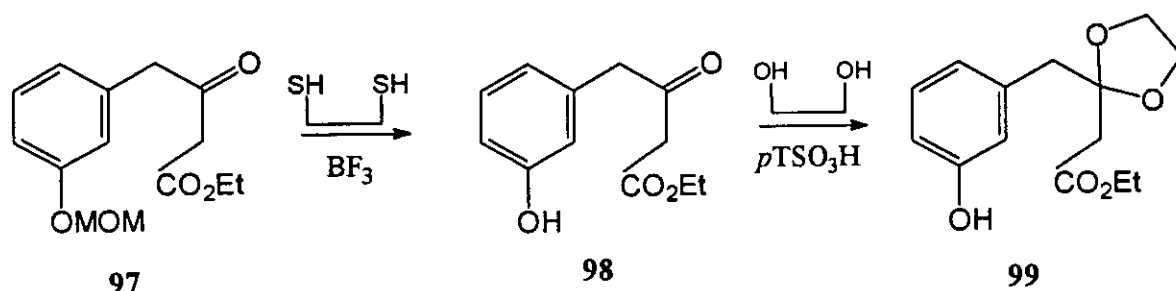


La protección del hidroxilo fenólico del ácido 3-hidroxifenilacético (**88**) se lleva a cabo con dimetoximetano en presencia de pentóxido de fósforo durante 1 hora, dando lugar al 3-metoximetilfenilacetato de metoximetilo²³⁰ (**95**). La saponificación del ester e hidrólisis con ácido clorhídrico conduce al ácido **96**, que por tratamiento con carbonildimidazol se transforma en la correspondiente imidazolida, que reacciona con el enolato de magnesio del malonato ácido de etilo²³¹ (**94**) para dar lugar al cetoester **97**^b.

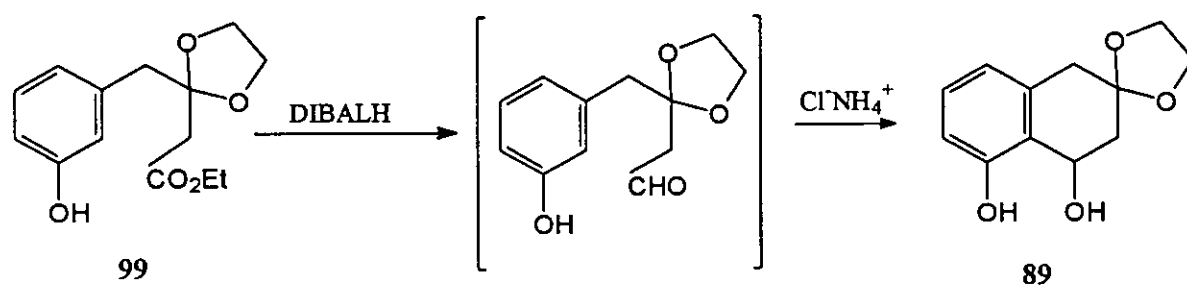


El hidroxilo del 3-metoximetilfenil-3-oxo-butenato de etilo (**97**) se libera por acción de etanoditiol y trifluoruro de boro, con formación del 4-(3'-hidroxifenil)-3-oxobutanoato de etilo (**98**). La protección de la cetona se realiza por tratamiento con etilenglicol y ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de THF, en condiciones anhidras y utilizando tamices moleculares para eliminar el agua que se forma en la reacción.

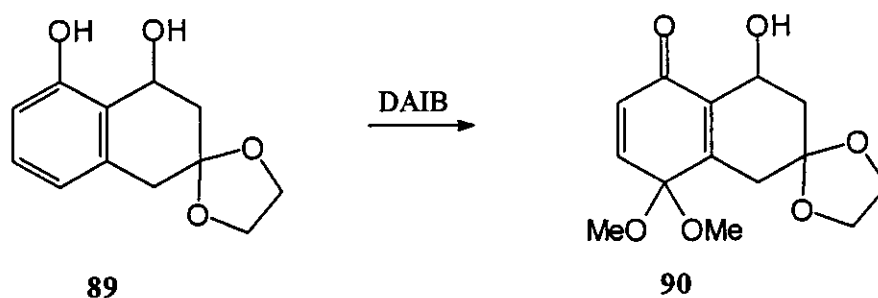
^b. Un ensayo de homologación del ácido 3-benciloxifenil-acético, en condiciones de reacción similares a las empleadas para el compuesto **96** resulta infructuoso recuperandose el ácido de partida inalterado.



La reducción del grupo ester a aldehído y la posterior ciclación selectiva en la posición *orto* al hidroxilo fenólico se consigue por tratamiento a -78°C con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), seguida de adición de disolución acuosa de cloruro amónico. Las condiciones de reacción para la obtención del tetrahidronaftol **89** son críticas. Los mejores rendimientos se obtienen utilizando un tiempo de reacción corto y un control riguroso de la temperatura en la reducción con DIBAL-H, así como el uso de cloruro amónico en disolución acuosa en la fase final de reacción.



La oxidación del 3,3-etilendioxi-1,8-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (**89**) con 2 equivalentes de DAIB en metanol da lugar en 10 minutos al monoacetal de naftoquinona **90**.

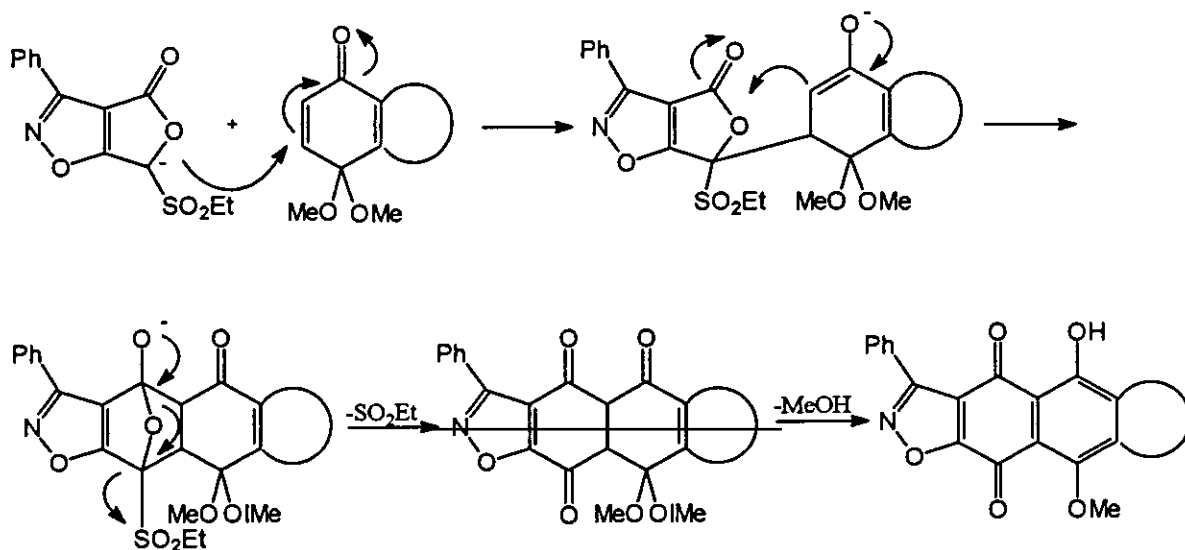


El compuesto **90** presenta en su espectro IR una banda ancha a 3510 cm^{-1} debida al hidroxilo, a 1675 cm^{-1} la correspondiente al carbonilo quinónico y una doble banda de $\text{C}=\text{C}$ a 1630 y 1620 cm^{-1} . El espectro $^1\text{H-RMN}$ muestra los protones olefinicos como dobletes a 6,76 y 6,44 ppm ($J=10,3\text{ Hz}$); el protón H-8, unido al carbono que soporta el hidroxilo, aparece

ppm y el OH se presenta como un doblete a 3,75 ppm acoplado con el protón H-8 ($J=5,7$ Hz). Los metoxilos acetálicos se asignan a dos singletes que integran para tres protones cada uno, a 3,23 y 3,20 ppm y los protones H-5 al sistema AB que aparece a 2,56 ppm ($J=9,2$ Hz). y el multiplete a 2,18-1,98 a los dos protones de la posición siete. El espectro ^{13}C -RMN presenta como señales más significativa, la correspondiente al carbonilo a 184,8 ppm, que corresponde a la más desapantallada; los carbonos acetálicos resuenan a 107, 3 y 94,5 ppm, el más apantallado se asigna al acetal metílico; los carbonos metilénicos del anillo alifático aparecen a 38,1 y 33,7 ppm.

B. REACCIONES DE ADICIÓN A MONOACETALES DE QUINONA

El carácter ácido del protón en C-6 del furoisoxazol **67** permite, por tratamiento con la base adecuada, su conversión en el correspondiente anión estabilizado, que reacciona con monoacetales de quinona a través de una adición de tipo Michael seguida de ciclación y eliminación del grupo etilsulfonilo para dar lugar a isoxazoloquinonas.

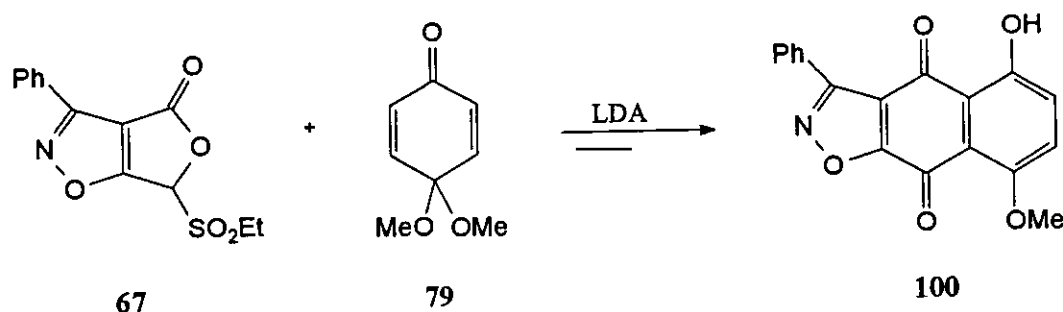


La generación del anión se lleva a cabo a -78°C en THF utilizando como base *isopropilamido* de litio (LDA) o *bis(trimetil)sililamido* de litio $[(\text{TMS})_2\text{NLi}]$. Las reacciones de adición a los monoacetales, se mantienen durante 90 minutos a -78°C y a continuación se deja subir hasta la temperatura especificada, a la que se mantiene el tiempo indicado en cada reacción en particular.

1.- Adición a la 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona (79)

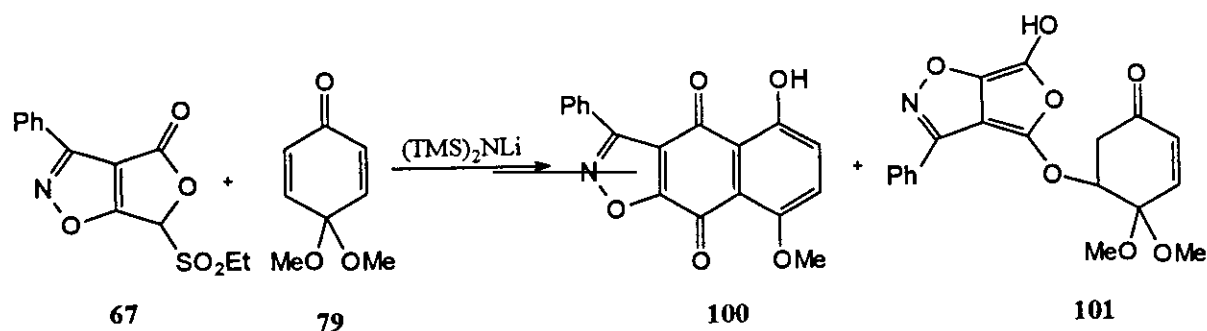
La adición del isoxazol 67 al acetal de la *p*-benzoquinona 79, utilizando LDA como base, conduce después de 5 días a -2°C a la 3-fenil-5-hidroxi-8-metoxi-nafto[2,3-*d*]isoxazol-4,9-diona (100). El bruto de reacción analizado por $^1\text{H-RMN}$ es una mezcla 27:73 de la quinona 100 y el acetal de partida 79.

Teniendo en cuenta que en estas condiciones no se observa la presencia de isoxazol de partida, se han ensayado condiciones más suaves. La reacción a -50°C durante 5 horas, da lugar a una mezcla 50:50 de la metoxiquinona 100 y el acetal 79.



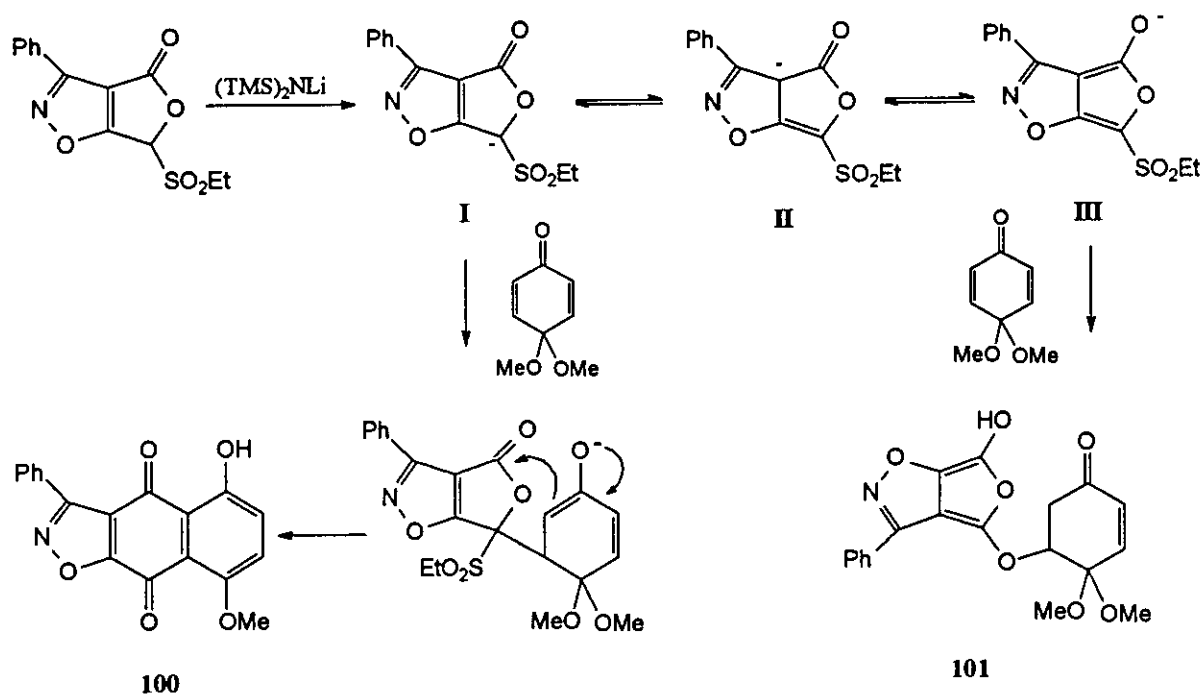
La quinona 100 había sido obtenida con anterioridad por Fariña y col.²³² como producto minoritario en la adición del óxido de benzonitrilo a la 5-hidroxi-8-metoxi-1,4-naftoquinona.

Cuando se utiliza bistrimetilsililamido de litio $[(\text{TMS})_2\text{NLi}]$ como base, la adición del isoxazol 67 al acetal 79 después de 15 días a -15°C , conduce a una mezcla de la quinona 100 y del 6-hidroxi-4-[1',1'-dimetoxi-2',3'-dihidro-4'-benzoquinon-2'-iloxi]-3-fenilfuro[3,4-*d*]isoxazol (101), que se aíslan con rendimientos del 40% y 17%, respectivamente.



La formación del compuesto 101 podría justificarse por la posibilidad del anión tridentado generado en la desprotonación del furoisoxazol 67 de reaccionar según cualquiera de las formas resonantes I-III. Cuando la reacción se lleva a cabo con LDA el ataque del anión tiene lugar exclusivamente por la posición 6 (I), sin embargo con $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ aunque la reactividad por la posición 6 (I) está favorecida, también se produce reacción por el oxígeno

(III) que da lugar al aducto 101. La sustitución del grupo etilsulfonilo por un hidroxilo en la etapa de protonación conduciría al compuesto 101. Se ha observado que la presencia en el medio de reacción de amina y/o hidróxido de litio originados por descomposición del amiduro, favorece la formación del aducto 101, llegando en algunos casos a ser este el producto principal de la reacción.

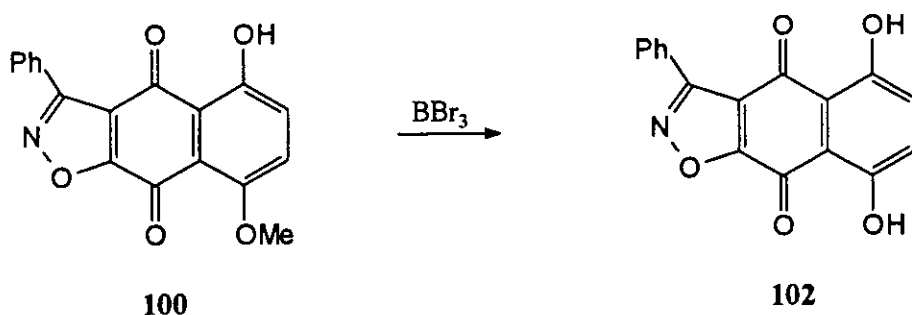


La quinona 100 se ha caracterizado en base a sus datos espectroscópicos. El espectro de IR presenta dos bandas de carbonilo, una a 1665 cm^{-1} propia de $\text{C}=\text{O}$ quinónico y otra a 1645 cm^{-1} que indica la existencia de un enlace de hidrógeno entre el carbonilo quinónico y el hidroxilo en posición 5; a 1580 cm^{-1} se encuentra la banda de $\text{C}=\text{N}$. El espectro de ^1H -RMN muestra un singlete a 12,77 ppm cuyo desplazamiento químico está de acuerdo con su naturaleza de hidroxilo quelado; a 7,40 ppm se puede observar el sistema AB de los protones H-6 y H-7 ($J=9,6\text{ Hz}$); el metoxilo aparece como un singlete a 4,04 ppm. El espectro de ^{13}C -RMN muestra los carbonos correspondientes a los carbonilos a 184,7 y 171,3 ppm, el primero corresponde al C-4 que se encuentra situado a campo más bajo debido a que el oxígeno está unido al hidroxilo en posición 5 por un puente de hidrógeno; a 166,9 ppm se observa la señal correspondiente al C-9a; las señales a 160,7 ppm y 158,1 ppm se asignan a los carbonos C-5 y el C-8 unidos al hidroxilo y metoxilo respectivamente; los carbonos C-3 y C-3a aparecen a 156,2 y 127,6 ppm, respectivamente; los carbonos correspondientes al C-6 y C-7 aparecen a 129,6 y 123,5 ppm; los carbonos más apantallados son los correspondientes a los carbonos C-8a, C-4a, que se observan a 117,5 y 115,6 ppm; y el metoxilo que resuena a

57,0 ppm. El espectro de masas presenta un pico molecular intenso a m/z 321 siendo el pico de intensidad máxima el de m/z 77.

El furoisoxazol 101 presenta en el espectro de IR una banda ancha a 3390 cm^{-1} propia de un hidroxilo; a 1700 y 1670 cm^{-1} aparecen las dos bandas de carbonilo. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ los protones H-5' y H-6' aparecen como dobletes de dobletes (dd) a 6,87 y 6,11 ppm ($J= 10,5\text{ Hz}$) acoplados con los protones H-2' y H-3' ($J= 1,8\text{ Hz}$ y $J= 1,0\text{ Hz}$); el protón H-2' resuena como un multiplete a 4,77-4,74 ppm; los protones H-3' son diasterotópicos y aparecen a 2,73 (dd) y a 2,62 (ddd) ppm con una constante geminal de 17,1 Hz. los metoxilos resuenan a 3,50 y 3,29 ppm; un multiplete a 2,85 ppm, que desaparece al agitar la muestra con D_2O se asigna al hidroxilo. El espectro de masas presenta el pico molecular a m/z 371 de baja intensidad.

El tratamiento con BBr_3 de la metoxinaftoisoxazolona 100, en las condiciones empleadas por Watanabe y col²³³ para la desmetilación de 5,8-dimetoxi-1-tetralona, a temperatura ambiente durante 1 hora, conduce a la 3-fenil-5,8-dihidroxi-nafto[2,3-*d*]isoxazol-4,9-diona (102) con un 65 % de rendimiento.



La dihidroxiquinona 102 había sido obtenida con anterioridad en nuestro grupo de trabajo por adición del óxido de benzonitrilo a la 5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona²³².

2.- Adición a monoacetales de naftoquinona.

El anión generado a partir del isoxazol 67, usando LDA como base, se adiciona regioespecíficamente por C-6 al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ de los monoacetales de la naftoquinona 82 y 83. Las condiciones de reacción y proporción de los productos obtenidos, determinada por $^1\text{H-RMN}$ en el bruto de reacción, se muestra en la tabla XXI (entradas 1-4, y 8).

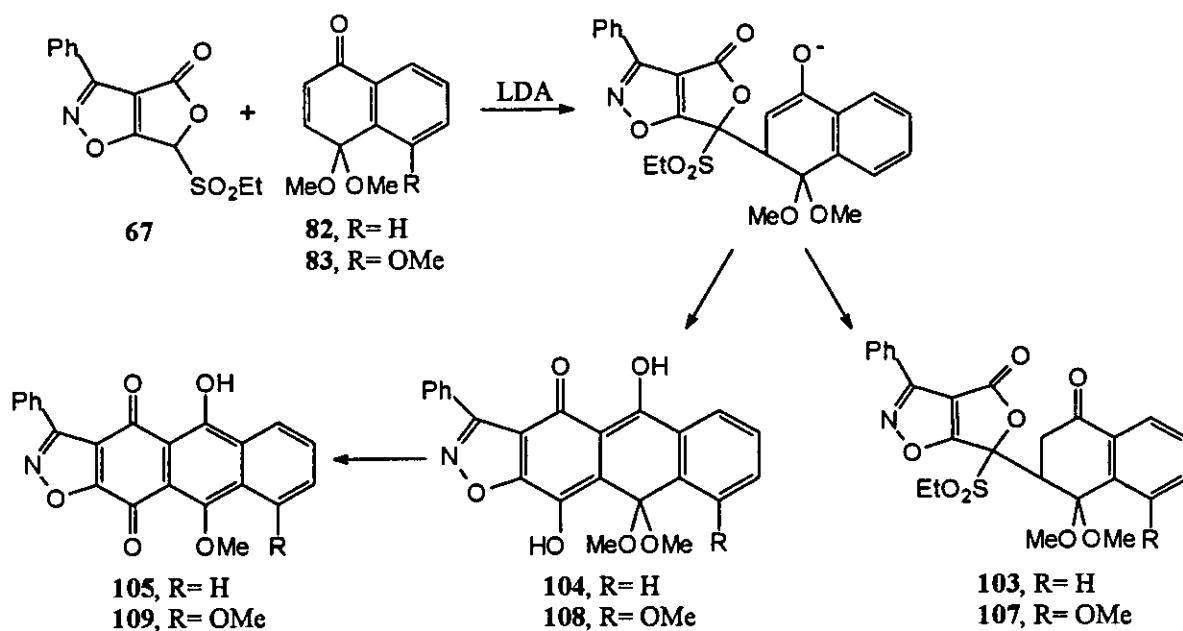


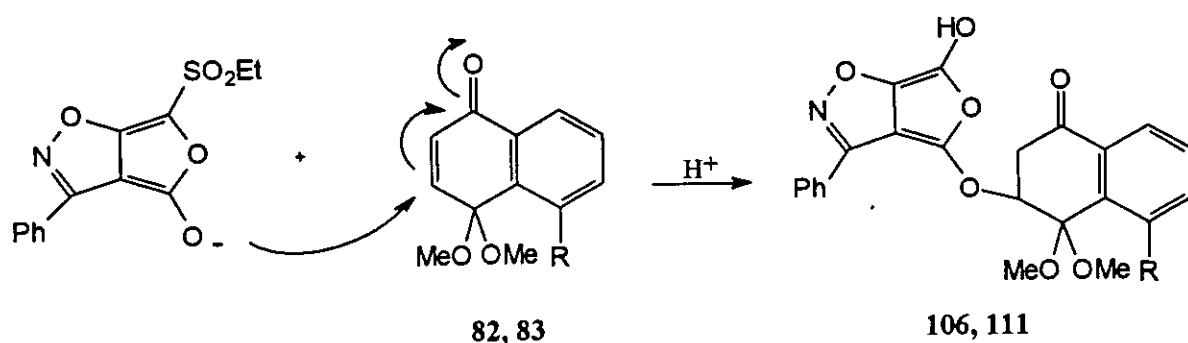
Tabla XXI. Adición del furisoxazol **67** a los acetales de quinona **82** y **83**:

| Nº | R | Base | Temp (°C) | Tiempo (h) | Proporción (%) | |
|----|----|------|------------------------|------------|----------------|-----------------------------------|
| 1 | 82 | H | LDA | -78 | - | 103(59): 104(30): 105(11) |
| 2 | 82 | H | LDA | -50 | 2 | 103(16): 104(47): 105(37) |
| 3 | 82 | H | LDA | -50 | 5 | 103(23): 104(28): 105(49) |
| 4 | 82 | H | LDA | -2 | 120 | 104(25): 105(75) |
| 5 | 82 | H | (TMS) ₂ NLi | -78 | - | 103(48): 104(15): 105(7): 106(30) |
| 6 | 82 | H | (TMS) ₂ NLi | -15 | 120 | 103(37): 104(35): 105(28) |
| 7 | 82 | H | (TMS) ₂ NLi | -2 | 120 | 104(37): 105(63) |
| 8 | 83 | OMe | LDA | -2 | 120 | 108(50): 109(50) |
| 9 | 83 | OMe | (TMS) ₂ NLi | -15 | 120 | 107(67) : 109(33) |
| 10 | 83 | OMe | (TMS) ₂ NLi | -2 | 120 | 109(33): 111(67) |

En la reacción del monoacetal **82** con LDA a -2°C , (entrada 4), no se observa la presencia del aducto de Michael **103** entre los productos de reacción, siendo la quinona tetracíclica **105** el único producto aislado de la adición. Considerando las condiciones de la entrada 4 como las más adecuadas para la obtención del sistema tetracíclico (rendimiento del

50%), la reacción con el monoacetal **83** se ha llevado a cabo en las mismas condiciones (entrada **8**) y conduce a la quinona **109** con un rendimiento del 40%.

También se realizaron ensayos utilizando como base $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, (entradas 5-7 y 9-10). En la reacción con los acetales **82** y **83** hay que destacar la formación de los compuestos resultantes de la adición a través del oxígeno en la posición 6 del furoisoxazol, a los que se le asignan las estructuras **106** y **111**, respectivamente (entradas 5 y 10). Cuando la reacción del acetal **83** se lleva a cabo a mayor dilución, doble cantidad de THF, se obtiene, después de 5 días a -15°C , como único producto el compuesto **111**



La formación del compuesto **111**, al igual que la del **106** y **101**, puede explicarse por adición del enolato de litio a través del oxígeno al doble enlace conjugado del monoacetal de naftoquinona, con posterior eliminación del grupo sulfona.

Parece ser que las reacciones más concentradas conducen mayoritariamente al sistema tetracíclico y al aumentar la dilución se favorece la formación del compuesto furánico **111**, debido a que no sólo se varía la concentración del electrófilo y nucleófilo sino también la de la base, que juega un papel importante en la reacción de ciclación.

Así pues, podemos concluir que el curso de estas reacciones depende no sólo de la temperatura y el tiempo de reacción, sino también de la concentración y de la base utilizada.

El espectro de IR de los aductos de Michael **103** y **107** se caracteriza por la presencia de dos bandas de carbonilo, a 1810 cm^{-1} y 1695 cm^{-1} correspondientes al grupo $\text{C}=\text{O}$ lactónico y de la ciclohexenona respectivamente, además de las bandas del grupo sulfona hacia 1330 y 1140 cm^{-1} . En los espectro de $^1\text{H-RMN}$, recogidos en la tabla XXII, cabe destacar como señales características, un doblete de doblete hacia 4,1 ppm correspondiente al protón H-2' acoplado con los protones H-3', que aparecen como multipletes a 3,42-3,39 y 3,36 ppm; los singletes a 3,56 y 2,81 ppm para el aducto **103** y 3,48, 3,39 y 3,06 ppm para el aducto **107** se

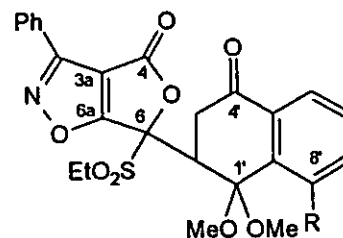


Tabla XXII. Datos de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ de los aductos de estructura:

| $^1\text{H-RMN}$ | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|------|-----------|-----------|-----------|------|------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|
| Nº | R | H-2' | H-3' | H-5' | H-6' | H-7' | H-8' | S- $\underline{\text{CH}}_2$ | $\underline{\text{CH}}_3$ | OCH_3 |
| 103 | H | 4,18 | 3,42-3,39 | 8,03-7,99 | 7,32-7,25 | * | 7,55-7,37 ^b | 3,03-2,84; 2,68-2,50 | 1,32 | 3,56; 2,81 |
| 107 | OMe | 4,11 | 3,36 | 7,66 | 7,40 | 6,93 | - | 3,06-2,94; 2,69-2,58 | 1,30 | 3,48; 3,39; 3,06 |

* Este protón aparece integrado junto al protón H-6'. ^b Este protón aparece integrado junto los protones del grupo fenilo.

| $^{13}\text{C-RMN}$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----|-------|------|------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|------|-------|------------------------------|---------------------------|
| Nº | R | C-1' | C-2' | C-3' | C-4' | C-4'a | C-5' | C-6' | C-7' | C-8' | C-8'a | C-3 | C-3a | C-4 | C-6 | C-6a | S- $\underline{\text{CH}}_2$ | $\underline{\text{CH}}_3$ |
| 103 | H | 97,4 | 40,2 | 37,6 | 194,6 | 132,9 ^c | 126,0 ^a | 132,1 ^b | 132,2 ^b | 127,5 ^a | 136,7 ^c | 155,5 | 114,9 | 157,0 | 94,4 | 186,7 | 42,7 | 5,3 |
| 107 | OMe | 101,4 | 40,9 | 37,1 | 195,1 | 135,4 | 117,5 | 132,0 | 120,4 | 156,3 | 124,0 | 157,0 | 114,8 | 158,2 | 94,7 | 187,4 | 42,9 | 5,3 |

^{a,b,c} La asignación de las señales puede estar intercambiada.

asignan a los metoxilos. En el espectro de ^{13}C -RMN (Tabla XXII) la señal a campo más bajo corresponde al carbonilo de la cetona a 195 ppm; el C=O lactónico se asigna a la señal a 157,0 ppm para el aducto 103 y 158,2 ppm para el 107, más apantallada que la correspondiente al C-6a que resuena hacia 187 ppm; la señal que aparece aproximadamente a 94 ppm corresponde al C-6 en ambos aductos y al C-1' se le asigna la señal que aparece a 97,4 ppm en el aducto 103 y a 101,4 ppm en el aducto 107. El C-2' resuena a 40 ppm en ambos compuestos.

No se han conseguido aislar los intermedios en los cuales no ha tenido lugar la aromatización completa, la asignación de las estructuras 104 y 108 se ha realizado en base al espectro de ^1H -RMN del bruto de reacción; así el singlete a 14,89 ppm que integra para un protón corresponde al hidroxilo quelado y el singlete a 3,07 ppm, cuya integral corresponde a seis protones se asigna a los metoxilos, ya que su desplazamiento químico está de acuerdo con el de un acetal dimetilico. En el intermedio 108 se asignan las señales a 14,01 ppm y a 3,07 ppm al hidroxilo quelado y a los metoxilos del acetal, respectivamente.

La estructura de las quinonas tetracíclicas 105 y 109 se determina en base a los datos espectroscópicos recogidos en las tablas XXV y XXVI. El espectro de IR de acuerdo con las estructuras propuestas, muestra dos bandas de carbonilo una a 1670 cm^{-1} que corresponde al C=O en posición 11 y otra a 1640 cm^{-1} para el C=O en C-4, quelado con el OH en posición 5. En el espectro de ^1H -RMN cabe destacar como datos más significativos las señales a 14,8 ppm correspondiente al hidroxilo quelado, y a 4,10 ppm para el tetraciclo 105 y a 4,04 y 3,99 ppm para el 109 que corresponden a los metoxilos.

El espectro de IR de los furoisoxazoles 106 y 111 presentan una banda a 3300 cm^{-1} correspondiente al OH, junto con la correspondiente al carbonilo a 1680 cm^{-1} . El espectro de ^1H -RMN (Tabla XXIII), además de los protones aromáticos, muestra un doblete de dobletes a 4,78 ppm asignable al protón H-2' acoplados con los protones H-3' que aparecen próximos a 3 ppm en ambos compuestos; el hidroxilo en posición 6 resuena a 5,60 ppm; los metoxilos se asignan a los singletes a 3,50 y 2,94 ppm en el aducto 106 y a 3,82, 3,38 y 3,23 ppm en el aducto 111. No se observan las señales asignables a los metilenos y metilos del grupo etilsulfonilo. Hay que destacar que el protón H-2' que resuena a 4,1 ppm en los aductos de Michael 103 y 107, se desplaza hacia campo más bajo en los furoisoxazoles 106 y 111 (4,78 ppm) por encontrarse sobre el carbono unido al oxígeno del furano. En el espectro de

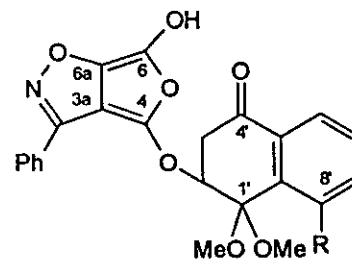


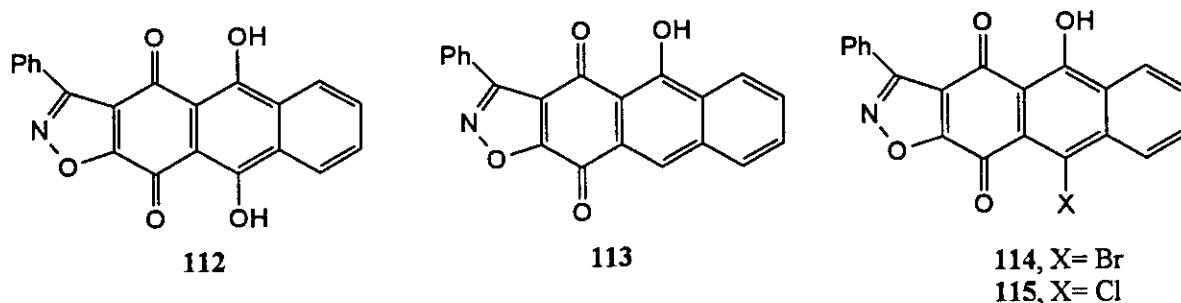
Tabla XXIII. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los aductos de estructura:

| N° | R | H-2' | H-3' | H-3' | H-5' | H-6' | H-7' | H-8' | OH | OCH ₃ | J _{3',2'} |
|-----|-----|------|------|------|-----------|-----------|------|-----------|------|------------------|--------------------|
| 106 | H | 4,78 | 3,22 | 2,89 | 8,07-8,04 | 7,60-7,40 | * | 7,68-7,65 | - | 3,50; 2,94 | 5,6; 2,0 |
| 111 | OMe | 4,77 | 3,04 | 3,04 | 7,80 | 7,56-7,50 | 7,18 | - | 5,60 | 3,82; 3,38; 3,23 | 5,1 |

* Este protón aparece integrado junto al protón H-6'.

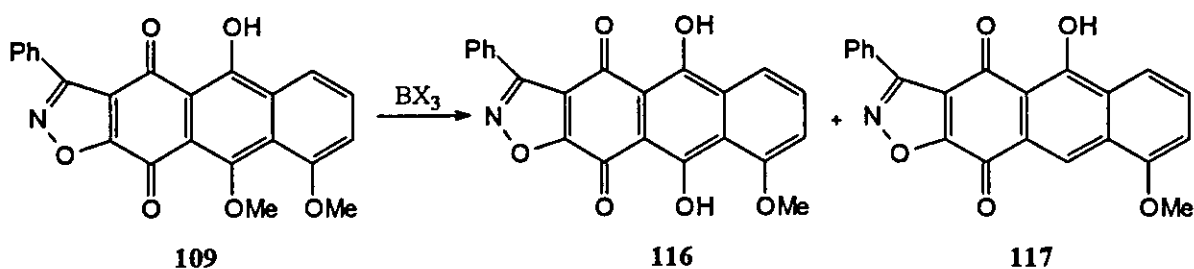
^{13}C -RMN del aducto **107** el C-2' resuena a 40,9 ppm y en el furoisoxazol **111** aparece a 54,8 ppm, por estar unido al oxígeno. De igual manera el C-6 que resuena a 94,7 en el aducto de Michael **107**, en el compuesto **111** se desplaza a la zona olefínica, 145,0 ppm, al formar parte de un anillo de furano.

La reacción de desmetilación de la 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxi-antro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**105**) con BBr_3 en condiciones similares a las empleadas para la metoxiquinona **100**, temperatura ambiente durante 1 hora, da lugar a una mezcla de los compuestos **112**, **113** y **114** en proporción 70:12:18. La cromatografía en columna nos permite aislar con un 40% de rendimiento la 3-fenil-5,10-dihidroxi-antro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**112**). La formación como productos minoritarios de la 3-fenil-5-hidroxi-antro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**113**) (11%) y la 3-fenil-5-hidroxi-10-bromo-antro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**114**) (17%), puede ser debida a un ataque nucleófilo del ión bromuro.



Para evitar la formación de productos secundarios se decidió cambiar de reactivo y utilizar BCl_3 , siguiendo un método similar al descrito por Keay y Rodrigo para la obtención de la daunomicinona²¹⁵. Sin embargo, los ensayos de desmetilación de la metoxiquinona **105**, con distintas proporciones de BCl_3 , a -78°C o temperatura ambiente, no conducen a un mejor rendimiento de la hidroxiquinona **112** y si a un notable aumento en la proporción de la quinona halogenada **115**, a pesar que el ion cloruro es un nucleófilo más débil que el bromuro.

El tratamiento de la 3-fenil-5-hidroxi-9,10-dimetoxi-antro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona **109** con BBr_3 en las condiciones indicadas en la tabla XXIV, conduce a la correspondiente quinona dihidroxilada **116** y a la quinona monohidroxilada **117**. Hay que señalar que no se detectó la formación de la quinona halogenada tal vez debido a que el metoxilo en posición 9 impide la sustitución por el bromo.



Sin embargo, en este caso el BCl_3 es el reactivo más conveniente para obtener la dihidroxiquinona 116, puesto que la reacción en las condiciones indicadas en la tabla XXIV permite su aislamiento con un 73% de rendimiento, sin que se observe la formación de la quinona halogenada en C-10.

Tabla XXIV. Reacciones de desmetilación de los compuestos tetracyclicos 105 y 109

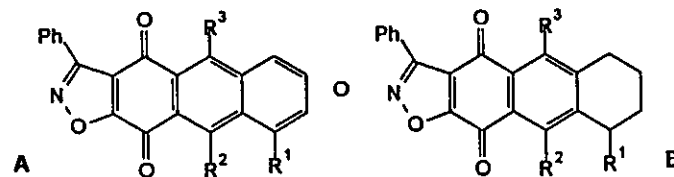
| Nº | Reac. | Eqv. | Temp. (°C) | Tiempo (min) | Proporción | |
|----|-------|---------|---------------|-----------------|------------|------------------------------|
| 1 | 105 | BBr_3 | 1,2 | 25 | 60 | 112 (70): 113 (12): 114 (18) |
| 2 | 105 | BCl_3 | 5 | 25 | 60 | 115 (100) |
| 3 | 105 | BCl_3 | 15 | -78 | 30 | 112 (49):105 (11) :115 (40) |
| 4 | 105 | BCl_3 | 15 | -78 | 45 | 112 (20) :115 (80) |
| 5 | 109 | BBr_3 | 1,2 | 25 | 120 | 116 (37):109 (48) :117 (15) |
| 6 | 109 | BBr_3 | 1,2 | 25 | 210 | 116 (78) :117 (22) |
| 7 | 109 | BCl_3 | 15 | -78 | 60 | 116 (80):109 (20) |

Los productos se caracterizan en base a sus datos espectroscópicos. La dihidroxiquinona 112 muestra en su espectro IR una sola banda de $C=O$ a 1630 cm^{-1} , lo que indica que los dos carbonilos de la molécula se encuentran formando enlaces de hidrógeno con los hidroxilos de las posiciones 5 y 10. Análogamente la dihidroxiquinona 116 presenta una única banda a 1620 cm^{-1} para los dos carbonilos. En el espectro 1H -RMN (Tabla XXV) aparecen dos sigletes asignables a hidroxilos quelados a 14,90 y 13,59 ppm en el compuesto 112 y a 15,00 y 14,03 ppm en el 116; en el espectro de este último además aparece una señal a 4,10 ppm asignada al metoxilo en posición 9. El espectro de ^{13}C -RMN (Tabla XXVI) presenta

dos carbonos cuaternarios a 186,5 y 184,9 ppm que se asignan a los carbonilos quinónicos C-4 y C-11. Las señales a 159,9 y 157,6 corresponderán a los carbonos 5 y 10 que soportan los hidroxilos. En el espectro de masas de ambos compuestos el ion de máxima intensidad corresponde al ion molecular a m/z 357 y 387 para el compuesto 112 y el 116, respectivamente.

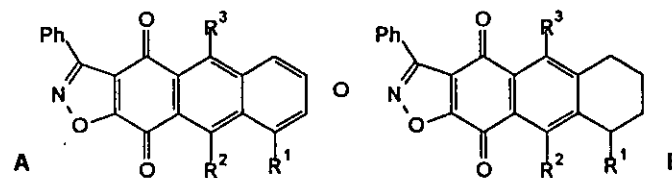
Las 5-hidroxiquinonas 113 y 117 muestran en sus espectros de IR dos bandas de C=O, una a 1680 cm^{-1} correspondiente al carbonilo C-11 y otra a 1630 ó 1620 cm^{-1} para el carbonilo en C-4, quelado con el hidroxilo en posición 5. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Tabla XXV) del tetraciclo 113 presenta como señales más características un singlete a campo bajo, 14,04 ppm, correspondiente al hidroxilo en posición 5 y un singlete en la zona aromática asignable al protón H-10 (8,28 ppm). Así mismo, el hidroxilo en C-5 del compuesto 117 resuena como singlete a 14,04 ppm; al igual que para el compuesto 113, el protón H-10 aparece como un singlete a 8,78 ppm. Los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla XXVI) de ambos compuestos son semejantes, presentando las diferencias más significativas en los desplazamientos correspondientes al C-9 y C-10, que aparecen a 125,3 y 130,1 ppm en el espectro de 113 y a 157,9 y 110,3 ppm en el de la 9-metoxiquinona 117.

