

JOSE JAVIER SOTO SALVADOR

DESARROLLO DE UNA NUEVA VIA DE SINTESIS
DE ANTRACICLINONAS BASADA EN REACCIONES
DE MICHAEL Y DE DIELS-ALDER REGIOSELECTIVAS

Memoria presentada para optar al
grado de Doctor en Ciencias Químicas

Directores: Dr. Francisco Fariña Pérez

Profesor de Investigación del C.S.I.C.

Dr. M^a Carmen Paredes García

Colaborador Científico del C.S.I.C.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Madrid, Septiembre 1992.



Este trabajo ha sido realizado en la Unidad Estructural de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C) bajo la dirección del Prof. Dr. Francisco Fariña Pérez y la Dra. M. Carmen Paredes García a quien deseo expresar mi sincero agradecimiento.

También deseo agradecer a todos mis compañeros y a los miembros del Instituto en general, la colaboración prestada para la realización de este trabajo.

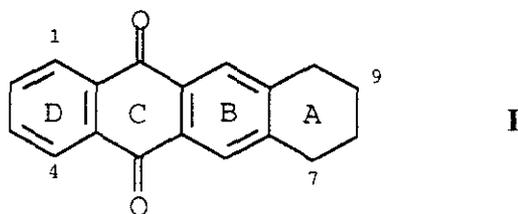
INDICE

INTRODUCCION	1
PARTE TEORICA	29
CAPITULO I: SINTESIS DE 2(5 <i>H</i>)-FURANONAS SUSTITUIDAS CON GRUPOS QUE CONTIENEN AZUFRE.....	31
1. Síntesis de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanonas	31
2. Síntesis de 5-etilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanonas	34
CAPITULO II: SINTESIS DE MONOACETALES DE NAFTOQUINONA	38
1. Oxidación anódica de dialcoxinaftalenos. Hidrólisis de bisacetales de naftoquinona	38
2. Oxidación de fenoles	46
2.1. Síntesis de naftalenos sustituidos	49
2.2. Síntesis de monoacetales de naftoquinona	50
2.3. Síntesis de acetales de azanaftoquinonas	57
CAPITULO III: CICLOADICIONES DE DIELS-ALDER DE 2(5 <i>H</i>)-FURANONAS	63
1. Cicloadiciones con 2,3-dimetil-1,3-butadieno	67
2. Cicloadiciones de 2(5 <i>H</i>)-furanonas con 1-metoxi-1,3-butadieno	71
CAPITULO IV: ADICIONES DE MICHAEL A MONOACETALES DE NAFTOQUINONA	78
1. Ensayos con aductos Diels-Alder de 5-feniltio y 5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanonas	84
2. Adiciones de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanonas	86
3. Adiciones de 5-etilsulfonil y 5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanonas	90
4. Ensayos de cicloadiciones de Diels-Alder de los aductos de Michael	93
5. Ensayos de ciclación de los aductos de Michael	94
6. Adiciones de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanonas 3 ó 4 sustituidas	95
CAPITULO V: SINTESIS DE PRECURSORES DE ANTRACICLINAS	109
1. Reacciones de Diels-Alder de 1,4-antraquinonas	109
2. Transformaciones en precursores de antraciclina	117

PARTE EXPERIMENTAL	122
CAPITULO I: SINTESIS DE 2(5 <i>H</i>)-FURANONAS SUSTITUIDAS CON GRUPOS QUE CONTIENEN AZUFRE	122
1. Síntesis de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanonas	122
2. Síntesis de 5-etilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanonas	126
CAPITULO II: SINTESIS DE MONOACETALES DE NAFTOQUINONA	128
1. Oxidación anódica de dialcoxinaftalenos. Hidrólisis de bisacetales de naftoquinona	128
2. Oxidación de fenoles	132
2.1. Síntesis de naftalenos sustituidos	132
2.2. Síntesis de monoacetales de naftoquinona	134
2.3. Síntesis de acetales de azanaftoquinonas	139
CAPITULO III: CICLOADICIONES DE DIELS-ALDER DE 2(5 <i>H</i>)-FURANONAS.....	143
1. Cicloadiciones con 2,3-dimetil-1,3-butadieno	143
2. Cicloadiciones de 2(5 <i>H</i>)-furanonas con 1-metoxi-1,3-butadieno	147
CAPITULO IV: ADICIONES DE MICHAEL A MONOACETALES DE NAFTOQUINONA	152
1. Ensayos con aductos Diels-Alder de 5-feniltio y 5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanonas	152
2. Adiciones de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanonas	154
3. Adiciones de 5-etilsulfonil y 5-fenilsulfonil-2(5 <i>H</i>)-furanonas	163
4. Ensayos de cicloadiciones de Diels-Alder de los aductos de Michael	171
5. Ensayos de ciclación de los aductos de Michael	171
6. Adiciones de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5 <i>H</i>)-furanonas 3 ó 4 sustituidas	178
CAPITULO V: SINTESIS DE PRECURSORES DE ANTRACICLINAS	179
1. Reacciones de Diels-Alder de 1,4-antraquinonas	179
2. Transformaciones en precursores de antraciclina	184
CONCLUSIONES	186
BIBLIOGRAFIA	191

INTRODUCCION

Las antraciclinas 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**) polihidroxiladas^{1*}. Las agliconas, obtenidas por hidrólisis ácida, se denominan comunmente antraciclínonas.

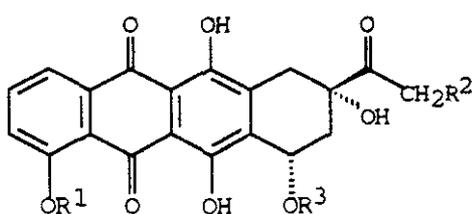


Las primeras antraciclinas se aislaron en los años 60 a partir de hongos del género *Streptomyces purpurascens*², comprobándose que poseían actividad antibiótica.

En 1963 se aisló la daunomicina (**II**) simultáneamente por los grupos de di Marco² y Dubost³ a partir de los cultivos de *Streptomyces peucetius* y *Streptomyces coeruleorubidus* respectivamente. Esta antraciclina presenta efectos antitumorales más efectivos que los antibióticos empleados hasta entonces, la mitomicina C y la eritromicina C y aunque presenta índices elevados de cardiotoxicidad, impulsó el desarrollo de investigaciones en este campo.

La estructura y configuración absoluta de su aglicona, la daunomicinona (**III**), fué determinada en detalle por Arcamone y col⁴. en 1970.

* La numeración de las antraciclinas y las antraciclínonas utilizada en esta Memoria es la propuesta por Brockmann^{1b} y es la admitida por la mayoría de los autores. También se utiliza la designación de los cuatro anillos mediante las letras A,B,C y D.

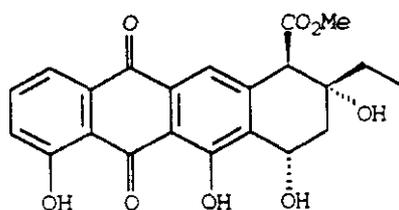


- II $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{daunosamina}$
 III $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$
 IV $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{daunosamina}$
 V $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{H}$
 VI $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{daunosamina}$
 VII $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$

En 1969 se aisló un derivado de la daunomicina, la adriamicina (IV) por el grupo de Arcamone⁵ en Farmitalia de un cultivo de *Streptomyces peucetius*. Esta antraciclina tiene un índice terapéutico superior al de la daunomicina y es eficaz en el tratamiento de gran variedad de cánceres humanos. (Según datos de 1983⁶ constituía un 25% del mercado de drogas anticancerosas).

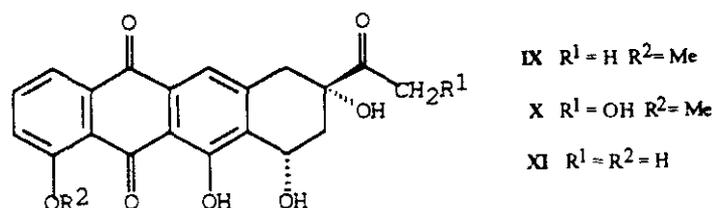
Por otra parte, en 1973 se aisló del cultivo *Actinomadura carminata* (familia de los *Actinomycetos*) un nuevo antibiótico análogo estructuralmente a los anteriores, que se denominó carminomicina (VI)⁷, la cual presentó actividad antineoplástica y menor toxicidad que la daunomicina.

En 1975 Oki y col.⁸ aislaron de cultivos de *Streptomyces galilaeus* las aclacinomicinas A y B que presentan como aglicona la aclavinona (VIII). Pertenecen a la denominada "segunda generación" de antraciclinas y presentan una actividad antitumoral similar a la daunomicina, pero son menos cardiotóxicas.



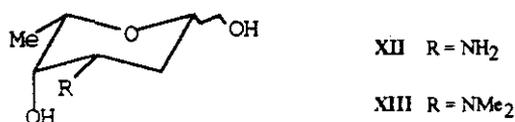
VIII

Al principio de la década de los 80 se aisló la 11-desoxidaunomicina y sus análogos 11-desoxiadriamicina y 11-desoxicarminomicina⁹ que presentan como agliconas la 11-desoxidaunomicinona (IX), 11-desoxiadriamicinona (X) y 11-desoxicarminomicinona (XI). Los índices terapéuticos y de cardiotoxicidad de estas antraciclinas son similares a los de la adriamicina.



Las antraciclínonas difieren por tanto, en el tipo de hidroxilación de los anillos B,C y D y por los sustituyentes en el 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 con grupos acetilo; la de C-7 varía predominando la configuración S; también cuando hay sustituyentes en C-10 suele adoptar una configuración R. La estereoquímica es fundamental para la actividad biológica de estos compuestos.

El enlace glicosídico se produce generalmente entre el hidroxilo en C-7 de la aglicona y un azúcar generalmente con configuración L. Los más usuales son frecuentemente aminoazúcares, la daunosamina (**XII**) que es la que aparece en los compuestos de la familia de la daunomicina, su *N,N*-dimetil derivado y la rodosamina (**XIII**) que es la que predomina en el resto de las antraciclínonas.



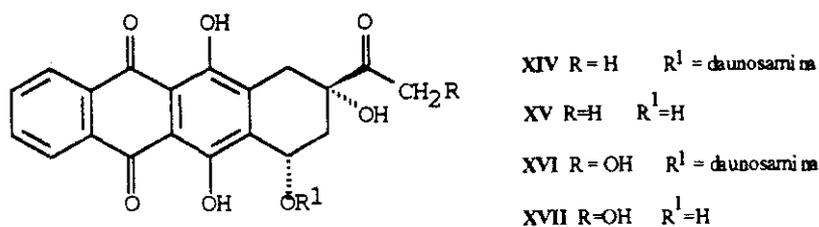
Este tipo de antibióticos están considerados como agentes útiles en el tratamiento de un amplio espectro de cánceres humanos y su acción primaria se sitúa sobre el nivel de las células tumorales, a través de una interferencia en la síntesis y funcionamiento del ácido desoxirribonucleico (DNA)¹⁰.

Dado que los métodos de fermentación y aislamiento tradicionales en la tecnología de antibióticos resultan ser poco eficaces en la preparación de las antraciclínonas, se ha trabajado mucho en los últimos años en el desarrollo de rutas sintéticas dirigidas a la obtención de estos

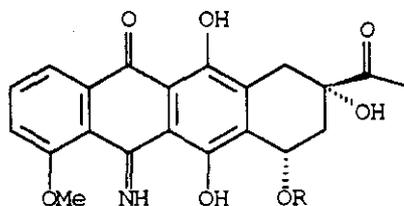
compuestos y en la preparación de nuevos análogos de síntesis menos tóxicos y con una mayor actividad antitumoral¹¹.

Los estudios en el campo de la síntesis de análogos no naturales se han desarrollado intensamente en los últimos años y las modificaciones sobre el sistema de antraciclina se pueden clasificar en tres grandes grupos: modificaciones en el aminoazúcar, modificaciones en el anillo A y modificaciones en el cromóforo antraquinónico (anillos B,C y D).

Así, hay que destacar como análogos no naturales muy activos la 4-desmetoxidaunomicina (XIV) (que presenta como aglicona la 4-desmetoxidaunomicinona XV) y la 4-desmetoxiadriamicina (XVI) (que presenta como aglicona la 4-desmetoxiadriamicinona(XVII))¹² que han demostrado en pruebas clínicas ser antibióticos antitumorales más potentes y menos cardiotóxicos que sus análogos metoxilados en C-4; además pueden administrarse por vía oral¹³ mientras que la daunomicina y adriamicina deben administrarse por vía parenteral.

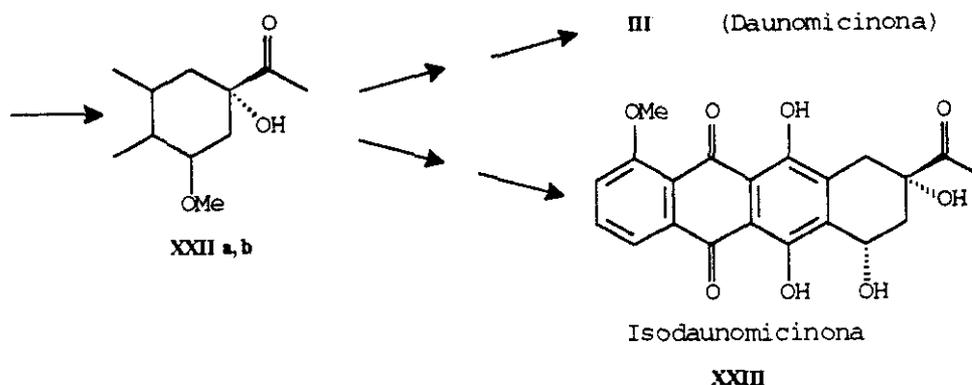


Otro compuesto que resulta de la modificación de la daunomicina, por tratamiento de su hidrocloreto con amoníaco gaseoso en metanol¹⁴, es la 5-iminodaunomicina (XVIII). Este producto resulta ser más activo que la daunomicina pero 4-5 veces menos tóxico.



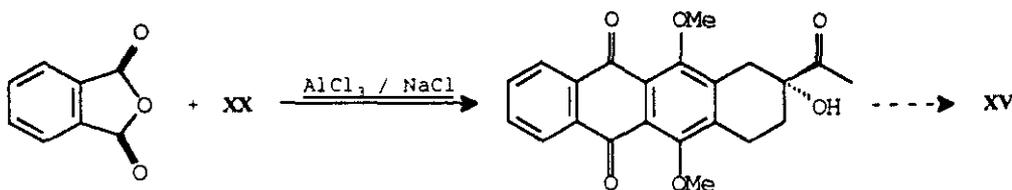
R = daunosamina

XVIII

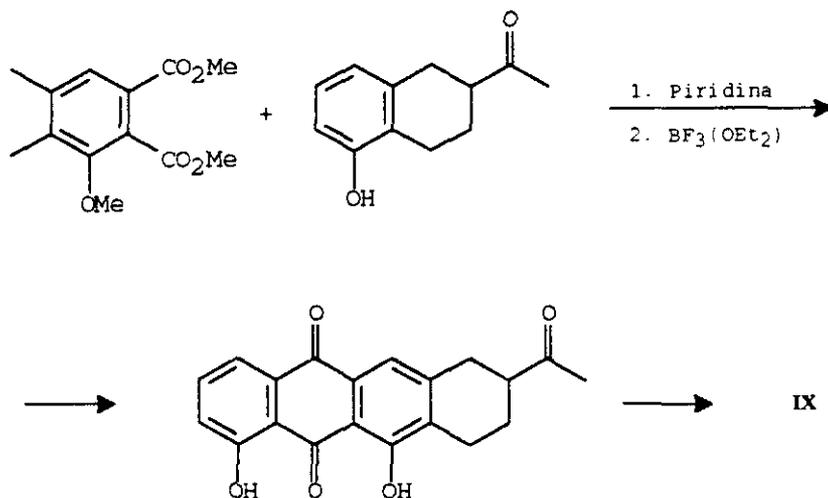


Aunque el rendimiento total es muy bajo, hay que destacar que se consigue la introducción del sustituyente hidroxílico en la posición 7 por bromación selectiva (NBS) (posiblemente por impedimento estérico), seguido de metanolisis; método que ha sido utilizado en otras muchas rutas posteriores. También se consigue la síntesis de isodaunomicinona **XXIII** a partir del isómero **XXIIb**.

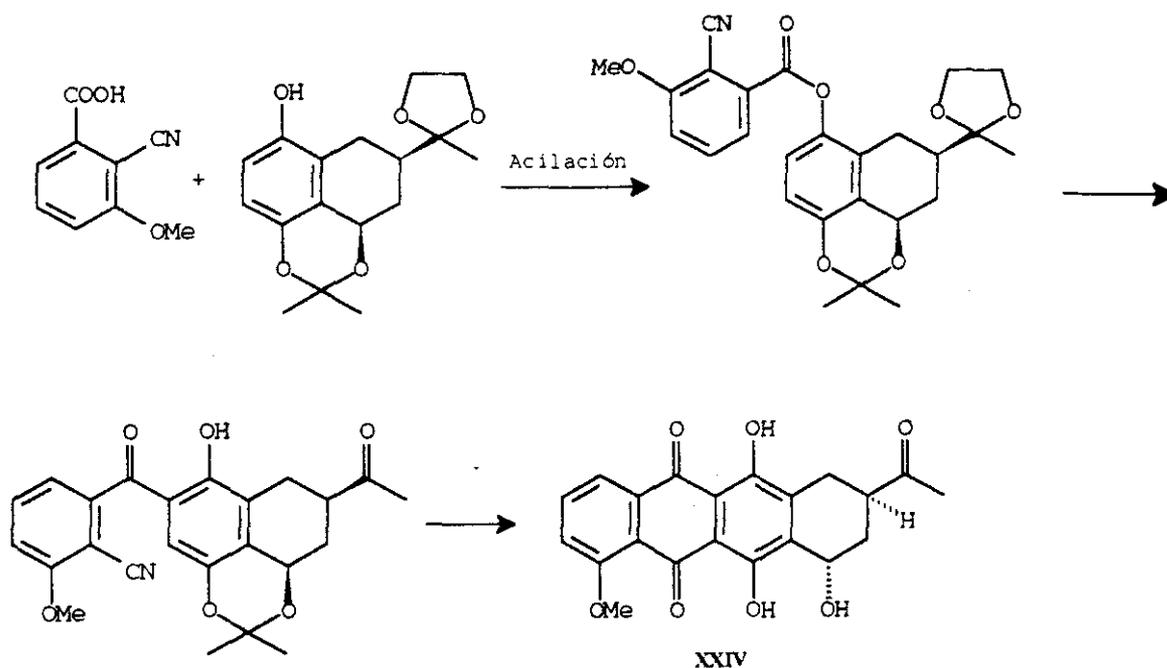
Siguiendo el mismo esquema de síntesis, el grupo de Rama Rao¹⁸ consiguió a partir de anhídrido ftálico y la tetralina **XX** preparar la 4-desmetoxidaunomicinona (**XV**).



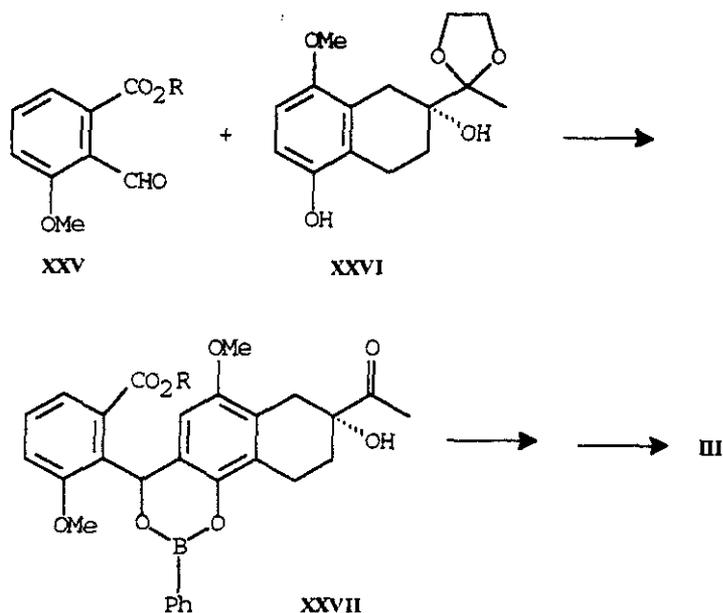
Este mismo grupo preparó la 11-desoxidaunomicinona (**IX**)¹⁹ siguiendo una estrategia similar.



La primera síntesis regioespecífica de la 9-desoxidaunomicinona (**XXIV**) fue conseguida por Kende y col.²⁰ mediante transposición fotoquímica de Fries. El proceso, a pesar de ser regioespecífico, no es útil sintéticamente debido al bajo rendimiento global obtenido y a las condiciones experimentales en que se lleva a cabo la irradiación.

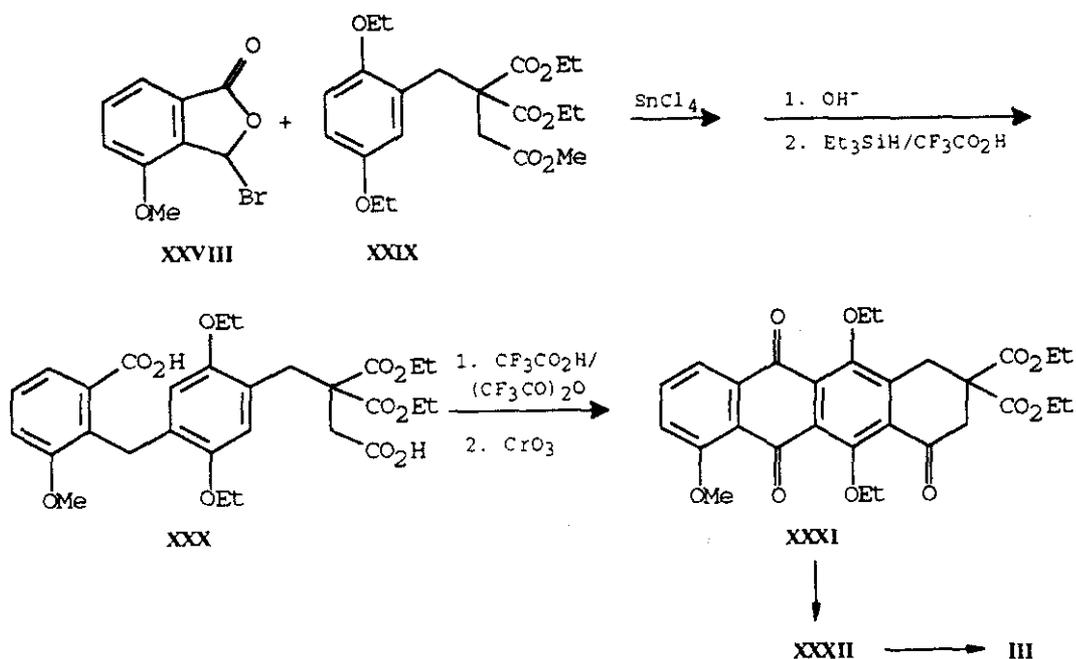


Otro ejemplo donde la reacción de condensación tiene lugar regioselectivamente es la conseguida por Hassal y col²¹. entre el aldehído **XXV** y la tetralina **XXVI**, en presencia de ácido benceno borónico.



En este caso hay control regioquímico puesto que el intermedio **XXVII** que se forma con el ácido fenilborónico no permite la transposición de Hayashi²².

Johnson²³ desarrolla una ruta regioespecífica que se basa en una reacción del tipo Friedel-Crafts que emplea condiciones más suaves.

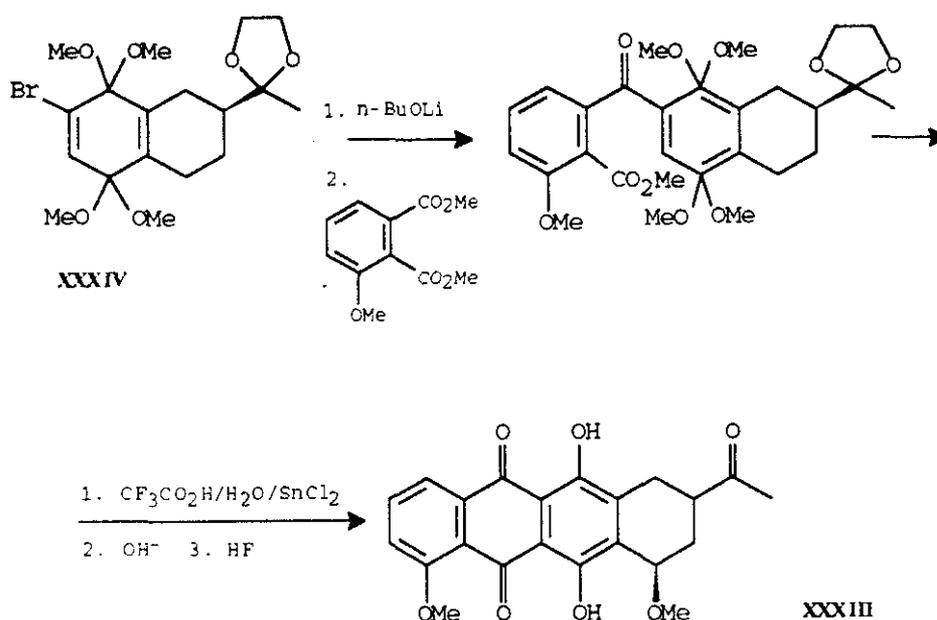


La etapa clave de esta síntesis es la alquilación de Friedel-Crafts catalizada por tetracloruro de estaño de la ftalida **XXIX** en la posición *para* respecto al sustituyente alquílico de **XXX**, obteniéndose una lactona que sufre una hidrólisis selectiva y una reducción posterior al diácido **XXXI**. Por ciclación doble de **XXXI** (en una etapa) y posterior oxidación crómica se obtiene la quinona **XXXII** que sufre las transformaciones adecuadas en el anillo A, llegándose finalmente a la 7-epidaunomicinona **XXXII**, fácilmente epimerizable a la daunomicinona (**III**).

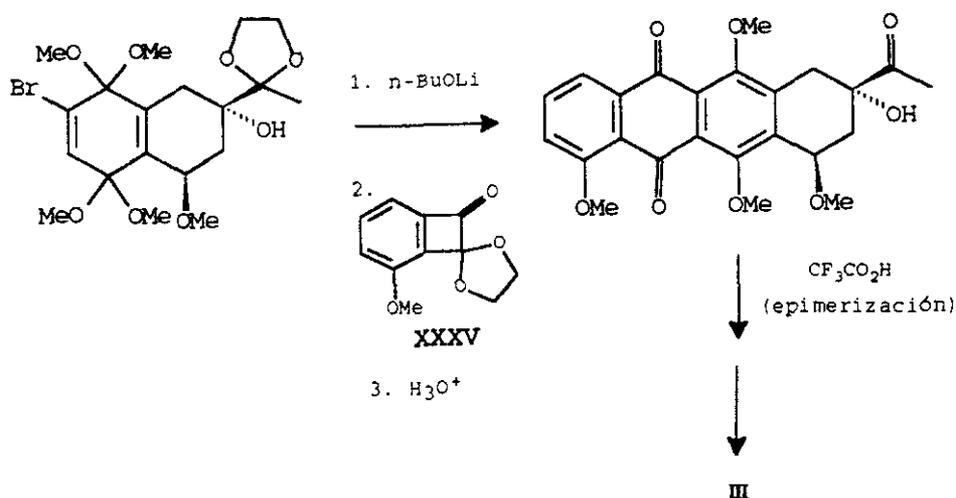
A partir de precursores adecuados se necesitan trece pasos de síntesis para llegar a la daunomicinona, con rendimientos generalmente buenos excepto en los relativos a la doble ciclación, oxidación crómica y la hidroxilación en la posición 9.

Los intentos de encontrar soluciones efectivas al problema de la regioquímica ha permitido el desarrollo de una serie de métodos para la construcción del sistema tetracíclico de las antraciclinaonas, los cuales implican especies aniónicas en el paso regioselectivo determinante.

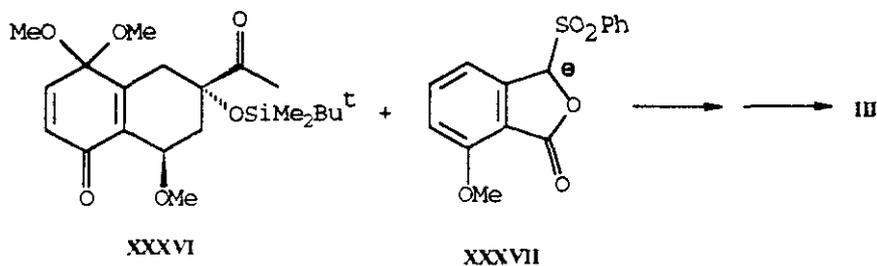
Una de las aportaciones más interesantes en este campo lo constituye los trabajos llevados a cabo por Swenton y col²⁴. De esta manera ha preparado regioespecíficamente 7,9-didesoxidaunomicinona (**XXXIII**) a partir de 3-metoxiftalato de metilo y el bisacetal de quinona bromado **XXXIV**.



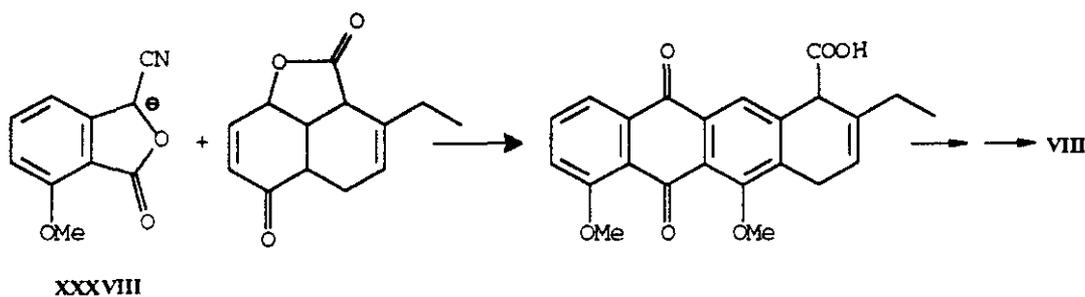
De manera similar Swenton²⁵ ha desarrollado otras síntesis de antraciclínonas empleando bisacetales de quinona litiados adecuadamente sustituidos y diferentes precursores de los anillos CD, como benzociclobutenonas **XXXV**^{25a}.



Este mismo grupo^{25b} ha obtenido daunomicinona por adición de Michael del anión generado a partir de sulfonilftalidas del tipo **XXXVII** al monoacetal de quinona **XXXVI**.

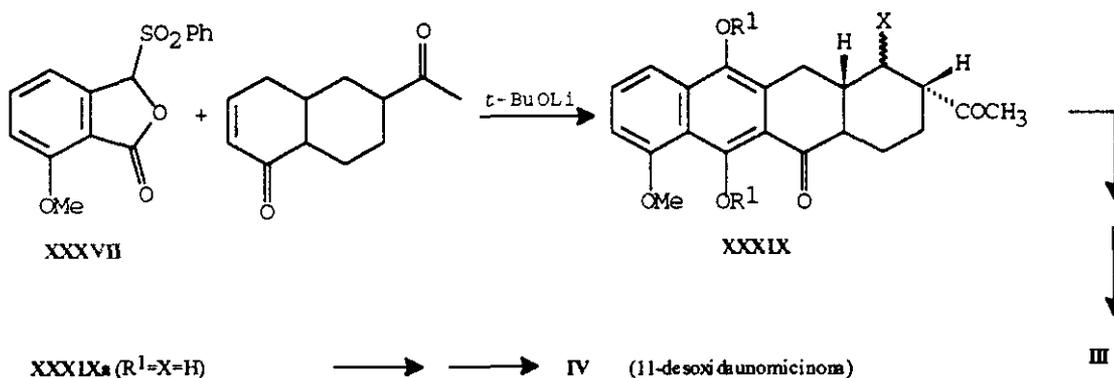


Li y col²⁶ han realizado una síntesis total de la aclavinona (**VIII**) basándose en una ruta análoga a la anterior, usando la cianofthalida **XXXVIII**.



Hauser y col. han usado la fenilsulfonilftalida XXXVII o análogos para sintetizar la daunomicinona (III), sintetizando primero la 11-deoxidaunomicinona (IX)²⁷ y análogos de la aclavinona (VIII).

En el primero de los trabajos la etapa clave es la formación del anión de la ftalida XXXVII empleando terc-butóxido de litio y reacción con una naftalenona, formándose el tetraciclo (XXXIX) en una sola etapa.

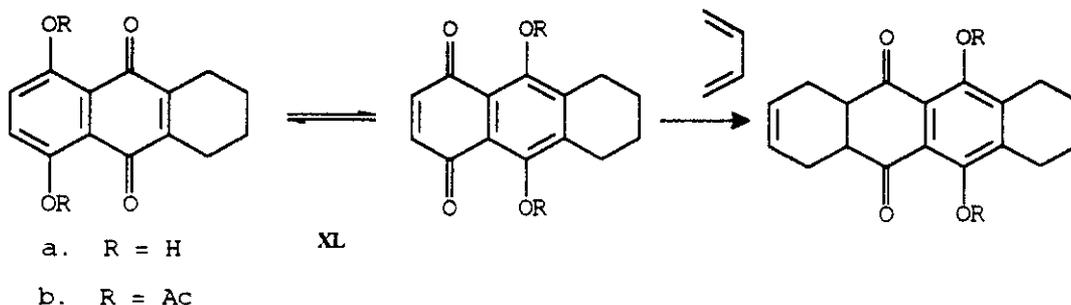


Todas las síntesis expuestas anteriormente basan el control regioquímico en la preparación de intermedios asimétricos muy elaborados. También en la mayoría de los casos el intermedio tetracíclico requiere una posterior funcionalización para su transformación en antraciclina.

Las cicloadiciones [2+4] del tipo Diels-Alder constituyen un método excelente para la creación de anillos de 6 miembros condensados linealmente, siendo por lo tanto un método muy adecuado para la creación del esqueleto básico de las antraciclina.

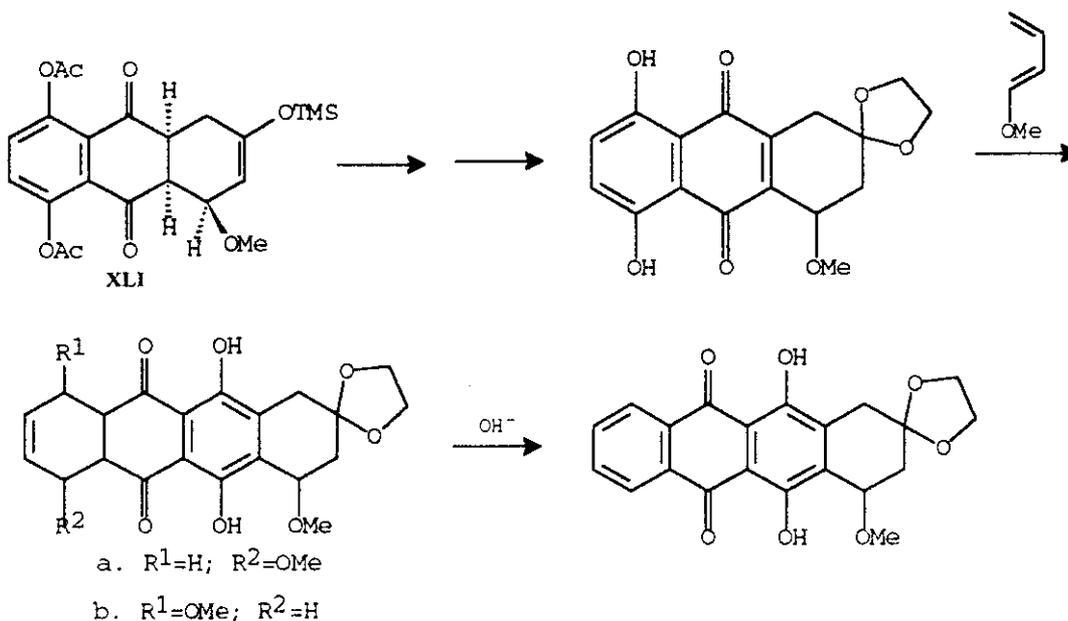
Los métodos más generalizados han utilizado como filodienos naftoquinonas, que proporcionan los anillos B y C de las antraciclina y quinizarínquinonas (sintones BCD).

Fariña y col²⁸. hicieron reaccionar selectivamente la naftazarina sustituida **XLa** (o su diacetato) **XLb** con un dieno a través de la forma tautómera energéticamente menos favorecida²⁹.

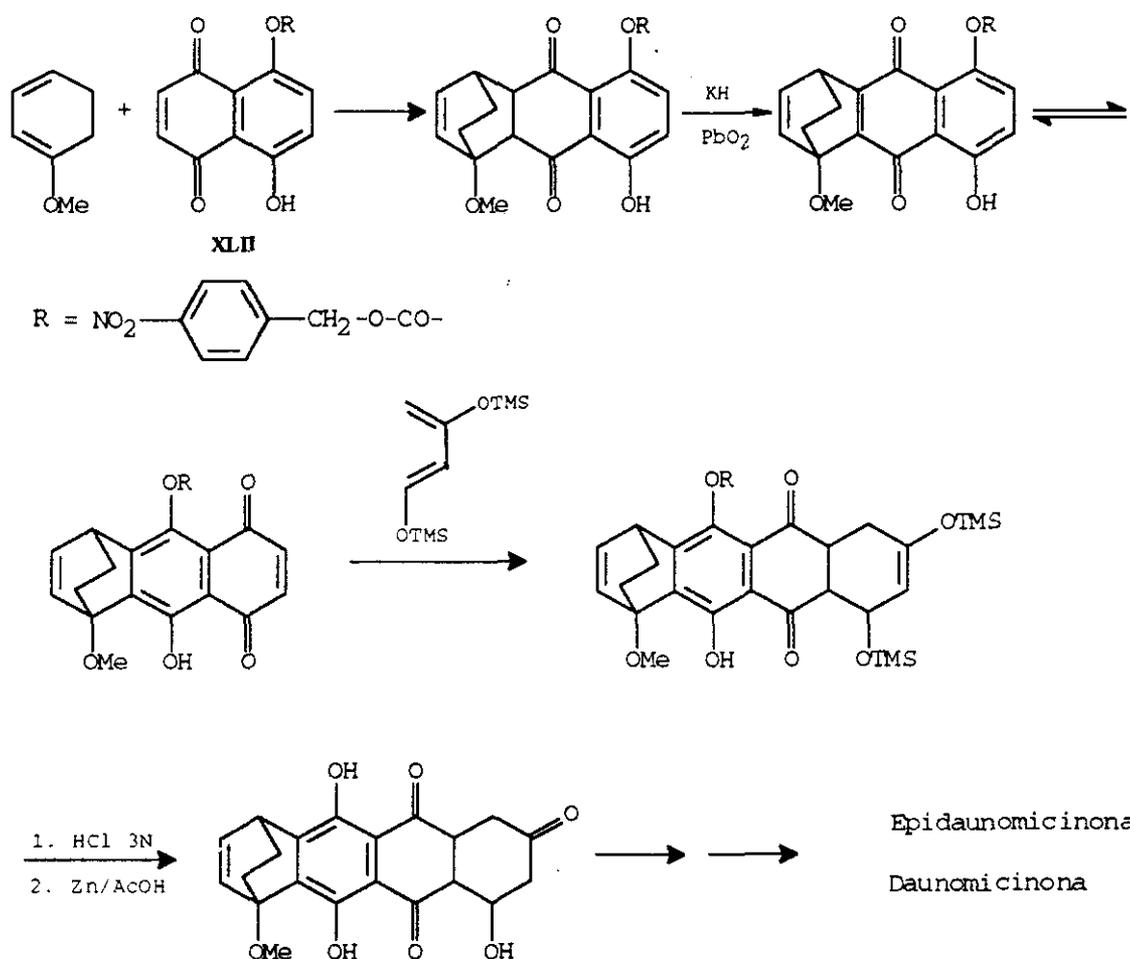


Como los compuestos de tipo **XL** se pueden obtener a partir de diacetatos de naftazarinas, el proceso se puede utilizar para crear en una primera cicloadición el anillo A y en una segunda el D o viceversa. Utilizando dienos adecuadamente sustituidos, diversos grupos de trabajo han conseguido la funcionalización del anillo A en las posiciones 7 y 9.

De esta forma Fariña y col³⁰ mediante la adición de 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno al diacetato de naftazarina obtuvieron el aducto **XLI** que, después de algunas transformaciones sencillas, puede dar lugar a una segunda reacción de Diels-Alder a través de su tautómero menos estable, obteniéndose una mezcla de regioisómeros que se aromatiza al precursor de la 4-desmetoxidaunomicinona **XV**.

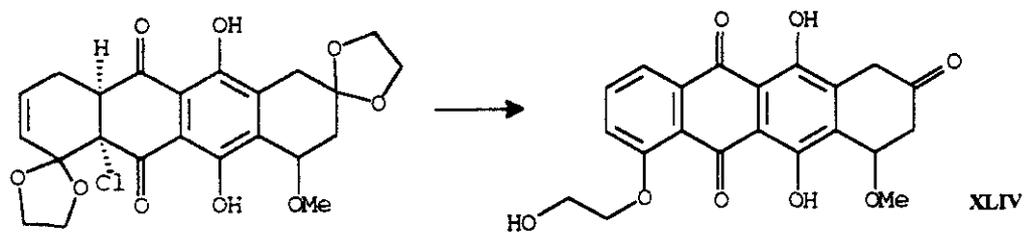


Kelly y col³¹. tras numerosos estudios sobre modelos, han logrado la primera síntesis total de la daunomicinona (**III**) utilizando esquemas de dos reacciones Diels-Alder regioselectivas.

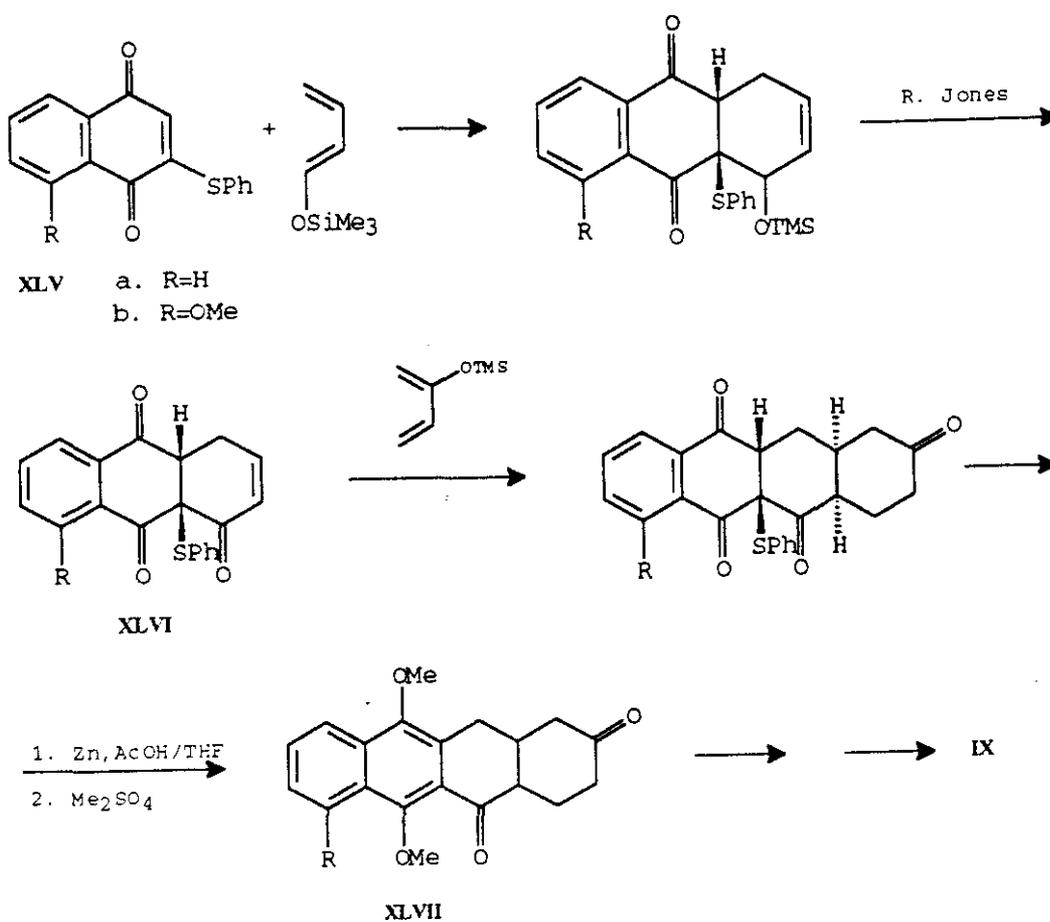


La regioquímica de las cicloadiciones está controlada por el efecto quelante del hidroxilo *peri* que hace deficiente en electrones al carbonilo quelado en XLII.

Krohn y col³²., utilizando una secuencia semejante ha desarrollado independientemente una síntesis de daunomicinona (**III**) e isodaunomicinona (**XXIII**), funcionalizando la posición 9 antes de introducir el anillo D.

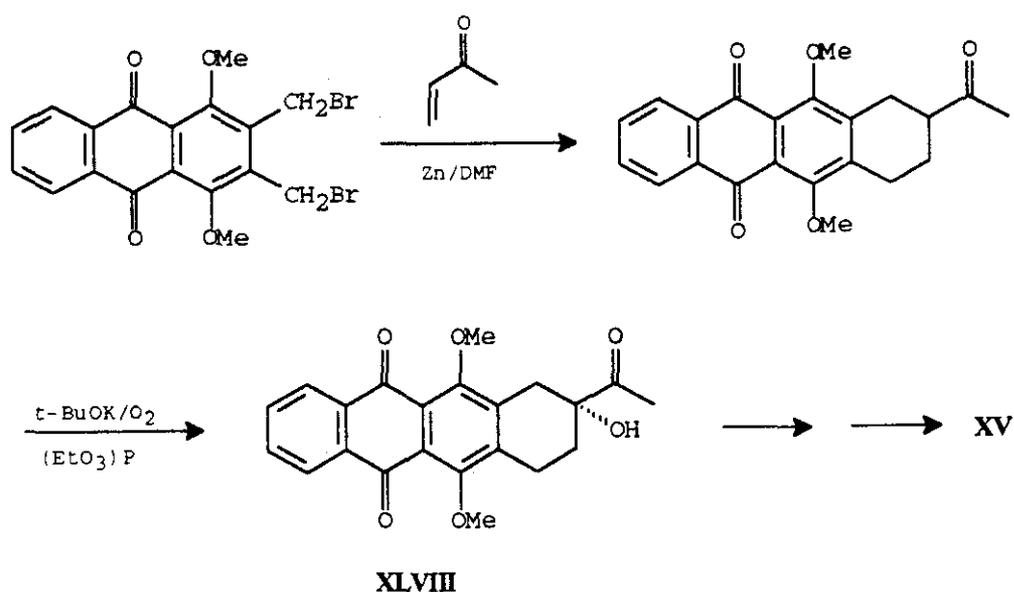


d'Angelo y col³⁴., utilizando la enona tricíclica XLVI sintetizada por Kraus y col³⁵., sintetizan las dionas tetracíclicas XLVII (a, R=H, b, R=OMe) precursoras de la 11-deoxidaunomicinona (IX) y su análogo 4-desmetoxilado.

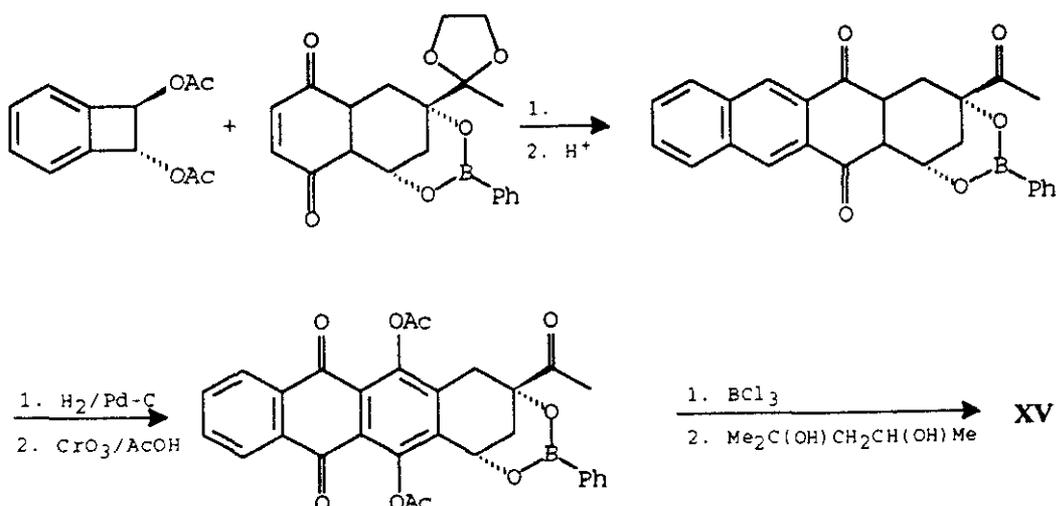


Como sintón BC se utilizó la 3-feniltio-5-metoxi-1,4-naftoquinona donde el grupo sulfuro dirige la regioquímica de la primera cicloadición. La segunda reacción de Diels-Alder se activa con altas presiones; también hay que destacar la epimerización que tiene lugar en el proceso de metilación para la obtención del tetraciclo **XLVII**.

También se han empleado para la síntesis de antraciclinoas *o*-quinodimetanos (generados "in situ" a partir de derivados de ortoxilenos). De esta forma Cava y col³⁶. obtuvieron el precursor **XLVIII** de la 4-desmetoxidaunomicinona (**XV**).

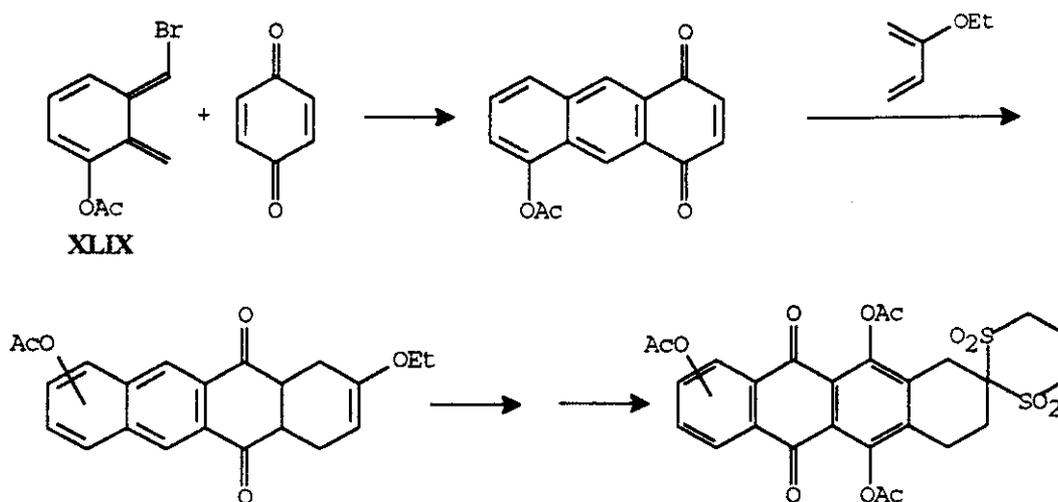


Los *o*-quinodimetanos también se pueden generar por apertura térmica conrotatoria de benzociclobutenos. De esta forma Hassal y col³⁷. han abordado la síntesis de la 4-desmetoxidaunomicinona (**XV**).

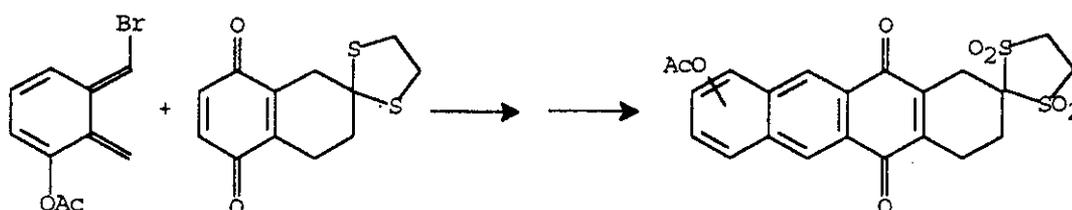


Otro de los métodos ensayados, dentro del esquema general de utilización de las reacciones Diels-Alder consiste en el empleo de 1,4-antraquinonas como sintones de tipo BCD.

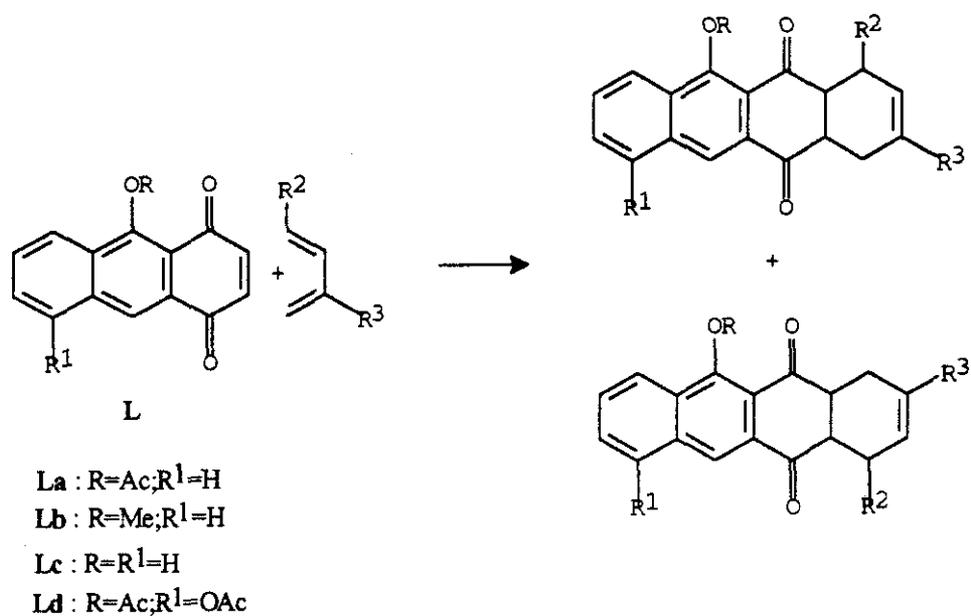
Así, Fariña y Primo^{38,39} desarrollaron un esquema que utiliza una 1,4-antraquinona generada a partir del *o*-quinodimetano **XLIX** y *p*-benzoquinona.



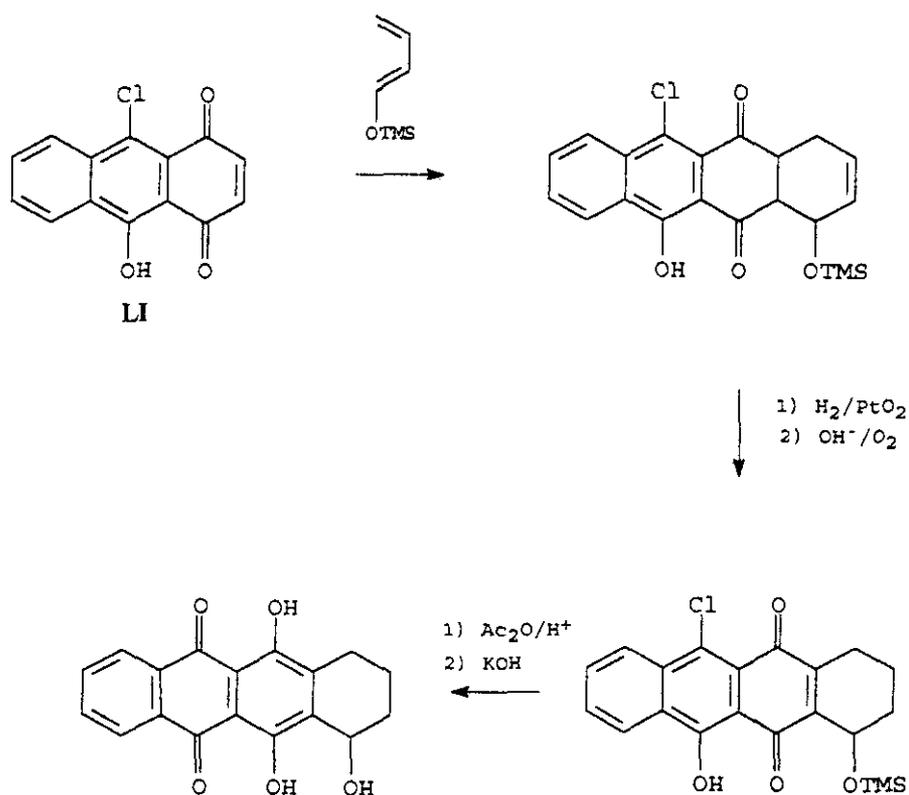
El principal problema de esta síntesis es la falta de regioselectividad. Se forma una mezcla de regioisómeros, en una proporción 1:1, imposible de separar. El mismo problema se plantea en la ruta empleada por F. Fariña y T. Torres³⁹, que se basa en un esquema convergente con el anterior.



