



**Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica**

Tesis Doctoral

NUEVAS APLICACIONES DE LOS SULFÓXIDOS:

- 1. Síntesis de moléculas naturales a partir de [*p*-(tolilsulfinil)metil]-*p*-quinoles.**
- 2. Síntesis y propiedades fotocromáticas de sulfinil azocompuestos enantiopuros.**

Estíbaliz Merino Marcos

ABREVIATURAS EMPLEADAS

En esta tesis doctoral se han empleado las abreviaturas y acrónimos recomendadas en “*Guidelines for Authors*” (*J. Org. Chem.* **2007**, 72(1), 23A-24A).

También se han empleado las indicadas a continuación:

A	Amperios
Bibl.	Bibliografía
c	cuartete
<i>ed</i>	Exceso diastereomérico
<i>ee</i>	Exceso enantiomético
EM	Espectroscopia de masas
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
equiv	Equivalentes
IE	Impacto electrónico
KHMDS	Hexametildisililamido potásico
LANA	Adición nucleófila asistida por ligando
MAD	Bis-(2,6- <i>di</i> tercbutil-4-metilfenoxi)metilaluminio
MTPA	1-Fenil-1-metoxi-1-(trifluorometil)acetilo
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
P.f.	Punto de fusión
q	Quintuplete
Rdto.	Rendimiento
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Tol/p.Tol	<i>p</i> -Tolilo
V	Voltios

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección de la Dra. M^a del Carmen Carreño García.

Este trabajo ha sido financiado por la Dirección General de Investigación del MCYT (BQU2002-03371) y la Comunidad de Madrid (GR/MAT/0152/2004). Durante el tiempo de realización de esta Tesis Doctoral he disfrutado de una beca de Formación de Personal Investigador del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1- Introducción	3
1.2- Objetivos	20
1.2.1- Síntesis enantioselectiva de productos naturales a partir de [(<i>p</i> -tolilsulfinil)metil]- <i>p</i> -quinoles	20
1.2.2- Síntesis y propiedades fotocromáticas de sulfinil azocompuestos enantiopuros	22
CAPÍTULO 2. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE PRODUCTOS NATURALES A PARTIR DE [(<i>p</i>-TOLILSULFINIL)METIL]-<i>p</i>-QUINOLES	25
2.1. Antecedentes bibliográficos	27
2.1.1. Epoformina, Teobróxido, Gabosina y Harveinona: Aislamiento y propiedades biológicas	27
2.1.2. Epoformina, Teobróxido, Gabosina y Harveinona: Síntesis totales	32
2.1.3.-Reacciones de adición conjugada sobre <i>p</i> -quinoles: antecedentes	47
2.1.4. -Equivalentes sintéticos quirales de cetonas y aldehídos	52
2.1.4.1. Iminas y enaminas quirales	52
2.1.4.2. Hidrazonas quirales	55
2.1.4.3. -Acetales quirales	57
2.1.3.4. -Agentes de resolución	62
2.2. Discursión de resultados	68

2.2.1-Síntesis de [(<i>p</i> -tolilsulfinil)metil]- <i>p</i> -quinoles	68
2.2.2- Síntesis de los productos naturales polioxigenados derivados del ciclohexano	75
2.2.2.1- Síntesis de la (+) y (-)-Dihidroepiepoformina	75
2.2.2.2- Síntesis de la (+)-Dihidroepiepoformina	83
2.2.2.3- Síntesis de la (-)-Gabosina O	84
2.2.2.4- Síntesis de la (+)-Epiepoformina, (-)-Teobróxido y (+)-Epigabosina A	87
2.2.2.5- Aproximación a la síntesis de la Harveinona	96
2.2.2.6- Esquemas resumen de las síntesis de los productos naturales	100
2.3. Parte experimental	108
CAPÍTULO 3. SÍNTESIS Y PROPIEDADES FOTOCRÓMICAS DE SULFINIL AZOCOMPUESTOS ENANTIOPUROS	149
3.1. Interruptores moleculares	151
3.1.1. Definición y características	151
3.1.2. Tipos de interruptores moleculares	156
3.2. Los azobencenos como interruptores moleculares	172
3.2.1. Fotoisomerización	172
3.2.2. Mecanismos de fotoisomerización	177
3.2.3. Aplicaciones	179
3.2.3.1 Aplicaciones de la fotoisomerización de azobencenos en biología	179
3.2.3.2. Azobencenos como receptores y sensores de iones	184
3.2.3.3. Máquinas y motores moleculares basados en azobencenos	193
3.3. Métodos de síntesis de azocompuestos: Antecedentes bibliográficos	203

3.3.1. Acoplamiento azoico	203
3.3.2. Reacción de Mills	208
3.3.3 Reacción de Wallach	211
3.3.4. Acoplamiento reductor de nitroderivados aromáticos	216
3.3.5. Oxidación de anilinas	219
3.3.6. Deshidrogenación de anilinas	223
3.3.7. Reacción de dimerización entre sales de diazonio	224
3.3.8. Transposición de ariltriazenos	226
3.3.9. Termólisis de azidas	226
3.3.10. Descomposición de N,N'-dióxidos de <i>p</i> -benzoquinondiiminas	227
3.3.11. Reacción de arilcalcio derivados con óxido nitroso	228
3.3.12. Acoplamientos de arilhidracinas catalizados por paladio	230
3.3.13. Apertura de benzotriazoles	233
3.3.14. Reacción de quinonas con arilhidracinas	235
3.4. Síntesis de azocompuestos a partir de derivados de quinona: Resultados	242
3.4.1. Reacciones con 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadieno	242
3.4.2. Síntesis de azocompuestos a partir de bisacetales de <i>p</i> -benzoquinona sustituidos	253
3.4.3. Reacción de la 3,4,4-trimetoxi-2,5-ciclohexadienona con arilhidracinas	263
3.4.4. Reacciones de derivados de <i>p</i> -benzoquinona con arilhidracinas en presencia de Ce(NO ₃) ₆ (NH ₄) ₂ (CAN)	265
3.4.5. Reacciones de helicenoquinonas con arilhidracinas	276
3.5. Fotoisomerización de azobencenos (SS)-3-<i>p</i>-tolilsulfinil sustituidos	279
3.5.1. Estudio por espectroscopia UV-Vis y Dicroísmo circular (CD)	279
3.5.2. Seguimiento de la fotoisomerización por HPLC y el valor de la rotación específica	284
3.5.3. Estudio de la fotoisomerización por RMN	287

3.6. Parte experimental	298
CAPÍTULO 4. RESUMEN	347
ANEXO. DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X	354

CAPÍTULO 1

Introducción y objetivos

1. 1-INTRODUCCIÓN

Después de más de 40 años de investigación fructífera, la química de los sulfóxidos ha alcanzado un grado de madurez, que, lejos de restar novedad e interés a este tipo de compuestos, está permitiendo encontrar nuevas e importantes aplicaciones gracias al profundo conocimiento que se ha adquirido del comportamiento de este grupo funcional. Quizá sea en el campo de la síntesis asimétrica donde los sulfóxidos han encontrado un mayor número de aplicaciones gracias a los trabajos pioneros desarrollados por Mislow¹⁸⁵ y Andersen¹⁸⁶ en la década de los sesenta y posteriormente por Solladié¹⁸⁷ y Posner,¹⁸⁸ que atrajeron la atención de distintos grupos de investigación en todo el mundo. La publicación de numerosos artículos de revisión dedicados a este grupo de compuestos, constituye una prueba inequívoca de la importancia que ha llegado a adquirir.¹⁸⁹

La existencia de distintos métodos de síntesis de sulfóxidos en forma enantioméricamente pura,¹⁹⁰ así como la elevada inducción asimétrica que proporcionan en una gran variedad de reacciones, se

¹⁸⁵ a) K. Mislow, T. Simmons, J. T. Melillo, A. L. Ternay Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*(7), 1452-1453. Estabilidad configuracional del sulfóxido: K. Mislow, J. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*(11), 3319-3328.

¹⁸⁶ a) K. K. Andersen, W. Gafield, N. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*(24), 5637-5646; b) K. K. Andersen, en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Ed. S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling, John Wiley Sons, New York, 1988, Cap. 3, 148-170.

¹⁸⁷ a) G. Solladié, *Synthesis*, **1981**, (3), 185-196; b) G. Solladié, C. Greck, G. Demailly, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*(4), 435-438; c) G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, (2), 173.

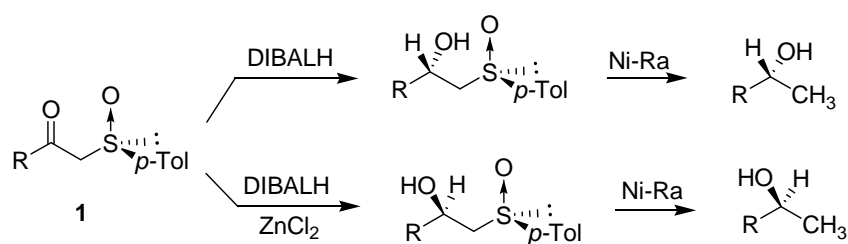
¹⁸⁸ a) G. H. Posner, J. P. Mallamo, K. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*(10), 2886-2888; b) H. Posner, en *Asymmetric Synthesis*; vol 2; Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Inc.: London, 1983, capítulo 8, p. 225-241.

¹⁸⁹ a) G. Solladié, *Synthesis* **1981**, (3), 185-196; b) M. Mikolajczyk, J. Drabowicz, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333-468; c) A. J. Walker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*(8), 961-998; d) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, *95*(6), 1717-1760; e) G. Solladié, M. C. Carreño, en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, 1995; capítulo 1, p. 1-57; f) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*(9), 1339-1367; g) S. M. Allin, S. J. Shuttleworth, P. C. B. Page, *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 97-155; h) C. P. Baird, C. M. Rayner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, (12), 1973-2003; i) A. D. Westwell, C. M. Rayner, *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 157-228; j) J. L. García Ruano, M. B. Cid, *Topics in Current Chemistry. Organosulphur Chemistry 1*, Ed. P. C. B. Page, **1999**, p. 1-126; k) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *ARKIVOC*, **2002**, *11*, 79-98; l) B. Delouvie, L. Fensterbank, F. Nájera, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, (21), 3507-3525; m) G. Hanquet, F. Colobert, S. Lanners, G. Solladié, *ARKIVOC* **2003**, (7), 328-401; n) I. Fernández, N. Khiar, *Chem. Rev.* **2003**, *103*(9), 3651-3705; o) C. H. Senanayake, D. Krishnamurthy, Z. H. Lu, Z. Han, I. Gallou, *Aldrichimica Acta*, **2005**, *38*(3), 93-104; p) I. Forristal, *Journal of Sulfur Chemistry*, **2005**, *26*(2), 163-195; q) M. Rodríguez Rivero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Synlett*, **2005**, (1), 26-41; r) T. Durst, M. Khodaei, *Science of Synthesis*, **2006**, *8a*, 661-676.

¹⁹⁰ a) I. Fernández, N. Khiar, F. Alcudia, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(25), 6789-6796; b) D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*(15), 5977-5985; c) N. Khiar, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(31), 5719-5722; d) C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*(23-24), 2640-2642; e) M. C. Rayner, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 499-533; f) W. Oppolzer, O. Froelich, C. Wiaux-Zamar, G. Bernardinelli, *Tetrahedron. Lett.* **1997**, *38*(16), 2825-2828; g) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(41), 9913-9914; h) D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem.*

encuentran en el origen del creciente interés que este grupo de compuestos ha despertado. Teniendo en cuenta los numerosos ejemplos descritos en la bibliografía en que los sulfóxidos han resultado eficaces como inductores de quiralidad, resulta imposible revisarlos de forma exhaustiva en esta memoria.

Entre todas las reacciones aplicadas a la síntesis asimétrica de productos de interés cabe resaltar, por su generalidad, la reducción diastereodivergente de β -cetossulfóxidos de tipo **1** con DIBALH o DIBALH en presencia de $ZnCl_2$,¹⁹¹ que se ha convertido en un método ya clásico para acceder a metil carbinos después de la desulfuración de los productos de reducción (Esquema 1).



Esquema 1

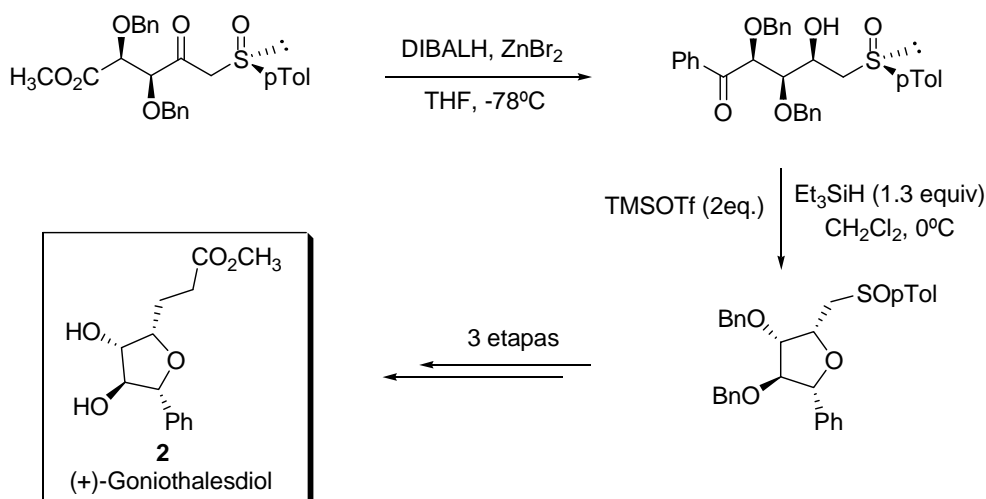
Este método de reducción ha sido recientemente aplicado en nuestro grupo de investigación a la síntesis de productos naturales de naturaleza heterocíclica, combinándolo con la ciclación reductora de hidroxi cetonas, que se lleva a cabo por tratamiento con TMSOTf y Et_3SiH .¹⁹² En el Esquema 2, se recoge su aplicación a la síntesis del Goniolithalesdiol **2**, un producto natural que posee un esqueleto de tetrahidrofurano muy funcionalizado.¹⁹³

Soc. **1998**, 120(32), 8011-8019; i) M. Capozzi, M. Annunziata, C. Cardenicchio, F. Naso, G. Spina, P. Torlorella, *J. Org. Chem.* **2001**, 60(17), 5933-5936; j) J. L. García Ruano, C. Alemparte, M. T. Aranda, M. M. Zarzuelo, *Org. Lett.* **2003**, 5(1), 75-78; k) Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, H. S. Wilkinson, Q. K. Fang, X. Su, Z.-H. Lu, D. Magiera, C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 115(18), 2078-2081; l) M. A. M. Capozzi, C. Cardelicchino, F. Naso, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, (9), 1855-1963; m) M. Turks, A. K. Lawrence, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(16), 2783-2786.

¹⁹¹ a) G. Solladié, *Synthesis* **1981**, (3), 185-196; b) M. Mikolajczyk, J. Drabowicz, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 333-468; c) G. Solladié, M. C. Maestro, A. Rubio, C. Pedregal, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **1991**, 56(7), 2317-2322; d) G. Solladié, M. C. Carreño, en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, 1995; capítulo 1, p. 1-57; e) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, 95(6), 1717-1760.

¹⁹² a) F. Colobert, R. B. des Mazery, G. Solladié, M. C. Carreño, *Org. Lett.* **2002**, 4(10), 1723-1725; b) M. C. Carreño, R. B. des Mazery, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(20), 7779-7787; c) Y. Brinkmann, M. C. Carreño, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié, *Org. Lett.* **2004**, 6(23), 4335-4338.

¹⁹³ M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, A. Urbano, F. Colobert, *Org. Lett.* **2005**, 7(24), 5517-5520.



Esquema 2

También, se ha demostrado que el sulfóxido es eficaz en el control remoto de las reducciones, cuando se encuentra a cuatro enlaces del grupo carbonilo.¹⁹⁴

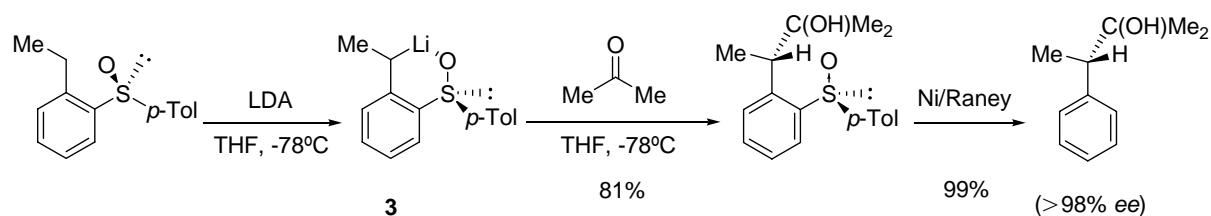
La adición de compuestos organoaluminicos¹⁹⁵ sobre β-cetosulfóxidos y de cianuro de dietil aluminio,¹⁹⁶ también se ha logrado de forma altamente diastereoselectiva. El control remoto de la diastereoselectividad se ha mostrado también eficaz, cuando el grupo sulfínico se encuentra situado en el compuesto organometálico.¹⁹⁷

¹⁹⁴ J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(5), 1796-1801 y referencias allí citadas.

¹⁹⁵ a) A. B. Bueno, M. C. Carreño, J. Fischer, J. L. García Ruano, B. Peña, L. Peñas, A. Rubio, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(27), 3191-3194; b) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(5), 1796-1801.

¹⁹⁶ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **1992**, 57(26), 7235-7241; b) J. L. García Ruano, M. A. Fernández Ibáñez, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, A. C. Rubio Flamarique, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13(21), 1321-1325. y referencias allí citadas

¹⁹⁷ a) J. L. García Ruano, M. C. Carreño, M. A. Toledo, J. M. Aguirre, M. T. Aranda, J. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39(15), 2736-2737; b) J. L. García-Ruano, J. Alemán, A. Parra, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(37), 13048-13054; c) J. L. García Ruano, M. A. Fernandez-Ibanez, M. C. Maestro, *Tetrahedron* **2006**, 62(52), 12297-12305; d) J. L. García Ruano, J. Alemán, B. Cid, *Synthesis*, **2006**, (4), 687-691; e) Y. Arroyo, J. F. Rodriguez, M. Santos, M. A. Sanz Tejedor, J. L. Garcia Ruano, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72(3), 1035-1038 y referencias allí citadas.



Esquema 3

En el ejemplo recogido en el Esquema 3 se puede observar que el anión bencílico derivado del sulfóxido orto etil sustituido **3** proporciona una excelente inducción asimétrica en su reacción con un electrófilo. En la reacción de **3** con acetona se origina un nuevo centro estereogénico bencílico con una única configuración absoluta que se transforma en un carbinol enantiopuro después de la desulfuración.

Una de las reacciones asimétricas que mejores resultados ha proporcionado en el uso de sulfóxidos como inductores quirales corresponde a la reacción de Diels-Alder, tanto con sulfinil filodienos como con sulfinil dienos. Las reacciones de los sulfinil dienos han puesto de manifiesto la excelente capacidad del grupo sulfinilo para controlar la estereoselectividad de las reacciones de Diels-Alder, tanto en los derivados de butadieno que poseen el sulfóxido sobre el C₁,¹⁹⁸ como en los 2-sulfinilbutadienos.¹⁹⁹

Entre los sulfinil filodienos estudiados, los vinil sulfóxidos activados como sulfinil acrilatos,²⁰⁰ sulfinil acrilonitrilos,²⁰¹ sulfinil maleatos,²⁰² y sulfinilmaleimidias,²⁰³ bis-sulfóxidos,²⁰⁴ sulfinil

¹⁹⁸ a) E. Arce, M. C. Carreño, M. B. Cid, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **1994**, 59(12), 3421-3426; b) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(9), 1339-1367; c) C. Arribas, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, *Org.Lett.* **2000**, 2(20), 3165-3168; d) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *ARKIVOC*, **2002**, 11, 79-98.

¹⁹⁹ a) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, G. Bruno, F. Caruso, P. Giannetto, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12(20), 2901-2908; b) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *ARKIVOC*, **2002**, 11, 79-98; c) R. Fernández de la Pradilla, R. Baile, M. Tortosa, *Chem. Commun.* **2003**, (19), 2476-2477; d) M. C. Aversa, A. Barattucci, M. C. Bilardo, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *Synthesis* **2003**, (14), 2241-2248 y referencias allí citadas.

²⁰⁰ a) M. A. Brimble, B. R. Davis, *Tetrahedron* **1985**, 41(21), 4965-4972; b) Y. Aray, S. Kuwayama, Y. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(50), 6205-6208; c) A. Guessous, F. Rouessac, C. Maignan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(23), 2603-2606; d) Y. Arai, M. Hayashi, M. Yamamoto, H. Takayama, T. Koizumi, *Chem. Lett.* **1987**, (1), 185-186; e) Y. Arai, M. Takadoi, T. Koizumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36(10), 4162-4166; f) T. K. Yang, Ch. J. Chen, D. S. Lee, T. T. Jong, Y. Z. Jiang, A. Q. Mi, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7(1), 57-60.

²⁰¹ a) J. L. García Ruano, A. Esteban Gamboa, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez, M. I. López Solera, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(10), 3324-3332; b) J. L. García Ruano, C. Alemparte, A. M. Martín Castro, H. Adams, J. H. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(23), 7938-7943.

²⁰² a) I. Alonso J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **1993**, 58(12), 3231-3233; b) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **1994**, 59(6), 1499-1508; c) J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M.

vinil sulfonas,²⁰⁵ y sulfinil quinonas²⁰⁶ han conducido, de forma altamente *endo* y π -facial diastereoselectiva, a la obtención de los correspondientes aductos ópticamente puros. Los ejemplos de aplicación de estas reacciones a la obtención de productos de interés biológico se encuentran recogidos en algunos de los artículos de revisión recientes que recogen este uso de los sulfóxidos.²⁰⁷

La mayoría de los sulfinil filodienos estudiados se han revelado como versátiles sintones quirales de los filodienos clásicos sobre los que se ha introducido este inductor quiral. Concretamente, las sulfinilquinonas, descritas en nuestro grupo de investigación, corresponden a uno de los pocos derivados quirales de quinona descritos hasta el momento en la bibliografía. Estos sustratos conducen, después de la cicloadición y en una única etapa sintética, al producto de eliminación pirolítica del sulfóxido sobre el aducto inicialmente formado. Este proceso dominó²⁰⁸ ha sido utilizado en la construcción enantioselectiva del esqueleto de los antibióticos de la familia de las anguciclinas.²⁰⁹ En este caso, la quiralidad del sistema tiene su origen en la *p*-tolilsulfinilquinona enantioméricamente pura, que da lugar, en el proceso de cicloadición con un vinil ciclohexeno adecuadamente sustituido, al esqueleto tetracíclico quinónico en una única etapa. Así, la reacción entre la S(S)-2-*p*-tolilsulfinil-1,4-naftoquinona (+)-**4** y el vinilciclohexeno **5** adecuadamente sustituido conduce, en un proceso de

Martín Cabrejas, *Tetrahedron* **1995**, 51(30), 8323-8332; d) J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(3), 409-416; e) J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(13), 2215-2225; f) J. Adrio, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(10), 1623-1631.

²⁰³ a) Y. Arai, T. Kontani, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, (1), 15-23. b) Y. Arai, T. Kontani, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, (1), 25-39.

²⁰⁴ a) E. Cecchet, F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7(2), 369-372. b) O. De Lucchi, D. Fabbri, V. Lucchini, *Synlett* **1991**, (8), 565-568. c) V. K. Aggarwal, J. Drabowicz, R. S. Grainger, Z. Gültekin, M. Lightowler, P. L. Spargo, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(16), 4962-4963.

²⁰⁵ R. López, J. C. Carretero, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2(2), 93-96.

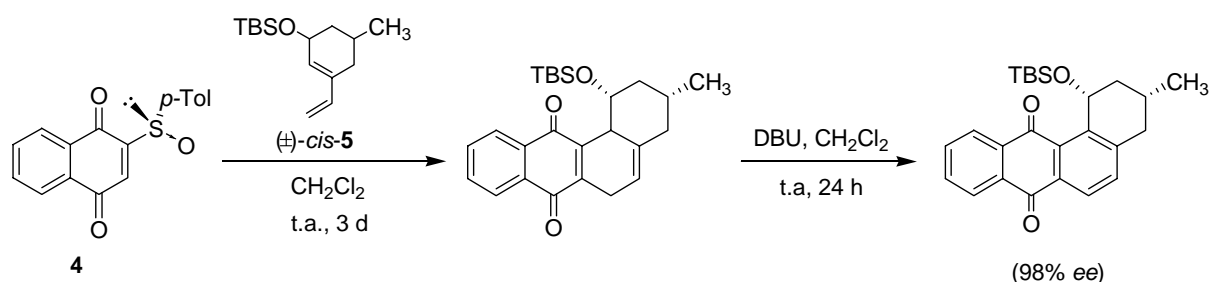
²⁰⁶ a) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, C. Z. Remor, V. Stefani, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(2), 503-509; b) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, C. Z. Remor, A. Urbano, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(52), 9077-9080; c) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, C. Di Vitta, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, 9(17), 2965-2969; d) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, C. Di Vitta, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(14), 4355-4363; e) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(2), 288-291; f) J. L. García Ruano, C. Alemparte, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(4), 1405-1408; g) D. A. Lafranchi, G. Hanquet, *J. Org. Chem.* **2006**, 71(13), 4854-4861.

²⁰⁷ a) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, 95(6), 1717-1760; b) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(9), 1339-1367; c) J. L. García Ruano, M. B. Cid, *Topics in Current Chemistry. Organosulphur Chemistry* 1, Ed. P. C. B. Page, **1999**, p. 1-126; d) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, *ARKIVOC* **2002**, 11, 79-98.

²⁰⁸ a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32(2), 131-163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96(1), 115-136.

²⁰⁹ M. C. Carreño, A. Urbano, J. Fischer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36(15), 1621-1623.

cicloadición/eliminación pirolítica de tipo dominó, a la quinona tetracíclica **7**, precursor común de varios de los productos que se agrupan en esta familia de compuestos naturales.



Esquema 4

La cicloadición entre la sulfinilquinona enantioméricamente pura **4** y el vinilciclohexeno quiral racémico **5** tuvo lugar de forma altamente estereoselectiva, produciéndose de forma simultánea la resolución cinética del sistema diénico quiral. El proceso de cicloadición transcurre con una doble inducción asimétrica.²¹⁰ Esta metodología ha podido ser aplicada con éxito a la síntesis de distintos antibióticos del grupo de las anguciclinonas, concretamente la (+)-Rubiginona B₂ y la (+)-Ocromicinona,²¹¹ así como la (-)-8-Desoxitetragomicina.²¹²

También ha sido posible aplicar esta estrategia a la síntesis de [4]²¹³ y [5]-helienoquinonas²¹⁴ y los análogos heptahelicénicos.²¹⁵ La obtención de la estructura heptacíclica recogida en el Esquema 5 se ha logrado a partir de la reacción entre la [S(S)]-2-*p*-tolilsulfinil-*p*-benzoquinona **6** y el derivado de 3,6-divinil-1,2,7,8-tetrahidrofenantreno **7**, en una única etapa de síntesis que incluye seis reacciones, en las que el proceso dominó de Diels-Alder, eliminación del sulfóxido y aromatización se producen dos veces.

²¹⁰ M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(23), 8320-8330.

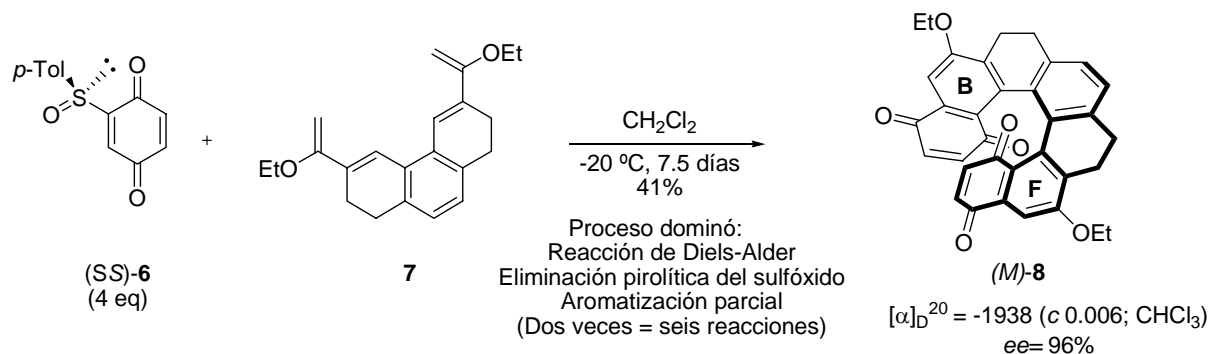
²¹¹ M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *Chem. Commun.* **1999**, (9), 817-818.

²¹² M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(5), 906-913.

²¹³ M. C. Carreño, S. García Cerrada, M. J. Sanz Cuesta, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2001**, (16), 1452-1453.

²¹⁴ a) M. C. Carreño, R. Hernández-Sánchez, J. Mahugo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(4), 1387-1390; b) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123(32), 7929-7930.

²¹⁵ M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, (5), 611-613.



Esquema 5

La eficiente inducción asimétrica que los sulfóxidos son capaces de proporcionar, también ha sido demostrada en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con dipolarófilos sulfinil sustituidos²¹⁶ y en reacciones de transposición de Claisen.²¹⁷

Recientemente, el grupo sulfinilo está siendo utilizado con éxito en reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición.²¹⁸ Entre los procesos estudiados cabe citar las reacciones de sustitución nucleófila sobre acetatos alílicos sulfinil sustituidos,²¹⁹ ciclaciones de dienil sulfóxidos²²⁰ catalizadas por paladio, ciclocarbonilación de alquinilsulfóxidos²²¹ y adición conjugada a vinil sulfóxidos catalizadas por Ni,²²² así como reacciones sobre complejos de hierro derivados de dienil sulfóxidos.²²³

²¹⁶ a) J. L. García Ruano, C. Fajardo, M. R. Martín, W. Midura, M. Mikolajczyk, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*(16), 2475-2482; b) J. L. García Ruano, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*(22), 8825-8834; c) J. L. García Ruano, C. Fajardo, M. R. Martín, *Tetrahedron*, **2005**, *61*(18), 4363-4371; d) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, A. Nuñez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*(17), 6536-6541 y referencias allí citadas.

²¹⁷ R. Fernández de la Pradilla, C. Montero, M. Tortosa, *Org. Lett.* **2002**, *4*(14), 2373-2376

²¹⁸ I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, *103*(9), 3651-3705.

²¹⁹ a) K. Hiroi, H. Onuma, Y. Arinaga, *Chem. Lett.* **1995**, *24*(12), 1099-1100. b) M. Henrich, A. Delgado, E. Molins, A. Roig, A. Llebaria, J. M. Moretó, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(22), 4259-4262.

²²⁰ K. Hiroi, Y. Yoshida, Y. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(17), 3431-3434.

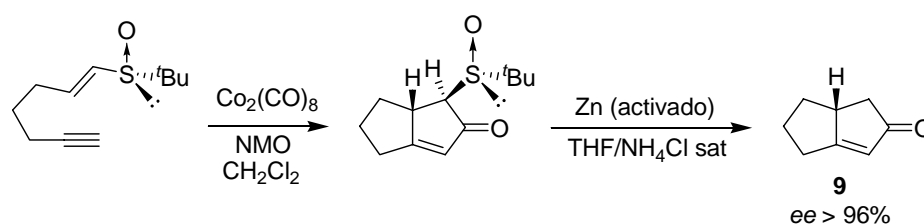
²²¹ a) J. M. Villar, A. Delgado, A. Llebaria, J. M. Moretó, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*(3), 665-668; b) J. M. Villar, A. Delgado, A. Llebaria, J. M. Moretó, *Tetrahedron* **1996**, *52*(31), 10525-10546.

²²² I. N. Houpis, A. Molina, I. Dorziotis, R. A. Reamer, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(41), 7131-7134.

²²³ a) R. S. Paley, M. B. Rubio, R. Fernández de la Pradilla, R. Dorado, G. Hundal, M. Martínez-Ripoll, *Organometallics* **1996**, *15*(22), 4672-4674; b) R. S. Paley, A. De Dios, L. A. Estroff, J. A. Lafontaine, C. Montero, D. J. McCulley, M. B. Rubio, M. P. Ventura, H. L. Weers, R. Fernández de la Pradilla, S. Castro, R. Dorado, M. J. Morente, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(18), 6326-6343; c) R. S. Paley, L. A. Estroff, J. M. Gauguet, D. K. Hunt, R. C. Newlin, *Org. Lett.* **2000**, *2*(3), 365-368; d) R. S. Paley, J. M. Jane, B. R. Lichtenstein, V. L. Knoedler, T. T. Sanan, D. J. Adams, J. Fernández, P. R. Rablen, *Org. Lett.* **2003**, *5*(3), 309-312.

Quizá los mejores resultados obtenidos en este campo, en cuanto a estereoselectividad se refiere, se han descrito en reacciones de Heck asimétricas²²⁴ y reacciones de Pauson Khand.²²⁵

Entre estas últimas, el proceso intramolecular sobre *tert*-butilsulfiniléninos se ha revelado como un excelente procedimiento para sintetizar biciclo-[3.3.0]-octenonas enantioméricamente puras **9** a través de sólo dos etapas de reacción (Esquema 6).²²⁶



Esquema 6

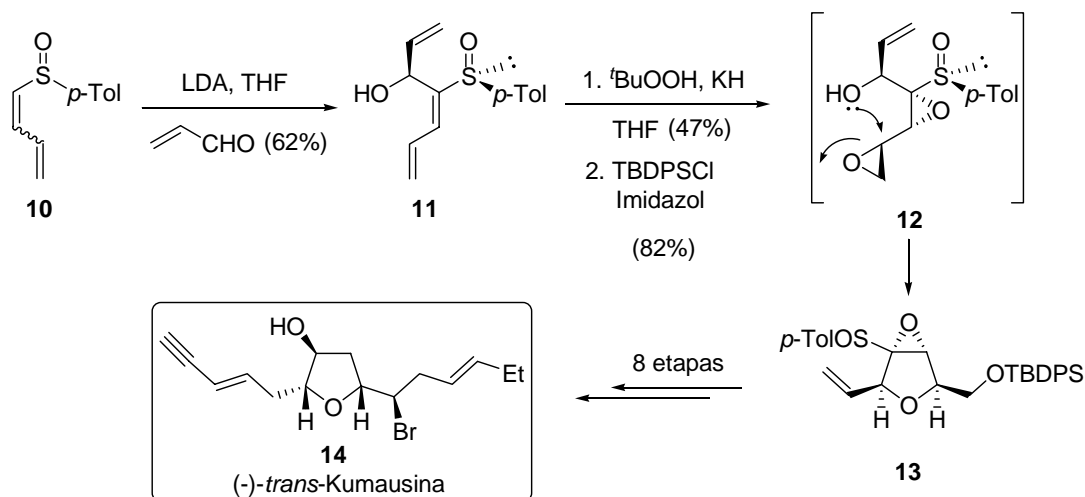
La preparación de diferentes epoxi vinilsulfóxidos a partir de los correspondientes vinil e hidroxivinil sulfóxidos ha permitido su explotación en síntesis de productos naturales.²²⁷ En el ejemplo indicado en el Esquema 7, la reacción de Baylis-Hillman con acroleína y el dienilsulfóxido **10** origina el alcohol acrílico **11** de configuración S(S) de forma estereoselectiva. La doble epoxidación del dieno, permite la formación del intermedio **12**, que se cicla *in situ* originando el anillo de tetrahidropirano **13**. Transformaciones posteriores permitieron acceder a la (-)-*trans*-Kumausina **14**.

²²⁴ a) N. Díaz, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*(28), 7129-7130; b) N. Díaz, O. García, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2000**, *2*(10), 1451-1454; c) I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2001**, *60*(12), 4453-4456.

²²⁵ a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Synthesis*, **2001**, (12), 1888-1896; b) M. Rodríguez Rivero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889; c) M. Rodríguez Rivero, J. C. de la Rosa, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(49), 14992-14993; d) M. Rodríguez Rivero, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*(21), 5443-5459; e) M. Rodríguez Rivero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Synlett*, **2005**, (1), 26-41.

²²⁶ J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*(32), 7411-7412

²²⁷ a) R. Fernández de la Pradilla, M. V. Buergo, P. Manzano, C. Montero, J. Priego, A. Viso, F. H. Cano, M. P. Martínez-Alcázar, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*(12), 4797-4805; b) R. Fernández de la Pradilla, P. Manzano, C. Montero, J. Priego, M. Martínez-Ripoll, L. A. Martínez-Cruz, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*(20), 7755-7767; c) R. Fernández de la Pradilla, M. V. Buergo, M. V. Martínez, C. Montero, M. Tortosa, A. Viso, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*(6), 1978-1986; d) R. Fernández de la Pradilla, C. Alhambra, A. Castellanos, J. Fernández, P. Manzano, C. Montero, M. Urena, A. Viso, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*(26), 10693-10700; e) R. Fernández de la Pradilla, J. Fernández, A. Viso, J. Fernández, A. Gomez, *Heterocycles*, **2006**, *68*(8), 1579-1584; f) R. Fernández de la Pradilla, P. Manzano, A. Viso, J. Fernández, A. Gomez, *Heterocycles*, **2006**, *68*(7), 1429-1442.



Esquema 7

La formación de enlaces C-C y C-heteroátomo mediante adiciones conjugadas sobre sulfóxidos α,β -insaturados²²⁸ también se ha logrado de forma muy estereoselectiva. Las principales aplicaciones de estos procesos descritas hasta este momento, se han centrado en la obtención de derivados esteroídicos²²⁹ y otros productos naturales con importantes propiedades biológicas.²³⁰

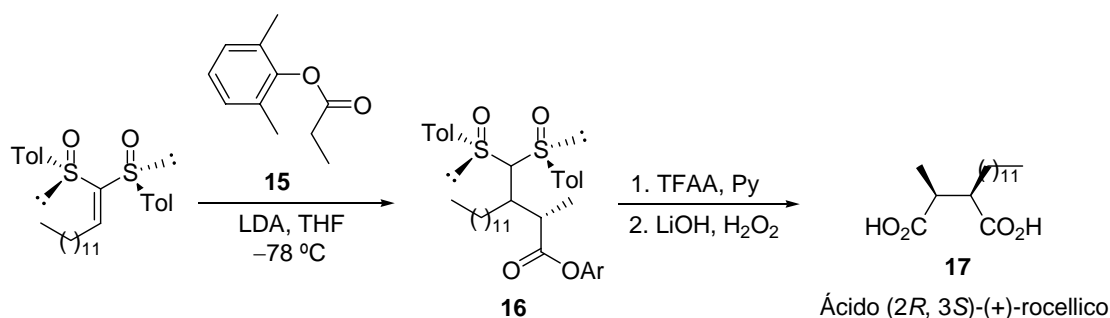
Recientemente el grupo de Malacria y Fensterbank ha conseguido la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo con excelente diastereoselectividad utilizando alquilidenbis(sulfóxidos) como aceptores en la reacciones de adición conjugada.²³¹

²²⁸ a) G. H. Posner, en *Asymmetric Synthesis*; vol 2; Ed. J. D. Morrison; Academic Press, Inc. London, 1983, capítulo 8, p. 225-241; b) M. R. Barbachyn, C. R. Johnson, en *Asymmetric Synthesis*; vol 4; Ed. J. D. Morrison; Academic Press, Inc. London, 1983; capítulo 2, p. 227-261; c) G. H. Posner, en *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfoxides*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport C. J. M. Stirling; John Wiley & Sons: New York, 1988, capítulo 16, p. 823-849.

²²⁹ G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*(6), 1239-1244.

²³⁰ L. A. Paquette, J. Tae, M. P. Arrington, A. H. Sadoun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*(12), 2742-2748.

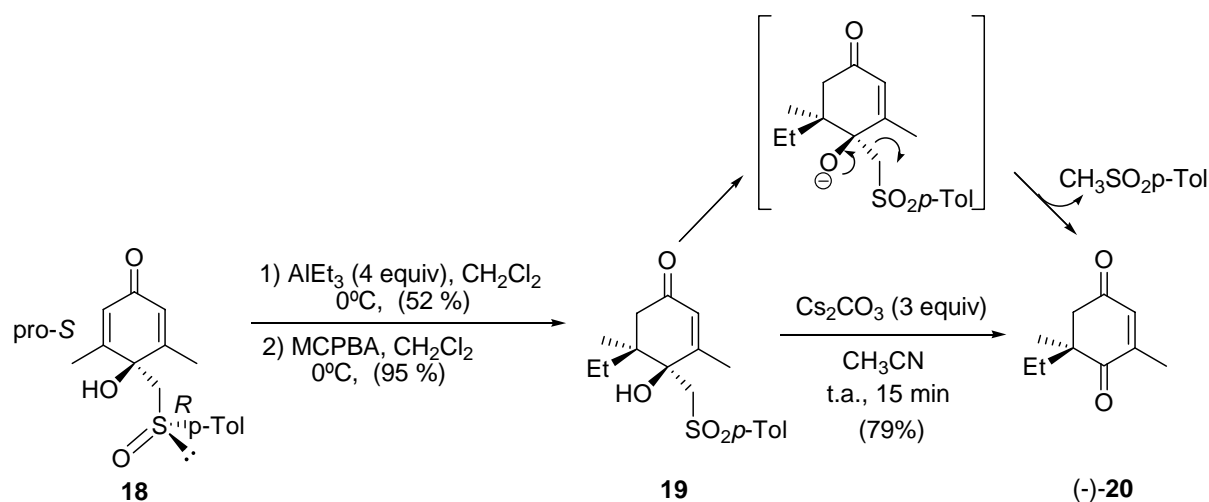
²³¹ F. Brebion, B. Delouviré, F. Nájera, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Vaissermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*(43), 5342-5345



Cuando el nucleófilo utilizado es el enolato de litio del éster de Heathcok **15** se obtiene el sustrato **16** cuya transformación en el ácido rocellico **17**, sólo requiere una reacción de Pummerer y la saponificación y oxidación del intermedio.

En relación directa con el trabajo correspondiente a la primera parte de esta tesis doctoral, en nuestro grupo de investigación se habían descrito unos nuevos sulfinil derivados capaces de dirigir la aproximación de organometálicos en procesos de adición conjugada.²³² Se trata de los *p*-quinoles de estructura análoga a la *S(R)*-4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-3,5-dimetil-2,5-ciclohexadienona **18**. Cuando los reactivos utilizados son de aluminio, los *p*-quinoles, que poseen un fragmento de ciclohexadienona proquiral, como **18**, dan lugar a un único diastereoisómero resultante de la adición conjugada exclusiva por uno sólo de los dobles enlaces, produciéndose una efectiva desimetrización del fragmento de ciclohexadienona proquiral, con aproximación del organoaluminico por la cara de la enona que contiene el grupo hidroxilo. En el ejemplo indicado en el Esquema 8, se puede observar cómo la reacción de **18** con trietil aluminio transcurre por la posición conjugada pro-*S* de forma exclusiva generando el compuesto **19** en el que el grupo etilo se ha transferido de forma estereoselectiva por la cara del sistema que contiene el grupo hidroxilo.

²³² a) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(20), 6758-6759; b) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998** 63(11), 3687-3693.



Esquema 9

Un hallazgo que resultó clave en las aplicaciones sintéticas que se describieron posteriormente utilizando los [(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinoles como sustratos de partida, corresponde a la transformación del fragmento de β -hidroxisulfóxido en β -hidroxi sulfona y posterior eliminación del grupo β -hidroxi sulfonilo para recuperar un grupo carbonilo, por simple tratamiento en medio básico. En el ejemplo del Esquema 9 se puede observar la transformación del derivado **19** en la ciclohexenodiona enantiopura **20**, mediante la eliminación de metil *p*-tolil sulfona a partir del grupo β -hidroxisulfonilo, por simple retroadición en medio básico.²³³

Esta transformación demostró que el β -hidroxisulfóxido existente en el esqueleto de *p*-tolilsulfinil-*p*-quinol se podía utilizar como un grupo protector quiral de un carbonilo.

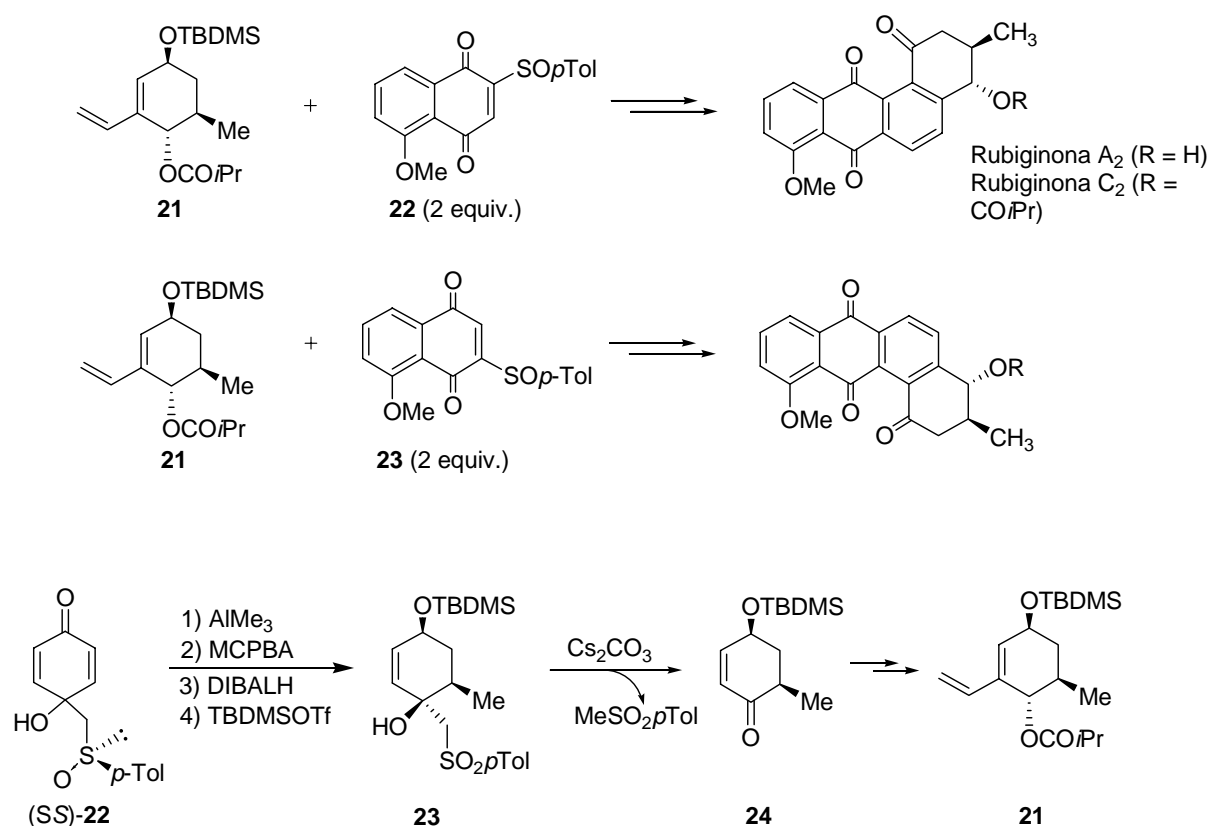
Los excelentes resultados obtenidos, permitieron diseñar la síntesis enantioselectiva de diferentes derivados de ciclohexanona, ciclohexenona y ciclohexenodiona por la adición diastereoselectiva de reactivos organoalumínicos sobre los *p*-quinoles-*p*-tolilsulfinil metil sustituidos y la eliminación del β -hidroxi sulfóxido, después de su oxidación a sulfona.

La preparación enantioselectiva de las Rubiginonas A_2 y C_2 ,²³⁴ y sus 11-metoxi regioisómeros, antibióticos tetracíclicos del grupo de las Anguciclinonas (Esquema 10), fue llevada a cabo mediante una reacción de Diels-Alder entre el vinilciclohexeno enantiopuro **21** y las sulfinil metil juglonas

²³³ M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2002**, (24), 3052-3053.

²³⁴ a) M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41(15), 2755-2757; b) M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13(3), 879-890

regioisómeras **22** ó **23** y lo que permitió la construcción del esqueleto tetracíclico de forma convergente.



Esquema 10

La síntesis del vinilciclohexeno enantioméricamente puro **21** (Esquema 10) se llevó a cabo a partir del *S(S)*-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinol **22**, a través de una secuencia de reacciones que comienza con la adición estereocontrolada de AlMe₃ y prosigue con la oxidación del sulfóxido a sulfona, la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo y la protección del alcohol obtenido, para generar el sustrato **23**. La presencia del grupo sulfonilo en la estructura resultó imprescindible para conseguir la recuperación del grupo carbonilo latente en la agrupación β-hidroxisulfona, mediante el proceso de retrocondensación, que elimina metil *p*-tolilsulfona, por tratamiento en medio básico y conduce a la formación de **24**. Este compuesto resultó ser un intermedio clave en la síntesis del vinilciclohexeno **21**.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se planteó como objetivo de la primera parte de esta tesis doctoral extender los excelentes resultados obtenidos utilizando los [(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinoles como sustratos de partida, a la síntesis de productos naturales monocíclicos. La explotación sintética de los *p*-quinoles podía enfocarse hacia la síntesis de distintos derivados de polihidrociclohexano, si tenemos en cuenta que todas las posiciones de la ciclohexadienona presente en el *p*-quinol son susceptibles de ser transformadas en otro tipo de funciones.

La síntesis de derivados de ciclohexano polioxygenados presenta un enorme interés debido a la existencia de este tipo de fragmento estructural en distintos grupos de productos naturales como los ciclitoles,²³⁵ los carboazúcares,²³⁶ los terpenos²³⁷ o los alcaloides.²³⁸ El óxido de ciclohexeno es otro motivo estructural recurrente en los productos naturales.²³⁹ La síntesis estereoselectiva de este tipo de estructuras nunca se había planteado a partir de derivados de ciclohexadienona 4-hidroxi-4-alkil sustituida dada la dificultad que entraña la desimetrización del anillo proquiral de este tipo de sistemas, también denominados *p*-quinoles. Nosotros nos planteamos explorar el posible acceso estereoselectivo a varios productos naturales cuya estructura general se indica en la Figura 1, a partir de los 4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinoles **22**.

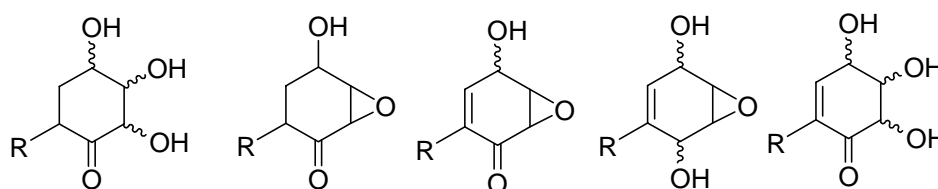


Figura 1

²³⁵ Artículos de revisión: a) T. Hudlicky, M. Cebulak, *Cyclitols and Their Derivatives. A Handbook of Physical, Spectral, and Synthetic Data*; VCH: New York, 1993; b) L. Agrofoglio, E. Suhas, A. Farese, R. Condom, S. R. Challand, E. A. Earl, R. Guedj, *Tetrahedron* **1994**, 50(36), 10611-10670; c) T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. Pitzer, A. J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, 96(3), 1195-1220; d) S. E. De Sousa, P. O'Brien, C. D. Pilgram, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(45), 8081-8083; e) R. Lysek, P. Vogel, *Tetrahedron* **2006**, 62(12), 2733-2768 y referencias allí citadas.

²³⁶ a) L. Pingli, M. Vandewalle, *Synlett.* **1994**, (2), 228-230; b) L. Agrofoglio, E. Suhas, A. Farese, R. Condom, S. R. Challand, R. A. Earl, R. Guedj, *Tetrahedron* **1994**, 50(36), 10611-10670; c) M. T. Crimmins, *Tetrahedron*, **1998**, 54(32), 9229-9272; d) A. Berecibar, C. Grandjean, A. Siriwardena, *Chem. Rev.* **1999**, 99(3), 779-844; e) Y. Kobayashi, *Glycoscience: Chemistry and Biology*, B. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thieme, Ed. Springer, Berlin 2001, Vol. 3, pp 2595-2661; f) G. Rassu, L. Auzzas, L. Pinna, L. Battistini, C. Curti, *Studies in Natural Products Chemistry, Bioactive Natural Products, Part I*, Atta-ur Rahman, Ed. Elsevier Science: New York 2003, Vol. 29, pp. 449-520.

²³⁷ Ver, por ejemplo: G. P. J. Hareau, M. Koiwa, S. Hikichi, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121(10), 3640-3650.

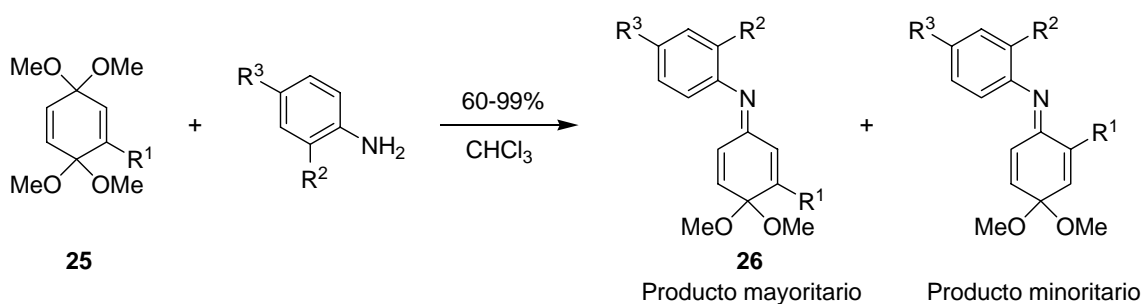
²³⁸ Artículo de revisión: U. Rinner, T. Hudlicky, *Synlett.* **2005**, (3), 365-387.

²³⁹ a) J. Marco-Contelles, M. T. Molina, S. Anjum, *Chem. Rev.* **2004**, 104(6), 2858-2899; b) Ch. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19(3), 84-90.

La segunda parte del trabajo que se presenta en esta memoria se centra en un aspecto totalmente inexplorado de los sulfóxidos: la posibilidad de introducir este grupo enantiopuro en un tipo de compuesto que pudiera comportarse como interruptor molecular.

Este objetivo no se había planteado inicialmente como tal. Surgió como consecuencia del trabajo realizado por E. Merino en el marco del proyecto de investigación para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados, (UAM, 2002) que se había enfocado hacia el estudio de las reacciones de los acetales de *p*-benzoquinona con aril hidracinas.

El interés de este estudio tenía un antecedente inmediato en los resultados que se habían obtenido previamente en las reacciones de los acetales de *p*-benzoquinona **25** con anilinas. Estas reacciones habían conducido a la formación de derivados de quinaminas **26** en un proceso muy sencillo que transcurre con buenos rendimientos y no requiere la adición de ningún catalizador.²⁴⁰ La transformación es muy general y tiene lugar también a partir de acetales de aldehídos y cetonas para dar lugar a las correspondientes iminas. El procedimiento es especialmente útil para sintetizar acetales de quinonimina e iminas derivadas de *p*-quinoles, que son muy sensibles a los medios ácidos que habitualmente catalizan la obtención de iminas.



Esquema 11

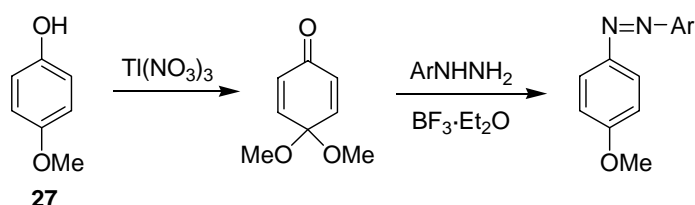
Aunque el mecanismo de la reacción no se conoce, las evidencias experimentales disponibles sugerían que el proceso se catalizaba por un catión radical que se debe formar *in situ* en un proceso de oxidación, con transferencia de un electrón a partir de la arilamina, pudiendo actuar como ácido activando el grupo acetal.²⁴¹

²⁴⁰ M. C. Carreño, J. M. Cuerva, M. Ribagorda, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38(10), 1449-1452.

²⁴¹ M. Schmittel, A. Burghart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36(23), 2550-2589.

Teniendo en cuenta la posibilidad de formar cationes radicales que ofrecen las hidracinas,²⁴² decidimos investigar el comportamiento de los acetales de quinona en presencia de estos compuestos. Antes de iniciar este trabajo, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con el fin de establecer si existían antecedentes relativos a esta reacción.

El único antecedente encontrado relacionado con este estudio se refiere a la transformación de fenoles, a través de la formación de monoacetales de *p*-benzoquinona, en azocompuestos aromáticos por tratamiento con arilhidracinas en presencia de un catalizador ácido de Lewis descrita por E. C. Taylor en 1978.²⁴³



Esquema 12

La formación del monoacetal de *p*-benzoquinona se logra en esta síntesis, por oxidación del *p*-metoxifenol **27** con nitrato de talio (III), por lo que la transformación completa se puede considerar como la sustitución de un OH fenólico por un grupo N=NAr.

Esta metodología corresponde a un método de síntesis de azocompuestos aromáticos que no se ha explotado, probablemente como consecuencia de la poca estabilidad de los sustratos intermedios, los monoacetales de *p*-benzoquinona, que evolucionan con facilidad a las quinonas correspondientes, mucho más estables, en presencia de ácidos.

La importancia de los azocompuestos en la industria de colorantes es bien conocida,²⁴⁴ pero su interés no se circunscribe sólo a su uso como colorantes.

El desarrollo de materiales que faciliten el almacenamiento de información y su posterior recuperación a nivel molecular constituye un reto formidable para la tecnología del futuro que requiere cada vez mejores prestaciones para las distintas aplicaciones.²⁴⁵ En el campo de los materiales orgánicos, los

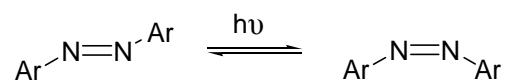
²⁴² S. F. Nelsen, R. F. Ismagilov, D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(42), 10213-10222.

²⁴³ E. C. Taylor, G. E. Jagdmann, A. McKillop, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(22), 4385-4387.

²⁴⁴ a) P. F. Gordon, P. Gregory, *Organic Chemistry in Colour*, Springer:NY, **1983**, p.95; b) H. Zollinger, *Color Chemistry*, VCH:NY, **1987**, p.85.

²⁴⁵ Ejemplo: Drexler, K. E. en *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation*, Wiley:New York, **1992**.

azocompuestos aromáticos están siendo cada vez más utilizados porque ofrecen la ventaja de una fabricación fácil así como la posibilidad de adaptar su forma por ingeniería molecular y de modificar sus propiedades por sencillos cambios estructurales, factibles en los procesos de síntesis. El diseño y síntesis de moléculas fotocromicas es actualmente un área de intensa investigación debido a las posibilidades que ofrecen en el almacenaje de información así como en otros campos como, por ejemplo, en la fabricación de lentes oftalmológicas protectoras y filtros²⁴⁶ y en el campo de los cristales líquidos.²⁴⁷ El desarrollo de fotocromóforos que presenten elevada resistencia a la fatiga (número de ciclos que soportan sin descomponerse), alta estabilidad térmica en un amplio rango de temperaturas, y que posean dos formas fácilmente detectables mediante un método que no produzca alteraciones moleculares irreversibles, constituye un gran reto para los investigadores que centran su interés en este área. Estos requisitos los cumplen los azocompuestos aromáticos que, además, pueden comportarse como interruptores moleculares²⁴⁸ debido a que ofrecen la posibilidad de isomerizarse (*cis-trans*) en presencia de una radiación de una determinada longitud de onda.



Esquema 13

La forma *trans* es perfectamente estable y la estabilidad del isómero *cis* depende de la sustitución. Estos compuestos cumplen por tanto los requisitos citados para comportarse como interruptores moleculares.

Las propiedades asociadas a los cambios producidos por la luz sobre moléculas que poseen quiralidad, también han sido explotadas en el diseño de interruptores moleculares.²⁴⁹ Dada la estructura plana de los azobencenos, se han descrito muy pocos ejemplos de compuestos fotocromicos que contengan esta unidad estructural y grupos quirales directamente unidos al sistema aromático,

²⁴⁶ J. C. Crano, R. Guglielmetti, *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds*, Plenum Press:New York, **1999**.

²⁴⁷ T. Ikeda, O. Tsutsumi, *Science*, **1995**, 268(5219), 1873-1875.

²⁴⁸ B. L. Feringa, R. A. Van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1789-1816.

²⁴⁹ a) A. Archut, F. Vogtle, L. De Cola, G. C. Azzellini, V. Balzani, P. S. Ramanujam, R. H. Berg, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4(4), 699-706; b) B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1789-1816; c) C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, 103(7), 2475-2532; d) S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11(14), 4054-4063; d) B. C. Yu, Y. Shirai, J. M. Tour, *Tetrahedron*, **2006**, 62(44), 10303-10310;

aunque los sustratos aquirales ya han sido incorporados a esqueletos supramoleculares quirales que presentan distintas propiedades²⁵⁰ y han sido utilizados en la fotorregulación de oligonucleótidos.²⁵¹ o de péptidos.²⁵²

La experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en la utilización de los sulfóxidos en síntesis asimétrica permitía vislumbrar la posibilidad de diseñar un tipo de materiales que incluyera un sistema de azobenceno y un resto sulfóxido en forma enantioméricamente pura. Sin embargo, el método más general de obtención de azocompuestos aromáticos por acoplamiento de sales de diazonio, que ha de llevarse a cabo en condiciones que podrían alterar la configuración absoluta del grupo sulfinilo, no parecía recomendable.

Las suaves condiciones en que se lleva a cabo la síntesis de azocompuestos aplicando el método de Taylor, con toda seguridad, respetarían la integridad configuracional del sulfóxido.

Por otra parte, la síntesis de quinonas a partir de 1,4-dimetoxibencenos a través de la formación intermedia de mono y bisacetales de quinona ha constituido también un objeto de trabajo en nuestro grupo de investigación.²⁵³

La posibilidad de obtener azocompuestos aromáticos conteniendo un grupo sulfinilo a partir de un monoacetal o bisacetal de *p*-benzoquinona sulfinil sustituido por reacción con arilhidracinas, no parecía lejana.

En el trabajo que se recoge en la segunda parte de esta memoria se ha abordado el estudio de las reacciones de distintas hidracinas con mono y bisacetales de *p*-benzoquinona con el fin de evaluar la generalidad de esta aproximación a la síntesis de azocompuestos aromáticos. El método descrito ha conducido a sistemas que contienen un sulfóxido enantiopuro en su estructura. Posteriormente se han estudiado las propiedades fotocromicas de las azocompuestos quirales, lo que ha permitido evaluar si cumplían las características necesarias para poder actuar como interruptores moleculares.

²⁵⁰ V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Ellis Harwood:New York, **1991**.

²⁵¹ a) K. Yamana, K. Kan, H. Nakano, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7(12), 2977-2983; b) X. Liang, H. Asanuma, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(9), 1877-1883 y referencias allí citadas; c) Y. Liu, D. Sen, *J. Mol. Biol.* **2004**, 341(4), 887-892.

²⁵² a) A. J. Harvey, A. D. Abell, *Tetrahedron*, **2000**, 56(50), 9763-9771; b) C. Renner, U. Kusebauch, M. Loeweneck, A. G. Milbradt, L. Moroder, *J. Pept. Res.* **2005**, 65(1), 4-14; a) C. Renner, L. Moroder, *ChemBioChem*, **2006**, 7(6), 868-878

²⁵³ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. M. Mata, A. Urbano, *Tetrahedron*, **1991**, 47(4-5), 605-614.

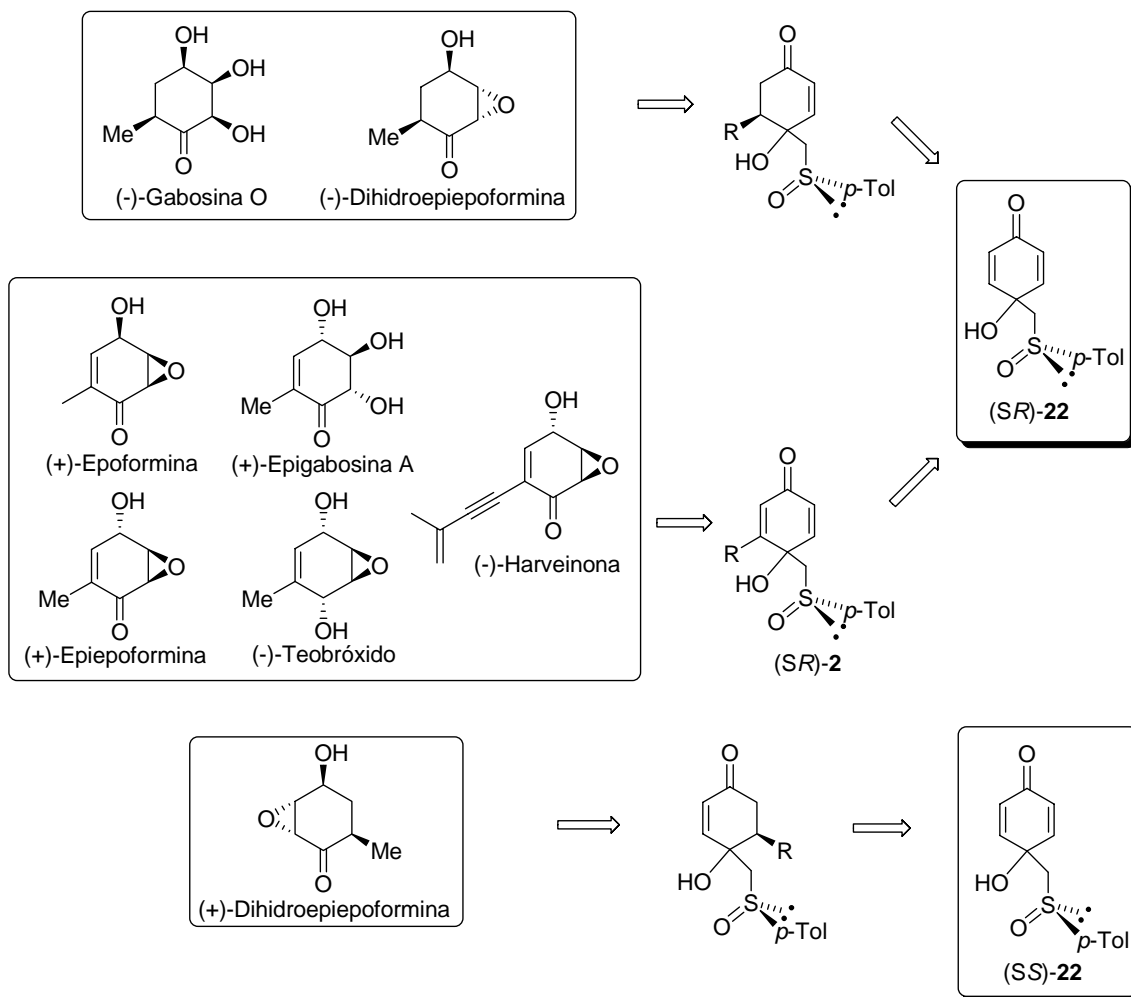
1.2- OBJETIVOS

Así, el trabajo recogido en esta tesis doctoral consta de dos capítulos claramente diferenciados, cuyos objetivos concretos se detallan a continuación.

1.2.1- Síntesis enantioselectiva de productos naturales a partir de [(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinoles.

La síntesis de los productos naturales recogidos en el Esquema 14, se abordará a partir de los *p*-quinoles S(*R*)-**22** y S(*S*)-**22** con la configuración absoluta opuesta en el sulfóxido.

La aproximación sintética que se ha considerado comienza con la adición diastereo y quimio selectiva de los reactivos organoalumínicos que permiten introducir el resto metilo y el alquililo en el anillo ciclohexadienona de los *p*-quinoles **22e** forma controlada.



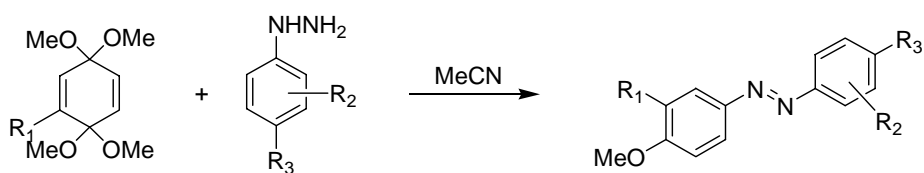
Esquema 14

La síntesis de los derivados del *p*-quinol **22** con un sustituyente metilo o alquinilo sobre el C-3, también habrá de ponerse a punto.

Las transformaciones posteriores que conduzcan a los productos naturales requerirán un estudio detallado de las condiciones que den lugar a procesos altamente estereoselectivos.

1.2.2- Síntesis y propiedades fotocromáticas de sulfinil azocompuestos enantiopuros

En el trabajo que se recoge en la segunda parte de esta memoria se ha abordado el estudio de las reacciones de distintas hidracinas con mono y bisacetales de *p*-benzoquinona para establecer la generalidad de esta aproximación a la síntesis de azocompuestos aromáticos (Esquema 15). El estudio se inició con el derivado de quinona más sencillo: 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadienona. El método se hizo después extensivo a una serie de bisacetales de *p*-benzoquinona sustituidos, que como se pudo demostrar, reaccionaban de forma regiocontrolada con las arilhidracinas dando lugar a los azobencenos con buenos rendimientos.



Esquema 15

Con el bisacetal de partida que contenía el sulfóxido enantiopuro, se accedió a las estructuras del tipo de la representada en la Figura 2. Con la introducción de un sulfóxido enantiopuro en uno de los anillos aromáticos del azobenceno, dispusimos de un nuevo tipo de sistema como el indicado en la figura, cuyo comportamiento en el proceso de fotoisomerización se estudió aplicando distintas técnicas: UV, RMN, CD y HPLC.

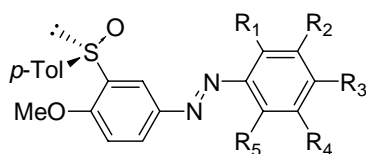


Figura 2

CAPÍTULO 2

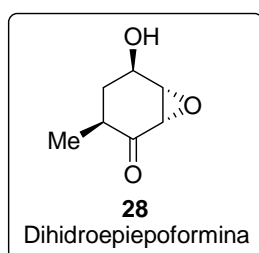
Síntesis enantioselectiva de productos naturales a partir de[(p-tolilsulfinil)metil]p-quinóles

2. SÍNTESIS DE MOLÉCULAS NATURALES A PARTIR DE [p-(TOLILSULFINIL)METIL]-p-QUINOLES.

2.1 Antecedentes bibliográficos

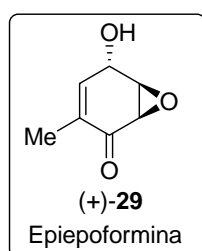
2.1.1. Epoformina, Teobróxido, Gabosina y Harveinona: Aislamiento y propiedades biológicas.

La familia de las epoforminas, agrupa a una serie de compuestos que presenta un esqueleto de epoxi ciclohexanona, con un sustituyente metilo y un grupo hidroxilo adicional con una configuración relativa *trans* respecto del epóxido.



La dihidroepiepoformina **28** había sido aislada por el grupo de Kuo y colaboradores en 1995 por fermentación de una bacteria, *Penicillium patulum* y se había demostrado que presentaba actividad antagonista para la interleukina-1.²⁵⁴ En esta publicación los autores no habían descrito la rotación óptica específica del compuesto aislado ni su configuración absoluta, limitándose a establecer la configuración relativa de sus centros estereogénicos.

El producto natural no había sido sintetizado, por lo que abordar este objetivo sintético tenía un interés adicional para poder establecer la configuración absoluta de los dos enantiómeros del producto natural.

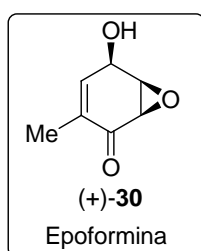


La (+)-Epiepoformina **29** fue aislada por Nagasawa en 1978 a partir de un filtrado de hongos no identificados,²⁵⁵ separados de una hoja enferma de *Lagerstroemia indica* y mostró una marcada actividad de inhibición contra la germinación de semillas de lechuga. Hasta el momento de iniciar nuestro trabajo se había descrito una síntesis total de la Epiepoformina racémica por el grupo de

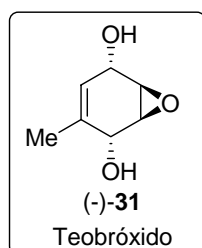
²⁵⁴ M. S. Kuo, D. A. Yurek, S. A. Mizsak, V. P. Marshall, W. F. Liggett, J. I. Cyaldella, A. L. Laborde, J. A. Shelly, S. E. Truesdell, *J. Antibiot.* **1995**, 48(8), 888-890.

²⁵⁵ H. Nagasawa, A. Suzuki, S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 1303-1304.

Ichiara en 1978.²⁵⁶ La síntesis de la (+)-Epiepoformina fue llevada a cabo por el grupo de Ogasawara en 1995,²⁵⁷ por el grupo de Maycock en 2000,²⁵⁸ por el grupo de Okamura en 2001²⁵⁹ y por el grupo de Kitahara en 2003.²⁶⁰



La (+)-Epoformina **9** es un antibiótico y una sustancia citotóxica²⁶¹ que ha sido aislada a partir del caldo de cultivo del hongo *Penicillium claviforme*.²⁶² Su síntesis total había sido previamente descrita por el grupo de Ichiara en 1978²⁶³ y el grupo de Maycock en 1999.²⁶⁴



El (-)-Teobroxido **10** es otro producto natural que se había aislado a partir del filtrado de un cultivo del hongo patógeno *Lasiodiplodia theobromae*²⁶⁵ y exhibe un efecto inductor en la formación del tubérculo de la patata, así como en la inducción de la floración de determinadas plantas (*Pharbitis nil*) bajo condiciones no inducidas.²⁶⁶ La síntesis total de este compuesto ha sido descrita por el grupo de Ogasawara en 1995,²⁶⁷ el grupo de Maycock en 2000²⁶⁸ y muy recientemente, por el grupo de Arimoto.²⁶⁹

²⁵⁶ a) A. Ichiara, K. Moriyasu, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*(12), 1303-1304; b) A. Ichiara, P. Kimura, K. Oda, K. Moriyasu, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*(7), 1879-1883.

²⁵⁷ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(10), 1685-1688.

²⁵⁸ M. T. Barros, C. D. Maycock, M. T. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*(21), 3991-3996.

²⁵⁹ a) H. Shimizu, H. Okamura, Y. Hiroaki; N. Yamashita, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*(49), 8649-8651; b) H. Okamura, H. Shimizu, N. Yamashita, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron*, **2003**, *59*(51), 10159-10164.

²⁶⁰ T. Tachihara, T. Kitahara, *Tetrahedron*, **2003**, *59*(10), 1773-1780.

²⁶¹ A. I. Scout, L. Zamir, G. T. Phillips, M. Yalpani, *Bioorg. Chem.* **1973**, *2*, 124-139.

²⁶² Y. Yamamoto, E. Mizuta, T. Henmi, T. Yamano, S. Yamatodani, *J. Takeda Res. Lab.* **1973**, *32*(4), 532-538.

²⁶³ A. Ichihara, K. Moriyasu, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*(12), 2421-2422

²⁶⁴ M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Tetrahedron*, **1999**, *55*(11), 3233-3244.

²⁶⁵ K. Nakamori, H. Matsuura, T. Yoshihara, A. Ichihara, Y. Koda, *Phytochemistry*, **1994**, *35*, 835-839.

²⁶⁶ T. Yoshihara, F. Ohmori, K. Nakamori, M. Amanuma, T. Tsutsumi, A. Ichihara, H. Matsuura, *J. Plant Growth Regul.* **2000**, *19*(4), 457-461.

²⁶⁷ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(10), 1685-1688.

²⁶⁸ M. T. Barros, C. D. Maycock, M. T. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*(21), 3991-3996.

²⁶⁹ H. T. Arimoto, T. Shimano, D. Uemura, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*(10), 3863-3866.

McCasland²⁷⁰ y Suami²⁷¹ habían introducido el término de pseudo-azúcares o carboázucars, respectivamente, para indicar una clase de análogos carbocíclicos de monosacáridos que contienen un grupo metileno en el lugar del átomo de oxígeno existente en el anillo de piranosa de los azúcares.²⁷² Estos compuestos carbocíclicos presentan también una serie de propiedades biológicas muy importantes. La familia de las gabosinas constituye un grupo de metabolitos secundarios aislados de distintas variedades de *Streptomyces* (bacterias) que poseen una estructura muy relacionada con la de los carboazúcares.²⁷³ Todas las gabosinas presentan un esqueleto de metil ciclohexano polioxigenado como estructura común. Su diversidad estructural está originada por diferencias en las posiciones de los sustituyentes oxigenados, el grado de insaturación y/o las configuraciones absolutas o relativas de los diferentes centros estereogénicos que poseen. Las configuraciones absolutas de las gabosinas naturales A,²⁷⁴ B,²⁷⁵ C,²⁷⁶ D,²⁷⁷ E,²⁷⁸ F,²⁷⁹ I,²⁸⁰ L,²⁸¹ N²⁸² y O²⁸³ ya han sido determinadas, mientras que las gabosinas G, H y J todavía no han sido determinadas.

²⁷⁰ G. E. McCasland, S. Furuta, L. Durham, *J. Org. Chem.* **1966**, 31(5), 1516-1521.

²⁷¹ T. Suami, S. Ogawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 21-90.

²⁷² Ejemplos recientes: a) I. Robina, S. Gomez-Bujedo, J. G. Fernandez-Bolanos, L. Del Pozo, R. Demange, P. Raynald, S. Picasso, P. Vogel, *Carbohydr. Lett.* **2000**, 3(6), 389-396; b) J. L. Chiara, E. Sesmilo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 42(17), 3242-3246; c) K. Demange, L. Awad, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 15(22), 3573-3585; d) M. Turks, M. C. Murcia, R. Scopelliti, P. Vogel, *Org. Lett.* **2004**, 6(18), 3031-3034; e) O. Andriuzzi, C. Gravier-Pelletier, P. Vogel, Y. Le Meer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 61(20), 7094-7104; f) A. T. Carmona, P. Fialova, V. Kren, R. Ettrich, L. Martinkova, A. J. Moreno-Vargas, C. Gonzalez, I. Robina, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (8), 1876-1885; J. L. Chiara, A. Garcia, E. Sesmilo, T. Vacas, *Org. Lett.* **2006**, 8(18), 3935-3938;

²⁷³ Aislamiento de Gabosina C: a) K. Tatsuta, T. Tsuchiya, N. Mikami, S. Umezawa, H. Umezawa, H. Naganawa, *J. Antibiot.* **1974**, 27(8), 579-586. Aislamiento y asignación estructural de Gabosinas A-K: b) G. Bach, S. Breiding-Mack, S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, (4), 241-250. Estudios sintéticos indican que la estructura de la Gabosina K necesita ser revisada: c) G. Metha, S. Lakshminath, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(18), 3509-3512. Aislamiento y asignación estructural de Gabosinas L, N y O: d) Y. Q. Tang, C. Maul, R. Hoefs, I. Sattler, S. Grabley, X. Z. Feng, A. Zeeck, R. Thiericke, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (1), 149-153.

²⁷⁴ G. Bach, S. Breiding-Mack, S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, (3), 241-250.

²⁷⁵ A. Müller, W. Keller-Schierlein, J. Bielecki, G. Rak, J. Stümpfel, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69(8), 1829-1832.

²⁷⁶ K. Tatsuta, T. Tsuchiya, N. Mikami, S. Umezawa, H. Umezawa, H. Naganawa, *J. Antibiot.* **1974**, 27(8), 579-586.

²⁷⁷ Referencia 18.

²⁷⁸ Referencia 18.

²⁷⁹ Referencia 18.

²⁸⁰ A. Lubineau, I. Billault, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(16), 5668-5671.

²⁸¹ Y. Q. Tang, C. Maul, R. Hoefs, I. Sattler, S. Grabley, X. Z. Feng, A. Zeeck, R. Thiericke, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (1), 149-153.

²⁸² a) Y. Q. Tang, C. Maul, R. Hofs, I. Sattler, S. Feng, A. Zeeck, R. Thiericke, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (1), 149-153; b) R. Hofs, S. Schoppe, R. Thiericke, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (10), 1883-1887.

²⁸³ R. Alibés, P. Bayón, P. De March, M. Figueredo, J. Font, G. Marjanet, *Org. Lett.* **2006**, 8(8), 1617-1620.

Las propiedades biológicas encontradas para algunas de las gabosinas naturales son muy diversas (Figura 3). La mayoría presenta efectos reguladores en el crecimiento de las plantas²⁸⁴ e inhibición de glioxilasa-I²⁸⁵ y glicosidasas.²⁸⁶ Recientemente, Thiericke y colaboradores²⁸⁷ han encontrado que las gabosinas A, B, F, N y O son capaces de unirse a través de enlaces débiles al ADN.²⁸⁸ La gabosina C es el antibiótico conocido como KD16-U1 y su ester crotónico, llamado COTC, es un potente inhibidor de la glioxilasa-1 que es potencialmente citotóxico.²⁸⁹ La gabosina E es un inhibidor débil de la biosíntesis del colesterol.²⁹⁰ También han sido descritas su actividad antibacteriana²⁹¹ y las propiedades de enlace al ADN²⁹² de otras gabosinas.

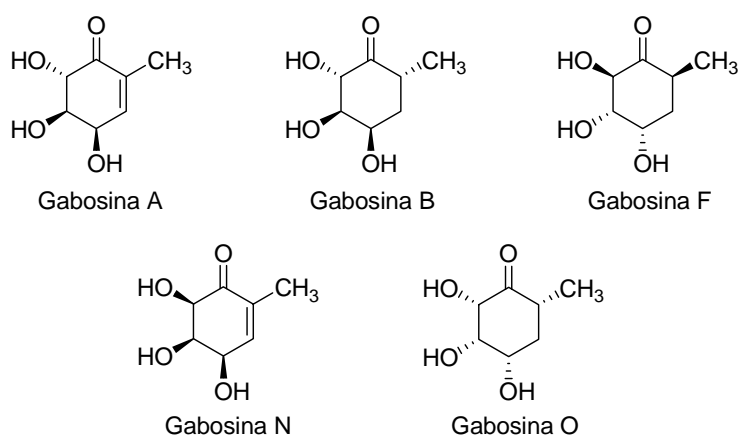


Figura 3

²⁸⁴ S. Grabley, J. Wink, P. Hammann, C. Giani, K. Huetter, A. Zeeck. (A. G. Hoechst, Fed. Rep. Ger.), PCT Int. Appl., PIXXD2 WO 8912038, 1989, *Chem. Abstract.* **1990**, *113*, 22211y.

²⁸⁵ a) T. Takeuchi, H. Chimura, M. Hamada, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1975**, *28*(10), 737-742; b) K. T. Douglas, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*(1), 31-44.

²⁸⁶ a) T. Iwasa, H. Yamamoto, M. Shibata, *Japanese J. Antibiot.* **1970**, *23*(6), 595-602; b) T. Suami, S. Ogawa, N. Chida, *J. Antibiot.* **1980**, *33*(1), 98-99.

²⁸⁷ S. Grabley, R. Thiericke, A. Zeeck, *In Drug Discovery from Nature*; S. Grabley, R. Thiericke, Ed. Springer: Berlin, 1999, pp 124-148.

²⁸⁸ Referencia 19

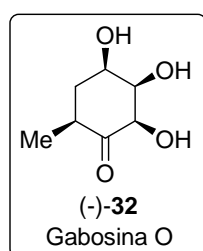
²⁸⁹ a) H. Chimura, H. Nakamura, T. Takita, T. Takeuchi, H. Umezawa, K. Kato, S. Saito, T. Tomisawa, Y. Iitaka, *J. Antibiot.* **1975**, *28*(10), 743-748; b) Y. Sugimoto, H. Suzuki, H. Yamaki, T. Nishimura, N. Tanaka, *J. Antibiot.* **1982**, *35*(9), 1222-1230.

²⁹⁰ S. Grabley, R. Thiericke, A. Zeeck, *In Drug Discovery from Nature*; S. Grabley, R. Thiericke, Ed. Springer: Berlin, 1999, pp 124-148.

²⁹¹ a) H. Chimura, H. Nakamura, T. Takita, T. Takeuchi, H. Umezawa, K. Kato, S. Saito, T. Tomisawa, Y. Iitaka, *J. Antibiot.* **1975**, *28*(10), 743-748; b) Y. Sugimoto, H. Suzuki, H. Yamaki, T. Nishimura, N. Tanaka, *J. Antibiot.* **1982**, *35*(9), 1222-1230.

²⁹² A. Corsaro, V. Pistarà, G. Catelani, F. D'Andrea, R. Adamo, M. A. Chiacchio, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*(37), 6591-6594.

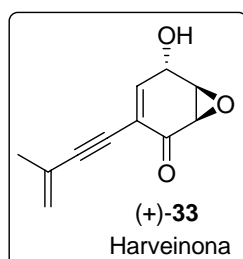
La peculiar estructura y la prometedora actividad biológica de estos compuestos han motivado diversos estudios sintéticos dirigidos hacia esta familia de compuestos. Como consecuencia de este esfuerzo sintético ya se han descrito las síntesis de varias gabosinas.²⁹³



Concretamente, la (-)-Gabosina O 7 uno de nuestros objetivos sintéticos, fue aislada a partir de las variedades de *Streptomyces* GT 041230 y GT 0510024 y mostró propiedades enlazantes débiles con el ADN.²⁹⁴

Su síntesis total ha sido muy recientemente descrita por el grupo de Figueredo.²⁹⁵

La Harveinona es otro producto natural que presenta en el esqueleto de ciclohexeno un enino como sustituyente.



La (+)-Harveinona, fue aislada en 1992 por Hirota a partir del hongo *Peptalotiopsis theae* y es una fitotoxina.²⁹⁶

El grupo de Taylor en 1995, sintetizó la Harveinona racémica.²⁹⁷ El grupo de Taylor en 1997²⁹⁸ y el grupo de Maycock en 2000,²⁹⁹ sintetizaron la (+)-Harveinona.

²⁹³ Gabosinas *ent*-C y E: a) B. Lygo, M. Swiaty, H. Trabsa, M. Voyle, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(24), 4197-4200. Gabosina C y COTC: b) K. Tatsuta, S. Yasuda, N. Araki, M. Takahashi, Y. Kamiya, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(5-6), 401-402; c) C. F. M. Huntley, H. B. Wood, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(13), 2031-2034; d) T. Takahashi, Y. Yamakoshi, K. Okayama, J. Yamada, W. Y. Ge, T. Koizumi, *Heterocycles* **2002**, 56(1-2), 209-220; e) G. V. Ramana, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(17), 3049-3051. Gabosina I: Ref. 24. Gabosina B (racémica) y estructura de la gabosina K (racémica): f) G. Metha, S. Lakshminath, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(18), 3509-3512. Gabosina A: g) M. G. Banwell, A. M. Bray, D. J. Wong, *New. J. Chem.* **2001**, 25(11), 1351-1354. Gabosinas A, B, *ent*-D y *ent*-E: h) T. Shinada, T. Fuji, Y. Ohtani, Y. Yoshida, Y. Ohfune, *Synlett*, **2002**, (8), 1341-1343. Gabosina N: Ref. 27; i) A. Corsaro, V. Pistarà, G. Catelani, F. D'Andrea, R. Adamo, M. A. Chiacchio, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(37), 6591-6594.

²⁹⁴ A. Corsaro, V. Pistarà, G. Catelani, F. D'Andrea, R. Adamo, M. A. Chiacchio, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(37), 6591-6594.

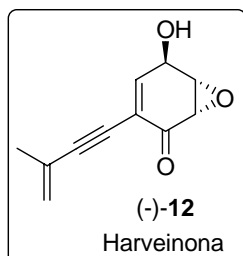
²⁹⁵ R. Alibés, P. Bayón, P. de March, M. Figueredo, J. Font, G. Marjanet, *Org. Lett.* **2006**, 8(8), 1617-1620.

²⁹⁶ T. Nagata, Y. Ando, A. Hirota, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, 56, 810.

²⁹⁷ A. E. Graham, D. McKerrecher, D. H. Davies, R. J. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(41), 7445.

²⁹⁸ M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, 62(6), 1582-1583

²⁹⁹ M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(21), 3991-3996.



Su enantiómero, la (-)-Harveinona, ha sido también aislado a partir del hongo *Curvularia harveyi* y se encontró que poseía actividad antitumoral.³⁰⁰

El grupo de Ogasawara, en 1998,³⁰¹ describió la única síntesis hasta el momento de la (-)-Harveinona.

2.1.2. Epoformina, Teobróxido, Gabosina y Harveinona: Síntesis totales.

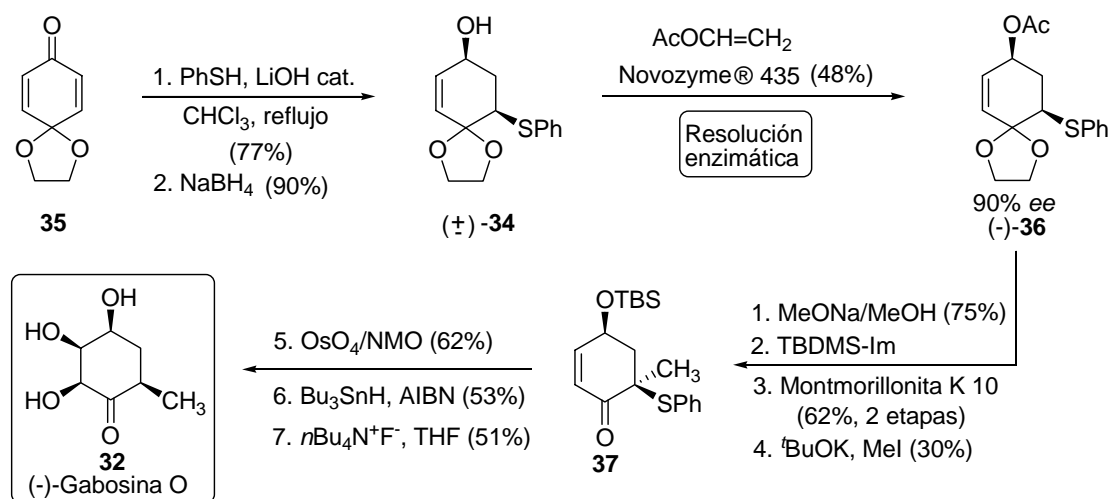
Como se ha indicado anteriormente, en el momento de iniciar nuestro trabajo ya se encontraba descrita la síntesis de algunos de los compuestos que nos habíamos propuesto obtener. Teniendo en cuenta la similitud estructural de algunas de estas moléculas, que sólo difieren en la configuración absoluta de algunos de sus centros estereogénicos y/o en el grado de oxidación de algunas posiciones, las estrategias sintéticas utilizadas, permiten acceder a varios de ellos sin más que modificar la estereoquímica de algunas de las etapas implicadas. Por esta razón, las síntesis anteriormente descritas que se comentan a continuación, se presentan agrupadas de acuerdo con las distintas estrategias utilizadas.

La configuración absoluta de la (-)-Gabosina O **32**, ha sido recientemente asignada por Figueredo y colaboradores,³⁰² gracias a la consecución de su síntesis total enantioselectiva. La secuencia sintética descrita se basa en el uso del derivado de ciclohexenol **34**, fácilmente accesible a partir del monoacetal de la *p*-benzoquinona **35** como material de partida (Esquema 1).

³⁰⁰ a) K. Kawazi, A. Kobayashi, K. Oe, JP 03 41, 075, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 181517k; b) A. Kobayashi, K. Oe, S. Yata, K. Kawazu, Symposium of Papers, the 31st Symposium on the Chemistry of Natural Products, Nagoya, October 1989, p. 388-395.

³⁰¹ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **1998**, 47(1), 69-72.

³⁰² R. Alibés, P. Bayón, P. de March, M. Figueredo, J. Font, G. Marjanet, *Org. Lett.* **2006**, 8(8), 1617-1620.



Esquema 16

El ciclohexanol racémico **34** resultó accesible a partir de **35** por adición de tiofenol y reducción con NaBH₄. La resolución enzimática de **34**³⁰³ condujo al acetato (-)-**36** con un 48% de rendimiento y 90% *ee*. El enantiómero del alcohol **34** que no reacciona, se aisló con un 45% de rendimiento y 98% *ee*.

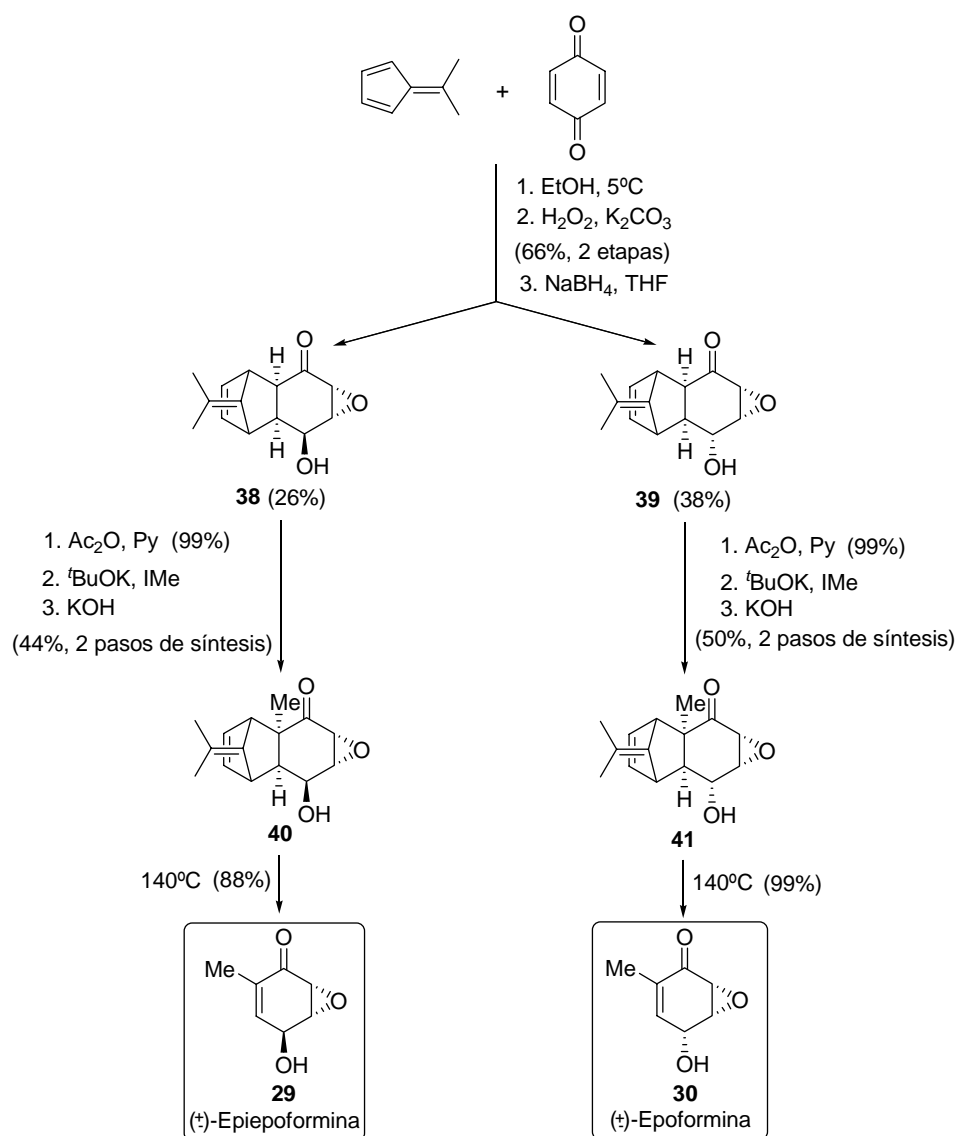
La metanolisis del acetato (-)-**36**, seguida de la protección del alcohol resultante y la hidrólisis del acetal cíclico, condujo a una ciclohexenona intermedia cuya α -metilación (KO^tBu/IME) dió lugar a una mezcla 1:2.2 de cetonas **37** diastereómeras en el carbono que soporta el tioéter con un 97% de rendimiento. La dihidroxilación de la α -metilcetona minoritaria, que se aisló con un 30% de rendimiento, condujo a una mezcla de los dioles diastereómeros cuya desulfuración (Bu₃SnH, AIBN), separación cromatográfica y desprotección permitió acceder a la (-)-Gabosina O **32** con un rendimiento global del 3 % a partir del alcohol **34** racémico (8 pasos de síntesis).

El grupo de Ichihara llevó a cabo la primera síntesis de la Epipepiformina y de la Eporformina racémicas en 1982 utilizando como etapa clave una reacción de retro Diels-Alder (Esquema 2).³⁰⁴ En este caso, el epoxi derivado de partida, se obtuvo a partir del aducto de Diels-Alder entre la *p*-

³⁰³ a) P. de March, M. Escoda, M. Figueredo, J. Font, E. García-García, S. Rodríguez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 15(22), 4473-4483; b) P. De March, M. Escoda, M. Figueredo, J. Font, J. Medrano, *An. Quim. Int. Ed.* **1997**, 93(2), 81-87.

³⁰⁴ A. Ichihara, R. Kimura, K. Oda, K. Moriyasu, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46(7), 1879-1883.

benzoquinona y el 6,6-dimetil fulveno. Después de la epoxidación, la reducción condujo a una mezcla de diastereoisómeros **38** y **39**. Una vez acetilado el grupo hidroxilo de cada uno de ellos, la α -metilación de la cetona ($\text{KO}^t\text{Bu}/\text{IMe}$) origina una mezcla de compuestos en proporción 2:1. La hidrólisis del acetato (KOH) y posterior separación cromatográfica, permite obtener los alcoholes **40** y **41** puros. Por último, la retrocicloadiación de **40** por calefacción (140°C) originó la Epiepoformina **29** en forma racémica. El rendimiento global de la síntesis para la Epiepoformina racémica **29** es de 38% desde el compuesto **38** (4 pasos de síntesis). La misma reacción de retro Diels-Alder sobre el alcohol **41** proporcionó la Epoformina racémica **30** con un 49% de rendimiento global.



Esquema 17

El grupo de Ogasawara sintetizó la (+)-Epiepoformina, los dos enantiómeros del Theobróxido³⁰⁵ y de la Harveynona³⁰⁶ usando el compuesto tricíclico enantiopuro **42** como sustrato de partida (Esquema 3). Este compuesto se puede considerar como equivalente sintético del 1,4-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno, ya que, una vez funcionalizado, su calefacción permite recuperar, a través de una reacción de retro Diels-Alder, un doble enlace en el sistema. El compuesto **42**, se sintetizó a partir del aducto *endo* resultante de la reacción entre el ciclopentadieno y la *p*-benzoquinona, seguido de reducción (Esquema 18). El alcohol alílico tricíclico ópticamente puro **43** fue obtenido por una desimetrización enzimática a partir del diol *meso*-simétrico **42** precursor.³⁰⁷ Esta resolución, llevada a cabo con lipasa PS³⁰⁸ condujo al producto monoacetilado **43** con un 79% de rendimiento. Después de la protección del grupo hidroxilo de **43** (TBSCl/Imidazol) y la hidrólisis del acetato, se obtuvo el alcohol **44** cuya oxidación generó la enona. La epoxidación (H₂O₂/Tritón B) se dió estereoselectivamente por la cara convexa generándose el *exo*-epóxido **45** (H₂O₂/Tritón B). La metilación de **45** transcurre también selectivamente, gracias a la estructura rígida del epóxido (KH, IMe). El doble enlace enmascarado fue regenerado por calefacción a través de una reacción de retro Diels-Alder que originó el compuesto **46**, cuya reducción (NaBH₄, CeCl₃) originó el alcohol alílico como mezcla inseparable de dos epímeros. La desililación de la mezcla condujo a los dos alcoholes, que se pudieron separar por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose así el (+)-Teobróxido **31** con un 82% de rendimiento. El rendimiento global de este enantiómero es de 47% en 8 pasos de síntesis (desde el compuesto tricíclico **43**).