El espectro IR del compuesto bromado 114 muestra dos bandas de C=O, una a 1680 cm^{-1} correspondiente al carbonilo en C-11 y otra a 1640 cm^{-1} asignada al carbonilo en C-4. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Tabla XXV) las señales correspondientes a los 4 protones del anillo "D" aparecen como dobletes o tripletes, mientras que en las otras quinonas tetracíclicas aparecen como multipletes; y como dato de identificación la señal del hidroxilo situada a campo bajo (14,99 ppm). El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla XXVI) presenta la señal del C-4 a 183,3 ppm por estar quelado con OH y la del C-11 a campo más alto a 171,7 ppm. La señal a 164,6 ppm se asigna al carbono C-5 que soporta el hidroxilo, mientras que la del C-10 está situada a campo más alto (129,0 ppm), debido al efecto apantallante del bromo. El espectro de masas muestra un pico molecular a m/z 421-419, que pone de manifiesto la presencia de un átomo de bromo. Los datos espectroscópicos de la 3-fenil-5-hidroxi-10-cloro-antr[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (115) son semejantes a los del compuesto bromado 114. Presenta un espectro IR con dos bandas de carbonilo una a 1680 cm^{-1} y otra a 1640 cm^{-1} . El espectro de masas contiene un pico molecular a m/z 377 (13%) y 375 (32%), debido a la presencia de un átomo de cloro en la molécula.

Tabla XXV. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los tetraciclos de estructura:

| Nº | R ¹ | R ² | R ³ | OH | H-9 | H-8 | H-7 | H-6 | OMe |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|-------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------|
| 105 | H | OMe | OH | 14,88 | 8,39-8,37 | 7,83-7,78 | 7,83-7,78 | 8,56-8,54 | 4,10 |
| 109 | OMe | OMe | OH | 14,85 | - | 7,20 | 7,69 | 8,18 | 4,04; 3,99 |
| 112 | H | OH | OH | 14,90; 13,59 | 8,41-8,37 | 7,85-7,82 | 7,85-7,82 | 8,41-8,37 | - |
| 113 | H | H | OH | 14,04 | 7,96 | 7,76-7,67 | 7,76-7,67 | 8,48 | - |
| A 114 | H | Br | OH | 14,99 | 8,59 | 7,77 | 7,86 | 8,75 | - |
| 115 | H | Cl | OH | 14,95 | 8,66-8,55 | 7,91-7,74 | 7,91-7,74 | 8,66-8,55 | - |
| 116 | OMe | OH | OH | 15,00; 14,03 | - | 7,39 | 7,81 | 8,11-8,04 | 4,10 |
| 117 | OMe | H | OH | 14,04 | - | 7,09 | 7,64 | 8,05 | 4,04 |
| 119 | H | OMe | OH | 13,33 | 2,79-2,75 | 1,81-1,77 | 1,81-1,77 | 2,79-2,75 | 3,86 |
| 120 | OH | OMe | OH | 13,30 | 5,06-5,04 | 2,09-2,04; 1,90-1,80 | 1,90-1,80 | 2,98-2,90; 2,60-2,53 | 3,99 |
| 121 | H | OH | OH | 13,57; 13,11 | 2,76-2,74 | 1,82-1,79 | 1,82-1,79 | 2,76-2,74 | - |
| 125 | OH | OH | OH | 13,39; 13,20 | 5,13-5,09 | 3,11-2,89 | 2,64-2,54 ^a | 2,11-2,05 ^a | - |
| B 126 ^a | H | OH | OH | 13,42; 12,99 | 6,93 ^a | 6,38 ^a | 2,98-2,88 ^b | 2,78-2,73 ^b | - |
| 127 | OMe | OMe | OH | 13,36 | 5,56 | 3,20-3,06 | 2,67-1,82; 2,91 | 2,67-1,82 | 4,05; 3,93 |
| 128 | OH | OH | OMe | 13,38 | 5,56 | 3,22-3,09 | 2,65-2,50 ^a | 2,41-2,31 ^a | 4,06 |
| 129 | OMe | OH | OH | 13,48; 13,21 | 4,62 | 3,14-3,00 | 2,54-2,44 | 2,40-2,24 | 3,54 |

^a Este compuesto presenta un doble enlace carbono-carbono en posición 8.

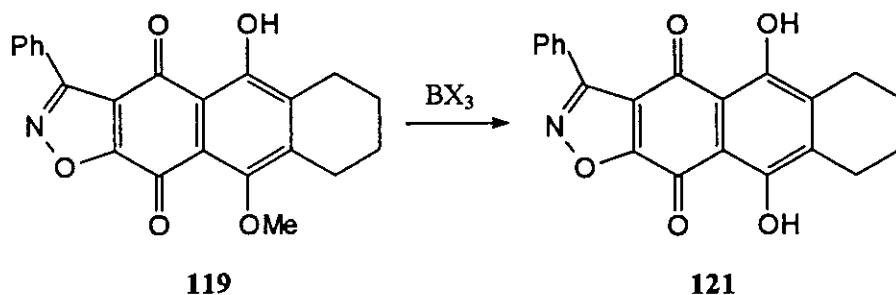
Tabla XXVI. Datos de ^{13}C -RMN de los tetraciclos de estructura:

| Nº | C-4 | C-11 | C-11a | C-10 | C-5 | C-3 | C-9a | C-8 | C-7 | C-5a | C-9 | C-6 | C-10a | C-3a | C-4a |
|-------|--------------------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 105 | 183,8 | 171,1 | 167,4 | 162,1 | 160,9 | 156,2 | 133,2 ^a | 132,0 ^e | 130,9 ^e | 130,2 ^a | 125,5 ^d | 125,4 ^d | 119,1 ^b | 117,7 ^b | 109,1 |
| 109 | 183,6 | 170,9 | 162,5 | 161,4 ^e | 160,8 | 157,8 | 132,6 | 117,8 | 131,7 | 123,8 | 159,5 ^e | 113,3 | 118,4 ^b | 113,1 ^b | 109,4 |
| A 112 | 186,5 ^a | 184,9 ^a | 160,8 | 159,9 ^e | 157,6 ^e | 158,3 | 133,7 ^b | 134,9 ^d | 134,4 ^d | 133,2 ^b | 127,2 ^e | 127,1 ^e | 119,5 ^f | 117,2 ^f | 108,4 |
| 113 | 184,2 | 174,5 | 172,3 | 130,1 | 164,1 | 161,2 | 135,7 | 131,7 ^a | 130,8 ^a | 128,7 ^b | 125,3 | 123,6 | 128,3 ^b | 120,5 | 109,4 |
| 114 | 183,3 | 171,7 | 166,8 | 129,0 | 164,6 | 160,9 | 136,3 ^a | 132,9 ^b | 131,4 ^b | 130,2 ^a | 130,7 | 125,3 | 121,3 | 118,7 | 110,9 |
| 115 | 183,4 | 171,3 | 168,1 | 128,2 | 164,0 | 160,9 | 135,0 | 132,7 ^a | 130,7 ^a | 129,1 ^b | 127,8 | 125,4 | 123,7 ^b | 118,7 | 110,1 |
| 117 | 184,2 | 175,0 | 172,2 | 110,3 | 163,3 | 161,2 | 129,8 ^a | 118,0 | 131,0 | 129,0 ^a | 157,9 | 116,9 | 128,2 | 120,3 | 109,6 |
| 119 | 184,5 | 171,6 | 166,8 | 159,3 | 160,7 | 155,0 | 144,4 | 21,5 ^c | 21,2 ^c | 139,7 | 24,1 ^d | 23,7 ^d | 119,5 ^b | 118,1 ^b | 112,1 |
| B 120 | 184,6 | 171,2 | 166,7 | 159,3 | 160,7 | 155,4 | 143,6 ^a | 29,7 | 24,0 | 140,8 ^a | 62,6 | 16,4 | 119,9 ^b | 118,1 ^b | 113,3 |
| 121 | 180,6 | 173,0 | 166,2 | 161,8 ^a | 160,8 ^a | 161,0 | 143,1 ^b | 21,2 ^c | 21,1 ^c | 140,2 ^b | 23,8 ^d | 23,3 ^d | 109,9 ^e | 119,7 | 109,2 ^e |

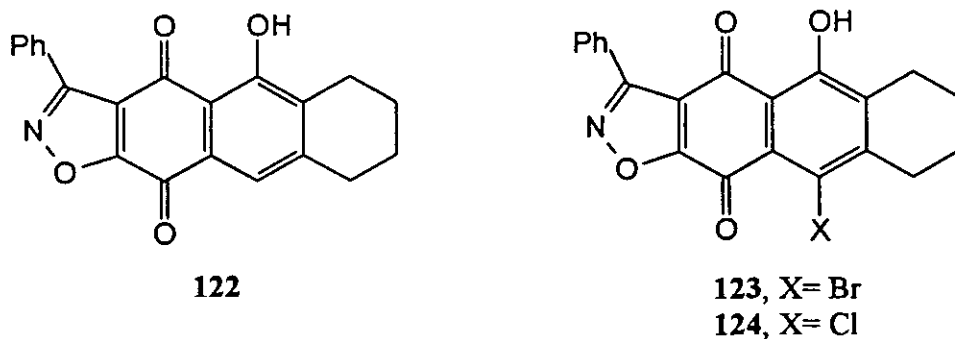
^{a,b,c,d,e,f} La asignación de las señales puede estar intercambiada.

singlete a 3,86 ppm para la quinona **119** y a 3,99 ppm para su 9-hidroxiderivado **120**; a campo alto resuenan como multipletes los protones del anillo saturado; ambos espectros se diferencian en el desplazamiento de los protones H-9, que resuenan como multiplete a 2,79-2,75 ppm (2H) para el compuesto **119** y 5,06-5,04 ppm (1H) para el compuesto **120**. En el espectro de ^{13}C -RMN (Tabla XXVI) de ambos compuestos los carbonilos quinónicos aparecen a 184 y 171 ppm y el C-11a a 166,8 ppm. Las señales del C-9a y C-5a, 144 y 140 ppm, se desplazan a campo bajo con respecto a la de los compuestos con el anillo "A" aromático. En el espectro del tetraciclo **120** el C-9 se encuentra a campo más bajo debido a que soporta el OH.

El tratamiento de la 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahydroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**119**) con BBr_3 durante 2 horas conduce a la 3-fenil-5,10-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**121**) con un 80% de rendimiento. Siendo éste, el método más conveniente para la preparación de la dihidroquinona **121**. En el espectro de ^1H -RMN del bruto de reacción pueden observarse trazas de los 10-desoxi derivados **122** y **123**.



También se han realizado ensayos de desmetilación de la metoxiquinona **119** con BCl_3 , utilizando diferentes cantidades de reactivo y distintas temperaturas. Como puede observarse en la tabla XXVI la reacción con BCl_3 es más lenta y en general conduce a mezclas más complejas en las que se pueden identificar el desoxiderivado **122**, la cloroquinona **124** y el tetraciclo totalmente aromatizado **112**.



El compuesto **121** se caracteriza en base a sus datos espectroscópicos. El espectro IR sólo presenta una banda de C=O a 1620 cm^{-1} , por estar los dos carbonilos en posición 4 y 11 quelados. El espectro $^1\text{H-RMN}$ (Tabla XXV) muestra dos singletes a campo bajo, 13,57 y 13,11 ppm, asignables a los hidroxilos, hay que de destacar que resuenan a campo más alto que las correspondientes a los sistemas tetracíclicos que presentan el anillo "A" aromático.

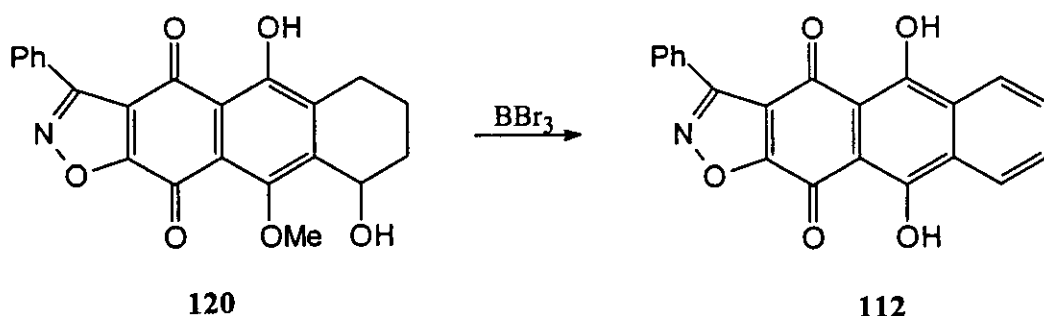
La bromoquinona **123** se ha identificado en base a la señal a 12,68 ppm asignada al hidroxilo quelado. Su análogo clorado **124** se caracteriza por el singlete observado a 12,66 ppm. La quinona **122** presenta dos singletes, uno a campo bajo, 12,88 ppm, que corresponde al OH y otro a 8,98 ppm asignado al H-10.

Tabla XXVI. Reacción de desmetilación de los compuestos tetracíclicos **119** y **120**.

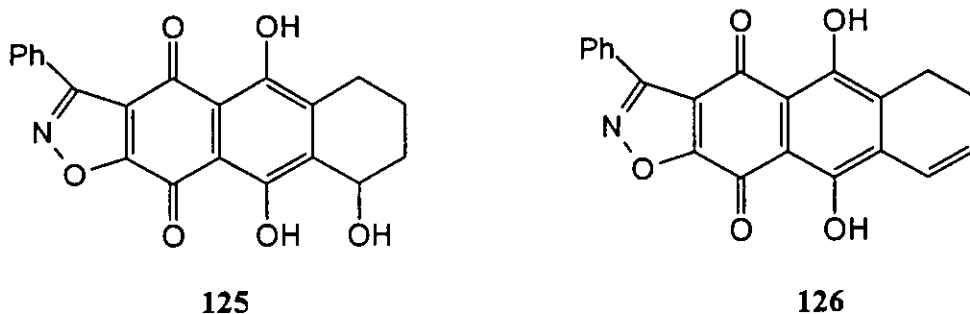
| Nº | Reac. | Eqv. | t(min) | Proporción | |
|-----|------------------|------|--------|---|---------------------|
| 119 | BBr_3^a | 1,2 | 120 | 121 (97): | 122+123 (3) |
| 119 | BCl_3^a | 2 | 60 | 121 (44):119 (56) | |
| 119 | BCl_3^a | 2 | 180 | 121 (56):119 (44) | |
| 119 | BCl_3^a | 5 | 180 | 121 (62):119 (12):112 (10):122 (10):124 (4) | |
| 120 | BBr_3^a | 1,2 | 60 | 112 (100) | |
| 120 | BBr_3^b | 1,2 | 60 | 125 (21) | :112 (63): 126 (16) |
| 120 | BCl_3^c | 15 | 30 | 125 (40):120 (60) | |
| 120 | BCl_3^c | 15 | 60 | 125 (50):120+127 (33):128 (17) | |
| 120 | BCl_3^c | 15 | 120 | 125 (12):120+127 (34):112 (28):128 (18):129 (8) | |
| 120 | BCl_3^c | 20 | 45 | 125 (50): 120 (50) | |
| 120 | BCl_3^c | 20 | 60 | 125+128 (55):120 (35):112 (4):129 (6) | |

^a Reacción a 25°C . ^b Reacción a -5°C . ^c Reacción a -78°C .

La desmetilación de la 3-fenil-5,9-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahydroantro [2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**120**) se ensayó en primer lugar utilizando BBr_3 , variando la temperatura y el tiempo de reacción (Tabla XXVI).



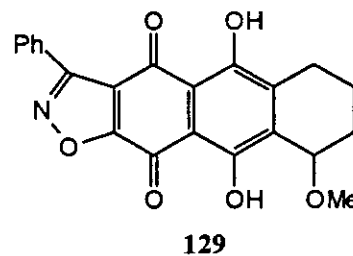
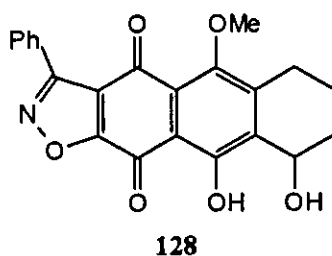
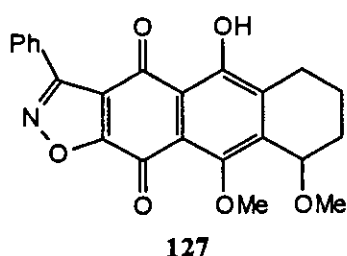
La presencia del OH facilita la aromatización del anillo "A", que conduce cuantitativamente a la formación de la dihidroxiquinona **112**, cuando se utilizan condiciones enérgicas. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a -5°C , se obtienen una mezcla de la que pueden aislarse junto con el tetraciclo completamente aromatizado **112**, un 14% de la correspondiente dihidroxiquinona **125** y un 13% del compuesto olefínico **126**. La eliminación del grupo hidroxilo en C-9 en el compuesto **125** origina la quinona **126**. La formación del compuesto **126** indica que en la primera fase de la reacción tiene lugar la desmetilación, a continuación se produce la deshidratación y por último la aromatización.



Las reacciones de desmetilación con BCl_3 se han llevado a cabo a -78°C , utilizando diferentes cantidades de reactivo y diversos tiempos de reacción, según se muestra en la tabla XXVI. Cuando se utiliza 15 equivalentes de reactivo durante 30 minutos, se obtiene un bruto de reacción que contiene un 60% de la metoxiquinona **120** sin reaccionar y un 40% de la correspondiente trihidroxiquinona **125**. Al aumentar el tiempo de reacción se obtienen mezclas complejas que contienen además de las quinonas **120** y **125**, productos resultantes de la metilación de los hidroxilos en posición 9 (**127** y **129**) ó 5 (**128**).

Por otra parte, cuando la proporción de BCl_3 utilizada es de 20 equivalentes, después de 45 minutos se obtiene una mezcla que contiene la metoxiquinona **120** y el correspondiente

compuesto desmetilado **125** en igual proporción. Al aumentar el tiempo de reacción a 1 hora disminuye la proporción de la quinona de partida y aumenta la del compuesto **125**, aunque se aíslan nuevamente los productos secundarios **127**, **128** y **129**.



Los compuestos **127**, **128** y **129** se caracterizan en base a sus datos espectroscópicos (Tablas XXVI y XXVII). El espectro de IR de los compuestos **127** y **128** presenta dos bandas de lactonas una a 1670 cm^{-1} y otra a 1640 cm^{-1} , sin embargo el compuesto **129** muestra una única banda a 1625 cm^{-1} al tener los dos carbonilos quelados. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ del **127** presenta un singlete a 13,36 ppm correspondiente al OH y otro dos a 4,05 y 3,93 ppm asignados a los metoxilos; el protón H-9 aparece como multiplete a 5,56 ppm. El hidroxilo quelado del compuesto **128** resuena a 13,38 ppm y el metoxilo a 4,09 ppm; al igual que en el compuesto **127** el protón H-9 se presenta como un multiplete a 5,56 ppm. La quinona **129** presenta en su estructura dos OH quelados ya que en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ pueden observarse dos señales a campo bajo (13,48 y a 13,21 ppm); el protón H-9 resuena como multiplete a 4,62 ppm por estar unido al carbono que soporta el metoxilo, el cual aparece como singlete a campo más alto (3,54 ppm) que lo observado para los compuestos **127** y **128**.

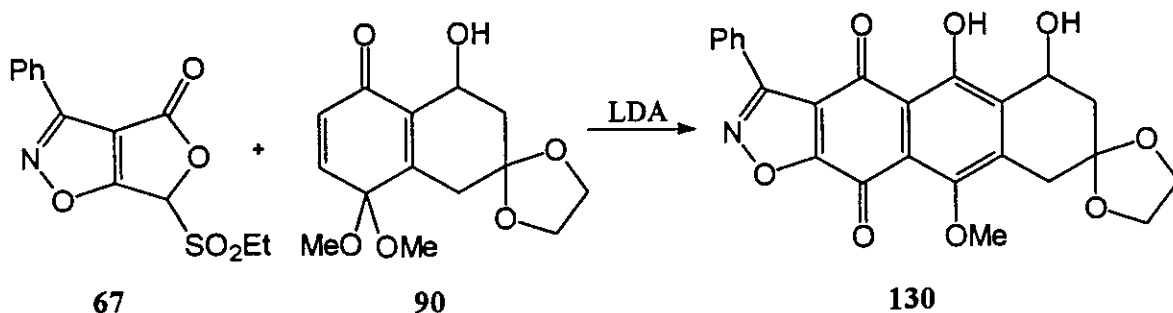
De todas las condiciones ensayadas para la desmetilación de la metoxiquinona **120**, los mejores resultados se obtienen con 15 ó 20 equivalentes de BCl_3 y un tiempo de reacción de 30 ó 45 minutos.

4.- Adición a 6,6-etilendioxi-8-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona (**90**)

Finalmente, se ha llevado a cabo la adición del anión correspondiente al isoxazol **67**, al acetal **90**, elegido como sintón "AB" para la preparación de análogos heterocíclicos de daunomicinona, ya que el hidroxilo en C-8 y el carbonilo en C-6, protegido como etilendioxi

acetal, se presentan como sustituyentes muy adecuados para conseguir la funcionalización característica del anillo "A" del tetraciclo.

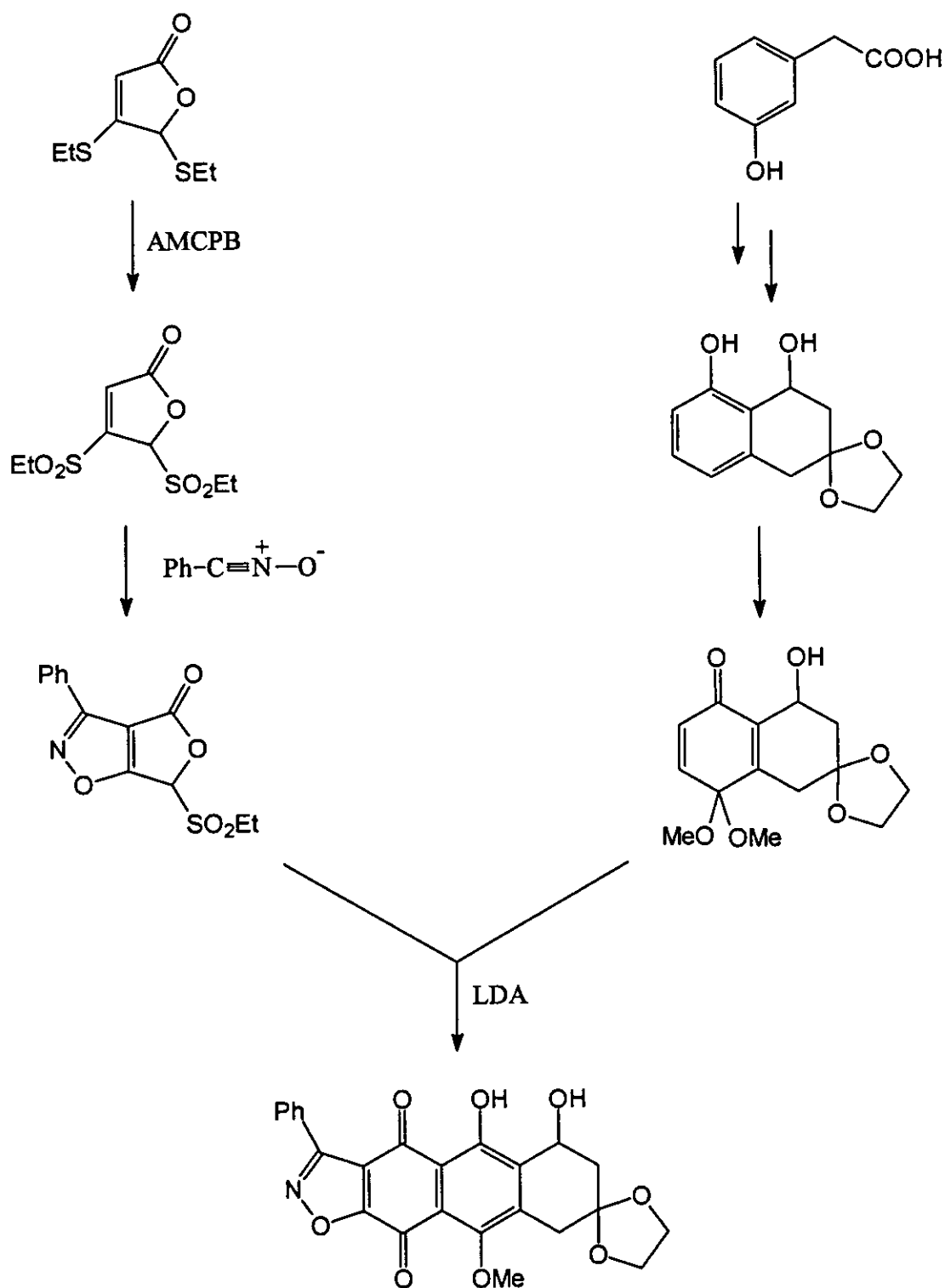
La adición del anión generado a partir del isoxazol **67**, con LDA como base, al monoacetal funcionalizado de tetrahidronaftoquinona **90** a -2°C durante 5 días, conduce al tetraciclo **130** con un rendimiento del 51%.



Los datos espectroscópicos del tetraciclo **130** confirma la estructura propuesta. Así, el espectro de IR muestra una banda a 3460 cm^{-1} correspondiente al hidroxilo en C-6, dos bandas de carbonilo a 1675 y 1640 cm^{-1} asignables al C=O en posición 11 y 4 respectivamente, además de las asignables al doble enlace C=C a 1590 cm^{-1} y al C=N a 1570 cm^{-1} . En el espectro de ^1H -RMN, se observa un singlete a 13,58 ppm correspondiente al hidroxilo quelado en C-5, mientras que el OH en C-6 aparece a 3,94 ppm como un doblete ($J=7,3\text{ Hz}$); a 5,32-5,28 ppm resuena como multiplete el protón H-6, que aparece a campo bajo por estar unido al carbono que soporta un hidroxilo. Los CH_2 del grupo etilendioxi se asignan a la señal a 4,12-4,01 ppm y el metoxilo al singlete a 3,87 ppm. A campo alto resuenan los protones en C-7 y C-9. El espectro de ^{13}C -RMN muestra la señal correspondiente al C-4 a 184,5 ppm y la del C-11 a 172,1 ppm; el C-11a aparece a 166,5 ppm; El carbono acetálico resuena a 107,3 ppm y el correspondiente al C-6 a 61,2 ppm por estar unido al hidroxilo.

Los resultados que se detallan en este capítulo indican que utilizando como producto de partida el 6-etilsulfonil-3-fenilfuro[2,3-*d*]isoxazol **67**, obtenido por adición 1,3-dipolar a partir de la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)furanona **12**, se puede preparar regioselectivamente la 8,8-etilendioxi-3-fenil-5,6-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona (**130**) por reacción de adición de Michael y posterior ciclación.

La preparación de la antraisoxazolona **130** constituye la primera síntesis formal de una heteroantracilinona no natural en la cual se ha sustituido el anillo bencénico "D" por un anillo heterocíclico de isoxazol. Puesto que, mediante etapas ya estudiadas para casos similares, que



transcurren con buenos rendimientos, se puede sintetizar un derivado heterocíclico análogo de daunomicinona. Así, se ha conseguido en diversas antraciclínonas la funcionalización del anillo "A" mediante la hidrólisis del acetal, adición de etinilmagnesio, seguida de una hidratación del alcohol acetilénico y por último una reacción de desmetilación.

La nueva vía de síntesis descrita, que utiliza como etapas clave una cicloadición 1,3-dipolar y una adición de Michael regioselectivas, puede permitir la preparación de otras heteroantraciclínonas empleando otros 1,3-dipolos para la construcción del anillo "D".

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en un microscopio Kofler marca Reichert y tanto éstos como los puntos de ebullición están sin corregir.

Los análisis elementales se efectuaron en la Unidad Estructural de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica del C.S.I.C, con analizadores Perkin-Elmer modelo 240 C y Hereaus modelo CHN-O-Rapid.

Los espectro de IR se han registrado en las fases indicadas en cada caso, en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 681. Las bandas de absorción se expresan en ν cm^{-1} .

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker WP-80 (20 MHz en ^{13}C), Varian EM-390 (90 Mhz en ^1H), Bruker WP-200 (200 MHz en ^1H y 50 MHz en ^{13}C), Varian Gemini (200 MHz en ^1H y 50 MHz en ^{13}C), Varian XL-300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C) y Varian Unity-500 (500 MHz en ^1H y 125 Mhz en ^{13}C). Se utilizó como disolvente Cl_3CD , salvo en los casos que se indique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento se expresan en Hz.

Los espectros de masas se han registrado por inyección directa de la muestra en un espectrómetro de masas de baja resolución VG 12-250 usando la técnica de impacto electrónico con una energía de ionización de 70 eV. Los datos obtenidos se expresan en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas en % respecto al pico base considerado como 100 %.

Para la cromatografía en capa fina analítica se ha utilizado cromatofolios de gel de sílice Merck-60 F₂₅₄ con soporte de aluminio en capas de 0,2 mm de espesor. Para la cromatografía en placa preparativa se utilizó gel de sílice Merck-60 F₂₅₄ con yeso en capas de 2 mm de espesor. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Merck-60 (70-230 Mesh) y para la cromatografía en columna corta a presión (flash) se utilizó gel de sílice Merck-60 (230-400 Mesh).

CAPITULO I

**SINTESIS DE 2(5*H*)-FURANONAS SUSTITUIDAS EN POSICION 5
POR GRUPOS QUE CONTIENEN AZUFRE**

1.- Síntesis de tioéteres

5-Etiltio-2(5H)-furanona (3)

A una disolución de trifluoruro de boro eterato (2,5 ml, 20 mmol) en diclorometano (15 ml) se añade una disolución de 5-metoxi-2(5H)-furanona (1) (1,14 g, 10 mmol) y etanotiol (0,7 ml, 10 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se calienta a reflujo durante 25 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico y, a continuación, con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnesio anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (Éter de petróleo-acetato de etilo, 5:1), aislándose 1 g (70%) de la 2(5H)-furanona 3⁴⁴.

Espectro IR (liq.) 1790, 1760 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,41 (dd, 1H, H-4, J_{4,5}=1,7, J_{4,3}=5,6); 6,21 (dd, 1H, H-3, J_{3,5}=2,0); 6,11 (dd, 1H, H-5); 2,70 (c, 2H, S-CH₂-CH₃, J=7,0); 1,34 (t, 3H, S-CH₂-CH₃).

Espectro ¹³C-RMN 171,5 (C-2); 153,3 (C-4); 122,1 (C-3); 85,4 (C-5); 24,2 (S-CH₂-CH₃); 14,7 (S-CH₂-CH₃).

5-Feniltio-2(5H)-furanona (4)

Se sigue el procedimiento anterior, utilizando tiofenol (1 ml, 10 mmol) como reactivo y calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. El producto bruto se recristaliza de ciclohexano (p.f. 49-51°C), obteniéndose 1,33 g (70%) de la 2(5H)-furanona 4⁴⁵.

Espectro IR (KBr) 1785, 1755 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,54-7,50 (m, 2H, arom.); 7,36 (dd, 1H, H-4, J_{4,3}=5,6, J_{4,5}=1,8); 7,35-7,31 (m, 3H, arom.); 6,21 (t, 1H, H-5, J_{5,4}=J_{5,3}=1,8); 6,03 (dd, 1H, H-3).

Espectro ¹³C-RMN 171,4 (C-2); 152,7 (C-4); 134,4, 129,3, 129,2, 129,0 (arom.); 122,7 (C-3); 87,1 (C-5).

4-Bromo-5-feniltio-2(5H)-furanona (5)

A una disolución de trifluoruro de boro eterato (2,5 ml, 20 mmol) en diclorometano (15 ml) se añade una disolución de 4-bromo-5-metoxi-2-(5H)-furanona (2) (1,92 g, 10 mmol) y tiofenol (1,5 ml, 15 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se calienta a reflujo durante 36 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico y, a continuación, con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (Éter de petróleo-acetato de etilo, 4:1), obteniéndose 1,9 g (70%) de la 2(5H)-furanona 5.

P.f. 72°C. (Ciclohexano).

Análisis

Calculado para C₁₀H₇BrO₂S C, 44,11; H, 2,57; Br, 29,78; S, 11,76

Encontrado C, 43,99; H, 2,35; Br, 29,47; S, 11,54

Espectro IR (nujol) 1760 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,58-7,54 (m, 2H, arom.); 7,45-7,31 (m, 3H, arom.); 6,11 (d, 1H, H-5 ó H-3, J_{3,5}=1,6); 6,08 (d, 1H, H-5 ó H-3).

Espectro ¹³C-RMN 168,2 (C-2); 147,2 (C-4); 135,5, 129,9, 129,1, 126,4 (arom.); 123,4 (C-3); 89,5 (C-5).

Espectro de masas m/z 272-270 (M⁺, 20); 191; 163-161 (100); 109; 77.

4,5-Dietiltio-2(5H)-furanona (6)

A una disolución de trifluoruro de boro eterato (2,5 ml, 20 mmol) en diclorometano (15 ml) se añade una disolución de 4-bromo-5-metoxi-2(5H)-furanona (2) (1,92 g, 10 mmol) y etanotiol (1,3 ml, 17 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se calienta a reflujo durante 40 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico y, a continuación, con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se cromatografía en columna sobre gel de sílice (Éter de petróleo-acetato de etilo, 5:1), obteniéndose 1,4 g (60%) de 2(5H)-furanona ⁶¹.

Espectro IR (liq.) 1790, 1750 (C=O); 1565 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 5,98 (d, 1H, H-3, J_{3,5}=1,0); 5,77 (d, 1H, H-5); 2,95 (c, 2H, S-CH₂-CH₃); 2,68 (c, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,40 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,0); 1,27 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,0).

Espectro ¹³C-RMN 170,9 (C-2); 154,8 (C-4); 111,3 (C-3); 86,7 (C-5); 28,2, 24,5 (S-CH₂-CH₃); 15,6, 14,0 (S-CH₂-CH₃).

2.- Síntesis de sulfóxidos

A una disolución de la 2(5H)-furanona 3 o 4 (3 mmol) en diclorometano (30 ml), enfriada a -5°C, se adiciona gota a gota, lentamente, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (520 mg, 3 mmol) en diclorometano (20 ml) La reacción se mantiene a -5°C durante el tiempo indicado en cada caso. Se añade diclorometano (20 ml), se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10 % y con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

5-Etilsufinil-2(5H)-furanona (7)

La reacción de oxidación de la 2(5H)-furanona 3 se mantiene a -5°C durante 30 minutos. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo 2:1), aislándose 315 mg (65%) de la 2(5H)-furanona 7 como mezcla de diastereoisómeros en proporción 50:50⁶¹.

| | |
|-----------------------------------|---|
| <i>Espectro IR (liq.)</i> | 1785, 1750 (C=O); 1600 (C=C); 1100, 1060 (SO). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,89 (dd, 0,5H, H-4, 7a , $J_{4,5}=1,7$, $J_{4,3}=5,8$); 7,60 (dd, 0,5H, H-4, 7b , $J_{4,5}=1,6$, $J_{4,3}=5,7$); 6,48 (dd, 0,5H, H-3, 7a , $J_{3,5}=1,7$); 6,45 (d, 0,5H, H-3, 7b); 5,61 (t, 0,5H, H-5, 7b); 5,82 (t, 0,5H, H-5, 7a); 3,24-2,84 (m, 1H, S-CH ₂ -CH ₃ , 7a , 7b); 1,48 (t, 3H, S-CH ₂ -CH ₃ , 7a , 7b). |

5-Fenilsulfinil-2(5H)-furanona (**8**)

La reacción de oxidación de la 2(5H)-furanona **4** se mantiene a -5°C durante 30 minutos. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo, 2:1), aislándose 500 mg (80%) de la 2(5H)-furanona **8** (p.f. 78-86°C), mezcla de diastereoisómeros en proporción 50:50⁴⁵.

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Espectro IR (KBr)</i> | 1780, 1745 (C=O); 1590 (C=C); 1040 (SO). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,71-7,60 (m, 2H, arom.); 7,64-7,54 (m, 3H, arom.); 7,52 (dd, 0,5H, H-4, 8b , $J_{4,3}=5,7$, $J_{4,5}=1,5$); 7,31 (dd, 0,5H, H-4, 8a , $J_{4,3}=5,8$, $J_{4,5}=1,7$); 6,45 (dd, 0,5H, H-3, 8a); 6,14 (dd, 0,5H, H-3, 8b); 6,00 (t, 1H, H-5, 8b , $J_{5,3}=J_{5,4}=1,5$); 5,72 (t, 0,5H, H-5, 8a , $J_{5,4}=J_{5,3}=1,7$). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 170,0 (C-2, 8a); 169,8 (C-2, 8b); 148,4 (C-4, 8a); 147,1 (C-4, 8b); 138,6, 137,2, 132,2, 132,1, 129,4, 129,0, 124,6, 124,2 (arom.); 125,3 (C-3, 8a); 125,1 (C-3, 8b); 96,5 (C-5, 8b); 96,3 (C-5, 8a). |

3.- Síntesis de sulfonas

A una disolución de la 2(5H)-furanona **3-6** (3 mmol) en diclorometano (30 ml), enfriada a -5°C, se añade gota a gota una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (1,22 g, 6 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante el

tiempo indicado en cada caso. Se añade diclorometano (30 ml), se lava sucesivamente con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y, a continuación, con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a sequedad.

5-Etilsulfonil-2(5H)-furanona (9)

La reacción de oxidación de la 2(5H)-furanona **3** se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo aceitoso se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo, 4:1), obteniéndose 420 mg (80%) de la sulfona **9**⁶¹.

Espectro IR (liq.) 1800 (C=O); 1600 (C=C); 1330, 1150 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,60 (dd, 1H, H-4, J_{4,5}=1,0, J_{4,3}=6,0); 6,50 (dd, 1H, H-3, J_{3,5}=1,0); 5,85 (dd, 1H, H-5); 3,20 (c, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,5 (t, 3H, S-CH₂-CH₃).

Espectro ¹³C-RMN 169,5 (C-2); 145,6 (C-4); 126,4 (C-3); 90,5 (C-5); 46,6 (S-CH₂-CH₃); 6,2 (S-CH₂-CH₃).

5-Fenilsulfonil-2(5H)-furanona (10)

La reacción de oxidación de la 2(5H)-furanona **4** se mantiene a temperatura ambiente durante 9 horas. El producto bruto se recristaliza de benceno-hexano (p.f. 120-121°C), obteniéndose 535 mg (80%) de la sulfona **10**⁴⁵.

Espectro IR (KBr) 1795 (C=O); 1595 (C=C); 1310, 1145 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,95-7,91 (m, 2H, arom.); 7,79-7,70 (m, 1H, arom.); 7,64 (dd, 1H, H-4, J_{4,3}=5,7, J_{4,5}=1,8); 7,64-7,56 (m, 2H, arom.); 6,35 (dd, 1H, H-3, J_{3,5}=1,8); 5,87 (t, 1H, H-5, J_{5,3}=J_{5,4}=1,8).

Espectro ¹³C-RMN 169,5 (C-2); 146,5 (C-4); 135,1, 134,4, 129,6, 129,3 (arom.); 126,1 (C-3); 93,2 (C-5).

4-Bromo-5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona (11)

La reacción de oxidación de la 2(5H)-furanona 5 se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 2:1), obteniéndose 360 mg (40%) de la sulfona 11.

P. f. 115°C. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para C₁₀H₇BrO₄S C, 39,62; H, 2,33; S, 10,58; Br, 26,36.

Encontrado C, 39,38; H, 2,05; S, 10,30; Br, 27,02.

Espectro IR (KBr) 1785 (C=O); 1590 (C=C); 1330, 1170 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,93-7,88 (m, 2H, arom.); 7,70-7,51 (m, 3H, arom.); 6,39 (d, 1H, H-3, J_{3,5}=1,4); 5,68 (d, 1H, H-5).

Espectro ¹³C-RMN 167,0 (C-2); 140,3 (C-4); 135,4, 129,9, 129,7, 129,4 (arom.); 126,1 (C-3); 93,9 (C-5).

Espectro de masas m/z 304-302 (M⁺, 0,5); 163-161 (100); 141.

4,5-Dietilsulfonil-2(5H)-furanona (12)

Se adicionan 4 equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico (2,070 g, 12 mmol) en diclorometano (60 ml) sobre la disolución de la 2(5H)-furanona 6 (612 mg, 3 mmol) en diclorometano (30 ml) y la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se lava con hexano caliente, obteniéndose 580 mg (72%) de un sólido blanco de p. f. 140°C.

Análisis

Calculado para C₈H₁₂S₂O₆ C, 35,82; H, 4,48; S, 23,88.

Encontrado C, 35,63; H, 4,52; S, 24,15.

Espectro IR (nujol) 1800 (C=O); 1330, 1140 (SO₂).

Espectro ^1H -RMN 7,10 (d, 1H, H-3, $J_{3,5}=1,6$); 6,16 (d, 1H, H-5); 3,70-3,63 (m, 1H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,43-3,28 (m, 3H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,51 (t, 3H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7,5$); 1,40 (t, 3H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7,4$).

Espectro ^{13}C -RMN [acetona- d_6] 167,2 (C-2); 158,3 (C-4); 135,2 (C-3); 90,4 (C-5); 49,6, 47,9 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6,6, 6,0 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

Espectro de masas m/z 269 ($\text{M}+1$, 0,4); 268 (M^+ , 0,1); 175; 83 (100); 55.

4.- Ensayos de desulfonación de la 5-Fenilsulfonil-2(5H)-furanona (10)

4.1.- Desulfonación con amalgama de aluminio.

Preparación de la amalgama: La lámina de aluminio (280 mg, 10,5 mmol) cortada en trocitos, se introduce en ácido clorhídrico al 10% durante 15 segundos, se lava con agua destilada, se sumerge en una disolución de 50 ml de cloruro mercúrico al 5% durante 15-30 segundos, se lava con etanol y éter etílico.

La mezcla de reacción que contiene la 2(5H)-furanona 10 (224 mg, 1 mmol) en una disolución 90:10 de THF-agua (50 ml) y la amalgama preparada según se ha indicado anteriormente, se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. la mezcla de reacción se filtra, se lava con 10 ml de THF y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto de la reacción es una mezcla de la 2(5H)-furanona 10, 5-fenilsulfonil-tetrahidrofuran-2-ona (14) y γ -butirolactona (15) en proporción 20:30:50. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 3:2) obteniéndose 54 mg (25%) del compuesto 14 y 34 mg (40%) de la lactona 15.

5-fenilsulfonil-tetrahidrofuran-2-ona (14)

P.f. 110°C. (Tolueno).

Análisis

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ C, 53,10; H, 4,42; S, 14,16.

Encontrado C, 53,16; H, 4,62; S, 14,01.