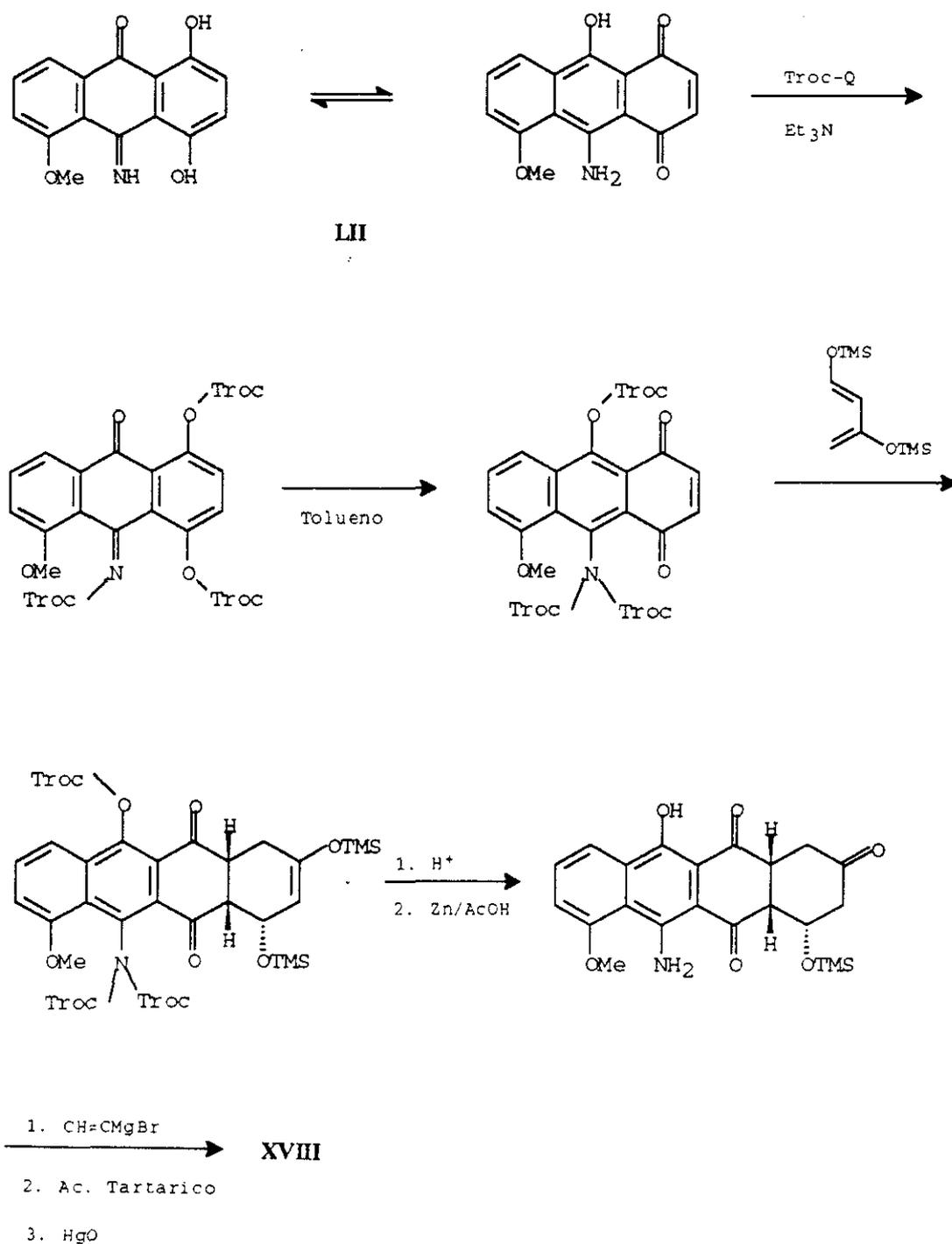
Posteriormente Fariña y Molina⁴⁰ utilizan 1,4-antraquinonas 5,9-disustituidas del tipo L en las que la naturaleza del sustituyente (R=H, Me, Ac) es decisiva para controlar la regioquímica de la reacción Diels-Alder.



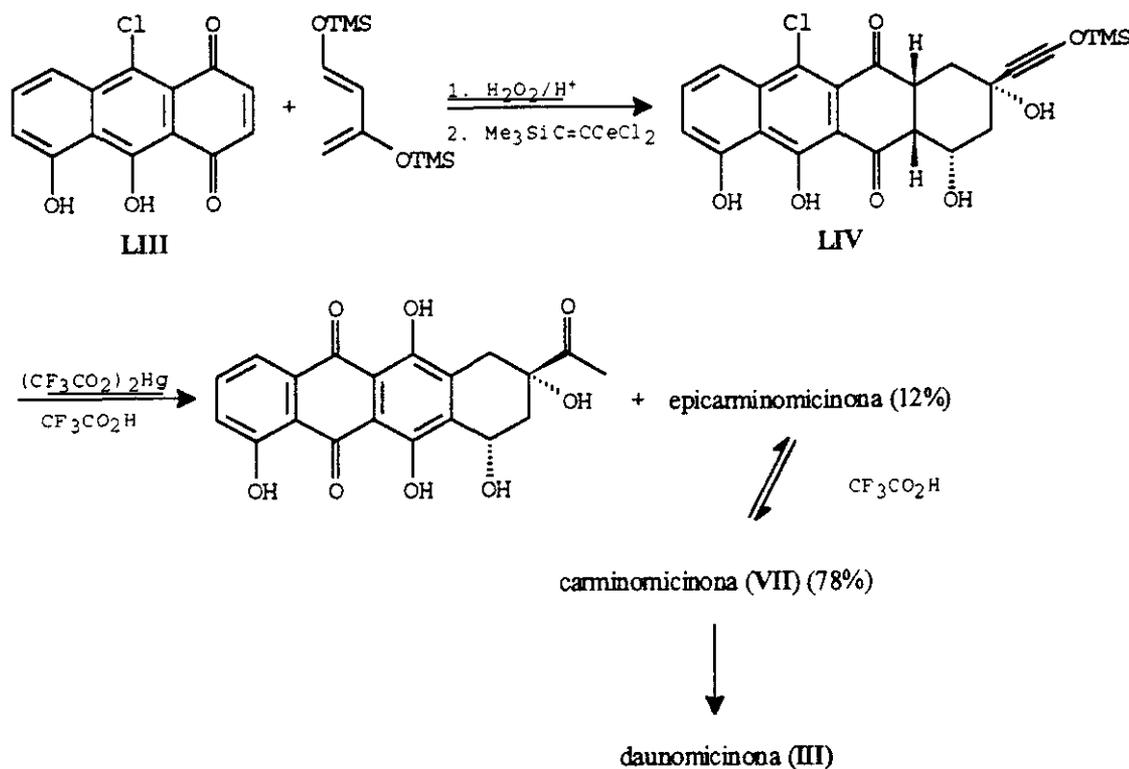
También se ha utilizado como producto de partida en la síntesis de antraciclinoas la 9-cloro-10-hidroxi-1,4-antraquinona (**LI**)⁴¹.



La existencia de un equilibrio tautómero⁴² entre las formas 1,4-antraquinónica (**LIIa**) y 9,10-antraquinonimínica (**LIIb**) hace posible lograr reacciones Diels-Alder con este producto como filodieno. Estas reacciones han permitido a Fariña y col⁴³. la preparación de la 5-iminodaunomicinona (**XVIII**) y de su 4-desmetoxiderivado, a partir de derivados *N,N,O*-triacilados de **LII**, en un reducido número de etapas.

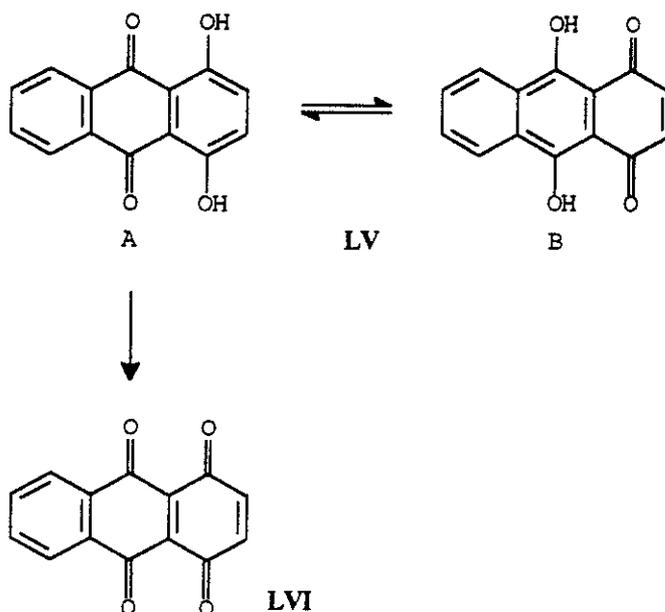


Muy recientemente, el grupo de Cameron⁴⁴ ha sintetizado la carminomicinona (**VII**) con buen rendimiento, en cinco etapas, a partir de la cicloadición de la 1,4-antraquinona **LIII** y 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno.



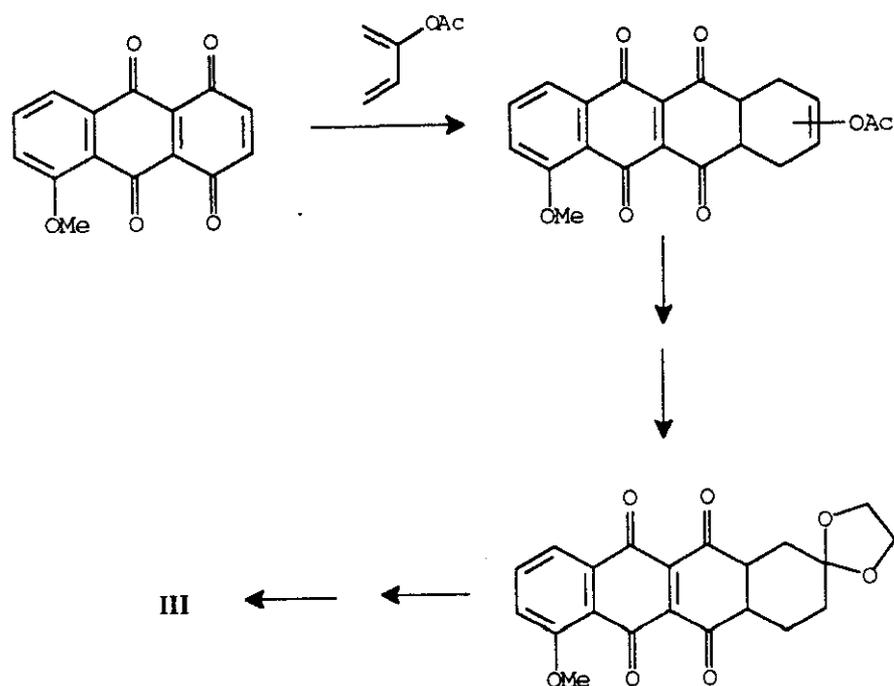
Hay que destacar la obtención de la carminomicinona (**VII**) en un sólo paso a partir del tetraciclo **LIV** por tratamiento con trifluoracetato de mercurio (II) en ácido trifluoracético. En esta etapa tiene lugar la protodesililación, hidratación, oxidación y el desplazamiento del cloro con un rendimiento del 90%. El ión mercuríco probablemente facilita la oxidación de la molécula.

Un producto comercial, la quinizarina (**LV**), podría proporcionar los anillos BCD en la síntesis de antraciclinoas mediante una reacción Diels-Alder. Sin embargo el único antecedente de cicloadición con quinizarina⁴⁵ se llevó a cabo en condiciones muy forzadas (en tubo cerrado y más de 200 °C) por lo que el producto obtenido tiene el sistema tetracíclico totalmente aromatizado.

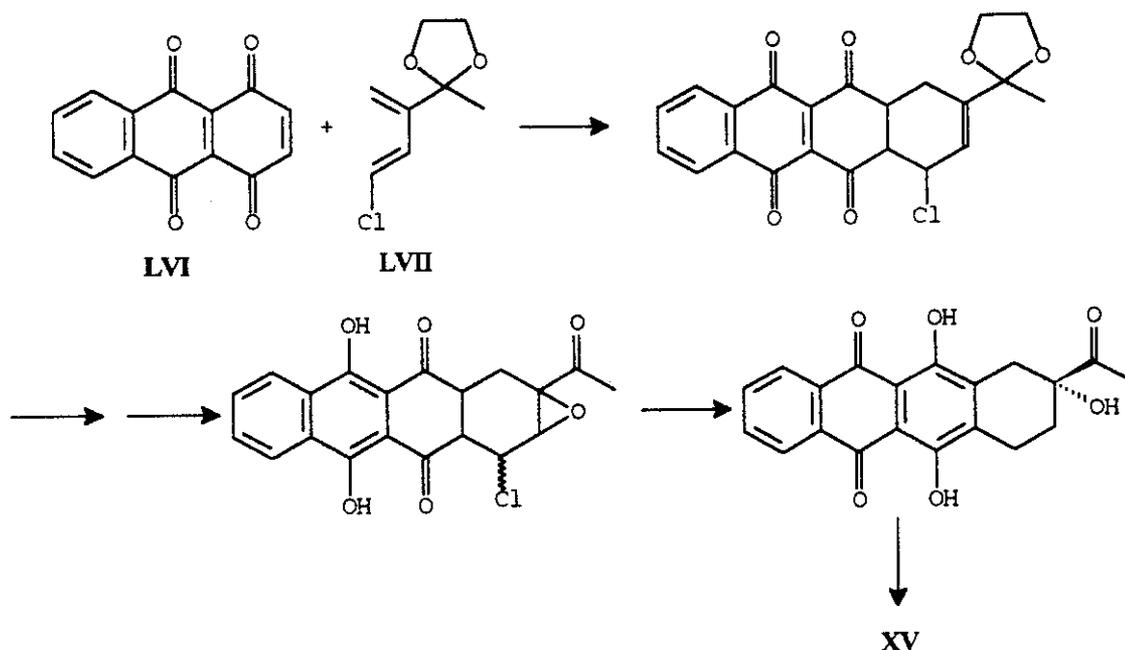


La dificultad de conseguir reacciones de Diels-Alder es debido a que el equilibrio tautómero en la quinizarina está totalmente desplazado hacia la forma A. Por ello diversos investigadores han recurrido al empleo de la correspondiente diquinona LVI, que se obtiene por oxidación de la quinizarina con tetraacetato de plomo.

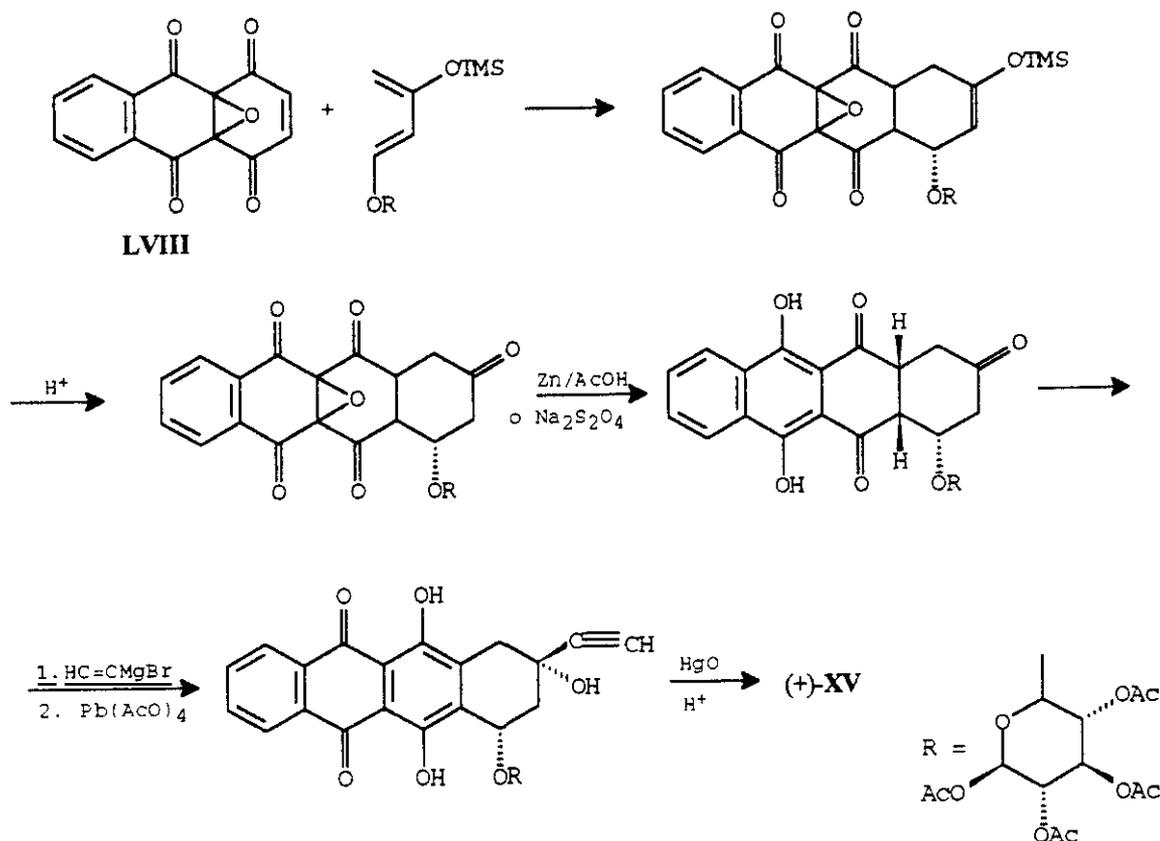
El empleo de diquinonas como precursores de los anillos BCD ha sido descrito por varios investigadores. Así, Kende y col^{17b}, llevaron a cabo la síntesis total de la daunomicinona (III), a partir de quinizarinquinona 5-metoxisustituida.



Los problemas que plantea el empleo de diquinonas como precursores de sistemas tetracíclicos, son en primer lugar la falta de regioselectividad, que se puso de manifiesto en la estrategia de Kende, y, por otra parte, la posibilidad de formación de aductos angulares debido al ataque del dieno por el doble enlace central, que es más reactivo. La formación de aductos angulares está especialmente favorecida con dienos ricos en electrones, que son los necesarios para lograr la funcionalización posterior del anillo A. Una de las posibles soluciones a este problema es el empleo de dienos menos ricos en electrones. De esta forma Kelly⁴⁶ ha empleado el dieno LVII en la síntesis de la 4-desmetoxidaunomicinona (XV).



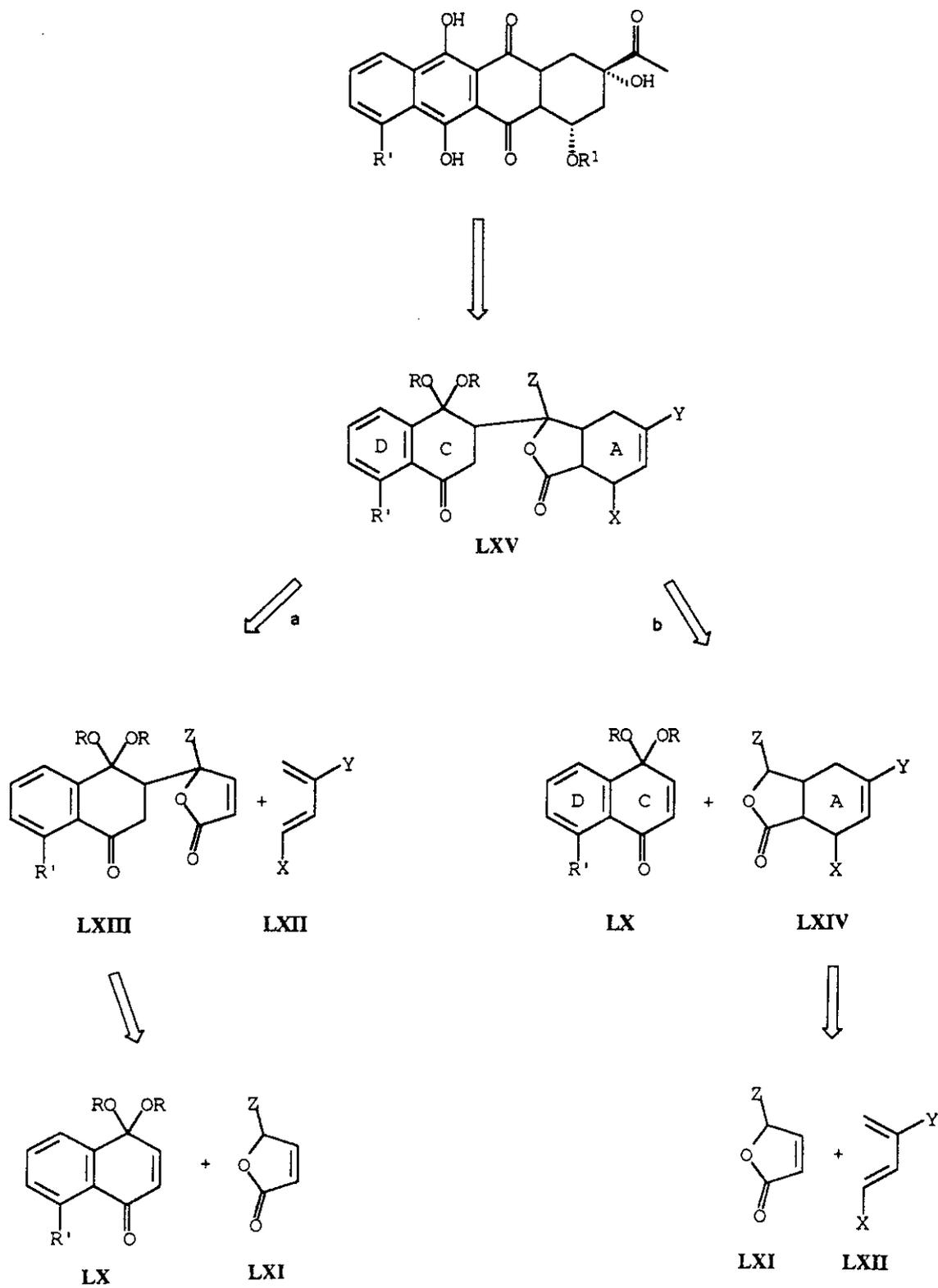
Varios autores^{47,48} han llevado a cabo la síntesis de precursores de antraciclinoas bloqueando el doble enlace central de las diquinonas mediante la formación del correspondiente epóxido. Así, Stoodley⁴⁸ ha sintetizado la 4-desmetoxidaunomicinona (XV), enantioméricamente pura, a partir de la epoxiquinona LVIII y el dieno, enantiomericamente puro LIX.



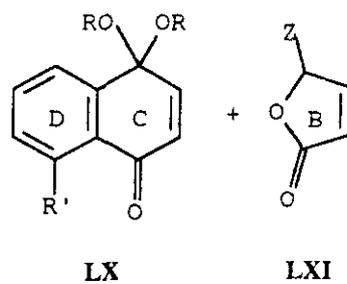
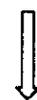
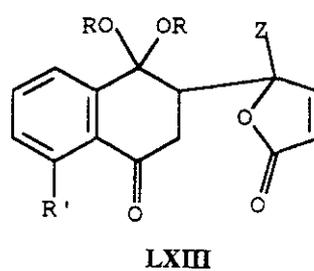
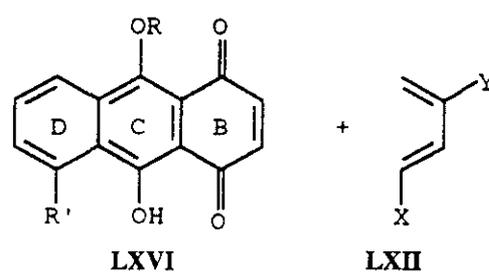
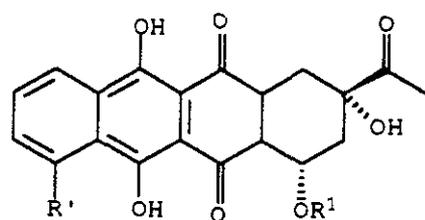
El objetivo fundamental de nuestro trabajo consiste en el desarrollo de nuevas vías de síntesis regioselectivas dirigidas a la preparación de la daunomicinona (**III**), su 4-desmetoxiderivado (**XV**) y análogos. Nos hemos propuesto dos esquemas retrosintéticos basados ambos en dos tipos de reacciones: condensación con nucleófilos y reacciones de Diels-Alder.

En todos los casos como síntón CD para la construcción del esqueleto tetracíclico se emplearía un monoacetal de naftoquinona del tipo **LX**, que dirigiría la regioquímica de la reacción de Michael.

Ruta I



Ruta II



De acuerdo con el primer esquema retrosintético (Ruta I) la síntesis de antraciclinoas podría llevarse a cabo mediante una condensación de aniones derivados de las furanonas del tipo **LXI** ($Z = \text{SEt}$, SPh , SO_2Et y SO_2Ph) con los monoacetales de naftoquinona **LX**, seguida de reacción de cicloadición de Diels-Alder, con dienos adecuadamente sustituidos **LXII**, y posterior ciclación. Otra posible variante de este esquema supondría la inversión de ambos procesos, llevando a cabo en primer lugar la reacción de Diels-Alder con las furanonas de tipo **LXI** y posteriormente la condensación de Michael.

En el segundo esquema retrosintético (Ruta II) se llevaría a cabo mediante una condensación de aniones derivados de las furanonas del tipo **LXI** ($Z = \text{SEt}$, SPh , SO_2Et y SO_2Ph) con los monoacetales de naftoquinona **LX**, seguida de ciclación y una posterior reacción de cicloadición de Diels-Alder con dienos adecuadamente sustituidos **LXII** a las antraquinonas anteriormente formadas.

Por lo tanto el plan de trabajo que nos proponemos se puede resumir en los siguientes puntos:

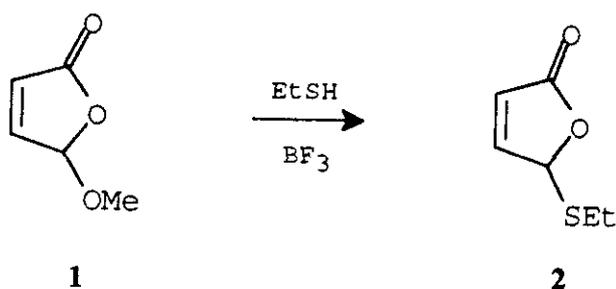
1. Preparación de diversas 2(5*H*)-furanonas 5-sustituidas con grupos que contienen azufre.
2. Síntesis de monoacetales de naftoquinona sustituidos en las posiciones 5 ó 8.
3. Estudio de las reacciones de Diels-Alder de las furanonas **LXI** y **LXIII** con diferentes dienos.
4. Estudio de las reacciones de adición de Michael de los aniones generados a partir de las furanonas del tipo **LXI** y de los isobenzofuranos del tipo **LXIV** a los monoacetales **LX** y la posterior ciclación.
5. Cicloadición de las antraquinonas del tipo **LXVI** con dienos adecuados para la preparación del anillo A de las antraciclinoas.
6. Funcionalización adecuada de los tetraciclos obtenidos anteriormente.

PARTE TEORICA

CAPITULO I
SINTESIS DE 2(5*H*)-FURANONAS 5-SUSTITUIDAS
CON GRUPOS QUE CONTIENEN AZUFRE

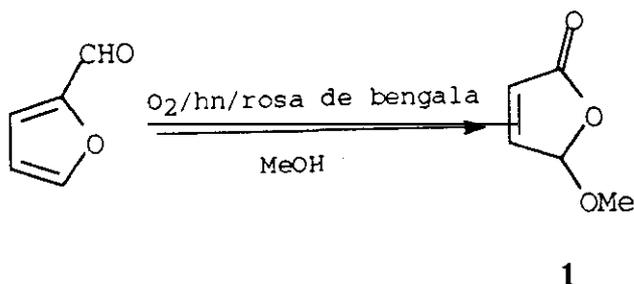
En los últimos años, las 2(5*H*)-furanonas han adquirido una gran relevancia en el campo de la Química Orgánica debido a que se encuentran formando parte del esqueleto de muchos productos naturales activos biológicamente⁴⁹ (con propiedades antibacterianas, antitumorales, anti-inflamatorias, citotóxicas, etc.) y a su utilización como productos de partida o intermedios en la síntesis de muchos otros compuestos⁵⁰. Debido a este interés, existe amplia bibliografía sobre la síntesis de este tipo de lactonas⁵¹.

Fariña y col⁵². han llevado a cabo un estudio del comportamiento de la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (**1**) frente a alquiltioles. Cuando la reacción se lleva a cabo con un equivalente molar de etanotiol, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador, se obtiene la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**2**) con buen rendimiento.

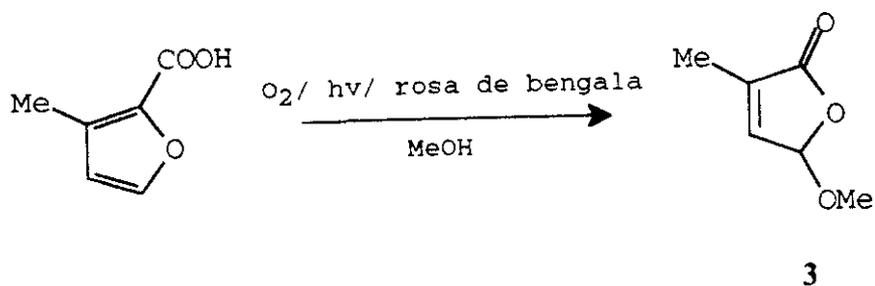


La fácil preparación de 5-alcoxi-2(5*H*)-furanonas a partir del furfural o de otros furanos sustituidos, así como la posibilidad de introducción de diversos sustituyentes en las posiciones 3 y 4 del anillo hace de estas furanonas productos de partida adecuados para la síntesis de 5-alquil ó 5-ariltio-2(5*H*)-furanonas.

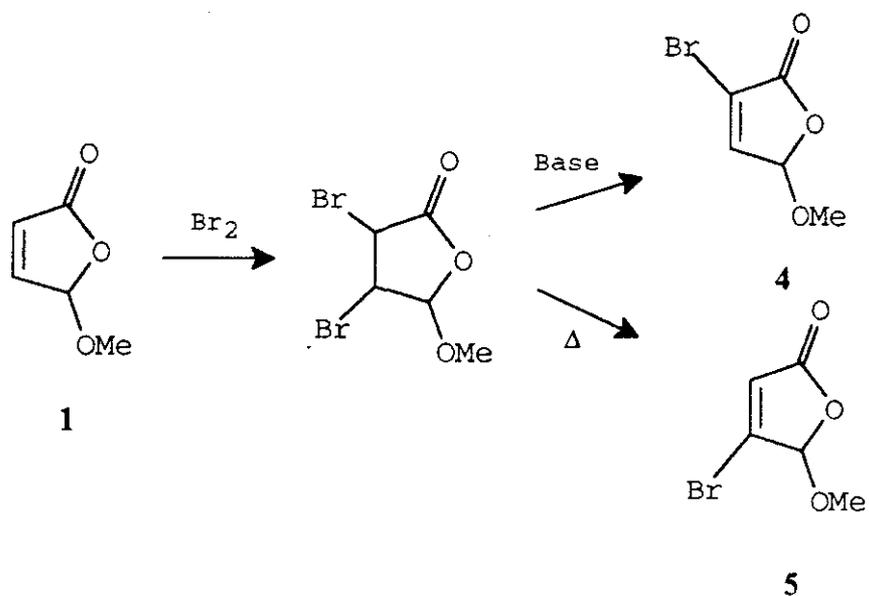
La 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (**1**) se obtiene por adición de oxígeno singlete al furfural según el procedimiento descrito por Schenck⁵³.



De modo análogo, la fotooxigenación sensibilizada del ácido 3-metilfuroico en metanol, en presencia de Rosa de Bengala como sensibilizador, conduce a la 3-metil-5-metoxi-2(5*H*)-furanona (3)⁵⁴.



La 3-bromo-2(5*H*)-furanona (4) y la 4-bromo-2(5*H*)-furanona (5) se obtienen por bromación de la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (1) y posterior eliminación de hidrógeno en las condiciones adecuadas^{55,56}.

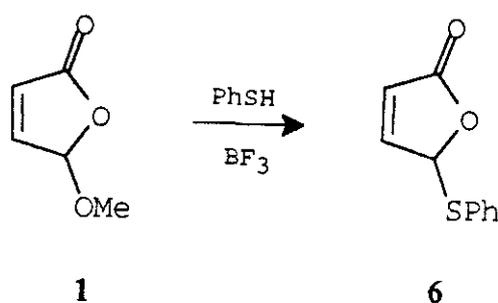


1. SINTESIS DE 5-ETILTIO Y 5-FENILTIO-2(5H)-FURANONAS

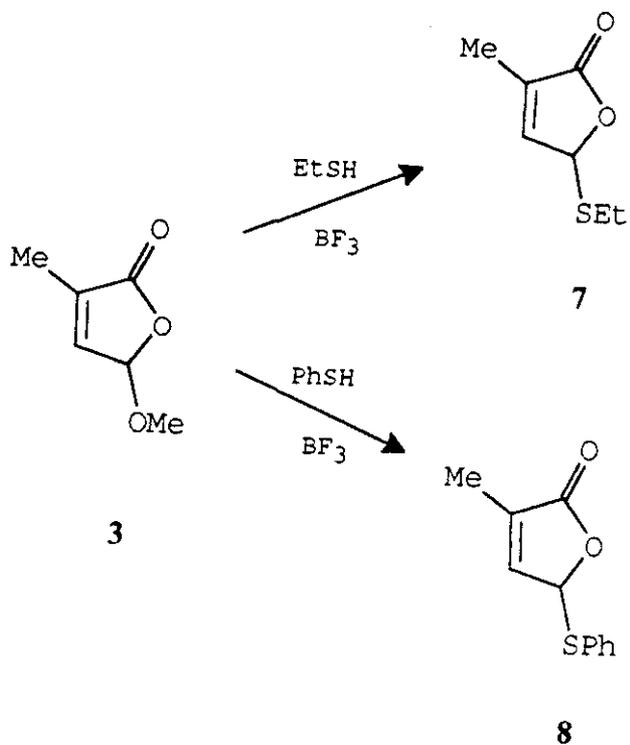
De acuerdo con los resultados anteriores, las 5-(etiltio)- y 5-(feniltio)furanonas se han preparado por reacción de la 5-metoxifuranona correspondiente con una cantidad equimolecular del correspondiente tiol, en cloruro de metileno a reflujo y en presencia de trifloruro de boro como ácido de Lewis.

Así, se ha preparado con un 70% de rendimiento la 5-etiltio-2(5H)-furanona (**2**), cuyo punto de ebullición y datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía⁵².

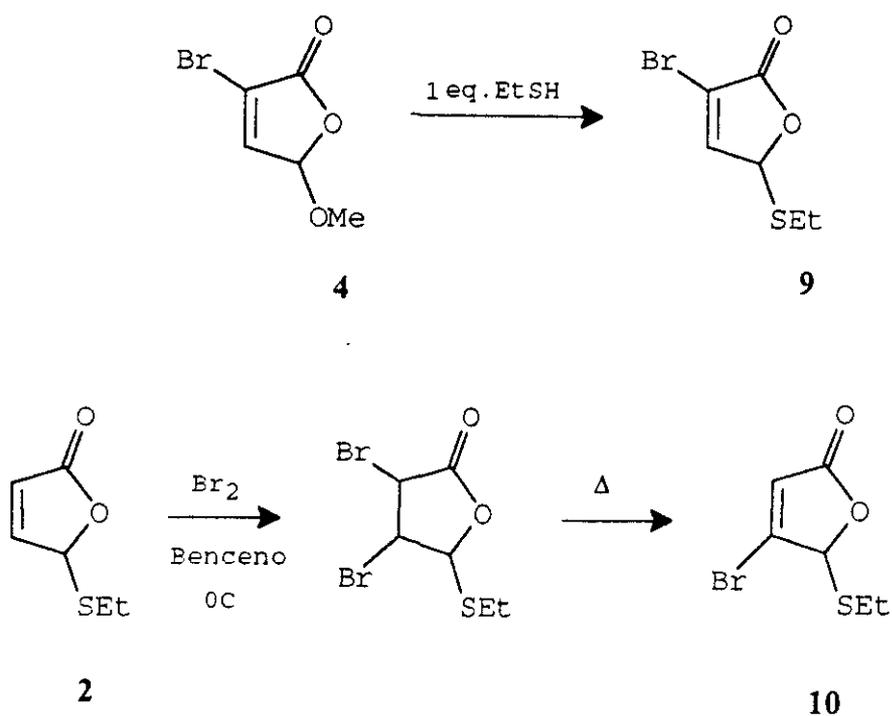
De manera similar, a partir de la 5-metoxi-2(5H)-furanona (**1**) y un equivalente molar de tiofenol, se ha sintetizado la 5-feniltio-2(5H)-furanona (**6**) con un 70% de rendimiento. Su estructura se ha determinado por su análisis elemental y datos espectroscópicos. Así, su espectro IR muestra la presencia de una banda intensa característica del grupo C=O lactónico a 1755 cm⁻¹. El espectro de ¹H-RMN presenta, además de las señales correspondientes a los protones aromáticos, dos dobletes de dobletes a δ 7,36 y 6,03 ppm, correspondientes a los protones H-4 y H-3, así como un triplete a δ 6,22 ppm atribuible al protón H-5. El espectro de ¹³C-RMN presenta, además de las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, cuatro carbonos a δ 171,4, 122,7, 152,7 y 87,1 ppm, asignables a los carbonos C-2, C-3, C-4 y C-5 del anillo de furanona.



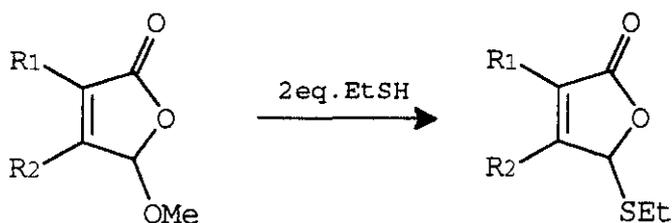
Las 5-etiltio- (**7**) y 5-feniltio-3-metil-2(5H)-furanonas (**8**) se han preparado por un procedimiento análogo con excelentes rendimientos a partir de la metoxifuranona **3**. En ambos casos, las estructuras se han confirmado por comparación de sus datos espectroscópicos con los de la bibliografía^{57,58}.



A partir de la 3-bromo-5-metoxi-2(5H)-furanona (**4**), siguiendo el procedimiento general, se ha sintetizado la 3-bromo-5-etiltio-2(5H)-furanona (**9**) con un rendimiento del 57%⁵⁷. Sin embargo la 4-bromo-5-etiltio-2(5H)-furanona (**10**) se ha preparado por bromación de la 5-etiltio-2(5H)-furanona (**2**), seguida de eliminación térmica de hidrácido⁵⁷.



La 3,5-di(etiltio)-2(5*H*)-furanona (**11**) y la 4,5-di(etiltio)-2(5*H*)-furanona (**12**) se han preparado a partir de las correspondientes metoxifuranonas bromadas, por reacción con dos equivalentes de etanotiol⁵⁷.

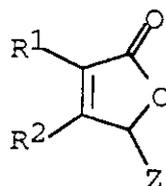


4, R¹=Br, R²=H
5, R¹=H, R²=Br

11, R¹=SEt, R²=H
12, R¹=H, R²=SEt

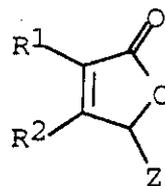
Los datos más característicos de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de las 5-etiltio- y 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas se resumen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Datos de ¹H-RMN de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas de estructura (δ en ppm, J en Hz)



Comp.	Z	R ¹	R ²	H-3	H-4	H-5	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{3,5}
2	SEt	H	H	6,21	7,41	6,11	5,60	1,70	1,70
6	SPh	H	H	6,03	7,36	6,22	5,60	1,70	1,70
7	SEt	Me	H	--	6,95	5,95	--	m	--
8	SPh	Me	H	--	6,96	6,11	--	m	--
9	SEt	Br	H	--	7,42	6,04	--	1,80	--
10	SEt	H	Br	6,40	--	6,00	--	--	1,50
11	SEt	SEt	H	--	6,70	6,07	--	1,50	--
12	SEt	H	SEt	5,98	--	5,77	--	--	1,00

Tabla 2. Datos de ^{13}C -RMN de 5-etiltio y 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas de estructura (δ en ppm)

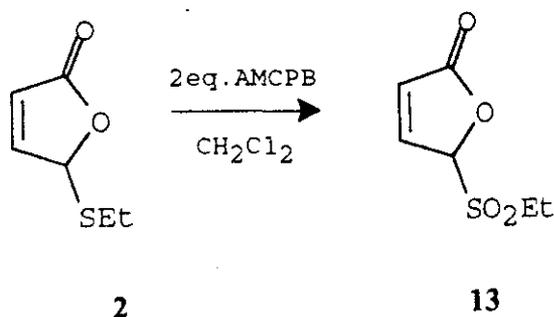


Comp.	Z	R ¹	R ²	C-2	C-3	C-4	C-5
2	SEt	H	H	171,6	122,3	153,3	85,5
6	SPh	H	H	171,4	122,7	152,7	87,1
10	SEt	H	Br	169,9	124,5	149,3	90,0
12	SEt	H	SEt	170,9	111,3	154,8	86,7

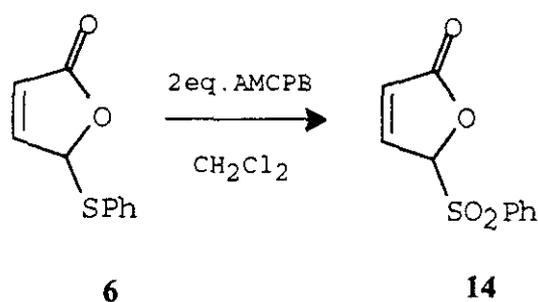
2. SINTESIS DE 5-ETILSULFONIL Y 5-FENILSULFONIL-2(5*H*)-FURANONAS

En la bibliografía se encuentran descritos numerosos métodos para la oxidación de tioéteres. Se han empleado diversos tipos de oxidantes, como peróxido de hidrógeno⁵⁹, permanganato potásico⁶⁰, metaperyodato sódico⁶¹ y perácidos⁶², que conducen según las condiciones usadas a sulfóxidos o sulfonas.

En nuestro caso, hemos elegido como oxidante el ácido *m*-cloroperbenzoico, utilizado anteriormente por nuestro grupo de trabajo⁵⁷ en la oxidación de 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (2) a 5-etilsulfonil-2(5*H*) furanona (13).



En efecto, la oxidación de la 5-feniltio-2(5*H*)-furanona (**6**) con dos moles de ácido *m*-cloroperbenzoico, en cloruro de metileno, da lugar a la 5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona (**14**) con un rendimiento del 80%.

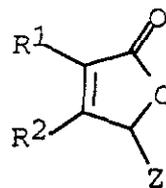


Su estructura se ha determinado por su análisis elemental y datos espectroscópicos. El espectro IR presenta a 1800 cm^{-1} la banda de tensión del grupo C=O lactónico y a 1310 y 1145 cm^{-1} las características del grupo S=O. En el espectro de ^1H -RMN, además de las señales correspondientes a los protones aromáticos, se observan dos dobletes a δ 7,64 y 6,35 ppm correspondientes a los protones H-4 y H-3 y un triplete a δ 5,87 asignable a H-5. En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales correspondientes a los carbonos 2, 3, 4 y 5 del anillo lactónico aparecen a δ 169,5, 126,1, 146,4 y 93,2 ppm, respectivamente.

El espectro de masas de la sulfona **14** presenta como pico base el pico correspondiente a la pérdida del grupo SO_2Ph .

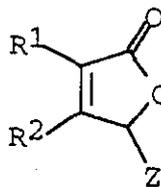
Los datos más característicos de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de 5-etilsulfonil y 5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanonas se resumen en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Datos de ^1H -RMN de 5-etilsulfonyl y 5-fenilsulfonyl-2(5*H*)-furanonas de estructura (δ en ppm, J en Hz)



Comp.	Z	H-3	H-4	H-5	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{3,5}$
13	SO ₂ Et	6,50	7,60	5,85	6,00	1,00	1,00
14	SO ₂ Ph	6,35	7,64	5,87	5,70	1,80	1,80

Tabla 4. Datos de ^{13}C -RMN de 5-etilsulfonyl y 5-fenilsulfonyl-2(5*H*)-furanonas de estructura (δ en ppm)

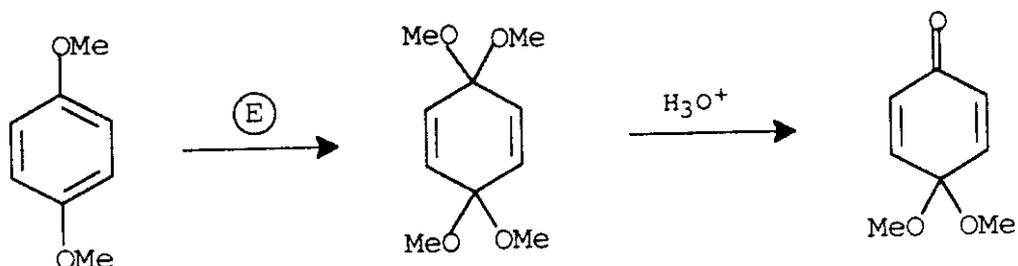


Comp.	Z	C-2	C-3	C-4	C-5
13	SO ₂ Et	169,9	126,2	146,0	90,6
14	SO ₂ Ph	169,5	126,1	146,4	93,2

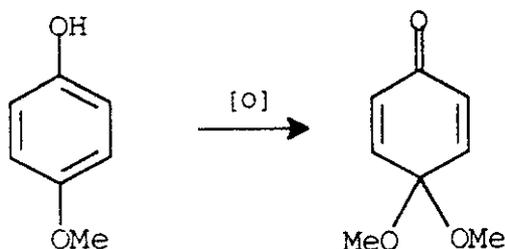
CAPITULO II

SINTESIS DE MONOACETALES DE NAFTOQUINONA

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



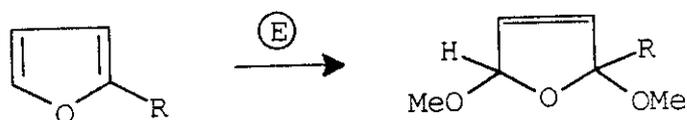
La segunda ruta consiste en la oxidación de fenoles *p*-alcoxisustituidos utilizando diversos oxidantes, tales como complejos de cobre⁶³, trinitrato de talio⁶⁴, ácido peryódico⁶⁵ y compuestos de yodo hipervalente⁶⁶.



1. OXIDACIÓN ANÓDICA DE DIALCOXINAFTALENOS. HIDRÓLISIS DE BISACETALES DE NAFTOQUINONA.

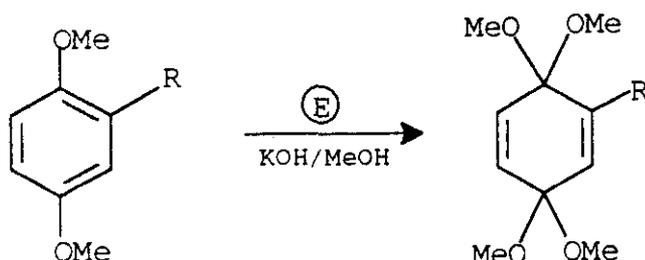
Los procesos de oxidación por vía electroquímica se iniciaron a mediados de este siglo cuando Clauson Kass y col⁶⁷, descubrieron que la metoxilación anódica de furanos sobre un electrodo de platino, empleando como electrolito soporte bromuro amónico, constituye un

excelente método de síntesis de 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranos.

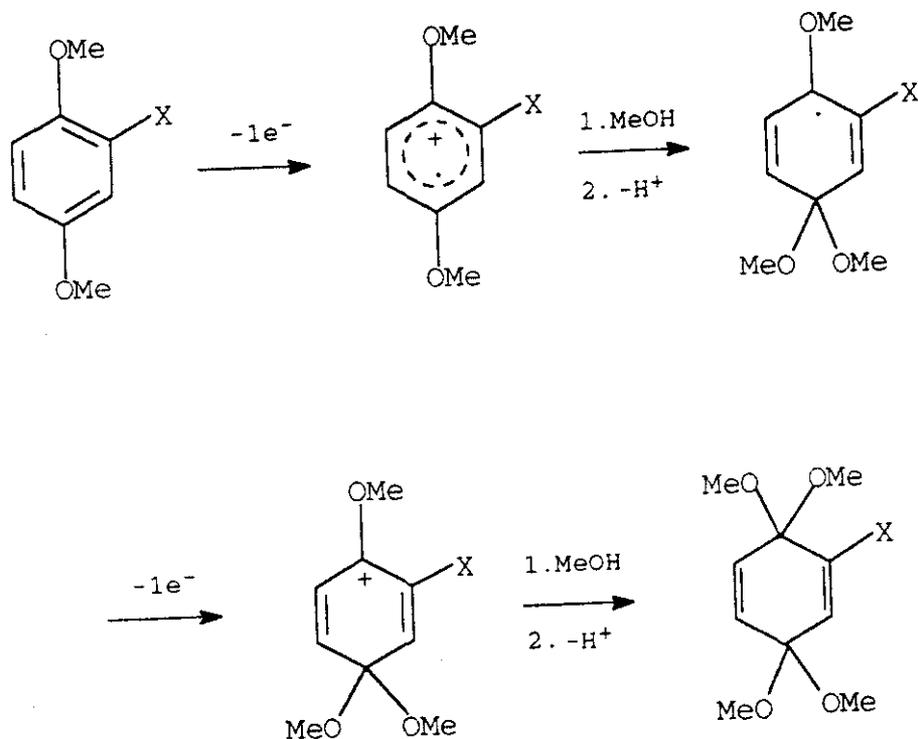


Basándose en estos resultados, se comenzó el estudio de este tipo de oxidaciones sobre otros sistemas aromáticos. En 1963 Belleau y Weinberg⁶⁸ lograron la oxidación de 1,4-dimetoxibenceno sobre un ánodo de platino, en una disolución de hidróxido potásico al 1% en metanol, obteniendo con buenos rendimientos el bisacetal tetrametílico de la *p*-benzoquinona, producto que no había podido ser sintetizado por los métodos clásicos de acetalización de grupos carbonilo.

Se observó que determinados grupos funcionales no se alteraban en estas oxidaciones, lo que permitió la preparación de una serie de bisacetales de *p*-benzoquinona de gran utilidad en síntesis^{69,70,71,72,73}.



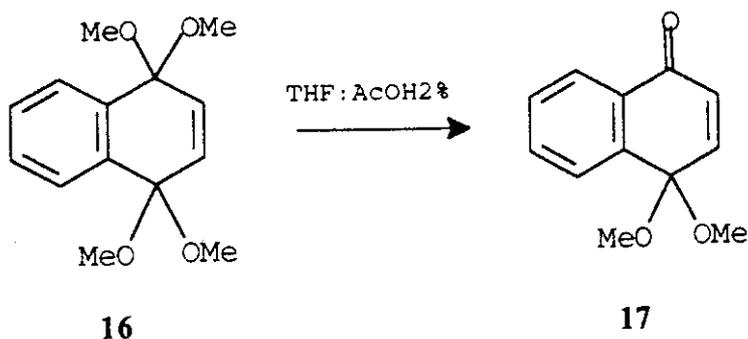
El mecanismo más probable de estas oxidaciones ha sido objeto de un intenso estudio aceptándose como mecanismo más general el indicado a continuación⁷³.



El primer paso supondría la oxidación del compuesto aromático sobre el ánodo, originando un catión radical, que sufre un ataque nucleófilo del metanol presente en el medio de reacción, originándose un radical ciclohexadienilo. Este radical se oxida de nuevo dando lugar a un catión ciclohexadienilo, que sufre un nuevo ataque de una molécula de metanol, originándose el bisacetal. Hay evidencias experimentales que corroboran este mecanismo frente al que implica la oxidación de aniones metóxido para dar los correspondientes radicales, a la vez que se oxida el compuesto aromático. Así, el hecho de que tengan lugar metoxilaciones cuando se emplean soluciones metanol-acetonitrilo, en las que es poco probable que esten presentes aniones metóxido, así como las proporciones de los productos de metoxilación en *orto*, *meta* y *para* son compatibles con sustituciones nucleófilas y no homolíticas.

Por otra parte, en la bibliografía se encuentran también diversos datos sobre la metoxilación anódica de alcoxinaftalenos^{74,75}. Swenton ha estudiado el comportamiento de una serie de 1,4-dimetoxinaftalenos sustituidos, obteniendo bisacetales de 1,4-naftoquinona funcionalizados.

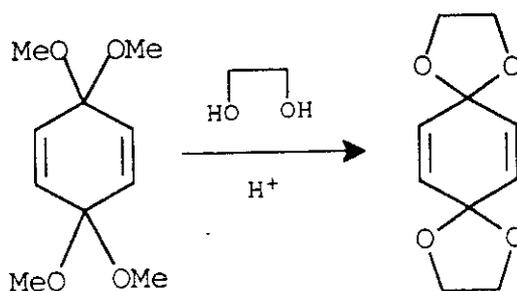
un buen rendimiento, por hidrólisis parcial del bisacetel **16** en una disolución de THF y ácido acético al dos por ciento, a temperatura ambiente.



La estructura del bisacetel **16** y del monoacetel **17** se determinó por comparación de sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN e IR con los descritos en la bibliografía^{71a,74,76}.

Otra posibilidad para la obtención de algunos bisacetales de quinona consiste en utilizar procesos de transacetilización, mediante catálisis ácida, a partir de bisacetales ya sintetizados por la vía electroquímica⁷⁸.

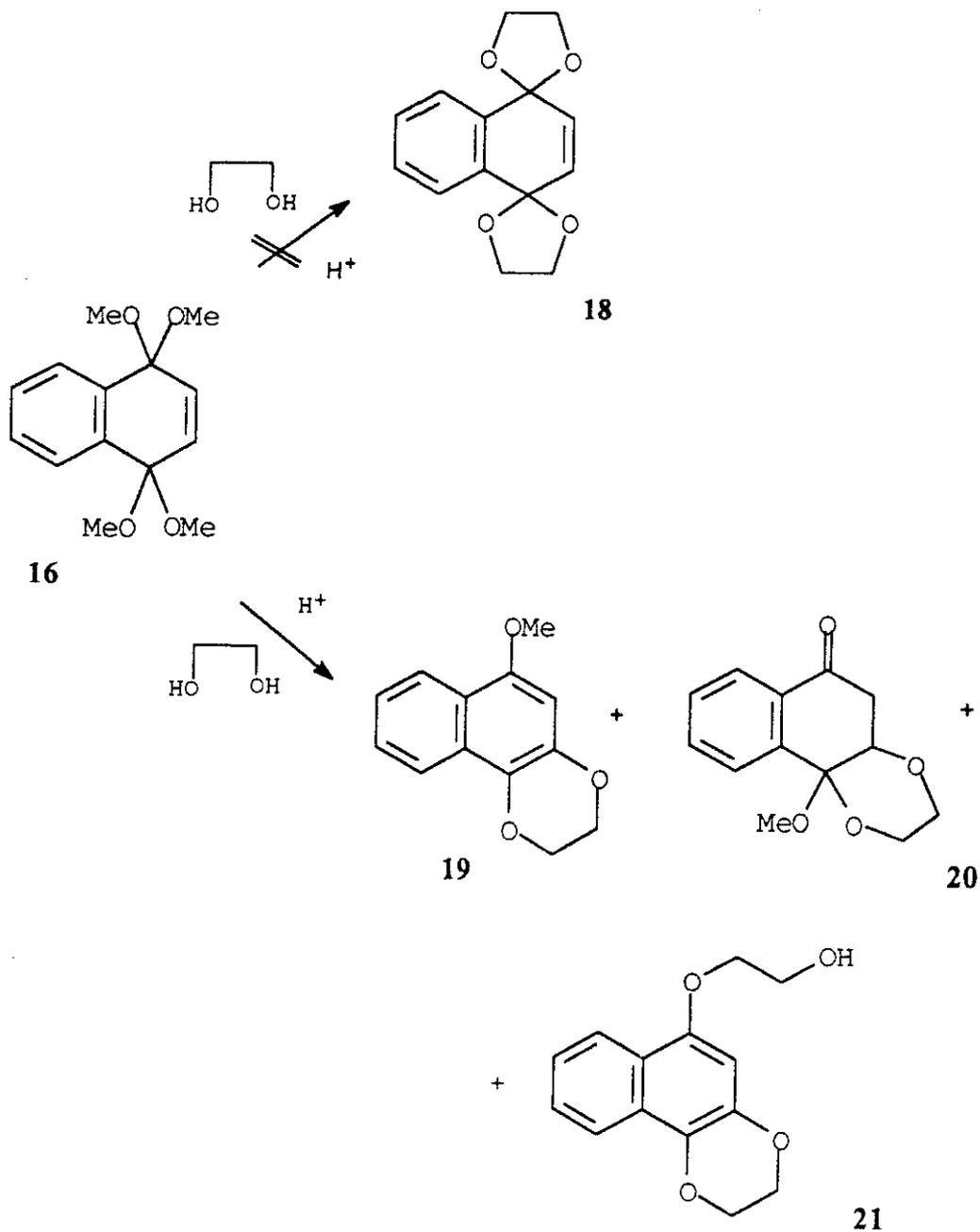
De esta manera se encuentra descrita en la bibliografía^{69b,78}, la síntesis de 3,3,6,6-bis(etilendioxi)-1,4-ciclohexadieno, a partir del correspondiente bisacetel tetrametílico por reacción con etilenglicol, catalizada con ácido sulfúrico.