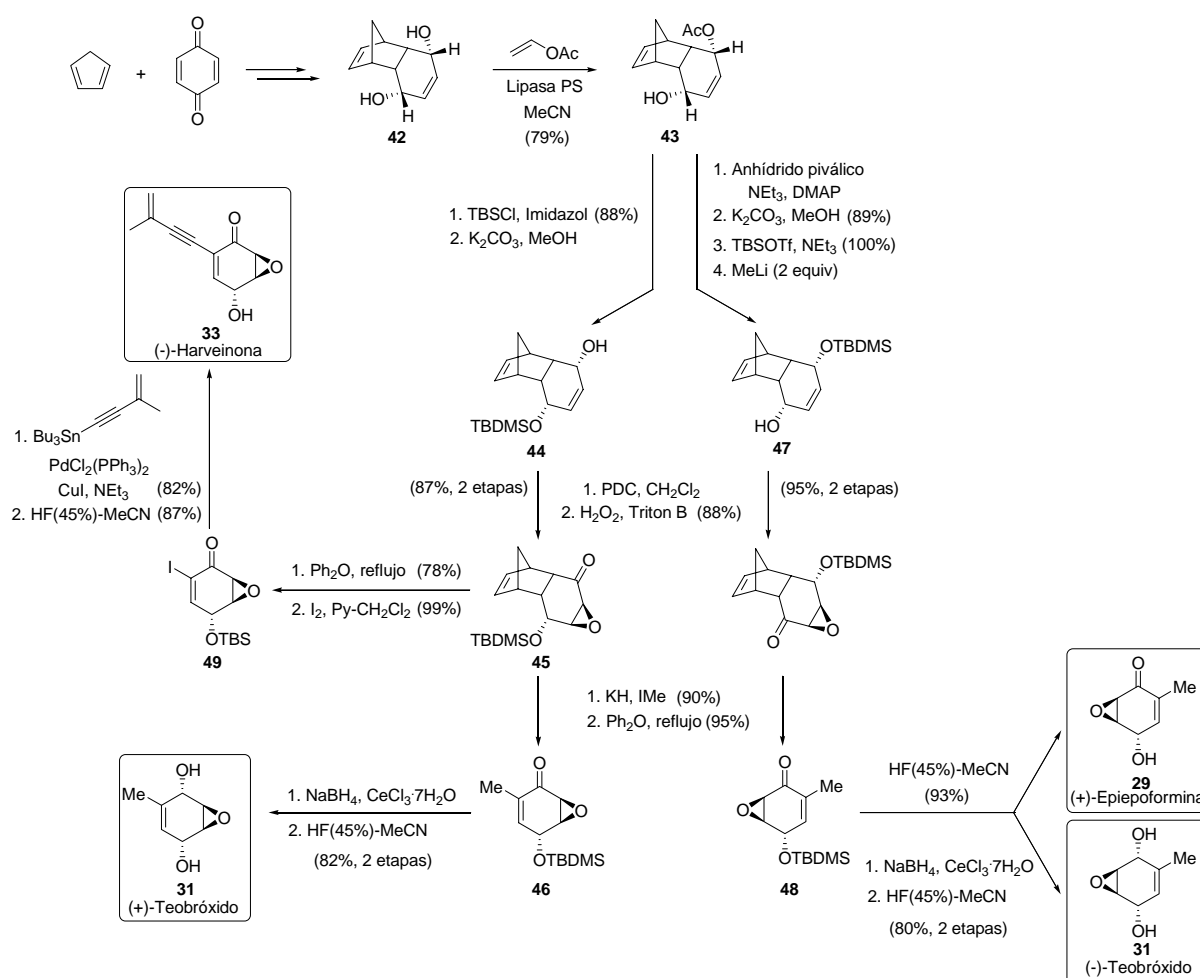
Para obtener el enantiómero natural, el mismo acetato enantiopuro tricíclico **43** fue derivatizado como pivaloilo para dar un diéster cuya metanolisis, seguida por la sililación del hidroxipivalato resultante, dió lugar a un sililoxi-pivalato intermedio que por tratamiento con MeLi condujo al (+)-alcohol **47**. El (-)-Teobróxido **31** se pudo obtener a partir de **43**, a través de una ruta sintética análoga a la que había conducido al enantiómero (+). El rendimiento global es de 44% en 10 pasos de síntesis.

³⁰⁵ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(10), 1685-1688.

³⁰⁶ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **1998**, 47(1), 69-72.

³⁰⁷ S. Takano, Y. Higashi, T. Kamikubo, M. Moriya, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1993**, (10), 948-950.

³⁰⁸ a) S. Takano, K. Inomata, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synlett*, **1991**, (9), 636-638; b) S. Takano, T. Yamane, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, 3(7), 837-840.



Esquema 18

La (+)-Epiepoformina resultó fácilmente accesible por desprotección del TBDMS en el precursor **48**. El rendimiento global es de 59% en 9 pasos de síntesis (desde el compuesto **43**).

La síntesis de los dos enantiómeros de la Harveinona fue descrita por Ogasawara en 1998,³⁰⁹ a partir del epóxido **45**, previamente descrito. La termólisis del epóxido **45** (Δ , Ph_2O) condujo al epóxido monocíclico cuya yodación (I_2 , Piridina) permitió la obtención de la α -iodoenona **49**. A

³⁰⁹ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **1998**, 47(1), 69-72.

continuación, una reacción de acoplamiento de Stille con el 4-tributylestannil-2-metil-1-buten-3-ino³¹⁰ y posterior eliminación del grupo TBDMS da lugar al producto natural (-)-**33** con un 88 % de rendimiento. En este caso el rendimiento global de la síntesis es 55% en 4 pasos de reacción desde **45**.

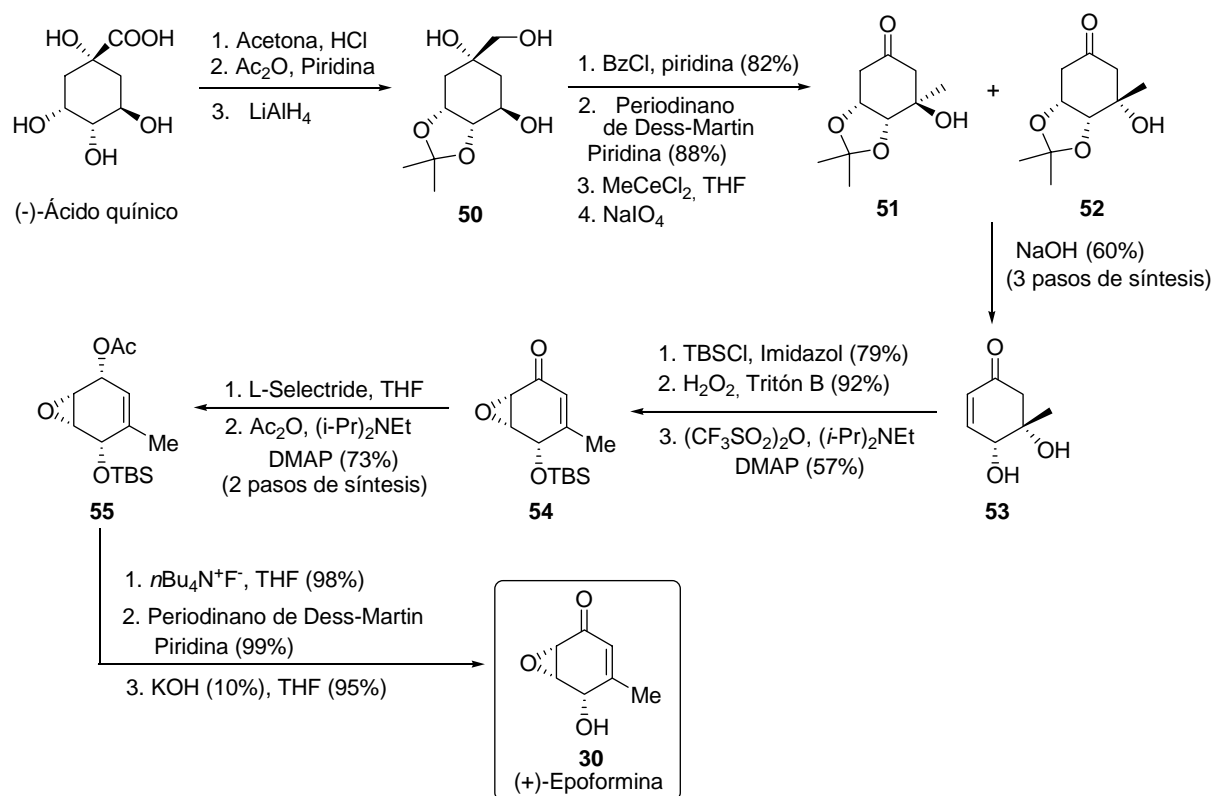
Maycock y colaboradores han llevado a cabo la síntesis de la (+)-Epoformina **30**,³¹¹ la (+)-Epiepoformina **29**, el (-)-Teobróxido **31** y la (+)-Harveinona **33**, utilizando el (-)-ácido quínico como material de partida (Esquema 4).³¹² Así, la protección del *cis* diol como acetónido seguida de acetilación y reducción del grupo ácido con LiAlH₄, origina el derivado **50**, cuya transformación en la β-hidroxicetona **51** se llevó a cabo en cuatro etapas.

La protección selectiva del alcohol primario del triol **50** (BzCl/Piridina), seguida de la oxidación del alcohol secundario (DMP/Piridina) generó una cetona cuyo tratamiento con MeCeCl₂ dió lugar a la mezcla de alcoholes terciarios. La ruptura oxidativa del fragmento de 1,2-diol (NaIO₄) proporcionó una mezcla de cetonas **51** y **52**, cuyo tratamiento con NaOH produce una mezcla del compuesto insaturado **53** y el acetal de partida **52**. La protección selectiva del grupo hidroxilo secundario de **53** (TBSCl/Imidazol) seguido por una epoxidación (H₂O₂/Tritón B) dió lugar a la formación exclusiva del epóxido. La deshidratación del carbinol terciario por tratamiento con anhídrido trifílico y diisopropilamina originó el compuesto **54**. La reducción del grupo carbonilo de **54** con L-Selectride también tuvo lugar selectivamente generándose un único diastereoisómero, que después de la acetilación del grupo hidroxilo condujo a **55**. La desprotección del grupo TBDMS seguida de una oxidación con el periodinano de Dess-Martin, permitió acceder al acetato de la Epoformina cuya hidrólisis originó el producto (+)-Epoformina **30** en un proceso cuyo rendimiento global es del 12% desde **50** (13 pasos de síntesis).

³¹⁰ A. E. Graham, E. McKerrecher, D. H. Davies, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(41), 7445-7448.

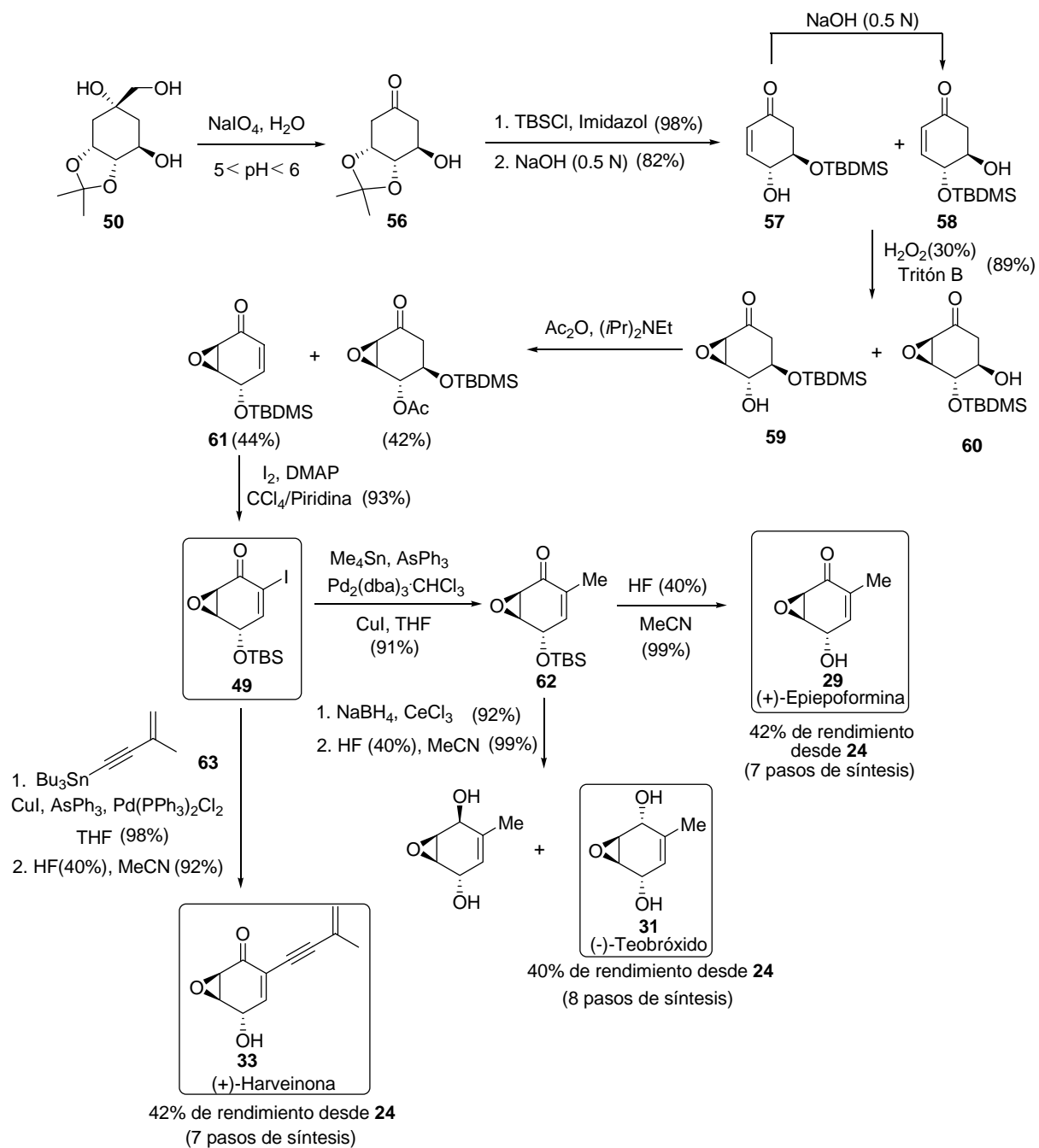
³¹¹ M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Tetrahedron*, **1999**, 55(11), 3233-3244.

³¹² M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(21), 3991-3996.



Esquema 19

Para la síntesis de la (+)-Epiepoformina **29**, el (-)-Teobróxido **31** y la (+)-Harveinona **33** se comenzó también por el derivado **50** anteriormente sintetizado (Esquema 5). La ruptura oxidativa de **50** (NaIO₄) condujo a la β-hidroxicetona **56** cuyo grupo hidroxilo se protegió como TBDMS. El tratamiento del compuesto resultante con una disolución de NaOH 0.5N dió como resultado una mezcla 1:1 de dos compuestos **57** y **58**, en el que el compuesto **58** resultó de una migración del grupo sililo entre los grupos hidroxilo en posición ecuatorial por el alcóxido formado durante la eliminación. La separación de los dos isómeros permitió recuperar el compuesto **57** que al someterlo de nuevo a la reacción con NaOH, lo que permitió incrementar el rendimiento global de la reacción para obtener **58**. La epoxidación de **57** y **58** con H₂O₂ (30%) y Tritón B generó una mezcla inseparable de epóxidos **59** y **60**. Después de acetilar, se generó una mezcla en la que la enona **61** se pudo aislar con un 44 de rendimiento.



Esquema 20

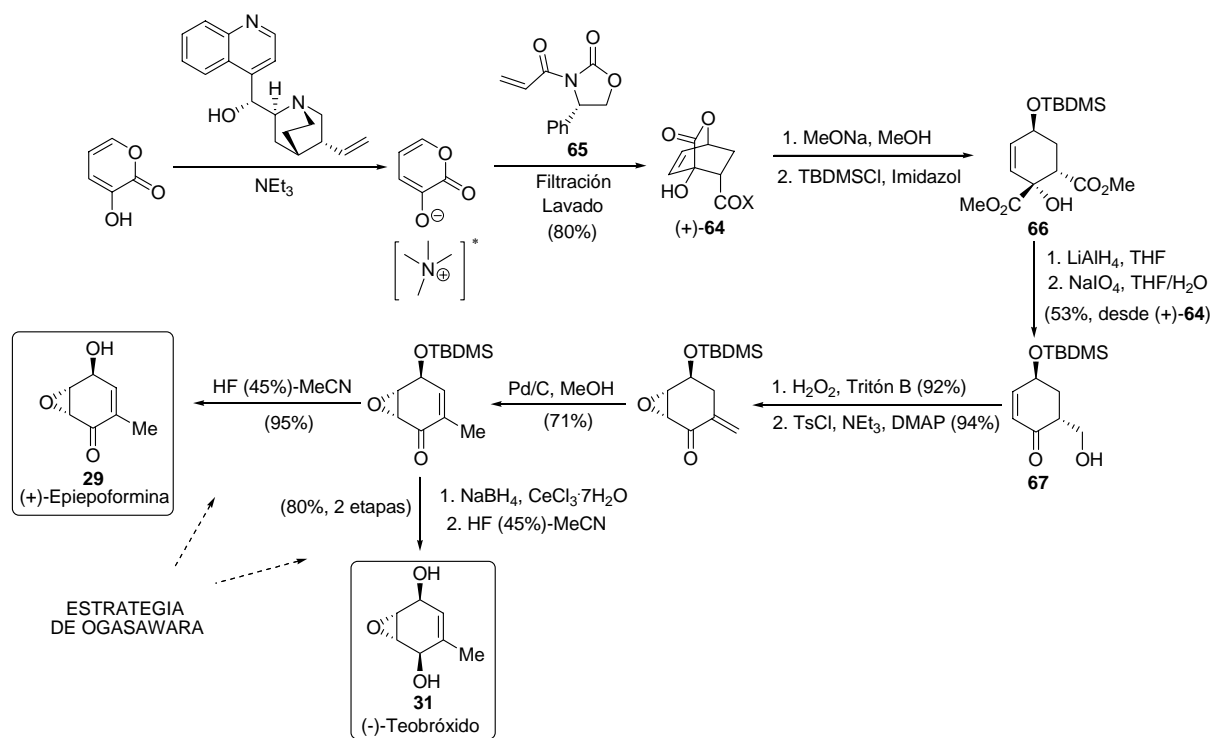
La α -iodación de **61** condujo al yodo alqueno **49**, intermedio clave de la síntesis. El acoplamiento de Stille con el Me₄Sn permitió introducir el grupo metilo en la molécula. La desprotección del grupo *tert*-butildimetilsililo condujo finalmente a la (+)-Epiepoformina **29** con un rendimiento global de la síntesis del 42% desde el compuesto **56** (7 etapas de síntesis).

El (-)-Teobróxido **31** se pudo sintetizar a partir de la epoxiciclohexenona **62** por reducción del grupo carbonilo (NaBH₄/CeCl₃) que origina una mezcla inseparable de los dos alcoholes epímeros. La posterior desililación del grupo TBDMS, conduce a los alcoholes libres donde fue posible la separación del (-)-Teobróxido **31**. El rendimiento global de la síntesis es un 40% desde el compuesto **56** (8 etapas de síntesis).

También sintetizaron la (+)-Harveinona **33**, a partir del yodo alqueno intermedio por reacción de acoplamiento de **49** con el enino **63** para dar lugar a un compuesto cuya posterior desprotección del grupo TBDMS condujo al producto natural. El rendimiento global de la reacción es un 42% desde **56** (7 etapas de síntesis).

En la síntesis de la (+)-Epiepoformina descrita por Okamura y colaboradores,³¹³ el paso clave corresponde a la formación de un aducto bicíclico **64** en una reacción catalizada por la cinchonidina entre la 3-hidroxi-2-pirona y la acrilamida derivada de la oxazolidinona enantiopura **65** (Esquema 6). Este es un proceso de doble inducción asimétrica, en el que la sal de amonio enantiopura generada entre la 3-hidroxi-2-pirona y la cinchonidina básica, reaccionó con el filodieno enantiopuro para originar el aducto *endo* diastereoméricamente puro con un 80 % de rendimiento. La apertura de la lactona **64** (NaOMe, MeOH) y protección subsiguiente del grupo hidroxilo secundario da lugar al diéster **66** que después de una reducción exhaustiva (LiAlH₄) se somete a una ruptura oxidativa del 1,2-diol resultante para obtener la cetona **67**. Después de la epoxidación estereoselectiva del doble enlace, la deshidratación del alcohol primario permitió instalar el doble enlace exocíclico. La isomerización de dicho C=C (Pd/C) condujo a la ciclohexenona que se transformó en la (+)-Epiepoformina **29** y el (-)-Teobróxido **31** aplicando la secuencia de reacciones previamente descrita por Ogasawara.

³¹³ a) H. Shimizu, H. Okamura, N. Yamashita, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(49), 8649-8651;
b) H. Okamura, H. Shimizu, N. Yamashita, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron*, **2003**, 59(51), 10159-10164.



Esquema 21

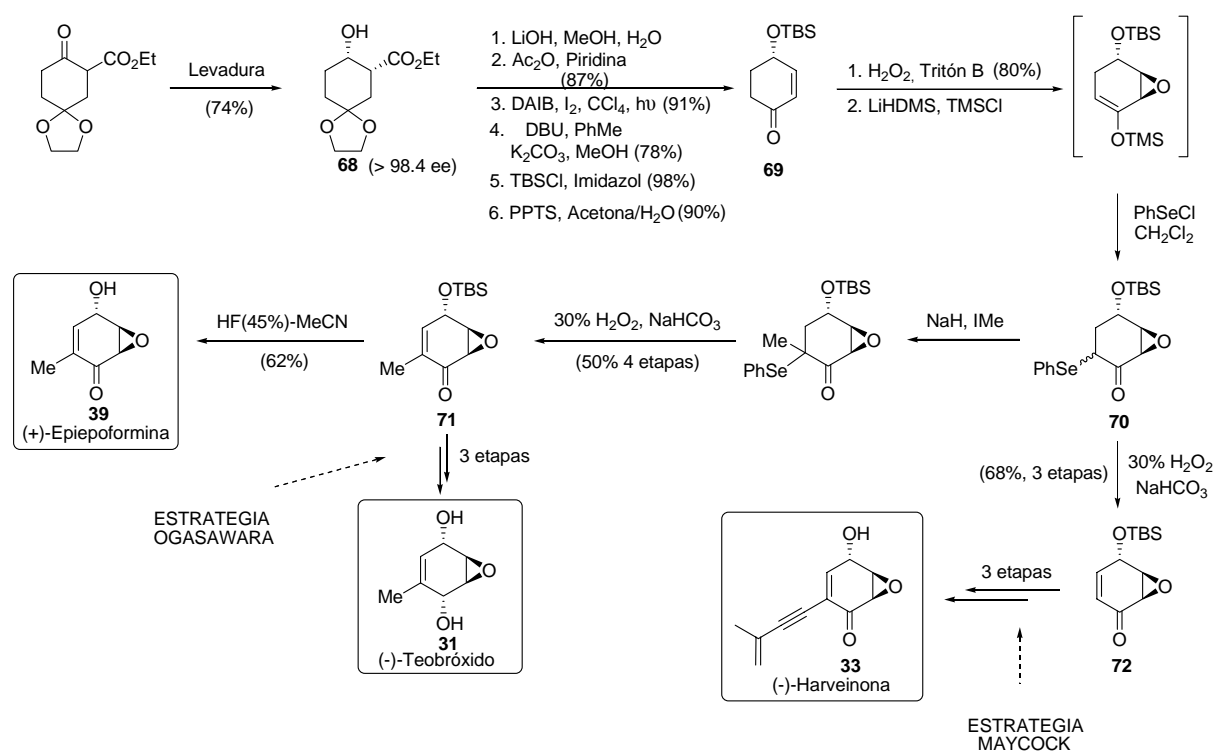
Kitahara y colaboradores³¹⁴ utilizaron de nuevo en 2003 un componente enantiopuro obtenido por resolución enzimática,³¹⁵ el (1*R*, 2*S*)-5,5-etilendioxi-2-hidroxiclohexanocarboxilato de etilo **68**, para sintetizar la (+)-Epiepiformina **29** (Esquema 7).

La saponificación del éster y la acetilación del grupo hidroxilo de **68**, seguida de la descarboxilación oxidativa en presencia de diacetoxi iodobenceno (DAIB) y yodo, dió lugar a una mezcla inseparable de yoduros diastereoisómeros 1:1. La deshidroyodación ($\text{DBU}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Tolueno}$), protección subsiguiente del grupo hidroxilo ($\text{TBDMSCl}/\text{Imidazol}$) y desprotección del acetal condujo a **69**. La epoxidación de la enona **69** resultante procedió selectivamente usando el sistema H_2O_2 y Tritón B. La introducción del grupo fenilselenilo sobre la posición α a la cetona se llevó a cabo por reacción de su enolato con cloruro de trimetilsililo y posterior tratamiento con cloruro de fenilselenilo. La introducción de un grupo metilo sobre el enolato del compuesto **70** (NaH/IMe), seguido de la

³¹⁴ T. Tachihara, T. Kitahara, *Tetrahedron* **2003**, 59(10), 1773-1780.

³¹⁵ T. Kitahara, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(4), 451-452.

eliminación oxidativa del grupo fenilselenenilo ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$) dió lugar a la epoxienona **71** precursora de la (+)-Epiepoformina **39**, que se obtuvo después de la desprotección del grupo TBDMS. El rendimiento global fue de un 14% para 13 pasos de síntesis.



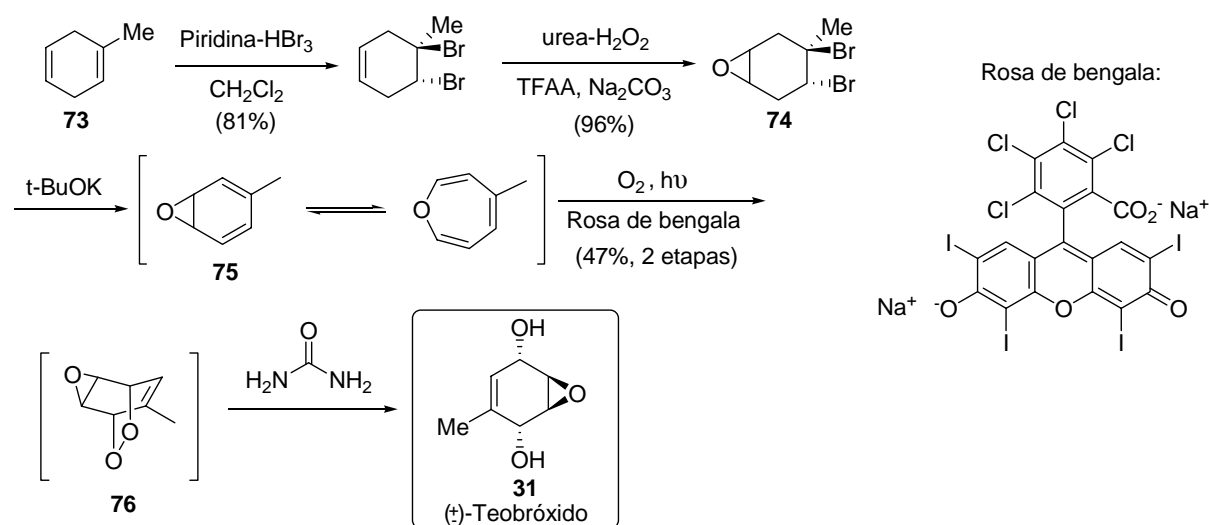
Esquema 22

La conversión del intermedio **71** en el (-)-Teobroxido **31** se llevó a cabo siguiendo la metodología anteriormente descrita por Ogasawara en 1995.³¹⁶ La aproximación a la (-)-Harveinona **33** desde el intermedio **70** requirió la formación de la enona **72** (H_2O_2 , NaHCO_3) y la aplicación subsiguiente de la metodología descrita por Maycock.³¹⁷

³¹⁶ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(10), 1685-1688.

³¹⁷ M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(21), 3991-3996.

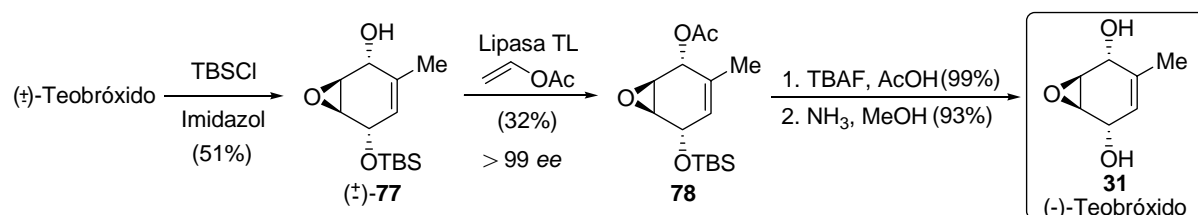
La última síntesis del Teobróxido racémico ha sido publicada en el año 2005 por el grupo de Arimoto,³¹⁸ a partir del dihidrotolueno **73** en cuatro etapas (Esquema 8). El doble enlace trisustituido de **73** fue quimioselectivamente bromado con tribromuro de piridinio. La epoxidación del derivado dibromado resultante generó el compuesto **74** como una mezcla 1.2:1 de diastereoisómeros. El tratamiento de los epóxidos con *tert*-butóxido potásico condujo al óxido-4-tolueno **75**, que mediante una oxigenación fotosensibilizada se transformó en el endoperóxido **76** cuyo tratamiento con tiourea permitió la obtención del Teobróxido racémico **33** con un 37% de rendimiento global (5 pasos de reacción).



Esquema 23

Los autores llevaron a cabo posteriormente una resolución enzimática del Teobróxido racémico **33** obtenido a través de la formación de un derivado monosililado en el grupo hidroxilo menos impedido **77**. El acetato enantiopuro (+)-**78** se pudo sintetizar así por tratamiento del compuesto **77** con lipasa TL. La eliminación del grupo TBDMS y del acetato condujo al (-)-Teobróxido **31**. Se obtiene con un rendimiento global de un 5.5% en 8 pasos de síntesis (Esquema 9).

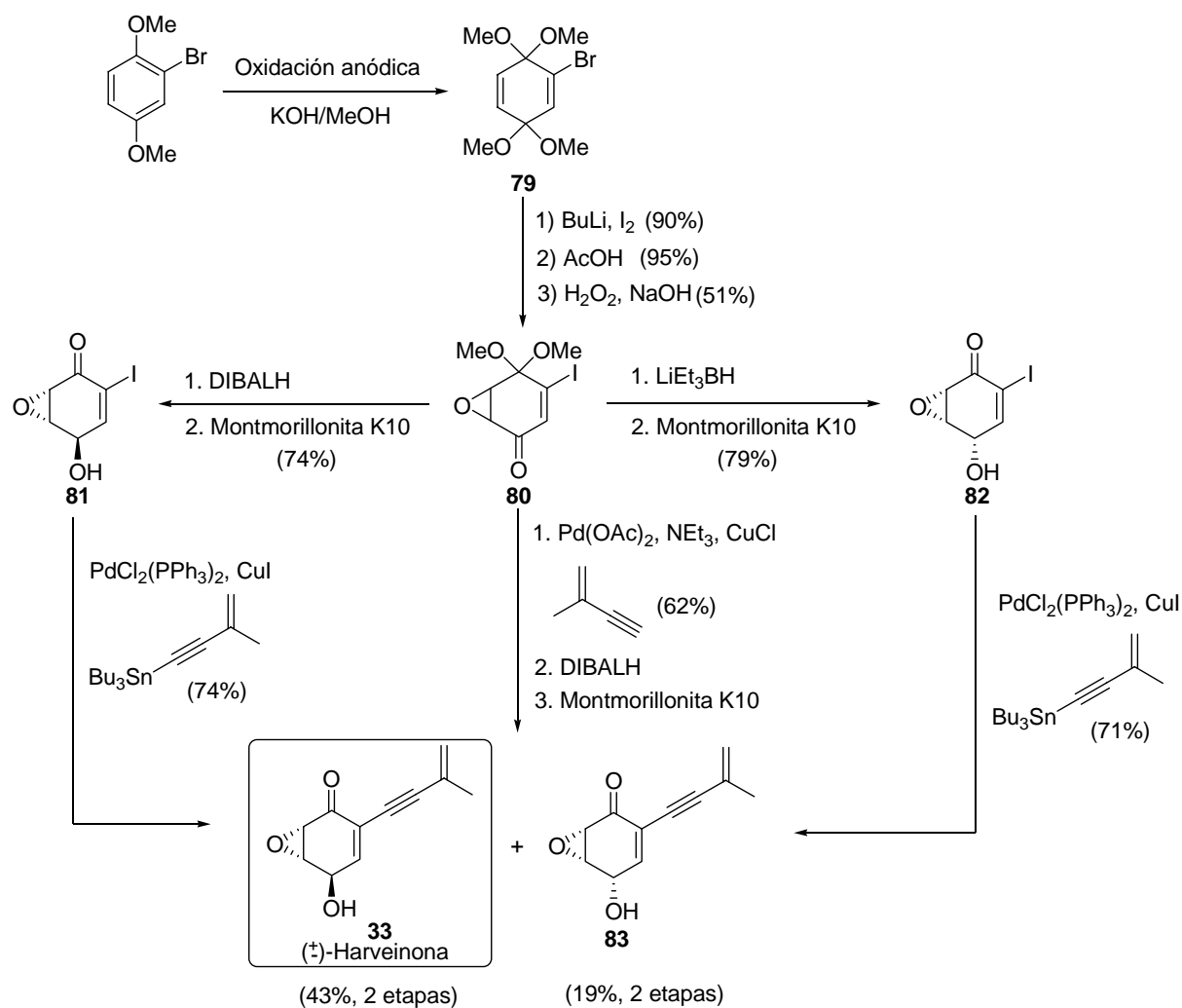
³¹⁸ H. Arimoto, T. Shimano, D. Uemura, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53(10), 3863-3866.



Esquema 24

La Harveinona racémica **33** fue sintetizada por Taylor y colaboradores en 1996³¹⁹ a partir del bisacetal de la bromo benzoquinona **79**, accesible a partir del 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno, por oxidación anódica. El intercambio Br-I sobre el bisacetal **79** originó el correspondiente ioduro. La hidrólisis del grupo acetal menos impedido y la epoxidación regioselectiva de uno de los dobles enlaces, condujo al intermedio **80**. A continuación, se introdujo el resto de enino en una reacción de acoplamiento catalizada por paladio. La reducción del grupo carbonilo con DIBALH seguida por la hidrólisis del grupo acetal usando Montmorillonita K-10 originó una mezcla de la Harveinona **33** y su epímero en el carbono 4 con un 43% y 19% de rendimiento, respectivamente. El rendimiento global de la Harveinona racémica **33** desde **79** fue 11.6% en 6 pasos de reacción (Esquema 10).

³¹⁹ A. E. Graham, D. McKerrecher, D. Huw Davies, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(41), 7445-7448.

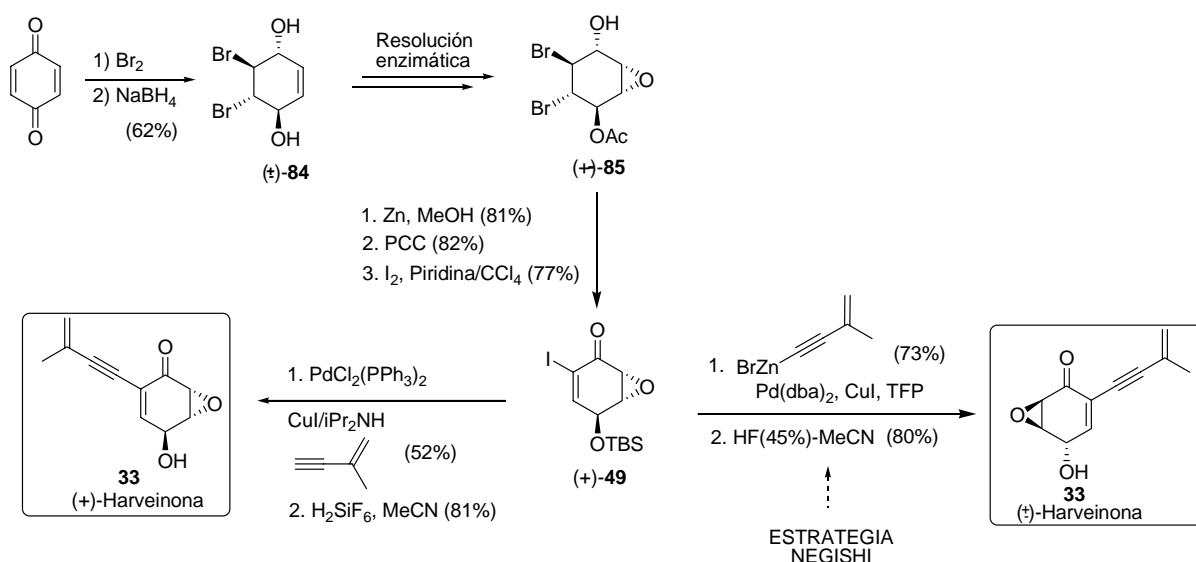


Esquema 25

Además de esta aproximación, los mismos autores describieron una alternativa basada en una reacción de acoplamiento sobre el esqueleto de yodociclohexeno **81** convenientemente funcionalizado. Así la reducción de la iodoenona **80** (DIBALH), condujo, después de la hidrólisis del acetal, al alcohol *trans* mayoritariamente. La reducción de **80** con LiEt₃BH dió la estereoselectividad opuesta, generándose el epímero **82**. La reacción de acoplamiento de Sonogashira entre **82** y el 2-metil-1-buten-3-ino bajo un rango de condiciones no dió el aducto deseado. Por esta razón, se probó la

modificación de la reacción de Stille del alquilestannano anteriormente descrita por Ogasawara.³²⁰ La reacción de acoplamiento catalizada por paladio y cobre de **81** con el alquínil estannano dió lugar a la Harveinona racémica **33** con un 74% de rendimiento. De manera similar, el epímero **82** condujo a la 4-*epi*-Harveinona **83** en un 71% de rendimiento. El rendimiento global, para esta ruta sintética fue 24% desde **79** en 6 pasos de reacción, para la Harveinona **33** y 24% para el diastereoisómero.

Johnson en 1997,³²¹ publicó la síntesis de los dos enantiómeros de la Harveinona utilizando como etapa clave la reacción de acoplamiento de Sonogashira de una 2-iodo-2-cicloalquenona con un acetileno terminal (Esquema 11). En este caso, el dibromuro **84**, obtenido a partir de la *p*-benzoquinona mediante un proceso de bromación, reducción y resolución enzimática del diol, se monoprotegió (TBDMSOTf, Et₃N) y se transformó en el epóxido **85** (CF₃CO₃H) antes de someterle a un tratamiento con Zn para acceder al alcohol alílico. La oxidación de dicho alcohol con PCC y posterior tratamiento con I₂/Piridina condujo a la iodoenona (+)-**49**. El acoplamiento de Sonogashira entre **49** y el 2-metil-1-buten-2-ino seguido de la desprotección del grupo TBDMS condujo a la (+)-Harveinona **33**. El rendimiento global de la síntesis fue un 22% desde **85**, con cinco pasos de reacción. Del mismo modo, la (-)-Harveinona fue sintetizada a partir de (-)-**86**.



Esquema 26

³²⁰ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **1998**, 47(1), 69-72.

³²¹ M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, 62(6), 1582-1583.

En el año 2000, Negishi,³²² describió la síntesis de la Harveinona racémica siguiendo la secuencia de reacciones descrita por Johnson³²³ para acceder al intermedio **49** (Esquema 11). La reacción de **49** con el bromuro de 3-metil-3-buten-1-inoil zinc en presencia de Pd(dba)₂ y TFP da lugar a la Harveinona protegida en un 73% de rendimiento. El rendimiento global desde la *p*-benzoquinona fue de un 2.4% en 11 pasos de reacción.

2.1.2. -Reacciones de adición conjugada sobre *p*-quinoles: antecedentes.

Los *p*-quinoles, estructuras que poseen un fragmento de 2,5-ciclohexadienona proquiral 4-hidroxi sustituido, habían sido utilizados como aceptores de Michael en los estudios llevados a cabo por Liotta³²⁴ y Swenton³²⁵ en la década de los ochenta. Liotta, había demostrado que la adición conjugada de reactivos organometálicos sobre el alcóxido de litio del *p*-quinol **86** se producía de forma estereoselectiva dando lugar, mayoritariamente, a los diastereosómeros resultantes de la adición 1,4 por la cara del sistema que soporta el heteroátomo.

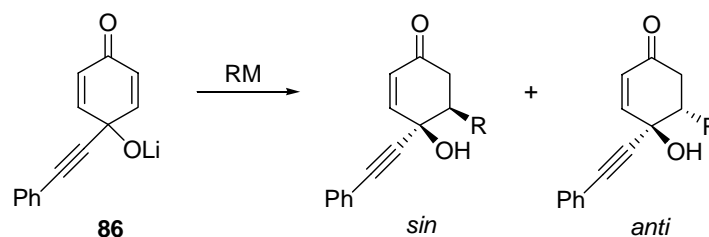


Tabla 1. Resultados de las adiciones de reactivos de Grignard y organocupratos sobre **86**

Entrada	RM	Aditivo	Rdto (%)	<i>sin/anti</i>
1	BuMgCl	DMPU	83	100:0
2	EtMgBr	DMPU	86	100:0
3	Li ₂ (Bu) ₂ CuCCN	-	85	7:93

³²² E. Negishi, Z. Tan, S. Y. Liou, B. Liao, *Tetrahedron* **2000**, 56(52), 10197-10207.

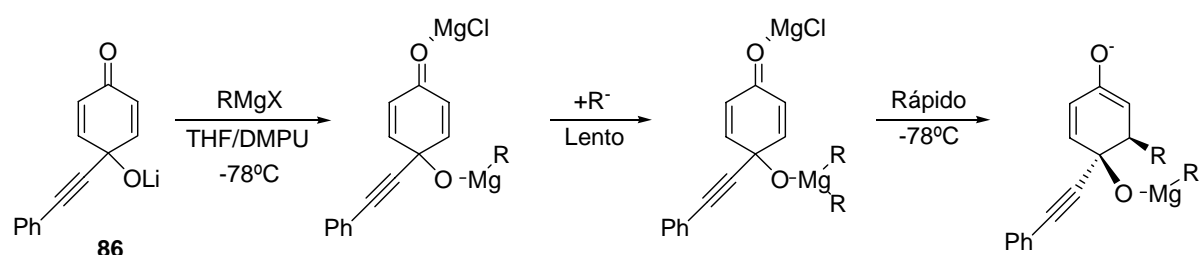
³²³ M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, 62(6), 1582-1583.

³²⁴ M. Solomon, C. L. Jaminson, M. McCormick, D. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(11), 3702-3704.

³²⁵ A. J. Stern, J. J. Rohde, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1989**, 54(18), 4413-4419.

La presencia de un grupo alquínico en la posición 4 del *p*-quinol **86** hace que la diferencia estérica entre las dos caras del sistema enónico sea mínima y por lo tanto, sólo los efectos electrónicos podrían ser responsables de la selectividad facial del proceso. Con dicho sustrato se obtienen los compuestos de adición 1,4 con total diastereoselectividad facial, mediante un mecanismo que se denominó *adición nucleófila asistida por un ligando (LANA)*,³²⁶ en donde el alcóxido juega un papel esencial, ya que en primer lugar se asocia al nucleófilo, que de forma intramolecular, ataca al centro electrófilo de la molécula, para originar mayoritariamente el producto de adición conjugada de estereoquímica *sin* con respecto al grupo hidroxilo.

En la reacción con compuestos organomagnésicos, se postula que el reactivo puede formar un complejo con el alcóxido del *p*-quinol y sólo el derivado de dialquilmagnesio es lo suficientemente reactivo como para transferir un grupo alquilo a -78°C .



Esquema 27

La selectividad observada en el proceso varía según sea la naturaleza del haluro del reactivo de Grignard. Aunque en principio, este fenómeno podría justificarse de diversas maneras, se postula que es un reflejo de la variación que dicho halogenuro produce en el equilibrio de Schlenk (Figura 28).

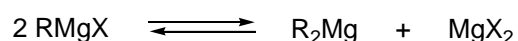


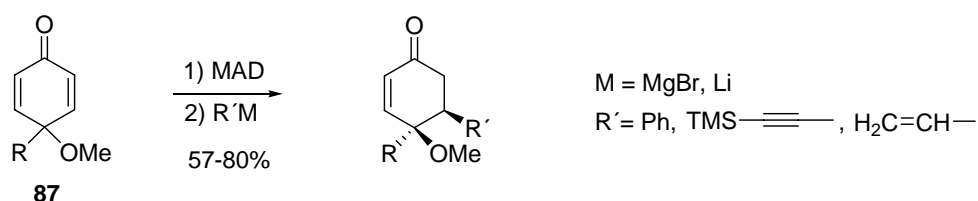
Figura 4

El empleo de organocupratos con los mismos *p*-quinoles, llevó a la obtención del producto de adición *anti* con respecto al grupo hidroxilo, verificándose así, que cuando se utilizan compuestos

³²⁶ K. A. Swiss, W. Hinkley, C. A. Maryanoff, D. C. Liotta, *Synthesis*, **1992**, (1-2), 127-131.

organometálicos en donde la esfera de coordinación del metal está completa, no se produce la asociación con el oxígeno hidroxílico y éste no puede dirigir el ataque.

Swenton³²⁷ estudió el comportamiento de los *p*-quinoles con el grupo hidroxilo protegido en forma de metil éter **87** (Esquema 13). Los resultados de las reacciones con los reactivos de Grignard y organolíticos demostraron que el grupo metoxilo dirigía la entrada del organometálico, dando lugar al producto de adición *sin*. Todas las reacciones de **87** se llevaron a cabo sobre el complejo previamente generado entre el *p*-quinol y el metil bis-(2,6-diterc-butill-4-metil)fenoxido de aluminio (MAD), reactivo muy voluminoso utilizado para complejar grupos carbonilo, dificultando las reacciones de adición 1,2 en favor de las conjugadas.

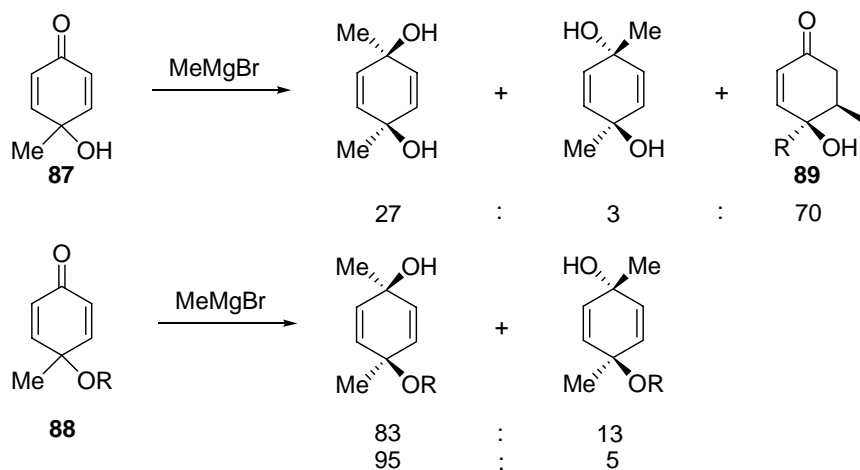


Esquema 28

Posteriormente, Wipf³²⁸ realizó un estudio sobre la adición nucleófila de reactivos organometálicos a ciclohexadienonas 4-hidroxi o 4-alcoxi-4-alkil sustituidos. En dicho estudio se puso de manifiesto que la adición de reactivos de Grignard y organolíticos sobre quinoles que no presenten el grupo hidroxilo libre **88**, se produce mayoritariamente sobre el carbono carbonílico, observándose la formación mayoritaria del producto de adición 1,2 resultante de la aproximación *anti* respecto al enlace C-O en la posición γ (Esquema 14).

³²⁷ A. J. Stern, J. J. Rohde, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*(18), 4413-4419.

³²⁸ P. Wipf, Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11678-11688.



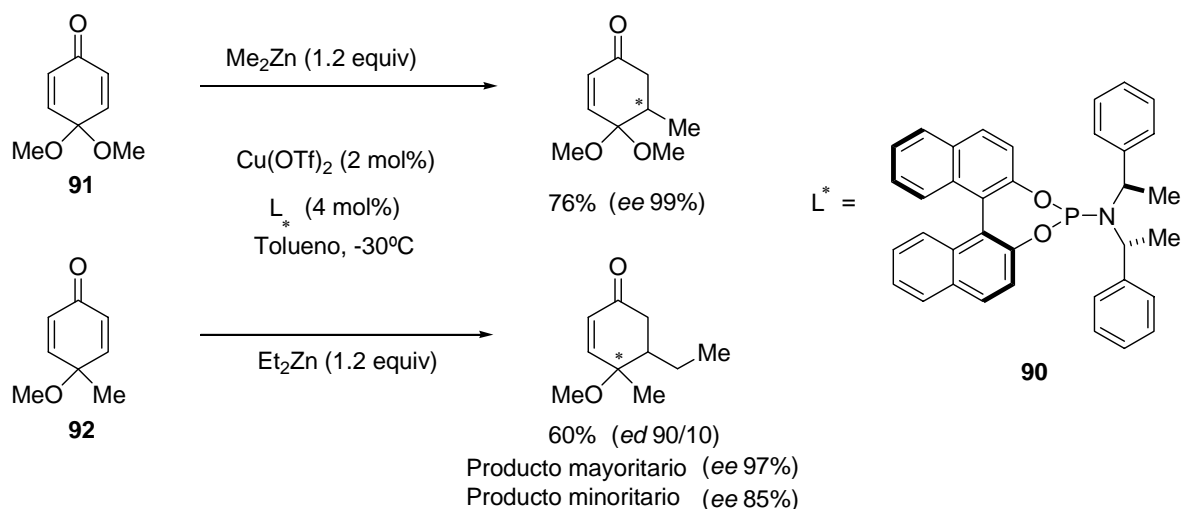
Esquema 29

Como era de esperar según los resultados de Liotta, cuando la adición se realizó sobre el quinol **87** que presenta el grupo hidroxilo libre, se obtuvo mayoritariamente el producto de adición conjugada **89**, como resultado de la adición *sin* dirigida por el alcóxido.

Aunque la estereoquímica de estos procesos estaba dirigida por el grupo hidroxilo, la presencia de dos dobles enlaces proquirales en el esqueleto de *p*-quinol, introducía una seria complicación a la hora de diseñar una versión enantioselectiva de estas reacciones.

La desimetrización de un sistema de ciclohexadienona proquiral ha sido eficientemente lograda por Feringa en las reacciones de adición conjugada de compuestos organozínicos catalizada por cobre, en presencia del fosoramidito enantiopuro **90**, como ligando quiral.³²⁹

³²⁹ R. Imbos, M. H. G. Brillman, M. Pineschi, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **1999**, *1*(4), 623-625.



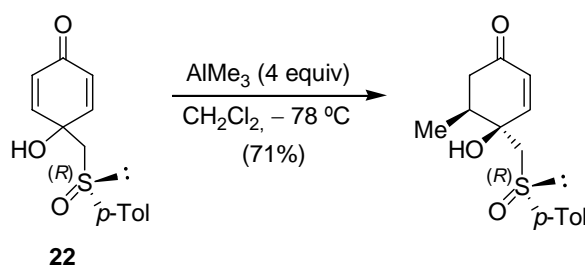
Esquema 30

Así, la adición de dimetil zinc al monoacetal dimetilíco de la *p*-benzoquinona **91** originó el producto de adición conjugada diastereo y enantioméricamente puro. Cuando la misma reacción se llevó a cabo sobre la 4-metil-4-metoxi 2,5-ciclohexadienona **92**, un derivado de *p*-quinol protegido, la reacción condujo a una mezcla 90:10 de diastereoisómeros, cada uno de ellos con una riqueza enantiomérica de 97 y 85 % respectivamente. En este trabajo, la configuración absoluta de los productos no se determinó, si bien, en el caso del compuesto que resulta de la reacción del derivado de quinol **92**, se estableció la disposición relativa *cis* del resto etilo que procede de la adición conjugada y el grupo alcoxilo del carbono contiguo.

Como se ha indicado anteriormente, en nuestro grupo de investigación se habían estudiado las reacciones de adición de la (*S*)*R*-4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22** con distintos compuestos organometálicos³³⁰ y se había establecido que el grupo hidroxilo situado sobre C-4 posee una excelente capacidad para dirigir la aproximación de compuestos organoaluminicos en procesos de adición conjugada. La formación exclusiva del diastereoisómero resultante de la adición conjugada por el doble enlace pro-*S* del *p*-quinol con aproximación del organoaluminico por la cara de la enona que contiene el grupo hidroxilo, tiene lugar de forma general con distintos compuestos organoaluminicos. En el ejemplo recogido en el Esquema 16, se indica el resultado obtenido con

³³⁰ a) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(20), 6758-6759. b) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(11), 3687-3693.

AlMe₃, como ejemplo representativo. Este trabajo corresponde al antecedente más inmediato de nuestro trabajo.



Esquema 31

2.1.4. -Equivalentes sintéticos quirales de cetonas y aldehídos

Los procedimientos más habituales para transformar un grupo carbonilo en una especie ópticamente pura, se basan en la formación de iminas, enaminas e hidrazonas derivados de aminas e hidracinas enantiopuras y en la formación de acetales a partir de alcoholes quirales, que tras realizar la oportuna modificación sintética son fácilmente hidrolizados para recuperar el grupo carbonilo.

Los métodos que se revisan a continuación han sido aplicados a muy distintos tipos de compuestos que contienen el grupo carbonilo. Los ejemplos ilustrativos de las distintas metodologías que se comentan, se centran en derivados de cetonas cíclicas que entroncan directamente con el objeto de nuestro trabajo.

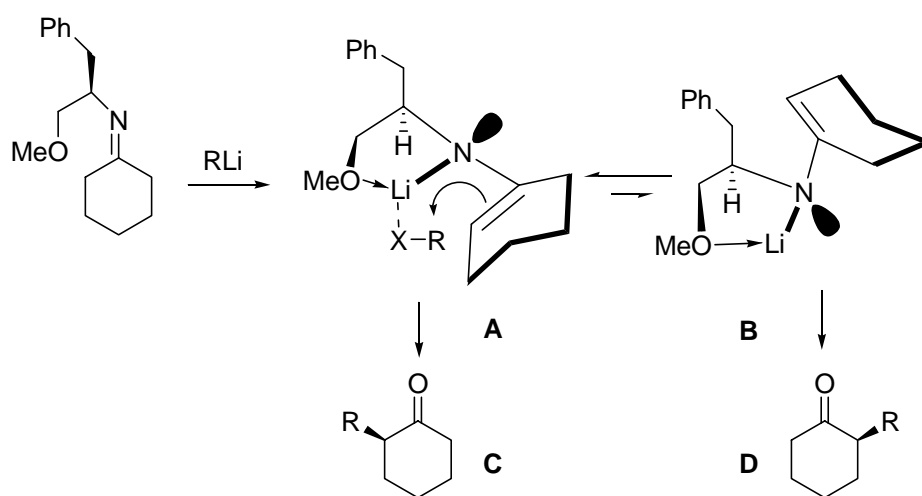
2.1.4.1. Iminas y enaminas quirales

Las iminas quirales han sido muy utilizadas en la síntesis de ciclohexanonas enantiopuras. El primer ejemplo descrito en la bibliografía en que una imina quiral permitió la α -alquilación enantioselectiva de una ciclohexanona se debe a Horeau,³³¹ que sentó las bases del uso de azaenolatos quirales para derivatizar las cetonas. Meyers³³² y Whitesell³³³ desarrollaron posteriormente unas

³³¹ D. Mea-Jacheet, A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4571-4573.

³³² a) A. I. Meyers, D. R. Williams, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98(10), 3032-3033. b) A. I. Meyers, D. R. Williams, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(16), 3245-3247. c) A. I. Meyers, D. R. Williams, G. W. Erickson, S. White,

iminas quirales derivadas de aminas que presentan un centro básico adicional en su estructura con el que el átomo metálico de la base empleada para generar el azaenolato intermedio, puede coordinarse. El uso del (*R*)-2-amino-3-fenil-1-metoxipropano indicado en el Esquema 17 para la formación de la imina de la ciclohexanona, permitió la formación de un azaenolato en el que la coordinación adicional del litio al grupo metoxilo da lugar a una nueva estructura cíclica en la que las dos caras del azaenolato se encuentran diferenciadas. Debido a las interacciones estéricas que aparecen entre el resto de ciclohexeno y el grupo fenilo, la conformación B del azaenolato se encuentra desfavorecida, existiendo mayoritariamente la metaloenamina de conformación A. Además, la entrada del electrófilo sobre esta especie intermedia, se encuentra asistida mediante la coordinación del mismo con el átomo de litio que favorece su aproximación por la cara del sistema estéricamente menos impedida. Este ataque conduce a la formación de la α -alquil ciclohexanona C como producto mayoritario.



Esquema 32

Recientemente, Nakamura ha utilizado azaenolatos de zinc³³⁴ derivados de iminas quirales, para llevar a cabo reacciones con alquenos como electrófilos, en lugar de los haluros de alquilo empleados tradicionalmente en las reacciones de alquilación.

Los trabajos pioneros de Denmark,³³⁵ Jacobsen,³³⁶ List³³⁷ y MacMillan³³⁸ han conducido a un auge espectacular del uso de la organocatálisis.³³⁹ La formación *in situ* de iminas y/o enaminas intermedias enantiopuras a partir de compuestos carbonílicos es una de las estrategias más estudiadas en los últimos años. El aminoácido prolina y algunos derivados modificados, se encuentran entre los sistemas catalíticos más utilizados. Un ejemplo pionero en la utilidad de la prolina en organocatálisis corresponde a la síntesis de la dicetona **93**, descrita en 1971 y utilizada a escala industrial.³⁴⁰ La transformación de la tricetona **94** en la enona bicíclica **93** tiene lugar en un proceso de anelación de Robinson, mediante la formación inicial del aldol **95** que se produce de forma enantioselectiva en presencia de la L-prolina. El aminoácido interviene mediante la formación de la enamina **96**, cuya adición sobre uno de los grupos carbonilo de la ciclopentadiona se produce a través del modelo estereoquímico indicado³⁴¹ gracias a la presencia del grupo ácido carboxílico que fija mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular, la conformación reactiva y la selectividad π -facial en la aproximación intramolecular entre electrófilo y nucleófilo

³³⁴ a) M. Nakamura, T. Hatakeyama, K. Hara, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(21), 6362-6363.

³³⁵ a) S. E. Denmark, *Nature*, **2006**, 443(7107), 40-41; b) S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, 71(4), 1523-1536.

³³⁶ a) H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(22), 7170-7171; b) M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45(38), 6366-6370.

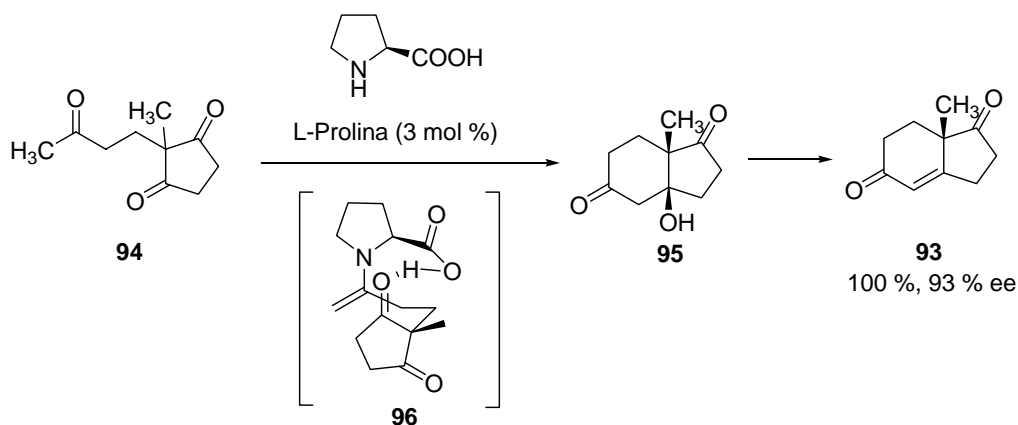
³³⁷ a) B. List, J. W. Yang, *Science*, **2006**, 313(5793), 1584-1586; b) S. C. Pan, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46(4), 612-614.

³³⁸ a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science*, **2004**, 305(5691), 1752-1755; b) J. B. Tuttle, S. G. Ouellet, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(39), 12662-12663.

³³⁹ "Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in Asymmetric Synthesis", A. Berkessel, H. Gröger. Ed.: Wiley-VCH Weinheim, 2005

³⁴⁰ a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, patente DE 2102623, 1971; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39(12), 1612-1615 y 1615-1621.

³⁴¹ C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H. Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37(8), 558-569.



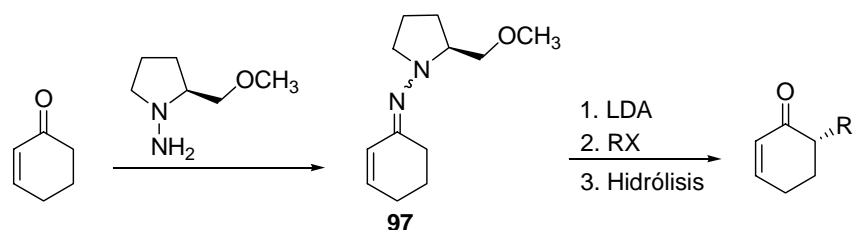
Esquema 33

2.1.4.2. Hidrazonas quirales

La transformación de una cetona en la correspondiente hidrazona con hidracinas quirales, ha conducido a excelentes resultados en cuanto a la introducción de un electrófilo en el carbono contiguo al grupo carbonilo con la configuración deseada se refiere. Esta metodología, fundamentalmente desarrollada por Enders,⁸ implica la desprotonación de una hidrazona como **97** con una base, captura del anión generado por un electrófilo y posterior hidrólisis o hidrogenolisis³⁴² de la hidrazona, obteniéndose las correspondientes ciclohexenonas ópticamente puras (Esquema 19).

⁸ a) D. Enders, *Asymmetric Synthesis*, vol 3; Ed. J. D. Morrison; Academic Press, Inc.: London, 1983; p. 275-335. b) D. Enders, M. Klatt, en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Ed. L. A. Paquette; Wiley & Sons: New York, 1995; p. 3368-3370. c) D. Enders, en *Stereoselective Synthesis*; Eds. E. Ottow, K. Schöllkopf, B.-G. Schulz; Springer, Berlin, 1994; p. 63-90; d) D. Enders, D. Kownatka, T. Hundertmark, O. F. Prokopenko, J. Runsink, *Synthesis* **1997**, (6), 649-652; e) A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, 58(12), 2253-2329.

³⁴² D. Enders, L. Wortmann, R. Peters, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33(3), 157-169.



Esquema 34

Las hidrazonas que mejores resultados han proporcionado han sido descritas también por Enders y corresponden a las que se obtienen a partir de (*R*) y (*S*)-(*N*-amino-2-metoximetil pirrolidina) (SAMP y RAMP). Estas hidrazonas enantiómeras son accesibles a partir de los dos enantiómeros del aminoácido prolina. (Figura 3).

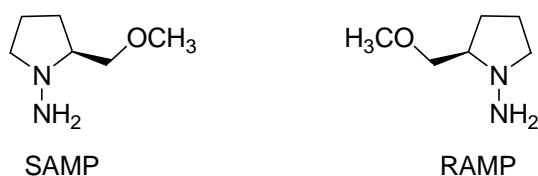


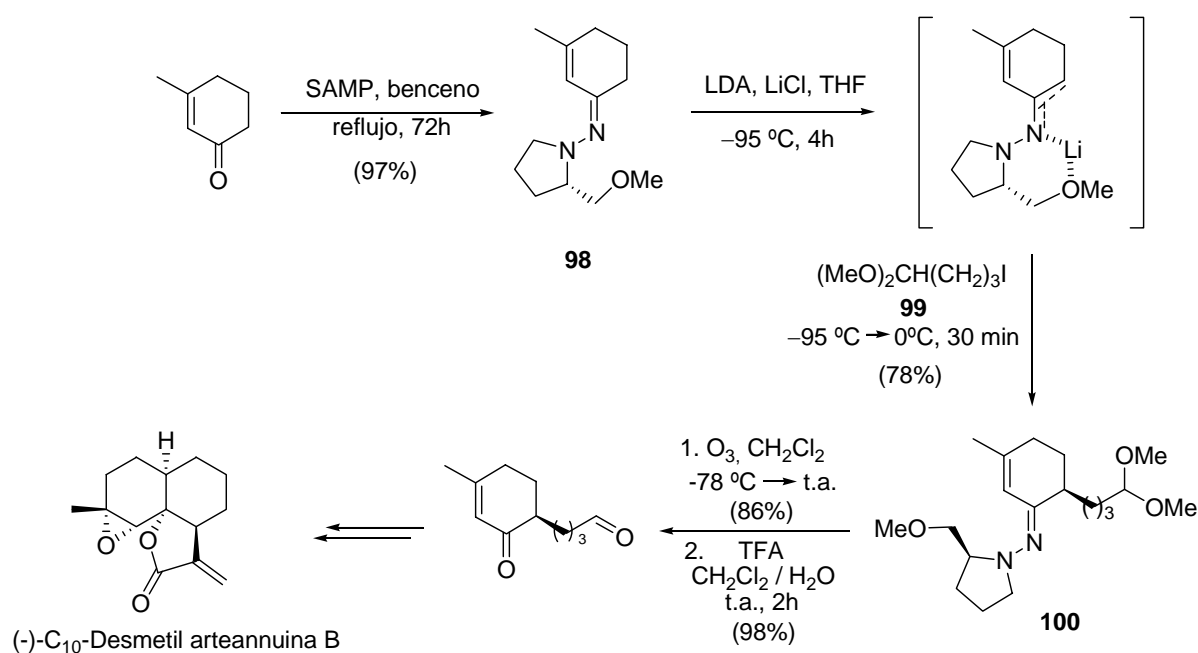
Figura 5

La elevada estereoselectividad que se obtiene con estas hidrazinas se debe también a la existencia del sustituyente metoxilo en la posición α respecto a la hidracina, que facilita la formación de un aza-enolato doblemente asociado. Esta asociación fija la conformación del azaenolato permitiendo una diferenciación efectiva de las caras diastereotópicas del sistema.

Un ejemplo de aplicación de esta metodología ha sido desarrollado por Little,³⁴³ quien utilizó la hidrazona quiral **98** en la síntesis de la (-)-C₁₀-desmetil arteannuina B. En primer lugar, se preparó la hidrazona derivada de SAMP y de la 3-metil-2-ciclohexenona. El anión generado por tratamiento con LDA a partir de la hidrazona **98**, presenta la estructura indicada en el Esquema 20. El ataque del

³⁴³ M. Schwaebe, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*(10), 3240-3244.

yoduro **99** se produce por la cara superior, estéricamente menos impedida, dando lugar a la hidrazona **100**.



La ruptura oxidativa del doble enlace carbono-nitrógeno permite recuperar posteriormente el auxiliar quiral. La hidrólisis del grupo acetal de **34**, condujo a la ciclohexenona quiral enantiopura **35**, intermedio clave en la síntesis de la (-)-C₁₀-Desmetil arteannuina B (Esquema 20).

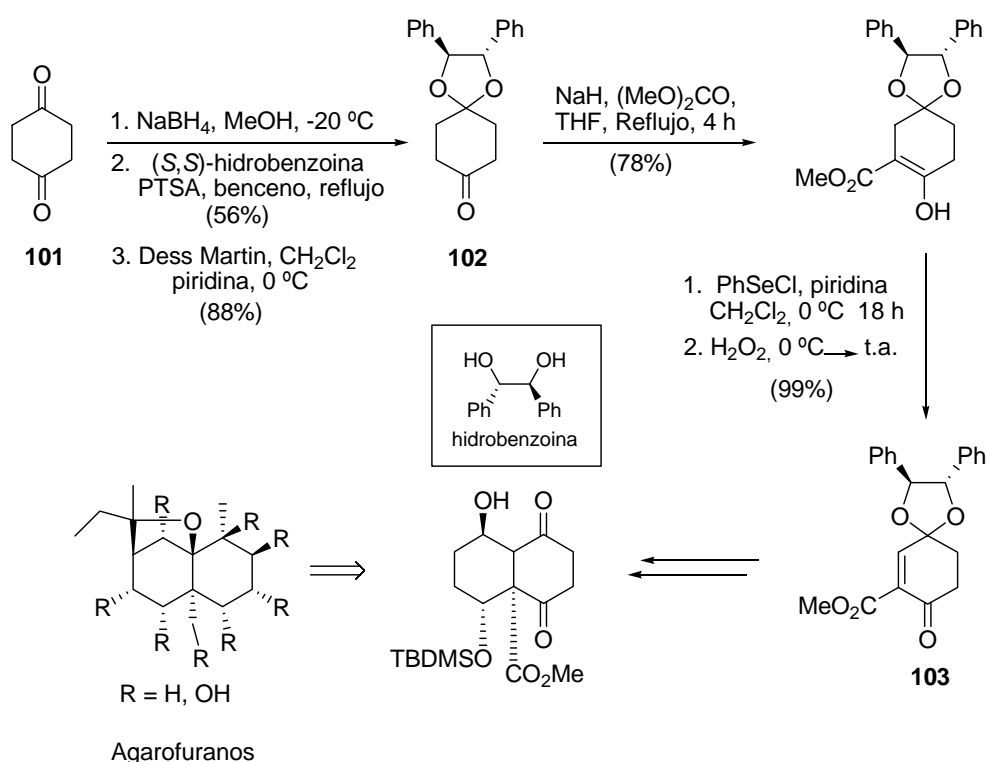
2.1.4.3. -Acetales quirales

La formación de acetales quirales³⁴⁴ a partir de compuestos carbonílicos y alcoholes quirales, también ha sido aplicada en la funcionalización asimétrica de los primeros. El diol más utilizado con

³⁴⁴ a) A. Alexakis, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1(8), 477-511. b) B. C. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, 92(5), 771-806; c) D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, 104(3), 1383-1429.

este fin es la hidrobenzoína,³⁴⁵ que ha permitido obtener diversos sustratos de partida utilizados en síntesis de productos naturales.³⁴⁶

En este sentido, Ducrot ha utilizado la (*S,S*)-hidrobenzoína en la síntesis asimétrica de valiosos intermedios en la síntesis de agarofuranos. La formación del acetal a partir de la 4-hidroxicetona, obtenida por reducción parcial de la 1,4-ciclohexanodiona **101** y posterior oxidación del hidroxilo con el reactivo de Dess-Martín, condujo a la correspondiente ciclohexanodiona monoprottegida quiral **102**. Tras una reacción de condensación con carbonato de dimetilo y posteriores modificaciones del estado de oxidación del sustrato, se obtuvo la ciclohexenona quiral **102**, que ha sido utilizada en la preparación de distintos intermedios en la síntesis de agarofuranos (Esquema 21).

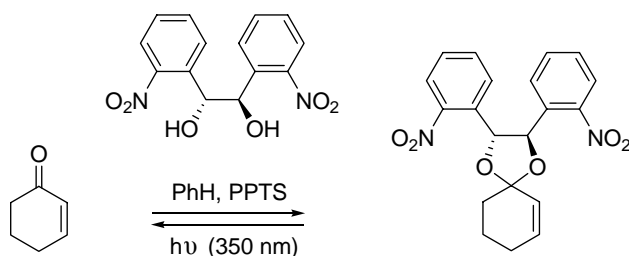


Esquema 36

³⁴⁵ a) Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, 59(26), 8302-8303; b) J. Seyden-Penne en *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; Wiley: New York, 1995.

³⁴⁶ a) J. P. Konopelski, H. Deng, K. Schiemann, J. M. Keane, M. Olmstead, *Synlett* **1998**, (10), 1105-1107; b) H. Fujioka, N. Kotoku, Y. Sawama, Y. Nagatomi, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(27), 4825-4828; c) F.-D. Boyer, T. Prangé, P.-H. Ducrot, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14(9), 1153-1159.

Recientemente, Bochet ha desarrollado un grupo protector quiral de aldehídos y cetonas derivado de un diol, que puede ser eliminado por acción de la luz.³⁴⁷ Este grupo protector es estable en diversas condiciones de reacción ácidas, básicas, oxidantes y reductoras (Esquema 22), mientras que se elimina con facilidad en presencia de luz.



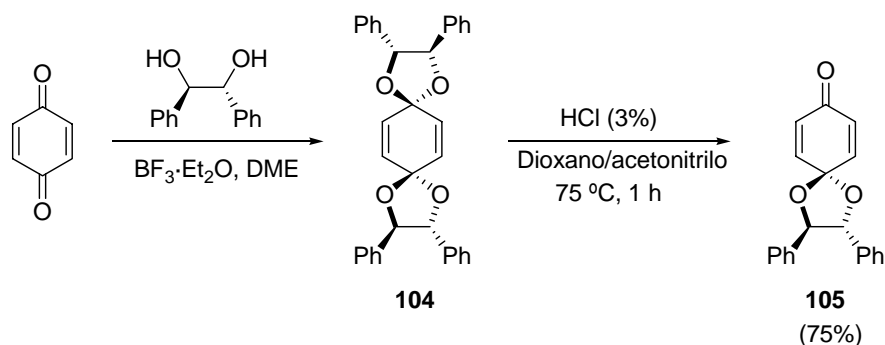
Esquema 37

El uso de acetales quirales derivados de *p*-benzoquinona, como equivalentes sintéticos de quinona quiral, también es conocido. De March, Figueredo y Font han descrito la formación de este tipo de acetales de la benzoquinona,³⁴⁸ y su aplicación a la obtención de ambos enantiómeros de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona.³⁴⁹ El acetal de partida se obtuvo a partir de la *p*-benzoquinona y el (2*R*,3*R*)-difeníl etilenglicol en DME. El bisacetal resultante **104** se somete a una hidrólisis ácida controlada para dar lugar al monoacetal de la *p*-benzoquinona **105** (Esquema 23).

³⁴⁷ A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(3), 1138-1141.

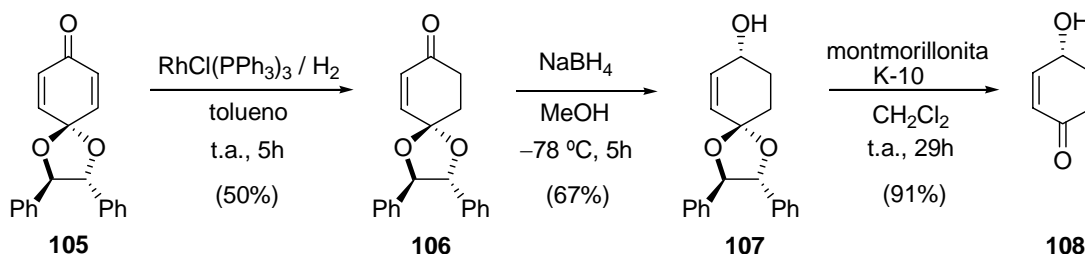
³⁴⁸ a) P. De March, M. Escoda, M. Figueredo, J. Font, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(12), 3895-3897; b) P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Rodríguez, *Tetrahedron* **2000**, 56(22), 3603-3609; c) F. Busqué, P. De March, M. Figueredo, J. Font, S. Rodríguez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12(22), 3077-3080.

³⁴⁹ P. de March, M. Escoda, M. Figueredo, J. Font, E. García-García, S. Rodríguez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11(22), 4473-4483



Esquema 38

La reducción selectiva de uno de los dobles enlaces del acetal de la benzoquinona **105** empleando el catalizador de Wilkinson, condujo a la ciclohexenona **106**, cuya reducción con NaBH_4 , generó como producto mayoritario el alcohol **107**. La desprotección del grupo carbonilo presente en **107**, se llevó a cabo empleando montmorillonita K-10, para obtener la (*R*)-4-hidroxi-2-ciclohexenona **108** (Esquema 24).

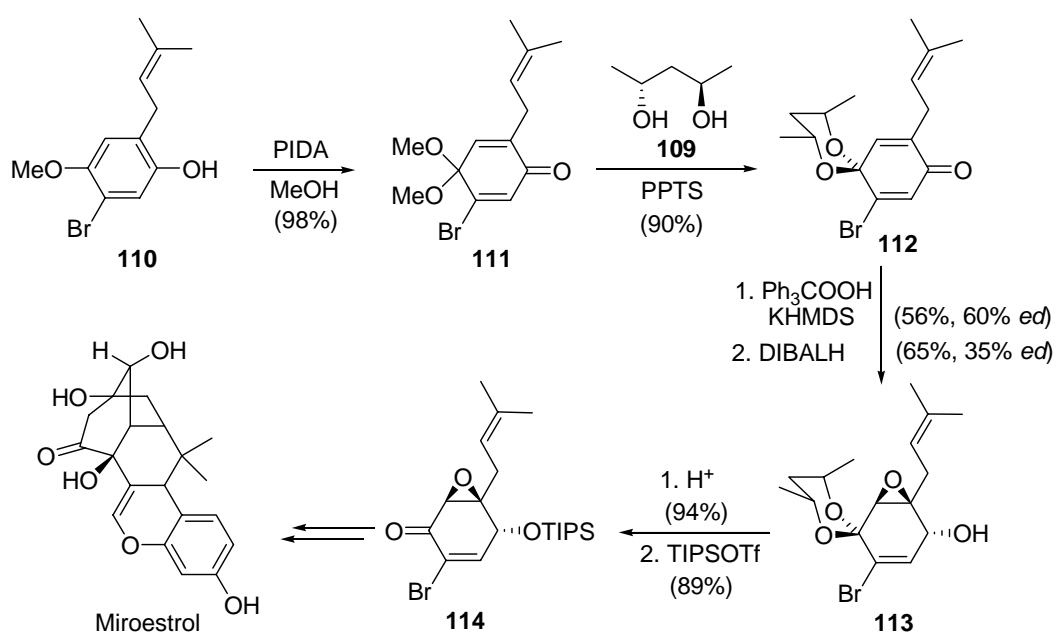


Esquema 39

También se han utilizado con éxito otros acetales enantiopuros derivados del (*2R,4R*)-pentanodiol **109** descrito por Corey y empleado en la síntesis del miroestrol.³⁵⁰ En este caso, el sustrato de partida corresponde al bromofenol **110** cuya oxidación con PIDA en presencia de metanol condujo a la ciclohexadienona **111**. La transacetalización con el diol **109** permitió obtener el acetal cíclico enantiopuro **112**. La epoxidación con el hidroperóxido de tritilo en medio básico y posterior reducción con DIBALH generó el epoxialcohol **113**. Seguidamente, se eliminó el acetal en medio ácido y se

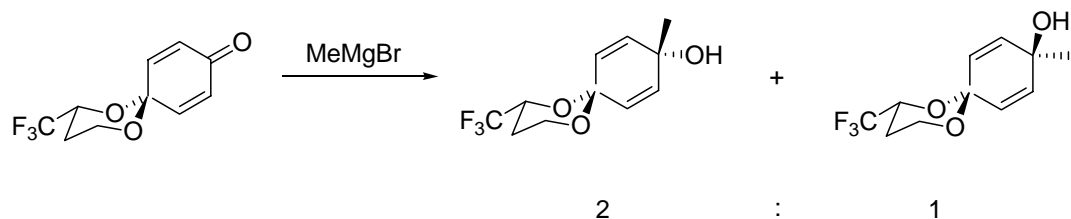
³⁵⁰ E. J. Corey, L. I. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(20), 9327-9328.

protegió el grupo hidroxilo como TIPS dando lugar a la ciclohexenona quiral **114** que, tras posteriores modificaciones sintéticas, se pudo transformar en el miroestrol (Esquema 25).



Esquema 40

Wipf también ha utilizado este tipo de acetales en el estudio de las reacciones de adición de magnesianos sobre ciclohexadienonas quirales.³⁵¹ En este caso, la adición 1,2 transcurre con una baja distereoselectividad debida a la distancia existente entre el auxiliar quiral y el grupo carbonilo (Esquema 26).



Esquema 41. Adiciones de magnesianos a ciclohexadienonas enantiopuras.

³⁵¹ P. Wipf, J. K. Jung, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36(7), 764-767.

2.1.3.4. -Agentes de resolución

La transformación de una cetona o aldehído en un grupo quiral protegido también se ha empleado en la resolución de este tipo de compuestos.³⁵² Algunos de los agentes de resolución más utilizados se encuentran indicados en la Figura 4. De nuevo los dioles quirales, como el (+)-tartrato de dietilo,³⁵³ han permitido la formación de acetales diastereoisómeros que, después de separados, han conducido a la recuperación de cada uno de los enantiómeros del compuesto carbonílico inicial. La formación de iminas, a partir de la (+)-anfetamina³⁵⁴ y de hidrazonas como la (*S*)-1-amino-2-(*terc*-butil difenil sililoxi)metil-pirrolidina [(-)SASP],³⁵⁵ también ha sido utilizada en la resolución de racémicos.

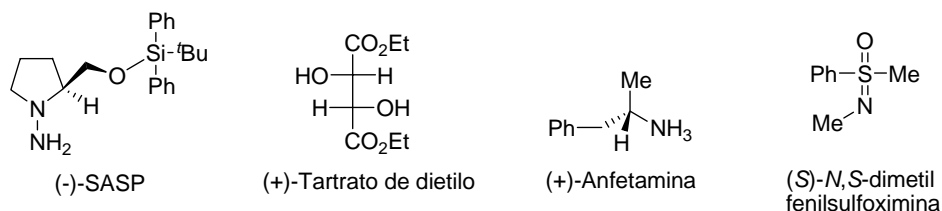


Figura 6

Por otra parte, Johnson,³⁵⁶ ha descrito el empleo de sulfoximas enantiopuras en la resolución de cetonas racémicas. Así, la adición del anión de litio derivado de una sulfoximina enantioméricamente pura a una cetona, generó los correspondientes alcoholes diastereoisómeros que tras su separación, permiten la obtención de las cetonas quirales enantiómeras con buenos rendimientos, después de la recuperación del grupo carbonilo mediante termólisis.

³⁵² E. L. Eliel, S. H. Wilen en *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1994, págs 340-343.

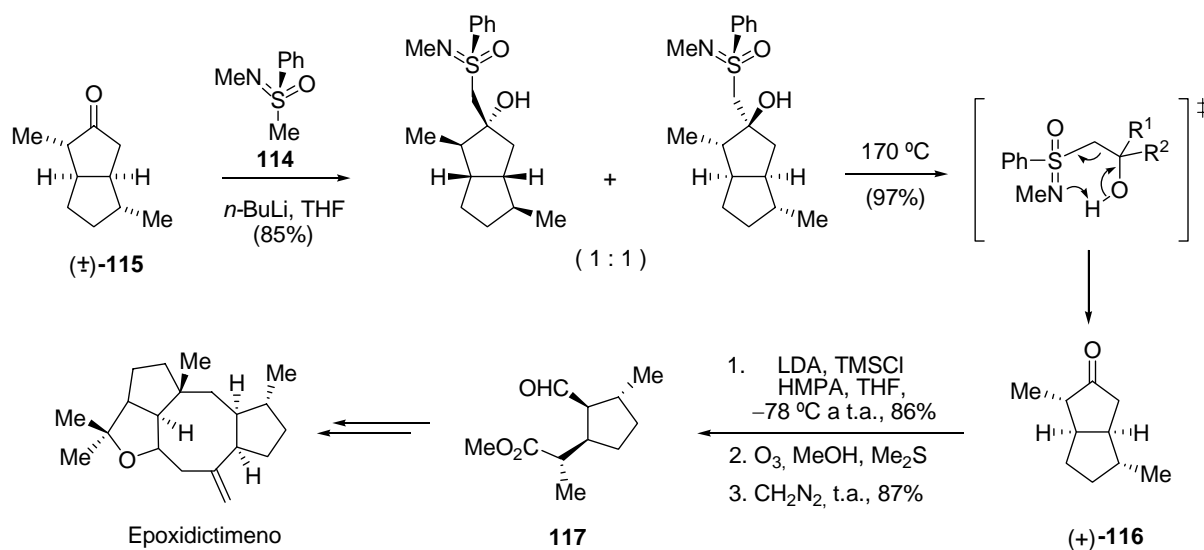
³⁵³ R. K. Hill, G. H. Morton, J. R. Peterson, J. A. Walsh, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1985**, 50(26), 5528-5533.

³⁵⁴ Z. D. Kai, S. Y. Kang, M. J. Ke, Z. Jin, H. Liang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, (3), 168-169.

³⁵⁵ D. Enders, W. Mies, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, (18), 1221-1223.

³⁵⁶ a) C. R. Johnson, J. R. Zeller, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(14), 4021-4023; b) C. R. Johnson, M. R. Barbachyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(15), 4290-4291; c) C. R. Johnson, J. R. Zeller, *Tetrahedron* **1984**, 40(8), 1225-1233.

Este agente de resolución ha sido empleado en varias síntesis totales³⁵⁷ entre ellas la del (+)-Epoxidictimeno llevada a cabo por Paquette.³⁵⁸ La sulfoximina **114** es el agente empleado para resolver la cetona **115**, mediante la adición del anión de litio derivado de la metilsulfoximina **114** al grupo carbonilo. Los dos carbinolos diastereoisómeros resultantes se generan en proporción 1:1. La separación cromatográfica de los mismos, seguida de la termólisis (170 °C) condujo a la cetona **116** ópticamente pura (Esquema 27).



Esquema 42

Sobre la cetona así resuelta, se generó el silil enol éter menos sustituido de forma regioselectiva. Después de la ozonólisis de este intermedio y esterificación con diazometano, se obtuvo el éster enantiopuro **117**, que es un intermedio clave en la síntesis del (+)-Epoxidictimeno.

El uso de las sulfoximinas, sustratos que se obtienen a partir de los correspondientes sulfóxidos enantioméricamente puros, en la resolución de cetonas racémicas, corresponde al antecedente más cercano a nuestro trabajo, en el que el grupo β-hidroxi sulfinilo presente en el *p*-quinol-[(*p*-tolilsulfinil)metil] sustituido se puede considerar como un protector quiral del grupo carbonilo.

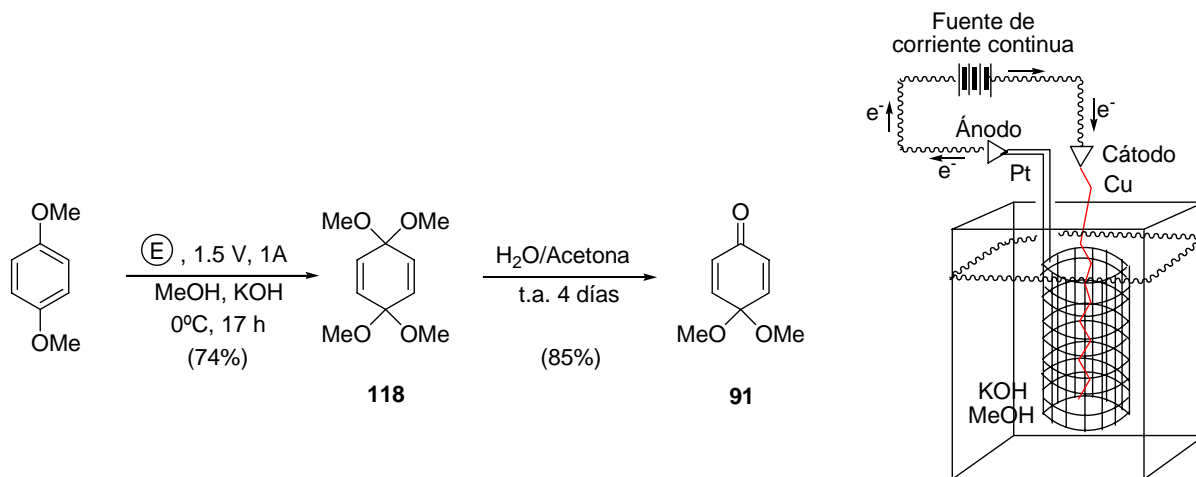
³⁵⁷ A. B. Smith III, E. G. Nolen Jr, R. Shirai, F. R. Blasé, M. Ohta, N. Chida, R. A. Hartz, D. M. Fitch, W. M. Clark, P. A. Sprengeler, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(24), 7837-7848.

³⁵⁸ L. A. Paquette, L.-Q. Sun, D. Friedrich, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119(36), 8438-8450.

2.2- Discusión de resultados

2.2.1-Síntesis de [(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinoles

El método para acceder a la (*SR*)-4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22**,³⁵⁹ descrito con anterioridad en nuestro grupo de investigación, utiliza como sustrato de partida el monoacetal de la *p*-benzoquinona **91**. La síntesis de este compuesto se llevó a cabo a partir del 1,4-dimetoxibenceno en dos etapas. En primer lugar, se ha de obtener el bisacetal metílico de la *p*-benzoquinona **118** mediante oxidación electroquímica,³⁶⁰ en una disolución de metanol empleando KOH como electrolito con una fuente de corriente continua. La oxidación anódica se llevó a cabo en una cubeta electroquímica sencilla con un ánodo de platino cilíndrico y un cátodo de cobre, que se sitúa en el eje interior del cilindro (Esquema 1), obteniéndose el 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadieno **118** con un rendimiento del 74%.



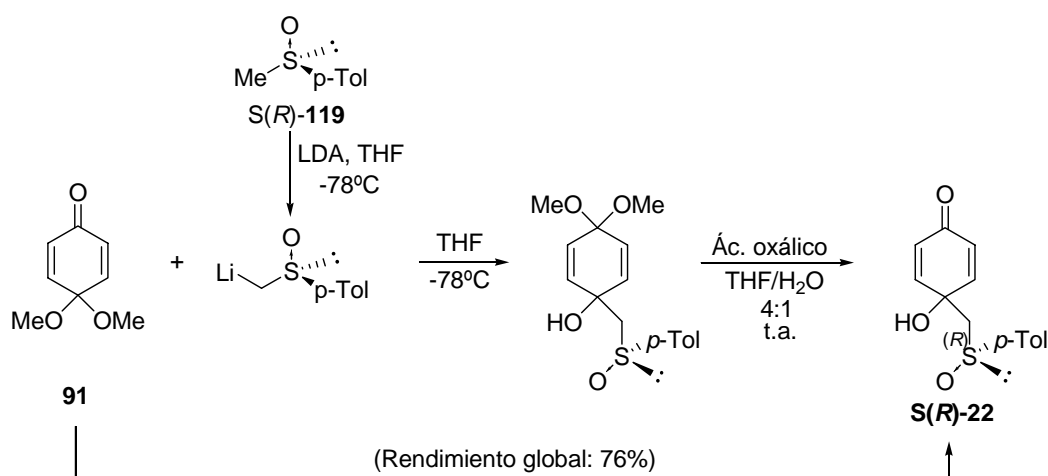
Esquema 43

³⁵⁹ a) M. C. Carreño, M. Pérea-González, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(27), 4893-4896; b) M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(20), 6758-6759; c) M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(11), 3687-3693.

³⁶⁰ a) D. R. Henton, R. L. McCreery, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(3), 369-378; b) D. R. Henton, K. Anderson, M. J. Manning, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(17), 3422-3433.

La posterior hidrólisis³⁶¹ del bisacetal metílico **118** obtenido ha de llevarse a cabo en condiciones muy suaves ya que el monoacetal **91** tiene una enorme tendencia a sufrir la hidrólisis del segundo monoacetal para generar la *p*-benzoquinona. Según se indica en el Esquema 1, la agitación de una disolución del bisacetal **118** en acetona acuosa y a temperatura ambiente, proporcionó el monoacetal metílico de la *p*-benzoquinona **91** con un 85% de rendimiento.

El *p*-quinol **22** se pudo sintetizar a partir del monoacetal **91** siguiendo la secuencia de reacciones indicada en el Esquema 2. La reacción del α -litiosulfinil carbanión derivado del (*R*)-metil-*p*-tolilsulfoxido **119**,³⁶² que se generó por tratamiento con LDA, condujo al producto de adición sobre el grupo carbonilo de **91**. La hidrólisis del grupo acetal de este compuesto intermedio con una disolución de ácido oxálico (5% molar) condujo a la *S*(*R*)-4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22** de configuración absoluta *R* en el sulfóxido, con un 76% de rendimiento global para las dos etapas de síntesis a partir del monoacetal **91**.



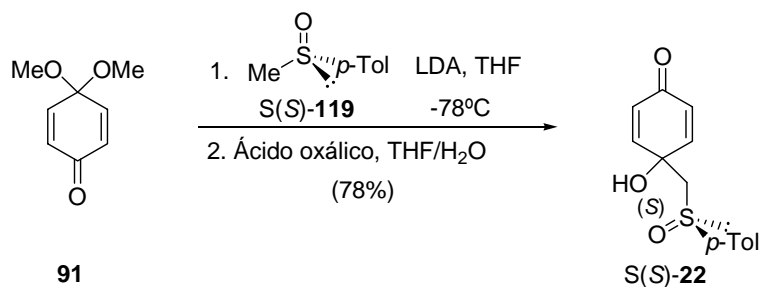
Esquema 44

La *S*(*S*)-4-Hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22**, se pudo sintetizar de forma similar por reacción del anión de litio derivado de *S*(*S*)-metil-*p*-tolil sulfóxido **119** con el monoacetal

³⁶¹ G. L. Buchanan, R. A. Rápale, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 373-375.

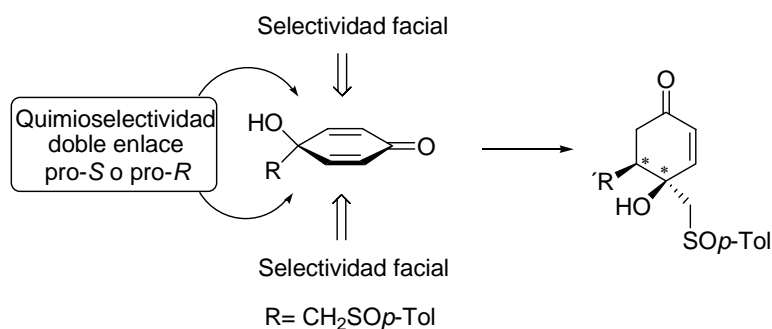
³⁶² G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173-177.

de dimetilo de la *p*-benzoquinona **91**,³⁶³ seguido por hidrólisis del intermedio acetal con ácido oxálico con un 78% de rendimiento global, respectivamente.



Esquema 45

Como se ha indicado anteriormente, la capacidad del fragmento de ciclohexedienona para actuar como aceptor en reacciones de adición conjugada había sido evaluada frente a distintos tipos de reactivos organometálicos.³⁶⁴ El estudio llevado a cabo sobre el compuesto **22**, había permitido establecer que los compuestos organoaluminicos resultaban los más adecuados para conseguir la transferencia de un grupo alquilo a una de las posiciones conjugadas del sistema de forma altamente quimio y estereoselectiva. La presencia de un fragmento de ciclohexadienona proquiral en un *p*-quinol como **22** determina que se puedan formar hasta cuatro diastereoisómeros en esta reacción, resultantes del ataque sobre las dos posiciones conjugadas diastereotópicas y por cada una de las caras de la enona.

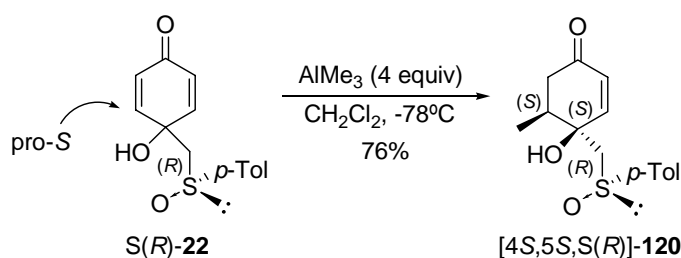


³⁶³ a) B. Belleau, N. L. Weinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85(16), 2525-2526; b) B. Belleau, N. L. Weinberg, *Tetrahedron* **1973**, 29(2), 279-285; c) G. L. Buchanan, R. A. Raphael, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 373-375.

³⁶⁴ a) M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(20), 6758-6759; b) M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(11), 3687-3693.

Esquema 46

La reacción del *p*-quinol **22** con un exceso de AlMe₃ transcurrió de forma altamente quimio y estereoselectiva dando lugar a un único producto de adición 1,4 de los cuatro posibles. Las condiciones en las que se ha de llevar a cabo la reacción son muy críticas y suponen la adición de una disolución del *p*-quinol **22** en CH₂Cl₂ sobre una disolución de AlMe₃ (4 equiv.) en CH₂Cl₂ a -78°C. De esta forma, se logró la formación de un único diastereoisómero **120** con un 76% de rendimiento aislado (Esquema 5).



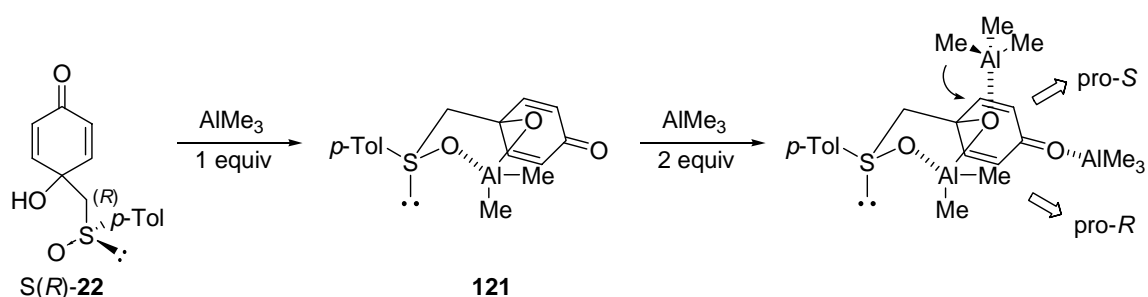
Esquema 47

La reacción transcurre en ausencia de catalizador, con una diastereoselectividad π -facial total por la cara que contiene el grupo hidroxilo, generándose dos nuevos centros estereogénicos de configuración absoluta (4*S*,5*S*) que resultan al adicionarse el AlMe₃ exclusivamente por el doble enlace pro-*S* de la ciclohexadienona **22**.

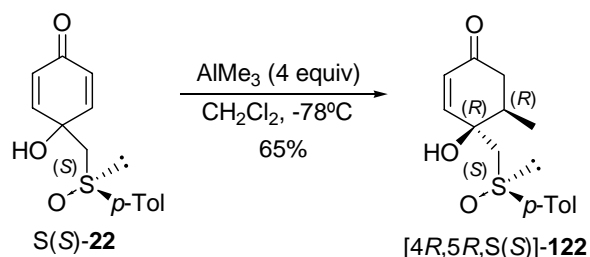
El estudio llevado a cabo permitió proponer una explicación mecanística para la alta quimio y diastereoselectividad observada que se basó no sólo en los datos experimentales, sino también en cálculos de modelización molecular (AM1, PM3).³⁶⁵ La adición de una cantidad estequiométrica del AlMe₃ sobre **22** no provoca reacción alguna ya que debe generarse un alcóxido de aluminio intermedio **121** (Esquema 6), en el que el átomo metálico se encuentra asociado con el oxígeno sulfinílico. La estructura de esta especie corresponde a un espirano en el que el anillo de seis eslabones formado por el alcóxido de aluminio adopta una conformación de tipo silla en la que el grupo *p*-Tol se encuentra en la posición ecuatorial más favorable. En esta especie, el doble enlace pro-*R* se encuentra bloqueado por el grupo metilo axial del aluminio, que debe impedir la aproximación de cualquier nucleófilo a

³⁶⁵ M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(11), 3687-3693.

esta posición conjugada por la cara en que se encuentra el oxígeno. De esta manera, sólo el doble enlace pro-*S* queda expuesto al ataque de nucleófilos. La adición de otra cantidad molar de AlMe_3 , actuaría como ácido de Lewis coordinándose al grupo carbonilo y activando la reacción. La adición 1,4 comienza a darse cuando se añade un tercer equivalente de AlMe_3 y debe estar asistida por la asociación del aluminio al oxígeno del resto alcóxido. Esta asistencia en la transferencia del grupo metilo desde el AlMe_3 podría explicar la facilidad con que se produce la reacción, que es muy sorprendente si se tiene en cuenta la baja reactividad de este tipo de organometálicos. El exceso de reactivo de aluminio necesario, facilita el proceso, dando lugar a una reacción mucho más rápida que se completa prácticamente de forma instantánea y a una temperatura de -78°C (Esquema 6).