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Espectro IR (nujol)</i> | 1815 (C=O); 1590 (C=C); 1325, 1160 (SO ₂). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,96-7,93 (m, 2H, arom.); 7,76-7,70 (m, 1H, arom.); 7,64-7,58 (m, 2H, arom.); 5,20 (dd, 1H, H-5, J _{5,4} =2,2, J _{5,4} =8,5); 3,00-2,96 (m, 1H, H-3); 2,87-2,77 (m, 1H, H-3); 2,64-2,50 (m, 2H, H-4). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 174,6 (C-2); 135,2, 134,8, 129,4 (arom.); 89,8 (C-5); 26,2, 21,4 (C-3, C-4). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 141 (M ⁺ -SO ₂ Ph) ; 85 (100); 57. |

Tetrahidrofuran-2-ona (15)

| | |
|-----------------------------------|---|
| <i>Espectro IR (liq.)</i> | 1775, 1740 (C=O); 1600 (C=C). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,58 (m, 1H, H-4); 6,18 (m, 1H, H-3); 4,89 (dd, 1H, H-5, J _{4,5} =1,7, J _{4,5} =2,3). |

4.2.- Desulfonación con Ni-Raney.

A una disolución de 2(5H)-furanona **10** (224 mg, 1 mmol) en THF (5 ml), se añade en pequeñas porciones Ni-Raney húmedo (se ha utilizado sin ningún tratamiento el Ni-Raney comercial, una suspensión del producto en hidróxido sódico con un pH superior a 9) (2 g) y se mantiene a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, se lava con 20 ml de THF y se elimina el disolvente a presión reducida.

a) Después de 1 hora de reacción se obtienen 190 mg (85%) de 5-fenilsulfonyl-tetrahidrofuran-2-ona (**14**).

b) La reacción después de 2 horas conduce a una mezcla del compuesto **14** y γ -butirolactona **15** en proporción 80:20. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 3:2), obteniéndose 110 mg (50%) del compuesto **14**.

c) La reacción después de 24 horas da lugar a una mezcla del tetrahidrofurano **14**, y γ -butirolactona **15** en proporción 65:35.

CAPITULO II

CICLOADICION DIELS-ALDER

A.- PREPARACION DE LOS CICLOADUCTOS

1.- Adición de ciclopentadieno.

A una disolución de las correspondientes 2(5*H*)-furanona (3 mmol) en diclorometano (3 ml), se añade ciclopentadieno (1 g, 15 mmol) recién destilado (se utiliza hidroquinona como inhibidor de polimerización). La reacción se mantiene a temperatura ambiente o a 0°C durante el tiempo indicado en cada caso y se elimina el disolvente y el exceso de ciclopentadieno a presión reducida. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

Exo-5-etiltio-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (16)

La reacción con la 2(5*H*)-furanona **3** se mantiene a temperatura ambiente durante 4 días, obteniéndose 535 mg (85%) del aducto **16**. (Éter de petróleo-acetato de etilo, 4:1)
P.f. 84-85°C. (Ciclohexano).

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₄SO₂ C, 62,86; H, 6,67; S, 15,23.

Encontrado C, 62,97; H, 6,57; S, 15,14.

Espectro IR (liq.) 1770 (C=O); 1570 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 6,35-6,27 (m, 2H, H-8, H-9); 5,11 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=3,3); 3,36 (m, 2H, H-7, H-2); 3,24 (m, 1H, H-1); 2,91 (m, 1H, H-6, J_{6,2}=8,9, J_{6,7}=4,0); 2,73 (m, 2H, S-CH₂-CH₃, J=7,4); 1,68 (dt, 1H, H-10, J_{gem}=8,6, J=1,5); 1,48 (d, 1H, H-10); 1,32 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,4)

Espectro ^{13}C -RMN 176,6 (C-3); 136,6, 134,1 (C-8, C-9); 85,5 (C-5); 51,3 (C-10); 47,7, 47,4 (C-2, C-6); 45,7, 45,5 (C-1, C-7); 25,2 (S-CH₂-CH₃); 14,3 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 210 (M⁺, 7); 149; 121; 105; 83 (100); 66; 55.

Exo-5-feniltio-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (17)

La reacción con la 2(5*H*)-furanona 4 se mantiene a temperatura ambiente durante 4 días ó a 0°C durante 25 días, obteniéndose 660 mg (85%) del aducto 17. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 4:1).

P.f. 84-85°C. (Ciclohexano).

Análisis

Calculado para C₁₅H₁₄SO₂ C, 69,77; H, 5,60.

Encontrado C, 69,80; H, 5,43.

Espectro IR (BrK) 1770 (C=O); 1590 (C=C).

Espectro ^1H -RMN 7,53-7,49 (m, 2H, arom.); 7,35-7,30 (m, 3H, arom.); 6,30-6,21 (m, 2H, H-8, H-9); 5,20 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=3,0); 3,32-3,24 (m, 2H, H-7, H-1); 3,12 (dd, 1H, H-2, J_{2,1}=4,5, J_{2,6}=9,2); 3,07-3,01 (m, 1H, H-6, J_{6,7}=3,7); 1,64 (dt, 1H, H-10, J_{gem}=8,6, J=1,7); 1,41 (d, 1H, H-10).

Espectro ^{13}C -RMN 176,5 (C-3); 136,9, 134,2 (C-8, C-9); 132,8, 132,0, 129,0, 128,3 (arom.); 87,7 (C-5); 51,5 (C-10); 47,9, 47,7 (C-2, C-6); 45,9, 45,7 (C-1, C-7).

Espectro de masas m/z 258 (M⁺, 7); 149 (100); 121; 109; 105; 83; 55.

En el ensayo de adición a 0°C en disolución diluida de diclorometano (10 ml) después de 25 días no se observa la formación del aducto 17.

Exo-5-fenilsulfinil-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (18a,b)

La reacción con la 2(5H)-furanona **8** se mantiene a 0°C durante 6 días. El producto bruto contiene una mezcla de los sulfóxidos diastereoisómeros **18a** y **18b** en proporción 60:40 obteniéndose 360 mg (45%) de aducto **18a** y 240 mg (30%) de aducto **18b**. (Cloroformo-acetato de etilo, 3:1).

Aducto 18a: P.f. 140-143°C.

Análisis

Calculado para C₁₅H₁₄SO₃ C, 65,69; H, 5,11; S, 11,68.

Encontrado C, 65,85; H, 5,31; S, 11,35.

Espectro IR (mujol) 1775 (C=O); 1090, 1060 (SO).

Espectro ¹H-RMN 7,66-7,56 (m, 5H, arom.); 6,24-6,11 (m, 1H, H-8, H-9); 4,45 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=2,4); 3,43-3,35 (m, 1H, H-6, J_{6,2}=8,9, J_{6,7}=4,2); 3,29-3,19 (m, 2H, H-1, H-7); 2,67 (m, 1H, H-2); 1,53 (dt, 1H, H-10, J_{gem}=8,7, J=1,5); 1,47 (d, 1H, H-10).

Espectro ¹³C-RMN 175,5 (C-3); 139,2, 136,9 (arom.); 134,4, 131,7 (C-8, C-9); 129,5, 124,4 (arom.); 96,9 (C-5); 51,9 (C-10); 47,3 (C-2); 46,2, 45,8 (C-1, C-7); 39,2 (C-6).

Espectro de masas m/z 149 (M⁺-SOPh); 121; 83 (100); 66; 55.

Aducto 18b: P.f. 163-165°C.

Análisis

Calculado para C₁₅H₁₄SO₃ C, 65,69; H, 5,11; S, 11,68.

Encontrado C, 65,38; H, 5,32; S, 11,38.

Espectro IR (mujol) 1790 (C=O); 1090, 1040 (SO).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 7,64-7,50 (m, 5H, arom.); 6,21-6,18 (m, 2H, H-8, H-9); 4,75 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=2,0$); 3,36-3,31 (m, 1H, H-6, $J_{6,2}=8,8$, $J_{6,7}=4,1$); 3,21-3,18 (m, 2H, H-1, H-7); 2,60 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1}=4,6$); 1,62 (dt, 1H, H-10, $J_{\text{gem}}=8,8$, $J=1,7$); 1,42 (dt, 1H, H-10).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 175,6 (C-3); 137,1, 134,2 (C-8, C-9); 134,4, 131,9, 129,3, 125,5 (arom.); 92,2 (C-5); 51,6 (C-10); 46,7, 46,6 (C-1, C-7); 45,8 (C-2); 41,2 (C-6).

Espectro de masas m/z 149 (M^+ -SOPh); 121; 83 (100); 66; 55.

Cuando se realiza la reacción en disolución diluida de diclorometano (10 ml) y se mantiene a 0°C durante 7 días, se obtienen 615 mg (76%) de los aductos **18a,b**.

Exo-5-etilsulfonil-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (19)

La reacción con la 2(5*H*)-furanona **9** se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto bruto se recristaliza de ciclohexano, obteniéndose 435 mg (60%) de aducto **19**. P.f. $110\text{-}112^\circ\text{C}$. (Ciclohexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{SO}_4$ C, 54,54; H, 5,78; S, 13,23.

Encontrado C, 54,63; H, 5,52; S, 13,20.

Espectro IR (BrK) 1780 (C=O); 1315, 1165 (SO_2).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 6,31-6,22 (m, 2H, H-8, H-9); 4,60 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=2,4$); 3,53-3,47 (m, 1H, H-6, $J_{6,7}=4,1$, $J_{6,2}=8,9$); 3,36-3,32 (m, 2H, H-1, H-7); 3,30-3,25 (m, 1H, H-2); 3,05 (c, 2H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7,3$); 1,69 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}}=8,8$); 1,53 (d, 1H, H-10); 1,37 (t, 1H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

Espectro ^{13}C -RMN 175,0 (C-3); 137,3, 133,9 (C-8, C-9); 88,5 (C-5); 51,8 (C-10); 46,6, 46,1, 45,9, 44,4 (C-1, C-2, C-6, C-7); 39,3 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 5,9 (S- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Espectro de masas m/z 242 (M^+ , 0,1); 149; 121; 103; 93; 83 (100); 66; 55.

Exo-5-fenilsulfonil-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (20)

La reacción con la 2(5H)-furanona 10 se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas, obteniéndose 780 mg (90%) de triciclo 17. (Cloroformo-acetato de etilo, 3:1)
P.f. 128-133°C. (Ciclohexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{SO}_4$ C, 62,07; H, 4,83.

Encontrado C, 61,72; H, 5,15.

Espectro IR (mujol) 1785 (C=O); 1590 (C=C); 1320, 1165 (SO_2).

Espectro ^1H -RMN 7,94-7,90 (m, 2H, arom.); 7,73-7,55 (m, 3H, arom.); 6,27-6,18 (m, 2H, H-8, H-9); 4,60 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=2,4$); 3,70-3,65 (m, 1H, H-6, $J_{6,2}=8,8$, $J_{6,7}=3,5$); 3,39-3,32 (m, 3H, H-1, H-2, H-7); 1,71 (dt, 1H, H-10, $J_{\text{gem}}=8,8$, $J=1,7$); 1,56 (d, 1H, H-10).

Espectro ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) 175,4 (C-3); 136,3, 135,8 (arom.); 135,2, 134,8 (C-8, C-9); 129,6, 129,1 (arom.); 90,7 (C-5); 50,8 (C-10); 46,1, 45,9, 45,7 (C-1, C-2, C-7); 39,4 (C-6).

Espectro de masas m/z 224 ($\text{M}^+\text{-C}_5\text{H}_6$); 149; 135; 110; 83 (100); 66; 55.

Cuando la reacción se realiza en disolución diluida de diclorometano (10 ml) y se mantiene a 0°C durante 1 día, se obtienen 630 mg (75%) de aducto 20.

Ensayo de adición a la 4-bromo-5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona

La reacción con la 2(5H)-furanona **11** se mantiene a temperatura ambiente durante 480 horas. Por ^1H -RMN se comprueba que el bruto de reacción es una mezcla de la sulfona **11** y el producto de dimerización del ciclopentadieno.

5,6-Dietilsulfonil-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (21)

La reacción con la 2(5H)-furanona **12** se mantiene a temperatura ambiente durante 240 horas, obteniéndose 600 mg (60%) de cicloadducto **21**. (Éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1). P. f. 164-163°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{S}_2\text{O}_6$ C, 46,71; H, 5,39; S, 19,16.

Encontrado C, 46,90; H, 5,65; S, 18,98.

Espectro IR (mujol) 1810 (C=O); 1340, 1145, 1130 (SO_2).

Espectro ^1H -RMN 6,63-6,61 (m, 1H, H-9 ó H-8); 6,52-6,49 (m, 1H, H-9 ó H-8); 4,79 (s, 1H, H-5); 4,07 (d, 1H, H-2, $J_{2,1}=4,5$); 3,98-3,91 (m, 1H, S- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 3,61-3,60 (m, 1H, H-1 ó H-7); 3,56-3,49 (m, 1H, H-1 ó H-7); 3,46-3,30 (m, 3H, S- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 2,69 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}}=9,5$); 1,74 (d, 1H, H-10); 1,48 (t, 3H, S- CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$, $J=7,5$); 1,39 (t, 3H, S- CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$, $J=7,4$).

Espectro ^{13}C -RMN 172,1 (C-3); 140,9, 138,6 (C-9, C-8); 96,1 (C-5); 81,4 (C-6);
[acetona- d_6] 52,7, 51,5 (C-7, C-1); 50,2 (C-10); 48,2, 48,1 (S- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 47,7 (C-2); 6,0; 5,5 (S- CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$).

Espectro de masas m/z 335 (M+1, 1); 241; 148; 147 (100); 119; 91; 66; 65.

2.- Adición de 2,3-dimetilbutadieno.

3-Exo-fenilsulfonil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (22)

A una disolución de la 2(5H)-furanona 10 (450 mg, 2 mmol) en xileno (4 ml), se añade 2,3-dimetilbutadieno (1,1 ml, 10 mmol). Se calienta a reflujo durante 4 días, añadiendo dieno (0,2 ml) cada 2 días. Se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida. Al producto bruto de reacción se le añaden hexano (7 ml), se deja agitando durante 1 hora, precipitando 535 mg (95%) de cicloaducto 22⁴⁵.

Espectro IR (mujol) 1785 (C=O); 1585 (C=C); 1300, 1150 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,98-7,92 (m, 2H, arom.); 7,74-7,69 (m, 1H, arom.); 7,63-7,57 (m, 2H, arom.); 4,70 (d, 1H, H-3, J_{3,3a}=2,3); 3,44-3,40 (m, 1H, H-3a, J_{7a,3a}=8,05); 3,21-3,17 (m, 1H, H-7a); 2,40-2,23 (m, 3H, H-4, H-7); 2,02 (dd, 1H, H-4, J_{gem}=16,5, J_{4,3a}=5,5); 1,67 (s, 6H, 2Me).

B.- TRANSFORMACION DE LOS CICLOADUCTOS

1.- Reacción de oxidación

Exo-5-fenilsulfinil-4-oxa-endo-tricilo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (18)

A una disolución del cicloaducto 17 (258 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a -5°C, se añade gota a gota, muy lentamente, ácido *m*-cloroperbenzoico (172,5 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml). Una vez finalizada la adición, se añade diclorometano (10 ml), se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto bruto es una mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 50:50, que se separan por cromatografía flash sobre gel de sílice (cloroformo-

acetato de etilo, 3:1), obteniéndose 240 mg (91%) del sulfoxido **18**, cuyas constantes físicas coinciden con las obtenidas para el aducto conseguido por cicloadición.

Exo-5-fenilsulfonyl-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (20)

A una disolución del cicloaducto **17** (258 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a -5°C, se añade gota a gota ácido *m*-cloroperbenzoico (345 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml). Una vez finalizada la adición, se añade diclorometano (10 ml), se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto bruto cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo, 9:1), obteniéndose 180 mg (62%) de cicloaducto **20**, cuyas constantes físicas coinciden con las obtenidas para el aducto conseguido por cicloadición.

2.- Reacciones con electrófilos

Método A

A una disolución de cicloaducto (0,5 mmol) y el electrófilo (1,5 mmol) en THF seco (5 ml), a -78°C y bajo atmósfera inerte, se adiciona en 6 porciones durante 10 minutos, una disolución 1 M de bistrimetilsililamido de litio [(TMS)₂NLi] en THF (0,6 ml, 0,6 mmol). La reacción se mantiene a -78°C el tiempo indicado en cada caso, y a continuación se añade una disolución saturada de cloruro amónico (1 ml). Se deja subir la temperatura hasta alcanzar la ambiente y se vierte la mezcla de reacción sobre acetato de etilo. La fase orgánica se decanta y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

Método B

A una disolución de diisopropilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) en THF seco (1 ml), enfriada a -78°C y en atmósfera inerte, se le añade una disolución 1,5 M de *n*-butillitio en hexano (0,38 ml, 0,6 mmol) y se deja formar el isopropilamido de litio (LDA) durante 15 minutos. Sobre esta disolución, se añade el cicloaducto (0,5 mmol) disuelto en THF

(2 ml) y transcurridos 15 minutos se adiciona el electrófilo (0,5 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se mantiene el tiempo indicado en cada caso. Se añaden una disolución saturada de cloruro amónico (2 ml), la fase orgánica se decanta y la acuosa se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua (2 x 2 ml), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

2.1.- *Ensayos con aceptores de Michael*

En los casos en que la temperatura de reacción es superior a -78°C , la mezcla de reacción se mantiene 90 minutos a -78°C .

2.1.1.- Ensayos con el cicloaducto 20

Siguiendo el método B, la reacción con acrilato de metilo se mantiene a -78°C durante 4 horas, recuperándose el producto de partida inalterado. Un aumento de la temperatura a -20°C , no altera los resultados obtenidos.

Siguiendo el método B, la reacción con la 5-metoxi-2(5H)-furanona (1) se mantiene a -78°C durante 3 horas, recuperándose el producto de partida inalterado. Un aumento de la temperatura a -20°C no altera los resultados obtenidos.

Siguiendo el método A, la reacción con 4,4-dimetoxi-naftalen-1-ona (82) se mantiene a -78°C durante 4 horas, recuperándose el producto de partida inalterado.

2.1.2.- Ensayos con la tetrahidroisobenzofuranona 22

Siguiendo el método B, la reacción con acrilato de metilo se mantiene a -78°C durante 4 horas, recuperándose el producto de partida inalterado. Un aumento de la temperatura a -20°C no altera los resultados obtenidos.

Siguiendo el método B, la reacción con la 5-metoxi-2(5H)-furanona (1) se mantiene a -78°C durante 3 horas recuperándose el producto de partida inalterado. Un aumento de la temperatura a -20°C y un tiempo de reacción de 90 minutos, no altera los resultados obtenidos.

Siguiendo el método A, la reacción con 4,4-dimetoxi-naftalen-1-ona (82) se mantiene a -78°C durante 4 horas, recuperándose el producto de partida inalterado.

2.2.- Ensayos con aldehidos

2.2.1.- Ensayo con el cicloaducto 20

Siguiendo el método A, la reacción con propionaldehído se mantiene a -78°C durante 20 minutos recuperándose el aducto de partida inalterado. Un aumento de la temperatura a -30°C y un tiempo de reacción de 90 minutos, no altera los resultados obtenidos.

Siguiendo el método A, la reacción con benzaldehído se mantiene a -78°C durante 30 minutos, recuperándose el producto de partida inalterado.

Siguiendo el método A, se ensaya la reacción con formaldehído. El formaldehído, se genera por calefacción del paraformaldehído a 200°C y se utiliza una corriente de nitrógeno para facilitar la introducción del aldehído en el medio de reacción. Se mantiene la mezcla de reacción a -78°C durante 1 hora, recuperándose el producto de partida inalterado.

2.2.2.- Ensayos con la tetrahidroisobenzofuranona 22

Siguiendo el método A, la reacción con propionaldehído se mantiene a -78°C durante 20 minutos recuperándose el aducto de partida inalterado. Un aumento de la temperatura a -30°C y un tiempo de reacción 90 minutos, no altera los resultados obtenidos.

Siguiendo el método A, la reacción con benzaldehído se mantiene a -78°C durante 30 minutos, recuperándose el producto de partida inalterado.

Siguiendo el método A, la reacción con formaldehído se mantiene a -78°C durante 1 hora, recuperándose el producto de partida inalterado.

2.3.- Reacción con agua deuterada

A una disolución de cicloaducto 20 (0,5 mmol) en THF seco (5 ml), a -78°C y bajo atmosfera inerte se adiciona, en 6 porciones durante 10 minutos, una disolución 1 M de $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ en THF (0,6 ml, 0,6 mmol). La reacción se mantiene a -78°C durante 20 minutos y se añade D_2O (1 ml) y se deja reaccionar 15 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida y por $^1\text{H-RMN}$ se comprueba la formación del producto deuterado.

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 7,94-7,90 (m, 2H, arom.); 7,73-7,55 (m, 3H, arom.); 6,27-6,18 (m, 2H, H-8, H-9); 4,60 (d, 0,2H, H-5, $J_{5,6}=2,4$); 3,39-3,32 (m,

3H, H-7, H-2, H-1); 3,70-3,65 (m, 1H, H-6, $J_{6,2}=8,8$); 1,71 (dt, 1H, H-10, $J_{gem}=8,8$, $J=1,7$); 1,56 (d, 1H, H-10).

2.4.-Reacciones con agentes alquilantes

Exo-5-fenilsulfonil-5-metil-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona. (24)

Siguiendo el método A, la reacción del aducto 20 con ioduro de metilo se mantiene a -78°C durante 1 hora, obteniéndose 130 mg (90%) del producto alquilado 24. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1),
P.f. $182-183^{\circ}\text{C}$. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{SO}_4$ C, 63,15; H, 5,27; S, 10,53.

Encontrado C, 62,86; H, 5,65; S, 10,69.

Espectro IR (mujol) 1795 (C=O); 1585 (C=C); 1310, 1170 (SO_2).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 7,89-7,85 (m, 2H, arom.); 7,71-7,65 (m, 1H, arom.); 7,59-7,54 (m, 2H, arom.); 6,23-6,16 (m, 2H, H-9, H-8); 3,68 (dd, 1H, H-6, $J_{6,2}=8,8$, $J_{6,7}=3,7$); 3,59 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1}=4,8$); 3,33-3,30 (m, 1H, H-7 ó H-1); 3,21-3,18 (m, 1H, H-7 ó H-1); 1,68 (dt, 1H, H-10, $J_{gem}=8,7$, $J=1,7$); 1,53 (dt, 1H, H-10, $J=1,5$); 1,43 (s, 3H, CH_3).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 175,4 (C-3); 136,6 (arom.), 134,5, 133,9 (C-9, C-8); 133,0, 130,8, 129,1 (arom.); 98,4 (C-5); 52,7 (C-10); 48,8, 45,7, 44,6 (C-7, C-6, C-2, C-1); 17,1 (CH_3).

Espectro de masas m/z 305 (M+1, 3); 164; 163; 135; 121; 97 (100); 91; 77; 69; 66; 65; 51; 43; 39.

Exo-5-fenilsulfonil-5-(3'-propenil)-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (25)

La reacción del aducto **20** con bromuro de alilo se mantiene a -78°C durante 1 hora, obteniéndose 70 mg (45%) de producto alquilado **25**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 4:1), P.f. 185-186°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₁₈H₁₈SO₄ C, 65,45; H, 5,45; S, 9,69.

Encontrado C, 65,83; H, 5,85; S, 9,86.

Espectro IR (nujol) 1795 (C=O); 1645, 1585 (C=C); 1310, 1160 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,88-7,85 (m, 2H, arom.); 7,71-7,65 (m, 1H, arom.); 7,57-7,52 (m, 2H, arom.); 6,24-6,16 (m, 2H, H-9, H-8); 6,02-5,89 (m, 1H, H-2'); 5,15 (dd, 1H, H-1', J_{gem}=10,3, J_{3,1}=1,3); 5,09 (dd, 1H, H-1', J_{3,1}=1,5); 3,71 (dd, 1H, H-6 ó H-2, J_{6,2}=8,8, J=3,6); 3,64 (dd, 1H, H-6 ó H-2, J=4,7); 3,38-3,36 (m, 1H, H-7 ó H-1); 3,33-3,30 (m, 1H, H-7 ó H-1); 2,55 (ddd, 1H, H-3', J_{gem}=19,2, J_{3,2}=6,4, J_{3,1}=1,3); 2,37 (ddt, 1H, H-3', J_{3,2}=5,9, J_{3,1}=1,5); 1,66 (dt, 1H, H-10, J_{gem}=8,5, J=1,9); 1,51 (d, 1H, H-10).

Espectro ¹³C-RMN 175,1 (C-3); 136,5 (arom.), 134,5, 133,9 (C-9, C-8); 133,7, 130,7 (arom.); 129,7 (C-2'); 129,0 (arom.); 119,4 (C-1'); 99,8 (C-5); 52,6 (C-10); 49,2, 45,5, 45,3, 43,9 (C-7, C-6, C-2, C-1); 36,1 (C-3').

Espectro de masas m/z 331 (M+1, 0,05); 189; 171; 143; 123 (100); 95; 91; 77; 66; 65; 55; 51; 41; 39.

5-Bencil-5-fenilsulfonil-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona (26a,b)

La reacción del aducto **20** con bromuro de bencilo se mantiene a -78°C durante 2 horas. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de dos aductos estereoisómeros en

posición 5, **26a,b** en proporción 60:40. Se obtienen 100 mg (55%) de los compuestos alquilados **26a,b**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1), P.f. 122°C. (Hexano).

Análisis

Calculado para $C_{22}H_{20}SO_4$ C, 69,47; H, 5,26; S, 8,42.

Encontrado C, 69,15; H, 5,54; S, 8,48.

Espectro IR (nujol) 1795 (C=O); 1590 (C=C); 1310, 1150 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 8,02-6,94 (m, 10H, arom.); 6,57 (dd, 0,4H, **26b**, H-9 ó H-8, J=2,9, J_{9,8}=5,8); 6,26 (dd, 0,6H, **26a**, H-9 ó H-8, J=3,2, J_{9,8}=5,8); 6,14 (dd, 0,4H, **26b**, H-9 ó H-8, J=3,0) 5,94 (dd, 0,6H, **26a**, H-9 ó H-8, J=2,7); 3,80 (dd, 0,6H, **26a**, H-6 ó H-2, J_{6,2}=8,7, J=3,6); 3,71 (dd, 0,6H, **26a**, H-6 ó H-2, J=4,9); 3,66 (m, 0,4H, **26b**, H-1 ó H-7); 3,33 (s, 1,2H, **26a**, CH₂-Ph); 3,31 (s, 0,8H, **26b**, CH₂-Ph); 3,21 (m, 0,6H, **26a**, H-1 ó H-7); 3,16 (d, 0,4H, **26b**, H-6 ó H-2, J_{6,2}=13,4); 3,10 (m, 0,6H, **26a**, H-1 ó H-7); 2,81-2,79 (m, 0,4H, **26b**, H-1 ó H-7); 2,49 (d, 0,4H, **26b**, H-6 ó H-2); 1,75 (dd, 0,4H, **26b**, H-10, J_{gem}=8,6, J=5,1); 1,70 (dt, 0,6H, **26a**, H-10, J_{gem}=8,7, J=1,7); 1,64 (dt, 0,4H, **26b**, H-10, J=1,7); 1,57 (d, 0,6H, **26a**, H-10).

Espectro ¹³C-RMN 175,5 (C-3, **26a**); 174,6 (C-3, **26b**); 137,1; 136,6, 136,4; 135,2; 134,4; 134,2; 134,0; 133,3; 132,6; 132,2; 130,8; 130,4; 129,9, 129,6; 129,1; 128,9; 128,3; 127,8; 127,1 (arom. y olef.); 101,3 (C-5, **26a**); 98,0 (C-5, **26b**); 54,0 (C-10, **26b**); 52,8 (C-10, **26a**); 48,5, 46,4, 45,7, 45,1 (C-7, C-6, C-2, C-1, **26a**); 48,6, 48,3, 46,1, 43,2 (C-7, C-6, C-2, C-1, **26b**); 44,7 (CH₂-Ph, **26b**); 37,6 (CH₂-Ph, **26a**).

Espectro de masas m/z 380 (M^+ , 16); 239; 173 (100); 163; 125; 91; 77; 66.

Ensayo de reacción con bromoacetato de metilo.

Siguiendo el método A, la reacción del aducto 20 con bromoacetato de metilo se mantiene a -78°C durante 1 hora, recuperándose los productos de partida inalterados.

Exo-3-fenilsulfonil-3,5,6-trimetil-3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuranona (27)

Siguiendo el método A, la reacción del aducto 22 con ioduro de metilo se mantiene a -78°C durante 1 hora. El crudo de reacción se recristaliza de tetracloruro de carbono, obteniéndose 64 mg (40%) del aducto alquilado 27.

P.f. $165-166^\circ\text{C}$. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{SO}_4$ C, 64,15; H, 6,29; S, 10,06.

Encontrado C, 63,86; H, 6,50; S, 9,81.

Espectro IR (nujol) 1790 (C=O); 1580 (C=C); 1310, 1160 (SO_2).

Espectro ^1H -RMN 7,92-7,85 (m, 2H, arom.); 7,69-7,64 (m, 1H, arom.); 7,57-7,52 (m, 2H, arom.); 3,44-3,31 (m, 2H, H-7a, H-3a); 2,28-2,10 (m, 4H, H-7, H-4); 1,68 (s, 3H, CH_3 en C-5 ó C-6); 1,64 (s, 3H, CH_3 en C-5 ó C-6); 1,41 (s, 3H, CH_3 en C-3).

Espectro ^{13}C -RMN 177,5 (C-1); 134,5, 133,5, 130,5, 129,1 (arom.); 128,2, 125,6 (C-6, C-5); 99,9 (C-3); 40,5, 37,2 (C-7a, C-3a); 30,5, 29,9 (C-7, C-4); 19,0, 18,9, 17,5 (3 CH_3).

Espectro de masas m/z 179 (M- SO_2 -Ph); 165; 135; 133; 123; 121; 107 (100); 105; 93; 91; 79; 77; 67; 55; 51; 45; 43; 39.

Cuando la reacción del aducto **22** con ioduro de metilo se mantiene a -30°C durante 1 hora siguiendo el método A, se obtienen 120 mg (75%) del compuesto metilado **27**. Al aumentar la temperatura a 0°C y después de 1 hora, se aislan 115 mg (70%) del producto alquilado **27**.

Exo-3-fenilsulfonil-3-(3'-propenil)-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuranona (**28**)

Siguiendo el método A, la reacción del aducto **22** con bromuro de alilo se mantiene a -30°C durante 2 horas, obteniéndose 45 mg (25%) de aducto alquilado **28**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 7:1),

P.f. 105°C . (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{SO}_4$ C, 66,09; H, 6,39; S, 9,25.

Encontrado C, 66,01; H, 6,60; S, 9,10.

Espectro IR (mujol) 1795 (C=O); 1635, 1580 (C=C); 1300, 1145 (SO_2).

Espectro ^1H -RMN 7,91-7,89 (m, 2H, arom.); 7,71-7,66 (m, 1H, arom.); 7,58-7,53 (m, 2H, arom.); 5,83-5,74 (m, 1H, H-2'); 5,12-4,99 (m, 2H, H-1'); 3,54-3,41 (m, 2H, H-7a, H-3a); 2,67 (ddt, 1H, H-3', $J_{\text{gem}}=16,5$, $J_{3',2'}=6,4$, $J_{3',1'}=1,6$); 2,48 (ddt, 1H, H-3', $J_{3',2'}=6,6$, $J_{3',1'}=1,6$); 2,33-2,29 (m, 2H, H-7 ó H-4); 2,17-2,15 (m, 1H, H-7 ó H-4); 1,68 (s, 6H, 2 CH_3).

Espectro ^{13}C -RMN 177,5 (C-1); 134,5 (arom.); 133,5 (C-6 ó C-5); 130,5 (arom.); 129,5 (C-6 ó C-5); 129,5 (C-2'); 129,1, 128,9 (arom.); 119,5 (C-1'); 94,8 (C-3); 40,5, 37,7 (C-3a, C-7a); 35,7 (C-3'); 30,2, 29,4 (C-4, C-7); 18,9 (2 CH_3).

Espectro de masas m/z 347 (M+1, 1); 205; 163; 159; 149; 135; 119; 107 (100); 91; 77; 69; 55; 51; 43; 41.

Cuando la reacción del aducto **22** con bromuro de alilo se mantiene a -78°C durante 30 minutos, siguiendo el método A, se observan trazas del aducto **28**. Al aumentar la temperatura hasta 0°C y después de 30 minutos, se obtiene 35 mg (20%) de aducto **28**.

Ensayo de reacción con bromuro de bencilo.

Siguiendo el método A, la reacción del aducto **22** con bromuro de bencilo se mantiene a -20°C durante 2 horas sin que se observen trazas del producto de adición.

Ensayo de reacción con bromoacetato de metilo..

Siguiendo el método A, la reacción del aducto **22** con bromoacetato de metilo se mantiene a -30°C durante 1 hora, recuperándose los productos de partida inalterados.

3.- Reacciones de desulfonación

3.1.- Ensayo de desulfonación del aducto metilado **24**

3.1.1.- Con amalgama de aluminio

Preparación de la amalgama: La lámina de aluminio (280 mg) cortada en trocitos, se introduce en ácido clorhídrico al 10% durante 15 segundos, se lava con agua destilada, se sumerge en una disolución de cloruro mercuríco (50 ml) al 5% durante 15-30 segundos, se lava con etanol y Éter etílico.

La amalgama así preparada, se añade sobre una disolución del cicloaducto **24** (305 mg, 1 mmol) en THF-agua, 90:10 (50 ml). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 5 días, se filtra y se lava con de THF (10 ml). El disolvente se elimina a presión reducida, recuperandose el cicloaducto **24** de partida inalterado.

Cuando la reacción se mantiene a reflujo de THF o tolueno durante 2 horas, no se alteran los resultados obtenidos.

3.1.2.- Con hidruro de tributilestaño

A una disolución del aducto **24** (150 mg, 0,5 mmol) y azaisobutironitrilo (AIBN) (2 mg) en tolueno seco (15 ml), se añade, bajo atmosfera inerte, hidruro de tributilestaño (4,37 mg, 1,5 mmol) recién destilado. La disolución se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría y se añade de un disolución saturada de bicarbonato sódico (6 ml). La fase orgánica se decanta, se añade diclorometano (30 ml) y disolución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El bruto de reacción se analiza por $^1\text{H-RMN}$, observándose sólo la presencia de producto de partida.

Cuando la reacción del aducto **24** se mantiene a reflujo de tolueno durante 5 días, el bruto de reacción es una mezcla compleja en la que no se puede identificar el producto de desulfonación **29**.

3.1.3.- Con litio en etilendiamina

A una disolución de aducto **24** (150mg, 0,5 mmol) en etilendiamina (1,5 ml) a temperatura ambiente se añade pentano (0,5 ml) y posteriormente litio en pequeñas porciones (3,6 mg, 0,55 mmol). Tan pronto como la disolución adquiere un tono azul (40 minutos) se añade cloruro amónico (390 mg, 7 mmol) y luego una disolución saturada de cloruro amónico (5 ml), agitándose la mezcla hasta que se destruya el litio. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano (15 ml) varias veces. La fase orgánica se lava con una disolución de hidróxido potásico al 25% (4 ml) y con posterioridad con una solución saturada de cloruro sódico (4 ml). La fase orgánica se seca sobre bicarbonato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida. El bruto de reacción se analiza por $^1\text{H-RMN}$, observándose la total desaparición del producto de partida sin que se pueda identificar ningún producto en la mezcla de reacción.

3.1.4.- Con litionaftaleno

Preparación del litionaftaleno: Se prepara una disolución 1 M de litionaftaleno añadiendo bajo atmosfera inerte, litio (35 mg, 5 mmol) a una disolución de naftaleno (640 mmol, 5 mmol) en THF seco (5 ml) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche.

A una disolución de aducto **20** (145 mg, 0,5 mmol) y ioduro de metilo (1,5 mmol) en THF seco (10 ml), a -78°C y bajo atmosfera inerte, se añade una disolución 1 M de $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ (0,6 ml, 0,6 mmol) en THF, en 6 porciones durante 10 minutos. La reacción se mantiene a -78°C durante 1 hora y se añade la disolución de litionataleno (1,25 ml, 1,25 mmol) filtrada por método transfer y se deja reaccionar a dicha temperatura durante 1 hora. Se añade de metanol (0,1 ml), y a continuación, se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade agua (1 ml) y se vierte la solución sobre acetato de etilo. La fase orgánica se decanta y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (Éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1), obteniéndose 150 mg (33%) del compuesto metilado **24**.

3.1.5.- Con Ni-Raney

A una disolución de aducto metilado **24** (305 mg, 1 mmol) en THF (5 ml), se añade en pequeñas porciones Ni-Raney comercial húmedo (2 g) (se utiliza una suspensión de el Ni-Raney en hidróxido sódico con pH superior a 9) y se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, se lava con THF (20 ml) y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose como único producto 250 mg (95%) del compuesto hidrogenado **30**.

Exo-5-fenilsulfonil-5-metil-4-oxa-endo-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-ona (30)

P.f. $159-160^{\circ}\text{C}$. (Ciclohexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{SO}_4$ C, 62,74; H, 5,88; S, 10,46.

Encontrado C, 62,45; H, 6,15; S, 10,15.

Espectro IR (mujol) 1790 (C=O); 1590 (C=C); 1310, 1160 (SO_2).

Espectro ¹H-RMN 7,94-7,91 (m, 2H, arom.); 7,73-7,70 (m, 1H, arom.); 7,64-7,59 (m, 2H, arom.); 3,36 (m, 2H, H-6, H-2); 2,69 (m, 1H, H-7 ó H-1); 2,54 (m, 1H, H-7 ó H-1); 1,58 (s, CH_3); 1,63-1,47 (m, H-10, H-8, H-9).

Espectro ^{13}C -RMN 176,0 (C-3); 134,5, 133,1, 130,7, 129,0 (arom.); 98,4 (C-5); 48,0, 46,5 (C-2, C-6); 41,8 (C-10); 40,1, 39,7 (C-7, C-1); 25,5, 23,0 (C-9, C-8); 16,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Espectro de masas m/z 165 (M^+ -SO₂Ph); 109, 97; 67;51; 43 (100).

Cuando la reacción con el aducto alquialdo **24** se mantiene a temperatura ambiente durante 10 días, también se obtiene como único producto el compuesto **29** (260 mg, 90%)

Activación del Ni-Raney: La activación del Ni-Raney comercial se lleva a cabo lavando la suspensión del producto comercial con abundante agua destilada hasta pH neutro, etanol 95%, etanol absoluto y posteriormente con THF.

A una disolución del compuesto metilado **24** (305 mg, 1 mmol) en THF (5 ml), se añade Ni-Raney activado (2 g) y se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, se lava con THF (20 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose como dnico producto 260 mg (99%) del producto **29**.

3.2.- *Ensayo del aducto Diels-Alder 20*

3.2.1.- Con hidruro de tributilestaño

La reacción de desulfonación con hidruro de tributil estaño se lleva a cabo en las mismas condiciones que para el compuesto **24** y se calienta a reflujo durante 20 horas. El bruto de reacción se analiza por ^1H -RMN sin que se observe la formación del producto desulfonado.

3.2.2.- Con litio en etilendiamina

La reacción de desulfonación con litio en etilendiamina se lleva a cabo en las mismas condiciones que para el aducto **24** bajo atmosfera inerte y se mantiene a temperatura ambiente durante 25 minutos El bruto de reacción se analiza por ^1H -RMN, observandose la descomposición del cicloaducto **20** de partida sin que se detecten trazas de la formación del aducto desulfonado.

Cuando la reacción de desulfonación se realiza a 0°C hasta desaparición del color azul del litio, también se produce la descomposición del cicloaducto de partida sin que se pueda identificar productos de desulfonación

Por último se ensayó la reacción a 0°C hasta decoloración y a continuación a 25°C durante 10 minutos, obteniéndose, al igual que en los casos anteriores, la descomposición del cicloaducto **20**.

3.2.3.- Con Magnesio en etanol

Una disolución de cicloaducto **20** (516 mg, 2 mmol), magnesio (146 mg, 6 mmol) y unos cristales de cloruro mercúrico en etanol (10 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución fría de ácido clorhídrico 0,5 N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se se analiza por ¹H-RMN observándose sólo la presencia de productos de descomposición.

Cuando la reacción del aducto **20** se mantienen a 60°C durante 24 horas o a reflujo durante 4 horas, también se obtienen los productos de descomposición.

3.3.- *Ensayo de desulfonación del aducto metilado 27*

La reacción de desulfonación con litionaftaleno se lleva a cabo sobre el producto previamente alquilado **27** y aislado, añadiendo sobre una disolución de este en THF, a -78°C y bajo atmosfera inerte, la disolución de litionaftaleno. La reacción se mantiene a -78°C durante 1 hora, recuperándose el cicloaducto **27** de partida inalterado.

3.4.- *Ensayo de desulfonación del aducto alquilado 25*

La reacción de desulfonación del compuesto alquilado **25** con hidruro de tributilestaño se lleva a cabo en las mismas condiciones que para el aducto **24**. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas, recuperándose el cicloaducto **25** de partida inalterado.

CAPITULO III.

CICLOADICIONES 1,3-DIPOLALES

ADICION DE DIAZOALCANOS

A.- PREPARACION DE LAS PIRAZOLINAS

1.- Adición de diazometano.

A una disolución de la correspondiente 2(5*H*)-furanona (1 mmol) en diclorometano (7 ml), enfriada a -5°C, se añade disolución etérea de diazometano (6 ml, 3 mmol). La reacción se mantiene a -5°C durante el tiempo indicado en cada caso y el disolvente se elimina a presión reducida.

Exo-4-etiltio-3*H*,4*H*,3*a*,6*a*-dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona (32)

La reacción de la 2(5*H*)-furanona 3 se mantiene a -5°C durante 15 horas. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (Éter de petróleo-acetato de etilo, 2:1), obteniéndose 175 mg (95%) de la pirazolina 32.

P.f. 58-60°C. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para C₇H₁₀N₂O₂S C, 45,40; H, 5,45; N, 15,31.

Encontrado C, 45,16; H, 5,37; N, 15,05.

Espectro IR (mujol) 1785 (C=O); 1555 (N=N).

Espectro ¹H-RMN 5,58 (dt, 1H, H-6a, J_{6a,3}=2,0, J_{6a,3a}=9,0); 5,11 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=4,6); 4,87-4,83 (m, 2H, H-3); 2,86-2,80 (m, 1H, H-3a); 2,79-2,64 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,29 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,4).

Espectro ^{13}C -RMN 167,3 (C-6); 93,5, 89,1 (C-6a, C-4); 85,1 (C-3); 38,5 (C-3a); 26,1 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 14,5 (S- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Espectro de masas m/z 187 (M+1, 2); 186 (M⁺, 0,3); 159; 97 (100); 69; 45; 41.

Exo-4-feniltio,3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-ona (33)

La reacción de la 2(5H)-furanona **4** se mantiene a -5°C durante 24 horas. La pirazolina **33** precipita parcialmente en forma de cristales incoloros de punto de fusión 100-102°C. El resto del aducto **33** se recupera del filtrado por eliminación del disolvente a presión reducida y purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (Éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1). Se obtienen 210 mg (90%) de la pirazolina **33**.