Siguiendo este procedimiento, hemos ensayado la preparación de **18** a partir del bisacetel tetrametílico **16** con exceso de etilenglicol, cantidades catalíticas de ácido sulfúrico, a 0 °C y cinco minutos de reacción. Sin embargo en estas condiciones la reacción condujo a una mezcla de tres productos, sin que ninguno de ellos fuera el bisacetel deseado.

La separación cromatográfica de la mezcla procedente de la reacción, se llevó a cabo

en columna flash sobre gel de sílice y empleando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (7:1). En estas condiciones se aislaron los compuestos **19**, **20** y **21**, con rendimientos del 65%, 11% y 14%, respectivamente.



Al producto mayoritario se le asignó la estructura **19** en base a su análisis elemental y datos espectroscópicos. Su espectro IR presenta bandas típicas de compuesto aromático (3080, 1625 y 1615 cm⁻¹) y de éter (1280 y 1215 cm⁻¹). El espectro de ¹H-RMN presenta un singlete a δ 6,45 ppm correspondiente al protón aromático H-3, un multiplete entre δ 4,39

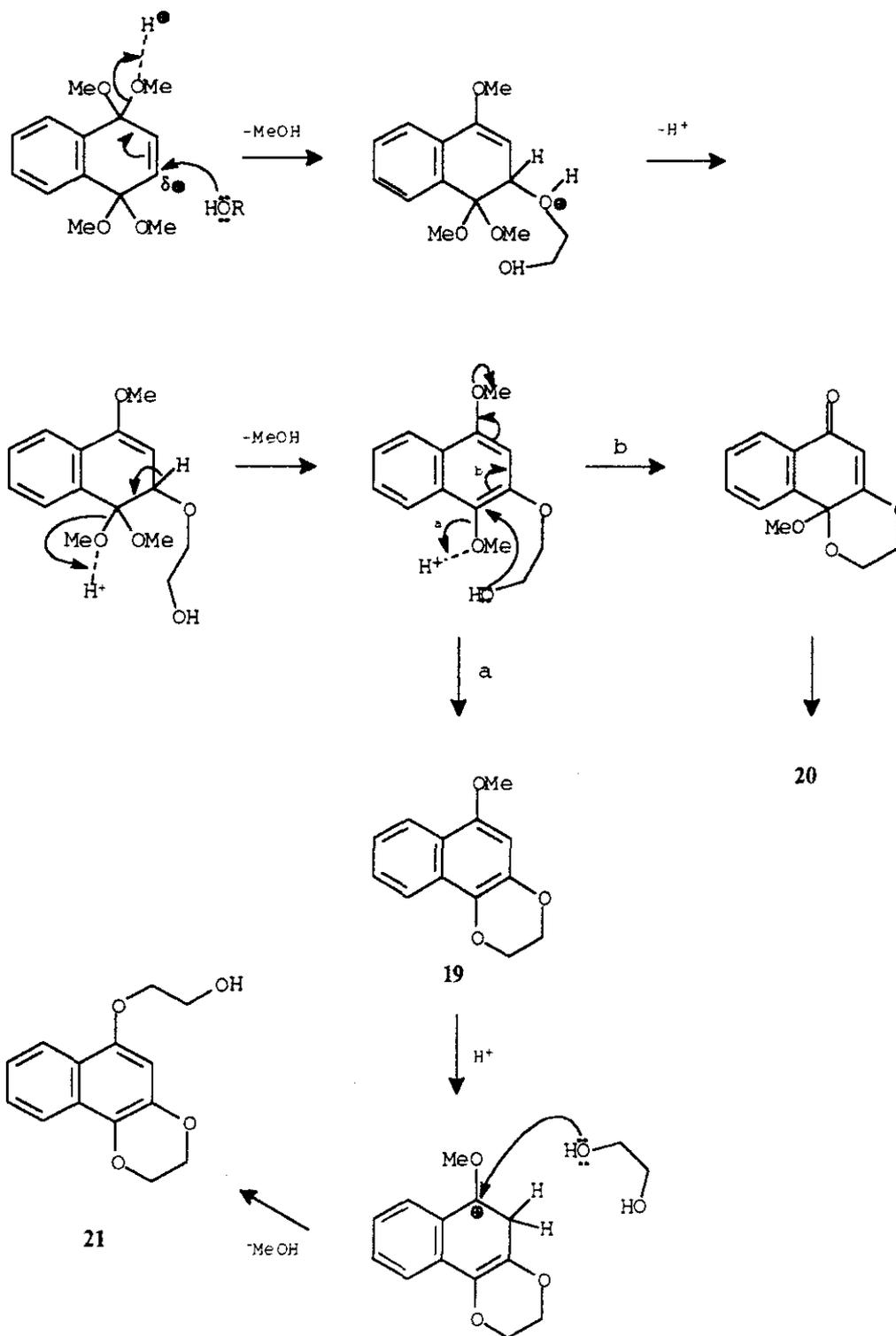
y 4,32 ppm correspondiente a cuatro protones del grupo etilendioxi y un singlete a δ 3,92 ppm que integra 3 protones y que corresponde con un metoxilo. Respecto a su espectro de ^{13}C -RMN, la presencia de tres carbonos cuaternarios C-1, C-2 y C-4 a δ 130,4, 138,5 y 150,1 ppm respectivamente, corrobora la asignación de esta estructura.

Como producto minoritario se aísla un compuesto cuyo espectro IR muestra, además de las bandas de compuesto aromático, una banda muy intensa a 1695 cm^{-1} correspondiente a un grupo carbonilo aromático. En el espectro de ^1H -RMN hay que destacar a δ 4,30-4,17 ppm un multiplete correspondiente a cuatro protones del grupo etilendioxi, un sistema ABX a δ 3,86 ppm (parte X), 3,13 y 3,04 (parte AB) y un singlete a δ 3,49 ppm que integra tres protones y que corresponde a un metoxilo. En el espectro de ^{13}C -RMN destaca la presencia del carbono carbonílico C-1 a δ 195,2 ppm, el carbono cuaternario C-4 a δ 106,5 ppm y el carbono terciario C-3 a 80,0 ppm. Teniendo en cuenta estos datos se ha propuesto la estructura **20**.

El último de los tres productos aislados presenta en su espectro IR, además de las bandas características de compuesto aromático, una banda a 3420 cm^{-1} correspondiente a un grupo hidroxilo libre. El espectro de ^1H -RMN muestra como señales más significativas un singlete a δ 6,49 ppm correspondiente al protón aromático H-2', entre δ 4,41 y 4,34 ppm un multiplete que integra cuatro protones CH_2O y dos tripletes a δ 4,18 y 4,07 ppm correspondientes a dos grupos metilénicos. En el espectro de ^{13}C -RMN destacan la presencia de los carbonos cuaternarios C-1', C-3' y C-4' a δ 148,4, 138,4 y 130,9 respectivamente y los carbonos C-1 y C-2 del etanol a 70,0 y 61,6 ppm respectivamente. En base a estos datos y a su análisis elemental se ha propuesto la estructura **21**.

Cuando la reacción del bisacetal metílico **16** con etilenglicol, se realiza en presencia de un ácido de Lewis como catalizador (trifluoruro de boro eterato) se obtiene únicamente el naftaleno **19** con un rendimiento del 93%.

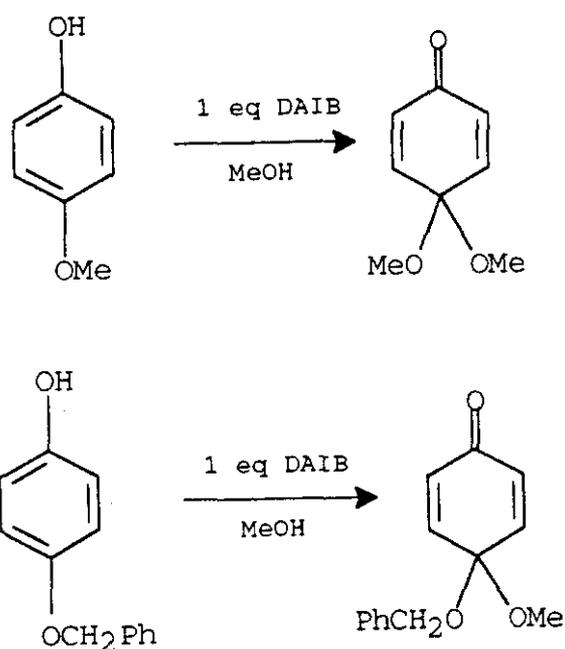
La ausencia de reacción cuando no se introduce catalizador en el medio de reacción, sugiere que la catálisis ácida debe ser el primer paso en este tipo de reacciones. Así el ácido debe coordinarse a un centro básico de la molécula, como es el átomo de oxígeno. Esta coordinación producirá una cierta polarización inicial del doble enlace por lo que habrá un ataque nucleófilo del diol sobre el mismo.



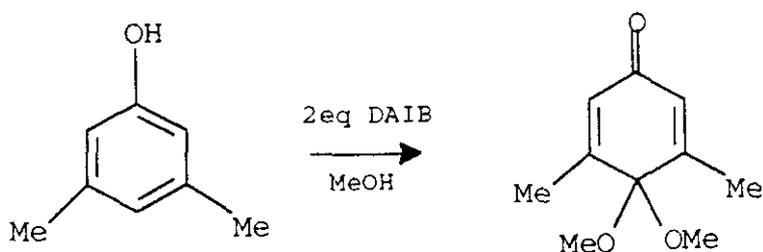
2. OXIDACIÓN DE FENOLES

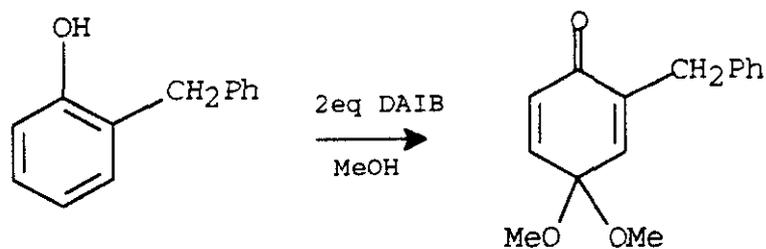
Como se ha mencionado al principio de este capítulo, la segunda de las rutas para la obtención de monoacetales de quinona consiste en la oxidación de fenoles mediante el uso de oxidantes de naturaleza muy variada^{63,66}. La mayoría de estos reactivos poseen el inconveniente de que pueden alterar otros grupos funcionales presentes en la molécula.

Recientemente Pelter y col⁷⁹ han estudiado la utilización de (diacetoxiyodo)benceno en la oxidación de fenoles a monoacetales de quinona. A partir de 4-alcoxifenoles, en metanol, a temperatura ambiente y utilizando un equivalente de oxidante obtienen monoacetales de benzoquinona.



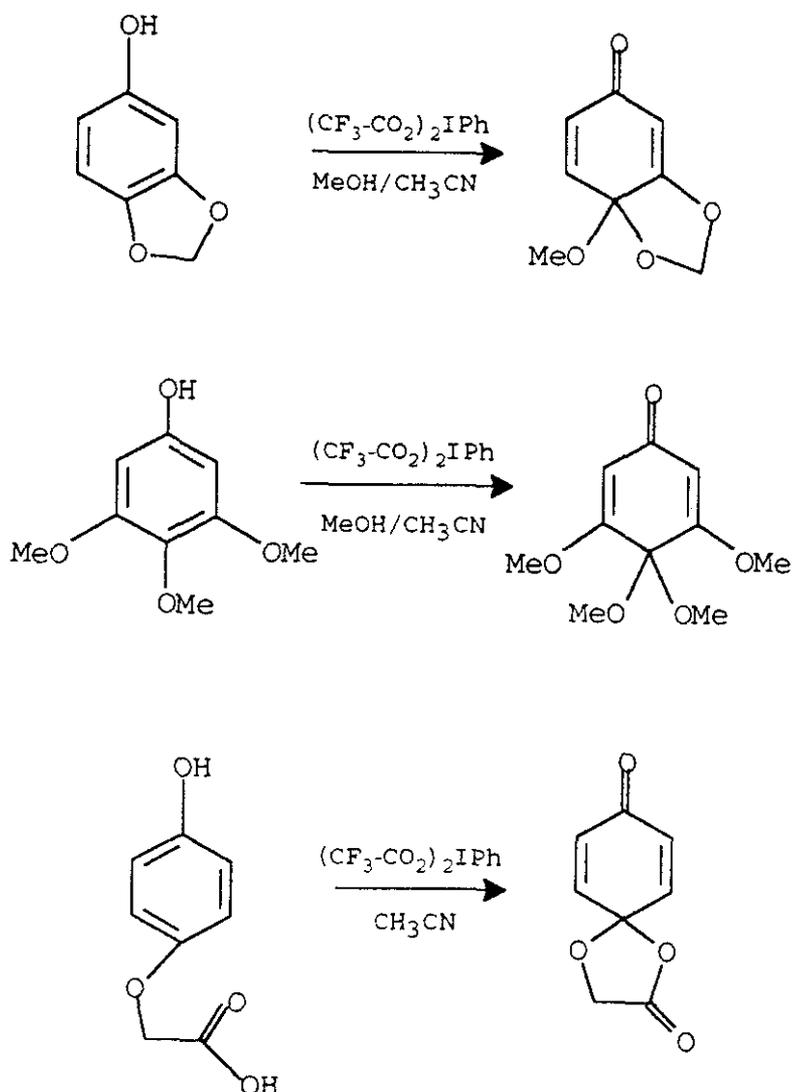
Hay que destacar que la utilización de dos equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno en la reacción permite obtener monoacetales de quinona a partir de fenoles no sustituidos en la posición *para* con buenos rendimientos.



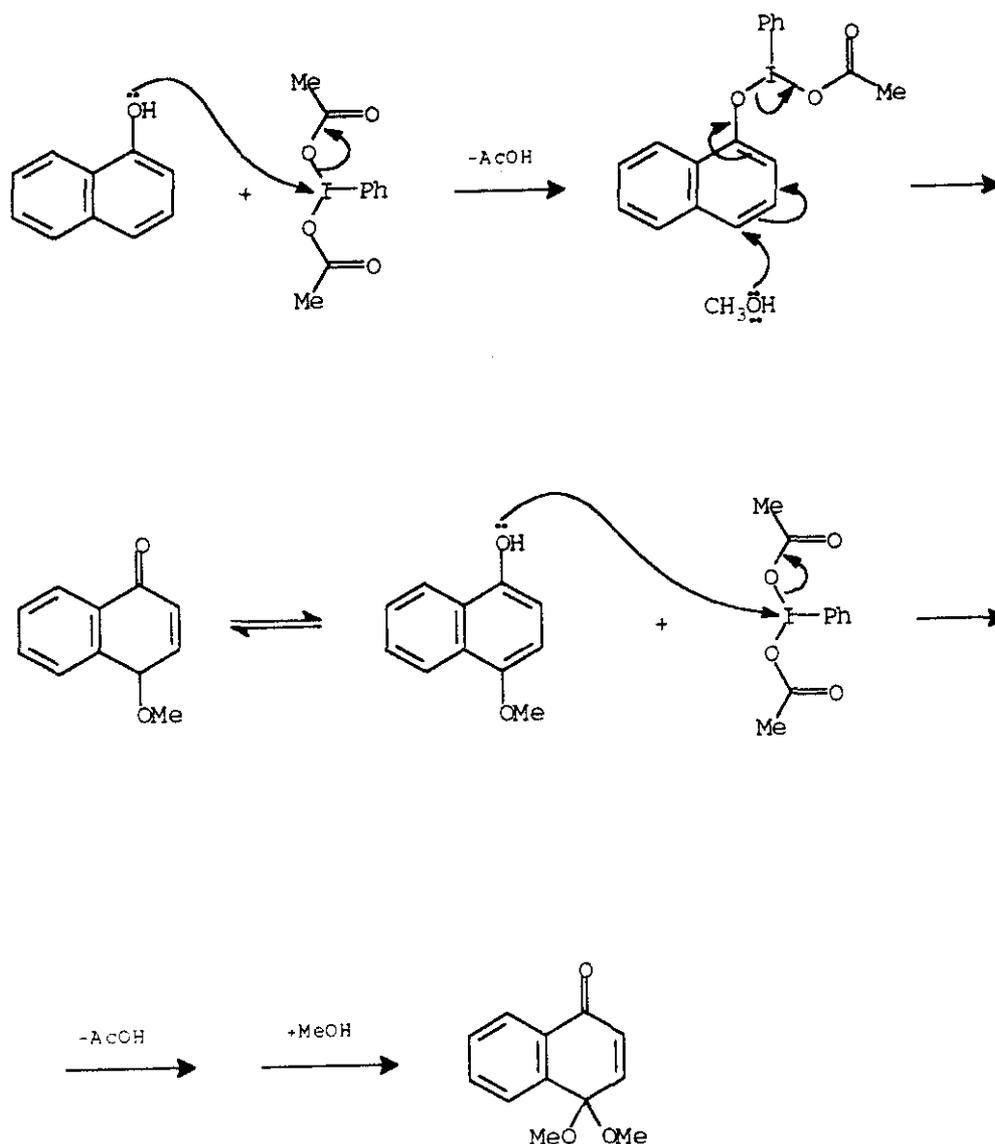


En la bibliografía, recientemente, otros grupos han usado reactivos de yodo hipervalente para la síntesis tanto de *p*-quinonas⁸⁰, éteres de quinoles⁸¹ y espirolactonas⁶⁶.

Así, Tamura y col.⁶⁶ utilizaron bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno en la oxidación de *p*-alcoxifenoles.



Estos autores⁶⁶ proponen un mecanismo de oxidación como el siguiente:



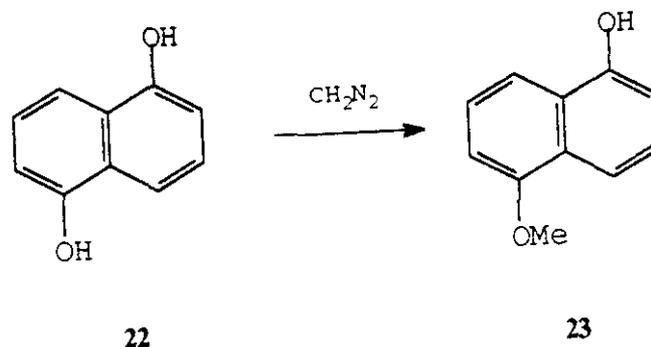
aunque el mecanismo no está demostrado y también podrían intervenir radicales fenoxi.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nuestro interés en la síntesis de monoacetales de naftoquinona nos llevó, por tanto, a estudiar el comportamiento de una serie de naftoles en estas reacciones de oxidación con (diacetoxiyodo)benceno.

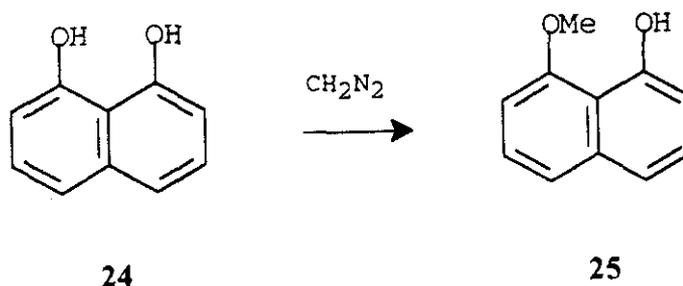
2.1. Síntesis de naftalenos sustituidos

En primer lugar, fue necesario preparar una serie de naftalenos diferentemente sustituidos, cuya síntesis se ha abordado a partir de los correspondientes dihidroxinaftalenos, empleando métodos descritos en la bibliografía.

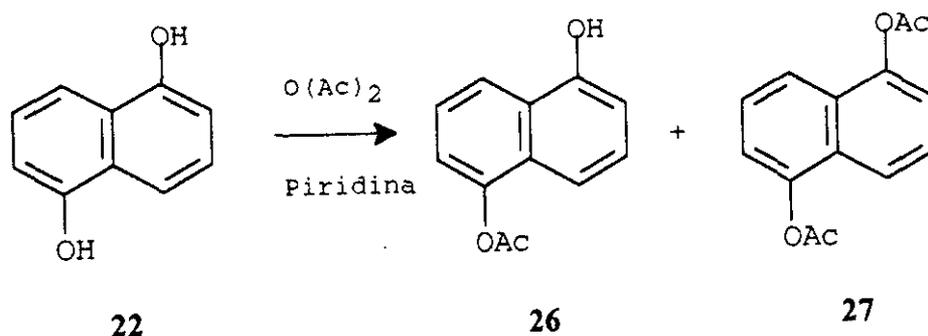
El 1-hidroxi-5-metoxinaftaleno (**23**) se obtiene, con buen rendimiento, a partir del 1,5-dihidroxinaftaleno (**22**) por metilación con la cantidad estequiométrica de diazometano.



Para la preparación de 1-hidroxi-8-metoxinaftaleno (**25**) se empleó el procedimiento anterior, a partir de 1,8-dihidroxinaftaleno (**24**).



La reacción de acetilación del 1,5-dihidroxinaftaleno (**22**) con anhídrido acético y piridina, a temperatura ambiente, condujo a una mezcla de 1-acetoxi-5-hidroxinaftaleno (**26**), 1,5-diacetoxinaftaleno (**27**) y una pequeña proporción del dihidroxinaftaleno de partida **22**. La separación de la mezcla de reacción, se llevó a cabo en columna flash sobre gel de sílice, empleando cloruro de metileno como eluyente. En estas condiciones se aislaron los naftalenos **26** y **27** con un rendimiento del 44% y 10% respectivamente.

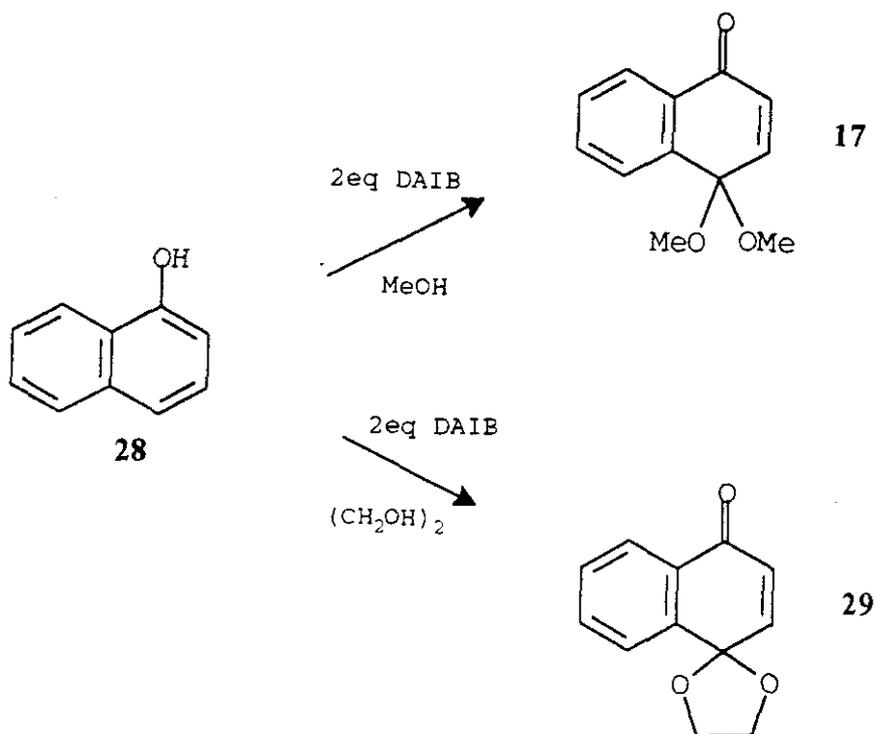


El 1-acetoxi-5-hidroxi-naftaleno (**26**) se identificó en base a sus datos espectroscópicos. En su espectro de 1H -RMN se observan, como señales más significativas, un singlete a δ 2,42 ppm, que se asigna a los protones del grupo acetato, y otro a δ 9,22 ppm, que corresponde al protón del grupo hidroxilo.

Los datos espectroscópicos de 1,5-diacetoxinaftaleno coinciden con los datos descritos en la bibliografía⁸².

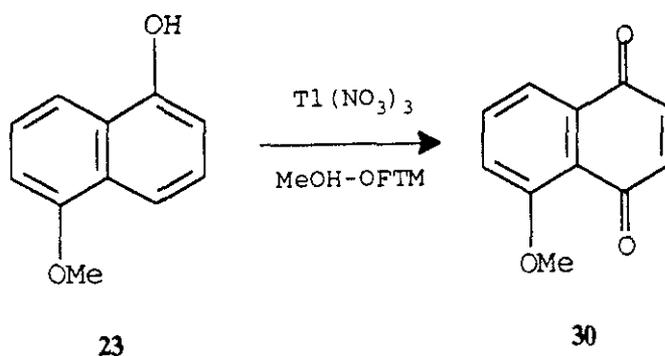
2.2. Síntesis de monoacetales de naftoquinona

La oxidación de α -naftol (**28**) con dos equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno, en metanol a temperatura ambiente, conduce al cabo de 25 min al monoacetal **17**, cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos anteriormente (pag. 6).



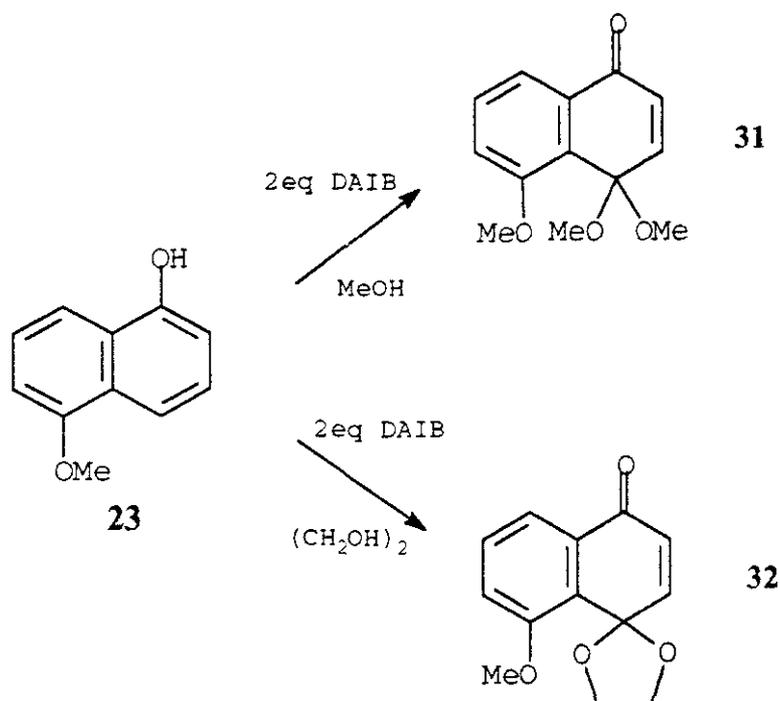
Cuando en la reacción de oxidación del α -naftol se utiliza etilenglicol, se obtiene el etilendioxiacetal **29**. La reacción es completa en tres horas y media, obteniéndose un sólido que, recristalizado de ciclohexano, presenta un punto de fusión de 45-48 °C. El espectro IR muestra una banda de grupo carbonilo a 1675 cm^{-1} y de doble enlace C=C a 1605 cm^{-1} . En el espectro de ^1H -RMN se observan como señales características a δ 6,82 y 6,34 ppm el sistema AB ($J_{\text{AB}} = 9,5$ Hz) que se asigna a los protones H-2 y H-3. A δ 4,38-4,23 aparece un multiplete que integra 4 protones correspondiente a los protones del grupo etilendioxi.

La síntesis de la 4,4,5-trimetoxinaftalen-1-ona (**31**) se abordó en primer lugar de acuerdo con el procedimiento descrito por Wheeler y col^{64b}, usando trinitrato de talio como oxidante, en metanol/ortoformiato de trimetilo. En las condiciones indicadas por estos autores e incluso variando las condiciones de reacción, sólo obtuvimos el éter metílico de la yuglona (**30**). Nuestro resultado concuerda con el de los propios autores, que indican que fueron incapaces de reproducir posteriormente esta reacción.



Sin embargo, la oxidación del 1-hidroxi-5-metoxinaftaleno (**23**) con dos equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno en metanol, durante diez minutos de reacción a temperatura ambiente, conduce con buenos rendimientos a la 4,4,5-trimetoxinaftalen-1-ona (**31**). Hay que destacar que la purificación del acetal **31** es difícil, pues se hidroliza muy fácilmente a la quinona correspondiente [éter metílico de la juglona (**30**)]. En el espectro de ^1H -RMN se observan como señales características, además de los protones aromáticos, un sistema AB a δ 6,77 y 6,58 ppm ($J_{\text{AB}} = 10,4$ Hz), correspondiente a los protones enónicos H-2 y H-3 y un singlete a δ 3,17 ppm que integra seis protones y que se asigna a los metoxilos que forman

el acetal en C-4. Los datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en la bibliografía^{64b}.

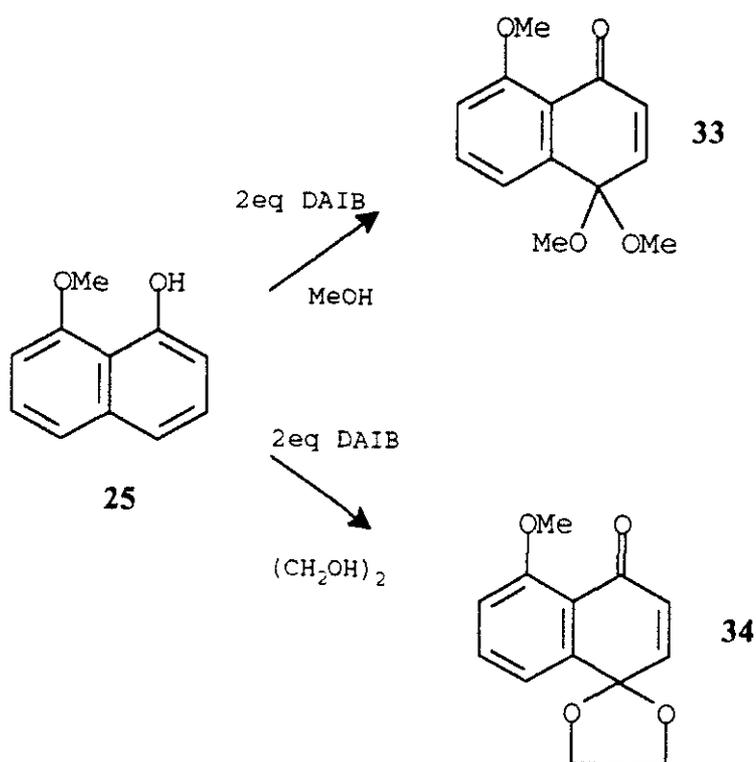


Cuando la oxidación del naftaleno **23** se lleva a cabo con dos equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno en etilenglicol, a temperatura ambiente durante 32 h, se obtiene la 4,4-etilendioxi-5-metoxinaftalen-1-ona (**32**) con buen rendimiento. La determinación de su estructura se llevó a cabo por comparación de los datos espectroscópicos de IR y ¹H-RMN con los descritos en la bibliografía^{64b}. En el espectro de RMN de protón destaca, además de los protones aromáticos, el sistema AB de los protones enónicos H-2 y H-3 a δ 6,72 y 6,28 ppm ($J_{AB} = 10,2$ Hz) y a δ 4,40-4,19 ppm un multiplete correspondiente a los cuatro protones del grupo etilendioxi.

La reacción de oxidación del naftaleno **25** con dos equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno en metanol, a temperatura ambiente durante 10 min, conduce a la

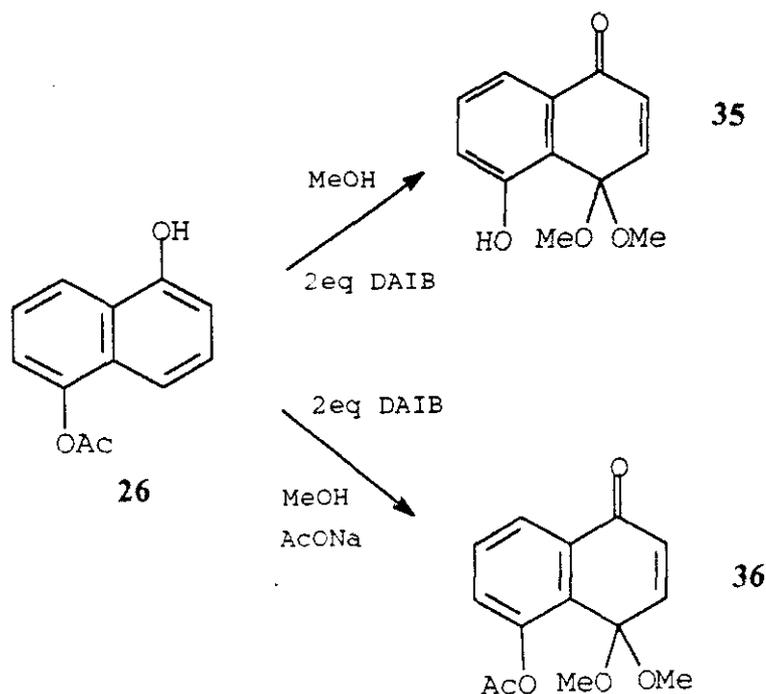
4,4,8-trimetoxinaftalen-1-ona (**33**) con un 95% de rendimiento. La determinación de su estructura se llevó a cabo por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en la bibliografía⁸³.

Cuando la oxidación del naftaleno **25** se lleva a cabo en etilenglicol durante dos horas, se obtiene la 4,4-etilendioxi-8-metoxinaftalen-1-ona (**34**). El producto es un sólido de punto de fusión 141-142 °C. Los datos espectroscópicos de **34** confirman la estructura propuesta. Así, en el espectro IR a 1665 cm^{-1} presenta una banda característica del grupo carbonilo conjugado, a 1595 cm^{-1} una banda asignable al doble enlace C=C y a 1200 y 1035 cm^{-1} las bandas de acetal. En el espectro de RMN de protón se observan, como señales más significativas, las de los protones enónicos H-2 y H-3 que aparecen como un sistema AB a δ 6,7 y 6,25 ppm ($J_{AB} = 10,3\text{ Hz}$). El espectro de masas muestra el pico molecular M^+ 232 de este producto.



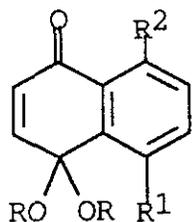
La reacción de oxidación del 1-acetoxi-5-hidroxi-naftaleno (**26**) en metanol, con dos equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno, durante 10 min, da lugar a la 5-hidroxi-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (**35**) con un 68% de rendimiento. En el espectro de ^1H -RMN de protón, además de las señales de los protones aromáticos, aparecen las de los protones enónicos, como un sistema AB (H-3 a δ 6,78 ppm y H-2 a δ 6,64 ppm). El espectro de masas de **35** confirma la asignación estructural pues aparece el pico molecular 220.

Cuando la reacción anterior se realiza en las mismas condiciones, pero en presencia de acetato sódico, se obtiene la 5-acetoxi-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (**36**), evitándose la hidrólisis del grupo acetilo. Como señales más características del espectro de ^1H -RMN de este compuesto aparece el sistema AB de los protones enónicos a δ 6,80 ppm y 6,63 ppm, las señales de los metoxilos acetálicos a 3,16 ppm y el singlete del metilo del grupo acetilo a 2,35 ppm.



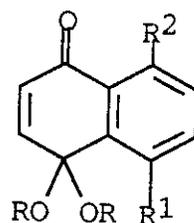
Los datos más significativos de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los monoacetales sintetizados se indican en las siguientes tablas 5 y 6.

Tabla 5. Datos de ^1H -RMN de monoacetales de estructura (δ en ppm, J en Hz)



Comp	R	R ¹	R ²	H-2	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8	J _{AB}
17	Me	H	H	6,62	6,93	7,76-7,73	7,70-7,64	7,54-7,40	8,11-8,07	10,4
29	-CH ₂ -	H	H	6,34	6,82		7,62-7,42		8,05-8,02	9,5
31	Me	OMe	H	6,58	6,77	--	7,20	7,50	7,77	10,4
32	-CH ₂ -	OMe	H	6,28	6,72	--	7,15	7,43	7,70	10,2
33	Me	H	OMe	6,41	6,66	7,36	7,60	7,04	--	10,4
34	-CH ₂ -	H	OMe	6,25	6,70	7,22	7,56	7,03	--	10,3
35	Me	OH	H	6,64	6,78	--		7,71-7,11		10,4
36	Me	OAc	H	6,63	6,80	--	7,15-7,09	7,37-7,30	7,73-7,69	10,6

Tabla 6. Datos de ^{13}C -RMN de los monoacetales de estructura
(δ en ppm)



Comp	R	R ¹	R ²	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
17	Me	H	H	183,8	129,2	144,1	95,0	139,6	126,6 [#]	133,4 [*]	132,5 [*]	126,2 [#]	131,5
29	-CH ₂ -	H	H	184,0	133,3	142,3	99,9	140,8	126,7 [#]	129,5 [*]	128,7 [*]	126,3 [#]	130,8
31	Me	OMe	H	183,9	137,2	146,5	96,8	133,6	158,5	118,9 [#]	130,1	116,6 [#]	125,2
32	-CH ₂ -	OMe	H	184,1	130,3	144,6	100,8	132,4	157,9	118,9 [#]	126,7	116,7 [#]	127,2
33	Me	H	OMe	183,8	134,5 [#]	140,3	95,4	142,6	112,7	134,4 [#]	119,0	159,9	130,0
34	-CH ₂ -	H	OMe	183,6	134,2 [#]	139,4	100,3	143,5	118,8	130,8 [#]	113,0	159,8	130,8

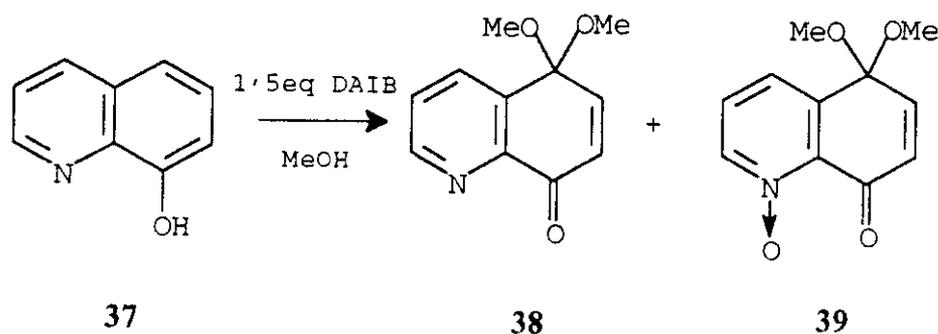
Datos con [#], pueden intercambiarse entre sí. Idem con ^{*}.

2.3. Síntesis de acetales de azanaftoquinonas

La síntesis de quinonas heterocíclicas se ha desarrollado mucho en las dos últimas décadas, debido al descubrimiento de sus importantes propiedades biológicas. Una gran parte de los últimos trabajos en este campo se refieren a la síntesis de quinonas con uno ó dos átomos de nitrógeno en su molécula⁸⁴.

El interés de nuestro grupo de trabajo en la síntesis de isómeros de antraciclina, nos llevó a estudiar el comportamiento de la 8-hidroxiquinolina en las reacciones de oxidación con (diacetoxiyodo)benceno. Era previsible que en esta reacción se obtuvieran monoacetales de azanaftoquinonas, que podrían aplicarse en el futuro en la síntesis de azaantraciclina.

La oxidación de la 8-hidroxiquinolina (**37**) en metanol, con 1,5 equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno, conduce en efecto a una mezcla de la 5,5-dimetoxiquinolin-8-ona (**38**) y su *N*-óxido **39**, en proporción 2:1, respectivamente, determinada por integración de las señales de los sistemas AB correspondientes a los sistemas enónicos de cada uno de los compuestos en el espectro de ¹H-RMN del producto bruto de reacción. La separación de la mezcla de reacción se logró por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano-acetato de etilo (1:1) y condujo al aislamiento de los monoacetales **37** y **38** con rendimientos del 48% y 25%, respectivamente.



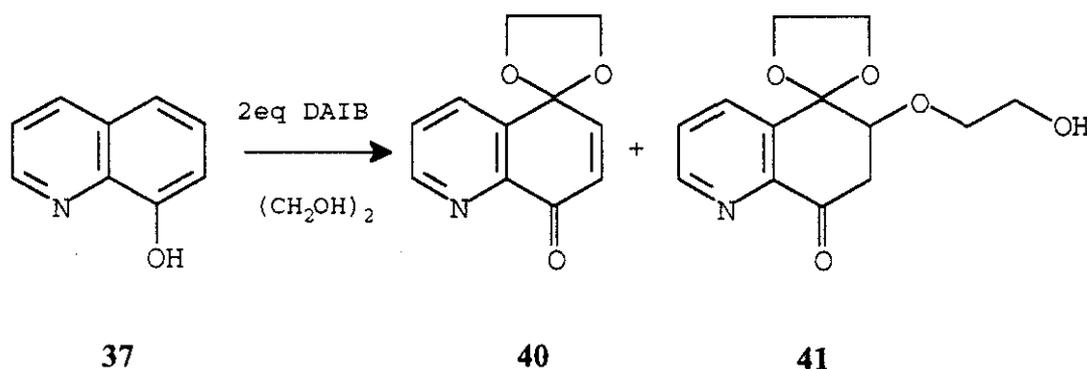
La formación de *N*-óxido se debe a que en el medio oxidante se forma ácido acético como producto secundario de reacción.

La estructura del monoacetal **38** se determinó por sus datos espectroscópicos. Así, en el espectro IR aparece la banda del grupo carbonilo enónico a 1690 cm⁻¹. En el espectro de

^1H -RMN, los protones H-2 (δ 8,87 ppm) y H-4 (δ 8,13 ppm) aparecen a los valores esperados en un núcleo piridínico. La estructura de monoacetal se pone de manifiesto por el sistema AB de los protones enónicos a δ 7,01 y 6,75 ppm ($J = 10,6$ Hz) y por el singlete a δ 3,25 asignable a los dos grupos metoxilo. La presencia de una señal a 182,5 en el espectro de ^{13}C -RMN confirma la formación de un grupo carbonilo.

Basándose en los datos analíticos y espectroscópicos de **39** se le ha asignado la estructura propuesta de *N*-óxido. Así, en el espectro IR aparece la banda correspondiente al grupo carbonilo a 1720 cm^{-1} . En el espectro de ^1H -RMN se observa que los protones H-2 (δ 8,69 ppm) y H-4 (δ 7,56) se han desplazado a campo más alto, como es característico de los *N*-óxidos de piridina⁸⁵.

La oxidación de la 8-hidroxiquinolina (**37**) con 2 equivalentes de (diacetoxiyodo)benceno, en etilenglicol, da lugar, al cabo de tres horas y media de reacción, a la 5,5-(etilendioxi)quinolin-8-ona (**40**) y la 5,5-etilendioxi-6-(2-hidroxietoxi)quinolin-8-ona (**41**) en una proporción de 1:2,5 respectivamente, después de separados por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice.



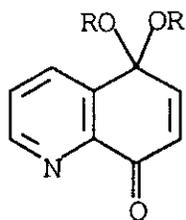
El primero de los productos, **40**, es un sólido de punto de fusión $134\text{-}135\text{ }^\circ\text{C}$; en el espectro IR aparece la banda carbonílica a 1690 cm^{-1} . En el espectro de ^1H -RMN se observa la presencia de un multiplete a δ 4,28-4,42 ppm, atribuible al grupo etilendioxi, y el resto de las señales son referibles a las del acetal **38**.

El producto **41** es un sólido de punto de fusión $162\text{-}167\text{ }^\circ\text{C}$; en el espectro IR aparece una banda asignable a un hidroxilo libre a 3460 cm^{-1} . En el espectro de ^1H -RMN no se

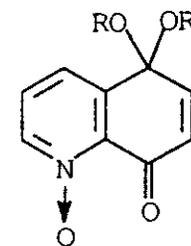
observa el sistema AB de los protones enónicos y en su lugar aparece a δ 4,12 ppm el protón H-6 como triplete y a δ 3,20 y 2,90 ppm aparecen los dos protones H-7 como doblete de dobletes.

Los datos más característicos de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los derivados de 8-hidroxiquinolina anteriormente mencionados se exponen en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Datos de ^1H -RMN de monoacetales derivados de la 8-hidroxiquinolina de estructura (δ en ppm, J en Hz)



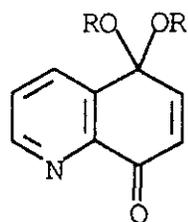
38
40



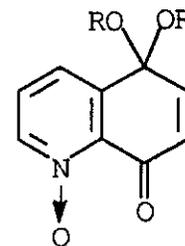
39

Comp	R	H-2	H-3	H-4	H-6	H-7	$J_{2,3}$	$J_{2,4}$	$J_{3,4}$	J_{AB}
38	Me	8,87	7,57	8,13	7,01	6,71	4,6	1,7	8,0	10,6
39	Me	8,69	7,44	7,56	6,65	6,37	4,6	1,6	7,8	10,2
40	-CH ₂ -	8,86	7,56	8,00	6,88	6,49	4,6	1,6	8,1	10,4

Tabla 8. Datos de ^{13}C -RMN de monoacetales derivados de la 8-hidroxiquinolina de estructura (δ en ppm)



38
40



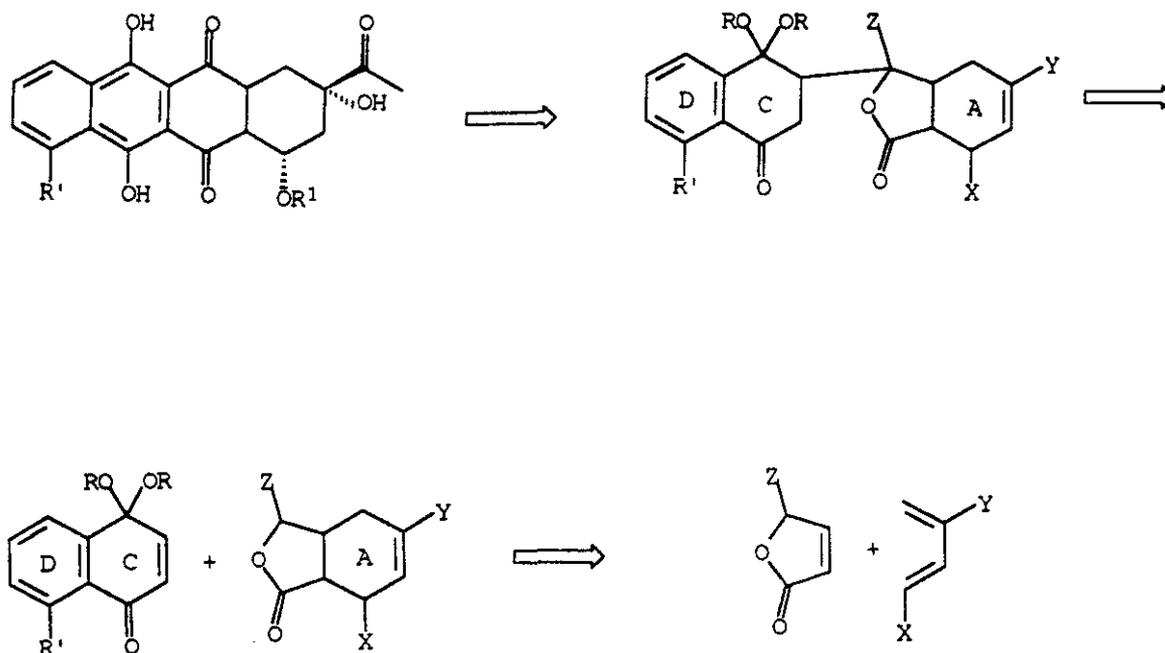
39

Comp.	R	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
38	Me	151,2	127,2	135,4	136,4	95,5	143,2	132,6	182,4	146,7
39	Me	151,1	128,9	132,2	133,7	94,9	136,1	128,9	192,6	147,2
40	-CH ₂ -	151,4	126,9	135,3	137,8	100,4	142,2	128,9	182,5	146,4

CAPITULO III

CICLOADICIONES DE DIELS-ALDER DE 2(5*H*)-FURANONAS

Como se ha mencionado en la introducción de esta memoria, una de las posibles vías para la preparación de la daunomicinona (III) o de su 4-desmetoxiderivado (XV), podría desarrollarse como se muestra en el siguiente esquema retrosintético.



El sintón AB utilizado en este esquema se podría obtener mediante una cicloadición de Diels-Alder entre un dieno adecuado 1,3-disustituido (p. ej., $X=Y=OTMS$) y una 2(5*H*)-furanona con un sustituyente en 5 que pudiera facilitar la formación de carbaniones ($Z = SEt, SPh, SO_2Et, SO_2Ph$).

La disposición relativa de los sustituyentes del anillo A respecto al del anillo D, en el caso de la daunomicinona (III), obliga al empleo de procesos regioselectivos en las etapas clave, es decir, en la adición de Michael y en la reacción de Diels-Alder.

Desde que se conocieron las reacciones de Diels-Alder en 1928⁸⁶, se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la adición de dienos a una gran variedad de compuestos olefínicos y acetilénicos.

En 1937, Alder y Stein⁸⁷ enunciaron el "principio *cis*" y la "regla *endo*" con objeto de poder predecir el curso estereoquímico de la reacción; sin embargo, hay que destacar que

son pocos los casos en que se estudia aisladamente el problema de la estereoquímica ya que suele ir asociado a problemas de reactividad y regioselectividad.

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, generalmente admitido para la reacción de Diels-Alder.

Los componentes de una reacción de Diels-Alder, dieno y filodieno, se sitúan en el estado de transición en planos paralelos, siendo posibles dos orientaciones diferentes *endo* y *exo*, tal como se indica a continuación en un ejemplo simple de adición de ciclopentadieno al anhídrido maleico.



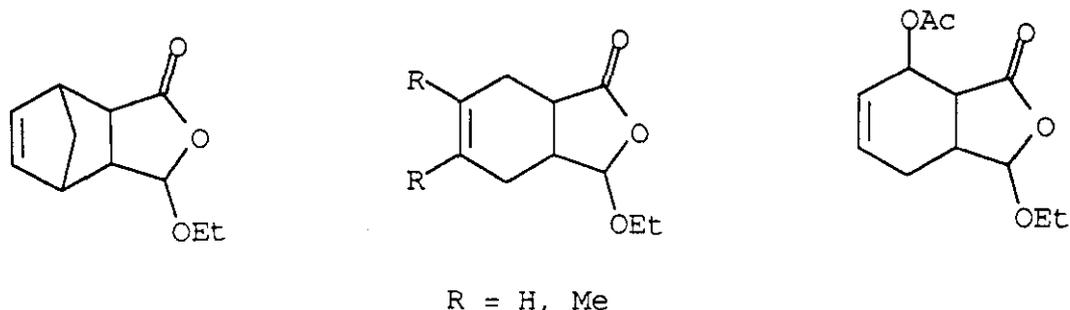
Se ha encontrado experimentalmente que la mayoría de las reacciones de Diels-Alder transcurren preferentemente a través de estados de transición de tipo *endo*. Para explicar la alta selectividad *endo* encontrada en este tipo de reacciones existen diversas teorías. La primera fue dada por Alder⁸⁷ con su "regla *endo*" de máxima acumulación de insaturaciones. Herndon y Hall⁸⁸ atribuyen la selectividad *endo* a una mayor estabilidad del estado de transición *endo*, debido a la existencia de una disposición geométrica más favorable para el solapamiento de los orbitales que posteriormente formarán los enlaces. Por otra parte, en 1974, Mellor y Webb⁸⁹, proponen una explicación basada en factores estéricos. A todos 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 enlaces⁹⁰.

En resumen, la estereoselectividad *endo-exo* está gobernada por un conjunto de factores cuya influencia relativa, en cada caso en concreto, dependerá de la estructura de ambos reactivos.

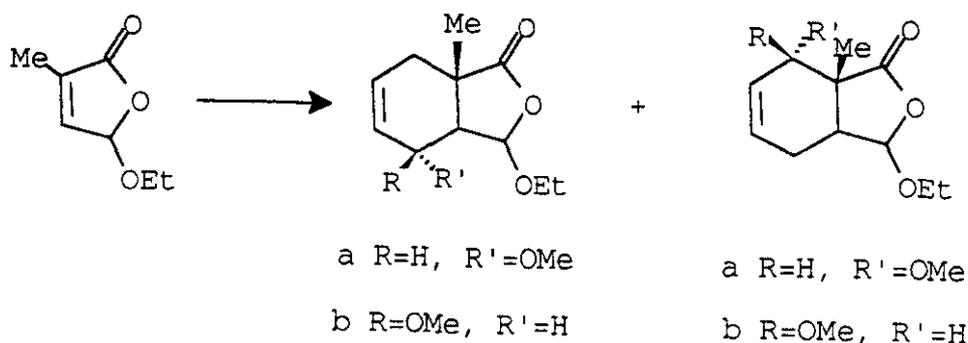
El resultado regioquímico en este tipo de cicloadiciones se puede predecir por la teoría de orbitales moleculares fronterizos (ecuación de Klopman-Salem) y en base a observaciones experimentales⁹¹. La ecuación antes mencionada no conduce a resultados fiables en sistemas que contienen moléculas con un gran número de orbitales moleculares. Por otra parte, basándose en el gran número de datos experimentales que se han ido acumulando con motivo de los estudios realizados sobre la reacción de Diels-Alder, es posible predecir cual será el regioisómero mayoritario en una cicloadición de este tipo. Estas predicciones se basan en efectos electrónicos y estéricos.

En cuanto al empleo de 2(5*H*)-furanonas como filodienos en la reacción de Diels-Alder no existen excesivos antecedentes. Fariña y Alder⁹² pusieron de manifiesto que la 5-etoxi-2(5*H*)-furanona se comporta como un buen filodieno frente a dienios sencillos. Así la cicloadición con ciclopentadieno, butadieno y 2,3-dimetilbutadieno conduce con facilidad a los correspondientes cicloaductos. Posteriormente^{92b} demostraron que la adición de dienios polarizados 1-sustituídos, como el 1-acetoxi-1,3-butadieno, a la 5-etoxi-2(5*H*)-furanona transcurría de forma regioselectiva conduciendo a un único aducto.

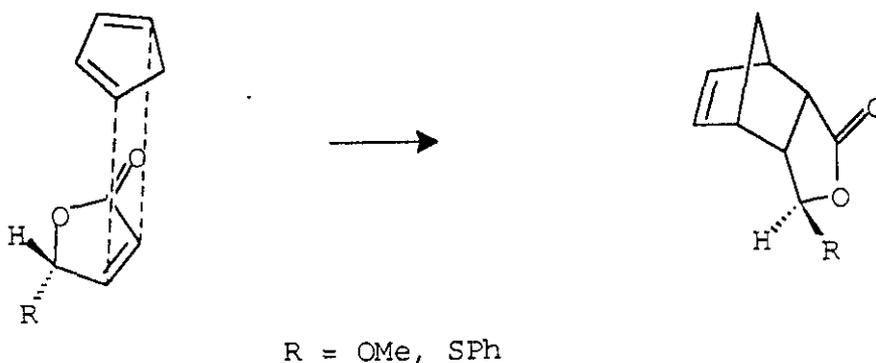


Fariña y col⁹³ estudiaron también el comportamiento de la 3-metil-5-etoxi-2(5*H*)-furanona con 1,3-butadieno y 1-metoxi-1,3-butadieno, comprobando que la presencia de un

sustituyente metilo en la posición 3 disminuye la actividad de la furanona como filodieno y la regioselectividad del proceso. Así, la cicloadición al *cis*-1-metoxi-1,3-butadieno conduce a una mezcla de cuatro regio- y estereo-isómeros.