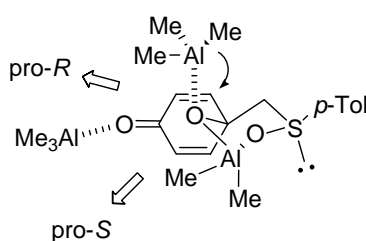


En el caso referido, a partir del *S(S)*-*p*-quinol **22** se obtiene la [4*S*,5*S*,(*S*)*R*]-4-hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2-ciclohexenona **122** como único diastereoisómero. Esta reacción se llevó a cabo también de forma análoga a partir de la *S(R)*-4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22**, que presenta configuración absoluta *S* en el átomo de azufre. En este caso el doble enlace que reacciona corresponde al de la posición conjugada pro-*R*, originando la [4*R*,5*R*,(*S*)*S*]-4-hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2-ciclohexenona **122** con un 65% de rendimiento (Esquema 7).



Esquema 49

La formación de este diastereoisómero se puede explicar de forma similar a través de la formación de una especie reactiva como la indicada en el Esquema 8. Así, el primer equivalente de AlMe_3 debe reaccionar con el grupo hidroxilo formando un alcóxido de aluminio, que es capaz de asociarse al oxígeno sulfinílico formando un ciclo de seis miembros. En este intermedio asociado, es el doble enlace pro-*S* el que se encuentra bloqueado por el resto metilo axial del alcóxido de aluminio frente a la adición conjugada de AlMe_3 , por la cara que presenta el alcóxido. La adición de otro equivalente de AlMe_3 provoca la formación de una especie asociada al grupo carbonilo que debe activar los procesos de adición conjugada. Un tercer equivalente de AlMe_3 se adiciona al doble enlace pro-*R* asistido por el resto oxigenado y el cuarto equivalente permite acelerar el proceso.

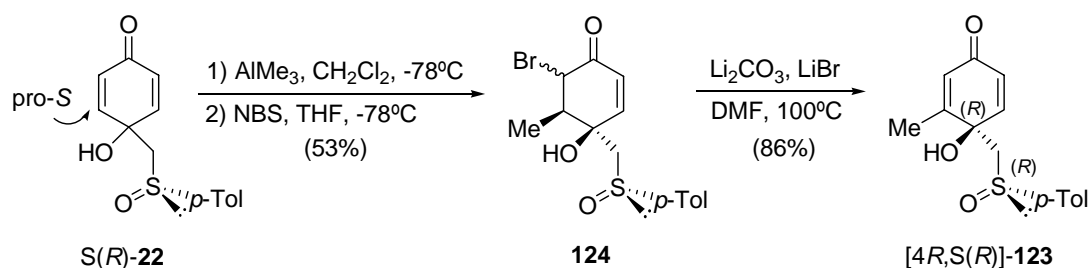


Esquema 50

La síntesis de la (4*R*,5*R*)-4-hidroxi-3-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona asimétricamente sustituida **123**,³⁶⁶ se pudo lograr siguiendo la metodología anteriormente descrita a partir del *p*-quinol **22**, según la secuencia de reacciones que se indica en el Esquema 9. Así, después de

³⁶⁶ M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(11), 3687-3693.

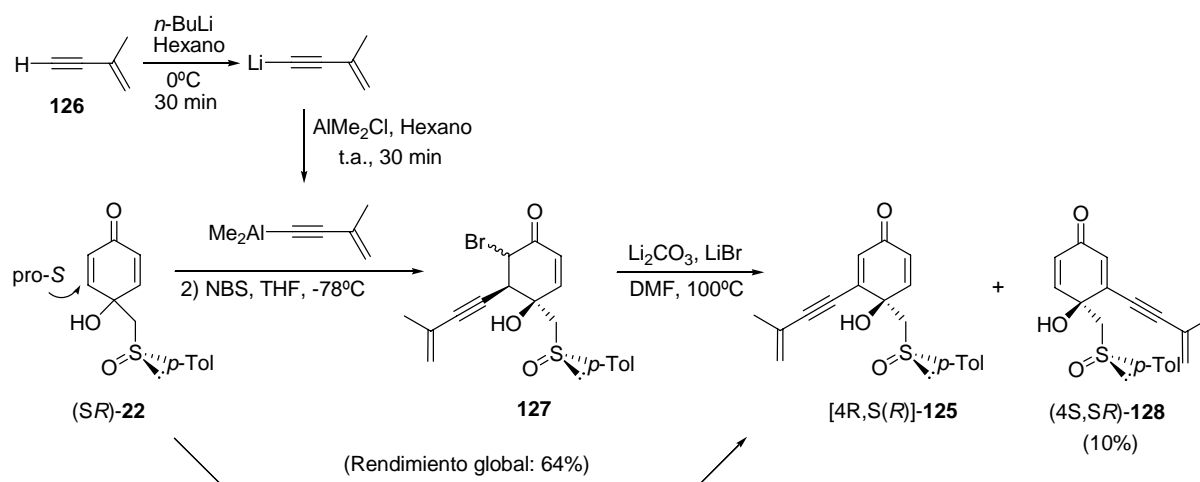
adicionar el trimetil aluminio sobre el (*SR*)-*p*-quinol **22**, en las condiciones anteriormente utilizadas [(AlMe₃, 4 equiv), CH₂Cl₂, -78°C] se capturó el enolato de aluminio intermedio generado por adición de una disolución de *N*-bromosuccinimida (NBS) en THF. El α-bromo derivado **124** se formó así como mezcla 1:1 de epímeros en el carbono que soporta el átomo de bromo. La calefacción de la mezcla **124** resultante con Li₂CO₃/LiBr en DMF condujo a la eliminación de HBr, a través de un proceso de tipo E2. La síntesis de la [(4*R,S(R)*)-4-hidroxi-3-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **123** se consiguió así de forma controlada gracias de nuevo a la reacción estereo y quimioselectiva que se produce con el AlMe₃. Sólo la posición conjugada pro-*S* reaccionó con el organoaluminico, por lo que el nuevo centro estereogénico de la posición 4 de **123** se produce con una única configuración absoluta.



Esquema 51

En una secuencia similar de reacciones, comenzando con el *p*-quinol (*SR*)-**22**, se pudo sintetizar la 4-hidroxi-3-(3-metil-3-buten-1-ino)-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona, [4*S,S(R)*]-**125**, de forma controlada. En este caso, el reactivo de aluminio 3-metil-3-buten-1-ilo sustituido fue generado a partir del 3-metil-3-buten-1-ino **126**, que es un compuesto comercial. Así el tratamiento secuencial del enino **126** con *n*-BuLi en hexano a 0°C seguido de la adición de una solución de AlMe₂Cl en hexano a temperatura ambiente, condujo a una mezcla homogénea que se diluyó con CH₂Cl₂ antes de adicionar el *p*-quinol (*SR*)-**22** sobre la mezcla resultante. Una vez que la reacción se completó (seguimiento por TLC), el enolato intermedio fue capturado con una disolución de NBS en THF a -78°C. La mezcla resultante de α-bromo epímeros **127** sin purificar, fue tratada con Li₂CO₃ y LiBr para provocar la eliminación de HBr y se obtuvo así una mezcla de *p*-quinoles [4*R,S(R)*]-**125** y [4*S,S(R)*]-**128** que pudieron ser aislados puros después de una cromatografía en columna con un 64% y 10 % de rendimiento, respectivamente. La mezcla de epímeros debe reflejar la formación de una mezcla similar

de diastereoisómeros en el paso de adición del reactivo de alquínil aluminio. A pesar de los numerosos ensayos realizados encaminados a mejorar la selectividad de la adición del alquínil aluminio, en ningún caso se logró suprimir la formación del producto [4S, S(R)]-**128**. Los mejores resultados se lograron en las condiciones anteriormente comentadas.



Esquema 52

2.2.2- Síntesis de los productos naturales polioxigenados derivados del ciclohexano

2.2.2.1- Síntesis de la (+) y (-)-Dihidroepiepoformina

Como se ha indicado en el capítulo de antecedentes, la configuración absoluta de la Dihidroepiepoformina natural aislada por el grupo de Kuo en 1995,³⁶⁷ por fermentación de una bacteria, *Penicillium patulum* no había sido asignada. Aunque se había establecido su configuración relativa, tampoco se había descrito en la publicación original el valor de su rotación óptica específica.

Con el fin de establecer la configuración absoluta así como los valores de rotación óptica específica, decidimos sintetizar los dos enantiómeros cuya estructura se indica en la Figura 1.

³⁶⁷ M. S. Kuo, D. A. Yurek, S. A. Mizsak, V. P. Marshall, W. F. Liggett, J. I. Cyaldella, A. L. Laborde, J. A. Shelly, S. E. Truesdell, *J. Antibiot.* **1995**, 48(8), 888-890.

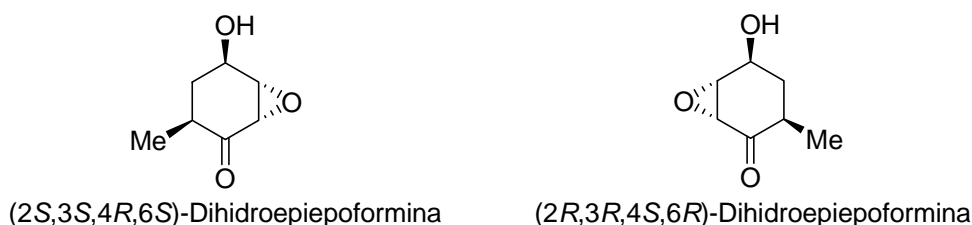


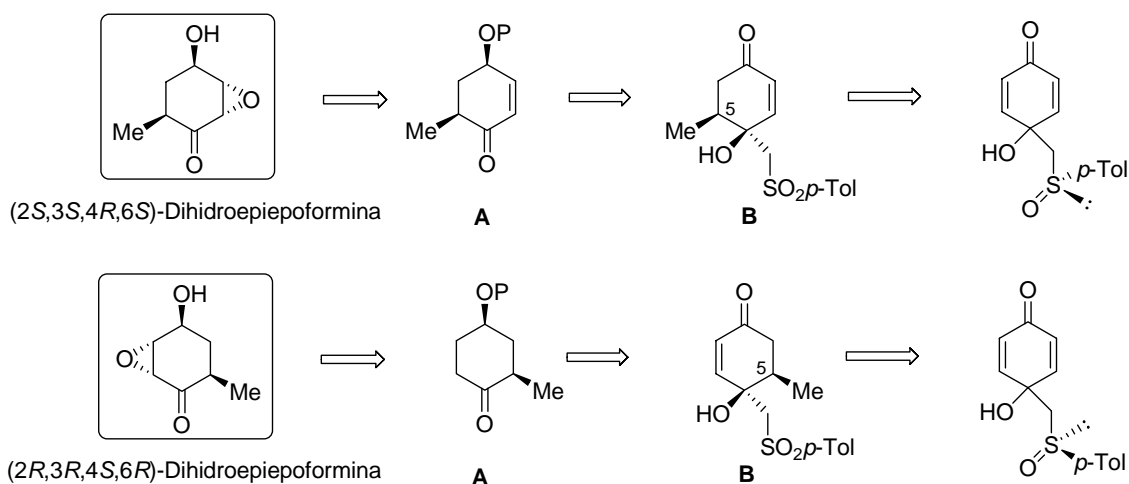
Figura 7

El esquema retrosintético considerado supone la utilización de los dos *p*-quinoles enantiómeros *S*(*R*) y *S*(*S*)-4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22**. Los antecedentes comentados en los capítulos anteriores relativos a las reacciones de adición conjugada estereoselectivas de compuestos organoaluminicos sobre el *p*-quinol **22**, así como la posibilidad de recuperar en la posición donde se encuentra el β-hidroxisulfoxido, un grupo carbonilo, avalaban este planteamiento retrosintético, recogido a continuación en el Esquema 11, para la (2*S*,3*S*,4*R*,6*S*)-Dihidroepiepoformina.

Así, el epóxido existente en el producto natural podría introducirse en el fragmento de enona de la estructura A de forma estereoselectiva. De acuerdo con los antecedentes existentes sobre la epoxidación de ciclohexenonas análogas³⁶⁸ la elección del grupo protector del grupo hidroxilo en A resultaría clave para conseguir un proceso estereoselectivo. La enona A, a su vez, podría proceder de la hidroxi sulfona B después de reducir de forma estereoselectiva el carbonilo y eliminar la β-hidroxi sulfona aplicando el protocolo de retroadición anteriormente descrito en nuestro grupo de investigación.³⁶⁹ Por último, el sustituyente metilo con la configuración absoluta indicada en el C-5 debería ser accesible a partir del *p*-quinol **22** con la configuración absoluta *R* en el grupo sulfóxido. Asimismo, el enantiómero de configuración absoluta (2*R*,3*R*,4*S*,6*R*) de la Dihidroepiepoformina debería ser accesible a partir del *p*-quinol *p*-metilsulfinil sustituido con la configuración absoluta *S* en el sulfóxido.

³⁶⁸ a) J. B. Evarts, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(22), 3673-3675; b) H. Shimizu, H. Okamura, N. Yamashita, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(49), 8649-8651; c) H. Okamura, H. Shimizu, N. Yamashita, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron*, **2003**, 59(51), 10159-10164.

³⁶⁹ M. C. Carreño, M. González-Pérez, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2002**, (24), 3052-3053.



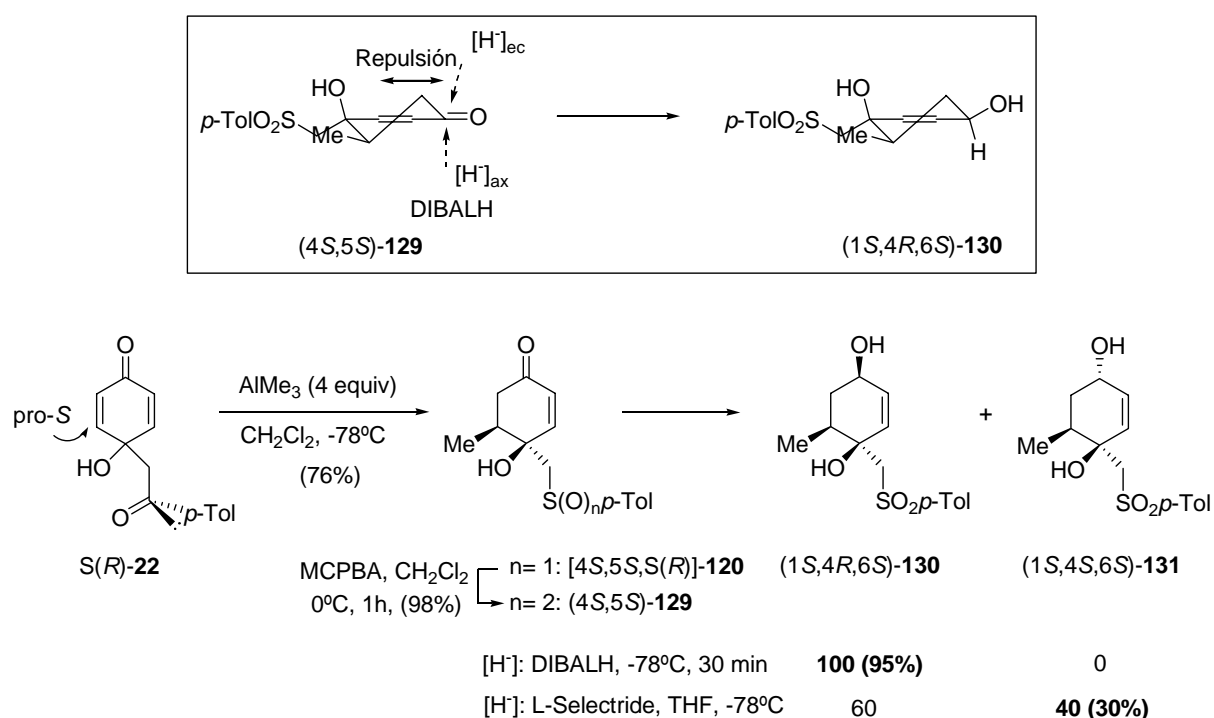
Esquema 53

Así, se inició la síntesis del enantiómero (2*S*,3*S*,4*R*,6*S*) a partir de la (*SR*)-4-(*p*-tolilsulfinil)metil-2,5-ciclohexadienona **22** con la adición de AlMe₃, que tiene lugar, como se ha indicado anteriormente, de forma quimio y diastereoselectiva conduciendo a la exclusiva formación de (4*S*,5*S*,*SR*)-**120**,³⁷⁰ resultante de la reacción de adición por la posición conjugada pro-*S* de *S*(*R*)-**22**, con un 76% de rendimiento (Esquema 12). A continuación se llevó a cabo la oxidación del sulfóxido **120** a la sulfona [4*S*,5(*S*)]-**129**, con MCPBA que se obtuvo con un 98% de rendimiento. Esta transformación facilita las transformaciones subsiguientes que sobre el sulfóxido **120** se daban con peor selectividad, posiblemente como consecuencia de la capacidad de asociación del oxígeno sulfinílico, más básico que el sulfonílico con los hidruros empleados en las reducciones subsiguientes. La reducción estereoselectiva del grupo carbonilo existente en **129**, correspondía a la siguiente etapade nuestro objetivo sintético. La elección del agente reductor para conseguir la configuración deseada en el carbinol resultante, se basó en el bien conocido comportamiento de distintos reductores de tipo hidruro sobre ciclohexanonas y ciclohexenonas. De forma general, el ataque preferido de hidruros pequeños sobre ciclohexanonas rígidas es normalmente axial y esta preferencia es incluso superior en ciclohexenonas.³⁷¹ El compuesto **129**, presenta una estructura de ciclohexenona con una conformación fija representada en el Esquema 12, donde los grupos CH₂SO₂*p*-Tol y CH₃ se sitúan en posiciones

³⁷⁰ a) M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(11), 3687-3693.

³⁷¹ a) B. Gung, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5263-5301; b) Y. D. Wu, K. N. Houk, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109(18), 5560-5561.

pseudoecuatoriales. El hidruro pequeño DIBALH reaccionó, como era de esperar, dando lugar a la formación exclusiva del carbinol (1*S*,4*R*,6*S*)-**130**, resultante del ataque axial sobre la conformación representada, que pudo ser aislado con un 95% de rendimiento.

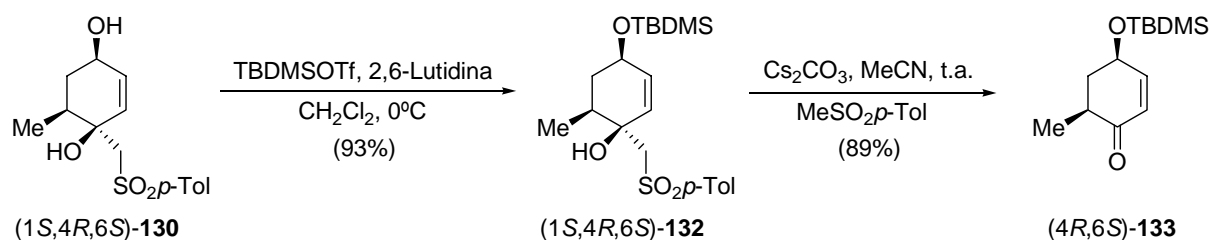


Esquema 54

La excelente estereoselectividad observada en la reducción puede también ser debida a la presencia del grupo hidroxilo pseudoaxial situado sobre el carbono 4 en la sulfona **129**, que puede estar influenciando el curso estereoquímico del acercamiento del hidruro, dificultando el acceso por la misma cara por interacciones repulsivas electrostáticas. De esta forma aumentaría todavía más la preferencia del DIBALH por el ataque axial. El hidruro voluminoso L-Selectride (Li[CH(CH₃)CH₂CH₃]₃BH) normalmente prefiere el ataque ecuatorial. En este caso, sin embargo, al reacción de la ciclohexenona **129** con L-Selectride dió lugar a una mezcla 40:60 de los carbinoles epímeros (1*S*,4*S*,6*S*)-**131** y (1*S*,4*R*,6*S*)-**130**. El diastereoisómero formado mayoritariamente corresponde de nuevo a **111** que debe proceder de la aproximación axial del hidruro voluminoso sobre el conformero representado en el Esquema 12. El uso de L-Selectride en este caso, debería haber transcurrido con la estereoselectividad opuesta. Es posible que de nuevo el grupo hidroxilo sobre el

carbono 4 de **130** esté dificultando por interacciones electrostáticas repulsivas,³⁷² el ataque ecuatorial del L-Selectride, que normalmente está favorecido.

El proceso de retroadición para eliminar MeSO₂*p*-Tol se intentó en este momento sobre el derivado **130**. El tratamiento de **130** con distintas bases (Cs₂CO₃ y Li₂CO₃) condujo a mezclas de reacción donde se observó la formación de MeSO₂*p*-Tol. Sin embargo, no fue posible aislar la hidroxí ciclohexenona resultante. Procedimos por ello a proteger el alcohol secundario existente en **130** como *tert*-butildimetilsililo. El grupo voluminoso TBDMS fue elegido para facilitar la epoxidación *anti* que sería necesaria en los próximos pasos de síntesis, para obtener la correcta estereoquímica del producto final, la Dihidroepiepoformina. Así el tratamiento de **130** con TBDMSOTf y 2,6-lutidina condujo a la formación del TBDMS derivado **132** con un 93% de rendimiento aislado. Después del tratamiento de **132** con Cs₂CO₃ en acetonitrilo a temperatura ambiente, se pudo recuperar la ciclohexenona (4*R*,6*S*)-**133** con un 89% de rendimiento.



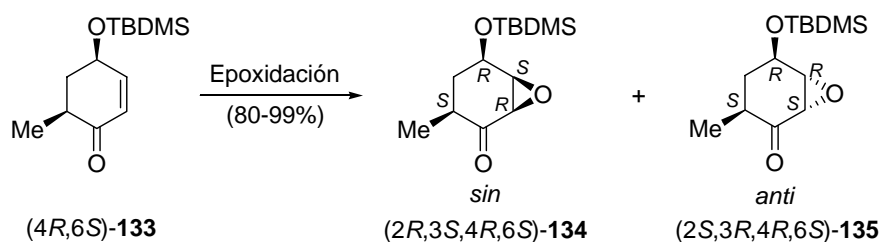
Esquema 55

La epoxidación del fragmento de ciclohexenona sobre el carbinol protegido como TBDMS **133**, fue llevada a cabo utilizando diferentes agentes de oxidación, bajo distintas condiciones de reacción, con el fin de lograr la mejor diastereoselectividad *anti*. Los distintos ensayos realizados se encuentran resumidos en la Tabla 1. Así, el uso de H₂O₂ (solución acuosa al 30%) como oxidante y tritón B (40% en MeOH) como base, en THF a -78°C en las condiciones descritas por Maycock para un sistema análogo,³⁷³ condujo a una mezcla diastereoisomérica 55:45 de los epóxidos *sin*-(2*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-**134** y

³⁷² Y. Nagao, M. Goto, M. Ochiai, *Chem. Lett.* **1990**, 1507-1511.

³⁷³ M. T. Barros, P. M. Matias, Ch. D. Maycock, M. R. Ventura, *Org. Lett.* **2003**, 5(23), 4321-4323.

anti-(2*S*,3*R*,4*R*,6*S*)-**135** (entrada 1). El trifluorometil metildioxirano,³⁷⁴ generado *in situ* a partir de la trifluoroacetona y Oxono, reaccionó de modo similar, dando lugar a una mezcla 65:35 de *sin*-**134** y *anti*-**135** (Tabla 1, entrada 2). Utilizando un oxidante más voluminoso como el hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) en presencia de tritón B a -78°C,³⁷⁵ la relación *sin*-**134**:*anti*-**135** de epóxidos se logró invertir hasta 40:60 (Tabla 1, entrada 3). En esta reacción se observó que el efecto de la temperatura era importante. Así cuando la reacción indicada fue llevada a cabo a 0°C (Tabla 1, entrada 4), se consiguió un ligero pero significativo exceso del diastereoisómero *sin*-**134** (mezcla 60:40 de *sin*-**134** y *anti*-**135**). El uso de un oxidante más voluminoso como el hidroperóxido de trifenilmetilo (tritilo) en presencia de tritón B³⁷⁶ a 0°C, también condujo al diastereoisómero *sin*-**134** como el mayoritario. La selectividad *sin* observada para este oxidante voluminoso resultó sorprendente, ya que, la presencia del grupo OTBDMS en el carbono alílico debería dificultar la aproximación de este reactivo tan voluminoso por la misma cara del doble enlace donde se encuentra situado. Sin embargo, el efecto de la temperatura, también en este caso, fue crítico y después de varios ensayos en diferentes condiciones, se pudo establecer que usando Ph₃COOH y tritón B a -78°C y dejando que la mezcla de reacción alcance una temperatura de -30°C hasta su finalización, se obtenía una mezcla 25:75 de *sin*-**134** y *anti*-**135** cuantitativamente.



Esquema 56

³⁷⁴ a) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37(8), 488-496; b) D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37(8), 497-505; c) L. Troisi, L. Cassidei, L. Lopez, R. Mello, R. Curci, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(2), 257-260.

³⁷⁵ a) J. B. Evarts, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(14), 2703-2706; b) J. B. Evarts, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(22), 3673-3675.

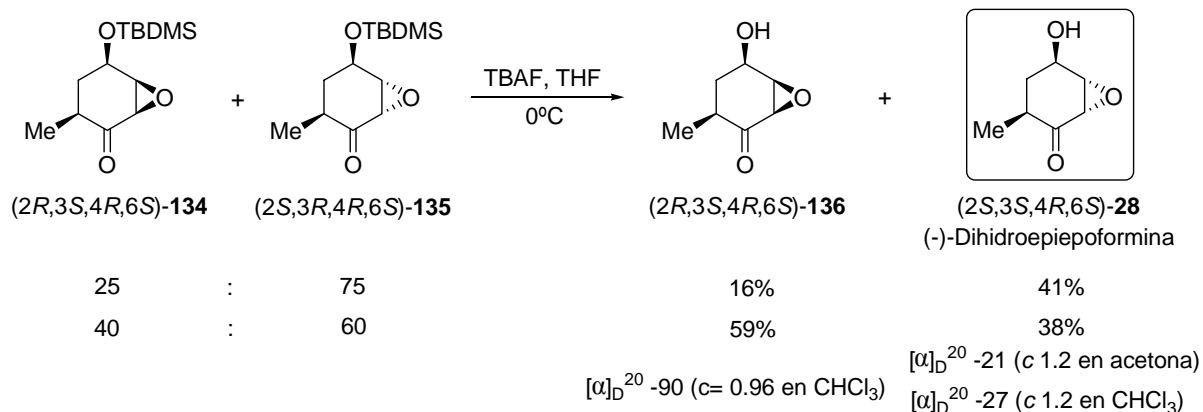
³⁷⁶ El hidroperóxido de tritilo fue sintetizado siguiendo el procedimiento patentado por E. Haegel, DE 3701502 (1988), *Chem. Abstr.* **1998**, 109, 210656.

Entrada	Reactivo	Disolvente	T (°C)	<i>sin</i> - 134	<i>anti</i> - 135
1	H ₂ O ₂ , tritón B	THF	-78	55	45
2	Oxono, CF ₃ COCH ₃ , NaHCO ₃	MeCN/H ₂ O	0	65	35
3	TBHP, tritón B	THF	-78	40	60
4	TBHP, tritón B	THF	0	60	40
5	Ph ₃ COOH, tritón B	THF	0	60	40
6	Ph₃COOH, tritón B	THF	-78 a -30	25	75

Tabla 2. Epoxidación de la ciclohexenona (*4R,6S*)-**133** bajo diferentes condiciones.

Sin embargo, los epóxidos diastereoisómeros *sin*-(*2R,3S,4R,6S*)-**134** y *anti*-(*2S,3R,4R,6S*)-**135** no pudieron ser separados en esta etapa, por lo que se continuó trabajando con la mezcla. La desprotección de los grupos TBDMS (TBAF, THF, 0°C) a partir de la mezcla 25:75 originó los correspondientes alcoholes (*2R,3R,4R,6S*)-**136** $\{[\alpha]_D^{20} -90$ ($c= 0.96$ en CHCl₃) $\}$ y Dihidroepiepoformina **28**, que pudieron ser aislados diastereoméricamente puros por cromatografía en gel de sílice con un 16 y 41% de rendimiento, respectivamente. Cuando la mezcla 60:40 de los OTBDMS derivados **134** y **135** se sometió a las condiciones de desprotección, los compuestos **136** y **28** fueron aislados con un 59% y 38% de rendimiento, respectivamente. Los datos espectroscópicos del compuesto **28** que posee la configuración absoluta (*2S,3S,4R,6S*) resultaron ser idénticos a los publicados para la Dihidroepiepoformina natural aislada por Kuo.³⁷⁷ La configuración relativa de todos los centros estereogénicos que se han ido formando a lo largo de nuestra secuencia sintética se veía avalada por esta observación. Por tanto, de acuerdo con el signo del valor de rotación óptica de **28** $\{[\alpha]_D^{20} -21$ ($c 1.2$, acetona), $[\alpha]_D^{20} -27$ ($c 1.2$, CHCl₃) $\}$ pudimos asignar a la (-)-Dihidroepiepoformina **28** la configuración absoluta (*2S,3S,4R,6S*). La pureza enantiomérica de la (-)-Dihidroepiepoformina **28** obtenida se determinó por HPLC empleando una columna Daicel Chiralcel AD. El estudio inicial del mismo compuesto racémico, permitió establecer las siguientes condiciones como las más idóneas para la separación de los enantiómeros: eluyente: ⁱPrOH/Hexano (10:90) y velocidad de flujo de 0.7 mL/min. En estas condiciones, los enantiómeros eluyen a tiempos de retención: 15.3 min y 17.5 min a $\lambda= 211$ nm. La elución de (-)-**28** a 15.3 min permitió establecer que el enantiómero (*2S,3S,4R,6S*) tiene este tiempo de retención.

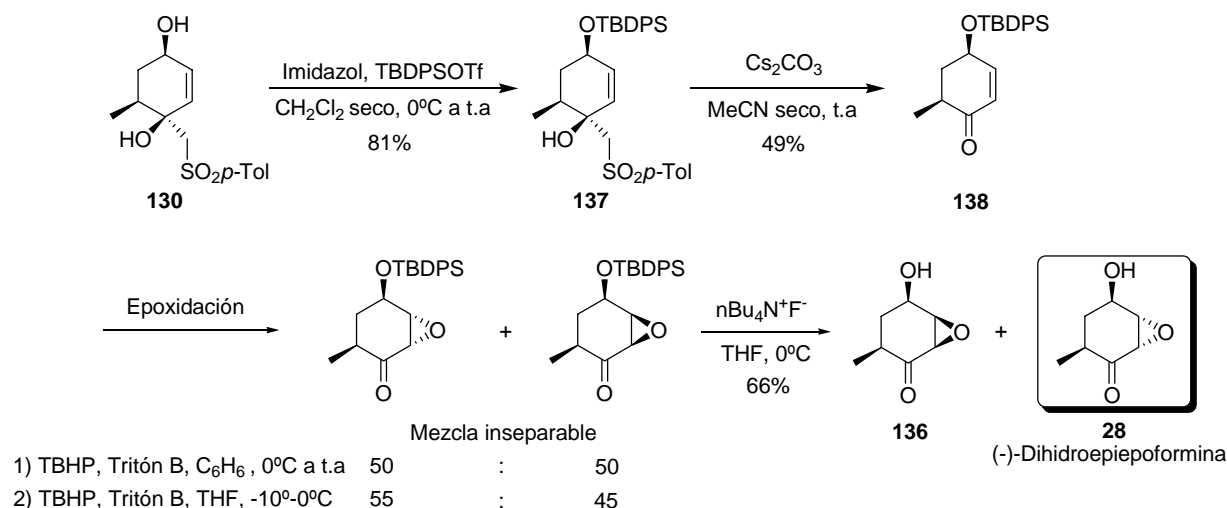
³⁷⁷ M. S. Kuo, D. A. Yurek, S. A. Mizsak, V. P. Marshall, W. F. Liggett, J. I. Cyaldella, A. L. Laborde, J. A. Shelly, S. E. Truesdell, *J. Antibiot.* **1995**, 48(8), 888-890.



Esquema 57

La ruta sintética comentada permitió acceder a la (-)-Dihidroepiepoformina **28** con un rendimiento global del 24% a partir del *S(R)*-*p*-quinol **22** (7 etapas de reacción).

Sin embargo, la selectividad *anti* de la etapa de epoxidación de la ciclohexenona intermedia **133**, había conducido a una mezcla de epóxidos 75:25. Con la idea de mejorar esta selectividad, decidimos incrementar el tamaño del grupo protector del hidroxilo existente en la ciclohexenona **133**, cambiando el grupo TBDMS por un TBDPS. Así, siguiendo la misma secuencia sintética, se procedió a proteger el grupo hidróxilo secundario de la hidroxisulfona (*1S,4R,6S*)-**130** con TBDPS en las condiciones indicadas en el Esquema 16. El compuesto resultante **137** que se pudo aislar puro con un 81% de rendimiento, se sometió a un tratamiento básico (Cs_2CO_3) que condujo a la ciclohexenona **138** con un 49% de rendimiento. Desafortunadamente la epoxidación de **138** no mejoró la selectividad obtenida sobre el derivado protegido como TBDMS. Así, el tratamiento de **138** con peróxido de *tert*-butilo en presencia de tritón B condujo a una mezcla 50:50 de los epóxidos *sin:anti* utilizando TBHP/Tritón B a baja temperatura, tampoco se logró mejorar la selectividad, obteniéndose una mezcla 45:55 de los dos epóxidos. Aunque este resultado no mejoraba el anterior, procedimos a desproteger el grupo TBDPS (TBAF) con el fin de identificar inequívocamente la mezcla de productos obtenida. Así se obtuvo en cada caso una mezcla de (*2R,3S,4R,6S*)-**117** y de la (-)-Dihidroepiepoformina **28** en las proporciones idénticas a las de los precursores.



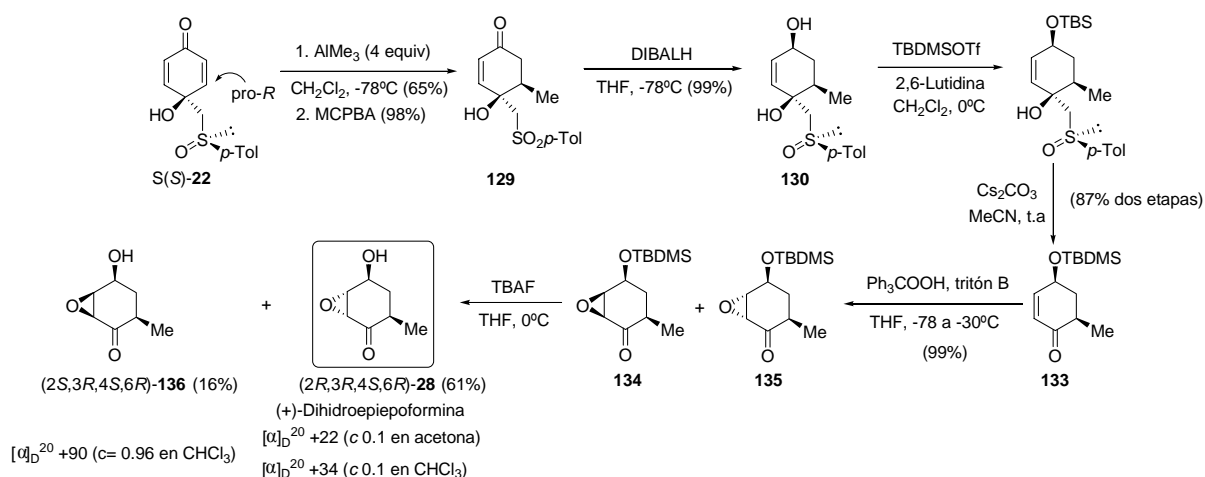
Esquema 58

2.2.2.2- Síntesis de la (+)-Dihidroepiepoformina

Una vez conseguida la síntesis de la (-)-Dihidroepiepoformina **28**, abordamos la síntesis de su enantiómero aplicando una secuencia de reacciones análoga a la anteriormente comentada pero a partir del enantiómero *S* de la 4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22** (Esquema 9). Así, la adición de una solución de *S*(*S*)-**22** en CH₂Cl₂ sobre AlMe₃ en hexano (4 equiv), condujo a la formación de la 5-metil-4-hidroxi-4-(*p*-tolilsulfinilmetil)-2-ciclohexenona **122** de configuración absoluta [*4R,5R,S*(*S*)] en sus centros estereogénicos. La reacción tuvo lugar estereo y quimioselectivamente produciéndose la adición conjugada por la posición pro-*R* y por la cara que contiene el grupo hidroxilo, con un 65% de rendimiento. La oxidación de **122** con MCPBA transformó el sulfóxido en sulfona (98% de rendimiento). La reducción de X tuvo lugar de forma estereoselectiva con DIBALH (99%), originándose el alcohol **130** de forma exclusiva con un 99% de rendimiento. La protección del alcohol secundario generado como TBDMS (TBDMSOTf / 2,6-Lutidina) seguida de la eliminación de MeSO₂*p*-Tol por tratamiento con Cs₂CO₃ en MeCN, dió como resultado la ciclohexenona (*4S,6R*)-**133** con un rendimiento del 87% para las dos últimas etapas. La epoxidación de **133** en las condiciones optimizadas, antes descritas, (Ph₃COOH, tritón B, -78 a -30°C) dió lugar a una mezcla 25:75 de los epóxidos (*2S,3R,4S,6R*)-**134** y (*2R,3S,4S,6R*)-**135** con rendimiento

cuantitativo. Después de la desililación de la mezcla de epímeros resultante, se llevó a cabo la separación cromatográfica de los carbinos libres para aislar un 16% de (2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-**136** $\{[\alpha]_D^{20} +90$ ($c= 0.96$ en CHCl_3) $\}$ y un 61% de la (2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-**28** $\{[\alpha]_D^{20} +34$ ($c= 0.1$ en CHCl_3), $[\alpha]_D^{20} +22$ ($c= 0.1$ en CHCl_3) $\}$. El rendimiento global de la síntesis fue de un 32% para 7 etapas (desde (S*S*)-**22**).

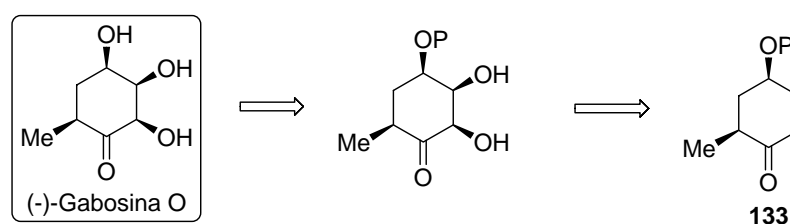
Este último producto, cuyos datos espectroscópicos son idénticos al producto natural, se asignó al enantiómero (+) de la Dihidroepiepoformina **28**. Su pureza enantiomérica (96% *ee*) se estableció también por HPLC.



Esquema 59

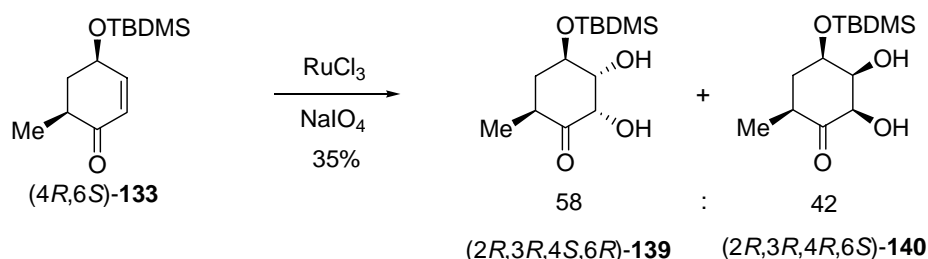
2.2.2.3- Síntesis de la (-)-Gabosina O

Si se observa la estructura de la Gabosina O **32** indicada en el Esquema 18, se puede deducir que su síntesis podría llevarse a cabo mediante la *cis*-hidroxilación estereoselectiva de la metilhidroxiciclohexanona **133** con el grupo hidroxilo protegido anteriormente sintetizado a partir del S(*R*)-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinol o a partir del compuesto con el grupo hidroxilo libre,



Esquema 60

Aunque el OsO_4 es el reactivo más frecuentemente utilizado para la dihidroxilación *sin* de dobles enlaces, su elevado precio, volatilidad y sobretodo, su toxicidad³⁷⁸ determinaron que ensayasemos la dihidroxilación del derivado **133** con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$, en primer lugar. En este caso, la reacción de **133** con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ en una disolución de H_2O , AcOEt y MeCN a 0°C , originó **139** y **140** que no se pudieron separar y se aisló una mezcla 58:62 de los *sin* dioles con un 35% de rendimiento.



Esquema 61

A la vista de este resultado se decidió probar con el OsO_4 ³⁷⁹ a pesar de los inconvenientes mencionados que su utilización supone.

La diastereoselectividad π -facial de las dihidroxilaciones de alcoholes alílicos con OsO_4 , están normalmente controladas por factores estéricos.³⁸⁰ El grupo protector voluminoso TBDMS existente en **133** debería favorecer la dihidroxilación *anti*, al sustituyente vecinal del OTBDMS. Por otro lado, la diastereoselectividad de la dihidroxilación con OsO_4 de ciclohexenoles alílicos libres ha mostrado ser dependiente de la conformación reactiva y de la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno. De acuerdo con Donohoe,³⁸¹ bajo condiciones estándar [OsO_4 (cat.), NMO como reoxidante, acetona, H_2O], normalmente se produce mayoritariamente el ataque diastereoselectivo del oxidante en disposición *anti* con respecto al grupo hidroxilo. Cuando el enlace de hidrógeno puede dirigir la

³⁷⁸ B. Plietker, M. Niggemann, A. Pollrich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2(8), 1116-1124.

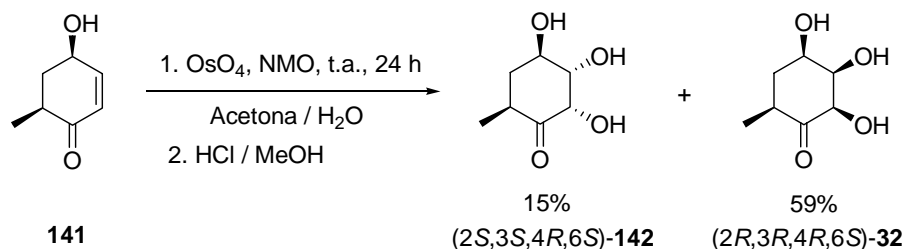
³⁷⁹ T. Donohoe, *Synlett*, **2002**, (8), 1223-1232.

³⁸⁰ a) Y. U. Kwon, C. Lee, S. K. Ghung, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(10), 3327-3338 ; b) R. Alibés, P. Bayón, P. de March, M. Figueredo, J. Font, G. Marjanet, *Org. Lett.* **2006**, 8(8), 1617-1620.

³⁸¹ T. J. Donohoe, P. R. Moore, R. L. Beddoes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 43-51.

aproximación *sin* del reactivo al grupo OH (OsO_4 , CH_2Cl_2), suele producirse la dihidroxilación con una baja selectividad. La cantidad relativa de OsO_4 , también juega un importante papel. Estos antecedentes no permitían predecir la estereoquímica del proceso por lo que decidimos ensayar la reacción de OsO_4 sobre el sustrato **133**, con el grupo hidroxilo protegido como TBDMS, como con el sustrato **141** con el grupo hidroxilo libre. La dihidroxilación con OsO_4 de $(4R,6S)$ -**133** con el grupo hidroxilo protegido como TBDMS, bajo diferentes condiciones estequiométricas y catalíticas, sólo condujo a la descomposición de **133** observándose la formación de productos aromáticos o sólo trazas de productos que podrían corresponder a una mezcla de los dos diastereoisómeros dihidroxilados.

La dihidroxilación del carbinol libre $(4R,6S)$ -**141** obtenido por tratamiento de **133** con TBAF (80%), hubo de ser ensayada en diferentes condiciones, se comenzó probando las condiciones de Donohoe (OsO_4 catalítico y NMO).³⁸² Sin embargo, según se indica en el Esquema 21, la reacción condujo a una mezcla de los 2 trioles diastereoméricos $(2S,3S,4R,6S)$ -**142** y $(2R,3R,4R,6S)$ -**32**, que se aislaron con un 15% y un 59% de rendimiento, respectivamente.

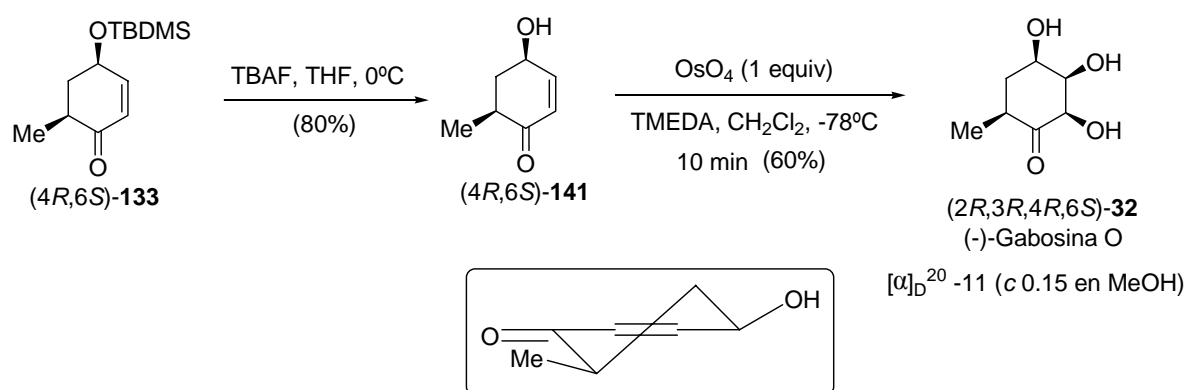


Esquema 62

Con el fin de mejorar estos rendimientos, se llevó a cabo la dihidroxilación usando cantidades estequiométricas de OsO_4 en presencia de TMEDA con CH_2Cl_2 como disolvente y a -78°C , el compuesto **141**, se transformó en 10 min en un nuevo derivado que se aisló con un 60% de rendimiento. Se obtuvo un rendimiento de la Gabosina O, similar al obtenido anteriormente, pero en estas condiciones disminuyó notablemente el tiempo de reacción (10 min.) Bajo las condiciones indicadas en el Esquema 19, se obtuvo el triol todo *cis*, $(2R,3R,4R,6S)$ -**32**, con la estereoquímica

³⁸² T. J. Donohoe, K. Blades, P. R. Moore, M. J. Waring, J. J. G. Winter, M. Helliwell, N. J. Newcombe, G. Stemp, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(23), 7946-7956.

requerida. Probablemente, la conformación de **141** mostrada en el Esquema 21, con los grupos hidroxilo y metilo en una disposición pseudoecuatorial, podría ser la reactiva. En este caso, la eficiencia del enlace de hidrógeno para dirigir la aproximación *sin* del oxidante que ha de conducir al producto de *cis*-hidroxilación, debe ser muy eficaz gracias al uso de CH₂Cl₂ como disolvente, ya que la reacción sólo condujo al diastereoisómero **32**. Los datos espectroscópicos así como el signo de la rotación óptica específica {[α]_D²⁰ -11 (*c*= 0.15 en MeOH)} del producto final (2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-**32** fueron idénticos a los publicados para la Gabosina O natural³⁸³ y sintética.³⁸⁴ Estos resultados confirman la configuración absoluta de todos los centros estereogénicos creados a partir del sulfóxido de configuración (*SR*) en el *p*-quinol **22** utilizado como material de partida.



Esquema 63

2.2.2.4- Síntesis de la (+)-Epiepiformina, (-)-Teobróxido y (+)-Epigabosina A.

Las estructuras de estos productos representados en la Figura 2 poseen un rasgo común que corresponde a la existencia en todos ellos de un doble enlace metil sustituido.

³⁸³ Y. Q. Tang, C. Maul, R. Höfs, I. Sattler, S. Grabley, X. Z. Feng, A. Zeeck, R. Thiericke, *Eur. J. Chem.* **2000**, (1), 149-153.

³⁸⁴ R. Alibés, P. Bayón, P. de March, M. Figueredo, J. Font, G. Marjanet, *Org. Lett.* **2006**, 8(8), 1617-1620.

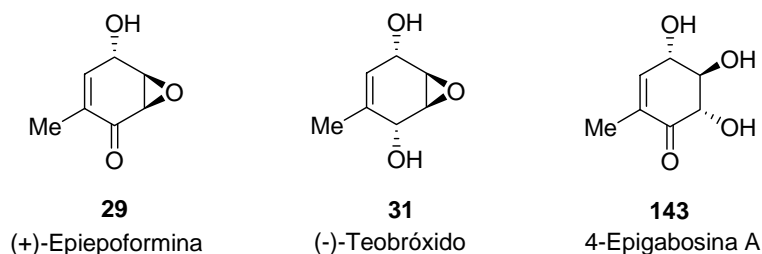
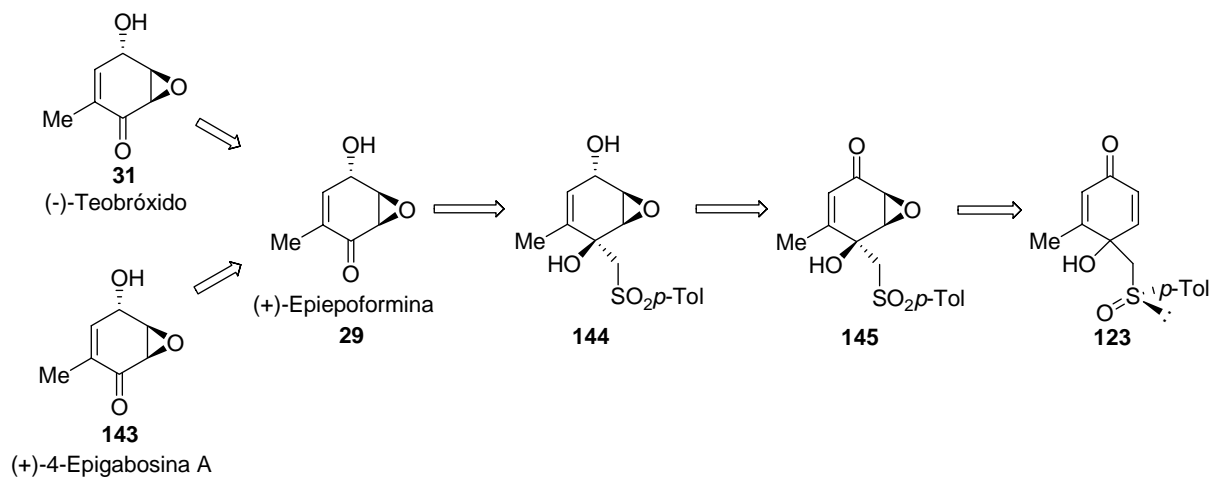


Figura 8

El análisis retrosintético del (-)-Teobróxido **31** y la (+)-Epigabosina A **143**, permite considerar a la Epiepoformina **29** un precursor común, que podría transformarse en **31** y **32** aprovechando la función carbonilo y epóxido existentes en **29**.

La Epiepoformina **29**, por su parte, presenta un esqueleto y una funcionalización que sugiere la posibilidad de obtenerse a partir del epoxi ciclohexenol **144** sin más que liberar el grupo carbonilo enmascarado como β -hidroxi sulfona.

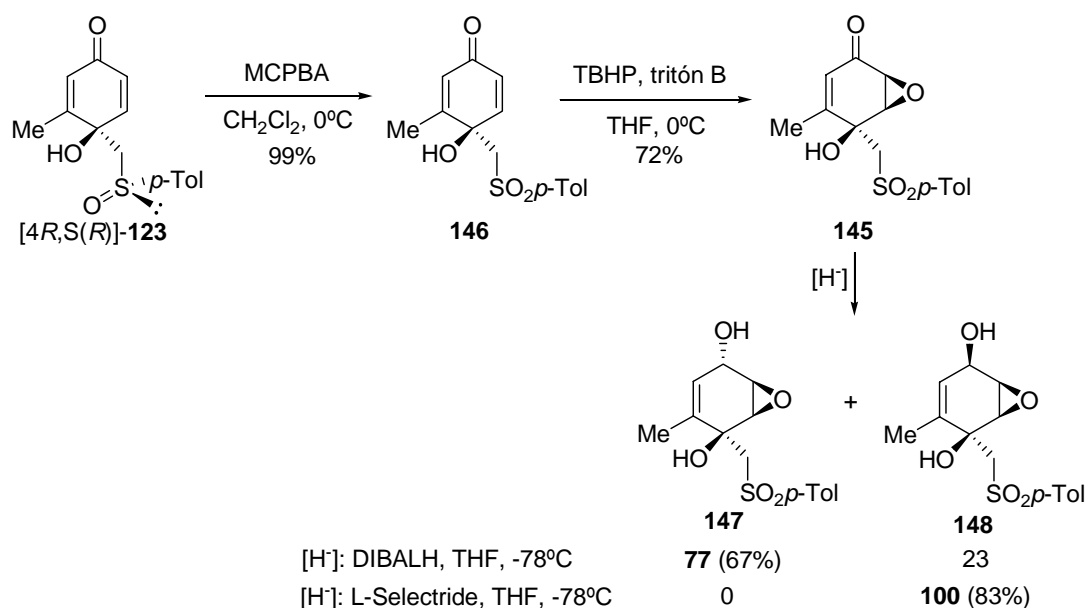


Esquema 64

Asimismo, el derivado **144** podría provenir de la epoxiciclohexenona **145** y del *S(R)*-*p*-tolilsulfinilmetil-*p*-quinol metilsustituido **123** cuya síntesis ha sido descrita en el capítulo anterior. La

estereoselectividad de las transformaciones que han de llevarse a cabo a partir del *p*-quinol **22** resultará crítica para el éxito de estas síntesis totales enantioselectivas.

La síntesis del producto natural (+)-Epiepoformina **29**, se inició con la oxidación del *p*-quinol sulfinil sustituido **123** a la correspondiente sulfona **146** (MCPBA, 99%). La epoxidación del compuesto **146** se llevó a cabo con TBHP y tritón B, en las condiciones análogas a las utilizadas anteriormente en la síntesis de la Dihidroepiepoformina, según se indica en el Tabla 1, la reacción se produce exclusivamente sobre el doble enlace más electrófilo sin sustituir, dando lugar al epóxido (2*S*,3*R*,4*S*)-**145** con un 72% de rendimiento. Además se genera un único diastereoisómero de configuración absoluta (2*S*,3*R*,4*S*).



Esquema 65

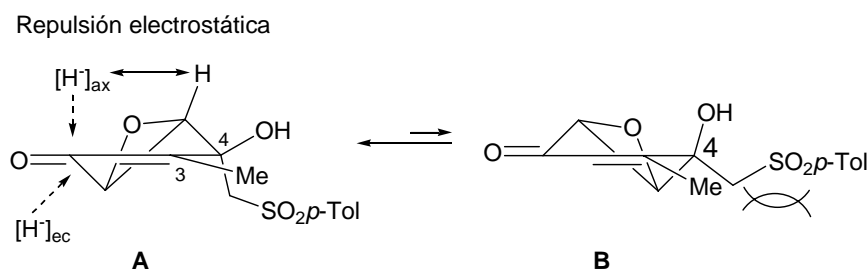
El efecto director del grupo hidroxilo libre existente³⁸⁵ sobre el carbono 4, en el quinol sulfinil sustituido así como la preferencia de la aproximación del oxidante desde la cara menos impedida del doble enlace, *anti* al sustituyente $\text{CH}_2\text{SO}_2p\text{-Tol}$, debe estar en el origen de la formación altamente diastereoselectiva del compuesto **145**.

³⁸⁵ Para una discusión sobre la estereoselectividad de la epoxidación de derivados de ciclohexenos y apertura de epóxidos, ver: M. Eipert, C. Maichle-Mössmer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2003**, 59(40), 7949-7960.

Teniendo en cuenta la configuración absoluta *S* del carbinol existente en el C-4 del producto natural objeto de esta síntesis, la reducción del grupo carbonilo del derivado **145**, había de conseguirse de forma muy estereoselectiva. De acuerdo con los antecedentes de que disponíamos, la reducción con un hidruro de pequeño tamaño debería conducir al carbinol con la configuración *S* buscada. La reducción del grupo carbonilo de **145** con hidruros de pequeño tamaño, sin embargo, no fue tan estereoselectiva como hubiera sido deseable. Se probaron diferentes agentes de reducción, alcanzando los mejores resultados, en términos de rendimiento del diastereoisómero **147**, usando DIBALH en THF a -78°C (Esquema 23). Bajo estas condiciones, se observó la formación cuantitativa de una mezcla 77:23 de los carbinoles epímeros (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**147** y (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-**148**, a partir de la cual el compuesto **147** pudo ser separado diastereoisoméricamente puro por cromatografía en columna con un 67% de rendimiento. La estereoselectividad de la reducción de **147** puede verse influenciada por varios factores. La preferencia del DIBALH por la aproximación axial a la ciclohexenona,³⁸⁶ daría lugar a un epímero diferente dependiendo del conformero reactivo.

Aunque a primera vista pueda parecer que el conformero **B** (Esquema 24), que presenta el grupo *p*-tolilsulfonilmetilo muy voluminoso en disposición pseudoecuatorial, es el más estable, la interacción existente en **B** entre el grupo metilo sobre el carbono olefínico y el sustituyente pseudoecuatorial CH₂SO₂*p*-Tol podría desestabilizarlo. Probablemente la conformación **A**, que libera esta severa interacción situando el grupo CH₂SO₂*p*-Tol axial, resulta en este caso más estable. El ataque axial del hidruro pequeño DIBALH sobre este conformero **A** explica la formación mayoritaria del epímero (4*S*) del carbinol **147** que se observa en esta reacción. Sin embargo, el efecto electrostático repulsivo que debe aparecer cuando el hidruro se aproxima en dirección axial entre el sustituyente hidroxilo sobre el carbono 4 y el hidruro entrante, debe hacer decrecer esta preferencia. La reducción de la ciclohexenona **145** con el hidruro voluminoso L-Selectride tiene lugar de forma altamente estereoselectiva generando de manera exclusiva el epímero (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-**148** (83% de rendimiento). En este caso, la preferencia del L-Selectride por la aproximación ecuatorial sobre el conformero reactivo **A** está favorecida por el efecto repulsivo del grupo hidroxilo sobre el carbono 4 situado en la cara opuesta del conformero reactivo **A**.

³⁸⁶ Y. D. Wu, J. A. Tucker, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(13), 5018-5027.



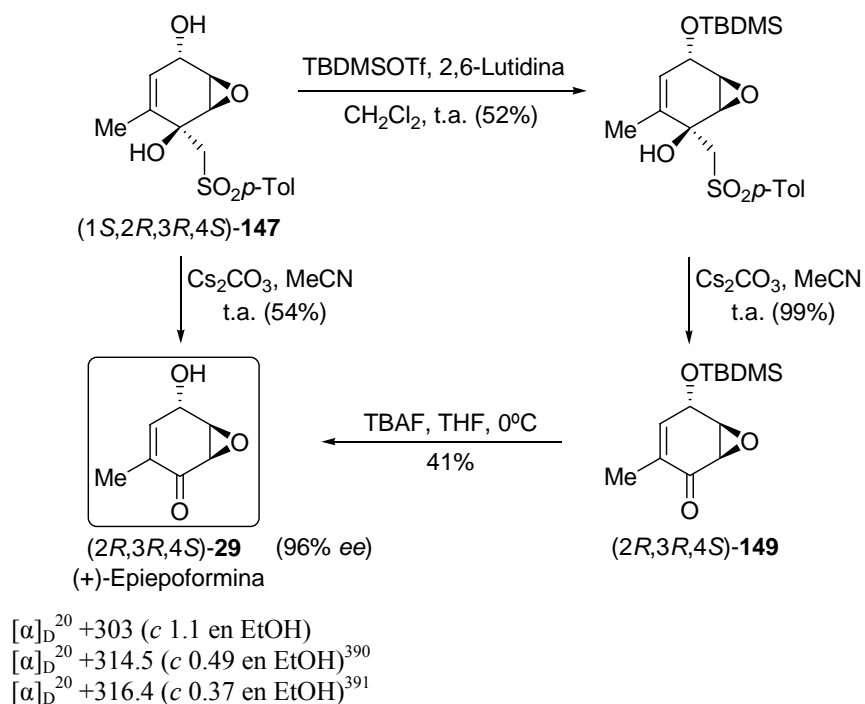
Esquema 66

Una vez obtenido el carbinol (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**147** diastereoméricamente puro, la síntesis de la (+)-Epiepoformina se completó después de la protección del alcohol secundario de **147** como TBDMS (52%), recuperando el grupo carbonilo por eliminación de MeSO₂p-Tol (Cs₂CO₃ en MeCN) que transcurrió con un rendimiento prácticamente cuantitativo. La Epiepoformina **29** con el grupo hidroxilo protegido (2*R*,3*R*,4*S*)-**149** se transformó en el producto natural por desililación (TBAF, 41%). Sin embargo, el rendimiento global de estos tres últimos pasos fue de sólo un 21%. Afortunadamente, en este caso fue posible obtener un mejor rendimiento por tratamiento directo del carbinol libre **147** con Cs₂CO₃, en las condiciones normalmente empleadas para eliminar CH₃SO₂p-Tol. La síntesis de la (+)-Epiepoformina {[α]_D²⁰ +303 (*c* 1.1 en EtOH)} se pudo completar así con un 54% de rendimiento para esta etapa de retroadición. Las propiedades ópticas y espectroscópicas de la (+)-Epiepoformina **29** obtenida por nosotros coinciden con los datos publicados para la (+)-Epiepoformina natural.³⁸⁷ Su pureza enantiomérica se determinó como del 96% *ee* después de un análisis de los espectros de protón (500 MHz) de sus ésteres de Mosher.³⁸⁸ La configuración relativa de la Epiepoformina **29**, además, fue confirmada por difracción de Rayos X.³⁸⁹

³⁸⁷ H. Nagasawa, A. Suzuki, S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42(6), 1303-1304.

³⁸⁸ J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(2), 512-519.

³⁸⁹ CCDC-620234 contiene los datos cristalográficos complementarios para esta molécula.



Esquema 67

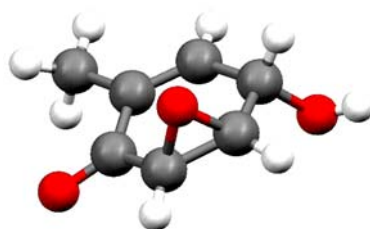


Figura 9

La (+)-Epoformina **30** presenta una estructura que podría ser accesible a partir del alcohol **148** obtenido como producto exclusivo en la reducción de **145** con L-Selectride. Las transformaciones sintéticas que permitirían acceder a la Epoformina a partir de este alcohol serían análogas a las utilizadas para sintetizar la (+)-Epiepoformina. Así procedimos a ensayar la eliminación de MeSO₂*p*-Tol por tratamiento con Cs₂CO₃ en MeCN y a temperatura ambiente del compuesto **148**. En todos los

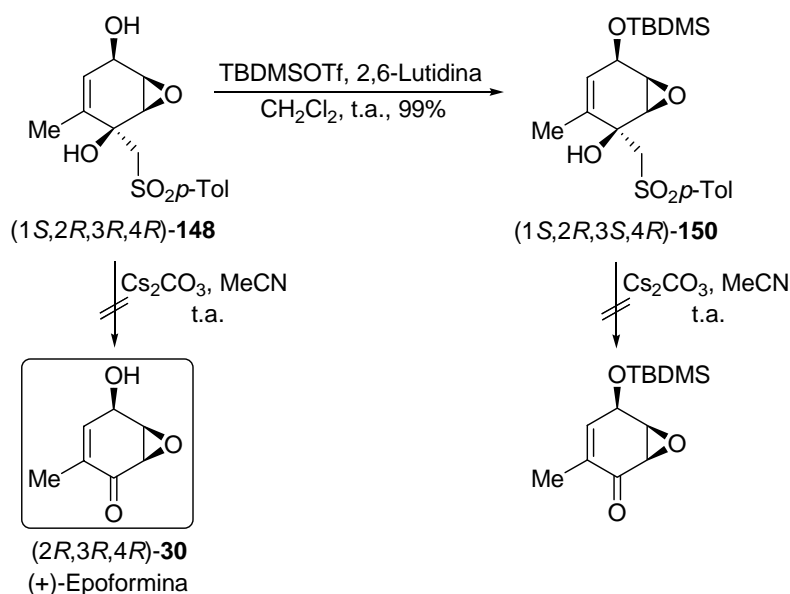
³⁹⁰ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(10), 1685-1688.

³⁹¹ M. T. Barros, D. Maycock, M. R. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(21), 3991-3996.

experimentos llevados a cabo, se observó en los espectros de RMN de las mezclas de formación la formación de MeSO₂*p*-Tol. Sin embargo, resultó imposible recuperar ningún otro producto de las mezclas de reacción obtenidas, a excepción del alcohol de partida **148**, que en ningún caso desaparece completamente. Sólo en una de las veces en que se llevó a cabo la reacción, se observaron trazas del producto esperado.

En vista de este resultado fallido, intentamos llevar a cabo la eliminación de MeSO₂*p*-Tol sobre el alcohol protegido **150** como TBDMS (TBDMSOTf, 2,6-Lutidina, 99%). Sin embargo, el tratamiento de **150** con Cs₂CO₃/MeCN tampoco condujo al resultado buscado, observándose sólo descomposición del material de partida.

La razón de estos resultados negativos no es evidente.

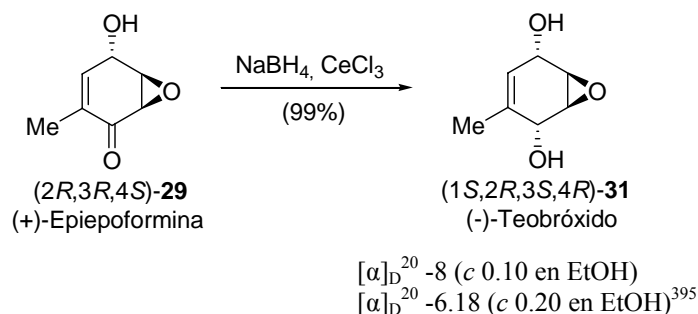


Esquema 68

La transformación de la (+)-Epiepoformina **29** anteriormente obtenida, en el (-)-Teobróxido **31** sólo requería la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo de la enona **29**. Maycock había descrito que la reducción llevada a cabo sobre la Epiepoformina protegida como OTBDMS **149** con NaBH₄/CeCl₃ daba lugar a una mezcla de epímeros.³⁹² Por esta razón llevamos a cabo la reacción de la (-)-Epiepoformina **29** con grupo hidroxilo libre con NaBH₄ en presencia de CeCl₃ (reactivo de

³⁹² M. T. Barros, Ch. D. Maycock, M. R. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(21), 3991-3996.

Luche).³⁹³ En estas condiciones, la reducción del grupo carbonilo de **149** tuvo lugar cuantitativamente y de un modo altamente diastereoselectivo generándose el epoxi diol (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**31** {[α]_D²⁰ -8.0 (*c* 0.1 en EtOH)}, resultante del ataque axial del hidruro sobre la ciclohexenona **29** (Esquema 28) como único producto de reacción. Las propiedades ópticas y espectroscópicas del (-)-Teobróxido sintético **31** obtenido por nosotros resultaron idénticas a las publicadas para el (-)-Teobróxido natural.³⁹⁴



Esquema 69

Asimismo, la transformación de la (+)-Epiepoformina **29** en la 4-Epigabosina A **151** requería la apertura selectiva del epóxido con el ataque de un nucleófilo oxigenado sobre el carbono 2. El tratamiento de **29** en condiciones ácidas (H₂SO₄, dioxano, H₂O) para la apertura del epóxido no dió lugar al producto deseado recuperándose **29** sin alterar. El uso del sistema Ti(O^{*i*}Pr)₄/ácido propiónico³⁹⁶ que ya había sido utilizado con éxito en la apertura de sustratos análogos, tampoco dió el esperado triol. Probablemente, la complejación competitiva del titanio con el oxígeno del epóxido y la cetona o el oxígeno del alcohol vecinal, antes de que se produzca el ataque nucleofílico del ácido propiónico, esté dificultando la reacción sobre unas especies definidas. Finalmente, calentando la (+)-Epiepoformina **29** con una disolución acuosa de NaOAc, se logró la evolución del sustrato y se pudo aislar el triol (4*S*,5*R*,6*S*)-**151** con un 45% de rendimiento y su estructura se asignó a la 4-Epigabosina

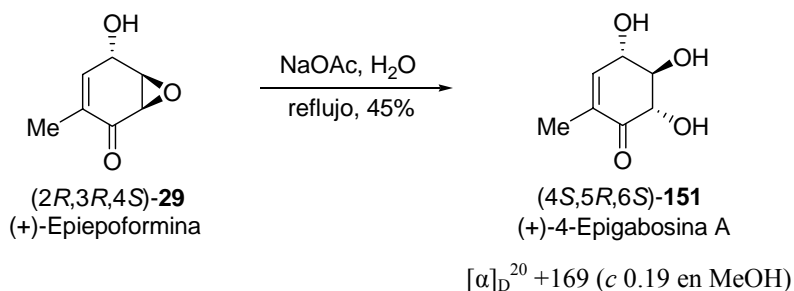
³⁹³ K. Li, L. G. Hamann, M. Koreda, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(44), 6569-6570.

³⁹⁴ K. Nakamori, H. Matsuura, T. Yoshihara, A. Ichihara, Y. Koda, *Phytochem.* **1994**, 35(4), 835-839.

³⁹⁵ T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(10), 1685-1688.

³⁹⁶ Para una discusión sobre la estereoselectividad de la epoxidación de derivados de ciclohexeno y apertura de epóxidos, ver: M- Eipert, C- Maichle-Mössmer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2003**, 59(40), 7949-7960.

A **151** en base a sus datos espectroscópicos. El compuesto aislado presenta un valor de rotación óptica específica de $\{[\alpha]_D^{20} +169 (c= 0.19 \text{ en MeOH})\}$.

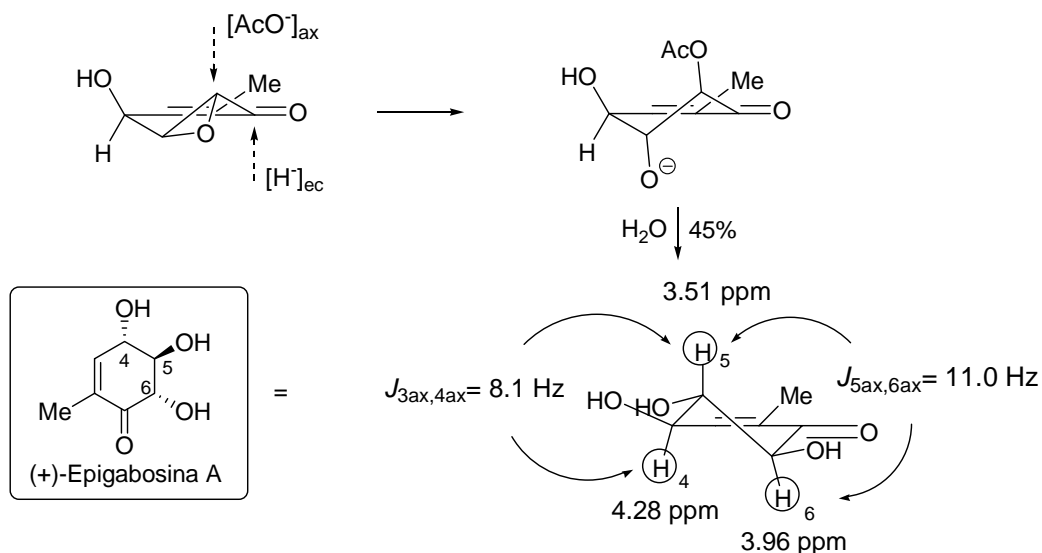


Esquema 70

La apertura regioselectiva del epóxido existente en **29** sobre el carbono 2 con NaAcO está favorecida por factores estereoelectrónicos en el conformero reactivo **A** de la ciclohexenona **29**, representado en el Esquema 30. El ataque en dirección axial del nucleófilo AcO^- facilita el solapamiento orbital. Además, el C-2 del epóxido contiguo al grupo $\text{C}=\text{O}$ debe ser más electrófilo.

La estereoquímica del compuesto **151** fue establecida sobre la base de sus parámetros de resonancia magnética nuclear, principalmente por el valor de la constante de acoplamiento entre H-5 y H-6 que aparece a un δ 3.96 ppm como un doblete con una constante de acoplamiento cuyo valor es $J_{5\text{ax},6\text{ax}} = 11.0 \text{ Hz}$ es consistente con una disposición *trans*-diaxial de ambos hidrógenos en la conformación semisilla más estable que sitúa los tres grupos hidroxilo en disposición ecuatorial.³⁹⁷ Por otra parte H-5, que aparece a δ 3.51 ppm, presenta además de la constante de acoplamiento de 11 Hz ($J_{5\text{ax},6\text{ax}}$), otra $J = 8 \text{ Hz}$ que también es compatible con la disposición *trans*-diaxial representada para H-4 y H-5. Todos los datos espectroscópicos indican que el compuesto **151** tiene la configuración absoluta (4*S*,5*R*,6*S*) en sus centros estereogénicos, por lo que su estructura es compatible con el epímero en C-4 de la Epigabosina A.

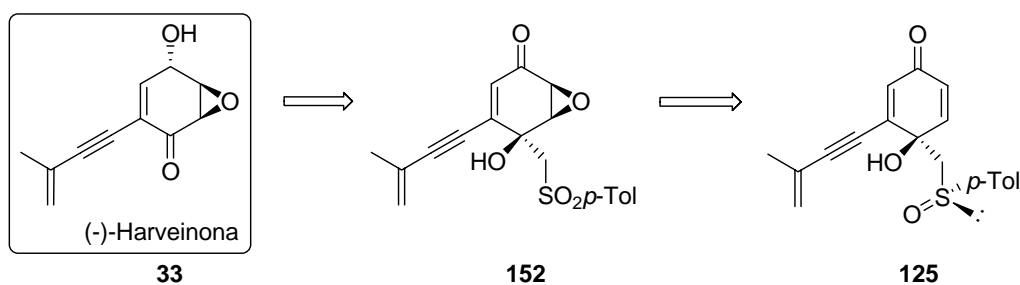
³⁹⁷ Apertura del epóxido en un compuesto similar: A. Lubineau, I. Billault, *Carbohydr. Res.* **1999**, 320(1-2), 49-60.



Esquema 71

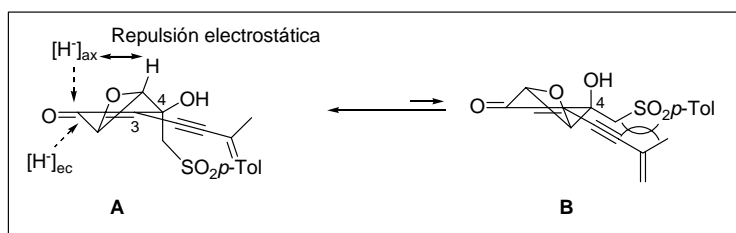
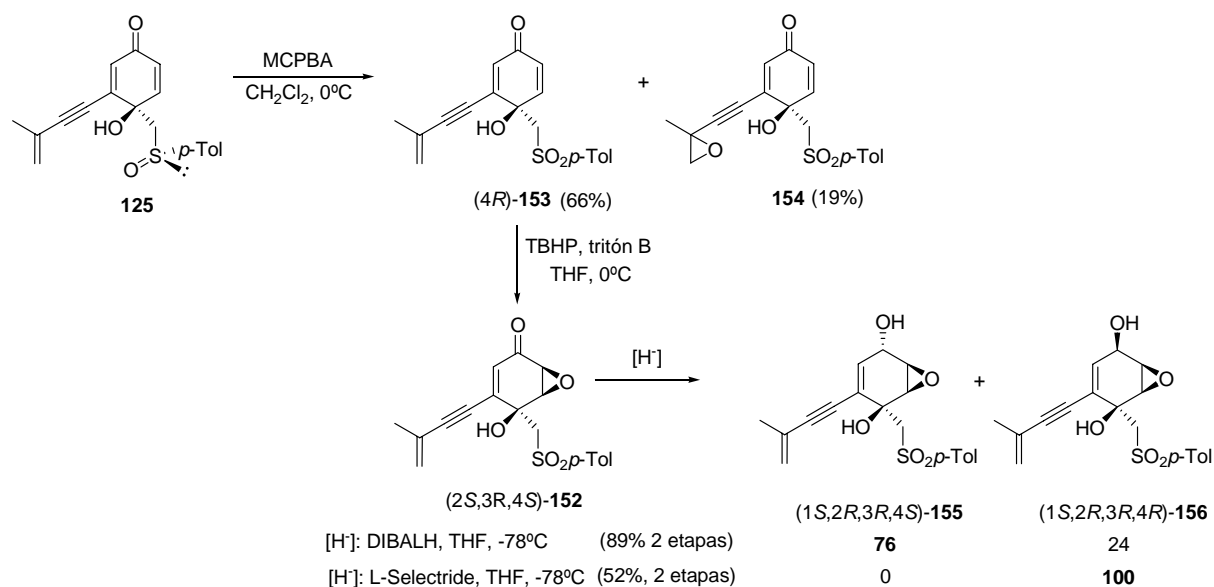
2.2.2.5.- Aproximación a la síntesis de la Harveinona

El análisis retrosintético indicado en el Esquema 30 sugiere que la Harveinona podría ser accesible a partir de la epoxicetona **152** que contiene un grupo carbonilo enmascarado como β -hidroxisulfona, después de la reducción estereoselectiva del grupo C=O sobre el C-1 y la eliminación de $MeSO_2p\text{-Tol}$ por tratamiento en medio básico. Asimismo, el epóxido **152** podría provenir de la 4*R,S(R)*-4-hidroxi-3-(3-metil-3-buten-1-inil)-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **125** anteriormente sintetizado en el apartado 2.2.1 a partir de la *S(R)*-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **22**.



Esquema 72

La síntesis se inició a partir del *p*-quinol alquilado sustituido **125** (Esquema 18). Cuando la *4R,S(R)*-4-hidroxi-3-(3-metil-3-buten-1-ínil)-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona **125**, se trató con MCPBA, se obtuvo una mezcla de la sulfona **153** y del sulfonil epóxido **154** resultante de la epoxidación del doble enlace terminal existente en el sustituyente en C-3 de la ciclohexenona **125**. La mezcla de **153** y **154** pudo ser separada por cromatografía en columna obteniéndose un 66% de rendimiento de **153** y un 19% de **154**. El tratamiento de la ciclohexadienona **153** pura con TBHP y tritón B originó una mezcla de reacción limpia donde el epóxido (*2S,3R,4S*)-**152**, resultante de la reacción sobre el doble enlace C5-C6 no sustituido de **153** más electrófilo fue el único producto de la reacción. La alta diastereoselectividad π -facial observada se puede atribuir en este caso a la presencia del alcohol alílico sobre el carbono 4 que debe dirigir el proceso de epoxidación desde el mismo lado. Aunque el rendimiento de esta reacción fue casi cuantitativo por resonancia magnética nuclear, la purificación cromatográfica de **152** condujo a la descomposición de parte del producto. Por esta razón, se continuó la síntesis sin purificación en esta etapa.



Esquema 73

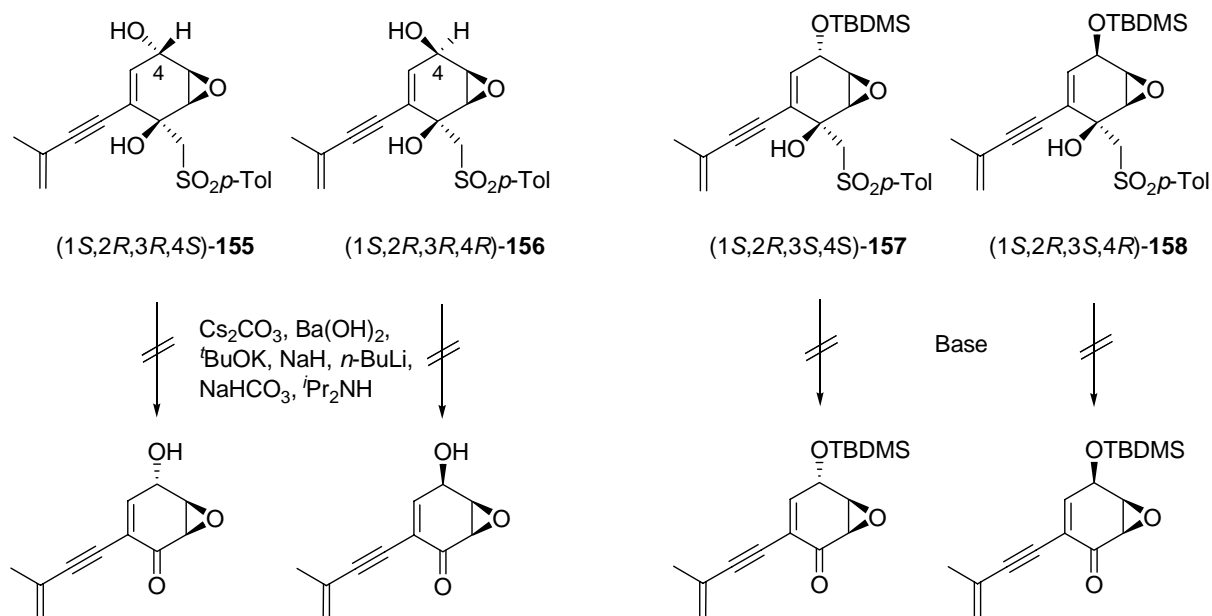
La reducción del grupo carbonilo del compuesto **152** con DIBALH originó una mezcla 76:24 de los dos alcoholes diastereoméricos $(1S,2R,3R,4S)\text{-155}$ y $(1S,2R,3R,4R)\text{-156}$ (89% de rendimiento para los dos últimos pasos). También se observó una descomposición significativa durante la separación cromatográfica de estos productos, siendo posible aislar puros **155** y **156** en sólo 10% y 15 % de rendimiento, respectivamente. Cuando la reducción de **152** fue llevada a cabo con L-Selectride, sólo se detectó el epímero **156** y pudo ser aislado con un 52% de rendimiento. De nuevo, la purificación cromatográfica condujo sólo a un 19% de alcohol puro **156**. El resultado estereoquímico de estas reacciones sobre la ciclohexenona **152** fue muy similar al observado en otros derivados análogos. Aquí de nuevo la interacción existente en la conformación **B** entre el sustituyente enino situado sobre el carbono 3 y el grupo $\text{CH}_2\text{SO}_2p\text{-Tol}$ pseudoecuatorial podría desestabilizarla para liberar esta severa

interacción, se debe invertir la semisilla para situar el grupo $\text{CH}_2\text{SO}_2p\text{-Tol}$ en posición axial, lo que en este caso resulta más estable.

Desafortunadamente, todos los intentos dirigidos a recuperar el grupo carbonilo enmascarado sobre el C-1 en los compuestos **155** y **156** usando diferentes bases [Cs_2CO_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $t\text{BuOK}$, NaH y $n\text{-BuLi}$] y temperaturas, no fueron satisfactorios y la Harveinona natural nunca pudo ser detectada en los crudos de reacción. Sin embargo, en todos los ensayos llevados a cabo se observó la presencia de $\text{MeSO}_2p\text{-Tol}$ en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de las mezclas de reacción finales, junto con distintos productos correspondientes a la descomposición del fragmento de ciclohexenona. Utilizando bases más débiles, como NaHCO_3 o $i\text{Pr}_2\text{NH}$, el material de partida **155** se recuperó inalterado.

Con el fin de subsanar las dificultades encontradas procedimos a proteger el grupo hidroxilo secundario situado sobre el carbono 4 de **155** y **156** (TBDMSOTf, 2,6-Lutidina) como OTBDMS obteniendo los derivados $(1S,2R,3S,4S)\text{-157}$ (61%) y $(1S,2R,3S,4R)\text{-158}$ (53%). De nuevo, el tratamiento de **157** y **158** con diferentes bases permitió detectar la $\text{MeSO}_2p\text{-Tol}$ junto con distintos productos de descomposición en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de las mezclas de reacción. Después de una exhaustiva revisión bibliográfica, se pudo encontrar una mención sobre la inestabilidad de distintos epoxi quinoles,³⁹⁸ como la harveinona, en medio básico. Esta inestabilidad podría encontrarse en el origen de estos fallidos resultados. Nuestros datos claramente muestran que la existencia del sustituyente alquínico en los derivados **155-158** podría ser responsable de la descomposición observada probablemente debida al incremento de la acidez del hidrogeno alílico sobre el carbono 4 debida a la presencia del triple enlace en la posición C-6.

³⁹⁸ M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, 62(6), 1582-1583.



Esquema 74

Este ejemplo ilustró que el protocolo descrito por nosotros, basado en la adición estereoselectiva de reactivos organoaluminicos a sulfinil *p*-quinoles en combinación con la retroadición de metil *p*-tolilsulfona para recuperar el grupo carbonilo enmascarado por el β-hidroxi sulfóxido situado en el *p*-quinol de partida, no puede ser aplicado en síntesis cuando la estructura final es sensible a las condiciones básicas necesarias para efectuar esta transformación.

2.2.2.6- Esquemas resumen de las síntesis de los productos naturales

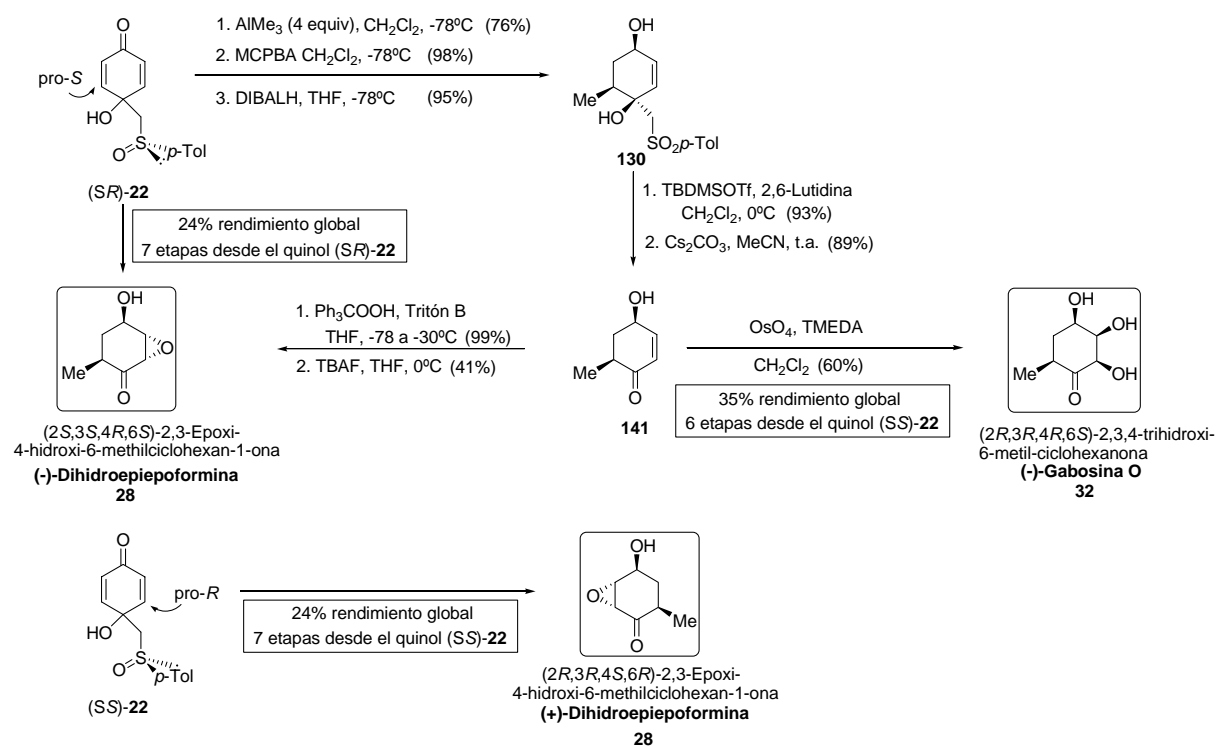
El β -hidroxi sulfóxido presente en la 4-hidroxi-4-[(p-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexanodienona enantiopura ha permitido la adición conjugada quinio y estereocontrolada de distintos reactivos organoaluminicos sobre el fragmento de ciclohexadienona proquiral. El sustituyente β -hidroxi sulfinilo asimismo ha servido como un eficiente grupo protector quiral de un grupo carbonilo, después de su oxidación a sulfona y retroadición en medio básico con eliminación de metil p-tolil sulfona. Ambas transformaciones han constituido las etapas clave en la síntesis enantioselectiva de distintos productos naturales como la (+) y (-)-Dihidroepiepoformina, (-)-Gabosina O, (+)-Epiepoformina, (-)-Teobróxido, la (+)-4-Epigabosina A.

La presencia de la β -hidroxi sulfona hace rígidas las estructuras cíclicas lo que permite llevar a cabo una serie de transformaciones (reducciones, epoxidaciones y dihidroxilaciones) de forma estereoselectiva.

En cada caso, la estereoselectividad observada depende de la estructura y conformación concreta.

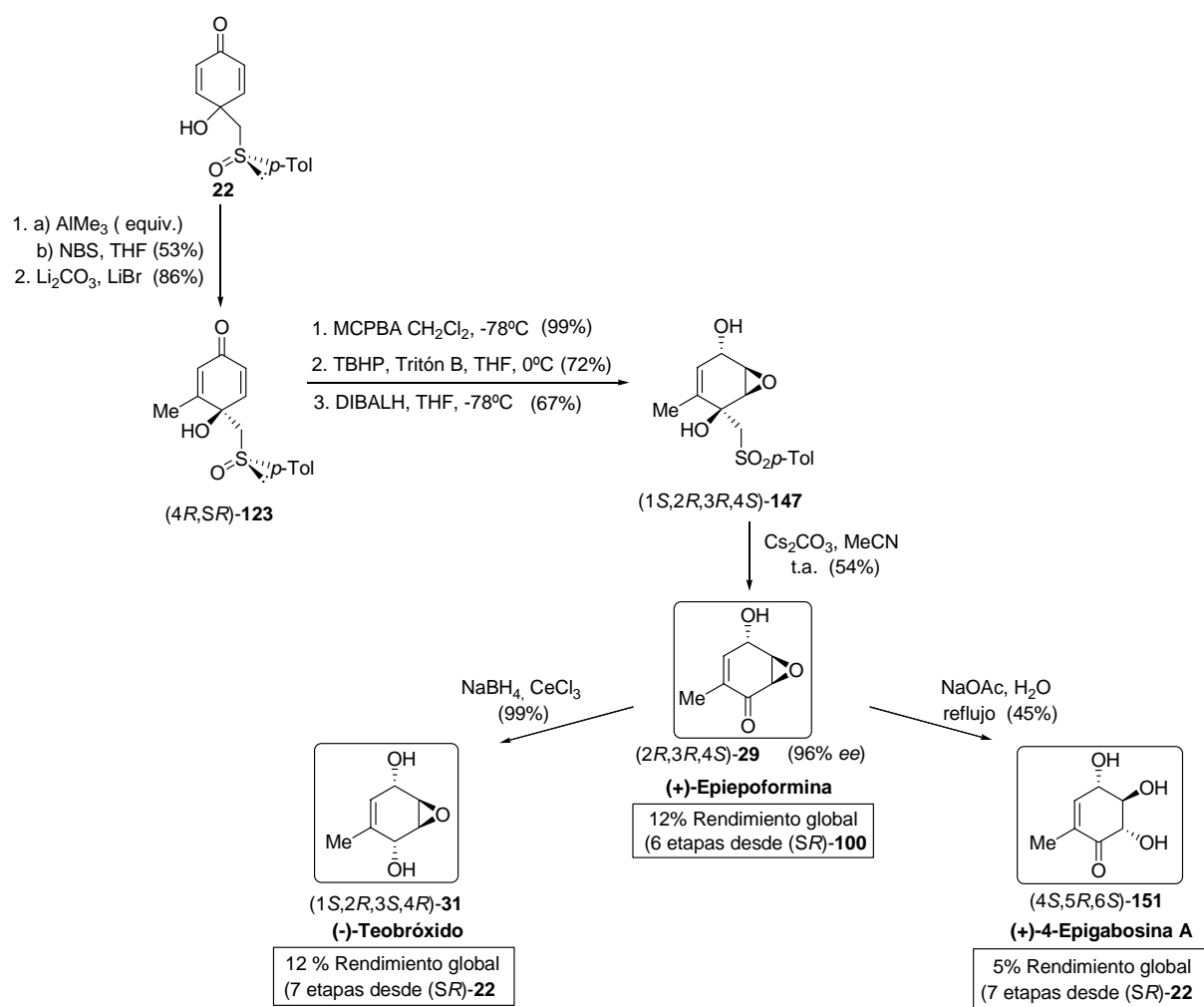
En los Esquemas que se indican a continuación se encuentran resumidas todas las transformaciones que han permitido acceder a las estructuras objetivo.

Esquema resumen de la síntesis de la (+) y (-)-Dihidroepiepoformina y de la (-)-Gabosina O



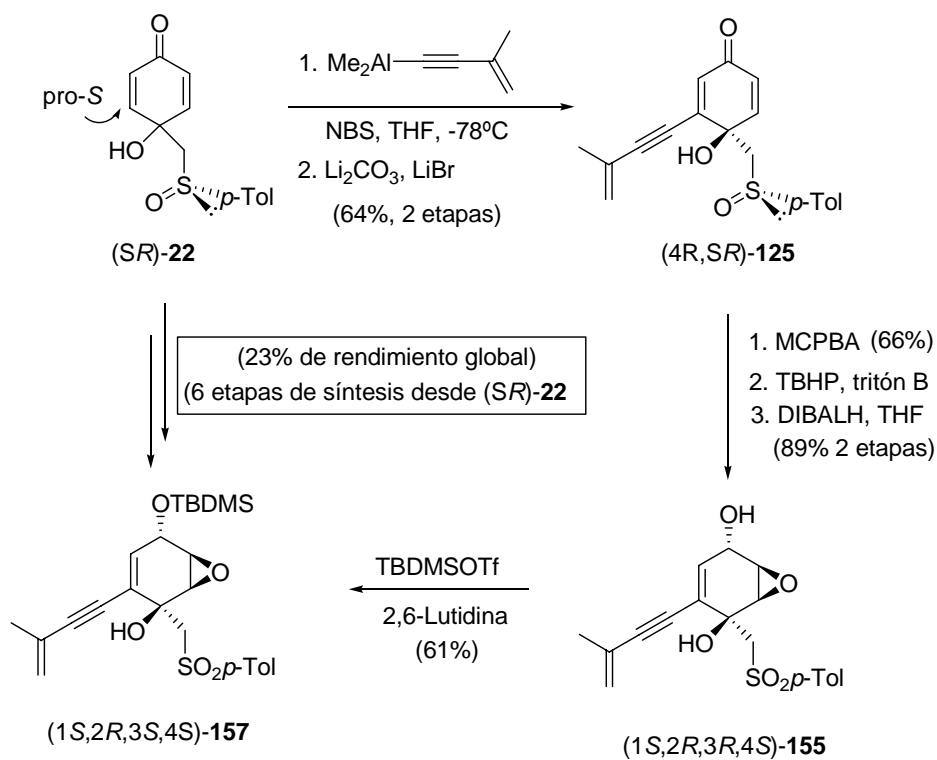
Esquema 75

Esquema resumen de la síntesis de la (+)-Epiepoformina, (-)-Teobróxido y (+)-4-Epigabosina A



Esquema 76

Esquema resumen de la síntesis de un precursor directo de la (+)-Harveinona



Esquema 77

A. TÉCNICAS GENERALES

Procedimientos cromatográficos

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (*Merck*-60 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor. El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de 254/365 nm y/o utilizando un revelador químico adecuado como el ácido fosfomolibdico, 2,4-dinitrofenilhidracina o permanganato potásico.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna (cromatografía flash)³⁹⁹ se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado por experimentos llevados a cabo a temperatura ambiente, empleando una columna Daicel Chiralpack AD ó Chiralcel OD en un aparato *Agilent 1100* equipado con un detector de UV-Visible de longitud de onda variable, el flujo (mL/min) y el eluyente que se indica en cada caso.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN fueron realizados a temperatura ambiente en los equipos *Bruker AC-200* (200 y 50 MHz, respectivamente), *AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente) del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid ó *AC-500* (500 y 125 MHz, respectivamente) del Servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el

³⁹⁹ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(14), 2923-2925.

disolvente empleado: CDCl_3 (7.26 y 77.0 ppm), $\text{DMSO}-d_6$ (2.50 y 39.7 ppm), metanol- d_4 (3.31 y 49.0 ppm), acetona- d_6 (2.05 y 29.92 ppm) o CH_2Cl_2 (5.32 y 54.0 ppm) que se indica entre paréntesis en cada caso.

Los espectros NOESY se realizaron en un espectrómetro *Bruker AC-500* en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico a 70 eV, FAB+, Electrospray o APCI+ como modo de ionización. Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/z) para los picos más importantes y los valores entre paréntesis (%) corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%).

Análisis Elemental

Los análisis elementales fueron realizados con un analizador *Perkin-Elmer serie II 2400 CHN* en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Puntos de fusión (P.f.)

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato *GallempKamp* en tubos capilares abiertos.

Rotaciones específicas.

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D^{20}$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (cg/mL) utilizados.

B- DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

Disolventes

Los disolventes acetonitrilo, MeOH, y CH₂Cl₂ fueron suministrados por *SdS*. El hexano, AcOEt y CHCl₃ fueron suministrados por *Scharlau*. Todos ellos se utilizaron sin purificación previa.

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se prepararon mediante las técnicas habituales:⁴⁰⁰ el THF y el éter dietílico se presecaron sobre KOH y CaCl₂, respectivamente, y se destilaron sobre Na en presencia de benzofenona como indicador y bajo atmósfera inerte, el CH₂Cl₂ se presecó sobre CaCl₂ y se destiló sobre P₂O₅, el CH₃CN se destiló sobre CaH₂.

Reactivos

Los reactivos provienen de la marca *Aldrich* y *Fluka*.

La disolución comercial de *n*-BuLi (2.5M en hexano, *Aldrich*) se valoró con anterioridad a su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador.⁴⁰¹

Condiciones de reacción.

El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH₂Cl₂, AcOEt o Et₂O), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na₂SO₄ o MgSO₄ y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

⁴⁰⁰ D. D. Perrin, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 2ª Ed., 1989.

⁴⁰¹ J. Suffert. *J. Org. Chem.* **1989**, 54(2), 509-510.

C. PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento general para la adición de metil-*p*-tolil sulfóxido. Método A

Una disolución de *n*-BuLi (2.6 M in hexano, 1.1 equiv) se añade gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sobre una disolución de diisopropilamina en THF (0.5 M, 1.2 equiv). Transcurridos 20 min, se adiciona gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una disolución de [(*S*)/*R*]-metil *p*-tolil sulfóxido en THF (0.5 M, 1 equiv). Después de 30 min a la misma temperatura, se añade lentamente una disolución del monoacetal de *p*-benzoquinona correspondiente (0.3 M, 1.05 equiv). La reacción se deja evolucionar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el tiempo indicado en cada caso. La hidrólisis se lleva a cabo con una disolución saturada de NH_4Cl (40 mL), la fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, eliminándose posteriormente el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se trata con una disolución al 5% de ácido oxálico en una mezcla 4:1 de THF/ H_2O . Después de 2 horas de reacción, la mezcla se trata con una disolución saturada de NaHCO_3 , la fase acuosa se extrae con EtOAc, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. Este residuo se purifica siguiendo el método que se indica para cada producto.

Procedimiento general para la síntesis de las α -bromo cetonas. Método B

Una disolución del quinol X (0.2 M en CH_2Cl_2 seco), se añade sobre 4 equivalentes de una disolución del derivado de aluminio correspondiente (2M para AlMe_3) diluida en el mismo volumen de CH_2Cl_2 seco a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía en placa fina empleando como eluyente (AcOEt/Hexano 3:1). Una vez que se comprueba la desaparición del sustrato de partida, la mezcla de reacción se diluye en el mismo volumen de THF. A continuación, se adiciona vía cánula a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una disolución (0.5 M) de NBS (3 equiv) en THF. Al cabo de 30 min, el exceso del reactivo organoaluminico se destruye mediante la adición cuidadosa de metanol hasta que no se observa evolución de metano. La mezcla se vierte en un Erlenmeyer que contiene acetato de etilo y una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita vigorosamente durante 30 min. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío.