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₀N₂O₂S C, 56,41; H, 4,27; N, 11,97.

Encontrado C, 56,40; H, 4,33; N, 11,75.

Espectro IR (mujol) 1770 (C=O); 1560 (N=N).

Espectro ^1H -RMN 7,50-7,44 (m, 2H, arom.); 7,37-7,29 (m, 3H, arom.); 5,32 (dt, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,0, J_{6a,3}=2,0); 5,22 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=4,4); 4,88-4,84 (m, 2H, H-3); 3,00-2,87 (m, 1H, H-3a).

Espectro ^{13}C -RMN 167,0 (C-6); 133,4, 130,2, 129,4, 129,1 (arom.); 93,3, 90,7 (C-6a, C-4); 85,2 (C-3); 38,5 (C-3a).

Espectro de masas m/z 234 (M⁺, 3); 206; 110; 109; 97 (100); 69; 65; 51; 41.

Exo-4-etilsulfinil-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (34)

La reacción de la 2(5H)-furanona **7** se mantiene a -5°C durante 5 horas. El bruto de reacción se presenta como mezcla de dos pirazolinas diastereoisómeras **34a** y **34b** en proporción 50:50. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice

(cloroformo-metanol, 9:1), obteniéndose 109 mg (35%) de pirazolina **34a** y 95 mg (34%) de pirazolina **34b**.

Aducto 34a:

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 5,86 (dc, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,1$, $J_{6a,3}=1,4$); 5,22 (dd, 1H, H-3, $J_{gem}=19,4$, $J_{3,3a}=9,7$); 4,90 (d, 1H, H-4, $J_{4,3a}=1,6$); 4,79 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,3a}=1,4$); 3,34-3,26 (m, 1H, H-3a); 3,05-2,98 (m, 1H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,85-2,78 (m, 1H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,32 (t, 3H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7,6$).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 167,5 (C-6); 91,0 (C-6a, C-4); 85,5 (C-3); 41,2 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
(DMSO- d_6) 34,5 (C-3a); 6,7 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

Aducto 34b:

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 5,75 (dc, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,5$, $J_{6a,3}=1,3$); 4,98 (dd, 1H, H-3, $J_{3,3a}=9,7$, $J_{gem}=19,1$); 4,89 (d, 1H, H-4, $J_{4,3a}=3,4$); 4,78 (dc, 1H, H-3, $J_{3,3a}=3,3$); 3,20-3,14 (m, 1H, H-3a); 2,90-2,80 (m, 2H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,43 (t, 3H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7,6$).

Exo-4-fenilsulfinil-3H,4H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (35a)

La reacción de la 2(5H)-furanona **8** se mantiene la reacción a -5°C durante 3 días. El bruto de reacción se presenta como mezcla de dos aductos estereoisómeros **35a** y **35b** en proporción 50:50. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo, 3:1), obteniéndose 66 mg (33%) de pirazolina **35a** y 53 mg (32%) de pirazolina **35b**.

Aducto 35a: P.f. 115-118°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ C, 52,80; H, 4,00; N, 11,20.

Encontrado C, 52,84; H, 4,28; N, 10,75.

Espectro IR (nujol) 1790, 1770 (C=O); 1585 (C=C); 1545 (N=N); 1140, 1090, 1010 (SO).

Espectro ¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,73-7,62 (m, 5H, arom.); 5,75 (d, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,5); 5,47 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=3,3); 4,52-4,47 (m, 2H, H-3); 3,08-3,02 (m, 1H, H-3a).

Espectro ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 167,7 (C-6); 137,6, 131,8, 129,6, 124,6 (arom.); 97,6, 92,7 (C-6a, C-4); 84,7 (C-3); 28,4 (C-3a).

Espectro de masas m/z 218 (8%); 125; 110; 109; 97 (100); 77; 69; 65; 51; 41.

Aducto 35b: P.f. 148-150°C.

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₀N₂O₃S C, 52,80; H, 4,00; N, 11,20.

Encontrado C, 53,07; H, 4,32; N, 10,97.

Espectro IR (nujol) 1785 (C=O); 1585 (C=C); 1560 (N=N); 1090, 1050, 1010 (SO).

Espectro ¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,70-7,56 (m, 5H, arom.); 5,86 (dt, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,4, J_{6a,3}=1,6); 5,54 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=1,7); 5,15 (dd, 1H, H-3, J_{gem}=19,0, J_{3a,3}=9,9); 4,91 (ddd, 1H, H-3, J_{3,3a}=2,6); 3,42-3,29 (m, 1H, H-3a).

Espectro ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 167,5 (C-6); 139,1, 131,5, 129,2, 124,9 (arom.); 95,1, 91,1 (C-6a, C-4); 85,7 (C-3); 34,4 (C-3a).

Espectro de masas m/z 218 (47%); 125; 110; 109 (100); 97; 77; 69; 65; 51; 44; 41.

Exo-4-etilsulfonil-3H,4H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (36)

La reacción de la 2(5H)-furanona **9** se mantiene a -5°C durante 2 horas, precipitando 200 mg (90%) de pirazolina **36** como un sólido que se separa por filtración. P.f. 168-170°C.

Análisis

Calculado para C₇H₁₁N₂O₄S C, 38,53; H, 4,59; N, 12,84.

Encontrado C, 38,38; H, 4,60; N, 13,00.

Espectro IR (mujol) 1810 (C=O); 1560 (N=N); 1320, 1160, 1140 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 5,82 (ddd, 1H, H-6a, J_{6a,3}=1,1, J_{6a,3}=1,3, J_{6a,3a}=9,3); 5,21 (ddd, 1H, H-3, J_{3a,3}=9,8, J_{gem}=19,0); 4,88 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=2,3); 4,86 (ddd, 1H, H-3, J_{3,3a}=2,6); 3,50-3,41 (m, 1H, H-3a); 3,17 (c, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,44 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5).

Espectro ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 167,3 (C-6); 91,6 (C-6a); 89,7 (C-4); 85,4 (C-3); 44,1 (S-CH₂-CH₃); 30,0 (C-3a); 5,7 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 218 (M⁺, 24); 97; 69; 53; 41 (100).

Exo-4-fenilsulfonil-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (37)

La reacción de la 2(5H)-furanona 10 se mantiene a -5°C durante 9 horas, precipitando 253 mg (95%) de pirazolina 37 como un sólido blanco que se separa por filtración.

P.f. 153-155°C.

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₀N₂O₄S C, 49,62; H, 3,76; N, 10,53.

Encontrado C, 49,53; H, 3,92; N, 10,35.

Espectro IR (mujol) 1800 (C=O); 1585 (C=C); 1565 (N=N); 1320, 1165 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,92-7,84 (m, 3H, arom.); 7,77-7,72 (m, 2H, arom.); 6,03 (dt, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,5, J_{6a,3}=1,3); 5,84 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=2,4); 5,13 (dd, 1H, H-3, J_{gem}=18,9, J_{3,3a}=9,6); 5,03 (ddd, 1H, H-3, J_{3,3a}=2,5); 3,50-3,34 (m, 1H, H-3a).

Espectro ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) 167,4 (C-6); 135,5, 134,8, 130,1, 129,3 (arom.); 92,4, 91,8 (C-6a, C-4); 85,6 (C-3); 31,3 (C-3a).

Espectro de masas m/z 266 (M^+ , 0,5); 97 (100); 77; 69; 51; 41.

Ensayo de adición a la 4-bromo-5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona

La reacción de la 2(5H)-furanona 11 se mantiene a -5°C durante 25 días, no detectándose la presencia del producto de adición.

6,6a-Dietilsulfonil-3H,6H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]pirazol-4-ona (38)

La reacción de la 2(5H)-furanona 12 se mantiene a -5°C durante 1 hora. El aducto 38a precipita parcialmente. La reacción conduce a 600 mg (98%) de una mezcla de los aductos estereoisómeros 38a,b en proporción 80:20.

Aducto 38a: P.f. 133°C

Análisis

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ C, 34,95; H, 4,21; N, 9,15; S, 20,72.

Encontrado C, 35,10; H, 4,30; N, 9,02; S, 20,51.

Espectro IR (KBr) 1820 (C=O); 1550 (C=N); 1330, 1140 (SO_2).

Espectro ^1H -RMN 5,99 (s, 1H, H-6); 5,37 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{gem}}=19,0$, $J_{3,3a}=2,6$); 5,06 (dd, 1H, H-3, $J_{3,3a}=9,5$); 3,86 (dd, 1H, H-3a); 3,80-3,67 (m, 2H, S- CH_2 - CH_3); 3,53 (c, 2H, S- CH_2 - CH_3); 1,46 (m, 3H, S- CH_2 - CH_3 , $J=7,5$); 1,43 (m, 3H, S- CH_2 - CH_3 , $J=7,5$).

Espectro ^{13}C -RMN [Acetona- d_6] 171,0 (C-4); 115,0 (C-6a); 88,1 (C-6); 83,6 (C-3); 48,4 (S- CH_2 - CH_3); 46,7 (S- CH_2 - CH_3); 40,4 (C-3a); 5,5 (S- CH_2 - CH_3); 5,4 (S- CH_2 - CH_3).

Aducto 38b:

Espectro ¹H-RMN 5,80 (s, 1H, H-6); 5,44 (d, 1H, H-3, $J_{gem}=18,3$); 5,07 (dd, 1H, H-3, $J_{3,3a}=8,0$); 4,04-3,93 (m, 1H, S-CH₂-CH₃); 3,87 (d, 1H, H-3a); 3,72-3,62 (m, 1H, S-CH₂-CH₃); 3,27 (c, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,50 (t, 3H, S-CH₂-CH₃); 1,49 (t, 3H, S-CH₂-CH₃).

2.- Adición de diazoacetato de etilo.

A una disolución de la correspondiente 2(5*H*)-furanona (1 mmol) en diclorometano (3 ml), se añade diazoacetato de etilo (0,2 ml, 2 mmol) y la reacción se mantiene, en ausencia de luz, a temperatura ambiente durante 20 días. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Exo-4-etiltio-3-etoxicarbonil-3*H*,4*H*,3*a*,6*a*-dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona (39)

La reacción de la 2(5*H*)-furanona **3** conduce una mezcla de la pirazolina **39** y la 2(5*H*)-furanona **3** en proporción 50:50. Se obtienen 70 mg (30%) de la pirazolina **39** y 20 mg de la 2(5*H*)-furanona **3**. (Éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1).

P.f. 110-112°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₁₀H₁₄N₂O₄S C, 46,51; H, 5,43; N, 10,85; S, 12,40.

Encontrado C, 46,80; H, 5,71; N, 10,76; S, 12,34.

Espectro IR (KBr) 3280 (NH); 1790 (C=O); 1695 (COOEt); 1535 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 7,17 (s, 1H, NH); 5,97 (s, 1H, H-4); 4,69 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=10,5$); 4,35-4,28 (m, 2H, COO-CH₂-CH₃); 4,02 (d, 1H, H-3a); 2,83-2,74 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,35 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, $J=7,0$); 1,34 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, $J=7,5$).

Espectro ^{13}C -RMN 174,8 (C-6); 161,7 (C=OOEt); 140,6 (C-3); 86,7 (C-4); 62,3 (COO- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 61,9 (C-6a); 52,9 (C-3a); 26,4 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 15,1, 14,7 (S- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, COO- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Espectro de masas m/z 258 (M^+ , 0,3); 214; 170; 168; 154; 141; 139; 125; 113; 111; 95 (100); 83; 69; 55.

Exo-4-feniltio-3-etoxicarbonil-3*H*,4*H*,3*a*,6*a*-dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona (40)

La reacción de la 2(5*H*)-furanona 4 conduce a una mezcla de la pirazolina 40 y la 2(5*H*)-furanona 4 en proporción 50:50. Se obtienen 80 mg (30%) de la pirazolina 40 y 20 mg de la 2(5*H*)-furanona 4. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1).

P.f. 92-93°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ C, 54,90; H, 4,57; N, 9,15; S, 10,46.

Encontrado C, 55,18; H, 4,80; N, 9,15; S, 10,52.

Espectro IR (KBr) 3320, 3310 (NH); 1780 (C=O); 1710, 1700 (COOEt); 1550 (C=N).

Espectro ^1H -RMN 7,60-7,54 (m, 2H, arom.); 7,40-7,35 (m, 3H, arom.); 6,91 (s, 1H, NH); 6,06 (s, 1H, H-4); 4,31 (c, 2H, COO- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 4,15 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=10,6$); 3,91 (d, 1H, H-3a); 1,30 (t, 1H, COO- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $J=7,5$).

Espectro ^{13}C -RMN 173,9 (C-6); 161,2 (C=OOEt); 140,2 (C-3); 135,1, 129,7, 129,5, 129,3 (arom.); 87,9 (C-4); 61,8 (COO- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 61,1 (C-6a); 53,2 (C-3a); 14,2 (COO- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Espectro de masas m/z 306 (M^+ , 4); 197; 169; 153; 141; 125; 113; 110; 109; 95 (100); 83; 77; 69; 55.

Exo-4-etilsulfonil-3-etoxicarbonil-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (41)

La reacción de la 2(5H)-furanona 9 conduce a una mezcla de la pirazolina 41 y la 2(5H)-furanona 9 en proporción 80:20. Se obtienen 65 mg (27%) de la pirazolina 41 y 30 mg de la 2(5H)-furanona 9. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1).

P.f. 121-122°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₁₀H₁₄N₂O₆S C, 41,38; H, 4,83; N, 9,65; S, 11,03.

Encontrado C, 41,60; H, 5,10; N, 9,44; S, 11,01.

Espectro IR (KBr) 3330 (NH); 1810 (C=O); 1680 (COOEt); 1555 (C=N); 1330, 1320, 1150 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,26 (s, 1H, NH); 5,68 (s, 1H, H-4); 4,82 (d, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=10,7); 4,56 (d, 1H, H-3a); 4,40-4,24 (m, 2H, COO-CH₂-CH₃); 3,18 (c, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,44 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5); 1,34 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, J=7,1).

Espectro ¹³C-RMN 172,9 (C-6); 161,0 (C=OOEt); 137,8 (C-3); 87,9 (C-4); 62,0 (COO-CH₂-CH₃); 60,1 (C-6a); 45,4 (S-CH₂-CH₃); 44,9 (C-3a); 14,1 (COO-CH₂-CH₃); 6,0 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 290 (M⁺, 2); 245; 197; 167; 141; 123; 113; 95 (100); 83; 68; 55.

Exo-4-fenilsulfonil-3-etoxicarbonil-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (42)

La reacción de la 2(5H)-furanona 10 conduce a una mezcla de la pirazolina 42 y la 2(5H)-furanona 10 en proporción 85:15. Se obtienen 100 mg (35%) de la pirazolina 42 y 30 mg de la 2(5H)-furanona 10. (Tolueno-acetato de etilo, 8:1).

P.f. 149-150°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_6S$ C, 51,43; H, 4,00; N, 8,00; S, 9,14.

Encontrado C, 51,18; H, 4,13; N, 7,75; S, 8,89.

Espectro IR (KBr) 3300 (NH); 1820 (C=O); 1710, 1685 (COOEt); 1560 (C=N); 1335, 1160 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,96-7,92 (m, 2H, arom.); 7,74-7,57 (m, 3H, arom.); 7,18 (s, 1H, NH); 5,60 (s, 1H, H-4); 4,80 (AB, 2H, H-6a, H-3a, J_{AB}=10,6); 4,28-4,25 (m, 2H, COO-CH₂-CH₃); 1,34 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, J=7,0).

Espectro ¹³C-RMN 172,9 (C-6); 160,9 (C=OOEt); 146,4 (C-3); 135,3, 129,6, 129,4 (arom.); 90,6 (C-4); 61,7 (COO-CH₂-CH₃); 60,2 (C-6a); 46,3 (C-3a); 14,0 (COO-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 338 (M⁺, 0,1); 213; 197; 167; 141; 113; 95 (100); 83; 77; 55.

B.- TRANSFORMACION DE LAS PIRAZOLINAS

1.- Oxidación de las 1-pirazolinas

1.1.- Oxidación a sulfóxido

A una disolución de Δ^1 -pirazolina (1 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a -5°C, se añade gota a gota, muy lentamente, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (172,5 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml). Una vez finalizada la adición, se mantiene a -5°C durante el tiempo indicado para cada caso. Se añade diclorometano (10 ml), se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión

reducida. El producto resultante es en todos los casos una mezcla de dos sulfóxidos en proporción 50:50, que se separan por cromatografía flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado para cada caso.

Exo-4-etilsulfinil-3H,4H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]-pirazol-6-ona (34a, b)

La reacción de la pirazolina **32** se mantiene a -5°C durante 3 horas. Se aíslan 154 mg (68%) de las pirazolinas **34a, b**, cuyas constantes físicas coinciden con las obtenidas para los aductos conseguidos por cicloadición. (Cloroformo-metanol, 9:1).

Exo-4-fenilsulfinil-3H,4H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (35a, b)

Finalizada la adición, la pirazolina **33** se ha transformado en los sulfóxidos **35a, b**. Se aíslan 245 mg (70%) de las pirazolinas **35a, b**, cuyas constantes físicas coinciden con las obtenidas para los aductos conseguidos por cicloadición. (Cloroformo-acetato de etilo, 3:1).

1.2.-Oxidación a sulfona

A una disolución de Δ^1 -pirazolina (1 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a -5°C , se añade gota a gota otra disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (345 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml). Una vez finalizada la adición, la reacción se mantiene a temperatura ambiente el tiempo indicado para cada caso. Se añade diclorometano (10 ml), se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

Exo-4-fenilsulfonyl-3H,4H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (37)

La reacción de la pirazolina **33** se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aíslan 190 mg (72%) de la pirazolina **37**, cuyas constantes físicas coinciden con las obtenidas para el aducto conseguido por cicloadición. (Cloroformo-acetato de etilo, 3:1).

2.- Isomerización de 1-pirazolinas a 2-pirazolinas

A una disolución de la correspondiente 1-pirazolina (0,5 mmol) en dioxano (2 ml), se añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado. La reacción se mantiene a temperatura ambiente o se calienta a reflujo el tiempo indicado en cada caso. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Exo-4-etiltio-1H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (43)

La reacción de la pirazolina **32** se mantiene a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se obtienen 100 mg (95%) de pirazolina **43**. (Hexano-acetato de etilo, 2:1).

Análisis

Calculado para C₇H₁₀N₂O₂S C, 45,16; H, 5,37; N, 15,05; S, 17,39.

Encontrado C, 45,36; H, 5,12; N, 14,80; S, 17,00.

Espectro IR (liq.) 3320 (NH); 1780 (C=O); 1580 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 6,77 (s, 1H, H-3); 5,71 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=1,4); 4,41 (d, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,7); 3,80 (dd, 1H, H-3a); 2,87-2,72 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,33 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,4).

Espectro ¹³C-RMN 175,7 (C-6); 140,8 (C-3); 84,8 (C-4); 58,9 (C-6a); 54,3 (C-3a); 25,7 (S-CH₂-CH₃); 14,5 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 187 (M+1, 15); 186 (M⁺, 2); 142; 113; 97; 81; 69 (100); 68; 54; 45; 42.

Exo-4-feniltio-1H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (44)

La disolución de la pirazolina **33** se calienta a reflujo durante 5 horas. Se obtienen 85 mg (75%) de pirazolina **44**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 5:2).

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{10}N_2O_2S$ C, 56,40; H, 4,31; N, 11,97; S, 13,66.

Encontrado C, 57,03; H, 4,75; N, 12,07; S, 14,16.

Espectro IR (liq.) 3320 (NH); 1780 (C=O); 1585 (C=N).

Espectro 1H -RMN 7,57-7,52 (m, 2H, arom.); 7,43-7,37 (m, 3H, arom.); 6,77 (d, 1H, H-3, $J_{3,3a}=1,3$); 6,16 (s, 1H, NH); 5,77 (d, 1H, H-4, $J_{4,3a}=1,3$); 3,93 (dt, 1H, H-3a, $J_{6a,3a}=9,8$); 3,73 (d, 1H, H-6a).

Espectro ^{13}C -RMN 175,3 (C-6); 140,8 (C-3); 134,7, 129,7, 129,4 (arom.); 86,7 (C-4); 58,8 (C-6a); 55,1 (C-3a).

Espectro de masas m/z 235 (M+1, 11); 234 (M⁺, 3); 190; 138; 110; 109; 97; 81; 69 (100); 68; 65; 54; 51; 45; 42.

Exo-4-etilsulfonil-1H,4H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (45)

La disolución de la pirazolina 36 se calienta a reflujo durante 2 horas. Se obtienen 82 mg (75%) de pirazolina 45. (Hexano-acetato de etilo, 1:1).

Análisis

Calculado para $C_7H_{10}N_2O_4S$ C, 38,53; H, 4,62; N, 12,84; S, 14,76.

Encontrado C, 38,24; H, 4,70; N, 12,72; S, 14,76.

Espectro IR (liq.) 3340-3320 (NH); 1810 (C=O); 1590 (C=N); 1325, 1125 (SO₂).

Espectro 1H -RMN 6,77 (d, 1H, H-3, $J_{3,3a}=1,3$); 5,58 (s, 1H, NH); 5,26 (s, 1H, H-4); 4,56 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=10,0$); 4,38 (dd, 1H, H-3a); 3,18 (c, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,44 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5).

Espectro ^{13}C -RMN 174,1 (C-6); 138,8 (C-3); 87,3 (C-4); 57,6 (C-6a); 47,1 (C-3a); 44,9 (S-CH₂-CH₃); 6,1 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas, m/z 218 (M^+ , 0,5); 97; 69; 68; 41 (100); 39.

Exo-4-fenilsulfonil-1H,4H,3a,6a -dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (46)

La disolución de la pirazolina 37 se calienta a reflujo durante 2 horas. Se obtienen 125 mg (95%) de pirazolina 46. (Cloroformo-acetato de etilo, 3:1).

P.f. 170°C. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{10}N_2O_4S$ C, 49,62; H, 3,79; N, 10,53.

Encontrado C, 49,26; H, 3,14; N, 9,77.

Espectro IR (mujol) 3320 (NH); 1800 (C=O); 1580 (C=N); 1330, 1310, 1150 (SO_2).

Espectro 1H -RMN 7,95-7,91 (m, 2H, arom.); 7,81-7,72 (m, 1H, arom.); 7,66-7,58 (m, 2H, arom.); 6,77 (d, 1H, H-3, $J_{3,3a} = 1,1$); 5,19 (s, 1H, H-4); 4,60 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a} = 9,9$); 4,54 (dd, 1H, H-3a).

Espectro ^{13}C -RMN 173,9 (C-6); 139,0 (C-3); 136,3, 136,0, 130,6, 130,4 (arom.); [acetona- d_6] 91,4 (C-4); 59,7 (C-6a); 50,4 (C-3a).

Espectro de masas m/z 267 ($M+1$, 3); 266 (M^+ , 1); 143; 125; 123; 97; 77; 69 (100); 68; 51; 42.

3.- Descomposición térmica de las 1-pirazolinas

La disolución de Δ^1 -pirazolina (0,5 mmol) en dioxano (2 ml), se calienta a reflujo durante 35 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice o por cristalización, obteniéndose la β -metil-lactona.

5-Etiltio-4-metil-2(5H)-furanona (47)

A partir de la pirazolina **32**, se obtienen 72 mg (93%) de la lactona **47**⁶¹. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 4:1).

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro IR (liq.)</i> | 1795, 1770 (C=O); 1650 (C=C). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 5,90 (m, 2H, H-5, H-3); 2,60 (c, 2H, S-CH ₂ -CH ₃ , J=7,4); 2,15 (m, 3H, Me); 1,35 (t, 3H, S-CH ₂ -CH ₃). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 171,2 (C-2); 165,4 (C-4); 118,1 (C-3); 87,5 (C-5); 23,6 (S-CH ₂ -CH ₃); 14,6 (S-CH ₂ -CH ₃); 14,2 (Me). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 159, 158 (M ⁺ , 6); 129;97; 69; 45; 41 (100). |

5-Feniltio-4-metil-2(5H)-furanona (48)

A partir de la pirazolina **33**, se obtienen 85 mg (83%) de lactona **48**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1).

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₀O₂S C, 64,07; H, 4,89; S, 15,52.

Encontrado C, 64,15; H, 5,07; S, 15,32.

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Espectro IR (liq.)</i> | 1790, 1760 (C=O); 1645 (C=C). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,47-7,41 (m, 2H, arom.); 7,30-7,25 (m, 3H, arom.); 5,92 (m, 1H, H-5 ó H-3); 5,66 (m, 1H, H-5 ó H-3); 2,08 (m, 3H, Me). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 171,2 (C-2); 164,7 (C-4); 134,1, 129,2, 129,1, 128,7 (arom.); 118,5 (C-3); 88,9 (C-5); 14,4 (Me). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 207 (M+1, 31); 206 (M ⁺ , 39); 110; 109; 97 (100); 77; 69; 65; 41. |

5-Etilsulfonil-4-metil-2(5H)-furanona (49)

A partir de la pirazolina 36, se obtiene 76 mg (80%) de la lactona 49⁶¹. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:2).

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Espectro IR (liq.)</i> | 1790, 1760 (C=O); 1640 (C=C); 1320, 1120 (SO ₂). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 6,12 (m, 1H, H-5 ó H-3); 5,63 (m, 1H, H-5 ó H-3); 3,28-3,14 (m, 2H, S-CH ₂ -CH ₃); 2,31 (m, 3H, Me); 1,45 (t, 3H, S-CH ₂ -CH ₃ , J=7,4). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 169,7 (C-2); 159,9 (C-4); 121,0 (C-3); 91,4 (C-5); 46,9 (S-CH ₂ -CH ₃); 15,1 (Me); 6,2 (S-CH ₂ -CH ₃). |
| <i>Espectro de Masas, m/z</i> | 191 (M+1, 6); 97 (100); 69; 41. |

5-Fenilsulfonil-4-metil-2(5H)-furanona (50)

A partir de la pirazolina 37, se obtienen 105 mg (90%) de lactona 50. (Recristalizado de tetracloruro de carbono)

P. f. 120-122°C.

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₀O₄S C, 55,46; H, 4,23; S, 13,43.

Encontrado C, 55,63; H, 4,46; S, 13,65.

| | |
|---|---|
| <i>Espectro IR (KBr)</i> | 1780, 1750 (C=O); 1635 (C=C); 1330, 1150 (SO ₂). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> [acetona-d ₆] | 7,98-7,92 (m, 2H, arom.); 7,87-7,79 (m, 1H, arom.); 7,77-7,65 (m, 2H, arom.); 6,22 (m, 1H, H-5 ó H-3); 6,15 (m, 1H, H-5 ó H-3); 2,38 (m, 3H, Me). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> [acetona-d ₆] | 170,1 (C-2); 161,5 (C-4); 135,6, 135,4, 129,8, 129,7 (arom.); 120,9 (C-3); 94,4 (C-5); 14,6 (Me). |

Espectro de masas m/z 219 (27); 155; 110; 91 (100); 77; 69; 65; 44.

4.- *Descomposición fotoquímica de 1-pirazolinas*

Se prepara una disolución de la correspondiente Δ^1 -pirazolina en acetonitrilo (60 ml). Se irradia durante 2 horas con una lámpara de mercurio *Osram HQ* de 125 W en un recipiente de vidrio pyrex. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se analiza por $^1\text{H-RMN}$.

4.1.- *Descomposición de la exo-5-etiltio-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (32)*

Por irradiación de disoluciones 0,0003, 0,0008, 0,01, 0,016, 0,02 y 0,08 M, siguiendo el método general, la proporción de los productos obtenidos, medida por integración de la señal correspondiente a los protones semiacetálicos, se indican en la tabla XIV.

Una disolución de la 1-pirazolina **32** (472 mg, 2,5 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se irradia siguiendo el método general. El crudo de reacción analizado por $^1\text{H-RMN}$ es una mezcla de dos derivados ciclopropánicos estereoisómeros *exo-endo* **51a,b** junto con las furanonas **47** y **3** en proporción 54:2:33:11. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 4:1), obteniéndose 280 mg de una mezcla de β -metil-lactona **47** (33 %), ciclopropanos **51a, b** (52 %, 4 %) y 2(5*H*)-furanona **3** (11 %). Los productos no se pueden separar por cromatografía flash sobre gel de sílice empleando mezclas de eluyentes en distintas proporciones: hexano-acetato de etilo, hexano-THF, tolueno-acetato de etilo, tolueno-THF, cloroformo, cloroformo-acetato de etilo, diclorometano.

Reacción con propionaldehído: A una disolución de de la mezcla anterior (280 mg) en acetonitrilo (7 ml) se añaden aldehído (205 mg, 3,5 mmol), carbonato potásico anhidro en polvo (853 mg, 6,2 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,08 mg, 0,025 mmol). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 7 horas. Se filtran las sales inorgánicas y se lavan repetidas veces con acetonitrilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo aceitoso se analiza por $^1\text{H-RMN}$: 36% de la 2(5*H*)-furanona alquilada **55**, 62% del ciclopropano **51a** y 2% de ciclopropano **51b**. En el bruto también se detectan señales

correspondientes a lo que podría ser el producto de dimerización de la lactona **3**⁴⁶. Se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 4:1), aislándose por orden de elución 125 mg del ciclopropano **51a** y 100 mg de la 5-etiltio-5-(1'-hidroxipropil)-4-metil-2(5*H*)-furanona (**55**)⁵⁰.

Exo-4-etiltio-3-oxa-endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (51a)

Se obtiene con un 32 % de rendimiento referido a la pirazolina de partida **32**.

Análisis

Calculado para C₇H₁₀O₂S C, 53,15; H, 6,38; S, 20,23.

Encontrado C, 53,51; H, 6,26; S, 20,51.

Espectro IR (liq.) 3090 (Cpr); 1770 (C=O).

Espectro ¹H-RMN 5,42 (s, 1H, H-4); 2,79-2,67 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 2,24-2,10 (m, 2H, H-1, H-5); 1,28 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5); 1,32-1,19 (m, 1H, H-6); 0,95-0,89 (m, 1H, H-6).

Espectro ¹³C-RMN 174,3 (C-2); 84,7 (C-4); 24,3 (S-CH₂-CH₃); 22,3, 17,7 (C-5, C-1); 14,6 (S-CH₂-CH₃); 12,7 (C-6).

Espectro de masas m/z 158 (M⁺, 16); 130; 117; 97 (100); 85; 69; 57; 53; 41; 39.

Endo-4-etiltio-3-oxa-endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (51b)

Espectro IR (liq.) 3080 (Cpr); 1770 (C=O).

Espectro ¹H-RMN 5,72 (d, 1H, H-4, J_{4,5}=4,5); 2,68 (c, 2H, S-CH₂-CH₃, J=7,4); 2,41-2,30 (m, 1H, H-1); 2,13-2,03 (m, 1H, H-5); 1,26 (t, 3H, S-CH₂-CH₃); 1,19-1,15 (m, 1H, H-6); 0,85-0,79 (m, 1H, H-6).

Espectro de masas m/z 158 (M⁺, 9); 130; 97 (100); 85; 69; 57; 53; 41; 39.

5-Etiltio-5-(1'-hidroxipropil)-4-metil-2(5H)-furanona (55)

Se obtiene con un 18 % de rendimiento referido a la pirazolina de partida **32**.

Espectro ¹H-RMN 5,92 (c, 1H, H-3, $J_{3,Me}=1,4$); 3,74 (dd, 1H, H-1', $J=3,4$, $J=10,5$); 2,04 (s, 1H, OH); 2,31 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 2,15 (d, 3H, CH₃); 1,50 (m, 2H, H-2'); 1,20 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, $J=7,4$); 1,00 (t, 3H, H-3', $J_{3',2'}=7,4$).

4.2.- Descomposición de la exo-5-feniltio-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6-ona (33)

Se irradian disoluciones de concentración 0,01 y 0,04 M, siguiendo el método general. En ambos casos, el bruto de reacción se presenta como una mezcla de β-metil-lactona **48**, ciclopropanos **52** y 2(5H)-furanona **4** en proporción 25:70:5.

Una disolución de la 1-pirazolina **33** (235 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se irradia siguiendo el método general. Se filtra el polímero del disolvente y el crudo de reacción (200 mg) se analiza por ¹H-RMN presentándose como una mezcla del derivado ciclopropánico *exo* **52** junto con las furanonas **48** y **4** en proporción 70:25:5.

Reacción con propionaldehído: De forma análoga al caso anterior, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 5 horas y el residuo aceitoso, analizado por ¹H-RMN se presenta como una mezcla del ciclopropano **52** y la 2(5H)-furanona alquilada **56** en proporción 87:13, junto con trazas las bislactonas de la furanona **4**⁸⁸. Se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (Eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1), aislándose 100 mg de ciclopropano **52** como un aceite junto con 20 mg de 5-feniltio-5-(1'-hidroxipropil)-4-metil-2(5H)-furanona (**56**).

Exo-4-feniltio-3-oxa-endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (52)

Se obtiene con un 49 % de rendimiento referido a la pirazolina de partida **33**.

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₀O₂S C, 64,07; H, 4,89; S, 15,52.

Encontrado C, 63,92; H, 4,98; S, 15,27.

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro IR (liq.)</i> | 3080 (Cpr); 1780 (C=O); 1585 (C=C). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,56-7,49 (m, 2H, arom.); 7,34-7,29 (m, 3H, arom.); 5,54 (s, 1H, H-4); 2,36-2,30 (m, 1H, H-1); 2,12-1,89 (m, 1H, H-5); 1,27-1,16 (m, 1H, H-6); 0,92-0,86 (m, 1H, H-6). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 174,1 (C-2); 134,7, 130,2, 129,2, 128,9 (arom.); 86,7 (C-4); 22,9, 18,1 (C-5, C-1); 12,7 (C-6). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 206 (M ⁺ , 0,3); 109; 97; 69; 65; 53; 41; 39 (100). |

5-Feniltio-5-(1'-hidroxipropil)-4-metil-2(5H)furanona (56)

Se obtienen como mezcla de dos estereoisómeros en proporción 75:25 con un rendimiento del 7 % referido a la pirazolina de partida 33.

P.f. 158-155°C. (Tetracloluro de carbono)

Análisis

Calculado para C₁₄H₁₆O₃S C, 63,86; H, 5,74; S, 12,17.

Encontrado C, 63,75; H, 5,52; S, 12,05.

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Espectro IR (nujol)</i> | 3400 (OH); 1750 (C=O); 1640 (C=C). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,44-7,25 (m, 5H, arom.); 5,46 (c, 0,75H, H-3, 56a , J _{3, Me} =1,5); 5,43 (c, 0,25H, H-3, 56b , J _{3, Me} =1,5); 3,89-3,78 (m, 1H, H-1', 56a , 56b); 2,30 (d, 0,25H, OH, 56b , J _{1', OH} =8,8); 2,17 (d, 0,75H, OH, 56a , J _{1', OH} =8,7); 2,09 (d, 2,25H, Me, 56a); 2,06 (d, 0,75H, Me, 56b); 2,03-1,88 (m, 1, H-2', 56a , 56b); 1,70-1,44 (m, 1H, H-2', 56a , 56b); 1,06 (t, 3H, H-3', 56a , 56b). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 171,1 (C-2, 56a , 56b); 167,5 (C-4, 56a); 166,4 (C-4, 56b); 136,3, 136,2, 130,0, 129,9, 129,1, 129,0, 127,6 127,4 (arom.); 118,6 (C-3, 56a); 118,2 (C-3, 56b); 102,0 (C-5, 56b); 101,2 |

(C-5, **56a**); 73,9 (C-1', **56a**); 75,6 (C-1', **56b**); 25,1 (Me, **56a**); 25,0 (Me, **56b**); 14,4 (C-2', **56b**); 14,1 (C-2', **56a**); 10,5 (C-3', **56a**); 10,6 (C-3', **56b**).

Espectro de masas m/z 264 (M⁺, 0,3); 206; 155; 109; 69; 57 (100).

4.3.- Descomposición de *exo*-5-etilsulfonyl-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6ona (**36**)

Se irradia una disolución 0,01 M, siguiendo el método general. El crudo de reacción, en ambos casos se presenta como una mezcla de un único ciclopropano *endo* **53** junto con las furanonas **49** y **9** en proporción 50:37:13.

Exo-4-etilsulfonyl-3-oxa-*endo*-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (**53**)

Espectro ¹H-RMN 5,04 (s, 1H, H-4); 3,08 (c, 2H, S-CH₂-CH₃, J=7,5); 2,70-2,65 (m, 1H, H-1); 2,27-2,21 (m, 1H, H-5); 1,43-1,35 (m, H-6); 1,37 (t, S-CH₂-CH₃); 0,95-0,90 (m, 1H, H-6).

4.4.- Descomposición de *exo*-5-fenilsulfonyl-3H,4H,3a,6a-dihidrofuro[3,4-c]pirazol-6ona(**37**)

Se irradian disoluciones de concentración 0,0007 y 0,01 M, siguiendo el método general. El crudo de reacción, en ambos casos se presenta como un mezcla de un único ciclopropano *endo* **54** junto con las furanonas **50** y **10** en proporción 47:42:11..

Exo-4-fenilsulfonyl-3-oxa-*endo*-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (**54**)

Espectro ¹H-RMN 7,96-7,89 (m, 2H, arom.); 7,75-7,67 (m, 1H, arom.); 7,63-7,54 (m, 2H, arom.); 5,01 (s, 1H, H-4); 2,84-2,75 (m, 1H, H-1); 2,17-2,08 (m, 1H, H-5); 1,44-1,33 (m, 1H, H-6); 0,92-0,85 (m, 1H, H-6).

C.- REACCIONES DE LOS DERIVADOS CICLOPROPANICOS

1.- Oxidación a sulfona

A una disolución del tioéter (1 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a -5°C , se añade gota a gota una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (345 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) y se mantiene a temperatura ambiente el tiempo indicado para cada caso. Se añade diclorometano (10 ml), se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

Exo-4-etilsulfonil-3-oxa-endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (53)

La reacción del ciclopropano **51a** se mantiene a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se obtienen 109 mg (80%) de ciclopropano **53**. El producto se recristaliza de tetracloruro de carbono, p.f. $110-108^{\circ}\text{C}$.

Análisis

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ C, 44,20; H, 5,30; S, 16,82.

Encontrado C, 44,02; H, 5,39; S, 16,58.

Espectro IR (nujol) 3100 (Cpr); 1800 (C=O); 1310, 1305, 1130 (SO_2).

Espectro ^1H -RMN 5,04 (s, 1H, H-4); 3,08 (c, 2H, S- CH_2 - CH_3 , $J=7,5$); 2,70-2,65 (m, 1H, H-1); 2,27-2,21 (m, 1H, H-5); 1,43-1,35 (m, H-6); 1,37 (t, S- CH_2 - CH_3); 0,95-0,90 (m, 1H, H-6).

Espectro ^{13}C -RMN 172,6 (C-2); 86,6 (C-4); 44,7 (S- CH_2 - CH_3); 15,8, 15,3 (C-5, C-1); 10,0 (C-6); 5,7 (S- CH_2 - CH_3).

Espectro de masas m/z 190 (M^+ , 0,03); 97 (100); 69; 53; 41; 39.

Exo-4-fenilsulfonil-3-oxa-endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (54)

La reacción del ciclopropano **52** se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. Se obtienen 220 mg (95%) de ciclopropano **54**. El producto se recristaliza de tetracloruro de carbono. P.f. 161-164°C.

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₀O₄S C, 55,46; H, 4,23; S, 13,43.

Encontrado C, 55,21; H, 4,18; S, 13,60.

Espectro IR (KBr) 3100 (Cpr); 1800 (C=O); 1585 (C=C); 1310, 1160, 1150 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,96-7,89 (m, 2H, arom.); 7,75-7,67 (m, 1H, arom.); 7,63-7,54 (m, 2H, arom.); 5,01 (s, 1H, H-4); 2,84-2,75 (m, 1H, H-1); 2,17-2,08 (m, 1H, H-5); 1,44-1,33 (m, 1H, H-6); 0,92-0,85 (m, 1H, H-6).

Espectro ¹³C-RMN 172,4 (C-2); 134,9, 129,8, 129,5, 126,2 (arom.); 90,1 (C-4); 16,7, 16,0 (C-5, C-1); 10,3 (C-6).

Espectro de masas m/z 267 (M+1, 1); 266 (M⁺, 0,1); 125 (100); 97; 77; 39.

2.- Reacciones de la Exo-4-fenilsulfonil-3-oxa-endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (54) con agentes electrófilos**2.1.-Reacción con agua deuterada**

A una disolución de ciclopropano **54** (0,5 mmol) en THF seco (5 ml), a -78°C y bajo atmosfera inerte se adiciona una disolución 1 M de (TMS)₂NLi (0,6 ml, 0,6 mmol) en THF, en 6 porciones durante 10 minutos. La reacción se mantiene a -78°C durante 30 minutos, se añade

D₂O (1 ml) y se deja reaccionar 30 minutos. El disolvente se elimina a presión reducida y por ¹H-RMN se comprueba la formación del producto deuterado.

1,5-Dideutero-*endo*-4-fenilsulfonil-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (57)

Espectro ¹H-RMN 7,96-7,89 (m, 2H, arom.); 7,75-7,67 (m, 1H, arom.); 7,63-7,54 (m, 2H, arom.); 5,01 (s, 0,15H, H-4); 2,84-2,75 (m, 0,85H, H-1); 2,17-2,08 (m, 1H, H-5); 1,44-1,33 (m, 1H, H-6); 0,92-0,85 (m, 1H, H-6).

2.2.- Reacción con agentes alquilantes

A una disolución de ciclopropano **54** (0,5 mmol) y yoduro de metilo (1,5 mmol) en THF seco (5 ml), a -78°C y bajo atmósfera inerte, se añade una disolución 1 M de (TMS)₂NLi (0,6 ml, 0,6 mmol) en THF, en 6 porciones durante 10 minutos. La reacción se mantiene a -78°C durante 4 horas, tras lo cual se añade una disolución saturada de cloruro amónico (1 ml). Se deja subir la temperatura hasta alcanzar la ambiente y la solución se vierte sobre acetato de etilo. La fase orgánica se decanta y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se analiza por ¹H-RMN. El bruto de reacción corresponde al producto de partida inalterado.

Cuando se aumenta la temperatura de reacción hasta a -20°C y el tiempo de reacción a 24 horas, tampoco se obtiene el producto metilado. También se ha realizado un ensayo permitiendo que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente sin que en el bruto de reacción se detectasen trazas del producto alquilado. Por último se ensaya la reacción utilizando como base LDA a -78°C durante 1 hora, recuperándose el producto de partida inalterado.

Si se utiliza como electrófilo bromuro de alilo y siguiendo el método anterior, la reacción se mantiene a -78°C durante 1 hora, también se recupera el ciclopropano de partida.

ADICION DE AZOMETIN-IMINAS.

1.- Preparación de la *N*-bencilsidnona

1.1.- Bencilaminoacetato de etilo

Una disolución de cloroacetato de etilo (61 g, 0,5 mol) y de bencilamina (107 g, 1 mol) en benceno (1 l) se mantiene a reflujo con agitación durante 5 horas. El hidrocloreuro de la amina se filtra y el benceno se elimina a vacío. El residuo se destila a presión reducida para dar 77 g del ester (82 %)²³⁴.