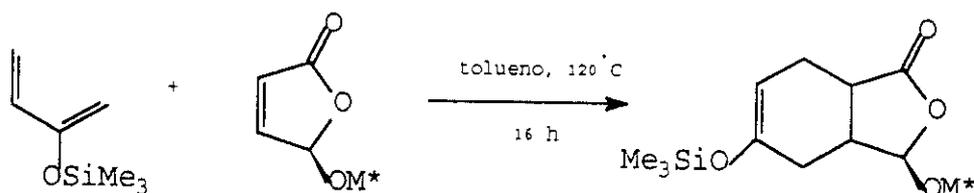


En cuanto a la estereoquímica de la cicloadición a furanonas, Fariña y col.⁹⁴ estudiaron con detalle la reacción Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona, demostrando que la cicloadición transcurría mediante una aproximación de la metoxifuranona en *endo* por la cara menos impedida, situándose el grupo metoxilo, más voluminoso, hacia el exterior. La cicloadición transcurría en este caso con una gran selectividad diastereofacial. Recientemente, se ha logrado también demostrar^{94b} que la adición de la 5-(feniltio)-2(5*H*)-furanona al ciclopentadieno transcurre de forma análoga dando lugar a un único aducto de estructura semejante al anterior.



Actualmente existe un gran interés en el uso de filodienos quirales en las cicloadiciones de Diels-Alder y, en especial, destacaremos los estudios que se han realizado con algunas α,β butenolidas⁹⁵, que son sintones adecuados para la preparación de productos naturales. En estos trabajos se demuestra asimismo que la cicloadición con ciclopentadieno y con dienos acíclicos ricos en electrones, transcurre con una excelente selectividad *endo* y diastereofacial.

Feringa y col⁹⁶ consiguen también un excelente control estereoquímico en la adición de algunos dienos a la 5-(1-mentiloxi)-2(5*H*)-furanona. Así, por ejemplo, en la adición al 2-metoxi-1,3-butadieno se forma un solo isómero, resultante de una adición de tipo *endo* y con una gran selectividad diastereofacial.



Con el fin de confirmar la viabilidad de la estrategia propuesta anteriormente, se han llevado a cabo un estudio de la reacción de Diels-Alder entre dienos diferentemente sustituidos y las 2(5*H*)-furanonas **2**, **6**, **13** y **14**, que en la posición 5 poseen diferentes sutituyentes con azufre (SEt, SPh, SO₂Et, SO₂Ph).

1. CICLOADICIONES CON 2,3-DIMETIL-1,3-BUTADIENO.

En primer lugar empleamos el 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**41**), ya que al ser un dieno simétrico no presenta problemas de regioquímica, y podría servir como un modelo inicial sencillo para la construcción del sistema tetracíclico de las antracliclinonas.

Los ensayos de adición de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**41**) a las furanonas **2**, **6**, **13** y **14**, se llevaron a cabo a reflujo de xileno y utilizando en todos los casos exceso de dieno.

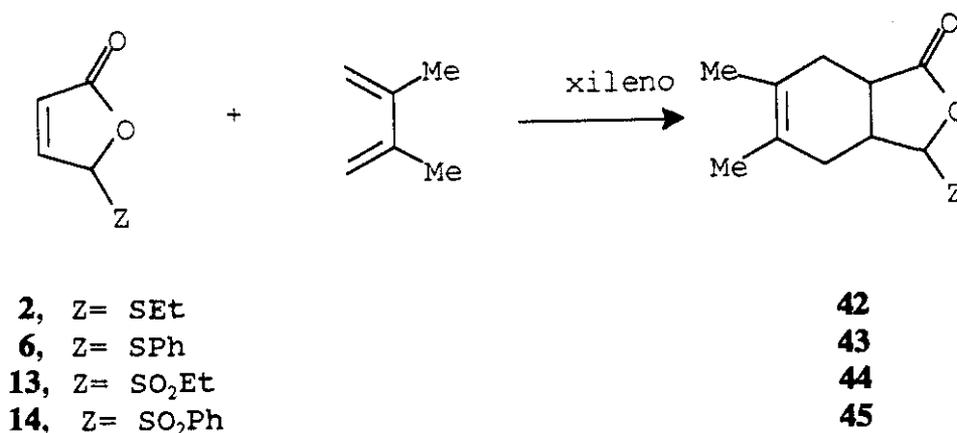


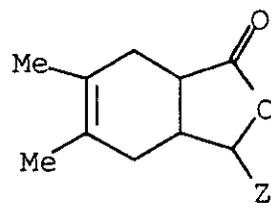
Tabla 9. Datos experimentales de la obtención de aductos de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (41)

Furanona	Disolv.	Temp (°C)	Tiempo	Rend (%)	Aducto
2	xileno	138	8 d	75	42
6	xileno	138	8 d	80	43
13	xileno	138	32 h	85	44
14	xileno	138	4 d	96	45

La adición del 2,3-dimetil-1,3-butadieno (41) a las furanonas **2** y **6** es completa al cabo de 8 días, conduciendo a los respectivos aductos **42** y **43**, con buen rendimiento. Sin embargo, la cicloadición a las furanonas **13** y **14**, las cuales poseen un grupo etilsulfonilo o fenilsulfonilo en posición 5, conduce en solo 32 h y 96 h, respectivamente, a los aductos **44** y **45**, con rendimientos excelentes. Como se observa, al sustituir el sustituyente RS en posición 5 por un grupo RSO₂, más electroattractor, aumenta la velocidad de reacción.

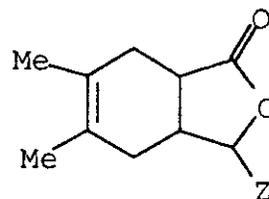
La asignación de las estructuras se ha llevado a cabo en base a sus datos analíticos y espectroscópicos, que se resumen en las tablas 10 y 11. Entre los datos más característicos de estos aductos puede destacarse la señal correspondiente al protón H-3 que resuena entre 4,70 y 5,56 ppm como doblete. A campo más alto aparecen los protones del puente H-3a y H-7a y, por último, los dos metilenos de los carbonos 4 y 7.

Tabla 10. Datos de ¹H-RMN de los aductos de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**41**) (δ en ppm, J en Hz)



Comp.	Z	H-3	H-3a	H-4	H-7	H-7a	J _{3,3a}	J _{3a,4}
42	SEt	5,56(d)	2,79-2,70	2,03(d)	2,47(d) 2,31-2,22	2,89-2,83	4,6	--
43	SPh	5,40(d)	2,74-2,65	2,09-1,96 (1H)	2,34-2,21 (3H)	2,94-2,87	3,8	--
44	SO ₂ Et	4,74(d)	3,35-3,27	2,01 (dd,1H)	2,40-2,29 (3H)	3,26-3,18	2,1	5,4
45	SO ₂ Ph	4,70(d)	3,48-3,40	2,02 (dd,1H)	2,40-2,23 (3H)	3,24-3,17	2,3	5,5

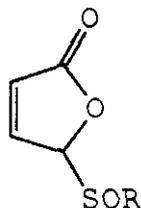
Tabla 11. Datos de ^{13}C -RMN de los aductos de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**41**) de estructura (δ en ppm)



Comp	Z	C-1	C-3	C-3a	C-4, C-7	C-5, C-6	C-7a
42	SEt	178,8	90,0	41,1#	29,3, 28,7	124,7, 124,6	38,7#
43	SPh	177,9	90,9	39,6#	31,8, 28,9	125,1, 124,1	38,3#
45	SO ₂ Ph	177,3	94,8	33,3	33,6, 29,5	126,7, 124,9	37,9

#Estas asignaciones pueden intercambiarse

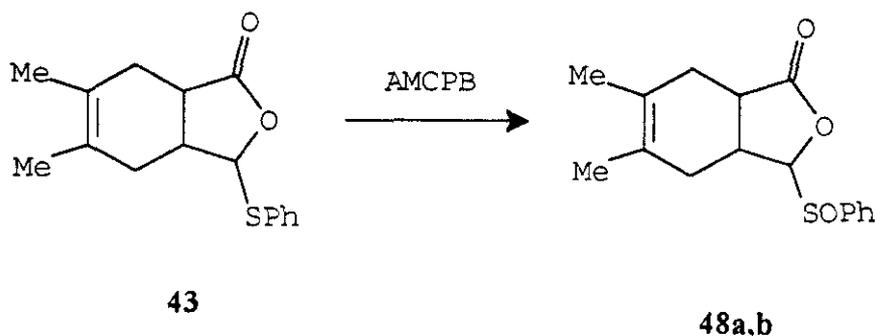
Comparando los datos de estos cuatro aductos, se observa que el grupo sulfonilo apantalla el protón en α (H-3) y desapantalla el protón en β (H-3a) y el protón H-7a.



46, R= Et

47, R= Ph

Las reacciones de Diels-Alder con la 5-etilsulfinil- y 5-fenilsulfinil-2(5H)-furanona (46 y 47) como filodienos no se han ensayado, ya que resultados recientes de nuestro laboratorio⁵⁸ indicaban que dichas furanonas con el grupo SOR en posición 5 eran poco estables térmicamente. Es de destacar, sin embargo, que los aductos esperados de estas reacciones pueden obtenerse indirectamente por oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico de los aductos Diels-Alder análogos, con el grupo SR.



43

48a,b

De esta manera se ha sintetizado, por ejemplo, la 3-fenilsulfinil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (48), por reacción del aducto 43 con la cantidad estequiométrica de ácido *m*-cloroperbenzoico, en cloruro de metileno a baja temperatura. Como se deduce del espectro de ¹H-RMN del producto bruto de reacción se ha formado una mezcla de dos diastereoisómeros 48a y 48b, en proporción 3:2. En el espectro IR aparece la banda característica del grupo sulfóxido. El pico base del espectro de masas es 165 (M-SOPh).

2. CICLOADICIONES DE 2(5H)-FURANONAS CON 1-METOXI-1,3-BUTADIENO

En segundo lugar se ha realizado un estudio con un dieno asimétrico como el 1-metoxi-1,3-butadieno (49). Con ello se intentaba comprobar si, en presencia de un

sustituyente donador de electrones, aumentaba la reactividad y se lograba la regioselectividad esperada.

Mediante la teoría de los *orbitales moleculares frontera*, normalmente se puede predecir la regioquímica de las cicloadiciones Diels-Alder, sobre todo con dienos monosustituídos ricos en electrones y filodienos deficientes en electrones, como es nuestro caso. También debido al intenso trabajo realizado en el estudio de la reacción de Diels-Alder, se conoce de manera empírica la regioquímica de estos tipos de cicloadición⁹⁷.

La reacción de cicloadición de las furanonas **2**, **6** y **14** con 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**) se llevó a cabo con exceso de dieno, en un disolvente inerte, obteniéndose los correspondientes aductos Diels-Alder con buenos rendimientos. Las condiciones empleadas y los resultados obtenidos se resumen en la tabla 12.

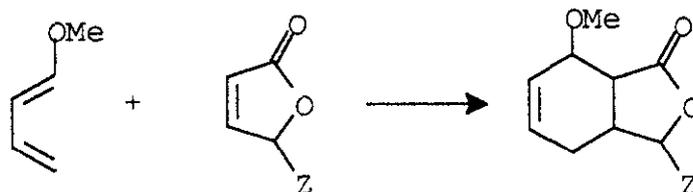


Tabla 12. Datos experimentales de la obtención de aductos con 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**)

Furanona	Disolv.	T (°C)	Tiempo	Rend. (%)	Aducto(%)
2	tolueno	140#	10 d	52	50
6	tolueno	140#	5 d	97	51a 35 51b 58
6	xileno	138	10 d	75	51a 25 51b 47
14	tolueno	110	15 d	94	52a + 52b

En autoclave

La reacción del 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**) con la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**2**) se llevó a cabo en autoclave a 140°C durante 10 días, obteniéndose un sólo aducto regioisómero con un 52% de rendimiento.



50

La regioquímica de este aducto (**50**) se ha determinado mediante su espectro de ^1H -RMN. Así, el protón H-7a, unido al carbono en α respecto al grupo carbonilo, resuena a δ 3,11 ppm y se encuentra acoplado con el protón H-7, unido al carbono que soporta el grupo metoxilo. En efecto, cuando se irradia el protón H-7 (δ 4,10 ppm), se afecta la señal del protón H-7a, mientras que la señal correspondiente al protón H-3a no se altera. Por otra parte, el protón H-3a resuena a δ 2,50-2,65 ppm con una constante de acoplamiento con H-3 de $J=9,3$ Hz. Todo ello nos permite asignar de forma inequívoca la regioquímica **50** al aducto obtenido, excluyendo la formación del otro posible regioisómero. Este resultado está de acuerdo con las predicciones teóricas y con los resultados experimentales en casos referibles, que indican que el extremo más nucleófilo del dieno se une al carbono más deficiente en electrones (C en β) del sistema enónico. Aunque su estereoquímica no se puede establecer de forma inequívoca a partir de los datos de RMN, de acuerdo con los antecedentes existentes sobre casos similares, hemos supuesto que la formación estereoselectiva de este aducto procede de una cicloadición a través de un estado de transición *endo*, en el que la furanona se aproxima por su cara menos impedida.

La reacción del 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**) con la 5-feniltio-2(5*H*)-furanona (**6**) se ha realizado en un autoclave a 140 °C (utilizando tolueno como disolvente) durante 5 días y también a reflujo de xileno, a la presión atmosférica, durante 10 días. En ambos casos se obtuvo una mezcla de los diastereoisómeros **51a** y **51b**, que tienen la misma regioquímica. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice, utilizando éter de petróleo-acetato de etilo (8:1) como eluyente.

En ambos diastereoisómeros (**51a** y **51b**) se observa como banda más característica en el IR la del grupo carbonilo lactónico hacia 1780 cm^{-1} . A partir de los datos del espectro de ^1H -RMN de los dos productos se deduce una regioquímica análoga a la del aducto **50**. La principal diferencia entre los espectros de ambos productos es la constante de acoplamiento entre los protones 3 y 3a, que indica una diferente configuración del carbono 3. Aunque a partir de los datos de RMN no se puede establecer de forma inequívoca la estereoquímica de ambos aductos, de acuerdo con los antecedentes existentes en casos similares, admitimos que ambos proceden de una cicloadición *endo* y que son epímeros en C-3, lo que significaría que en este caso existe una escasa selectividad diastereofacial.

La reacción de la sulfona **14** con 1-metoxi-1,3-butadieno, a reflujo de tolueno durante 15 días, dió lugar a una mezcla de diastereoisómeros **52a** y **52b** con un rendimiento del 94%. Los dos isómeros se obtuvieron en proporción 10:1, determinada por integración en el espectro de RMN de las señales correspondientes al protón H-3 de cada isómero, en la mezcla. Los espectros de ^1H -RMN de los dos productos muestran que ambos poseen la misma regioquímica.

Los datos de RMN de protón de estos aductos en la tabla 13 muestran que todos los aductos obtenidos con el 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**) tienen la misma regioquímica. Comparando los datos de los diferentes aductos de esta tabla puede observarse que el grupo sulfonilo apantalla al protón H-3 y desapantalla al protón H-3a.

Finalmente hay que indicar que también en este caso es posible sintetizar los aductos que poseen un grupo SOR en posición 3 por oxidación del grupo S_{Et} de los correspondientes aductos de tipo **50** con la cantidad estequiométrica de ácido *m*-cloroperbenzoico. Así, la oxidación de **50a** da lugar a la mezcla de los sulfóxidos diastereoisómeros **53a** y **53b**. La asignación estructural de ambos compuestos se ha realizado en base a sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e IR. En ambos aductos aparece, en su espectro IR, la banda característica de grupo sulfóxido a 1095 cm^{-1} .

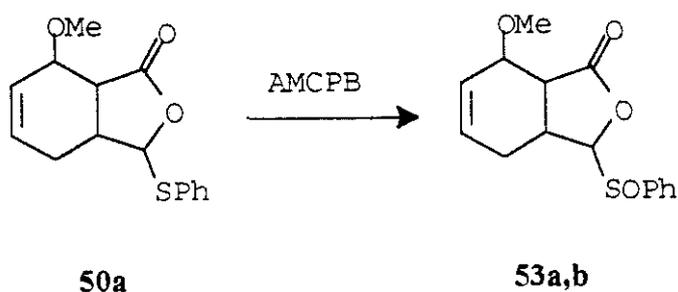
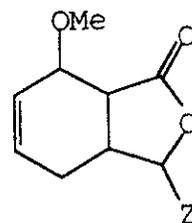
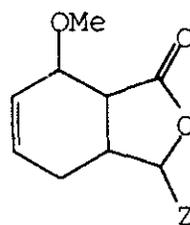


Tabla 13. Datos de ^1H -RMN de los aductos de
1-metoxi-1,3-butadieno (**49**) de estructura
(δ en ppm, J en Hz)



Comp.	Z	H-3	H-3a	H-4	H-7	H-7a	$J_{3,3a}$	$J_{3a,7a}$	$J_{7,7a}$	$J_{6,7}$
50	SEt	5,35(d)	2,65- 2,50	2,44- 2,16	4,10	3,11	9,7	--	--	--
51a	SPh	5,46(d)	2,80- 2,71	2,54- 2,44	4,04	3,10	1,9	8,1	2,1	2,1
51b	SPh	5,53(d)	2,60-2,28		4,09	2,78	10,0	9,3	5,3	5,2
52a	SO ₂ Ph	4,97(d)	3,41- 3,30	2,72- 2,47	4,13	2,95	8,2	10,3	4,7	5,5
52b	SO ₂ Ph	4,80(d)	3,41- 3,30	2,72- 2,47	4,02	2,95	--	--	--	--

Tabla 14. Datos de ^{13}C -RMN de los aductos de
1-metoxi-1,3-butadieno de estructura
(δ en ppm)

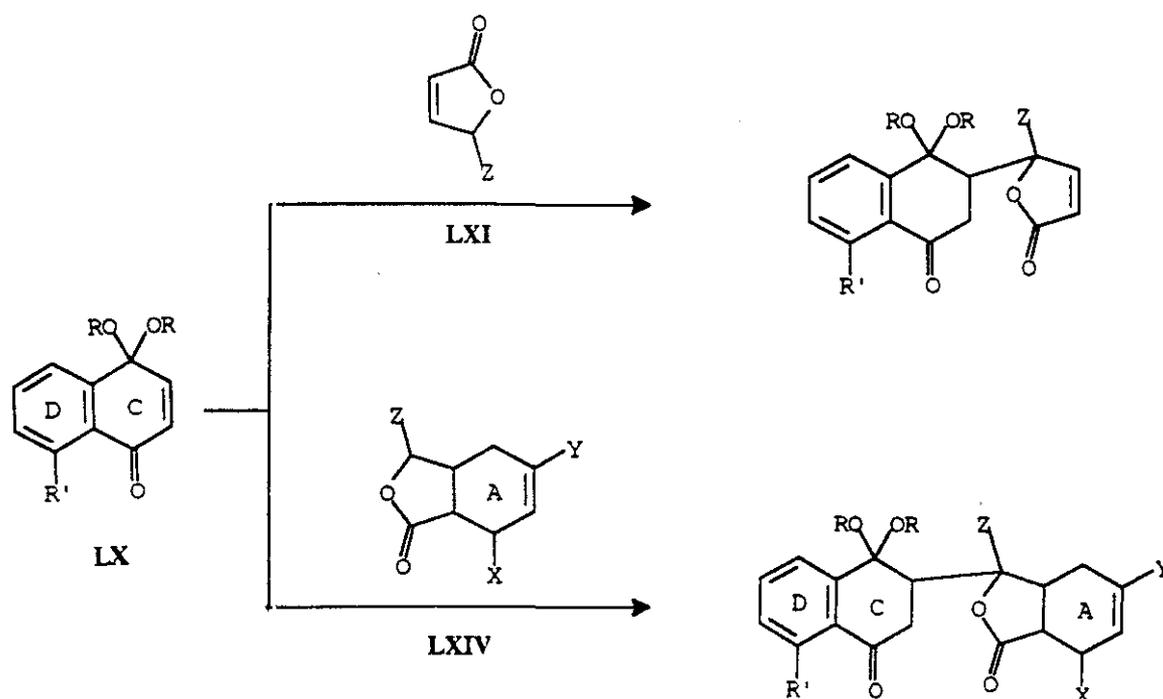


Comp.	Z	C-1	C-3	C-3a	C-4	C-5, C-6	C-7	C-7a
50	SEt	174,2	111,2	37,6	22,9	130,5, 126,3	58,1	44,8
51a	SPh	175,5	91,0	37,0	25,3	128,5, 127,7	56,5	44,2
51b	SPh	174,9	92,3	36,7	23,2	128,2, 125,5	57,0	44,4
52a	SO ₂ Ph	173,1	95,1	31,2	25,1	130,9, 134,6	56,7	44,1

CAPITULO IV

ADICIONES DE MICHAEL A MONOACETALES DE NAFTOQUINONA

Como se ha mencionado en la introducción de esta Memoria, el objetivo principal de nuestro trabajo consiste en el desarrollo de nuevas vías de síntesis regioselectivas dirigidas a la preparación de antraciclinoas. En los dos esquemas retrosintéticos propuestos (Rutas I y II, págs. 25 y 26), una de las etapas clave consiste en una adición de Michael utilizando como aceptor un acetal de naftoquinona LX, que aportaría los anillos CD de la antraciclinoas. Como nucleófilo se podría utilizar un carbanión, derivado de una 2(5*H*)-furanona LXI (Z = SEt, SPh, SO₂Et, SO₂Ph) o de un aducto de Diels-Alder del tipo LXIV (Z = SPh, SO₂Ph).

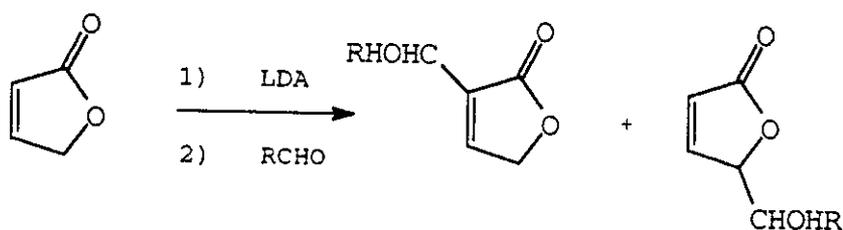


La adición de carbaniones a aceptores de Michael es uno de los métodos más utilizados, en síntesis orgánica, para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono⁹⁸.

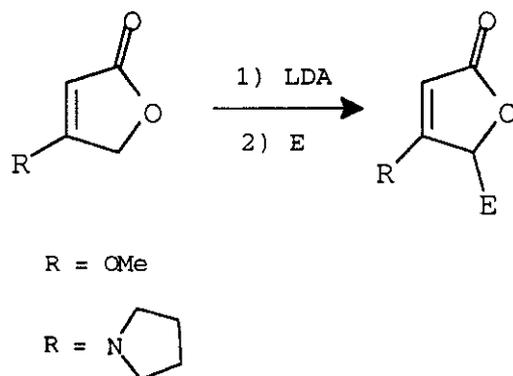
Los carbaniones alílicos, en sistemas conjugados enónicos como los de las 2-(5*H*)-furanonas, pueden generarse por metalación con bases fuertes como dietilamiduro de litio, diisopropilamiduro de litio etc, con alquil o fenil metales como *n*-butil-litio, *tert*-butil-litio, fenil-litio etc, siendo los disolventes más utilizados el éter etílico o el tetrahidrofurano. Aunque es menos común, también pueden generarse con hidruros y alcóxidos de sodio y potasio⁹⁹.

El diisopropilamiduro de litio (LDA)¹⁰⁰ a -78°C en tetrahidrofurano es el reactivo más usado en la formación de las especies metaladas de las 2(5*H*)-furanonas. También se ha descrito la utilización de otras bases del tipo de hidróxido sódico¹⁰¹, carbonato potásico¹⁰² y fluoruro potásico⁵ en sistemas de dos fases, utilizando un catalizador de transferencia de fase.

La facilidad de generación del anión en el sistema alílico depende de la sustitución existente en el anillo de furanona. De esta forma la 2(5*H*)-furanona se desprotona con LDA a -78°C y reacciona con aldehídos para dar lugar a una mezcla de 3- y 5-hidroxi-2(5*H*)-furanonas¹⁰³. Sin embargo, en estas condiciones la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona (1) no se desprotona, debido a la menor acidez del protón en la posición 5 del anillo. Este hecho está de acuerdo con algunos ejemplos descritos en la bibliografía donde los compuestos con oxígeno en forma de éteres se comportan como menos ácidos que los hidrocarburos correspondientes¹⁰⁴.

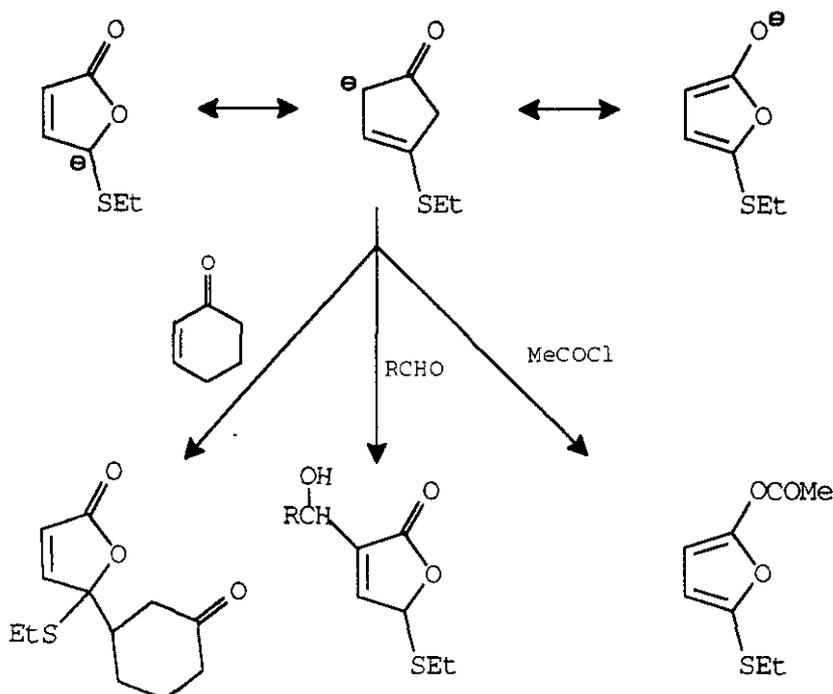


Los sustituyentes electrodonadores, como metoxilo y pirrolidinilo, en la posición C-4 del anillo de 2(5*H*)-furanona, facilitan la generación del anión y por reacción con electrófilos, conducen de forma regioselectiva a derivados sustituidos en C-5^{105,106,107,108}.



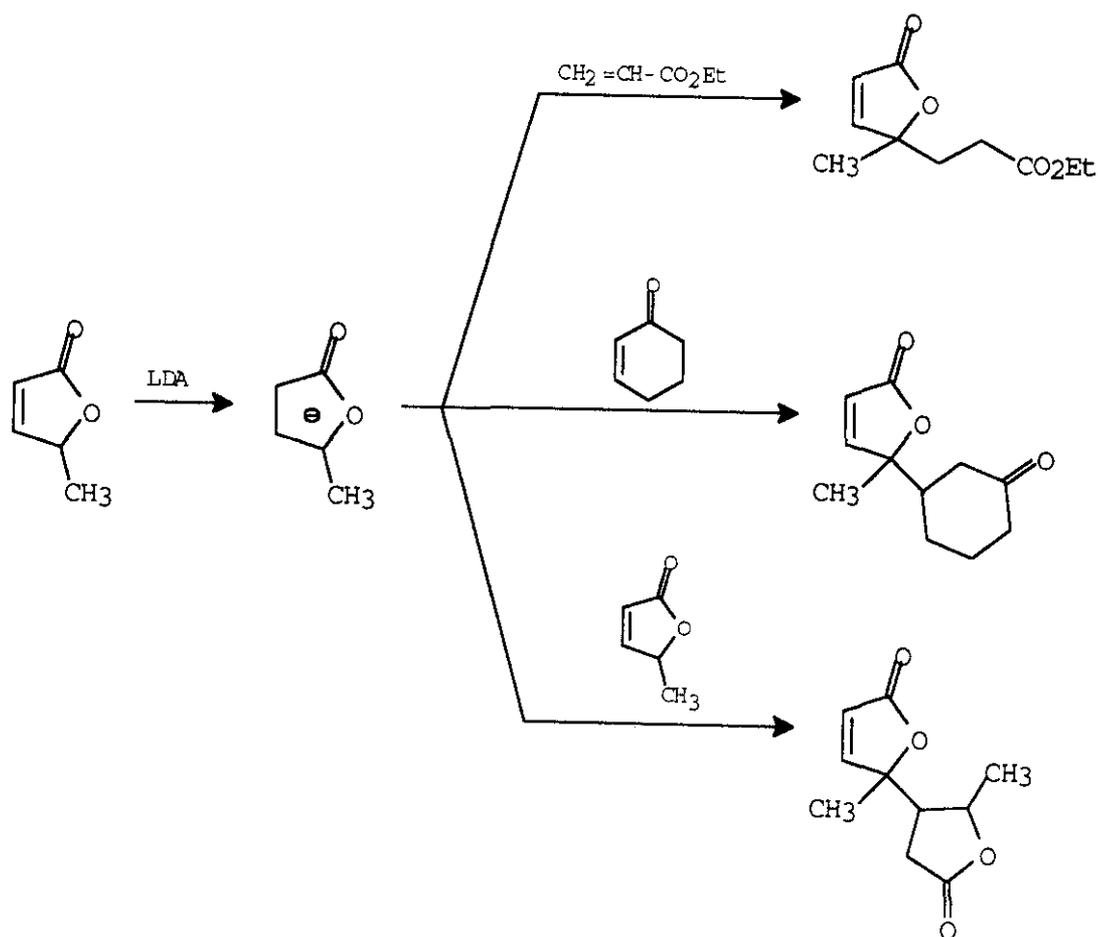
La acidez del hidrógeno unido a átomos de carbono aumenta con la introducción en posición α de grupos que contengan azufre. Este efecto ha sido objeto de numerosas especulaciones¹⁰⁹. El α -tiocarbanión está más estabilizado que el α -oxicarbanión correspondiente, a pesar de la menor electronegatividad del átomo de azufre (2,5) comparada con la del oxígeno (3,5). Wolfe y col¹¹⁰. demostraron que los orbitales 3d del átomo de azufre intervienen de manera muy significativa en la estabilización de carbaniones en α respecto a un grupo sulfuro.

El aumento de acidez de los hidrógenos en la posición 5 del anillo de 2(5*H*)-furanona por la introducción de grupos que contengan azufre ha sido puesto de manifiesto por Fariña y col¹¹¹. En efecto, la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**2**) se desprotona fácilmente con LDA a -78 °C o en condiciones de transferencia de fase a temperatura ambiente, mientras que el correspondiente 5-alcoxiderivado **1** no se desprotona en estas mismas condiciones. El anión generado actúa como un anión tridentado, pues es un híbrido de resonancia entre las formas canónicas **A**, **B** y **C**, debido a la posibilidad de deslocalizar la carga negativa a través del doble enlace C=C y del grupo carbonilo.

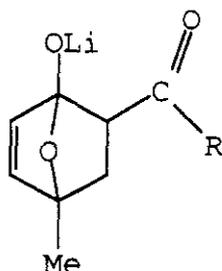


Dependiendo de la naturaleza del electrófilo, la reacción tiene lugar en la posición 3 ó 5, o sobre el oxígeno en C-2, y esta diferencia de comportamiento se ha interpretado porque estas posiciones presentan diferente carácter de dureza y blandura¹¹². La reacción con aceptores de Michael, como ciclohexenona, acrilato de metilo o la propia furanona de partida **2**, tiene lugar sobre la posición 5 en todos los casos, no observándose reacción en las otras dos posiciones.

Kraus¹¹³ estudia la adición del enolato de litio de la 5-metil-2(5*H*)-furanona a diversos aceptores de Michael, ocurriendo en todos los casos en la posición γ .



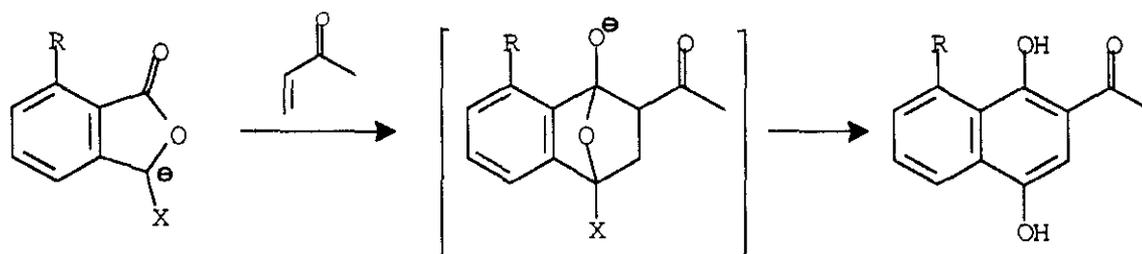
Propone dos posibles mecanismos que explicarían el curso de la reacción, una adición reversible en la posición α seguida de adición en γ y la formación de un aducto bicíclico intermedio que evolucionaría para dar el aducto sustituido en la posición 5.



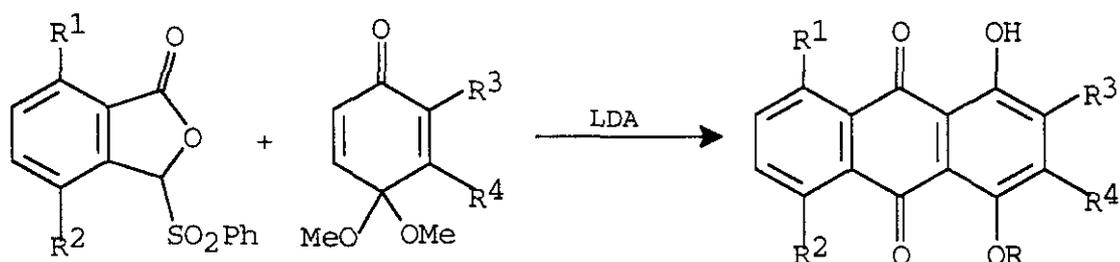
Los grupos sulfinilo y sulfonilo tienen una parte de la carga positiva en el átomo de azufre central y por lo tanto se comportan como grupos electroattractores. La magnitud de este efecto en cada uno de los dos grupos se puede comparar por los valores de pK_a de diferentes ácidos benzoicos sustituidos por estos grupos. Por los datos experimentales obtenidos, se observa que el grupo sulfonilo es más electroattractor que el grupo sulfinilo y por lo tanto estabilizará mejor la carga negativa en un carbono en posición α ¹².

Los factores principales que controlan la regioselectividad de una adición nucleófila a un aceptor de Michael son estéricos¹¹⁴ y electrónicos¹¹⁵. Controlando las condiciones de reacción, los productos de adición 1,2, favorecidos cinéticamente, pueden evolucionar a los productos de adición 1,4 termodinámicamente más favorecidos¹¹⁶.

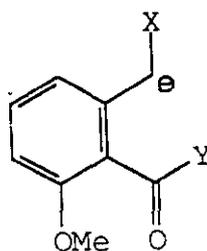
En la bibliografía¹¹⁷ se encuentra descrita la formación de anillos carbocíclicos derivados de 1,4-dihidroxinaftaleno por reacción de adición de Michael con derivados organolíticos de ftalidas a cetonas o ésteres α,β -insaturados y ciclación inducida por bases. Por oxidación de estos derivados de naftaleno se obtienen quinonas con una regioquímica definida, a diferencia de la acilación de Friedel y Crafts¹¹⁸ en la que pueden producirse mezcla de isómeros.



De la misma forma, Russell y col¹¹⁹. preparan 9,10-antraquinonas dioxigenadas en las posiciones 1 y 4. Este es el primer trabajo en el que se aislan los aductos de Michael intermedios, los cuales son los principales productos secundarios de la reacción y su presencia demuestra el mecanismo propuesto por estos autores, que se menciona posteriormente en este capítulo.

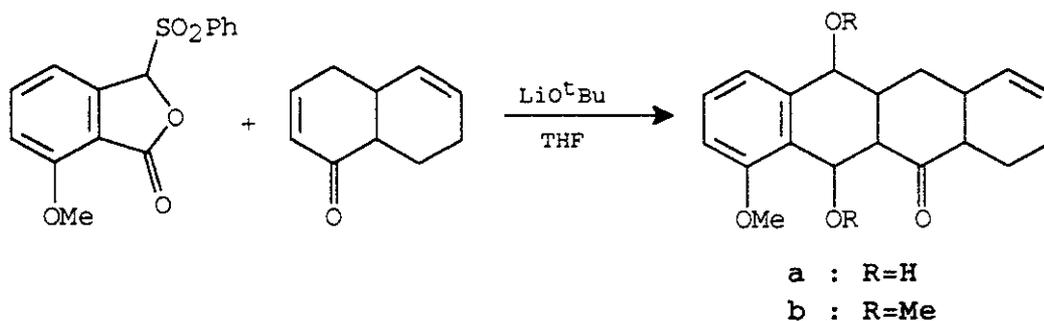


Esta estrategia se ha usado en la síntesis de antracilinas¹²⁰ por numerosos autores, utilizando diferentes equivalentes sintéticos del tipo **A** y diferentes tipos de bases, como LDA¹²¹, LDA-HMPA¹²², t-BuOK-DMSO²⁶ y t-BuOLi²⁷.



A

Así, como se mencionó en la introducción de esta memoria, Hauser, utiliza una fenilsulfonilftalida y como base t-BuOLi¹²³.

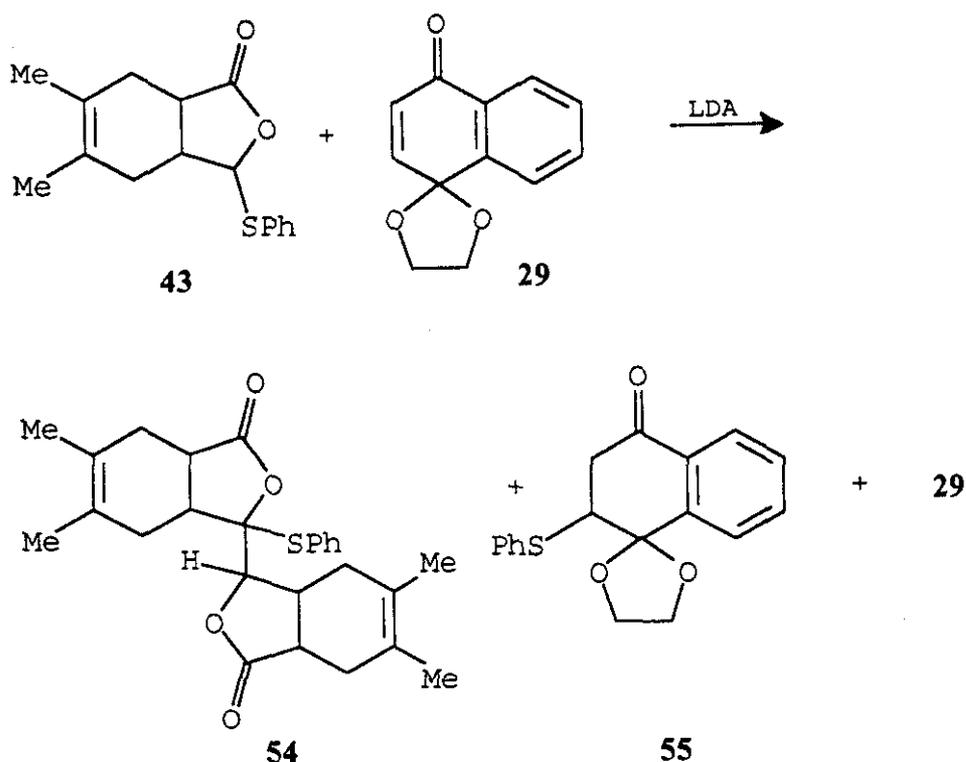


En esta Memoria hemos estudiado con detalle las adiciones de Michael a monoacetales de naftoquinona **LX** de diferentes 5-etil- y 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas **LXI** ($Z = \text{SEt}, \text{SPh}$) diferentemente sustituidas, de los sulfonil derivados análogos **LXI** ($Z = \text{SO}_2\text{Et}, \text{SO}_2\text{Ph}$) y de los aductos Diels-Alder correspondientes **LXII**.

1. ENSAYOS CON ADUCTOS DIELS-ALDER DE 5-FENILTIO- Y 5-FENILSULFONIL-2(5*H*)-FURANONAS

En primer lugar se ensayaron las adiciones de Michael al monoacetal **29** de los aductos Diels-Alder **43** y **45**, obtenidos por cicloadiciones con 2,3-dimetil-1,3-butadieno. La reactividad exhibida nos serviría como modelo para adiciones posteriores con aductos Diels-Alder más funcionalizados. La generación de los aniones se llevó a cabo utilizando LDA como base, en diferentes concentraciones, a -78°C y las reacciones con los acetales se ensayaron en diversas condiciones de temperatura y tiempo. En ninguno de los casos se detectó por $^1\text{H-RMN}$ la aparición de los productos correspondientes a la adición de Michael, ni la existencia de productos tetracíclicos que podrían formarse en una posterior ciclación.

Como ejemplo de una de las reacciones estudiadas, se describen a continuación los resultados del ensayo de reacción de la isobenzofuranona **43** con el monoacetal **29**, en presencia de tres equivalentes de LDA. Mediante estudios por $^1\text{H-RMN}$ se pudo comprobar en el producto de reacción la desaparición gradual de la isobenzofuranona de partida, la formación de los compuestos **54** y **55**, y la presencia de monoacetal de partida recuperado.

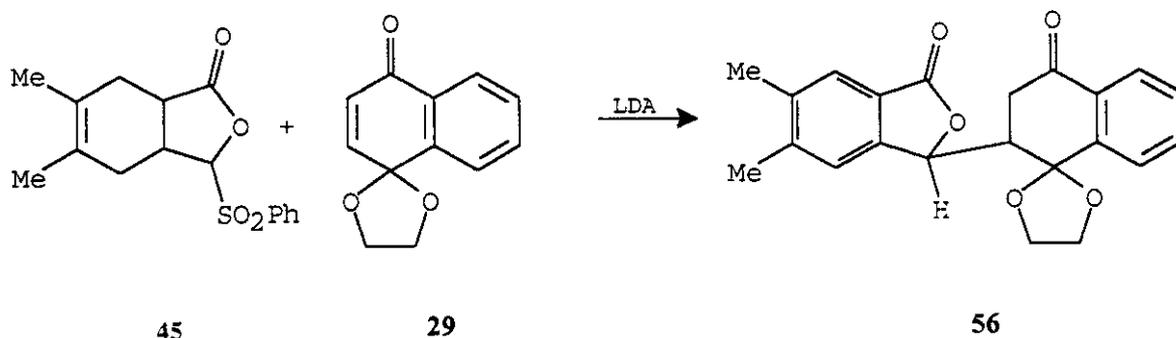


La estructura de **54** se dedujo basándose en su espectro IR, en el que solamente se observa una banda carbonílica de tipo lactónico a 1775 cm^{-1} , y en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ en el que sólo se observa la existencia de 5 protones aromáticos, correspondientes a un grupo SPh, un protón a δ 5,10 ppm asignado a H-3' y una señal a δ 1,62 ppm correspondiente a los cuatro metilos. Respecto al producto **55**, se observa en el espectro de $^1\text{H-RMN}$, además de nueve protones aromáticos y cuatro protones del grupo etilendioxi, la existencia de un sistema ABX a δ 3,90, 3,15 y 3,06 ppm, correspondiente al protón H-3 y los protones metilénicos en C-2, respectivamente.

El primero de los productos se obtendría en una sustitución nucleófila del anión de **43** sobre otra molécula del mismo producto y el anión tienolato generado se adionaría sobre el doble enlace conjugado del monoacetal, obteniéndose **55**.

También se intentó la adición de Michael entre el fenilsulfonilderivado **45** y el monoacetal **29**. Cuando se realizó la reacción con 1 equivalente de LDA, sólo se observó por $^1\text{H-RMN}$ la descomposición de la isobenzofuranona **45**, con formación de una mezcla

compleja de productos y recuperación del monoacetal de partida inalterado. Los ensayos realizados utilizando LDA, pero en presencia de HMPA (formación de un posible complejo¹²⁴), solamente condujeron a la recuperación de los productos de partida inalterados. Finalmente, cuando se utilizaron 3 equivalentes de LDA, se detectó la formación del producto **56** en pequeña proporción (12%) y la presencia de monoacetal de partida sin reaccionar. La asignación de la estructura de **56** se llevó a cabo por los espectros IR, de ¹H-RMN y de masas. En el espectro de masas aparece el pico molecular 364 y el pico base es 303 [M⁺-(OCH₂)₂]. En el espectro de ¹H-RMN, además de las señales correspondientes a seis protones aromáticos, aparece a δ 5,37 ppm el protón H-3 acoplado con H-3' (δ 3,37 ppm) y uno de los protones H-2'.

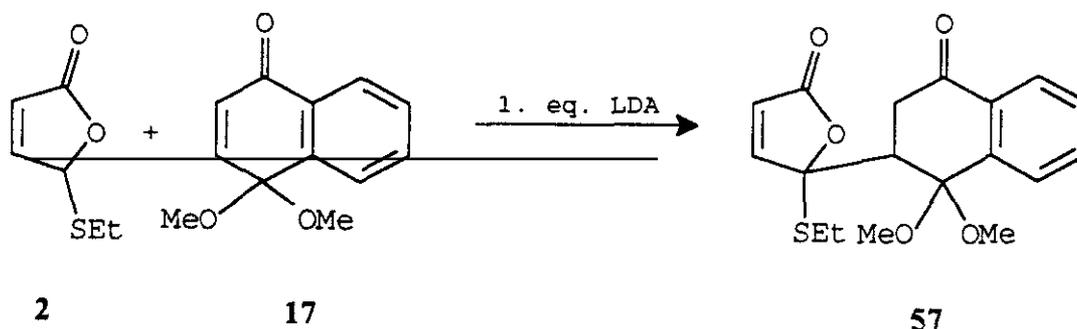


El mecanismo de formación del producto **56** puede transcurrir por una eliminación de PhSO₂H, una transposición del doble enlace formado, aromatización y posterior adición de Michael al monoacetal **29**.

2. ADICIONES DE 5-ETILTIO- Y 5-FENILTIO-2(5H)-FURANONAS

En vista de los resultados negativos anteriores, se ensayaron las adiciones de Michael de las furanonas **2** y **6** a diferentes monoacetales de naftoquinona.

La reacción de la furanona **2** con el monoacetal **17** se llevó a cabo con un equivalente de LDA como base a -78°C y, al cabo de 8 h, se obtuvo como único producto el aducto esperado **57**, con un 78% de rendimiento.



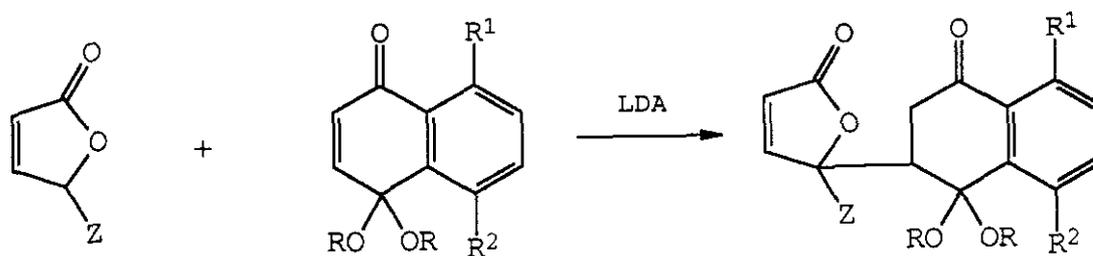
La asignación estructural de **57** se realizó en base a los datos espectroscópicos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, EM y análisis elemental. Así, en el espectro de ^1H -RMN del aducto **57**, además de las señales correspondientes a los protones aromáticos y a los protones enónicos H-3 y H-4, a δ 2,99, 3,16 y 3,36 ppm aparece un sistema ABX, correspondiente al protón H-2' y a los dos protones metilénicos en 3. También aparecen las señales de los dos metoxilos acetálicos a δ 3,44 y 2,79 ppm y las del grupo etilo. En el espectro de ^{13}C -RMN destacan las señales de los dos carbonos carbonílicos a δ 195,4 (C-4') y 175,0 (C-2) ppm, el carbono cuaternario acetálico C-1' a δ 103,0 ppm, el carbono cuaternario C-5 a δ 94,4 ppm, a δ 46,6 ppm el C-2' y a 38,1 ppm el carbono metilénico C-3'. En el espectro IR destacan la presencia de dos bandas correspondientes a los dos grupos C=O, a 1780 (lactónico) y a 1680 cm^{-1} (aromático).

También se realizó la reacción entre la furanona **2** y el monoacetal **29**, utilizando LDA (1 equivalente) como base, a -78°C de temperatura. En sólo 1 h de reacción, se obtuvo el aducto de Michael **58** con un 90% de rendimiento. La elucidación estructural se llevó a cabo por los datos espectroscópicos y el análisis elemental.

Se han estudiado asimismo las adiciones de Michael de la 5-feniltio-2(5H)-furanona (**6**) a diferentes monoacetales utilizando LDA como base. Las condiciones experimentales y los resultados obtenidos se resumen en la tabla 15.

En ninguno de los casos se observó la existencia de los derivados antraquinónicos que resultarían de una posterior ciclación de los aductos de Michael.

La velocidad de reacción es más alta con los etilenacetales que con los acetales dimetilicos, como puede observarse comparando el tiempo de reacción y la temperatura en la tabla 15.



2. Z=SEt

6. Z=SPh

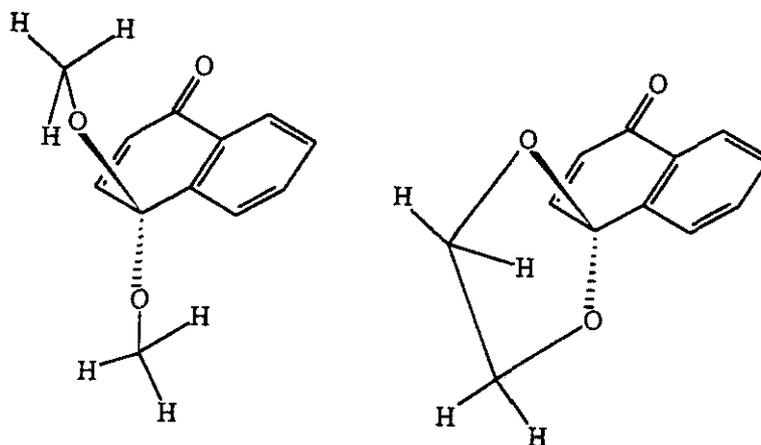
17. R=Me, R¹=R²=H29. R=-CH₂-, R¹=R²=H32. R=-CH₂-, R¹=H, R²=OMe33. R=Me, R¹=OMe, R²=H34. R=-CH₂-, R¹=OMe, R²=H

57-63

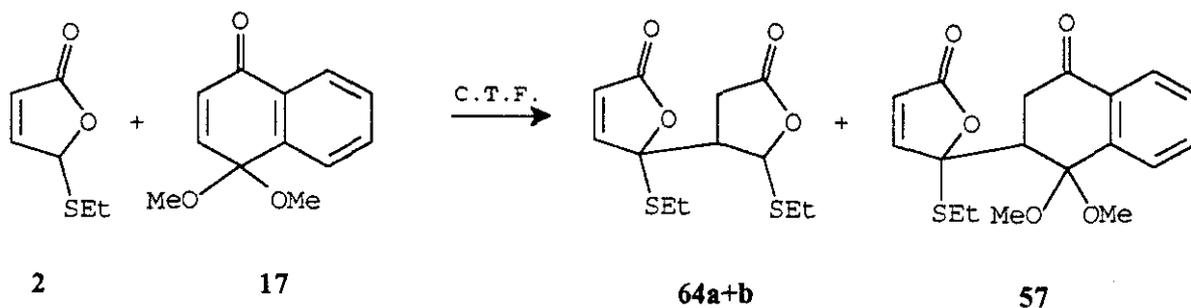
Tabla 15. Datos experimentales de la formación de aductos de Michael de estructura 57-63

furanona	acetal	temp(°C)	tiempo(h)	aducto	rend(%)
2	17	-78	8	57	78
2	29	-78	1	58	90
6	17	-22	60	59	72
6	29	-78	0,25	60	95
6	32	-25	18	61	80
6	33	-7	32	62	70
6	34	-78	7	63	90

La estructura espacial en estos dos tipos de monoacetales es análoga, con el grupo acetálico en un plano perpendicular al del anillo naftalénico, pero el agrupamiento del acetal metílico es más voluminoso que el del etilénico, por lo que el ataque nucleófilo del anión está más impedido en el primero.

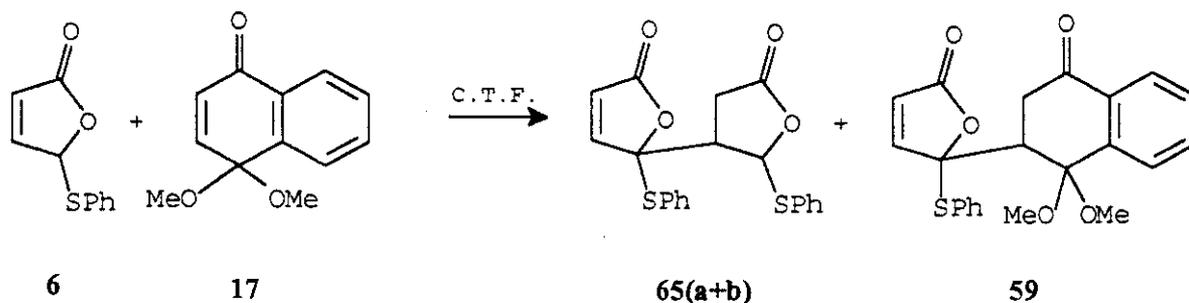


La reacción de la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**2**) y el monoacetal **17** se ha ensayado también en condiciones de transferencia de fase. La reacción se lleva a cabo utilizando acetonitrilo como disolvente, carbonato potásico como base y cloruro de trietilbencilamonio como catalizador de transferencia de fase, a temperatura ambiente durante 12 h. Después de separar la mezcla de reacción por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice, se obtuvo con un 62% de rendimiento el aducto **64** de la furanona **2** consigo misma (como mezcla de diastereoisómeros **64a** y **64b**) y el aducto de Michael **57** (33%). La asignación estructural de **64a** y **64b** se realizó por comparación de los datos de ^1H -RMN con los de la bibliografía¹¹¹.



La obtención, como producto mayoritario, de los aductos **64a** y **64b**, en los que la propia 2(*5H*)-furanona actúa como aceptor de Michael, indica que las 2(*5H*)-furanonas son mejores aceptores que los monoacetales de quinona, a pesar que en estas condiciones se emplea exceso de monoacetal. En las reacciones con LDA como base, la formación del anión es instantánea y no queda 2(*5H*)-furanona para competir con el monoacetal en la reacción de adición, por lo que no se obtienen los aductos **64a** y **64b**.

De la misma forma, se ha ensayado la reacción de la furanona **6** con el monoacetal **17**, en condiciones de transferencia de fase análogas a las del caso anterior, obteniéndose los aductos diastereoisómeros **65a** y **65b** (60%) y el aducto de Michael **59** (10%). La asignación estructural de los aductos **65a** y **65b** se llevo a cabo por los datos espectroscópicos y su análisis elemental.



3. ADICIONES DE 5-ETILSULFONIL- Y 5-FENILSULFONIL-2(*5H*)-FURANONAS

Con objeto de estudiar la posible influencia de los grupos sulfonilo sobre las adiciones de Michael y sobre el posible proceso de ciclación posterior se ensayaron las reacciones entre las sulfonas **13** y **14** y diversos monoacetales de quinona. Los resultados de estas reacciones se resumen en la tabla 16.