Procedimiento general para la eliminación de bromuro de hidrógeno. Método C

Sobre una disolución de los bromo derivados X e Y en DMF (0.15 M), se añade bromuro de litio (3 equiv) y carbonato de litio (3.1 equiv). Después de una hora a 100°C se deja que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente y se vierte en un embudo de decantación que contiene agua. Se extrae con AcOEt (3x20 mL) y los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaCl y Na₂SO₃, se sacan sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida.

Procedimiento general para las oxidaciones con *m*-CPBA. Método D

Una disolución de *m*-CPBA (1.2 equiv) en CH₂Cl₂ (0.5 M), se añade sobre una disolución del correspondiente sulfóxido (1 equiv) en CH₂Cl₂ (0.5 M). Una vez agitada la mezcla durante 1-2 h, la mezcla se lava primero con una disolución saturada de Na₂SO₃ y después con una de NaHCO₃. Tras el aislamiento, el residuo se purifica por cristalización (AcOEt/Hexano).

Procedimiento general para las reducciones con DIBALH. Método E

Sobre una disolución de DIBALH (3 equiv) en THF (0.2 M), se adiciona una disolución de correspondiente derivado carbonílico (1 equiv) en THF (0.3 M) a -78°C. Tras 30 min de agitación a la misma temperatura, el exceso de reactivo organometálico se destruye mediante la adición de metanol. La mezcla se vierte en un erlenmeyer que contiene una mezcla 1:1 de AcOEt y una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita vigorosamente durante 30 min. Con la mezcla resultante se continúa con el procedimiento estándar de aislamiento. El residuo obtenido es cristalizado ó purificado por cromatografía en columna.

Procedimiento general para las reducciones con L-Selectride. Método F.

Sobre una disolución de L-Selectride (3 equiv) en THF (1 M), se adiciona una disolución del correspondiente derivado carbonílico (1 equiv) en THF (0.3 M) a -78°C. Tras agitar la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1-2 h, es tratada con H₂O, MeOH, NaOH (5%) y H₂O₂. Tras

varias extracciones con AcOEt, se concentra a presión reducida la fase orgánica y el residuo se purifica por cromatografía en columna.

Procedimiento general para la protección del OH como OTBDMS. Método G

Sobre una disolución del correspondiente alcohol (1 equiv) en CH₂Cl₂ (0.5 M) bajo argón a 0°C, se añade sucesivamente 2,6-lutidina (2.5 equiv) y TBDMSOTf (1.5 equiv). La mezcla de reacción se agita por 1 h y la mezcla de reacción se trata con HCl (5%). Tras el procedimiento habitual de aislamiento, el residuo se purifica por cromatografía en columna.

Procedimiento general para la eliminación de MeSO₂p-Tol. Método H

Sobre una disolución de la correspondiente β-hidroxisulfona (1 equiv) en MeCN (0.1 M), se añade a temperatura ambiente Cs₂CO₃ (2 o 3 equiv). Tras el tiempo indicado en cada caso, la mezcla de reacción se filtra a través de celita, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

Procedimiento general para epoxidación de ciclohexenonas. Método I

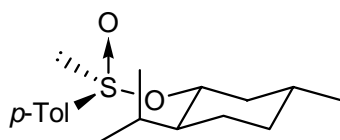
Sobre una solución de la correspondiente ciclohexenona (1 equiv) en THF (0.2 M) a -78°C se añade sucesivamente Ph₃COOH (5 equiv) ó a 0°C, una disolución 5-6M de TBHP en decano y 3 gotas de una solución de tritón B (40% en MeOH), dejando que la mezcla de reacción alcance la temperatura deseada. Una vez que se comprueba la desaparición del material de partida por cromatografía en placa, la mezcla fue tratada con una disolución acuosa de Na₂SO₃ y la fase acuosa se extrae con dietiléter. Después del procedimiento estándar de aislamiento, el residuo fue purificado por cromatografía en columna.

Procedimiento general para la desprotección del OTBDMS. Método J

Sobre una disolución del correspondiente sustrato protegido como TBDMS (1 equiv) en THF (0.1 M) a 0°C, se añade $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (1.3 equiv). Tras 30 min de agitación a esa temperatura, se añade una disolución saturada de NH_4Cl y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Después del procedimiento estándar de aislamiento, el residuo es purificado por cromatografía en columna.

Síntesis de agentes sulfinilantes

(-)-(1*R*,2*S*,5*R*,*SS*)-*p*-Toluenosulfinato de mentilo⁹¹



Sobre una disolución de cloruro de tionilo (300 mL, 4 mol) en benceno (600 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona lentamente (durante 2 h) la sal sódica del ácido *p*-toluenosulfínico (250 g, 1.4 mol), previamente secada mediante destilación azeotrópica con tolueno. Una vez finalizada la adición, se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se destila el azeótropo de benceno y cloruro de tionilo, añadiendo sucesivas cantidades de benceno (3 x 200 ml) para eliminar el cloruro de tionilo y destilando las últimas trazas de éste a presión reducida.

Una vez formado el cloruro del ácido, se adiciona éter etílico anhidro (600 mL), apareciendo un precipitado de cloruro sódico. A continuación, sobre el medio de reacción enfriado a 0 °C, se adicionan lentamente (durante 3 h) una disolución de (-)-mentol (221 g, 1.4 mol), en piridina (300 ml) y se deja subir la temperatura, manteniendo la agitación otras 2 h. La hidrólisis de la reacción se efectúa a 0 °C añadiendo agua (600 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de ácido clorhídrico al 20% (2x300 mL) y con una disolución saturada de cloruro sódico (200 mL). La disolución etérea se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite amarillento obtenido se disuelve en acetona caliente (400 mL) y sobre esta

⁹¹ G. Solladie, J. Hunt, A. Giraldin, *Synthesis* **1987**, 173-177..

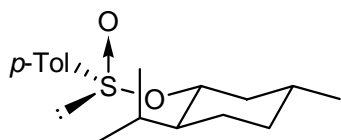
disolución se añade ácido clorhídrico concentrado (6 mL) y se deja cristalizar a baja temperatura (-20 °C). El precipitado obtenido (agujas blancas) se filtra y se lava con hexano frío y las aguas de cristalización se concentran. Con el concentrado se repiten las operaciones anteriores hasta un total de cuatro veces. El combinado de precipitados obtenidos se recrystaliza varias veces de acetona, obteniéndose 294 g (72%) de (-)-[1*R*,2*S*,5*R*,(S)*S*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo.

$[\alpha]_D^{20} = -200$ (c = 2 en acetona). [Bibl.: $[\alpha]_D^{20} = -202$ (c = 2 en acetona)].

P.f.: 110-111°C (acetona).

¹H-RMN: 7.59 y 7.32 (sistema AA'BB', *J* = 8.0 Hz, $\Delta\nu$ = 85.5 Hz, 4H, *p*-Tol), 4.12 (dt, *J* = 10.7 y 4.5 Hz, 1H, HCO), 2.42 (s, 3H, *p*-Tol), 2.24-2.20 (m, 1H, mentilo), 2.21-2.03 (m, 1H, mentilo), 1.77-0.80 (m, 7H, mentilo), 0.96, 0.86 y 0.71 (3d, *J* = 6.4, 7.1 y 6.9 Hz, 9H, CH₃CH).

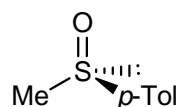
(+)-(1*S*,2*R*,5*S*, *SR*)-*p*-Toluenosulfinato de mentilo



El (+)-[1*S*,2*R*,5*S*,(S)*R*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento a partir de 300 ml de cloruro de tionilo (2.8 equiv, 4 mol) en 600 ml de benceno, 250 g de la sal sódica del ácido *p*-toluenosulfónico (1 equiv, 1.4 mol) y 221 g de (+)-mentol (1 equiv, 1.4 mol), obteniéndose el (+)-[1*S*,2*R*,5*S*,(S)*R*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (284 g, 69%).

$[\alpha]_D^{20} = +196$ (c = 2, acetona). [Bibl.: (enantiómero) $[\alpha]_D^{20} = -202$ (c = 2, acetona)].

(+)-(SS)-Metil-*p*-tolilsulfóxido (119) ⁴⁰²



Una disolución de yoduro de metil magnesio, preparada a partir de yoduro de metilo (40.6 g, 0.29 mol) y magnesio (5.96 g, 0.24 mol) en éter etílico seco (250 mL), enfriada a 0 °C se adiciona lentamente sobre una disolución de [1*R*,2*S*,5*R*,(S)*S*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (60 g, 0.20 mol) en benceno anhidro (200 mL). Una vez concluida la adición, la agitación se mantiene durante 2 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añade una disolución saturada de cloruro amónico (200 mL) y se extrae con éter etílico (3 x 200 mL). La fase

⁴⁰² K. K. Andersen, W. Gafield, N. Papanicolau, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*(24), 5637-5646.

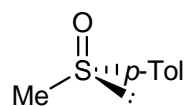
orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico (200 mL) y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez evaporado el disolvente a presión reducida, se añade hexano caliente hasta turbidez y la mezcla se deja cristalizar a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el congelador. Los cristales blancos obtenidos se recristalizan en éter-hexano y las aguas madres se concentran y se someten al mismo tratamiento anterior, obteniéndose (+)-[(S)R]-metil-*p*-tolil sulfóxido (26 g, 83%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +145$ ($c = 2$, acetona). [Bibl.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +146$ ($c = 2$, acetona)].

P. f. = 75-76 $^{\circ}\text{C}$ (Éter etílico/Hexano).

$^1\text{H-RMN}$: 7.28 y 7.56 (sistema AA'BB', $J = 8.0$ Hz, $\Delta\nu = 62.2$ Hz, 4H, *p*-Tol), 2.70 (s, 3H, CH₃SO), 2.45 (s, 3H, *p*-Tol).

(-)-[(S)S]-Metil *p*-tolil sulfóxido (119)⁴⁰³

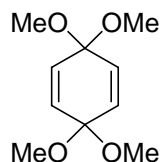


El (-)-[(S)S]-metil *p*-tolil sulfóxido se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento a partir de (+)-[1*S*,2*R*,5*S*(S)R]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (60 g, 0.20 mol), yoduro de metil magnesio, preparado a partir de yoduro de metilo (40.6 g, 0.29 ml) y de magnesio (5.96 g, 0.45 mol) en éter etílico seco (250 mL), obteniéndose el (-)-[(S)S]-metil *p*-tolil sulfóxido (21 g, 68%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -159$ ($c = 2$, acetona). Bibl.:⁴⁰⁴ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -146$ ($c = 2$, acetona).

P. f.: 75-76 $^{\circ}\text{C}$ (Éter etílico/Hexano).

1,1,4,4-Tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno (118)⁴⁰⁵



El compuesto **118** se obtuvo a partir de 1,4-dimetoxibenceno (20 g) en una celda electrolítica sencilla, con un potenciostato AMEL mod. 549, manteniendo la diferencia de potencial en 2 V y con una intensidad de corriente de 1 A.

⁴⁰³ a) I. Fernández, J. M. Llera, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(49), 7229-7302; b) I. Fernández, N. Khair, J. M. Llera, F. Alcudia, *J. Org. Chem.* **1992**, 57(25), 6789-6796.

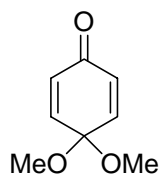
⁴⁰⁴ K. K. Andersen, W. Gafield, N. Papanicolau, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86(24), 5637-5646.

⁴⁰⁵ N. Weinberg, E. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1966**, 31(12), 4054-4058.

Empleando MeOH como disolvente a 0 °C, se añade hidróxido potásico sólido hasta que se observa que el amperímetro indica la intensidad de corriente seleccionada. El paso de corriente se mantiene constante hasta que por cromatografía en placa fina (éter etílico/hexano 1:4), se observa la desaparición total del sustrato de partida. Una vez que la reacción ha finalizado, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo que se obtiene se disuelve en 80 mL de pentano caliente, despreciando un residuo insoluble que queda en el fondo del matraz. La disolución de pentano resultante se enfría en baño de hielo y se filtra el sólido obtenido. Este proceso se repite con el líquido de cristalización. La totalidad del sólido obtenido se recristaliza en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto **118** como sólido blanco (24.6 g, 88%).

¹H-RMN: 5.95 (s, 4H), 3.20 (s, 12H, 4OMe).

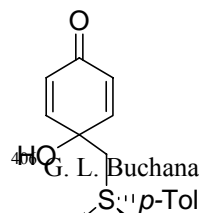
4,4-Dimetoxi-2,5-ciclohexadienona (**91**)⁴⁰⁶



El bisacetal de quinona **118** (6,2 g) se disuelve en acetona y posteriormente se añade agua hasta conseguir una proporción 10:1 agua/acetona. La mezcla de reacción se agita a 30 °C, controlando el avance de la reacción por ¹H-RMN. Una vez consumido todo el sustrato de partida, la mezcla se extrae con éter, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por destilación a presión reducida (93 °C/ 4 mm Hg), obteniéndose el compuesto **91** (4.2 g, 88%) en forma de líquido amarillo.

¹H-RMN: 6.40-6.08 (sistema AA'BB', *J* = 114.5 Hz, 4H), 3.04 (s, 6H, 2OMe).

S(*R*)-4-Hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (**22**)⁴⁰⁷



⁴⁰⁶ G. L. Buchanan, R. A. Raphael, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1* **1973**, 373-375.

⁴⁰⁷ a) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(20), 6758-6759. b) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(11), 3687-3693.

El compuesto *S(R)*-**22** se obtiene a partir de 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadienona **91** (11.0 g, 71 mmol) y *S(R)*-MeSOTol (10.4 g, 68 mmol), siguiendo el método A (2 h) y se purifica mediante cristalización en EtOAc/hexano, aislándose en forma de sólido blanco (14.7 g, 79%).

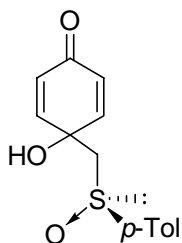
$[\alpha]_D^{20} = +144$ (c = 1.0 en CHCl₃).

P.f.: 142-143 °C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN: 7.56 y 7.28 (sistema AA'BB', J = 8.1 Hz, Δv = 52.9 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.25 y 7.00 (2dd, J = 10.2 y 3.2 Hz, 2H, H₃ y H₅), 6.29 y 6.18 (2dd, J = 10.1 y 1.9 Hz, 2H, H₂ y H₆), 4.93 (s, 1H, OH), 3.16 y 2.90 (sistema AB, J = 13.3 Hz, Δv = 42.3 Hz, 2H, -CH₂-SO*p*-Tol), 2.43 (s, 3H, *p*-Tol).

¹³C-RMN: 184.9, 149.2, 149.1, 142.2, 139.6, 130.1 (2C), 128.1, 127.6, 123.9 (2C), 68.0, 67.1, 21.3.

S(S)-4-Hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (**22**).



El compuesto *S(S)*-**22** se obtiene a partir de 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadienona **91** (19.9 g, 129.4 mmol) y *S(S)*-metil-*p*-tolilsulfóxido **119** (19.0 g, 123.2 mmol), siguiendo el método A, aislándose *S(S)*-**22** tras cristalización del residuo en EtOAc/hexano, en forma de sólido blanco (24.5 g, 76%).

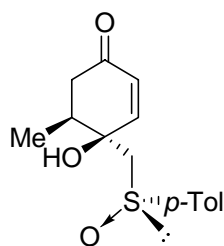
$[\alpha]_D^{20} = -177$ (c = 1.0 en CHCl₃).

P.f.: 142-143 °C (AcOEt/Hexano).

Análisis elemental para C₁₄H₁₄O₃S: Calculado: C, 64.11; H, 5.38; S, 12.22.

Observado: C, 63.02; H, 5.66; S, 12.34.

[4*S*,5*S*,(*S*)*R*]-4-Hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2-ciclohexenona (**120**)⁴⁰⁸



Una disolución del *p*-quinol *S(R)*-**22** (4 g, 15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (75 mL, 0.2 M) se añade a -78°C, sobre 4 equivalentes de una disolución 2M de AlMe₃ en hexano (33 mL, 66 mmol), diluida en el mismo volumen de CH₂Cl₂ seco. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía en placa fina, empleando

⁴⁰⁸ a) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(20), 6758-6759. b) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998** 63(11), 3687-3693.

como eluyente AcOEt/Hexano 3:1. Tras 4 horas el exceso de reactivo organoaluminico se destruye mediante la adición cuidadosa de metanol hasta que no se observa la evolución de metano. La mezcla se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo y una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita vigorosamente durante 30 min. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose tras purificación cromatográfica (AcOEt/Hexano 1:1) el compuesto [4*S*,5*S*,*S*(*R*)]-**120** en forma de sólido blanco (3 g, 72%).

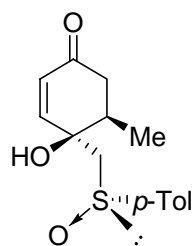
$[\alpha]_D^{20} = +243$ (c = 1.0 en CHCl₃).

P.f.: 119-121 °C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN: 7.56 y 7.38 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*ν* = 55.7 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.25 y 6.10 (2d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.22 y 2.92 (sistema AB, *J* = 13.3 Hz, Δ*ν* = 84.5 Hz, 2H, -CH₂-SO*p*-Tol), 2.62-2.22 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 198.3, 149.7, 142.4, 139.7, 130.3 (2C), 129.0, 123.8 (2C), 71.6, 64.9, 41.7, 38.8, 21.3, 14.2.

[4*R*,5*R*, *S*(*S*)]-4-Hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2-ciclohexenona (**120**)



El compuesto **120** se obtiene a partir de *p*-quinol (*S**S*)-**22** (500 mg, 1.9 mmol) siguiendo el método descrito para sintetizar [4*S*,5*S*,(*S*)*R*]-4-Hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2-ciclohexenona (X), aislandose el compuesto [4*R*,5*R*,(*S*)*S*]-**120** en forma de sólido blanco tras purificación cromatográfica (345 mg, 65%)

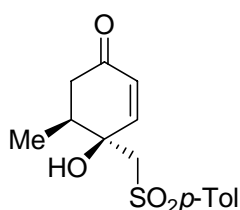
$[\alpha]_D^{20} = -245$ (c = 1.0 en CHCl₃).

P.f. : 120-121 °C (AcOEt/Hexano).

Análisis elemental Calculado para C₁₅H₁₈O₃S : C, 64.72; H, 6.52; S, 11.52.

Observado: C, 64.69; H, 6.85; S, 11.89.

(4*S*,5*S*)-4-Hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2-ciclohexenona (129)



El compuesto **129** se obtiene a partir de **120** (1.27 g, 4.6 mmol) siguiendo el método D (2 h), obteniéndose **129** en forma de sólido blanco (1.32 g, 98%).

$[\alpha]_D^{20} = +18.8$ (c = 1.05 en acetona).

P.f.: 145-146 °C (AcOEt/Hexano).

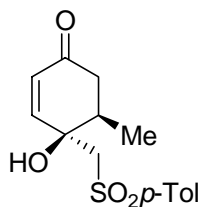
¹H-RMN: 7.80 y 7.39 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 125.2$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.06 (dd, $J = 0.9$ y 10.2 Hz, 2H), 5.96 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.08 (s.ancho, 1H), 3.50 y 3.45 (sistema AB, $J = 14.2$ Hz, $\Delta\nu = 0$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂-*p*-Tol), 2.62-2.37 (m, 3H) 2.47 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

¹³C-RMN: 197.8, 148.9, 145.6, 137.4, 130.2 (2C), 129.1, 127.6 (2C), 71.7, 62.7, 42.0, 38.3, 21.7, 14.5.

EM (FAB+) m/z : 295 ([M + H]⁺, 51), 277 (77), 257 (66), 239 (54), 215 (60), 203 (76), 189 (94), 171 (100).

EMAR calculada para C₁₅H₁₉O₄S: [M+H]⁺ 295.1004, encontrada 295.1007.

(4*R*,5*R*)-4-Hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2-ciclohexenona (129)



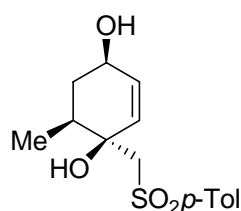
El compuesto **129** se obtiene a partir de **120** (3.8 g, 13.8 mmol), siguiendo el método D (2 h), aislándose **X** en forma de sólido blanco (3.9 g, 96%).

$[\alpha]_D^{20} = 65$ (c = 1 en acetona).

Análisis elemental para C₁₅H₁₈O₄S : Calculado: C, 61.20; H, 6.16; S, 10.89.

Observado: C, 61.12; H, 6.19; S, 11.24.

(1*S*,4*R*,6*S*)-6-Metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2-ciclohexen-1,4-diol (130)



El compuesto **130** se obtiene a partir de **129** (50 mg, 0.17 mmol) siguiendo el método E (30 min), aislándose **130** en forma de sólido blanco, que puede utilizarse sin posterior purificación (49 mg, 97%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.0 \text{ (c = 1 en acetona).}$$

P.f: 118-119 °C (AcOEt/Hexano).

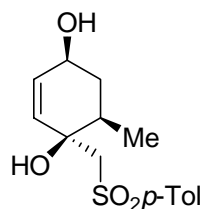
¹H-RMN (CD₃OD): 7.76 y 7.40 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 106.3$ Hz, 4H, *p*-Tol), 5.73 (dd, $J = 2.0$ y 10.2 Hz, 1H), 5.63 (dt, $J = 10.2$ y 1.6 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.49 y 3.40 (sistema AB, $J = 14.5$ Hz, $\Delta\nu = 17.4$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂-*p*-Tol), 2.43 (s, 3H), 2.11 (dsept, $J = 6.9$ y 2.8 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J = 12.6$, 12.3 y 10.1 Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (CD₃OD): 146.2, 139.4, 135.5, 132.2, 130.9 (2C), 129.1 (2C), 70.8, 68.1, 63.9, 36.8, 35.6, 21.5, 15.4.

Análisis elemental para C₁₅H₂₀O₄S: Calculado: C, 60.79; H, 6.80; S, 10.82.

Observado: C, 60.67; H, 6.48; S, 10.68.

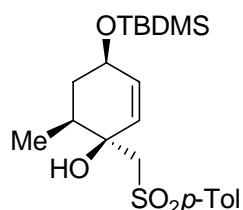
(1*R*,4*S*,6*R*)-6-Metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2-ciclohexen-1,4-diol (130)



El compuesto **130** se obtiene a partir de **129** (3.9 g, 13.3 mmol) siguiendo el método E (30 min), aislándose **130** en forma de sólido blanco, que puede utilizarse sin posterior purificación (3.7 g, 99%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56 \text{ (c = 1 en acetona).}$$

(1S,4R,6S)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxy]-6-metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2-ciclohexenol (132**)**



El compuesto **132** se obtiene a partir de **130** (30 mg, 0.10 mmol), siguiendo el método G (2 h), aislándose **132** en forma de aceite incoloro (40 mg, 92%) tras purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 1:3).

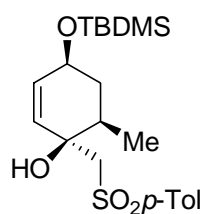
$$[\alpha]_D^{20} = +47.0 \text{ (c = 1 en acetona).}$$

P.f.: 145-147 °C (Éter etílico/Hexano).

¹H-RMN: 7.79 y 7.35 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 130.6$ Hz, 4H, *p*-Tol), 5.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 3.2$ y 10.2 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.60 (s, 1H) 3.53 y 3.31 (sistema AB, $J = 14.3$ Hz, $\Delta\nu = 28.7$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂-*p*-Tol), 2.44 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.89 (ddd, $J = 5.4, 8.1, 13.5$ Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J = 3.2, 5.3, 13.5$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

¹³C-RMN: 144.9, 138.3, 131.9, 130.8, 129.9 (2C), 127.6 (2C), 71.6, 64.1, 63.8, 36.5, 34.5, 25.9, 25.8 (3C), 21.6, 18.2, 14.3, -4.5 (2C).

(1R,4S,6R)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-6-metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2-ciclohexenol (132**)**



El compuesto **132** se obtiene a partir de **130** (1.8 g, 6.0 mmol), siguiendo el método G (2 h), el residuo así obtenido puede utilizarse en la siguiente etapa de síntesis, ó aislarse **132** en forma de aceite incoloro (2.2 g, 93%) tras purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 1:3).

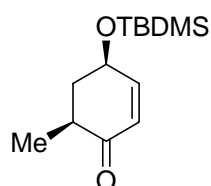
$$[\alpha]_D^{20} = +41 \text{ (c = 1 en acetona).}$$

P.f.: 107-108 °C (Éter etílico/Hexano).

EM (FAB+) m/z : 411 ([M+H]⁺, 5), 393 (75), 237 (30), 197 (24), 138 (29), 105 (100), 74 (42), 73 (94).

EMAR calculada para C₂₁H₃₅O₄SSi: [M+H]⁺ 411.2025, encontrada 411.2026.

(4R,6S)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-6-metil-2-ciclohexenona (133)



El compuesto **133** se obtiene a partir de **132** (247 mg, 0.58 mmol), siguiendo el método G (17 h), aislándose **133** en forma de aceite incoloro (131 mg, 95%) tras purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = +50.8$ (c = 1.0 en acetona).

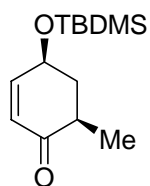
$^1\text{H-RMN}$: 6.77 (dt, $J = 10.1$ y 2.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 2.4$ y 10.2 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.77 (dt, $J = 10.5$ y 12.5 Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$: 201.1, 154.1, 128.3, 68.1, 41.9, 40.2, 25.7 (3C), 18.1, 15.0, -3.5 , -3.7 .

EM (IE) m/z : 183 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 99), 165 (7), 139 (13), 113 (11), 86 (40), 84 (62), 75(100).

EMAR calculada para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Si}$: $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$ 183.0841, encontrada 183.0844.

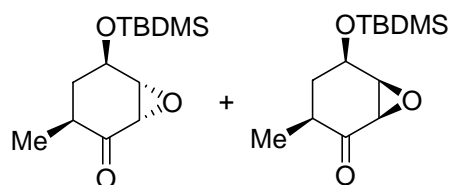
(4R,6S)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-6-metil-2-ciclohexenona (133)



El compuesto **133** se obtiene a partir de **132** (1.8 g), siguiendo el método I p. 314 (17 h), aislándose **133** en forma de aceite incoloro (1.25 g, 87%, dos etapas) tras purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 1:12).

$[\alpha]_D^{20} = -76$ (c = 1 en acetona).

(2R,3S,4R,6S)- y (2S,3R,4R,6S)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-metilciclohexan-1-ona (134 y 135).



La mezcla de compuestos **134** y **135** se obtiene a partir de **133** (19 mg, 0.08 mmol) siguiendo el método I. Después de una cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:10) se obtiene una mezcla inseparable 75:25 de epóxidos **134** y **135**

como un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo.

Compuesto **134**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (ddt, $J = 7.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, y $J = 1.0$ Hz, 1H, - $\underline{\text{C}}\text{H}$ -O $^t\text{BuSiMe}_2$), 3.45 (dt, $J = 3.8$ Hz y $J = 1.4$ Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{C}^{\text{H}}\text{H}$), 3.29 (dd, $J = 3.8$ Hz y $J = 0.6$ Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{C}^{\text{H}}\text{H}$), 2.66 (ddq, $J = 11.1$ Hz, $J = 6.9$ Hz y $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.17 (dtd, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz y $J = 1.4$ Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 10.9$ Hz y $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -CH-), 0.88 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$ -), 0.11 (s, 3H, CH_3Si -), 0.08 (s, 3H, CH_3Si -).

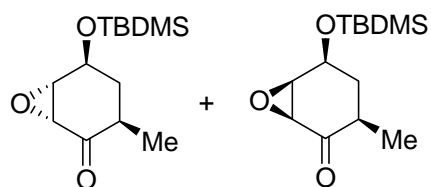
Compuesto **135**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.45 (dd, $J = 5.9$ Hz y $J = 2.8$ Hz, 1H, - $\underline{\text{C}}\text{H}$ -O $^t\text{BuSiMe}_2$), 3.41 (ddd, $J = 3.8$ Hz, $J = 3.2$ Hz y $J = 1.0$ Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{C}^{\text{H}}\text{H}$), 3.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{C}^{\text{H}}\text{H}$), 2.45 (ddq, $J = 11.7$ Hz, $J = 7.1$ Hz y $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.77 (dd, $J = 11.7$ Hz y $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J = 6.3$ Hz, $J = 3.4$ Hz y $J = 1.2$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -CH-), 0.87 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$ -), 0.10 (s, 3H, CH_3Si -), 0.09 (s, 3H, CH_3Si -).

Compuestos **134 + 135**: $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 208.2 (CO, C_1), 206.2 (CO, C_1), 65.8, 65.4, 63.2, 56.6, 55.4, 54.2, 41.0 (CH_2 , C_5), 36.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)$, C_6), 34.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)$, C_6), 32.4 (CH_2 , C_5), 25.6 (2 x $^t\text{BuSi}$ -), 15.4 ($-\text{CH}_3$), 15.0 ($-\text{CH}_3$), -4.7 ($-\text{SiMe}$), -4.8 ($-\text{SiMe}$), -4.9 ($-\text{SiMe}$), -5.0 ($-\text{SiMe}$).

EM (EI): m/z (%) 199 ($[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 36) 157 (41), 129 (20), 75 (100).

EMAR (EI) calcd para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$) $^+$ 199.0790, encontrada 199.0783.

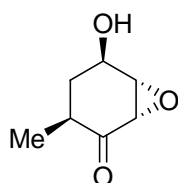
(*2S,3R,4S,6R*)- y (*2R,3S,4S,6R*)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-metilciclohexan-1-ona (**134** y **135**).



Una mezcla 75:25 de los compuestos (*2S,3R,4S,6R*)-**134** y (*2R,3S,4S,6R*)-**135** fue obtenida desde (*4S,6R*)-**133** siguiendo el método I (-78°C a -30°C). Después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:10), como un aceite incoloro, con

rendimiento cuantitativo. Los datos espectroscópicos fue idénticos a los de sus enantiómeros (*2R,3S,4R,6S*)-**134** y (*2S,3R,4R,6S*)-**135**.

(2S,3S,4R,6S)-2,3-Epoxi-4-hidroxi-6-metilciclohexan-1-ona, (-)-Dihidroepiepoformina (28)



La (-)-Dihidroepiepoformina **28** se obtiene a partir de una mezcla 75:25 de los compuestos (2S,3R,4S,6R)-**134** y (2R,3S,4S,6R)-**135** (138 mg, 0.54 mmol) siguiendo el método J. Después de una cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:1) se obtiene la (+)-Dihidroepiepoformina **28** como un aceite incoloro con 41% de rendimiento y 96% *ee*.⁴⁰⁹

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27$ (*c* 1.2, CHCl₃); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21$ (*c* 1.2, acetona).

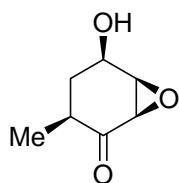
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (dt ancho, *J* = 8.7 Hz y *J* = 5.9 Hz, 1H, -CH-OH-), 3.57 (ddd, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.8 Hz y *J* = 0.9 Hz, 1H, ^Δ_H), 3.34 (dd, *J* = 3.8 Hz y *J* = 0.9 Hz, 1H, ^Δ_H), 2.75 (ddq, *J* = 11.8 Hz, *J* = 6.7 Hz y *J* = 5.1 Hz, 1H, -CH-CH₃), 2.37 (dddd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 5.0 Hz y *J* = 1.8 Hz, 1H, -CH₂-), 1.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, -OH), 1.63 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 12.0 Hz y *J* = 8.5 Hz, 1H, -CH₂-), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃-CH-).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.1 (CO, C₁), 65.1, 63.1, 55.3, 41.4 (CH₃-CH-, C₆), 34.4 (-CH₂-, C₅), 14.6 (CH₃-CH-).

EM (EI): *m/z* (%) 142 (M⁺, 1), 88 (10), 86 (66), 84 (100).

EMAR (EI) calcd para C₇H₁₀O₃ (M⁺) 142.0628, encontrada 142.0628.

(2R,3R,4R,6S)-2,3-Epoxi-4-hidroxi-6-metilciclohexan-1-ona (136).



El compuesto **136** se obtiene como se indica en la (+)-Dihidroepiepoformina después de la cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:1), como un aceite incoloro en 16% de rendimiento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90$ (*c* 0.96, CHCl₃).

(2) La pureza óptica de ambos enantiómeros de la dihidroepiepoformina (**1**) fue determinada por HPLC quirral: Daicel Chiralcel AD, i-PrOH/Hexane 10:90, velocidad de flujo 0.7 mL/min, *t*_R = 15.3 min para el (2S,3S,4R,6S)-enantiomero y 17.5 min para el (2R,3R,4S,6R)-enantiomero, 211 nm.

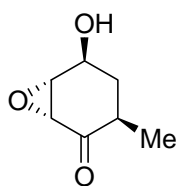
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{OH}$, H_4), 3.56 (dt, $J = 3.6$ Hz y $J = 0.8$ Hz, 1H, H^{ax}), 3.30 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H^{eq}), 2.50 (ddq, $J = 10.1$ Hz, $J = 8.5$ Hz y $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.87 (dd, $J = 3.0$ Hz y $J = 0.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 1.86 (dd, $J = 10.2$ Hz y $J = 2.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 1.84 (s ancho, 1H, $-\text{OH}$), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 205.7 (CO, C_1), 64.9, 56.1, 54.2, 36.2 ($-\text{CH}-\text{CH}_3$, C_6), 32.2 (CH_2 , C_5), 15.4 (CH_3).

EM (EI): m/z (%) 142 (M^+ , 1), 125 (6), 88 (110), 86 (63), 85 (100).

EMAR (EI) calcd para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (M^+) 142.0628, encontrada 142.0633.

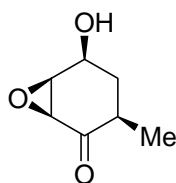
(2R,3R,4S,6R)-2,3-Epoxi-4-hidroxi-6-metilciclohexan-1-ona, (+)-Dihidroepiepoformin (28).



(-)-Dihidroepiepoformina **28** es obtenida desde la mezcla de compuestos (4R,6S)-**134** y **135** siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (+)-enantiómero de **28**, con un 61 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34$ (c 0.1, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22$ (c 0.1, acetona), 96% *ee*.²

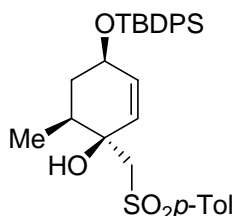
(2S,3S,4S,6R)-2,3-Epoxi-4-hidroxi-6-metilciclohexan-1-ona (136)



El compuesto **136** se obtiene como se indica en la (+)-Dihidroepiepoformina después de la cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:1), como un aceite incoloro en 16% de rendimiento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90$ (c 0.96, CHCl_3).

(1S,4R,6S)-4-[(*tert*-Butildifenil)oxi]-6-metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)methyl]-2-ciclohexen-1-ol (137)



A una solución de **130** (100 mg, 0.34 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1.2 mL, 0.3 M) bajo atmósfera de argón y con agitación constante, se añade cloruro de *tert*-

butildifenilsililo (149 μ L, 0.57 mmol) e imidazol (58 mg, 0.85 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL) a 0 $^\circ\text{C}$. Después de 1 h la reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (2 mL). Se separan ambas fases y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 5 mL), los extractos orgánicos se secan sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente dando lugar a un aceite amarillo. El producto **137** fue aislado como un aceite incoloro (146 mg, 81%) por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +36$ (*c* 1.05, acetona).

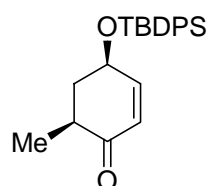
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.73 (m, 6H), 7.50-7.42 (m, 6H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.03 (dd, $J = 10.1$ Hz y $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H, H_4), 3.46 and 3.27 (sistema AB, $J = 14.3$ Hz, $\Delta\nu = 56.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{SO}p\text{Tol}$), 2.92 (s ancho, 1H, $-\text{OH}$), 2.47 (s, 3H, $p\text{-TolSO}$), 1.85-1.64 (m, 3H), 1.13 (s, 9H, $^t\text{BuSi-}$), 1.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.7, 137.8, 135.7 (4C), 135.2, 133.9, 133.8, 129.7 (2C), 129.6 (2C), 129.5, 127.6 (2C), 127.5 (2C), 127.4 (2C), 70.2 ($-\underline{\text{C}}(-\text{OH})(-\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol})$), 68.2 ($-\text{CH}-\text{OTBDPS}$), 63.1 ($-\text{CH}_2-\text{SO}p\text{-Tol}$), 35.8 ($-\text{CH}_2-$), 35.5 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 26.8 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 21.5 ($p\text{-TolSO}$), 19.0 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 14.9 ($-\text{CH}_3$).

EM (FAB^+): m/z (%) 535 (M^++1 , 14), 517 (100), 477 (19), 391 (22), 352 (14), 307 (21), 279 (32), 199 (73), 183 (41), 154 (95), 137 (100), 105 (96).

EMAR (FAB^+) calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{SiS}$ (M^++1) 535.2338, encontrada 535.2284.

(4*R*, 6*S*)-4-[(*tert*-Butildifenilsilil) oxil]-6-metil-2-ciclohexenona (**138**)



El compuesto **138** se obtiene a partir de **137** (146 mg, 0.27 mmol) siguiendo el método H. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:12) dando lugar al compuesto **138** (48.3 mg, 49%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +34$ (*c* 1.01, CHCl_3).

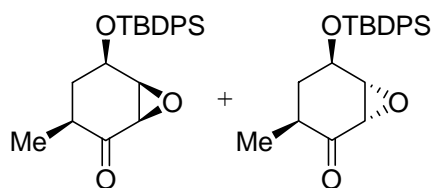
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.67 (m, 4H), 7.50-7.39 (m, 6H), 6.77 (dt, $J = 10.1$ Hz y $J = 1.8$ Hz, 1H, H_3), 5.86 (dd, $J = 10.3$ Hz y $J = 2.4$ Hz, 1H, H_2), 4.59 (qt, $J = 5.1$ Hz y $J = 2.0$ Hz, 1H, H_4), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 1H), 1.10 (s, 9H, $^t\text{BuSi-}$), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 201.1 (CO, C_1), 153.5, 135.7 (4C), 133.4, 133.3, 130.0, 129.9, 128.2, 127.8 (2C), 127.7 (2C), 68.8 (C_4), 41.5 (C_5), 40.0 (C_6), 26.8 (3C, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 19.1 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 14.9 ($-\text{CH}_3$).

EM (EI): m/z (%) (M^+ , 0.5), 321 (2), 307 (100), 229 (19), 199 (65), 139 (15), 105 (11), 77 (17).

EMAR (EI) calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ 364.1859, encontrada 364.1851.

(2R,3S,4R,6S) and (2S,3R,4R,6S)-4-[(*tert*-Butildifenilsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-metil-1-ciclohexanona



TBHP (80% en peso) en H_2O (7 μL , 0.056 mmol) y dos gotas de Triton B fueron añadidos a 0 $^\circ\text{C}$ a una solución de **E** (20 mg, 0.056 mmol) en benceno (0.2 mL, 0.3 M). La mezcla de reacción es agitada durante 2 h a 5 $^\circ\text{C}$. Pasado este tiempo se hidroliza con una disolución saturada de Na_2SO_3 (1 mL). La mezcla de reacción es extraída con Et_2O (3 x 15 mL). El conjunto de extractos orgánicos se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para dar una mezcla inseparable de epóxidos (28 mg) como un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo.

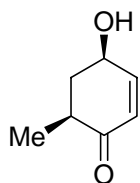
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.64 (m, 8H), 7.50-7.38 (m, 12H), 4.48 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{OTBDPS})$), 4.38-4.34 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{OTBDPS})$), 3.40 (dt, $J = 4.0$ Hz y $J = 1.4$ Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{C}_{\text{H}}$), 3.29-3.24 (m, 3H, $^{\text{H}}\text{C}_{\text{H}}$), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.09 (dddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 5.2$ Hz y $J = 1.2$ Hz, 1H), 1.74-1.58 (m, 3H), 1.26 (s ancho, 1H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.07 (s, 18H, 2 x $^t\text{BuSi-}$), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 208.6 (CO, C_1), 206.6 (CO, C_1), 135.7 (4C), 135.6 (4C), 133.4, 133.2, 133.1, 133.0, 130.1 (2C), 130.0 (2C), 127.9 (4C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 66.6, 66.3, 62.5, 56.4, 55.4, 54.5, 40.0 ($-\text{CH}_2-$), 36.5 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)$), 34.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)$), 32.0 ($-\text{CH}_2-$), 26.9 (3C, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.8 (3C, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 19.2, 19.1, 15.6, 15.4.

EM (EI): m/z (%) 323 ($[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 100), 281 (56), 199 (90), 183 (41), 181 (37), 163 (47), 139 (28), 135 (34), 105 (32), 91 (18), 77 (34), 57 (21).

EMAR (EI) calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}$ 323.1103, encontrada 323.1093.

(4R,6S)-4-hidroxi-6-metil-ciclohexanona (141)



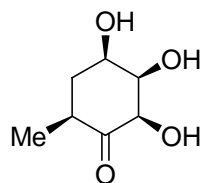
El compuesto **141** se obtiene a partir de **133** (21 mg) siguiendo el método J (20 min), aislándose 9 mg de **141** (78%) en forma de aceite incoloro tras purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = +78$ ($c = 0.68$ en acetona).

$^1\text{H-RMN}$: 6.90 (dt, $J = 10.1$ y 2.0 Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.1$ y 2.4 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 2.49-2.22 (m, 2H) 2.17 (s, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$: 201.1, 152.8, 128.8, 67.4, 41.5, 40.1, 14.9.

(2S, 3R, 4R, 6S)-2, 3, 4-trihidroxi-6-metil-ciclohexanona, (-)-Gabosina O (32)



Sobre una solución del compuesto **141** (20 mg, 0.16 mmol) y TMEDA (26 μL , 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 seco (16 mL, 0.01M) a -78 $^\circ\text{C}$, se añade una solución de OsO_4 en CH_2Cl_2 seco (420 μL , 0.4 M). La solución adquiere un color marrón.

Después de 1 h, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en MeOH (10 mL). Se adicionan 5 gotas de ácido clorhídrico y la mezcla de reacción se agita durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se aísla el producto por cromatografía en columna (AcOEt/EtOH 5:1) como un sólido blanco con un 60% de rendimiento.

$[\alpha]_D^{20} = -11$ (c 0.15, MeOH).

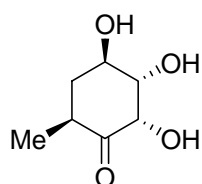
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 4.27 (dd, $J = 3.0$ Hz y $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 5.0$ Hz y $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 11.2$ Hz, $J = 4.6$ Hz y $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.54 (dddq, $J = 12.7$ Hz, $J = 12.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz y $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz y $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.84 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 12.2$ Hz y $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) δ 212.2 (CO, C_1), 78.1, 76.9, 69.4, 39.8 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)$, C_6), 37.9 (CH_2 , C_5), 14.1 ($-\text{CH}_3$).

EM (EI): m/z (%) 160 (M^+ , 5), 142 (5), 124 (12), 96 (17), 73 (100), 57 (45).

EMAR (EI) calcd para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ 160.0736, encontrada 160.0741.

(2R, 3S, 4R, 6S)-2, 3, 4-trihidroxi-6-metil-ciclohexanona (142)



Sobre una solución del compuesto **141** (33 mg, 0.26 mmol) y *N*-óxido de metilmorfolina (91 mg, 0.78 mmol) en una mezcla 4:1 de acetona-H₂O (0.01M) se añade una solución de OsO₄ en CH₂Cl₂ seco (100 μL, 0.4 M) a temperatura ambiente. Se mantiene la agitación durante 24 h. La solución se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en MeOH (10 mL). Se añaden 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado y la solución se agita durante dos horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto **142** fue aislado por cromatografía en columna (AcOEt/EtOH 4:1) como un aceite incoloro con un 15% de rendimiento.

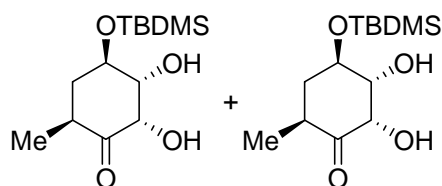
$[\alpha]_D^{20} = +4$ (*c* 0.55, MeOH).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 4.54 (dd, *J* = 3.6 Hz y *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.22 (ddd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 3.6 Hz y *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 6.5 Hz y *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (dq, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.5 Hz y *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.03 (dddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 2.7 Hz y *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 13.5 Hz y *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, -CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz) δ 213.1 (CO, C₁), 79.0, 75.9, 69.9, 39.0, 38.8 (-CH₂-), 13.9 (-CH₃).

EMAR (Electrospray): *m/z* (%) 183.1 ([M+ Na]⁺, 100), 155.1 (38), calcd para C₇H₁₂O₄ 183.0629, encontrada 183.0627.

(2R,3R,4S,6R)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-dihidroxi-6-metil-ciclohexan-1-ona (139) y (2R,3R,4R,6S)-140.



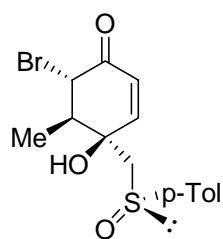
Sobre una solución de NaIO₄ (67 mg, 0.3 mmol) en H₂O (400 μL), se añadió 1M H₂SO₄ (21 μL, 0.002 mmol). Una vez que los sólidos se disuelven totalmente, la solución se enfría a 0°, se añade una solución acuosa 0.1 M de RuCl₃ (10 μL, 0.002 mmol) y la mezcla de reacción se agita hasta que sea de color amarillo. A continuación, se añade AcOEt (1.2 mL) y se agita por 5 min. Se añade el compuesto (4R,6S)-**114** (50 mg, 0.2 mmol) y

la reacción se agita durante 10 min. La mezcla de reacción se añade sobre una disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL) y Na₂S₂O₃ (5 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 5mL). Después del procedimiento estándar de aislamiento, el residuo es purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:2) para dar una mezcla inseparable 58:42 de (2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-**120** y (2*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-**121** como un aceite incoloro (20 mg, 35%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 4H), 3.74 (s ancho, 1H), 2.73 (dc, *J* = 7.2 y 2.3 Hz, 1H), 2.66 (s ancho, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.5, 6.6 y 3.2 Hz, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.76 (ddd, *J* = 14.5, 4.5 y 2.4 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), -0.12 (s, 18H), -0.91 (s, 12H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 214.3, 209.9, 75.1, 72.0, 70.3, 69.1, 41.7, 38.5, 37.3, 34.9, 25.7, 19.7, 18.1, 17.9, 13.4, -4.7, -4.8, -4.9, -5.1.

[4*R*,5*R*,6*S*,(S)*R*]-6-Bromo-4-hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2-ciclohexenona (**124**)



El compuesto **124** se obtiene a partir de 1.0 g de S(*R*)-**22** siguiendo el método B (AlMe₃) y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:1), aislandose 720 mg de **124** (53%) en forma de sólido blanco.

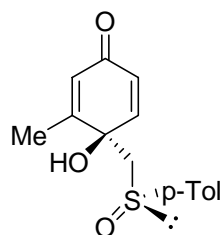
P.f. 151-152°C (AcOEt/Hexano)

[α]_D²⁰ = +127 (*c* 0.99, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 -7.21 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 51.5 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.44 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, -OH), 4.77 (d, *J* = 9.9 Hz, -CH-Br), 3.31-3.02 (sistema AB, *J* = 13.5 Hz, Δ*v* = 86.6 Hz, 2H, -CH₂-), 2.45 (s, 3H, *p*-Tol), 2.39 (dcd, *J* = 9.8, 6.8 y 0.9 Hz, 1H, -CH-CH₃), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.8 (CO, C₁), 149.3, 142.5, 139.0, 130.3 (2C), 127.0, 123.8 (2C), 71.2, 64.8 (-CH₂-), 56.5, 46.2, 21.3 (CH₃-, *p*-Tol), 14.8 (CH₃-).

(4R)-4-Hidroxi-3-metil-4-[(p-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadien-1-ona (123)



El compuesto **123** se obtiene a partir de 389 mg de **124** siguiendo el método C y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 3:1), aislandose 258 mg de **123** (86%) en forma de sólido amarillo.

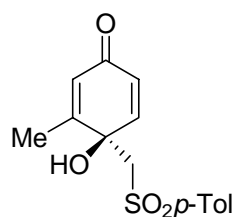
$[\alpha]_D^{20} = +69$ (*c* 1.0, CHCl₃)

P.f. 114-116°C (AcOEt/Hexano)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 -7.33 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 47.1 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.40 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 10.1 y 1.9 Hz, 1H), 6.00 (dq, *J* = 1.3 y 1.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H, -OH), 3.31 -2.70 (sistema AB, *J* = 13.2 Hz, Δ*v* = 182.1 Hz, 2H, -CH₂-), 2.4 (s, 3H, *p*-Tol), 2.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃-).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.9 (CO, C₁), 159.0, 149.5, 142.7, 139.7, 130.3 (2C), 128.2, 126.9, 123.8 (2C), 71.0, 65.4 (-CH₂-), 21.4 (CH₃-, *p*-Tol), 18.2 (CH₃-).

(4R)-4-Hidroxi-3-metil-4-[(p-tolilsulfonil)metil]-2,5-ciclohexadien-1-ona (146).



Este compuesto fue obtenido desde (4R,SR)-**123** (503 mg, 1.82 mmol) siguiendo el método C, como un sólido blanco con un 99% de rendimiento.

$[\alpha]_D^{20} = -70$ (*c* 0.5, CHCl₃); $[\alpha]_D^{20} = +16$ (*c* 0.5, acetona).

P.f. 122-123 °C (AcOEt/Hexano).

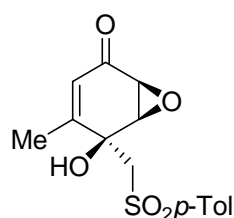
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 -7.31 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 112.6 Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 7.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.1 y 2.0 Hz, 1H), 5.92 (dq, *J* = 1.4 y 1.4 Hz, 1H), 4.4 (broad s, 1H, -OH), 3.59 -3.35 (sistema AB, *J* = 14.4 Hz, Δ*v* = 73.8 Hz, 2H, -CH₂-), 2.4 (s, 3H, *p*-TolSO₂), 1.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, CH₃-).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 185.3 (CO, C_1), 158.3, 148.6, 145.5, 136.4, 130.0 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 127.3, 69.2, 63.0 ($-\text{CH}_2-$), 21.6 (CH_3- , *p*-Tol), 18.1 (CH_3-).

EM (EI): m/z (%) 65 (39), 91 (100), 105 (42), 123 (36), 137 (34), 155 (29), 170 (50), 292 (M^+ , 3).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 292.0769. Encontrada 292.0779.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-Epoxi-4-hidroxi-5-metil-4-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1-ona (145).



El compuesto (2*S*,3*R*,4*S*)-**145** fue obtenido desde (4*R*)-**146** (50 mg, 0.17 mmol) siguiendo el método I (TBHP), después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano, 1:1), como un sólido blanco con un 72% de rendimiento.

P.f. 186-187 °C (AcOEt/Hexano).

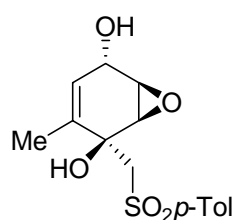
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -209$ (c 0.5, acetona).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 -7.37 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 112.4$ Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 5.72 (dq, $J = 3.4$ y 1.4 Hz, 1H, $-\text{CH}-$), 4.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H^{H}), 3.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H^{H}), 3.54 (s ancho, 1H), 3.57-3.46 (sistema AB, $J = 14.6$ Hz, $\Delta\nu = 31.5$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H, *p*-TolSO₂), 1.83 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3-).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 192.1 (CO, C_1), 154.5, 145.7, 136.9, 130.1 (2C), 127.9 (2C), 124.5, 71.4, 61.5 ($-\text{CH}_2-$), 58.0, 55.0, 21.7 (CH_3- , *p*-Tol), 18.2 (CH_3-).

Microanálisis Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$: C, 58.43; H, 5.23; S, 10.40. Encontrado: C, 58.25; H, 5.23; S, 10.18.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-Epoxi-6-metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1,4-diol (147).



El compuesto (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)- **147** fue obtenido desde (2*S*,3*R*,4*S*)-**145** (50 mg, 0.16 mmol) siguiendo el método E, después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 3:1) de una mezcla 77:23 de **147** y **148**, como un sólido blanco con un 67% de rendimiento.

P.f.: 140-141 °C (AcOEt/Hexano).

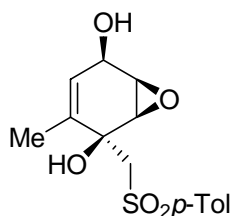
$[\alpha]_D^{20} = -7$ (*c* 0.5, acetona).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.36 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 120.3 Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 5.64 (dq, *J* = 3.0 y 1.4 Hz, 1H, -C=CH-), 4.34 (dddq, *J* = 11.5, 5.1 y 1.0 Hz y *J* = 1.0 Hz, 1H, -CH-OH), 3.66 (dd, *J* = 3.8 y 2.0 Hz, 1H, ^ΔH₅), 3.60 (sistema AB, *J* = 14.6 Hz, Δ*v* = 64.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 4.0 y 1.0 Hz, 1H, ^ΔH₄), 3.39 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, -OH), 2.79 (s, 1H, -OH), 2.45 (s, 3H, *p*-TolSO₂), 1.65 (dd, *J* = 1.2 y 1.2 Hz, 3H, CH₃-).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 137.1, 133.1, 130.0 (2C), 127.7 (2C), 125.6 (C₅), 70.1, 63.0, 62.0 (CH₂), 58.5, 57.1, 21.6 (CH₃-, *p*-Tol), 17.1 (CH₃-).

EMAR (MALDI) calculada para C₁₅H₁₈O₅S (M + Na)⁺ 333.0767. Encontrada 333.0775.

(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*)-2, 3-epoxi-6-metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1,4-diol (**148**)



El compuesto (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)- **148** fue obtenido desde (2*S*,3*R*,4*S*)-**145** (66 mg, 0.21 mmol) siguiendo el metodo F, después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 3:1) como un sólido blanco (65 mg, 98%).

P.f. 145-146°C (AcOEt/Hexano).

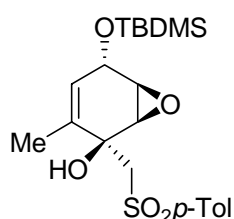
$[\alpha]_D^{20} = -60$ (*c* = 0.50, acetona).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.33 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 118.5 Hz, 4H, *p*-TolSO), 5.29 (dd, *J* = 4.2 y 2.2 Hz, 1H, H₅), 4.50 (s ancho, 1H, H₄), 3.75 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, ^ΔH₅), 3.71 (ddd, *J* = 4.9, 2.4 y 2.4 Hz, 1H, ^ΔH₄), 3.60 (s ancho, 1H, -OH), 3.50- 3.44 (sistema AB, *J* = 14.6 Hz, Δ*v* = 18.2 Hz, 2H, -CH₂-SO*p*Tol), 2.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, -OH), 2.43 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.55 (dd, *J* = 1.6 y 1.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 137.3, 132.8, 129.8 (2CH, *p*-TolSO), 127.7 (2CH, *p*-TolSO), 125.9, 70.2 (C₁), 65.2 (C₄), 61.1 (CH₂), 59.2, 57.2, 21.6, 16.9.

EMAR (MALDI) Calculada para C₁₅H₁₈O₅S (M+Na)⁺: 333.0767. Encontrada: 333.0771.

(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1-ol.



Este compuesto fue obtenido desde (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**147** (35.0 mg, 0.11 mmol) siguiendo el método G, después de una cromatografía en columna (AOEt/Hexano 1:3), como un sólido blanco con un 52% de rendimiento.

P.f.: 110-111 °C (AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = +8$ (*c* 0.5, acetona).

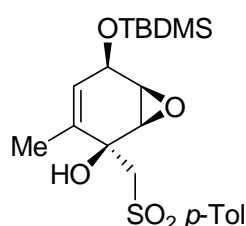
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 and 7.35 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 142.3 Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 5.34 (dq, *J* = 7.3 y 1.6 Hz, 1H, -CH=C), 4.41 (dddd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 0.8 y 0.8 Hz, 1H, -CH-OTBDMS), 3.96 (dd, *J* = 1.0 y 1.6 Hz, 1H, ^ΔH_A), 3.76 (s ancho, 1H, -OH), 3.49 (sistema AB, *J* = 14.6 Hz, Δ*v* = 16.2 Hz, 2H), 3.29 (ddd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 2.2 Hz y *J* = 2.2 Hz, 1H, ^ΔH_B), 2.45 (s, 3H, *p*-TolSO₂), 1.69 (dd, *J* = 2.2 y 0.6 Hz, 3H, CH₃-C=), 0.89 (s, 9H, ^tBuSi-), 0.11 (s, 3H, -SiCH₃), 0.06 (s, 3H, -SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 137.8, 136.4, 129.9 (2C), 127.9 (2C), 123.0, 72.5 (-CH-O^tBuSiMe₂), 64.0, 62.5 (-CH₂-), 55.8, 54.5, 25.7 (3C, ^tBuSi-), 21.6 (CH₃-, *p*-Tol), 18.0 (-Si-C-(CH₃)₃), 17.3 (CH₃-C=), -4.5 (-SiCH₃), -4.9 (-SiCH₃).

EM (EI): *m/z* (%) 409 ([M - CH₃]⁺, 2), 367 (100), 149 (40), 91 (30), 75 (50).

EMAR (EI) calculada para C₂₀H₂₉O₅SiS [M - CH₃]⁺ 409.1505. Encontrada 409.1501.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-[(*tert*-Butildimethylsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-metil-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1-ol (150**)**



Este compuesto fue obtenido desde (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-**148** (7.7 mg, 0.03 mmol) siguiendo el método G, después de una cromatografía en columna (AOEt/Hexano 1:3), como un sólido blanco (17 mg, 99%).

P.f. 131-132°C (AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = -53$ (*c* 0.2, acetona).

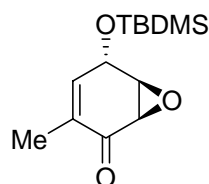
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 and 7.36 (sistema AA'BB', *J* = 8.2 Hz, Δ*v* = 201.8 Hz, 4H, *p*-TolSO), 5.25-5.24 (m, 1H, H₅), 4.64 (ddd, *J* = 4.7, 2.2 y 0.6 Hz, 1H, H₄), 3.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, ^h_H), 3.61 (ddd, *J* = 4.3, 2.5 y 2.5 Hz, 1H, ^h_H), 3.46 (sistema AB, *J* = 14.5 Hz, Δ*v* = 27.6 Hz, -CH₂-*p*-TolSO), 2.53 (s, 1H, -OH), 2.46 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.61 (dd, *J* = 2.0 y 2.0 Hz, 3H, CH₃), 0.95 (s, 9H, ^tBuSi-), 0.17 (s, 3H, MeSi-), 0.16 (s, 3H, MeSi-).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 137.5, 132.3, 130.0 (2C), 127.8 (2C), 126.6, 70.5, 66.4, 61.0, 58.4, 57.3, 25.9 (3C), 21.7, 18.3, 17.0, -4.5 (Si-Me), -4.6 (Si-Me).

EM (EI): *m/z* (%) 367 ([M- C₄H₉]⁺, 22) 251 (31), 211 (91), 193 (80), 139 (26), 91 (78), 75 (100).

HMRS (EI) Calculada para C₁₇H₂₃O₅SiS (M-C₄H₉)⁺ 367.1035. Encontrada 367.1027.

(2*R*,3*S*,4*S*)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-metil-5-ciclohexenona (149).



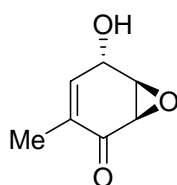
El compuesto (2*R*,3*S*,4*S*)-**149** fue obtenido desde (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*) (25 mg, 0.06 mmol) siguiendo el método H (24 h), después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:4), como un aceite incoloro, con un 99% de rendimiento.

$[\alpha]_D^{20} = +148$ (*c* 1.52, acetona).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.28 (ddq, *J* = 5.5 y 2.8 Hz y *J* = 1.4 Hz, 1H, -CH=C), 4.63 (dddq, *J* = 2.2, 2.2, 2.2 y 1.0 Hz, 1H, -CH- O^tBuSiMe₂), 3.63 (ddd, *J* = 3.6, 2.6 y 1.2 Hz, 1H, ^h_H), 3.48 (dd, *J* = 3.6 y 1.2 Hz, 1H, ^h_H), 1.83 (dd, *J* = 1.4 y 1.4 Hz, 3H, CH₃-C=), 0.92 (s, 9H, ^tBuSi-), 0.17 (s, 3H, -SiCH₃), 0.14 (s, 3H, -SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.0 (CO, C₁), 139.5 (CH=C(CH₃), C₅), 133.3 (CH=C(CH₃), C₆), 64.0, 58.4, 53.4, 26.2 (-Si-C(CH₃)₃), 25.7 (3C, ^tBuSi-), 15.9 (CH₃-C=), -4.4 (-SiCH₃), -4.6 (-SiCH₃).

(2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-Epoxi-4-hidroxi-6-metil-5-ciclohexen-1-ona (29), [(+)-Epiepoformina].



El compuesto (2*R*,3*R*,4*S*)-**29** fue obtenido desde (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**147** (173 mg, 0.56 mmol) siguiendo el método H (30 min), después de una cromatografía en columna (AOEt/Hexano 1:1), como un sólido blanco con un 54% de rendimiento y una pureza enantiomérica de 96%.⁴¹⁰

P.f.: 82–84 °C [lit: mp 87.5–88.5 °C;⁶ mp 84–85 °C;⁷ mp 80–81 °C;⁸ mp 86.5–88.5 °C].⁹

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +303$ (*c* 1.1, EtOH) [lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +316$ (*c* 0.37, EtOH);⁴¹¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +314$ (*c* 0.49, EtOH);⁴¹² $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +320$ (*c* 0.06, EtOH);⁴¹³ $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +310$ (*c* 0.46, EtOH)].⁴¹⁴

¹H NMR (500 MHz) δ 6.47-6.44 (m, 1H, -CH=C), 4.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, -CH-OH), 3.78 (ddd, *J* = 3.8, 2.5 y 1.4 Hz, 1H, ^{H_A}), 3.51 (dd, *J* = 3.6 y 1.3 Hz, 1H, ^{H_B}), 2.00 (s ancho, 1H, -OH), 1.85 (dd, *J* = 1.6 y 1.6 Hz, 3H, CH₃-C=).

¹³C NMR (125 MHz) δ 194.1 (CO, C₁), 138.7 (CH=C(CH₃), C₅), 134.7 (CH=C(CH₃), C₆), 63.5, 57.6, 53.4, 15.9 (CH₃-C=).

La (+)-Epiepoformina (**9**) fue también obtenida desde (2*R*,3*R*,4*S*)-**149** siguiendo el método J, después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano, 2:1), con un 41% de rendimiento.

Síntesis de los ésteres de Mosher: Sobre una solución del alcohol **9** (5 mg, 0.04 mmol), se adiciona secuencialmente, DMAP (1 mg), (*R*)- or (*S*)-MTPA-Cl (14.4 mg, 0.04 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2.2 mL) y Et₃N (10 μ L, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a esta temperatura y se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de HCl (5%) y una solución saturada de NaHCO₃. Después del procedimiento estándar de aislamiento, la

(5) La pureza óptica de (+)-epiepoformina (**2**) fue determinada después de un análisis ¹H NMR (500 MHz) desde los correspondientes ésteres de Mosher: Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*(2), 512-519.

(6) Kamikuwo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(10), 1685-1688.

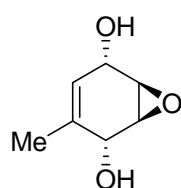
(7) Barros, M. T.; Maycock, Ch. D.; Ventura, M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*(21), 3991-3996.

(8) Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*(10), 1773-1780.

(9) Okamura, H.; Shimizu, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*(51), 10159-10164.

proporción de los ésteres diastereoisoméricos se mide directamente por un análisis de ^1H NMR en CDCl_3 .

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-epoxi-5-metil-5-ciclohexen-1,4-diol (31), [(-)-Teobróxido].



A una solución de (2*R*,3*R*,4*S*)-**29** (10 mg, 0.07 mmol) en MeOH (0.8 mL, 0.1M) se añade $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (53 mg, 0.14 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfría a -78°C y se adiciona una solución de NaBH_4 (6 mg, 0.16 mmol) en MeOH (0.4 mL, 0.4 M). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 min. La reacción se hidroliza con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Y tras el procedimiento estándar de aislamiento, se obtiene el producto **31** como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo.

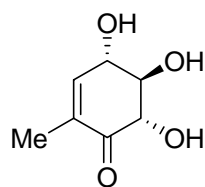
P.f. 62-64°C (AcOEt).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8$ (c 0.10, EtOH).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) δ 5.52-5.49 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.24 (s ancho, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.82 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) δ 135.2, 121.5, 66.2, 63.0, 53.0, 51.8, 21.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C}=\text{C}$).

(4*S*,5*R*,6*S*)-4,5,6-Trihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona (131), [(+)-Epigabosina A].



Una solución de (2*R*,3*R*,4*S*)-**29** [(+)-Epiepoformina] (10 mg, 0.07 mmol) en agua (3.6 mL, 0.02 M) con AcONa (1.6 mg, 0.02 mmol), se pone a reflujo por 2 días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el producto es aislado por preparativa (AcOEt/Hexano 5:1), como un aceite incoloro (5.1 mg, 45%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +169$ (c 0.19, MeOH).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 6.64 (dq, $J = 3.2$ y 1.6 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 4.28 (ddq, $J = 8.1$, 2.1 y 2.1 Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{OH}$, H_4), 3.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{OH}$, H_2), 3.51 (dd, $J = 10.8$ y 8.1 Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{OH}$, H_3), 1.80 (dd, $J = 2.2$ y 1.6 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$).

^{13}C -RMN (75 MHz) δ 200.1 (CO, C₁), 147.9 ($\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$, C₅), 134.7 ($\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$, C₆), 80.0, 78.0, 72.5, 15.2 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{}$).

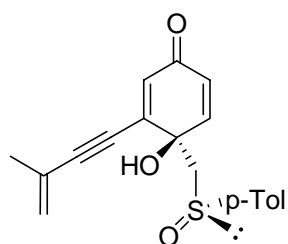
EM (EI): m/z (%) 70 (64), 98 (100), 140 (18), 158 (M⁺, 1).

EMAR (EI) calculada para C₇H₁₀O₄ 158.0579. Encontrada 158.0585.

4R,S(R)-4-hidroxi-3-(3-metil-3-buten-1-inil)-4-[(p-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (125) y 4S,S(R)-4-hidroxi-3-(3-metil-3-buten-1-inil)-4-[(p-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (128)

Sobre una disolución del 3-metil-3-buten-1-ino (5.8 mL, 53.0 mmol) en hexano (122 mL, 0.5 M) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución 2.4 M de *n*-BuLi (21 mL, 53 mmol) en hexano. La mezcla heterogénea resultante se agita durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añade a la misma temperatura, una disolución de AlMe₂Cl (53 mL, 53.0 mmol) en hexano (1M). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se sigue el método B. Después del procedimiento estándar de aislamiento, se obtiene una mezcla inseparable de los dos derivados de bromo (5.0 g, 12.5 mmol). Esta mezcla se trata siguiendo el método C. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano, 1:1) obteniéndose el compuesto (4R,SR)-125 como un sólido amarillo (2.30 g, 64%) y el correspondiente epímero (4S,SR)-128 como un aceite amarillo (370 mg, 10%).

4R,S(R)-4-hidroxi-3-(3-metil-3-buten-1-inil)-4-[(p-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (125)



P.f. 126-127°C (AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = +269$ (*c* 0.5, acetone).

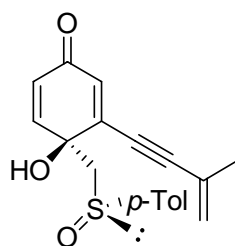
^1H -RMN (300 MHz) δ 7.51-7.31 (sistema AA'BB', $J = 8.5$ Hz, $\Delta\nu = 59.6$ Hz, 4H, *p*-TolSO), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 6.34 (dd, $J = 12.9$ y 1.8 Hz, 1H), 5.46 (dq, $J = 1.6$ y 1.2 Hz, 1H, CH₂=), 5.42 (dq, $J = 1.6$ y 1.2 Hz, 1H, CH₂=), 4.92 (s, 1H, -OH), 3.46-2.96 (sistema AB, $J = 13.3$ Hz, $\Delta\nu = 152.2$ Hz, 2H, -CH₂-SO*p*-Tol), 2.42 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.94 (dd, $J = 1.4$ y 1.0 Hz, 3H, -CH₃-C(=CH₂)-).

^{13}C -RMN (75 MHz) δ : 184.2 (CO, C₁), 148.1, 142.7, 142.6, 139.9, 131.8, 130.3 (2C), 128.3, 125.7, 125.4 (CH₂=), 123.9 (2C), 103.3 (-C≡C-), 83.9 (-C≡C-), 69.8 (C₄), 66.4 (-CH₂-), 22.9, 21.4.

EM (EI): m/z (%) 65 (39), 91 (69), 115 (32), 137 (100), 139 (60), 142 (15), 170 (23), 187 (15), 326 (M⁺, 1).

EMAR (EI) calculada para C₁₉H₁₈O₃S 326.0977. Encontrada 326.0970.

4*S,S*(*R*)-4-hidroxi-3-(3-metil-3-buten-1-inil)-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (128)



$[\alpha]_D^{20} = +160$ (*c* 0.50, acetona).

¹H-RMN (300 MHz) δ 7.55-7.35 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, $\Delta\nu$ = 59.6 Hz, 4H, *p*-TolSO), 7.13 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 10.1 y 1.8 Hz, 1H), 5.56 (dq, *J* = 1.8 y 1.0 Hz, 1H, CH₂=), 5.47 (dq, *J* = 1.6 y 1.6 Hz, 1H, CH₂=), 4.54 (s ancho, 1H, OH), 3.06 (s, 2H, -CH₂-SO*p*-Tol), 2.42

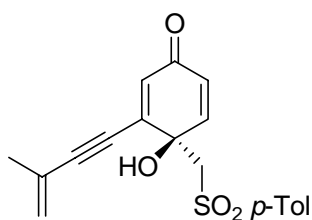
(s, 3H, *p*-TolSO), 2.00 (dd, *J* = 1.6 y 1.2 Hz, 3H, -CH₃-C(=CH₂)-).

¹³C-RMN (75 MHz) δ : 184.2 (CO, C₁), 148.6, 143.4, 142.3, 140.4, 131.6, 130.3 (2C), 127.6, 125.8 (CH₂=), 124.0 (2C), 123.9, 104.4 (-C≡C-), 84.1 (-C≡C-), 70.5 (C₄), 66.1 (-CH₂-), 22.7, 21.4.

EM (EI): *m/z* (%) 65 (37), 91 (66), 115 (29), 137 (100), 139 (56), 142 (11), 171 (30), 187 (14), 326 (M⁺, 1).

EMAR (EI) calculada para C₁₉H₁₈O₃S 326.0977. Encontrada 326.0975.

(4*R*)-4-hidroxi-3-(3-metilbut-3-en-1-inil)-4-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-2,5-ciclohexadienona (153).



El compuesto (4*R*)-**153** fue obtenido desde (4*R,S**R*)-**125** (913 mg, 2.8 mmol) siguiendo el método D, después de la separación del epóxido **154** por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano, 1:1) como un sólido amarillo (633 mg, 66%).

P.f. 67-68°C.

$[\alpha]_D^{20} = +37$ (*c* 0.51, acetona).

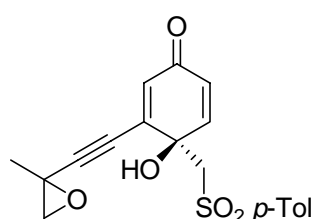
¹H-RMN (300 MHz) δ 7.72-7.33 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, $\Delta\nu$ = 118.0 Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 7.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 13.7 y 2.0 Hz, 1H), 5.43-5.42 (m, 2H, CH₂=), 4.41 (s ancho, 1H, -OH), 3.80-3.63 (sistema AB, *J* = 14.3 Hz, $\Delta\nu$ = 50.0 Hz, 2H, -CH₂-SO₂*p*-Tol), 2.44 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.92 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H, -CH₃-C(=CH₂)-).

¹³C-RMN (75 MHz) δ 184.4 (CO, C₁), 147.4, 145.3, 142.0, 136.3, 131.6, 129.7 (2C), 127.9 (2C), 127.6 (2C), 125.4, 103.2 (-C≡C-), 83.4 (-C≡C-), 67.9 (C₄), 63.5 (-CH₂-), 22.6, 21.5.

EM (EI): m/z (%) 65 (41), 91 (100), 115 (25), 139 (16), 155 (25), 173 (37), 187 (36), 220 (12), 342 (M^+ , 5).

EMAR (EI) calculada para $C_{19}H_{18}O_4S$ 342.0926. Encontrada 342.0922.

(4R)-3-(3,4-epoxi-3-metil-1-butinil)-4-hidroxi-4-[(p-tolilsulfonil)metil]-2,5-ciclohexadienona (138).



El compuesto **154** fue obtenido como una mezcla de diastereoisómeros desde (4R,SR)-**125** (913 mg, 2.8 mmol) siguiendo el método D, después de la separación de la sulfona **137** por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:1), como un aceite amarillo (199 mg, 20%).

$[\alpha]_D^{20} = +19$ (c 0.52, acetone).

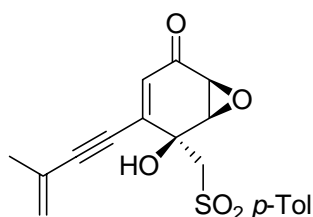
1H -RMN (300 MHz) δ 7.80 and 7.41 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 116.6$ Hz, 4H, p -TolSO₂), 7.28 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 4.5$ y 2.0 Hz, 1H), 6.25 (ddd, $J = 10.3$, 1.8 y 0.6 Hz, 1H), 4.11 (s ancho, 1H, -OH), 3.80-3.49 (sistema AB, $J = 14.1$ Hz, $\Delta\nu = 93.0$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂ p -Tol), 3.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, Δ_{VH}^H), 2.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, Δ_{VH}^H), 2.51 (s, 3H, p -TolSO), 1.64 (s, 3H, -CH₃-C(=CH₂)-).

^{13}C -RMN (75 MHz) δ 183.8 (CO, C₁), 147.0, 145.7, 140.6, 136.6, 135.4, 133.2, 130.2 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 101.2 (-C \equiv C-), 68.5, 63.7, 63.6 (-CH₂-), 55.7, 22.3 (CH₃), 21.7 (CH₃).

EM (EI): m/z (%) 91 (100), 139 (26), 155 (46), 173 (58), 189 (29), 203 (15), 327 (11), 358 (M^+ , 2).

EMAR (EI) calculada para $C_{19}H_{18}O_5S$ 358.0875. Encontrada 358.0872.

(2S,3R,4S)-2,3-epoxi-5-(3-metilbut-3-en-1-inil)-4-[(p-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexenona (152).



El compuesto **152** fue obtenido desde (4R)-**137** (10 mg, 0.03 mmol) siguiendo el método H [TBHP (7 μ L, 0.03 mmol)], como un aceite amarillo (8.8 mg, 84%), el cual fue usado en el siguiente paso de reacción sin purificación.

$[\alpha]_D^{20} = -143$ (*c* 0.26, acetona).

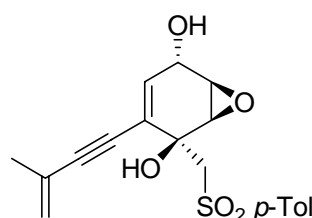
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) δ 7.74-7.35 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 193.9$ Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 5.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, -CH=C), 5.41 (dq, $J = 1.7$ y 1.7 Hz, 1H, =CH₂), 5.38 (dq, $J = 1.6$ y 1.1 Hz, 1H, =CH₂), 4.18 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, $\overset{\Delta}{\text{H}}_{\text{H}}$), 3.70 (sistema AB, $J = 14.7$ Hz, $\Delta\nu = 16.6$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂*p*-Tol), 3.63 (ddd, $J = 4.1$ y 2.0 Hz y $J = 0.5$ Hz, 1H, $\overset{\Delta}{\text{H}}_{\text{H}}$), 2.45 (s, 3H, *p*-TolSO), 2.17 (s, 1H, -OH), 1.87 (dd, $J = 1.6$ y 1.1 Hz, 3H, -CH₃-C(=CH₂)-).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz) δ 191.4 (CO), 145.5, 138.6, 136.8, 130.0 (2C), 129.5, 128.1 (2C), 125.8 (-CH₂-), 125.5, 102.8 (-C≡C-), 83.3 (-C≡C-), 70.2 (C₁), 62.1 (-CH₂-), 57.8 (C≡C-), 54.9 (-C≡C-), 22.7 (CH₃), 21.7 (CH₃).

EM (EI): *m/z* (%) 65 (43), 91 (100), 139 (19), 161 (46), 203 (9), 358 (M⁺, 17).

EMAR (EI) calculada para C₁₅H₁₆O₅S 358.0875. Encontrada 358.0866.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-epoxi-6-(3-metilbut-3-en-1-inil)-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1,4-diol (155).



El compuesto (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**155** fue obtenido desde (2*S*,3*R*,4*S*)-**152** (99.3 mg, 0.29 mmol) siguiendo el método E, como una mezcla 76:24 de los epímeros **155** y **156** (76.7 mg) con un 89% de rendimiento global desde (4*R*)-**153** (2 pasos de reacción). Una muestra de **155** puro se obtuvo por purificación por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:1) como un sólido amarillo con un 15% de rendimiento.

P.f. 102-103°C (AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = -43$ (*c* 1.07, acetona).

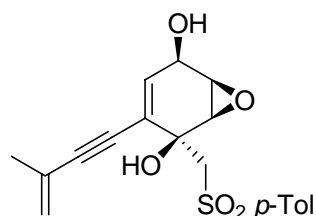
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) δ 7.72-7.35 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 124.9$ Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 6.11 (dd, $J = 5.1$ y 2.0 Hz, 1H, -CH=C), 5.25-5.23 (m, 1H, =CH₂), 5.22-5.21 (m, 1H, =CH₂), 4.46 (dd, $J = 11.3$ y 5.3 Hz, 1H, -CH-OH), 3.89-3.63 (sistema AB, $J = 14.6$ Hz, $\Delta\nu = 78.3$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂*p*-Tol), 3.70 (dd, $J = 3.8$ y 0.8 Hz, 1H, $\overset{\Delta}{\text{H}}_{\text{H}}$), 3.68 (dd, $J = 1.8$ y 1.8 Hz, 1H, $\overset{\Delta}{\text{H}}_{\text{H}}$), 2.43 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.81 (dd, $J = 1.2$ y 1.2 Hz, 3H, -CH₃-C(=CH₂)-).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) δ 145.1, 136.9, 133.8, 129.8 (2C), 127.6 (2C), 125.9, 122.8 (-CH₂), 122.3, 92.9 (-C≡C-), 84.1 (-C≡C-), 68.7 (C₁), 62.6 (-CH₂-), 62.5, 57.0, 56.1, 22.9 (-CH₃), 21.4 (-CH₃).

EM (EI): m/z (%) 91 (77), 115 (15), 159 (32), 187 (100), 360 (M^+ , 2).

EMAR (EI) calculada para $C_{19}H_{20}O_5S$ (M)⁺ 360.1031. Encontrada 360.1018.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3-epoxi-6-(3-metilbut-3-en-1-inil)-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1,4-diol (156).



El compuesto (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-**156** fue obtenido desde (2*S*,3*R*,4*S*)-**152** (8.8 mg, 0.026 mmol) siguiendo el método F, con un 52% de rendimiento global desde (4*R*)-**152** (2 pasos de reacción), el cual fue usado en la siguiente etapa de reacción sin purificación. Una muestra de **156** puro fue obtenida después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 2:1), como un sólido amarillo, con un 19% de rendimiento.

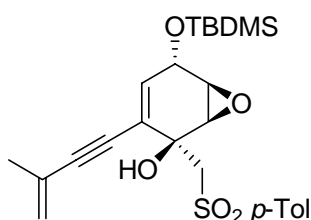
P.f. 42-43°C (AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = -29$ (c 0.58, acetona).

¹H-RMN (500 MHz) δ 7.71 and 7.29 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 121.7$ Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 5.83 (dd, $J = 2.4$ y 2.4 Hz, 1H, -CH=C), 5.23 (dq, $J = 1.6$ y 1.6 Hz, 1H, =CH₂), 5.20 (dq, $J = 2.0$ y 1.0 Hz, 1H, =CH₂), 4.60 (dd, $J = 2.8$ y 2.8 Hz, 1H, -CH-OH), 3.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, ^{H_A}), 3.76 (ddd, $J = 5.1, 2.8$ y 2.8 Hz, 1H, ^{H_B}), 3.64 (sistema AB, $J = 14.6$ Hz, $\Delta\nu = 41.2$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂*p*-Tol), 2.42 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.79 (dd, $J = 1.4$ y 1.4 Hz, 3H, -CH₃-C(=CH₂)).

¹³C-RMN (125 MHz) δ 144.9, 137.2, 135.3, 129.7 (2C), 127.9 (2C), 126.0, 123.0 (-CH₂-), 122.2, 92.5 (-C≡C-), 83.9 (-C≡C-), 68.9 (C₁), 65.2, 61.7 (-CH₂-), 58.5, 56.9, 23.1 (CH₃), 21.6 (CH₃).

(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-(3-metilbut-3-en-1-inil)-4-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1-ol (157).



El compuesto (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-**157** fue obtenido desde (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**155** (30 mg, 0.09 mmol) siguiendo el método G, después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:3) como un sólido amarillo (25 mg, 61%).

P.f. 93-94°C (AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = -8$ (*c* 0.55, acetona).

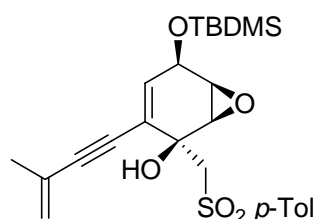
¹H-RMN (300 MHz) δ : 7.85-7.32 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 157.4$ Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 5.83 (dd, $J = 5.4$ y 2.0 Hz, 1H, -CH=C), 5.26-5.24 (m, 2H, =CH₂), 4.50 (ddd, $J = 5.4$, 2.0 y 0.8 Hz, 1H, -CH-OH), 4.07 (dd, $J = 4.0$ y 0.8 Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{A}_{\text{H}}$), 3.72-3.55 (sistema AB, $J = 14.8$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂*p*-Tol), 3.38 (ddd, $J = 4.1$, 2.0 y 2.0 Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{A}_{\text{H}}$), 3.25 (s ancho, 1H), 2.44 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.83 (dd, $J = 1.5$ y 1.0 Hz, 3H, -CH₃-C(=CH₂)-), 0.90 (s, 9H, ^tBuSi-), 0.14 (s, 3H, (-SiCH₃)), 0.11 (s, 3H, (-SiCH₃)).

¹³C-RMN (75 MHz) δ 144.8, 137.8, 132.4, 129.6 (2C), 128.3 (2C), 126.0, 124.1, 123.1 (=CH₂), 93.8 (-C≡C-), 83.8 (-C≡C-), 70.3 (C₁), 63.4, 62.8, 55.3, 55.0, 25.7 (3C, ^tBuSi-), 23.0 (CH₃-), 21.6 (CH₃-), 18.1 (-Si-C(CH₃)₃), -4.6 (-SiCH₃), -4.9 (-SiCH₃).

EM (EI): *m/z* (%) 73 (73), 91 (51), 149 (54), 187 (12), 213 (8), 285 (11), 301 (19), 417 (100), 459 (1.7), 474 (M⁺, 1).

EMAR (EI) calculada para C₂₅H₃₄O₅SiS (M)⁺ 474.1896. Encontrada 474.1876.

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2,3-epoxi-6-(3-metilbut-3-en-1-inil)-1-[(*p*-tolilsulfonil)metil]-5-ciclohexen-1-ol (158).



El compuesto (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**158** fue obtenido desde (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-**156** (60 mg, 0.17 mmol) siguiendo el método G, después de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:3) como un sólido amarillo (42 mg, 53%).

P.f. 42-43°C (AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = -32$ (*c* 0.42, acetona).

¹H-RMN (300 MHz) δ 7.75-7.33 (sistema AA'BB', $J = 8.5$ Hz, $\Delta\nu = 124.9$ Hz, 4H, *p*-TolSO₂), 5.73 (dd, $J = 2.4$ y 2.4 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 2.4$ y 2.4 Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, $^{\text{H}}\text{A}_{\text{H}}$), 3.68-3.56 (sistema AB, $J = 14.6$ Hz, $\Delta\nu = 37.2$ Hz, 2H, -CH₂-SO₂*p*-Tol), 3.61 (ddd, $J = 4.2$, 2.4

y 2.4 Hz, 1H, $\text{H}^{\text{A}}_{\text{H}}$), 2.44 (s, 3H, *p*-TolSO), 1.81 (dd, $J = 1.6$ y 1.0 Hz, 3H, $-\text{CH}_3-\text{C}(=\text{CH}_2)-$), 0.93 (s, 9H, $^t\text{BuSi-}$), 0.17 (s, 6H, 2x ($-\text{SiCH}_3$)).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) δ : 144.9, 137.3, 135.9, 129.7 (2C), 127.8 (2C), 126.1, 122.7 ($-\text{CH}_2-$), 121.7, 92.2 ($-\text{C}\equiv\text{C-}$), 83.8 ($-\text{C}\equiv\text{C-}$), 69.3, 66.4, 61.6 ($-\text{CH}_2-$), 57.0, 56.5, 25.7 (3C, $^t\text{BuSi-}$), 23.1 (CH_3-), 21.6 (CH_3-), 18.2 ($-\text{Si-}\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), -4.6 ($-\text{SiCH}_3$), -4.7 ($-\text{SiCH}_3$).

EM (EI): m/z (%) 73 (100), 91 (59), 149 (32), 193 (18), 243 (38), 261 (44), 301 (65), 324 (10), 365 (11), 417 (17), 447 (11), 465 (1.5), 474 (M^+ , 1).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SiS}$ (M) $^+$ 474.1896. Encontrada 474.1881.

CAPÍTULO 3

Síntesis y propiedades fotocromicas de sulfinil azocompuestos enantiopuros

3. SÍNTESIS Y PROPIEDADES FOTOCRÓMICAS DE SULFINIL AZOCOMPUESTOS ENANTIOPUROS

3.1.- INTERRUPTORES MOLECULARES: ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

3.1.1.- Definición y características

En la naturaleza, las moléculas que desencadenan procesos tan fundamentales como la fotosíntesis y la visión, presentan estructuras que poseen propiedades fotocromicas que son capaces de reconocer la cantidad y la calidad de la luz que incide en el medio, activando así, procesos biológicos diversos por señales lumínicas.⁴¹⁵ Además de la fotosíntesis y la visión, existen otros procesos biológicos fundamentales controlados por luz, como por ejemplo, el fotomovimiento de varios niveles biológicos (movimiento de organismos, dinámicas de tejidos de plantas), la fotomorfogénesis (germinación de semillas, inducción de la floración, síntesis de clorofila) y la conversión de energía lumínica en energía química (síntesis de ATP, bombas de protones y transporte de iones). La característica común de todos estos procesos es la participación de una molécula que posee un cromóforo que con la absorción de luz activa una serie de transformaciones químicas en el entorno molecular que rodea la biomembrana o la proteína.

Los elementos estructurales comunes de los sistemas que participan en estos procesos son:

- Una molécula con propiedades fotocromicas unida a la matriz de una proteína macromolecular.
- En la irradiación, el fragmento fotocromico sufre de forma reversible reorganizaciones entre varias formas isoméricas. La dirección en que tiene lugar el proceso reversible está determinada por la longitud de onda de la luz incidente.
- La reacción fotoquímica se inicia por un cambio conformacional en la matriz de las proteínas que finalmente conduce a una respuesta fisiológica.

La eficiencia de estos procesos iniciados por la luz, ha determinado un intenso esfuerzo investigador encaminado a la comprensión de los mecanismos implicados. Por otra parte, la búsqueda de sistemas artificiales que puedan presentar un comportamiento similar ha constituido un objetivo de

⁴¹⁵ a) B. F. Erlanger, *Trends Biochem. Sci.*, **1980**, 5(4), 110-112; b) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35(4), 367-385.

gran interés y ha experimentado un enorme crecimiento,⁴¹⁶ que se ha centrado durante los últimos años en el diseño y la síntesis de materiales orgánicos para su aplicación en el campo de los nuevos materiales. Existen distintos tipos de moléculas orgánicas que hoy día están siendo utilizados como bloques de construcción sintéticos en óptica no lineal,⁴¹⁷ cristales líquidos en distintos tipos de dispositivos,⁴¹⁸ (super)conductores orgánicos⁴¹⁹ y sensores ópticos.⁴²⁰ De nuevo, la característica común de las moléculas artificiales descritas para estas aplicaciones, es la existencia de un fragmento estructural que posea propiedades fotocromáticas y pueda por ello comportarse como un interruptor molecular. Estos tipos de compuestos están siendo objeto de enorme atención debido a la demanda de sistemas que proporcionan altas velocidades en procesos reversibles que puedan ser fácilmente controlados por un estímulo externo. Además la búsqueda de estructuras que permitan una miniaturización constituye un objetivo prioritario de la tecnología futura.⁴²¹ Algunas moléculas con propiedades fotocromáticas están siendo actualmente estudiadas con el fin de evaluar su capacidad de actuar como interruptores moleculares.

Un ejemplo de las aplicaciones estudiadas es el control fotoquímico de arquitecturas a nanoescala,⁴²² dispositivos mecánicos,⁴²³ catalizadores,⁴²⁴ sistemas de transporte,⁴²⁵ sensores⁴²⁶ y propiedades superficiales de materiales.⁴²⁷

⁴¹⁶ G. Kaempfer, W. Siebourg, H. Loewer, N. Iazear, *Polymeric data memories and polymeric substrate materials for information storage devices*. K. L. Mittal, Ed. Plenum Press: New York, 1989, p 77.

⁴¹⁷ a) D. J. Williams, *Non Linear Optical Properties of Organic and Polymeric Materials*, Ed. American Chemical Society: Washington, 1983; b) D. S. Chemla, J. Zyss, *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*, Eds. Academic Press: Orlando, 1987; c) S. R. Marder, J. E. Sohn, G. D. Stucky, *Materials for Nonlinear Optics, Chemical Perspectives*, Eds. American Chemical Society: Washington, 1991.

⁴¹⁸ a) C. Escher, R. Wingen, *Adv. Mater.* **1992**, 4(3), 189-197; b) K. Krohn, M. John, E. I. Demikhov, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, 50(7), 1248-1254.

⁴¹⁹ a) Z. Yoshida, T. Sugimoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27(11), 1573-1577; b) T. Ishiguro, K. Yamaji, *Organic Superconductors*, Eds. Springer Verlag: Berlin, 1990.

⁴²⁰ D. N. Reinhoudt, E. J. R. Sudhölter, *Adv. Mater.* **1990**, 2(1), 23-32.

⁴²¹ a) R. P. Feynman, H. D. Gilbert, *Miniaturization*, Ed. Reinhold: New York, 1961, p 282; b) K. E. Drexler, *Unbounding the Future: the Nanotechnology Revolution*, Ed. Morrow: New York, 1991; c) K. E. Drexler, *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation*, Ed. Wiley: New York, 1992.

⁴²² a) D. M. Junger, D. V. McGrath, *Chem. Commun.* **1997**, (9), 857-858; b) D. L. Yiang, T. Aida, *Nature*, **1997**, 388(6641), 454-456; c) A. Archut, F. Vögtle, L. De Cola, G. C. Azzellini, V. Balzani, P. S. Ramanujam, R. H. Berg, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4(4), 699-706.

⁴²³ a) J. F. Stoddart, P. L. Anelli, N. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113(13), 5131-5133; b) R. A. Bissel, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature*, **1994**, 369(6476), 133-137; c) T. R. Kelly, M. C. Bowyer, K. V. Bhaskar, D. Bebbington, A. García, F. Lang, M. H. Kim, M. P. Jette, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116(8), 3657-3658; d) J. F. Stoddart, A. Livoreil, C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116(20), 9399-9400; e) P. R. Ashton, L. Pérez-García, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34(5), 571-574; f) T. C. Bedard, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117(43), 10662-10671; g) A. Credi, V. Balzani, S. J. Langford, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119(11), 2679-2681; h) A. Livoreil, J.

Se entiende por interruptor molecular, un sistema molecular que permite realizar movimientos mecánicos cuando se somete a un estímulo externo, como la absorción de luz y como resultado de la misma se produce un cambio conformacional que se traduce en una gran modificación del entorno del interruptor. Esta nueva familia de moléculas abre un amplio campo de posibilidades en la investigación y diseño de máquinas a escala molecular, con implicaciones en muchos campos de la ciencia como: sistemas de detección molecular, diseño de interruptores químicamente controlados, modulación electroóptica, almacenamiento de información, etc.

El fotocromismo se define, como una transformación reversible de una especie química provocada por la luz entre dos estados de una molécula que tienen diferentes espectros de absorción. Ésta es la base de un interruptor molecular.⁴²⁸

Estas transformaciones suelen dar procesos de fotoisomerización, en los que, además del espectro de absorción, pueden modificarse diferentes propiedades físico-químicas de las moléculas como el índice de refracción, la constante dieléctrica, el potencial de oxidación-reducción y la estructura geométrica. Cuando se usa luz polarizada, la fotoisomerización suele inducir una reorganización de los grupos cromóforos que se puede reflejar en el espectro de dicroísmo circular o en la birrefringencia.⁴²⁹

La espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-Vis) es la técnica de detección más empleada para el estudio de estos materiales fotocromicos. Sin embargo, este tipo de espectroscopía a menudo conduce

-
- P. Sauvage, N. Armaroli, V. Balzani, L. Flamigni, B. Ventura, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(50), 12114-12124; i) T. R. Kelly, I. Tellitu, J. P. Sestelo, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*(17), 1866-1868; j) V. Martínez-Díaz, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*(17), 1904-1907.
- ⁴²⁴ a) F. Whürthner, J. Rebek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*(4), 446-450; b) F. Whürthner, J. Rebek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, (9), 1727-1734.
- ⁴²⁵ a) S. Shinkai, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*(3), 425-430; b) F. Vögtle, "Supramolecular Chemistry", Wiley: New York, 1991, capítulo 7; c) I. Willner, Y. Eichen, S. Marx, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*(9), 1243-1244.
- ⁴²⁶ a) R. A. Bissel, A. P. De Silva, H. Q. N. Gunaratne, P. L. M. Lynch, G. E. M. Maguire, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*(3), 187-195; b) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Nature*, **1995**, *374*(6520), 345-347; c) I. Willner, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*(9), 347-356.
- ⁴²⁷ a) J. Tanida, Y. Ichicha, *Appl. Opt.* **1988**, *27*(14), 2926-2930; b) H. Tachibana, Y. Kawabata, H. Kozumi, E. Manda, M. Matsumoto, T. Nakamura, H. Niino, A. Yabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*(8), 3080-3081; c) H. Tachibana, R. Azumi, Y. Kawabata, M. Matsumoto, T. Nakamura, *Chem. Lett.* **1992**, *21*(1), 173-176; d) I. Willner, S. Marx, Y. Eichen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*(9), 2143-2144; e) I. Yamazaki, N. Ohta, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*(1), 209-216; f) J. Maack, R. C. Ahuja, H. Tachibana, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*(20), 9210-9220; g) R. C. Ahuja, H. Tachibana, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*(22), 9221-9229; h) M. Lahav, K. T. Ranjit, E. Katz, I. Willner, *Chem. Commun.* **1997**, (3), 259-260.
- ⁴²⁸ a) G. H. Brown, *Photochromism in Techniques of Chemistry*, Ed. Wiley-Interscience: New York, 1971, vol. 3; b) H. Dürr, H. Bouas Laurent, *Photochromism, Molecules and Systems in Studies in Organic Chemistry 40*, Eds. Elsevier: Amsterdam, 1990; c) *Chem. Rev.* **2000**, *100*(5), 1685-1890 (monographic issue); d) A. V. El'tsov, *Organic Photochromes*, Ed. Plenum Press: New York, 1990; e) S. Kobatake, M. Irie, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. C*, **2003**, *99*, 277-313.
- ⁴²⁹ T. Todorov, L. Nikolova, N. Tomova, *Appl. Opt.* **1984**, *23*(23), 4309-4312.

a efectos colaterales. Para evitarlos, se ha investigado sobre la síntesis de moléculas con propiedades de fotointerruptores en las cuales el fotocromismo se ve acompañado por cambios en otras propiedades como la complejación de iones,⁴³⁰ el índice de refracción,⁴³¹ el comportamiento electroquímico⁴³² o los cambios conformacionales muy apreciables en los polímeros.⁴³³ También está la modulación de la organización de grandes ensamblajes de moléculas en geles,⁴³⁴ cristales líquidos⁴³⁵ y películas de Langmuir-Blodgett.⁴³⁶ De esta manera se evita la existencia de procesos que descompongan las estructuras.

Como consecuencia de lo expuesto hasta ahora, el diseño y síntesis de moléculas fotocromicas es actualmente un área de intensa investigación debido a las posibilidades que ofrecen en el almacenaje de información⁴³⁷ así como en otros campos como, por ejemplo, en la fabricación de ventanas inteligentes, lentes oftalmológicas, protectoras y filtros⁴³⁸ y en el campo de los cristales líquidos.⁴³⁹ El desarrollo de fotocromóforos que presenten elevada resistencia a la fatiga (número de ciclos que soportan sin descomponerse), alta estabilidad térmica en un amplio rango de temperaturas, y posean dos formas fácilmente detectables mediante un método que no produzca alteraciones moleculares irreversibles, constituye un gran reto para los investigadores que centran su interés en este área.

⁴³⁰ S. Shinkai, T. Ogawa, Y. Jusano, O. Manabe, K. Kikukawa, T. Goto, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*(7), 1960-1967.

⁴³¹ a) M. Eich, J. H. Wendorff, B. Peck, H. Ringsdorf, *Macromol. Chem., Rapid Commun.* **1987**, *8*(1), 59-63; b) T. Ikeda, S. Horiuchi, D. B. Karanjit, S. Kurihara, S. Tazuke, *Macromolecules*, **1990**, *23*(1), 36-42.

⁴³² a) J. Daub, C. Fischer, T. Knochel, H. Kunkely, K. M. Rapp, J. Salbeck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*(11), 1494-1496; b) S. Ito, N. Morita, T. Asao, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*(15), 5077-5082; c) N. Nakanishi, Y. Deguchi, T. Nakashima, K. Uchida, M. Irie, *Chem. Lett.* **1996**, *25*(9), 817-818; d) G. M. Tsivgoulis, J. M. Lehn, *Adv. Mater.* **1997**, *9*(1), 39-42; e) L. Gobbi, P. Seiler, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*(5), 674-678.

⁴³³ a) A. Natansohn, P. Kochon, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*(7), 1093-1100.

⁴³⁴ a) S. Shinkai, K. Matsuo, A. Harada, O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1982**, (10), 1261; b) J. J. Effing, J. C. T. Kwak, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*(1), 88-90; c) M. Moriyama, N. Mizoshita, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*(6), 962-964.

⁴³⁵ a) D. Kreysing, J. Stumpe, H. D. Koswig, *Selected Topics in Liquid Crystalline Research*, Ed. VCH: Weinheim, 1990; b) T. Ikeda, O. Tsutsumi, *Science*, **1995**, *268*(5219), 1873-1875.

⁴³⁶ a) H. Tachibana, A. Goto, T. Nakamura, M. Matsumoto, E. Manda, H. Niino, A. Yabe, Y. Kawabata, *Thin Solid Films*, **1989**, *179*, 207-213; b) M. Sawodny, A. Schmidt, C. Urban, H. Ringsdorf, W. Knoll, *Prog. Colloid Polym. Sci.* **1992**, *89*, 165-169; c) I. Yamazaki, N. Ohta, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*(1), 209-216.