1.2.- *N*-bencilsidnona

A una disolución de hidróxido sódico (32 g, 0,8 mol) en agua (150 ml), se añade el bencilaminoacetato de etilo (77 g, 0,52 mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 45 minutos, se enfría, y el ester sin reaccionar se extrae con Éter. A continuación la disolución se acidula con ácido clorhídrico hasta pH=2. A la suspensión de *N*-bencilglicina obtenida, se añaden, durante 30 minutos, nitrito sódico (27,6 g) en agua fría (50 ml). Después de dos horas de agitación, se lleva hasta pH=2 con ácido clorhídrico concentrato y se deja en la nevera durante 1 hora y se filtra. El producto se purifica por disolución en hidróxido amónico 2 N, filtrando y precipitando nuevamente con ácido clorhídrico. Se obtienen 69,5 g (72%) de *N*-nitroso-bencilglicina. Al producto así obtenido, se le añade anhídrido acético (350 ml) y se calienta durante 5 horas. El disolvente se elimina, el residuo se vierte sobre agua, se filtra y el precipitado (58 g, 72%) se lava con agua. La *N*-bencilsidnona recristalizada de alcohol-agua, funde a 68-69°C²³⁵.

2.- Ensayo de adición de *N*-bencilsidnona.

A una disolución de la 2(*5H*)-furanona 1, 3, 4, 9 ó 10 (1 mmol) y *N*-bencilsidnona (1,25 mmol) en 5 ml de tolueno, se añade una pequeña cantidad de 2,5-di-*terc*-butil-*p*-crepsol, como inhibidor de radicales libres para impedir la descomposición de la sidnona. La mezcla se

calienta a reflujo durante 7 días y el disolvente se elimina a presión reducida. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del bruto de reacción no se observan señales asignables a los productos de cicloadición o de su posterior transformación. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice permite recuperar la furanona de partida, parte de la N-bencilsidnona y productos de descomposición como alcohol bencílico, benzoato de bencilo y ácido benzoico.

ADICION DE OXIDOS DE NITRILLO

A.- PREPARACION DE LAS ISOXAZOLINAS

1.- *Preparación de los precursores de los óxidos de nitrilo*

1.1.- *Dibromoformaldoxima*

A una disolución de ácido glioxílico (5 g, 0,067 mol) en agua (40 ml) se añade clorhidrato de hidroxilamina (4,7 g, 0,067 mol), y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añade cuidadosamente bicarbonato sódico (11,8 g) y diclorometano (50 ml). A la mezcla bifásica así obtenida, enfriada a 0°C , se adiciona bromo (4,8 ml) disuelto en diclorometano (25 ml), a una velocidad tal que la mezcla no supere los 0°C . Terminada la adición de bromo, la disolución se sigue agitando durante 3 horas, tras lo cual se enfría y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano y todos los extractos orgánicos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y se obtienen 8,8 g (64%) de un sólido incoloro de p.f. 65°C .

1.2.- *Benzohidroximoilo*

Se disuelve benzaldoxima (5 g, 0,041 mol) en cloroformo (50 ml) y la disolución se enfría a 0°C en un baño de hielo-sal. Se burbujea una suave corriente de cloro seco a través de

la disolución durante 40 minutos. La mezcla de reacción, se concentra a presión reducida, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. El residuo se lava con Eter y se concentra a presión reducida, aislándose 4,6 g (73%) de un sólido blanco de p.f. 49°C.

2.- Adición del óxido de benzonitrilo

Método A

A una mezcla de hidróxido sódico al 10% (10 ml) y Eter etílico (10 ml) enfriados a 0°C, se adiciona cuidadosamente y en varias porciones α -clorobenzaldoxima (777 mg, 5 mmol). El extracto etéreo se separa y se seca rápidamente sobre sulfato magnésico anhidro. El óxido de benzonitrilo así formado, se añade a una disolución de la 2(5H)-furanona (1 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

Método B

A una disolución de 2(5H)-furanona (1 mmol) y α -clorobenzaldoxima (233 mg, 1,5 mmol) en Eter etílico (8 ml), se adiciona gota a gota, muy lentamente a temperatura ambiente, una disolución de trietilamina (152 mg, 1,5 mmol) en Eter etílico (6 ml). Una vez finalizada la adición, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. El clorohidrato de trietilamina precipitado se filtra sin succión y al filtrado se le elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

Método C

La disolución de la 2(5H)-furanona (1 mmol) y α -clorobenzaldoxima (311 mg, 2 mmol) en Eter (10 ml), en presencia de tamices moleculares (1 g), se mantiene con agitación vigorosa a temperatura ambiente el tiempo indicado en cada caso.

2.1.- Adición a la 5-etiltio-2(5H)-furanona (3)

2.1.1.- Siguiendo el método A, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de los aductos **58a,b**, **59a** y la furanona **3** en proporción 62:9:16:13. Se obtienen por orden de elución 145 mg (55%) de isoxazolina **58a**, 26 mg (10%) de isoxazolina **59a** y 13 mg (5%) de la isoxazolina **58b**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 7:1),

Exo-6-etiltio-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (58a)

P.f. 112-114°C. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para C₁₃H₁₃NO₃S C, 59,31; H, 4,94; N, 5,32.

Encontrado C, 59,25; H, 4,95; N, 5,29.

Espectro IR (mujol) 1790 (C=O); 1590 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 7,96-7,91 (m, 2H, arom.); 7,49-7,41 (m, 3H, arom.); 5,88 (d, 1H, H-6, J_{6,6a}=1,7); 5,35 (dd, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,3); 4,73 (d, 1H, H-3a); 2,96-2,75 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,38 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5).

Espectro ¹³C-RMN 169,5 (C-4); 152,6 (C-3); 130,9, 128,8, 127,9, 126,7 (arom.); 88,3; 87,1 (C-6, C-6a); 54,5 (C-3a); 25,7 (S-CH₂-CH₃); 14,5 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 264; 263 (M⁺, 55); 145; 144; 116; 115; 87 (100); 77.

Endo-6-etiltio-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (58b)

Espectro IR (liq.): 1780-60 (C=O); 1590 (C=C); 1560 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 7,96-7,91 (m, 2H, arom.); 7,47-7,40 (m, 3H, arom.); 5,95 (d, 1H, H-6, J=5,6); 5,73 (dd, 1H, H-6a, J=9,8, J=5,6); 4,42 (d, 1H, H-3a, J=9,6); 2,80 (c, 2H, S-CH₂-CH₃, J=7,4); 1,34 (t, 3H, S-CH₂-CH₃).

Espectro de Masas, m/z 266; 265; 264 (M+1, 100); 263 (M⁺, 32); 61; 45.

Exo-4-etiltio-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-6(4H)-ona (59a)

Análisis

Calculado para C₁₃H₁₃NO₃S C, 59,31; H, 4,94; N, 5,32.

Encontrado C, 59,45; H, 5,40; N, 5,16.

Espectro IR (liq.) 1785 (C=O); 1600 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 7,73-7,69 (m, 2H, arom.); 7,50-7,40 (m, 3H, arom.); 5,71 (d, 1H, H-4, J_{4,3a}=2,2); 5,40 (d, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=10,3); 4,42 (dd, 1H, H-3a); 2,88-2,75 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,34 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,4).

Espectro ¹³C-RMN 171,4 (C-6); 155,4 (C-3); 131,1, 129,4, 127,1, 126,3 (arom.); 84,8; 79,1 (C-4, C-6a); 55,5 (C-3a); 26,2 (S-CH₂-CH₃); 14,5 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 264; 263 (M⁺, 3); 145; 144; 116; 115; 87(100); 77.

2.1.2.- Siguiendo el método B, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 3 horas. El residuo aceitoso es mezcla de los aductos **58a,b** y **59a** y la furanona **3** en proporción 55:11:17:17. Se obtienen por orden de elución 105 mg (40%) de isoxazolina **58a**, 39 mg (15%) de isoxazolina **59a** y 17 mg (7%) de isoxazolina **58b**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 7:1).

2.1.3- Siguiendo el método C, la reacción se mantiene con agitación vigorosa a temperatura ambiente 15 días, observándose por $^1\text{H-RMN}$ los aductos regioisómeros **58a** y **59a** junto con la furanona **3** en proporción 10:3:87.

2.2.- Adición a 5-feniltio-2(5H)-furanona (**4**)

2.2.1.- Siguiendo el método A, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de los aductos **60a,b**, **61a** y la furanona **4** en proporción 70:9:15:6. El precipitado que corresponde a 177 mg (57%) de isoxazolina **60a** se filtra y al filtrado se le elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía (Eter de petróleo-acetato de etilo, 7:1), obteniéndose por orden de elución 31 mg (10%) de la isoxazolina **61a** y 6 mg (2%) de la isoxazolina **60b**.

3-Fenil-*exo*-6-feniltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6H)-ona. (**60a**)

P.f. 126-127°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ C, 65,59; H, 4,18; N, 4,50.

Encontrado C, 65,29; H, 4,33; N, 4,53.

Espectro IR (mujol) 1785 (C=O); 1600 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 7,86-7,81 (m, 2H, arom.); 7,64-7,59 (m, 2H, arom.); 7,17-7,11 (m, 6H, arom.); 5,94 (d, 1H, H-6, $J_{6,6a} = 1,4$); 5,48 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,3a} = 9,1$); 4,05 (d, 1H, H-3a).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 169,2 (C-4); 152,4 (C-3); 134,8, 131,0 129,8, 129,7, 128,8, 127,8, 126,5 (arom.); 89,6; 87,7 (C-6, C-6a); 54,2 (C-3a).

Espectro de masas m/z 311 (M^+ , 48); 202; 146 (100); 110; 91; 77; 55.

3-Fenil-endo-6-feniltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (60b)

Espectro IR (liq.) 1760 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro ¹H-RMN: 7,98-7,93 (m, 2H, arom.); 7,65-7,56 (m, 2H, arom.); 7,48-7,43 (m, 3H, arom.); 7,36-7,32 (m, 3H, arom.); 6,08 (d, 1H, H-6, $J_{6,6a}=5,5$); 5,84 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,6$); 4,75 (d, 1H, H-3a).

Espectro de Masas, m/z: 314; 313; 312; 311 (M^+ , 100); 254; 109; 77; 51.

3-Fenil-exo-4-feniltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-6(4H)-ona (61a)

P.f. 104°C. (Tetracloruro de carbono)

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{13}NO_3S$ C, 65,59; H, 4,18; N, 4,50.

Encontrado C, 65,71; H, 4,40; N, 4,35.

Espectro IR (mujol) 1788 (C=O); 1600 (C=C); 1580 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 7,65-7,59 (m, 4H, arom.); 7,48-7,44 (m, 3H, arom.); 7,39-7,33 (m, 3H, arom.); 5,78 (d, 1H, H-4, $J_{4,3a}=1,4$); 4,71 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,8$); 4,55 (dd, 1H, H-3a).

Espectro ¹³C-RMN 169,0 (C-6); 152,6 (C-3); 132,6, 131,0, 129,3, 129,2, 128,8, 128,5, 128,0, 126,0 (arom.); 92,1; 83,2 (C-4, C-6a); 56,3 (C-3a).

Espectro de masas m/z 311 (M^+ , 2); 146; 109 (100); 91.

2.2.2.- Siguiendo el método B, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 8 horas. El residuo contiene una mezcla de las pirazolininas regioisómeras **60a**, **61a** y la

furanona **3** en proporción 69:22:9. Se obtienen por orden de elución 128 mg (41%) de la isoxazolina **61a** y 30 mg (10%) de la isoxazolina **61a**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 7:1).

2.2.3.- Siguiendo el método C, la reacción se mantiene con agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante 15 días. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de los aductos regioisómeros **60a**, **61a** y la furanona **4** en proporción 9:5:86.

2.3.- Adición a 5-etilsulfonil-2(5H)-furanona (**9**)

2.3.1.- Siguiendo el método A, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 5 horas. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de dos aductos regioisómeros **62a** y **63a** en proporción 66:34, Se obtienen por orden de elución 160 mg (50%) de isoxazolina **62a** y 40 mg (12%) de isoxazolina **63a**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1).

Exo-6-etilsulfonil-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (**62a**)

P.f. 145-148°C. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para C₁₃H₁₃NO₅S C, 52,87; H, 4,44; N, 4,75.

Encontrado C, 52,65; H, 4,53; N, 4,82.

Espectro IR (KBr) 1780 (C=O); 1600 (C=C); 1585 (C=N); 1330, 1160 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,92-7,86 (m, 2H, arom.); 7,54-7,43 (m, 3H, arom.); 5,90 (dd, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,2, J_{6a,6}=0,7); 5,54 (d, 1H, H-6); 4,85 (d, 1H, H-3a); 3,29-3,20 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,49 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5).

Espectro ¹³C-RMN 169,9 (C-4); 153,8 (C-3); 131,6, 130,7, 130,1, 129,5 (arom.); [acetona-*d*₆] 91,1, 81,9 (C-6, C-6a); 54,2 (C-3a); 46,0 (S-CH₂-CH₃); 6,0 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 295 (M^+ , 3); 202; 146; 139; 105; 91; 83; 77 (100); 51.

Exo-4-etilsulfonil-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-6(4H)-ona (63a)

P.f. 177-180°C. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{13}NO_5S$ C, 52,87; H, 4,44; N, 4,75.

Encontrado C, 52,89; H, 4,55; N, 3,92.

Espectro IR (KBr) 1820 (C=O); 1600 (C=C); 1570 (C=N); 1315, 1130 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 7,79-7,76 (m, 2H, arom.); 7,53-7,50 (m, 3H, arom.); 5,52 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=10,2$); 5,37 (d, 1H, H-4, $J_{4,3a}=1,1$); 5,09 (dd, 1H, H-3a); 3,28-3,19 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,47 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, $J=7,4$).

Espectro ¹³C-RMN 169,7 (C-6); 153,8 (C-3); 131,6, 129,6, 127,1, 125,8 (arom.); [acetona-*d*₆] 86,7, 77,3 (C-6a, C-4); 48,2 (C-3a); 44,9 (S-CH₂-CH₃); 6,01 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 146 [M^+ -(SO₂Et+2C=O)]; 115; 91; 83; 77 (100); 51.

2.3.2.- Siguiendo el método B, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. El residuo aceitoso es una mezcla de los aductos regioisómeros **62a** y **63a** y las bislactonas **71** en proporción 47:19:32. Se obtienen por orden de elución 132 mg (45%) de isoxazolina **62a** y 45 mg (15%) de isoxazolina **63a**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1).

2.4.- Adición a la 5-fenilsulfonil-2(5H)furanona (10)

2.4.1.- Siguiendo el método A, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 8 horas. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de dos aductos regioisómeros **64a** y **65a** en proporción 65:35. El precipitado que corresponde a 205 mg (60%) aducto

mayoritario **64a** se filtra y al filtrado se le elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1), obteniéndose 80 mg (23%) de isoxazolina **65a**.

3-Fenil-*exo*-6-fenilsulfonil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (64a)

P. f. 220-221°C. (Tetracloruro de carbono)

Análisis

Calculado para C₁₇H₁₃NO₅S C, 59,47; H, 3,79; N, 4,08.

Encontrado C, 59,15; H, 4,08; N, 3,79.

Espectro IR (mujol) 1805 (C=O); 1580 (C=C); 1560 (C=N); 1330, 1160 (SO₂).

Espectro ¹H-RMN 8,00-7,97 (m, 2H, arom.); 7,93-7,89 (m, 2H, arom.); 7,81-7,69 (m, 1H, arom.); 7,69-7,66 (m, 2H, arom.); 7,50-7,44 (m, 3H, arom.); 6,05 (d, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,2); 5,48 (s, 1H, H-6); 4,89 (d, 1H, H-3a).

Espectro ¹³C-RMN 169,2 (C-4); 152,6 (C-3); 135,4, 134,6, 131,3, 129,7, 129,0, 128,0, 126,1 (arom.); 92,7, 81,3 (C-6, C-6a); 53,6 (C-3a).

Espectro de masas m/z 343 (M⁺, 44); 202; 146 (100); 115; 91; 83; 77; 55; 51.

3-Fenil-*exo*-4-fenilsulfonil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-6(4*H*)-ona (65a)

P.f. 125°C. (tetracloruro de carbono)

Análisis

Calculado para C₁₇H₁₃NO₅S C, 59,47; H, 3,79; N, 4,08.

Encontrado C, 60,05; H, 4,20; N, 3,95.

Espectro IR (KBr) 1825(C=O);1600 (C=C); 1580(C=N); 1330, 1160 (SO₂).

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 8,11-7,55 (m, 10H, arom.); 5,66 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=10,0$); 5,36 (d, 1H, H-4, $J_{4,3a}=1,1$); 5,33 (dd, 1H, H-3a). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 169,8 (C-6); 153,8 (C-3); 135,5, 133,8, 131,5, 129,7, 129,5, 127,1, 125,9 (arom.); 89,6 (C-6); 77,5 (C-6a); 49,3 (C-3a). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 343 (M^+ , 1); 202; 146 (100); 115; 105; 91; 77; 51. |

2.4.2.- Siguiendo el método B, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 3 días, no aislándose aducto alguno.

2.5.- Adición a 4-bromo-5-fenilsulfonyl-2(5H)-furanona (11)

Siguiendo el método A, la reacción de la 2(5H)-furanona 11 se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto crudo se cromatografía (éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1) aislándose por orden de elución furoxanos y de la 2(5H)-furanona a 11.

2.6.- Adición a la 4,5-dietilsulfonyl-2(5H)-furanona (12)

Siguiendo el método A, la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 10 horas. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de isoxazolina 66 e isoxazol 67 en proporción 65:35. La isoxazolina 66 precipita parcialmente obteniéndose 190 mg (55%). Del filtrado se aísla al cromatografiar (éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1) 92 mg (30%) del correspondiente isoxazol 67.

6,6a-Dietilsulfonyl-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (66)

P.f. 185-188°C. (Acetato de etilo/hexano).

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{17}NO_7S_2$ C, 46,51; H, 4,39; N, 3,62; S, 16,54.

Encontrado C, 46,31; H, 4,30; N, 3,58; S, 16,43.

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro IR (KBr)</i> | 1825 (C=O); 1570 (C=N); 1330, 1140 (SO ₂). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 7,89-7,86 (m, 2H, arom.); 7,53-7,47 (m, 3H, arom.); 5,57 (s, 1H, H-6); 5,36 (s, 1H, H-3a); 3,58 (c, 2H, S-CH ₂ -CH ₃ en C-6); 3,33-3,25 (m, 2H, S-CH ₂ -CH ₃ en C-6a); 1,50 (t, 3H, S-CH ₂ -CH ₃ , J=7,5); 1,48 (t, 3H, S-CH ₂ -CH ₃ , J=7,5). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 164,5 (C-4); 155,2 (C-3); 132,3, 129,2, 128,5, 124,5 (arom.); 105,1 (C-6a); 89,4 (C-6); 55,3 (C-3a); 47,3, 45,5 (S-CH ₂ -CH ₃); 6,0, 4,7 (S-CH ₂ -CH ₃). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 387(M ⁺ , 1); 294; 200 (100); 172; 144; 116; 103; 94; 89; 77; 51. |

6-Etilsulfonil-3-fenil-furo[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)ona (67)

Al cromatografiar (éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1) 182 mg de la 6,6a-dietilsulfonil-3-fenil-3a-hidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (66) se obtienen 150 mg (87%) de isoxazol 67. P.f. 155-156°C. (Tetracloruro de carbono).

Análisis

Calculado para C₁₃H₁₁NO₅ S C, 53,42; H, 3,42; N, 4,79; S, 10,96.

Encontrado C, 52,89; H, 3,65; N, 4,72; S, 10,94.

| | |
|-----------------------------------|--|
| <i>Espectro IR (KBr)</i> | 1820, 1790 (C=O); 1620 (C=C); 1580 (C=N); 1320, 1140 (SO ₂). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 8,12-8,03 (m, 2H, arom.); 7,68-7,39 (m, 3H, arom.); 6,22 (s, 1H, H-6); 3,43-3,19 (m, 2H, S-CH ₂ -CH ₃); 1,52 (t, 3H, S-CH ₂ -CH ₃ , J=7,5). |

Espectro ^{13}C -RMN 183,0 (C-4); 158,1 (C-6a); 157,5 (C-3); 132,3, 129,4, 128,3, 125,1 (arom.); 116,3 (C-3a); 83,2 (C-6); 46,9 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 6,2 (S- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Espectro de masas m/z 293 (M^+ , 1); 200 (100); 172; 144; 116; 103, 89; 77; 59; 51.

3.- Adición del óxido de acetonitrilo

A una disolución de la correspondiente 2(5H)-furanona (1 mmol) y fenilisocianato (238 mg, 2 mmol) en tolueno (3 ml), se adiciona gota a gota una disolución de nitroetano (110 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (2 gotas) en tolueno (3 ml). Una vez finalizada la adición, se observa la aparición de un precipitado marrón, a medida que la disolución adquiere un tono violáceo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se calienta a reflujo durante 1 hora. El precipitado de *N,N*-difenilurea se filtra, lavando sucesivas veces con éter. El disolvente se elimina a presión reducida y se obtiene un residuo, que se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice.

3.1.- Adición a la 5-etiltio-2(5H)-furanona (3)

El crudo de reacción se presenta como una mezcla de los aductos **68a** y **68b** en proporción 83:17. Se obtienen por orden de elución 115 mg (57%) de isoxazolina **68a** y 40 mg (20%) de isoxazolina **68b**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1),

Exo-6-etiltio-3-metil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6H)-ona (**68a**)

Análisis

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ C, 47,76; H, 5,47; N, 6,96.

Encontrado C, 48,32; H, 5,52; N, 6,96.

Espectro IR (liq.) 1785 (C=O); 1600 (C=N).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 5,74 (d, 1H, H-6, $J_{6,6a}=2,0$); 5,15 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,2$); 4,19 (dd, 1H, H-3a, $J_{3a,Me}=0,9$); 2,88-2,73 (m, 2H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,17 (d, 3H, CH_3); 1,36 (t, 3H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7,4$).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 169,6 (C-4); 150,6 (C-3); 89,4, 85,3 (C-6, C-6a); 57,6 (C-3a); 25,6 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 14,4 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 11,0 (CH_3).

Espectro de masas m/z 201 (M^+ , 14); 116; 97; 87 (100); 84; 82.

Endo-6-etiltio-3-metil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (68b)

Análisis

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ C, 47,76; H, 5,47; N, 6,69.

Encontrado C, 47,95; H, 5,22; N, 6,85.

Espectro IR (liq.) 1780 (C=O); 1600 (C=N).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 5,93 (d, 1H, H-6, $J_{6,6a}=5,8$); 5,57 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,9$); 4,22 (dd, 1H, H-3a, $J_{3a,Me}=1,0$); 2,77 (c, 2H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,16 (d, 3H, CH_3); 1,34 (t, 3H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7,5$).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 169,6 (C-4); 150,5 (C-3); 90,8, 81,3 (C-6, C-6a); 58,4 (C-3a); 25,8 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 14,6 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 11,2 (CH_3).

Espectro de masas m/z 201 (M^+ , 16); 119; 97; 87; 84 (100); 82.

3.2.- Ensayo de Adición a la 5-feniltio-2(5H)-furanona (5)

Se obtienen por orden de elución los siguientes compuestos: 40 mg (13%) de la 4,5-difeniltio-2-oxo-tetrahidrofurano (69) y 240 mg/140 mg de los estereoisómeros de la 5-feniltio-5-(5'-feniltio-2'-oxo-tetrahidrofuran-4'-il)-2(5H)-furanona **70a,b**⁸⁸. (Tolueno-tetrahidrofurano, 9:1).

4,5-difeniltio-2-oxo-tetrahidrofurano (69)*Análisis*Calculado para C₁₆H₁₄O₂S₂ C, 63,58; H, 4,63.

Encontrado C, 63,21; H, 4,67.

Espectro IR (mujol) 1790 (C=O); 1585 (C=C).*Espectro ¹H-RMN* 7,38-7,31 (m, 4H, arom.); 7,26-7,16 (m, 6H, arom.); 5,51 (d, 1H, H-5, J_{5,4}=3,5); 3,83-3,78 (m, 1H, H-4); 2,74 (dd, 1H, H-3, J_{3,4}=8,5, J_{gem}=18,1); 2,40 (dd, 1H, H-3, J_{3,4}=4,4).*Espectro ¹³C-RMN* 173,4 (C-2); 133,9, 132,8, 131,7, 130,5, 129,6, 129,4, 129,1, 128,6 (arom.); 90,5 (C-5); 47,1 (C-4); 35,0 (C-3).*Espectro de masas m/z* 302 (M⁺, 15); 218; 194; 193; 165; 109 (100); 83.**3.3.- Ensayo de Adición a la 5-etilsulfonil-2(5H)-furanona (9)**

3.3.1.- Se obtienen 172 mg/102 mg de los estereoisómeros de la 5-etilsulfonil-5-(5'-etilsulfonil-2'-oxo-tetrahidrofuran-4'-il)-2(5H)-furanona **71a,b**⁵⁰. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 4:1)

3.3.2.- Si el ensayo de Adición se lleva a cabo utilizando como disolvente diclorometano, a temperatura ambiente durante 1 hora, se obtienen los mismos productos.

3.4.- Adición a la 5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona (10)

El crudo de reacción se presenta como una mezcla de los estereoisómeros de la 5-fenilsulfonil-5-(5'-fenilsulfonil-2'-oxo-tetrahidrofuran-4'-il)-2(5H)-furanona **72a,b** y la isoxazolina **57** en proporción 50:30:20. El producto de bruto se cromatografía (tolueno-THF,

14:1), obteniéndose las bislactonas **72a,b**⁸⁸ como productos mayoritarios (316 mg/125 mg) y de la isoxazolina **73**, como minoritario.

6-fenilsulfonil-6(5'-fenilsulfonil-2'-oxo-tetrahidrofuran-4'-il)-3-metil-6a,3a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (73)

Espectro ¹H-RMN 5,85 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,3$); 5,71 (dd, 1H, H-5', $J_{5',4}=1,7$);
4,53 (dd, 1H, H-3a, $J_{3a,Me}=1,0$); 3,68-3,60 (m, 1H, H-4'); 2,17
(d, 3H, CH_3).

3.5.- Ensayo de Adición a la 4,5-dietilsulfonil-2(5H)-furanona (12)

El bruto de reacción no corresponde al producto de adición sino a productos de descomposición de la lactona

4.-Adición del óxido de bromonitrilo

A una disolución de la correspondiente 2(5H)-furanona (2 mmol) en acetato de etilo (2 ml), se añaden bicarbonato sódico (840 mg, 10 mmol) y agua (1 ml). A esta mezcla vigorosamente agitada a temperatura ambiente, se adiciona dibromobenzaldoxima (1,23 mg, 6 mmol) en varias porciones durante 10 minutos. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 horas. El bicarbonato se filtra y el filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice.

4.1.- Adición a la 5-etiltio-2(5H)-furanona (3)

El crudo de reacción se presenta como una mezcla de tres aductos **73a,b**, **74a** y 2(5H)-furanona **3** en proporción 44:9:17:30. Se obtienen por orden de elución 166 mg (31%) de isoxazolina **73a**, 64 mg (12%) de isoxazolina **73b**, 80 mg (15%) de isoxazolina **74a** y 55 mg de 2(5H)-furanona **3**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 4:1).

3-Bromo-*exo*-6-etiltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (73a)*Análisis*Calculado para C₇H₈NBrO₃S C, 31,70; H, 3,02; N, 5,38; Br, 29,81.

Encontrado C, 31,52; H, 3,68; N, 5,46; Br, 32,75.

Espectro IR (liq.) 1790 (C=O); 1570 (C=N).*Espectro ¹H-RMN* 5,74 (d, 1H, H-6, J_{6,6a}=2,2); 5,26 (dd, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,4); 4,34 (d, 1H, H-3a); 2,84-2,75 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,31 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5).*Espectro ¹³C-RMN* 167,2 (C-4); 132,6 (C-3); 89,0, 85,7 (C-6, C-6a); 58,5 (C-3a); 25,8 (S-CH₂-CH₃); 14,4 (S-CH₂-CH₃).*Espectro de masas m/z* 267- 265 (M⁺, 6); 206-204; 176; 150-148; 114; 86; 71 (100); 45.**3-Bromo-*endo*-6-etiltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (73b)***Análisis*Calculado para C₇H₈NBrO₃S C, 31,70; H, 3,02; N, 5,38.

Encontrado C, 31,87; H, 2,91; N, 5,40.

Espectro ¹H-RMN 5,93 (d, 1H, H-6, J_{6a,6}=5,9); 5,67 (dd, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,8); 4,35 (d, 1H, H-3a); 2,77 (c, 2H, S-CH₂-CH₃, J=7,4); 1,33 (t, 3H, S-CH₂-CH₃).*Espectro ¹³C-RMN* 168,8 (C-4); 132,3 (C-3); 90,1, 82,8 (C-6, C-6a); 58,9 (C-3a); 26,0 (S-CH₂-CH₃); 14,7 (S-CH₂-CH₃).

3-Bromo-exo-4-etiltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-6(4H)-ona (74a)*Análisis*

Calculado para C₇H₈NBrO₃S C, 31,70; H, 3,02; N, 5,38; Br, 29,81.

Encontrado C, 31,43; H, 3,68; N, 5,15; Br, 27,49.

Espectro IR (liq.) 1790 (C=O); 1570 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 5,78 (d, 1H, H-4, J_{3a,4}=1,5); 5,31 (d, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,5); 4,09 (dd, 1H, H-3a); 2,91-2,76 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 1,36 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,4).

Espectro ¹³C-RMN 174,2 (C-6); 136,9 (C-3); 83,0, 76,5 (C-4, C-6a); 60,1 (C-3a); 26,0 (S-CH₂-CH₃); 14,4 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 267-265 (M⁺, 2); 206-204; 176; 150-148; 115; 112; 84 (100); 83; 45.

4.2.- Adición a la 5-feniltio-2(5H)-furanona (4)

El crudo de reacción se presenta como una mezcla de tres aductos **75a,b**, **76a** y 2(5H)-furanona **4** en proporción 56:12:19:13. Se obtienen por orden de elución 205 mg (37%) de una mezcla de isoxazolinas *exo* **75a** y **76a**, 110 mg (20%) de isoxazolina **75b** y 20 mg de 2(5H)-furanona **4**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 4:1).

3-Bromo-exo-6-feniltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (75a) y 3-Bromo-exo-4-feniltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-6(4H)-ona (76a)

Sólido blanco que corresponde a los aductos *exo*, se recristaliza de ciclohexano dando un punto de fusión de 52-56°C.

Análisis

Calculado para C₁₁H₈NBrO₃S C, 42,22; H, 2,56; N, 4,47; Br, 25,21.

Encontrado C, 42,41; H, 2,80; N, 4,75; Br, 25,70.

Espectro IR (liq.) 1790 (C=O); 1610 (C=C); 1580, 1570 (C=N).

Espectro de masas m/z 315-313 (M^+ , 27); 206-204; 150-148; 137; 110 (100); 109; 77; 69; 65.

Compuesto 75a:

Espectro 1H -RMN 7,58-7,54 (m, 2H, arom.); 7,48-7,37 (m, 3H, arom.); 5,86 (d, 1H, H-6, $J_{6,6a}=1,8$); 5,45 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,3$); 3,75 (d, 1H, H-3a).

Espectro ^{13}C -RMN 166,8 (C-4); 135,4 (arom.); 132,4 (C-3); 129,9, 128,7, 128,0 (arom.); 89,8 (C-6); 87,6 (C-6a); 58,1 (C-3a).

Compuesto 76a:

Espectro 1H -RMN 7,58-7,54 (m, 2H, arom.); 7,48-7,37 (m, 3H, arom.); 5,88 (d, 1H, H-4, $J_{4,3a}=1,3$); 4,42 (d, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,5$); 4,25 (dd, 1H, H-3a).

Espectro ^{13}C -RMN 169,8 (C-4); 137,1 (C-3); 134,8, 130,3, 129,7 (arom.); 84,7 (C-4); 77,9 (C-6a); 72,9 (C-3a).

3-Bromo-endo-6-feniltio-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (75b)

P.f. 103-106°C. (Tetracloruro de carbono).

Espectro IR (liq.) 1785 (C=O); 1650 (C=C); 1580 (C=N).

Espectro 1H -RMN 7,58-7,51 (m, 2H, arom.); 7,38-7,32 (m, 3H, arom.); 6,06 (d, 1H, H-6, $J_{6,6a}=5,7$); 5,75 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,3a}=9,8$); 4,38 (d, 1H, H-3a).

Espectro ^{13}C -RMN 167,0 (C-4); 132,7 (arom.); 132,5 (C-3); 131,6, 129,4, 128,8 (arom.); 92,4 (C-6); 87,1 (C-6a); 50,1 (C-3a).

Espectro de masas m/z 315-313 (M^+ , 19); 206-204; 202; 150-148; 147; 109 (100); 77; 65.

4.3.- *Ensayo de adición a la 5-etilsulfonil-2(5H)-furanona (9)*

En el bruto de reacción no se observan los productos de Adición sino que corresponde a productos de descomposición de la lactona de partida.

4.4.- *Ensayo de adición a la 5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona (10)*

En el bruto de reacción no se observan los productos de Adición sino que corresponde a productos de descomposición de la lactona de partida.

4.5.- *Ensayo de adición a la 4,5-dietilsulfonil-2(5H)-furanona (12)*

La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas, el aceite resultante corresponde a productos de descomposición de la disulfona.

B.- TRANSFORMACION DE LAS ISOXAZOLINAS

1.- *Oxidación a sulfona*

A una disolución del cicloaducto de partida (1 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a -5°C , se añade gota a gota otra solución de ácido *m*-cloroperbenzoico (345 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml). Al finalizar la adición, la reacción se mantiene a temperatura ambiente el tiempo indicado para cada caso. Se añaden diclorometano (10 ml), se lava con una solución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

Exo-6-etilsulfonil-3-metil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-d]isoxazol-4(6H)-ona (77)

Fimnalizada la adición la isoxazolina **68a** se ha transformado en la sulfona **77**. El crudo de reacción se recristaliza de tetracloruro de carbono, obteniéndose 130 mg (56%) de cicloaducto **77**. P. f. 95-100°C.

Analisis

Calculado para C₈H₁₁NO₅S C, 41,72; H, 4,72; N, 6,00.

Encontrado C, 42,06; H, 4,78; N, 5,93.

Espectro IR (KBr) 1820 (C=O); 1640 (C=N); 1320, 1170, 1140 (SO₂)

Espectro ¹H-RMN 5,72 (d, 1H, H-6a, J_{6a,3a}=9,4); 5,41 (s, 1H, H-6); 4,28 (d, 1H, H-3a); 3,22-3,15 (m, 2H, S-CH₂-CH₃); 2,18 (s, 3H, CH₃); 1,45 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, J=7,5).

Espectro ¹³C-RMN 168,3 (C-4); 150,6 (C-3); 90,5 (C-6); 78,9 (C-6a); 56,6 (C-3); 45,3 (S-CH₂-CH₃); 11,0 (S-CH₂-CH₃); 5,9 (CH₃).

Espectro de masas m/z 233 (M⁺, 2); 140; 84 (100).

Exo-4-etilsulfonil-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[4,5-d]isoxazol-6(4H)ona (63a)

La reacción de la isoxazolina **61a** se mantiene a temperatura ambiente durante 6 horas. El crudo de reacción se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1), obteniéndose 202 mg (68%) de cicloaducto **63a**.

2.- Reacción con electrófilos

A una disolución de diisopropilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) en THF seco (1 ml), enfriada a -78°C y en atmosfera inerte, se le añade una disolución 1,5 M de n-butillitio (0,38 ml, 0,6 mmol) en hexano y se deja formar la LDA durante 15 minutos. A esta disolución se le añade la isoxazolina (0,5 mmol) en THF (2 ml) y después de 15 minutos el electrófilo (0,5 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se mantiene el tiempo indicado en cada caso. Se añade una disolución saturada de cloruro amónico (2 ml), la fase

orgánica se decanta y la acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua (2 x 2 ml), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

2.1.- *Reacción con propionaldehído*

La reacción de *exo*-6-etilsulfonil-3-metil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (77) se mantiene a -78°C durante 90 minutos, no detectándose la presencia del aducto final.

2.2.- *Reacción con aceptores de Michael*

2.2.1.- 3-Fenil-*exo*-6-etilsulfonil-6a,3a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (62a)

La reacción del aducto 62a con la 4,4-dimetoxinaftelen-1-ona (82) se mantiene a -78°C durante 90 minutos, no detectándose la presencia del aducto.

2.2.2.- 3-Fenil-*exo*-6-fenilsulfonil-6a,3a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (64a)

La reacción del aducto 64a con la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (1) se mantiene a -78°C durante 1 hora sin que puedan detectarse en el bruto de reacción la presencia de los aductos de Michael. Cuando se deja subir la temperatura hasta -20°C y se mantiene durante 90 minutos, tampoco se detecta la presencia del aducto ni de la ftalida resultante de la posterior ciclación.

La reacción del aducto 64a con la 4,4-dimetoxinaftelen-1-ona (82) se mantiene a -78°C durante 1 hora. En el crudo de reacción no se detecta la presencia del aducto de Michael, descomponiéndose el producto de partida.

2.2.3.- Exo-6-etilsulfonil-3-metil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona (77a)

La reacción del aducto 77a con la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (1) se mantiene a -78°C durante 90 minutos no detectándose la presencia del aducto final.

La reacción del aducto 77a con la 4,4-dimetoxinaftelen-1-ona (82) se mantiene a -78°C durante 1 hora. En el crudo de reacción no se detecta la presencia del aducto final.

2.3.- *Reacción con bromuro de alilo*

La reacción del aducto 64a con bromuro de alilo se mantiene a -78°C durante 45 minutos, sin que se pueda detectar la presencia en el crudo de reacción del aducto deseado.

CAPITULO IV

PREPARACION DE HETEROANTRACICLINONAS

A. SINTESIS DE MONOACETALES DE QUINONA.

1.- Síntesis de naftalenos y tetrahidronaftalenos sustituidos.

1-Hidroxi-5-metoxinaftaleno (81)

A una disolución de 1,5 dihidroxinaftaleno (1,12 g, 7 mmol) en metanol (30 ml) se le añade potasa en metanol (18 ml, 15 mmol) y yoduro de metilo (5 ml). La reacción se calienta a reflujo 3 horas, se deja enfriar y se extrae con cloroformo (3 x 25 ml). La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto se cromatografía por columna flash sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 6:1), obteniéndose 817 mg (67 %) del fenol **81**. P.f. 138-139°C.

Espectro IR (CHCl₃) 3575, 3400-3190 (OH); 1605 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,98-7,18 (m, 4H, arom.); 6,82 (m, 2H, arom.); 5,23 (s, 1H, OH); 3,39 (s, 3H, OMe).

3-Hidroxifenil-acetato de etilo (91)

A una disolución de ácido 3-hidroxifenil-acético (**88**) (5 g, 32,9 mmol) en etanol absoluto (75 ml), se adiciona ácido sulfúrico concentrado (2,8 ml, 52,6 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se diluye con agua y se neutraliza con bicarbonato sódico sólido. Después de extraer con éter, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el aceite resultante se purifica por destilación en horno de bolas (160°C), obteniéndose 5,45 g (94%) del ester **91**.

Espectro IR (liq.) 3440-3380 (OH); 1710 (C=O); 1600, 1590 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,19 (t, 1H, H-5, $J_{5,4}=J_{5,6}=8,0$); 6,86-6,71 (m, 3H, H-2, H-4, H-6); 5,25 (s, 1H, OH); 4,16 (c, 2H, COO-CH₂-CH₃); 3,57 (s, 2H, CH₂); 1,26 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, $J=7,1$).

3-Benciloxifenil-acetato de etilo (92)

A una disolución de 3-hidroxifenil-acetato de etilo (92) (5,44 g, 30 mmol) en DMF anhidra (35 ml), se añade carbonato potásico en polvo (10,38 g, 75,2 mmol) y se mantiene a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade bromuro de bencilo (8,9 ml, 75,2 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 1 día. La reacción se diluye con agua y el pH se ajusta a 4 con una disolución al 5% de (NH₄)H₂PO₄. Después de extraer con éter, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite resultante se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-éter, 9:1, 7:1, 5:1), obteniéndose 7,61 g (94%) del ester 92.

Espectro IR (liq.) 1735 (C=O); 1610, 1600, 1585 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,48-7,19 (m, 6H, H-5 y arom.); 6,96-6,85 (m, 3H, H-2, H-4, H-6); 5,06 (s, 1H, CH₂-Ph); 4,16 (c, 2H, COO-CH₂-CH₃); 3,58 (s, 2H, CH₂-COOEt); 1,25 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, $J=7,2$).

Acido 3-benciloxifenil-acético (93)

Se trata el 3-benciloxifenil-acetato de etilo (92) (3,35 g, 12,4 mmol) con una disolución de hidróxido potásico (1,18 g, 21 mmol) en metanol/agua, 9:1 durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con una pequeña porción de éter. La fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico 1 N hasta pH=2, se satura con cloruro sódico y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 2,69 g (91%) del ácido 93.

Espectro IR (nujol) 3640 (OH); 1610, 1590, 1575 (C=O, C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,46-7,21 (m, 3H arom.); 6,93-6,88 (m, 1H, arom.); 5,06 (s, 2H, CH₂-Ph); 3,63 (s, 2H, CH₂-COOH).

Malonato ácido de etilo (94)

A una disolución de malonato de dietilo (160 g, 1 mol) en etanol absoluto (100 ml), enfriada en baño de agua, se añade una disolución fría de hidróxido potásico (56 g) en etanol absoluto (400 ml). La reacción se mantiene con agitación durante 3 horas y se deja hasta que desaparezca la alcalinidad (toda la noche). El precipitado se filtra y se lava con éter. Se disuelve en la mínima cantidad de agua (80 ml), se enfría, se acidula con ácido clorhídrico frío (85 ml) y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se destila a vacío de bomba sin que la temperatura del baño sobrepase los 150°C, obteniéndose 97 g (74%) del ácido **94**.

Espectro 1H -RMN 10,5 (s, 1H, OH); 4,22 (c, 2H, COO-CH₂-CH₃, J=7,2); 3,41 (s, 2H, CH₂); 1,27 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, J=7,2).

Ensayo de obtención de 4-(3-benciloxifenil)-3-oxo-butanoato de etilo

En un matraz de dos bocas equipado con un refrigerante y un embudo de adición, se introduce magnesio en virutas (300 mg, 10 mmol), bajo atmósfera inerte se añade etanol (0,4 ml), tetracloruro de carbono (16 ml) y un cristal de yodo. Cuando el color amarillo debido al yodo ha desaparecido, la reacción ha comenzado y el matraz se introduce en un baño de ultrasonidos hasta completa disolución del magnesio. Durante esta operación se añade una disolución de malonato ácido de etilo (**94**) (1,34 g, 10 mmol) en etanol (1,2 ml). Finalizada la adición, el baño se calienta a 60°C durante 1 hora. Cuando la mezcla se espesa, se añaden 4 porciones de THF (2,5 ml cada una) cada 30 minutos. El disolvente se elimina a presión reducida calentando el baño a 80°C, eliminando el etanol azeotrópicamente con benceno seco (2 porciones de 2,5 ml). El sólido resultante se suspende en THF (8 ml) y se usa directamente en la siguiente reacción.