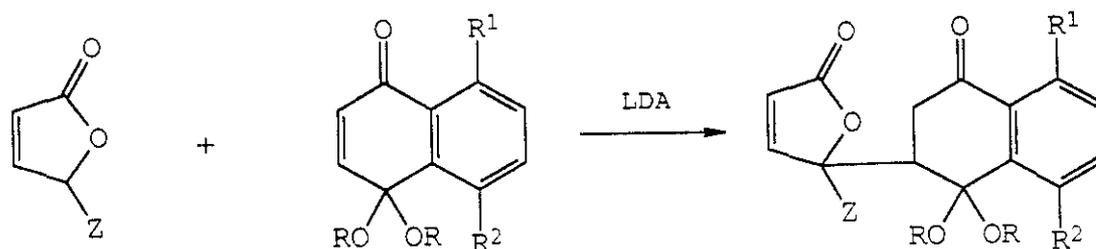
13. Z=SO₂Et14. Z=SO₂Ph17. R=Me, R¹=R²=H29. R=-CH₂-, R¹=R²=H32. R=-CH₂-, R¹=H, R²=OMe33. R=Me, R¹=OMe, R²=H34. R=-CH₂-, R¹=OMe, R²=H**66-72**

Tabla 16. Datos experimentales de la formación de los aductos de Michael de estructura **66-72**

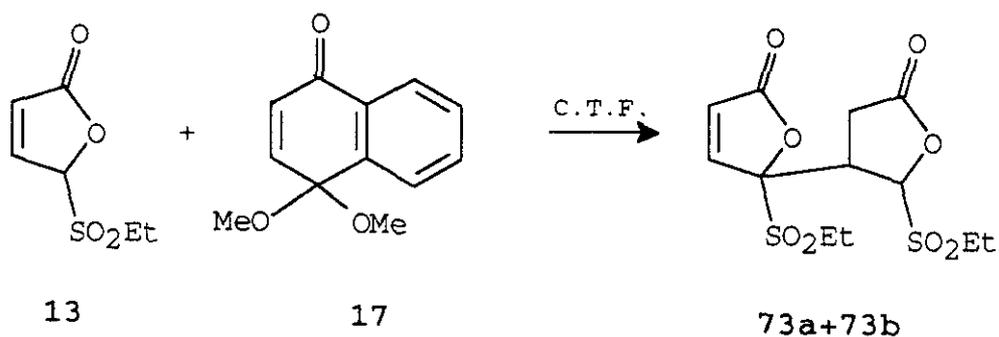
furanona	acetal	temp(°C)	tiempo(h)	aducto	rend(%)
13	17	-22	27	66	79
13	29	-22	7	67	90
14	17	25	48	68	68
14	29	25	24	69	83
14	32	-7	96	70	70
14	33	-7	120	71	68
14	34	-7	96	72	85

La reacción entre la etilsulfonilfuranona **13** y el monoacetal **17** se realizó con LDA (1 equivalente) como base, a -22°C durante 27 h, obteniéndose el aducto de Michael **66** con un 79% de rendimiento. La asignación estructural se llevó a cabo basándose en los datos espectroscópicos y análisis elemental. Así, en el espectro IR destacan las bandas a 1800 ($\text{C}=\text{O}$ lactónico), 1685 ($\text{C}=\text{O}$ aromático), 1320 y 1130 cm^{-1} (SO_2). En el espectro de ^1H -RMN destacan las señales de los protones H-2' a δ 3,99 ppm, uno de los protones metilénicos H-3' a δ 3,33 ppm y el otro a δ 3,13 ppm. En el espectro de ^{13}C -RMN, además de los dos carbonos carbonílicos C-4' y C-2 a δ 194,8 y 167,8 ppm respectivamente, son significativas las señales de los carbonos cuaternarios C-1' a δ 100,8 ppm y C-5 a δ 97,7 ppm. En el espectro masas no se observa el pico molecular y aparece el pico 287 correspondiente a la pérdida del grupo SO_2Et .

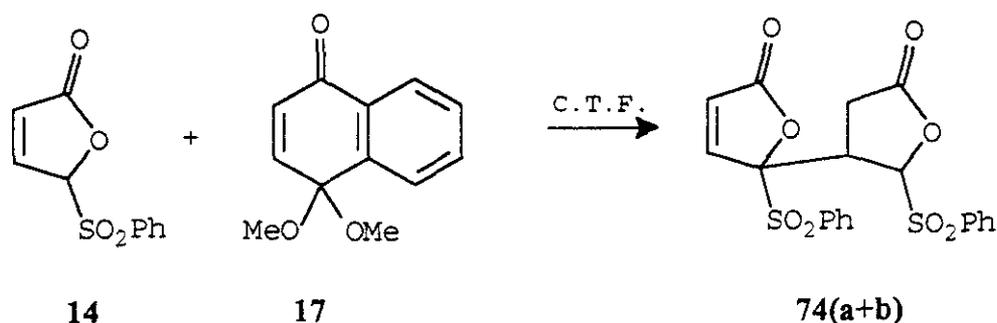
Como se observó anteriormente, la adición de **13** al etilenacetal **29** transcurre más rápidamente (7 h) y con mejor rendimiento (90%) que en el caso del acetal dimetilico **17**.

Hay que destacar que en ninguno de los casos, que se resumen en la tabla 16, se detectaron productos de ciclación posterior del aducto de Michael.

Finalmente se estudió también la reacción de la etilsulfonilfuranona **13** y el monoacetal **17** en condiciones de transferencia de fase, utilizando KF como base y fluoruro de trietilbencilamonio como catalizador. La reacción es completa al cabo de 10 h a temperatura ambiente, obteniéndose como productos únicos los aductos diastereoisómeros **73a** y **73b**, resultantes de la adición a la propia 5-etilsulfonil-2(5H)-furanona (**13**) como aceptor de Michael. La elucidación estructural se realizó por comparación de los datos espectroscópicos de ^1H -RMN con los descritos en la bibliografía⁵⁷.



También se llevó a cabo la reacción de la fenilsulfonilfuranona **14** y el monoacetal **17** en condiciones de transferencia de fase. La reacción se completa en 14 h, obteniéndose como productos únicos los aductos diastereoisómeros **74a** y **74b**, en una proporción 5:1, con un rendimiento global del 80%. La elucidación estructural se llevó a cabo por los datos espectroscópicos y análisis elemental.



Hay que destacar que las adiciones de Michael de sulfonilfuranonas **13** y **14**, en condiciones de transferencia de fase, conducen exclusivamente a la formación de aductos con la propia furanona.

4. ENSAYOS DE CICLOADICIONES DE DIELS-ALDER DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL.

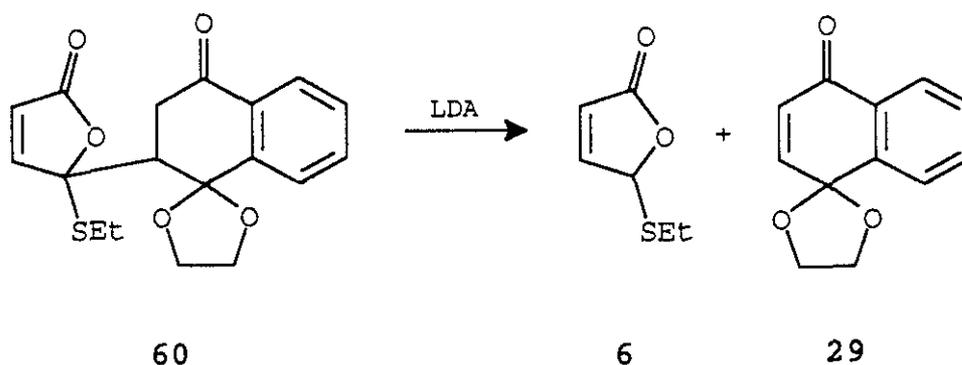
Cuando se ensayaron las reacciones de Diels-Alder con 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**41**) y 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**) de los aductos de Michael formados entre las dos 2(5*H*)-furanonas sustituidas en la posición C-5 por grupos que contienen azufre y los monoacetales de naftoquinona, no condujeron a los aductos Diels-Alder. En lugar de ello, se obtuvieron productos de degradación de los aductos de Michael, principalmente mediante procesos de tipo retro-Michael. Además, se produjo la descomposición tanto de la furanona, como de los monoacetales de partida, debido a las temperaturas y tiempos de reacción empleados, ya que los filodienos empleados son pocos reactivos.

Cuando se utilizan dienos más reactivos como el dieno de Danishefsky¹²⁵, 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno¹²⁶, tampoco se aislan los aductos, obteniéndose siempre mezclas complejas de reacción.

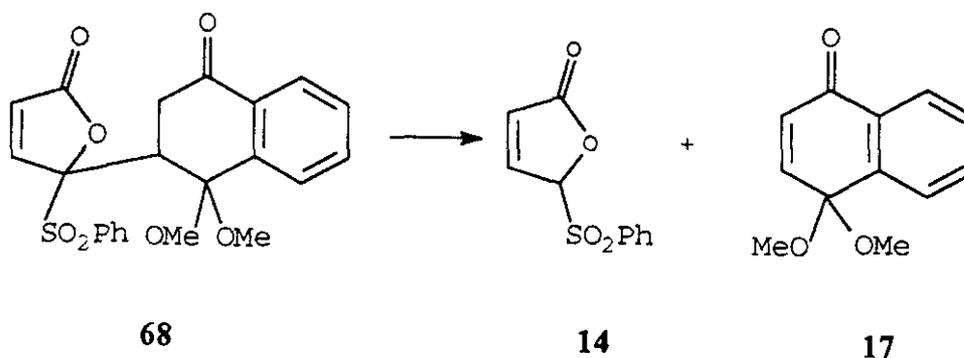
5. ENSAYOS DE CICLACION DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL.

También se realizaron ensayos de ciclación sobre los aductos de Michael aislados. Cuando los intentos se llevaron a cabo en medios básicos, se comprobó que tenía lugar la reacción de retro-Michael y se obtuvieron los productos de partida, observándose también en muchos casos la degradación posterior de la furanona.

Así, cuando el aducto **60** se hizo reaccionar con 1 ó 2 equivalentes de LDA a -78°C y a continuación se fue dejó subir la temperatura, se observó la retrogradación y se obtuvieron solamente los productos iniciales. El mismo resultado se obtuvo a temperaturas desde 11°C hasta la de reflujo de tetrahidrofurano. .



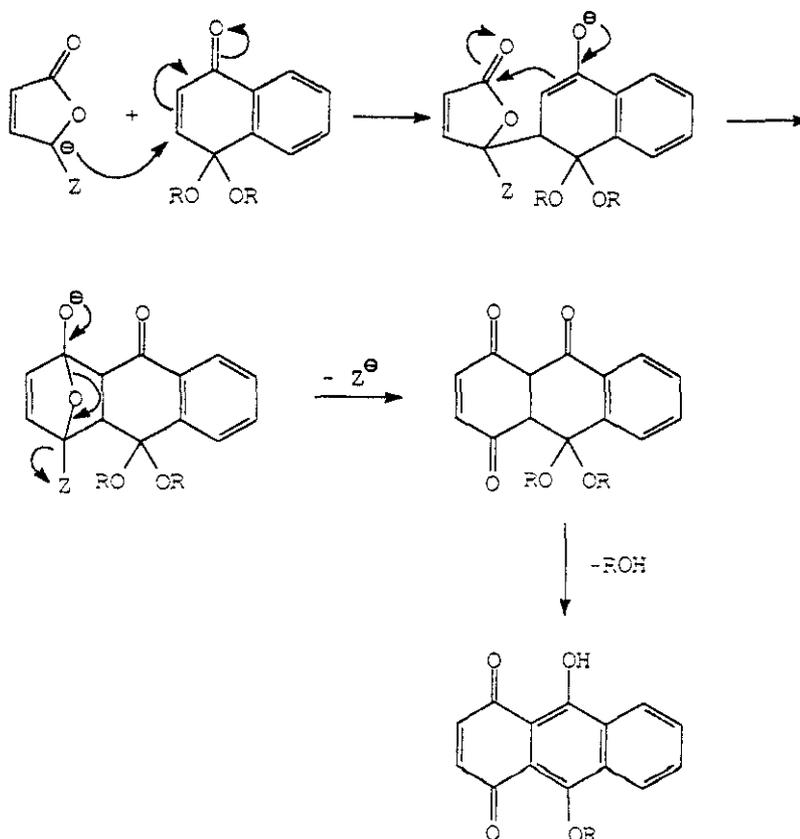
Se hicieron ensayos con aductos de Michael diferentes, en diversas condiciones, y siempre se obtuvieron los productos de partida o los de degradación de éstos. Así, también fueron infructuosos los intentos de ciclación del aducto **68** con dos equivalentes del complejo LDA-HMPA, operando primero a -78°C y dejando después subir la temperatura. Tanto a temperatura ambiente como a reflujo durante 7 h se observó solamente la reacción de retro Michael, con formación de los productos de partida.



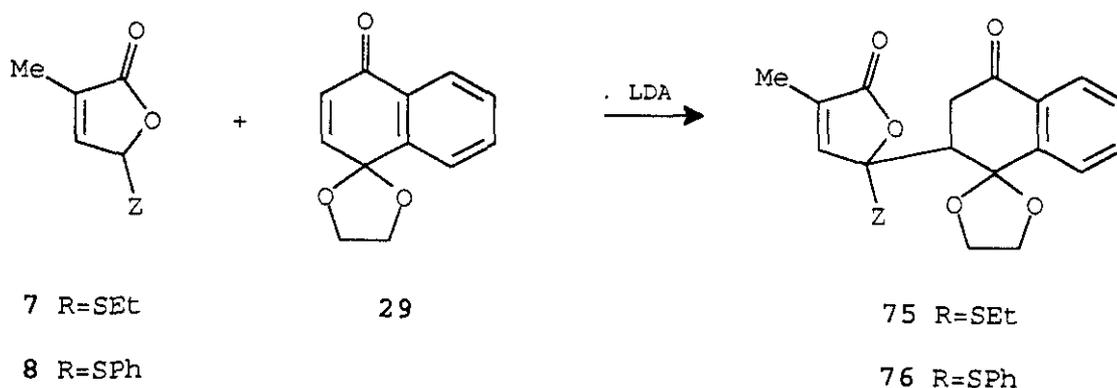
También se intentó la ciclación en medio ácido de los aductos de Michael, sintetizados y aislados previamente. Así, se ensayó la ciclación del aducto **68** en presencia de ClH 6N, empleando diferentes temperaturas y tiempos de reacción. En todos los casos se obtuvieron mezclas de reacción muy complejas que hacían esta vía inadecuada para la síntesis de las antraquinonas esperadas. Cuando la reacción se llevó a cabo con ClH 6N, durante dos días a reflujo de tetrahidrofurano, los datos de $^1\text{H-RMN}$ indicaban la presencia de productos relacionados con las antraquinonas, pero con muy bajos rendimientos y cuyo aislamiento fue imposible.

6. ADICIONES DE 5-ETILTIO- Y 5-FENILTIO-2(5H)-FURANONAS 3 ó 4-SUSTITUIDAS.

Teniendo en cuenta el posible mecanismo por el que transcurriría la ciclación en estas reacciones: a) adición de Michael, b) ataque nucleófilo del enolato formado al carbono carbonílico lactónico C-2, c) desplazamiento electrónico con eliminación del grupo Z y d) aromatización con eliminación de una molécula de alcohol, ROH, era posible que la presencia de sustituyentes en las posiciones 3 ó 4 modificaran la facilidad con la que transcurren estas etapas.



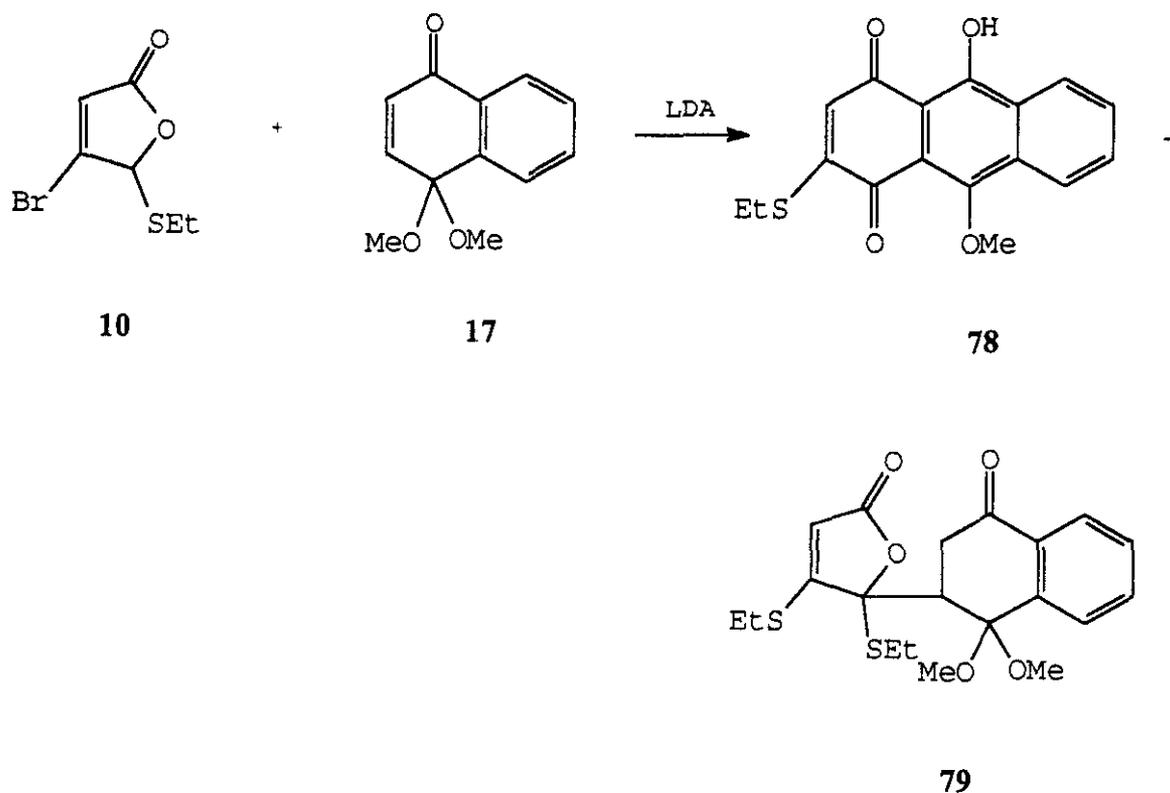
En primer lugar, como caso más sencillo, se ensayó el efecto de la presencia de un grupo metilo en posición 3. Cuando se llevó a cabo la adición de la 5-etiltio-3-metil-2(5*H*)-furanona (**7**) al monoacetal **29** con un equivalente de LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, al cabo de 1 h se obtuvo el aducto **75** con un 74% de rendimiento. La elucidación estructural de **75** se hizo en base a los datos espectroscópicos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, EM, IR y análisis elemental. En el espectro IR aparecen las dos bandas de los dos grupos carbonílicos existentes en la molécula, lactónico a 1775 cm^{-1} y aromático a 1685 cm^{-1} . En el espectro de ^1H -RMN destaca el sistema ABX de los dos protones metilénicos C-3' y el protón contiguo H-2', a δ 3,27, 3,18 y 2,86 ppm respectivamente. También corrobora esta asignación estructural el espectro de ^{13}C -RMN, en el que aparecen, entre otras, las señales de dos carbonos carbonílicos y un carbono cuaternario a δ 194,9, 171,2 y 150,9 ppm, asignados a los protones C-4', C-2 y C-4 respectivamente y se observan también las señales de los carbonos C-2' a δ 50,5 ppm y C-3' a δ 38,3 ppm. En el espectro de masas destaca el pico molecular 360 y el correspondiente a la pérdida del grupo SEt, 299, que además es el pico base.



También se realizó la adición de la feniltiofuranona **8** al monoacetal **29**, y se obtuvo el aducto de Michael **76**. La elucidación estructural se llevó a cabo por los datos espectroscópicos y el análisis elemental.

De estas reacciones se deduce que la presencia del grupo metilo en posición 3 no hace variar sustancialmente los resultados obtenidos anteriormente y tampoco en estos casos se produce la ciclación a derivados de antraquinona.

Se estudió a continuación el efecto de la presencia de un átomo de bromo en la posición 3 de la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona. En este caso, la reacción de la 3-bromo-5-etiltio-

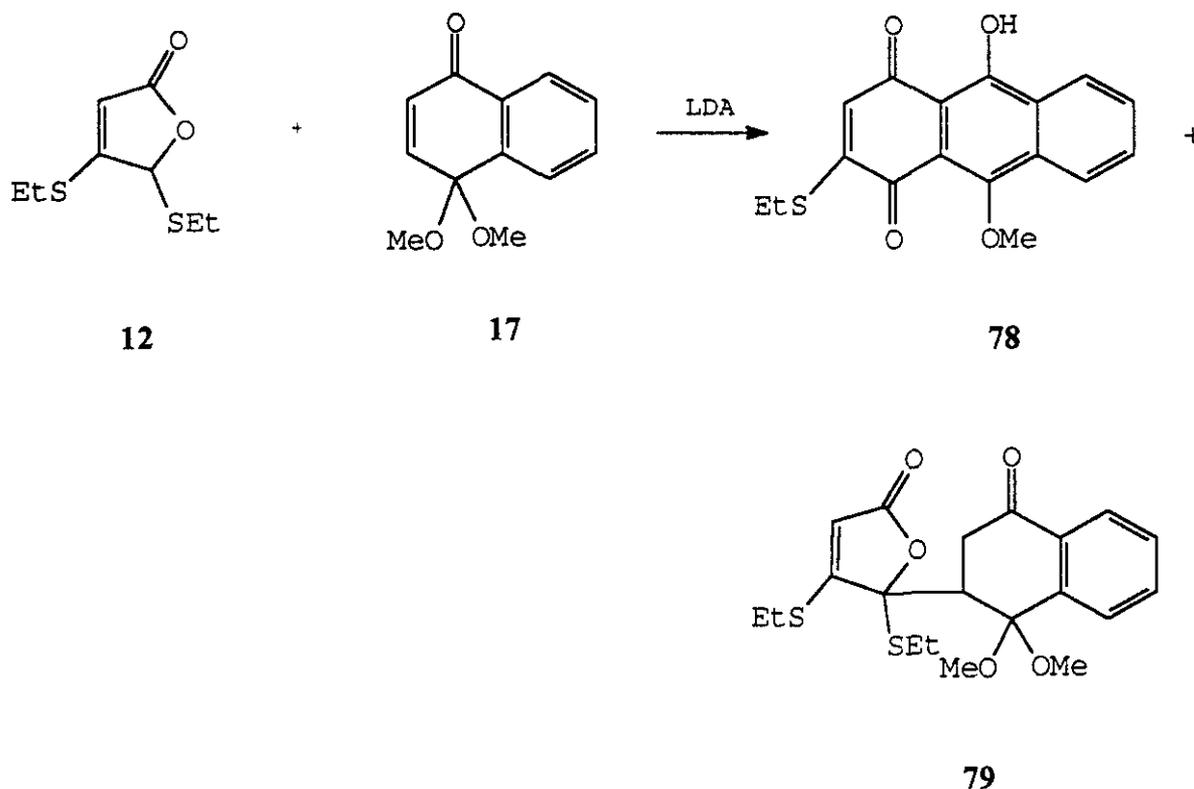


La elucidación estructural de **78** y **79** se llevó a cabo por los datos espectroscópicos y análisis elemental. El compuesto **78** presenta un punto de fusión de 209-210 °C y es de color naranja intenso como era de esperar en este sistema de 1,4-antraquinona. En el espectro de masas aparece el pico molecular 314 con una intensidad relativa de 67%. El espectro IR presenta dos bandas carbonílicas a 1655 y 1610 cm^{-1} . En el espectro de ^1H -RMN aparece el proton hidroxílico, que se encuentra quelado con el carbonilo en C-4, a δ 14,85 ppm, el proton 3 a δ 6,63 como singlete, el metoxilo en C-9 a 4,03 ppm y el grupo etilo a δ 2,87 y 1,45 ppm con la multiplicidad típica de este grupo en cada señal.

Respecto a la estructura de **79**, en el espectro IR se observa a 1765 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo lactónico y a 1670 cm^{-1} la correspondiente al carbonilo aromático. Aunque los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN son bastante complejos, por tratarse de una mezcla de dos diastereoisómeros, se pueden asignar la mayor parte de las señales de ambos. Así, en el espectro de protón destacan los dos grupos SEt de cada uno de los dos diastereoisómeros y los dos sistemas ABX de los protones 2' y 3' de los dos

diastereoisómeros y en el espectro de carbono los carbonos carbonílicos aromáticos a δ 195,3 y 194,9 ppm y a δ 173,3 y 171,6 ppm las señales de los dos carbonos carbonílicos lactónicos.

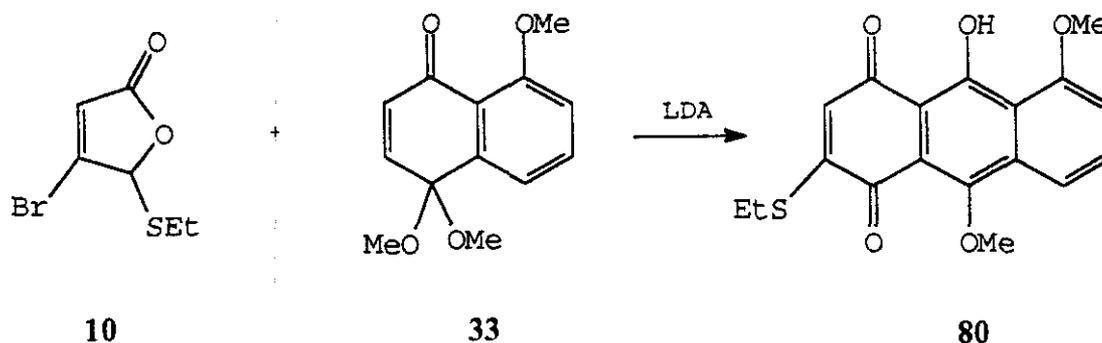
Es interesante hacer notar que tanto en la 1,4-antraquinona **78** como en el aducto de Michael **79** se ha producido la sustitución del átomo de bromo por el grupo SEt, probablemente en presencia del EtSH que se elimina en el proceso de ciclación.



A la vista del resultado anterior, se ensayó también la reacción de la 4,5-di(etiltio)-2(5*H*)-furanona (**12**) y el monoacetal **17**, obteniéndose los mismos productos que en la reacción anterior, aunque en este caso la 1,4-antraquinona **78** se forma con menor rendimiento (10%) que el aducto de Michael **79** (43%).

La obtención en un sólo paso de la 1,4-antraquinona 2-etiltiosustituida **78** es de gran interés, ya que la presencia del grupo SEt podría servir como grupo director en reacciones de Diels-Alder regioselectivas, facilitando la obtención del esqueleto tetracíclico de las antracilinas.

De forma análoga, la reacción de la bromofuranona **10** con el monoacetal dimetílico de la 5-metoxinaftoquinona (**33**) condujo a la antraquinona **80** (40%) y monoacetal de partida sin reaccionar.

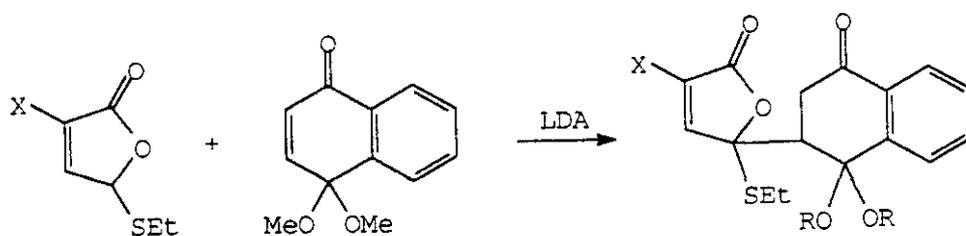


La elucidación estructural de la antraquinona **80** se llevó a cabo por los datos espectroscópicos y por el análisis elemental. En el espectro de masas el pico molecular también es el pico base (344). En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ destaca la señal del protón hidroxílico quelado a δ 16,04 ppm, la señal del protón quinónico H-3 a 6,62 ppm y los dos metoxilos de la molécula a 4,06 y 3,98 ppm.

Con esta antraquinona se podría abordar la síntesis de la daunomicinona o de la isodaunomicinona, dependiendo de la regioquímica de la reacción de Diels-Alder posterior.

En las tablas 17 y 18 se resumen los datos experimentales y los resultados obtenidos en este apartado.

En las tablas 19, 20, 21 y 22 se muestran los datos más característicos de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los aductos de Michael obtenidos en los apartados 2,3 y 4 de este capítulo y en la tabla 22 los datos de $^{13}\text{C-RMN}$ de estos productos.



7. Z=SEt, X=Me

17. R=Me

75-77

8. Z=SPh, X=Me

29. R=-CH₂-

9. Z=SEt, X=Br

11. Z=SEt, X=SEt

Tabla 17. Datos experimentales de la formación de los aductos de Michael de estructura 75-77

furanona	acetal	temp.(°C)	tiempo(h)	aducto	rend(%)
7	29	-78	1	75	74
8	29	-78	0,3	76	84
9	17	-7	14 d	77	15
11	17	-7	14 d	77	45

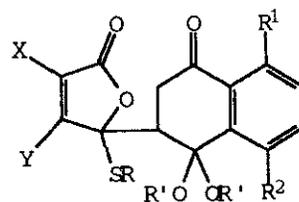


Tabla 19. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los aductos de Michael de estructura

Comp.	H-3	H-4	J_{34}	H-2'	H-3'	H-3''	J_{gem}	$J_{2'3'}$	$J_{2'3''}$
57	5,59	7,28	5,5	2,99	3,36-3,16		--	--	--
58	5,77	7,48	5,5	2,96	3,40	3,32	18,3	8,1	5,7
66	5,78	7,66	5,7	3,99	3,33	3,13	--	--	--
67	5,86	7,87	5,7	3,68	3,45	3,41	18,4	3,1	5,6
59a	5,28	6,65	5,5		3,58-2,90		--	--	--
59b	5,04	7,14	5,5		3,39-3,18		--	--	--
60	5,32	7,39	5,4	3,13	3,53	3,42	18,3	6,0	5,6
61	5,22	7,36	5,5	2,99	3,39	3,29	17,6	5,3	5,6
62a	5,16	7,14	5,5		3,39-3,14		--	--	--
62b	5,31	6,75	5,6		3,39-3,14		--	--	--
63	5,35	7,37	5,5	3,07	3,41	3,28	18,5	6,0	6,6

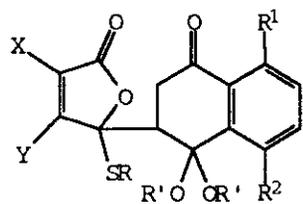
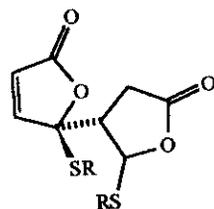


Tabla 19. Continuación

Comp.	H-3	H-4	J ₃₄	H-2'	H-3'	H-3''	J _{gem}	J _{2'3'}	J _{2'3''}
68	5,4	7,56	5,8	4,08	3,62	3,20	18,9	2,0	5,8
69	5,39	7,72	5,7	3,73	3,28(d)		--	4,4	--
70	5,47	7,87	5,7	3,69	3,30	3,22	18	3,1	3,3
71	5,50	7,51	5,7	3,98	2,97	2,85	19,0	1,5	6,6
72	5,54	7,74	5,7	3,69	3,20(d)		--	4,9	--
75	--	6,98	--	2,86	3,27	3,18	19,5	4,1	3,74
76	--	6,93	--	3,12	3,45	3,36	18,3	5,5	5,91
77	--	6,68	--	3,25-3,17			--	--	--
79a	5,54	--	--	sistema muy complejo			--	--	--
79b	5,52	--	--	sistema muy complejo			--	--	--

Tabla 20. Datos de ^1H -RMN de los aductos de Michael de estructura
(δ en ppm, J en Hz)



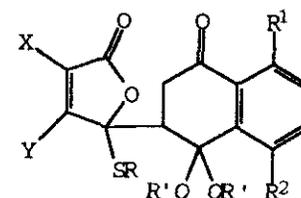
Comp	H-3	H-4	J ₃₄	H-3'	H-3''	H-4'	H-5'	J _{gem}	J _{3,4'}	J	J _{4,5'}
64a#	6,25	7,37	5,5		2,95-2,65		5,33	--	--	--	--
64b#	6,25	7,37	5,5		2,87-2,48		5,75	--	--	--	--
73*	6,75	7,60	6,0	3,20	2,57	4,10	5,70	18,0	3,0	--	--
65a	5,81	7,29	5,5	2,83	2,68	3,15	5,47	18,4	9,9	6,	5,5
65b	5,85	7,18	5,5	2,54(s)	2,51(d)	3,14-3,08	5,84	--	2,1	--	4,3
74a	6,32	7,55	5,7	3,09	2,75	4,19-4,10	5,26	19,1	10,1	3,	2,7
74b	6,23	7,55	5,7	3,24	2,93	4,29-4,22	5,45	19,0	10,3	2,	1,6

#,* datos de la bibliografía

Tabla 21. Datos de ^1H -RMN de las 1,4-antraquinonas **78** y **80**.
(δ en ppm)

Compuesto	OH	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8
78	14,85	6,63	8,35-8,31		7,78-7,73	8,50-8,48
80	16,04	6,62	--	7,94	7,68	7,14

Tabla 22. Datos más característicos de ^{13}C -RMN de los aductos de Michael de estructura (δ en ppm)



Comp	C-2	C-3	C-4	C-5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-4'a	C-8'a
57	175,0	116,8	157,0	94,4	103,0	46,6	38,1	195,4	133,2	136,9
58	170,1	116,1	157,7	94,6	106,3	50,2	39,4	194,8	132,6	140,1
66	167,8	121,4	153,7	97,7	100,8	40,6	37,9	194,8	132,4	136,7
67	168,2	121,0	154,0	101,1	105,6	44,0	38,2	194,0	132,4	138,9
59a	170,1	119,1	154,3	97,2	98,1	46,2	38,4	195,5	132,2	139,9
60	169,5	116,1	157,0	95,5	106,4	49,6	38,4	194,5	132,6	140,3
61	169,7	115,8	157,3	95,7	107,1	51,4	38,4	194,8	126,8	134,7
62a	169,0	113,5	156,0	95,2	97,9	43,9	38,7	194,1	126,6	139,5
63	171,4	114,4	157,8	96,6	107,5	49,2	40,1	194,6	131,3	135,1
68	167,5	122,2	152,3	98,0	100,9	40,9	37,7	194,9	132,5	136,8

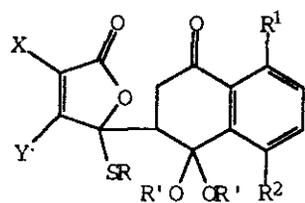


Tabla 22. Continuación.

Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-4'a	C-8'a
69	168,8	125,2	154,4	102,6	107,0	45,1	39,1	195,1	133,6	139,8
70	169,2	116,8	144,6	100,8	104,5	56,3	29,7	184,1	128,8	132,5
71	167,7	113,7	151,6	98,0	100,9	39,2	38,1	194,0	131,8	138,7
72	168,4	114,2	152,8	101,5	106,2	43,1	38,8	193,4	132,2	141,3
75	171,2	126,0	150,9	92,8	106,3	50,5	38,3	194,9	132,8	140,0
76	170,7	125,9	150,0	94,0	106,5	49,5	38,6	194,9	132,6	140,3
79a	173,3	111,5	167,9	96,5	98,6	46,3	39,0	195,3	133,2	138,8
79b	171,6	110,2	167,3	96,5	98,5	45,5	37,1	194,9	133,1	138,5

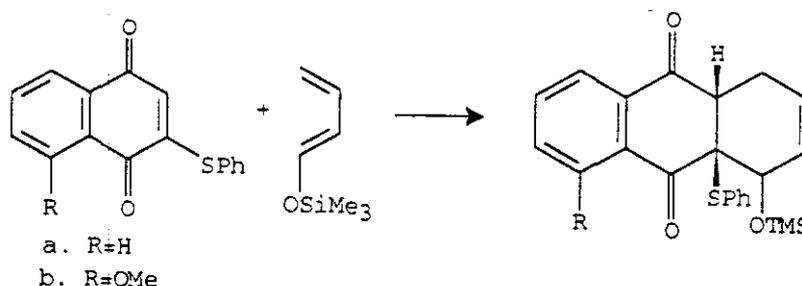
CAPITULO V
SINTESIS DE PRECUSORES DE ANTRACICLINONAS

A la vista de los resultados obtenidos en el capítulo anterior, de los dos esquemas de síntesis propuestos en la introducción de esta Memoria para la obtención del sistema tetracíclico de las antraciclinoas, el que parecía más viable era el que, en su etapa final, utilizaba las cicloadiciones de Diels-Alder a las 1,4-antraquinonas, resultantes de las adiciones de Michael de 2(5*H*)-furanonas a monoacetales de quinona y posterior ciclación (Ruta II).

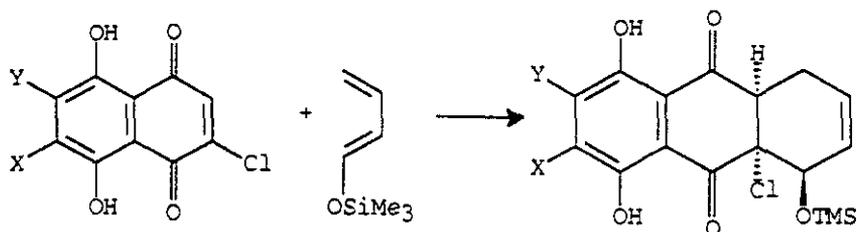
1. REACCIONES DE DIELS-ALDER DE 1,4-ANTRAQUINONAS

Como ya se mencionó en la Introducción, este tipo de cicloadiciones [BCD ABCD] ha sido ya utilizado en la síntesis de antraciclinoas⁴⁴⁻⁴⁷. En estos trabajos, uno de los grupos carbonilo de la antraquinona se encuentra diferenciado del otro, por la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular con un grupo hidroxílico en *peri* o debido a factores electrónicos, por la presencia de sustituyentes en los dos anillos no quinónicos de la 1,4-antraquinona. Existen también antecedentes de reacciones de Diels-Alder entre derivados de naftoquinona y dienos polarizados, en los que se han utilizado sustituyentes en el doble enlace de la quinona que actúa como filodieno, para dirigir la regioquímica de la cicloadición. Normalmente estos sustituyentes son halógenos¹²⁷ y, en algunos casos, el grupo feniltio o el correspondiente sulfóxido¹²⁸.

De esta forma, como se mencionó en la Introducción de esta Memoria, d'Angelo y col³⁴ utilizan el grupo SPh en una naftoquinona para dirigir la regioquímica de una reacción de Diels-Alder con un dieno polarizado.



Por otra parte, Fariña y col¹²⁹. han usado naftazarinas halogenadas para conseguir reacciones de Diels-Alder regioselectivas.

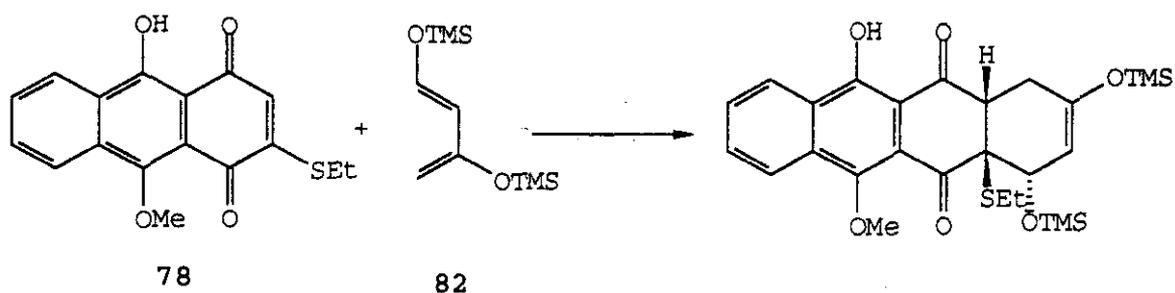


- a. X=Y=H
- b. X=Cl, Y=H
- c. X=H, Y=Cl

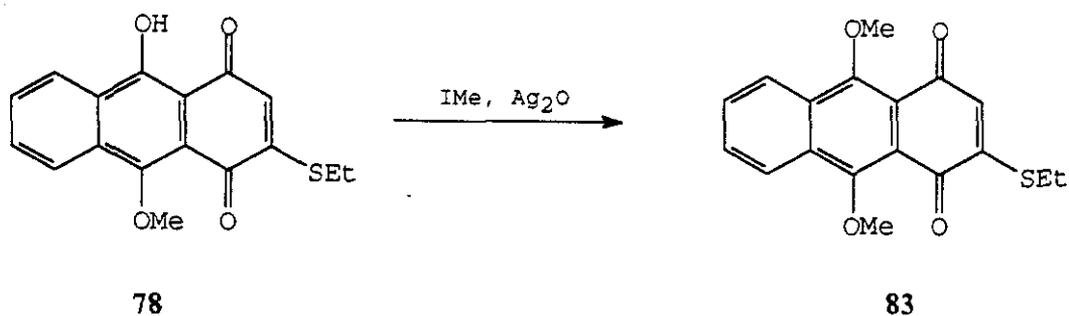
Por lo tanto, en el caso de las antraquinonas **78** y **80**, obtenidas por nosotros, existirían dos efectos, por un lado, la quelación de uno de los carbonilos quinónicos y, por otro, el efecto director del grupo etílico. Estos efectos orientan la regioquímica de la reacción en sentido contrario, no pudiendo predecirse a priori cual de ellos ejercería un efecto predominante o si se obtendría una mezcla de regioisómeros.

Se eligió como dieno el 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (**82**) por su alta reactividad, al tener dos sustituyentes fuertemente donadores de electrones que polarizan el dieno. Por otra parte, de acuerdo con los antecedentes, se consigue una mayor regioselectividad que con otros dienios menos polarizados. Además, posee en las posiciones adecuadas los sustituyentes necesarios para una posterior funcionalización del anillo A de las antracilinas, funcionalización que se encuentra muy estudiada con anterioridad.

En primer lugar se intentó la reacción de cicloadición entre el dieno **82** y la antraquinona **78**, operando a reflujo de benceno. Después de dos semanas de reacción se observó por ¹H-RMN que la reacción casi no había evolucionado, pero se comprobó la formación, aunque en muy pequeña proporción, de un único tetraciclo con la regioquímica dirigida por el grupo SEt.

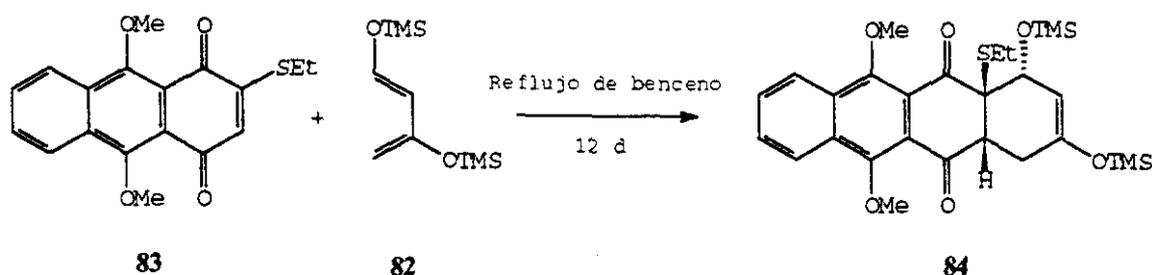


Para facilitar la reacción de Diels-Alder dirigida exclusivamente por el grupo SET, se pensó en bloquear el enlace de hidrógeno entre el carbonilo quinónico y el hidroxilo en la posición *peri* de la antraquinona **78**. Con este objeto se formó el éter metílico por reacción con yoduro de metilo en presencia de óxido de plata(I) a 40 °C. La reacción fue completa al cabo de 48 h, obteniéndose el éter dimetílico **83**.



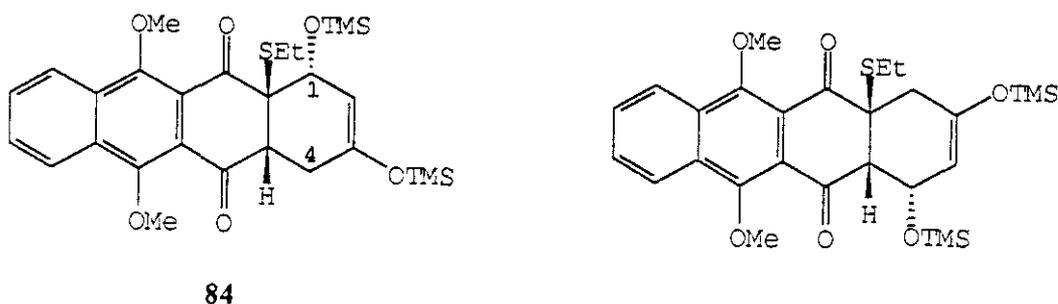
El espectro de ^1H -RMN confirma la formación de la 2-etiltio-9,10,-dimetoxi-1,4-antraquinona (**83**), ya que aparecen dos singletes, que integran 3H cada uno, correspondientes a los dos metoxilos en C-9 y C-10 y no se observa el protón del OH quelado existente en **78**.

La reacción Diels-Alder de la antraquinona **83** con el dieno **82**, a reflujo de benceno durante 12 días, condujo al aducto tetracíclico **84**.

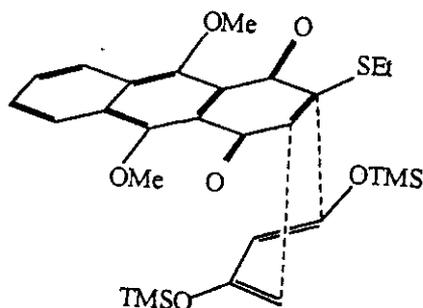


La elucidación estructural de este aducto y la asignación inequívoca de su regioquímica se llevó a cabo en base a los datos del espectro de ^1H -RMN. Así, la señal correspondiente al protón H-1 (protón unido al mismo carbono que el grupo TMSO en posición alílica) aparece a δ 4,62 ppm como doblete, acoplado únicamente al protón vinílico H-2, que aparece a δ 4,98 ppm como doblete. Este acoplamiento se comprueba por irradiación selectiva, tanto a la frecuencia de resonancia del protón H-1, como a la frecuencia de la señal del protón H-2. Si se hubiera obtenido el otro regioisómero, el protón alílico situado en el mismo carbono que el sustituyente OTMS aparecería acoplado con el protón vinílico pero también con el protón puente entre el anillo A y el anillo quinónico B. Además a δ 3,31 ppm aparece la señal asignada al protón H-4a (protón del puente) como un doblete ($J=6,6$ Hz) por el acoplamiento con el protón metilénico H-4 que se encuentra en disposición *trans*. El protón H-4, en *cis* respecto a H-4a, aparece a δ 3,11 ppm como doblete, con una constante de acoplamiento geminal de 17,7 Hz con el otro protón metilénico H-4. A δ 2,38 se encuentra la señal asignada al protón H-4 como doblete. Si se hubiera formado el otro regioisómero, los protones metilénicos alílicos aparecerían como un sistema aislado sin

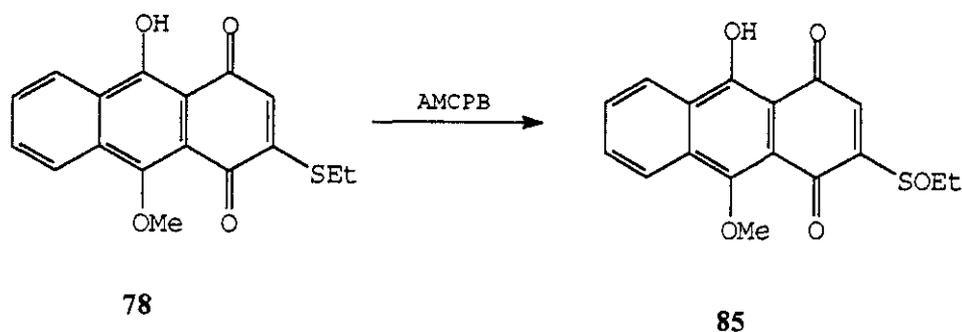
ningún acoplamiento de tipo vecinal, pues en los carbonos contiguos no se encontraría ningún protón. Efectivamente, al irradiar a la frecuencia del centro del doblete correspondiente a la señal asignada al protón H-4a se desacopla el doblete a δ 2,38, quedando como doblete ($J=17,7$ Hz). Cuando se irradia a la frecuencia de la señal de H-4 (3,11 ppm) se desacopla la señal del otro protón metilénico H-4 a δ 2,38 ppm, quedando como un doblete ($J=6,6$ Hz). Por la tanto, la existencia de un grupo etililo en uno de los carbonos puente de los anillos AB facilita y hace inequívoca la regioquímica de este aducto.



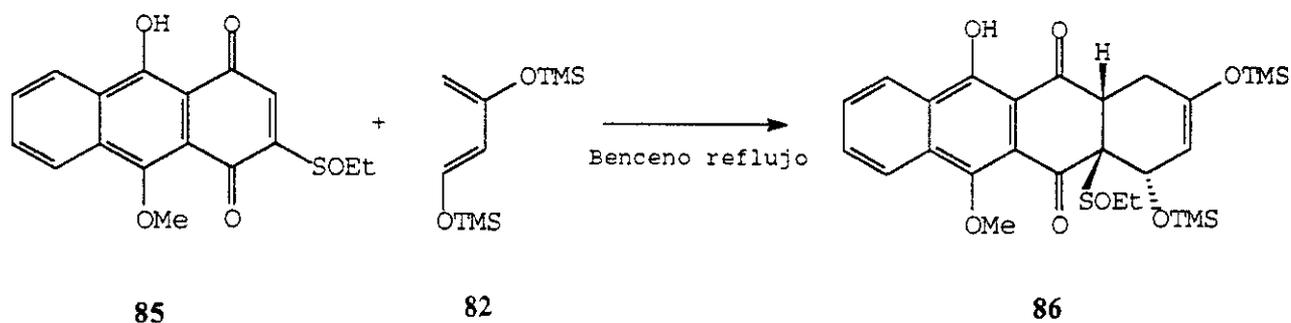
La existencia de un pequeño acoplamiento entre H-1 y H-4a, que se pone claramente de manifiesto en la irradiación de la frecuencia correspondiente a la señal del protón H-4a, corresponde a una disposición en W de los protones citados, que sólo es posible cuando la cicloadición transcurre a través de un estado de transición *endo-cis*.



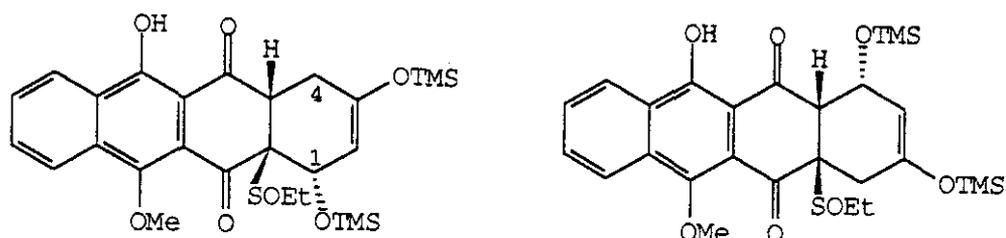
Con el fin de acelerar la reacción de Diels-Alder entre las antraquinonas sintetizadas y el 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (**82**), se prepararon los sulfóxidos tanto de la antraquinona **78**, como de su derivado metilado **83**, ya que se ha demostrado que las sulfínilquinonas son muy reactivas¹³⁰. Por reacción de la 1,4-antraquinona **77** con una cantidad estequiométrica de ácido *m*-cloroperbenzoico se obtuvo el sulfóxido **85** con rendimiento prácticamente cuantitativo. La asignación estructural se llevó a cabo basándose en los datos de ¹H-RMN e IR. Así, en el espectro IR, a 1060 cm⁻¹ aparece la banda típica del grupo sulfínilo, y en el espectro de RMN de protón destaca el desapantallamiento del protón quinónico H-3 a δ 7,53 ppm (casi 1 ppm de diferencia respecto del grupo RS-).



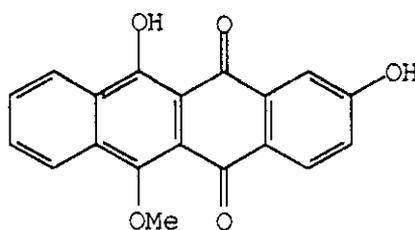
La reacción de Diels-Alder entre esta antraquinona **85** y el dieno **82** se llevó a cabo a 3 °C y se completó en 5 horas, frente a los 12 días a reflujo de benceno, que se necesitaban para completar la cicloadición de la antraquinona **78**.



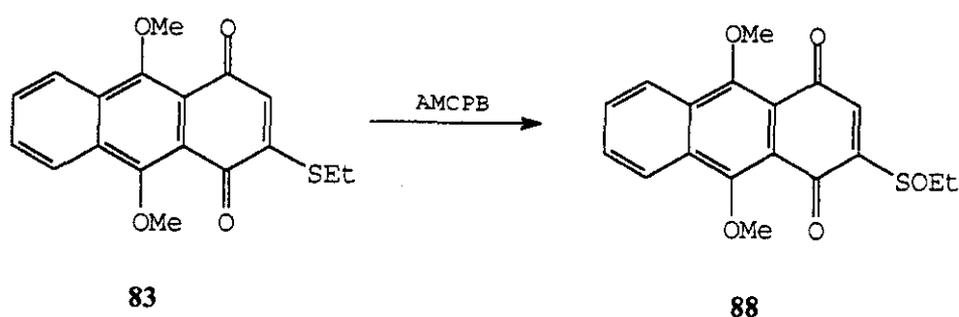
El aducto formado no se pudo aislar puro, debido a su gran tendencia a la aromatización total. Sin embargo, el espectro de ^1H -RMN de la mezcla de reacción muestra la formación de un único aducto y nos permitió confirmar la estructura propuesta. La presencia de un doblete a δ 5,67 ppm ($J=4,6$ Hz) que se asignó al protón H-1 y que sólo está acoplado con el protón vinílico H-2, que aparece a δ 5,5 ppm (comprobado mediante experimentos de doble resonancia), nos permitió asignar la regioquímica de **86**. Si la regioquímica de la cicloadición hubiera sido la contraria, el protón H-1 estaría acoplado también al protón del puente.

**86**

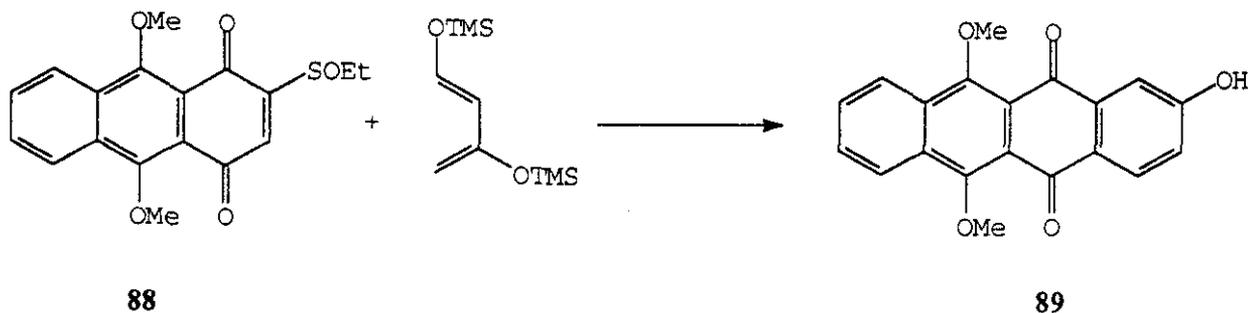
Cuando se intentó la manipulación del producto bruto o cuando se abandonó durante algún tiempo a temperatura ambiente, se observó la formación del producto totalmente aromatizado **87**, con eliminación de los sustituyentes. Efectivamente, en el espectro IR aparece una banda ancha de hidroxilo libre a 3260 cm^{-1} . Comparando los espectros de ^{13}C -RMN, totalmente desacoplado y DEPT, aparecen 11 carbonos cuaternarios y 7 carbonos no cuaternarios aromáticos, además del carbono del grupo metoxilo.

**87**

También se preparó con facilidad el sulfóxido de la antraquinona metilada **83**, empleando la cantidad estequiométrica de ácido *m*-cloroperbenzoico. La reacción se realizó a 0 °C y se obtuvo el sulfóxido **88** con buen rendimiento. En su espectro IR aparece la señal típica del sulfóxido a 1050 cm⁻¹ y en el espectro de masas aparece el pico molecular 344.



La reacción de cicloadición entre esta 1,4-antraquinona **88** y el dieno **82** se realizó a 3 °C, en atmósfera inerte. La reacción concluyó a las 8 horas y en este caso no se pudo aislar el aducto de Diels-Alder, sino que se obtuvo directamente un sólido amarillo que, por sus datos espectroscópicos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM, presenta la estructura **89**, es decir que el aducto formado inicialmente ha sufrido la posterior aromatización total.