⁴³⁷ B. L. Feringa, W. F. Jager, B. De Lange, *Tetrahedron*, **1993**, *49*(37), 8267-8310.

⁴³⁸ J. C. Crano, R. Guglielmetti, *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds*, Plenum Press:New York, **1999**.

⁴³⁹ T. Ikeda, O. Tsutsumi, *Science*, **1995**, *268*(5219), 1873-1875.

La condición básica para que una molécula pueda comportarse como un interruptor es la existencia de dos formas isómeras diferentes y estables que se interconvierten cuando se aplica un estímulo externo sobre ella.

Aunque la estabilidad de las dos formas interconvertibles es condición imprescindible⁴⁴⁰ para que la estructura presente un comportamiento fotocromico, estas moléculas deben tener otras características para poder actuar como dispositivos que tengan una utilidad práctica. Aparte de las restricciones económicas, medioambientales y técnicas⁴⁴¹ que la producción de grandes cantidades de estos compuestos impone, los requerimientos más importantes para el uso de compuestos fotocromicos como interruptores moleculares son:

a- La transformación entre las dos estructuras interconvertibles que componen el interruptor molecular se debe producir fácil y selectivamente por irradiación con luz de una determinada longitud de onda.

b- La interconversión térmica entre los dos isómeros no debe ocurrir en un rango amplio de temperatura para permitir así el almacenaje de información de forma casi infinita.

c- Los isómeros deben tener una resistencia apreciable a la fatiga, con la posibilidad de llevar a cabo varias veces el ciclo de escritura/borrado y no debe producirse degradación térmica o fotoquímica a productos colaterales.

d- Las dos formas estructurales deben ser fácilmente detectables.

e- Tiene que existir un método de lectura no destructivo, que no debe interferir con la escritura o borrado de los datos.

f- Para que el proceso de interrupción sea eficiente deben alcanzarse altos rendimientos cuánticos utilizando periodos de irradiación cortos.

g- Los tiempos de respuesta han de ser rápidos para que también sean rápidos los ciclos de interrupción.

⁴⁴⁰ a) F. L. Carter, H. Siatkowski, H. Wohltgen, *Molecular Electronics Devices*, Eds. Elsevier: Amsterdam, 1988; b) M. Emmelius, G. Pawlowski, H. W. Vollmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28(11), 1445-1471; c) V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Ed. Horwood: New York, 1991; d) B. L. Feringa, W. F. Jager, B. de Lange, *Tetrahedron*, **1993**, 49(37), 8267-8310; e) M. Irie, *Photoreactive Materials for Ultrahigh-Density Optical Memory*, Ed. Elsevier: Amsterdam, 1994; f) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35(4), 367-385; g) M. Gómez-López, J. F. Stoddart, *Bull. Chim. Soc. Belg.* **1997**, 106(9-10), 491-500.

⁴⁴¹ W. J. Tomlinson, *Appl. Opt.* **1984**, 23(22), 3990-3993.

h- Es necesario que todas las propiedades permanezcan inalteradas cuando el compuesto utilizado como fotointerruptor forma parte de una estructura macromolecular.

Todas estas características se dan en los procesos biológicos con un eficiencia que, por el momento, está lejos de alcanzarse en los sistemas sintetizados artificialmente.

El desarrollo de un interruptor molecular o mecanismo óptico de almacenaje de datos, requiere en primer lugar el diseño y la síntesis de moléculas que poseen las propiedades antes mencionadas. A continuación, los compuestos fotocromicos han de incorporarse a los ensamblajes moleculares para obtener sistemas moleculares ordenados.

3.1.2.- Tipos de interruptores moleculares

En el diseño de interruptores moleculares, la mayoría de las investigaciones han conducido a moléculas que incorporan fotocromoforos simples y exhiben un fotocromismo simple marcado por un comportamiento binario on/off. Los procesos fotocromicos reversibles más utilizados en este campo son las reacciones de isomerización *cis-trans* y las reacciones de fotociclación.

El proceso de isomerización *cis-trans* se ha observado en un gran número de moléculas orgánicas y biomoléculas. Se puede dar en compuestos que presentan dobles enlaces C=C, C=N o N=N, aunque también se han observado en estructuras que presentan pseudo dobles enlaces e incluso alrededor de enlaces sencillos.⁴⁴²

Los primeros estudios de fotocromismo publicados se remontan a los trabajos de Ter Meer,⁴⁴³ Marckwald⁴⁴⁴ y Hirshberg,⁴⁴⁵ publicados en el siglo XIX.

Los sistemas fotocromicos⁴⁴⁶ se pueden clasificar atendiendo a distintos criterios. Sin embargo, el más generalmente aceptado, se basa en el tipo de reacción^{447,448} que se produce en el paso reversible:

⁴⁴² a) Y. Ito, H. Ito, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29(5), 563-566; b) C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, 103(7), 2475-2532; c) M. Nihei, M. Kurihara, J. Mizutani, H. Nishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(10), 2964-2973.

⁴⁴³ J. E. ter Meer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1876**, 181, 1.

⁴⁴⁴ W. Marckwald, *Z. Phys. Chem. Stoichiom. Verwandtschaftsl.* **1899**, 30, 140.

⁴⁴⁵ Y. Hirshberg, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1950**, 231, 903.

⁴⁴⁶ a) G. H. Brown, *Photochromism*, Wiley-Interscience; New York, 1971; b) B. A. Barachevskii, G. I. Lashkov, V. A. Tsekhomskii, *Photochromism and its Use*, Izd. Khimiya, Moscú, 1977; c) H. G. Heller, *Chem. Ind. (London)*, **1978**, 193; d) A. S. Kholmanskii, A. V. Zubkov, K. M. Dyumaev, *Russ. Chem. Rev.* **1981**, 50(4), 305-315; e) A. V. El'tsov, V. A. Bren, Y. E. Gerasimenko, *Organic Photochromic Substances*, P. P. Khimiya, Leningrado,

1. Isomerización *cis-trans*
2. Reacciones pericíclicas
3. Tautomerización
4. Disociación (Ruptura de enlace homolítica y heterolítica)
5. Transferencia electrónica/redox

Hoy día se ha descrito una gran variedad de moléculas fotoreversibles que incluyen: fúlgidos, azobencenos, alquenos muy impedidos, espiropiranos, diariletanos, salicilideniminas, derivados de binaftilo, cicloalcanos aril-metileno, ciclooctenos, bilirrubina III α , viológenos (derivados dicuaternizados de 4,4'-bipiridilo), azulenos, derivados de trifenilmetano y derivados de nitrobenzopiridina que han sido ampliamente estudiados.

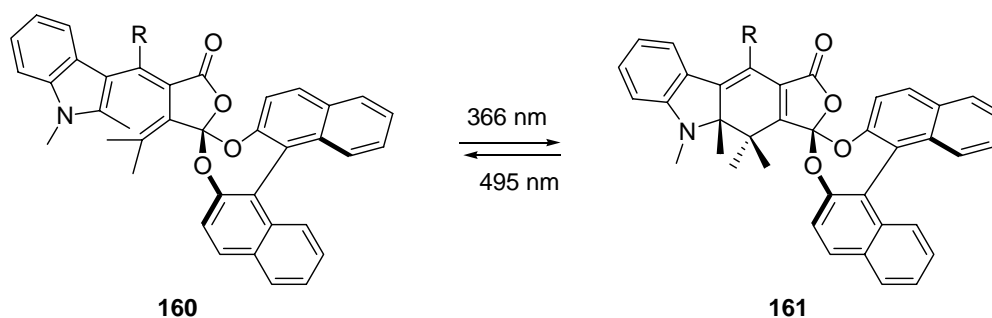
Los fúlgidos se han estudiado como sistemas de memoria óptica regrabables. Su bistabilidad se basa en la ciclación fotoquímica conrotatoria reversible de un fragmento de 1,3,5-hexatrieno. La irradiación de **160** a 366 nm da lugar al producto de ciclación **161** que se origina como una mezcla de epímeros en una relación diastereomérica de 95/5. Al irradiar el producto cíclico a 495 nm se regenera la forma abierta.⁴⁴⁹ En este tipo de compuestos se pueden observar transformaciones entre distintos diastereoisómeros.

1982, p. 285; f) G. Smets, *Adv. Polym. Sci.* **1983**, 50, 17-44; g) E. Fischer, *Rev. Chem. Intermed.* **1984**, 5(4), 393-422; h) R. D. Murray, "Silverless Imaging Systems", *Neblette's Handb. Photogr. Reprogr.* 7^a Ed. 1997, p. 397;

⁴⁴⁷ a) F. L. Carter, H. Siatkowski, H. Wohltgen, *Molecular Electronics Devices*, Eds. Elsevier: Amsterdam, 1988; b) M. Emmelius, G. Pawlowski, H. W. Vollmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28(11), 1445-1447; c) V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Ed. Horwood: New York, 1991; d) B. L. Feringa, W. F. Jager, B. de Lange, *Tetrahedron*, **1993**, 49(37), 8267-8310; e) M. Irie, *Photoreactive Materials for Ultrahigh-Density Optical Memory*, Ed. Elsevier: Amsterdam, 1994; f) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35(4), 367-385; g) M. Gómez-López, J. F. Stoddart, *Bull. Chim. Soc. Belg.* **1997**, 106(9-10), 491-500.

⁴⁴⁸ a) G. H. Brown, *Photochromism in Techniques of Chemistry*, Ed. Wiley-Interscience: New York, 1971, vol. 3; b) H. Dürr, H. Bouas, H. Laurent, *Photochromism, Molecules and Systems in Studies in Organic Chemistry 40*, Eds. Elsevier: Amsterdam, 1990; c) A. V. El'tsov, *Organic Photochromes*, Ed. Plenum Press: New York, 1990. d) M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.* **1992**, 92(3), 435-461; e) M. P. Debreczeny, W. A. Svec, M. R. Wasielewski, *Science*, **1996**, 274(5287), 584-587; f) D. Gostzola, M. P. Niemczyk, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(20), 5118-5119.

⁴⁴⁹ Y. Yokohama, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1717-1739.



Esquema 78

Las moléculas fotobisestables quirales⁴⁵⁰ constituyen un grupo homogéneo dentro de los compuestos fotocromáticos.⁴⁵¹ En determinados casos, como el anteriormente comentado, la transformación reversible fotoquímica entre dos formas conduce simultáneamente a un cambio de quiralidad en el sistema.⁴⁵² Además del cambio que normalmente se observa entre las dos formas en el espectro de absorción de los materiales fotocromáticos en las moléculas quirales es posible explotar propiedades únicas asociadas a los diferentes estereoisómeros fotosensible. Es importante recordar que una característica de los organismos vivos es el control preciso, en algunos componentes esenciales, de la quiralidad a niveles moleculares, supramoleculares y macromoleculares.⁴⁵³ En biosistemas, el reconocimiento molecular, el transporte, el almacenaje de información y el procesado, la estructura y la unión de materiales, la catálisis y la replicación, están todos íntimamente controlados por la quiralidad.⁴⁵⁴

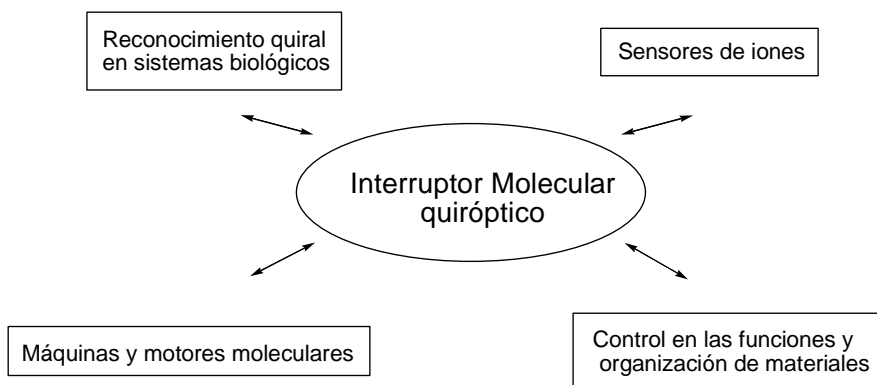
⁴⁵⁰ B. L. Feringa, W. F. Jager, B. De Lange, *Tetrahedron*, **1993**, 49(37), 8267-8310.

⁴⁵¹ a) H. Dürr, H. Bouas, H. Laurent, *Photochromism, Molecules and Systems in Studies in Organic Chemistry 40*, Ed. Elsevier: Amsterdam, 1990; b) A. V. El'tsov, *Organic Photochromes*, Ed. Plenum Press: New York, 1990; c) G. H. Brown, *Photochromism in Techniques of Chemistry*, Ed. Wiley-Interscience: New York, 1971, vol. 3.

⁴⁵² B. L. Feringa, N. P. M. Huck, A. M. Schoevaars, *Adv. Mater.* **1996**, 8(8), 681-684.

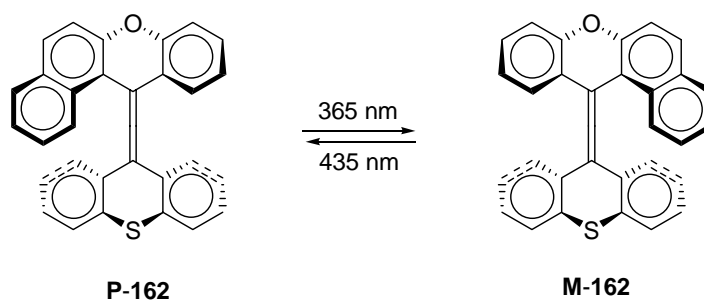
⁴⁵³ M. Gardner, *The Ambidextrous Universe*, Ed. Penguin, 1974.

⁴⁵⁴ F. Crick, *Life Itself*, Ed. McDonald&Co., Londres, 1981.



Esquema 79

En el caso de los alquenos muy impedidos, el grupo de Feringa⁴⁵⁵ ha diseñado unos interruptores quirópticos basados en su comportamiento por irradiación con luz polarizada. Debido a las interacciones estéricas desfavorables en torno al doble enlace central existente en la estructura **162**, las moléculas deben adoptar una forma helicoidal. Cuando se irradia la molécula, tiene lugar la fotoisomerización del doble enlace a la vez que se invierte la helicidad del fragmento helicoidal.

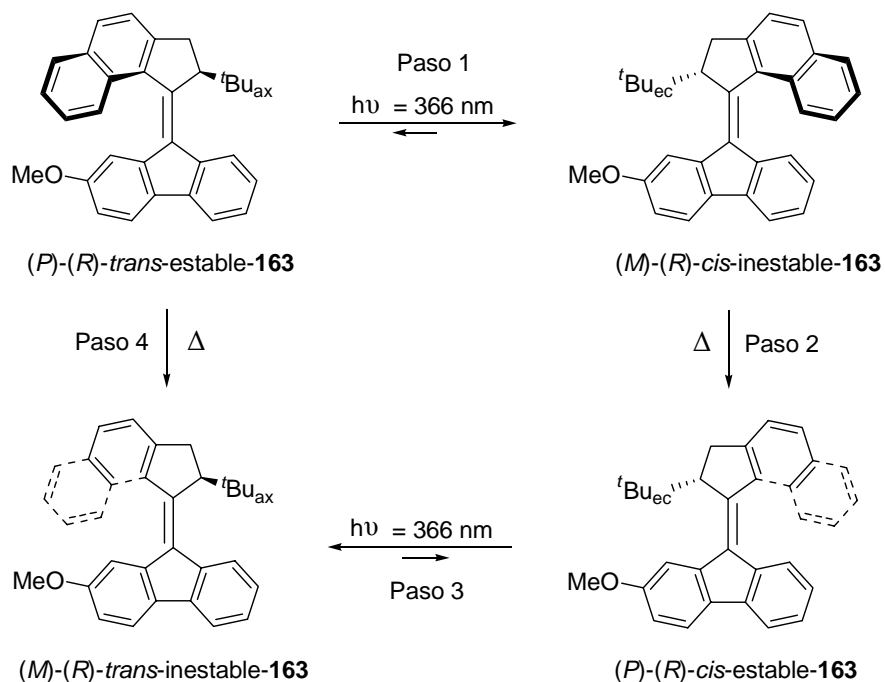


Esquema 80

Recientemente, este mismo autor ha descrito las estructuras indicadas en el Esquema 3, en las que ha introducido un centro estereogénico que se suma al impedimento estérico existente en torno al

⁴⁵⁵ a) B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, *100*(5), 1789-1816; b) D. Pijper, R. A. van Delden, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(50), 17612-17613; M. K. J. Ter Wiel, M. G. Kwit, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*(1), 87-96.

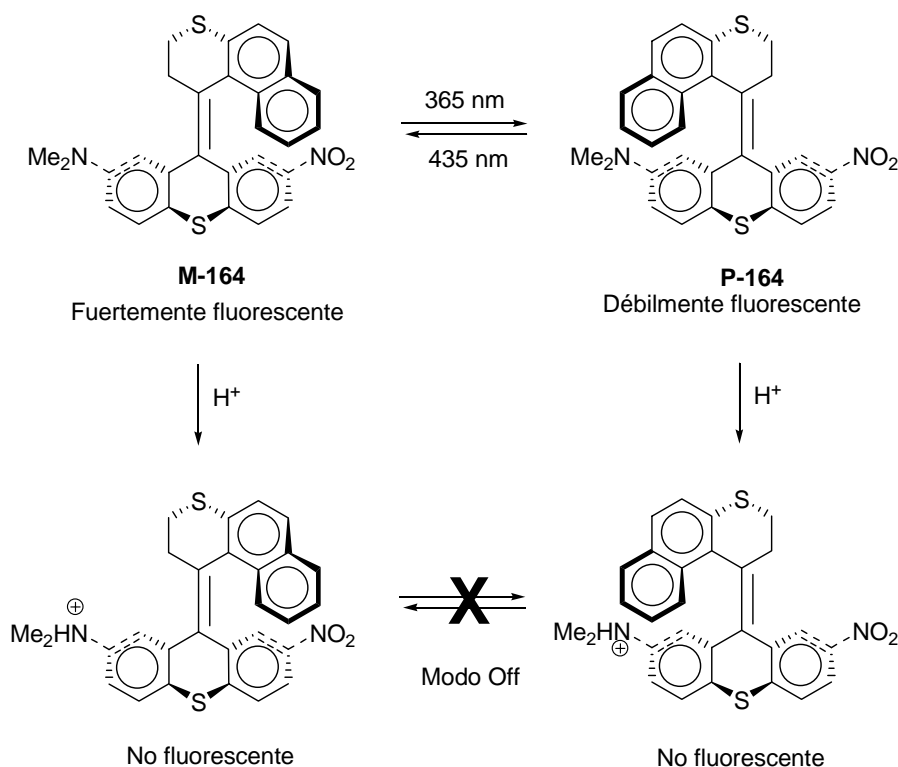
doble enlace y permite conseguir un ciclo de 360° en el motor asimétrico **163**, pudiéndose hacer el seguimiento por RMN.⁴⁵⁶



Esquema 81

La molécula presenta dos tipos de quiralidad: central y helicoidal, como consecuencia, es posible producir sobre **164** una fotorresolución y el intercambio de enantiómeros. Estos son interconvertidos entre sí por irradiación con una determinada longitud de onda, empleando luz polarizada. También se puede producir la interconversión entre diastereoisómeros, que se puede traducir en la modificación de determinadas propiedades en el ejemplo recogido en el Esquema 4, el alqueno impedido **164** de helicidad **M** y geometría *Z* en el doble enlace C=C, que es fuertemente fluorescente, se transforma por irradiación a 365 nm en el isómero geométrico *E*, de helicidad **P**, que es débilmente fluorescente. La protonación de cada uno de ellos conduce a los correspondientes isómeros que ya no pueden interconvertirse y que, además, no presentan fluorescencia. En este caso, la medida de la fluorescencia permite seguir la posición del ciclo en el correspondiente interruptor molecular.

⁴⁵⁶ J. Vicario, M. Walko, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(15), 5127-5135.



Esquema 82

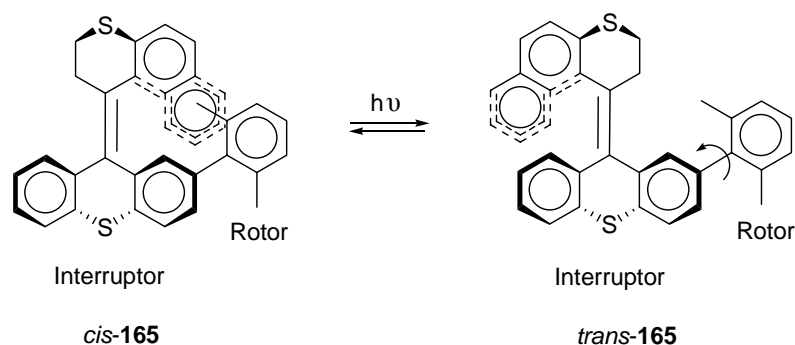
Existen numerosos estudios sobre distintos aspectos de los polímeros fotocromicos, biomateriales fotoactivos,⁴⁵⁷ así como péptidos quirales⁴⁵⁸ y cristales líquidos fotocromicos.⁴⁵⁹ Los efectos estereoquímicos que se pueden dar en polímeros quirales fotosensibles son muy diversos, ya que, aunque el cambio estructural más importante se da en el fragmento que posee la unidad fotocromica aquiral, el proceso de organización molecular que induce un cambio tanto en la conformación como en la organización de la macromolécula quiral permiten la modulación de la quiralidad del polímero por un interruptor quiróptico.

⁴⁵⁷ a) O. Pieroni, A. Fici, G. Popova, *Prog. Polym. Sci.* **1998**, 23(1), 81-123; b) F. Ciardelli, O. Pieroni, A. Fissi, C. Carlini, A. Altomare, *Br. Polym. J.* **1989**, 21(2), 97-106; c) M. Irie, *Adv. Polym. Sci.* **1990**, 94, 27-67; d) *Applied Photochromic Polymer. Systems*; B. C. McArdle, Ed. Blackie: Glasgow, UK, 1992; e) F. Ciardelli, O. Pieroni, A. Fissi, J. L. Houben, *Biopolymers* **1984**, 23(7), 1423-1437; f) O. Pieroni, F. Ciardelli, *Trends in Polym. Sci.* **1995**, 3(9), 282-287; g) T. Kinoshita, *Prog. Polym. Sci.* **1995**, 20(3), 527-583; h) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35(4), 367-385; i) I. Willner, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30(9), 347-356.

⁴⁵⁸ F. Ciardelli, O. Pieroni, *Molecular Switches*, B. L. Feringa, Ed. Wiley-VCH Verlag, 2001, capítulo 13, p. 399.

⁴⁵⁹ J. A. Delaire, K. Nakatani, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1817-1846.

El control de movimiento de rotación o traslación por la luz,⁴⁶⁰ también se ha considerado para el diseño de sistemas fotointerruptores multifuncionales. Un ejemplo de control de movimiento, es el descrito en el Esquema 5. Es una aproximación de un rotor interruptor molecular que implica un control de la rotación alrededor de un enlace sencillo en una molécula fotocromica modificada con un rotor de tipo biarilo. El alqueno impedido con forma de hélice está basado en un tioxanteno, que puede adoptar una geometría *cis* y *trans*, y se encuentra funcionalizado con un grupo xililo como potencial rotor. La fotoisomerización entre los isómeros *cis*-165 y *trans*-165 puede causar una marcada diferencia en el impedimento estérico para la rotación del biarilo, debido a la estructura helicoidal, ya que el fragmento de xililo está enfrente de la unidad de naftaleno en el caso de la conformación *cis*.⁴⁶¹



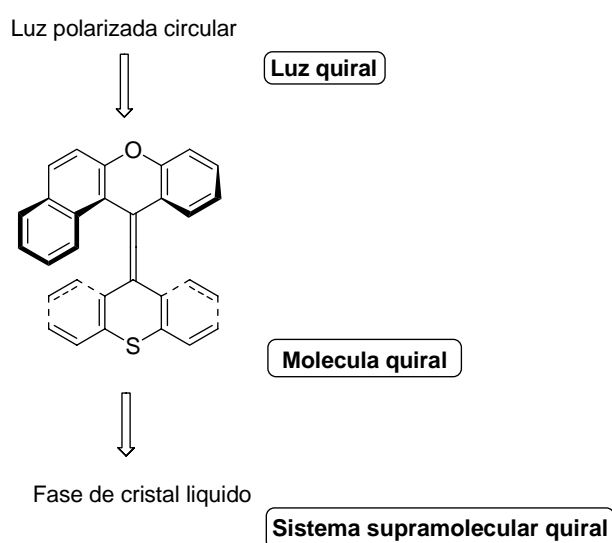
Esquema 83

En el campo de los cristales líquidos, la presencia de un interruptor quiral fotoquímico permite una ordenación de las fases de cristales líquidos que está completamente controlada por los cambios en una longitud de onda simple (313 nm) de la luz. En el sistema indicado en el Esquema 6 se produce una amplificación de la quiralidad ya que la quiralidad de la luz circular polarizada se expresa en un pequeño exceso de un enantiómero para el interruptor molecular aislado que posteriormente se ve

⁴⁶⁰ a) J. F. Stoddart, P. L. Anelli, N. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(13), 5131-5133; b) R. A. Bissel, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature*, **1994**, *369*(6476), 133-136; c) V. Martínez-Díaz, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*(17), 1904-1907; T. R. Kelly, I. Tellitu, J. P. Sestelo, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*(17), 1866-1868.

⁴⁶¹ A. M. Shovaars, W. Kruizinga, R. W. J. Zijlstra, N. Veldman, A. L. Spek, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(15), 4943-4948.

amplificada una vez que se produce la organización de la hélice en la fase colestérica del cristal líquido inducido.⁴⁶²

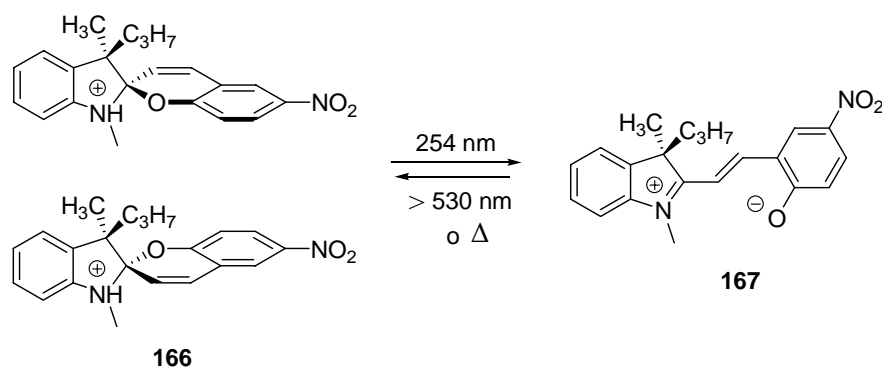


Esquema 84

El fotocromismo de los espiropiranos **166** ha sido extensamente estudiado.⁴⁶³ El comportamiento fotocromático y termocrómico de esta clase de compuestos se debe a la interconversión de la forma cerrada del espiropirano **166** a la forma abierta **167**. La irradiación con luz UV de la forma cerrada **166** da lugar, a través de una apertura de anillo, a la forma zwitteriónica **167**, que puede revertir a la forma cerrada por vía térmica o por irradiación con luz visible. En este tipo de compuestos también se pueden observar transformaciones entre distintos diastereoisómeros.

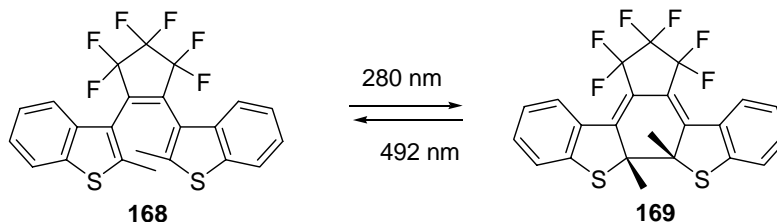
⁴⁶² B. L. Feringa, R. A. Van Delden, M. K. J. ter Wiel, *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75(5), 563-575.

⁴⁶³ a) R. C. Bertelson, "Photochromism in Techniques in Chemistry", G. H. Brown, Ed. Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. 3, capítulo 3; b) G. Berkovic, V. Krongauz, V. Weiss, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1741-1753.



Esquema 85

La electrociclación fotoquímica reversible es la base de los interruptores moleculares con estructura de diarileno.⁴⁶⁴ La irradiación de la forma abierta **168** incolora con luz UV da lugar a un cierre de anillo que origina una forma **169** coloreada. Con luz visible el proceso puede revertirse.

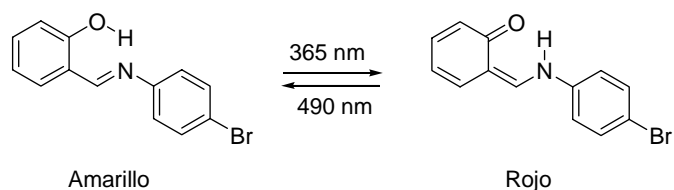


Esquema 86

Las salicilideniminas exhiben fotocromismo en varios estados (disolución, cristal, vidrio rígido y matriz orgánica) y por irradiación originan un compuesto de diferente color. La reacción fotocromica reversible de fotoenolización se da, incluso, en estado cristalino, debido a la transferencia de un protón, desde un átomo de oxígeno a un átomo de nitrógeno.⁴⁶⁵

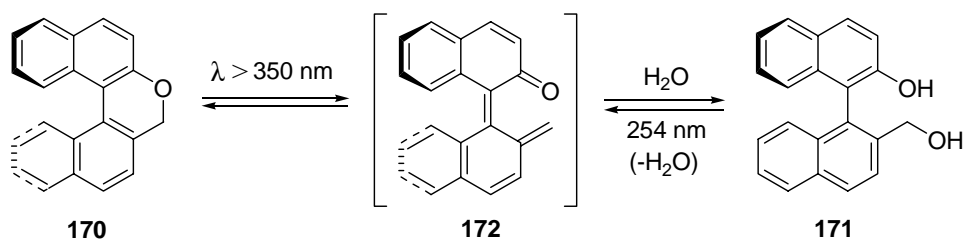
⁴⁶⁴ a) M. Irie, S. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1988**, 53(26), 6136-6138; b) S. L. Gilat, S. H. Kawai, J. M. Lehn, *J. Chem., Chem. Commun.* **1993**, (18), 1439-1441; c) M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1685-1716; Ejemplo reciente: c) Y. C. Jeong, D. G. Park, E. Kim, K. H. Ahn, S. I. Yang, *Chem. Commun.* **2006**, (17), 1881-1883.

⁴⁶⁵ a) P. F. Barbara, P. M. Rentzepis, L. E. Brus, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102(8), 2786-2791; b) B. A. Korolev, N. V. Kameneva, *Zh. Obshch. Khim.* **1994**, 64(3), 479-484; c) W. H. Fang, X. Z. You, Z. Yin, *Theor. Chem. Acta*, **1995**, 92(5), 297-303; d) K. Nakatani, J. A. Delaire, *Chem. Mater.* **1997**, 9(12), 2682-2684.



Esquema 87

En los derivados de binaftilo **170** la irradiación conduce a la formación exclusiva del diol **171** en medio acuoso. De un modo similar, la irradiación de **171** con luz de $\lambda = 254$ nm provoca una deshidratación seguida de una electrociclación de la especie **172** para regenerar el binaftilo **170**.⁴⁶⁶

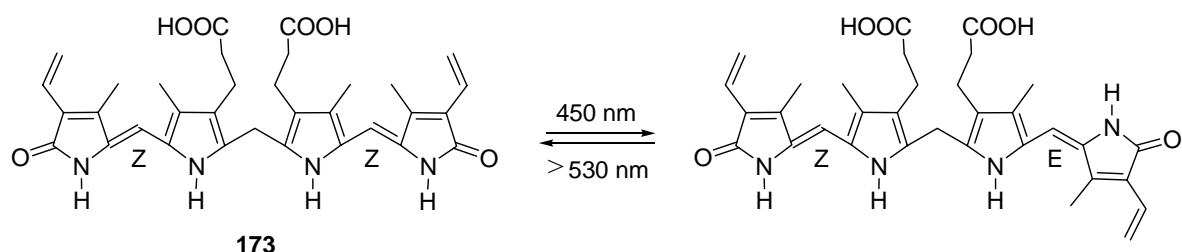


Esquema 88

El principio del interruptor quirótico basado en la bilirrubina-III α sustituida simétricamente **173**, es el mismo, ya que la irradiación provoca una interconversión del isómero *Z,Z* al isómero *Z,E*.⁴⁶⁷

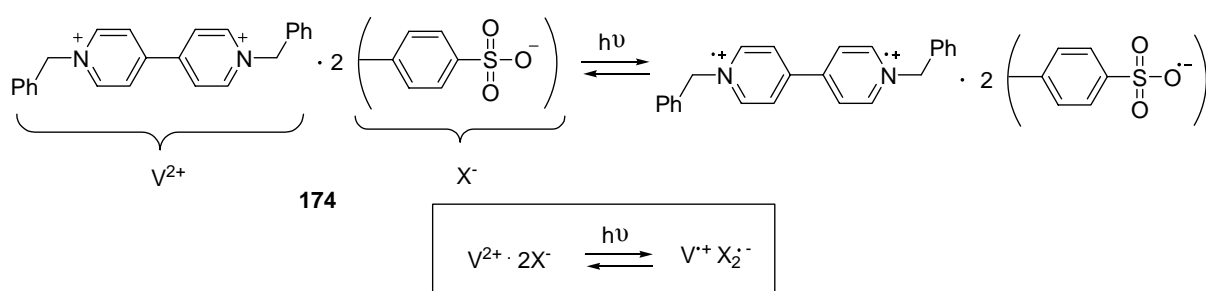
⁴⁶⁶ a) Y. Shi, P. Wan, *Chem. Commun.* **1997**, (3), 273-274; b) K. S. Burnham, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*(48), 12619-12625.

⁴⁶⁷ a) A. F. McDonagh, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1975**, *244*, 553-569; b) A. F. McDonagh, L. A. Palma, F. R. Trull, D. A. Lightner, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*(24), 6865-6866; c) A. F. McDonagh, L. A. Palma, F. R. Trull, D. A. Lightner, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*(24), 6867-6869; d) A. F. McDonagh, G. Agti, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*(15), 4425-4426.



Esquema 89

Los viológenos, como el difosfato de *N,N'*-dibencil-4,4'-bipiridinio **174**, sufren una rápida y reversible fotorreducción en presencia de aire. Este fenómeno es causado por la transferencia de electrones desde el contraanión al catión viologeno.⁴⁶⁸

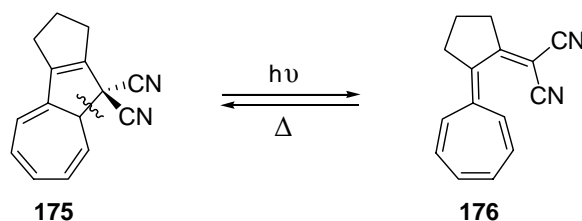


Esquema 90

El sistema de dihidroazuleno **175**-vinilheptafulveno **176** ha sido muy estudiado, porque es un ejemplo de fotocromismo en sólo un sentido, ya que la transposición fotoquímica del dihidroazuleno al vinilheptafulveno no puede ser revertida por irradiación del vinilheptafulveno, sino sólo por calor.⁴⁶⁹

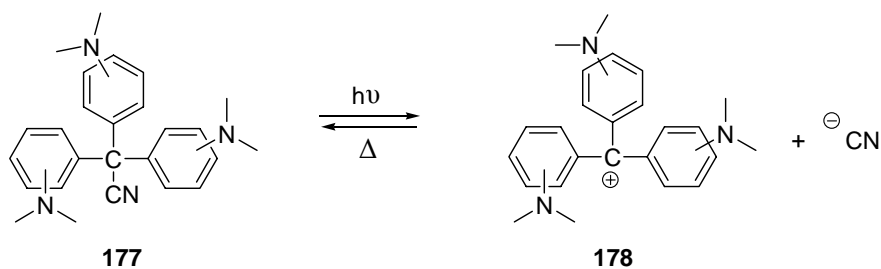
⁴⁶⁸ a) H. Kamogawa, T. Masui, M. Nanasawa, *Chem. Lett.* **1980**, 9(9), 1145-1148; b) H. Kamogawa, T. Masui, S. Amemiya, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **1984**, 22(2), 383-390; c) H. Kamogawa, S. Amemiya, *Reports Asahi Glass Foundation for Industrial Technology*, **1984**, 44, 42-44.

⁴⁶⁹ a) T. Mrozek, J. Daub, A. Ajayaghosh, *Optoelectronic Molecular Switches Based on Dihydroazulene-Vinylheptafulvene (DHA-VHF)*; B. L. Feringa, Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2001, pp. 63-106; b) J. Daub, T. Khochel, A. Mannschreck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23(12), 960-961; c) H. Gorner, C. Fischer, S. Gierisch, J. Daub, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97(16), 4110-4117; d) J. Ern, M. Petermann, T. Mrozek, J. Daub, K. Kuldova, C. Kryschi, *Chem. Phys.* **2000**, 259(2-3), 331-337.



Esquema 91

El comportamiento de los derivados de triarilmetano ya fue observado por Hantzsch en 1900.⁴⁷⁰ La irradiación de la forma incolora (leuco) **177** libera el anión cianuro dando lugar al catión triarilmetilo **178** que es fuertemente coloreado. En la decoloración del catión inducida térmicamente es crítico el disolvente y la concentración del anión.⁴⁷¹



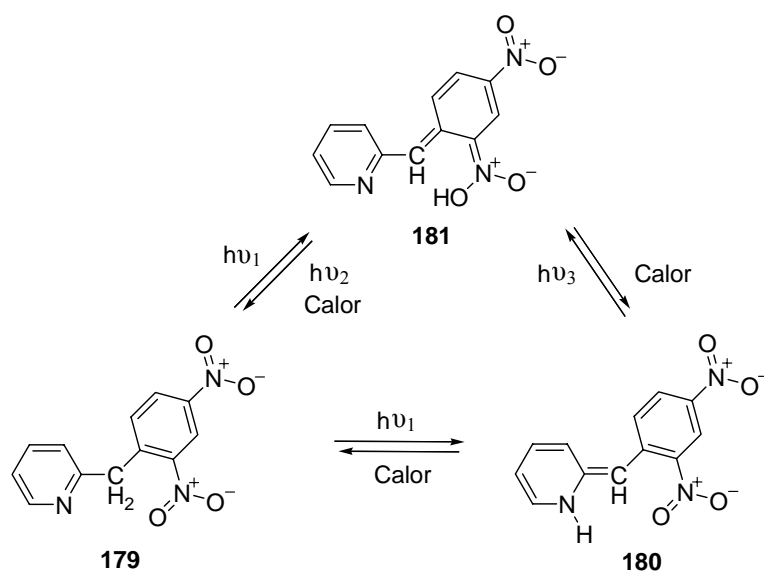
Esquema 92

Recientemente, se ha propuesto otro sistema fotocromico basado en derivados de nitrobenzilpiridina. La reacción fotocromica del derivado de piridina implica el cambio desde una forma **179** incolora a una forma tautómera **180** de color azul oscuro. El mecanismo de este proceso implica una transferencia intramolecular de un protón en dos pasos, a través de un intermedio en la forma **181**.⁴⁷²

⁴⁷⁰ A. Hantzsch, G. Osswald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33(1), 278-317.

⁴⁷¹ a) A. D. Little, *Appl. Opt.* **1969**, 8(11), 2285-2292; b) M. W. Geiger, N. J. Turro, W. Wadell, H. Walter, *Photochem. Photobiol.* **1977**, 25(1), 15-20.

⁴⁷² a) L. Eggers, V. Bush, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36(8), 881-883; b) A. Miyashita, A. Iwamoto, T. Kuwayama, H. Shitara, Y. Aoki, M. Hirano, H. Nohira, *Chem. Lett.* **1997**, 26(10), 965-966.



Esquema 93

3.2.- LOS AZOBENCENOS COMO INTERRUPTORES MOLECULARES

La demanda creciente para el intercambio rápido de información en comercio, educación, salud, gobierno, seguridad y entretenimiento, se ha materializado hoy día en la utilización de la fibra óptica como un medio conveniente en el que es posible alcanzar grandes velocidades de transmisión de información a largas distancias. Hasta el momento, las operaciones de transmisión de información a través de la fibra óptica son llevadas a cabo electrónicamente de forma que los pulsos ópticos, deben ser convertidos en señales eléctricas que, una vez procesadas en el dominio electrónico, regresan al dominio óptico. Todos los procesos de conversión óptica-electrónica-óptica así como la propia señal electrónica procesada conduce en determinados puntos a un cuello de botella para interruptores y nodos de regeneración en redes de alta capacidad óptica. La posibilidad de llevar a cabo operaciones de procesamiento de información exclusivamente en el dominio óptico, eliminaría la necesidad de una conversión óptico-electrónica-óptica. La velocidad de los dispositivos electrónicos no limitaría el rendimiento de la red, ya que el procesamiento de la señal óptica está por debajo de los picosegundos.⁴⁷³ El uso de derivados de tipo azobenceno, que se pueden considerar como pseudo estilbenos, se muestra muy prometedor para el procesamiento de señal óptica ultrarrápida.

Todos los requisitos necesarios para comportarse como interruptores moleculares⁴⁷⁴ se cumplen en los azocompuestos aromáticos que, pueden sufrir una eficiente isomerización *cis-trans* en presencia de una radiación de una determinada longitud de onda.

3.2.1.- Fotoisomerización de azobencenos

Mitscherlich describió el azobenceno por primera vez en 1834,⁴⁷⁵ no fue hasta 1937, un siglo después, cuando Hartley reconoció la influencia de la luz sobre la configuración del doble enlace N=N, al exponer una solución de azobenceno en acetona a la luz.⁴⁷⁶ Los azocompuestos que presentan un grupo azo (N=N) en su estructura unido a dos fragmentos aromáticos poseen una serie de propiedades que han conducido a algunas aplicaciones de enorme importancia, fundamentalmente para la industria química. La principal aplicación de estos azocompuestos aromáticos desde su

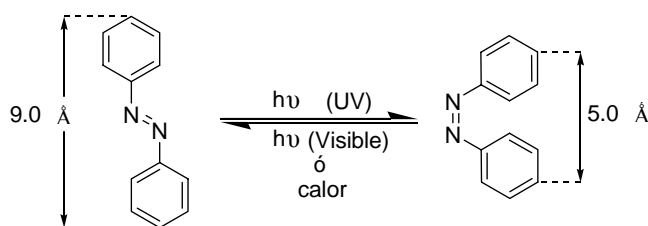
⁴⁷³ L. Brzozowski, E. H. Sargent, *J. Mater. Sci.-Mater. Electron.* **2001**, 12(9), 483-489.

⁴⁷⁴ B. L. Feringa; R. A. Van Delden; N. Koumura; E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1789-1816.

⁴⁷⁵ E. Mitscherlich, *Ann. Pharm.* **1834**, 12, 311.

⁴⁷⁶ G. S. Hartley, *Nature*, **1937**, 140, 281.

descubrimiento ha sido su utilización como colorantes.⁴⁷⁷ Desde hace algunos años sus propiedades fotocromáticas⁴⁷⁸ han despertado el interés de la comunidad científica debido a la facilidad con que la isomerización del doble enlace N=N se produce en presencia de una fuente de luz.⁴⁷⁹



Esquema 94

Los derivados de azobenceno pueden existir como dos isómeros geométricos: una forma *cis* y una forma *trans*. La forma *trans* generalmente es más estable que la *cis*, lo que determina que la mayoría de los azocompuestos conocidos presenten esta estructura. Sin embargo, el azocompuesto puede isomerizarse fácilmente al isómero *cis*, menos estable, por irradiación con una longitud de onda entre 320 y 350 nm. La reacción es totalmente reversible y cuando el isómero *cis* se irradia con luz de 400-450 nm revierte al compuesto de estructura *trans*. Esta reversión, también se puede producir por calor. La longitud de onda máxima para la excitación que provoca la isomerización depende de la naturaleza de los sustituyentes existentes sobre los grupos arilo. Para muchos azobencenos, las dos conversiones fotoquímicas se dan en una escala de picosegundos, mientras que la relajación térmica del isómero *cis* al isómero *trans* es mucho más lenta (del orden de segundos u horas). La isomerización fotoinducida de los azobencenos da lugar a un gran cambio estructural que se refleja en el momento dipolar y en un cambio en la geometría, principalmente. La isomerización implica una disminución en la distancia

⁴⁷⁷ a) H. Zollinger, *Azo and Diazo Chemistry*, Interscience, New York, 1961; b) P. F. Gordon; P. Gregory, *Organic Chemistry in Colour*, Springer:NY, 1983, p. 95; c) H. Zollinger, *Color Chemistry: Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*, VCH:Weinheim, 1987, p. 85; d) K. Hunger, *Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications*, Wiley-VCH, 2003, p. 14-35.

⁴⁷⁸ a) Z. Sekkat, W. Knoll, *J. Opt. Soc. Am. B: Opt. Phys.* **1995**, *12*(10), 1855-1857; b) O. Watanabe, M. Tsuchimori, A. Okada, *J. Mater. Chem.*, **1996**, *6*(9), 1487-1500; c) C. Egami, Y. Suzuki, O. Sugihara, N. Okamoto, H. Fujimura, K. Nakagawa, H. Fujiwara, *Appl. Phys. B*, **1997**, *64*(4), 471-478; d) C. Wang, H. Fei, Y. Yang, Z. Wei, Y. Qui, Y. Chen, *Opt. Commun.* **1999**, *159*(1-3), 58-62; e) J. Griffiths, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*(4), 481-493.

⁴⁷⁹ a) G. M. Wyman, *Chem. Rev.* **1955**, *55*(4), 625-657; b) D. Ross, J. Blanc, *Photochromism*, G. Brown (Ed.), Interscience, New York, 1971; c) G. Kumar, D. Neckers, *Chem. Rev.* **1989**, *89*(8), 1915-1925; d) H. Rau, *Photochemistry and Photophysics*, Vol. 9, J. F. Rabek (Ed.), Capítulo 4, CRC Press, Boca Ratan, 1990.

entre los dos átomos de carbono de la posición 4 en los anillos aromáticos del azobenceno desde 9.0 Å en la forma *trans* hasta 5.5 Å en la forma *cis*. El *trans*-azobenceno no tiene momento dipolar, mientras que el momento dipolar del compuesto *cis*, que suele adoptar una geometría no planar, es de 3.0 D.

El reconocimiento del potencial de los azobencenos como interruptores moleculares ha dado lugar a un gran número de estudios y publicaciones en varios campos como la ciencia de polímeros, ciencia de materiales, química y ciencias de la vida. Han sido insertados dentro de sondas biológicas, polímeros fotosensibles y nuevos materiales usados en nanotecnología y química supramolecular. Todos los estudios llevados a cabo⁴⁸⁰ han permitido demostrar que la fotoisomerización de los azocompuestos transcurre con un mínimo cambio de color, con altos rendimientos cuánticos y de forma ultrarrápida en unos pocos picosegundos. Otra ventaja de los azocompuestos en este terreno corresponde a las grandes diferencias alcanzables entre isómeros y observables por distintas técnicas.

La fotoisomerización de este tipo de compuestos puede provocar modificaciones en las distintas propiedades de las estructuras donde se incluye el azocompuesto.

Los cromóforos azobencenos se pueden incorporar a una gran variedad de sistemas con determinadas propiedades interesantes como cristales líquidos, monocapas autoensambladas y superenrejadas,⁴⁸¹ cristales de gel de sílice⁴⁸² y varios biomateriales,⁴⁸³ para permitir el control reversible de una variedad de propiedades físicas y químicas mediante la utilización de luz. El grupo azobenceno también se ha unido a éteres corona,⁴⁸⁴ ciclodextrinas,⁴⁸⁵ polímeros de ferroceno organometálicos,⁴⁸⁶ dendrímeros,⁴⁸⁷ policiclos como cubano⁴⁸⁸ o adamantano,⁴⁸⁹ proteínas como bacteriorodopsina⁴⁹⁰ y fulerenos.⁴⁹¹ En algunos casos, el cromóforo conduce a grandes cambios

⁴⁸⁰ H. Suginome, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, W. M. Horspool, and P. S. Song, Ed. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1995, p. 824.

⁴⁸¹ S. Yitzchaik, T. Marks, *J. Acc. Chem. Res.* **1996**, 29(4), 197-202.

⁴⁸² D. Levy, L. Esquivias, *Adv. Mater.* **1995**, 7(2), 120-129.

⁴⁸³ a) M. Sisido, Y. Ishikawa, M. Harada, K. Itoh, *Macromolecules*, **1991**, 24(14), 3999-4003; b) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35(4), 367-385; c) B. Gallot, M. Fafiotte, A. Fissi, O. Pieroni, *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, 17(8), 493-501.

⁴⁸⁴ S. Shinkai, T. Minami, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105(7), 1851-1856.

⁴⁸⁵ a) J. Jung, C. Takehisa, Y. Sakata, T. Kaneda, *Chem. Lett.* **1996**, 69(1), 147-156; b) H. Yamamura, H. Kawai, T. Yotsuya, T. Higuchi, Y. Butsugan, S. Araki, M. Kawai, K. Fujita, *Chem. Lett.* **1996**, (9), 799-800.

⁴⁸⁶ X. Liu, D. Bruce, I. Manners, *Chem. Commun.* **1997**, (3), 289-290.

⁴⁸⁷ a) H. Mekelburger, K. Rissanen, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1993**, 126(5), 1161-1169; b) D. Junge, D. McGrath, *Chem. Commun.* **1997**, (9), 857-858.

⁴⁸⁸ S. Chen, J. C. Mastrangelo, H. Shi, T. Blanton, A. Bashir-Hashemi, *Macromolecules*, **1997**, 30(1), 93-97.

⁴⁸⁹ S. Chen, J. C. Mastrangelo, A. Bashir-Hashemi, J. Li, N. Gelber, *Macromolecules*, **1995**, 28(23), 7775-7778.

⁴⁹⁰ A. Singh, J. Das, N. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(26), 6185-6191.

geométricos que pueden ser afectados muy rápidamente con luz después de la fotoisomerización. Los efectos estructurales que provoca la isomerización pueden ser amplificados en el anfitrón o poner en marcha una cascada de respuestas fotofísicas y fotoquímicas secundarias.

La incorporación de un grupo azobenceno también se ha descrito en agentes surfactantes modificados, empleados para desestabilizar y separar fases por irradiación,⁴⁹² polipéptidos y polímeros de celulosa cuya solubilidad en medio acuoso se regula por irradiación con luz UV.⁴⁹³ También se han publicado estudios de películas de gelatina funcionalizadas con grupos azobenceno que cristalizan por isomerización fotoinducida⁴⁹⁴ y membranas de liposomas cuyas propiedades de transporte son controladas por luz.⁴⁹⁵ Los azobencenos funcionalizados con ligandos quelatantes de metales han demostrado poseer diferentes capacidades de extracción de metales dependiendo de la relación isomérica⁴⁹⁶ y una plantilla sintética funcionalizada con un grupo azobenceno tuvo éxito en la catálisis inducida por luz,⁴⁹⁷ donde la plantilla se forma sólo cuando el isómero de configuración *cis* se une a la superficie activa. Otras propiedades interesantes que han demostrado ser fotorregulables por funcionalización con grupos azobenceno incluyen la quiralidad de polímeros ópticamente activos,⁴⁹⁸ la viscosidad de los azo polímeros en solución,⁴⁹⁹ la luminiscencia de complejos azobenceno-paladio⁵⁰⁰ y el potencial redox y la conductividad iónica de algunos sistemas funcionalizados con el grupo

⁴⁹¹ a) W. Andreoni, A. Curioni, K. Holczer, K. Prassides, M. Keshavarz, K. J. Hummelen, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*(45), 11335-11336; b) C. Bellavia-Lund, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(5), 943-946.

⁴⁹² a) J. J. Effing, J. C. T. Kwak, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*(1), 88-90; b) I. Dunkin, A. Gittinger, D. Sherrington, P. Whittaker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, (9), 1837-1842.

⁴⁹³ a) H. Yamamoto, A. Nishida, T. Takimoto, A. Nagai, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1990**, *28*(1), 67-74; b) K. Arai, Y. Kawabata, *Macromol. Rapid Commun.* **1995**, *16*(12), 875-880.

⁴⁹⁴ T. D. Ebralidze, A. N. Mumladze, *Appl. Opt.* **1990**, *29*(4), 446-450.

⁴⁹⁵ K. Kano, Y. Tanaka, T. Ogawa, M. Shimomura, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1980**, *53*(2), 421-423.

⁴⁹⁶ M. Nanasawa, Y. Horikago, M. Hirai, *Polym. Bull.* **1995**, *35*(1-2), 103-108.

⁴⁹⁷ F. Würthner, J. Rebek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*(4), 446-448.

⁴⁹⁸ a) L. Angiolini, D. Caretti, C. Carlini, E. Salatelli, *Macromol. Chem. Phys.* **1995**, *196*(9), 2737-2750; b) J. Chen, J. Ga, Z. Wang, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*(9), 9-16.

⁴⁹⁹ A. Bhatnager, J. Mueller, D. J. Osborn, T. L. Martine, J. Wirtz, D. K. Mohanty, *Polymer*, **1995**, *36*(15), 3019-3025.

⁵⁰⁰ M. Ghedini, D. Pucci, G. Calogero, F. Barigelletti, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *267*(3-4), 341-344.

azobenceno.⁵⁰¹ La incorporación de este grupo ha demostrado tener un fotocontrol del giro y la quiralidad de polímeros helicoidales naturales y sintéticos como polipéptidos⁵⁰² y poliisocianatos.⁵⁰³

La oxidación-reducción electroquímica, es otro proceso reversible que se puede dar en un sistema que contenga un fragmento de azobenceno y que se suma a la fotoisomerización a la hora de encontrar nuevas aplicaciones.⁵⁰⁴ En 1990, se describió una técnica que usa las propiedades electroquímicas de una película de Langmuir-Blodgett de un derivado de azobenceno. Este sistema se puede interconvertir fotoquímicamente o electroquímicamente entre tres estados químicos diferentes que permiten una alta densidad de almacenaje, memoria multifuncional y lectura no destructiva de información.⁵⁰⁵ Usando estos dos procesos se puede almacenar información fotoelectroquímicamente. Este sistema de almacenaje esta basado en dos observaciones: El derivado *cis* del azobenceno **182** se puede reducir al hidrazobenceno **183** correspondiente y este derivado se oxida exclusivamente a la forma *trans* (Esquema 2).

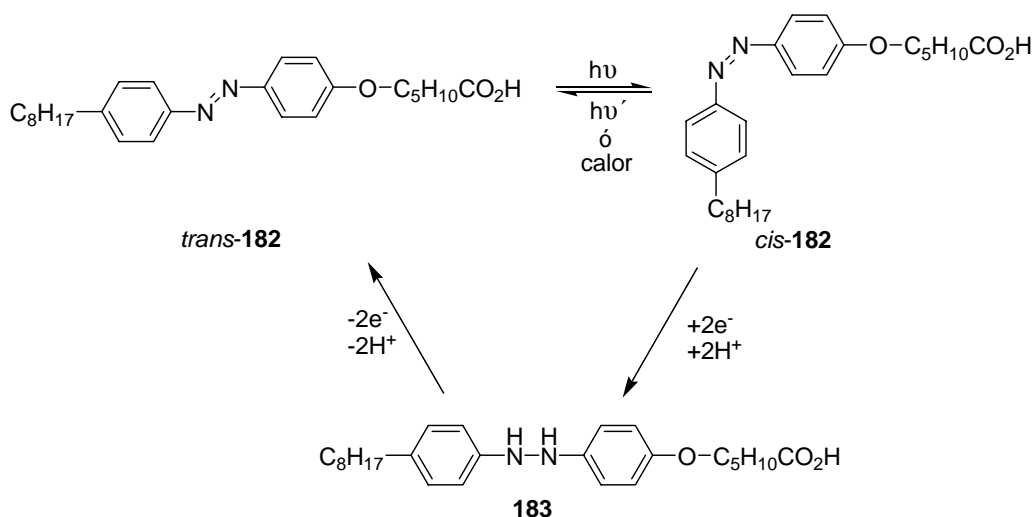
⁵⁰¹ a) H. Tokuhisa, M. Yokoyama, K. Kimura, *Macromolecules*, **1994**, 27(7), 1842-1846; b) M. Leitner, R. Ruhmann, J. Springer, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, 197(1), 237-247; c) J. Otsuki, K. Sato, M. Tsujino, N. Okuda, K. Araki, M. Senu, *Chem. Lett.* **1996**, 25(10), 847; d) H. Tokuhisa, M. Yokoyama, K. Kimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69(7), 2123-2130; e) L. Lien, D. Jaikaran, Z. Zhang, G. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(48), 12222-12223; f) I. Decker, J. Petit, D. Delabouglise, *Chem. Commun.* **1997**, (9), 833-834; g) I. Willner, B. Willner, *Adv. Mater.* **1997**, 9(4), 351-355;

⁵⁰² a) A. Fissi, O. Pieroni, E. Balestreri, C. Amato, S. Make, *Macromolecules*, **1991**, 24(14), 3993-3998; b) M. Sisido, Y. Ishikawa, K. Itoh, S. Tazuke, *Macromolecules*, **1995**, 28(14), 4981-4985; c) M. Higuchi, N. Minoura, T. Kinoshita, *Macromolecules*, **1996**, 29(13), 4680-4685.

⁵⁰³ M. Müller, R. Zentel, *Macromolecules*, **1994**, 27(15), 4404-4406; b) G. Maxein, R. Zentel, *Macromolecules*, **1995**, 28(24), 8438-8440; c) M. Müller, R. Zentel, *Macromolecules*, **1996**, 29(5), 1609-1617.

⁵⁰⁴ E. Laviron, Y. Mugnier, *J. Electroanal. Chem.* **1980**, 111(2-3), 337-344.

⁵⁰⁵ Z. F. Liu, k. Hashimoto, A. Fujishima, *Nature*, **1990**, 347(6294), 658-660.



Los compuestos aromáticos de metales de transición, como el ferroceno, conjugados con grupos azo, pueden producir nuevas funciones moleculares avanzadas basadas en la combinación de la fotoisomerización del grupo azo con los cambios en las propiedades intrínsecas del resto aromático, como las propiedades ópticas, redox y magnéticas. Se ha encontrado en estos compuestos un nuevo comportamiento debido a la fuerte interacción d- π . El azoferroceno sintetizado por primera vez por Nesmeyanov en 1961,^{506,507} es también uno de los más simples análogos de azobenceno descritos que contiene dos unidades del complejo metal activo redox.

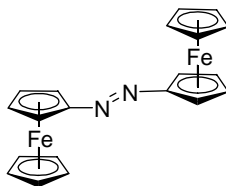


Figura 10

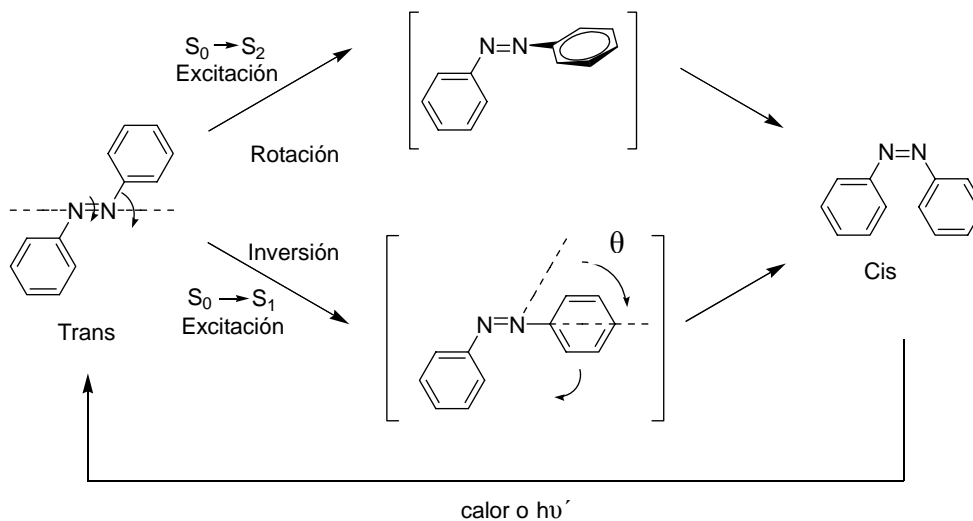
⁵⁰⁶ a) A. N. Nesmeyanov, V. A. Sazonova, V. N. Drozd, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1961**, 137, 102-105; b) A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, T. V. Nikitina, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1961**, 138, 1118-1121.

⁵⁰⁷ Otros ejemplos: a) M. Kurosawa, T. Nanakawa, T. Matsuda, K. Kubo, M. Kurihara, H. Nishihara, *Inorg. Chem.* **1999**, 38(22), 5113-5123; b) M. Kurihara, T. Matsuda, A. Hirooka, T. Yutaka, H. Nishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122(49), 12373-12374; c) M. Kurihara, H. Nishihara, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 226(1-2), 125-135.

3.2.2.- Mecanismos de fotoisomerización

Aunque se han llevado a cabo varios estudios mecanísticos sobre la isomerización *cis-trans* de los azobencenos⁵⁰⁸ y se han estudiado los efectos de los sustituyentes sobre los anillos de benceno, así como la influencia de varios parámetros, el mecanismo no está perfectamente aclarado. Los datos disponibles hasta ahora sugieren que la isomerización de los azocompuestos puede transcurrir por dos mecanismos diferentes. La presencia de un par de electrones no enlazante sobre cada átomo de nitrógeno puede dar lugar a una transición electrónica $n-\pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_1$) con inversión del átomo de nitrógeno provocada por la irradiación (mecanismo de inversión).⁵⁰⁹ También puede darse la isomerización mediante un mecanismo en el que se produce una transición $\pi-\pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_2$) (mecanismo de rotación).⁵¹⁰ Este mecanismo es similar al que se produce en la isomerización del estilbena⁵¹¹ (Esquema 2).

-
- ⁵⁰⁸ a) R. J. W. Le Fèvre, J. Northcott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75(4), 867-870. b) W. R. Brode, J. H. Gould, G. M. Wyman, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75(8), 1856-1859. c) D. Gegiou, K. A. Muszkat, E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90(15), 3907-3918. d) P. D. Wildes, J. G. Pacifici, G. Jr. Irick, G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93(8), 2004-2008. e) T. Asano, T. Okada, S. Shinkai, K. Shigematsu, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103(17), 5161-5165. f) H. Rau, E. Lüddecke, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(6), 1616-1620. g) T. Asano, T. Yano, T. Okada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(18), 4900-4904. h) J. P. O. Otruba III, R. G. Weiss, *J. Org. Chem.* **1983**, 48(20), 3448-3453. i) T. Asano, T. Okada, *J. Org. Chem.* **1984**, 49(23), 4387-4391. h) T. Asano, T. Okada, *J. Org. Chem.* **1986**, 51(23), 4454-4458. k) D. M. Shin, D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(15), 5206-5208. l) T. Schultz, J. Quenneville, B. Levine, A. Toniolo, T. J. Martínez, S. Lochbrunner, M. Schmitt, J. P. Shaffer, M. Z. Zgierski, A. Stolorow, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(27), 8098-8099.
- ⁵⁰⁹ a) D. L. Beveridge, H. H. Jaffé, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88(9), 1948-1953; b) D. Gegiou, K. A. Muszkat, E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90(15), 3907-3918; c) P. Haberfield, P. M. Block, M. S. Lux, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(20), 5804-5806; d) T. Asano, Y. Yano, T. Okada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(18), 4900-4904; e) P. J. Otruba III, R. G. Weiss, *J. Org. Chem.* **1983**, 48(20), 3448-3453; f) B. Marcandalli, L. P. Liddo, C. D. Fede, I. R. Bellobono, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1984**, (4), 589-593; g) N. Nishimura, T. Tanaka, M. Asano, Y. Sueishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1986**, (11), 1839-1845.
- ⁵¹⁰ a) D. Schulte-Frohlinde, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 612, 138-152; b) P. D. Wildes, J. G. Pacifici, G. Irick Jr., D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93(8), 2004-2008; c) D. Ross, J. Blanc, *Photochromism*, G. Brown (Ed.), Interscience, New York, 1971; d) E. V. Brown, G. R. Granneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(3), 621-627; e) D. Shin, D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(15), 5206-5208.
- ⁵¹¹ N. Tamai, H. Miyasaka, *Chem. Rev.* **2000**, 100(5), 1875-1890.



Esquema 96

La naturaleza del estado de transición probablemente depende de la longitud de onda de excitación. En el mecanismo de inversión, se ha propuesto un estado de transición semilineal ya que es previsible que el estado de transición totalmente lineal tenga un contenido de energía más alto. El mecanismo de inversión ha sido útil para explicar la isomerización de azocompuestos con movilidad restringida en los que el mecanismo de rotación no está permitido debido a las restricciones estéricas.

3.2.3.- Aplicaciones

3.2.3.1- Aplicaciones de la fotoisomerización de azobencenos en biología

Las aplicaciones del proceso de fotoisomerización de azocompuestos en biología son tan numerosas que resulta imposible recogerlas con detalle en esta memoria. Sólo se detallarán a continuación algunos ejemplos representativos.

La introducción de un fragmento de azobenceno en una molécula con actividad biológica como una proteína, puede controlar espacial y temporalmente una gran variedad de procesos biológicos, bien por regulación directa de la actividad de enzimas,⁵¹² receptores⁵¹³ o canales de iones⁵¹⁴ o por modulación de las concentraciones de varias moléculas marcadas.⁵¹⁵

Esta estrategia es muy atractiva porque permite controlar la conformación y como consecuencia, la actividad de las biomoléculas de un modo reversible, sin adición de ningún reactivo. Fue aplicada por primera vez a estudios funcionales y estructurales del receptor de Acetilcolina de tipo nicotínico en los años 60.⁵¹⁶ Así se observó que el 3,3'-bis-[α -(trimetilamonio)metil]-azobenceno **184** isomerizaba fácilmente hacia el *cis*-isómero cuando se irradia con luz de longitud de onda $\lambda = 330$ nm. La reacción revierte al isómero *trans* irradiando a $\lambda = 420$ nm.⁵¹⁷ Este es el primer ejemplo descrito en que el potencial de la membrana celular se modula por la interacción específica de ambos isómeros con el receptor de Acetilcolina de tipo nicotínico,⁵¹⁸ que está presente en la membrana excitable. Su reacción con Acetilcolina controla los cambios de permeabilidad que permiten el movimiento de iones durante la generación de un impulso bioeléctrico.

⁵¹² a) P. R. Westmark, J. P. Kelly, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(9), 3416-1419; b) T. Hoshaka, K. Kawashima, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*(1), 413-414.

⁵¹³ a) E. Bartels, N. H. Wassermann, B. F. Erlanger, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*(8), 1820-1823; b) K. S. Pollit, P. G. Schultz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*(15), 2104-2107; c) F. G. Cruz, J. T. Koh, K. H. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*(36), 8777-8778;

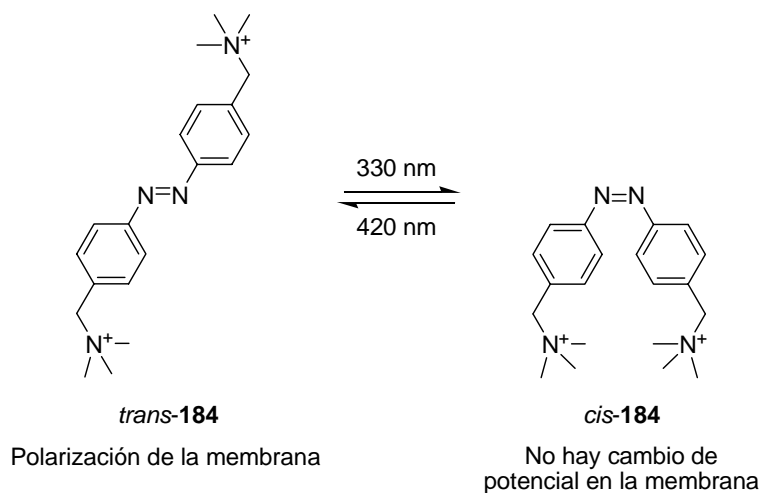
⁵¹⁴ a) L. Lien, D. C. J. Jaikaran, Z. Zhang, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*(48), 12222-12223; b) M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R. H. Kramer, *Nat. Neurosci.* **2004**, *7*(11), 1381-1386.

⁵¹⁵ S. R. Adams, R. Y. Tsien, *Annu. Rev. Physiol.* **1993**, *55*, 755-784.

⁵¹⁶ W. J. Deal, B. F. Erlanger, D. Nachmansohn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1969**, *64*(4), 1230-1234.

⁵¹⁷ a) E. Bartels, N. H. Wasserman, B. F. Erlanger, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*(8), 1820-1823; b) N. H. Wasserman, E. Bartels, B. F. Erlanger, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**, *76*(1), 256-259.

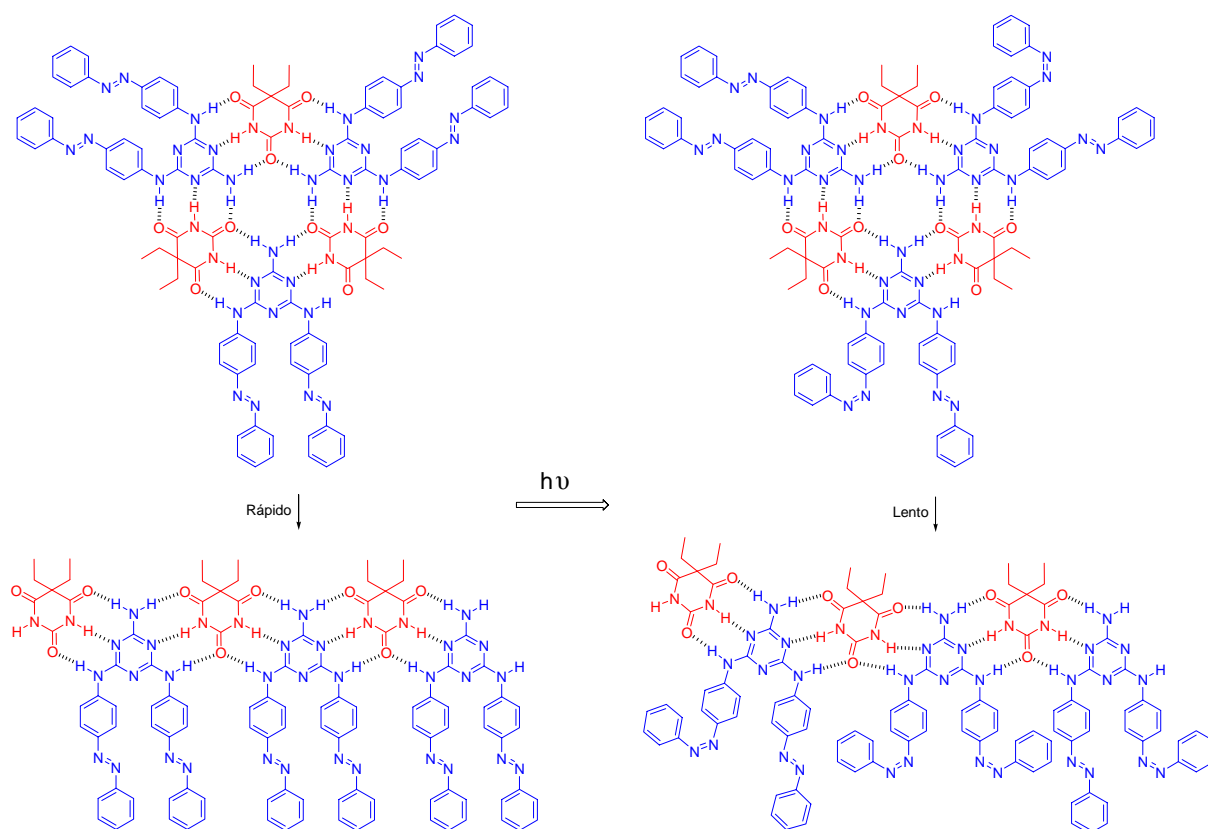
⁵¹⁸ H. A. Lester, H. W. Chang, *Nature*, **1977**, *266*(5600), 373-375.



Esquema 97

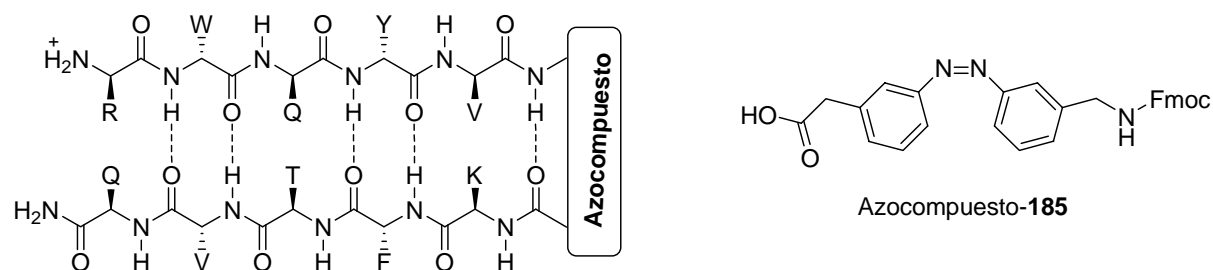
La arquitectura molecular de los montajes de melanina y barbiturato se puede controlar fotoquímicamente cuando se incorporan moléculas fotointerruptoras en la melanina como sustituyentes en el nitrógeno. En el año 2003, Yagai y Kitamura, describieron la incorporación a la melanina de unidades de azobenceno fotosensibles y estudiaron su ordenación en presencia de ácido 5,5-dietil barbitúrico. La fotoisomerización *cis-trans* de las unidades de azobenceno estabilizaba la ordenación del sistema en rosetas en solución.⁵¹⁹

⁵¹⁹ S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *Chem. Commun.* **2003**, (15), 1844-1845.



Esquema 98

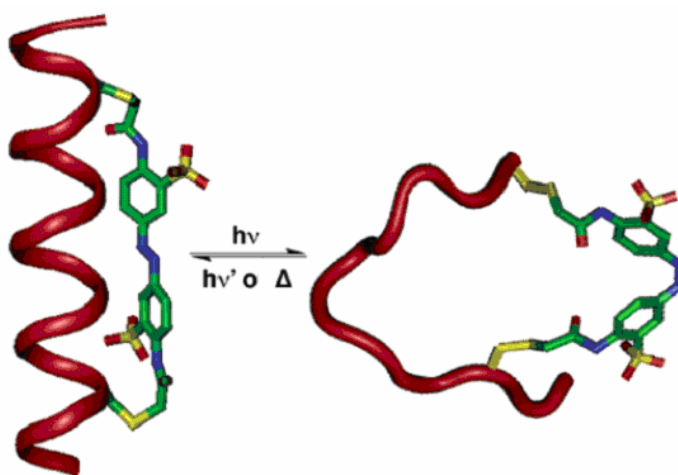
El grupo de Hilvert ha descrito el uso de un azobenceno *meta*-sustituido **185** incluido en un péptido, para la construcción de β -hairpinas.⁵²⁰ Cuando el azobenceno está en la forma *trans*, termodinámicamente favorecida, no se puede determinar la estructura del oligómero. El cambio inducido por luz del grupo azobenceno a la forma *cis*, da lugar a la formación de monómeros que tienen una estructura bien definida de β -hairpin.



⁵²⁰ A. Aemissegger, V. Kräutler, W. F. Van Gunsteren, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(9), 2929-2036.

Esquema 99

Los estudios de Woolley y Hamm condujeron al uso de 16 péptidos que se enlazan al ADN, en combinación con un fotointerruptor de tipo azobenceno intramolecular, para analizar la formación de una α -hélice.⁵²¹ El derivado de azobenceno se encuentra situado entre dos residuos de cisteína, imitando un puente disulfuro. La presencia del isómero *cis* después de la irradiación del grupo fotointerruptor, interrumpe la α -hélice. Posteriormente, la formación fotoinducida del isómero *trans* recupera la α -hélice que de esta manera se enlaza al ADN.

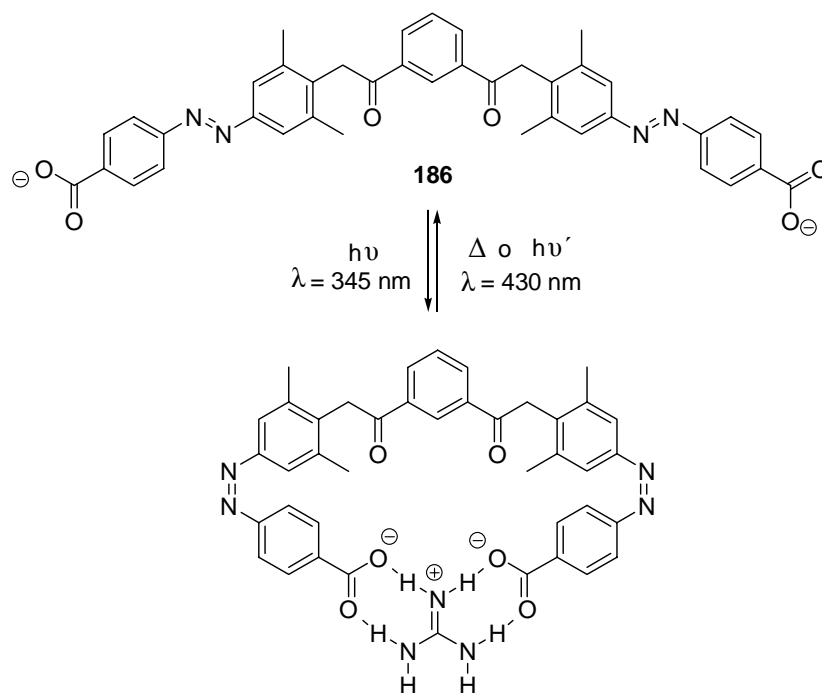


Esquema 100

En el año 2004, se describió un receptor del ión guanidinio **186** y su reconocimiento usando las propiedades fotocromicas del azobenceno, para modular el reconocimiento host-guest por interacciones de enlace de hidrógeno,⁵²² que resulta muy efectiva cuando el azobenceno adopta la configuración *cis*.

⁵²¹ a) J. Bredenbeck, J. Helbing, J. R. Kumita, G. A. Woolley, P. Hamm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*(7), 2379-2384; b) V. Borisenko, G. A. Woolley, *J. Photochem. Photobiol. A* **2005**, *173*(1), 21-28; c) L. Guerrero, O. S. Smart, G. A. Woolley, R. K. Allemann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(44), 15624-15629.

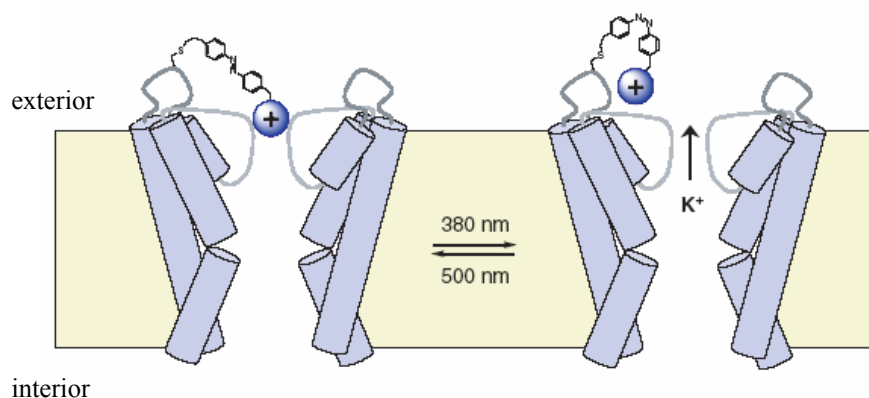
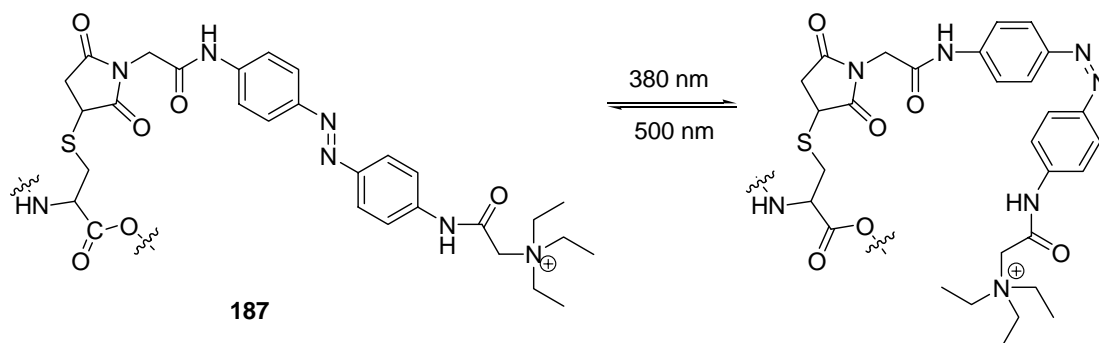
⁵²² C. A. Hunter, M. Togrul, S. Tomas, *Chem. Commun.* **2004**, (1), 108-109.



Esquema 101

La incorporación de azobencenos en membranas se ha revelado como excelente método para fotomodular la apertura y el cierre de poros. En el ejemplo descrito por Trauner, Kramer y colaboradores se sintetizó un derivado de azobenceno **187** que contenía una sal de amonio cuaternaria que genera un canal de iones K^+ después de la fotoisomerización.⁵²³ Esta aproximación se podría aplicar para lograr un control espacio temporal preciso para el análisis del bombardeo neuronal sobre circuitos neuronales de manera reversible.

⁵²³ M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R. H. Kramer, *Nat. Neurosci.* **2004**, 7(12), 1381-1386.



La representación recogida en el Esquema 9 ilustra que cuando el grupo azobenceno adopta la configuración *trans*, se bloquea el flujo de iones. Después de irradiar con una longitud de onda de 380 nm, la estructura *cis*, que se forma es demasiado corta para obstruir con eficacia el canal y se produce el paso de iones.

Otro ejemplos de la modulación por fotoisomerización de un grupo azobenceno del transporte de iones a través de la membrana fueron descritos por Sata y colaboradores⁵²⁴ y por el grupo de Trauner.⁵²⁵

⁵²⁴ T. Sata, Y. Shimokawa, K. Matsusaki, *J. Membr. Sci.* **2000**, *171*(1), 31-43.

⁵²⁵ M. Volgraf, P. Gorostiza, R. Numano, R. H. Kramer, E. Y. Isacoff, D. Trauner, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*(1), 47-52.

3.2.3.2.- Azocompuestos como receptores y sensores de iones

La fotoisomerización del azobenceno también se ha aplicado en sistemas con propiedades de inclusión y complejación de iones.

Entre los compuestos denominados colorantes de éteres corona que actúan capturando determinados iones selectivamente,⁵²⁶ se han descrito varias clases de compuestos: azofanos, azocoronas,⁵²⁷ azocriptandos, azociclodextrinas, azocalixarenos.⁵²⁸ La introducción de un azobenceno induce un fotocontrol de las propiedades enlazantes de estas moléculas, habiéndose demostrado que las propiedades de inclusión y complejación de algunos iones son más selectivas en un isómero que en el otro. La selectividad en la captura de los iones está asociada con la compatibilidad en el éter corona que contiene el azocompuesto y el tamaño de la cavidad producida por los dos anillos y el tamaño de los cationes alcalinos metálicos.

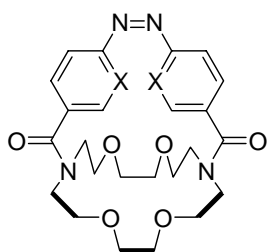
En varias publicaciones se ha descrito la fotosintonía de iones específicos con azo-coronas **188-191**,⁵²⁹ azo-calixarenos **192**⁵³⁰ y azo-calixcoronas **193**.⁵³¹

⁵²⁶ a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(10), 2495-2496; b) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(10), 7017-7036; c) F. Vögtle, H. Sieger, W. M. Müller, *Top. Curr. Chem.* **1981**, 98, 107-161; d) F. Vögtle, W. M. Müller, W. H. Watson, *Top. Curr. Chem.* **1984**, 125, 131-164.

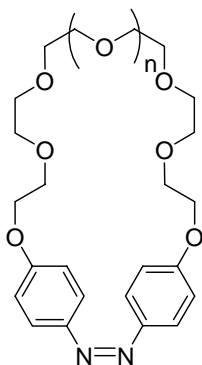
⁵²⁷ a) S. Shinkai, T. Nakaji, Y. Nishida, T. Ogawa, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102(18), 5860-5865; b) S. Shinkai, T. Ogawa, Y. Kusano, O. Manabe, K. Kikukawa, T. Goto, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(7), 1960-1967; c) S. Shinkai, O. Manabe, "Host Guest Complex Chemistry, Macrocycles", Springer-Verlag, Berlin, 1983; d) Y. Morita, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1992**, 57(13), 3658-3662; e) K. Naemura, K. Ueno, S. Takeuchi, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(18), 8475-8476; f) H. Suginome, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, W. M. Horspool and P. S. Song, Ed. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1995, p 284; g) K. Kimura, R. Mizutani, T. Suzuki, M. Yokoyama, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1998**, 32(2-3), 295-310; h) W. H. Wei, T. Tomohiro, M. Kodaka, H. Okuno, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(26), 8979-8987; i) S. Shinkai, *Molecular Switches*, B. L. Feringa, Ed. Wiley-VCH Verlag, 2001, p 281; j) H. Deligöz, N. Ercan, *Tetrahedron*, **2002**, 58(14), 2881-2884; k) J. Y. Kim, G. Kim, C. R. Kim, S. H. Lee, J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(5), 1933-1937; l) N. Tamaoki, M. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(19), 6284-6285.

⁵²⁸ a) M. Fujimaki, Y. Matsuzawa, Y. Hayashi, K. Ichimura, *Chem. Lett.* **1998**, 27(2), 165-166; b) B. Pipoosananakaton, M. Sukwattanasinitt, N. Jaiboon, N. Chaichit, T. Narongsat, T. Tuntulani, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21(9), 867-874; c) K. Ichimura, S. K. Oh, M. Nakagawa, *Science*, **2000**, 288(5471), 1624-1626; d) J. S. Kim, O. J. Shon, J. K. Lee, S. H. Lee, J. Y. Kim, K. M. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(4), 1372-1375; e) Ejemplo con calix[4]pirroles: R. Gu, S. Depraetere, J. Kotek, J. Budka, E. W. Wysiecka, J. F. Biernat, W. Dehaen, *Org. Bio. Chem.* **2005**, 3(16), 2921-2923.

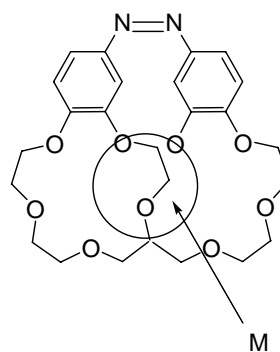
⁵²⁹ a) S. Shinkai, T. Nakaji, Y. Nishida, T. Ogawa, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5860-5865. b) S. Shinkai, T. Ogawa, Y. Kusano, O. Manabe, K. Kikukawa, T. Goto, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1960-1967. c) Y. Morita, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3658-3662. d) K. Naemura, K. Ueno, S. Takeuchi, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8475-8476. e) H. Suginome, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, W. M. Horspool and P. S. Song, Ed. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1995,



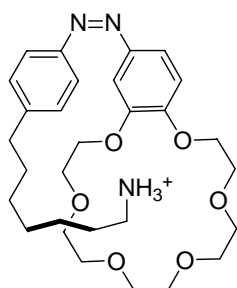
X = C o N
188



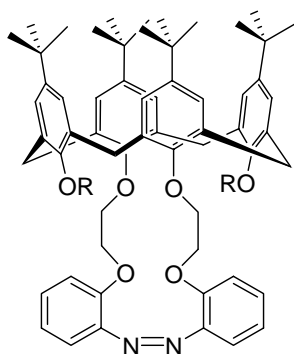
n = 1-3
189



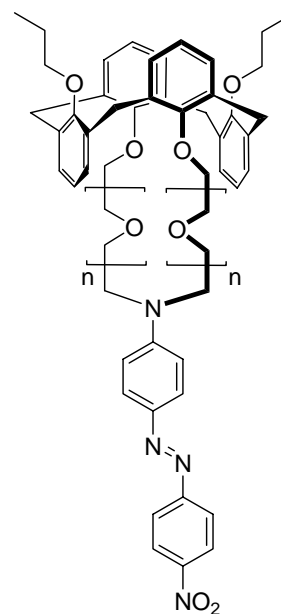
190



191



192



n = 1-3
193

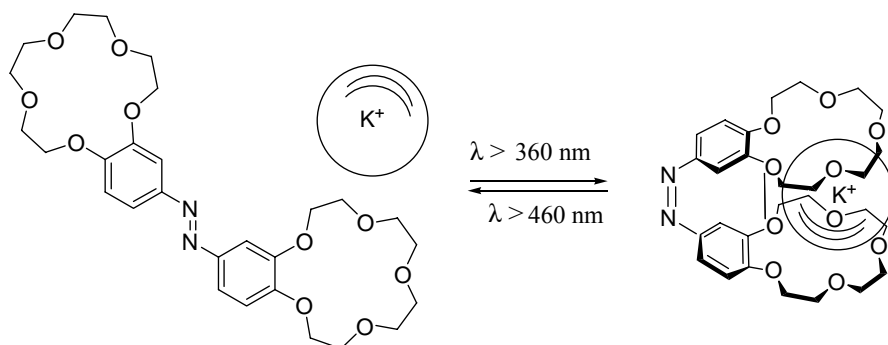
- p 284. f) W. H. Wei, T. Tomohiro, M. Kodaka, H. Okuno, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8979-8987. g) S. Shinkai, *Molecular Switches*, B. L. Feringa, Ed. Wiley-VCH Verlag, 2001, p 281. h) H. Deligöz, N. Ercan, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2881-2884. i) J. Y. Kim, G. Kim, C. R. Kim, S. H. Lee, J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1933-1937. j) N. Tamaoki, M. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6284-6285. k) K. Kimura, R. Mizutani, T. Suzuki, M. Yokoyama, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1998**, *32*, 295-310.
- ⁵³⁰ a) M. Fujimaki, Y. Matsuzawa, Y. Hayashi, K. Ichimura, *Chem. Lett.* **1998**, 165-166. b) B. Pipoosananakaton, M. Sukwattanasinitt, N. Jaiboon, N. Chaichit, T. Narongsat, T. Tuntulani, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 867. c) K. Ichimura, S. K. Oh, M. Nakagawa, *Science*, **2000**, *288*, 1624-1626. d) Ejemplo con calix[4]pirroles: R. Gu, S. Depraetere, J. Kotek, J. Budka, E. W. Wysiecka, J. F. Biernat, W. Dehaen, *Org. Bio. Chem.* **2005**, *3*, 2921-2923.
- ⁵³¹ J. S. Kim, O. J. Shon, J. K. Lee, S. H. Lee, J. Y. Kim, K. M. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1372.

Esquema 103

Estos compuestos han sido bien estudiados por sus propiedades de inclusión y complejación, que dependen de la geometría del extractante entre los pasos de complejación y descomplejación. La introducción de un azobenceno induce un fotocontrol de las propiedades enlazantes de estas moléculas.

El sistema representado en el Esquema 10, tiene un movimiento similar al de una mariposa al fotoisomerizarse y muestra una alta selectividad para los iones Rb^+ y Cs^+ .⁵³²

Sólo cuando se tiene el isómero *cis*, los cationes se incorporan entre los dos anillos obteniéndose una estructura tipo “sandwich”. Según se incrementa el grado de isomerización, la habilidad del compuesto **190** para extraer un catión de agua se incrementa en el siguiente orden: $\text{K}^+ < \text{Rb}^+ < \text{Cs}^+$, pero disminuye con Na^+ . Basado en estas propiedades el compuesto **190** puede ser usado como un sistema de transporte de iones controlado por luz.



Esquema 104

Algunos estudios han mostrado la selectividad de los isómeros *cis* y/o *trans* por algunos iones algunos iones son mejor extraídos por un isómero que el otro. Vicens y colaboradores⁵³³ describieron un sistema interesante donde la actividad enlazante del calix[4]areno es fotosusceptible.

⁵³² a) S. Shinkai, T. Minami, Y. Kusano, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23(25), 2581-2584; b) S. Shinkai, T. Minami, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105(7), 1851-1852.

⁵³³ N. Reynier, J. Dozol, M. Saadioui, Z. Asfari, J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6461.

El ión Na⁺ es preferiblemente extraído por el isómero *trans* del sistema, mientras que la forma *cis* extrae mejor el Rb⁺ y el Cs⁺.

Los azobenceno corona *p-tert*-butilcalix[4]-arenos **192** son receptores fotointerruptores con una marcada preferencia por el ión sodio en la conformación *cis* y una afinidad exclusiva por el ión potasio en el isómero *trans*.⁵³⁴ La selectividad de los cationes está controlada por el tamaño del anillo y la conformación, así como, por las interacciones significativas catión- π con los dos anillos aromáticos del fragmento de diarilazo.^{535,536}

También éteres corona azofenólicos han sido sintetizados y utilizados para la complejación con aminas.⁵³⁷

Los azocriptandos **189** y **190** demuestran que la combinación de un éter corona con propiedades de complejación conocidas con un azobenceno puede conducir a un sistema host-guest fotointerruptor. La desventaja de los azocorona y azocriptandos consiste generalmente en que son sólo capaces de enlazar cationes metálicos y en algunos casos raros unos pocos iones orgánicos amonio.⁵³⁸

Por ello se dirigieron los estudios hacia estructuras de tipo ciclodextrina. Este tipo de compuesto posee propiedades de inclusión.⁵³⁹ Las diferentes propiedades de complejación de los isómeros *Z* y *E* se atribuyen a la dependencia del tamaño de la cavidad con la configuración del doble enlace del grupo azobenceno.

⁵³⁴ B. Pipoosananakaton, M. Sukwattanasinitt, N. Jaiboon, N. Chaichit, T. Narongsat, T. Tuntulani, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 867.

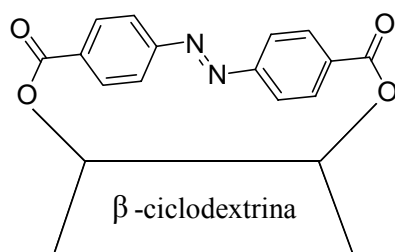
⁵³⁵ a) S. Ameerunisha, P. S. Zacharias, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1995**, 1679-1682. b) J. S. Kim, O. J. Shon, J. K. Lee, S. H. Lee, J. Y. Kim, K. M. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1372.

⁵³⁶ A. Akdogan, M. Deniz, S. Cebecioglu, A. Sen, H. Deligoz, *Separation Sci. Technol.* **2002**, *37*, 973.

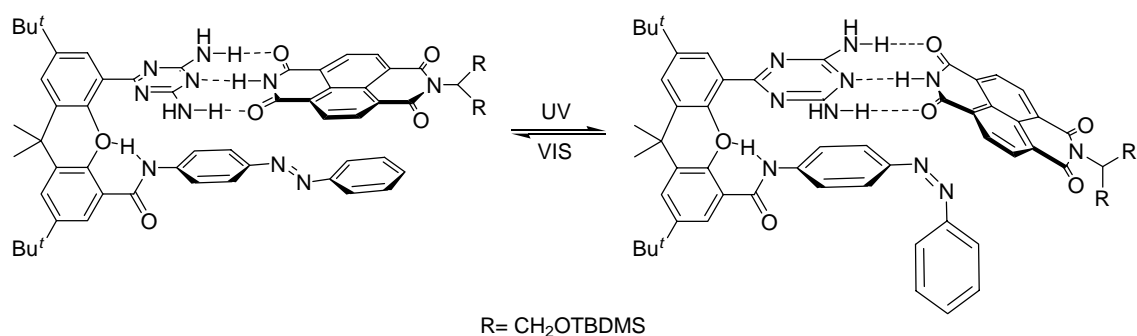
⁵³⁷ a) T. Kaneda, Y. Ishizaki, S. Misumi, Y. Kai, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2970-2972. b) K. Naemura, K. Ueno, S. Takeuchi, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8475-8476. c) K. Naemura, S. Takeuchi, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1995**, 213-219. d) K. Naemura, S. Takeuchi, M. Asada, K. Ueno, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1995**, 1429-1435. e) K. Naemura, Y. Nishikawa, J. Fuji, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (6), 873-882. f) K. Naemura, T. Wakebe, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (15), 2585-2595.

⁵³⁸ a) S. Shinkai, T. Nakaji, Y. Nishida, T. Ogawa, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*(18), 5860-5865; b) S. Shinkai, Y. Honda, T. Minami, K. Ueda, O. Manabe, T. Tashiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*(6), 1700-1704; c) E. Weber, *Synthesis of Macrocycles: the Design of Selective Complexing Agents*, Eds. R. M. Izatt, J. J. Christensen, Wiley: New York, 1987, pp. 337.

⁵³⁹ a) M. L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer: Berlin, 1978; b) J. Szejtli, *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982.



Un ejemplo basado en el uso de interacciones de apilamientos aromáticas que ocurren favorablemente en el isómero plano *trans*, es el sistema de reconocimiento molecular directo por enlace de hidrógeno fotocontrolado descrito por Rotello y colaboradores.⁵⁴⁰



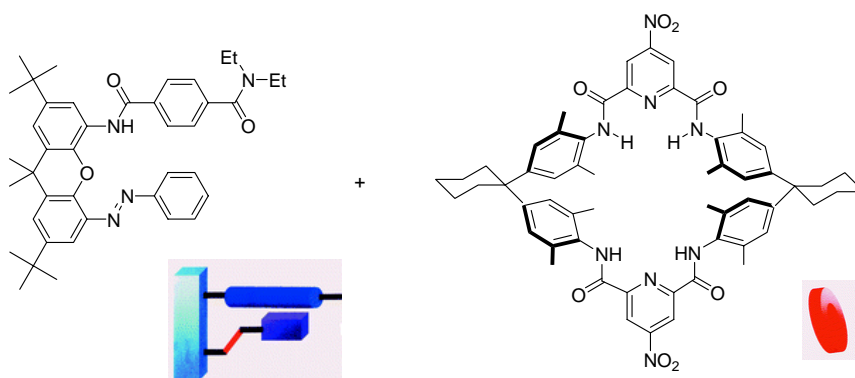
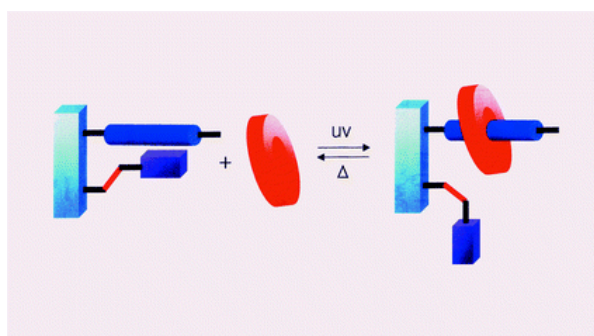
Esquema 105

Si el azobenceno se puede incorporar dentro de la posición vecina del sitio de enlace, en la isomerización se controlará el grado de impedimento alrededor del sitio de enlace por grandes cambios morfológicos.⁵⁴¹ Una aplicación de la química supramolecular basada en arilazo/ciclodextrina es el desarrollo de lanzaderas moleculares interruptores por luz. Se demostró que una cadena alifática

⁵⁴⁰ A. Goodman, E. Breinlinger, M. Ober, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123(25), 6213-6214.