Una disolución del ácido 3-benciloxifenil-acético (**93**) (1,59 g, 6,7 mmol) y carbonil-diimidazol (1,62 g, 10 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación, se añade lentamente sobre el enolato de magnesio previamente preparado. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calienta a 70°C durante toda la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se diluye con una disolución saturada de cloruro amónico. El pH se ajusta

a 7 con ácido clorhídrico 1 N, se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se recupera el producto de partida inalterado.

3-Metoximetilfenil-acetato de metoximetilo (95)

A una disolución de ácido fenilacético **88** (2,5 g, 16 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml), se añade dimetoximetano (25 ml, 320 mmol) y pentóxido de fósforo (25 g, 0,17 mol). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla se vierte sobre una disolución saturada de carbonato sódico fría. Se extrae con éter y la fase etérea se lava con una disolución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 3 g de producto que se utiliza para la siguiente reacción.

Espectro IR (liq.) 1745 (C=O); 1610, 1600, 1590 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,25 (t, 1H, H-5, $J_{5,6}=J_{5,4}=8,5$); 7,02-6,92 (m, 3H, H-2, H-4, H-6); 5,52 (s, 2H, COO-CH₂-O-CH₃); 5,18 (s, 2H, Ar-O-CH₂-O-CH₃); 3,65 (s, 2H, Ar-CH₂-COOMOM) 3,48 (s, 3H, Ar-O-CH₂-O-CH₃); 3,42 (s, 3H, COO-CH₂-O-CH₃).

Acido 3-metoximetilfenil-acético (96)

Se añade una disolución de hidróxido potásico (1,25 g, 21,25 mmol) en metanol/agua, 9:1 sobre el ester **95** (3 g, 12,5 mmol) y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con éter. La fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico 1 N hasta pH=2, se satura con cloruro sódico y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 2,22 g (90%) del ácido **96**.

Espectro IR (liq.) 3700-3000 (OH); 1730-1700 (C=O); 1620-1590 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 8,03 (s, 1H, COOH); 7,30-7,22 (m, 1H, H-5); 7,00-6,90 (m, 3H, H-2, H-4, H-6); 5,18 (s, 2H, Ar-O-CH₂-O-CH₃); 3,63 (s, 2H, Ar-CH₂-COOH) 3,48 (s, 3H, Ar-O-CH₂-O-CH₃).

4-(3-metoximetilfenil)-3-oxo-butanoato de etilo (97)

En un matraz de dos bocas equipado con un refrigerante y un embudo de adición, se introduce magnesio en virutas (189 mg, 7 mmol), bajo atmósfera inerte se añade etanol (0,2 ml), tetracloruro de carbono (8 ml) y un cristal de yodo. Cuando el color amarillo debido al yodo ha desaparecido la reacción ha comenzado y el matraz se introduce en un baño de ultrasonidos hasta completa disolución del magnesio. Durante esta operación se añade una disolución de malonato ácido de etilo (94) (925 mg, 7 mmol) en etanol (0,5 ml). Finalizada la adición, el baño se calienta a 60°C durante 1 hora. Cuando la mezcla se espesa, se añaden 4 porciones de THF (2 ml cada una) cada 30 minutos. El disolvente se elimina a presión reducida calentando el baño a 80°C, eliminando el etanol azeotrópicamente con benceno seco (2 porciones de 2 ml). El sólido resultante se suspende en THF (4 ml) y se usa directamente en la siguiente reacción.

Una disolución del ácido 96 (894 mg, 4,5 mmol) y carbonildiimidazol (1,11 g, 6,8 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se añade lentamente sobre el enolato de magnesio previamente preparado. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente 30 minutos y se calienta a 60°C durante toda la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se diluye con una disolución saturada de cloruro amónico. El pH se ajusta a 7 con ácido clorhídrico 1 N, se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-éter, 5:1), obteniéndose 750 mg (62%) del éster 97.

Espectro IR (liq.) 1750, 1720 (C=O); 1610, 1600, 1590 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,27 (t, 1H, H-5, $J_{5,6}=J_{5,4}=7,8$); 7,01-6,82 (m, 3H, H-2, H-4, H-6); 5,17 (s, 2H, Ar-O-CH₂-O-CH₃); 4,18 (c, 2H, COO-CH₂-CH₃, $J=7,2$) 3,80 (s, 2H, Ar-CH₂-CO) 3,48 (s, 3H, Ar-O-CH₂-O-CH₃); 3,46 (s, 2H, CO-CH₂-COOEt); 1,27 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, $J=7,2$).

4-(3-Hidroxifenil)-3-oxo-butanoato de etilo (98)

A una disolución del ester 97 (1,4 g, 5,3 mmol) en diclorometano seco (15 ml), se añade una disolución de etanoditiol (0,45 ml, 5,4 mmol) y trifluoruro de boro eterato (0,67 ml, 5,5 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 5 minutos y se diluye con éter. Se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se decanta la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-éter, 3:2), obteniéndose 1,06 g (90%) del β -cetoester 98.

Espectro IR (liq.) 3460-3400 (OH); 1740, 1710 (C=O); 1600, 1590 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,13 (t, 1H, H-5, J=7,7); 6,77-6,61 (m, 3H, H-2, H-4, H-6); 5,54 (s, 1H, OH); 4,11 (c, 2H, COO-CH₂-CH₃, J=7,1) 3,70 (s, 2H, Ar-CH₂-COOEt) 3,38 (s, 2H, CO-CH₂-COOEt); 1,19 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, J=7,1).

3,3-etilendioxi-4-(3-hidroxifenil)-butanoato de etilo (99)

A una disolución del β -cetoester 98 (1,45 g, 6,5 mmol) en THF seco (50 ml), se le añade etilenglicol (1,8 ml, 32,6 mmol) secado previamente sobre tamices moleculares y ácido *p*-toluensulfónico (626 mg, 3,6 mmol). La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas, en presencia de tamices moleculares para eliminar el agua desprendida. Se añade una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-éter etílico, 35:65) obteniéndose por orden de elución 760 mg del β -cetoester 98 y 980 mg del compuesto 99.

Espectro IR (liq.) 3460-3380 (OH); 1740 (C=O); 1600, 1590 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,15 (t, 1H, H-5, J_{5,6}= J_{5,4}=7,8); 6,88 (dd, 1H, H-4, J_{4,2}=1,1); 6,82(d, 1H, H-2, J_{2,6}=1,1); 6,72 (ddd, 1H, H-6, J=2,7); 4,88 (s,

1H, OH); 4,18 (c, 2H, COO-CH₂-CH₃, J=7,1); 3,98-3,73 (m, 4H, O-(CH₂)₂-O); 3,07 (s, 2H, Ar-CH₂-COOEt); 2,63 (s, 2H, CH₂-COOEt); 1,28 (t, 3H, COO-CH₂-CH₃, J=7,1).

3,3-etilendioxi-1,8-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (89)

Una disolución del ester **99** (300 mg, 1,1 mmol), secado sobre pentóxido de fósforo durante 8 horas, en diclorometano seco (11 ml), se enfría a -78°C y bajo atmosfera inerte, se añade una disolución 1 M de DIBAL-H en diclorometano (2,5 ml, 2,2 mmol). Después de 30 minutos se añade una disolución saturada de cloruro amónico (18 ml) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añaden una disolución de la sal de Rochelle (24 ml) y éter (24 ml) y se agita hasta completa separación de las fases. Se decanta la fase orgánica y la acuosa se extrae con éter. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petroleo-éter, 3:7), obteniéndose 112 mg (47%) del compuesto **89**.

Espectro IR (liq.) 3500-3200(OH); 1730-1710(C=O); 1590 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,15 (t, 1H, H-6, J_{6,5}= J_{6,7}=7,7); 7,12 (s, 1H, ArOH); 6,79 (d, 1H, H-5); 6,67 (dd, 1H, H-7, J_{7,5}=0,7); 5,10 (m, 1H, H-1, J=4,9); 4,11-3,94 (m, 4H, O-(CH₂)₂-O); 3,27 (d, 1H, OH, J=4,9); 2,96 (s, 2H, H-4); 2,34-2,14 (m, 2H, H-2).

2.- Oxidación de fenoles

Pocedimiento general: Se disuelve el correspondiente fenol (2 mmol) en metanol seco (30 ml) y a temperatura ambiente se adiciona carbonato potásico anhidro (552 mg, 4 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (DAIB) (1,28 g, 4 mmol). La mezcla se deja reaccionar el tiempo indicado en cada caso y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

4,4-Dimetoxi-2,5-ciclohexdien-1-ona (79)

La reacción con el fenol **78** se mantiene a temperatura ambiente durante 3 horas y se obtienen 163 mg (53%) de acetal **79**²²⁴. (Eter de petróleo-acetato de etilo-trietilamina, 5:1:0,2).

Espectro IR (liq.) 2840 (COMe), 1692 (C=O), 1645 (C=O).

Espectro ¹H-RMN 6,95-6,10 (AA'BB', 4H, J_{A,B}=10,2); 3,32 (s, 6H, OMe).

4,4-Dimetoxinaftalen-1-ona (82)

La reacción con el 1-hidroxinaftaleno **80** se mantiene a temperatura ambiente durante 5 minutos y se obtienen 325 mg (80%) de acetal **82**^{219b,c}. (Eter de petróleo-acetato de etilo-trietilamina, 6:1:0,2).

P. f. 25-26°C

Espectro ¹H-RMN 8,11-8,07 (m, 1H, H-8); 7,76-7,73 (m, 1H, H-5); 7,70-7,64 (m, 1H, H-6 ó H-7); 7,54-7,40 (m, 1H, H-6 ó H-7); 6,93 (d, AB, 1H, H-3, J_{AB}=10,4); 6,62 (d, AB, 1H, H-2); 3,20 (s, 6H, OMe).

Espectro ¹³C-RMN 183,8 (C-1); 144,1 (C-3); 139,6 (C-6a); 133,4, 132,5 (C-6, C-7); 131,5 (C-8a); 129,2 (C-2); 126,6, 126,2 (C-5, C-8); 95,0 (C-4); 51,1 (OMe).

4,4,5-Trimetoxinaftalen-1-ona (83)

La reacción con el 1-hidroxi-5-metoxinaftaleno **81** se mantiene a temperatura ambiente durante 10 minutos y se obtienen 290 mg (67 %) de acetal **83**^{221c}. (Eter de petróleo-acetato de etilo-trietilamina, 6:1:0,2).

Espectro ¹H-RMN 7,77 (dd, 1H, H-8, J_{8,7}=7,8, J_{8,6}=1,2); 7,50 (dd, 1H, H-7, J_{7,6}=8,2); 7,20 (dd, 1H, H-6); 6,77 (d, AB, H-3, J_{AB}=10,4); 6,58 (d, AB, 1H, H-2); 3,94 (s, 3H, OMe en C-5); 3,17 (s, 6H, OMe en C-4).

Espectro ^{13}C -RMN 183,9 (C-1); 158,5 (C-5); 146,5 (C-3); 137,2 (C-2); 133,6 (C-6a); 130,1 (C-7); 125,2 (C-8a); 118,9, 116,6 (C-6, C-8); 96,8 (C-4); 56,4 (OMe en C-5); 51,4 (OMe en C-4).

5,6,7,8-Tetrahidro-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (86)

La reacción con el 1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno **84** se mantiene a temperatura ambiente durante 5 minutos y se obtienen 330 mg (80%) de acetal **86**^{213b}. (Eter de petróleo-éter, 7,5:2,5).

Espectro IR (liq.) 1670, 1650 (C=O); 1620 (C=C).

Espectro ^1H -RMN 6,52 (d, AB, 1H, H-2, $J_{\text{AB}}=10,3$); 6,14 (d, AB, 1H, H-3); 2,96 (s, 6H, OMe); 2,09-1,99 (m, 4H, H-5, H-8); 1,45-1,39 (m, 4H, H-6, H-7).

Espectro ^{13}C -RMN 184,0 (C-1); 150,4 (C-6a); 142,7 (C-3); 135,6 (C-8a); 131,5 (C-2); 94,5 (C-1); 50,1 (OMe); 22,5, 21,3, 21,0, 20,8 (C-5, C-6, C-7, C-8).

5-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (87)

La reacción con el 1,8-dihidroxi-naftaleno **85** se mantiene a temperatura ambiente durante 5 minutos y se obtienen 270 mg (60%) de acetal **87**²²⁷. (Hexano-acetato de etilo-trietilamina, 2:1:0,1).

P.f. 67-68°C

Espectro IR (liq.) 3510 (OH); 1670, 1650 (C=O); 1620 (C=C).

Espectro ^1H -RMN 6,75 (d, AB, 1H, H-2, $J_{\text{AB}}=10,4$); 6,33 (d, AB, 1H, H-3); 4,58-4,55 (m, 1H, H-5); 3,37 (s, 4H, OMe, OH); 3,13 (s, 3H, OMe); 2,56-2,43 (m, 1H, H-6); 1,99-1,42 (m, 5H, H-6, H-7, H-8).

Espectro ^{13}C -RMN 185,3 (C-1); 146,8 (C-6a); 141,3 (C-3); 137,5 (C-8a); 131,5 (C-2); 94,9 (C-4); 62,0 (C-5); 51,0, 50,9 (OMe); 29,3 (C-8); 22,2 (C-7) 16,1 (C-6).

Espectro masas m/z 225, 224 (M^+); 193, 175; 167; 164; 149; 147; 137; 133; 121; 115; 107; 105; 103; 91; 79; 77; 63.

6,6-Etilendioxi-8-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona (90)

La reacción con el naftol **89** se mantiene a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se obtienen 290 mg (55%) del monoacetal de naftoquinona **90**. (Eter de petróleo-éter-trietilamina, 3:7:0,2).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ C, 59,57; H, 6,38

Encontrado C, 59,71; H, 6,60

Espectro IR (liq.) 3510 (OH); 1675 (C=O); 1630, 1620 (C=C).

Espectro ^1H -RMN 6,60 (AB, 2H, H-3 H-2, $J_{\text{AB}}=10,3$); 4,94-4,88 (m, 1H, H-8); 4,05-3,96 (m, 4H, O-(CH_2)₂-O); 3,75 (d, 1H, OH, $J_{\text{OH},8}=5,8$); 3,22 (s, 3H, OMe); 3,19 (m, 3H, OMe); 2,53 (AB, 2H, H-5, $J_{\text{AB}}=10,2$); 2,18-1,98 (m, 2H, H-7).

Espectro ^{13}C -RMN 184,8 (C-1); 150,3 (C-8a ó C-4a); 143,7 (C-3 ó C-2); 136,4 (C-4a ó C-8a); 132,3 (C-3 ó C-2); 107,3 (C-6); 94,5 (C-4); 64,6, 64,4 (O-(CH_2)₂-O); 64,5 (C-8); 50,9, 50,8 (2 OMe); 38,1, 33,7 (C-5, C-7).

Espectro de masas, m/z 264 (M^+ , 0,1); 251; 209; 178; 166; 165; 161; 149; 212; 103; 91; 86 (100); 77; 57; 43

B. REACCIONES DE ADICION A MONOACETALES DE QUINONA

Método A

A una disolución de diisopropilamina (0,024 ml, 0,17 mmol) en THF seco (1 ml), enfriada a -78°C y en atmósfera inerte, se le añade una disolución 1,5 M en hexano de n-butilitio (0,11 ml, 0,17 mmol) y se deja formar la LDA durante 15 minutos. A esta disolución se le añade el isoxazol 67 (40 mg, 0,14 mmol) disuelto en THF (2 ml) y después de 15 minutos el monoacetal de quinona correspondiente (0,14 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se mantiene a -78°C durante 90 minutos y a continuación se deja subir hasta la temperatura especificada, a la que se mantiene el tiempo indicado en cada caso. Se añade una disolución saturada de cloruro amónico (2 ml), la fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua (2 x 1 ml), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se cromatografía en columna sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

Método B

A una disolución del isoxazol 67 (40 mg, 0,14 mmol) y el monoacetal de quinona correspondiente (0,14 mmol) en THF seco (5 ml). Se añade, a -78°C y bajo atmósfera inerte, una disolución 1 M de bistrimetilsililamido de litio en THF (0,17 ml, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a -78°C durante 90 minutos y a continuación se deja subir hasta la temperatura especificada, a la que se mantiene el tiempo indicado en cada caso. Se añade una disolución saturada de cloruro amónico frío (2 ml), la fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua (2 x 1 ml), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

1.- Adición a la 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona (79)

1.1.- *Método A*: la reacción se mantiene a -50°C durante 5 horas. El crudo de reacción contiene una mezcla del compuesto 100 y el acetal 79 en proporción 50:50.

Cuando la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del compuesto **100** y el acetal **79** en proporción 27:73.

1.2.- *Método B*: la reacción se mantiene a -15°C durante 15 días. El producto bruto analizado por ^1H -RMN se presenta como una mezcla del compuesto **100**, el aducto **101** y el acetal **79** en proporción 26:27:47, obteniéndose 16 mg (40%) del compuesto **100** y 7 mg (17%) del aducto **101**. (Hexano-acetato de etilo, 3:1).

3-Fenil-5-hidroxi-8-metoxinafto[2,3-*d*]isoxazol-4,9-diona (100)

P.f. 202°C . (Tetracloruro de carbono/éter de petróleo).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ C, 67,29; H, 3,45; N, 4,36.

Encontrado C, 67,18; H, 3,20; N, 4,59.

Espectro IR (mujol) 1665, 1645 (C=O); 1580 (C=N).

Espectro ^1H -RMN 12,77 (s, 1H, OH); 8,11-8,07 (m, 2H, arom.); 7,55-7,52 (m, 3H, arom.); 7,40 (AB, 2H, H-7, H-6, $J_{\text{AB}}=9,6$); 4,04 (s, 3H, OMe).

Espectro ^{13}C -RMN 184,7 (C-4); 171,3 (C-9); 166,9 (C-9a); 160,7 (C-5); 158,1 (C-8); 156,2 (C-3); 131,2 (arom.); 129,6 (C-7 ó C-6); 129,5, 128,7 (arom.); 127,6 (C-3a); 126,2 (arom.); 123,5 (C-7 ó C-6); 117,5 (C-8a); 115,6 (C-4a); 57,0 (OMe).

Espectro de masas m/z 321 (M^+ , 26); 293; 278; 264; 250; 225; 160; 165; 149; 105; 77 (100); 51; 43.

6-Hidroxi-4-[1',1'-dimetoxi-2',3'-dihidro-ciclohex-5'-en-4'-ona-2'-iloxi]-3-fenilfuro-[3,4-*d*]isoxazol (101)

P.f. 225°C . (Acetato de etilo).

Análisis

Calculado para C₁₇H₁₇NO₆ C, 61,43; H, 4,61; N, 3,77.

Encontrado C, 61,23; H, 4,80; N, 3,50.

Espectro IR (mujol) 3390 (OH); 1700, 1670 (C=O); 1620 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 7,87-7,83 (m, 2H, arom.); 7,57-7,50 (m, 3H, arom.); 6,87 (dd, 1H, H-5' ó H-6', J_{6,5}=10,5, J=1,8); 6,11 (dd, 1H, H-5' ó H-6', J=1,0); 4,77-4,74 (m, 1H, H-2'); 3,50 (s, 3H, OMe); 3,29 (s, 3H, OMe); 2,85 (s, 1H, OH); 2,73 (dd, 1H, H-3', J_{gem}=17,1, J_{3,2}=4,9); 2,62 (ddd, 1H, H-3', J_{3,2}=2,7, J=1,0).

Espectro de masas m/z 371 (M⁺, 0,1); 338; 219; 202; 151 (100); 127, 124; 116; 113; 96; 93; 77; 59; 51; 43.

1.3.- *Reacción de desmetilación de la 3-fenil-5-hidroxi-8-metoxinafto[2,3-d]isoxazol-4,9-diona (100) con Br₃B:*

A una disolución de la metoxiquinona **100** (80 mg, 0,25 mmol) en diclorometano seco (5 ml), bajo atmósfera inerte y a -78°C, se añade gota a gota una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (0,3 ml 0,3 mmol). La reacción se mantiene a -78°C durante 2 horas y luego se deja a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden agua (0,5 ml) y luego una disolución de carbonato sódico al 10% (0,5 ml). La fase orgánica se separa, se lava con una disolución saturada de tiosulfato sódico y posteriormente con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de la metoxiquinona **100** y la dihidroxiquinona **102** en proporción 30:70. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1), obteniéndose por orden de elución 140 mg (65%) de la dihidroxiquinona **102** y 90 mg de la metoxiquinona **100**.

3-Fenil-5,8-dihidroxinafto[2,3-d]isoxazol-4,9-diona (102)

P.f. 176-179°C, que coincide con la bibliografía²³². (Cloroformo/hexano).

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Espectro IR</i> | 1625 (C=O); 1570 (C=N). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 12,83 (s, 1H, OH); 12,40 (s, 1H, OH); 8,10 (m, 2H, arom.); 7,56 (m, 3H, arom.); 7,38-7,33 (AB, 2H, H-6 H-7, J _{A,B} =9,4). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 182,7 (C-4); 175,7 (C-9); 166,3 (C-9a); 161,1 (C-3); 160,5 (C-5); 159,2 (C-10); 132,4 (C-3a); 131,4, 129,5, 128,7 (arom.); 125,9 (C-7); 120,1 (C-6); 112,5, 112,4 (C-5a, C-4a). |
| <i>Espectro de masas, m/z</i> | 307 (M ⁺ , 85); 279 (100); 176; 117; 108; 77. |

2.- Adición a la 4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (82)

2.1.- *Método A*: la reacción se mantiene durante 90 minutos a -78°C. El crudo de reacción analizado por ¹H-RMN se presenta como una mezcla del tetraciclo **105**, el intermedio **104** [14,62 (s, 1H, OH); 3,05 (s, 6H, OMe)], el aducto de Michael **103**, el isoxazol **67** y el acetal **82** en proporción 1:4:7:13:75. Se obtienen por orden de elución 22 mg de una mezcla (3:97) del tetraciclo **105** y el acetal **82**, 10 mg (25 %) del aducto de Michael **103** y 15 mg del isoxazol **67**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1).

6-Etilsulfonil-6-[1',1'-dimetoxi-2',3'-dihidro-4'-naftoquinon-2'-il]-3-fenilfuro

[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)ona (103)

P.f. 142-145°C. (Hexano).

Análisis

Calculado para C₂₅H₂₃NO₈S C, 60,72; H, 4,08; N, 2,83; S, 6,48.

Encontrado C, 61,08; H, 3,84; N, 2,85; S, 5,64.

Espectro IR (nujol) 1810, 1695 (C=O); 1610, 1600 (C=C); 1580 (C=N); 1330, 1135 (SO₂).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 8,03-7,99 (m, 1H, H-5'); 7,84-7,80 (m, 2H, arom.); 7,55-7,37 (m, 4H, H-8', arom.); 7,32-7,25 (m, 2H, H-6', H-7'); 4,18 (dd, 1H, H-2', $J_{3,2}=4,6$, $J_{3,2}=3,3$); 3,56 (s, 3H, OMe); 3,42-3,39 (m, 2H, H-3'); 3,03-2,84 (m, 1H, S-CH₂-CH₃); 2,81 (s, 3H, OMe); 2,68-2,50 (m, 1H, S-CH₂-CH₃); 1,32 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, $J=7,4$).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 194,6 (C-4'); 186,7 (C-6a); 157,0 (C-4); 155,5 (C-3); 136,7, 132,9 (C-8'a, C-4'a); 132,2, 132,1 (C-7', C-6'); 130,0, 129,3, 128,0 (arom.); 127,5 126,0 (C-8', C-5'); 125,1 (arom.); 114,9 (C-3a); 97,4 (C-1'); 94,4 (C-6); 49,2 (OMe); 48,7 (OMe); 42,7 (S-CH₂-CH₃); 40,2 (C-2'); 37,6 (C-3'); 5,3 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 404 (M^+ -SO₂Et, 53); 372; 344; 329; 232; 204; 202 (100); 174; 159.

Cuando la reacción se mantiene a -50°C durante 2 horas, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del tetraciclo 105, el intermedio 104, el aducto de Michael 103 y el acetal 82 en proporción 27:34:12:27.

Si la reacción se mantiene a -50°C durante 5 horas, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del tetraciclo 105, el intermedio 104, el aducto de Michael 103 y el acetal 82 en proporción a 36:21:26:17.

La reacción después de 5 días a -2°C conduce a una mezcla del tetraciclo 105, el intermedio 104 y el acetal 82 en proporción 21:7:72. Se obtiene por orden de elución 25 mg (50%) del tetraciclo 105 y 18 mg del acetal 82. (Tolueno).

3-Fenil-5-hidroxi-10-metoxiantro[2,3-d]isoxaxol-4,11-diona (105)

P.f. 232-235°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₂₂H₁₃NO₅ C, 71,16; H, 3,53; N, 3,77.

Encontrado C, 70,89; H, 3,65; N, 3,85.

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro IR (mujol)</i> | 1670, 1640 (C=O); 1610 (C=C); 1575 (C=N). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 14,88 (s, 1H, OH); 8,56-8,54 (m, 1H, H-6); 8,39-8,37 (m, 1H, H-9); 8,15-8,12 (m, 2H, arom.); 7,83-7,78 (m, 2H, H-7, H-8); 7,58-7,54 (m, 3H, arom.); 4,10 (s, 3H, OMe). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 183,8 (C-4); 171,1 (C-11); 167,4 (C-11a); 162,1 (C-10); 160,9 (C-5); 156,2 (C-3); 133,2 (C-9a ó C-5a); 132,0 (C-8 ó C-7); 131,2 (arom.); 130,9 (C-7 ó C-8); 130,2 (C-9a ó C-5a); 129,6, 128,6, 126,5 (arom.); 125,5, 125,4 (C-9, C-6); 119,1, 117,7 (C-10a, C-3a); 109,1 (C-4a); 62,8 (OMe). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 371 (M ⁺ , 100); 342; 328; 314; 300; 144; 113; 101; 77. |

2.2.- *Método B*: la reacción se mantienen 90 min. a -78°C. El crudo de reacción analizado por ¹H-RMN se presenta como una mezcla del tetraciclo **105**, el intermedio **104**, el aducto de Michael **103**, el compuesto **106**, el isoxazol **67** y el acetal **82** en proporción 2:3:11:7:1:76. Se obtienen por orden de elución 30 mg de una mezcla (4:96) del tetraciclo **105** y el acetal **82**, 10 mg (14%) del aducto de Michael **103** y 8 mg (14%) del compuesto **106**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1).

6-hidroxi-4-[1',1'-dimetoxi-2',3'-dihidro-4'-naftoquinon-2'-iloxi]-3-fenilfuro

[3,4-*d*]isoxazol (**106**)

P.f. 100-102°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₂₃H₁₉NO₇ C, 68,14; H, 4,72; N, 3,45.

Encontrado C, 68,22; H, 4,75; N, 3,20.

Espectro IR (mujol) 3320 (OH); 1680 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro ¹H-RMN 8,07-8,04 (m, 1H, H-5'); 7,68-7,65 (m, 1H, H-8'); 7,60-7,40 (m, 7H, arom., H-6', H-7'); 4,78 (dd, 1H, H-2', J_{3,2}=5,6, J_{3,2'}=2,0); 3,50 (s, 3H, OMe); 3,22 (dd, 1H, H-3', J_{gem}=18,2, J_{3,2}=5,6); 2,94 (s, 3H, OMe); 2,89 (dd, 1H, H-3', J_{3,2}=2,0).

Espectro de masas m/z 420 (M⁺-1, 6); 403; 388 (100); 245; 230; 205; 201; 174; 163; 159; 149; 144; 131; 116; 115; 105; 103; 77.

Cuando la reacción se mantiene a -15°C durante 5 días, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del tetraciclo 105, el intermedio 104, el aducto de Michael 103 y el acetal 82 en proporción 20:26:27:27.

Si la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del tetraciclo 105, el intermedio 103 y el acetal 82 en proporción 38:20:42. Se obtiene por orden de elución 15 mg (42%) del tetraciclo 105 y 7 mg del acetal 82. (Tolueno).

2.3.- Desmetilación de la 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxiantro[2,3-d]isoxaxol-4,11-diona (105) con Br₃B:

Siguiendo el método empleado para la desmetilación de la metoxiquinona 100, la reacción con la metoxiquinona 105 se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. El crudo de reacción se presenta como una mezcla de la dihidroxiquinona 112, la 5-hidroxiquinona 113 y la 10-bromoquinona 114 en proporción 70:12:18. Por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice se obtienen por orden de elución 10 mg (11%) de la quinona 113, 16 mg (17%) de la bromoquinona 114 y 39 mg (40%) de la hidroxiquinona 112. (Tolueno)

3-Fenil-5,10-dihidroxiantro[2,3-d]isoxaxol-4,11-diona (112)

P.f. 187-185°C. (Tolueno).

Análisis

Calculado para C₂₁H₁₁NO₅ C, 70,59; H, 3,10; N, 3,92.

Encontrado C, 70,26; H, 3,26; N, 3,14.

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro IR (mujol)</i> | 1630 (C=O); 1590 (C=N). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 14,90 (s, 1H, OH); 13,59 (s, 1H, OH); 8,41-8,37 (m, 2H, H-6, H-9); 8,13-8,06 (m, 2H, arom.); 7,85-7,82 (m, 2H, H-7, H-8); 7,58-7,52 (m, 3H, arom.). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 186,5, 184,9 (C-4, C-11); 160,8 (C-11a); 159,9 (C-5 ó C-10); 158,5 (C-3); 157,6 (C-10 ó C-5); 134,9, 134,4 (C-8, C-7); 133,7, 133,2 (C-9a, C-5a); 130,8, 129,8, 128,5 (arom.); 127,2, 127,1 (C-6, C-9); 126,5 (arom.); 119,5, 117,2 (C-3a, C-10a); 108,4 (C-4a). |
| <i>Espectro de masas, m/z</i> | 357 (M ⁺ , 100); 329; 314; 271; 170; 158; 144; 126; 117; 114; 113; 102; 77; 57; 55; 51. |

3-Fenil-5-hidroxiantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona (113)

P.f. 233-235°C. (Cloroformo/hexano).

Análisis

Calculado para C₂₁H₁₁NO₄ C, 73,35; H, 3,97; N, 4,51.

Encontrado C, 72,99; H, 2,82; N, 4,32.

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro IR (liq.)</i> | 1680, 1640 (C=O); 1620 (C=C); 1580 (C=N). |
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 14,04 (s, 1H, OH); 8,48 (dd, 1H, H-6, J _{6,7} =7,4, J _{6,9} =2,0); 8,28 (s, 1H, H-10); 8,14-8,11 (m, 2H, arom.); 7,96 (dd, 1H, H-9, J _{9,8} =6,5); 7,76-7,67 (m, 2H, H-7, H-8); 7,58-7,52 (m, 3H, arom.). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 184,2 (C-4); 174,5 (C-11); 172,3 (C-11a); 164,1 (C-5); 161,2 (C-3); 135,7 (C-9a); 131,7 (C-7 ó C-8); 131,2 (arom.); 130,8 (C-7 ó C-8); 130,1 (C-10); 129,7 (arom.); 128,7 (C-5a ó |

C-10a); 128,6 (arom.); 128,3 (C-5a ó C-10a); 126,5 (arom.); 125,3, 123,6 (C-6, C-9); 120,5 (C-3a); 109,4 (C-4a).

Espectro de masas m/z 341 (M^+ , 74); 313 (100); 298; 154; 149; 144; 142; 126; 114; 113; 105; 104; 88; 77; 57; 55; 51; 41.

10-Bromo-3-Fenil-5-hidroxiantro[2,3-*d*]isoxaxol-4,11-diona (114)

P.f. 222-220°C. (Tolueno).

Análisis

Calculado para $C_{21}H_{10}BrNO_4$ C, 60,02; H, 2,40; N, 3,33.

Encontrado C, 60,06; H, 2,29; N, 2,62.

Espectro IR (nujol) 1680, 1640 (C=O); 1590 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro 1H -RMN 14,99 (s, 1H, OH); 8,75 (d, 1H, H-6, $J_{6,7}=8,2$); 8,59 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8}=8,2$, $J_{9,7}=1,2$); 8,17-8,14 (m, 2H, arom.); 7,86 (dt, 1H, H-7, $J_{7,8}=8,2$); 7,77 (t, 1H, H-8); 7,58-7,54 (m, 3H, arom.).

Espectro ^{13}C -RMN 183,3 (C-4); 171,7 (C-11); 166,8 (C-11a); 164,6 (C-5); 160,9 (C-3); 136,3 (C-9a ó C-5a); 132,9, 131,4 (C-8, C-7); 131,1 (arom.); 130,7 (C-9); 130,2 (C-5a ó C-9a); 129,8 (arom.); 129,0 (C-10); 128,7, 126,3 (arom.); 125,3 (C-6); 121,3 (C-10a); 118,7 (C-3a); 110,9 (C-4a).

Espectro de masas m/z 421-419 (M^+ , 16); 393-391; 341; 313; 170; 153; 144; 142; 125; 113; 105; 93; 82-80; 77 (100); 51.

2.4.- Desmetilación de la 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxianthro[2,3-*d*]isoxaxol-4,11-diona (105) con Cl_3B :

A una disolución de la metoxiquinona 105 (90 mg, 0,25 mmol) en diclorometano seco (5 ml), bajo atmósfera inerte y a -78°C, se añade gota a gota una disolución 1 M de tricloruro

de boro (3,75 ml, 3,75 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se mantiene a -78°C durante 30 minutos y luego se añade metanol (1 ml) dejando subir la temperatura hasta alcanzar la ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto analizado por $^1\text{H-RMN}$ corresponde a una mezcla de los tetraciclos **105**, **112**, **115** en proporción 11:49:40.

Si la reacción se mantiene a -78°C durante 45 minutos y se añade 1 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico, en el bruto de reacción se observa una mezcla de los tetraciclos **112**, **115** en proporción 20:80.

A una disolución de metoxiquinona **105** (90mg, 0,25 mmol) en diclorometano seco (5 ml), bajo atmósfera inerte y a 25°C , se añade gota a gota una disolución 1 M de tricloruro de boro (1,25 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añade metanol (1 ml). El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose cuantitativamente la cloroquinona **115**.

10-Cloro-3-Fenil-5-hidroxiantro[2,3-*d*]isoxaxol-4,11-diona (**115**)

P.f. $220-218^{\circ}\text{C}$. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$ C, 67,12; H, 2,68; N, 3,67; Cl, 9,43.

Encontrado C, 66,81; H, 2,41; N, 3,73; Cl, 9,59.

Espectro IR (mujol) 1680, 1640 (C=O); 1600, 1590 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 14,95 (s, 1H, OH); 8,66-8,55 (m, 2H, H-6, H-9); 8,15-8,10 (m, 2H, arom.); 7,91-7,74 (m, 2H, H-9, H-7); 7,58-7,52 (m, 3H, arom.).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 183,4 (C-4); 171,3 (C-11); 168,1 (C-11a); 164,0 (C-5); 160,9 (C-3); 135,0 (C-9a); 132,7 (C-8 ó C-7); 131,3 (arom.); 130,7 (C-8 ó C-7); 129,6 (arom.); 129,1 (C-10a ó C-5a); 128,7 (arom.); 128,2 (C-10); 127,8 (C-9); 126,3 (arom.); 125,4 (C-6); 123,7 (C-10a ó C-5a); 118,7 (C-3a); 110,1 (C-4a)..

Espectro de masas m/z 377 (13)-375 (M^+ , 32); 349-347; 188; 176; 160; 153; 148; 144; 125; 114; 113; 105; 99; 91; 77 (100); 63; 59; 51.

3.- Adición a la 4,4,8-trimetoxinaftalen-1-ona (83)

3.1.- *Método A*: la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días. El crudo de reacción analizado por $^1\text{H-RMN}$ se presenta como una mezcla del tetraciclo 109, el intermedio 108 [14,01 (s, 1H, OH); 3,07 (s, 6H, OMe)] y el acetal 83 en proporción 32:32:36. Se obtienen por orden de elución 22 mg (40%) del tetraciclo 109 y 18 mg del acetal 83. (Tolueno-acetato de etilo 3:1).

3-Fenil-5-hidroxi-9,10-dimetoxiantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona (109)

P. f. 250°C . (Tolueno).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ C, 68,83; H, 3,77; N, 3,49.

Encontrado C, 69,39; H, 4,09; N, 3,48.

Espectro IR (KBr) 1665, 1630 (C=O); 1600 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 14,85 (s, 1H, OH); 8,18 (dd, 1H, H-6, $J_{8,6}=1,0$, $J_{6,7}=8,1$); 8,15-8,11 (m, 2H, arom.); 7,69 (t, 1H, H-7, $J_{7,8}=J_{7,6}=8,1$); 7,56-7,54 (m, 3H, arom.); 7,20 (d, 1H, H-8); 4,04 (s, 3H, OMe); 3,99 (s, 3H, OMe).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ 183,6 (C-4); 170,9 (C-11); 162,5 (C-11a); 160,8 (C-5); 161,4, 159,5 (C-10, C-9); 157,8 (C-3); 132,6 (C-9a); 131,7 (C-7); 131,2, 129,8, 128,6, 126,6 (arom.); 123,8 (C-5a); 118,4 (C-10a ó C-3a); 117,8 (C-8); 113,3 (C-6); 113,1 (C-10a ó C-3a); 109,4 (C-4a); 62,3, 56,8 (2 OMe).

Espectro de masas m/z 401 (M^+ , 3); 257; 144; 103; 77 (100); 51.

3.2.- *Método B*: la reacción se mantiene a -15°C durante 5 días. El crudo de reacción analizado por ^1H -RMN se presenta como una mezcla del tetraciclo 109 y el aducto de Michael 107 en proporción 33:67. Se obtienen 28 mg (40%) del tetraciclo 109 y 8 mg (8%) del aducto de Michael 107. (Tolueno-acetato de etilo, 4:1).

**6-Etilsulfonil-6-[1',1',8'-trimetoxi-2',3'-dihidro-4'-naftoquinon-2'-il]-3-fenilfuro
[3,4-*d*]isoxazol-6(4*H*)ona (107)**

P.f. $111-114^{\circ}\text{C}$. (Tetracloruro de Carbono).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{S}$ C, 59,20; H, 4,78; N, 2,66; S, 6,08.

Encontrado C, 59,56; H, 4,26; N, 2,73; S, 5,88.

Espectro IR (mujol) 1810, 1695 (C=O); 1605 (C=C); 1590 (C=N); 1330, 1140 (SO₂).

Espectro ^1H -RMN 7,99-7,94 (m, 2H, arom.); 7,66 (dd, 1H, H-5', $J_{6,5}=6,7, J_{7,5}=1,2$); 7,52-7,47 (m, 3H, arom.); 7,40 (t, 1H, H-6', $J_{7,6}=J_{6,5}=6,7$); 6,93 (dd, 1H, H-7'); 4,11 (t, 1H, H-2', $J_{3,2}=5,5$); 3,48 (s, 3H, OMe en C-8'); 3,39 (s, 3H, OMe en C-1'); 3,36 (m, 2H, H-3'); 3,06 (s, 3H, OMe en C-1'); 3,06-2,94 (m, 1H, S-CH₂-CH₃); 2,69-2,58 (m, 1H, S-CH₂-CH₃); 1,30 (t, 3H, S-CH₂-CH₃, $J=7,5$).

Espectro ^{13}C -RMN 195,1 (C-4'); 187,4 (C-6a); 158,2 (C-4); 157,0 (C-3); 156,3 (C-8'); 135,4 (C-4'a); 132,0 (C-6'); 131,0 (arom.); 129,3, 127,9, 125,3 (arom.); 124,0 (C-8'a); 120,4 (C-7'); 117,5 (C-5'); 114,8 (C-3a); 101,4 (C-1'); 94,7 (C-6); 56,2 (OMe en C-8'); 50,2 (OMe en C-1'); 49,2 (OMe en C-1'); 42,9 (S-CH₂-CH₃); 40,9 (C-2'); 37,1 (C-3'); 5,3 (S-CH₂-CH₃).

Espectro de masas m/z 231 [M^+ - ($C_{13}H_{10}O_5NS$)]; 216; 202; 189; 188; 146; 144; 122; 121; 116; 115; 105; 104; 103; 77; 51; 44 (100).

Cuando la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días, el crudo de reacción analizado por $^1\text{H-RMN}$ se presenta como una mezcla del tetraciclo **109**, la 5-metoxi-naftoquinona **110** [6,75 (s, 1H, H-2, H-3); 4,00 (s, 3H, OMe)], el compuesto **111** y el acetal **82** en proporción 11:10:22:57. Se obtiene por orden de elución 11 mg (15%) del tetraciclo **109**, 7 mg (22%) de la 5-metoxi-naftoquinona **110**, 17 mg del acetal **82** y 11 mg (14%) del compuesto **111**. (Tolueno-acetato de etilo, 4:1).

6-hidroxi-4-[1',1',8'-trimetoxi-2',3'-dihidro-4'-naftoquinon-2'-iloxi]-3-fenilfuro
[3,4-*d*]isoxazol (111)

P.f. 235°C . (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para $C_{24}H_{21}NO_9$ C, 66,20; H, 4,86; N, 3,22.

Encontrado C, 66,86; H, 4,64; N, 3,10.

Espectro IR (nujol) 3180 (OH); 1695, 1670 (C=O); 1590 (C=N).

Espectro $^1\text{H-RMN}$ 7,80 (dd, 1H, H-5', $J_{5',6'}=7,4$, $J_{5',7'}=1,1$); 7,72-7,67 (m, 2H, arom.); 7,56-7,50 (m, 1H, H-6'); 7,48-7,40 (m, 3H, arom.); 7,18 (dd, 1H, H-7', $J_{7,6'}=5,5$); 5,60 (s. ancho, 1H, OH); 4,77 (t, 1H, H-2', $J_{2,3'}=5,1$); 3,82 (s, 3H, OMe en C-8'); 3,38 (s, 3H, OMe en C-1'); 3,23 (s, 3H, OMe en C-1'); 3,04 (d, 2H, H-3', $J_{2,3'}=5,1$).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$
 (DMSO- d_6) 194,3 (C-4'); 188,2 (C-6a); 160,0 (C-4); 156,5 (C-8'); 152,5 (C-3); 149,1 (C-4'a); 145,0 (C-6); 134,0 (C-8'a); 130,3, 129,0, 127,5, 127,0 (arom.); 118,5, 117,5, 115,1 (C-7', C-5', C-3a); 101,3 (C-1'); 63,9 (OMe en C-8'); 54,8 (C-2'); 51,6, 50,7 (OMe en C-1'); 49,4 (C-3').