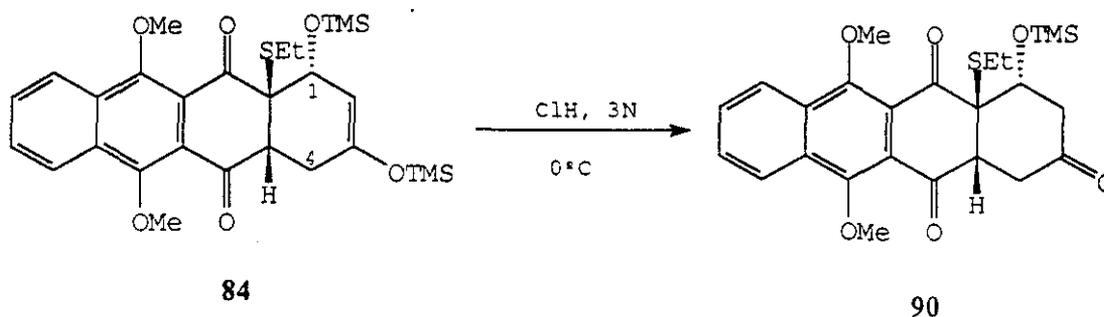


En el espectro IR destaca la banda del hidroxilo en C-2 a 3370 cm^{-1} , como banda ancha, y en el espectro de masas el pico molecular 334 que es el pico base. El espectro de ^{13}C -RMN muestra 11 carbonos cuaternarios, los dos carbonos de los éteres metílicos y 7 carbonos aromáticos no cuaternarios.

2. TRANSFORMACIONES EN PRECURSORES DE ANTRACICLINONAS

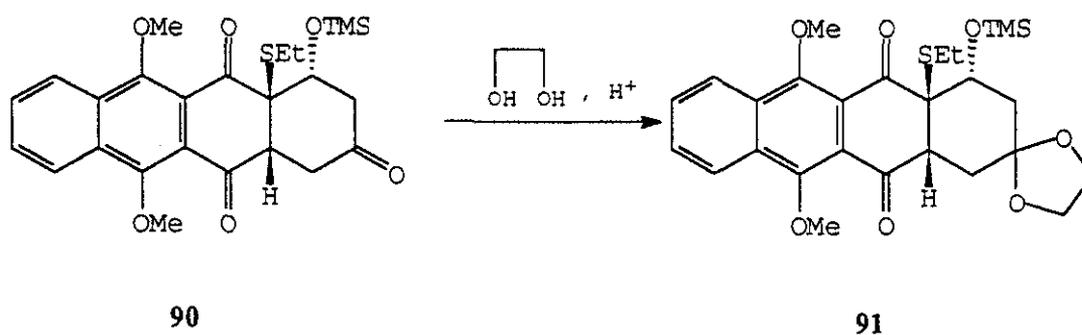
Como pasos finales de nuestro esquema de síntesis, realizamos una serie de transformaciones en el aducto Diels-Alder **84** con el objeto de obtener precursores inmediatos de la 4-desmetoxidaunomicinona.

En primer lugar se llevó a cabo la hidrólisis del aducto **84** con ácido clorhídrico diluido a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en atmósfera inerte. Los antecedentes existentes en nuestro grupo de trabajo¹³¹ indicaban que el empleo de las condiciones ordinarias de hidrólisis de los grupos OTMS (KF hidratado en metanol) conducían a una mezcla compleja de productos, debido a la aromatización parcial del aducto. La reacción dio lugar a la cetona **90**, por hidrólisis del sililéter enólico, como indica el espectro IR del producto obtenido, en el que aparece la banda correspondiente a dicha cetona a 1718 cm^{-1} . También en el espectro de ^1H -RMN de este producto se observa una única señal asignable a grupo OTMS a $\delta -1,12$, así como la desaparición de la señal correspondiente al protón vinylico del aducto **84** y la existencia de un sistema formado por el protón H-1 a $\delta 4,88\text{ ppm}$ y los dos protones metilénicos en C-2, uno a $\delta 3,10\text{ ppm}$ y el otro a $\delta 2,51\text{-}2,44\text{ ppm}$, que indican que se ha producido la hidrólisis del sililéter enólico.

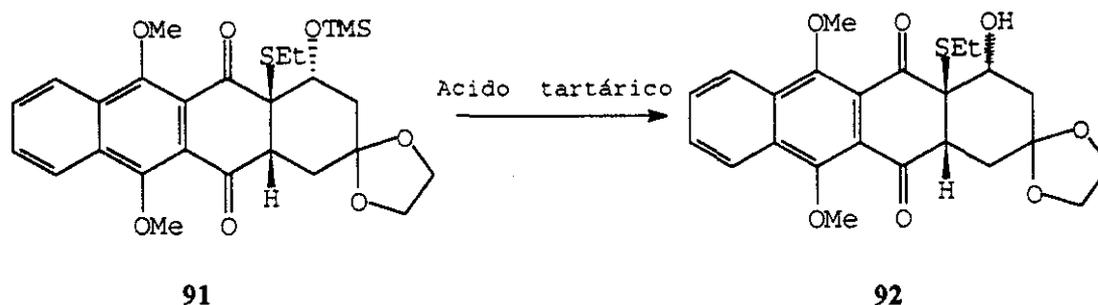


A continuación, se llevó a cabo la protección del grupo carbonilo de la cetona **90** en forma de acetal, ya que en una etapa posterior había que regenerar el sistema quinónico mediante una oxidación y era preciso bloquear el grupo carbonilo en posición 3 para evitar la aromatización total del sistema.

La acetalización del grupo cetónico en posición 3 del tetraciclo **90** se realizó con exceso de etilenglicol y ácido *p*-toluensulfónico, en THF anhidro a 80 °C, durante 12 horas. El acetal **91** se obtuvo con muy buen rendimiento. La asignación estructural se realizó en base a los datos obtenidos del espectro de ¹H-RMN y del espectro de masas. En el espectro de ¹H-RMN aparece una señal entre δ 3,95 y 4,03 ppm que integra 4 protones y que corresponde al grupo dioxolano. El resto de las señales aparecen a un desplazamiento químico similar a las del producto de partida **90**. En el espectro de masas aparece el pico molecular 531 (m/z).

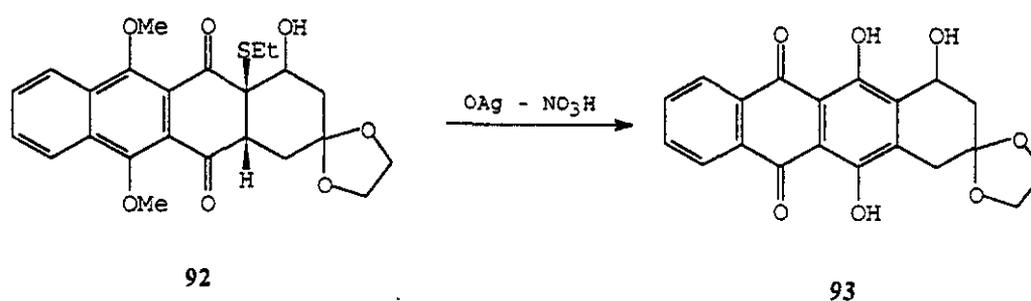


La hidrólisis del grupo trimetilsililoxi en C-1 se llevó a cabo con una disolución saturada de ácido tartárico a temperatura ambiente. La reacción tuvo lugar en 15 min y se obtuvo el tetraciclo **92** con un 97% de rendimiento. En el espectro de ¹H-RMN aparece el hidroxilo en C-1 a δ 4,12 ppm.



En la bibliografía se ha descrito la oxidación de éteres metílicos de hidroquinona a *p*-quinonas, en un sólo paso y con muy buenos rendimientos, mediante desmetilación oxidante¹³², utilizando como reactivo óxido de plata(II)-ácido nítrico en dioxano.

En efecto, la desmetilación oxidante de **92**, en las condiciones descritas en la bibliografía¹³³, dió lugar **93**, que es un precursor inmediato de la 4-desmetoxidaunomicinona.



La asignación estructural de este tetraciclo **93** se dedujo de sus datos del espectro de ¹H-RMN. Así, a δ 13,76 y 13,40 ppm aparecen los dos hidroxilos quelados en C-6 y C-11, a δ 3,90 ppm el otro grupo OH libre en C-7.

A partir de este compuesto **93**, y mediante etapas ya estudiadas para casos muy similares, se puede sintetizar la 4-desmetoxidaunomicinona.

PARTE EXPERIMENTAL

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

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

Los espectros de IR se han registrado en las fases indicadas en cada caso, en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 681. Las bandas de absorción se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en espectrómetros Varian EM-390 (90 MHz); Bruker WP-80 (80 MHz en protón y 20 MHz en carbono-13); Bruker AM-200 (200 MHz en protón y 50 MHz en carbono-13). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) y como referencia interna el tetrametilsilano ($\delta=0,00$ ppm).

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 han 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 columna se utilizó gel de sílice Merck 60 (70-230 mesh ASTM) y para la cromatografía en columna corta a presión se empleó gel de sílice MN-60 (230-400 mesh). Las placas desarrolladas se visualizaron con luz UV (254 y 366 nm) y con una disolución al 2 % en etanol de 2,4-dinitrofenilhidracina.

I. SINTESIS DE 2(5H)-FURANONAS 5-SUSTITUIDAS CON GRUPOS QUE CONTIENEN AZUFRE

1. SINTESIS DE 5-ETILTIO- Y 5-FENILTIO-2(5H)-FURANONAS

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

A una disolución de 2,5 ml (20 mmol) de trifluoruro de boro eterato en 15 ml de cloruro de metileno se le añaden 1,14 g (10 mmol) de 5-metoxi-2(5H)-furanona (1)⁵ y 0,74 ml (10 mmol) de etanotiol en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calienta a reflujo durante 25 min., se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava sucesivamente con una disolución de CO_3K_2 al 10% y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 5:1) obteniéndose 1,0 g (70%) de un líquido incoloro de punto de ebullición de 79°C/0,5 mm de Hg. P.eb. bibl.⁵² 78°C/0,5 mm de Hg.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,41 (dd, 1H, $J_{3,4}=5,6$ Hz, $J_{4,5}=1,7$ Hz, H-4); 6,21 (dd, 1H, $J_{3,5}=2,0$ Hz, H-3); 6,11 (dd, 1H, H-5); 2,70 (c, 2H, $J=7$ Hz, S- CH_2); 1,34 (t, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 171,6 (C-2); 153,3 (C-4); 122,3 (C-3); 85,5 (C-5); 24,4 (S- CH_2); 14,8 (CH_3).

5-Feniltio-2(5H)-furanona (6)

A una disolución de 15 ml (120 mmol) de trifluoruro de boro éterato en 90 ml de cloruro de metileno se le añaden 6,84 g (60 mmol) de 5-metoxi-2(5H)-furanona (1) y 6,12 ml (60 mmol) de tiofenol en 30 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava sucesivamente con una disolución de CO_3K_2 al 10% y agua, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina a presión reducida. El sólido resultante se recristaliza de ciclohexano, obteniéndose 8,0 g (70%) de un sólido blanco de p.f.

49-51°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{10}H_8O_2S$: C = 62,48; H = 4,19; S = 16,68

Encontrado..... : C = 62,31; H = 4,42; S = 16,21

IR (Nujol) : 1790,1755 (C=O),1600.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 7,54-7,50 (m,2H,H-2',H-6'); 7,36 (dd,1H, $J_{3,4}=5,6$ Hz, $J_{4,5}=1,8$ Hz,H-4); 7,35-7,31 (m,3H,H-3',H-4',H-5'); 6,22 (t, $J_{3,5}=J_{4,5}=1,8$ Hz,1H,H-5); 6,03 (dd,1H,H-3).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 171,4 (C-2); 152,7 (C-4); 134,4, 129,3, 129,2, 129,0 (6C-arom.); 122,7 (C-3); 87,1 (C-5).

EM (m/z) : 192 (M^+ ,45); 163 (M-CHO,26); 109 (SPh,19); 83 (M-SPh,100).

5-Etiltio-3-metil-2(5H)-furanona (7)

A una disolución de 2,5 ml (20 mmol) de trifloruro de boro eterato en 15 ml de cloruro de metileno se le añaden 1,28 g (10 mmol) de 3-metil-5-metoxi-2(5H)-furanona (3)⁶ y 0,74 ml (10 mmol) de etanotiol en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calienta a reflujo durante 25 min, se deja que alcance la temperatura ambiente y se añade agua. Se lava sucesivamente con una disolución de CO_3K_2 al 10% y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 7:1); obteniéndose 1,34 g (85%) de un aceite incoloro⁵⁷.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 6,95 (m,1H,H-4); 5,95 (m,1H,H-5); 2,65 (c,2H, $J=7,0$ Hz,S- CH_2); 1,90 (m,3H,C₃- CH_3); 1,30 (t,3H,CH₃).

5-Feniltio-3-metil-2(5H)-furanona (8)

A una disolución de 7,5 ml (0,06 moles) de trifluoruro de boro éterato en 45 ml de cloruro de metileno se le añaden 3,81 g (0,03 moles) de 3-metil-5-metoxi-2(5*H*)furanona (**3**) y 3,06 ml (0,03 moles) de tiofenol en 15 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se añaden 25 ml de agua. La fase orgánica se separa por decantación y se lava sucesivamente con una disolución de CO_3K_2 al 5% y agua hasta pH neutro, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite denso que solidifica. Por recristalización de hexano se obtienen 4,94 g (80%) de un sólido blanco de p.f. 51-52 °C. P.f.bibl.⁵⁸ 51-52 °C.

IR (KBr) : 1765 (C=O); 1656 (C=C).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,54-7,51 (m,2H,arom.); 7,35-7,32 (m,3H,arom.); 6,96 (m,1H,H-4); 6,11 (m,1H,H-5); 1,83 (t,3H,J=1,9 Hz,CH₃).

3-Bromo-5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**9**)

A una disolución de 2,5 ml (20 mmol) de trifluoruro de boro éterato en 15 ml de cloruro de metileno se le añaden 1,93 g (10 mmol) de 3-bromo-5-metoxi-2(5*H*)-furanona (**4**)⁷ y 0,89 ml (12 mmol) de etanotiol en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de CO_3K_2 al 10% y con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 8:1), obteniéndose 1,27 g (57%) de la 5-bromofuranona **9** y 0,17 g (8%) de la 3,5-dietiltio-2(5*H*)-furanona (**11**)⁵⁷.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,42 (d,1H,J_{4,5}=1,8 Hz,H-4); 6,04 (d,1H,H-5); 2,70 (c,2H,J=7,0 Hz,S-CH₂); 1,30 (t,3H,CH₃).

4-Bromo-5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**10**)

Se disuelven 1,01 g (7 mmol) de 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (2) en 6 ml de benceno y la mezcla se coloca en un matraz de dos bocas provisto de embudo de adición y agitación magnética, enfriado exteriormente con hielo. Se adicionan lentamente 1,1 g (7 mmol) de bromo disueltos en 6 ml de benceno, manteniendo la agitación hasta la decoloración total. La disolución bencénica se concentra en el rotavapor calentado en baño de agua hasta eliminar el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 8:1), obteniéndose 0,7 g (46%) de la 4-bromofuranona 10 y 0,14 g (10%) de la 4,5-di(etiltio)-2(5*H*)-furanona 12⁵⁷.

¹H-RMN (CDCl₃) : 6,40 (d,1H,J_{3,5}=1,5 Hz,H-3); 6,00 (d,1H,H-5); 2,65 (c,2H,J=7,0 Hz,S-CH₂); 1,30 (t,3H,CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 169,9 (C-2); 149,3(C-4); 124,5 (C-3); 90,0 (C-5); 24,3 (S-CH₂); 15,5 (CH₃).

3,5-Di(etiltio)-2(5*H*)-furanona (11)

A una disolución de 2,5 ml (20 mmol) de trifluoruro de boro eterato en 15 ml de cloruro de metileno se le añaden 1,93 g (10 mmol) de 3-bromo-5-metoxi-2(5*H*)-furanona (4)⁷ y 1,48 ml (20 mmol) de etanotiol en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de CO₃K₂ al 10% y con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 8:1), obteniéndose 1,85 g (90%) de la furanona 11⁵⁷.

¹H-RMN (CDCl₃) : 6,70 (d,1H,J_{4,5}=1,5 Hz,H-4); 6,07 (d,1H,H-5); 2,95 (c,2H,J=7,0 Hz,S-CH₂); 2,70 (c,2H,S-CH₂); 1,37 (t,3H,CH₃); 1,30 (t,3H,CH₃).

4,5-Di(etiltio)-2(5*H*)-furanona (12)

A una disolución de 2,5 ml (20 mmol) de trifloruro de boro eterato en 15 ml de cloruro de metileno se le añade con agitación una disolución de 1,93 g (10 mmol) de 4-bromo-5-metoxi-2(5*H*)-furanona (**5**)⁸ y 1,93 ml (26 mmol, 30% de exceso) de etanotiol en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 h, se enfría a temperatura ambiente, se añade agua y la fase orgánica se separa por decantación. Se lava sucesivamente con una disolución de CO₃K₂ al 10%, agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna flash (éter de petróleo-acetato de etilo 8:1); obteniéndose 1,23 g (60%) de un aceite amarillo cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía⁵⁷.

¹H-RMN (CDCl₃) : 5,98 (d,1H,J_{3,5}=1,0 Hz,H-3); 5,77 (d,1H,H-5); 2,95 (c,2H,J=7,0 Hz,S-CH₂); 2,68 (c,2H,J=7,0 Hz,S-CH₂); 1,40 (t,3H,CH₃); 1,27 (t,3H,CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 170,9 (C-2); 154,8 (C-4); 111,3 (C-3); 86,7 (C-5); 28,2 y 24,5 (S-CH₂); 15,6 y 14,0

2. SINTESIS DE 5-ETILSULFONIL Y 5-FENILSULFONIL-2(5*H*)-FURANONAS

5-Etilsulfonil-2(5*H*)-furanona (**13**)

A una disolución de 144 mg (1 mmol) de 5-etiltio-2(5*H*)-furanona (**3**) en 4 ml de cloruro de metileno, se le añade otra disolución de 0,4 g (2 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (90% de riqueza) en 8 ml de cloruro de metileno. Al cabo de 2 h de reacción se observa por CCF (cloroformo-acetato de etilo, 4:1) que la reacción ha concluido. Se añaden 12 ml de cloruro de metileno y la mezcla de reacción se lava varias veces con una disolución saturada de CO₃HNa y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo, 4:1); obteniéndose 141 mg (80%) de un aceite⁵⁷.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,60 (dd, 1H, $J_{4,5}=1,0$ Hz, $J_{3,4}=6,0$ Hz, H-4); 6,50 (dd, 1H, $J_{3,5}=1,0$ Hz, H-3); 5,85 (dd, 1H, H-5); 3,20 (c, 2H, $J=7,0$ Hz, S- CH_2); 1,5 (t, 3H, CH_3).
(CH_3).

5-Fenilsulfonil-2(5H)-furanona (14)

A una disolución de 5,0 g (26 mmol) de 5-feniltio-2(5H)-furanona (2) en 100 ml de cloruro de metileno se le añaden 20,0 g (65,1 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (55% de riqueza) en 200 ml de cloruro de metileno. Al cabo de 9 h de reacción, al observar por CCF (cloroformo-metanol, 96:4) que la reacción ha concluido, se dobla la cantidad de disolvente y la mezcla de reacción se lava dos veces con una disolución saturada de CO_3HNa y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 4,67 g (80%) de un sólido blanco que recristaliza de benceno-hexano en forma de agujas blancas de p.f. 120-120,5 °C.

Análisis (%) :

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$: C = 53,56; H = 3,60; S = 14,30

Encontrado.....: C = 53,38; H = 3,70; S = 13,92

IR (Nujol) : 3120, 1800 (C=O), 1595 (C=C), 1310, 1145 (SO_2)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,95-7,91 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,79-7,70 (m, 1H, H-4'); 7,64 (dd, 1H, $J_{3,4}=5,7$ Hz, $J_{3,5}=1,8$ Hz, H-4); 7,64-7,56 (m, 2H, H-3', H-5'); 6,35 (dd, 1H, H-3); 5,87 (t, 1H, $J_{4,5}=J_{3,5}=1,8$ Hz, H-5).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 169,5 (C-2); 146,5 (C-4); 135,1 (C-arom.); 134,4 (C-1'); 129,6; 129,3, (4C-arom.); 126,1 (C-3); 93,2 (C-5).

EM (m/z) : 224 (M^+ , 2); 141 (SO_2Ph , 29), 83 ($\text{M-SO}_2\text{Ph}$, 100).

II. SINTESIS DE MONOACETALES DE NAFTOQUINONA

1. OXIDACION ANODICA DE DIALCOXINAFTALENOS. HIDROLISIS DE BISACETALES DE NAFTOQUINONA.

1,4-Dimetoxinaftaleno (15)

A una disolución de 8 g (50,6 mmol) de 1,4-naftoquinona y 16 g de Cl_2Sn en 100 ml de metanol, calentada a reflujo, se le hace pasar una corriente de ClH gaseoso y seco durante 3 h. Se deja enfriar el producto bruto de reacción, precipitando sales de estaño, se añaden 100 ml de agua y se filtra. El filtrado se extrae con cloroformo, la fase orgánica se separa por decantación, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose 8,5 g (90%) de un sólido gris de p.f. 84-86 °C. P.f. bibl¹³⁴. 85-86°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 8,22-8,18 (m,2H,H-5,H-8); 7,50-7,47 (m,2H,H-6,H-7); 6,65 (s,2H,H-2,H-3); 3,92 (s,6H, OCH_3).

1,1,4,4-Tetrametoxinaftaleno (16)

Una disolución de 1 g (5,3 mmol) de 1,4-dimetoxinaftaleno (15) en 200 ml de una disolución de hidróxido potásico al 1% en metanol se somete a electrolisis a intensidad constante (1 A). Se utiliza como ánodo una rejilla de platino y como cátodo un hilo de cobre colocado en el interior del ánodo. La disolución se agita magnéticamente y al cabo de 1,5 h se observa por CCF (benceno-acetato de etilo, 9:1) que la reacción ha concluido. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se extrae con éter de petróleo a ebullición, obteniéndose 1,15 g (85%) de un sólido blanco de p.f. 41-43°C. P.f.bibl.^{71a} 42-43,5 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,67-7,64 (m,2H,H-5,H-8); 7,46-7,42 (m,2H,H-6,H-7); 6,35 (s,2H,H-2,H-3); 3,18 (s,12H, OCH_3).

4,4-Dimetoxinaftalen-1-ona (17)

A 1 g (4 mmol) de 1,1,4,4-tetrametoxinaftaleno (16) se le añaden 50 ml de una disolución de ácido acético al 2% en agua y THF (1:3). La mezcla se abandona a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 6 h, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de una disolución saturada de CO_3HNa y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y se obtienen 0,7 g (86%) de un aceite marrón claro que cristaliza a baja temperatura. P.f. 25-26 °C. P.f.bibl.⁷⁶ 26-27 °C.

¹H-RMN (CDCl_3): 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, 1H, A de sist. AB, $J_{\text{AB}} = 10,4$ Hz, H-3); 6,62 (d, 1H, B de sist. AB, H-2); 3,2 (s, 6H, OCH_3).

¹³C-RMN (CHCl_3): 183,8 (C-1); 144,1 (C-3); 139,6 (C-4a); 133,4 (C-6 ó C-7); 132,5 (C-6 ó C-7), 131,5 (C-8a); 129,2 (C-2); 126,6 (C-5 ó C-8), 126,2 (C-5 ó C-8); 95,0 (C-4); 51,1 (2C, OCH_3).

ENSAYOS DE TRANSACETALIZACION CON 1,2-ETANODIOL

a) *Utilizando SO_4H_2 conc. como catalizador.*

A una disolución de 250 mg (1 mmol) de 1,1,4,4-tetrametoxinaftaleno (16) y 0,3 ml (5,4 mmol) de etilenglicol en 5 ml de THF seco, enfriada a 0 °C y con agitación, se le añade una gota de SO_4H_2 conc. A los 5 min. se añade agua, se extrae con cloroformo y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y en el espectro de RMN de protón se observa la mezcla de tres productos 19, 20 y 21 en una proporción 5:1:1, respectivamente. La mezcla bruta de reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 7:1) obteniéndose 140 mg (65%) de 19, 26 mg (11%) de 20 y 35 mg (14%) de 21.

1,2-Etilendioxi-4-metoxinaftaleno (19)Análisis (%) :Calculado para $C_{13}H_{12}O_3$: C = 72,21; H = 5,59

Encontrado.....: C = 72,38; H = 5,74

IR (Entre cristales) : 3080, 2950, 1635, 1610, 1280, 1215, 1115, 1095, 1035. 1H -RMN ($CDCl_3$) : 8,12 (dd,1H, $J_\alpha=8,4$ Hz, $J_\gamma=0,8$ Hz,H-5 ó H-8); 7,98 (dd,1H, $J_\alpha=8,4$ Hz,H-5 ó H-8); 7,46 (m,1H, $J_{6,7}=6,9$ Hz, $J_\beta=1,4$ Hz,H-6 ó H-7); 7,34 (m,1H,H-6 ó H-7); 6,45 (s,1H,H-3); 4,39-4,32 (m,4H,O- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -O); 3,92 (s,3H,OCH₃). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 150,1 (C-4); 138,5 (C-2); 130,4 (C-1); 126,4; 126,2 (C-4a ó C-8a); 123,4; 121,8; 121,5 (C-8a ó C-4a); 119,8; 97,4 (C-3); 64,9 y 64,4 (O- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -O); 55,7 (OCH₃).EM (m/z) : 217 ($M^+ + 1,14$); 216 (M^+ ,100); 201 (16); 160 (M-OCH₂CH₂O,87); 129 (18); 102 (57).**3,4-Etilendioxi-4-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (20)**IR (Entre cristales) : 3080, 1695 (C=O), 1605, 1265, 1165, 1110, 1075, 1030. 1H -RMN ($CDCl_3$) : 8,00 (d,1H, $J_{7,8}=8,7$ Hz,H-8); 7,64-7,59 (m,2H,H-5,H-6); 7,50-7,44 (m,1H,H-7); 4,30-4,17 (m,4H,O- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -O); 3,86 (X de sist. ABX,1H, $J_{AX}=3,8$ Hz, $J_{BX}=7,3$ Hz,H-3); 3,49 (s,3H,OCH₃); 3,13 (B de sist. ABX,1H, $J_{AB}=17$ Hz,H-2); 3,04 (A de sist. ABX,1H,H-2). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 195,2 (C-1); 140,9 (C-4a); 134,1; 132,1 (C-8a); 129,3; 126,7; 125,5; 106,5 (C-4), 80,0 (C-3); 66,4; 66,1 (O- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -O); 58,5 (OCH₃); 41,2 (C-2).

EM (m/z) : 234 (M^+ , 0,5); 206 (M-CO, 16); 176 (41); 148 (100).

2-(3,4-Etilendioxi-1-naftiloxi)-etanol (21)

Análisis (%) :

Calculado para $C_{14}H_{14}O_4$: C = 68,28; H = 5,73

Encontrado.....: C = 67,99; H = 6,05

IR (Entre cristales) : 3420 (b. ancha, OH), 3070, 2930, 1630, 1605, 1275, 1205, 1145, 1080, 1035.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 8,13 (d, 1H, $J_\alpha=8,2$ Hz, H-5' ó H-8'); 7,99 (d, 1H, $J_\alpha=8,3$ Hz, H-8' ó H-5'); 7,48 (dt, 1H, $J_\alpha=8,3$ Hz, $J_{\beta,\gamma}=6,9$ Hz, $J_\gamma=1,3$ Hz, H-6' ó H-7'); 7,35 (dt, $J_\alpha=8,2$ Hz, H-7' ó H-6'); 6,49 (s, 1H, H-2'); 4,41-4,34 (m, 4H, O- CH_2 - CH_2 -O); 4,18 (t, 2H, $J=4,4$ Hz, O- CH_2 - CH_2 -OH); 4,07 (t, 2H, O- CH_2 - CH_2 -OH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 148,4 (C-1'); 138,4 (C-3'), 130,9 (C-4'); 126,5; 126,2 (C-4'a ó C-8'a); 123,5; 121,7; 121,5 (C-4'a ó C-8'a); 120,0; 99,0 (C-2'); 70,0 (C-1); 64,9; 64,4 (O- CH_2 - CH_2 -O); 61,6 (C-2).

EM (m/z) : 246 (M^+ , 100); 201 (29); 146 (28).

b) *Utilizando $BF_3 \cdot (Et)_2O$ como catalizador.*

A una disolución de 250 mg (1 mmol) de 1,1,4,4-tetrametoxinaftaleno (**16**) y 0,5 ml (9 mmol) de etilenglicol en 3 ml de THF seco, enfriada a 0 °C y con agitación magnética, se le añaden unas gotas de $BF_3 \cdot (Et)_2O$. Al cabo de 4 h se observa por CCF (hexano-acetato de etilo, 7:1) que la reacción ha concluido. Se añade agua, se extrae con cloroformo, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida

obteniéndose 200 mg (93%) de 1,2-etilendioxi-4-metoxinaftaleno (**19**).

2. OXIDACION DE FENOLES.

2.1. Síntesis de naftalenos sustituidos

1-Hidroxi-5-metoxinaftaleno (**23**)

A una disolución de 1 g (6,25 mmol) de 1,5-dihidroxi-naftaleno (**22**) en 50 ml de metanol se le añaden lentamente 50 ml de una disolución 0,6 M de diazometano en éter etílico, en alicuotas de 10 ml, concluyéndose la reacción en 12 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el producto bruto de reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 5:1), obteniéndose 700 mg (64%) de **23**, 105 mg 1,5-dihidroxi-naftaleno sin reaccionar y 175 mg de 1,5-dimetoxinaftaleno. El producto **23** es un sólido de p.f.138-139 °C. P.f. bibl.¹³⁵ 140-141 °C.

1-Hidroxi-8-metoxinaftaleno (**25**)

A una disolución de 3 g (18,75 mmol) de 1,8-dihidroxi-naftaleno (**24**) en 80 ml de metanol se le añaden lentamente 100 ml de una disolución 0,6 M de diazometano en éter etílico, en alicuotas de 10 ml, concluyéndose la reacción a las 6 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se separa el producto bruto de reacción mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 7:1) obteniéndose 2,6 g (80%) del metoxinaftaleno **25**. Sólido de p.f.(?) P.f.bibl¹³⁶. 55-56°C.

1-Acetoxi-5-hidroxi-naftaleno (**26**)

A una disolución de 1,0 g (62 mmol) de 1,5-dihidroxi-naftaleno (**22**) en 20 ml de acetona, se le añaden 0,64 ml (10% mmol de exceso) de anhídrido acético, 10 gotas de piridina y se deja la mezcla de reacción a temperatura ambiente y con agitación magnética

durante 24 h. El producto bruto de reacción se lava con agua, se extrae con acetato de etilo y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añaden 10 ml de benceno y el producto de partida sin reaccionar, insoluble en benceno, se separa por filtración (390 mg). La solución bencénica, una vez evaporado el disolvente, conduce a una mezcla de **26** y **27**, que se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (cloruro de metileno) obteniéndose 150 mg (10%) de 1,5-diacetoxinaftaleno (**27**), 555 mg de una mezcla de **26+27** y 120 mg (10%) de 1-acetoxi-5-hidroxinaftaleno (**26**).

Datos analíticos del diacetato **27** :

Precipitado de benceno, sólido blanco de p.f.161-162 °C. P.f. bibl⁸². 161°C.

IR (Nujol) : 1770; 1760; 1610.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,78 (dd,2H,J=7,8 Hz,J=1,0 Hz,H-2,H-6); 7,50 (dd,2h,J=8,3 Hz,H-3,H-7); 7,29 (dd,2H,H-4,H-8); 2,46 (s,6H,CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 169,1 (2C=O); 146,7 (C-1,C-5); 128,1 (C-4a,C-8a); 125,9 (C-2,C-6); 119,2; 118,7 (C-3,C-4,C-7,C-8); 20,7 (2C-2').

EM (m/z) : 244 (M⁺,7); 202 (M-Ac,14); 160 (M-2Ac,100); 131 (15).

Datos analíticos del monoacetato **26** :

Recristalizado de benceno/hexano p.f. 193-195 °C.

Análisis (%) :

Calculado para C₁₂H₁₀O₃: C = 71,28; H = 4,98.

Encontrado.....: C = 71,13; H = 5,25.

IR (Nujol) : 3450 (OH); 1740 (C=O); 1605.

¹H-RMN (Acetona-d₆) : 9,22 (s,1H,OH); 8,13 (dt,1H,J=8,5 Hz,J=1,0 Hz,J=1,0 Hz,H-4);

7,47-7,23 (m,4H,H-2,H-3,H-7,H-8); 6,95 (dd,1H,J=7,3 Hz,J=1,1 Hz,H-6); 2,42 (s,3H,CH₃).

¹³C-RMN (Acetona-d₆) : 169,8 (C-1'); 154,2 (C-5); 147,7 (C-1); 129,4 (C-4a ó C-8a); 127,7; 127,1 (C-8a ó C-4a); 124,9; 120,7; 119,5;113,3; 109,5; 20,8 (C-2').

EM (m/z) : 202 (M⁺,13); 160 (M-Ac,100); 131 (40).

2.2. Síntesis de monoacetales de naftoquinona

Se agita a temperatura ambiente una disolución de 1 mmol del naftol correspondiente en 10 ml de metanol o etilenglicol y se le añaden 2 mmol de (diacetoxiyodo)benceno (DAIB). El curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina, utilizando el eluyente indicado en cada caso, y una vez finalizada se añaden 10 ml de una disolución saturada de CO₃HNa, se extrae dos veces con éter etílico y se lava la fase orgánica con agua. Se evapora el disolvente a presión reducida y a continuación se elimina a vacío (1 mm de Hg) el yodobenceno obtenido como producto secundario de la reacción.

4,4-Dimetoxinaftalen-1-ona (17)

Alcohol: metanol

Producto de partida: α -naftol

Tiempo de reacción: 25 min.

Eluyente CCF: éter de petróleo-acetato de etilo, 7:1

Rendimiento: 80%

P.f: 25-26°C. P.f. bibl.⁷⁶ 26-27°C

4,4-Etilendioxinaftalen-1-ona (29)

Alcohol: etilenglicol

Producto de partida: α -naftol

Tiempo de reacción: 3,5 h

Eluyente CCF: éter de petróleo-acetato de etilo, 7:1

Rendimiento: 84 %

Recristalizado de ciclohexano

P.f: 45-48 °C

Análisis (%) :

Calculado para $C_{12}H_{10}O_3$: C = 71,28; H = 4,98

Encontrado.....: C = 71,09; H = 4,05

IR (Entre cristales) : 2900, 1675 (C=O), 1635, 1605, 1460, 1390, 1320, 1300, 1145, 1105, 1025, 775.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 8,05-8,02 (m,1H,H-8); 7,62-7,45 (m,3H,H-5,H-6,H-7); 6,82 (d,1H,A de sist. AB, J_{AB} =9,5 H,z,H-3); 6,34 (d,1H,B de sist. AB,H-2); 4,38-4,23 (m,4H, O-CH₂-CH₂-O).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 184,0 (C-1); 142,8 (C-3); 140,8 (C-4a); 133,3 (C-2); 130,8 (C-8a); 129,5, 128,7 (C-6 y C-7); 126,7, 126,3 (C-5 y C-8); 99,9 (C-4); 65,9 (2C, O-CH₂-CH₂-O).

EM (m/z) : 202 (M^+ ,100); 174 (M-CO,23); 146 (51); 130 (21); 114 (53); 102 (45); 76 (45).

4,4,5-Trimetoxinaftalen-1-ona (31)

Alcohol: metanol

Producto de partida: 1-hidroxi-5-metoxinaftaleno (22)

Tiempo de reacción: 10 min

Eluyente CCF: hexano-acetato de etilo, 4:1

Rendimiento: 74 %

Aceite verdoso muy difícil de purificar

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,77 (dd,1H,J_{7,8}=7,8 Hz,J_{6,8}=1,2 Hz,H-8); 7,50 (dd,1H,J_{6,7}=8,2 Hz,H-7); 7,20 (dd,1H,H-6); 6,77 (d,1H,A de sist. AB,J_{AB}=10,40 Hz,H-3); 6,58 (d,1H,B de sist. AB,H-2); 3,94 (s,3H,OCH₃ en C₅), 3,17 (s,6H,OCH₃ en C₄).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 183,9 (C-1); 158,5 (C-5); 146,5 (C-3); 137,2 (C-2); 133,6 (C-4a); 130,1 (C-7); 125,2 (C-8a); 118,9; 116,6 (C-6 y C-8); 96,8 (C-4); 56,4 (OCH₃ en C₅); 51,4 (2C, OCH₃ en C₄).

4,4-Etilendioxi-5-metoxinaftalen-1-ona (32)

Alcohol: etilenglicol

Producto de partida: 1-hidroxi-5-metoxinaftaleno (22)

Tiempo de reacción: 32 h

Eluyente CCF: éter de petróleo-acetato de etilo, 7:1

Rendimiento: 84%

Recristalizado de ciclohexano

P.f.: 148-149 °C. P.f. bibl^{64b}. 152-154 °C

Análisis (%) :

Calculado para C₁₃H₁₂O₄: C = 67,20; H = 5,20

Encontrado.....: C = 67,20; H = 5,41

IR (Nujol) : 1670 (C=O), 1635, 1590, 1470, 1310, 1300, 1280, 1100, 1060, 1045, 1030.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,70 (dd,1H,J_{7,8}=7,8 Hz,J_{6,8}=1,2 Hz,H-8); 7,43 (dd,1H,J_{6,7}=8,2 Hz,H-7); 7,15 (dd,1H,H-6); 6,72 (d,1H,B de sist. AB,J_{AB}=10,2 Hz,H-3); 6,28 (d,1H,A de sist AB,H-2); 4,40-4,19 (m,4H,O-CH₂-CH₂-O); 3,89 (s,3H,OCH₃ en C₅).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 184,1 (C-1); 157,9 (C-5); 144,6 (C-3); 132,4 (C-4a); 130,3 (C-2); 127,2 (C-8a); 126,7 (C-7); 118,8; 116,7 (C-6 y C-8); 100,8 (C-4); 66,7 (2C,O-CH₂-CH₂-O); 56,2 (OCH₃).

4,4,8-Trimetoxinaftalen-1-ona (33)

Alcohol: metanol

Producto de partida: 1-hidroxi-8-metoxinaftaleno (25)

Tiempo de reacción: 10 min

Eluyente CCF: éter de petróleo-acetato de etilo, 5:1

Rendimiento: 95%

IR (Entre cristales) : 2950, 2840, 1670, 1640,1595,1470.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,61 (dd 1H,J=7,9 Hz,J=8,3 Hz,H-6); 7,36 (dd,J_{5,7}=1,0 Hz,H-5); 7,04 (dd,1H,H-7), 6,66 (d,1H,A de sist. AB,J_{AB}=10,4 Hz,H-3); 6,41 (d,1H,B de sist. AB,H-2); 3,96 (s,3H,OCH₃ en C₈); 3,16 (s,6H,OCH₃ en C₄).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 183,8 (C-1); 159,9 (C-8); 142,6 (C-4a); 140,3 (C-3);134,5; 134,4 (C-2 y C-6); 130,0 (C-8a); 119,0 (C-7); 112,7 (C-5); 95,4 (C-4); 56,1 (OCH₃ en C₈); 51,0 (2C,OCH₃ en C₄).

4,4-Etilendioxi-8-metoxinaftalen-1-ona (34)

Alcohol: etilenglicol

Producto de partida: 1-hidroxi-8-metoxinaftaleno (25)

Tiempo de reacción: 2 h

Eluyente CCF: éter de petróleo-acetato de etilo, 7:1

Rendimiento: 95%

Recristalizado de: ciclohexano

P.f.: 141-142 °C

Análisis (%) :Calculado para C₁₃H₁₂O₄: C = 67,23; H = 5,21

Encontrado.....: C = 67,15; H = 5,34

IR (BrK) : 1665 (C=O), 1640, 1595, 1470, 1455, 1440, 1320, 1275, 1255, 1050, 1030, 1000, 970, 840, 795.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,56 (dd, 1H, J_{6,5}=7,8 Hz, J_{6,7}=8,4 Hz, H-6); 7,22 (dd, 1H, J_{5,7}=1,1 Hz, H-5); 7,03 (dd, 1H, H-7); 6,7 (d, 1H, A de sist. AB, J_{AB}=10,3 Hz, H-3); 6,25 (d, 1H, B de sist. AB, H-2); 4,38-4,19 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O); 3,94 (s, 3H, C₈-OCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 183,6 (C-1); 159,8 (C-8); 143,5 (C-4a); 139,4 (C-3); 134,2; 130,8 (C-2 y C-6); 118,8 (C-5); 113,0 (C-7); 100,3 (C-4); 65,8 (2C, O-CH₂-CH₂-O); 56,3 (C₈-OCH₃).

EM (m/z) : 232 (M⁺, 56); 204 (M-C=O, 11); 202 (75); 184 (100); 131 (52); 102 (55); 76 (56).

5-Hidroxi-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (35)

Se agita una emulsión de 100 mg (0,5 mmol) de **26** en 20 ml de metanol y se añaden 322 mg (2 eq) de (diacetoxiyodo)benceno; al cabo de 10 min de reacción, se observa por CCF (CH₂Cl₂) que la reacción ha terminado y se añaden 40 ml de una disolución saturada de CO₃HNa, se extrae con éter etílico, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el yodobenceno resultante de la reacción se elimina al vacío (1 mm de Hg). Se obtienen 75 mg (68%) de **35**.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,71-7,11 (m, 3H, H-6, H-7, H-8); 6,78 (d, 1H, A de sist. AB, J_{AB}=10,4 Hz, H-3), 6,64 (d, 1H, B de sist. AB, H-2); 3,27 (s, 6H, OMe en C-4).

EM (m/z) : 220 (M⁺, 6); 204 (24), 203 (12); 188 (100).

5-Acetoxi-4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (36)

Se agita una emulsión de 100 mg (0,5 mmol) de **26** en 20 ml de una disolución de acetato sódico al 5% en metanol y se añaden 322 mg (2 eq) de (diacetoxiyodo)benceno; al

cabo de 10 min. de reacción se observa por CCF (CH_2Cl_2) que la reacción ha terminado y se añaden 40 ml de una disolución saturada de CO_3HNa , se extrae dos veces con éter etílico, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el yodobenceno resultante de la reacción se elimina en vacío (1 mm de Hg) obteniéndose 90 mg (69%) de **36**.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,73-7,69 (m, 1H, H-8); 7,37-7,30 (m, 1H, H-7); 7,15-7,09 (m, 1H, H-6); 6,80 (d, 1H, A de sist. AB, $J_{\text{AB}}=10,6$, H-3); 6,63 (d, 1H, B de sist. AB, H-2); 3,16 (s, 6H, OMe en C-4); 2,35 (s, 3H, COMe).

2.3. Síntesis de monoacetales de azanaftoquinona

5,5-Dimetoxiquinolin-8-ona (38)

Se agita una disolución de 145 mg (1 mmol) de 8-hidroxiquinolina (**37**) en 10 ml de metanol seco y se añaden 483 mg (1,5 eq) de (diacetoxiyodo)benceno. La mezcla de reacción toma un color marrón oscuro instantáneamente y al cabo de 10 min. se observa por CCF (hexano-acetato de etilo, 1:2) que la reacción ha concluido y se añaden 10 ml de una solución saturada de CO_3K_2 , se extrae dos veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca rápidamente filtrándola sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y a continuación se elimina el yodobenceno en vacío (1 mm de Hg). Se obtiene un aceite verdoso que por RMN de protón indica ser una mezcla del acetal **38** y el *N*-óxido **39** en una proporción 2:1 (determinada por integración en el espectro de RMN de protón de las señales correspondientes a los sistemas AB de cada sistema quinónico). La mezcla bruta se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 1:1), obteniéndose 50 mg (25%) de **39** y 106 mg (48%) de **38**.

Análisis (%) :

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$: C = 64,38; H = 5,40; N = 6,83

Encontrado.....: C = 64,19; H = 5,60; N = 7,08

IR (Entre cristales) : 2940, 2840, 1690 (C=O), 1635, 1590, 1505, 1465, 1305, 1200, 1065, 825.

¹H-RMN (CDCl₃) : 8,87 (dd,1H,J_{2,3}=4,6 Hz,J_{2,4}=1,7 Hz,H-2); 8,13 (dd,1H,J_{3,4}=8,0 Hz,H-4); 7,57 (dd,1H,H-3); 7,01 (d,1H,A de sist. AB,J_{AB}=10,6 Hz,H-6); 6,71 (d,1H,B de sist. AB,H-7); 3,25 (s,6H,OCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 182,4 (C-8); 151,2 (C-2); 146,7 (C-8a); 143,2 (C-6); 136,4 (C-4a); 135,4 (C-4); 132,6 (C-7); 127,2 (C-3); 95,5 (C-5); 51,3 (2C,OCH₃).

***N*-Óxido de 5,5-dimetoxiquinolin-8-ona (39)**

IR (Entre cristales) : 2940, 2860, 1720 (C=O), 1585, 1560, 1460, 1305, 1215, 1060, 960, 825.

¹H-RMN (CDCl₃) : 8,69 (d,1H,J_{2,3}=4,6 Hz,J_{2,4}=1,6 Hz,H-2); 7,56 (dd,1H,J_{3,4}=7,8 Hz,H-4); 7,44 (dd,1H,H-3); 6,65 (d,1H,A de sist. AB,J_{AB}=10,2 Hz,H-6); 6,37 (d,1H,B de sist. AB,H-7); 3,44 (s,6H,C₅-OCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 192,6 (C-8); 151,1 (C-2); 147,2 (C-8a); 136,1 (C-6); 133,7 (C-4a); 132,2 (C-4); 128,9 (2C,C-3 y C-7); 94,9 (C-5); 51,5 (2C,OCH₃).

5,5-(Etilendioxi)-quinolin-8-ona (40)

Se agita una disolución de 145 mg (1 mmol) de 8-hidroxiquinolina (37) en 7 ml de etilenglicol y se añaden 644 (2 eq ?) de (diacetoxiyodo)benceno. Al cabo de 3,5 h de reacción se observa por CCF (hexano-acetato de etilo, 1:2) que la reacción ha finalizado y se añaden 10 ml de una disolución saturada de CO₃K₂. Se extrae con acetato de etilo y cloruro de metileno, se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y a continuación el yodobenceno, que aparece como producto secundario de reacción, se elimina en vacío (1 mm de Hg). La mezcla bruta de

reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano, 2:1), obteniéndose 26 mg (18%) del acetal **40** y 61,3 mg de **41**. Proporción : 1:2,5 respectivamente. El acetal **40** se recristaliza de ciclohexano, p.f. 134-136°C

Análisis (%) :

Calculado para $C_{11}H_9NO_3$: C = 65,02; H = 4,46; N = 6,89

Encontrado.....: C = 64,95; H = 4,60; N = 6,95

IR (Nujol) : 1690 (C=O), 1640, 1590, 1310, 1120, 1065, 1030.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 8,86 (dd, 1H, $J_{2,3}=4,6$ Hz, $J_{2,4}=1,6$ Hz, H-2); 8,0 (dd, 1H, $J_{4,3}=8,1$ Hz, H-4); 7,56 (dd, 1H, H-3); 6,88 (d, 1H, A de sist. AB, $J_{AB}=10,4$ Hz, H-6); 6,49 (d, 1H, B de sist. AB, H-7); 4,42-4,28 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 182,5 (C-2); 151,4 (C-2); 146,4 (C-8a); 142,2 (C-6); 137,8 (C-4a); 135,3 (C-4); 128,9 (C-7); 126,9 (C-3); 100,4 (C-5); 66,1 (2C, O-CH₂-CH₂-O).

EM (m/z) : 203 (M^+ , 100); 175 (M-CO, 89); 149 (76); 131 (86); 115 (89); 103 (81); 77 (60).

5,5-Etilendioxi-6-(2-hidroxietoxi)-quinolin-8-ona (41)

Recristalizado de acetato de etilo, p.f. 162-167°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{13}H_{15}NO_5$: C = 58,86; H = 5,66; N = 5,28

Encontrado.....: C = 58,49, H = 5,78; N = 5,30

IR (Nujol) : 3460 (banda ancha, -OH), 1710, 1585, 1570, 1295, 1110, 1090, 1080, 1070, 1060, 1050, 1030, 1000, 980.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 8,79 (dd, 1H, $J_{2,3}=4,6$ Hz, $J_{2,4}=1,7$ Hz, H-4); 8,0 (dd, 1H, $J_{4,3}=7,9$ Hz, H-

4); 7,54 (dd, 1H, H-3); 4,12 (t, 1H, $J_{7,6} = 3,2$ Hz, H-6); 3,9-3,43 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-O); 3,20 (dd, 1H, $J_{7,7} = 17,4$ Hz, H-7); 2,90 (dd, 1H, H-7); 2,46-2,39 (señal ancha, 1H, -OH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 192,7 (C-8); 151,1 (C-2); 147,7 (C-8a); 136,2 (C-4); 134,5 (C-4a); 127,2 (C-3); 94,4 (C-5); 76,5 (C-6); 66,0; 64,5; 63,5; 61,6 (O-CH₂-CH₂-O); 41,4 (C-7).

EM (m/z) : 266 (M⁺ + 1, 25); 221 (M-CH₂-CH₂-OH, 16); 204 (M-O-CH₂-CH₂-OH, 50); 176 (37); 148 (100); 132 (20); 104 (48).

III. CICLOADICIONES DE DIELS-ALDER DE 2-(5H)-FURANONAS

1. CICLOADICIONES CON 2,3-DIMETIL-1,3-BUTADIENO

3-Etiltio-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (42).

Se disuelve 1 g (7 mmol) de 5-etiltio-2(5H)-furanona (2) en 10 ml de xileno y se añaden 2,3 ml (28 mmol) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (41). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante ocho días (cada dos días se añaden 0,3 ml de dieno). El disolvente se elimina a presión reducida y el producto de reacción se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 5:1) obteniéndose 1,06 g (67%) del aducto 42, sólido que recrystaliza de ciclohexano en forma de agujas blancas de p.f. 106-107°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{12}H_{18}O_2S$: C = 63,71; H = 7,96; S = 14,16

Encontrado.....: C = 63,98; H = 7,72; S = 13,98

IR (Nujol) : 1780, 1760 (C=O).

1H -RMN ($CDCl_3$) : 5,56 (d, 1H, $J_{3,3a}=4,6$ Hz, H-3); 2,89-2,83 (m, 1H, H-7a); 2,78 (c, 2H, S- CH_2); 2,79-2,70 (m, 1H, H-3a); 2,47 (d, 1H, $J_{7,7}=17,3$ Hz, H-7); 2,31-2,22 (m, 1H, H'-7); 2,03 (d, 2H, $J_{4,4}=8,0$ Hz, H-4), 1,66 (s, 6H, CH_3 en C-5, C-6); 1,35 (t, 3H, $J=7,4$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 178,8 (C-1); 124,7; 124,6 (C-5, C-6); 90,0 (C-3); 41,1; 38,7 (C-3a, C-7a); 29,3; 28,7 (C-4, C-7); 27,7 (S- CH_2); 20,3; 19,7 (CH_3 en C-5, C-6); 16,1 (CH_3).

EM (m/z) : 226 (M^+ , 7); 197 (M-Et, 22); 164 (M-SEt, 18); 136 (21); 107 (100).

3-Feniltio-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (43)

Se disuelve 1 g (5,2 mmol) de 5-feniltio-2(5H)-furanona (6) en 10 ml de xileno y se añaden 3 ml de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (41). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante ocho días (cada dos días se añaden 0,3 ml de dieno), se elimina el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 7:1), obteniéndose 1,07 g (75%) del aducto 43.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{18}O_2S$: C = 70,04; H = 6,61

Encontrado.....: C = 69,98; H = 6,57

IR (Entre cristales) : 2920, 1785, 1710 (C=O), 1590.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 7,57-7,54 (m,2H,arom); 7,38-7,31 (m,3H,arom); 5,40 (d,1H, $J_{3,3a}=3,8$ Hz,H-3); 2,94-2,87 (m,1H,H-7a); 2,74-2,65 (m,1H,H-3a); 2,34-2,21 (m,3H,2H-7,H-4); 2,09-1,96 (m,1H,H'-4); 1,67 (s,6H, CH_3).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 177,9 (C-1); 134,0 (C-1'); 132,4 (C-2', C-6'); 129,0 (C-3', C-5'); 128,1 (C-4'); 125,1; 124,1 (C-5, C-6); 90,9 (C-3); 39,6; 38,3 (C-3a, C-7a); 31,8; 28,9 (C-4, C-7); 19,3; 18,8 (CH_3 en C-5,C-6).

EM (m/z) : 274 (M^+ ,11); 207 (7); 165 (M-SPh,57); 147 (11); 107 (100).

3-Etilsulfonil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (44)

A una disolución de 350 mg (2 mmol) de 5-etilsulfonil-2(5H)-furanona (13) en 5 ml de xileno se le añade 1 ml del dieno 41 (exceso) . La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 32 h, el producto bruto se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añaden 4 ml de n-hexano al residuo, con agitación magnética, precipitando 435 mg (85%) de un sólido blanco que recrystaliza de ciclohexano.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{12}H_{18}O_4S$: C = 55,79; H = 7,02; S = 12,4

Encontrado.....: C = 56,07; H = 7,27; S = 12,3

IR (Nujol) : 1785 (C=O), 1320 (SO₂), 1140 (SO₂).

¹H-RMN (CDCl₃) : 4,74 (d,1H,J_{3,3a}=2,1 Hz,H-3); 3,35-3,27 (m,1H,H-3a); 3,26-3,18 (m,1H,H-7a); 3,14 (c,2H,J=7,5 Hz,S-CH₂); 2,4-2,29 (m,3H,2H-7,H-4); 2,01 (dd,1H,J_{4,4}=15,6 Hz,J_{4,3a}=5,4 Hz,H'-4); 1,7 (s ancho,6H,CH₃ en C-5,C-6), 1,4 (t,3H,CH₃).

EM (m/z) : 258 (M⁺,2); 165 (M-SO₂Et,47);147 (8); 107 (100), 83 (52).

3-Fenilsulfonil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (45)

A una disolución de 450 mg (2 mmol) de 5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona (14) en 7 ml de xileno se añaden 1,1 ml (1:5 ?) del dieno 41. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 días (se añaden 0,2 ml de dieno cada dos días), se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida. Al producto bruto de reacción se le añaden 7 ml de n-hexano y se deja la mezcla con agitación magnética durante 1 h, precipitando 585 mg (96%) de un sólido blanco que filtrado y secado presenta un p.f. 119-120 °C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{18}O_4S$: C = 62,73; H = 5,92; S = 10,46

Encontrado.....: C = 63,00; H = 6,04; S = 10,65

IR (Nujol) : 1785 (C=O), 1585, 1300 (SO₂), 1150 (SO₂).

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,98-7,92 (m,2H,H-2',H-6'); 7,74-7,69 (m,1H,H-4'); 7,63-7,47 (m,2H,H-3',H-5'); 4,70 (d,1H,J_{3,3a}=2,3 Hz,H-3); 3,48-3,40 (m,1H,H-3a); 3,24-3,17 (m,1H,H-7a); 2,40-2,23 (m,3H,2H-7,H-4); 2,02 (dd,1H,J_{4,4}=16,45 Hz,J_{4,3a}=5,5 Hz,H'-4), 1,67 (s ancho,6H,CH₃ en C-5,C-6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 177,3 (C-1); 135,5 (C-1'); 134,6 (C-4'); 129,35 (4C,C-2',C-3',C-5',C-6'); 126,7; 124,9 (C-5, C-6); 94,8 (C-3); 37,9 (C-7a); 33,3 (C-3a); 33,6; 29,5 (C-4, C-7); 19,4; 18,9 (CH_3 en C-5,C-6).

EM (m/z) : 165 (M- SO_2Ph ,65); 147 (6); 119 (29); 107 (100).

3-Fenilsulfinil-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3*H*)isobenzofuranona (48a) y (48b)

A una disolución de 410 mg (1,5 mmol) del aducto **43** en 15 ml de cloruro de metileno, enfriada en una mezcla frigorífica hielo-sal, se le adiciona gota a gota otra disolución de 320 mg (1,5 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (85% de riqueza) en 15 ml de cloruro de metileno. Acabada la adición se mantiene la reacción durante 1 h a $-21\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación se elimina el disolvente a presión reducida. El análisis por RMN de protón de la mezcla de reacción muestra la presencia de dos diastereoisómeros **48a** y **48b** en una proporción 3:2 (obtenida por integración de las señales correspondientes al H-3 de cada diastereoisómero). La mezcla de diastereoisómeros se separa mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 5:1) obteniéndose 193 mg (45%) de **48a** y 127 mg (29%) de **48b**.