⁵⁴¹ K. S. Jeong, K. J. Chang, Y. J. An, *Chem. Commun.* **2003**, (12), 1450-1451.

hidrofóbica, terminada en dos grupos biperidinio cargados actuaba como una trampa eléctrica para la ciclodextrina⁵⁴² o las unidades de azobifenoxilo.⁵⁴³



Esquema 106

En 1993, se describió el primer ejemplo de un sistema diporfirínico donde el fragmento de azobenceno estaba directamente unido a la porfirina.⁵⁴⁴ Este sistema, presenta en el fragmento de

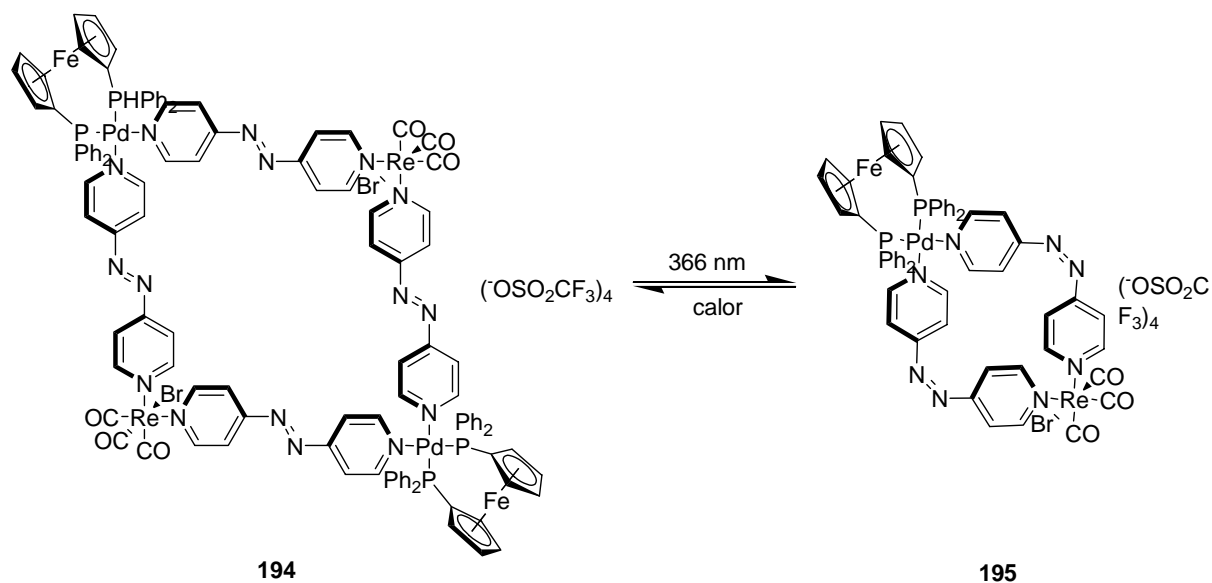
⁵⁴² a) H. Murakami, a. Kawabuchi, K. Kotoo, M. Kunitake, N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(32), 7605-7606; b) Y. Kawaguchi, A. Harada, *Org. Lett.* **2000**, *2*(10), 1353-1356; c) Y. Kawaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*(15), 3797-3798

⁵⁴³ R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Ventura, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*(6), 445-455.

⁵⁴⁴ a) H. K. Hombrecher, K. Lüttke, *Tetrahedron*, **1993**, *49*(42), 9489-9494. Otros ejemplos de azoporfirinas: b) R. M. Aseva, G. E. Zaikov, *Int. J. Polymer. Mater.* **1993**, *20*(1-2), 101-116; c) M. Autret, M. Le Plouzennec, C. Moinet, G. Simonneaux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (10), 1169-70; d) C. H. Hunter, L. D. Sarson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*(5), 699-702; e) S. Tsuchiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*(1), 48-53.

azobenceno isomerización *Z/E* lo que hace que este sistema sea interesante para aplicaciones en tecnología de almacenaje de información.⁵⁴⁵

Se han preparado supramoléculas macrocíclicas geoméricamente diferentes, por ensamblaje de ligandos puente de dipiridilazo con complejos de Pd (II) y Re (I). El proceso de isomerización *cis-trans* del fragmento de azobenceno cuando se irradia a 366 ó 313 nm genera grandes tensiones en el complejo **194** de estructura cuadrada y se produce la rotura de los enlaces metal-nitrógeno y las especies tetranucleares se transforman en complejos dinucleares **195**. La reacción es revertida por calor, por lo que es posible fotomodular el tamaño del autoensamblaje de compuestos macrocíclicos conteniendo complejos metálicos.⁵⁴⁶



Esquema 107

También se han diseñado nuevos tipos de materiales fotocromicos con grupos azobenceno conjugados con complejos metálicos.⁵⁴⁷

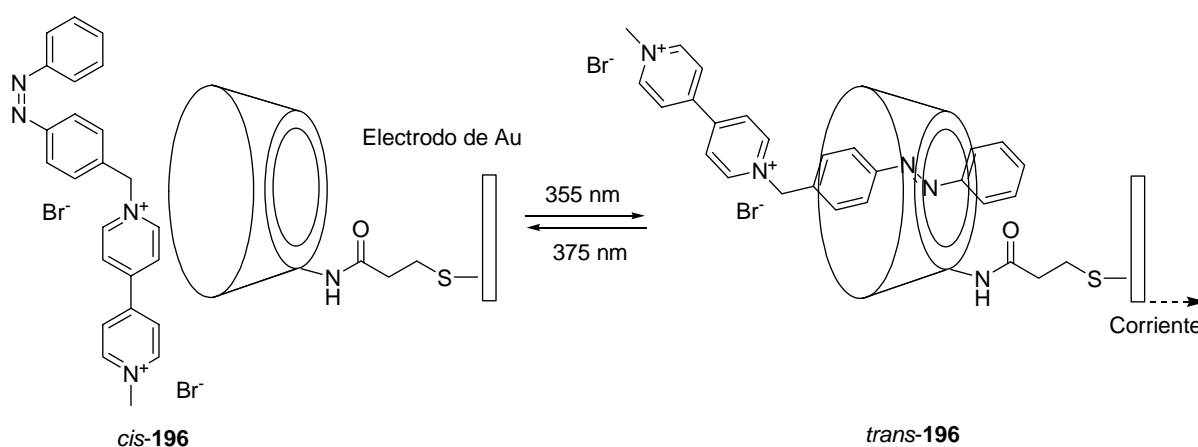
Las ciclodextrinas también han sido usadas como receptores fotointerruptores para regular la formación de complejos de inclusión.⁵⁴⁸

⁵⁴⁵ Otro ejemplo: K. H. Neumann, F. Vögtle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, (8), 520-522.

⁵⁴⁶ S. S. Sun, J. A. Anspach, A. J. Lees, *Inorg. Chem.* **2002**, 41(7), 1862-1869.

⁵⁴⁷ H. Nishihara, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249(13-14), 1468-1475.

La β -ciclodextrina reconoce el fragmento diarilazo de estereoquímica *E* del dímero de azobenceno biperidinio **196**, mediante la formación de un complejo de inclusión de estructura *trans* (Esquema 24). Este complejo de inclusión evoluciona de una manera reversible cuando se irradia. Este proceso podría ser usado para la traducción de señales ópticas registradas por el dímero de azobenceno biperidinio vía una monofase de β -ciclodextrina preparada sobre un electrodo de oro.⁵⁴⁹



Esquema 108

Se ha descrito la síntesis de un organosilano que contiene fragmentos de azobenceno para aplicaciones en la síntesis de nanocomposiciones fotosensibles.⁵⁵⁰ El concepto de estas composiciones es la organización de ligandos sensibles a estímulos dentro de un marco poroso tridimensional que imparte una nueva funcionalidad a nivel molecular, lo cual se usa para abrir y cerrar una válvula a nanoescala.

En 2004, se describió el primer ejemplo de un adsorbente fotosensible derivado de una fuente natural, de una arcilla, el cual muestra la intercalación y desintercalación reversible del fenol por

⁵⁴⁸ a) A. Yabe, Y. Kawabata, H. Nino, M. Matsumoto, A. Ouchi, H. Takahashi, S. Tamura, W. Tagaki, H. Nakahara, K. Fukuda, *Thin Solid Films*, **1988**, 160(1-2), 33-41; b) A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34(6), 456-464; c) I. A. Banerjee, L. Yu, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(32), 9542-9543.

⁵⁴⁹ a) M. Lahav, K. T. Ranjit, E. Katz, I. Willner, *Isr. J. Chem.* **1997**, 37(2-3), 185-195; b) M. Lahav, K. T. Ranjit, I. Willner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, (3), 259-260; c) I. Willner, B. Willner, *J. Mater. Chem.* **1998**, 8(12), 2543-2556.

⁵⁵⁰ a) N. Liu, Z. Chen, D. R. Dunphy, Y. B. Jiang, R. A. Assink, C. J. Brinker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42(15), 1731-1734. b) Otro Ejemplo: N. Liu, D. R. Dunphy, M. A. Rodriguez, S. Singer, J. Brinker, *Chem. Commun.* **2003**, (10), 1144-1145.

fot irradiación. Esto se llevó a cabo complejando una esmectita con un colorante fotocromico. El fenol se intercala dentro de la arcilla por irradiación UV y se desintercala por irradiación con luz visible.⁵⁵¹

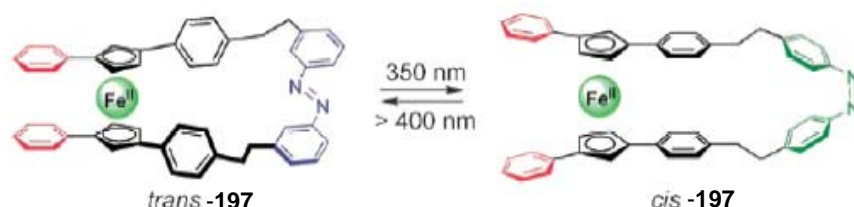
3.2.3.3- Máquina y motores moleculares basados en azobencenos

Máquinas y motores moleculares basadas en azobencenos

“Tijeras moleculares”

Algunos de los primeros sistemas químicos comparables con pistones y otras máquinas fueron compuestos “host-guest” en los que el enlace podría cambiar on-off por un estímulo externo como la luz. El desarrollo de máquinas y motores moleculares⁵⁵² tiene un enorme interés y los azobencenos tienen una aplicación directa. Los interruptores moleculares no pueden usar energía química de forma repetitiva y conducir progresivamente a un sistema lejos del equilibrio, mientras que un motor si puede. Mientras que un interruptor intercambia dos o más estados (a menudo en equilibrio) un motor funciona de manera repetitiva y progresiva sobre un sistema.

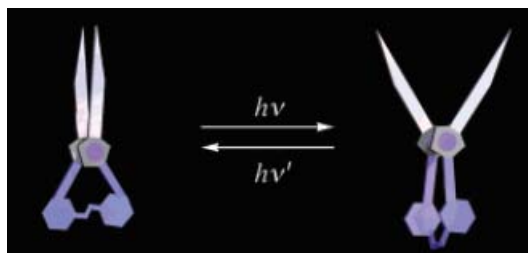
En el año 2003, el grupo de Aida sintetizó un par de “tijeras moleculares” **197**.⁵⁵³ El cambio en la configuración del doble enlace N=N da lugar a un cambio de posición sobre el ferroceno lo que resulta en una apertura y cierre de las “laminas” de fenilo. La interrupción reversible es posible para un número de ciclos, el ángulo entre los dos anillos se altera desde aproximadamente 9° cuando se cierra a más de 58° cuando se abre.



⁵⁵¹ T. Okada, Y. Watanabe, M. Ogawa, *Chem. Commun.* **2004**, (3), 320-321.

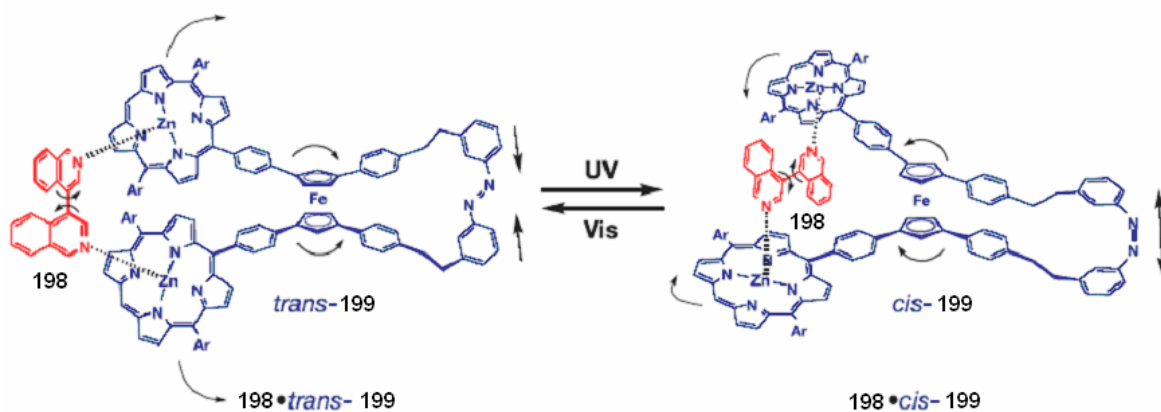
⁵⁵² a) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39(19), 3348-3391; b) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, 105(4), 1377-1400; c) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46(1), 72-191.

⁵⁵³ T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(12), 5612-5613.



Esquema 109

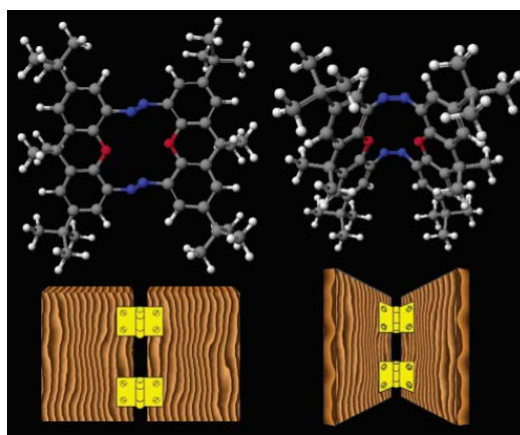
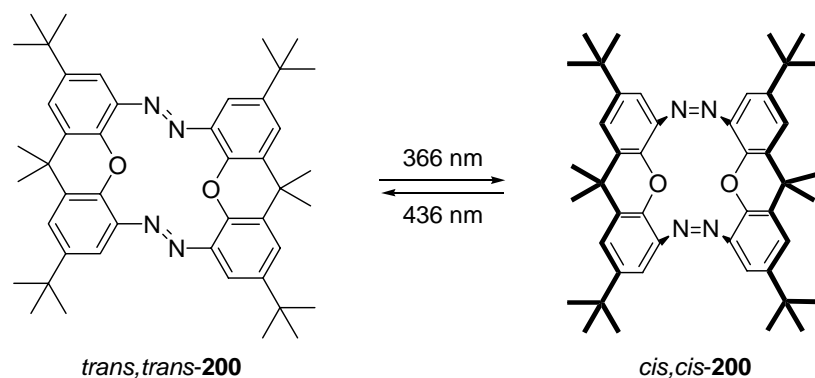
En el año 2006 describieron como los cambios conformacionales inducidos por luz en esta “tijera molecular” dan lugar a un giro mecánico de una molécula que no está enlazada al sistema covalentemente. La unidad de ferroceno responde rápidamente mediante una rotación a la fotoisomerización de la unidad de azobenceno dando lugar a cambios conformacionales posteriores de las unidades conectadas y de este modo induce un movimiento en las unidades de porfirinas como el de unas tijeras o unos pedales. Para que este movimiento sea directamente transmitido a la molécula huésped, las dinámicas de disociación deben ocurrir a una escala mucho más lenta que el movimiento en sí mismo.



Esquema 110

“Bisagras moleculares”

Otro ejemplo llamativo ha sido el descrito por Tamaoki⁵⁵⁴ donde se han usado los interruptores configuracionales azobencenos⁵⁵⁵ para alterar el ángulo entre dos fragmentos planos llamado “bisagra molecular”. En *trans,trans*-**200**, las dos unidades de xanteno están coplanares. Cuando se irradia a 366 nm, se produce la fotoisomerización al isómero *cis,cis*, lo que da lugar a que haya un ángulo de 90° entre los dos anillos aromáticos. La alta energía que tiene la forma *trans,cis* tensionada hace a la forma *cis,cis* térmicamente estable, alcanzándose la reisolomerización por irradiación a 436 nm.



⁵⁵⁴ Y. Norikane, N. Tamaoki, *Org. Lett.* **2004**, 6(15), 2595-2598.

⁵⁵⁵ a) S. Shinkai, Y. Honda, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, (15), 848-850; b) M. Bauer, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1992**, 125(7), 1675-1686.

Esquema 111

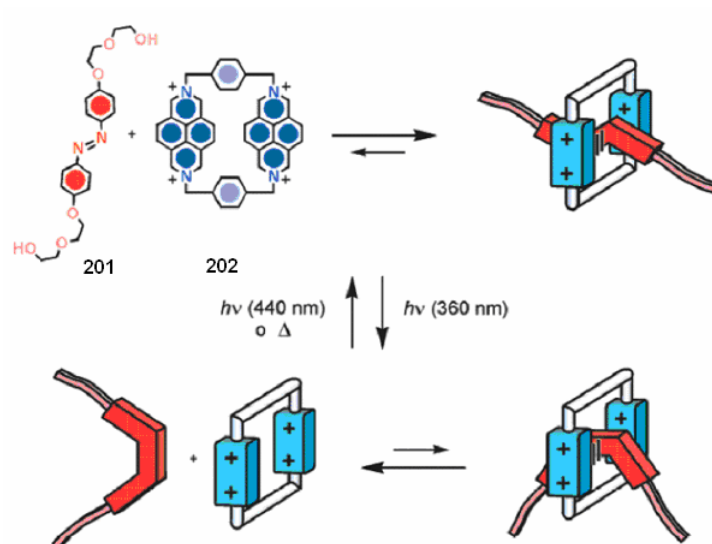
“Enhebradores moleculares”

En estos sistemas, a menudo las reacciones de isomerización *cis-trans* se ven afectadas por factores estéricos tal como volumen libre o estructura macrocíclica. Para los azobencenofanos, en los que dos azobencenos están cíclicamente conectados por cadenas relativamente cortas, la isomerización térmica desde el isómero *trans-cis* al isómero *trans-trans* es más rápida que la isomerización del isómero *cis-cis* al *trans-cis*.⁵⁵⁶

En el Esquema 36, se detalla un sistema en el que “enhebrado/desenhebrado” está exclusivamente gobernado por luz, la especie *trans-201*, que contiene una unidad electrón donadora de azobifenoxilo y el compuesto **202**, que es un rotaxano. En la estructura del pseudorotaxano, la fluorescencia característica del compuesto **201**⁴⁺ libre está completamente apagada por interacciones de transferencia de carga. Cuando se irradia con luz de $\lambda = 360$ nm a una solución de *trans-200* y **201**⁴⁺ se produce la isomerización del *trans-201* al *cis-202* y puesto que la interacción del ciclofano con *cis-201* es mucho más débil que la de ese con *trans-201*, la fotoexcitación causa un proceso “desenhebrado”, indicado por el gran incremento en la intensidad de fluorescencia de **202**⁴⁺. Cuando se irradia con luz de $\lambda = 440$ nm o dejando la solución en la oscuridad, el isómero *trans* puede ser regenerado y como resultado “enhebra” dentro del ciclofano.⁵⁵⁷

⁵⁵⁶ a) N. Tamaoki, K. Ogata, K. Koseki, T. Yamaoka, *Tetrahedron*, **1990**, 46(17), 5931-5942. b) Y. Norikane, K. Kitamoto, N. Tamaoki, *Org. Lett.* **2002**, 4(22), 3907-3910.

⁵⁵⁷ a) M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, C. L. Brown, A. Credi, O. A. Matthews, S. P. Newton, F. M. Raymo, A. N. Shipway, N. Spencer, A. Quick, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5(3), 860-875; b) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34(6), 445-455.



Esquema 112

El centro o la posición central del anillo de ciclodextrina son regulados por luz de un modo reversible.⁵⁵⁸

⁵⁵⁸ a) H. Murakami, A. Kawabuchi, K. Kooto, M. Kunitake, N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(32), 7605-7606; b) M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, C. L. Brown, A. Credi, O. A. Matthews, S. P. Newton, F. M. Raymo, A. N. Shipway, N. Spence, A. Quick, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*(3), 860-875; c) C. Kauffmann, W. M. Müller, F. Vögtle, S. Weinman, S. Abramson, B. Fuchs, *Synthesis*, **1999**, (5), 849-853; d) M. R. Craig, T. D. W. Claridge, M. G. Hutchings, H. L. Anderson, *Chem. Commun.* **1999**, (16), 1537-1538; e) T. Fujimoto, Y. Sakata, T. Kaneda, *Chem. Commun.* **2000**, (21), 2143-2144; f) M. R. Craig, M. G. Hutchings, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*(6), 1071-1074.

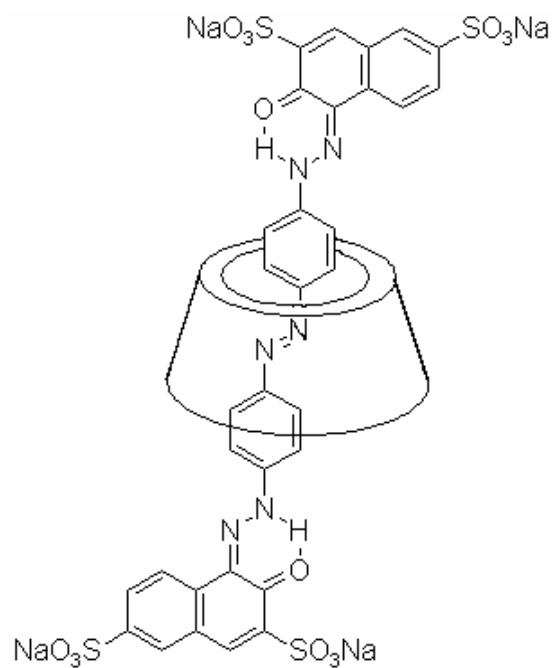


Figura 11

Dichas lanzaderas moleculares de rotaxanos son muy similares a sus equivalentes de estilbeno.⁵⁵⁹

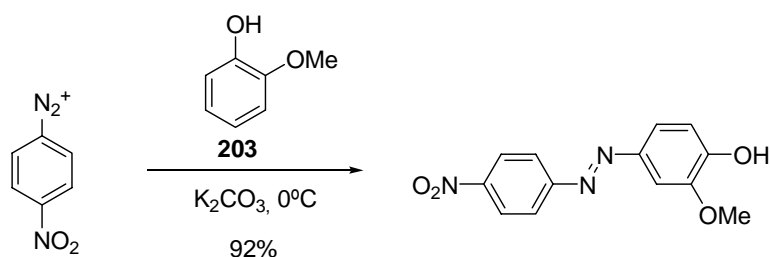
⁵⁵⁹ C. A. Stanier, S. J. Alderman, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41(10), 1769-1772.

3.3- MÉTODOS DE SÍNTESIS DE AZOCOMPUESTOS: ANTECEDENTES

Los métodos que de forma más general se utilizan para la obtención de azocompuestos aromáticos son fundamentalmente tres:

3.3.1- Acoplamiento azoico

Esta metodología es la más empleada para la obtención de colorantes.⁵⁶⁰ La síntesis se basa en la diazotación inicial de una amina primaria aromática a baja temperatura, que posteriormente reacciona con un nucleófilo aromático rico en electrones **203**.⁵⁶¹ Los tiempos de reacción son cortos y se obtienen generalmente los azocompuestos con muy buenos rendimientos (Esquema 1).



Las sales de diazonio son electrófilos débiles que sólo reaccionan con especies ricas en electrones, como arenos sustituidos con grupos dadores de electrones, tales como fenoles o anilinas,^{562,563} para dar lugar a los azobencenos. Normalmente debido al tamaño de la especie atacante la sustitución tiene

⁵⁶⁰ a) H. Zollinger, *Azo and Diazo Chemistry*, New York: London, Interscience, 1961; b) P. F. Gordon, P. Gregory, *Organic Chemistry in Colour*, Ed. Springer: New York, 1983, p. 95; c) H. Zollinger, *Color Chemistry*, VCH:New York, 1987, p. 85; d) K. Hunger, *Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications*, Wiley-VCH, 2003, p. 14-35.

⁵⁶¹ K. Haghbeen, E. W. Tan, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(13), 4503-4505.

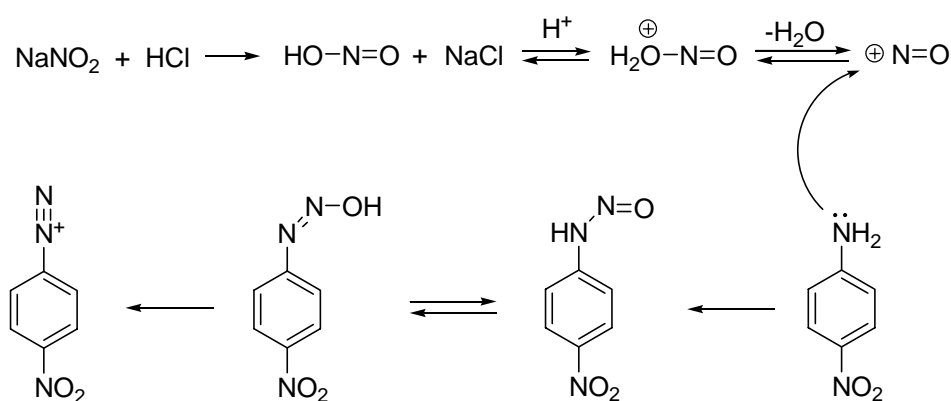
⁵⁶² Artículos de revisión: a) K. Venkataraman, *The Chemistry of Synthetic Dyes*, Academic Press: New York, 1970, Vols. 1-7; b) A. F. Hegarty, *The Chemistry of Diazonium and Diazo Group*, S. Patai, Wiley: New York, 1978, Part 2, p. 545-551; c) I. Szele, H. Zollinger, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 112, 1-66; d) H. Zollinger, *Diazo Chemistry I. Aromatic and Heteroaromatic Compounds*, VCH: New York, 1994.

⁵⁶³ Ejemplos recientes: a) K. Krohn, M. John, E. I. Demikhov, *M. Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2001**, 50(7), 1248-1254; b) S. Kubo, Z-Z Gu, K. Takahashi, Y. Ohko, O. Sato, A. Fujishima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(37), 10950-10951; c) J. Merrington, M. James, M. Bradley, *Chem. Commun.* **2002**, (2), 140-141; d) M. Wang, K. Funabiki, M. Matsui, *Dyes and Pigments*, **2003**, 57(1), 77-86; e) S. Pieraccini, G. Gottarelli, R. Labruto, S. Masiero, O. Pandoli, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10(22), 5632-5639; f) Y. He, J. Yin, P. Che, X. Wang, *Eur. Polym. J.* **2006**, 42(2), 292-301.

lugar en la posición *para* con respecto al sustituyente dador de electrones del anillo aromático activado, a menos que esta posición esté ocupada en cuyo caso se produce la sustitución *orto*. Esta reacción es bastante dependiente del pH, ya que en disoluciones moderadamente alcalinas, la sal de diazonio se convierte en el diazohidróxido, inhibiéndose el acoplamiento. Sin embargo, los fenoles deben reaccionar ionizados para que se dé el acoplamiento porque la forma neutra no es suficientemente nucleófila. Por ello, los fenoles y naftoles han de ser acoplados en medio básico a un pH controlado. Por otra parte, las aminas aromáticas han de reaccionar en medios débilmente ácidos para que se produzca una estabilización de la sal de diazonio, que es estable en ácido, sin desactivar el nucleófilo nitrogenado que se protonaría en medios fuertemente ácidos.

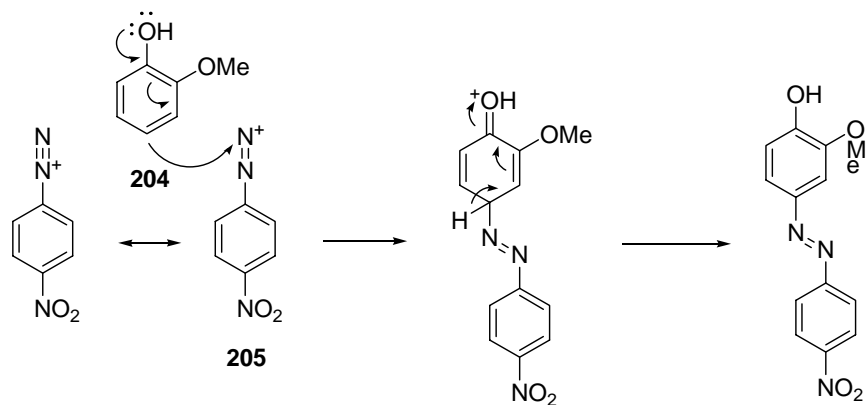
La reacción de diazotación se lleva a cabo por tratamiento de la amina primaria aromática con ácido nitroso, que ha de generarse *in situ* con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico. En estas condiciones, el ácido nitroso origina el ión nitronio (+N=O) que por reacción con el grupo amino, genera el *N*-nitroso derivado, el cual tautomeriza al diazohidróxido.

La protonación del grupo hidroxilo, seguida por la eliminación de agua, genera la sal de diazonio estabilizada por resonancia.



Esquema 114

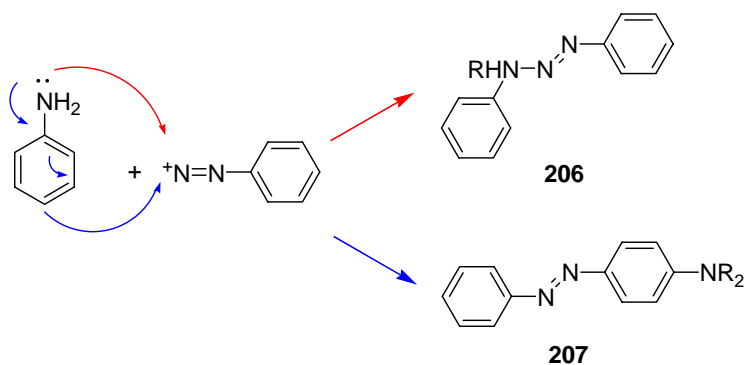
Una vez formada la sal de diazonio, existen varias propuestas mecanísticas para esta reacción. La mejor contrastada supone una sustitución electrófila aromática del fenol **204** o anilina que reacciona con el nitrógeno electrófilo de la sal de diazonio **205** por la posición *para* (Esquema 3).



Esquema 115

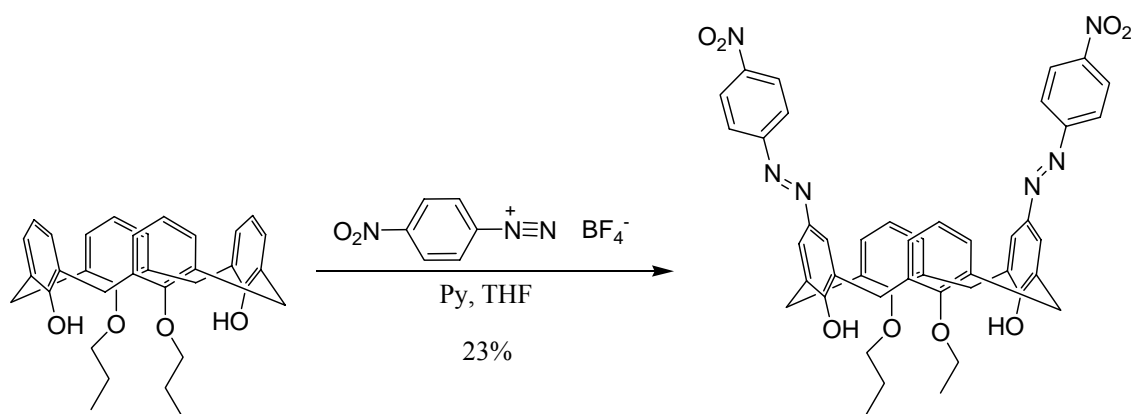
En las reacciones de acoplamiento con aminas aromáticas como componentes nucleófilos son posibles dos vías de evolución: el acoplamiento N-N para dar amino azo compuestos **206** y el acoplamiento C-N que conduce a la formación directa de amino azocompuestos **207**.

Normalmente las aminas aromáticas primarias forman los N-amino diazocompuestos **206**, excepto cuando se aumenta la reactividad del arilo que ha de actuar como nucleófilo con sustituyentes dadores de electrones, en cuyo caso, tiene lugar la formación de los azocompuestos aromáticos C-amino sustituidos **207**.



Esquema 116

Este método se ha empleado, con frecuencia, para introducir el grupo azo en porfirinas,⁵⁶⁴ en metaciclofanos⁵⁶⁵ y en calixarenos.⁵⁶⁶



Esquema 117

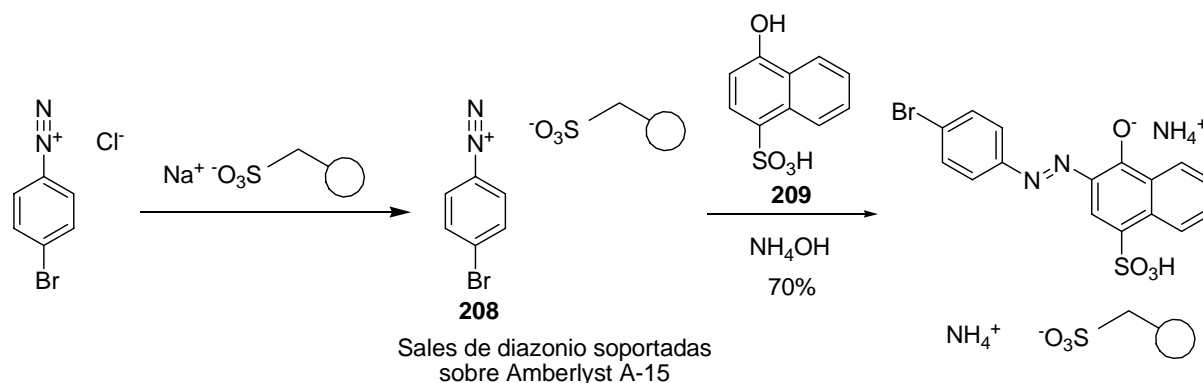
También se ha llevado a cabo esta síntesis en fase sólida. En estos procesos, las sales de diazonio, inicialmente obtenidas, se someten a un intercambio de aniones con un grupo sulfato que se encuentra anclado a un poliestireno (Amberlyst A-15, resina basada en el grupo ácido sulfónico y Amberlyst A-26, funcionalizada con grupos tetraalquilamonio). La sal de diazonio **208** que se genera en este intercambio se encuentra sobre un soporte polimérico. A continuación, esta sal de diazonio se acopla con el componente aromático rico en electrones **209** para formar los azocompuestos que se pueden aislar sin necesidad de tratamiento de la reacción ni purificación.⁵⁶⁷

⁵⁶⁴ C. A. Hunter, L. D. Sarson, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 37(5), 699-702.

⁵⁶⁵ A. Tsuge, T. Moriguchi, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, (18), 2211-2215.

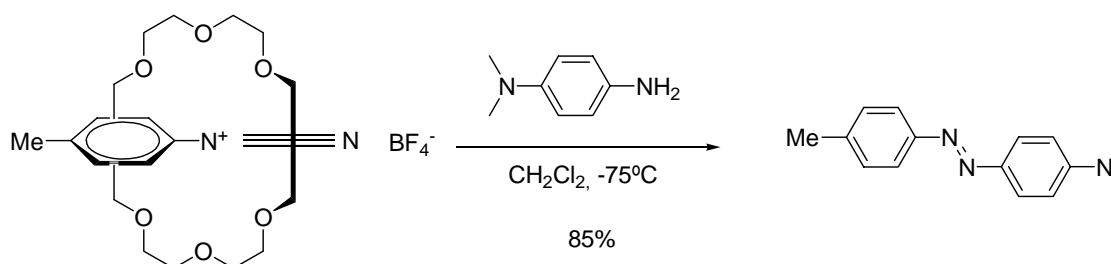
⁵⁶⁶ a) Y. Morita, T. Agawa, E. Nombra, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57(13), 3658-3662; b) H. Deligöz, N. Ercan, *Tetrahedron*, **2002**, 58(14), 2881-2884; c) J. Y. Kim, G. Kim, C. R. Kim, S. H. Lee, J. H. Lee, J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(5), 1933-1937.

⁵⁶⁷ a) M. Caldarelli, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Green Chemistry*, **2000**, 2(2), 43-46; b) J. Merrington, M. James, M. Bradley, *Chem. Commun.* **2002**, (2), 140-141.



Esquema 118

Se han descrito algunos ejemplos de reacciones de acoplamiento azoico en presencia de catalizadores de transferencia de fase. Cram, Gokel y colaboradores⁵⁶⁸ demostraron que los tetrafluoroboratos de diazonio pueden solubilizarse en disolventes no polares, como el CH_2Cl_2 , en presencia de éteres corona y en algunos casos, también por simple intercambio aniónico usando una cantidad equimolar de cloruro de tetrametilamonio. De este modo, obtuvieron azocompuestos aromáticos con buenos rendimientos en varios disolventes no polares.

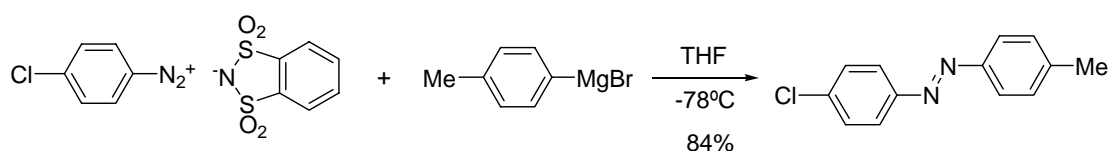


Esquema 119

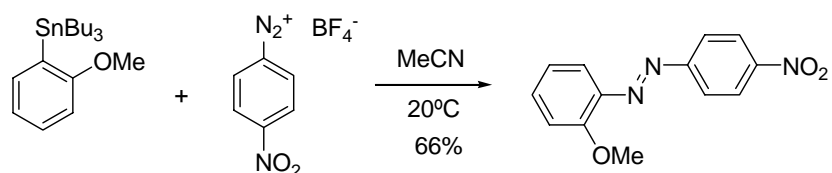
La naturaleza del anión correspondiente a la sal de diazonio determina su estabilidad. Así mientras los cloruros son inestables, explosivos y descomponen por encima de 5°C , los tetrafluoroboratos, los sulfonatos y los cloruros dobles de zinc, son estables en estado sólido,

⁵⁶⁸ a) G. W. Gokel, D. J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, (14), 481-482; b) E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (8), 2564-2571; c) S. H. Korzeniowski, G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*(19), 1637-1640; d) M. F. Ahern, G. W. Gokel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, (22), 1019-1020.

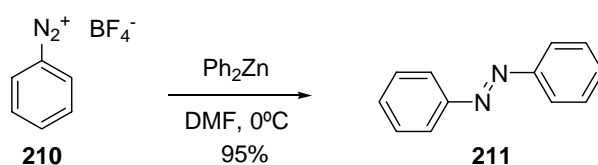
pudiéndose almacenar por tiempos largos. Además estas sales de diazonio reaccionan con reactivos organometálicos por adición de los mismos sobre una suspensión de la sal de diazonio. Las reacciones que específicamente se han estudiado han sido entre los tetrafluoroboratos de arenodiazonio y los reactivos de Grignard, organocádmicos, -mercúricos, -líticos, -estannanos⁵⁶⁹ y -zíncicos,⁵⁷⁰ también entre cloruros dobles de zinc de arenodiazonio y reactivos de Grignard.⁵⁷¹ Los mejores resultados obtenidos son los relativos a las reacciones entre tetrafluoroboratos de arenodiazonio **210** y el difenilzinc. Este procedimiento permite la síntesis del azobenceno **211** con un 95% de rendimiento (Esquema 10) o di-*tert*-butilzinc. También se han obtenido excelentes resultados en varias reacciones entre cloruros dobles de zinc de arenodiazonio y reactivos de Grignard.



Esquema 120



Esquema 121



Esquema 122

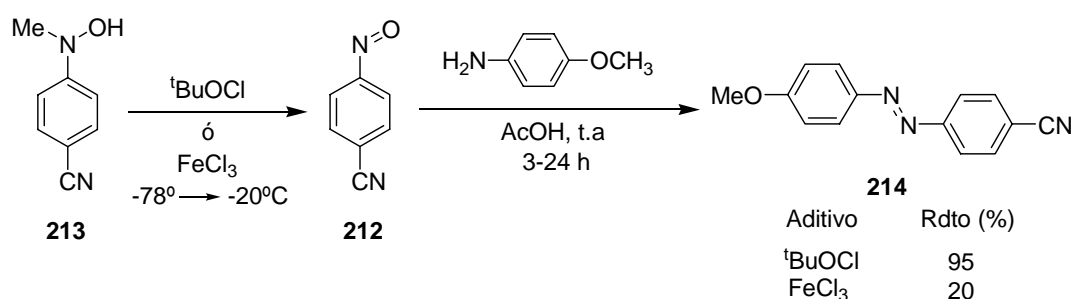
⁵⁶⁹ W. P. Neumann, C. Wicenc, *Chem. Ber.* **1991**, 124(10), 2297-2301.

⁵⁷⁰ a) D. Y. Curtin, J. A. Ursprung, *J. Org. Chem.* **1956**, 21(11), 1221-1225; b) D. Y. Curtin, J. L. Tveten, *J. Org. Chem.* **1961**, 26(6), 1764-1768.

⁵⁷¹ a) Y. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 34, 1648-1650; b) Y. Nomura, H. Anzai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 111; c) Y. Nomura, H. Anzai, R. Tarao, K. Shiomi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, 37(7), 967-969; d) M. E. Garst, D. Lukton, *Synth. Commun.* **1980**, 10(2), 155-160.

3.3.2- Reacción de Mills

La reacción entre un nitroso derivado aromático y una anilina en ácido acético glacial,^{572,573} da lugar a la formación de los azobencenos correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 11).



Esquema 123

El nitroso derivado **212** puede prepararse por oxidación con hipoclorito de *terc*-butilo de una metilhidroxilamina aromática **213**. La reacción es rápida y es necesario llevarla a cabo a -78°C para obtener el azoderivado **214** con buenos rendimientos.⁵⁷⁴ Otros métodos de oxidación de la hidroxilamina empleados han sido el ácido de Caro (ácido peroxomonosulfúrico),⁵⁷⁵ ácido peracético, ácido *m*-cloroperbenzoico o el permanganato potásico.⁵⁷⁶ El uso de H₂O₂ en presencia de catalizadores de renio,⁵⁷⁷ tungsteno⁵⁷⁸ o molibdeno⁵⁷⁹ también permite acceder a los nitrosoarenos con altos

⁵⁷² Artículo de revisión: Boyer, J. H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1. Wiley Interscience: New York **1969**, p. 278.

⁵⁷³ Ver, por ejemplo: a) F. B. Mallory, K. E. Schueller, C. S. Wood, *J. Org. Chem.* **1961**, 26(9), 3312-3316; b) C. P. Joshua, V. N. Rajasekharan Pillai, *Tetrahedron*, **1974**, 30(18), 3333-3337; c) J. Rosevear, J. F. K. Wilshire, *Aust. J. Chem.* **1987**, 40(10), 1663-1673; d) M. Nihei, M. Kurihara, J. Mizutani, H. Nishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(10), 2964-2973; e) B. Priewisch, K. Rück-Braun, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(6), 2350-2352; f) M. Bose, D. Groff, J. Xie, E. Brustad, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(2), 388-389; g) C. Tie, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(4), 1162-1171.

⁵⁷⁴ H. H. Davey, R. D. Lee, T. J. Marks, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(13), 4976-4979.

⁵⁷⁵ H. Caro, *Angew. Chem.* **1898**, 11(36), 845-846.

⁵⁷⁶ B. G. Gowenlock, G. B. Richter-Addo, *Chem. Rev.* **2004**, 104(7), 3315-3340 y referencias allí citadas.

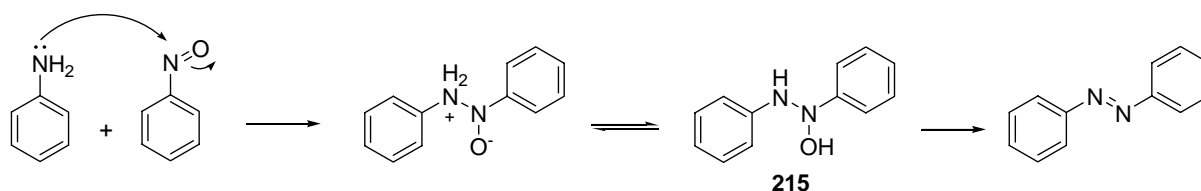
⁵⁷⁷ Z. Zhu, J. H. Espenson, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(5), 1326-1332.

⁵⁷⁸ E. B. Mel'nikov, G. A. Suboch, E. Y. Belyaev, *Zh. Org.Khim.* **1995**, 31(12), 1849-1851.

⁵⁷⁹ a) S. Tollari, M. Cuscela, F. Porta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, (19), 1510-1511; b) A. Defoin, *Synthesis* **2004**, (5), 706-710.

rendimientos. El oxono[®] (2KSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) en un sistema bifásico (H₂O/CH₂Cl₂) es muy eficiente y da lugar a los nitrosoarenos con un alto rendimiento y pureza.⁵⁸⁰

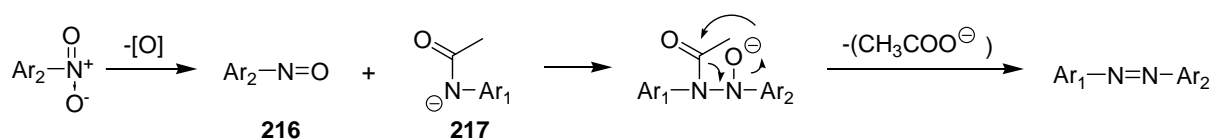
El mecanismo de esta reacción consiste en el ataque de la anilina sobre el nitroso derivado en medio ácido dando lugar al intermedio **215** que sufre una deshidratación para originar el azobenceno correspondiente.



Esquema 124

También se pueden preparar los azocompuestos asimétricamente sustituidos por reacción de nitrocompuestos aromáticos (ArNO₂) y *N*-acilaminas aromáticas (Ar'NHAc).⁵⁸¹

El nitroso derivado **216**, formado por desoxigenación del nitrobenzeno reacciona con el anión de la acetanilida **217** dando lugar al azocompuesto con buenos rendimientos, después de la eliminación del ión acetato.



Esquema 125

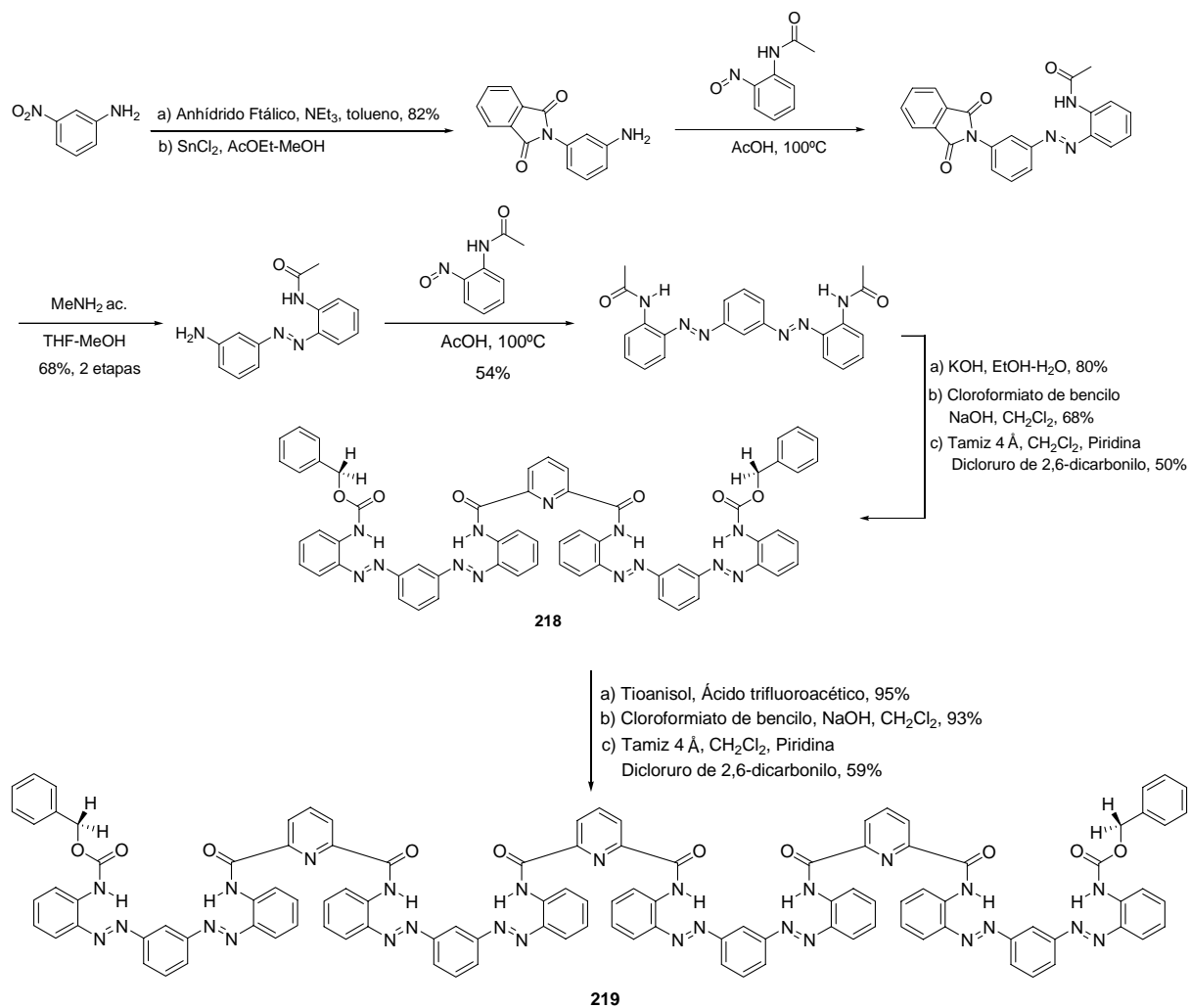
Recientemente, se ha aplicado este método a la síntesis de secuencias alternadas de 2,6-dicarboxamidas de piridina y *meta*-fenil(fenilazo)-azobencenos que han sido ensambladas en oligómeros compuestos por uniones de cuatro (**218**) y ocho (**219**) unidades de azobenceno.⁵⁸² Los

⁵⁸⁰ a) B. Priewisch, K. Rück-Braun, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(6), 2350-2352; b) B. C. Yu, Y. Shirai, J. M. Tour, *Tetrahedron* **2006**, 62(44), 10303-10310.

⁵⁸¹ N. R. Ayyangar, S. N. Naik, K. V. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(51), 7253-7256.

⁵⁸² C. Tie, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(4), 1162-1171.

oligómeros adoptan conformaciones helicoidales en el estado sólido. Las hélices sufren una interconversión *M-P* cuya barrera energética se incrementa con la longitud de la hélice.



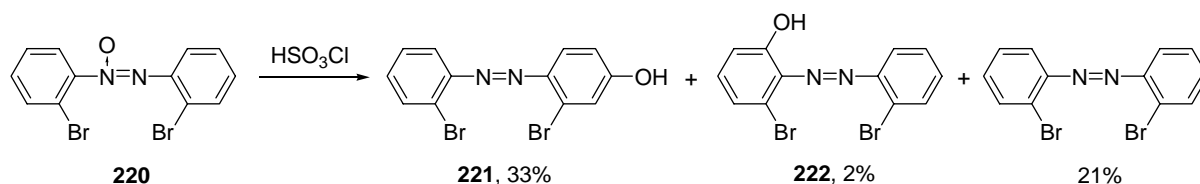
Esquema 126

3.3.3- Reacción de Wallach

Esta reacción consiste en la conversión de azoxicompuestos **220** en azoderivados *p*-hidroxi sustituidos **221** por tratamiento en medio ácido.^{583,584} Cuando los grupos arilo tienen sus posiciones

⁵⁸³ Ver, por ejemplo: a) A. Dolenko, E. Buncel, *Can. J. Chem.* **1974**, 52(4), 623-629.

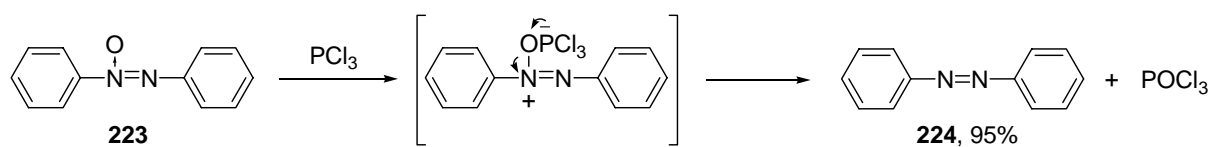
para ocupadas, se obtienen los azocompuestos *o*-hidroxisustituídos **222**. No obstante, también se puede dar la sustitución *ipso* a una de estas posiciones.⁵⁸⁵



Esquema 127

La transposición de Wallach se encuentra muy influenciada por la naturaleza de los sustituyentes existentes en los anillos aromáticos. La presencia de grupos aceptores de electrones en la molécula de azobenceno reduce la capacidad dadora de electrones del átomo de oxígeno del grupo azoxi e incrementa la capacidad aceptora de electrones de los átomos de carbono en los anillos de benceno.

Los estudios llevados a cabo sobre las reacciones de los azobencenos con ácidos de Lewis, han puesto de manifiesto la formación de complejos en proporción 1:1 del azobenceno y el ácido de Lewis, que al calentarse se transforman en el azobenceno correspondiente. En el Esquema 16, el azobenceno **223** es desoxigenado con PCl_3 produciéndose el azobenceno **224** con un 95% de rendimiento.⁵⁸⁶



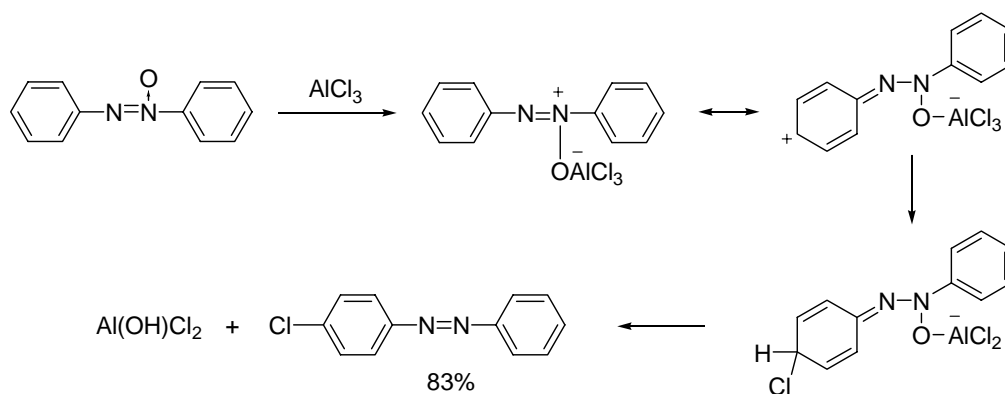
Esquema 128

Por otro lado, con AlCl_3 y FeCl_3 se produce la desoxigenación y la cloración del azobenceno, para dar lugar al 4-cloroazobenceno con rendimientos del 83% y 63%, respectivamente.

⁵⁸⁴ Artículo de revisión: a) E. Buncel, *Mech. Mol. Migr.* **1968**, *1*, 61-119; b) J. Shine, *Aromatic rearrangements*, Elsevier:New York, **1969**, p. 272, 357.

⁵⁸⁵ Ver, por ejemplo: I. Shimao, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*(2), 643-644.

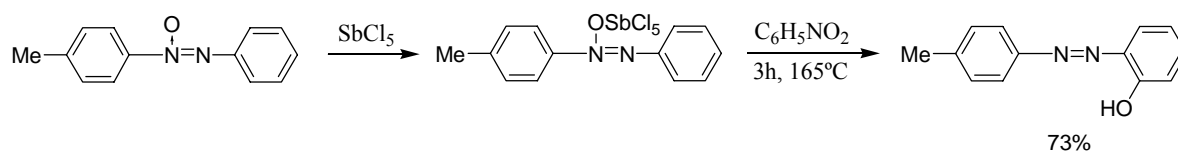
⁵⁸⁶ J. F. Vozza, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*(10), 3219-3220.



Esquema 129

Cuando la reacción del azobenceno con ZnBr_2 , FeCl_3 , AlCl_3 y TiCl_4 se lleva a cabo en nitrometano a reflujo, se obtiene el azobenceno como producto mayoritario. Se observa un incremento en el rendimiento al aumentar la fuerza del ácido de Lewis. Los fenoles resultantes de la transposición de Wallach se obtienen como trazas.

Uno de los ácidos de Lewis que mejores resultados ha proporcionado en este proceso es el SbCl_5 .⁵⁸⁷ La termólisis de los complejos de azobenceno con SbCl_5 conduce de un modo selectivo al producto *orto*-sustituido de la transposición de Wallach.



Esquema 130

También AlI_3 ⁵⁸⁸ y AlCl_3 ⁵⁸⁹ dan buenos resultados, obteniéndose los azocompuestos con rendimientos entre 80 y 93% de rendimiento.

⁵⁸⁷ J. Yamamoto, Y. Nishigaki, M. Umezu, T. Matsuura, *Tetrahedron*, **1980**, 36(22), 3177-3180.

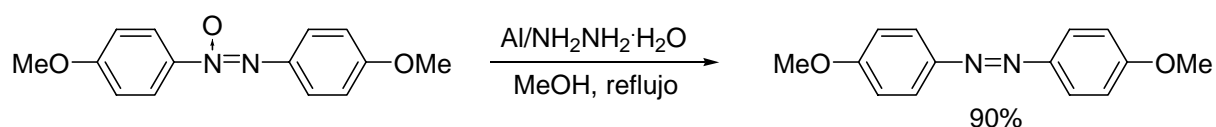
⁵⁸⁸ D. Konwar, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Synthesis*, **1990**, (4), 337-339.

⁵⁸⁹ M. Ilias, D. C. Barman, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(10), 1877-1879.

Los triflatos metálicos como $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ó $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ⁵⁹⁰ también dan lugar a los azocompuestos con excelentes rendimientos.

El sistema reductor que contiene levadura-NaOH en EtOH y H_2O es un método eficiente para la rápida y selectiva reducción de azoxicompuestos.⁵⁹¹ También se han utilizado fosfinas terciarias en reacciones catalizadas por diclorodioxomolibdeno (VI),⁵⁹² tris-(dimetilamino) fosfina activada con yodo⁵⁹³ para generar azocompuestos a partir de azoxibencenos con muy buenos rendimientos y fosfitos terciarios.⁵⁹⁴

Otro método recientemente descrito es el tratamiento de azoxiarenos con la hidracina hidratada en presencia de aluminio⁵⁹⁵ o magnesio⁵⁹⁶ en metanol a reflujo para obtener los correspondientes azoarenos. La reacción es muy rápida y se obtienen los productos con excelentes rendimientos.



Esquema 131

Existen varias propuestas mecanísticas para esta reacción.^{597,598} La más aceptada se recoge en el siguiente esquema:⁵⁹⁹

⁵⁹⁰ A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu, *Synlett*, **2006**, (3), 395-398.

⁵⁹¹ W. Baik, D. I. Kim, S. Koo, J. U. Rhee, S. H. Shin, B. H. Kim, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(5), 845-848.

⁵⁹² R. Sanz, J. Escribano, Y. Fernandez, R. Aguado, M. R. Pedrosa, F. J. Arnaiz, *Synlett*, **2005**, (9), 1389-1392.

⁵⁹³ G. A. Olah, B. G. Balaram Gupta, S. C. Narang, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(23), 4503-4505.

⁵⁹⁴ T. Mukaiyama, H. Nambu, M. Okamoto, *J. Org. Chem.* **1962**, 27(10), 3651-3654.

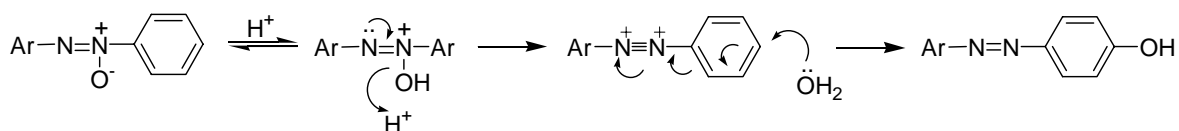
⁵⁹⁵ H. M. Nanjundaswamy, M. A. Pasha, *Synthetic Commun.* **2005**, 35(16), 2163-2168.

⁵⁹⁶ H. M. Nanjundaswamy, M. A. Pasha, *J. Chem. Res.* **2005**, (12), 772-774.

⁵⁹⁷ Para revisiones: a) G. G. Furin, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56(3), 532-545; b) D. L. H. Williams, E. Buncel, *Isot. Org. Chem.* **1980**, 5, 147-230; c) E. Buncel, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8(4), 132-139.

⁵⁹⁸ a) M. M. Shemyakin, V. I. Maimind, B. K. Vaichunaite, *Chem. Ind. (London)*, **1958**, 755-756; b) M. M. Shemyakin, V. I. Maimind, B. K. Vaichunaite, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1960**, 808-812; c) C. H. Hahn, H. H. Jaffé, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84(6), 946-949; d) E. Buncel, B. T. Lawton, *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1835-1836; e) L. C. Behr, E. C. Hendley, *J. Org. Chem.* **1966**, 31(8), 2715-2716; f) C. S. Hahn, K. W. Lee, H. H. Jaffé, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(19), 4975-4981; g) E. C. Hendley, D. Duffey, *J. Org. Chem.* **1970**, 35(10), 3579-3581; h) D. J. W. Goon, N. G. Murray, J.-P. Schoch, N. J. Bunce, *Can. J. Chem.*, **1973**, 51(23), 3827-3841; i) R. A. Cox, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96(4), 1059-1063; j) R. A. Cox, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(7), 1871-1875; k) R. A. Cox, A. Dolenko, E. Buncel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* **1975**, (5), 471-478; l) H. J. Shine, W. Subotkowski, E. Gruszecka, *Can. J. Chem.*, **1986**, 64(6), 1108-1115.

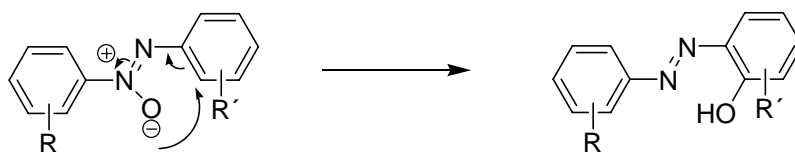
⁵⁹⁹ a) E. Buncel, W. M. J. Strachan, *Can. J. Chem.* **1970**, 48(2), 377-382; b) E. Buncel, S. Keum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, (10), 578-579.



Esquema 132

El tratamiento en medio ácido del azoxiderivado aromático produce su doble protonación para facilitar la migración de la función oxigenada que tiene lugar de forma intermolecular. Estudios cinéticos han demostrado que son necesarios dos protones para que la reacción se produzca. La isomerización del azobenceno a *o*-hidroxiazobenceno (H_2SO_4 , anhídrido acético, irradiación UV) transcurre por un mecanismo intramolecular.⁶⁰⁰

También se conoce la reacción de Wallach fotoquímica,⁶⁰¹ que origina mayoritariamente el *o*-hidroxiazocompuesto. En 1925, Cumming observó que al irradiar la solución de un azobenceno en etanol con luz UV tenía lugar la formación del 2-hidroxiazobenceno. Posteriormente, se ha demostrado que en la exposición a la luz de soluciones de distintos azobencenos asimétricamente sustituidos, el átomo de oxígeno del grupo azoxi es transferido al anillo de benceno unido al fragmento $-\text{N}=\text{N}$ del grupo azoxi. De acuerdo con la estructura del grupo azoxi, en que el átomo de oxígeno se encuentra en el plano del $\text{N}=\text{N}$, este átomo se encuentra más cerca de la posición *orto* del anillo de benceno que soporta el otro átomo de nitrógeno. Estos hechos conducen a la conclusión de que la transposición de Wallach fotoquímica tiene un carácter intramolecular.⁶⁰²



Esquema 133

⁶⁰⁰ a) S. Oae, T. Fukumoto, M. Yamagami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, 36(5), 601-605; b) M. M. Shemyakin, T. E. Agadzhanyan, V. I. Maimind, R. V. Kudryavtsev, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1963**, 1216-1219.

⁶⁰¹ Transposición térmica: I. Shimao, H. Hashizume, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49(3), 754-757.

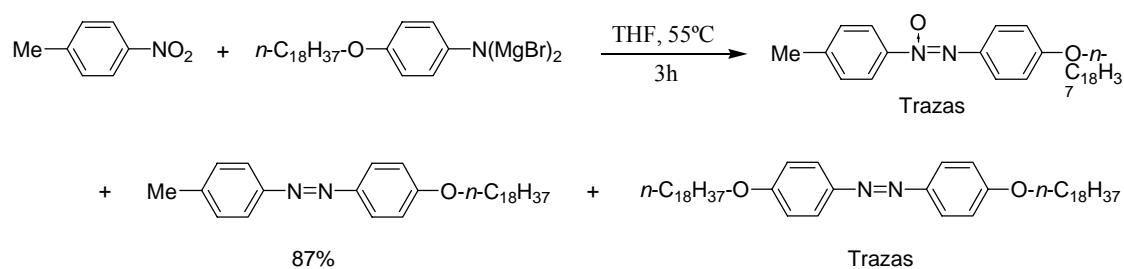
⁶⁰² Mecanismo de la reacción fotoquímica: a) D. J. W. Goon, N. G. Murray, J. Schoch, N. Bunce, *Can. J. Chem.* **1973**, 51(23), 3827-3841; b) R. H. Squire, H. H. Jaffé, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(24), 8188-8189; c) H. J. Shine, W. Subotkowski, E. Gruszecka, *Can. J. Chem.* **1986**, 64(6), 1108-1115.

Al someter los azoxibencenos a temperaturas de 245-250°C se obtienen los azoderivados, 2-hidroxi azobencenos, 2-hidroxi azoxibencenos, 4-hidroxi azobencenos y 4-hidroxi azoxibencenos^{603,604} con bajos rendimientos. La reacción de Wallach térmica, por ello carece de utilidad sintética.

Además de estos tres métodos generales de obtención de azobencenos, en la bibliografía se encuentran descritos otros métodos de síntesis que se resumen a continuación.

3.3.4- Acoplamiento reductor de nitroderivados aromáticos

A partir de los nitroderivados aromáticos se pueden obtener los azocompuestos aromáticos, mediante reacciones de acoplamiento reductor, obteniéndose exclusivamente azoarilos simétricos. Cuando se hacen reaccionar los nitroderivados aromáticos con reactivos ariliminodimagnésicos se obtienen mezclas de azo y azoxicompuestos simétricos y asimétricos⁶⁰⁵ (Esquema 22).



Los agentes reductores más comúnmente utilizados son LiAlH_4 ,⁶⁰⁶ NaBH_4 ,⁶⁰⁷ Zn/NaOH ,⁶⁰⁸ Bi ,⁶⁰⁹ Bi-KOH ,⁶¹⁰ o $\text{Pb}/\text{HCO}_2\text{NH}_4$ ⁶¹¹ (Esquema 24).

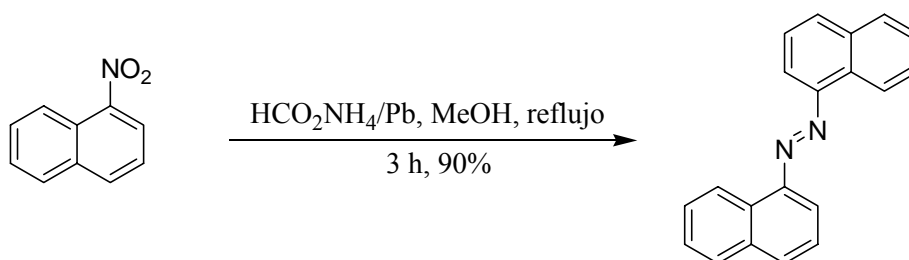
⁶⁰³ I. Shima, H. Hashizume, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 49(3), 754-757.

⁶⁰⁴ C. S. Hahn, K. W. Lee, H. H. Jaffe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(19), 4975-4981.

⁶⁰⁵ M. Okubo, K. Matsuo, A. Yamauchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62(3), 915-918.

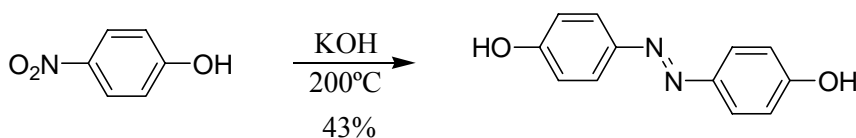
⁶⁰⁶ a) R. F. Nystrom, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70(11), 3738-3740; b) G. M. Badger, J. H. Seidler, B. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3207-3211; c) N. Tamaoki, K. Ogata, K. Koseki, T. Yamaoka, *Tetrahedron*, **1990**, 46(17), 5931-5942; d) Y. Norikane, K. Kitamoto, N. Tamaoki, *Org. Lett.*, **2002**, 4(22), 3907-3910.

⁶⁰⁷ R. O. Hutchins, D. W. Lamson, L. Ruffa, C. Milewski, B. J. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1971**, 36(6), 803-806.



Esquema 135

También se pueden obtener los azocompuestos por reacción de los nitrobenenos a altas temperaturas con etanolaminas⁶¹² y por calentamiento de nitrocompuestos aromáticos y anilinas a altas temperaturas en presencia de álcali en polvo.⁶¹³



Esquema 136

Variando las condiciones en las que se produce el acoplamiento reductor, se pueden obtener los azoxicompuestos, que a su vez pueden ser cuantitativamente reducidos a los azocompuestos en presencia de PPh_3 .^{614,615}

⁶⁰⁸ a) H. E. Bigelow, D. B. Robinson, *Organic Syntheses*; Wiley:New York, 1955; Collect. Vol. III, p. 103-104. b) H. J. Shine, J. T. Chamness, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28(5), 1232-1236; c) D. V. Banthorpe, A. Cooper, *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, (6), 605-609; d) K. Maie, M. Nakamura, K. Yamana, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2006**, 25(4-6), 453-462; e) A. Khan, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12(18), 4764-4774.

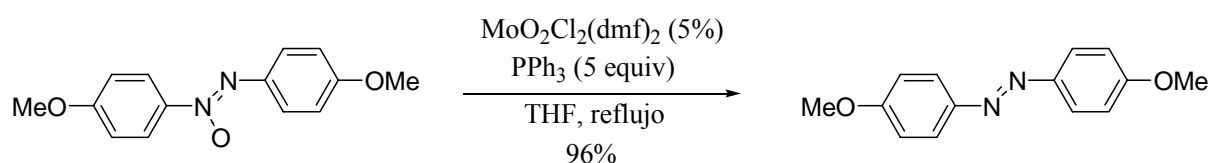
⁶⁰⁹ S. Wada, M. Urano, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(23), 8254-8257.

⁶¹⁰ D. Dey Laskar, D. Projapati, J. S. Sandhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **2000**, (1), 67-69.

⁶¹¹ S. Gowda, D. C. Gowda, *Synthesis*, **2002**, (4), 460-462.

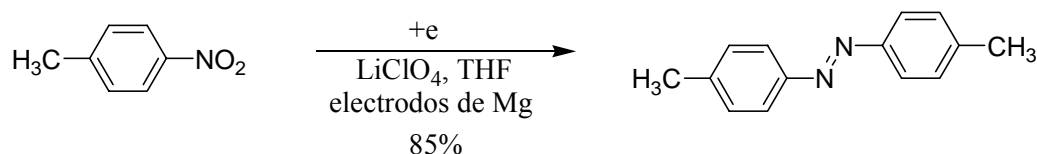
⁶¹² a) M. Meltsner, L. Greenstein, G. Gross, M. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59(12), 92660-2661; b) C. B. Kremer, B. Kress, *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 60(5), 1031-1032; c) M. Meltsner, J. Kirshenbaum, A. Stempel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 60(5), 1236-1237; d) C. B. Kremer, A. Bendich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62(5), 1279-1281.

⁶¹³ a) R. Willstätter, M. Benz, *Chem. Ber.* **1906**, 39, 3482-3491; b) M. Martynoff, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1946**, 223, 747-749; c) W. Wen-hao, T. Tomohiro, M. Kodaka, H. Okumo, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(26), 8979-8987.



Esquema 137

Otros agentes reductores utilizados como Al/NaOH,⁶¹⁶ glucosa/NaOH,⁶¹⁷ Mg/HCO₂HNEt₃,⁶¹⁸ Pb/HCO₂HNEt₃,⁶¹⁹ H₂-Ni, PCl₃, TiCl₃,⁶²⁰ TiCl₄/LiAlH₄, NaBH₄/(PhTe)₂,⁶²¹ glicol/Na,⁶²² octacarbonil dicobalto,⁶²³ SbCl₂ o NiCl₂·2H₂O-Li-DTBB,⁶²⁴ conducen con rendimientos entre el 60-95% a los azoarilos correspondientes. También se han usado la diisopropilamida de magnesio,⁶²⁵ FeO,⁶²⁶ pentacarbonil de hierro/CO,⁶²⁷ el sistema MCl_n-Mg-THF (donde MCl_n= TiCl₄, VCl₃, CrCl₃, MoOCl₃, WCl₆ o FeCl₃)⁶²⁸ o la reducción electroquímica con electrodos de Mg (Esquema 15).⁶²⁹



⁶¹⁴ Para una revisión: A. G. Rowley, *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press: New York, **1979**, 295.

⁶¹⁵ R. Sanz, J. Escribano, Y. Fernández, R. Aguado, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, *Synlett*, **2005**, (9), 1389-1392.

⁶¹⁶ M. A. Pasha, V. P. Jayashankara, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2005**, 12(6), 433-435.

⁶¹⁷ a) S. Ameerunisha, P. S. Zacharias, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1995**, (8), 1679-1682; b) S. Ghosh, A. K. Banthia, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(3), 501-503.

⁶¹⁸ G. R. Srinivasa, K. Abiraj, D. C. Gowda, *Aust. J. Chem.*, **2004**, 57(6), 609-610.

⁶¹⁹ G. R. Srinivasa, K. Abiraj, D. C. Gowda, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44(31), 5835-5837.

⁶²⁰ S. V. Kuz'min, M. D. Mizhiritskii, L. M. Kogan, *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25(3), 663-664.

⁶²¹ K. Ohe, S. Uemura, N. Sugita, H. Masuda, T. Taga, *J. Org. Chem.* **1989**, 54(17), 4169-4174.

⁶²² W. Tadros, M. S. Isaac, E. Bassili, *J. Org. Chem.* **1959**, 24(5), 627.

⁶²³ H. Alper, H. N. Paik, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 144(1), C18-C20.

⁶²⁴ F. Alonso, G. Radivoy, M. Yus, *Tetrahedron*, **2000**, 56(44), 8673-8678.

⁶²⁵ R. Sanchez, G. Vest, W. Scott, *J. Org. Chem.* **1989**, 54(17), 4026-4027.

⁶²⁶ D. L. Vivian, H. C. Waterman, *J. Org. Chem.* **1956**, 21(8), 914-915.

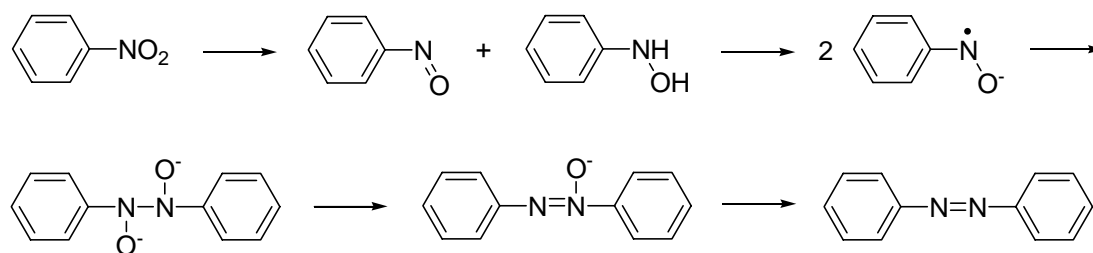
⁶²⁷ J. E. Kmiecik, *J. Org. Chem.* **1965**, 30(6), 2014-2020.

⁶²⁸ P. Sobota, T. Pluzinski, S. Rummel, *Tetrahedron*, **1981**, 37(5), 939-942.

⁶²⁹ S. Won, W. Kim, H. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27(2), 195-196.

Esquema 138

La propuesta mecanística mejor contrastada corresponde a la reducción de los nitrocompuestos en presencia de base. El compuesto nitro aromático reacciona con un reductor para dar lugar a una mezcla del nitroso derivado y de la hidroxilamina correspondiente. Bajo las condiciones básicas, ambos reactivos se convierten en dos aniones radicales que se acoplan, generando un enlace N-N. La especie formada, por posterior pérdida de agua, evoluciona al azoxicompuesto que en el medio de reacción se reduce para dar lugar al azocompuesto.⁶³⁰

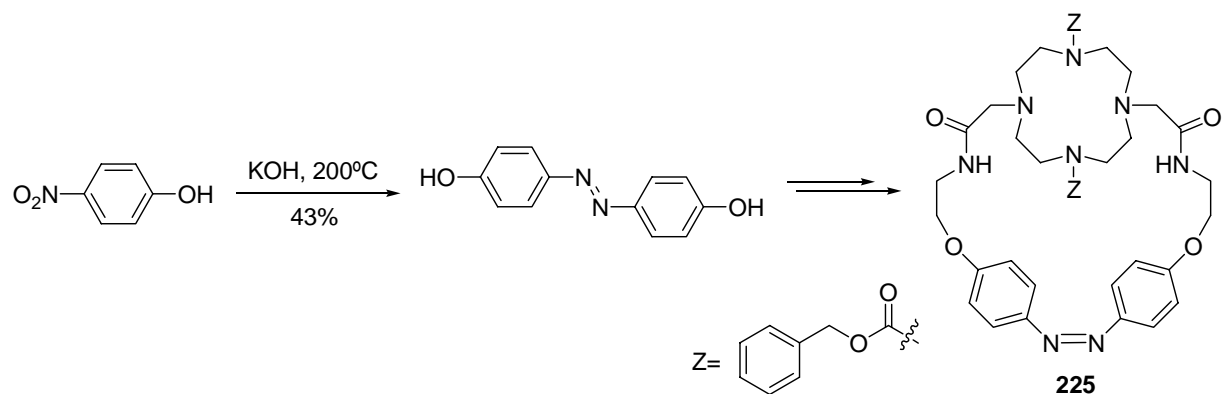


Esquema 139

Un ejemplo reciente donde se ha aplicado este método en la primera etapa de síntesis corresponde a la formación del azobenceno cíclico **225**. Se observó que el complejo de Cu^{2+} del ligando cíclico **225** fotoquímicamente puede capturar y liberar ligando aniónicos.⁶³¹

⁶³⁰ a) A. R. Becker, L. A. Sternson, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(9), 1708-1710; b) M. G. Pizzolatti, R. A. Yunes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, (3), 759-764.

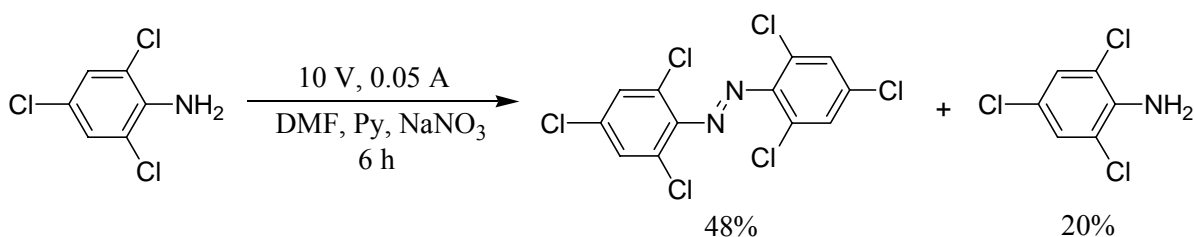
⁶³¹ W. H. Wei, T. Tomohiro, M. Kodaka, H. Okuno, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(26), 8979-8987.



Esquema 140

3.3.5- Oxidación de anilinas

En 1970 se describió la oxidación electrolítica de aminas aromáticas como un nuevo método para acceder a azocompuestos aromáticos, aunque el procedimiento daba lugar a los azobencenos con bajos rendimientos (4-48%).⁶³²



Esquema 141

Entre los distintos agentes oxidantes utilizados para la obtención de azocompuestos a partir de aminas aromáticas se ha descrito el uso de perborato sódico/ácido acético,⁶³³ KMnO_4 soportado sobre sulfato de cobre (II) pentahidratado,⁶³⁴ $[\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}(\text{CH}_3)_3]_2\text{Cr}_2\text{O}_7$,⁶³⁵ NaOCl .⁶³⁶ Con el sistema

⁶³² a) S. Wawzonek, T. W. McIntyre, *J. Electrochem. Soc.* **1972**, 119(10), 1350.

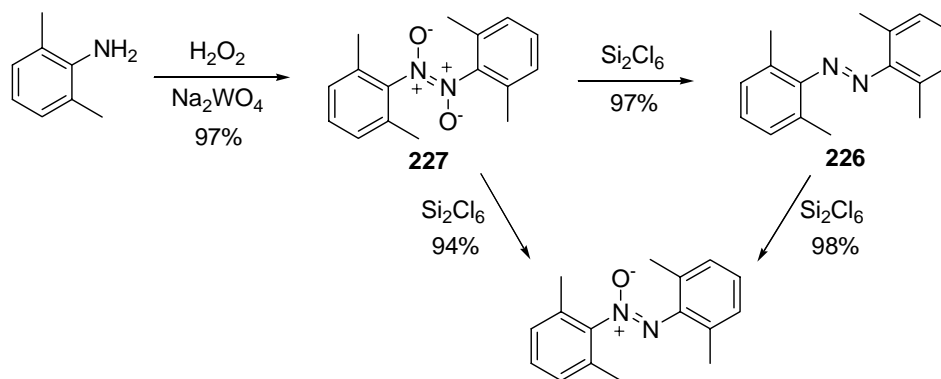
⁶³³ S. M. Mehta, M. V. Vakilwala, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74(2), 563-564.

⁶³⁴ N. A. Nouredin, J. W. Bellegarde, *Synthesis*, **1999**, (6), 939-942.

⁶³⁵ S. Patel, B. K. Mishra, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(7), 1371-1372.

⁶³⁶ E. T. McBee, G. W. Calundann, C. J. Morton, T. Hodgins, E. P. Wesseler, *J. Org. Chem.* **1972**, 37(20), 3140-3143.

$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$,⁶³⁷ se obtienen los azobencenos **226** con buenos rendimientos por oxidación inicial de la anilina al azo dióxido **227** y posterior reducción con Si_2Cl_6 al azocompuesto **226**.⁶³⁸

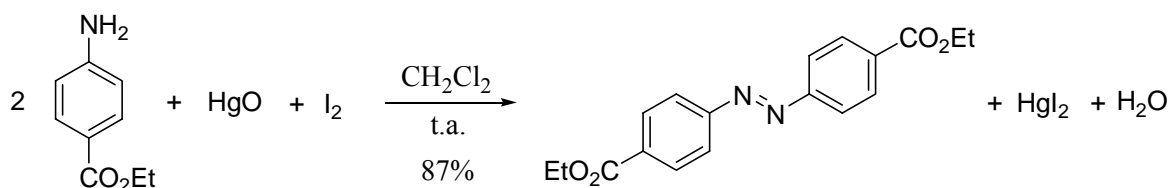


Esquema 142

Los óxidos metálicos como Ag_2CO_3 ,⁶³⁹ Ag_2O ,⁶⁴⁰ AgO , AgMnO_4 ,⁶⁴¹ peróxido de níquel,⁶⁴² MnO_2 ,⁶⁴³ NaBO_3 ,⁶⁴⁴ $\text{Pb}(\text{OAc})_4$,⁶⁴⁵ BaMnO_4 ,⁶⁴⁶ $\text{Ce}(\text{OH})_3\text{O}_2\text{H}$,⁶⁴⁷ BBCP,⁶⁴⁸ $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ⁶⁴⁹ y KO_2 ⁶⁵⁰ han sido también utilizados en la síntesis de azocompuestos a partir de anilinas. Reactivos de yodo hipervalente [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$],⁶⁵¹ la oxidación aeróbica en distintas condiciones (O_2 - $\text{KO}^t\text{-Bu}$,⁶⁵² O_2 - Cu_2Cl_2 -Piridina,⁶⁵³ $\text{O}_2/\text{Co}_3\text{O}_4$,⁶⁵⁴ peroxidasa/ H_2O_2 ,⁶⁵⁵ O_2/CuCl ⁶⁵⁶ y $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ⁶⁵⁷) también ha sido

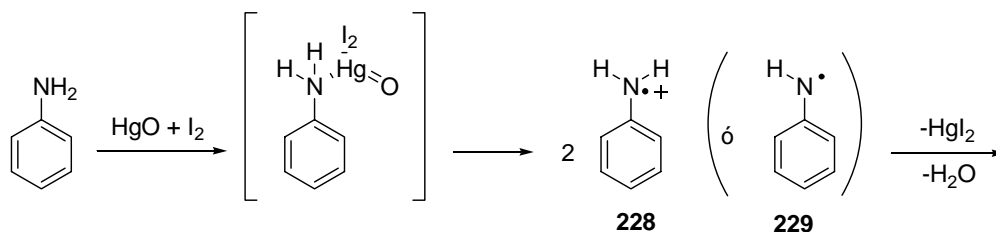
- ⁶³⁷ a) J. C. Stowell, *J. Org. Chem.* **1971**, 36(20), 3055; b) J. C. Stowell, C. M. Lau, *J. Org. Chem.* **1986**, 51(9), 1614-1615.
- ⁶³⁸ a) J. P. Snyder, M. L. Heyman, E. N. Suci, *J. Org. Chem.* **1975**, 40(10), 1395-1405; b) F. D. Greene, K. E. Gilbert, *J. Org. Chem.* **1975**, 40(10), 1409-1415; c) H. Olsen, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99(5), 1524-1536.
- ⁶³⁹ a) M. Hedayatullah, J. P. Dechatre, L. Denivelle, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16(25), 2039-2042; b) M. Fetizon, M. Golfier, R. Milcent, I. Papadakis, *Tetrahedron*, **1975**, 31(2), 165-170.
- ⁶⁴⁰ B. Ortiz, P. Villaneuva, F. Walls, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37(17), 2748-2750.
- ⁶⁴¹ H. Firouzabadi, B. Vessal, M. Naderi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23(17), 1847-1850.
- ⁶⁴² K. Nakagawa, T. Tsuji, *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, 11, 296-301.
- ⁶⁴³ a) O. H. Wheeler, D. Gonzalez, *Tetrahedron*, **1964**, 20(2), 189-193; b) E. F. Pratt, T. P. McGovern, *J. Org. Chem.* **1964**, 29(6), 1540-1543; c) H. K. Hombrecher, K. Lüdtke, *Tetrahedron*, **1993**, 49(2), 9489-9494; d) Ana M. Caamaño, M. E. Vazquez, J. Martínez-Costas, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39(17), 3104-3107; e) Y. Norikane, N. Tamaoki, *Org. Lett.* **2004**, 6(15), 2595-2598.
- ⁶⁴⁴ a) S. M. Mehta, M. V. Vakilwala, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74(2), 563-564; b) P. Santurri, F. Robbins, R. Stubbings, *Org. Synth. Coll.*, Vol. 5, 1973, p. 341-343; c) Y. Ogata, H. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 635-636.
- ⁶⁴⁵ E. Baer, A. L. Tosoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78(12), 2857-2858.
- ⁶⁴⁶ H. Firouzabadi, Z. Mostafavipoor, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 914-917.
- ⁶⁴⁷ H. Firouzabadi, N. Iranpoor, *Synth. Commun.* **1984**, 14(9), 875-882.
- ⁶⁴⁸ H. Firouzabadi, A. R. Sardarian, M. Naderi, B. Vessal, *Tetrahedron*, **1984**, 40(23), 5001-5004.
- ⁶⁴⁹ J. Knabe, H. Roloff, *Chem. Ber.*, **1964**, 97(12), 3452-3455.
- ⁶⁵⁰ G. Crack, M. I. H. Makin, *Aust. J. Chem.* **1984**, 37(4), 845-855.
- ⁶⁵¹ K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1989-1990.
- ⁶⁵² L. Horner, J. Dehnert, *Chem. Ber.* **1963**, 96(3), 786-797.
- ⁶⁵³ a) A. P. Terent'ev, Y. D. Mogilyanski, *Chem. Abst.*, **1956**, 50, 4807e; b) K. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1959**, 32, 777-780, 780-783; c) M. Ghedini, D. Pucci, F. Neve, *Chem. Commun.* **1996**, (2), 137-138.

descrita en la oxidación de aminas aromáticas para dar azobencenos.⁶⁵⁸ El ejemplo indicado en el Esquema 31 corresponde a la oxidación con el sistema HgO-I₂.⁶⁵⁹



Esquema 143

La oxidación de la anilina se inicia con la formación de una especie asociada entre el átomo de nitrógeno y el HgO electrófilo con el I₂. A partir de esta especie tiene lugar la transferencia de uno o dos electrones, generándose los intermedios radicalícos **228** o **229**, que dan finalmente lugar a la dimerización de anilina.



Esquema 144

El hidrazobenceno así formado sufre una nueva oxidación con HgO-I₂ para originar finalmente el azobenceno.

⁶⁵⁴ J. S. Belew, C. Garza, J. W. Mathieson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, (11), 634-635.

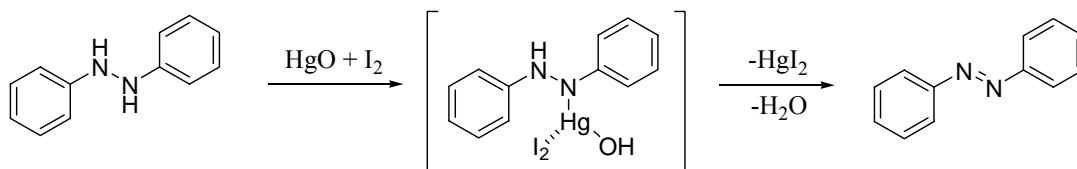
⁶⁵⁵ G. M. K. Hughes, B. C. Saunders, *J. Chem. Soc.* **1954**, 4630-4634.

⁶⁵⁶ a) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(19), 5612-5613; b) B. Joussetme, P. Blanchard, N. Gallego-Planas, E. Levillain, J. Delaunay, M. Allain, P. Richomme, J. Roncali, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*(21), 5297-5306.

⁶⁵⁷ a) G. Schultz, *Chem. Ber.* **1884**, *17*(1), 463-478; b) E. Haselbach, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*(6), 1526-1543; c) V. R. Holland, B. C. Saunders, F. L. Rose, A. L. Walpole, *Tetrahedron*, **1974**, *30*(18), 3299-3302; d) J. L. Pinkus, L. S. Goldman, *J. Chem. Educ.* **1977**, *54*, 380-381; e) J. C. Stowell, C. M. Lau, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*(9), 1614-1615.

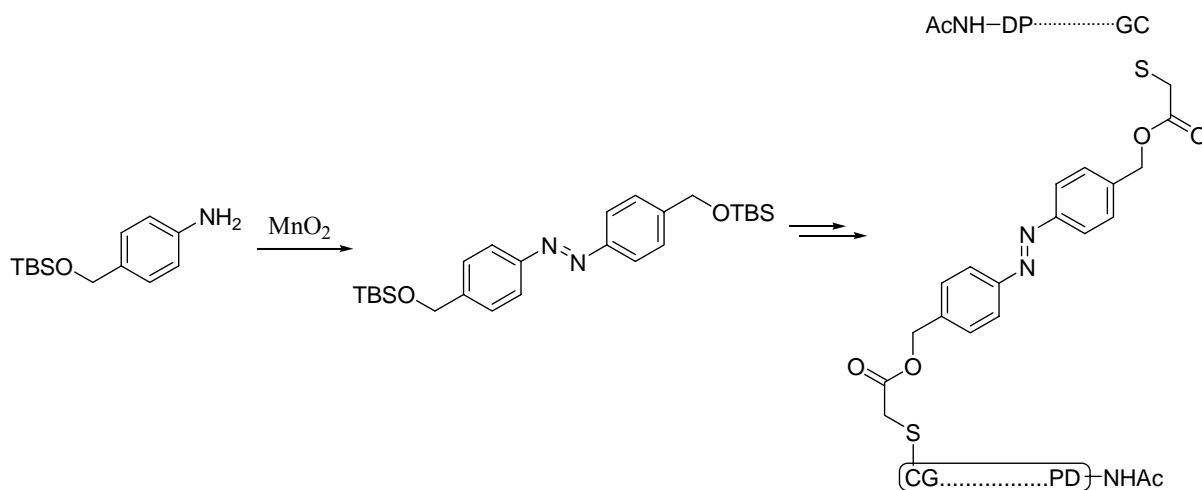
⁶⁵⁸ M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, 1990, p. 234-242.

⁶⁵⁹ K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, S. Uchiito, M. Tokuda, H. Sugimoto, *Tetrahedron*, **1998**, *54*(29), 8403-8410.



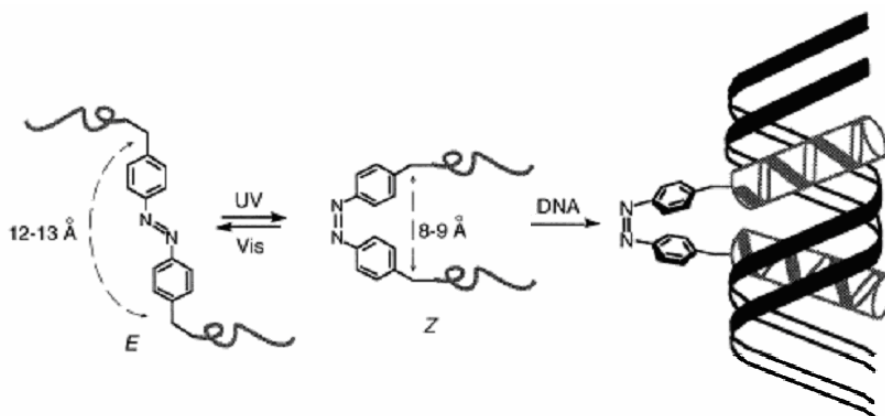
Esquema 145

El grupo de Mascareñas ha sintetizado un péptido que contiene un grupo azobenceno obtenido por este método, con el que se puede controlar la afinidad de enlace del péptido al ADN por luz.⁶⁶⁰



Esquema 146

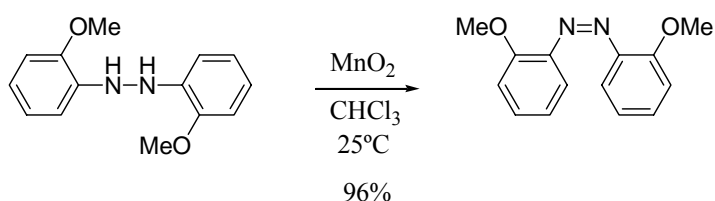
⁶⁶⁰ A. M. Caamaño, M. E. Vázquez, J. Matínez-Costas, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39(17), 3104-3107.



Esquema 147

3.3.6- Deshidrogenación de arilhidracinas

En la bibliografía se pueden encontrar varios ejemplos de obtención de azobencenos mediante la deshidrogenación de las correspondientes *N,N'*-diarilhidracinas. Con este fin se han empleado agentes oxidantes como NaOBr, HgO o $K_3Fe(CN)_6$ en presencia de 2,4,6-trifenilfenol ó 2,4,6-tri-*tert*-butilfenol (Esquema 34),⁶⁶¹ $CuCl_2$, aire y NaOH,⁶⁶² $(PhSeO)_2O$ o $PhSeO_2H$.⁶⁶³ Los rendimientos en general son buenos (72-99%) y los tiempos de reacción varían entre 5 minutos y 2 horas. Cuando el oxidante es MnO_2 ,⁶⁶⁴ se accede a los *cis*-azobencenos con rendimientos entre el 28-98%.



⁶⁶¹ K. Dimroth, W. Tüncher, *Synthesis*, **1977**, (5), 339-340.

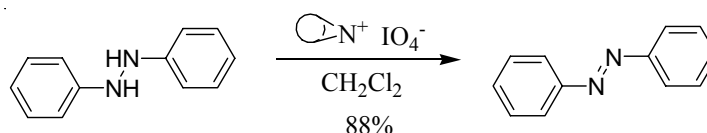
⁶⁶² Artículo de revisión: B. T. Newbold, *The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups*, pt.1, Patai, Wiley:New York, 1975, p. 543, 564.

⁶⁶³ a) D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, (6), 276-277; b) T. G. Back, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, (6), 278-279.

⁶⁶⁴ a) E. F. Pratt, T. p. McGovern, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 29(8), 1540-1543; b) J. A. Hyatt, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18(2), 141-142.

Esquema 148

Recientemente se ha descrito la deshidrogenación de la bencenohidracina utilizando una resina (imina de polietileno) de periodato, para sintetizar el azocompuesto en 4 horas con un 88% de rendimiento.⁶⁶⁵



Esquema 149

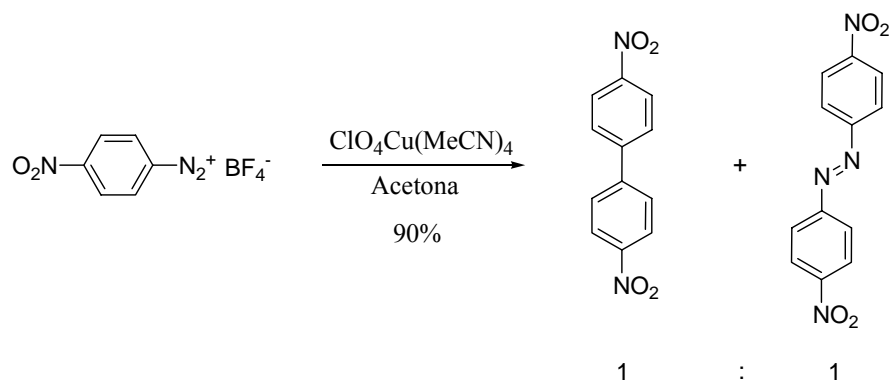
3.3.7- Reacción de dimerización entre sales de diazonio

A partir de las sales diazonio también se pueden obtener los azocompuestos aromáticos mediante una reacción de dimerización, cuando son tratadas con cobre metal y ácido (método de Gatterman) o sales de cobre (I).⁶⁶⁶ Este proceso es altamente dependiente de la naturaleza de los grupos arilo. Así, cuando los anillos aromáticos poseen grupos atractores de electrones, el producto principal es el biarilo, mientras que con grupos dadores se obtienen mayoritariamente los azocompuestos deseados.⁶⁶⁷ La relación de biarilo frente a azocompuesto se incrementa al incrementar la concentración de la sal de diazonio y del ión cúprico y con el descenso de la concentración del ión cuproso.

⁶⁶⁵ M. Barth, S. Tasadaque, A. Shah, J. Rademann, *Tetrahedron*, **2004**, 60(39), 8703-8709.

⁶⁶⁶ a) B. M. Bogoslovskii, *Zh. Obshch. Khim.* **1946**, 16, 193-198; b) T. Cohen, R. J. Lewarchik, J. Z. Tarino, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96(25), 7753-7760.

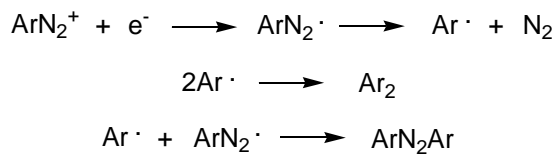
⁶⁶⁷ M. B. Smith, J. March, "*Advanced Organic Chemistry*", Ed. John Wiley & Sons, 2001, p.937.



Esquema 150

Mecanismo de la reacción.

El mecanismo de esta dimerización probablemente involucra radicales libres, que se forman por transferencia de un electrón a la sal de diazonio, el radical diazonio que se genera evoluciona con desprendimiento de nitrógeno originando un radical arilo que puede acoplarse consigo mismo dando el biarilo o con el radical diazonio para dar lugar al azocompuesto.

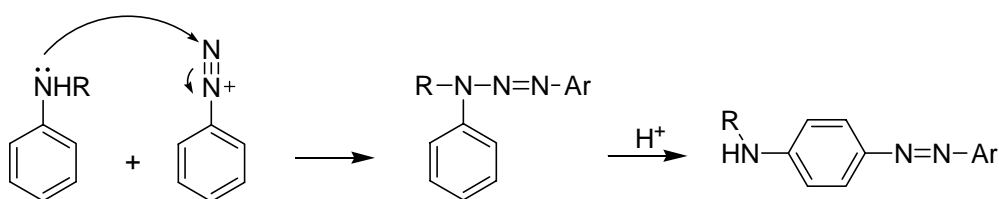


Esquema 151

3.3.8- Transposición de ariltriazenos

La transposición de ariltriazenos es otro método que permite obtener azocompuestos. La diazotación de las anilinas precursoras en presencia de aminas aromáticas *N*-sustituidas conduce a los

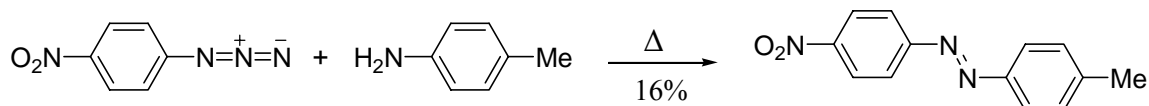
triazenos intermedios, que por tratamiento en medio ácido, sufren una transposición del grupo azo generalmente a la posición *para*.⁶⁶⁸



Esquema 152

3.3.9- Termólisis de azidas

La calefacción de azidas aromáticas en presencia de anilinas, conduce a la formación de azocompuestos no simétricos,⁶⁶⁹ aunque con bajos rendimientos.