Espectro de masas m/z 418 (M^+ - OH, 2); 245; 230; 204; 145; 144; 131; 116; 115; 103; 77 (100); 69; 63; 59; 55; 51; 43; 41; 39.

3.3.- Desmetilación del 3-fenil-5-hidroxi-9,10-dimetoxiantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona (109) con BBr_3 :

La reacción de la metoxiquinona 109 se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas y el crudo de reacción se presenta como una mezcla de los tetraciclos 109, 116 y 117 en proporción 48:37:15.

Cuando la reacción la metoxiquinona 109 se mantiene a temperatura ambiente durante 3 horas 30 minutos, el crudo de reacción se presenta como una mezcla de los tetraciclos 116 y 117 en proporción 78:22. Se obtienen por orden de elución 18 mg (20%) de la 5-hidroxiquinona 117 y 53 mg (55%) de la dihidroxiquinona 116. (Tolueno-acetato de etilo, 4:1).

3-Fenil-5,10-dihidroxi-9-metoxiantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona (116)

P.f. 278-280°C. (Tolueno).

Análisis

Calculado para $C_{22}H_{13}NO_6$ C, 68,22; H, 3,38; N, 3,62.

Encontrado C, 68,77; H, 2,98; N, 3,56.

Espectro IR (nujol) 1620 (C=O); 1590 (C=C); 1580 (C=N).

Espectro 1H -RMN 15,00 (s, 1H, OH); 14,03 (s, 1H, OH); 8,11-8,04 (m, 3H, H-6, arom.); 7,81 (t, 1H, H-7, $J_{8,7}=8,2$); 7,56-7,51 (m, 3H, arom.); 7,39 (dd, 1H, H-8, $J_{8,6}=0,9$), 4,10 (s, 3H, OMe).

Espectro de masas m/z 387 (M^+ , 58); 359; 344; 341; 188; 144; 129; 121; 117; 116; 105; 104; 102; 101; 89; 77 (100); 51.

3-Fenil-5-hidroxi-9-metoxiantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona (117)

P.f. 257-259°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₂₂H₁₃NO₅ C, 71,16; H, 3,53; N, 3,77.

Encontrado C, 71,02; H, 3,25; N, 3,58.

Espectro IR (mujol) 1680, 1630 (C=O); 1600 (C=C); 1565 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 14,04 (s, 1H, OH); 8,78 (s, 1H, H-10); 8,14-8,09 (m, 2H, arom.); 8,05 (d, 1H, H-6, J_{6,7}=8,2); 7,64 (t, 1H, H-7, J_{7,8}=8,2), 7,58-7,52 (m, 3H, arom.); 7,09 (d, 1H, H-8); 4,04 (s, 3H, OMe).

Espectro ¹³C-RMN 184,2 (C-4); 175,0 (C-11); 172,2 (C-11a); 163,3 (C-5); 161,2 (C-3); 157,9 (C-9); 131,2 (arom.); 131,0 (C-7); 129,8 (C-9a ó C-5a); 129,6 (arom.); 129,0 (C-9a ó C-5a); 128,6 (arom.); 128,2 (C-10a); 126,4 (arom.); 120,3 (C-3a); 118,0 (C-8); 116,9 (C-6); 110,3 (C-10); 109,6 (C-4a).

Espectro de masas m/z 371 (M⁺, 6); 343; 328; 172; 144; 115; 113; 101; 87; 81; 77; 63; 57; 51; 43 (100).

3.4.- Desmetilación del 3-fenil-5-hidroxi-9,10-dimetoxiantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (109) con BCl₃.

Siguiendo el método empleado para la quinona 105, se añade una disolución de BCl₃ (3,75 mmol) y la reacción se mantiene durante 1 hora a -78°C. El bruto de reacción corresponde a una mezcla de los tetraciclos 109, 116 en proporción 20:80. Se obtienen 70 mg (73%) de la dihidroquinona 116. (Tolueno-acetato de etilo, 4:1).

4.- Adición a la 4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona (86)

4.1.- *Método A*: la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días. El crudo de reacción analizado por ¹H-RMN se presenta como una mezcla del tetraciclo 119 y el acetal 86 en proporción

50:50. Se obtiene por orden de elución 20 mg (40%) del tetraciclo **119** y 12 mg del acetal **86**. (Tolueno-acetato de etilo 20:1).

3-Fenil-5-hidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona (119)

P.f. 208-210°C. (Etanol).

Análisis

Calculado para C₂₂H₁₇NO₅ C, 70,39; H, 4,56; N, 3,73.

Encontrado C, 70,16; H, 4,28; N, 3,86.

Espectro IR (mujol) 1680, 1640 (C=O); 1590 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 13,33 (s, 1H, OH); 8,10-8,07 (m, 2H, arom.); 7,55-7,52 (m, 3H, arom.); 3,86 (s, 3H, OMe), 2,79-2,75 (m, 4H, H-6, H-9); 1,81-1,77 (m, 4H, H-7, H-8).

Espectro ¹³C-RMN 184,5 (C-4); 171,6 (C-11); 166,8 (C-11a); 160,7 (C-5); 159,3 (C-10); 155,0 (C-3); 144,4, 139,7 (C-9a, C-5a); 131,2, 129,5, 128,6, 126,3 (arom.); 119,5, 118,1 (C-3a, C-10a); 112,1 (C-4a); 61,0 (OMe); 24,1, 23,7 (C-9, C-6); 21,5, 21,2 (C-8, C-7).

Espectro de masas m/z 375 (M⁺, 1); 332; 318; 189; 176; 161; 146; 144; 129; 115; 103; 93; 91; 77 (100); 51.

4.2.- *Método B*: la reacción se mantiene a -78°C durante 90 minutos El crudo de reacción analizado por ¹H-RMN corresponde al acetal **86** de partida inalterado.

Cuando la reacción se mantiene a -15°C durante 15 días, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del tetraciclo **119**, el intermedio **118** [14,08 (s, 1H, OH); 3,12 (s, 6H, Ome)] y el acetal **86** en proporción 33:10:57. Se obtiene por orden del elución 17 mg (33%) del tetraciclo **119** y 10 mg del acetal **86**. (Tolueno-acetato de etilo, 20:1).

Si la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del tetraciclo **119** y del acetal **86** en proporción 40:60. Se obtiene por orden de elución 22 mg (40%) del tetraciclo **119** y 15 mg del acetal **86**. (Tolueno-acetato de etilo, 20:1).

4.3- Desmetilación del 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**119**) con BBr_3 :

La reacción de la metoxiquinona **119** se mantiene 2 horas a temperatura ambiente. En el bruto de reacción se observa la presencia, como componente principal, de la dihidroxiquinona **121**, la 5-hidroxiquinona **122** [12,88 (s, 1H, OH); 8,98 (s, 1H, H-10)] y la quinona bromada **123** [12,68 (s, 1H, OH)]. Se obtienen 85 mg (80%) de la hidroxiquinona **121**. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 7,1).

3-Fenil-5, 10-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (**121**)

P.f. $234-235^{\circ}\text{C}$. (Tetracloruro de carbono/hexano).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ C, 69,80; H, 4,18; N, 3,88.

Encontrado C, 69,16; H, 3,31; N, 4,44 .

Espectro IR (KBr) 1620 (C=O); 1560 (C=N).

Espectro ^1H -RMN 13,57 (s, 1H, OH); 13,11 (s, 1H, OH); 8,12-8,09 (m, 2H, arom.); 7,56-7,51 (m, 3H, arom.); 2,76-2,74 (m, 4H, H-6, H-9); 1,82-1,79 (m, 4H, H-7, H-8).

Espectro ^{13}C -RMN 180,6 (C-4); 173,0 (C-11); 166,2 (C-11a); 161,8 (C-5 ó C-10); 161,0 (C-3); 160,8 (C-10 ó C-5); 143,1 140,2 (C-9a, C-5a); 131,3, 129,6, 128,7, 126,4 (arom.); 119,7 (C-3a) 109,9, 109,2 (C-4a, C-10a); 23,8, 23,3 (C-9, C-6); 21,2, 21,1 (C-8, C-7).

Espectro de masas m/z 361 (M^+ , 10); 333; 175; 149; 121; 119; 117; 105; 84; 77; 69; 57; 55; 51; 43; 41 (100).

4.4.- *Desmetilación del 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (119) con BCl₃:*

Siguiendo el método empleado para metoxiquinona 105, a la disolución de la metoxiquinona 119 se añade BCl₃ (0,5 mmol) y se mantiene la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. En el bruto de reacción se observa la presencia de los tetraciclos 119 y 121 en proporción 56:44.

Cuando la reacción de la metoxiquinona 119 se mantiene durante 3 horas a temperatura ambiente, se observa en el bruto de reacción la presencia de los tetraciclos 112 y 122 en proporción 44:56.

Si la reacción de la metoxiquinona 119 con BCl₃ (1,25 mmol) se mantiene durante 3 horas a temperatura ambiente, el bruto de reacción corresponde a una mezcla de los tetraciclos 119, 112, 121, 122 y de la quinona clorada 124, [12,66 (s, 1H, OH)] en proporción 12:10:62:10:4.

5.- *Adición a la 5-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona (87)*

5.1.- *Método A:* la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días. El crudo de reacción analizado por ¹H-RMN se presenta como una mezcla del tetraciclo 120 y el acetal 87 en proporción 40:60. Se obtiene por orden de elución 20 mg (38%) del tetraciclo 120 y 12 mg del acetal 87. (Tolueno-acetato de etilo 9:2).

3-Fenil-5,9-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (120)

P.f. 162-160°C. (Cloroformo/hexano).

Análisis

Calculado para C₂₂H₁₇NO₆ C, 67,52; H, 4,38; N, 3,58.

Encontrado C, 67,36; H, 4,60; N, 3,28.

Espectro IR (liq.) 3480 (OH); 1675, 1640 (C=O); 1590 (C=C); 1580 (C=N).

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Espectro ¹H-RMN</i> | 13,30 (s, 1H, OH); 8,08-8,05 (m, 2H, arom.); 7,56-7,49 (m, 3H, arom.); 5,06-5,04 (m, 1H, H-9); 3,99 (s, 3H, OMe), 2,98-2,90 (m, 1H, H-6); 2,60-2,53 (m, 2H, OH, H-6); 2,09-2,04 (m, 1H, H-8); 1,90-1,80 (m, 3H, H-7, H-8). |
| <i>Espectro ¹³C-RMN</i> | 184,6 (C-4); 171,2 (C-11); 166,7 (C-11a); 160,7 (C-5); 159,3 (C-10); 155,4 (C-3); 143,6, 140,8 (C-9a, C-5a); 131,3, 129,5, 128,6, 126,1 (arom.); 119,9, 118,1 (C-3a, C-10a); 113,3 (C-4a); 62,3 (OMe); 62,6 (C-9); 29,7 (C-8); 24,0 (C-7); 16,4 (C-6). |
| <i>Espectro de masas m/z</i> | 391(M ⁺ , 37); 361; 348; 167; 149; 144; 139; 121; 115; 105; 93; 91; 77 (100); 57; 51. |

5.2.- *Método B*: la reacción se mantiene a -15°C durante 15 días. El crudo de reacción analizado por ¹H-RMN se presenta como una mezcla del tetraciclo **120** y el acetal **87** en proporción 55:45. Se obtiene por orden de elución 22 mg (40%) del tetraciclo **120** y 12 mg del acetal **87**. (Tolueno-acetato de etilo 9:2).

Cuando la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días, el crudo de reacción se presenta como una mezcla del tetraciclo **120** y del acetal **87** en proporción 42:58. Se obtiene por orden de elución 20 mg (35%) del tetraciclo **120** y 20 mg del acetal **87**. (Tolueno-acetato de etilo 9:2).

5.3.- *Desmetilación de la 3-fenil-5,9-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro [2,3-d]isoxazol-4,11-diona (120) con BBr₃*:

La reacción de la metoxiquinona **120** se mantiene 1 hora a temperatura ambiente, obteniéndose de forma cuantitativa 85 mg (80%) de la dihidroxiquinona aromática **112**. El producto bruto se purifica por recristalización de tolueno/hexano.

Cuando la reacción de la metoxiquinona **120** se mantiene 1 hora a -5°C, el crudo de reacción corresponde a una mezcla de la hidroxiquinona aromática **112**, la dihidroxiquinona **125** y la dihidroxiquinona olefinica **126** en proporción 63:21:16. El producto bruto se purifica por placa preparativa (tolueno-acetato de etilo, 4:1) obteniéndose 12 mg (13%) de la

dihidroxiquinona olefínica **126**, 32 mg (30%) de la hidroxiquinona aromática **112** y 16 mg (14%) de la hidroxiquinona **125**.

3-Fenil-5,9,10-trihidroxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxaxol-4,11-diona (125)

P.f. 194-193 °C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₂₁H₁₅NO₆ C, 66,84; H, 3,98; N, 3,71.

Encontrado C, 66,42; H, 3,66; N, 3,51 .

Espectro IR (mujol) 3420 (OH); 1620 (C=O); 1560 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 13,39 (s, 1H, OH); 13,20 (s, 1H, OH); 8,13-8,08 (m, 2H, arom.); 7,58-7,48 (m, 3H, arom.); 5,13-5,09 (m, 1H, H-9); 3,11-2,89 (m, 3H, OH; H-8); 2,64-2,54 (m, 2H, H-6 ó H-7); 2,11-2,05 (m, 2H, H-6 ó H-7).

Espectro de masas m/z 375 (M⁺, 2); 359; 358; 357; 314; 142; 129; 115; 105; 104; 103; 102; 101; 95; 83; 77 (100); 69; 57; 55; 51; 43.

3-Fenil-5,10-dihidroxi-6,7-dihidroantro[2,3-*d*]isoxaxol-4,11-diona (126)

P.f. 204-202°C. (Tolueno/hexano).

Espectro IR (liq.) 1625 (C=O); 1585 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 13,42 (s, 1H, OH); 12,99 (s, 1H, OH); 8,13-8,08 (m, 2H, arom.); 7,57-7,48 (m, 3H, arom.); 6,93 (dt, 1H, H-9 ó H-8, J_{9,8}=9,8, J=2,0); 6,38 (dt, 1H, H-9 ó H-8, J=4,0); 2,98-2,88 (m, 2H, H-7 ó H-6); 2,78-2,73 (m, 2H, H-7 ó H-6).

Espectro de masas m/z 361; 360; 359 (M⁺, 1); 346; 345; 344; 330; 203; 163; 144; 115; 105; 104; 103; 77; 69; 57 (100); 55; 51; 43.

5.4.- *Desmetilación de la 3-fenil-5,9-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahydroantro [2,3-d]isoxazol-4,11-diona (120) con BCl₃:*

Siguiendo el método empleado para la quinona 105, la reacción de la metoxiquinona 120 se lleva a cabo a -78° C utilizando 3,75 mmol de reactivo durante 30 minutos. El bruto de reacción analizado por ¹H-RMN se presenta como una mezcla de los tetraciclos 120, 125 en proporción 60:40.

Cuando la reacción de la metoxiquinona 120 se mantiene durante 1 hora a -78°C, el bruto de reacción corresponde a una mezcla de los tetraciclos 120 + 127, 125, 128 en proporción 33:50:17.

Si la reacción de la metoxiquinona 120 se mantiene durante 2 horas a -78°C, en el bruto de reacción se observa una mezcla de los tetraciclos 120 + 127, 112, 125, 128, 129 en proporción 34:28:12:18:8. Se obtienen por orden de elución 32 mg (45%) del tetraciclo 127, 22 mg de una mezcla de los tetraciclos 112, 128 y 129 en proporción 12:50:38, 28 mg del tetraciclo 120 y 14 mg (25%) del tetraciclo 125. (Tolueno-acetato de etilo, 6:1).

3-Fenil-5-hidroxi-9,10-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahydroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (127)

P.f. 195°C. (Tolueno/hexano).

Análisis

Calculado para C₂₃H₁₉NO₆ C, 68,14; H, 4,72; N, 3,45.

Encontrado C, 68,42; H, 4,62; N, 3,51.

Espectro IR (nujol) 1675, 1635 (C=O); 1590 (C=C); 1575 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 13,36 (s, 1H, OH); 8,15-8,04 (m, 2H, arom.); 7,60-7,47 (m, 3H, arom.); 5,56 (s, 1H, H-9); 4,05 (s, 3H, OMe); 3,93 (s, 3H, OMe); 3,20-3,06 (m, 2H, H-8); 2,91 (t, 1H, H-7, J=9,1); 2,67-1,82 (m, 3H, H-7, H-6).

Espectro de masas, m/z 405 (M⁺, 4); 373; 357; 346; 345; 344; 203; 144; 129; 115; 105; 104; 91; 77 (100); 69; 57; 51; 43.

3-Fenil-5,10-hidroxi-9-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxaxol-4,11-diona (129)

Espectro IR (nujol) 1625 (C=O); 1590 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 13,48 (s, 1H, OH); 13,21 (s, 1H, OH); 8,13-8,08 (m, 2H, arom.); 7,57-7,49 (m, 3H, arom.); 4,62 (m, 1H, H-9); 3,54 (s, 3H, OMe); 3,14-3,00 (m, 2H, H-8); 2,54-2,44 (m, 2H, H-6); 2,40-2,24 (m, 2H, H-7).

Espectro masas, m/z 391 (M⁺, 4); 359; 331; 330; 188; 144; 117; 115; 105; 104; 103; 102; 91; 77(100); 69; 57; 51; 43.

Cuando la reacción de la metoxiquinona **120** con BCl₃ (5,00 mmol) se mantiene durante 45 minutos a -78°C, el bruto de reacción corresponde a una mezcla de los tetraciclos **120**, **125** en proporción 50:50.

La reacción de la metoxiquinona **120** durante 1 hora a -78°C, da lugar a un bruto de reacción en el que se observa una mezcla de los tetraciclos **120**, **112**, **125** + **128**, **129**, en proporción 35:4:55:6. Se purifica por placa preparativa (tolueno-acetato de etilo, 6:1) obteniéndose por orden de elución 8 mg (10%) de la 5-metoxiquinona **128**, 4 mg (6%) de la quinona **112**, 4 mg (5%) de la 9-metoxiquinona **129**, 54 mg (75%) de la dihidroxiquinona **125** y 21 mg de la 10-metoxiquinona **120**.

3-Fenil-9,10-dihidroxi-5-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxaxol-4,11-diona (128)

P.f. 210°C. (Tolueno/hexano).

Espectro IR (nujol) 3400-3300 (OH); 1675, 1640 (C=O); 1590 (C=C); 1570 (C=N).

Espectro ¹H-RMN 13,38 (s, 1H, OH); 8,11-8,03 (m, 2H, arom.); 7,58-7,50 (m, 3H, arom.); 5,56 (s, 1H, H-9); 4,06 (s, 3H, OMe); 3,22-3,09 (m, 2H, H-8); 2,65-2,50 (m, 2H, H-7); 2,41-2,31 (m, 2H, H-6).

Espectro masas, m/z 375 (M-OH, 3); 346; 344; 330; 149; 144; 121; 115; 105; 103; 97; 77; 71; 69; 57 (100); 51; 43 (100); 39.

6.- Adición a 6,6-etilendioxi-8-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona (90)

6.1.- *Método A*: la reacción se mantiene a -2°C durante 5 días. Se obtienen 35 mg (51%) de tetraciclo 130. (Eter de petróleo-acetato de etilo, 2:1).

8,8-Etilendioxi-3-fenil-5,6-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-d]isoxazol-4,11-diona (130)

Recristalizado de Tolueno/éter de petróleo. P.f. 205°C

Análisis

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_8$ C, 64,00; H, 4,44; N, 3,11.

Encontrado C, 64,30; H, 4,65; N, 3,16.

Espectro IR (Nujol) 3460 (OH); 1675, 1640 (C=O); 1590(C=C); 1575 (C=N).

Espectro ^1H -RMN 13,58 (s, 1H, OH); 8,08-8,05 (m, 2H, arom.); 7,56-7,49 (m, 3H, arom.); 5,32-5,28 (m, 1H, H-6); 4,12-4,01 (m, 4H, O-(CH_2)₂-O); 3,94 (d, 1H, OH, $J_{\text{OH},6}=7,3$); 3,87 (s, 3H, OMe); 3,04 (AB, 2H, H-9, $J_{\text{AB}}=18,2$); 2,24-2,23 (d, 2H, H-7, $J_{7,6}=5,2$).

Espectro ^{13}C -RMN 184,5 (C-4); 171,2 (C-11); 166,5 (C-11a); 160,6 (C-5); 159,3 (C-10); 154,3 (C-3); 141,5, 137,6 (C-9a, C-5a); 131,2, 129,4, 128,6, 126,0 (arom.); 121,4, 118,1 (C-10a, C-3a); 113,5 (C-4a); 107,3 (C-8); 64,9, 64,7, 64,3 (OMe, O-(CH_2)₂-O); 61,2 (C-6); 37,6, 34,5 (C-7, C-9).

Espectro de masas, m/z 449 (M^+ , 3); 431; 363; 335; 144; 117; 105; 104; 93; 89; 87 (100); 77; 51.

CONCLUSIONES

1. La reacción de la 4-bromo-5-metoxi-2(5*H*)-furanona con tiofenol en presencia de trifluoruro de boro eterato conduce con buen rendimiento a la 4-bromo-5-feniltio-2(5*H*)-furanona, cuya oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico da lugar a la 4-bromo-5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona. La oxidación de la 4,5-dietiltio-2(5*H*)-furanona con ácido *m*-cloroperbenzoico es un método conveniente para la preparación de la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)-furanona.
2. Las 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por un grupo portador de azufre como etiltio, feniltio, fenilsulfonilo, etilsulfonilo y fenilsulfonilo, reaccionan con ciclopentadieno para dar lugar con una estereoselectividad 100% a los siguientes aductos:

- *Exo*-5-etiltio-4-oxa-*endo*-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona
- *Exo*-5-feniltio-4-oxa-*endo*-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona
- *Exo*-5-fenilsulfonil-4-oxa-*endo*-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona
- *Exo*-5-etilsulfonil-4-oxa-*endo*-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona
- *Exo*-5-fenilsulfonil-4-oxa-*endo*-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona

La reactividad de las 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos portadores de azufre en distinto grados de oxidación frente a ciclopentadieno depende de la naturaleza del sustituyente, de acuerdo con el siguiente orden:

sulfonilo > sulfonilo > sulfenilo

3. El anión de la *exo*-5-fenilsulfonil-4-oxa-*endo*-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-en-3-ona generado con (TMS)₂NLi reacciona con haluros de alquilo para dar lugar regioselectivamente al producto de alquilación en posición 5. Análogamente, el anión de la 3-*exo*-fenilsulfonil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3*H*)-isobenzofuranona

conduce al producto resultante del ataque del electrófilo al carbono en α al grupo sulfona. Sin embargo, estos dos carbaniones no reaccionan ni con aldehídos ni con aceptores de Michael en las condiciones ensayadas.

4. a) El diazometano reacciona según una cicloadición 1,3-dipolar con la 5-etiltio y la 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas, así como con los correspondientes sulfóxidos y sulfonas, y conduce de forma regio y estereoespecífica a las siguientes Δ^1 -pirazolinas:

-*Exo*-4-etiltio-3*H*,4*H*-3a,6a--dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona
 -*Exo*-4-feniltio-3*H*,4*H*-3a,6a--dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona
 -*Exo*-4-etilsulfinil-3*H*,4*H*-3a,6a--dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona
 -*Exo*-4-fenilsulfinil-3*H*,4*H*-3a,6a--dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona
 -*Exo*-4-etilsulfonil-3*H*,4*H*-3a,6a--dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona
 -*Exo*-4-fenilsulfonil-3*H*,4*H*-3a,6a--dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona

La velocidad de reacción depende de la naturaleza del sustituyente portador de azufre en C-5, observándose un aumento de reactividad al pasar del tioéter a la sulfona. La estereoselectividad 100% indica una marcada influencia del sustituyente sobre la estereoquímica de la adición.

b) La cicloadición de diazometano a la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)-furanona tiene lugar de forma regioespecífica, en el sentido inverso al observado en las 2(5*H*)-furanona que no poseen sustituyentes en C-3 y C-4, y conduce a una mezcla de los epímeros en C-6 de la 6,6a-dietilsulfonil-3*H*,6*H*-3a,6a--dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-4-ona.

c) La adición de diazoacetato de etilo a las 2(5*H*)-furanonas sustituidas en C-5 por grupos tioéteres y sulfonas da lugar de manera regio y estereoespecífica a una única Δ^2 -pirazolina. La velocidad de cicloadición es menor que la del diazometano, siendo más rápida para las sulfonas que para los correspondientes tioéteres. La regio y estereoquímica de los aductos coinciden con la de las pirazolinias obtenidas en la adición de diazometano.

5. a) Las Δ^1 -pirazolinas obtenidas por cicloadición de diazometano, se isomerizan cuantitativamente por calefacción en medio ácido a las correspondientes Δ^2 -pirazolinas
- b) La descomposición térmica de las Δ^1 -pirazolinas obtenidas por cicloadición de diazometano a la 5-feniltio- y 5-fenilsulfonil-2(5H)-furanonas es un método excelente para la preparación de la 4-metil-5-feniltio-2(5H)-furanona y la 4-metil-5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona.
- c) La irradiación de las Δ^1 -pirazolinas en disolución de acetonitrilo conduce a mezclas del derivado ciclopropánico, de la lactona metilada en posición 4 y de la furanona utilizada como dipolarófilo.

Es de destacar la notable influencia de la concentración observada en la fotólisis de la *exo*-4-etiltio-3*H*,4*H*-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*c*]pirazol-6-ona:

- a concentraciones altas se obtiene una mayor proporción del derivado ciclopropánico.
- a menor concentración la formación del ciclopropánico no es estereoselectiva, obteniéndose una mezcla de epímeros en C-4

La fotólisis de las pirazolinas citadas en el punto 4a ha dado lugar a los siguientes derivados ciclopropánicos:

- *exo*-4-etiltio-3-oxa-*endo*-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona
- *exo*-4-feniltio-3-oxa-*endo*-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona
- *exo*-4-etilsulfonil-3-oxa-*endo*-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona
- *exo*-4-fenilsulfonil-3-oxa-*endo*-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona

6. Se ha estudiado el comportamiento de las 2(5H)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos S*Et*, S*Ph*, SO₂*Et* y SO₂*Ph* frente a los óxidos de aceto, benzo y bromonitrilo. Tanto la regio como la estereoquímica de la cicloadición dependen del óxido de nitrilo utilizado.

- a) El óxido de benzonitrilo reacciona con 2(5*H*)-furanonas sustituidas por grupos SR y SO₂R según las dos orientaciones posibles. La orientación predominante es aquella en la que el oxígeno del dipolo se une a la posición 4 de la furanona. La reacción conduce como aductos mayoritarios, a las isoxazolinas con el grupo portador de azufre en disposición *exo*, lo que indica que el ataque del dipolo tiene lugar preferentemente por la cara opuesta al sustituyente en posición 5.
- b) De las diversas 2(5*H*)-furanonas ensayadas, tan sólo la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona adiciona el óxido de acetonitrilo. La cicloadición es regioselectiva y conduce a los epímeros en C-6 de la 6-etiltio-3-metil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona.
- c) La cicloadición del óxido de bromonitrilo a las 5-etiltio- y 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas conduce a mezclas de los aductos regio- y estereoisómeros. La regio y estereoquímica de los aductos mayoritarios coincide con la observada en la adición del óxido de benzonitrilo. En las condiciones ensayadas no tiene lugar la cicloadición del óxido de bromonitrilo a las correspondientes sulfonas.
7. Los ensayos de desprotonación utilizando LDA o (TMS)₂NLi, de la *exo*-6-etilsulfonil-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona y *exo*-6-fenilsulfonil-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona y posterior reacción con electrófilos, tales como haluros de alquilo, aldehídos y aceptores de Michael, resultaron infructuosos.
8. La adición del óxido de benzonitrilo a la 4,5-dietilsulfonil-2(5*H*)-furanona transcurre a temperatura ambiente de forma regio y estereoselectiva para dar lugar con excelente rendimiento a la 6,6a-dietilsulfonil-3-fenil-3a,6a-dihidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona. El cicloaducto original se aromatiza fácilmente sobre gel de sílice y conduce a la 6-etilsulfonil-3-fenilfuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona. Este sistema heterocíclico tiene amplias posibilidades de aplicación como sintón "CD" para la preparación de heteroantracilinas.
9. La oxidación del 3,3-etilendioxi-1,8-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno con 2 equivalentes de (diacetoxi)yodobenceno (DAIB) a temperatura ambiente conduce a la

6,6-etilendioxi-8-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona que se presenta como un sintón "AB" muy adecuado para la preparación de sistemas quinónicos referibles a las antraciclinoas.

10. La adición de Michael del anión de la 6-etilsulfonil-3-fenilfuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona, generado con LDA, a la 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona, seguida de ciclación y eliminación del grupo etilsulfonilo conduce a la 3-fenil-5-hidroxi-8-metoxinafto[2,3-*d*]isoxazol-4,9-diona, con rendimiento moderado.

Al utilizar como base $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, también se obtiene la isoxazoloquinona como producto fundamental, si bien se aísla como producto minoritario, el compuesto formado por la adición tipo Michael al monoacetal de benzoquinona del anión del furoisoxazol a través del oxígeno carbonílico.

11. a) La reacción del anión del furoisoxazol, generado con LDA a -2°C , con monoacetales de naftoquinona conduce a los siguientes sistemas tetracíclicos de naturaleza aromática:

- 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxiantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona
- 3-fenil-5-hidroxi-9,10-dimetoxiantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona.

Los correspondientes aductos de Michael formados en la primera etapa, se aíslan como resultado de las reacciones a baja temperatura (-78°C o -50°C) o al utilizar $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ para la desprotonación del furoisoxazol. Cuando en la reacción se utiliza $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, junto con las quinonas tetracíclicas y los aductos de Michel resultantes de la adición a través de C-6, se aíslan como productos minoritarios, los compuestos formados por la adición tipo Michael a los monoacetales de naftoquinonas del anión del furoisoxazol a través del oxígeno carbonílico

- b) La reacción de anelación del anión del furoisoxazol, generado con LDA, a los monoacetales de tetrahidronaftoquinonas conduce a los sistemas tetracíclicos siguientes:

- 3-fenil-5-hidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona
- 3-fenil-5,9-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11 diona.

Al utilizar $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, se obtienen las quinonas tetracíclicas, con rendimientos comparables a los obtenidos con la LDA sin que se observe la formación de los aductos de Michael a través de la posición 6, ni de los productos generados por la adición tipo Michael del anión a través del oxígeno carbonílico del furoisoxazol.

12. Se ha desarrollado una nueva ruta sintética para la preparación de heterocíclicos análogos de antraciclina, utilizando heterociclos condensados preparados por cicloadición 1,3-dipolar a 2(5*H*)-furanonas sustituidas en posición 5 por grupos portadores de azufre en diferente grado de oxidación, como sintón "CD" y monoacetales derivados de naftoquinona convenientemente funcionalizados, como sintón "AB"

La reacción, a -2°C , del anión generado a partir de la 6-etilsulfonil-3-fenilfuro[3,4-*d*]isoxazol-4(6*H*)-ona generado con LDA, con la 6,6-etilendioxi-8-hidroxi-4,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ona conduce con buen rendimiento a la 8,8-etilendioxi-3-fenil-5,9-dihidroxi-10-metoxi-6,7,8,9-tetrahidroantro[2,3-*d*]isoxazol-4,11-diona, la cual presenta la funcionalidad adecuada para su posterior transformación en sistemas tetracíclicos análogos a la daunomicinona.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Pattenden; *Prog.Chem. Org. Nat. Prod.*, **35**, 133 (1978).
2. a) K. Mori; *Tetrahedron*, **45**, 3233 (1989) y referencias ahí citadas. b) S. Chattopadhyay, V.R. Mamdapur y M.S. Chadha; *Synth. Commun.*, **20**, 1299 (1990). c) J.P. Vigneron, R. Méric, M. Larcheveque, A. Debal, J. Lallemand, G. Kunesch, P. Zanetti y M. Gallois; *Tetrahedron*, **40**, 3521 (1984).
3. a) K. Otsuda, Y. Zenibayashi, M. Itoh y A. Totsuka; *Agric. Biol. Chem.*, **38**, 485 (1974) y referencias allí citadas. b) M. Masuda y K. Kimura; *Chemistry Lett.*, 1333 (1981). c) J.S. Pain, S.S. Lamanno y W.W. Nawar; *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 494 (1979). d) D. Alonso, J. Font, R. M. Ortuño; *J. Org. Chem.*, **56**, 5567 (1991).
4. a) Y. Morimoto, K. Nishida, Y. Hasashi y H. Shirahana; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5773 (1993). b) T. Ishikawa, M. Murota, T. Watanabe, T. Harayana y H. Ishii; *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4269 (1995).
5. a) A.K. Sim; *Chem. and Ind.*, 166 (1972).
6. a) J.R. Donaubauer y T.C. McMorris; *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2771 (1980). b) E. Dilip de Silva y P.J. Chener; *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3147 (1981). c) N.G. Clemo y G. Pattenden; *Tetrahedron Lett.*, **23**, 589 (1982). d) S.V. Ley, M.L. Trudell y D.J. Wadsworth; *Tetrahedron*, **47**, 8285 (1991). e) W.A. Ayer y A.Q. Khan; *Heterocycles*, **39**, 561 (1994).
7. a) R. Kaziauskas, P.T. Murphy, R.J. Quinn, R.J. Wells; *Tetrahedron Lett.*, **37** (1977). b) J.A. Petrus Jr, R.M. Wing y J.J. Sims; *Tetrahedron Lett.*, **41** (1977). c) L. Trifonov, J.H. Bieri, R. Prewo, A.S. Dreiding, D.M. Rast y L. Hoesch; *Tetrahedron*, **38**, 397 (1982). d) M. Takasugi, S. Okinaka, N. Katsui, T. Masamuna, A. Shirata y M. Ohuchi; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 621 (1985). e) D.R. Williams, J.P. Reddy y G.S. Amato; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6417 (1994). f) M. Nagahisa, K. Koike, M. Narita y T. Ohimoto; *Tetrahedron*, **50**, 10859 (1994).
8. a) J. Weinstock, J.E. Blank, Hye-Je-Oh y M. Sutton; *J. Org. Chem.*, **44**, 673 (1979). b) F.R. Foden, J. McCormick y D.M. O'Smant; *J. Med. Chem.*, **18**, 199 (1990). c) B.P. Branduavel, R.M. Slade y S.K. Janisse; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7885 (1993).

9. a) E. Quiñoà, E. Kho, L.V. Manes, P. Crews y G.J. Bakus; *J. Org. Chem.*, **51**, 4260 (1986). b) R.K. Bueckman, D.K. Heckendorn y R.L. Chinn; *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3551 (1987). c) R.T. Laloude, H. Perakula, y M.P. Hayes; *J. Org. Chem.*, **55**, 2847 (1990). d) A. Amer, D. Ho, K. Rumpel, R.I. Scheukel y H. Zimer; *J. Org. Chem.*, **56**, 5210 (1991). e) D. Cortéz, S.H. Myint y R. Hocquemiller; *Tetrahedron*, **47**, 8195 (1991). f) J. Ye, R.K. Bhatt y J.R. Falk; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8007 (1993). g) H. Toshime, T. Goto y A. Ichihara; *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3373 (1994).
10. a) Y.S. Rao; *Chem. Rev.*, **76**, 625 (1976). b) Thomas Kunz y H.U. Reibig; *Liebigs Ann. Chem.*, 891 (1989). c) F.W.J. Demnitz; *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6109 (1989) d) J. Font, A. Garcia y P. March; *Tetrahedron*, **46**, 4407 (1990). e) T. Ebsate, K. Matsumoto, H. Yoshikoshi, H. Kawakami y H. Matsushita; *Heterocycles*, **31**, 1585 (1990). f) D. Desmaële; *Tetrahedron*, **48**, 2925 (1992). g) D.W. Knight; *Contemporary Organic Synthesis*, 287 (1994) y referencias ahí citadas.
11. a) J.B. Heather, R.D. Mital y C.J. Sih; *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3661 (1976). b) K. Frischmuth, E. Samson, A. Kranz, P. Welzel, H. Mever y W.W. Sheldrick; *Tetrahedron*, **47**, 9793 (1991). c) K. Frischmuth, E. Samson, U. Berlage, U. Heinz, K. Hobert y P. Welzel; *Tetrahedron*, **47**, 1411 (1991).
12. V.T. Tam, C. Chaboche, B. Figadère, B. Chappe, B.C. Hien y A. Cavé; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 883 (1994).
13. a) F. Fariña, M.V. Martín y M.C. Paredes; *Synthesis*, 167 (1973). b) F. Fariña, M.V. Martín, M.C. Paredes, M.C. Ortega y A. Tito; *Heterocycles*, **22**, 1733 (1984).
14. a) C. Escobar y F. Fariña; *Patente Española.*, nº 454.136/1977 [C.A. 1978, **89**, 109550]. b) F. Fariña, M.V. Martín y A. Tito; *An. Quim.*, **77(C)**, 188 (1981). b) F. Fariña, M.V. Martín y M.C. Paredes; *An. Quim.*, **77(C)**, 213 (1981).
15. a) I. Maeba, M. Suzuki, O. Hara, T. Takeuchi, T. Ijima y H. Furukawa; *J. Org. Chem.*, **52**, 4521 (1987). b) A. Marsh, E.G. Nolen, K.M. Gardinier y J.M. Lehn; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 397 (1994).
16. J.I. De Graw; *Tetrahedron*, **28**, 967 (1972).
17. F. Fariña, M.C. Maestro, M.R. Martín, M.V. Martín y F. Sanchez; *Heterocycles*, **20**, 1761 (1983),

18. F. Fariña, M.C. Maestro, M.R. Martín, M.V. Martín y F. Sanchez; *J. Chem. Research.*, (S) 188 (1980), (M) 2662 (1980).
19. F. Fariña, M.C. Maestro, M.R. Martín, M.V. Martín y F. Sanchez; *J. Chem. Research.*, (S) 44 (1984), (M) 534 (1984).
20. a) B.L. Feringa y B. de Lange; *Heterocycles*, **27** 1197 (1988). b) B. de Lange, F.V. Bolhuis y B.L. Feringa; *Tetrahedron*, **45**, 6799 (1989). c) M. Lubben y B.L. Feringa; *Tetrahedron*, **47**, 775 (1991).
21. H. Takahata, Y. Uchida y T. Momose; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4123 (1994).
22. M. Watanabe, M. Tsukazaki, Y. Hirikawa, M. Iwao y S. Furukawa; *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2914 (1989).
23. J.L. Herrmann, M.H. Berger y R.H. Schlessinger; *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1544 (1979).
24. a) G.H. Posner; *Acc. Chem. Res.*, **20**, 73 (1987). b) A. Pelter, R.S. Ward, M.C. Pritchard y L.T. Kay; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1603 (1988). c) R.S. Ward; *Synthesis*, 719 (1991). d) S.W. Mc Combie, J.R. Tagat, W.A. Metz, D. Nazareno y M.S. Puar; *Tetrahedron*, **49**, 8073 (1993).
25. a) D. Harrowven; *Tetrahedron*, **49**, 9039 (1993). b) A. Kamal, M. Daneshtalab y R.G. Micetich; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3879 (1994).
26. a) A. Pelter, R.S. Ward, D.M. Jones y P.Maddocks; *Tetrahedron Asymm.*, **1**, 857 (1990). b) A. Pelter, R.S. Ward, P.Maddocks y D.M. Jones; *Tetrahedron Asymm.*, **3**, 239 (1992). c) A. Pelter, R.S. Ward, P.Maddocks y D.M. Jones; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2621 (1993).
27. a) J.I. Jansen y B.L. Feringa; *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3239 (1991). b) J.F.G.A. Jansen y C. Jansen y B.L. Feringa; *Tetrahedron Asymm.*, **2**, 109 (1991).
28. R. Alibés, J.L. Bourdelaunde y J. Font; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7455 (1993).
29. C.H. Kuo, D. Taub y M.R. Wendler; *Tetrahedron Lett.*, 5317 (1972).
30. a) R. Casas y R.M. Ortuño; *Tetrahedron Asymm.*, **3**, 1205 (1992). b) R. Casas, J. Ibarzo, J.M. Jimenez y R.M. Ortuño; *Tetrahedron Asymm.*, **4**, 669 (1993).
31. S. Hanessian, P.J. Roy, M. Petrini, P.J. Hodge, R. Di Fabio y G. Carganico; *J. Org. Chem.*, **55**, 5766 (1990).

32. a) S. W. Pelletier, Z. Djamaty, S.D. Lajsic, I.V. Micovic y D.T.C. Yang; *Tetrahedron*, **31**, 1659 (1975). b) K. Tamioka, F. Sato y K. Koga; *Heterocycles*, **17**, 311 (1982) c) F. Fariña, M.V. Martín y F. Sanchez; *Heterocycles*, **24**, 2587 (1986) d) R.M. Ortuño, J. Bigorra y J. Font; *Tetrahedron*, **43**, 2199 (1987). e) J. Boukouvalas, F. Matais y N. Lachance; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7897 (1994).
33. M.Frank-Neumann, M. Sedrati, J.P. Vigneron y V. Bloy; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 996 (1985).
34. F. Fariña, M.V. Martín y M.L. Soria; *Ann. Quim.*, **91**, 65 (1995).
35. a) N. Hanafi y R.M. Ortuño; *Tetrahedron Asymm.*, **5**, 1657 (1994). b) R. Casas, Z. Chen, M. Diaz, N. Hanafi, J. Ibarzo, J.M. Jimenez y R.M. Ortuño; *An. Quim.*, **91**, 42 (1995).
36. a) D.W. Brown, M.M. Campell, A.P. Taylor y X. Zhang; *Tetrahedron Lett.*, **28**, 985 (1987). b) G.A. Kraus y B. Roth; *Tetrahedron Lett.*, 3129 (1977). c) B. Cederlund, A. Jespersen y A.B. Hörnfeldt; *Ac. Chem. Scand*, **25**, 3656 (1971).
37. D.R. Gedge y P.Pattende; *Tetrahedron Lett.*, 4443 (1977).
38. a) S.C.M. Fell, J. Heaps y J.S.E. Holker; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 81 (1979). b) A. Pelter, R. Albayati, M.T. Ayoub, W. Lewis, P. Pardasani y R. Hansel; *J. Chem. Soc Perkin trans I.*, 717 (1987).
39. a) T. Honda, H. Takada, T. Katoh y M. Tsubuki; *Heterocycles*, **30**, 241 (1990). b) J.R. Donaubauey, A.M. Greaves y T.C. McMorris; *J. Org. Chem.*, **49**, 2834 (1984).
40. a) T. Honda, T. Hayakawa, H. Kondoh, A. Okuyama y M. Tsubuki; *Chem. Lett.*, 1861 (1991). b) T. Honda, T. Yamada, T. Hayakawa, y K. Kanai; *Tetrahedron Asymm.*, **5**, 247 (1994).
41. a) R.H. Schlessinger, E.J. Iwanowicz y J.P. Springer; *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1489 (1988). b) R.H. Schlessinger, A.M.M. Mjalli, A.D. Adams, J.P. Springer y K. Hoogsteen; *J. Org. Chem.*, **57**, 2992 (1992).
42. a) K. Nishida, A. Aramata, T. Kamanaka y N. Mode; *Heterocycles*, **36**, 2237 (1993). b) K. Nishida, A. Aramata, T. Kamanaka, T. Inoue y N. Mode; *Tetrahedron*, **50**, 8337 (1994).