Datos espectroscópicos de **48a**:

IR (Entre cristales) : 1795 (C=O), 1720, 1575.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,70-7,63 (m,2H,arom.); 7,61-7,54 (m,3H,arom); 4,56 (d,1H, $J_{3,3a}=2,3$ Hz,H-3); 3,26-3,18 (m,1H,H-3a); 3,15-3,09 (m,1H,H-7a); 2,40-2,22 (m,2H,H-7); 2,04-1,97 (m,1H,H-4); 1,65 (s,3H, CH_3); 1,56 (s,3H, CH_3); 1,54-1,47 (m,1H,H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 177,7 (C-1); 139,1 (C-1'); 134,5 (C-4'); 129,5 (C-2', C-6'); 126,4, 124,8 (C-5, C-6); 124,5 (C-3', C-5'); 99,4 (C-3); 38,1(C-7a); 32,2 (C-3a); 32,9; 29,4 (C-4, C-7); 19,4; 18,8 (2 CH_3 en C-5,C-6).

EM (m/z) : 291 (M⁺+1,10); 165 (M-SOPh,100); 107 (54).

Datos espectroscópicos de **48b** :

IR (BrK) : 1780 (C=O), 1235, 1090.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,67-7,53 (m,5H,arom.); 4,76 (d,1H,J_{3,3a}=2,1 Hz,H-3); 3,2-3,14 (m,1H,H-3a); 2,69-2,62 (m,1H,H-7a); 2,31-2,24 (m,2H,H-4,H-7); 2,18-2,11 (m,1H,H-7); 1,98-1,91 (m,1H,H-4); 1,67 (s,3H,CH₃); 1,64 (s,3H,CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 177,7 (C-1); 139,3 (C-1'); 134,6 (C-4'); 129,5 (C-2', C-6'); 126,5, 124,9 (C-5, C-6); 99,6 (C-3); 38,1 (C-7a); 32,3 (C-3a); 32,9, 29,5 (C-4, C-7); 19,5, 19,0 (2 Me en C-5, C-6).

2. CICLOADICIONES CON 1-METOXIBUTADIENO

3-Etiltio-7-metoxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (**50**)

A una disolución de 500 mg (3,5 mmol) de 5-etiltio-2(5H)-furanona (**2**) en 10 ml de tolueno se le añaden 720 mg (8,6 mmol) de 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**) y una cantidad catalítica de 2,6-di(*terc*-butil)-*p*-cresol como inhibidor de polimerización. La mezcla de reacción se calienta a 140 °C en un autoclave cerrado de 50 ml durante 10 días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el producto bruto de reacción se purifica mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 9:1), obteniéndose 412 mg (52%) del aducto **50** en forma de aceite.

Análisis (%) :

Calculado para C₁₁H₁₆O₃S: C = 57,87; H = 7,06

Encontrado.....: C = 58,01; H = 7,35

IR (Entre cristales) : 1780, 1740 (C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 6,19-6,09 (m,1H,H-6); 6,04-5,90 (m,1H,H-5); 5,35 (d,1H, $J_{3,3a}=9,7$ Hz,H-3); 4,10 (dd,1H, $J=5,2$ Hz, $J=5,3$ Hz,H-7); 3,32 (s,3H, OCH_3 en C-7); 3,11 (dd,1H, $J=4,0$ Hz, $J=3,96$ Hz,H-7a); 2,75 (c,2H, $J=7,63$,S- CH_2); 2,65-2,50 (m,1H,H-3a); 2,44-2,16 (m,2H,H-4); 1,32 (t,3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 174,2 (C-1); 130,5, 126,3 (C-5, C-6); 111,2 (C-3); 70,1 (OMe en C-7); 58,1 (C-7); 44,8 (C-7a); 37,6 (C-3a); 29,7 (S- CH_2); 22,9 (C-4); 14,6 (Me).

EM (m/z) : 138 (16); 137 (M-SEt-OMe,14); 122 (55); 109 (26); 84 (retro Diels-Alder,38); 79 (100).

3-Feniltio-7-metoxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (51a) y (51b)

Método A). A una disolución de 600 mg (3,1 mmol) de 5-feniltio-2(5H)-furanona (6) en 10 ml de tolueno se le añaden 525 mg (6,2 mmol) de 1-metoxi-1,3-butadieno (49). La mezcla de reacción se calienta a 140 °C en un autoclave de 50 ml durante 5 días. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1.115 mg (97%) de una mezcla de los aductos estereoisómeros 51a y 51b. La mezcla se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 8:1), obteniéndose 405 mg (35%) del aducto 51a y 664 mg (58%) del aducto 51b.

Análisis (%) 51a+51b :

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: C = 65,19; H = 5,84

Encontrado.....: C = 64,95; H = 6,11

Datos espectroscópicos de 51a :

IR (Entre cristales) : 1785 (C=O), 1585, 1090.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 7,56-7,52 (m,2H,arom.); 7,39-7,31 (m,3H,arom.); 5,99-5,88 (m,2H,H-5,H-6); 5,46 (d,1H, $J_{3,3a}=1,9$ Hz,H-3); 4,04 (t,1H, $J_{7,7a}=J_{6,7}=2,1$ Hz,H-7); 3,45

(s,3H,OCH₃ en C-7); 3,1 (dd,1H,J_{3a,7a}=8,08 Hz,H-7a); 2,80-2,71 (m,1H,H-3a); 2,54-2,44 (m,1H,H-4); 1,97-1,87 (m,1H,H'-4).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 175,5 (C-1); 132,8 (C-2',C-6'); 131,8 (C-1'); 129,2 (C-3',C-5');128,5; 127,7; 126,8 (C-5,C-6,C-4'); 91,0 (C-3); 70,9 (OCH₃ en C-7); 56,5 (C-7); 44,2 (C-7a); 37,0 (C-3a); 25,3 (C-4).

Datos espectroscópicos de **51b** :

IR (Entre cristales) : 1780 (C=O), 1585, 1440, 1090.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,56-7,53 (m,2H,arom.); 7,36-7,31 (m,3H,arom.); 6,13-6,10 (m,1H,H-6); 6,04-5,98 (m,1H,H-5); 5,53 (d,1H,J_{3,3a}=10,0 Hz,H-3); 4,09 (t,1H,J_{7,7a}=5,3 Hz,J_{6,7}=5,2 Hz,H-7); 3,30 (s,3H,OCH₃ en C-7); 2,78 (dd,1H,J_{3a,7a}=9,3 Hz,H-7a); 2,6-2,28 (m,3H,H-4,H-3a).

¹³C-RMN (CDCl₃) ; 174,9 (C-1); 132,7 (2C arom.); 131,8 (C arom.); 130,1 (C-5 ó C-6 ó C arom); 129,1 (2C arom); 128,2, 125,5 (C-6 ó C-5 ó C arom.); 92,3 (C-3); 69,9 (OCH₃); 57,0 (C-7); 44,4 (C-7a); 36,7 (C-3a); 23,2 (C-4).

EM (m/z) : 277 (M+1,8); 276 (M⁺,8); 245 (M-OCH₃,15); 167 (M-SPh,67); 135 (28); 109 (41); 91 (76); 79 (100).

Método B). A una disolución de 385 mg (2 mmol) de la 5-etiltio-2(5*H*)-furanona **2** en 10 ml de xileno se le añaden 335 mg (4 mmol) de 1-metoxi-1,3-butadieno (**49**). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 días (se añaden 0,2 ml de dieno cada 2 días) y se elimina el disolvente a presión reducida. Se separa el producto bruto de reacción por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 8:1) obteniéndose 138 mg (25%) del aducto **50a** y 260 mg (47%) del aducto **50b** (rendimiento total 72%).

3-Fenilsulfonil-7-metoxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (52a) y (52b)

A una disolución de 224 mg (1 mmol) de 5-fenilsulfonil-2(5H)-furanona (14) en 10 ml de tolueno se le añaden 400 mg (4,7 mmol) de 1-metoxi-1,3-butadieno (49). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 días (cada 3 días se añaden 200 mg de dieno) y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros 52a y 52b en una proporción 10:1, respectivamente (la proporción se determinó por integración en el espectro de RMN de las señales correspondientes al protón H-3 de cada diastereoisómero). Se separa el producto por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 5:1), obteniéndose 290 mg (94%) de la mezcla de los sólidos 52a y 52b en proporción 10:1.

IR (Nujol) : 2930, 1800 (C=O), 1720, 1585, 1325 (SO₂), 1125 (SO₂).

¹H-RMN de 51a (CDCl₃) : 7,99-7,96 (m,2H,arom.); 7,71-7,56 (m,3H,arom.); 6,19-6,06 (m,2H,H-5,H-6); 4,97 (d,1H,J_{3,3a}=8,2 Hz,H-3); 4,13 (dd,1H,J_{7,7a}=4,7 Hz,J_{6,7}=5,5 Hz,H-7); 3,41-3,30 (m,1H,H-3a); 3,26 (s,3H,OCH₃ en C-7); 2,95 (dd,1H,J_{3a,7a}=10,3 Hz,H-7a); 2,72-2,61 (m,1H,H-4), 2,57-2,47 (m,1H,H'-4).

¹H-RMN de 51b (CDCl₃) : 7,99-7,93 (m,2H,arom.); 7,71-7,56 (m,3H,arom.); 6,00-5,98 (m,2H,H-5,H-6); 4,8 (s ancho,1H,H-3); 4,02 (m,1H,H-7); resto de señales junto con las de 52a.

¹³C-RMN (CDCl₃) : 173,1 (C-1); 135,9 (C-1'); 134,6 (C-6); 130,9 (C-5); 129,5 (2C,arom.); 129,3 (2C,arom.); 126,6 (C-4'); 95,1 (C-3); 70,3 (OCH₃ en C-7); 56,7 (C-7); 44,1 (C-7a); 31,2 (C-3a); 25,1 (C-4).

EM (m/z) : 167 (M-SO₂Ph,29); 135 (40); 79 (100).

3-Fenilsulfinil-7-metoxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (53a) y (53b).

A una disolución de 275 mg (1 mmol) del aducto **50a** en 15 ml de cloruro de metileno, enfriada en una mezcla frigorífica de hielo-sal, se le adiciona gota a gota otra disolución de 215 mg (1 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (85%) en 15 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se mantiene durante 1h a -21 °C, se elimina el disolvente a presión reducida y por RMN de protón se observa una mezcla de dos diastereoisómeros **53a** y **53b** en una proporción 1:1,3 (determinada por integración de las señales correspondientes a H-3 en el espectro de ¹H-RMN). La mezcla de diastereoisómeros se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo, 2:1) obteniéndose 82 mg (28%) de **53a** y 108 mg (37%) de **53b**.

Datos espectroscópicos de **53a** :

IR (Entre cristales) : 2930, 1795 (C=O), 1450, 1095 (SO).

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,71-7,65 (m,2H,arom.); 7,63-7,56 (m,3H,arom.); 6,00-5,85 (m,2H,H-5,H-6); 4,6 (d,1H,J_{3,3a}=1,3 Hz,H-3); 4,03 (d,1H,J=1,9 Hz,H-7); 3,42 (s,3H,OCH₃ en C-7); 3,40 (dd,1H,J_{7a,3a}=9 Hz,J_{7,7a}=2,5 Hz,H-7a); 3,25-3,16 (m,1H,H-3a); 2,34-2,19 (m,1H,H-4); 1,71-1,60 (m,1H,H'-4).

EM (m/z) : 261 (M-OCH₃,1); 167 (M-SOPh,35); 135 (35); 79 (100).

Datos espectroscópicos de **53b** :

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,68-7,64 (m,2H,arom.); 7,59-7,55 (m,3H,arom.); 5,96-5,94 (m,2H,H-5,H-6); 4,75 (d,1H,J_{3,3a}=1,1 Hz,H-3); 3,93 (dd,1H,J=2,1 Hz,J=4,3 Hz,H-7); 3,35 (s,3H,OCH₃ en C-7); 3,24-3,18 (m,1H,H-3a); 3,07 (dd,1H,J_{3a,7a}=9,0 Hz,J_{7,7a}=2,3 Hz,H-7a); 2,59-2,50 (m,1H,H-4); 1,93-1,85 (m,1H,H'-4).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 175,4 (C-1); 138,6 (C-1'); 132,5; 129,4; 128,1; 127,8; 125,1 (7C,5C arom.,C-5,C-6); 96,4 (C-3); 71,1 (OCH₃ en C-7); 56,5 (C-7); 42,7 (C-7a); 32,8 (C-3a); 26,6 (C-4).

CAPÍTULO IV. ADICIONES DE MICHAEL A MONOACETALES DE NAFTOQUINONA.

1. ENSAYOS CON ADUCTOS DIELS-ALDER DE 5-FENILTIO- Y 5-FENILSULFONIL-2(5H)-FURANONAS

-Reacción de la isobenzofuranona **43** y el monoacetal **29** con LDA.

A una disolución de 0,462 ml (3,45 mmol) de diisopropilamina, en 6 ml de THF anhidro, enfriada a -78C y en atmósfera inerte, se añade una suspensión de 3,45 mmol de n-butillitio previamente valorado y se deja formar el diisopropilamido de litio (LDA) durante 30 m. A esta disolución se añaden 274 mg (1 mmol) de la 3-feniltio-5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuranona (**43**) disuelta en 4 ml de THF anhidro. Después de 30 m se añaden 202 mg (1 mmol) del monoacetal **29** disuelto en 4 ml de THF anhidro. Se deja que la reacción adquiera la temperatura ambiente y a esta temperatura se deja reaccionar durante 24 h. Se añaden 40 ml de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el disolvente a presión reducida y la mezcla de reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Se recuperan 100 mg, un 50% del monoacetal de partida **29** sin reaccionar, 77 mg (25%) del compuesto **55** y 70 mg (16%) del compuesto **54**.

3-Feniltio-5,6-dimetil-3-[5,6-dimetil-1-oxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1(3H)-isobenzofuran-3-il]-3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1(3H)-ona(54)

IR (entre cristales): 2910, 1775, 1585, 1440, 1175, 1025.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,48-7,45 (m, 2H arom.); 7,29-7,26 (m, 3H arom.); 5,10 (d, 1H, J=8,7 Hz, H-3'); 3,86 (d, 1H, J=4,7 Hz); 2,92-2,53 (m, 4H); 2,29-2,01 (m, 8H), 1,6 (s, 12H, Me).

4,4-Etilendioxi-3-feniltio-2,2,3-trihidronaftalen-1-ona (55)

IR (entre cristales) : 2960, 2900, 1690 (C=O), 1600, 1585, 1480, 1440, 1290, 1250, 1070 1025.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,94 (m,1H,H-8); 7,57-7,55 (m,2H arom.); 7,45-7,40 (m,3H arom.); 7,25-7,17 (m,4H arom); 4,31-4,24 (m,3H, -CH₂-CH₂-); 4,10-4,05 (m,1H,-CH₂-CH₂-); 3,90 (c,1H, J=10,0 Hz,J=4,5 Hz,H-3); 3,15 (dd,1H,J_{gem} ≈ 17,6 Hz,H-2); 3,06 (dd,1H,H-2).

EM (m/z) : 313 (M+1,5); 312 (M⁺, 21,5); 203 (M-SPh,23); 175 (37); 148 (100).

-Reacción de la isobenzofuranona **45** y el monoacetal **29** con LDA.

-Con 1,15 equivalentes de LDA como base.

A una disolución de 0,154 ml (1,15 mmol) de diisopropilamina, en 4 ml de THF anhidro enfriada a -78°C, con agitación magnética y en atmósfera inerte, se añade una suspensión de 1,15 mmol de n-butillitio previamente valorado y se deja formar el diisopropilamiduro de litio (LDA) durante 15 min. A esta disolución de LDA se añade 1 mmol de la isobenzofuranona **45** disuelta en 3 ml de THF anhidro, transcurridos 15 min se añade el monoacetal **29** disuelto en 3 ml de THF anhidro.

Se deja la mezcla de reacción a -78°C y transcurridas 3 h, se añaden 20 ml de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida. Se observa por ¹H-RMN de la mezcla de reacción la descomposición de la isobenzofuranona y el monoacetal de partida inalterado.

-Con 2,30 equivalentes de "LDA-HMPA" como base.

Se prepara LDA de la misma forma que en el apartado anterior y antes de añadir el monoacetal **29**, se añaden 2,30 equivalentes de HMPA y se deja durante 15 min.

Tanto si se deja que la reacción adquiera temperatura ambiente, como si se pone a reflujo durante 3 h, el espectro de ¹H-RMN de la mezcla de reacción muestra los dos

productos de partida inalterados.

-Con 3,45 equivalentes de LDA como base.

Se prepara la LDA como en el primer apartado y a la mezcla de reacción se deja que alcance temperatura ambiente. Después de neutralizar la reacción, extraer y evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo de reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice, utilizando como eluyente cloroformo-hexano (1:1). Se separaron el monoacetal de partida inalterado (140 mg, 70%) y un 12% del producto **56**.

5,6-Dimetil-3-(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (56)

IR (KBr) : 2930, 1730 (C=O lactónico), 1610 (C=O aromático), 1470, 1450, 1250, 1190, 1035.

¹H-RMN (CDCl₃) : 8,01 (m,1H,H-5'); 7,71 (s ancho,1H); 7,50-7,37 (m, 3H); 7,19 (s ancho,1H); 5,37 (d,1H,J=11,0 Hz,H-3); 4,43-4,09 (m,5H,H-3',-CH₂-CH₂-); 3,79-3,71 (m,1H); 3,37 (d,1H,H-2'); 2,29 (s,3H,Me); 2,25 (s,3H,Me).

EM (m/z) : 365 (M+1,30);364 (M⁺,32); 347 (68); 303 (100); 275.

2. ADICIONES DE 5-ETILTIO- Y 5-FENILTIO-2(5H)-FURANONAS

Método general experimental, empleando LDA como base.

A una disolución de 0,154 ml (1,15 mmol) de diisopropilamina, en 4 ml de THF anhidro enfriada a -78°C, con agitación magnética y en atmósfera inerte, se añade una suspensión de 1,15 mmol de n-butillitio previamente valorado y se deja formar el diisopropilamiduro de litio (LDA) durante 15 min. A esta disolución de LDA se añade 1 mmol de la 5-etil- y 5-fenil-2(5H)-furanona correspondiente disuelta en 3 ml de THF anhidro, transcurridos 15 min se hace reaccionar el anión formado con 1 mmol del electrófilo

correspondiente disuelto en 3 ml de THF anhidro.

Bien a -78°C o dejando que la mezcla adquiriera la temperatura adecuada para que la reacción tenga lugar y transcurrido el tiempo indicado en cada caso, se añaden 20 ml de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo de reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

En cada uno de los productos descritos a continuación se indican los productos de partida, tiempo, temperatura de reacción, eluyente empleado en la separación por cromatografía en columna, rendimiento, disolvente de recristalización y p.f. de los productos sólidos.

5-Etiltio-5-(1',1'-dimetoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona(57)

Furanona: 2

Monoacetal: 17

Tiempo de reacción: 8 h

Temperatura de reacción: -78°C

Eluyente de cromatografía: Eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1

Rendimiento 78%

Recristalizado de ciclohexano, p.f. $140-143^{\circ}\text{C}$

Análisis (%) :

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$: C = 62,05; H = 5,78; S = 9,20.

Encontrado : C = 62,27; H = 6,00; S = 9,04.

IR (Nujol): 3100, 1780 (C=O lactona), 1680 (C=O), 1600, 1250, 1060.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,00-7,97 (m,1H,H-5'); 7,51-7,45 (m,3H,H-6',H-7',H-8'); 7,28 (d,1H, $J_{3,4}=5,5$ Hz,H-4); 5,59 (d,1H,H-3); 3,44 (s,3H, OCH_3); 3,36-3,16 (m,2H,H-3'); 2,99 (m,1H,H-2'); 2,79 (s,3H, OCH_3); 2,13 (c,2H, $J=7,5$ Hz,S- CH_2); 1,12 (t,3H,S- CH_2 - CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 195,4 (C-4'); 175,0 (C-2); 157,0 (C-4); 136,9 (C-8'a); 133,2 (C-4'a); 132,1; 129,5; 127,1; 126,1 (C-5',C-6',C-7',C-8'); 116,8 (C-3); 103,0 (C-1'); 94,4 (C-5); 48,9; 48,1 (2C,OCH₃); 46,6 (C-2'); 38,1 (C-3'); 21,8 (S-CH₂); 13,9 (S-CH₂-CH₃).

EM (m/z): 348 (M⁺,0,2); 287 (M-SEt,45); 255 (14); 163 (100).

5-Etiltio-5(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona(58)

Furanona: 2

Monoacetal: 29

Tiempo de reacción: 1 h

Temperatura de reacción: -78°C

Eluyente de cromatografía: Eter de petróleo-acetato de etilo, 5:2

Rendimiento: 90%

Recristalizado de ciclohexano, p.f. 163-166°C

IR (Nujol): 1780, 1760, 1690 (C=O), 1600, 1290, 1250, 1070.

^1H -RMN (CDCl_3): 8,01 (dd,1H, $J_{5',6'}=7,6$ Hz, $J_{5',7'}=1,5$ Hz,H-5'); 7,55-7,43 (m,2H,H-6',H-7'); 7,48 (d,1H, $J_{3,4}=5,5$ Hz,H-4); 5,77 (d,1H,H-3); 7,34 (dd,1H, $J_{7',8'}=7,9$ Hz, $J_{6',8'}=1,6$ Hz,H-8'); 4,15-3,98 (m,4H,O-CH₂); 3,40 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=18,31$ Hz, $J=8,1$ Hz, H-3'); 3,32 (dd, 1H, $J=5,7$ Hz, H-3'); 2,96 (m, 1H,H-2'); 2,20 (c, 2H, $J=7,5$, S-CH₂); 1,15 (t, 3H, CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3) ; 194,8 (C-4'); 170,1 (C-2); 157,7 (C-4); 140,1 (C-8'a); 133,2 (aromático); 132,6 (C-4á); 129,6; 127,0; 124,0 (aromáticos); 116,0 (C-3); 106,3 (C-1'); 94,6 (C-5); 65,6; 64,5 (O-CH₂); 50,2 (C-2'); 39,4 (C-3'); 21,9 (S-CH₂); 14,0 (CH₃).

EM (m/z) : 346 (M⁺,0,3); 285 (M-SEt,100); 202 (59); 148 (40).

5-Feniltio-5-(1',1'-dimetoxi-4'-oxotetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (59a,59b)

Furanona: 6

Monoacetal: 17

Tiempo de reacción: 60 h

Temperatura de reacción: -22°C

Eluyente de cromatografía: Eter de petróleo-acetato de etilo, 6:1

Rendimiento: 72% (total, 2:3)

Recristalizado de ciclohexano, p.f.114-116°C (59b)

Análisis (%) :Calculado para $C_{22}H_{20}O_5S$: C = 66,65; H = 5,08; S = 8,09

Encontrado: C = 66,60; H = 4,79; S = 7,85

IR (Entre cristales): 1780 (C=O lactona), 1695 (C=O), 1600, 1290, 1250, 1080, 1070. 1H -RMN de **59a** ($CDCl_3$): 8,03-7,98 (m,1H,H-5'); 7,70-7,22 (m,8H,5H arom.,H-6',H-7',H-8'); 6,65 (d,1H, $J_{3,4}=5,5$ Hz,H-4); 5,28 (d,1H,H-3); 3,58-2,90 (m,3H,H-2',2H-3'); 3,38 (s,3H, OCH_3); 2,82 (s,3H, OCH_3). 1H -RMN de **59b** ($CDCl_3$): 7,89 (m,1H,H-5'); 7,43-7,14 (m,8H.5H-arom.,H-6',H-7',H-8'); 7,14 (d,1H, $J_{3,4}=5,5$ Hz,H-4); 5,04 (d,1H,H-3); 3,39-3,18 (m,3H,H-2',2H-3'); 3,39 (s,3H, OCH_3); 2,73 (s,3H, OCH_3). ^{13}C -RMN de **59a** ($CDCl_3$): 195,5 (C-4'); 170,1 (C-2); 154,3 (C-4); 139,9 (C-8'a); 137,7 (2C-arom.); 133,3; 132,2 (C-4'a); 130,2; 129,5; 128,9 (2C-arom); 127,2; 127,0; 126,7 (C-arom. cuaternario); 119,1 (C-3); 98,1 (C-1'); 97,2 (C-5); 49,2, 48,6 (2C, OCH_3); 46,2 (C-2'); 38,4 (C-3').EM (m/z) : 287 (M-SPh,91); 255 (29); 218 (42); 163 (100); 113 (84); 109 (46); 77 (15).

5-Feniltio-5(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona(60).Furanona: **6**Monoacetal: **29**

Tiempo de reacción: 15 min

Temperatura de reacción: -78°C

Rendimiento: 95 %

Recristalizado de: ciclohexano, p.f. 190-193°C.

Análisis (%) :Calculado para C₂₂H₁₈O₅S: C = 66,99; H = 4,60; S = 8,13.

Encontrado.....: C = 67,08; H = 4,79; S = 8,30.

IR (Nujol): 1775 (C=O lactona), 1690 (C=O), 1605, 1295, 1250, 1075.¹H-RMN (CDCl₃): 8,04-8,01 (m, 1H, H-5'); 7,55-7,23 (m, 8H, 5H-arom., H-6', H-7', H-8'); 7,39 (d, 1H, J_{3,4}=5,4 Hz, H-4); 5,32 (d, 1H, H-3); 4,20-3,99 (m, 4H, O-CH₂); 3,53 (dd, 1H, J_{gem}=18,26, J=6,0, H-3'); 3,42 (dd, J=5,6, H-3'); 3,13 (m, 1H, H-2')¹³C-RMN (CDCl₃) : 194,5 (C-4'); 169,5 (C-2); 157,0 (C-4); 140,3 (C-8'a); 137,9 (2C-arom.); 133,2; 132,6 (C-4'a); 130,2; 129,5; 128,8 (2C-arom.); 128,0 (C-arom cuaternario); 127,0; 124,0; 116,1 (C-3); 106,4 (C-1'); 95,5 (C-5); 65,5, 64,5 (O-CH₂-CH₂-O); 49,6 (C-2'); 38,4 (C-3').EM (m/z) : 394 (M⁺, 1); 285 (M-SPh, 100); 148 (30); 109 (20).**5-Feniltio-5(1',1'-etilendioxi-8'-metoxi-4'-oxotetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona(61)**Furanona: **6**Monoacetal: **32**

Tiempo de reacción: 18 h

Temperatura de reacción: -25°C

Eluyente de cromatografía: Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1

Rendimiento: 80%

Recristalizado de: ciclohexano, p.f. 169-170°C.

Análisis (%):

Calculado para C₂₃H₂₀O₆S: C = 65,08; H = 4,75; S = 7,55

Encontrado.....: C = 65,25; H = 4,36; S = 7,21

IR (Nujol): 1780 (C=O lactona), 1685 (C=O), 1600, 1280, 1160.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,59 (dd, 1H, J_{5',6'}=7,7 Hz, J_{5',7'}=1,2 Hz, H-5'); 7,36 (d, 1H, J_{3,4}=5,5 Hz, H-4); 7,34-7,16 (m, 6H, 5H-arom., H-6'); 7,04 (dd, 1H, J_{7',6'}=8,3 Hz, H-7'); 5,22 (d, 1H, H-3); 4,15-4,06 (m, 3H, O-CH₂); 3,92-3,90 (m, 1H, O-CH₂); 3,76 (s, 3H, OMe); 3,39 (dd, 1H, J_{gem}=17,6 Hz, J=5,6 Hz, H-3'); 3,29 (dd, 1H, J=5,3 Hz, H-3'); 2,99 (m, 1H, H-2').

¹³C-RMN (CDCl₃): 194,8 (C-4'); 169,7 (C-2); 157,3 (C-4); 156,7 (C-8'); 138,0 (2C-arom.); 134,7 (C-8'a); 130,3; 130,1; 128,7 (2C-arom.); 127,8 (C-arom. cuaternario); 126,8 (C-4'a); 119,4; 117,9; 115,8; 107,1 (C-1'); 95,7 (C-5); 66,3, 65,5 (2C, O-CH₂-CH₂-O); 56,6 (OCH₃); 51,4 (C-2'); 38,4 (C-3').

EM (m/z) : 315 (M-SPh, 100); 178 (18); 109 (14).

5-Feniltio-5-(1',1',5'-trimetoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (62a,62b)

Furanona: 6

Monoacetal: 33

Tiempo de reacción: 32 h

Temperatura de reacción: -7°C

Eluyente de cromatografía: Eter de petróleo-acetato de etilo, 3:1

Rendimiento: 70%.

IR (Entre cistales): 1780 (C=O lactona), 1690 (C=O), 1595, 1270, 1230, 1060.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,47-7,21 (m,6H,5H-arom.,H-7',**62a,62b**); 7,14 (d,0,66H,J_{3,4}=5,5 Hz,H-4,**62a**); 7,04-6,95 (m,2H,H-6',H-8',**62a,62b**); 6,75 (d,0,33H,J_{3,4}=5,6 Hz,H-4,**62b**); 5,31 (d,0,33H,H-3,**62b**); 5,16 (d,0,66H,H-3,**62a**); 3,93 (s,1H,OCH₃,**62b**); 3,90 (s,1,98H,OCH₃,**62a**); 3,44 (s,1,98H,OCH₃ en C₅,**62a**); 3,35 (s,1H,OCH₃ en C₅,**62b**); 3,39-3,14 (m,3H,H-2',2H-3',**62a,62b**); 2,80 (s,1,98H,OCH₃,**62a**); 2,78 (s,1H,OCH₃,**62b**).

¹³C-RMN (CDCl₃): 194,1 (C-4'); 169,0 (C-2); 158,3 (C-5'); 156,0 (C-4); 139,2 (C-8'a); 137,8 (2C-arom.); 132,6; 130,2; 129,0 (2C-arom.); 126,6 (C-4'a); 122,2 (C-arom. cuaternario); 117,8; 117,0; 113,5 (C-3); 97,9 (C-1'); 95,2 (C-5); 56,2 (OCH₃ en C₅); 48,8, 48,1 (OCH₃); 43,9 (C-2'); 38,7 (C-3').

EM (m/z) : 317 (M-SPh,52); 287 (9); 193 (100); 163 (33); 113 (26); 77 (18).

5-Feniltio-5-(1',1'-etilendioxi-5'-metoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (63)

Furanona: 6

Monoacetal: 34

Tiempo de reacción: 7 h

Temperatura de reacción: -78°C

Rendimiento: 90%

Recristalizado de: ciclohexano, p.f. 188°C

Análisis (%) :

Calculado para C₂₃H₂₀O₆S : C = 65,09; H = 4,75; S = 7,52

Encontrado: C = 65,35; H = 5,00; S = 7,38

IR (Nujol): 1770 (C=O lactona), 1680 (C=O), 1590, 1270, 1235, 1050.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,41 (dd,1H,J_{6',7'}=J_{7',8'}=7,7 Hz,H-7'); 7,37 (d,1H,J_{3,4}=5,5 Hz,H-4); 7,37-7,23 (m,5H,arom.); 6,99 (dd,1H,J=1,0 Hz,J=7,6 Hz,H-6' ó H-8'); 6,93 (dd,1H,J=1,0 Hz,H-6' ó H-8'); 5,35 (d,1H,H-3); 4,10-3,94 (m,1H,O-CH₂); 3,91 (s,3H,OCH₃); 3,41 (dd,1H,J_{gem}=18,5 Hz,J=6,0 Hz,H-3'); 3,28 (dd,1H,J=6,6 Hz,H-3'); 3,07 (t,1H,H-2').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 194,6 (C-4'); 171,4 (C-2); 160,4 (C-5'); 157,8 (C-4); 139,1 (2C-arom); 135,1 (C-8a); 134,8; 131,3; 129,9 (2C-arom); 127,4; 125,1; 117,3; 116,7; 114,4 (C-3); 107,5 (C-1'); 96,6 (C-5); 66,4, 65,7 (2C,O-CH₂-CH₂-O); 57,2 (OCH₃); 49,2 (C-2'); 40,1 (C-3').

EM (m/z) : 424 (M^+ ,1); 315 (M-SPh,100); 285 (7); 218 (38); 149 (41); 109 (34); 83 (15).

Método general experimental, en condiciones de transferencia de fase.

A una suspensión de 1 mmol de la 5-R-2(5H)-furanona y 2 mmol del monoacetal de quinona indicados en cada reacción en 3 ml de acetonitrilo, se le añaden 6 mmol de la base, CO_3K_2 , y un catalizador de transferencia de fase, TEBAC (cloruro de trietilbencilamonio). La mezcla de reacción se mantiene con buena agitación a temperatura ambiente hasta que por CCF no se observa la presencia de monoacetal de quinona.

El bruto de reacción se filtra para eliminar las sales inorgánicas, se lavan con acetonitrilo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice usando el eluyente indicado en cada caso.

5-Etiltio-5-[5'-(etiltio)-2'-oxo-3',3',4',5'-tetrahidrofuran-4'-il]-2(5H)-furanona(64,64b).

Furanona: **2**

Monoacetal: **29**

Tiempo de reacción : 14 h

Rendimiento: 20% de **57**, 62% de los aductos de Michael de **64a**, **64b** (2:1, proporción obtenida integrando la señal correspondiente al protón H-5' de cada isómero en el espectro de $^1\text{H-RMN}$).

Los datos espectroscópicos de estos productos coinciden con los de la bibliografía⁵⁷.

5-Feniltio-5-[5'-(feniltio)-2'-oxo-3',3',4',5'-tetrahidrofuran-4'-il]-2(5H)-furanona (65a,65b)

Furanona: **6**

Monoacetal: **17**

Tiempo de reacción: 6 h

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 6:1

Rendimiento: 10% de **59a**, **59b** y 60% de **65a**, **65b** (10:1, proporción obtenida integrando la señal correspondiente al protón H-5' de cada isómero en el espectro de $^1\text{H-RMN}$)

Recristalizado de etanol, p.f.119-121°C.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_2$: C = 62,50; H = 4,16; S = 16,66

Encontrado: C = 62,28; H = 4,20; S = 16,56

Datos analíticos de **65a**:

IR (KBR): 1789, 1768, 1595.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,49-7,32 (m,10H,arom.); 7,29 (d,1H, $J_{4,3}=5,5$ Hz,H-4); 5,81 (d,1H,H-3); 5,47 (d,1H, $J_{5,4'}=5,5$ Hz,H-5'); 3,15 (m,1H,H-4'); 2,83 (dd,1H, $J_{\text{gem}}=18,4$ Hz, $J=9,9$ Hz,H-3'); 2,68 (dd,1H $J=6,5$ Hz,H'-3').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 172,8 (C-2'); 169,1 (C-2); 154,1 (C-4); 137,5 (2C-arom.); 133,6 (2C-arom.); 130,7; 129,5 (2C-arom); 129,4 (2C-arom.); 126,2; 121,9 (C-3); 95,5 (C-5); 86,0 (C-5'); 47,6 (C-4'); 30,5 (C-3').

EM (m/z): 384 (M^+ ,2); 275 (M-SPh,27); 166 (M-2SPh,3); 165 (21); 137 (42); 109 (SPh,100).

Datos analíticos de **65b**:

Recristalizado de etanol, p.f.157-159°C

Análisis (%) :

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_2$: C = 62,50; H = 4,16; S = 16,66

Encontrado: C = 62,17; H = 4,07; S = 16,97

IR (KBr): 1771 (C=O), 1596 (C=C).

¹H-RMN (CDCl₃): 7,58-7,55 (m, 2H, arom.); 7,47-7,32 (m, 8H, arom.); 7,18 (d, 1H, J_{3,4}=5,5 Hz, H-4); 5,84 (d, 1H, J_{4,5}=4,3 Hz, H-5'); 5,85 (d, 1H, H-3); 3,14-3,08 (m, 1H, H-4'); 2,54 (s, 1H, H-2'); 2,51 (d, 1H, J=2,1 Hz, H-2').

¹³C-RMN (CDCl₃): 172,9 (C-2'); 169,2 (C-2); 153,4 (C-4); 137,4 (2C-arom.); 134,1 (2C-arom.); 130,6; 129,5 (2C-arom.); 129,4 (2C-arom.); 126,3 (2C-arom. cuaternario); 122,6 (C-3); 96,3 (C-5); 86,1 (C-5'); 47,4 (C-4'); 30,7 (C-3').

EM (m/z) : 384 (M⁺, 4); 275 (M-SPh, 35); 166 (M-2SPh, 2); 165 (23); 137 (50); 109 (SPh, 100).

3. ADICIONES DE 5-ETILSULFONIL- Y 5-FENILSULFONIL-2(5H)-FURANONAS.

Método general experimental, empleando LDA como base.

A una disolución de 0,154 ml (1,15 mmol) de diisopropilamina, en 4 ml de THF anhidro enfriada a -78°C, con agitación magnética y en atmósfera inerte, se añade una suspensión de 1,15 mmol de n-butillitio previamente valorado y se deja formar el diisopropilamiduro de litio (LDA) durante 15 min. A esta disolución de LDA se añade 1 mmol de la 5-Rsulfonil-2(5H)-furanona correspondiente disuelta en 3 ml de THF anhidro, transcurridos 15 min se hace reaccionar el anión formado con 1 mmol del electrófilo correspondiente disuelto en 3 ml de THF anhidro.

Bien a -78°C o dejando que la mezcla adquiriera la temperatura adecuada para que la reacción tenga lugar y transcurrido el tiempo indicado en cada caso, se añaden 20 ml de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo de reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice con el eluyente indicado en cada caso.

En cada uno de los productos descritos a continuación se indican los productos de partida, tiempo, temperatura de reacción, eluyente empleado en la separación por cromatografía en columna, rendimiento, disolvente de recristalización y p.f. de los productos sólidos.

5-Etilsulfonil-5(1',1'-dimetoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona(66).

Furanona: 13

Monoacetal: 17

Tiempo de reacción: 27 h

Temperatura de reacción: -22°C

Eluyente de cromatografía: Hexano-acetato de etilo, 3:1

Rendimiento: 79%

Recristalizado de ciclohexano, p.f.151-153°C

IR (Nujol): 3120, 3100, 1800 (C=O lactona), 1685 (C=O), 1600, 1320 (SO₂), 1160, 1130 (SO₂), 1050.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,95 (dd, 1H, J_{5',6'}=6,4 Hz, J_{5',7'}=2,4 Hz, H-5'); 7,66 (d, 1H, J_{3,4}=5,7 Hz, H-4); 7,55-7,43 (m, 3H, H-6', 7', 8'); 5,78 (d, 1H, H-3); 3,99 (m, 1H, H-2'); 3,56 (s, 3H, OMe); 3,33 (s, 1H, H-3'); 3,13 (m, 1H, H-3'); 3,00-2,68 (m, 2H, S-CH₂); 2,85 (s, 3H, OMe); 1,35 (t, 3H, J=7,5, CH₃),

¹³C-RMN (CDCl₃) : 194,8 (C-4'); 167,8 (C-2); 153,7 (C-4); 136,7 (C-8'a); 132,4 (C-4'a); 132,1, 129,7, 127,1, 126,7 (4C-arom.); 121,4 (C-3); 100,8 (C-1'); 97,7 (C-5); 49,0, 47,9 (C,OCH₃); 40,8 (S-CH₂); 40,6 (C-2'); 37,9 (C-3'); 5,4 (CH₃).

EM (m/z) : 287 (M-SO₂Et,45); 255 (34); 163 (100); 113 (52), 77 (14).

5-Etilsulfonil-5(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (67)

Furanona: 13

Monoacetal: 29

Tiempo de reacción: 7 h

Temperatura de reacción: -22°C

Eluyente de cromatografía: Hexano-acetato de etilo, 2:1

Rendimiento: 90%.

IR (Nujol): 1800 (C=O lactona), 1690 (C=O), 1605, 1315 (SO₂), 1150, 1170.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,99 (dd, 1H, J_{5',6'}=7,5 Hz, J_{5',7'}=1,5 Hz, H-5'); 7,87 (d, 1H, J_{3,4}=5,7 Hz, H-4); 7,68-7,44 (m, 2H, H-6', H-7'); 7,38 (dd, 1H, J_{8',7'}=7,3 Hz, J_{8',6'}=1,7 Hz, H-8'); 5,86 (d, 1H, H-3); 4,32-4,27 (m, 2H, O-CH₂); 4,14-3,98 (m, 2H, O-CH₂); 3,68 (m, 1H, H-2'); 3,45 (dd, 1H, J_{gem}=18,4 Hz, J=3,1 Hz, H-3'); 3,41 (dd, 1H, J=5,6 Hz, H'-3'); 3,00-2,70 (m, 2H, S-CH₂); 1,35 (t, 3H, J=7,5 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): 194,0 (C-4'); 168,2 (C-2); 154,0 (C-4); 138,9 (C-8'a); 133,3 (C-arom.); 132,4 (C-4'a); 129,9, 127,0, 124,3 (3C-arom.); 121,0 (C-3); 105,6 (C-1'); 101,1 (C-5); 66,4, 64,4 (2C, O-CH₂); 44,0 (C-2'); 41,3 (S-CH₂); 38,2 (C-3'); 5,4 (S-CH₂-CH₃).

EM (m/z): 286 (M-SO₂Et, 20); 285 (M-SO₂Et, 100); 203 (12); 148 (33).

5-Fenilsulfonil-5-(1',1'-dimetoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (68)

Furanona: 14

Monoacetal: 17

Tiempo de reacción: 48h

Temperatura de reacción: temperatura ambiente

Eluyente de cromatografía: hexano-acetato de etilo, 4:1

Rendimiento: 68%

P.f. 170-172°C.

Análisis (%):

Calculado para C₂₂H₂₀O₇S: C = 61,67; H = 4,70; S = 7,48.

Encontrado.....: C = 61,57; H = 4,75; S = 7,47.

IR (Nujol): 3120, 1805 (C=O lactona), 1695 (C=O), 1595, 1325 (SO₂), 1160 (SO₂), 1075, 1040.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,91-7,39 (m,9H,5H-arom.,H-5',H-6',H-7',H-8'); 7,56 (d,1H,J_{3,4}=5,8 Hz,H-4); 5,4 (d,1H,H-3); 4,08 (m,1H,H-2'); 3,62 (s,3H,OMe); 3,20 (dd,1H,J_{gem}=18,9 Hz,J=2,0 Hz,H-3'); 3,06 (dd,1H,J=5,8 Hz,H-3'); 2,83 (s,3H,OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃): 194,9 (C-4'); 167,5 (C-2); 152,3 (C-4); 136,8 (C-8'a); 135,3; 132,5 (C-4'a); 132,0; 131,5 (C-arom. cuaternario); 130,9; 129,7 129,0; 127,1; 126,5; 122,2 (C-3); 100,9 (C-1'); 98,0 (C-5); 49,1, 48,1 (OCH₃); 40,9 (C-2'); 37,7 (C-3').

EM (m/z) : 287 (M-SO₂Ph,1); 250 (19); 218 (100); 141 (SO₂Ph,20); 109 (39); 77 (60).

5-Fenilsulfonil-5-(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (69)

Furanona: **13**

Monoacetal: **29**

Tiempo de reacción: 24h

Temperatura de reacción: temperatura ambiente

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 2:1

Rendimiento: 83%

P.f.188-189°C

Análisis (%) :

Calculado para C₂₂H₁₈O₇S : C = 61,96; H = 4,25; S = 7,52

Encontrado.....: C = 62,00; H = 4,16; S = 7,45

IR (Nujol): 3110, 1810 (C=O lactona), 1695 (C=O), 1600, 1325 (SO₂), 1160 (SO₂), 1070.

¹H-RMN (CDCl₃) : 7,87 (dd,1H,J_{5',6'}=7,2 Hz,J_{5',7'}=1,9 Hz,H-5'); 7,72 (d,1H,J_{3,4}=5,7 Hz,H-4); 7,73-7,70 (m,2H,arom.); 7,60-7,56 (m,1H,H-6' ó H-7'); 7,45-7,26 (m,5H,3H-

arom., H-8', H-6' ó H-7'); 5,39 (d, 1H, H-3); 4,27-4,22 (m, 2H, O-CH₂); 4,07-3,90 (m, 2H, O-CH₂); 3,73 (t, 1H, J_{2',3'} = 4,4 Hz, H-2'); 3,28 (d, 2H, H-3').

¹³C-RMN (CDCl₃): 195,1 (C-4'); 168,8 (C-2); 154,4 (C-4); 139,8 (C-8a); 136,3 (C-arom.); 134,2; 133,6 (C-4'a); 132,6 132,0 (2C-arom.); 131,0 (C-arom.); 128,1; 125,2 (C-3); 122,7; 107,1 (C-1'); 102,1 (C-5); 67,5, 65,5 (O-CH₂-CH₂-O); 45,1 (C-2'); 39,1 (C-3').

EM (m/z): 285 (M-SO₂Ph, 100); 148 (38); 77 (40).

5-Fenilsulfonil-5(1',1'-etilendioxi-8'-metoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidrinaft-2'-il)-2(5H)-furanona (70)

Furanona: 14

Monoacetal: 32

Tiempo de reacción: 96 h

Temperatura de reacción: -7°C

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1

Rendimiento: 70%

IR (Nujol): 1805 (C=O furanona), 1705, (C=O), 1595, 1585, 1330, 1290 (SO₂), 1155.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,87 (d, 1H, J_{3,4} = 5,7 Hz, H-4); 7,82-7,03 (m, 8H, 5H-SPh, H-5', H-6', H-7'); 5,47 (d, 1H, H-3); 4,33-4,29 (m, 2H, O-CH₂); 4,16-4,11 (m, 2H, O-CH₂); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,69 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, J = 3,3 Hz, H-2'); 3,30 (dd, 1H, J_{gem} = 18,0 Hz, H-3'); 3,22 (dd, 1H, H-3').

¹³C-RMN (CDCl₃): 184,1 (C-4'); 169,2 (C-2); 157,9 (C-8'); 144,6 (C-4); 132,5 (C-8'a); 130,4; 129,0 (2C-arom.); 128,8 (C-4'a); 127,9 (C-arom. cuaternario); 127,6 (2C-arom.); 127,1 (C-arom.); 126,8; 119,0; 116,8 (C-3); 104,5 (C-1'); 100,8 (C-5); 66,7 (2C, O-CH₂); 56,3 (C-2'); 29,7 (C-3').

EM (m/z): 316 (27); 315 (M-SO₂Ph, 100); 178 (26).

5-Fenilsulfonil-5-(1',1',5'-trimetoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (71)

Furanona: 14

Monoacetal: 33

Tiempo de reacción: 120 h

Temperatura de reacción: -7°C

Eluyente de cromatografía: eter de petroleo-acetato de etilo, 2:1

Rendimiento: 68%

P.f. 157-158°C

IR (Nujol): 1810 (C=O lactona), 1680 (C=O), 1595, 1330 (SO₂Ph), 1160, (SO₂Ph), 1060.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,81-7,70 (m, 2H, arom.); 7,68-7,65 (m, 1H, arom.); 7,54-7,49 (m, 2H, arom.); 7,51 (d, 1H, J_{3,4}=5,7 Hz, H-4); 7,31 (t, 1H, J=7,7 Hz, J=8,4 Hz, H-7'); 7,03 (dd, 1H, J=0,9 Hz, J=7,7 Hz, H-6' ó H-8'); 6,93 (d, 1H, J=8,4 Hz, H-8' ó H-6'); 5,5 (d, 1H, H-3); 3,98 (m, 1H, H-2'); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 2,97 (dd, 1H, J_{gem}=19,0, J=6,6 Hz, H-3'); 2,85 (dd, 1H, J=1,5 Hz, H-3'); 2,84 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃): 194,0 (C-4'); 167,7 (C-2); 158,5 (C-5'); 151,6 (C-4); 138,7 (C-8'a); 135,2 (C-8'); 132,3 (C-7'); 131,8 (C-4'a); 130,8 (2C-arom.); 129,0 (2C-arom.); 122,6 (C-6'); 122,0 (C-arom. cuaternario); 118,5 (C-arom.); 113,7 (C-3); 100,9 (C-1'); 98,0 (C-5); 56,3 (OMe en C₅); 49,0, 48,0 (OMe); 39,2 (C-2'); 38,1 (C-3').

EM (m/z): 458 (M⁺, 1); 317; (M-SO₂Ph, 33); 285 (9); 193 (100); 113 (10); 77 (7).

5-Fenilsulfonil-5-(1',1'-etilendioxi-5'-metoxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (72)

Furanona: 14

Monoacetal: 34

Tiempo de reacción: 96 h

Temperatura de reacción: -7°C

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 1:1

Rendimiento: 85 %

P.f.216-218°C

IR (Nujol): 1790 (C=O lactona), 1780, 1685 (C=O), 1595, 1330 (SO₂Ph), 1160 (SO₂Ph), 1055.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,8-7,77 (m,2H,arom.); 7,74 (d,1H,J_{3,4}=5,7 Hz,H-4); 7,70-7,64 (m,2H,arom.); 7,52-7,47 (m,2H,arom); 7,36 (dd,1H,J=7,7 Hz,J=8,6 Hz,H-7'); 6,96 (dd,1H,J=1,0 Hz,H-6' ó H-8'); 6,9 (dd,1H,H-8' ó H-6'); 5,54 (d,1H,H-3); 4,26-3,92 (m,4H,O-CH₂); 3,86 (s,3H,OCH₃); 3,69 (t,1H,J=4,9 Hz,H-2'); 3,20 (d,2H,H-3').

¹³C-RMN (CDCl₃): 193,4 (C-4'); 168,4 (C-2); 159,5 (C-5'); 152,8 (C-4); 141,3 (C-8'a); 135,6 (C-8'); 133,9; 132,2 (C-4'a); 131,2 (2C-arom.); 129,4 (2C-arom.); 122,3 (C-arom.); 116,0 (C-6'); 114,2 (C-3); 106,2 (C-1'); 101,5 (C-5); 66,7, 64,8 (2C-OCH₂); 56,8 (OMe en C₅); 43,1 (C-2'); 38,8 (C-3').

EM (m/z): 456 (M₊,0,5); 315 (M-SO₂Ph,100).

Metodo experimental general, en condiciones de transferencia de fase.

A una suspensión de 1 mmol de la 5-Rsulfonil-2(5H)-furanona y 2 mmol del monoacetal de quinona indicados en cada reacción en 3 ml de acetonitrilo, se le añaden 6 mmol de la base, KF, y un catalizador de transferencia de fase, TEBAF (fluoruro de trietilbencilamonio) . La mezcla de reacción se mantiene con buena agitación a temperatura ambiente hasta que por CCl₄ no se observa la presencia de monoacetal de quinona.

El bruto de reacción se filtra para eliminar las sales inorgánicas, se lavan con acetonitrilo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice usando el eluyente indicado en cada caso.

5-Etisulfonil-5-[5'-(etisulfonil)-2'-oxotetrahidrofuran-4'-il]-2(5H)-furanona(73a, 73b)

Furanona: 13

Monoacetal: 17

Tiempo de reacción : 16 h

Rendimiento: 80% de 73a+73b. No se obtiene el aducto de Michael 66.

Los datos espectroscópicos de los productos 73a y 73b coinciden con los de la bibliografía⁵⁷.**5-Fenilsulfonil-5-[5'-(fenilsulfonil)-2'-oxotetrahidrofuran-4'-il]-2(5H)-furanona(74a74b)**

Furanona: 14

Monoacetal: 29

Tiempo de reacción: 18 h

Rendimiento: 85% de 69a+69b (1,5:1), el resto es monoacetal sin reaccionar.

Análisis (%):Calculado para C₂₀H₁₆O₈S: C = 53,57; H = 3,57; S = 14,30

Encontrado.....: C = 53,48; H = 3,35; S = 14,10

Datos analíticos de 74a :

IR (Nujol): 3100, 1810 (C=O ancha), 1775, 1600, 1585, 1335, 1310, 1160, 1130, 1055.¹H-RMN (CDCl₃): 8,00-7,58 (m, 10H, arom.); 7,55 (d, 1H, J_{3,4}=5,7 Hz, H-4); 6,32 (d, 1H, H-3); 5,26 (d, 1H, J_{5,4'}=2,7 Hz, H-5'); 4,19-4,10 (m, 1H, H-4'); 3,09 (dd, 1H, J_{gem}=19,1 Hz, J=10,1 Hz, H-3'); 2,75 (dd, 1H, J=3,8 Hz, H'-3').¹³C-RMN (CDCl₃/Acetona-d₆): 172,1 (C-2); 167,8 (C-2'); 149,5 (C-4); 136,0; 135,4; 132,6; 131,2; 129,9; 129,0; 128,2; 126,8; 100,1(C-5); 89,3(C-5'); 78,5; 78,1; 71,3; 36,4(C-4'); 28,6 (C-3').EM (m/z): 307 (M-SO₂Ph,11); 165 (M-2SO₂Ph,56); 125 (100); 77 (33).

Datos analíticos de **74b**:

P.f.: 219°C

IR (Nujol): 1815 (C=O ancha), 1585, 1340,1310, 1160,1080, 1030.

¹H-RMN (CDCl₃): 8,00-7,55 (m,10H,arom.); 7,55 (d,1H,J_{4,3}=5,7 Hz,H-4); 6,23 (d,1H,H-3); 5,45 (d,1H,J_{5,4}=1,6 Hz,H-5'); 4,29-4,22 (m,1H,H-4'); 3,24 (dd,1H,J_{gem}=19,0 Hz,J=10,3 Hz,H-3'); 2,93 (dd,1H,J=2,5 Hz,H'-3').

EM (m/z): 307 (M-SO₂Ph,11); 165 (M-2SO₂Ph,56); 125 (100); 77 (33).

4. ENSAYOS DE CICLOADICIONES DE DIELS-ALDER DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL.

Se disuelven 394 mg (1 mmol) del aducto de Michael 5-feniltio-5(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5*H*)-furanona (**60**) en 10 ml de xileno, se añaden 2,3ml (28 mmol) de 2,3-dimetilbutadieno (**41**). La reacción se pone a reflujo del disolvente, a las tres horas se observa por ¹H-RMN que el aducto está reaccionando formando los productos de partida (retro-Michael). A las 10 horas de reflujo, en el espectro de ¹H-RMN de la mezcla de reacción sólo se observa la existencia del monoacetal de partida, **29**.

5. ENSAYOS DE CICLACION DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL.

En medio básico.

A una disolución de 0,154 ml (1,15 mmol) de diisopropilamina, en 4 ml de THF anhidro enfriada a -78°C, con agitación magnética y en atmósfera inerte, se añade una suspensión de 1,15 mmol de n-butillitio previamente valorado y se deja formar el diisopropilamiduro de litio (LDA) durante 15 min. A esta disolución de LDA se añade 1 mmol del aducto de Michael **60** disuelto en 3 ml de THF anhidro, se deja a -78°C durante 15 min, dejando que la mezcla adquiera la temperatura de 11°C. Se añaden 20 ml de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y se observa por ¹H-RMN de la mezcla de reacción que se ha

producido una reacción de retro-Michael.

De la misma forma se prepara una disolución de LDA (2,30 equivalentes) en THF a -78°C , se añaden 2,30 equivalentes de HMPA y se deja la disolución a -78°C durante 15 min. Posteriormente se añaden 427 mg (1 mmol) del aducto de Michael **68**. Se deja subir la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente (3 h) y se pone la reacción a reflujo durante 7 h. Por los datos espectroscópicos de ^1H -RMN de la mezcla de reacción (después de neutralizada y extraída) se observa que se ha llevado a cabo una reacción de retro-Michael.

En medio ácido.

Se disuelven 470 mg (1 mmol) del aducto de Michael **68** en 6 ml de THF anhidro y en atmósfera inerte. Se añade 1 ml de ClH 6N y la mezcla de reacción se deja agitando durante 12 h a temperatura ambiente. Después de neutralizar y extraer la mezcla de reacción, se observa por ^1H -RMN la desaparición del aducto y la formación de una mezcla compleja de productos.

6. ADICIONES DE 5-ETILTIO- Y 5-FENILTIO-2(5H)-FURANONAS 3 O 4-SUSTITUIDAS.

Método general experimental, con LDA como base.

5-Etiltio-3-metil-5-(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (75)

Furanona: **7**

Monoacetal: **29**

Tiempo de reacción: 1 h

Temperatura de reacción: -78°C

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1

Rendimiento: 74%

P.f. $145-148^{\circ}\text{C}$

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{20}O_5S$: C = 63,32; H = 5,59; S = 8,90
 Encontrado: C = 63,61; H = 5,80; S = 8,57

IR (Nujol): 1775 (C=O lactona), 1685 (C=O), 1600, 1290, 1250, 1075.