Esquema 153

La reacción es más favorable cuando los efectos electrónicos de los sustituyentes de los dos anillos son opuestos entre sí, como en el ejemplo recogido en el Esquema 39. La naturaleza del sustituyente sobre la azida es más importante que el sustituyente sobre la anilina.

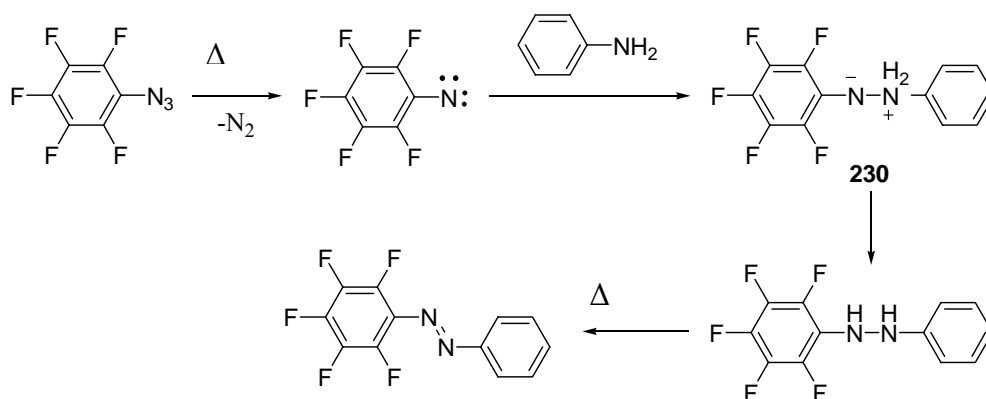
El mecanismo del primer paso en esta reacción no está claro, pero estudios cinéticos indican que existe un intermedio de tipo nitreno,⁶⁷⁰ que se puede formar por eliminación de N₂ a partir de la azida. El nitreno electrófilo reacciona con la anilina para dar lugar a la especie **230**, que origina

⁶⁶⁸ H. J. Shine, *Aromatic Rearrangements*. Elsevier:New York, **1967**, p.212.

⁶⁶⁹ E. F. V. Scriven, H. Suschitzky, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*(2), 103-106.

⁶⁷⁰ a) E. F. V. Scriven, H. Suschitzky, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*(2), 99-102; b) E. Leyva, M. S. Platz, G. Persy, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*(13), 3783-3790; c) M. M. Abu-Omar, C. E. Shields, N. Y. Edwards, R. A. Eikey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(38), 6203-6207.

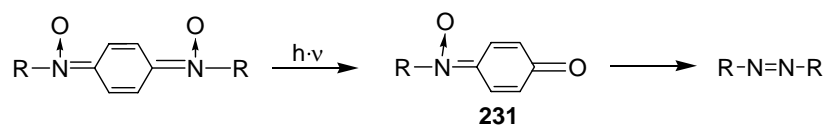
la diarilhidracina por prototropía. Huisgen,⁶⁷¹ aportó en 1969, evidencias sobre la existencia de un intermedio de naturaleza hidrazo que se deshidrogena posteriormente para dar lugar al azocompuesto.



Esquema 154

3.3.10- Descomposición de *N,N'*-dióxidos de *p*-benzoquinondiiminas

Las *p*-benzoquinondiiminas *N,N'*-dióxidos-*N,N'*-dialquil o diarilsustituidas son muy sensibles a la luz y se descomponen rápida y cuantitativamente generando *N*-óxidos **231** que se descomponen a su vez a *p*-benzoquinona y azocompuestos.⁶⁷² La formación de estos últimos depende de los sustituyentes existentes sobre los átomos de nitrógeno, siendo más favorable cuando poseen un sustituyente de tipo aromático.⁶⁷³ Aunque este método permite acceder a los azocompuestos aromáticos, carece de interés preparativo.



Esquema 155

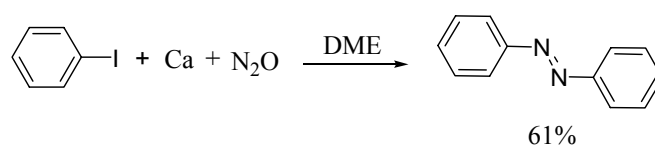
⁶⁷¹ R. Huisgen, K. Von Fraunberg, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10(30), 2595-2598.

⁶⁷² M. Ballester, J. Riera, J. Castañer, A. Bandrés, S. Olivilla, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21(42), 4119-4122.

⁶⁷³ C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79(18), 5014-5019.

3.3.11- Reacción de arilcalcio derivados con óxido nitroso

La reacción entre el yodobenceno, calcio y N_2O en dimetoxietano produce el azobenceno con 61% de rendimiento.⁶⁷⁴



Esquema 156

También se ha descrito la reacción de compuestos organolíticos con óxido nitroso para dar azobencenos.⁶⁷⁵ En este caso, los rendimientos son muy bajos (7-16%).

Los ioduros de fenilcalcio se generan a partir de iodobenceno o iodobencenos sustituidos y calcio elemental a reflujo en disolventes de tipo éter.

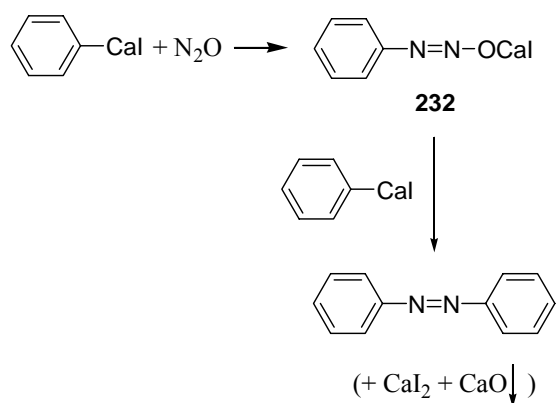
El proceso por el cual se forman los enlaces C-N en esta reacción no está bien establecido. El diazotato **232** formado directamente en la reacción entre el ioduro de fenilcalcio y N_2O , podría ser el intermedio clave en el mecanismo. Un posterior ataque de otra molécula de ioduro de fenilcalcio generaría el segundo enlace C-N (ruta A).⁶⁷⁶ Los haluros de alquil y arilcalcio son propensos a sufrir desproporción por el equilibrio de Schlenk.

⁶⁷⁴ M. L. Hays, T. P. Hanusa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(14), 2435-2436.

⁶⁷⁵ F. M. Beringer, J. A. Farr, S. Sands, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75(16), 3984-3987.

⁶⁷⁶ R. Meier, K. Rappold, *Angew. Chem.* **1953**, 65(22), 560-561.

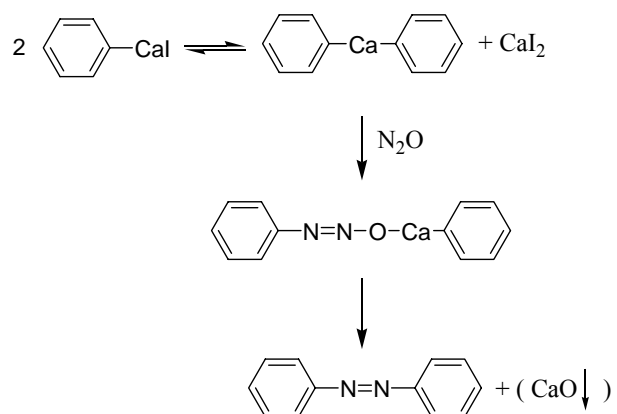
Ruta A



Esquema 157

Sin embargo, una alternativa razonable podría involucrar especies de difenilcalcio (C_6H_5)₂Ca, inserción de N_2O a un enlace calcio-fenilo seguido por una migración de fenilo intramolecular que daría lugar al azobenceno (ruta B).

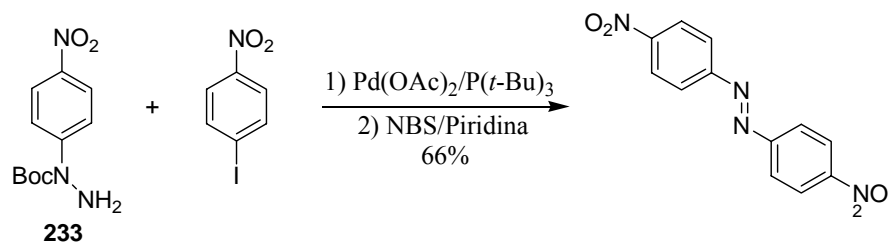
Ruta B



Esquema 158

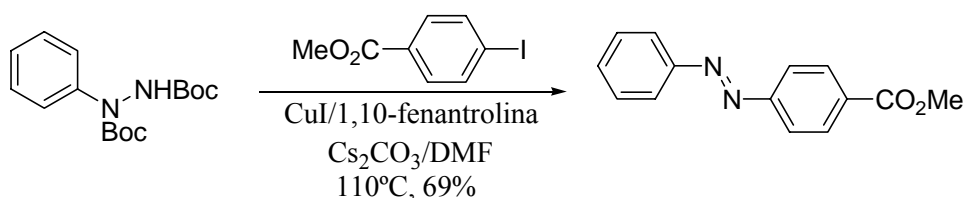
3.3.12- Acoplamiento de arilhidracinas catalizado por paladio.

En el año 2003, apareció descrito en la bibliografía un nuevo método de síntesis de azocompuestos que implica la reacción de acoplamiento de *N*-Boc arilhidracinas **233** con haluros de arilo catalizada por Pd. Las mezclas resultantes fueron directamente oxidadas con NBS/piridina en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente para dar lugar a los azobencenos con unos rendimientos entre 35 y 84%.⁶⁷⁷



Esquema 159

Posteriormente, los mismos autores describieron un acoplamiento catalizado por Cu(I) de *N,N'*-bis-Boc arilhidracinas con haluros de arilo para dar lugar a las *N,N'*-bis-Boc diarilhidracinas, las cuales son oxidadas a los azobencenos en presencia de Cu(I) y una base. Una prolongada calefacción de la reacción inicial de acoplamiento da lugar directamente al azocompuesto en un sólo paso de reacción (43-69% de rendimiento).⁶⁷⁸ Estos autores han publicado recientemente la síntesis de azobencenofanos aplicando este mismo procedimiento.⁶⁷⁹



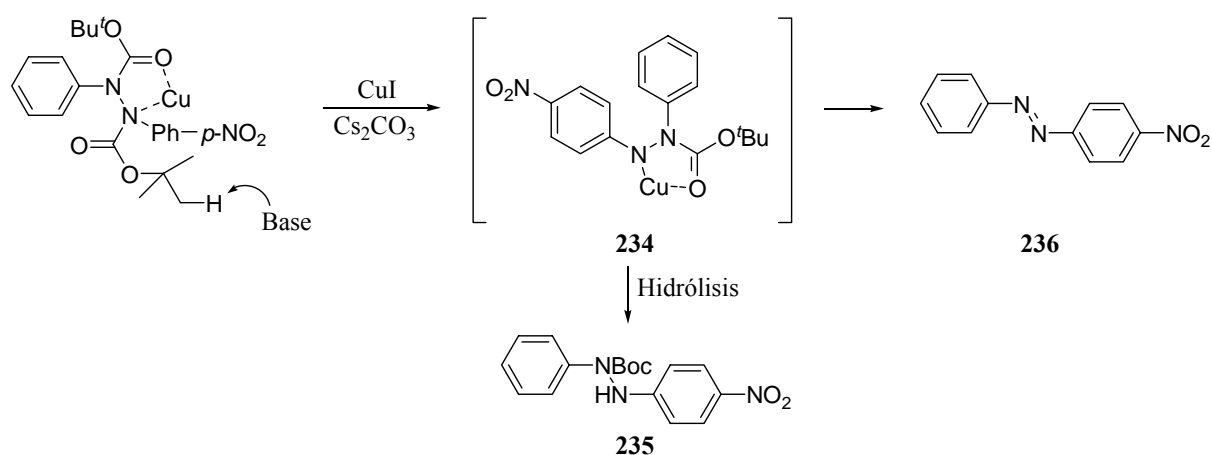
⁶⁷⁷ Y.-K. Lim, K.-S. Lee, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2003**, 5(7), 979-982.

⁶⁷⁸ K.-Y. Kim, J.-T. Shin, K.-S. Lee, C. G. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(1), 117-120.

⁶⁷⁹ H. M. Kang, H. Y. Kim, J. W. Jung, C. G. Cho, *J. Org. Chem.* **2007**, 72(2), 679-682.

Esquema 160

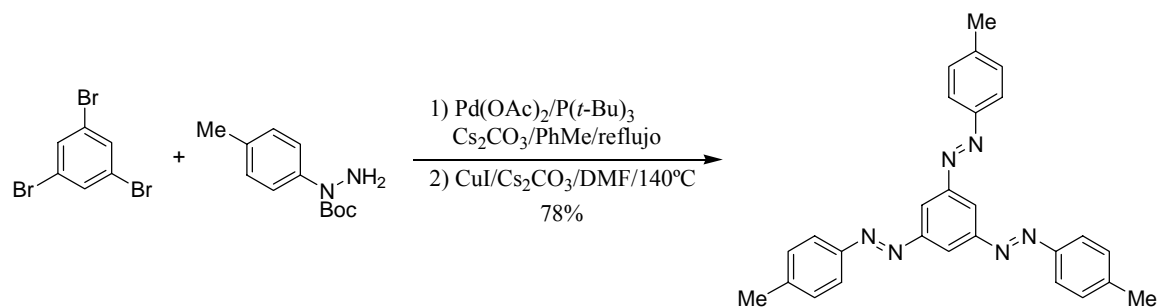
El mecanismo de esta reacción no está todavía totalmente determinado. La etapa de oxidación podría proceder a través de la eliminación del grupo Boc. Por cromatografía en placa fina, se observó que toda la diaril hidracina *N*-Boc inicialmente formada, evoluciona hacia un producto más polar cuya estructura podría corresponder a **234** ya que se aísla la diaril hidracina mono-Boc protegida **235** en la hidrólisis de la reacción, antes de la transformación al azocompuesto menos polar **236**.



Esquema 161

También se ha logrado llevar a cabo la síntesis de 1,3,5-tris-azobencenos a partir de 1,3,5-trihalobencenos por acoplamiento catalizado por Pd de *N*-Boc arilhidrazinas y posterior oxidación con Cu(I). La oxidación de las tris-arilhidrazidas inicialmente formadas produce el azobenceno como una mezcla de los cuatro posibles isómeros *E/Z* de los 1,3,5-tris-azobencenos.⁶⁸⁰

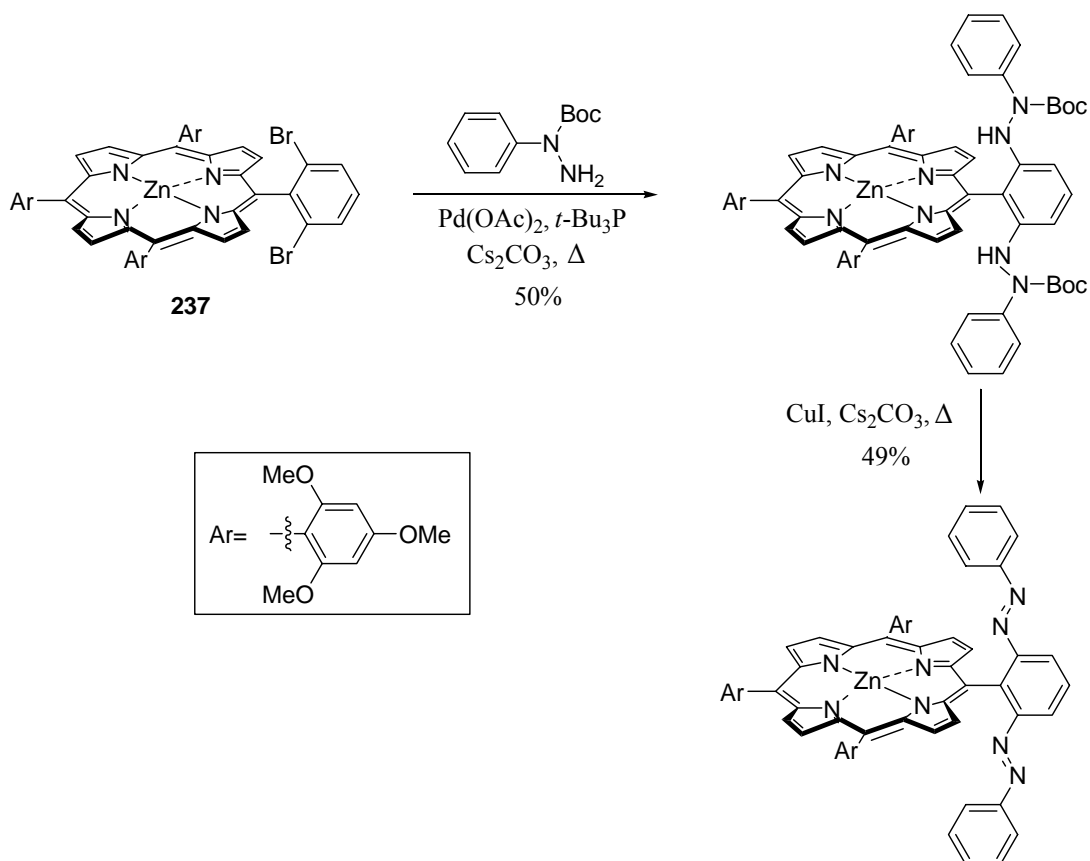
⁶⁸⁰ Y-K Lim, S. Choi, K. B. Park, C-G. Cho, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(7), 2603-2606.



Esquema 162

Un ejemplo reciente, descrito por Hecht,⁶⁸¹ permite la incorporación de unidades de azobenceno en esqueletos de tetrafenilporfirinas aplicando este método. Así, la tetrafenilporfirina **237** que posee un fragmento de 1,3-dibromobenceno, se acopla con fenilhidracina *N*-Boc monoprotendida en presencia de un catalizador de Pd y una base para dar lugar al sistema que posee dos fragmentos de *N*-Boc-diarilhidracina cuyo tratamiento con Cu(I) conduce a la síntesis de los azocompuestos. El compuesto final presenta una geometría en la que los azobencenos se sitúan por encima y por debajo del plano del macrociclo.

⁶⁸¹ M. V. Peters, R. Goodard, S. Hecht, *J. Org. Chem.* **2006**, 71(20), 7846-7849.

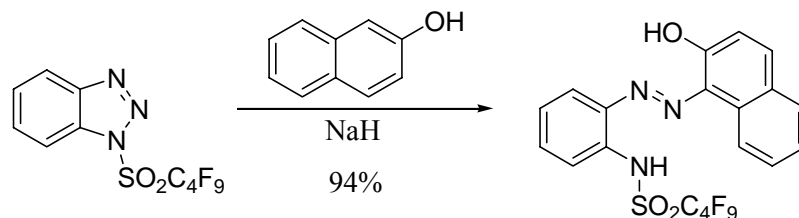


Esquema 163

3.3.13- Apertura de benzotriazoles

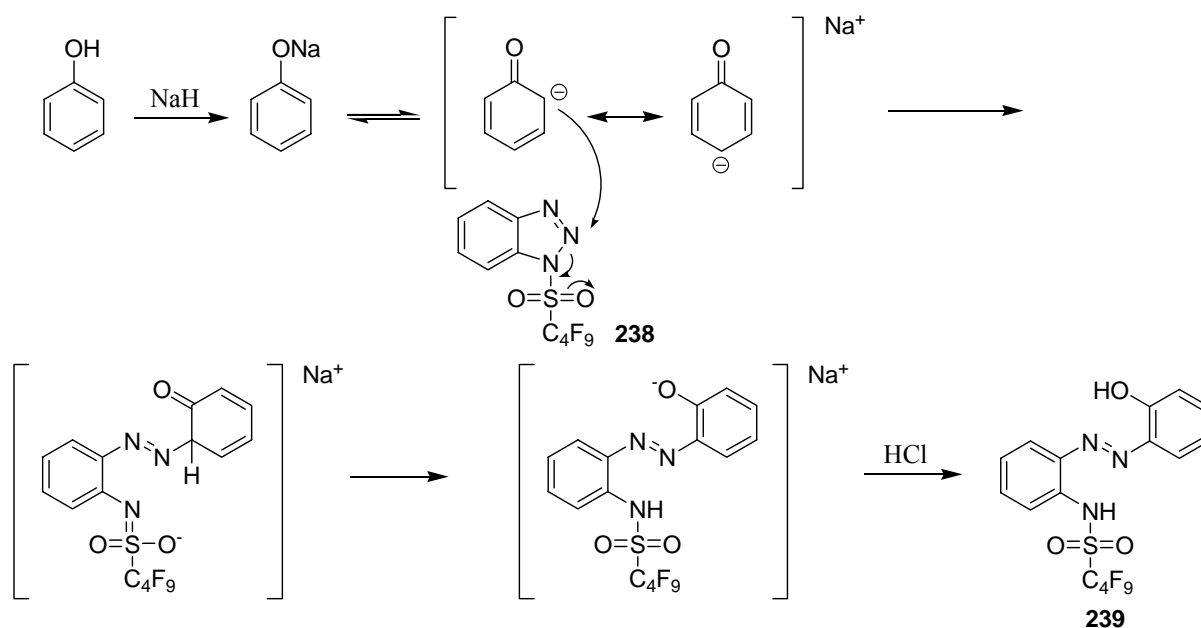
T. Ziegler y L. R. Subramanian han descrito una aproximación directa a azobencenos *orto* hidroxilados a partir de benzotriazoles por reacción con fenoles.⁶⁸² Debido a la presencia del grupo nonafluorobutanossulfonilo, que es fuertemente atractor de electrones, se produce la apertura del anillo heterocíclico fácilmente formándose el azocompuesto después de una hidrólisis ácida, con rendimientos entre 47-94%.

⁶⁸² X. Álvarez Micó, T. Ziegler, L. R. Subramanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43(11), 1400-1403.



Esquema 164

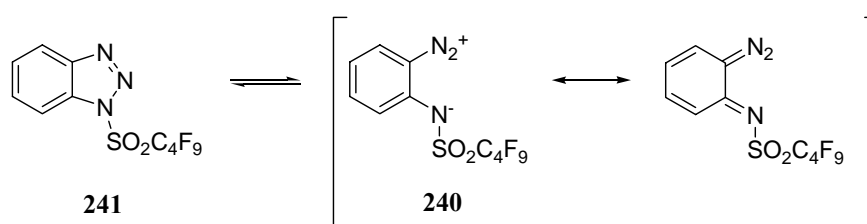
El mecanismo de la reacción que conduce a la formación del azobenceno se describe en el Esquema 53. Así, el anión fenóxido, formado por la reacción del fenol con hidruro sódico ataca a la posición *N*-2 del 1-perfluorobutilsulfonyl benzotriazol **238**, produciendo la apertura del anillo de triazol y la formación del azocompuesto **239**.



Esquema 165

Otro posible mecanismo para esta reacción involucra un intermedio diazonio libre **240** que existiría en equilibrio con el benzotriazol **241**. La existencia de especies de diazonio libres en equilibrio con el anillo 1,2,3-triazol sustituido con el grupo sulfonilo sobre el N-1. Este equilibrio ha

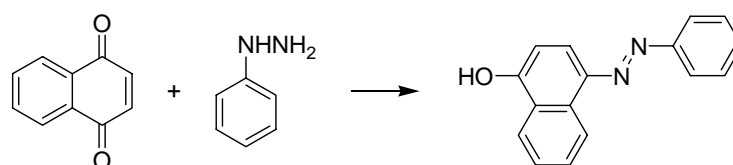
sido confirmado por estudios espectroscópicos de RMN.⁶⁸³ La estabilidad de estas especies **240** está incrementada por la deslocalización de la carga en el anillo aromático.



Esquema 166

3.3.14- Reacción de quinonas con arilhidracinas

En 1884, se describió por primera vez la reacción de una quinona con una fenilhidracina en medio ácido, para dar lugar a un azobenceno.⁶⁸⁴



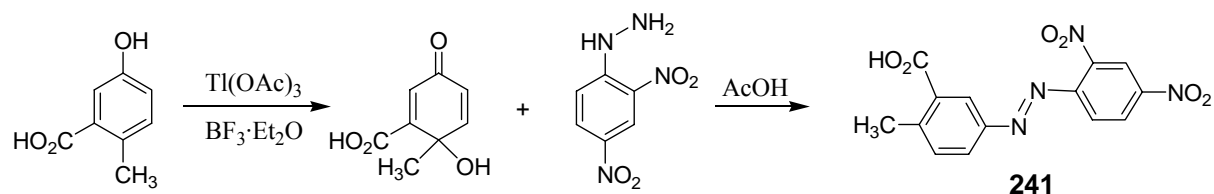
Esquema 167

Hecker y Lattrell en 1963,⁶⁸⁵ describieron la oxidación de alquil fenoles con triacetato de talio a ciclohexadienonas 4-hidroxi-4-alkilsubstituidas cuyo tratamiento con 2,4-dinitrofenilhidracina en ácido acético o H₂SO₄, origina los azocompuestos **241** indicados en el Esquema 56.

⁶⁸³ a) G. Himbert, M. Regitz, *Chem. Ber.* **1972**, 105(9), 2963-2974; b) G. Himbert, M. Regitz, *Chem. Ber.* **1972**, 105(9), 2975-2984; c) G. Himbert, M. Regitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, (9), 1505-1529.

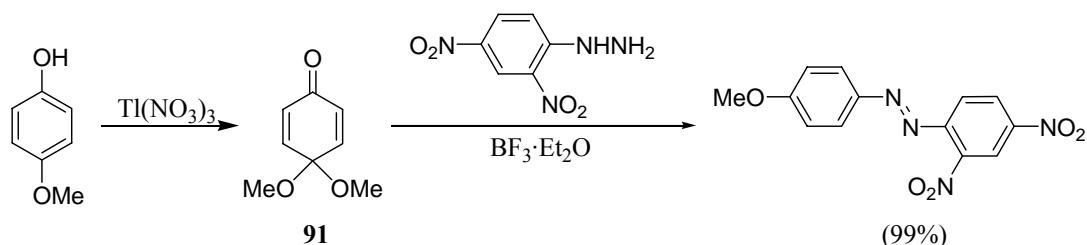
⁶⁸⁴ a) T. Zincke, H. Bindewald, *Chem. Ber.* **1884**, 17(2), 3026-3033. Otros ejemplos: b) L. I. Smith, W. B. Irwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63(4), 1036-1043; c) *J. Indian Chem. Soc.* **1961**, 38 (7), 395-399 y referencias allí citadas.

⁶⁸⁵ E. Hecker, R. Lattrell, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 662, 48-66.



Esquema 168

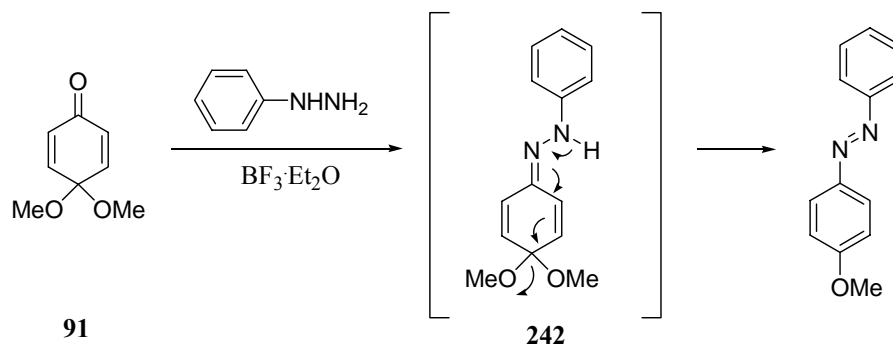
Taylor en 1978,⁶⁸⁶ describió un método análogo para la sustitución de un OH fenólico por un grupo N=NAr por reacción del 4-metoxifenol con nitrato de talio y posterior adición de una arilhidracina. La reacción transcurre a través de la formación previa del monoacetal de la *p*-benzoquinona **91** y posterior adición de la hidracina sobre el grupo carbonilo en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.



Esquema 169

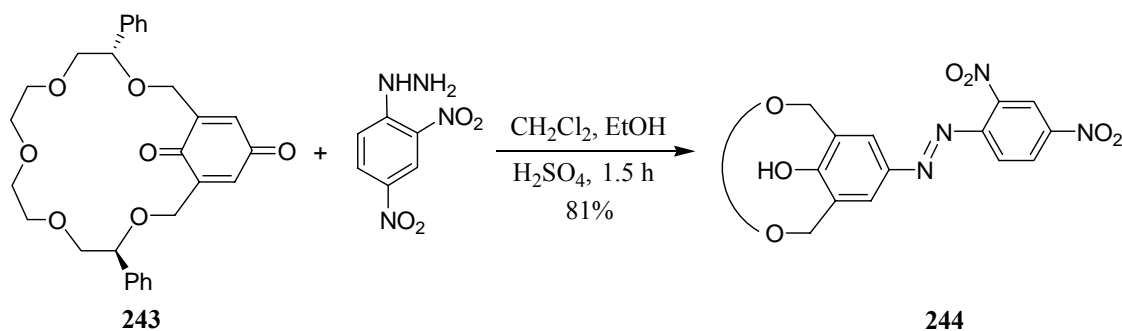
El mecanismo propuesto para esta transformación supone la reacción del monoacetal **91** con la hidracina para dar lugar a una hidrazona **242** que posee un hidrogeno ácido en posición α al grupo C=N, que se pierde en un proceso de aromatización espontáneo, en el que se elimina MeOH.

⁶⁸⁶ E. C. Taylor, G. E. Jagdmann, Jr., A. McKillop, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(22), 4385-4387.



Esquema 170

También se encuentra descrita en la bibliografía la reacción de arilhidracinas con el fragmento de *p*-benzoquinona del éter corona **243** para dar lugar en presencia de H₂SO₄ al éter corona azofenólico **244** con un 81% de rendimiento (Esquema 45).⁶⁸⁷



Esquema 171

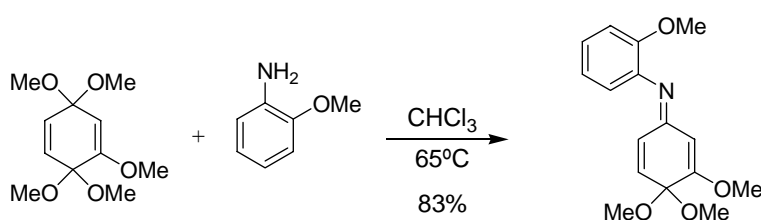
⁶⁸⁷ a) T. Kaneda, Y. Ishizaki, S. Misumi, Y. Kai, G. Hirao, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(9), 2970-2972; b) K. Naemura, K. Ueno, S. Takeuchi, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115(18), 8475-8476; c) K. Naemura, S. Takeuchi, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, (3), 213-219; d) K. Naemura, S. Takeuchi, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, M. Asada, K. Ueno, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, (11), 1429-1435; e) K. Naemura, T. Wanebe, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(6), 873-882; f) K. Naemura, T. Wanebe, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(15), 2585-2595; g) A. Shigehisa, K. Goto, T. Kawashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78(1), 169-179; h) K. Hirose, P. Aksharanandana, M. Suzuki, K. Wada, K. Naemura, Y. Tobe, *Heterocycles*, **2005**, 66, 405-431.

3.4.- SÍNTESIS DE AZOCOMPUESTOS A PARTIR DE DERIVADOS DE QUINONA: RESULTADOS

3.4.1.- Reacciones con 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadieno.

Como se indicó en el capítulo anterior, la síntesis de azocompuestos a partir de monoacetales de benzoquinona había sido descrita por Taylor y McKillop en 1978,⁶⁸⁸ por tratamiento con arilhidracinas en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Otro antecedente inmediato del trabajo que se ha llevado a cabo en esta memoria corresponde a la síntesis de monoacetales de *p*-benzoquinonimina que se había logrado por simple tratamiento de monoacetales de *p*-benzoquinona con aminas aromáticas sin necesidad de adicionar ningún catalizador.⁶⁸⁹ Las pruebas sugieren que la reacción está catalizada por un catión radical ácido formado *in situ* por oxidación de un electrón de la anilina sustituida.⁶⁹⁰ El uso de $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ y AgBF_4 catalizan la reacción. Además el uso de anilinas sustituidas con grupos atractores de electrones acelera la reacción, lo que también apoya el mecanismo del catión radical, ya que la mayor acidez de las anilinas sustituidas con grupos atractores de electrones está de acuerdo con la mayor reactividad de estos compuestos menos nucleofílicos.⁶⁹¹



Esquema 172

⁶⁸⁸ E. C. Taylor, G. E. Jagdmann, Jr., A. McKillop, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(22), 4385-4387.

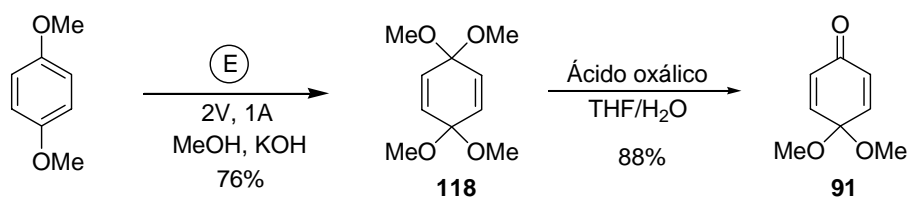
⁶⁸⁹ M. C. Carreño, J. M. Cuerva, M. Ribagorda, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38(10), 1449-1452.

⁶⁹⁰ a) M. Schmittel, A. Burghart, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2658; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36(23), 2550-2589; b) E. A. Fitzgerald, P. Wuelfing, H. H. Richtol, *J. Phys. Chem.* **1971**, 75(18), 2737-2741.

⁶⁹¹ X. M. Zhang, F. G. Bordwell, J. E. Bares, J. P. Cheng, B. C. Petrie, *J. Org. Chem.* **1993**, 58(11), 3051-3059.

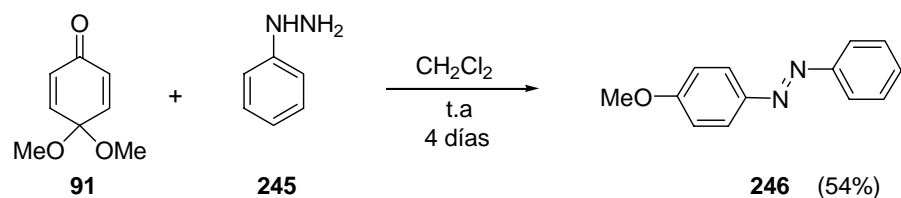
Teniendo en cuenta estos antecedentes se decidió investigar el comportamiento del monoacetal dimetílico de la *p*-benzoquinona **91**,⁶⁹² frente a arilhidracinas.

Este compuesto se sintetizó a partir del bisacetal dimetílico de la *p*-benzoquinona **118** empleando la metodología ya descrita.⁶⁹³ Se llevó a cabo la oxidación anódica del 1,4-dimetoxibenceno en una única celda electrolítica, con una fuente de corriente continua de 2V y 1A, empleando un ánodo de platino y un cátodo de cobre, KOH como electrolito y MeOH como disolvente. Así, el 1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **25** se obtiene puro con un 76% de rendimiento. En presencia de ácido oxálico en una mezcla de acetona y agua, se produce la hidrólisis de uno de los acetales obteniéndose la 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadienona **91** con un 88% de rendimiento.



Esquema 173

La reacción del monoacetal dimetílico de la *p*-benzoquinona **91** con la fenilhidracina **245** en CH_2Cl_2 condujo a la formación exclusiva del azocompuesto **246**. Esta reacción tiene lugar a través del ataque de la hidracina sobre el grupo carbonilo de **91**, aislándose el azocompuesto *p*-metoxisustituido **245** con un rendimiento del 54%.

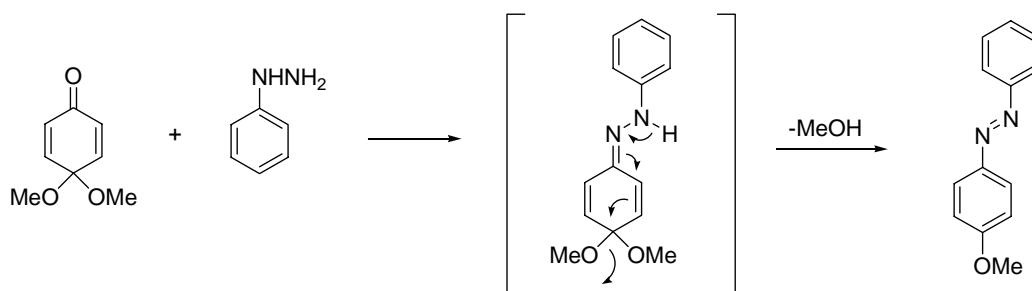


Esquema 174

⁶⁹² D. R. Henton, K. Anderson, M. J. Manning, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(17), 3422-3433.

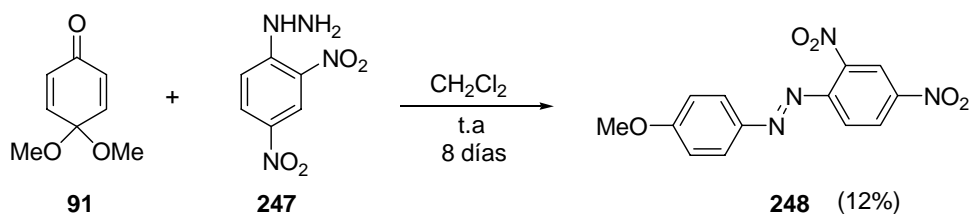
⁶⁹³ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. M. Mata, A. Urbano, *Tetrahedron*, **1991**, 47(4-5), 605-614.

Taylor y Mckillop proponen un mecanismo que transcurre a través de la formación de un hidrazona, que evoluciona por pérdida de MeOH hacia la formación del azocompuesto.



Esquema 175

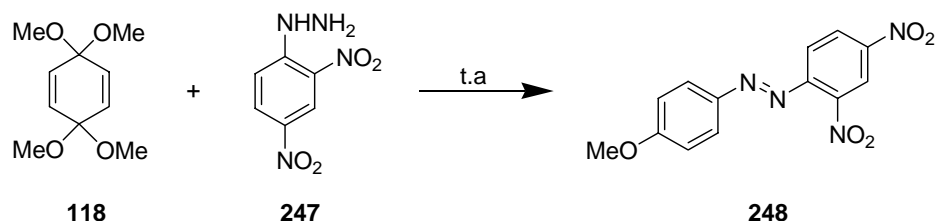
También se hizo reaccionar el monoacetal **91** con la 2,4-dinitrofenilhidracina **247**, obteniéndose en este caso, el azocompuesto **248** con un rendimiento de sólo un 12%.



Esquema 176

Teniendo en cuenta los rendimientos, estas reacciones carecían de interés preparativo, por lo que decidimos ensayar el comportamiento del bisacetal dimetílico de la *p*-benzoquinona **118** en un proceso análogo con arilhidracinas diferentemente sustituidas.

Este estudio, que se inició con la 2,4-dinitrofenilhidracina **247**, dio lugar a los resultados que se resumen en la Tabla 1. El producto de reacción obtenido a partir del 1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **118** y la 2,4-dinitrofenilhidracina **247** en distintos disolventes se pudo identificar sin lugar a dudas como el 4'-metoxi-2,4-dinitroazobenceno **248**.



Entrada	Disolvente	Tiempo	Rendimiento (%)
1	CHCl ₃	1 d	64
2	CH ₂ Cl ₂	1 d	83
3	MeCN	5 min	99
4	H ₂ O/MeCN	22 h	82
5	-	10 min	44:56 (monoacetal 91) ^a

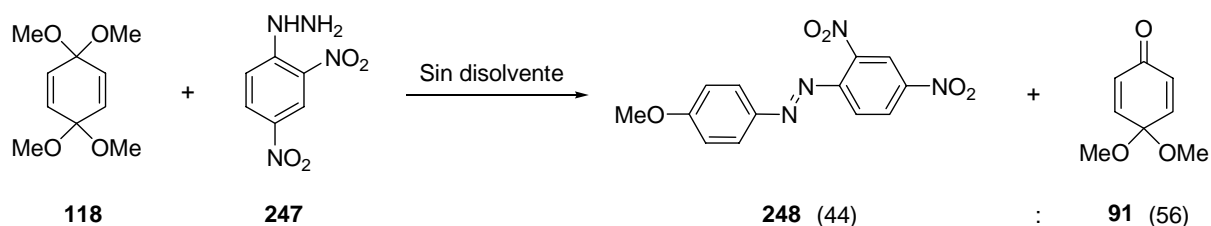
^a Proporción del crudo de reacción medida por ¹H-RMN

Tabla 3

En todos los casos la reacción se llevó a cabo adicionando la hidracina sobre una disolución del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** en el disolvente indicado, a temperatura ambiente. Como se observa en la tabla 3.2.1, los tiempos y rendimientos de la reacción son altamente dependientes del disolvente empleado. Así, tanto con CHCl₃ como CH₂Cl₂ tras 24 h de reacción se obtiene el 4'-metoxi-2,4-dinitroazobenceno **248**, aislado, tras cromatografía en columna, con un rendimiento del 64 y 83%, respectivamente (Tabla 3.2.1, entradas 1 y 2). El uso de disolventes más polares como CH₃CN, (Tabla 3.2.1, entrada 3) mejoró espectacularmente los resultados, obteniéndose **248** cuantitativamente después de 5 minutos. En este disolvente, **248** precipita lo que facilita enormemente su aislamiento.

La reacción entre **118** y **247** en medio acuoso no es factible debido a la insolubilidad de **247**. La adición de **247** disuelto en MeCN sobre **118** disuelto en H₂O, condujo tras 22 h al compuesto **248** con un 82% de rendimiento (Tabla 3.2.1, entrada 4).

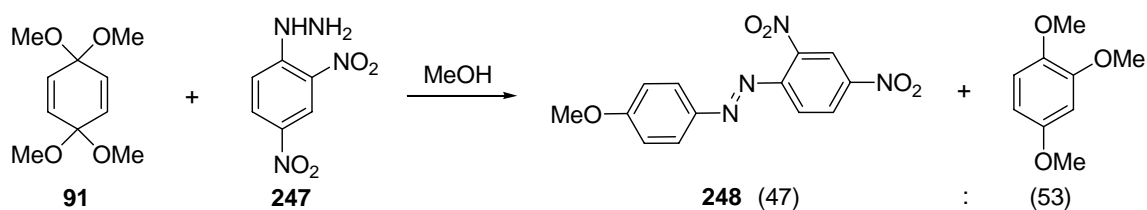
También se llevó a cabo la reacción de **118** con **247** sin emplear disolvente,⁶⁹⁴ mezclando y machacando ambos reactivos en un mortero. Así se obtuvo, al cabo de 10 minutos, una mezcla 44:56 de **248** y monoacetal de la *p*-benzoquinona **91** (Tabla 3.2.1, entrada 5).



Esquema 177

Este resultado parece indicar que la formación del azocompuesto en ausencia de disolvente es más lenta que la transformación del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** en el correspondiente monoacetal **91**.

Cuando se empleó MeOH como disolvente, la reacción dió lugar a una mezcla 47:53 de **248** y 1,2,4-trimetoxibenceno, resultante de la adición de MeOH sobre uno de los dobles enlaces del bisacetal de la *p*-benzoquinona **25**, a través de una reacción de tipo S_N2'.



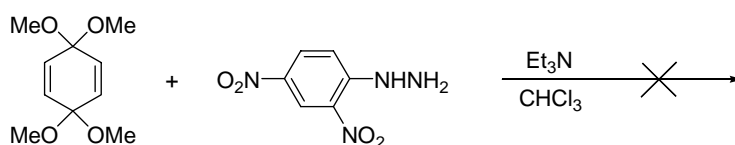
Esquema 178

El análisis de estos resultados así como de los recogidos en la Tabla 3.2.1 permite afirmar que la síntesis de azocompuestos que poseen sustituyentes dadores de electrones (OMe) en un anillo aromático y atractores de electrones (NO₂) en el otro, se puede llevar a cabo de forma enormemente sencilla mezclando el bisacetal dimetilíco de la *p*-benzoquinona **118** con la 2,4-dinitrofenilhidracina **247**. Los mejores rendimientos se obtienen con MeCN, aunque en disolventes clorados (CH₂Cl₂, CHCl₃) la síntesis también se produce.

⁶⁹⁴ K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100(3), 1025-1074.

El mecanismo de esta reacción no es evidente. De acuerdo con lo observado en las reacciones análogas con anilinas,⁶⁹⁵ la formación de un catión radical a partir de la hidracina, que podría actuar como ácido catalizando el proceso, parecía razonable.

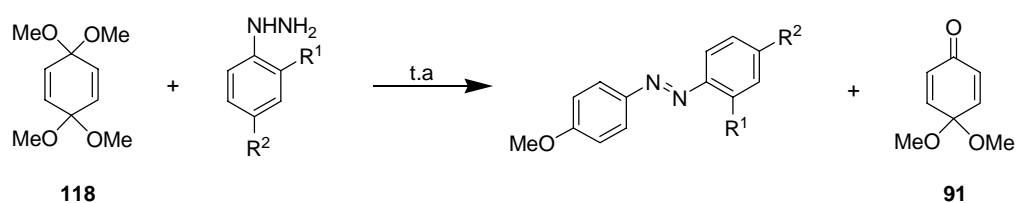
Cuando se hizo reaccionar **118** con **247** en presencia de Et₃N, en ninguno de los experimentos llevados a cabo (con 0.5 equiv y 1.5 equiv de Et₃N) se observó la formación de 4'-metoxi-2,4-dinitroazobenceno **248**. Puesto que una base es capaz de inhibir completamente la reacción, se puede suponer que en el transcurso de la reacción se requiere la presencia de una especie ácida que se debe generar "in situ" y que es la responsable de la catálisis del proceso.



Esquema 179

Con el fin de evaluar la generalidad del método para la síntesis de otros azocompuestos diferentemente sustituidos, se extendió el estudio a otras hidracinas *orto* y *para* sustituidas. En la Tabla 3.2.2 se recogen los resultados obtenidos con las hidracinas que poseen sustituyentes atractores de electrones en el anillo.

⁶⁹⁵ M. Schmittel, A. Burghart, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36(23), 2550-2589.



Entrada	Hidracina	Nº Equiv	Disolvente	Tiempo	Azo:91 (Rdto%)
1		1	CHCl ₃	8 h	68 : -
2		1	MeCN	19 h	71 : -
3		1	CHCl ₃	8 h	86 : 14 ^a
4		1	MeCN	19 h	90 : 10 ^a
5		3.5	CHCl ₃	5 h	83 : -
6		1.5	CHCl ₃	48 h	15 : -
7		2	CH ₂ Cl ₂	24 h	45 : -
8		3.5	CH ₂ Cl ₂ seco	7 d	63 : -
9		1	CHCl ₃	18 h	69 : -
10		1	CHCl ₃	24 h	86 : 14 ^a

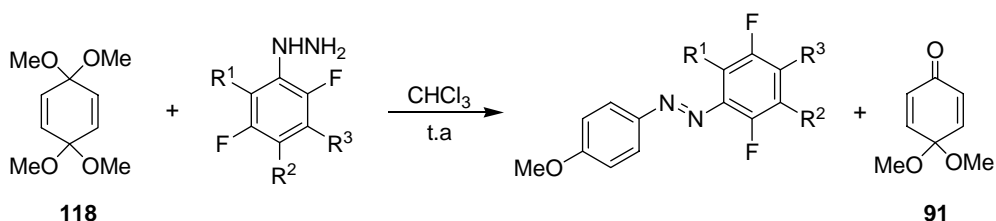
^a Proporción determinada en el crudo de reacción por ¹H-RMN

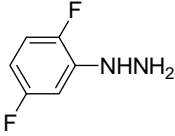
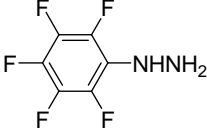
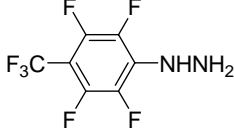
Tabla 4

Los ensayos de reacción de **118** llevados a cabo tanto con la *orto*-nitrofenilhidracina **249** como con el isómero *para*-sustituido **250** no resultaron tan dependientes del disolvente utilizado. Así empleando la *o*-nitrofenilhidracina **249** en CHCl₃ se obtuvo el correspondiente azocompuesto **255** con un 68% de rendimiento aislado (Tabla 2, entrada 1). Una ligera mejora en el rendimiento se observó empleando CH₃CN como disolvente (Tabla 2, entrada 2). En el caso de la *p*-nitrofenilhidracina **250**, se detectó, junto con el azocompuesto **256**, el monoacetal de la *p*-benzoquinona **91** en una proporción 86:14 empleando CHCl₃ y 90:10 cuando el disolvente fue MeCN.

Las arilhidracinas bromo sustituidas son comercialmente asequibles en forma de clorhidratos. El tratamiento previo de estas sales con Et₃N en CH₂Cl₂ permitió liberar la *orto*-**251** y la *para*-bromo fenilhidracina **252** de sus clorhidratos. La reacción de **251** y **252** con el bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** condujo a los azocompuestos 4'-metoxi-2-bromoazobenceno **257** y 4'-metoxi-4-bromoazobenceno **258** (Tabla 3.2.2, entradas 5-8) con rendimientos que varían con el disolvente utilizado. En presencia de un exceso de *o*-bromofenilhidracina **251** en CHCl₃ se obtuvo tras 5 h de reacción el azocompuesto **257** con un 83% de rendimiento (Tabla 2, entrada 5). En el caso de la *p*-bromofenilhidracina **252**, se observó un rendimiento muy bajo empleando como disolvente CHCl₃ (Tabla 3.2.2, entrada 6). Sin embargo cuando se utilizó CH₂Cl₂ y el mismo disolvente seco, el rendimiento de la reacción mejoró, obteniéndose en este último caso, también con un exceso de hidracina, un 63% de **258**. El aumento del número de equivalentes de *p*-bromofenilhidracina **252** necesario para tener un rendimiento aceptable puede deberse a su baja estabilidad ya que se descompone con el tiempo. Cuando la arilhidracina utilizada posee un grupo CF₃ en posición *orto* **253** se obtuvo el 4'-metoxi-3-trifluorometilazobenceno **259** con un 69% de rendimiento aislado en CHCl₃ (Tabla 2, entrada 9). De forma análoga al caso de las bromofenilhidracinas, la existencia del sustituyente CF₃ en la posición *para* de la hidracina condujo a más bajos rendimientos. Así, la *p*-trifluorometilhidracina **254** condujo a la formación del 4'-metoxi-4-trifluorometilazobenceno **260** junto con el monoacetal de la *p*-benzoquinona **91** en una proporción 86:14. A partir de esta mezcla se pudo aislar tras cromatografía en columna **260** con un 30% de rendimiento.

A continuación se utilizaron otras hidracinas fluoradas tales como la 2,5-difluorofenilhidracina **261**, la 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262** y la 4-trifluorometil-2,3,5,6-tetrafluorofenilhidracina **263** (Tabla 3).



Entrada	Hidracina	Tiempo	Azo:91 (Rdto%)
1	261 	48 h	84 (78) : 16 ^a
2	262 	24 h	(77) :-
3	263 	24 h	(72) :-

^a Proporción determinada en el crudo de reacción por ¹H-RMN

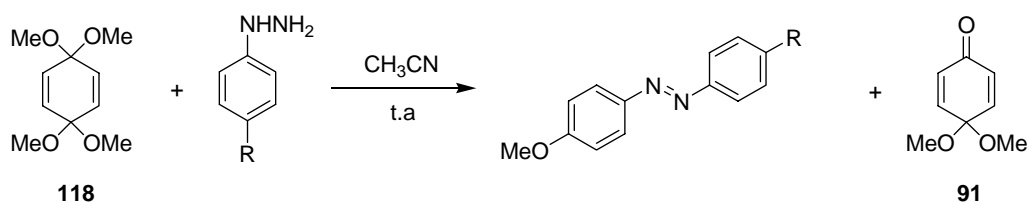
Tabla 5

La reacción entre el bisacetal dimetilico de la *p*-benzoquinona **118** y 2,5-difluorofenilhidracina **261** en CHCl₃, dió lugar a una mezcla 84:16 del 4'-metoxi-2,5-difluoroazobenceno **264** y el monoacetal de la *p*-benzoquinona **91**, de la que se aisló el azocompuesto **264** con un 78% de rendimiento (Tabla 3.2.3, entrada 1).

La reacción del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** con la 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262** en CHCl₃ dió lugar tras 24h de reacción, a una mezcla 96:4 de 4'-metoxi-2,3,4,5,6-pentafluorometilazobenceno **265** y el monoacetal de la *p*-benzoquinona **91**, de la que se pudo aislar **265** con un 77% de rendimiento (Tabla 3.2.3, entrada 2).. En el caso de la reacción de **118** con la 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilfenilhidracina **263** únicamente se detectó el 4'-metoxi-2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilazobenceno **266** aislándose con un 72% de rendimiento (Tabla 3.2.3, entrada 3).

El estudio llevado a cabo permitió establecer un nuevo método general de síntesis de azocompuestos aromáticos *p*-metoxi sustituidos en uno de los arilos y con sustituyentes atractores de electrones en el segundo anillo aromático, por simple reacción del bisacetal dimetilico de la *p*-benzoquinona **118** con arilhidracinas que poseen sustituyentes atractores de electrones en el anillo.

Con el fin de establecer si el procedimiento se podía extender a las hidracinas que poseen sustituyentes dadores de electrones en el anillo aromático, se llevó a cabo el estudio de la reacción del bisacetal dimetilico de la *p*-benzoquinona **118** con hidracinas *p*-metoxi y *p*-metil sustituidas (**267** y **268**, respectivamente). Con fines comparativos se incluyó en este estudio la fenilhidracina **245** sin sustituir. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3.2.4.



Entrada	Hidracina	Tiempo	Azo:91 (Rdto%)
1	245	27 h	(25) : -
2	267	7 d	74 (43) : 26 ^a
3	268	18 d	16 (15) : 84 ^a

^a Proporción determinada en el crudo de reacción por ¹H-RMN

Tabla 6

La primera observación general se refiere a los tiempos de reacción que en todos los casos, fueron superiores a los observados con las hidracinas anteriormente estudiadas que poseen sustituyentes atractores de electrones. Estos datos reflejan que la reactividad observada de **245**, **267** y **268** frente al bisacetal dimetilico de la *p*-benzoquinona **118** disminuye apreciablemente en comparación con las arilhidracinas que presentan sustituyentes atractores de electrones **247-254** y **261-263**. En el caso de la

fenilhidracina **245**, la reacción en CHCl_3 condujo al 4'-metoxiazobenceno **246** con un 25% de rendimiento aislado, después de 27 h de reacción (Tabla 3.2.4, entrada 1). En las reacciones del bisacetal dimetílico de la *p*-benzoquinona **118** con la *p*-metoxifenilhidracina **267** y la *p*-metilfenilhidracina **268**, se obtuvo una mezcla del correspondiente azobenceno y el monoacetal de *p*-benzoquinona **91**. La *p*-metoxifenilhidracina **267**, que se liberó previo tratamiento del correspondiente clorhidrato con Et_3N en CH_2Cl_2 , reaccionó más rápidamente (7 días) que la *p*-metilfenilhidracina **268** (también se liberó del clorhidrato previamente), aislándose el 4,4'-dimetoxiazobenceno **269** con un 43% de rendimiento. El azocompuesto **270** se obtuvo con un 15% de rendimiento, siendo en este caso el monoacetal de la *p*-benzoquinona **91**, el producto mayoritario. Los pobres rendimientos obtenidos deben ser una consecuencia de la lenta evolución de estas hidracinas que determina la descomposición del bisacetal dimetílico de la *p*-benzoquinona **118** al monoacetal **91** antes de que se produzca la reacción para originar el azocompuesto correspondiente.

Por último se ensayaron otras hidracinas como la bencilhidracina y la *N,N'*-dimetilhidracina, para observar si este método de síntesis de azocompuestos se podía ampliar a hidracinas alifáticas.

La bencilhidracina, una vez liberada de su clorhidrato por tratamiento con Et_3N en CH_2Cl_2 , se hizo reaccionar con **118** en CHCl_3 . En ninguno de los ensayos realizados se detectó el azocompuesto correspondiente, observándose en el crudo de reacción la formación del monoacetal de la *p*-benzoquinona **91** y productos de descomposición de la hidracina, incluso en presencia de un exceso de la misma (2 equiv).

De forma similar la reacción con la *N,N'*-dimetilhidracina con **118** no dió lugar al azocompuesto correspondiente. La variación del disolvente (CHCl_3 o EtOH) o el aumento de la temperatura solo condujeron a la recuperación de **118** inalterado o a productos de descomposición.

Un análisis general de todos los resultados presentados hasta este momento pone de manifiesto que la síntesis de los azocompuestos aromáticos se puede conseguir con excelentes rendimientos por reacción entre el bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** y arilhidracinas que posean sustituyentes atractores de electrones.

El comportamiento de estas hidracinas es referible al observado en la reacción de formación de iminas a partir del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** y aminas aromáticas.⁶⁹⁶ También en este caso, las anilinas con sustituyentes atractores de electrones, reaccionaban mucho más rápidamente que las

⁶⁹⁶ M. C. Carreño, J. M. Cuerva, M. Ribagorda, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38(10), 1449-1452.

que poseían sustituyentes dadores, como se indicó en el capítulo de introducción. Esta reacción puede estar catalizada por un catión radical procedente de la amina aromática cuya acidez es más elevada si el sistema posee sustituyentes atractores de electrones.⁶⁹⁷

Un mecanismo análogo en el que un catión radical derivado de la arilhidracina actuase como ácido iniciando la reacción podría darse en el caso de la formación de los azocompuestos. Con el fin de obtener información relativa a esta hipótesis mecanística sobre la formación de los azocompuestos a partir del bisacetal dimetilico de la *p*-benzoquinona **118** y las arilhidracinas, se llevó a cabo un ensayo para la reacción entre **118** y la 2,4-dinitrofenilhidracina **247** en presencia de Et₃N. En estas condiciones el proceso se inhibe completamente, lo que sugiere que en efecto, la reacción debe iniciarse con la formación de una especie que ha de actuar como ácido. Esta especie puede ser el catión radical que se genere a partir de la hidracina.

Asimismo se realizó un ensayo en el que se hizo reaccionar **118** con **247** en presencia de 4-hidroxifenol, el cual es un inhibidor de radicales. En este caso se forma también de modo cuantitativo el compuesto **248**, que precipita en el medio de reacción. Este resultado sugiere que la reacción no transcurre a través de la formación de radicales libres.

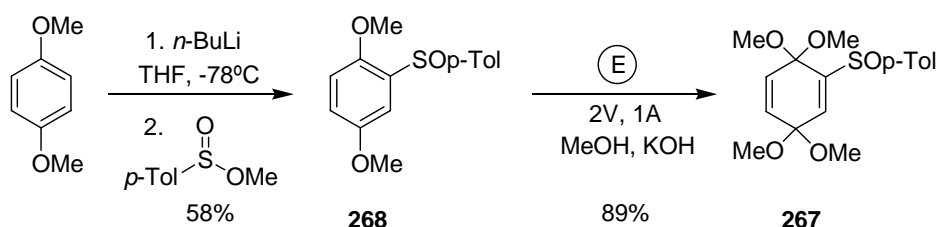
3.4.2.- Síntesis de azocompuestos a partir de bisacetales de *p*-benzoquinona sustituidos

La síntesis de azobencenos con sustituyentes adicionales en el anillo *p*-metoxisustituido, podría abordarse a partir de bisacetales de *p*-benzoquinona con algún otro sustituyente en el fragmento de 1,4-ciclohexadieno. Si la reacción con arilhidracinas se producía de forma regioselectiva, la metodología de síntesis que habíamos descrito podía extenderse a una gran variedad de compuestos. Entre los bisacetales de *p*-benzoquinona sustituidos descritos, el compuesto **267** que soporta un sulfóxido quiral en su estructura, presentaba un interés especial. La reacción con arilhidracinas podría proporcionar azobencenos con un centro estereogénico en forma enantioméricamente pura. Este tipo de azobencenos no se había descrito hasta este momento. Así, el estudio de las reacciones entre distintas arilhidracinas y bisacetales de *p*-benzoquinona sustituidos se inició con el 2-(*p*-tolilsulfinil)-1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **267** en forma racémica.

La síntesis de 2-*p*-tolilsulfinil-1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **267** se llevó a cabo empleando la metodología ya descrita,⁶⁹⁸ basada en el esquema de reacciones que se indica a

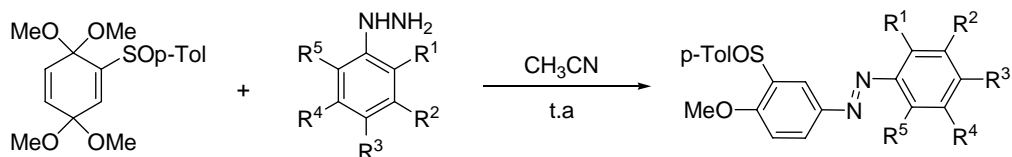
⁶⁹⁷ X. M. Zhang, F. G. Bordwell, J. E. Bares, J. P. Cheng, B. C. Petrie, J. Org. Chem. 1993, 58, 3051.

continuación (Esquema 9). El proceso se inicia con la *orto*-litiación del 1,4-dimetoxibenceno seguida de sulfinilación por tratamiento con *p*-toluensulfinato de mentilo. El 1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **268** pudo aislarse puro por cromatografía en columna con un rendimiento del 58%. La oxidación anódica se realizó siguiendo el procedimiento que se empleó para la síntesis del 3,3,6,6-tetrametoxiciclohexadieno. Así, el compuesto **267** se pudo obtener puro con un 89 % de rendimiento.



Esquema 180

Las condiciones elegidas para llevar a cabo la reacción del bisacetal sulfinil sustituido **267** con las diferentes arilhidracinas fueron las que mejores resultados habían proporcionado en el estudio anteriormente comentado: CH₃CN como disolvente a temperatura ambiente y 1-3.5 equivalentes de arilhidracina. En la Tabla 3.3.1 se resumen los resultados obtenidos en las reacciones con arilhidracinas que poseen sustituyentes atractores de electrones en el anillo aromático.



267

Entrada		Hidracina	Tiempo	Azo (Rdto%)
1	247		27 h	50
2 ^a	247		7 d	77
3 ^a	261		18 d	45
4 ^a	262		18 d	59
5 ^a	263		18 d	98

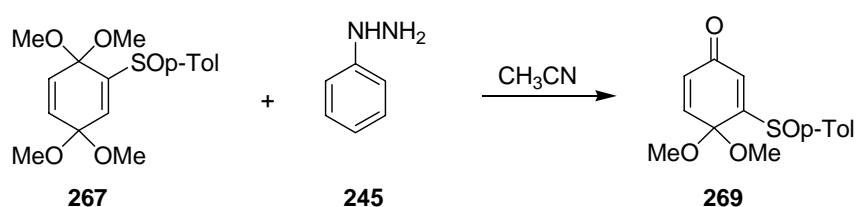
^a Empleo de MeCN seco

Tabla 7

La reacción del (±)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,3,6,6-tetrametoxiciclohexadieno **267** con la 2,4-dinitrofenilhidracina **247** dio lugar, tras 3 días de reacción, a la formación del (±)-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinil-2',4'-dinitroazobenceno **268**, como consecuencia de la reacción de la hidracina sobre el grupo acetal menos impedido (Tabla 5, entrada 1). Como producto secundario se observó la formación del monoacetal de *p*-benzoquinona-3-sulfinilsustituido **269**. El rendimiento del proceso se pudo mejorar cuando la reacción se llevó a cabo en CH₃CN seco, aislándose en este caso, el azocompuesto **268** con un 77% de rendimiento (Tabla 5, entrada 2).

Las arilhidracinas fluorosustituidas **253**, **254** y **261-263** también dieron lugar a un único azocompuesto por reacción con (\pm)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,3,6,6-tetrametoxiciclohexadieno **267** con rendimientos buenos (rendimientos 45-98%, Tabla 5, entradas 3-5). El uso de acetonitrilo seco resultó crítico en estos casos para lograr un buen rendimiento final.

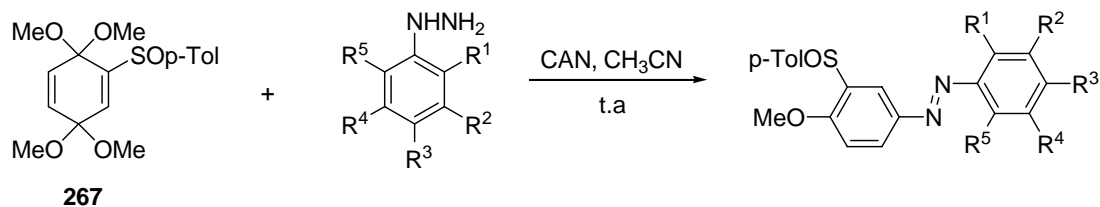
Sin embargo, la reacción de (\pm)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,3,6,6-tetrametoxiciclohexadieno **267** con la fenilhidracina **245** no dió lugar al azobenceno esperado, sino al monoacetal correspondiente **269**, resultante de la hidrólisis parcial de **267**.



Esquema 181

Con el fin de optimizar estos rendimientos y de acuerdo con la hipótesis mecanística propuesta tanto para las reacciones de los bisacetales de *p*-benzoquinona con anilinas⁶⁹⁹ como con arilhidracinas, razonamos que la adición de CAN, un reactivo que promueve la formación de cationes radicales, podría facilitar la reacción. Este razonamiento resultó correcto lográndose una mejora sustancial. Así, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de CAN (0.1-0.3 equiv), se obtuvieron los resultados que se indican en la Tabla 6. La adición de CAN a la mezcla de (\pm)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,3,6,6-tetrametoxiciclohexadieno **267** y 2,4-dinitrofenilhidracina **247**, en CH₃CN seco, dio lugar en tan sólo 30 minutos al (\pm)-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinil-2',4'-dinitroazobenceno **268** (Tabla 6, entrada 1). Otras arilhidracinas como la *o*-trifluorometilfenilhidracina **259**, 2,5-difluorofenilhidracina **261** y 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilfenilhidracina **263**, de forma análoga dieron lugar en presencia de CAN a los azoderivados con mejores rendimientos y tiempos de reacción más cortos (entradas 2-4).

⁶⁹⁹ M. C. Carreño, J. M. Cuerva, M. Ribagorda, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38(10), 1449-1452.



Entrada		Hidracina	Tiempo	Azo (Rdto%)
1	247		30 min	85
2	253		3 h	35
3	261		1 h	98
4	263		2 h	92

Tabla 8

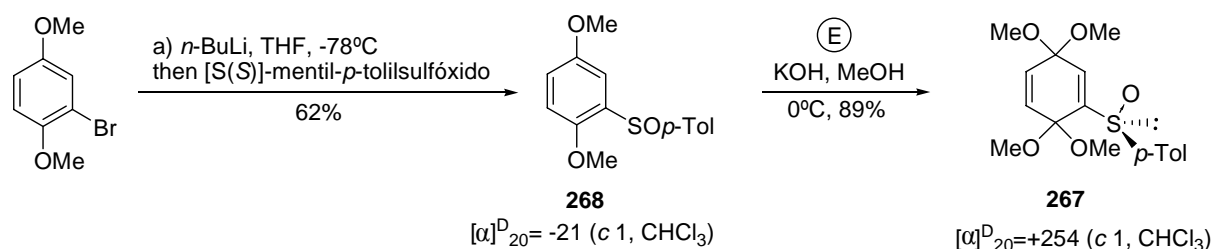
Así se pudo establecer que la síntesis de azobencenos a partir de bisacetales de *p*-benzoquinona y arilhidracinas transcurria con excelentes rendimientos en presencia de CAN y en MeCN seco como disolvente.

A continuación, se llevó a cabo la síntesis de azobencenos con el sulfóxido enantioméricamente puro para poder estudiar posteriormente sus propiedades quirópticas.

El material de partida enantioméricamente puro [S(S)]-2-*p*-tolilsulfinil-1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **267**,⁷⁰⁰ se obtuvo a partir del 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno **272**, aplicando la síntesis

⁷⁰⁰ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. M. Mata, A. Urbano, *Tetrahedron*, **1991**, 47(4-5), 605-614.

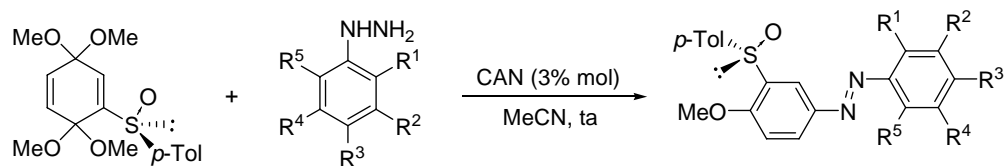
de Andersen. Así, el tratamiento de **272** con *n*-BuLi y S(*S*)-mentil-*p*-tolilsulfóxido⁷⁰¹ condujo a la formación del S(*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-1,4-dimetoxibenceno que se pudo aislar con un 64 % de rendimiento. La oxidación anódica del 2-*p*-tolilsulfinil-1,4-dimetoxibenceno S(*S*)-**268**, se llevó a cabo en una disolución de MeOH, en presencia de KOH, en las mismas condiciones utilizadas para sintetizar el compuesto racémico. El bisacetal **267** se aisló puro con un rendimiento del 89%.



Esquema 182

La reacción de las arilhidracinas **247,251-253** y **261-263** con el S(*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **267**, en presencia de una cantidad catalítica de CAN (3 mol %) dió lugar, regioselectivamente, a los *trans* S(*S*)-3'-*p*-tolilsulfinilazobencenos enantioméricamente puros, con rendimientos de buenos a excelentes.

⁷⁰¹ G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis*, **1987**, (2), 173.



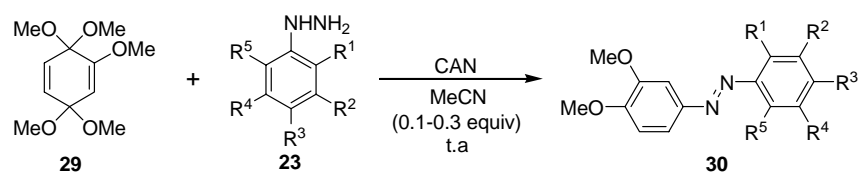
267

$[\alpha]_{20}^D = +254$ (c 1, CHCl_3)

Entrada	Hidracina	$[\alpha]_{20}^D$ (CHCl_3)	Tiempo	Azo (Rdto%)
1		+425	30 min	65%
2		+570	3 h	44%
3		+540	3 h	60%
4		+277	22 h	60%
5		+519	2.5 h	94%
6		+285	2 h	87%
7		+273	2 h	69%

Tabla 9

Este método se utiliza, a continuación, en las reacciones del 1,1,2,4,4-pentametoxi-2,5-ciclohexadieno **271** con diferentes arilhidracinas. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 7.



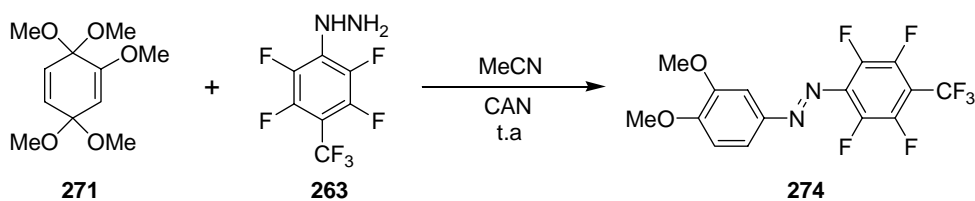
Entrada	Hidracina	Tiempo	30 (Rdto%)
1	245 	1 h	85%
2	247 	1.5 h	99%
3	253 	1.5 h	96%
4	254 	1.5 h	88%
5	261 	1 h	99%
6	262 	5 min	98%
7	263 	5 min	98%
8	267 	1 h	35%

Tabla 10

El tratamiento de una mezcla equimolecular del bisacetal metoxi sustituido **271** y las arilhidracinas con CAN en CH₃CN seco condujo, en todos los casos, a un único azocompuesto resultante del ataque de la hidracina sobre el grupo acetal menos impedido situado sobre C-4 obteniéndose, en la mayoría de los casos, el azocompuesto correspondiente puro.

Los mejores resultados se obtuvieron con arilhidracinas que presentaban grupos atractores de electrones (Tabla 7, entradas 2-7). Los azocompuestos 3',4'-dimetoxi-2,5-difluoroazobenceno **272**, 3',4'-dimetoxi-1,2,3,4,5-pentafluoroazobenceno **273** y 3',4'-dimetoxi-2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-azobenceno **274** precipitan en el medio de reacción lo que facilita enormemente su aislamiento y purificación. La reacción del 1,1,2,4,4-pentametoxi-2,5-ciclohexadieno **271** con la metoxifenilhidracina **267** así como con la fenilhidracina **245**, condujo a la formación de los azocompuestos con un 85 y 35% de rendimiento, respectivamente (Tabla 7, entradas 1 y 8).

Con objeto de analizar el papel del CAN en el curso de la reacción se llevaron a cabo unos ensayos en paralelo, tanto en ausencia de CAN como con diferentes equivalentes del mismo en la reacción entre 1,1,2,4,4-pentametoxi-2,5-ciclohexadieno **271** y la fenilhidracina **263** (Tabla 8).



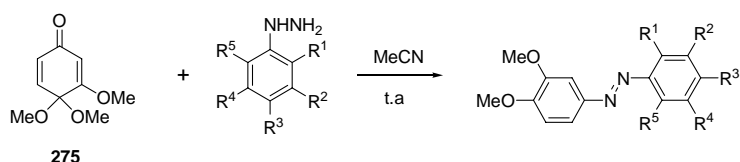
Entrada	CAN (Equiv)	Tiempo	274 (Rdto%)
1	-	13 h	98%
2	0.01	1 h	99%
3	0.2	1 h	98%
4	1	5 min	71%

Tabla 11

Como puede verse en la Tabla 8, el tiempo de la reacción disminuye apreciablemente en presencia de CAN, que además se puede utilizar en cantidades subestequiométricas (entradas 2 y 3). El empleo de cantidades estequiométricas (entrada 4) disminuye aún más el tiempo de reacción, que se reduce a 5 minutos pero empeora el rendimiento aislado del azocompuesto.

3.4.3.- Reacción de la 3,4,4-trimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona con arilhidracinas

A la vista de la mejora observada en los rendimientos de las reacciones que se habían llevado a cabo en presencia de CAN, se intentó mejorar los rendimientos obtenidos con el monoacetal metoxi sustituido de la *p*-benzoquinona **275** adicionando CAN al medio de reacción. Este compuesto se sintetiza a partir del 1,2,4-trimetoxibenceno siguiendo la misma secuencia de síntesis para la obtención de la 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadienona **91**. Cuando se hizo reaccionar la 3,4,4-trimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **275** con hidracinas aromáticas en presencia de CAN, se obtuvo el producto resultante de la adición de la hidracina sobre el grupo carbonilo.



Entrada	Hidracina	Tiempo	Azo (Rdto%)
1	247 	12 h	17%
2	253 	3 h	58%
3	254 	3 h	42%
4	261 	3 h	58%
5	254 	11 h	87%

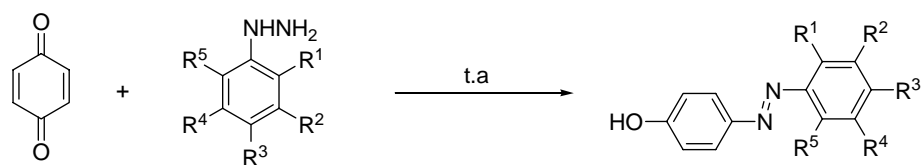
Tabla 12

El rendimiento tan bajo observado en la reacción de la 3,4,4-trimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **275** con la 2,4-dinitrofenilhidracina **247**, es debido a que en el medio de reacción, se produce la aromatización de **275** dando lugar a una mezcla de 3,4-dimetoxifenol y el 3',4'-dimetoxi-2,4-dinitroazobenceno **276** en una proporción 40:60. Aunque los rendimientos obtenidos en estas condiciones son entre buenos y moderados, la síntesis de los azocompuestos es mucho más efectiva cuando se utiliza el bisacetal de la *p*-benzoquinona **271** como sustrato de partida.

3.4.4.- Reacciones de derivados de *p*-benzoquinona con arilhidracinas, en presencia de [Ce(NO₃)₆(NH₄)₂] (CAN).

En la bibliografía ya se encontraba descrita la reacción de la 2,4-dinitrofenilhidracina **247** con una *p*-benzoquinona sustituida, para dar lugar en presencia de H₂SO₄ y CH₂Cl₂ como disolvente, al azocompuesto correspondiente con un 81% de rendimiento.⁷⁰² Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en la reacción de arilhidracinas y los bisacetales de la *p*-benzoquinona, decidimos estudiar el comportamiento de la *p*-benzoquinona en sus reacciones con las arilhidracinas en ausencia de aditivos, así como en presencia de CAN. Los resultados se recogen en la Tabla 10.

⁷⁰² a) T. Kaneda, Y. Ishizaki, S. Misumi, Y. Kai, G. Hirao, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(9), 2970-2972; b) K. Naemura, S. Takeuchi, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1995**, (3), 213-219; c) K. Naemura, S. Takeuchi, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, M. Asada, K. Ueno, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1995**, (11), 1429-1435; d) K. Naemura, T. Wanebe, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(6), 873-882; e) K. Naemura, T. Wanebe, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8(15), 2585-2595.

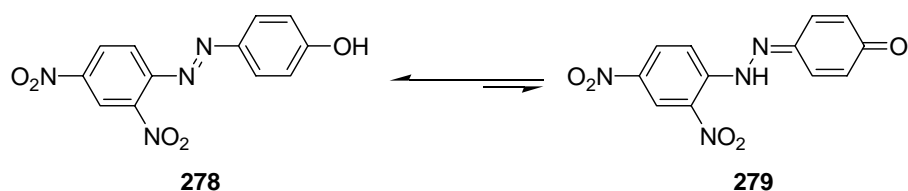


277

Entrada	Hidracina	Disolvente	Tiempo	30 (Rdto%)
1	247	CHCl ₃	4 d	63%
2	249	MeCN	5 d	26%
3	251	MeCN	1 d	22%
4	253^{a,b}	MeCN	1 d	22%
5	262	CHCl ₃	17 h	64% ^c
6	262^{a,b}	MeCN	2 d	72%
7	263	CHCl ₃	14 h	62% ^c
8	263^a	MeCN	20 h	88%

^aSe empleó el método B (0.1 equiv de CAN); ^bSe emplearon 1.3 equiv de **23**; ^cRendimiento desde el crudo de la reacción

Las reacciones entre la *p*-benzoquinona **277** y las arilhidracinas se llevaron a cabo en todos los casos a temperatura ambiente, empleando CHCl₃ o MeCN. Cuando las arilhidracinas utilizadas poseían sustituyentes dadores de electrones no se observaba reacción alguna. Las arilhidracinas que poseen sustituyentes atractores de electrones (Tabla 10), reaccionaron en todos los casos con la *p*-benzoquinona **277** originando los azocompuestos correspondientes. La reactividad de la hidracina se incrementa con el número de grupos atractores de electrones presentes. En el caso de la 2,4-dinitrofenilhidracina **247**, en el espectro de ¹H-RMN del bruto de reacción en CDCl₃ o CD₂Cl₂ se observó la presencia de dos especies que se pudieron asignar como el 4-(2',4'-dinitrofenilazo)-fenol **278** y la forma hidrazona **279** en una proporción 85:15. Sin embargo, cuando el espectro de ¹H-RMN se realizó en DMSO, benceno, metanol o acetona deuterados, sólo se detectó el 4-(2',4'-dinitrofenilazo)-fenol **278**.⁷⁰³ Esta observación parece indicar que el equilibrio tautómero indicado en el Esquema 8, que se da en los azofenoles y que normalmente se encuentra totalmente desplazado hacia la forma fenólica **278**, en CDCl₃ o CD₂Cl₂ no lo está tanto pudiéndose observar el tautómero minoritario **279** en una proporción del 15%.



Esquema 183

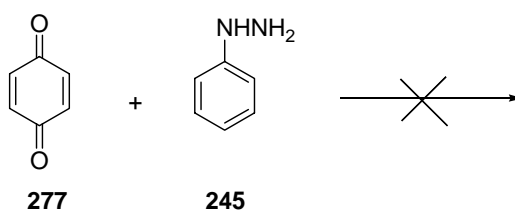
Una vez más, se observa que el rendimiento de la reacción entre la *p*-benzoquinona **277** y las arilhidracinas para dar los azobencenos, mejora en presencia de CAN (Tabla 10, entradas 4, 6 y 8).

El fenómeno de la tautomeria azo-hidrazona ha sido objeto de mucha investigación⁷⁰⁴ y está bien documentado en varias revisiones.⁷⁰⁵ Los factores que influyen en la posición del equilibrio son muy diversos, pudiendo ser, entre otros, estructurales,⁷⁰⁶ ambientales⁷⁰⁷ o de los disolventes.⁷⁰⁸

⁷⁰³ R. L. Reeves, R. S. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1970**, 35(11), 3670-3675.

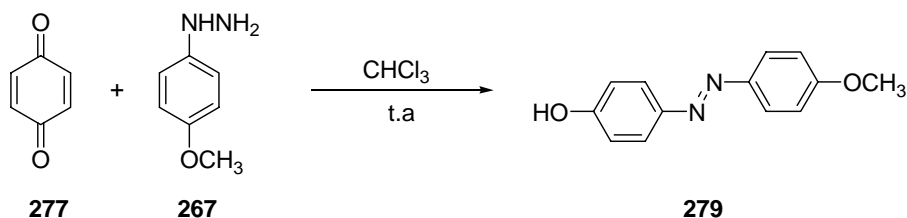
⁷⁰⁴ a) A. Kekulé, C. Hidegh, *Chem. Ber.* **1870**, 3, 233; b) C. Liebermann, *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2858-2864; c) R. Kuhn, F. Bär, *Annalen*, **1935**, 516, 143-155; d) S. Millefiori, F. Guerrero, *Recerca Sci.* **1969**, 39 (7-9), 612-615; e) I. Y. Bershtein, O. F. Ginzburg, *Russ. Chem. Revs.* **1972**, 41, 97-110; f) A. Goursot, P. Jacques, J. Faure, *Chem. Phys.* **1977**, 20 (3), 319-329; g) S. Kishimoto, S. Hitahara, O. Manabe, H. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(20), 3882-3886.

En el caso de la reacción de la *p*-benzoquinona **277** con las arilhidracinas (*o*-NO₂, *o*-Br y *o*-CF₃, respectivamente) se obtuvieron los azocompuestos correspondientes con rendimientos bajos, debido a que en todos los casos se recuperaba *p*-benzoquinona **277** sin reaccionar. La reacción de la fenilhidracina **245** no dio lugar al azobenceno esperado.



Esquema 184

La 4-metoxifenilhidracina **269**, reacciona con **277** formando casi cuantitativamente el azocompuesto **279**, no pudiéndose caracterizar ya que se descompone rápidamente.



Esquema 185

⁷⁰⁵ a) H. Zollinger, *Azo and Diazo Chemistry*, Ed. Interscience: New York, 1961, p. 322-327. b) I. Y. Bershtein, O. F. Ginzburg, *Russ. Chem. Revs.* **1972**, *41*, 97-110. c) R. A. Cox, E. Buncl, *The Chemistry of the hydrazo, azo and azoxy groups*, S. Patai, Ed. John Wiley & Sons, London, 1975, p. 838-844. d) P. Ball, C. H. Nicholls, *Dyes and Pigments*, **1982**, *3*, 5-26.

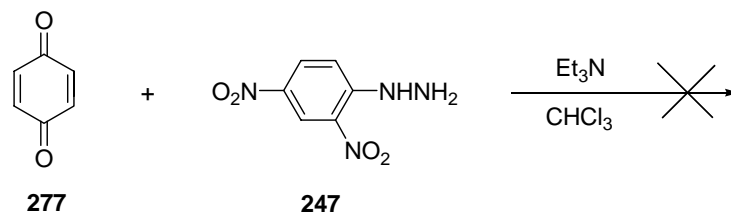
⁷⁰⁶ a) A. Burawoy, A. G. Salem, A. R. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4793-4798; b) A. Burawoy, A. R. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1443-1447; c) J. Schreiber, J. Socha, K. Rothschein, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1970**, *35*(3), 857-866; d) F. D. Saeva, *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (24), 3842-3843; e) I. Y. Bershtein, O. F. Ginzburg, *Russ. Chem. Revs.* **1972**, *41*, 97-110; f) S. Millefiori, F. Zuccarello, A. Millefiori, F. Guerrero, *Tetrahedron*, **1974**, *30* (6), 735-738.S; g) Kishimoto, S. Hitahara, O. Manabe, H. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(20), 3882-3886.

⁷⁰⁷ A. R. Monahan, A. F. Peluca, A. T. Ward, *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (24), 3838-3842.

⁷⁰⁸ a) K. J. Morgan, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2151-2159; b) R. Korewa, H. Urbanska, *Rocz. Chem.* **1972**, *46*(11), 2007-2019.

De nuevo en este caso se comprobó que la formación de los azocompuestos requiere la existencia de una especie ácida que cataliza el proceso.

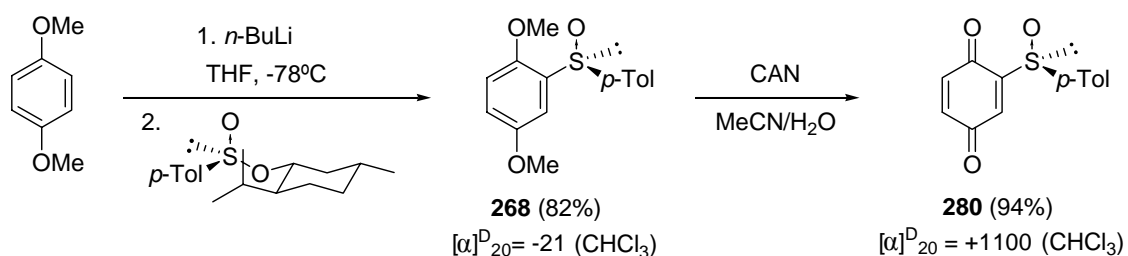
Cuando se hizo reaccionar **277** con **247** en presencia de Et₃N, en ninguno de los experimentos llevados a cabo (con 0.5 equiv y 1.5 equiv de Et₃N) se observó la formación 4-(2',4'-dinitrofenilazo)-fenol **278**. Puesto que una base es capaz de inhibir completamente la reacción, se puede suponer que en el transcurso de la reacción se requiere la presencia de una especie ácida que se debe generar "*in situ*" y que es la responsable de la catálisis del proceso.



Esquema 186

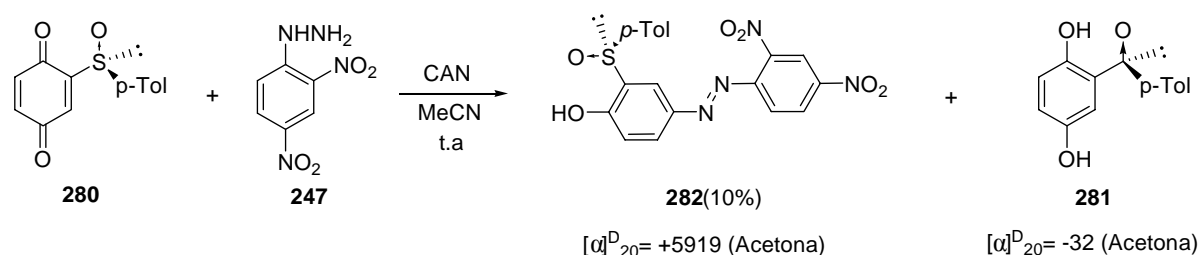
Siguiendo esta línea de trabajo se decidió investigar la reactividad de la *p*-benzoquinona sulfinil sustituida enantiopura **280** con arilhidracinas, ya que según los resultados obtenidos anteriormente, sería posible obtener azofenoles quirales, que podrían, posteriormente funcionalizarse fácilmente a través del grupo OH y se podría estudiar su aplicabilidad en el campo de los cristales líquidos.

La *S,S*-2-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona **280**, sintetizó a partir del 1,4-dimetoxibenceno, por la *orto*-litiación del 1,4-dimetoxibenceno seguida de sulfinilación por tratamiento con (*S,S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo. El siguiente paso es la oxidación del (*SS*)-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **268** en MeCN a (*SS*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (91%) en presencia de CAN disuelto en H₂O.



Esquema 187

Cuando se hizo reaccionar la (SS)-2-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona **280**, con la 2,4-dinitrofenilhidracina **247**, se observó la formación del azocompuesto esperado resultante de la adición de la arilhidracina al grupo carbonilo menos impedido de la benzoquinona, con un rendimiento muy bajo. El producto principal de esta reacción es la sulfinilhidroquinona **281**, resultante de la reducción de la *p*-benzoquinona **280** a hidroquinona. La separación de estos dos compuestos resultó muy difícil y requirió varias purificaciones, por lo que el rendimiento disminuyó considerablemente, aislándose el azocompuesto **282** con un 10 % de rendimiento.



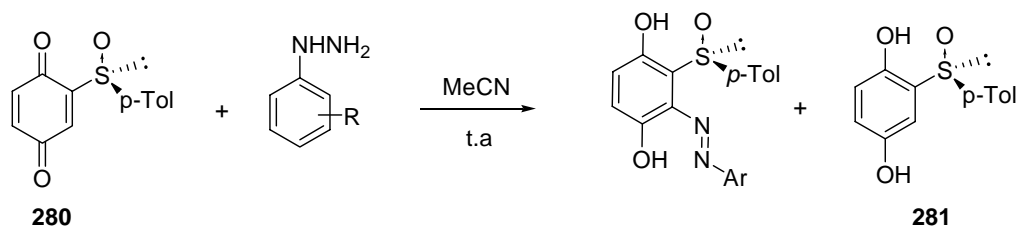
Esquema 188

El (+)-4-(2',4'-dinitrofenilazo)-2-(SS)-*p*-tolilsulfinil-fenol **282**, es de color marrón en estado sólido y parcialmente insoluble en CDCl_3 . La adición de CH_2Cl_2 da una disolución de color rojo y a altas diluciones con acetona la disolución es de color azul. Este cambio de color, podría indicar que en CH_2Cl_2 , el compuesto está como azobenceno y en acetona, el compuesto está como hidrazobenceno. Además, en los espectros de UV registrados en CHCl_3 y en acetona, hay una gran diferencia. Además de la banda correspondiente al grupo sulfóxido, aparece otra banda a $\lambda = 384$ nm (en CHCl_3), que se desplaza a $\lambda = 594$ nm, cuando se registra el espectro en acetona (disolución azul verdosa).

Es destacable el alto valor de rotación específica que presenta este compuesto $[\alpha]_{20}^D +5919$ ($c = 0.011$, Acetona).

Cuando se llevó a cabo la reacción con las otras hidracinas aromáticas, en todos los casos se obtuvieron los azocompuestos resultantes de la adición 1,4 de la arilhidracina sobre el sistema de la

benzoquinona y siempre sobre la posición contigua al grupo sulfóxido. En todos los casos, en el medio de reacción se detecta la presencia de la hidroquinona sulfóxido **281**, la cual es insoluble en CDCl_3 .

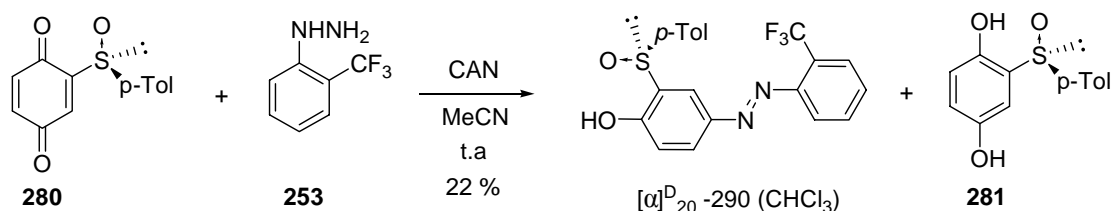


Entrada	Hidracina	$[\alpha]_{20}^D$ (CHCl_3)	Tiempo	Azo (Rdto%)
1	249 	-424	5min	52%
2 ^{a,c}	250 	+1091	1 h	6%
3	253 	+179	5 min	36%
4 ^{b,c}	254 	+1730	1 h	60%
5	261 	+267	5 min	18%
6 ^a	262 	+125	5 min	58%

^a 0.2 equiv. de CAN; ^b 1 equiv de CAN; ^c Reacción en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$

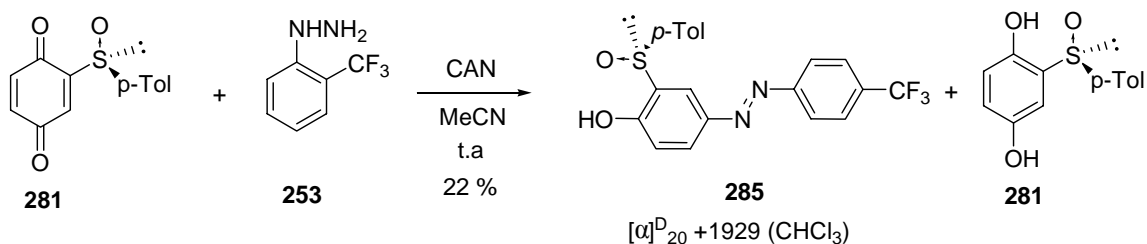
Tabla 13

El compuesto X se obtuvo a partir de la adición lenta de la *o*-trifluorometilhidracina **253** en MeCN sobre una disolución la *p*-benzoquinona sulfóxido **280** y 2.4 equivalentes de CAN en H₂O a 0°C. En sólo 10 minutos, precipita el azocompuesto resultante del ataque 1,2 de la hidracina sobre la sulfinil quinona **283** con un 22 % de rendimiento.



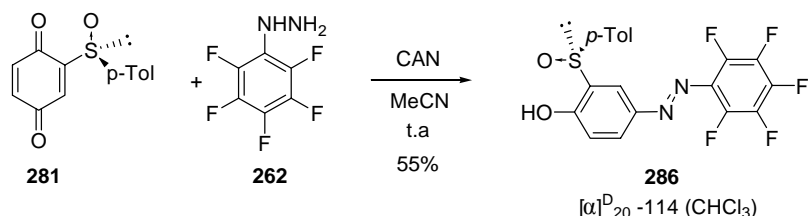
Esquema 189

Cuando sobre una disolución de *p*-trifluorometilfenilhidracina **254** en MeCN seco y 1 equivalente de CAN se adiciona gota a gota una disolución de la benzoquinona sulfóxido en MeCN, después de 10 minutos de reacción, se obtiene el producto de adición 1,2 **284** con un 40 % de rendimiento.



Esquema 190

Cuando sobre una disolución de *p*-benzoquinona **280** en MeCN seco y 2.4 equivalentes de CAN a 0°C, se adicionaron pequeñas porciones de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262** transcurridos 5 minutos, se obtuvo el azocompuesto **286**, que precipitó en el medio de reacción y pudo ser separado por filtración con un rendimiento del 55%.



Esquema 191

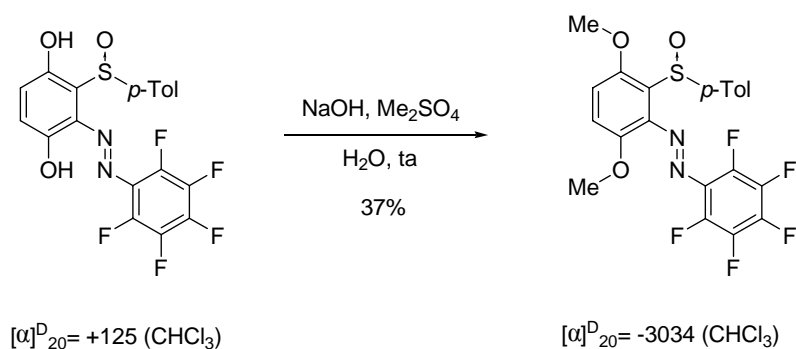
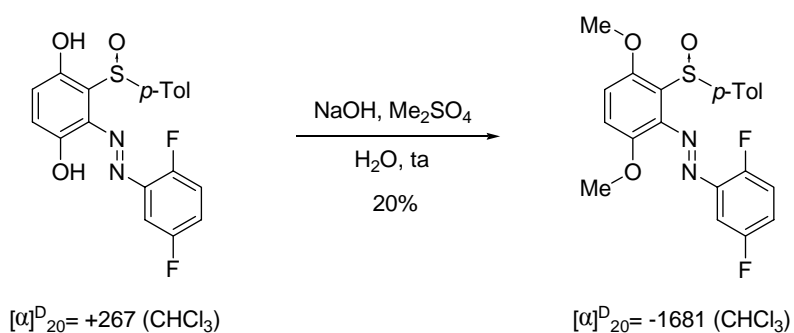
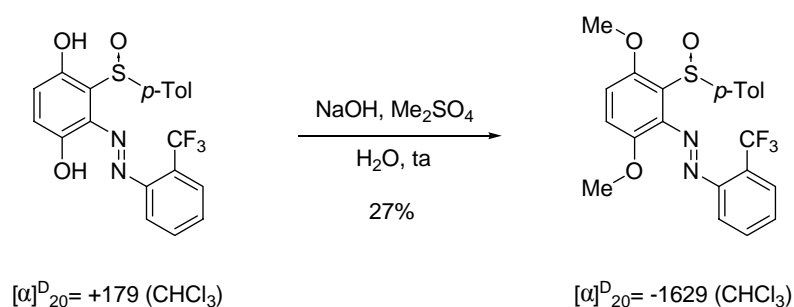
En este caso, hay dos reacciones en competencia, la formación del azocompuesto y la reducción de la *p*-benzoquinona **280** a la hidroquinona **281**. Por ello, los rendimientos en estos casos son bajos o moderados, dependiendo de la reactividad de la hidracina. Así con las *orto*-hidracinas y las arilhidracinas pentafluoradas, hidracinas más reactivas, los rendimientos están alrededor del 50 %, mientras que para la hidracina 2,5-difluorosustituida, el rendimiento está entorno al 20 %. En el caso de la *p*-nitroarilhidracina, se obtiene el azocompuesto con un rendimiento del 6 %.

Se intentó preparar el azocompuesto derivado de la *o*-bromofenilhidracina **251**, en este caso, sólo se consiguió aislar una traza del azocompuesto correspondiente mediante preparativa. Cuando se utilizaron la *p*-bromofenilhidracina **252**, la fenilhidracina **245** y las hidracinas con grupos dadores de electrones (*p*-OMe **267**, *p*-Me **268**), no se forman el azocompuestos correspondientes y sólo se observa en las placas cromatográficas la formación de la hidroquinona sulfóxido **281**. Esto puede ser debido a la baja reactividad de estas hidracinas y a su inestabilidad, lo que da lugar a que lo primero que ocurra sea la oxidación de los sustratos en presencia de la benzoquinona sulfóxido **280** que da lugar a la hidroquinona sulfóxido **281**.

Se intentaron distintas pruebas para intentar mejorar los rendimientos, pero todas fueron fallidas. El procedimiento general es la adición de la arilhidracina correspondiente sobre la quinona sulfóxido **280**, también se probó el orden de adición inverso, la adición de la benzoquinona sulfóxido **280** disuelta en acetonitrilo sobre la hidracina. En este caso principalmente se observa la formación de la hidroquinona sulfóxido **281**. Se utilizó el CAN estequiométrico, pero no se mejora el rendimiento de la reacción. También se ha probado la reacción en MeCN y H₂O con 1 equivalente de CAN, para observar si en el medio de reacción la hidroquinona que se forma se reoxidaba a *p*-benzoquinona sulfóxido. En este caso tampoco se obtiene el azocompuesto con buenos rendimientos.