43. B. Ancos, F. Fariña, M.C. Maestro, M.R. Martín y M.V. Vicioso; *Tetrahedron*, **47**, 3171 (1991).
44. F. Fariña, M.R. Martín y M.D. Parellada; *J. Chem. Research*, (S) 250; (M) 2213 (1984).
45. R. Alguacil, F. Fariña, M.V. Martín, M.C. Paredes y J.J. Soto; *Afinidad*, **L**, 353 (1993).
46. F. Fariña y M.D. Parellada; *J. Org. Chem.*, **53**, 3390 (1988).
47. T.L. Ho; *Chem. Rev.*, **1**, 75 (1975).
48. a) F. Fariña,, M.V. Martín, R.M. Martín-Aranda y M.D. Perellada; *XXII Reunión Bienal de la R.S.E.Q.*, Murcia, 10-C1, 132 (1988). b) F. Fariña,, M.V. Martín y A.M. Martínez de Guereñu; *XXIII Reunión Bienal de la R.S.E.Q.*, Salamanca, 25-O-12, 461 (1990). c) F. Fariña,, M.V. Martín, A.M. Martínez de Guereñu, J.L. Ortego, M.C. Paredes y J.J. Soto; *XIVth European Colloquim on Heterocyclic Chemistry*, Toledo (Spain), 67 (1990). d) F. Fariña,, M.V. Martín y J.L. Ortego; *IIIth Belgian Organic Synthesis*, Lovain le Neuve, B33 (1990). e) F. Fariña, M.V. Martín, A.M. Martínez de Guereñu y J.L. Ortego; *An. Quim.*, **91**, 74 (1995).
49. F. Fariña, M.R. Martín, M.V. Martín y A. Martínez de Guereñu; *Heterocycles*, **43**, 191 (1996).
50. R.M. Martín-Aranda, *Memoria de Licenciatura*, Universidad Autonoma de Madrid, 1988.
51. H. Yoda, K. Shirakawa y K. Takabe; *Chem. Lett.*, 1391 (1989).
52. A.S. Mitchell y R.A. Russell; *Tetrahedron*, **51**, 5207 (1995) y referencias ahí citadas.
53. a) F.M. Hauser, S. Prasanna; *J. Org. Chem.*, **44**, 2596 (1979). b) F.M. Hauser, S. Prasanna; *J. Am. Chem.Soc.*, **103**, 6378 (1981).
54. a) R.A. Russell, R.W. Irvine y R.N. Warrenner; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1517 (1984). b) R.A. Russell, R.W. Irvine y R.N. Warrenner; *J. Org. Chem.*, **51**, 1595 (1986).
55. J.S. Swenton, J.N. Freskos, A.D. Sercel y G.W. Morrow; *Tetrahedron*, **40**, 4625 (1984).
56. P. Asenjo, F.Fariña, M.V. Martín, M.C. Paredes y J.J. Soto; *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8319 (1995).

57. G.O. Schenck, *Liebigs. Ann.*; **584**, 156 (1954).
58. a) F. Fariña, M.R. Martín y M.V. Martín, *An. Quím.*, **75**, 144 (1978). b) F. Fariña, M.R. Martín, M.V. Martín y F. Sánchez; *Synthesis*, 642 (1977).
59. C.J. Jong, K.J. Berg, A.M. Lausen y B.L. Feringa; *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7751 (1991).
60. C.J. Easton, C.M. Hugh, E.R.T. Tiekens, C.E. Lubin, G.P. Savage y G.W. Simpson; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3589 (1994)
61. F. Fariña, M.V. Martín, R. Martín-Aranda y A. Martínez de Guereñu; *Synth. Commun.*, **23**, 459 (1993)
62. a) N.J. Leonard y C.R. Jonhson; *J. Org. Chem.*, **27**, 282 (1962). b) J. Drabowicz y M. Mikolajczyk; *Org. Prep. Proced. Int.*, **14**, 45 (1982). c) F. Alcludia, J.L. Garcia Ruano, J.H. Rodriguez, F. Fariña y F. Sánchez; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 564 (1979).
63. a) R.N. Gandhi, J.S.E. Holker y M.J. Wright; *J. Chem. Research*, (S) 384 (1981). b) P. Brownbridge, E. Egert, P.G. Hunt, O. Kennard y S. Warren; *J. Chem.Soc. Perkin Trans. I*, 2751 (1981).
64. a) A. Martínez de Guereñu; Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 1992. b) J. L. Ortego; Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 1992.
65. a) T.R. Hoye, A.J. Caruso y A.S. Magee; *J. Org. Chem.*, **47**, 4152 (1982). b) H.J. Liu, E.W. Browne y P.R. Pednekar; *Cand. J. Chem.*, **60**, 921 (1982). c) S. Burke, D. Maguin, J. Oplinger, J. Baker, y A. Abelmagid; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 19 (1984). d) J. Mann y A. Thomas; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 737 (1985). e) V. Branchadell, M. Sodupe, R.M. Ortuño y A. Oliva; *J. Org. Chem.*, **56**, 4135 (1991).
66. a) R.M. Ortuño, M. Ballesteros, F. Sanchez-Ferrando y J. Font; *Tetrahedron*, **44**, 1711 (1988). b) J.C. Jong y B.L. Feringa; *J. Org. Chem.*, **53**, 1125 (1988). c) J. C. Jong, F. Bolhuis y B.L. Feringa; *Tetrahedron Asymm.*, **2**, 1247 (1991). d) R. M. Ortuño, R. Casas, T. Parella, V. Branchadell, A. Oliva y A. Guingant; *Tetrahedron*, **48**, 2659 (1992). e) J.C. Carretero, J.L. García-Ruano, A. Lorente y F. Yuste; *Tetrahedron Asymm.*, **4**, 177 (1993).
67. a) K. Fuki, T. Yonezawa, C. Nagata y H. Shingu; *J. Chem. Phys.*, **32**, 1433 (1964). b) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke Jr., R.W. Strozier y J.K. George; *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287 (1973).

68. a) G. Klopman; *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968). b) L. Salem; *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 543 (1968).
69. K. Alder y G. Stein; *Angew. Chem.*, **50**, 510 (1937).
70. W.C. Herndon y L.H. Hall; *Tetrahedron Lett.*, 3095 (1967).
71. a) J.M. Mellor y C.F. Webb; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 17 (1974). b) B.C. Cantello, J.M. Mellor y C.F. Webb; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 22 (1974). c) J.M. Mellor y C.F. Webb; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 26 (1974).
72. a) R.B. Woodward y R. Hoffmann; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 781 y 817 (1969). b) L.E. Overman, G.F. Tylor, K.N. Houk y L.N. Domelsmith; *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3182 (1978).
73. K. Alder y F. Fariña; *An. Fis. y Quím.*, **54-B**, 689 (1958).
74. F. Fariña, M. Lora-Tamayo y M.V. Martín; *An. Fis. y Quím.*, **60-B**, 715 (1964).
75. F. Fariña y M.V. Martín; *An. Quím.*, **67**, 315 (1971).
76. a) R.M. Ortuño, J. Corbera y J. Font; *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1081 (1986). b) R.M. Ortuño, R. Batllori, M Ballesteros, M. Monsalvatje, F. Sanchez-Ferrando, J Corbera y J. Font; *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3405 (1987). c) R. Batllori, J. Font, M. Monsalvatje, R.M. Ortuño y F. Sanchez-Ferrando; *Tetrahedron*, **45**, 1833 (1989).
77. A.J. Jansen, J.C. Jong y B.L. Feringa; *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3047 (1990).
78. a) J. Corbera, J. Font, M. Monsalvatje, R.M. Ortuño y F. Sanchez-Ferrando; *J. Org. Chem.*, **53**, 4393 (1988). b) P. Canone, J. Plomodón y M. Akssira; *Tetrahedron*, **44**, 2903 (1988). c) U. Aufreiter, M. Funchs y E. Urban; *Arch. Pharm.*, 325, 579 (1992).
79. a) J.C. Jong y B.L. Feringa; *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7239 (1989). b) P.P.M.A. Dools, A.J.H. Klunder y B. Zwanenburg; *Tetrahedron*, **50**, 8515 (1994).
80. H. Christol, J. Costes y F. Plénat; *Ann. Chim.*, **4**, 93 (1969).
81. a) J.C. Grandguillot y F. Rouessac; *Synthesis*, 607 (1979). b) J.C. Grandguillot y F. Rouessac; *Bull. Soc. Chem. Fran.*, 325 (1979).
82. P. Canonne, A. Mohamed y G. Lemay; *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1929 (1983).
83. a) F. Chemla, M. Julia, D. Uguen y D. Zhang; *Synlett.*, 501 (1991). b) M. Julia, D. Uguen, J.N. Verpeaux y D. Zhang; *Synlett.*, 505 (1991). c) P. Charreau, S.V. Ley, T.M. Vettiger y S. Vile; *Synlett.*, 415 (1991).

84. a) M. Azadi-Ardakani, G.C. Loftus, A.M.M. Mjalli, R.F. Newton y S.M. Roberts; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1709 (1989). b) J.W. Lee y D.Y. Oh; *Synth. Commun.*, **20**, 273 (1990).
85. a) S.V. Ley, B. Lygo y A. Wonnacott; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 535 (1985). b) C. Greck, P. Grice, S.V. Ley y A. Wonnacott; *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5277 (1986).
86. a) J.M. Beau y P. Sinaÿ; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6185 (1985). b) J.M. Beau y P. Sinaÿ; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6189 (1985). c) J.M. Beau y P. Sinaÿ; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6193 (1985). d) S.V. Ley, B. Lygo, F. Sternfeld y A. Wonnacott; *Tetrahedron*, **42**, 4333 (1986).
87. a) G.A. Kraus y H. Sugimoto; *Tetrahedron Lett.*, 2263 (1978). b) G.A. Kraus, H. Cho, S. Crowley, B. Roth, S. Prugh y H. Sugimoto; *J. Org. Chem.*, **48**, 3439 (1983). c) G. A. Hauser y Y. Caringal; *J. Org. Chem.*, **55**, 555 (1990).
88. J.J. Soto; Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 1992.
89. J. Micklefield, M. H. Block y A. R. Battersby; *Tetrahedron*, **48**, 7519 (1992).
90. a) Z. Jin y P.L. Fuchs; *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3022 (1995). b) J.C. Carretero, J. Rojo y M. García; *Tetrahedron*, **49**, 9787 (1993). c) A.S. Gopalan y H.K. Jacobs; *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5575 (1990).
91. P. Caubère y P. Coutrot; *Comprehensive Organic Synthesis*, **8**, 835; Ed. B.M. Trost y I. Fleming, Pergamon Press, Cambridge UK (1984).
92. a) L.A. Paquette, J.W. Fischer, A.R. Browne y C.W. Doecke; *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 686 (1985). b) T.G. Back, J.R. Proudfoot y C. Djerassi; *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2187 (1986). c) P.U. Park, C.A. Broka, F.B. Johnson y Y. Kishi; *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6205 (1987). d) M.B. Anderson, M.G. Ranasinghe, J.T. Palmer y P.L. Fuchs; *J. Org. Chem.*, **53**, 3125 (1988). e) E. Dominguez y J.C. Carretero; *An. Quim.*, **90**, 397 (1994).
93. a) A.B. Smith, K.J. Hale y J.P. McCauley Jr.; *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5579 (1989). b) J.R. McCarthy, D.P. Matthews, D.M. Stemerick, E.W. Huber, P. Bey, B.J. Lippert, R.D. Snyder y P.S. Sunkara; *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7439 (1991).
94. a) Marshall J.A. y D.G. Cleary; *J. Org. Chem.*, **51**, 858 (1986). b) D.K. Hutchinson y P.L. Fuchs; *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4755 (1987). c) N.K.N. Yee y R.M. Coates; *J.*

- Org. Chem.*, **57**, 4598 (1992). d) V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii y E.V. Zhernosek; *Tetrahedron Lett.*, **36**, 607 (1995).
95. a) A.C. Brown y L.A. Carpino; *J. Org. Chem.*, **50**, 1749 (1985). b) E.P. Küding y A.F. Cunningham Jr; *Tetrahedron*, **44**, 6855 (1988).
96. a) H. Kotake, T. Yamamoto y H. Kinoshita; *Chem. Lett.*, 1331 (1982). b) A.B. Holmes y G.R. Pooley; *Tetrahedron*, **48**, 7775 (1992) y referencias ahí citadas.
97. a) J. Yu, H.S. Cho y J.R. Falck; *J. Org. Chem.*, **58**, 5892 (1993). b) D. Guijarro y M. Yus; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2965 (1994). c) E. Alonso, D. Guijarro y M. Yus; *Tetrahedron*, **51**, 2699 (1995).
98. a) M. Inbasekaran, N.P. Peet, J.R. McCarthy y M.E. Le Tourneau; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 678 (1985). b) J.R. McCarthy, D.P. Matthews, M.L. Edwards, D.M. Stemerick y E.T. Jarvi; *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5449 (1990).
99. a) J.P. Marino y R. Fernandez de la Pradilla; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5381 (1985). b) A. Esswein, R. Betz, R.R. Schmidt; *Helvetica Chimica Acta*, **72**, 213 (1989). c) G.J. Hollingworth, T.V. Lee y J.B. Sweeney; *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5591 (1992).
100. G.H. Lee, E.B. Choi, E. Lee y C.S. Pak; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4541 (1993).
101. a) S. Robin y F. Huet; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2945 (1993) y referencias ahí citadas. b) S. Robin, A. Fauve, H. Veschambre y F. Huet; *Tetrahedron Asymm.*, **4**, 239 (1993).
102. C. Bödeker, E.R. De Waard y H.O. Huisman; *Tetrahedron*, **37**, 1233 (1981)
103. a) S. Becker, Y. Fort y P. Caubère; *J. Org. Chem.*, **55**, 6194 (1990). b) M. Capet, T. Cuvigny, C. Hervé du Penhoat, M. Julia y G. Loomis; *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6273 (1987).
104. a) T. Sato, Y. Okumura, J. Itai y T. Fujisawa; *Chem. Lett.*, 1537 (1988). b) J.P. Marino y A.D. Perez; *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7643 (1984).
105. a) R. Huisgen; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2**, 565 (1963). b) R. Huisgen; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2**, 633 (1963). c) R. Huisgen; *J. Org. Chem.*; **41**, 403 (1976). d) A. Padwa; *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. Wiley, N.York (1984).
106. R.F. Rekker, J.P. Brombacher y W.TH. Nauta; *Rec. Trav. Chim.*, **73**, 417 (1954).
107. S. Torii y T. Furuta; *Bull. Chem. Soc. Japan*; **43**, 2544 (1970).
108. M.Franck-Neumann; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **7**, 65 (1968).

109. R. Metelli y G.F. Bettinetti; *Synthesis*, 365 (1970).
110. G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gandolfi, P. Grünanger, P.V. Finzi y O. Vajna da Pava; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1148 (1973).
111. Y. Kosugi y F. Hamaguchi; *Heterocycles*, **22**, 2363 (1984).
112. D. Alonso-Perarnau, P. De March, M. Figueredo y J. Font; *An. Quim.*, **90**, 473 (1994).
113. J.J. Tufariello y J.P. Tette; *J. Org. Chem.*, **40**, 3866 (1975).
114. a) M. Figuerdo, J. Font y P. de March; *Chem. Ber.*, **122**, 1701 (1989). b) P. Cid, P. de March, M. Figuerdo, J. Font y S. Milán; *Tetrahedron Lett.*, **33**, 667 (1992). c) D. Alonso-Perarnau, A. Soria, P. de March, M. Figuerdo y J. Font; *Tetrahedron*, **49**, 4267 (1993).
115. E. Keller, B. de Lange, M.T. Rispens y B.L. Feringa; *Tetrahedron*, **49**, 8899 (1993).
116. P.I. Butler, T. Clarke, C. Dell y J. Mann; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1503 (1994).
117. A.G.H. Wee; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1363 (1989).
118. a) B. de Lange y B.L. Feringa; *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5317 (1988). b) M.T. Rispens, E. Keller, B. de Lange, R.W.J. Zijlstra y B.L. Feringa; *Tetrahedron Asymm.*, **5**, 607 (1994).
119. R. Sustman; *Pure and Appl. Chem.*, **40**, 569 (1974).
120. a) K. von Auwers y F. Koning; *Ann.*, **27**, 496 (1932). b) K. von Auwers y U. Ungemech; *Chem. Ber.*, **66**, 1205 (1933).
121. M.N. Nagui, E. Ghandour y J. Soulier; *C.R. Acad. Sc. Paris*, **271**, 766 (1970).
122. A. Padwa; *A 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed Widley, N.York (1984), vol. **2**, cap. 8.
123. F.H.C. Stewart; *Chem Rev.*, 129 (1964).
124. a) R. Huisgen, H. Gotthardt y R. Grashey; *Chem. Ber.*, **101**, 536 (1968). b) R. Huisgen y H. Gotthardt; *Chem. Ber.*, **101**, 552 (1968). c) R. Huisgen y H. Gotthardt; *Chem. Ber.*, **101**, 1059 (1968).
125. a) H. Gotthardt y F. Reiter; *Chem. Ber.*, **112**, 1193 (1979). b) A. Padwa, E.M. Burgess, H.L. Gingrich y D.M. Roush; *J. Org. Chem.*, **47**, 786 (1982). c) F. Fariña, P. Fernandez, M.R. Martín; M.V. Martín y F. Sanchez; *An. Quim.*, **79(C)**, 333 (1983). d)

- F. Fariña, P. Fernandez, M.T. Fraile, M.R. Martín y M.V. Martín; *Heterocycles*, **29**, 967 (1989).
126. a) R. Huisgen, R. Knorr y H. Gotthardt; *Chem. Ber.*, **101**, 1056 (1968). b) P.M. Weintraub; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 760 (1970). c) H. Kato, S. Nakazawa, T. Kiyosawa y K. Hirikawa; *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 672 (1976).
127. a) A. Padwa y R. Lim; *Tetrahedron Lett.*, **23**, 11 (1982). b) F. Mais, H. Dickopp, B. Middelhaue, H.D. Martín, D. Mootz y A. Steigel; *Chem. Ber.*, **120**, 275 (1987).
128. J.W. Lown y B.E. Landberg; *Can. J. Chem.*, **53**, 3782 (1975).
129. A. Quilico, G. Stagno d'Alcontres; *Gazz. Chim. Ital.*, **80**, 479 (1950).
130. a) P. Caramella, E. Albini, T. Bandiera, A.C. Coda, P. Grünanger y F.M. Albini; *Tetrahedron*, **39**, 689 (1983). b) A. Padwa; *A 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, vol. 1, cap 3, Ed. Wiley, N.York (1984). c) P. Grünanger y P. Vita-Finzi; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **49**, E.C. Taylor, Ed J.Wiley & Sons, N.York, 1991.
131. a) F. Lepage, F. Tombret, G. Cuvier, A. Marivain y J. Gillardin; *Eur J. Med. Chem.*, **27**, 581 (1992). b) J.W. Patterson, P.S. Cheung y M.J. Ernest; *J. Med. Chem.*, **35**, 507 (1992); c) N. Sewald y K. Burger; *Liebigs Ann. Chem.*, 947 (1992). d) P. Pevarello, R. Amici, M. Colombo y M. Varasi; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2151 (1993).
132. a) S.V. Stevens, R.E. Cherpeck y B.L. Harrison; *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6317 (1976). b) A. Hagedorn, B.J. Miller y J.O. Nagy; *Tetrahedron Lett.*, **21** 229 (1980). c) P.G. Baraldi, F. Moroder, G.P. Pollini, D. Simoni, A. Barco y S. Benetti; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2983 (1982). d) P.G. Baraldi, G.P. Pollini, D. Simoni, A. Barco y S. Benetti *Synthesis*, 857 (1987). e) S. Kanemasa y OTsuge; *Heterocycles*, **30**, 719 (1990). f) A.L. Smith, C.K. Hwang, E. Pitsinos, G.R. Scarlato y K.C. Nicolaou; *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3134 (1992). g) M. De Amici, P. Magri, C. De Micheli, F. Cateni, R. Bovera, G. Carrea, S. Riva y G. Casalone; *J. Org. Chem.*, **57**, 2825 (1992). h) J.A. Gaboury y MP. Sibi; *J. Org. Chem.*, **58**, 2173 (1993).
133. M. Christl y R. Huisgen; *Chem. Ber.*, **106**, 3345 (1973).
134. P. Caramella y G. Cellerino; *Tetrahedron Lett.*, 229 (1974).
135. P. Caramella, F.M. Albini, N.G. Rodan, D. Vitalli, D. Wu, T.R. Schartz y K.N. Houk; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1875 (1984).

136. A.J. Blake, I.M. Dawson, A.C. Forsyth, T. Johnson, R.M. Paton, R.A.C. Rennie y P. Taylor; *J. Chem. Research*, (S) 328 (M) 2548 (1988).
137. L. Fiserá y P. Oravec; *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **52**, 1315 (1987).
138. F. Fariña, M.R. Martín, M.V. Martín y A. Martínez de Guereñu; *Heterocycles*, **38**, 1307 (1994).
139. R. Huisgen y W. Mack; *Tetrahedron Lett.*, 583 (1961)
140. T. Mukaiyama y T. Hoshino; *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960).
141. K.C. Liu, B.R. Shelton y R.K. Howe; *J. Org. Chem.*, **45**, 3916 (1980).
142. C. Grundmann y R. Richter; *J. Org. Chem.*, **33**, 476 (1968).
143. M.H. Ben; *J. Cand. Chem.*, **42**, 2393 (1964).
144. F. Eloy y R. Lenaers; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **72**, 719 (1963).
145. O. Morita, Y. Urata, T. Endo; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 17 (1991).
146. K.M.L. Rai, N. Liaganna, A. Hassner y C. Anjanarmurthy; *Org. Prep. Proced. Int.*; **24**, 91 (1992).
147. J.N. Kim y E.K. Ryu; *Heterocycles*, **31**, 1693 (1990).
148. D.M. Vyas, Y. Chiang y T.W. Doyle; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 487 (1984).
149. a) R.H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones, III. Recent Advances", Chapman and Hall, London 3^o Ed. (1987). b) H. Brockmann; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **21**, 121 (1963).
150. A. di Marco y col.; International Congress of Chemistry, Stuttgart (1963).
151. M. Dubost, P. Ganter, R. Maral, L. Ninet, S. Pinnet, J. Preud'homme y G.H. Werner; *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris)*, **257**, 1813 (1963).
152. a) F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi y P. Orezzi; *Tetrahedron Lett.*, 3353 (1968). b) F. Arcamone, G. Franceschi, P. Orezzi, S. Penco y R. Mondelli; *Tetrahedron Lett.*, 3349 (1968). c) F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi, P. Orezzi, S. Penco y R. Mondelli; *Gazz. Chim. Ital.*, **100**, 949 (1970).
153. F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Fantini, A. Grein, P. Orezzi, C. Pol y C. Spalla; *Biotech. Bioeng.*, **11**, 1101 (1969).

154. a) G.F. Gause, M.A. Svenshikova, R.S. Ukholina, G.V. Gavrilova, V.A. Filicheva y E.G. Gladkikh; *Antibiotiki*, **18**, 675 (1973). b) M.G. Brazhnikova, V.B. Zbarsky, V.I. Ponomarenko, N.P. Potapova; *Antibiotiki*, **27**, 254 (1974).
155. a) T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Naganawa, H. Suda y M. Hamada; *J. Antibiotics*, **28**, 830 (1975). b) T. Oki, Y. Matsuzawa, N. Shibamoto, I. Kitamura, A. Yoshimoto, T. Inui, T. Takeuchi y H. Umezawa; *J. Antibiotics*, **32**, 801 (1979). c) T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, N. Shibamoto, T. Ogasawara, T. Inui, I. Kitamura, T. Takeuchi, T. Masuda, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Suda, T. Sawa, y M. Hamada; *J. Antibiotics*, **32**, 791 (1979).
156. F. Arcamone, G. Cassinelli, F. di Matteo, S. Forenza, M.C. Ripamonti, G. Rivola, A. Vigevani, J. Clardy y T. McCabe; *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1462 (1980). b) F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Rivola, D. Ruggieri, A. Grein, P. Mezli, C. Spalla, A.M. Casazza, A. di Marco, G. Pratesi; *J. Antibiotics*, **35**, 176 (1980).
157. A. di Marco y F. Arcamone; *Arzneimittel Forsch*, **25**, 368 (1975). b) D.W. Henry; "Adriamycin", *Cancer Chemoterapy*, pag. 15, A.C. Santorelli, Ed. American Chemical Society, Washington (1976).
158. a) W.J. Pigram, W. Falber y L.D. Hamilton; *Nature (London)*, *New Biol.*, **235**, 17 (1972). b) N.R. Bachur, S.L. Gordon, M.V. Gee y H. Kon; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**, 954 (1979). c) A.C. Sarrorelli. *Cancer Chemoterapy*, *A.C.S. Symposium Series 30*, A.C.S., Washington D.C. 1976. d) T.R. Tritton y G.Yee; *Science*, **217**, 248 (1982).
159. B.K. Simha y J.L. Gregory; *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 2626 (1981).
160. a) N.R. Banchur, S.L. Gordon y M.V. Gee; *Mol. Pharmacol.*, **13**, 901 (1977). b) T. Kishi, T. Watanabe y K. Folkers; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **73**, 4653 (1976). c) G. Zbinden, E. Bachmann y C. Eolderegger; *Antibiot. Chemother.*, **23**, 255 (1978). d) J.W. Lwon, H.H. Chen, J.A. Plambeck y E.M. Acton; *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 2563 (1979). e) J.W. Lwon, H.H. Chen, J.A. Plambeck y E.M. Acton; *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 575 (1982).

161. a) D.W. Henry; *A.C.S. Symp. Ser.*, **30**, 15 (1976). b) G.L. Tong D.W. Henry y E.M. Acton; *J. Med. Chem.*, **22**, 36 (1979).
162. M.E. Peover, *J. Chem. Soc.*, 4540 (1962).
163. a) H. Umezawa, Y. Takahashi, M. Kinoshita, H. Naganawa, K. Tatsuta y T. Takeuchi; *J. Antibiotics*, **33**, 1581 (1980). b) F. Arcamone; *Lloydia*, **40**, 45 (1977); c) S. Neidle, *Nature*, **268**, 195 (1977).
164. E. Arlandini, A. Vigevani y F. Arcamone; *Farmaco Ed. Sci.*, **35**, 65 (1980).
165. a) M.E. Acton y G.L. Tong; *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1141 (1981). b) M. Tracy y M. E. Acton; *J. Org. Chem.*, **49**, 5116 (1984).
166. a) J.W. Lown, S.M. Sonhdi, S.B. Mandal y J. Murphy; *J. Org. Chem.*, **47**, 4304 (1982). b) J.L. Charton, V. A. Sayeed y G.N. Lypka; *Can J. Chem.*, **60**, 1996 (1982). c) C. Wong, W. Haque, H. Lam, K. Marat, E. Bock y A. Mi; *Can. J. Chem.*, **61**, 1788 (1983). d) J.W. Lown y S.M. Sonhdi; *J. Org. Chem.*, **49**, 2844 (1984).
167. a) C. Wong, A. Mi, J. Ren, W. Haque, H.Y. Lam y K. Marat; *J. Can. Chem.*, **62**, 1600 (1984). b) C. Wong, A. Mi, J. Ren, W. Haque y K. Marat; *Tetrahedron*, **40**, 4789 (1984).
168. F. Arcamone; *Doxorubicin Anticancer Antibiotics*, Academic, New York, 1981.
169. H. Dufat-Trinh Van, F. Tillequin, C. Monneret y M. Koch; *Heterocycles*, **26**, 341 (1987).
170. J. F. Lavallée, R. Rej, M. Courchesne, D. Nguyen y G. Attardo; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3519 (1993).
171. Y.C. Xu, E. Lebeau, G. Attardo, P.L. Myers y J. W. Gillard; *J. Org. Chem.* **59**, 4868 (1994).
172. L.A. Mitscher, H. Gill, J.A. Filppi y R.L. Wolgemuth; *J. Med. Chem.*, **29**, 1277 (1986).
173. a) M. Croisy-Delcey, M. Rautureau, C. Huel y E. Bisagni; *J. Org. Chem.*, **53**, 5301 (1988). b) M. Croisy-Delcey, C. Huel, E. Bisagni, P. Zilberfarb y A. Croisy; *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 65 (1991). c) M. Croisy-Delcey, C. Huel y E. Bisagni; *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 55 (1993).
174. M.I. Harper, J.O. Morley y P.N. Preston; *J. Chem. Research*, (S) 338 (1985); (M) 3533 (1985).

175. a) Y. Tamura, M. Kirihara, M. Sasho, S. Akai, J. Sekihachi, R. Okunaka y Y. Kita; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1474 (1987). b) Y. Kita, M. Kirihara, M. Sasho, Y. Fujii, J. Sekihachi, R. Okunaka, Y. Tamura y K. Shimooka; *Chem. Pharm. Bull.*; **38**, 585 (1990).
176. L. Lepage y Y. Lepage; *Synthesis*, 882 (1982).
177. a) Y. Tamura, M. Kirihara, J. Sekihachi, R. Okunaka, S. Mohri Y. Tsugoshi, S. Akai, M. Sasho y Y. Kita; *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3971 (1987). b) Y. Tamura, M. Kirihara, J. Sekihachi, R. Okunaka, S. Mohri, T. Honda, K. Shimooka, S. Akai, M. Sasho y Y. Kita; *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1836 (1990).
178. N. Oda, K. Kobayashi, T. Ueda y I. Ito; *Heterocycles*, **15**, 857 (1981).
179. Y. Kita, M. Kirihara, Y. Fujii, R. Okunaka, S. Akai, H. Maeda, Y. Tamura, K. Shimooka, H. Oshishi y T. Ishida; *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 857 (1991).
180. S. Hata, S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa y M. Otani; *J. Antibiotic*, **24**, 353 (1971).
181. a) M.P. Gore, S.J. Gould y D.D. Weller; *J. Org. Chem.*, **57**, 2774 (1992). b) M.P. Gore, S.J. Gould y D.D. Weller; *J. Org. Chem.*, **56**, 2289 (1991).
182. a) P.J. O'Sullivan, R. Moreno y W.S. Murphy; *Tetrahedron Lett.*, **33**, 535 (1992). b) A.M. Echavarren, N. Tamayo y M.C. Paredes; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4713 (1993).
183. R.W. Frank; *Prog in Chem. Org. Natural Prod.*, **1**, 38 (1979).
184. F. Nakatsubo, A.J. Cocuzza, D.E. Keely y Y. Kishi; *J. Am. Soc.*, **99**, 4835 (1977)
185. F. Nakatsubo, A.J. Cocuzza, F. Fukuyama y Y. Kishi; *J. Am. Soc.*, **99**, 8115 (1977)
186. a) F. Nakatsubo, A.J. Cocuzza, F. Fukuyama y Y. Kishi; *Tetrahedron Lett.*, 4295 (1977). b) Y. Kishi; *J. Nat. Prod.*, **42**, 549 (1979).
187. a) T. Fukuyama y L.H. Yang; *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7881 (1987). b) T. Fukuyama y L.H. Yang; *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8303 (1989).
188. H. Tanaka, Y. Koyama, J. Awaya, H. Marumo, R. Oiwa, M. Katagiri, T. Nagai y S. Omura; *J. Antibiot.*, **28**, 860 (1975).
189. S. Barcza, M. Brufam, W. Keller-Schierlein y H. Zähler; *Helv. Chem. Acta*, 49 (1966).
190. T. Okabe, K. Nomoto, H. Funabashi, S. Okuda, H. Suzuki y N. Tanaka; *J. Antibiot.*, **38**, 1333 (1985).

191. a) K. Krohn; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 790 (1986). b) T.R. Kelly; *Annu. Rep. Med. Chem.*; **14**, 288 (1979).
192. C.M. Wong, R. Schwenk, D. Popien y T.L. Ho; *Can. J. Chem.*, **51**, 446 (1973).
193. a) A.V. Rama Rao, V.H. Deshpande y N. Laxma Reddy; *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2661 (1980). b) A.V. Rama Rao, J.S. Yadav, K. Bal Reddy y A.R. Mehendale; *Tetrahedron*, **40**, 4643 (1984).
194. A.V. Rama Rao, K. Bal Reddy y A.R. Mehendale; *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2415 (1982).
195. P.N. Confalone y G. Pizzolato; *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4251 (1981).
196. a) M.J. Broadhurst y C.H. Hassal; *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 2227 (1982). b) K.S. Kim, E. Vanotti, A. Suarato y F. Johnson; *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2483 (1979). c) S.D. Kimball, K.S. Kim, D.K. Mohanty, E. Vanotti y F. Johnson; *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3971 (1982). d) J.S. Swenton, D.K. Anderson, C.E. Coburn y A.P. Heap; *Tetrahedron*, **40**, 4633 (1984). e) R.A. Russell, W. Irvine y S. Krauss; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5817 (1984).
197. M. Nakajima, K. Tomioka y K. Koga; *Tetrahedron*, **49**, 10807 (1993).
198. a) Fariña y C.J. Vega; *Tetrahedron Lett.*, 1655 (1972). b) S. Alvarado, F. Fariña, J.L. Martín; *Tetrahedron Lett.*, 3377 (1970).
199. a) T.R. Kelly, J. Vaya y L. Ananthasubramanian; *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5983 (1980). b) T.R. Kelly, J. Vaya, K. Borah, J.W. Gillard, R.N. Goerner Jr., P.F. King, J.M. Lyding, W. Tsang y L. Ananthasubramanian; *Tetrahedron*, **40**, 4569 (1984).
200. a) F. Fariña y P. Prados; *Tetrahedron Lett.*, 477 (1979). b) A. Echevarren, F. Fariña y P. Prados; *Tetrahedron*, **40**, 4561 (1984).
201. a) J.G. Bauman, D.C. Hawlwy y H. Rapopat; *J. Org. Chem.*, **49**, 3891 (1984). b) J.G. Bauman, D.C. Hawlwy y H. Rapopat; *J. Org. Chem.*, **50**, 1569 (1985). c) S. Laugraud, A. Guingant y J. d'Angelo; *Tetrahedron Lett.*, **30**, 83 (1989). d) J.F.M. de Bie, R.M. Peperzak, M.J. Daenen y H.W. Scheeren; *Tetrahedron*, **49**, 6473 (1993).
202. a) F.A.J. Kerdasky y M.P. Cava; *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3635 (1978). b) F.A.J. Kerdesky, R.J. Ardecky, W.V. Lakshmikanthan y M.P. Cava; *J. Am. Chem. Soc.*, **103**,

- 1992 (1981). c) R.J. Ardecky, D. Dominguez y M.P. Cava; *J. Org. Chem.*, **47**, 409 (1982).
203. a) F. Fariña y J. Primo; *An. Quím.*, **76C**, 249 (1980). b) F. Fariña, J. Primo y T. Torres; *Chem. Lett.*, **77** (1980).
204. a) M.J. Broadhurst, C.H. Hassal y G.J. Thomas; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2227 (1982). b) M.J. Broadhurst, C.H. Hassal y G.J. Thomas; *Tetrahedron*, **40**, 4649 (1984).
205. a) A. Amaro, M.C. Carreño y F. Fariña; *Tetrahedron Lett.*, 3983 (1979). a) A. Amaro, M.C. Carreño, F. Fariña y L. Puebla; *A. Quím.*, **78C**, 337 (1982).
206. a) A.S. Kende, Y. Tsay y J.E. Mills; *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 1967 (1973). b) T.R. Kelly y W. Tsang; *Tetrahedron Lett.*, 4457 (1978). c) Y. Kimura, M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe y S. Terashima; *Chem. Lett.*, 473 (1984). d) F. Fariña, M.C. Paredes, L. Puebla y V. Stefani; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1597 (1989).
207. a) R.C. Gupta, P.A. Harland y R.J. Stoodley; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 754 (1983). b) R.P. Potman, N.J.L.M. Janssen, J.W. Scheeren y R.J. Nivard; *J. Org. Chem.*, **49**, 3628 (1984). c) R.C. Gupta, P.A. Harland y R.J. Stoodley; *Tetrahedron*, **40**, 4657 (1984). d) P.N. Preston, T. Winwick y J.O. Morley; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 39 (1985). e) R.C. Gupta, D.A. Jackson, R.J. Stoodley y D.J. Williams; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 525 (1985). f) M.M.L. Crilley, D.S. Larsen, R.J. Stoodley y F. Tom; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3305 (1993).
208. a) F. Fariña, A. Galan y J.L. García-Ruano; *A. Quím.*, **74**, 954 (1978). b) M.C. Carreño, F. Fariña, A. Galan y J.L. García-Ruano; *J. Chem. Research*, (S) 370 (M) 4310 (1981). c) M.C. Carreño, F. Fariña, A. Galan y J.L. García-Ruano; *J. Chem. Research*, (S) 296 (M) 3443 (1979).
209. a) D.N. Gupta, P. Hodge, N. Khan; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 689 (1981). b) N. L. Agarwall y H.W. Scheeren; *Chem. Lett.*, 1057 (1982). c) D.W. Cameron, G.I. Feutrill, P.G. Griffiths y B.K. Merret; *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2421 (1986). d) D.W. Cameron, G.I. Feutrill, P.G. Griffiths y D.G. O'Brien; *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6179 (1991). e) S. Laugraud, A. Guingant y J. d'Angelo; *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1289 (1992). f) D.W.

- Cameron, G.I. Feutrill, P.G. Griffiths y D.G. O'Brien; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6109 (1993). g) M. Folk, M. Nieger y E. Bretmaier; *Leighbigs Ann. Chem.*, 451 (1993).
210. a) J.C. Carretero, J.C. Cuevas, A. Echevarren, F. Fariña y P. Prados; *J. Chem. Research*, (S) 6, (M) 147 (1984). b) M.T. Molina Orden, *Tesis Doctoral*, Universidad Complutense, 1985. c) F. Fariña, M.T. Molina y M.C. Paredes; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 111 (1985).
211. a) F. Fariña, P. Noheda y M.C. Paredes; *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1109 (1991). b) F. Fariña, M.T. Molina, P. Noheda y M.C. Paredes; *Tetrahedron.*, **48**, 8437 (1992). c) F. Fariña, P. Noheda y M.C. Paredes; *J. Org. Chem.*, **58**, 7406 (1993).
212. a) J.S. Swenton y P.G. Raynolds; *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6188 (1978). b) J.S. Swenton, D.K. Anderson, D.K. Jackson y L. Narasimhan; *J. Org. Chem.*, **46**, 4825 (1981).
213. a) M.G. Dolson, B.L. Chenard y J.S. Swenton; *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5263 (1981). b) M.G. Dolson, B.L. Chenard, A.D. Sercel y J.S. Swenton; *J. Org. chem.*, **49**, 318 (1984).
214. G.W. Morrow y J.S. Swenton; *J. Org. Chem.*, **52**, 713 (1987).
215. B.A. Keay y R. Rodrigo; *Tetrahedron*, **40**, 4597 (1984).
216. a) S. Pasanna, F. M. Hauser y D.W. Combs; *J. Org. Chem.*, **48**, 1328 (1983). b) F.M. Hauser y S. Pasanna; *Tetrahedron*, **40**, 4711 (1984). c) F.M. Hauser y V.M. Baghdanov; *Tetrahedron*, **40**, 4724 (1984).
217. a) T. Li y T.C. Walsgrove; *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3741 (1981). b) T. Li, Y.L. Wu y T.C. Walsgrove; *Tetrahedron*, **40**, 4701 (1984).
218. a) Y Tamura, A. Wada, M. Sasho, K. Fukunaga, H. Maeda y Y. Kita; *J. Org. Chem.*, **47**, 4376 (1982). b) Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai y Y. Kita; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1167 (1984). c) Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, A. Wada y Y. Kita; *Tetrahedron*, **40**, 4539 (1984).
219. a) R.K. Chaturvedi, J. Adams y E. H. Cordes; *J. Org. Chem.*, **33**, 1652 (1968). b) M.J. Manning, D.R. Henton y J.S. Swenton; *Tetrahedron lett.*, 1679 (1977). c) D.R. Henton, K. Anderson, M.J. Manning y J.S. Swenton; *J. Org.Chem.*, **45**, 3422 (1980). d) M.G. Dolson y J.S. Swenton; *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2361 (1981). e) E.C.L.

- Gautier, N.J. Lewis, A. McKillop y R.J.K. Taylor; *Synthetic communication*, **24**, 2989 (1994).
220. D.G. Hewitt; *J. Chem. Soc. C.*, 2967 (1971)
221. a) A. McKillop, D.H. Perry, M. Edwards, S. Antus, L. Farkas, M. Nogradi y E.C. Taylor; *J. Org. Chem.*, **41**, 282 (1976). b) D.J. Crouse y D.M.S. Wheeler; *Tetrahedron Lett.*, 4797 (1979). c) D.J. Crouse, M.M. Wheeler, M. Goemann, P. Tobin, S.K. Basu y D.M.S. Wheeler; *J. Org. Chem.*, **46**, 1814 (1981).
222. H.D. Becker y K. Gustafsson; *J. Org. Chem.*, **44**, 428 (1979)
223. a) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta y Y. Kita; *J. Org. Chem.*, **52**, 3927 (1987).
224. A. Pelter y S. Elgandy; *Tetraheron Lett.*, 677 (1988).
225. A.S. Michell y R.A. Russell; *Tetraheron Lett.*, **34**, 545 (1993).
226. a) F. Fariña, M.C. Paredes y J.J. Soto; *An. Quim.*, **91**, 50 (1995).
227. C.P. Chen y J.S. Swenton; *J. Org. Chem.*, **50**, 5469 (1985).
228. a) R.N. Warrener; P.S. Gee y R.A. Russell; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1100 (1981). b) R.A. Russell, P.S. Gee, R.W. Irvine y R.N. Warrener; *Aust. J. Chem.*, **37** 1709 (1984).
229. G. Guanti, L. Banfi y W.R. Riva; *Tetrahedron*, **50** 11945 (1994).
230. K. Fuji, S. Nakano y E. Fujita; *Synthesis*, 276 (1975).
231. G. Braun y M. Vilkas; *Bull. Chem. Soc. Fr.*, 945 (1964).
232. F. Fariña, M.V. Martín, M. Muñoz, M.C. Paredes y R. Rodríguez; *Heterocycles*, **40** 413 (1995).
233. M. Watanabe, H. Maenosono y S. Furukawa.; *Chem Pharm. Bull.*, **31** 2662 (1983)
234. J.A. King y F.H. Mcmillan; *J. Am. Soc.*, **72**, 1236 (1950).
235. J. Fugger, J.M. Tien y I.M. Hunsberger; *J. Am. Soc.*, **77**, 1843 (1955).