1H -RMN ($CDCl_3$): 7,92 (dd, 1H, $J_{5',6'}=7,7$ Hz, $J_{5',7'}=1,4$ Hz, H-5'); 7,47-7,35 (m, 2H, H-6', H-7'); 7,27 (dd, 1H, $J_{7',8'}=7,5$ Hz, $J_{8',6'}=1,2$ Hz, H-8'); 6,98 (c, 1H, $J_{4,Me}=1,5$ Hz, H-4); 4,11-4,07 (m, 2H, O- CH_2); 3,95-3,91 (m, 2H, O- CH_2); 3,27 (dd, 1H, $J_{gem}=19,5$ Hz, $J=3,7$ Hz, H-3'); 3,18 (dd, 1H, $J=4,1$ Hz, H-3'); 2,86 (m, 1H, H-2'); 2,11 (c, 2H, $J=7,5$ Hz, S- CH_2); 1,67 (s, 3H, CH_3 en C-3); 1,06 (t, 3H, CH_2 - CH_3).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 194,9 (C-4'); 171,2 (C-2); 150,9 (C-4); 140,0 (C-8'a); 133,0 (C-5'); 132,8 (C-4'a); 129,5 (C-6'); 127,0 (C-7'); 126,0 (C-3); 123,7 (C-8'); 106,3 (C-1'); 92,8 (C-4); 65,9, 64,4 (2C, O- CH_2); 50,5 (C-2'); 38,3 (C-3'); 21,8 (S- CH_2); 14,1 (CH_3); 9,8 (CH_3 en C_3).

EM (m/z): 360 (M^+ , 1); 299 (M-SEt, 100).

Condiciones de transferencia de fase.

Base: carbonato potásico

Catalizador: cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC)

Tiempo de reacción: 8 h

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1

Rendimiento: 75%

5-Feniltio-3-metil-5-(1',1'-etilendioxi-4'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona (76)

Furanona: 8

Monoacetal: 29

Tiempo de reacción: 20 min

Temperatura de reacción: -78°C

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 5:2

Rendimiento: 84%

Recristalizado de: acetato de etilo/hexano. P.f. 133-135°C

Análisis (%):

Calculado para $C_{23}H_{20}O_5S$: C = 67,64; H = 4,90; S = 7,84

Encontrado.....: C = 67,79; H = 5,13; S = 7,59

IR (Nujol): 1766 (C=O lactona), 1690 (C=O), 1655.

1H -RMN ($CDCl_3$): 8,01 (dd, 1H, $J_{5',6'}=7,7$ Hz, $J_{5',7'}=1,6$ Hz, H-5'); 7,54-7,42 (m, 2H, arom.); 7,36-7,22 (m, 6H, arom.); 6,93 (c, 0,77H, $J_{Me,4}=1,5$ Hz, H-4); 4,19-4,01 (m, 4H, O- CH_2); 3,45 (dd, 1H, $J_{gem}=18,3$ Hz, $J=5,9$, H-3'); 3,36 (dd, 1H, $J=5,5$ Hz, H-3'); 3,12 (m, 1H, H-2'); 1,35 (d, 3H, Me).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 194,1 (C-4'); 170,7 (C-2); 150,0 (C-4); 140,3 (C-8'a); 138,1 (2C-arom.); 133,1; 132,6 (C-4'a); 130,0; 129,5; 128,6 (2C-arom); 127,3 (C-arom. cuaternario); 127,0; 125,9 (C-3); 123,8; 106,5 (C-1'); 94,0 (C-5); 65,6, 64,7 (O- CH_2); 49,5 (C-2'); 38,6 (C-3'); 9,4 (CH_3).

EM (m/z): 300 (28); 299 (M-SPh, 100); 148 (20); 109 (13); 104 (13).

3,5-Dietiltio-5-(1',1'-dimetoxi-4-oxo-1',2',3',4'-tetrahidronaft-2'-il)-2(5H)-furanona(77)

Furanona de partida: 9

Monoacetal: 17

Tiempo de reacción: 7 días

Temperatura de reacción: -7°C

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1

Rendimiento: 15%, resto del bruto: monoacetal de partida y productos de descomposición de la furanona bromada

P.f. 118-121°C

Furanona: **11**

Monoacetal: **29**

Tiempo de reacción: 7 días

Temperatura de reacción: -7°C

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo-acetato de etilo, 5:1

Rendimiento: 45%, resto del bruto: monoacetal y productos de descomposición de la furanona de partida.

Análisis (%):

Calculado para $C_{20}H_{16}O_5S_2$: C = 59,99; H = 4,03; S = 15,89

Encontrado : C = 60,19; H = 4,31; S = 15,89

IR (Nujol): 3100, 1765 (C=O lactona), 1690 (C=O), 1600, 1250, 1080, 1070.

1H -RMN ($CDCl_3$): 7,98-7,95 (m, 1H, H-5'); 7,52-7,43 (m, 3H, H-6', H-7', H-8'); 6,68 (s, 1H, H-4); 3,45 (s, 3H, OMe); 3,25-3,17 (m, 3H, H-2', H-3'); 2,84-2,75 (m, 2H, Et); 2,79 (s, 3H, OMe); 2,18 (c, 2H, Et); 1,36 (s, 3HEt); 1,12 (s, 3H, Et).

Reacción de 4-bromo-2(5H)-furanona (**10**) con 4,4-dimetoxinaftalen-1-ona (**17**)

A una disolución de 1,15 mmol de LDA preparada previamente a -78°C, en atmósfera inerte y con agitación magnética se añaden 222 mg (1 mmol) de la furanona bromada **10**, disuelta en 3 ml de THF anhidro. Transcurridos 5 min se hace reaccionar el anión formado con 204 mg (1 mmol) del monoacetal **17** disuelto en 3 ml de THF anhidro, se deja que la reacción adquiera la temperatura de -10°C y se mantiene a -7°C mediante un criostato durante 7 días.

Se añaden 20 ml de una disolución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y del análisis por 1H -RMN del bruto de reacción se observa una mezcla de la 1,4-antraquinona **78** (43%) y el aducto de Michael **79**

(15%).

La mezcla de reacción se separa por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (cloruro de metileno-acetato de etilo, 2:1), obteniéndose 126 mg (40%) de la 1,4-antraquinona **78** y 50 mg (12%) de la mezcla de diastereoisómeros de aducto de Michael **79a** y **79b**.

2-Etiltio-10-hidroxi-9-metoxi-1,4-antraquinona (78)

Recristalizado de benceno/hexano, p.f. 209-210°C.

Análisis (%):

Calculado para C₁₇H₁₄O₄S: C = 64,95; H = 4,49; S = 10,20

Encontrado.....: C = 64,91; H = 4,51; S = 9,98

IR (Nujol): 1655, 1610, 1590, 1255, 1095.

¹H-RMN (CDCl₃): 14,85 (s,1H,OH); 8,5-8,48 (m,1H,H-8); 8,35-8,31 (m,1H,H-5); 7,78-7,73 (m,2H,H-7,H-6); 6,63 (s,1H,H-3); 4,03 (s,3H,OCH₃); 2,87 (c,2H,J=7,5 Hz,S-CH₂); 1,45 (t,3H,CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): 185,6 (C=O); 179,7 (C=O); 160,2 (C-10); 158,7 (C-9); 154,4; 132,8 (C-8a); 131,2; 130,0; 129,6 (C-5a); 126,5; 125,1; 124,9; 116,3 (C-9a); 107,4 (C-4a); 62,4 (OMe); 24,9 (S-CH₂); 12,4 (CH₃).

EM (m/z): 315 (M⁺+1,12); 314 (M⁺,67); 299 (M-CH₃,100); 281 (24); 265 (55).

4,5-(Dietiltio)-5-[1',1'-dimetoxi-4'-oxotetrahidronaft-2'-il]-2(5H)-furanona(79a,79b)

Mezcla de diastereoisómeros en proporción 4,4:5,6

P.f. 128-130°C/ 145-148°C

Análisis (%):Calculado para $C_{20}H_{24}O_5S_2$: C = 58,80; H = 5,92; S = 15,7

Encontrado.....: C = 59,20; H = 6,10; S =

IR (Nujol): 3050, 1765 (C=O lactona); 1670 (C=O); 1600, 1245, 1220, 1080, 1050.

1H -RMN ($CDCl_3$): 8,01 (m,0,44H, $J_{5,6}=8,0$ Hz, $J_{5,7}=1,8$ Hz,H-5' **79b**); 7,94 (dd,0,56H, $J_{5,6}=7,5$ Hz, $J_{5,7}=1,6$ Hz,H-5' **79a**); 7,76 (dd,0,56H, $J_{8,7}=7,7$ Hz, $J_{8,6}=1,4$ Hz,H-8' **79a**); 7,59-7,44 (m,2,44H,1,32H **79b**,1,12H **79a**); 5,54 (s,0,56H,H-3 **79a**); 5,52 (s,0,44H,H-3 **79b**); 3,51 (s,1,68H, OCH_3 **79a**); 3,45-3,15 (m,2H,1,12H **79a**,0,88H,**79b**); 3,38 (s,1,32H, OCH_3 **79a**); 2,95 (c,0,88H, $J=7,4$ Hz,**79b**); 2,79-2,67 (m,1H,0,56H **79a**,0,44H **79b**); 2,76 (s,1,68H, OCH_3 **79a**); 2,75 (,1,32H, OCH_3 **79b**); 2,67-2,62 (m,0,56H **79a**); 2,49-2,42 (m,0,56H **79a**); 2,29-2,07 (m,2H,1,12H **79a**,0,88 **79b**); 1,47 (t,1,32H **79b**); 1,26 (t,1,7H, $J=7,5$ Hz,**79a**); 1,16-1,08 (m,3H,1,68 **79a**,1,32 **79b**).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 195,3, 194,9 (C-4'); 173,3; 171,6 (C-2); 167,9; 167,3 (C-4); 138,8, 138,5 (C-8'a); 133,2, 133,1 (C-4'a); 132,2; 132,1; 128,8; 126,7; 126,4; 125,6; 111,4, 110,2 (C-3); 98,6, 98,5 (C-1'); 96,5 (C-5); 50,5, 49,3, 48,9, 48,7, (OCH_3); 46,3, 45,5 (C-2'); 39,0, 37,1 (C-3'); 27,4, 27,2 (S- CH_2); 22,1, 21,7 (S- CH_2); 12,8, 12,6 (CH_3).

EM (m/z): 347 (M-SEt,18); 315 (25); 203 (15); 173 (71); 163 (100).Reacción de 4-bromo-2(5H)-furanona (10) con 4,4,8-trimetoxinaftalen-1-ona (33)

A una disolución de 1,15 mmol de LDA preparada previamente a $-78^\circ C$, con atmósfera inerte y agitación magnética, se añaden 222 mg (1 mmol) de la furanona bromada **10** disuelta en 3 ml de THF anhidro. Transcurridos 5 min. se hace reaccionar el anión formado con 234 mg (1 mmol) del monoacetal **33** disuelto en 3 ml de THF anhidro. Se mantiene la reacción a $-7^\circ C$ durante 7 días y se añaden 20 ml de una disolución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por el espectro de 1H -RMN del bruto se

observa la mezcla del producto de partida 33 y la antraquinona 80.

2-Etiltio-10-hidroxi-5,9-dimetoxi-1,4-antraquinona (80)

Recristalizado de benceno/hexano, p.f. 206-208°C

IR (Nujol): 1655, 1610, 1580, 1555, 1260, 1060.

¹H-RMN (CDCl₃): 16,04 (s, 1H, OH); 7,94 (d, 1H, J_{6,7}=8,3 Hz, H-6); 7,68 (t, 1H, J₆₇=J₇₈=8,1 Hz, H-7); 7,14 (d, 1H, H-8); 6,62 (s, 1H, H-3); 4,06 (s, 3H, OMe); 3,98 (s, 3H, OCH₃); 2,86 (c, 2H, J=7,4 Hz, S-CH₂); 1,44 (t, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): 185,0 (C=O); 179,7 (C=O); 163,6; 160,3; 157,6; 153,8 (C-2); 135,6; 134,8; 132,2; 126,9; 117,5; 116,5; 111,4; 107,2; 62,2 (OCH₃ en C₉); 56,5 (OCH₃ en C₅); 24,8 (CH₂); 12,5 (CH₃).

EM (m/z): 344 (M⁺, 100); 329 (M-CH₃, 61); 315 (M-29, 15); 283 (M-SEt, 12).

V: SINTESIS DE PRECUSORES DE ANTRACICLINONAS

2-Etiltio-9,10-dimetoxi-1,4-antraquinona (83)

A una disolución de 157 mg de 2-etiltio-9-metoxi-10-hidroxi-1,4-antraquinona (77) en 4 ml de cloroformo, se le añaden 50 mg de óxido de plata (I) y 2 ml de yoduro de metilo. La reacción se lleva a cabo a 40°C. Cada 8 horas se añade 1 ml de yoduro de metilo y 20 mg de óxido de plata. La reacción concluye al cabo de 48 horas. Se filtra y se evapora el disolvente y el yoduro de metilo en exceso a presión reducida. Se obtienen 160 mg (97,6%) de 83.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{22}H_{16}O_4S$: C = 65,83; H = 4,91; S = 9,76

Encontrado: C = 65,60; H = 5,10; S = 9,51

IR (Nujol) : 1660 (C=O), 1645 (C=O), 1610, 1590, 1455, 1405, 1240, 1010.

1H -RMN ($CDCl_3$) : 8,40-8,36 (m,2H,H-5,H-8); 7,76-7,73 (m,2H,H-6,H-7); 6,59 (s,1H,H-3); 4,07 (s,3H,OMe); 4,06 (s,3H,OMe); 2,86 (c,2H,J=7,5 Hz,S- CH_2); 1,44 (t,3H,Me).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 161,2 (C-4 ó C-1); 160,8 (C-1 ó C-4); 156,4 (C-2); 155,6 (C-9 ó C-10); 155,5 (C-10 ó C-9); 133,2 (C-8a ó C-10a); 132,3 (C-10a ó C-8a); 130,3 (C-7 ó C-6); 130,0 (C-6 ó C-7); 129,1 (C-3); 125,0 (C-8 ó C-5); 124,8 (C-5 ó C-8); 119,0 (C-9a, C-4a); 63,1 (OMe); 62,9 (OMe); 24,6 (CH_2); 12,6 (Me).

EM (m/z) : 328 (M^+ ,100); 313 (M-Me,20); 299 (35); 297 (26); 295 (54); 269 (21); 266 (11).

12a-Etiltio-6,11-dimetoxi-1,4-bis(trimetilsililoxi)-1,4,4a,12a-tetrahidro-5,12-naftacenquinona (84).

A una disolución de 157 mg (0,5 mmol) de la 1,4-antraquinona **83** en 5 ml de benceno se añaden 0,3 ml de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (**82**). La reacción se hace en atmósfera inerte y a reflujo de benceno durante 12 días (hasta que por CCF, eluida en cloruro de metileno, se observa que el producto de partida ha desaparecido). Cada dos días se añaden 0,2 ml de dieno. Primero a presión reducida y luego mediante una bomba rotatoria se eliminan el disolvente y el exceso de dieno.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 8,42-8,32 (m, 2H, H-7, H-10); 7,78-7,70 (m, 2H, H-8, H-9); 4,98 (d, 1H, $J_{1,2}=6,0$ Hz, H-2); 4,62 (d, 1H, H-1); 4,14 (s, 3H, OMe); 4,12 (s, 3H, OMe); 3,31 (d, 1H, $J_{4a,4}=6,6$ Hz, H-4a); 3,11 (d, 1H, $J=17,7$ Hz, H-4); 2,79 (c, 2H, $J=7,6$ Hz, S- CH_2); 2,38 (dd, 1H, H-4); 1,24 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0,32 (s, 9H, OSiMe_3 en C-3); -0,17 (s, 9H, OSiMe_3 en C-1).

EM (m/z) : 486 ($\text{M}^+ \text{-SiMe}_3$, 32); 426 (13); 390 (14); 355 (22); 336 (26); 309 (100); 269 (10).

2-Etilsulfinil-10-hidroxi-9-metoxi-1,4-antraquinona (85).

A una disolución de 102 mg (0,32 mmol) de **78** en 10 ml de cloruro de metileno enfriada a -5°C , se le añade una disolución de 66 mg (0,32 mmol) de AMCPB (85%) en 10 ml de cloruro de metileno. Se añade el ácido lentamente (1 h), la disolución va tomando un color granate intenso. Una vez acabada la adición de ácido, se mantiene la reacción otra hora a baja temperatura. Se lava la mezcla de reacción con una disolución saturada de bicarbonato sódico, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 106 mg (99%) de un sólido granate **85**.

IR (KBr) : 1645 (C=O), 1630 (C=O), 1595 (C=C), 1435, 1255, 1060 (S=O).

¹H-RMN (CDCl₃) : 14,81 (s,1H,OH); 8,57-8,54 (m,1H,H-8); 8,37-8,34 (m,1H,H-5); 7,86-7,78 (m,2H,H-6,H-7); 7,53 (s,1H,H-3); 4,04 (s,3H,OMe); 3,32 (c,1H,J=7,4 Hz,S-CH₂); 3,08 (c,1H,S-CH₂); 1,35 (t,3H,CH₂-CH₃).

12a-Etilsulfinil-11-hidroxi-6-metoxi-1,3-bis(trimetilsiloxi)-1,4,4a,12-tetrahidro-5,12-naftacenquinona (86).

A una disolución de 33 mg (0,1 mmol) de **85** en 10 ml de tolueno, se le añaden 0,3 ml del dieno **82** y se deja en atmósfera inerte a 3°C durante 5 h . Del color granate de partida cambia a una disolución anaranjada, se evapora el disolvente y el exceso de dieno, primero a presión reducida y después con una bomba rotatoria. Al analizar por ¹H-RMN el bruto de reacción, se observa la mezcla del aducto **86** y el producto totalmente aromatizado **87**.

¹H-RMN (CDCl₃) : 14,6 (s,1h,OH quelado); 8,45-8,42 (m,1H,H-7); 8,32-8,28 (m,1H,H-10); 7,74-7,63 (m,2H,H-8,H-9); 5,67 (c,1H,J=4,6 Hz,H-1); 5,5 (d,1H,J=4,8 Hz,H-2); 3,99 (s,3H,OMe); 3,76 (m,1H,H-4a); 3,43-2,62 (m,4H,H-4,S-CH₂); 1,28 (t,3H,J=7,4 Hz,CH₂-CH₃); 0,29 (s,9H,OSi(Me)₃); 0,24 (s,9H,OSi(Me)₃).

2,11-Dihidroxi-6-metoxi-5,12-naftacenquinona (87).

P.f.288-291°C

IR (nujol) : 3260 (banda ancha, OH), 1655 (C=O), 1590, 1580, 1435, 1270.

¹³C-RMN (CDCl₃) : 187,6 (C-12); 178,0 (C-5); 162,6 (C-2); 160,1 (C-11); 151,9 (C-6); 135,0; 133,2; 132,0 (C-4); 129,9 (C-9,C-8); 127,9; 127,5; 126,1; 125,0; 124,6; 124,4 (C-7,C-10); 122,4 (C-3); 111,1 (C-1); 62,0 (OMe).

2-Etilsulfinil-9,10-dimetoxi-1,4-antraquinona (88).

P.f. 140-142°C

IR (KBr) : 1660 (C=O), 1400, 1350, 1235, 1090, 1050 (S=O), 1010.EM (m/z) : 344 (M⁺, 12); 281 (14); 156 (26); 139 (29); 78 (100).**2-Hidroxi-6,11-dimetoxinaftacen-5,12-diona (89).**

A una disolución de 34 mg (0,1 mmol) del sulfóxido **92** en 5 ml de tolueno, se añaden 0,2 ml del dieno **82**. Se deja en atmósfera inerte durante una noche a 3°C. Se evapora el disolvente a presión reducida de la disolución final amarilla, obteniéndose 32 mg (97%) de un sólido amarillo **93**.

P.f. 232-234°C

IR (Nujol) : 3370 (banda ancha, OH), 1670 (C=O), 1600, 1590, 1405, 1355, 1270, 1035.¹H-RMN (CDCl₃) : 8,44-8,40 (m, 2H, H-7, H-10); 8,21 (d, 1H, J_{3,4}=8,5 Hz, H-4); 7,78-7,74 (m, 2H, H-8, H-9); 7,65 (d, 1H, J_{1,3}=2,5 Hz, H-1); 7,19 (dd, 1H, H-3); 4,14 (s, 3H, OMe); 4,13 (s, 3H, OMe).¹³C-RMN (Acetona-d₆) : 181,9 (C=O); 180,7 (C=O); 162,5 (C-2); 154,9 (C-OMe); 154,6 (C-OMe); 136,6 (C-12a); 132,2 y 131,8 (C-6a y C-10a); 130,3; 130,1; 130,0; 129,3; 126,8 (C-4a); 124,5; 124,4; 121,4; 120,7 y 120,5 (C-11a y C-5a); 111,3 (C-1); 62,8 (OMe); 62,7 (OMe).EM (m/z) : 334 (M⁺, 100); 306 (11); 305 (54); 291 (21); 275 (12).

12a-Etiltio-6,11-dimetoxi-1-trimetilsililoxi-1,2,3,4a,12a-pentahidronaftacen-3,5,12-triona (90).

A una disolución de 28 mg (0,05 mmol) del tetraciclo **84** en 2 ml de THF, enfriada a 0°C y en atmósfera inerte, se añaden dos gotas de ácido clorhídrico 3N. Se agita 5 minutos y se añaden 5 ml de agua y 5 ml de cloruro de metileno, se lava con una disolución saturada de cloruro sódico y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 24 mg (98,6%) de la cetona **90**.

IR (KBr) : 2954, 2925, 2856, 1718 (C=O en C-3), 1619 (C=O quinónico), 1350, 1260, 1255, 1060 (C-OMe), 845 (SiMe₃).

¹H-RMN (CDCl₃) : 8,42-8,31 (m,2H,H-7,H-10); 7,75-7,71 (m,2H,H-8,H-7); 4,88 (t,1H,J=3,1 Hz,H-1); 4,35 (s,3H,OMe); 4,29 (s,3H,OMe); 3,38-3,29 (m,2H,H-4a,H-4); 3,10 (dd,1H,J_{gem} = 15,0 Hz,H-2); 3,03-2,87 (m,2H,S-CH₂); 2,79-2,72 (m,1H,H-4); 2,51-2,44 (m,1H,H-2); 1,28 (t,3H,J=7,5 Hz,Me); -0,12 (s,9H,OSiMe₃).

EM (m/z) : 487 (M⁺+1,13); 486 (M⁺,41); 426 (14); 390 (11); 355 (28); 336 (33); 334 (48); 329 (retroDA,11); 309 (100); 305 (28); 269 (10).

12a-Etiltio-3,3-etilendioxi-6,11-dimetoxi-1-trimetilsililoxi-1,4,4a,12a-tetrahidro-5,12-naftacenquinona (91).

A una disolución de 25 mg (0,05 mmol) del tetraciclo cetónico **90** en 12 ml de THF seco, se le añaden 2 ml de etilenglicol y ácido *para*-toluensulfónico en cantidades catalíticas. Se deja la reacción a 80°C durante 12 h . Se lava con agua dos veces, se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el disolvente a presión reducida y se obtienen 26 mg (97,5%) del acetal **91**.

¹H-RMN (CDCl₃) : 8,41-8,36 (m,2H,H-7,H-10); 7,79-7,75 (m,2H,H-8,H-9); 4,25-4,22 (m,1H,H-1); 4,07 (s,3H,OMe); 4,04 (s,3H,OMe); 4,03-3,95 (m,4H,O-CH₂); 3,18 (m,1H,H-4a); 3,17 (c,1H,H-4); 3,09 (dd,J=13,3 Hz,J=4,1 Hz,H-4); 2,60 (m,1H,H-4); 2,58 (c,1H,S-

CH₂); 2,28-2,16 (m, 1H, H-2); 2,02-1,96 (m, 1H, H-2); 1,10 (t, 3H, J=7,5 Hz, CH₂-CH₃); 0,07 (s, 9H, SiMe₃).

EM (m/z) : 531 (M⁺, 3); 467 (5); 451 (22); 435 (52); 405 (100); 329 (retroDA, 25).

12a-Etiltio-3,3-etilendioxi-1-hidroxi-6,1-dimetoxi-1,2,3,4,4a,12a-hexahidro-5,12-naftacenquinona (92).

A una disolución de 23 mg (0,05 mmol) del tetraciclo **91** en 6 ml de THF seco se le añaden 2 ml de una disolución saturada de ácido tartárico. Se deja 15 min a temperatura ambiente, se añade agua y se extrae con cloroformo. Se añade una pequeña cantidad de cloruro sódico, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato magnésico. Se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 19,3 mg (97%) de **92**.

¹H-RMN (CDCl₃) : 8,45-8,32 (m, 2H, H-7, H-10); 7,81-7,68 (m, 2H, H-8, H-9); 4,25 (m, 1H, H-1); 4,12 (m, 1H, OH); 4,08 (s, 3H, OMe); 4,05 (s, 3H, OMe); 4,02-3,88 (m, 4H, O-CH₂); 3,19 (m, 1H, H-4); 3,18 (c, 1H, S-CH₂); 3,07 (dd, 1H, J=12,7 Hz, J=4,3 Hz, H-4a); 2,57 (m, 1H, H-4); 2,56 (c, 1H, S-CH₂); 2,33 (m, 1H, H-2); 1,97 (m, 1H, H-2).

EM (m/z) : 396 (28); 378 (100); 350 (12); 349 (45); 295 (35); 291 (24); 267 (12).

9,9-Etilendioxi-6,7,11-trihidroxi-7,8,9,10-tetrahidronaftacen-5,12-diona (93).

A una disolución de 23 mg (0,05 mmol) del acetal **92** en 5 ml de dioxano, se añaden 30 mg de óxido de plata (II) y 0,1 ml de ácido nítrico 6N. se deja 15 min a temperatura ambiente, se añaden 10 ml de agua y se extrae con cloroformo. Se lava tres veces con agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 15,6 mg (85%) de **93**.

¹H-RMN (CDCl₃) : 13,76 (s, 1H, OH-quelado); 13,4 (s, 1H, OH-quelado); 8,41-8,36 (m, 2H, H-1, H-4); 7,89-7,82 (m, 2H, H-2, H-3); 4,37 (m, 1H, H-7); 4,04-3,93 (m, 4H, O-CH₂); 3,90 (m, 1H, OH en C-7); 3,19 (d, 1H, J=5,2 Hz, H-10); 2,64 (d, 1H, H-10); 2,37-1,96 (m, 2H, H-8).

CONCLUSIONES

1. La reacción de la 5-metoxi-2(5*H*)-furanona con tiofenol y trifluoruro de boro eterato conduce con buen rendimiento a la 5-feniltio-2(5*H*)-furanona. Por oxidación de dicha furanona con dos equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico se puede preparar la sulfona correspondiente, la 5-fenilsulfonyl-2(5*H*)-furanona.

2. La oxidación de naftoles sin sustituir en la posición *para*, con (diacetoxiyodo)benceno en metanol o etilenglicol da lugar, en un sólo paso, con buenos rendimientos a los monoacetales de la naftoquinona correspondiente. Por esta vía se han sintetizado:

4,4-dimetoxinaftalen-1-ona

4,4-etilendioxinaftalen-1-ona

4,4,5-trimetoxinaftalen-1-ona

4,4-etilendioxi-5-metoxinaftalen-1-ona

4,4,8-trimetoxinaftalen-1-ona

4,4-etilendioxi-8-metoxinaftalen-1-ona

3. La oxidación de la 8-hidroxiquinolina con (diacetoxiyodo)benceno en metanol, conduce a una mezcla de 5,5-dimetoxiquinolin-8-ona y el *N*-óxido correspondiente.

Cuando la oxidación se lleva a cabo en etilenglicol, se obtiene la 5,5-etilendioxiquinolin-8-ona y el producto de adición del etilenglicol al sistema enónico del monoacetal.

4. Las 2(5*H*)-furanonas 5-sustituidas con grupos que contienen azufre (SEt, SPh, SO₂Et, SO₂Ph) actúan como filodienos poco activos en la reacción Diels-Alder y reaccionan lentamente con 2,3-dimetil-1,3-butadieno y 1-metoxi-1,3-butadieno dando los correspondientes aductos con buenos rendimientos.

Las cicloadiciones con 1-metoxi-1,3-butadieno transcurren de manera regioselectiva y se obtienen exclusivamente las correspondientes isobenzofuranonas 7-metoxisustituidas.

5. Las isobenzofuranonas, obtenidas por cicloadición con 2,3-dimetil-1,3-butadieno y 5-feniltio-2(5*H*)-furanona y 5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona, no dan lugar a reacciones de adición de Michael con la 4,4-etilendioxi-naftalen-1-ona, utilizando LDA como base. Tampoco conducen a los posibles derivados de naftacenquinona, que se obtendrían por ciclación de los aductos de Michael.

6. Las reacciones de adición de Michael de las 5-etiltio-2(5*H*)-furanona y 5-feniltio-2(5*H*)-furanona con diferentes monoacetales de quinona, utilizando LDA como base, conducen a los aductos de Michael correspondientes, con buenos rendimientos. Los etilendioxiacetales reaccionan con mayor velocidad que los acetales dimetílicos, probablemente debido al menor efecto estérico del agrupamiento acetálico.

Cuando estas reacciones se llevan a cabo con carbonato potásico en condiciones de transferencia de fase, conducen como producto mayoritario a los productos de adición de la furanona consigo misma.

7. Las reacciones de adición de Michael de las 5-etisulfonil-2(5*H*)-furanona y 5-fenilsulfonil-2(5*H*)-furanona con diferentes monoacetales de quinona, utilizando LDA como base, conducen a los aductos de Michael correspondientes, con buenos rendimientos. Estas reacciones transcurren más lentamente que con 5-etiltio- o 5-feniltio-2(5*H*)-furanonas, seguramente debido al impedimento estérico.

Cuando estas reacciones se llevan a cabo en condiciones de transferencia de fase, se obtiene como único producto, el de adición de una molécula de furanona consigo misma.

8. Las 2(5*H*)-furanonas sustituidas en la posición 3 por grupos metilo, bromo o etiltio dan lugar a los aductos de Michael correspondientes con monoacetales de naftoquinona, utilizando LDA como base, con buenos rendimientos.

9. La adición de 4-bromo-5-etiltio-2(5*H*)-furanona a 4,4-dimetoxinaftalen-1-ona conduce, como producto mayoritario a la 2-etiltio-10-hidroxi-9-metoxi-1,4-antraquinona formada por adición de Michael y posterior ciclación. Como producto

minoritario se forma también el aducto de Michael correspondiente.

La adición de Michael de esta misma furanona a la 4,4,8-trimetoxinaftalen-1-ona conduce a la 2-etiltio-10-hidroxi-5,9-dimetoxi-1,4-antraquinona con un 40% de rendimiento.

10. La 2-etiltio-10-hidroxi-9-metoxi-1,4-antraquinona reacciona con el 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno muy lentamente. Sin embargo la 2-etiltio-9,10-dimetoxi-1,4-antraquinona reacciona con este dieno de forma regioespecífica, obteniéndose exclusivamente el 12a-etiltio-6,11-dimetoxi-1,4-bis(trimetilsililoxi)-1,4,4a,12a-tetrahidro-5,12-naftacenquinona con muy buen rendimiento.

La obtención de este único aducto demuestra el efecto director del grupo etiltio en la posición 2.

11. Las reacciones de Diels-Alder de la 2-etilsulfinil-10-hidroxi-9-metoxi-1,4-antraquinona y de su derivado *O*-metilado en 10, tienen lugar con facilidad a baja temperatura y en tiempos muy cortos. Esto confirma el gran efecto activante de los grupos sulfinilo sobre los filodienos.

El aislamiento de los aductos formados es difícil y en dicho proceso sufren la aromatización total.

12. A partir de la 2-etiltio-10-hidroxi-9-metoxi-1,4-antraquinona, en seis pasos se obtiene la 9,9-etilendioxi-6,7,11-trihidroxi-7,8,9,10-tetrahidronaftacen-5,12-diona, precursor de la 4-desmetoxidaunomicinona, con un 67% de rendimiento total. Los etapas seguidas se indican a continuación:

- a) metilación del grupo hidroxilo en la posición 10 con yoduro de metilo y óxido de plata(I).
- b) reacción de Diels-Alder con 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno.
- c) hidrólisis con ácido clorhídrico diluido del grupo OTMS en posición vinílica del aducto Diels-Alder
- d) protección en forma de etilacetil del grupo cetónico formado
- e) hidrólisis del grupo OTMS en posición alílica con ácido tartárico

f) desmetilación oxidante y desulfuración en un sólo paso, con óxido de plata(II) y ácido nítrico en dioxano.

13. Los resultados anteriores ponen de manifiesto que a partir de 4-bromo-5-etiltio-2(5*H*)-furanona y 4,4-dimetoxinaftalen-1-ona en siete pasos de reacción y con un rendimiento total del 29%, que incluye como etapas clave una adición de Michael y una reacción de Diels-Alder regioselectivas, se obtiene un precursor de la 4-desmetoxidaunomicinona, quedando abierta una nueva vía de síntesis de otras antraciclinoas mediante el empleo de las furanonas y monoacetales de naftoquinona apropiados.

BIBLIOGRAFIA

1. a) R.H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones, III. Recent Advances", Chapman and Hall, London, 3^o Ed (1987).
b) H. Brockmann, *Fortschz. Chem. Org. Naturstoffe.*, **21**, 121 (1963).
2. A. di Marco et al., International Congress of Chemistry, Stuttgart (1963).
3. M. Dubost, P. Ganter, R. Maral, L. Ninet, S. Pinnet, J. Preud'homme, G. H. Werner, *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris)*, **257**, 1813 (1963).
4. a) F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi, P. Orezzi, *Tetrahedron Lett.*, 3353 (1968).
b) F. Arcamone, G. Franceschi, P. Orezzi, S. Penco, R. Mondelli, *Tetrahedron Lett.*, 3349 (1968).
c) F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi, R. Mondelli, P. Orezzi, S. Penco, *Gazz. Chim. Ital.*, **100**, 949 (1970).
5. F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Fantini, A. Grein, P. Orezzi, C. Pol, C. Spalla, *Biotech. Bioeng.*, **11**, 1101 (1969).
6. S. Penco, *La Chimica e l'Industria*, **65**, 359 (1983).
7. a) G. F. Gause, M. A. Svenshikova, R. S. Ukholina, G. V. Gavrilova, V. A. Filicheva, E. G. Gladkikh, *Antibiotiki*, **18**, 675 (1973).
b) M. G. Brazhnikova, V. B. Zbarsky, V. I. Ponomarenko, N. P. Potapova, *Antibiotiki*, **27**, 254 (1974).
8. a) T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Naganawa, H. Suda, M. Hamada, *J. Antibiotics*, **28**, 830 (1975).
b) T. Oki, I. Kitamura, Y. Matsuzawa, N. Shibamoto, Y. Ogasawara, A. Yoshimoto, T. Inui, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **32**, 801 (1979).
c) T. Oki, I. Kitamura, A. Yoshimoto, Y. Matsuzawa, N. Shibamoto, T. Ogasawara, T. Inui, A. Takamatsu, T. Takeuchi, T. Masuda, M. Hamada, H. Suda, M.

- Ishizuka, T. Sawa, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **32**, 791 (1979).
9. a) F. Arcamone, G. Cassinelli, F. di Matteo, S. Forenza, M. C. Ripamonti, G. Rivola, A. Vigevani, J. Clardy, T. McCabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1462 (1980).
b) G. Cassinelli, G. Rivola, D. Ruggieri, F. Arcamone, A. Grein, P. Mezli, C. Spalla, A. M. Casazza, A. di Marco, G. Pratesi, *J. Antibiotics*, **35**, 176 (1982).
10. a) A. di Marco, 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.
11. a) H. S. El Khadem "Anthracycline Antibiotics", Academic Press, Nueva York, ~~19~~
b) S. T. Crooke, S. D. Reich, eds. "Anthracyclines: Current Status and New Developments", Academic Press, Nueva York, 1980.
c) F. Arcamone, "Doxorubicin. Anticancer Antibiotics", Academic Press, Nueva York, 1981.
d) F. Arcamone, "Topics in Antibiotic Chemistry", vol. 2, cap. 3, P. G. Sammes, ed; Halsted Press. Nueva York, 1978.
e) W. A. Remers, "The Chemistry of Antitumor Antibiotics", vol 1, cap. 2. Wiley Interscience. Somerset, New Jersey, 1979.
f) J. R. Brown, *Prog. Med. Chem.*, **15**, 165 (1978).
g) F. Arcamone. *Lloydia*, **40**, 45 (1977).
12. F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino, B. Patelli, A. di Marco, A. M. Casazza, G. Pratesi, P. Reggiani, *Cancer Treatment Reports*, **60**, 829 (1976).
13. A. di Marco, A. M. Casazza, G. Pratesi, *Cancer Treatment Reports*, **61**, 893 (1977).
14. a) G. L. Tong, D. W. Henry, E. M. Acton, *J. Med. Chem.*, **22**, 36 (1979).
b) E. M. Acton, G. L. Tong, *J. Med. Chem.*, **24**, 669 (1981).
15. a) T. R. Kelly, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **14**, 288 (1979).
b) T. Kametani, K. Fukumoto, *Med. Research Rev.*, **1**, 23 (1981).
c) K. Krohn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 790 (1986).
d) K. Krohn, *Tetrahedron*, **46**, 291 (1990).

16. a) J. P. Marsh, L. W. Mosher, E. M. Acton, L. Goodman, *Chem. Commun.*, 973 (1967).
b) T. Yamaguchi, M. Kojima, *Carbohydr. Res.*, **59**, 343 (1977).
c) D. Horton, W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, **44**, 227 (1975).
17. a) C. M. Wong, R. Schwenk, D. Popien, T. L. Ho, *Can. J. Chem.*, **51**, 466 (1973).
b) A. S. Kende, Y. Tsay, J. E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1967 (1976).
c) T. H. Smith, A. N. Fujiwara, W. W. Lee, D. W. Henry, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1969 (1976).
d) T. H. Smith, A. N. Fujiwara, W. W. Lee, H. Y. Wu, D. W. Henry, *J. Org. Chem.*, **42**, 3653 (1977).
18. a) A. V. Rama Rao, V. H. Deshpande, N. Laxma Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2661 (1980).
b) A. V. Rama Rao, J. S. Yadav, K. Bal Reddy, A. R. Mehendale, *Tetrahedron*, **40**, 4643 (1984).
19. A. V. Rama Rao, A. R. Mehendale, K. Bal Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2415 (1982).
20. A. S. Kende, J. L. Belletire, T. J. Bentley, E. Hume, J. Airey, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4425 (1975).
21. M. J. Broadhurst, C. H. Hassal, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 227 (1982).
22. a) M. J. Hayashi, *J. Chem. Soc.*, 251 (1927).
b) M. J. Hayashi, *J. Chem. Soc.*, 1513 (1930).
c) M. J. Hayashi, *J. Chem. Soc.*, 1530 (1930).
23. a) K. S. Kim, E. Vanotti, A. Suarato, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2483 (1979).
b) S. D. Kimball, K. S. Kim, D. K. Mohanty, E. Vanotti, F. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3871 (1982).
24. J. S. Swenton, P. G. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6188 (1978).

25. a) J. S. Swenton, D. K. Anderson, D. K. Jackson, L. Narasimhan, *J. Org. Chem.*, **46**, 4825 (1981).
b) M. G. Dolson, B. L. Chernard, J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5263 (1981).
c) J. S. Swenton, J. N. Freskos, G. W. Morrow, A. D. Sercel, *Tetrahedron*, **40**, 4625 (1984).
26. a) T. Li, T. C. Walsgrove, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3741 (1981).
b) T. Li, Y. L. Wu, T. C. Walsgrove, *Tetrahedron*, **40**, 4701 (1984).
27. F. M. Hauser, V. M. Baghdanov, *Tetrahedron*, **40**, 4719 (1984).
28. F. Fariña, J. C. Vega, *Tetrahedron Lett.*, 1655 (1972).
29. S. Alvarado, F. Fariña, J. L. Martín, *Tetrahedron Lett.*, 3377 (1970).
30. F. Fariña, P. Prados, *Tetrahedron Lett.*, 477 (1979).
31. a) T. R. Kelly, J. Vaya, L. Ananthasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5983 (1980).
b) T. R. Kelly, L. Ananthasubramanian, K. Borah, J. W. Gillard, R. N. Goerner, Jr., P. F. King, J. M. Lyding, W. Tsang, J. Vaya, *Tetrahedron*, **40**, 4569 (1984).
32. a) K. Krohn, K. Tolkien, *Tetrahedron Lett.*, 4023 (1978).
b) K. Krohn, K. Tolkien, *Chem. Ber.*, **112**, 3453 (1979).
33. A. Echavarren, F. Fariña, P. Prados, *Tetrahedron*, **40**, 4561 (1984).
34. S. Laugraud, A. Guingant, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 83 (1989).
35. G. A. Kraus, J. A. Walling, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1873 (1986).
36. a) F. A. J. Kerdasky, M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3635 (1978).
b) R. J. Ardecky, D. Dominguez, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **47**, 409 (1982).
37. a) M. J. Broadhurst, C. H. Hassal, G. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2249 (1982).
b) M. J. Broadhurst, C. H. Hassal, G. J. Thomas, *Tetrahedron*, **40**, 4649 (1984).
38. F. Fariña, J. Primo, *An. Quim.*, **76C**, 249 (1980).

39. F. Fariña, J. Primo, T. Torres, *Chem. Letters*, 77 (1980).
40. M. T. Molina, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad Complutense de Madrid, 1985.
41. J.C. Carretero, J.C. Cuevas, A. Echavarren, F. Fariña, P. Prados, *J. Chem. Research (S)*, 6, (M) 147 (1984).
42. F. Fariña, M. T. Molina, M. C. Paredes, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 111 (1985).
43. F. Fariña, P. Noheda, M. C. Paredes, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1109 (1991).
44. D. W. Cameron, G. I. Feutrill, P. G. Griffiths, D. G. O'Brien, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6179 (1991).
45. J. C. Vega, Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad Complutense de Madrid (1973).
46. T. R. Kelly, W. Tsang, *Tetrahedron Lett.*, 4457 (1978).
47. a) R. P. Potman, N. J. L. M. Janssen, J. W. Scheeren, R. J. Nivard, *J. Org. Chem.*, **49**, 3628 (1984).
b) P. N. Preston, T. Winwick, J. O. Morley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 39 (1985).
48. a) R. C. Gupta, P. A. Harland, R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 754 (1983).
b) R. C. Gupta, P. A. Harland, R. J. Stoodley, *Tetrahedron*, **40**, 4657 (1984).
c) R. C. Gupta, D. A. Jackson, R. J. Stoodley, J. D. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 525 (1985).
49. a) G. Pattenden, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **35**, 133 (1978).
b) E. Quiñoa, E. Kho, L. V. Manes, P. Crews, G. J. Bakus, *J. Org. Chem.*, **51**, 4260 (1986).
c) C. W. Jefford, D. Jaggi, J. Boukovalas, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1237 (1989).
d) D. Cortes, S. H. Myint, R. Hocquemiller, *Tetrahedron*, **47**, 8195 (1991).
e) J. P. Vigneron, R. Méric, M. Larchevêque, A. Debal, J. Y. Gallemand, G. Kunech, P. Zagatti, P. Lallois, *Tetrahedron*, **40**, 3521 (1984).

50. a) J. L. Herrmann, N. H. Berger, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1544 (1979).
b) W. R. Roush, T. A. Beízzard, F. Z. Basha, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2331 (1982).
c) S. Hanessian, S. P. Sahoo, M. Botta, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1143 (1987).
d) S. Hanessian et al. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1147 (1987).
e) S. Hanessian, P. J. Murray, *J. Org. Chem.*, **52**, 1170 (1987).
51. a) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, **76**, 625 (1976).
b) P. Brownbridge, E. Egert, P. G. Hunt, O. Kennard, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2751 (1981).
c) A. Pelter, R. Al-Bayati, P. Pardasani, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 749 (1986).
d) A. Pelter, R. Al-Bayati, M. T. Ayoub, W. Lewis, P. Pardasani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 717 (1987).
e) J. C. Carretero, S. De Lombaert, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2135 (1987).
f) B. L. Feringa, B. de Lange, J. C. de Song, *J. Org. Chem.*, **54**, 2741 (1989).
g) J. Font, A. García, P. de March, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5517 (1990).
52. F. Fariña, M. R. Martín, M. D. Parellada, *J. Chem. Research*, (S) 250; (M) 2213 (1984).
53. G. O. Schenck, *Liebigs. Ann.*, **584**, 156 (1954).
54. F. Fariña, M. V. Martín, *An. Quim.*, **67**, 315 (1971).
55. F. Fariña, M. R. Martín, M. V. Martín, *An. Quim.*, **75**, 144 (1979).
56. F. Fariña, M. R. Martín, M. V. Martín, *An. Quim.*, **74**, 799 (1978).
57. R. M. Martín Aranda, Memoria de Licenciatura, Universidad Autónoma de Madrid. 1988.
58. J. L. Ortego, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid. 1992.
59. N. J. Leonard, C. R. Jonhson, *J. Org. Chem.*, **27**, 282 (1962).
60. J. Drabowicz, Mikołajczyk, *Org. Prep. Proced. Int.*, **14**, 45 (1982).
61. F. Alcludia, J. C. García Ruano, J. H. Rodríguez, F. Fariña, F. Sánchez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 564 (1979).

62. C. R. Jonhson, J. E. Keiser, *Org. Syn.*, **46**, 78 (1966).
63. D.G. Hewitt, *J. Chem.. Soc. C.*, 2967 (1971).
64. a) A. McKillop, D. H. Perry, M. Edwards, S. Antus, L. Farkas, M. Nógrádi, E. C. Taylor, *J. Org. Chem.*, **41**, 282 (1976).
b) D. J. Crouse, M. M. Wheeler, M. Goemann, P. S. Tobin, S. K. Basu, D. M. S. Wheeler, *J. Org. Chem.*, **46**, 1814 (1981).
65. H. D. Becker, K. Gustafsson, *J. Org. Chem.*, **44**, 428 (1979).
66. Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **52**, 3927 (1987).
67. N. Elming, "*Advances in Organic Chemistry. Methods and Results*", Vol 2, p. 67, R. A. Raphael, E. C. Taylor, H. Wynberg. Interscience, Nueva York, (1960).
68. B. Belleau, N. L. Weinberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2525 (1963).
69. a) F. Fariña, A. Galán, J. L. García Ruano, *An. Quím.*, **74**, 954 (1978).
b) M. C. Carreño, F. Fariña, A. Galán, J. L. García Ruano, *J. Chem. Res.*, (S) 296; (M) 3443 (1979).
70. D. R. Henton, B. L. Chenard, J. S. Swenton, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 326 (1979).
71. a) D. R. Henton, R. L. McCreery, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **45**, 369 (1980).
b) M. G. Dolson, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **46**, 177 (1981).
72. a) J. S. Swenton, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 74 (1983).
73. a) A. Nilsson, U. Palmquist, T. Pettersson, A. Ronlán, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 708 (1978).
b) A. Nilsson, U. Palmquist, T. Pettersson, A. Ronlán, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 696 (1978).
74. M. J. Manning, D. R. Henton, J. S. Swenton, *Tetrahedron Lett.*, 1679 (1977).
75. M. G. Dolson, J. S. Swenton, *J. Am. Chem Soc.*, **103**, 2361 (1981).
76. D. R. Henton, K. Anderson, M. J. Manning, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **45**, 3422 (1980).

77. R. K. Chaturvedi, J. Adams, E. H. Cordes, *J. Org. Chem.*, **33**, 1652 (1968).
78. Andres Galán, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 1980.
79. A. Pelter, S. Elgandy, *Tetrahedron Lett.*, 677 (1988).
80. Y. Tamura, T. Yakura, H. Tohma, K. Kikuchi, Y. Kita, *Synthesis*, 126 (1989).
81. N. Lewis, P. Wallbank, *Synthesis*, 1103 (1987).
82. A. Leman, *Ann. Chim.*, **9**, 357 (1938).
83. K. A. Parker, S. Kang, *J. Org. Chem.*, **45**, 1218 (1980).
84. R. W. Middleton, J. Parrick. en el Cap. 17: Heterocyclic Quinones de "*The Chemistry of Quinonoid Compounds*" Vol II. Ed. S. Patai y Z. Rappoport (1978).
85. E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, "*Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*", Ed. Alhambra, Madrid (1980).
86. O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **460**, 98 (1928).
87. K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.*, **50**, 510 (1937).
88. W. C. Herndon, L. H. Hall, *Tetrahedron Lett.*, 3095 (1967).
89. a) J. M. Mellor, C. F. Webb, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 17 (1974).
b) B. C. Cantello, J. M. Mellor, C. F. Webb, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 22 (1974).
c) J. M. Mellor, C. F. Webb, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 26 (1974).
90. a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **8**, 781 y 817 (1969).
b) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4388 (1965).
c) K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, 2621 (1970).
d) L. E. Overman, G. F. Taylor, K. N. Houk, L. N. Domelsmith, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3182 (1978).
e) S. Geribaldi, G. Torri, M. Azzaro, *C. R. Acad. Sci. Paris, C*, **274**, 2121 (1972).
91. I. Fleming, "*Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*", John Wiley and Sons. Nueva York, 1976.

92. a) K. Alder, F. Fariña, *An. Quím.*, **54-B**, 689 (1958)
b) F. Fariña, M. Lora-Tamayo, M. V. Martín, *An. Quím.*, **60- B**, 715 (1964).
93. F. Fariña, M. V. Martín, *An. Quím.*, **67**, 315 (1971).
94. a) F. Fariña, M. V. Martín, M. C. Paredes, M. C. Ortega, A. Tito, *Heterocycles*, **22**, 1733 (1984).
b) R. Alguacil Parrilla, Memoria de Licenciatura, Universidad Complutense de Madrid. 1992.
95. a) R. M. Ortuño, R. Batllori, M. Ballesteros, M. Montsalvatje, J. Corbera, F. Sánchez-Ferrando, J. Font, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3405 (1987).
b) R. M. Ortuño, A. Guingant, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6989 (1988).
c) R. Casas, T. Parella, V. Brachadell, A. Oliva, R. M. Ortuño, A. Guingant, *Tetrahedron*, **48**, 2659 (1992).
96. a) J. C. de Jong, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3047 (1990).
b) J. C. de Jong, F. Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 1247 (1991).
97. a) W. C. Herndon, *Chemical Reviews*, **72**, 157 (1972).
b) S. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7381 (1986).
98. E. D. Bergman, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.*, Ed. John Wiley, 1959, Vol. 10, p. 179.
99. J. F. Biellmann, J. B. Ducep, *Org. React.*, Ed. John Wiley, 1982, Vol. 27, p. 1.
100. a) C. W. Jefford, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1595 (1988).
b) D. H. Hua, J. Venkataraman, M. J. Coulter, G. Sinai-Zingde, *J. Org. Chem.*, **52**, 719 (1987).
c) C. M. Thompson, J. A. Frick, *J. Org. Chem.*, **54**, 890, (1989).
101. B. Cederlund, A. Jespersen, A. B. Hórnfeldt, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 3656 (1971).
102. F. Fariña, M. V. Martín, R. M. Martín, M. Parrellada, 10 C-1, *XXII Reunión Bienal de la R. S. E. Q.*, Murcia 1988.

103. D. W. Brown, M. M. Campbell, A. P. Taylor, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 985 (1987).
104. a) J. Hine, L. G. Mahore, C. L. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5911 (1967).
b) J. Hine, P. D. Dabin, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6998 (1972).
c) E. A. Yakovleva, E. N. Tsuetov, D. I. Lobanov, M. I. Kabachnik, A. I. Shatenshtein, *Tetrahedron Lett.*, 4161 (1966).
105. A. Pelter, R. Al-Bayati, M. T. Ayoub, W. Lewis, P. Pardasani, R. Hansel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 717 (1987).
106. F. Fariña, M. C. Maestro, M. R. Martín, M. V. Martín, F. Sanchez, *J. Chem. Research*, (S) 188 (1980); 2662 (1980).
107. B. Ancos, F. Fariña, M. C. Maestro, M. R. Martín, M. M. Vicioso, *Tetrahedron*, **47**, 3171 (1991).
108. S. C. M. Fell, J. Heaps, J. S. E. Holker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 81 (1979).
109. S. Oae, Y. Uchida, "The Chemistry of sulphones and sulphoxides", Ed. S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling, p. 583 (1988).
110. a) S. Wolfe, A. Stolow, L. A. Lajohn, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4071 (1983).
b) S. Wolfe, F. Bernardi, I. G. Csizmadia, A. Mangani, "Organic Sulfur Chemistry", Elsevier, Amsterdam, pp. 133-190 (1985).
111. F. Fariña, M. D. Parellada, *J. Org. Chem.*, **53**, 156 (1988).
112. a) T. L. Ho, *Chem. Rev.*, **75**, 1 (1975).
b) R. G. Pearson, "Hard and Soft Acids and Bases", Dowden Hutchinson and Ross; Stroudsburg, PA, 1973.
113. G. A. Kraus, B. Roth, *Tetrahedron Lett.*, 3129 (1977).
114. a) J. Mulzer, G. Hartz, U. Kuhl, G. Brontrup, *Tetrahedron Lett.*, 2949 (1978).
b) C. Goasdone, N. Goasdone, M. Gaudemar, M. Mladenova, *J. Organomet. Chem.*, **226**, 209 (1982).
115. a) E. C. Ashby, T. L. Wiesemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3101 (1978).

- b) B. Deschamps, N. T. Anh, J. Seyden-Penne, *YTetrahedron Lett.*, 527 (1973).
116. A. G. Schultz, K. Lee, *J. Org. Chem.*, **41**, 4044 (1976).
117. a) G. A. Kraus, H. Cho, S. Crowley, B. Roth, H. Sugimoto, S. Prugh, *J. Org. Chem.*, **48**, 3439 (1983).
b) G. SA. Kraus, H. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2263 (1978).
c) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.*, **43**, 178 (1978).
118. T. R. Kelly, "Annual Reports in Medical Chemistry", ed. H. J. Hess, Academic Press, New York, 1978, vol. 2, cap. 3.
119. R. A. Russell, R. N. Warrenner, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 108 (1981).
120. J. S. Swenton, "Anthracycline Antibiotics"; H. S. El Khadem Ed., Academic Press, New York 1982. p 181.
121. J. N. Freskos, G. W. Morrow, J. S. Swenton *J. Org. Chem.*, **50**, 806 (1985).
122. G. A. Kraus, H. Cho, S. Crowley, B. Roth, H. Sugimoto, S. Prugh, *J. Org. Chem.*, **48**, 3439 (1983).
123. F. M. Hauser, S. Prasanna, D. W. Combs, *J. Org. Chem.*, **48**, 1328 (1983).
124. J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 2433 (1973).
125. S. Danishefshy, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7807 (1974),
126. a) T. Ibuka, Y. Mori, Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.*, 3169 (1976).
b) T. Ibuka, Y. Mori, Y. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2442 (1978).
127. a) J. R. Grunwell, A. Karipides, C. L. Wigal, S. W. Heinzman, J. Parlow, J. A. Surso, L. Clayton, F. J. Fleitz, M. Daffner, J. E. Stevens, *J. Org. Chem.*, **56**, 91 (1991).
b) G. A. Kraus, J. Shi, *J. Org. Chem.*, **55**, 1105 (1990).
c) C. Brisson, P. Brassard, *J. Org. Chem.*, **46**, 1810 (1981).
d) D. W. Cameron, G. I. Feutrill, P. L. C. Keep, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5173 (1989)
128. a) S. Laugraud, A. Guingant, C. Chassagnard, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.*, **53**, 1557

- (1988).
- b) R. K. Boeckman, J. T. M. Dolak, K. O. Culos, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7098 (1978).
- c) G. A. Kraus, S. H. Woo, *J. Org. Chem.*, **51**, 114 (1986).
- d) M. Iwao, T. Kuraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4051 (1987).
129. A. Echavarren, F. Fariña, P. Prados, *J. Chem. Res.*, (S) 366, (M) 3162 (1986).
130. Antonio Urbano, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 1991.
131. P. Noheda, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 1989.
132. C. D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 227 (1972).
133. C. Escobar, F. Fariña, R. Martínez-Utrilla, M. C. Paredes, *J. Chem. Research (S)*, 156 (1980).
134. *J. pr.*, [2], **62**, 51.
135. M. E. Jung, J. A. Hagenah, *J. Org. Chem.*, **52**, 1889 (1987) y referencias citadas en este trabajo.
136. N. P. Buu-Hoï, D. Lavit, *J. Org. Chem.*, 2412 (1956).