Se hicieron los espectros de UV y DC de esta serie de compuestos. Se observa que tienen un espectro de DC muy interesante, pero ninguno de ellos fotoisomeriza. Es probable que no fotoisomericen por los grupos OH y los grupos nitro. Por lo que el siguiente paso sería metilar los azocompuestos y ver si isomerizan y si lo hacen, se podrían introducir cadenas largas y estudiar el comportamiento de estos compuestos como cristales líquidos.

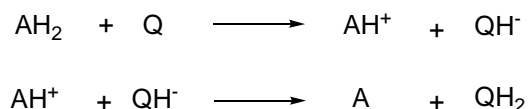
Se llevó a cabo la alquilación de los dos grupos OH, también como prueba de que la molécula tenía dos grupos OH, (NaOH, Me₂SO₄) y para observar los cambios en los espectros de UV y de DC. Se obtuvieron como productos de la reacción, los correspondientes compuestos dimetilados:



Esquema 192

En los tres casos, se observa además de un aumento muy pronunciado del valor de la rotación específica, un cambio del signo, lo que parece una indicación de que la geometría de la molécula es muy diferente, cuando se tienen los dos grupos hidroxilo libres, donde la conformación seguramente está fijada por formación del un enlace de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno del grupo sulfinilo y el hidrogeno del grupo hidroxilo que está en posición *orto*. Cuando los dos grupos hidroxilo son metilados, este puente de hidrógeno se rompe y posiblemente la geometría de la molécula sufre una gran variación, lo que se refleja en un cambio del signo y un aumento del valor de la rotación específica.

Las propiedades oxidativas de las quinonas son conocidas desde comienzos del siglo pasado y han sido aplicadas como agentes deshidrogenantes. En 1960, Jackman, publicó que el mecanismo de transferencia de hidrógeno desde una molécula donadora AH₂ a una quinona Q ocurre por un proceso iónico en dos etapas.⁷⁰⁹



Esquema 193

Hay antecedentes que explican la reducción de la benzoquinona por arilhidracinas. Las arilhidracinas son fácilmente oxidadas por la benzoquinona⁷¹⁰ o la difenoquinona.⁷¹¹ Sin embargo debido a la inestabilidad de las resultantes arildiimidias (o diacenos),⁷¹² esta reacción no ha sido explotada sintéticamente.⁷¹³

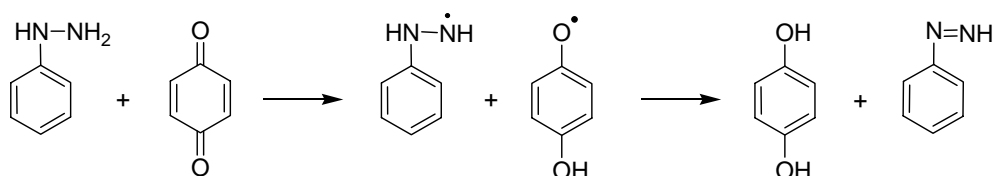
⁷⁰⁹ J. R. Barnard, L. M. Jackman, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3110-3115.

⁷¹⁰ a) St. Goldschmidt, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 1529-1532; b) I. P. Gragerov, L. A. Kiprianova, A. F. Levit, T. G. Sterlyova, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*(11), 859-862.

⁷¹¹ R. Willstätter, L. Kalb, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1905**, *38*, 1232-1241.

⁷¹² E. M. Kosower, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*(6), 193-198.

⁷¹³ H. D. Becker, *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, S. Patai, Ed. Wiley & Sons, 1974, Part 1, p 335.

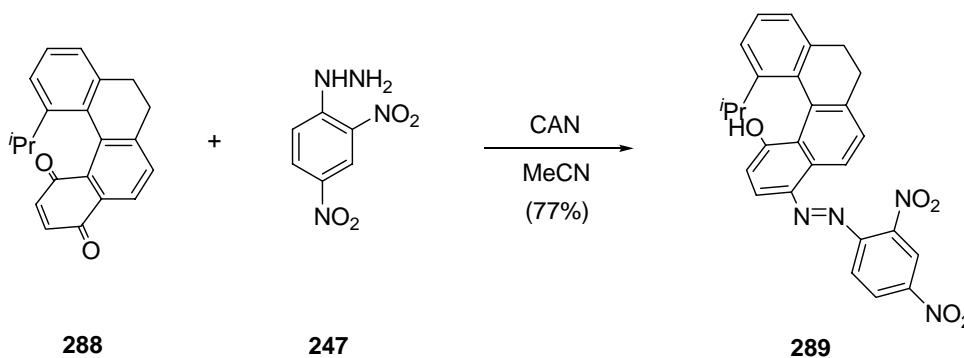


Esquema 194

3.4.5.- Reacciones de diferentes helicenoquinonas con arilhidracinas.

Ya que en nuestro grupo se ha desarrollado la síntesis de diferentes helicenoquinonas, se decidió probar si también sobre estos compuestos tenía lugar la formación de los azocompuestos.

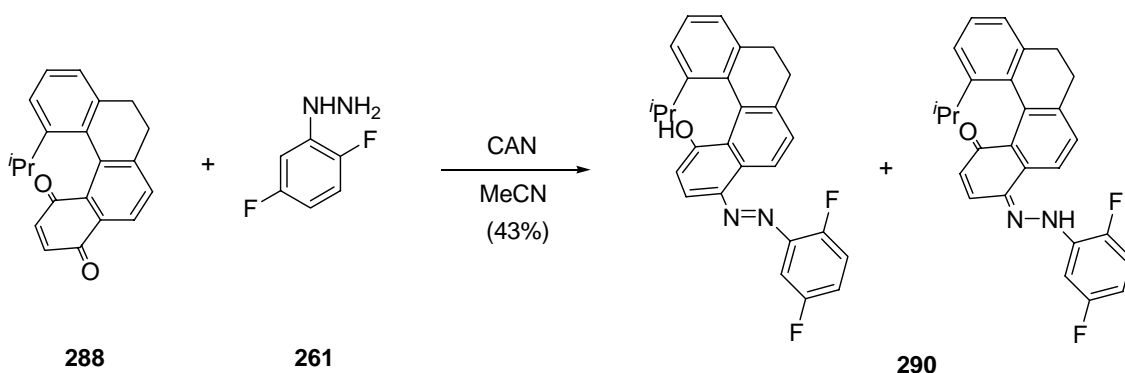
Se comenzó con la 12-*isopropil*-7,8-dihidro-benzo[*c*]fenantren-1,4-diona **288**. Se la hizo reaccionar con la 2,4-dinitrofenilhidracina, dando lugar al azocompuesto **289** con un 77% de rendimiento.



Esquema 195

Este compuesto disuelto en cloroformo da lugar a una disolución de color naranja. El espectro de UV presenta la banda del grupo azobenceno a una longitud de onda de 469 nm. Cuando este compuesto es disuelto en acetona, la disolución adquiere un color verde y en el espectro de UV aparece una nueva banda a 636 nm. Esto parece indicar que cuando el disolvente es cloroformo, en disolución se tiene la forma azo, mientras que en acetona, se tiene el compuesto en la forma hidrazona.

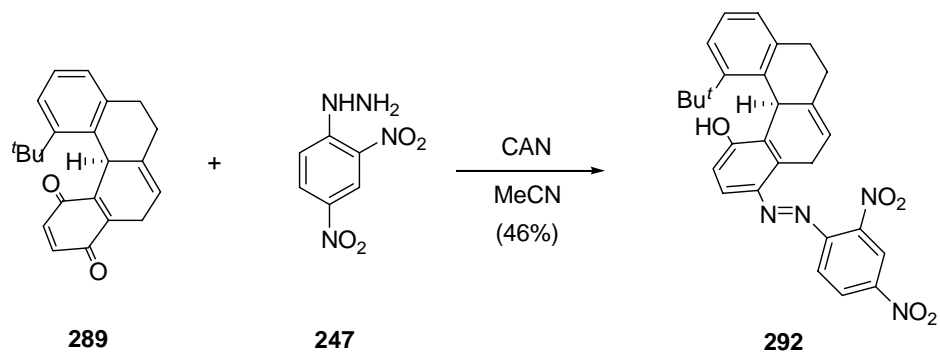
En el caso de la reacción de la misma helicenoquinona **288** con la 2,5-difluorofenilhidracina **261**, se forma el azocompuesto correspondiente **290**, pero en este caso se puede detectar por resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado, una mezcla 1:1 de la forma azo y la forma hidrazona, con un 43% de rendimiento.



Esquema 196

A continuación se utilizó la (-)-(12*bR*)-12-*terc*Butil-5,7,8,12*b*-tetrahidrobenzo[*c*]fenantren-1,4-diona **291**, y se la hizo reaccionar con la 2,4-dinitrofenilhidracina **247**, obteniéndose el azocompuesto esperado con un 46% de rendimiento. En este caso como en el anterior con la helicenoquinona **288**, la disolución en cloroformo es de color naranja y de color verde cuando el azocompuesto se disuelve en acetona. Asimismo, en los espectros de UV ocurre lo mismo que en el caso del azocompuesto **289**. Cuando el espectro se realiza en cloroformo, aparece una banda principal a 415 nm. Cuando el espectro se registra utilizando como disolvente acetona, además de la banda que aparece en cloroformo, aparece otra banda a 616 nm.

Cuando la helicenoquinona **291** se hizo reaccionar con la 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262**, se obtiene el azocompuesto correspondiente con un 49% de rendimiento.



Esquema 197

3.5.- FOTOISOMERIZACIÓN DE AZOBENCENOS (SS)-3-P-TOLILSULFINIL SUSTITUIDOS

Como se ha comentado anteriormente, la fotoisomerización de azobencenos enantiopuros tiene un gran interés, ya que la existencia de actividad óptica en las formas *E* y *Z* del azocompuesto puede conducir a aplicaciones que nunca se podrían encontrar en compuestos aquirales. A pesar de la gran cantidad de aplicaciones desarrolladas en el uso de azobencenos como interruptores moleculares, en el momento de iniciar este trabajo, no existía ningún estudio relativo a azobencenos de estructura sencilla como los sulfinil derivados obtenidos por nosotros.

3.5.1- Estudio por espectroscopía UV-Vis y dicroísmo circular (CD)

Las estructuras de los azobencenos **253**, **268**, **269**, **270** y **271** estudiados, se recogen en la Figura 1. El seguimiento de los cambios que van asociados al proceso de fotoisomerización se ha realizado aplicando en primer lugar la espectroscopía de UV-Vis y el dicroísmo circular (DC).

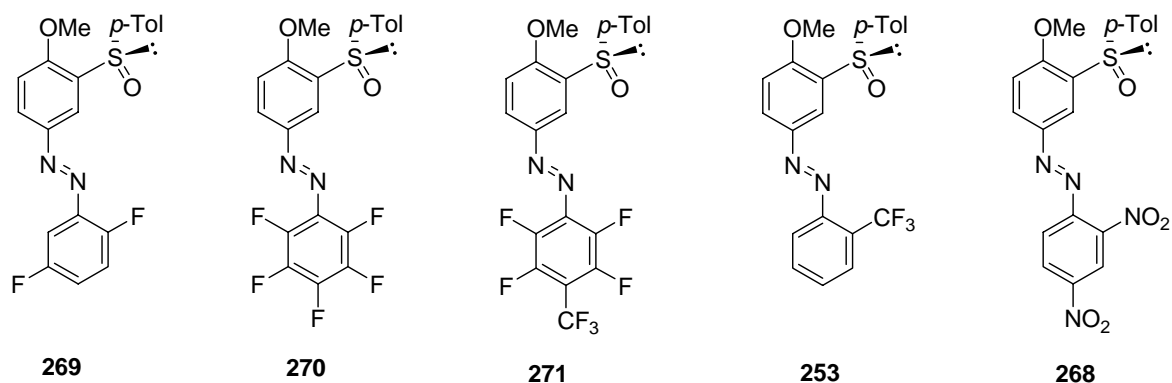
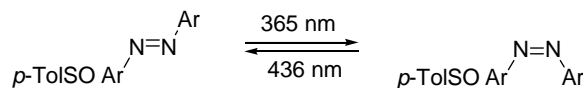


Figura 12

En todos los casos se registró el espectro de UV-Vis inicial del azocompuesto correspondiente en disolución de THF. Posteriormente, se sometieron las disoluciones a irradiación con una lámpara de 150W (Xe), filtrando la luz para que la radiación que incidía sobre la disolución fuera de 365 nm. En estas condiciones, se observaron los cambios que origina la isomerización *E/Z*.



Esquema 198

En la Figura 2, se encuentran representados los espectros de UV/Vis de los azocompuestos sometidos a estudio:

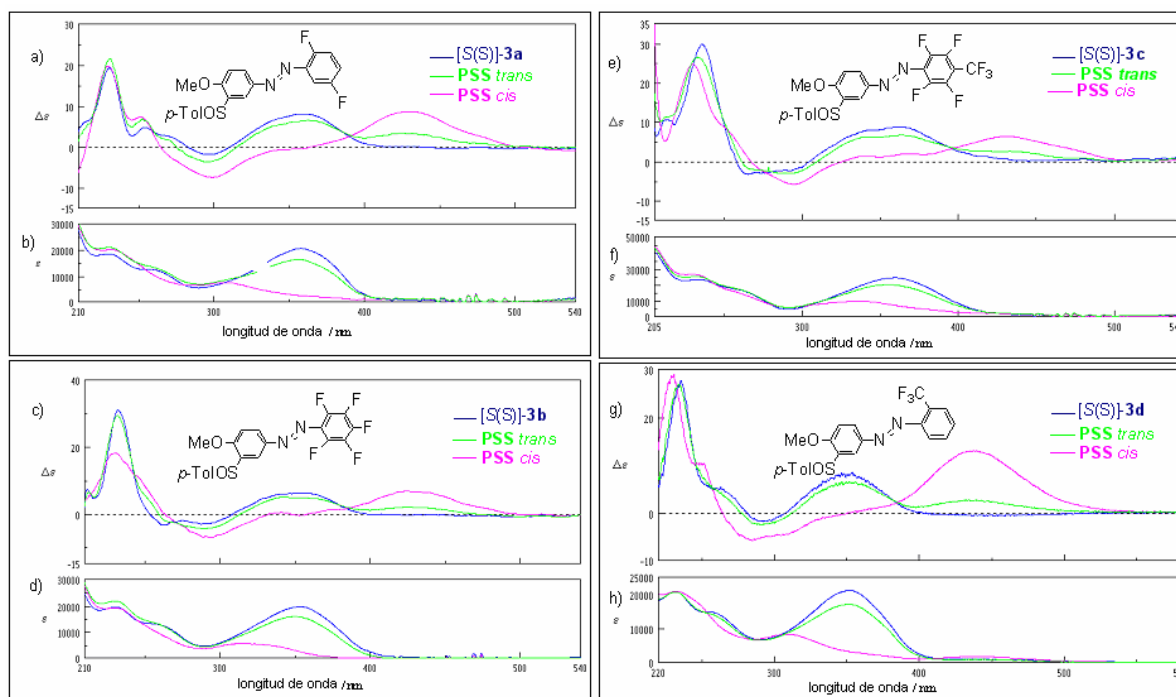


Figura 13. Espectros de CD (a, c, e y g) y espectros UV/Vis (b, d, f y h) de **269** (1.16 mM THF), **270** (1 mM THF), **271** (0.87 mM THF) y **253** (0.767 mM THF): espectro original del isómero *trans*-, línea azul; PSS*cis* a 365 nm (exceso de *cis*), línea rosa; PSS*trans* a 436 nm (exceso de *trans*).

Como se puede observar, los espectros iniciales (representaciones b,d,f,h, línea azul) de los cuatro derivados son muy similares. En todos ellos se aprecian dos bandas de absorción significativas: una en

la región de $\lambda < 250$ nm, que corresponde a la absorción del grupo sulfínilo y otro máximo, entre 350 y 380 nm que se puede asignar a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del azocromóforo aromático.⁷¹⁴

Después de irradiar las disoluciones, se registraron de nuevo los espectros de UV/Vis, una vez que no se observaron alteraciones significativas para asegurar que se había alcanzado el estado fotoestacionario *cis* (PSS *cis*). La fotoisomerización *trans-cis* se completó, en todos los casos, en sólo 5 minutos. Los espectros registrados para estos estados estacionarios (PSS *cis*) se encuentran representados en la Figura 2 (representaciones b,d,f,h, línea rosa). Como puede verse, la banda que aparecía en el sustrato inicial a $\lambda < 250$ nm no se ve afectada. Los cambios observados en las bandas de absorción del grupo azo a 350 nm (transición $\pi \rightarrow \pi^*$) evidencian la isomerización *E*→*Z* provocada por la luz. La intensidad de esta banda en el espectro inicial (isómero *trans*) disminuye apreciablemente en el isómero *cis*. Este cambio espectroscópico es una característica general del proceso de isomerización *trans-cis* de los azobencenos.⁷¹⁵

Una nueva irradiación de las disoluciones resultantes PSS *cis* a $\lambda = 436$ nm, permitió revertir el proceso, ya que, después de 5 minutos de irradiación, el espectro UV-Vis de la disolución final era prácticamente idéntico al inicial (Figura 2, representaciones b,d,f,h, línea verde). La relajación térmica, sin embargo, es mucho más lenta que la fotoisomerización inducida por la luz. Por ejemplo, el *cis*-3-*p*-tolilsulfínil azobenceno **269** tiene una vida media en la oscuridad de una semana a temperatura ambiente. El espectro de absorción del sulfínil azobenceno 2,4-dinitro sustituido **268** permaneció inalterado después de irradiar a una disolución en distintos disolventes (hexano, MeCN, EtOH, THF o CHCl₃) a diferentes longitudes de onda. Esto evidencia una fotorreactividad reducida en este caso y pone de manifiesto que la presencia de grupos nitro en el azobenceno es incompatible con el uso de estos compuestos como interruptores moleculares.

La integridad configuracional del sulfínilazobenceno enantiopuro fue verificada en el caso del derivado **271** por HPLC (columna Chiralpack OD) antes y después de la fotoisomerización. No se observó racemización alguna. Esta observación también se vio confirmada por los estudios de dicroísmo circular (CD), como más adelante se verá.

Los espectros de dicroísmo circular de los isómeros *trans* **253**, **269-271**, registrados en disolución de THF, se encuentran indicados en la Figura 2 (representaciones a,c,e,f, línea azul). Como puede

⁷¹⁴ a) H. Suzuki, *Electronic Absorption Spectra and Geometry of Organic Molecules*, Academic Press, New York, 1967, p. 503; b) G. D. Jaycox, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*(3), 566-577.

⁷¹⁵ T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(19), 5612-3.

verse, en todos los casos aparecen dos bandas: absorción a $\lambda < 250$ nm, que corresponde al sulfóxido de configuración (SS) y un segundo efecto Cotton positivo a $\lambda = 360$ nm que se puede asignar al grupo azo. Teniendo en cuenta que estos sistemas sólo tienen un centro estereogénico que corresponde al sulfóxido, la aparición de esta segunda banda en la región de 360 nm sólo puede deberse a la existencia de una transferencia de quiralidad desde el sulfóxido hasta el grupo azo del sistema. Después de irradiar las disoluciones iniciales de **253**, **269-271** con THF con una radiación de 365 nm de longitud de onda, se observan los espectros de CD que se encuentran representados en la Figura 2 (representaciones a,c,e,g, línea rosa, PSS *cis*). Comparando los espectros de CD de los isómeros *trans* (línea azul) con los del estado fotoestacionario *cis* (línea rosa) se puede observar que la banda que aparecía a 250 nm permanece inalterada. Esto demuestra la estabilidad configuracional del sulfóxido enantiopuro frente a la irradiación. Las bandas correspondientes a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, que se observan a 360 nm, sufren una disminución apreciable de su intensidad después de la fotoisomerización. Sin embargo, en el estado fotoestacionario *cis* (línea azul) se observa la aparición de una nueva señal positiva a $\lambda \sim 430$ nm, que se puede asignar a una transición $n \rightarrow \pi^*$. Los cambios observados en los espectros de dicroísmo circular sugieren que la isomerización *E* \rightarrow *Z* del fragmento N=N tiene una influencia apreciable sobre la geometría del compuesto así como sobre la quiralidad de **253**, **269-271**. La aparición de esta nueva banda a 430 nm en los isómeros *cis* sugiere que el sulfóxido está induciendo una perturbación quiral diferente en los isómeros *cis* y *trans* cuando se irradia el estado fotoestacionario *cis* de **253**, **269-271** con una radiación de $\lambda = 436$ nm durante 5 minutos, se observa en los espectros de dicroísmo circular un cambio reversible, recuperándose la intensidad de la banda a $\lambda = 360$ nm y disminuyendo la que había aparecido a $\lambda = 436$ nm (Figura 2, línea verde). Este cambio demuestra que la fotoisomerización es reversible. La irradiación secuencial se repitió hasta 5 veces sin que se observara alteración apreciable de los espectros UV-Vis ni de CD para los distintos estados fotoestacionarios. Esta evidencia, avala de nuevo la integridad configuracional de estos sistemas.

Con el fin de determinar si la perturbación quiral observada en el sulfinil azocompuesto era general para todos los sistemas con un sulfóxido, se llevó a cabo el estudio del compuesto (SS)-2',3',5',6'-tetrafluoro-4'-trifluorometil-4-(*p*-tolilsulfinil)metil azobenceno **291**, un azocompuesto enantiopuro con el sulfóxido separado por un grupo metileno del sistema aromático conjugado. El compuesto **291** se sintetizó a partir del (SR)-(*p*-tolilsulfinil)metil-*p*-quinol **22**, por reacción con la 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilhidracina **263**.

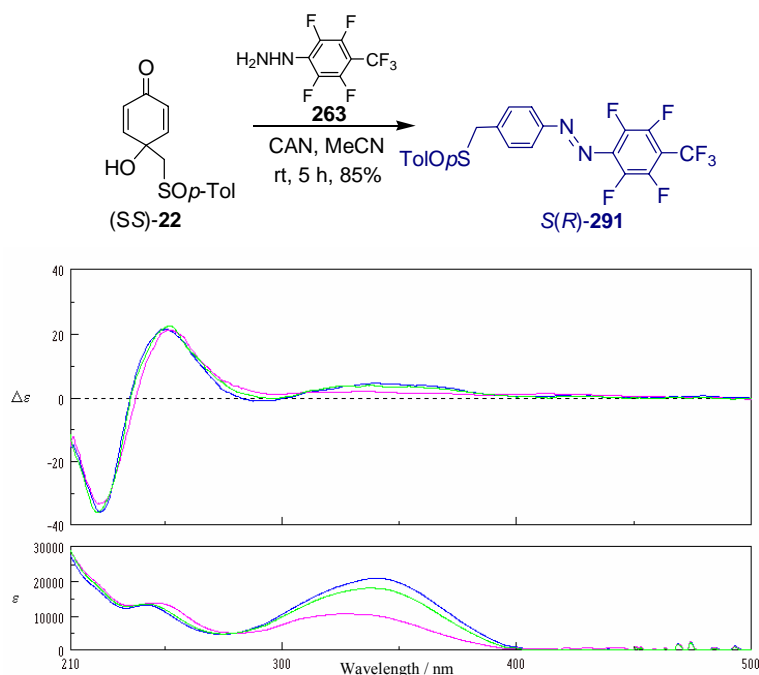


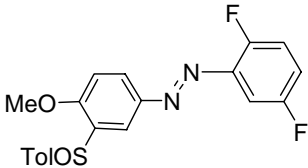
Figura 14. Síntesis de *(SR)*-2',3',5',6'-tetrafluoro-4'-trifluorometil-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]azobenceno **291**. Espectro de CD (proyección a) y espectro de UV/Vis (proyección b) (0.75 mM THF) ^aLínea azul: espectro original de **291**, línea rosa: después de irradiar a 365 nm; línea verde: después de irradiar a 436 nm.

El espectro de UV-Vis de **291** mostró (Figura 3, representación b, línea azul) las mismas bandas de absorción que aparecían en los azocompuestos **253**, **269-271**: un máximo a $\lambda = 250$ nm correspondiente al sulfóxido y otro a $\lambda = 348$ nm que se asignó a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo N=N del cromóforo aromático. Después de irradiar el compuesto *trans*-**291** con una radiación de $\lambda = 360$ nm, el espectro de UV/Vis registrado (Figura 3, línea rosa, PSS *cis*) mostró una disminución significativa de la intensidad de la banda de absorción a $\lambda = 348$ nm. Después de irradiar de nuevo a 460 nm, se recupera el espectro original (línea verde). En el espectro de dicroísmo circular (Figura 3, representación a, línea azul), el compuesto *trans*-**291** presenta un efecto Cotton negativo a $\lambda < 250$ nm, debido al sulfóxido de configuración absoluta *R*. En el espectro de CD registrado una vez irradiada la disolución (Figura 3, línea rosa, PSS *cis*) no se observa ningún cambio significativo. Este comportamiento pone de manifiesto que, aunque la fotoisomerización tiene lugar, el proceso no afecta a las propiedades quirópticas de los isómeros *trans* y *cis* del azocompuesto. Probablemente, la ausencia de conjugación entre el sulfóxido y el azocompuesto aromático, se encuentra en el origen de esta observación.

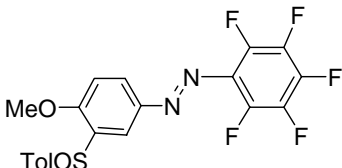
3.5.1- Seguimiento de la fotoisomerización por HPLC y el valor de la rotación óptica específica

La composición relativa de los estados fotoestacionarios PSS *trans* y PSS *cis* se analizó por HPLC utilizando una columna quiral Chiralpack OD y con las condiciones que se indican en la Tabla 12.

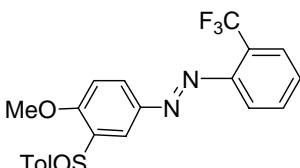
Tabla 14. Valores de rotación óptica específica ($[\alpha]_D^{20}$) y análisis de HPLC de (SS)- **253**, **269** y **270** en los estados fotoestacionarios.



269



270



253

Entrada	Azo	$[\alpha]_D^{20}$ inicial ^a	Initial <i>trans:cis</i> ^b	PSS <i>cis</i> (Irrad. a λ 365) <i>trans:cis</i> /(tiempo(h))	PSS <i>cis</i> $[\alpha]_D^{20c}$	$\Delta[\alpha]_D^{20}$	PSS <i>trans</i> (Irrad. a λ 436) <i>trans:cis</i> /(tiempo (h))
1	269	+411	66:34 ^d	16:84/(2)	+671	260	65:35/ (1)
2	270	+355	35:65 ^d	0:>99/(4)	+611 ^a	246	40:60/ (3)
3	253	+228	65:35 ^d	13:87/(2)	+556	328	68:32/ (3)

^a La rotación óptica y el espectro de HPLC se midieron inmediatamente después de la preparación de las correspondientes disoluciones de **3**; disolvente ⁱPrOH, $c = 0.018$ para **253**, **269** y **270**. ^b Análisis de HPLC usando como punto isobéptico 210 nm. ^c Mismo disolvente y concentración que con el $[\alpha]_D^{20}$ inicial. ^d Columna Chiralpack OD, eluyente Hexano/ⁱPrOH (80/20), 0.6 mL min⁻¹.

También se llevó a cabo un seguimiento del proceso de fotoisomerización midiendo los valores de rotación óptica específica ($[\alpha]_D^{20}$) de los sulfonil azocompuestos **253**, **269** y **270**, a la vez que se controlaba la composición de cada disolución de HPLC para asegurar la correcta interconexión entre los valores de $[\alpha]_D^{20}$ medidos antes y después de la irradiación y la proporción relativa de isómeros *trans* y *cis* en cada caso. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 1. Los valores iniciales de $[\alpha]_D^{20}$ recogidos en la Tabla 1 corresponde a la rotación óptica específica de los azocompuestos **253**, **269** y **270** usando ⁱPrOH como disolvente y a la misma concentración ($c = 0.0018$). Las muestras se

prepararon en la oscuridad para evitar su isomerización, sin embargo, el análisis de HPLC inicial, antes de someter la muestras a irradiación mostró que la solución del azobenceno ya contenía una considerable proporción del isómero *cis*, especialmente significativa en **270**, donde la proporción inicial que se evaluó por HPLC resultó de 35:65, *trans:cis* (Tabla 1, entrada 2). El PSS *cis* $[\alpha]_D^{20}$ indica el valor de la rotación óptica específica del azocompuesto después de la irradiación con una lampara de 400 W (Hg) a 365 nm durante el tiempo indicado en cada caso.⁷¹⁶

El análisis por HPLC del 2',5'-difluoro y 2'-CF₃-3-(*p*-tolilsulfinil)azobenceno **269** y **253** mostró un 66% y un 65% del isómero *trans*, respectivamente, con un valor de rotación óptica específica inicial de +411 (**269**) y +228 (**253**). Cuando se irradia una disolución en *i*PrOH de **269** y **253** a $\lambda = 365$ nm durante dos horas, se obtiene una mezcla de *trans* y *cis*, 12:84 y 13:87, respectivamente, lo que da lugar a un valor mayor de rotación óptica específica, $[\alpha]_D^{20} = +671$ (**269**) y $[\alpha]_D^{20} = +556$ (**253**) (Tabla 1, entradas 1 y 3). Cuando se irradia de nuevo a $\lambda = 436$ nm se obtuvo un estado fotoestacionario con la relación *trans:cis* inicial similar a la situación inicial. El derivado de perfluorofenil azobenceno **270**, alcanzó la mayor proporción del isómero *cis* antes de irradiar (35:65, *trans:cis*), lo que dio lugar después de irradiar a $\lambda = 365$ nm en un estado fotoestacionario *cis* (PSS *cis*) con más del 99% del isómero *cis* y un valor de rotación óptica específica de PPS *cis* $[\alpha]_D^{20} = +611$. Después de irradiar a $\lambda = 436$ nm, la muestra se reisolomerizó alcanzándose un 40% del isómero *trans* **269** (Tabla 1, entrada 2).

A la vista de los análisis de HPLC de los estados fotoestacionarios y los valores de $[\alpha]_D^{20}$, se puede establecer que el proceso de fotoisomerización ocurre en los tres azocompuestos (**253**, **269** y **270**). Las proporciones de los isómeros *cis* son mayores en los derivados **269** y **253**.

Se observa un aumento significativo de $[\alpha]_D^{20}$ en todos los sistemas al alcanzar su estado fotoestacionario *cis*, alrededor de 250 unidades.

Entre los casos considerados, el azobencenos *o*-CF₃ sustituido **253** muestran el mayor incremento de $[\alpha]_D^{20}$ (328) del estado fotoestacionario *trans* (PPS *trans*) al *cis* (PPS *cis*).

El análisis de la estructura obtenida por rayos-X del *trans*-**271** reveló que éste no posee una estructura plana, presenta un ángulo de torsión entre el fragmento N=N y ambos anillos de fenilo (Figura 4).

⁷¹⁶ Tiempos de reacción más largos dan las misma relación *trans/cis*.

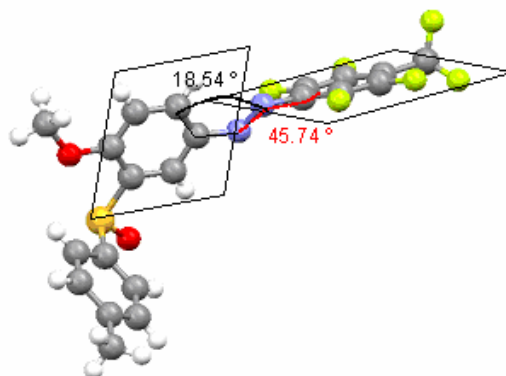


Figura 15

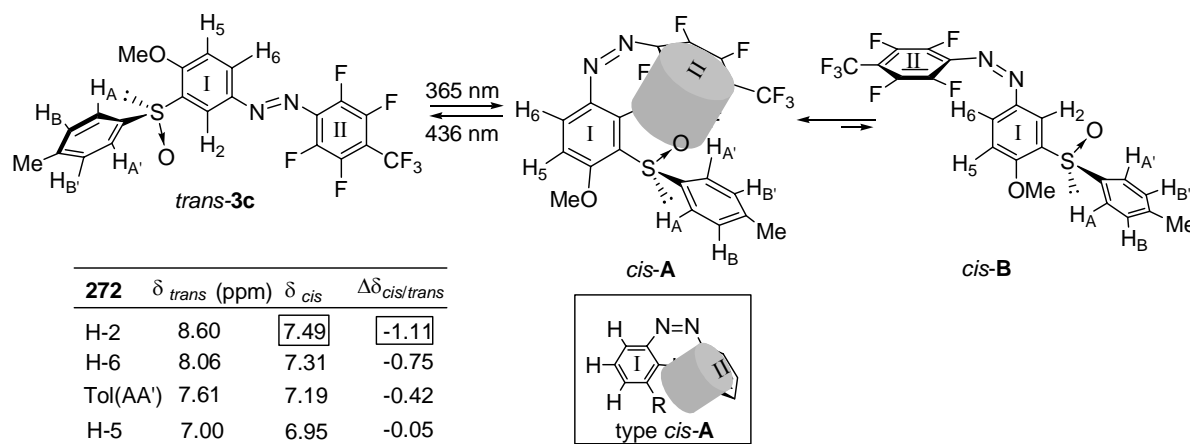
La forma molecular retorcida del azobenceno *trans*-**271** podría ser la causa del origen de la transferencia de quiralidad al grupo N=N que se reflejó en el espectro de dicroísmo circular (transición $\pi \rightarrow \pi^*$, Figura 2, proyección e). La banda de transición positiva $n \rightarrow \pi^*$ que se observó a $\lambda = 430$ nm en el espectro de dicroísmo circular del compuesto *cis*-**271** puede ser debida a la estructura torcida del *cis*-azobenceno. Sin embargo, teniendo en cuenta el espectro de dicroísmo circular de los estados fotoestacionarios PSS *trans* y *cis* del sulfinilmetil azo-**291**, antes y después de la fotoisomerización (Figura 3), parece que es importante que el grupo sulfóxido este directamente unido a la estructura de azobenceno.

A la vista de estos resultados, se puede concluir que la presencia de un grupo sulfóxido enantiopuro en el sistema de azobenceno tiene una influencia notable sobre la isomerización *E/Z* del fragmento azo. Los cambios que se observan en los espectros de dicroísmo circular después de la fotoisomerización, sugieren que la isomerización *E/Z* tiene una marcada influencia sobre la quiralidad de estas estructuras. La estructura retorcida del isómero *Z* de los azobencenos **253**, **269** y **271** siempre mostró valores más altos de rotación óptica específica.

3.5.3.- Estudio de la fotoisomerización por RMN

Para conocer de un modo más profundo la geometría que adoptan los isómeros *cis* y *trans*, examinamos el proceso de fotoisomerización del *trans* al *cis* de **272** por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón en CDCl₃. Se conoce de un modo experimental que los *cis*-azobencenos no tienen una estructura plana, debido a que los anillos aromáticos están muy próximos.⁷¹⁷ Esta estructura retorcida, provoca en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón después de la isomerización *trans*→*cis*, un desplazamiento característico de las señales hacia campo más alto.

Para monitorizar la fotoisomerización del compuesto **272** por resonancia magnética nuclear de protón, se hizo un espectro de una solución 0.01 M del azocompuesto en CDCl₃ antes y después de la irradiación a 400W con una lámpara de Hg a $\lambda = 365$ nm. A continuación, se resumen los desplazamientos químicos de los protones más significativos para hacer un estudio conformacional de los isómeros *cis* y *trans* del compuesto **272**.



Esquema 199

⁷¹⁷a) M. S. Vollmer, T. D. Clark, C. Steinem, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38(11), 1598-1601; b) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(19), 5612-5613; c) G. S. Kumar, D. C. Neckers, *Chem. Rev.* **1989**, 89(8), 1915-1925; d) Y. Norikane, K. Kitamoto, N. Tamaoki, *Org. Lett.* **2002**, 4(22), 3907-3910.

El espectro de protón del *trans*-**272** mostró un interesante desapantallamiento para H-2 (δ 8.60 ppm), lo que concuerda con una disposición 1,3 paralela fijada del oxígeno sulfinílico con respecto al H-2 vecinal, que se observó por difracción de rayos-X (Figura 4). Cuando se irradia la solución de *trans*-**272** con $\lambda = 365$ nm, se obtiene una mezcla 20:80 de los isómeros *trans*:*cis*. Todas las señales correspondientes al isómero *cis* en resonancia magnética nuclear sufren, como era de esperar, un apantallamiento. Es importante señalar que el H-2 muestra el mayor apantallamiento (H-2 $\delta_{trans} = 8.60$ ppm a $\delta_{cis} = 7.49$ ppm, $\Delta \delta_{cis/trans} = -1.11$ ppm) (ver Esquema 32) y adopta una forma de U. Sorprendentemente, a pesar de la aparente distancia entre el grupo *p*-tolilo del sulfóxido y los otros anillos aromáticos, los hidrógenos del sistema AA'BB' aromático del fragmento de *p*-tolilo en el compuesto *cis*-**272**, sufre un significativo apantallamiento y aparece a $\delta_{cis} = 7.19$ ppm, (AA' $\delta_{trans} = 7.61$ a $\delta_{cis} = 7.19$ ppm, $\Delta \delta = -0.42$ ppm). Estas observaciones sugieren que la conformación preferida para el isómero *cis*-**272** sitúa el anillo perfluorado sobre el borde del anillo del grupo *p*-tolilsulfinilo (conformación *cis*-**A**, ver Esquema 32). Esta es una conformación tipo *cis*-**A**, que desde el punto de vista estérico no sería estable, se esperaría que lo fuera el conformero de tipo *cis*-**B**, donde el grupo sulfinilo se sitúa fuera de la influencia del anillo perfluorado. Los parámetros de resonancia magnética nuclear no coincidieron con la distancia que existe entre el anillo de *p*-tolilo del sulfóxido y el anillo perfluorado tal como en una conformación del tipo *cis*-**B**. De acuerdo con estas observaciones, el sulfóxido define un conformero rígido en ambos isómeros, *cis* y *trans* del compuesto **272**, lo que podría ser esencial para posteriores aplicaciones.

Estos datos ponen en evidencia que la estructura del derivado sulfinílico fotoisomerizado *cis*-**272** tiene una conformación donde se aproxima al grupo *p*-tolilo el fragmento perfluorado con una geometría en forma de U.

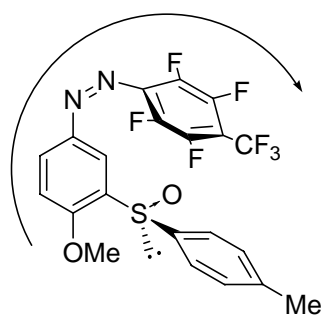
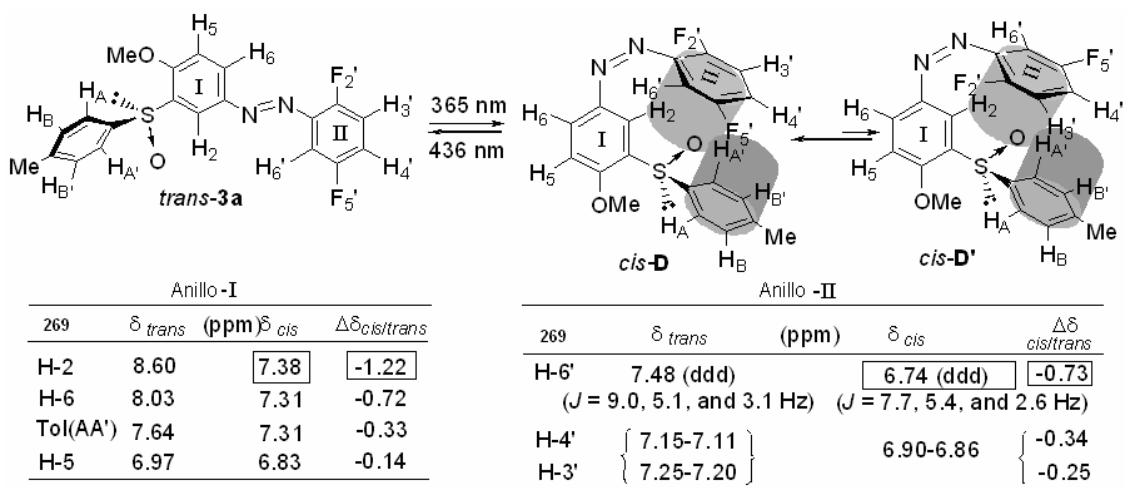


Figura 16

El estudio de los azocompuestos **269** y **253** con un fragmento 2',5'-difluorofenilo o 2'-CF₃ en el azocompuesto proporcionará información sobre como el patrón de sustitución en el grupo arilo afecta a la conformación de los isómeros *cis* y *trans*.

Los parámetros de resonancia magnética nuclear del azocompuesto 2',5'-difluoro sustituido **269** fueron similares a los observados para el compuesto **271**. Los desplazamientos químicos de los hidrógenos del anillo I aparecen a $\delta_{\text{H-2}}$ 8.60, $\delta_{\text{H-6}}$ 8.03, $\delta_{\text{H-5}}$ 6.97. La asignación inequívoca de los hidrógenos aromáticos del fenilo 2',5'-difluoro sustituido (II) ($\delta_{\text{H-6'}}$ 7.48, $\delta_{\text{H-4'}}$ 7.25-7.20, $\delta_{\text{H-3'}}$ 7.15-7.11) se basó en la espectroscopía heteronuclear de Overhauser (HOESY) de ¹⁹F,¹H y en experimentos de doble resonancia (H,H). El espectro de flúor del *trans*-**269** mostró dos señales a δ -117.5 y δ -129 ppm correspondientes a los dos átomos de flúor del anillo-(II)- El espectro ¹⁹F,¹H HOESY del compuesto **269** mostró dos picos cruzados entre el átomo de flúor a -117.5 ppm y las señales que aparecen a δ 7.48 y δ 7.15-7.10, que debería corresponder con la interacción del F-5' con H-6' y H-4', mientras que la señal de ¹⁹F a -129 ppm sólo mostró una interacción NOE con la señal de ¹H a 7.25-7.20 ppm, lo que llevó a asignar a F-2' y H-3', respectivamente (ver Figura 6). Adicionalmente, la señal del hidrógeno que aparece a δ 7.48 ppm (ddd, $J = 9.0, 5.1$ y 3.1 Hz) exhibe los valores de las constantes de acoplamiento de ¹ J_{ortho} (H,F) = 8.9 Hz, ² J_{meta} (H,F) = 5.7 Hz y ² J_{meta} (H,H) = 1.3 Hz,⁷¹⁸ y por lo tanto se asignó al H-6'.

⁷¹⁸ E. Prestsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, in *Structure Determination of Organic Compounds*, 2004, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.



Esquema 200

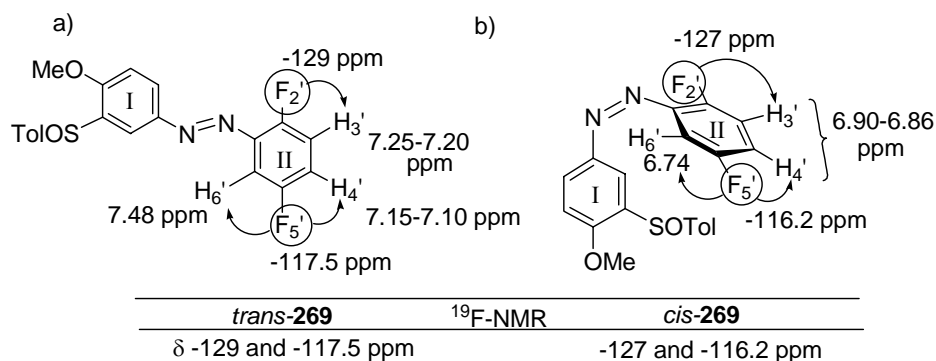


Figura 17

Después de irradiar la muestra de RMN en una solución de CDCl_3 (400 W, lámpara de Hg) a $\lambda = 364 \text{ nm}$ durante 4 horas, la mezcla resultante mostró una relación 55:45 de los isómeros *trans*:*cis* **269**. Como se puede ver en la Figura 7, todos los protones aparecen más apantallados que en *trans*-**269**, pero H-2 en la conformación *cis* sufre un efecto de desapantallamiento mayor ($\Delta\delta = -1.22 \text{ ppm}$). En el isómero *cis*-**269** la señal correspondiente a los protones del anillo-(II) se asignaron también en base al experimento $^{19}\text{F}, ^1\text{H}$ HOESY (ver figura 6, proyección b) y experimentos de doble resonancia. Se

observó un considerable desplazamiento a campo más alto para H-6' desde $\delta_{trans} = 7.48$ a $\delta_{cis} = 6.74$ ppm ($\Delta\delta = -0.73$ ppm), mientras H-3' y H-4' aparecieron juntos como un multiplete a $\delta_{cis} = 6.90$ - 6.86 ppm, con un moderado efecto de apantallamiento de $\Delta\delta = -0.34$ y -0.25 ppm, respectivamente (ver Tabla anillo-(II) en Figura 6). El alto efecto apantallante que se observa para H-2 del anillo-(I) en el isomero **cis-269** podría corresponder con una conformación de tipo *cis-D* que sitúa el anillo de 2',5'-difluorofenilo (II) enfrenteado con el borde del grupo *p*-tolilsulfinilo (Figura 6). En dicha conformación, H-2 está bajo la influencia del efecto anisotrópico del anillo (II). Sin embargo, el efecto de apantallamiento observado en H-6' (grupo arilo-II) a $\delta_{cis} = 6.74$ ppm podría sugerir otro conformero *cis* que sitúa el anillo sustituido (I) con el grupo sulfinilo fuera del plano que contiene el grupo azo. Con estas disposiciones, los hidrógenos del anillo-(II) sufrirían un efecto anisotrópico del fragmento aromático ortogonal (I), pero no justificaría el alto apantallamiento que se observa para H-2 ($\Delta\delta = -1.22$ ppm). Esta observación es clave para hacernos considerar que el grupo *p*-tolilsulfinilo, en una disposición 1,3-paralela con respecto a H-2, provoca una rigidez conformacional adicional al sistema de azocompuesto, dejando el grupo *p*-tolilo fuera del plano. Tal como en una disposición en U, uno de los bordes del anillo de arilo sustituido-(II) puede sufrir un efecto anisotrópico de la nube π de este grupo *p*-tolilo. Cuando este anillo de arilo-(II) está diferentemente sustituido, como en el caso de **269**, son posibles dos conformaciones (*cis-D* y *cis-D'*) (Figura 6). La conformación tipo *cis-D* sitúa el átomo de flúor del C-2' lejos de la influencia del grupo *p*-tolilo y apantalla a los protones H-6' y H-5' del anillo-(II), mientras que en la conformación *cis-D'* este efecto vuelve a H-3' y el flúor del C-2'. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el desplazamiento a campo más alto del protón H-6' observado en el anillo de difluoro fenilo (II) en el isómero *cis-269* sugiere una participación mayor del conformero *cis-D* en el equilibrio conformacional. En este conformero, el grupo *p*-tolilo se orienta para ejercer su efecto anisotrópico directamente sobre el borde que contiene el protón H-6' (Figura 6). La otra posible conformación *cis-D'* no se considera ya que por la disposición del protón H-3' en esta conformación debería ser el hidrógeno más apantallado.

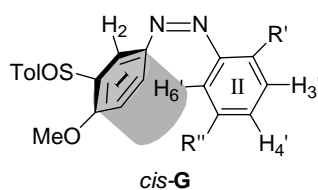


Figura 18

Respecto al caso del 2'-trifluorometil-3-*p*-tolilsulfinil azobenceno **253**, los cambios más significativos en los desplazamientos químicos del anillo-(I) que se observaron en el proceso de fotoisomerización, se muestran en la Figura 8 (Tabla anillo-(I); H-2: δ_{trans} 8.61 a δ_{cis} 7.48 ppm, H-6: δ_{trans} 8.00 a δ_{cis} 7.19-7.16 ppm, AA': δ_{trans} 7.65 a δ_{cis} 7.34 ppm, H-5: δ_{trans} 6.99 a δ_{cis} 6.76 ppm).

Las señales que corresponden a los hidrógenos del anillo-(I) se asignaron de manera completa como se muestra en la Figura 8. Desafortunadamente, la asignación inequívoca de todos los protones del anillo de trifluorofenilo-(II) fue más complicado debido a que las señales de los desplazamientos químicos están muy próximas. No obstante el espectro HOESY ^{19}F , ^1H de *trans*-**253** reveló un pico cruzado entre la señal del espectro de ^{19}F a -57.6 ppm y la señal a δ 7.84-7.80 ppm (Figura 9) la cual corresponde a dos hidrógenos pertenecientes al anillo-(II). Este efecto NOE (H,F) nos permitió asignar el H-3' del *trans*-**253** a uno de los hidrógenos que aparece a δ_{trans} 7.84-7.80 ppm (Figura 9, proyección a).

Después de irradiar durante 4 horas la muestra de NMR disuelta en CDCl_3 del *trans*-**253** a $\lambda = 264$ nm, se formó un 20% del isómero *cis*. Además de los cambios esperados en los desplazamientos químicos del anillo-(II) (ver la Tabla del anillo-(I) δ_{cis} en Esquema 8), lo más significativo del espectro de ^1H -RMN del *cis*-**253** fue, de nuevo, la presencia de una señal a campo alto a δ 6.29-6.27 ppm y dos adicionales señales del isómero *cis* a δ 7.77-7.76 y 7.32-7.30 ppm. El espectro HOESY ^{19}F , ^1H del *cis*-**253**, reveló una señal a -60.5 ppm mostrando una efecto NOE con la señal de protón a δ_{cis} 7.77-7.76 ppm, la cual integra para un protón y se asignó al *cis*-H-3' (Figura 10, proyección b). Por lo tanto la nueva señal apantallada que se observa a δ 6.29-6.27 ppm debe corresponder con H-4', H-5' o H-6'. Por analogía con el desplazamiento a campo más alto que se observa para H-6' en *cis*-**253** se asignó la señal que aparece a 6.29-6.27 ppm a H-5' o H-6'. Basandonos en estos datos, también asumimos que el azocompuesto *cis*-**253** adopta una conformación tipo *cis*-**D** representada en el Esquema 8, donde el sustituyente *o*- CF_3 del anillo-(II) se sitúa lejos de la influencia anisotrópica del grupo *p*-tolilo del sulfóxido y por tanto este efecto se notará en el borde del anillo que contiene los protones H-5' y H-6' del anillo-(II).

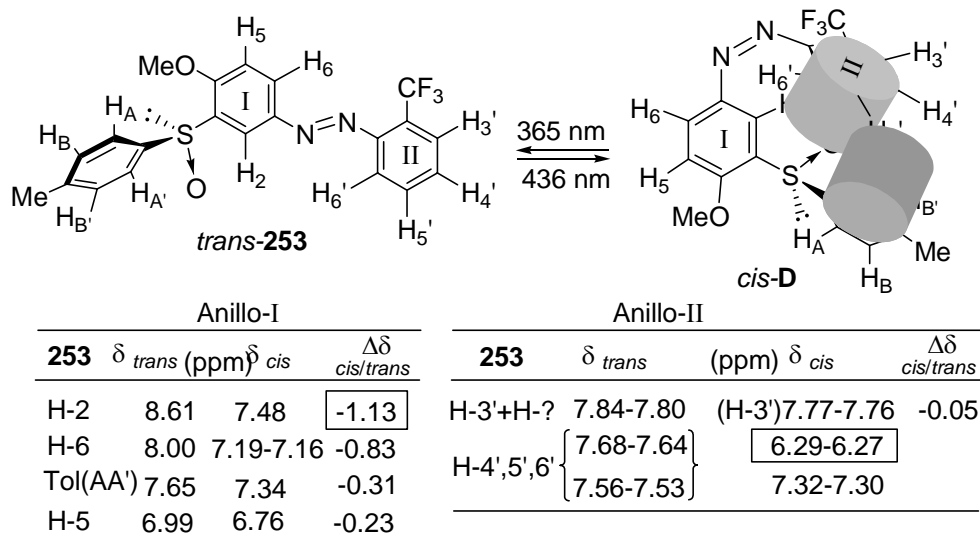


Figura 19

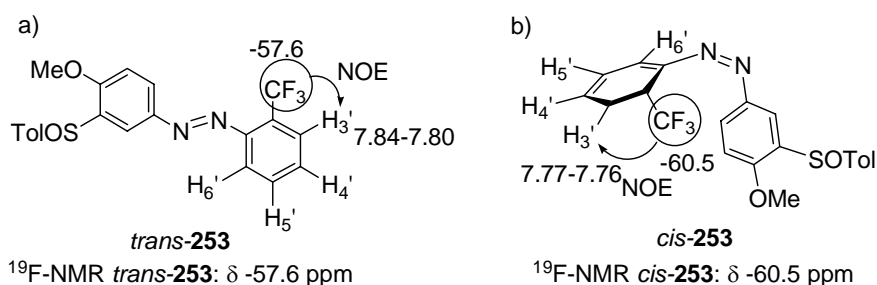


Figura 20

Toda la información deducida desde los datos de RMN indicaron que una vez que ocurre el proceso de fotoisomerización, la orientación del *cis*-azobenceno está controlada por el grupo *p*-tolilsulfinilo situado en el C-3. En estos compuestos, la fotoisomerización del *trans* al *cis* del doble enlace N=N deja el anillo aromático-(II) preferentemente cerca del borde del sustituyente 3-*p*-tolilsulfinilo lo que lleva a una disposición en forma de U de los tres anillos aromáticos.

La disposición fijada 1,3-paralela del oxígeno sulfinílico con respecto al H-2 vecinal es el origen de la estabilidad final de las geometrías observadas para los isómeros *trans* y *cis*.

A- TÉCNICAS GENERALES

Espectrometría de UV-Visible y dicroísmo circular

Los espectros de UV-Visible fueron registrados en un espectrómetro Hewlett Packard 8453 JASCO Tipo U-best 560.

Los espectros de dicroísmo circular (CD) fueron recogidos en un espectropolarímetro JASCO Tipo J-710.

Fotoisomerización de los azocompuestos

La fotoisomerización de los azocompuestos fue llevada a cabo a 20°C irradiando las muestras, contenidas en una cubeta de cuarzo termostática de 0.1 cm, con una lámpara de xenón de 150 W del para los experimentos de CD y UV/Visible y con una lámpara de Hg de alta presión para los experimentos de HPLC y RMN.

B- DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

Reactivos

Los reactivos provienen de la marca *Aldrich* y *Fluka*. En todos los casos, los reactivos se utilizaron directamente, excepto las hidracinas hidrocioradas, las cuales se trataron con Et₃N y posterior extracción con CH₂Cl₂ antes de utilizarse.

La disolución comercial de *n*-BuLi (2.5M en hexano, *Aldrich*) se valoró con anterioridad a su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador.⁷¹⁹

C. -MÉTODOS GENERALES

Metilación de los azocompuestos difenólicos.

Una disolución de NaOH (8 equiv) en H₂O (0.4 M), se añade a temperatura ambiente sobre una disolución del compuesto X en acetona (0.1 M). Después de 5 min, se adiciona Me₂SO₄ (15 equiv), la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se elimina el

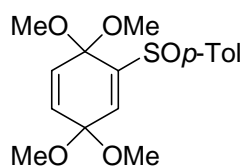
⁷¹⁹ J. Suffert. *J. Org. Chem.* **1989**, 54(2), 509-510.

disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo resultante en 2 mL de CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica con H₂O (2 x 2mL). Tras el procedimiento estándar de aislamiento, se obtiene el crudo de reacción que se purifica por cromatografía en columna.

D. PREPARACIÓN DE PRECURSORES

Síntesis de los bisacetales de quinona

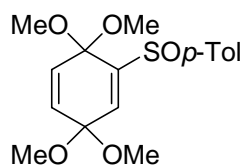
(±)-(1,1,4,4-Tetrametoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)-2,5-ciclohexadienona (267)



El compuesto **267** se obtiene a partir de 2,60 g de (±)-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **268**, siguiendo el procedimiento descrito para 1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **118**. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se añaden 50 mL de CH₂Cl₂ y 50 mL de agua y se sigue el procedimiento estándar de aislamiento. Se obtiene el producto con 89% de rendimiento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.64-7.25 (sistema AA'BB', 4H, *p*-Tol), 7.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₂), 6.27 (dd, *J* = 10.5 y 2.7 Hz, H₄), 5.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H₅), 3.39, 3.33, 3.32, 2.50 (4s, 12H, MeO-), 2.36 (s, 3H, Me).

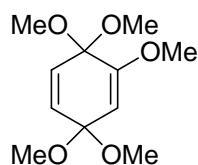
[(S)S]-1,1,4,4-Tetrametoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)-2,5-ciclohexadienona (267)



El compuesto **267** se obtiene a partir de 2,20 g de (SS)-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **168**, siguiendo el procedimiento descrito para 1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **118**. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se añaden 50 mL de CH₂Cl₂ y 50 mL de agua y se sigue el procedimiento estándar de aislamiento. Se obtiene el producto con 80% de rendimiento.

[α]_D²⁰ +254 (*c* = 1, CHCl₃).

1,1,2,4,4-pentametoxi-2,5-ciclohexadienona

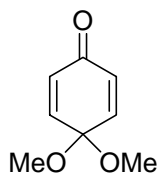


El compuesto **271** se obtiene a partir de 6.17 g de 1,2,4-trimetoxibenceno (37 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para 1,1,4,4-tetrametoxi-2,5-ciclohexadieno **118**. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se añaden 150 mL de éter y 100 mL de agua y se sigue el procedimiento estándar de aislamiento. Se obtiene el producto con 88% de rendimiento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.19-6.14 (dd, $J = 10.5$ y 2.4 Hz, 1H, H_5), 5.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_6), 5.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_3), 3.67, (s, 3H, MeO-), 3.28 (s, 6H, 2 MeO-), 3.24 (s, 6H, 2 MeO-).

Síntesis de los monoacetales de quinona

4,4-Dimetoxi-2,5-ciclohexadienona (**91**)⁸⁰

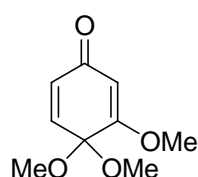


El bisacetal de quinona **118** (6,2 g) se disuelve en acetona y posteriormente se añade agua hasta conseguir una proporción 10:1 agua/acetona. La mezcla se agita calentando a 30 °C y se controla el avance de la reacción por $^1\text{H-RMN}$. Una vez consumido todo el sustrato de partida, la mezcla se extrae con éter, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla bruta de reacción se purifica por destilación a presión reducida (93 °C/ 4 mm Hg), obteniéndose 4.2 g (88%) del compuesto **91** en forma de líquido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.40-6.08 (sistema AA'BB', $J = 114.5$ Hz, 4H), 3.04 (s, 6H, 2 MeO).

⁸⁰ G. L. Buchanan, R. A. Raphael, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1*, **1973**, 373-375.

3,4,4-Trimetoxi-2,5-ciclohexadienona (**275**)



El compuesto **275** se obtiene a partir de 8.51 g de 1,1,2,4,4-pentametoxibenceno (37 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para 4,4-dimetoxi-2,5-ciclohexadienona **91**. Se obtiene el producto **275** con 81% de rendimiento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.40 (s, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₅), 6.08 (dd, *J* = 10.3 y 1.9 Hz, 1H, H₆), 5.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₂), 3.61 (s, 3H, MeO-), 3.10 (s, 6H, 2 MeO-).

D. MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE AZOBENCENOS

Método A

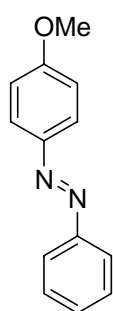
Sobre una disolución del bisacetal metílico de *p*-benzoquinona o de *p*-benzoquinona (1-1.3 equiv), en el disolvente indicado en cada caso (0.2-0.8 M), se adiciona a temperatura ambiente la arilhidrazina correspondiente (1-3 equiv), la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en placa fina (AcOEt/hexano, 1:2). Una vez consumido el sustrato de partida, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se trata según se indica en cada caso.

Método B

Sobre una disolución del bisacetal metílico de *p*-benzoquinona, del correspondiente monoacetal de *p*-benzoquinona o de la *p*-benzoquinona (1-1.3 equiv.), en MeCN (0.2-2M), se adiciona a temperatura ambiente la correspondiente arilhidrazina (1.0 equiv) y CAN (0.01-1.2 equiv). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en placa fina (AcOEt/hexano, 1:2). Una vez consumido el sustrato de partida, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ o

AcOEt y se lava con H₂O (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica siguiendo el procedimiento que se indica en cada caso.

4-Metoxiazobenceno (246)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 1.0 g del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (5.0 mmol, 1.0 equiv) en 10 mL de CHCl₃ (0.5 M) y 0.6 g de fenilhidrazina **245** (5.0 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:13) a **246** como un sólido marrón (0.27 g, 25%). Tiempo de reacción: 27 h.

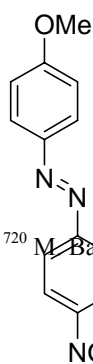
Siguiendo el método B, la reacción a partir de 203 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (1 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN (0.5 M), 110 mg de fenilhidrazina **245** (1 mmol, 1.0 equiv) y 16.7 mg de CAN (0.03 mmol, 0.03 equiv), da lugar a 150 mg (70%) de **246** puro, después de una cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Tiempo de reacción: 24 h.

P.f.: 51-52°C (AcOEt/Hexano); **P.f.(Bibl):** 53-54°C⁷²⁰

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95-7.01 (sistema AA'XX', *J* = 8.8 Hz, Δ*v* = 280.5 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 3.86 (s, 3H, MeO-)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.9; 152.7, 147.0, 130.3, 129.0 (2C); 124.7 (2C); 122.5 (2C), 114.1 (2C); 55.5

4'-Metoxi-2,4-dinitroazobenceno (248)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 1.3 g del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (6.5 mmol, 1.0 equiv) en 10 mL de MeCN (0.7 M) y 1.3 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (6.5 mmol, 1.0 equiv), da lugar a **248** que precipita en el

⁷²⁰ M. Barbero, T. Degani, S. Dughera, R. Fochi, P. Perracino, *Synthesis* **1998**, (9), 1235-1237.

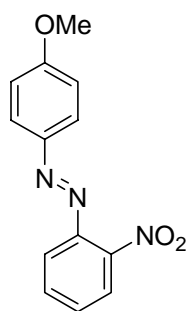
medio de reacción. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene **248** como un sólido rojo (2.0 g, 99%). Tiempo de reacción: 5 min.

P.f.: 169-170°C (AcOEt/Hexano); **P.f.(Bibl):** 178°C⁷²¹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 8.49 (dd, *J* = 8.8 y 2.4 Hz, 1H, H₅), 7.98-7.05 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δ*v* = 278.4 Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₆), 3.93 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.4, 148.9 (2C), 147.1, 147.0, 127.6, 126.6 (2C), 120.0, 119.9, 114.7 (2C), 55.8

4'-Metoxi-2-nitrozobenceno (**249**)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 104 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de CHCl₃ (0.3 M) y 85 mg de *o*-nitrofenilhidrazina **249** (0.5 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10) a **255** como un sólido naranja (91 mg, 68%). Tiempo de reacción: 8 h.

P.f.: 74-75°C (AcOEt/Hexano); **P.f. (Bibl):** 77-79°C⁷²²

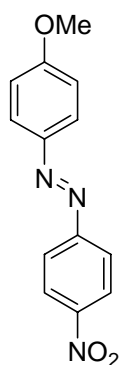
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94-7.02 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δ*v* = 274.4 Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₆), 7.68-7.65 (m, 2H, H₃ y H₄), 7.51 (ddd, *J* = 8.08, 6.27 y 2.63 Hz, 1H, H₅), 3.91 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.2, 147.4, 147.0, 145.6, 132.9, 129.8, 125.8 (2C), 124.0, 118.5, 114.4 (2C), 55.7.

⁷²¹ W. P. Neumann, C. Wicenc, *Chem Ber.* **1991**, 124(10), 2297-2301.

⁷²² J. Rosevear, John F. K. Wilshire, *Aust. J. Chem.* **1987**, 40(10), 1663-1673.

4'-Metoxi-4-nitrozobenceno (**256**)



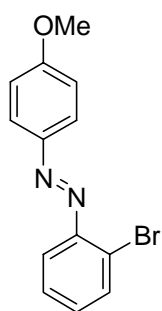
Siguiendo el método A, la reacción a partir de 102 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de CHCl₃ (0.3 M) y 82 mg de *p*-nitrofenilhidrazina **250** (0.5 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:6) a **256** como un sólido naranja (32 mg, 24%). Tiempo de reacción: 8 h.

P.f.: 154-155°C (AcOEt/Hexano); **P.f.(Bibl):** 154°C⁷²³

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.36-7.97 (sistema AA'XX', *J* = 9.2 Hz, Δ*ν* = 113.5 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.97-7.04 (sistema AA'XX', *J* = 8.7 Hz, Δ*ν* = 278.6 Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 3.92 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.2, 156.0, 148.2, 146.9, 125.6 (2C), 124.7 (2C), 123.1 (2C), 114.4 (2C), 55.7.

4'-Metoxi-2-bromoazobenceno (**24e**)⁷²⁴



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 100 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.8 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN (0.3 M) y 141 mg de *o*-bromofenilhidrazina **251** (0.8 mmol, 1.5 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:60) a **257** como un aceite rojo (78 mg, 83%). Tiempo de reacción: 3 h.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.99-7.03 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δ*ν* = 288.1 Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 7.73 (dd, *J* = 7.9 y 1.4 Hz, 1H, H₆), 7.66 (dd, *J* = 7.8 y 1.6 Hz, 1H, H₃), 7.38 (td, *J* = 7.9 y 1.4 Hz, 1H, H₄), 7.28 (td, *J* = 7.9 y 1.6 Hz, 1H, H₅), 3.90 (s, 3H, MeO-).

⁷²³ H. H. Davey, R. D. Lee, T. J. Marks, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*(13), 4976-4979.

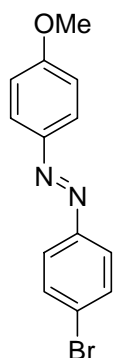
⁷²⁴ Y. Suleyman, T. Mehmet, *Marmara Universitesi Fen Bilimleri Derg.* **1989**, *6*, 213-225.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.5, 149.7, 147.2, 133.6, 131.2, 127.9, 125.4 (2C), 123.9, 117.8, 114.3 (2C), 55.6.

EM (EI) m/z (%): 290(M^+ , 28), 157(17), 135(60), 121(18), 107(100), 92(35), 77(52), 64(24).

EMAR (EI) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OBr}$: M^+ 290.0055. Encontrada 290.0050.

4'-Metoxi-4-bromoazobenceno (258)



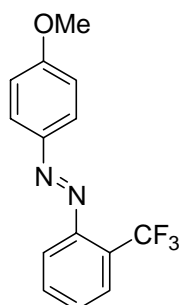
Siguiendo el método A, la reacción a partir de 102 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de CH_2Cl_2 (0.3 M) y 193 mg de *p*-bromofenilhidrazina **252** (1 mmol, 2.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:40) a **258** como un sólido naranja (66 mg, 45%). Tiempo de reacción: 1 día.

P.f.: 142-143°C (AcOEt/Hexano); P.f.(Bibl): 146°C⁷²⁵

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.92-7.02 (sistema AA'XX', $J = 9.1$ Hz, $\Delta\nu = 270.0$ Hz, 2H, H_2 , H_3 , H_5 y H_6), 7.77-7.63 (sistema AA'XX', $J = 8.8$ Hz, $\Delta\nu = 39.7$ Hz, 2H, H_2' , H_3' , H_5' y H_6'), 3.90 (s, 3H, MeO-).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.3, 151.5, 146.8, 132.2 (2C), 124.9 (2C), 124.5, 124.1 (2C), 114.3 (2C), 55.6.

4'-Metoxi-2-trifluorometilazobenceno (253)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 100 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de CHCl_3 (0.3 M) y 95 mg de *o*-trifluorometilfenilhidrazina **253** (0.5 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:40) a **259** como un aceite naranja (97 mg, 69%). Tiempo de reacción: 1 día.

⁷²⁵ Y. Nomura, H. Anzai, R. Tarao, K. Shoimi, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1964**, 37(7), 967-969.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.97-7.02 (sistema AA'XX', *J* = 9.0 Hz, Δν = 283.9 Hz, 4H, H₂', H₃', H₅' y H₆'), 7.81 (dd, *J* = 7.9 y 4.0 Hz, 2H, H₃ y H₆), 7.63 (dd, *J* = 7.5 y 1.1 Hz, 1H, H₄), 7.5 (dd, *J* = 7.5 y 1.2 Hz, 1H, H₅), 3.91 (s, 3H, MeO-).

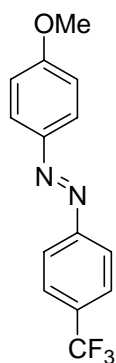
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.7, 149.7, 147.2, 132.5, 129.7, 128.0 (c, *J* = 30.5 Hz), 125.5 (2C), 124.1 (c, *J* = 274.7 Hz), 126.5 (c, *J* = 5.6 Hz), 116.2, 114.3 (2C), 55.6.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -57.7 (s).

EM (EI) *m/z*(%): 280(M⁺, 40), 135(48), 121(10), 107(100), 92(37), 77(52), 64(20).

EMAR (EI) Calculada para C₁₄H₁₁N₂OF₃: M⁺ 280.0822. Encontrada 280.0823.

4'-Metoxi-4-trifluorometilazobenceno (**260**)⁷²⁶



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 105 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de CHCl₃ (0.3 M) y 93 mg de *p*-trifluorometilfenilhidrazina **254** (0.5 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:40) a **260** como un sólido marrón (44 mg, 30%). Tiempo de reacción: 18 h.

P.f.: 112-113°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.96-7.76 (sistema AA'XX', *J* = 8.3 Hz, Δν = 59.5 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.96-7.04 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δν = 276.9 Hz, 4H, H₂', H₃', H₅' y H₆'), 3.91 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.7, 154.6, 146.9, 131.5 (c, *J* = 32,6 Hz), 126.2 (c, *J* = 4.2 Hz, 2C), 125.2 (2C), 124.0 (c, *J* = 272.6 Hz), 122.7(2C), 114.3 (2C), 55.6.

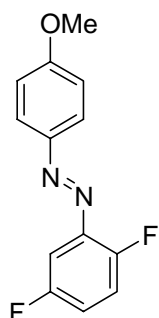
¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -62.4 (s).

EM (EI) *m/z*(%): 280(M⁺, 60), 261(8), 135(47), 107(100), 92(34), 77(43).

EMAR (EI) Calculada para C₁₄H₁₁N₂OF₃: M⁺ 280.0820. Encontrada 280.0823.

⁷²⁶ E. Jucker, A. Lindermann, F. Gadiant, 1963, 19 p. FR 1339229 19631004.

4'-Metoxi-2,5-difluoroazobenceno (264)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 118 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.6 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de CHCl₃ (0.6 M) y 88 mg de 2,5-difluorofenilhidrazina **261** (0.6 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante recristalización en hexano a **264** como un sólido amarillo (114 mg, 78%).

Tiempo de reacción: 2 días.

P.f.: 71-72°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94-7.00 (sistema AA'XX', *J* = 9.0 Hz, Δ*v* = 283.4 Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 7.46 (ddd, *J* = 9.3, 6.1 y 3.2 Hz, 1H, H₆), 7.20 (td, *J* = 9.7 y 4.7 Hz, 1H, H₃), 7.12-7.04 (m, 1H, H₄), 3.88 (s, 3H, MeO-).

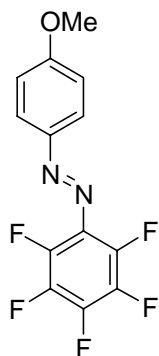
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.8, 158.8 (d, *J* = 244.1 Hz), 156.2 (d, *J* = 255.7 Hz), 147.0, 141.1 (dd, *J* = 8.4 y 5.3 Hz), 125.4 (2C), 118.0 (dd, *J* = 15.8 y 8.4 Hz), 117.7 (dd, *J* = 13.7 y 8.4 Hz), 114.3 (2C), 104.0 (d, *J* = 25.3 Hz), 55.6.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -117.4-(-117.6) (m), -130.0 (tdd, *J* = 14.3, 6.1 y 4.1 Hz).

EM (EI) *m/z*(%): 248(M⁺, 48), 135(33), 107(100), 92(40), 77(54).

EMAR (EI) Calculada para C₁₃H₁₀N₂OF₂: M⁺ 248.0750. Encontrada 248.0761.

4'-Metoxi-2,3,4,5,6-pentafluoroazobenceno (265)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 103 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de CHCl₃ (0.5 M) y 106 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidrazina **262** (0.5 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:20) a **265** como un sólido naranja (120 mg, 77%). Tiempo de reacción: 18 h.

Siguiendo el método B, la reacción a partir de 21.5 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.1 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (0.2 M), 21.2 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidrazina **262** (0.1 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 1.2 equiv), da lugar a 28 mg (89%) de **265** puro, como un sólido naranja. Tiempo de reacción : 1 h.

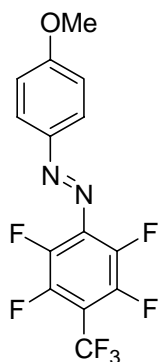
P.f.: 89-90°C (AcOEt/Hexano); **P.f.(Bibl):** 98-99°C⁷²⁷

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.93-7.02 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δ*ν* = 272.6 Hz, 4H, H₂', H₃', H₅ y H₆'), 3.91 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.6, 147.5, 142.8-142.2 (dm, *J* = 247.3 Hz, 3C), 139.7-138.8 (dm, *J* = 237.8 Hz, 2C), 128.7-128.4 (m), 125.5 (2C), 114.4 (2C), 55.7.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -150.9 (dd, *J* = 19.4 y 5.1 Hz), -154.2 (t, *J* = 21.5 Hz), -162.5(-162.6) (m).

4'-Metoxi-2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilazobenceno (**266**)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 101 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de CHCl₃ (0.3 M) y 130 mg de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilhidrazina **263** (0.5 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:40) a **266** como un sólido naranja (127 mg, 72%). Tiempo de reacción: 1 día.

P.f.: 85-86 °C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95-7.02 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δ*ν* = 279.5 Hz, 4H, H₂', H₃', H₅ y H₆'), 3.92 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.4, 147.5, 144.5 (dd, *J* = 259.9 y 14.7 Hz, 2C), 140.4 (dddd, *J* = 258.9, 14.7 y 3.2 Hz, 2C), 135.6 (t, *J* = 9.47 Hz), 126.0 (2C), 120.8 (c, *J* = 274.7 Hz), 114.5 (2C), 108.1 (ct, *J* = 34.7 y 12.6 Hz), 55.7.

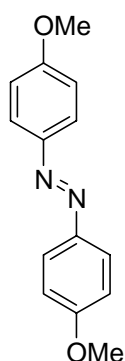
¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -56.1 (t, *J* = 21.5 Hz), -140.6(-141.0) (m), -150.1 (dc, *J* = 15.3, 6.1 Hz).

⁷²⁷ H. Iwamoto, T. Sonoda, J. Kobayashi, *J. Fluorine Chem.* **1983**, 22(1), 61-72.

EM (EI) m/z (%): 352(M^+ , 40), 217(9), 135(34), 107(100), 77(71).

EMAR (EI) Calculada para $C_{14}H_7N_2OF_7$: M^+ 352.0440. Encontrada 352.0447.

4,4'-dimetoxiazodibenceno (**269**)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 153 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.8 mmol, 1.0 equiv) en 3 mL de MeCN (0.3 M) y 331 mg de *p*-metoxifenilhidrazina **267** (2.3 mmol, 3.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:4) a **269** como un sólido amarillo (80 mg, 43%). Tiempo de reacción: 7 días.

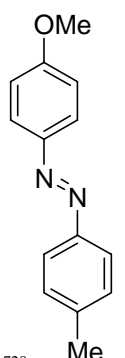
Siguiendo el método B, la reacción a partir de 14.4 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.072 mmol, 1.0 equiv) en 144 μ L de MeCN (0.5 M), 10 mg de fenilhidrazina **267** (0.072 mmol, 1.0 equiv) y 1.2 mg de CAN ($2.16 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.03 equiv), da lugar a 13.8 mg (79%) de **269** puro, después de una cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Tiempo de reacción: 18 h.

P.f.: 140-141°C (AcOEt/Hexano); **P.f.**(Bibl): 165°C⁷²⁸

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89-7.01 (sistema AA'XX', $J = 9.1$ Hz, $\Delta\nu = 263.6$ Hz, 8H), 3.89 (s, 6 H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.5 (2C), 147.0 (2C), 124.3 (2C), 114.1 (2C), 55.5 (2C).

4'-Metil-4-metoxiazobenceno (**270**)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 155 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** (0.8 mmol, 1.0 equiv) en 3 mL de MeCN (0.3 M) y 313 mg de *p*-metilfenilhidrazina **268** (2.6 mmol, 3.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10) a **270** como un sólido marrón (26 mg, 15%). Tiempo de reacción: 3 h.

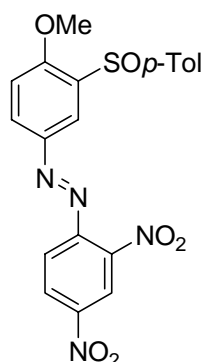
⁷²⁸ F. Alonso, G. Radivoy, M. Yus, *Tetrahedron*, **2000**, 56(44), 8673-8678.

P.f.: 105-106°C (AcOEt/Hexano); **P.f.(Bibl):** 111-111.5°C⁷²⁹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.92-7.02 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δ*ν* = 269.3 Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 7.80-7.31 (sistema AA'XX', *J* = 8.3 Hz, Δ*ν* = 148.6 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 3.89 (s, 3H, MeO-), 2.43 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.8, 150.8, 147.0, 140.8, 129.7 (2C), 124.6 (2C), 122.5 (2C), 114.1 (2C), 55.5, 21.4.

(±)-4-Metoxi-3-*p*-tolilsulfinil-2',4'-dinitroazobenceno (**268**)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 77 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.2 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN seco (0.2 M) y 45 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (0.2 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) a **248** como un aceite naranja (77 mg, 77%). Tiempo de reacción: 4 días.

Siguiendo el método B, la reacción a partir de 25 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.1 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN seco (0.1 M), 14 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (0.1 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 1.2 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:4), a 27 mg (85%) de **248** como un aceite naranja. Tiempo de reacción: 30 min.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{3'}), 8.62 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₂), 8.52 (dd, *J* = 8.9 y 2.4 Hz, 1H, H_{5'}), 8.00 (dd, *J* = 8.7 y 2.4 Hz, 1H, H₆), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{6'}), 7.63-7.25 (sistema AA'BB', *J* = 8.2 Hz, Δ*ν* = 113.3 Hz, 4H, *p*-Tol), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 3.92 (s, 3H, MeO-), 2.36 (s, 3H, Me).

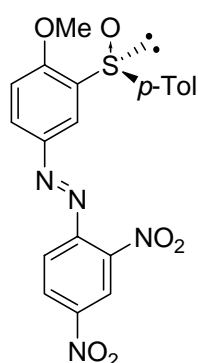
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.4, 148.8, 147.3, 147.2, 141.9, 141.3, 135.5, 130.1, 129.8 (2C), 127.8, 126.9, 125.4 (2C), 122.7, 120.4, 120.2, 111.5, 56.4, 21.4

⁷²⁹ M. Barbero, I. Degani, S. Dughera, R. Fochi, P. Perracino, *Synthesis*, **1998**, (9), 1235-1237.

EM (EI) m/z (%): 440(M^+ , 38), 423(100), 392(43), 360(14), 317(24), 245(34), 197(81), 139(93), 105(86), 91(63), 76 (51).

EMAR (EI) Calculada para $C_{20}H_{16}N_4O_6S$: M^+ 440.0791. Encontrada 440.0800.

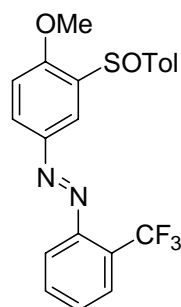
(+)-2',4'-dinitro-4-metoxi-3-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil azobenceno (268)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 340 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (1.0 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN seco (0.5 M), 200 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (1.0 mmol, 1.0 equiv) y 10 mg de CAN (0.03 mmol, 0.03 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna ($CH_2Cl_2/AcOEt$ 97:3), a 286 mg (65%) de **268**. Tiempo de reacción: 30 min.

$[\alpha]_D^{20} +425$ ($c = 0.024$, $CHCl_3$).

(±)-2'-Trifluorometil-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (260)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 108 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.3 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN seco (0.3 M) y 58 mg de *o*-trifluorometilfenilhidrazina **253** (0.3 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna ($AcOEt$ /hexano 1:4) a **260** como un sólido naranja (47 mg, 35%). Tiempo de reacción: 2 h.

P. f. : 179–180 °C ($AcOEt$ /Hexano).

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_2), 7.98 (dd, $J = 2.4$ y 8.9 Hz, 1H, H_6), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63–7.23 (sistema AA'BB', $J = 8.2$ Hz, $\Delta\nu = 263.7$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.55–7.50 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_5), 3.88 (s, 3H, MeO-), 2.34 (s, 3H, Me).

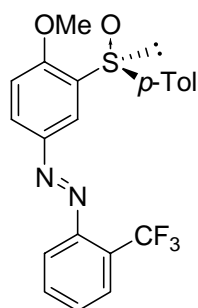
^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.1, 149.4, 147.5, 141.7, 141.6, 134.9, 132.6, 130.2, 129.8 (2C), 128.4 (c, $J = 31.5$ Hz), 126.5 (c, $J = 5.3$ Hz), 125.4 (2C), 124.8, 124.0 (c, $J = 273.6$ Hz), 123.1, 116.2, 111.5, 56.2, 21.4.

^{19}F -RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ : -57.6 (s).

EM (EI) m/z (%): 418 (M^+ , 52), 402 (85), 370 (10), 295 (10), 245 (86), 229 (100), 197 (52), 171 (18), 145 (88), 105 (35), 84 (81).

EMAR (EI) Calculada para $C_{21}H_{17}N_2O_5F_3S$: M^+ 418.0949. Encontrada 418.0963.

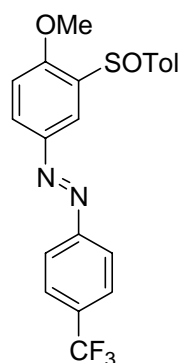
(+)-2'-Trifluorometil-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**260**)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 101 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.29 mmol, 1.0 equiv) en 2.9 mL de MeCN seco (0.5 M), 62.8 mg de 2,5-difluorofenilhidrazina **253** (0.36 mmol, 1.0 equiv) y 6.5 mg de CAN (0.012 mmol, 0.03 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:3), a 75 mg (60 %) de **260**. Tiempo de reacción: 22 h.

$[\alpha]_D^{20} +277$ ($c = 0.048$, $CHCl_3$).

(±)-4'-Trifluorometil-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**270**)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 120 mg de bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.4 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN seco (0.4 M), 66 mg de *p*-trifluorometilfenilhidrazina **254** (0.4 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.3 equiv), da lugar a 147.5 mg (99%) de **270**. Tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:4), se obtiene el producto como un sólido naranja (23 mg, 16%), la drástica disminución de rendimiento observada es debida a la descomposición del producto en la columna cromatográfica. Tiempo de reacción: 2 h.

P. f. : 79–80 °C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_2), 8.04 (dd, $J = 2.4$ y 8.7 Hz, 1H, H_6), 8.00–7.77 (sistema AA'XX', $J = 8.1$ Hz, $\Delta\nu = 67.6$ Hz, 4H, H_2 , H_3 , H_5 y H_6), 7.64–7.24 (sistema AA'BB', $J = 8.2$ Hz, $\Delta\nu = 120.5$ Hz, 4H, *p*-Tol), 6.98 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_5), 3.89 (s, 3H, MeO-), 2.36 (s, 3H, Me).

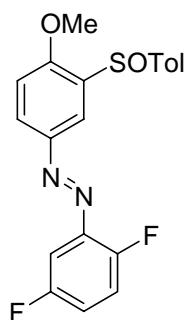
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 157.9, 154.3, 147.2, 141.7, 141.8, 135.2, 131.3 (c, *J* = 41.1 Hz), 129.7 (2C), 128.9, 126.3 (c, *J* = 4.3 Hz, 2C), 125.5 (2C), 122.9 (2C), 122.5 (c, *J* = 256.9 Hz), 118.5, 111.1, 56.2, 21.4.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -62.5 (s).

EM (EI) *m/z*(%): 402(M⁺, 100), 229(100), 214(42), 199(32), 245(86), 171(16), 145(58), 139(16), 105(21).

EMAR (EI) Calculada para C₂₁H₁₇N₂O₂F₃S: M⁺ 418.0947. Encontrada 418.0963.

(±)-4'-Metoxi-3'-p-tolilsulfinil-2,5-difluoroazobenceno (**269**)



Seguendo el método A, la reacción a partir de 112 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.3 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN seco (0.3 M) y 50 mg de 2,5-difluorofenilhidrazina **261** (0.3 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10) a **269** como un aceite naranja (57 mg, 45%). Tiempo de reacción: 4 días.

Seguendo el método B, la reacción a partir de 163 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1 M), 72 mg de 2,5-difluorofenilhidrazina **261** (0.5 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv), da lugar a 183 mg (98%) de **271** puro. Tiempo de reacción: 1 h.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.58 (d, 7.96, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₂), 7.99 (dd, *J* = 8.7 y 2.4 Hz, 1H, H₆), 7.61-7.20 (sistema AA'BB', *J* = 8.2 Hz, Δ*v* = 121.8 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.45 (ddd, *J* = 9.1, 5.9 y 3.2 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 3.85 (s, 3H, MeO-), 2.32 (s, 3H, Me).

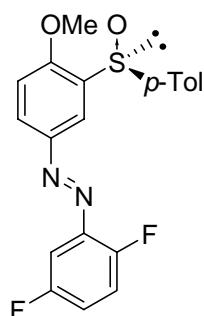
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.7 (d, *J* = 247 Hz), 158.0, 156.2 (dd, *J* = 254 y 2.8 Hz), 147.1, 141.6, 141.5, 141.1 (dd, *J* = 34.1 y 5.7 Hz), 134.9, 129.7 (2C), 127.5, 125.4 (2C), 120.0, 118.5 (dd, *J* = 25.6 y 8.5 Hz), 117.8 (dd, *J* = 22.7 y 8.5 Hz), 111.2, 104.0 (d, *J* = 25.6 Hz), 56.1, 21.3.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -117.5 (m), -129.0 (m).

EM (EI) *m/z*(%): 386(M⁺, 29), 370(100), 279(19), 257(9), 229(87), 139(19), 113(49), 63(22).

EMAR (EI) Calculada para C₂₀H₁₆N₂O₂F₂S: M⁺ 386.0888. Encontrada 386.0901.

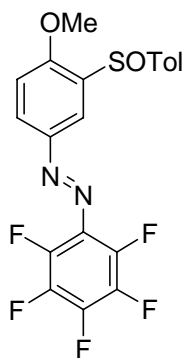
(+)-4'-Metoxi-3'-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-2,5-difluoroazobenceno (269).



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 340 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (1.0 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN seco (0.5 M), 145 mg de 2,5-difluorofenilhidrazina **261** (1.0 mmol, 1.0 equiv) y 10 mg de CAN (0.03 mmol, 0.03 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:5), a 363 mg (94 %) de **269**. Tiempo de reacción: 2h y 30 min.

$[\alpha]_D^{20} +519$ ($c = 0.016$, CHCl₃).

(±)-4'-Metoxi-3'-*p*-tolilsulfinil-2,3,4,5,6-pentafluoro-azobenceno (270)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 92 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.3 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN (0.3 M) y 56 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidrazina **262** (0.3 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:4) a **270** como un sólido naranja (71 mg, 59%). Tiempo de reacción: 4 días.

P.f.: 170-171°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, H₂), 8.02 (dd, $J = 8.9$ y 2.4 Hz, 1H, H₆), 7.62-7.24 (sistema AA'BB', $J = 8.2$ Hz, $\Delta\nu = 114.5$ Hz, 4H, *p*-Tol), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₅), 3.90 (s, 3H, MeO-), 2.36 (s, 3H, Me).

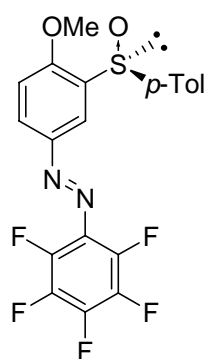
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.8, 147.7, 143.0-142.7 y 139.6-139.3 (dm, $J = 257.8$ Hz, 3C), 141.8, 141.6, 139.6-139.3 y 136.5-136.0 (dm, $J = 247.3$ Hz, 2C), 135.5, 129.7 (2C), 128.7, 128.5-128.2 (m), 125.6 (2C), 119.1, 111.2, 56.3, 21.4.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -150.1(-150.2) (m), -153.2 (t, $J = 21.2$ Hz), -162.3(-162.4) (m).

EM (EI) m/z (%): 440(M^+ , 41), 423(100), 392(25), 317(12), 261(11), 229(59), 197(78), 167 (51), 149(97), 105(82), 76(49).

EMAR (EI) Calculada para $C_{20}H_{13}N_2O_2F_5S$: M^+ 440.0618. Encontrada 440.0623.

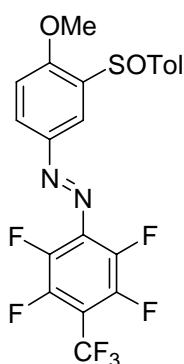
(+)-4'-Metoxi-3'-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-2,3,4,5,6-pentafluoro-azobenceno (270)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 340 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (1.0 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN seco (0.5 M), 200 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidrazina **262** (1.0 mmol, 1.0 equiv) y 10 mg de CAN (0.03 mmol, 0.03 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:5), a 383 mg (87 %) de **270**. Tiempo de reacción: 2h.

$[\alpha]_D^{20} +285$ ($c = 0.016$, $CHCl_3$).

(±)-4'-Metoxi-3'-*p*-tolilsulfinil-2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-azobenceno (266)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 109 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.3 mmol) en 1 mL de MeCN (0.3 M) y 84 mg de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilhidrazina **263** (0.3 mmol, 1.0 equiv), da lugar a **271** puro como un sólido naranja (156 mg, 98%). Tiempo de reacción: 2 h.

Siguiendo el método B, la reacción a partir de 101 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (0.3 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN (0.3 M), 76 mg de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilhidrazina **263** (0.3 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1mmol, 0.4 equiv), da lugar a 134 mg (92%) de **271** puro. Tiempo de

reacción: 2 h.

P.f.: 145-146°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{2'}), 8.06 (dd, *J* = 8.7 y 2.4 Hz, 1H, H_{6'}), 7.62-7.24 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 114.1 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, H₅), 3.91 (s, 3H, MeO-), 2.35 (s, 3H, Me).

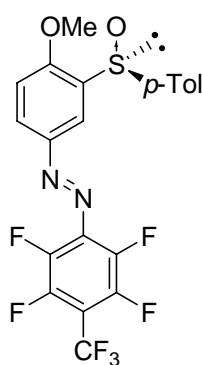
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.4, 147.7, 147.2-147.0 y 143.1-142.7 (dm, *J* = 208.7 Hz, 2C), 142.2-141.6 y 137.9-137.6 (dm, *J* = 212.9 Hz, 2C), 141.9, 141.4, 135.8, 135.2 (t, *J* = 8.5 Hz), 129.9 (2C), 129.6, 125.5 (2C), 120.7 (c, *J* = 275.4 Hz), 119.2, 111.3, 110.2-108.6 (m), 56.3, 21.4.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -149.5-(-149.6) (m), -140.5-(-140.7) (m), -56.1 (t, *J* = 21.2 Hz).

EM (EI) *m/z*(%): 490(M⁺, 47), 473(100), 442(22), 367(16), 261(10), 229(45), 197(79), 139(75), 105(81), 84(43).

EMAR (EI) Calculada para C₂₁H₁₃N₂O₂F₇S: M⁺ 490.0566. Encontrada 490.0586.

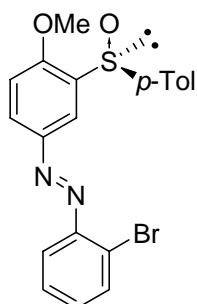
(+)-4'-Metoxi-3'-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilazobenceno (271)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 340 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (1.0 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN seco (0.5 M), 250 mg de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil fenilhidrazina **263** (1.0 mmol, 1.0 equiv) y 10 mg de CAN (0.03 mmol, 0.03 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:5), a 338 mg (69 %) de **271**. Tiempo de reacción: 2h.

[α]_D²⁰ +273 (*c* = 0.011, CHCl₃).

(+)-4'-Metoxi-3'-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-2-bromo azobenceno (278)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 340 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (1.0 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN seco (0.5 M), 190 mg de 2-bromo fenilhidrazina **251** (1.0 mmol, 1.0 equiv) y 10 mg de CAN (0.03 mmol, 0.03 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía

en columna (CH₂Cl₂), a 190 mg (44 %) de **278** como un aceite rojo. Tiempo de reacción: 3 h.

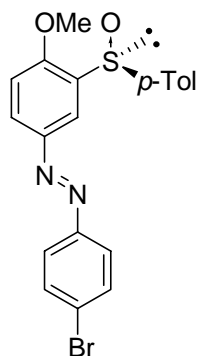
$[\alpha]_D^{20} = +570$ (*c* 0.010, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{2'}), 8.02 (dd, 1H, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, H_{6'}), 7.73 (dd, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.23 (sistema AA'BB', *J* = 8.2 Hz, $\Delta\nu$ = 120.9 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.37 (td, *J* = 8 and 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6 and 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{5'}), 3.75 (s, 3H, OMe-), 2.35 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 157.9, 149.5, 147.5, 141.8, 141.6, 135.0, 133.7, 131.8, 129.7 (2C), 129.6, 128.0, 126.3, 125.5 (2C), 121.4, 117.8, 111.3, 56.2, 21.4.

EM (APCI) *m/z* (%): 431 (M⁺+2, 90), 429 (M⁺, 100), 418 (22), 416 (22).

(+)-4'-Metoxi-3'-S(S)-*p*-tolilsulfinil-4-bromo azobenceno (279).



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 340 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **267** (1.0 mmol, 1.0 equiv) en 2 mL de MeCN seco (0.5 M), 190 mg de 4-bromo fenilhidrazina **252** (1.0 mmol, 1.0 equiv) y 10 mg de CAN (0.03 mmol, 0.03 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂), a 257 mg (60 %) de **279** como un aceite rojo. Tiempo de reacción: 3 h.

$[\alpha]_D^{20} = +540$ (*c* 0.010, CHCl₃).

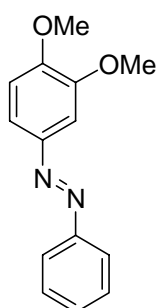
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{2'}), 7.98 (dd, *J* = 8.5 and 2.4 Hz, 1H, H_{6'}), 7.78-7.62 (sistema AA'BB', *J* = 8.5 Hz, $\Delta\nu$ = 46.8 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.62-7.21 (sistema AA'BB', *J* = 8.5 Hz, $\Delta\nu$ = 114.0 Hz, 4H, *p*-Tol), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{5'}), 3.86 (s, 3H, MeO-), 2.34 (s, 3H, Me-).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 157.6, 151.2, 147.2, 141.8, 141.6, 135.0, 132.3 (2C), 129.7 (2C), 128.5, 125.5 (2C), 125.2, 124.3 (2C), 118.3, 111.1, 56.1, 21.4.

EM (EI) *m/z* (%): 430 (M^{+2} , 41), 428 (M^{+} , 39), 229(53), 171 (39), 155 (45), 149 (35), 145 (100), 139 (52).

EMAR (EI) Calculada para $C_{20}H_{17}N_2O_2BrS$ (M^{+}): 308.0330. Encontrada: 428.01773.

3, 4-Dimetoxiazobenceno (**279**)⁷³⁰



Seguindo el método B, la reacción a partir de 125 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **271** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN (0.5 M), 59 mg de fenilhidrazina **245** (0.5 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv) da lugar a **279** puro como un aceite marrón (112 mg, 85%). Tiempo de reacción: 1 h.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (dd, *J* = 1.6 y 6.9 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.5 y 2.2 Hz, 2H, H₆), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₅), 3.99 (s, 3H, MeO-), 3.98

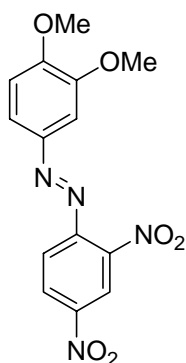
(s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.7, 151.9, 149.6, 147.0, 130.4, 129.0 (2C), 122.5 (2C), 120.9, 110.4, 101.9, 56.1, 55.9.

EM (EI) *m/z*(%): 242(M^{+} , 67), 165(10), 137(100), 77(68).

EMAR (EI) Calculada para $C_{14}H_{14}N_2O_2$: M^{+} 242.1055. Encontrada 242.1051.

3',4'-Dimetoxi-2,4-dinitroazobenceno (**280**)



Seguindo el método B, la reacción a partir de 89 mg del monoacetal de la *p*-benzoquinona **271** (0.5 mmol, 1.2 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1 M), 78 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (0.4 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg. de CAN (0.1 mmol, 0.3 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:40) a **280** como un sólido rojo (22 mg, 17%). Tiempo de reacción: 12 h.

Seguindo el método B, la reacción a partir de 132 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **271** (0.6 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN (0.6 M), 114 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (0.6 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv) da lugar a **280**

⁷³⁰ M. Matsui, K. Shibata, *Shikizai Kyokaishi* **2002**, 75(2), 61-65.

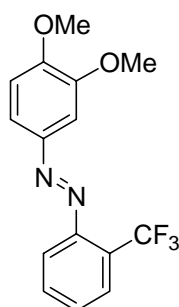
(189 mg, 99%). Por este procedimiento no es necesaria la purificación mediante cromatografía en columna. Tiempo de reacción: 1 h.

P.f.: 113-114°C (AcOEt/Hexano); **P.f.(Bibl):** 151-152°C⁷³¹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 8.49 (dd, *J* = 8.9 y 2.4 Hz, 1H, H₅), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₆), 7.74 (dd, *J* = 8.5 y 2.2 Hz, 1H, H_{6'}), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₂), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{5'}), 4.01 (s, 3H, MeO-), 3.95 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.5, 150.0, 148.9, 147.1, 147.0, 146.4, 127.7, 124.8, 120.2, 120.0, 110.4, 101.6, 56.3, 56.0.

2'-Trifluorometil-3,4-dimetoxiazobenceno (282)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 75 mg del monoacetal de la *p*-benzoquinona **275** (0.4 mmol, 1.3 equiv) en 0.5 mL de MeCN (0.8 M) y 59 mg de *o*-trifluorometilfenilhidrazina **253** (0.3 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:40) a **282** como un sólido naranja (58 mg, 58%). Tiempo de reacción: 2 h.

Siguiendo el método B, la reacción a partir de 205 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **271** (0.9 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1.8 M), 162 mg de *o*-trifluorometilfenilhidrazina **253** (0.9 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv) da lugar a **282** puro (264 mg, 96%). Tiempo de reacción: 1 h.

P.f.: 53-54°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃ y H₆), 7.70 (dd, *J* = 8.5 y 2.2 Hz, 1H, H₆), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₂), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅), 3.98 (s, 3H, MeO-), 3.97 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.6, 149.7, 147.2, 132.5, 129.7, 128.0 (c, *J* = 31.2 Hz), 126.5 (c, *J* = 5.7 Hz), 124.1, 121.9 (c, *J* = 274.0 Hz), 121.9, 116.1, 110.3, 102.2, 56.1, 55.8.

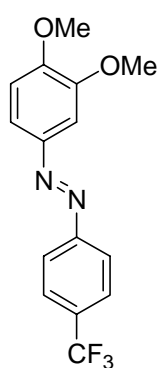
⁷³¹ J. W. Ronaldson. *Aust. J. Chem.* **1981**, 34(9), 1935-1944.

^{19}F -RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ : -57.6 (s).

Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$: Calculado: C, 58.07; H, 4.22; N, 9.03

Observado. C, 58.23; H, 4.15; N, 9.12

4'-Trifluorometil-3,4-dimetoxiazobenceno (**283**)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 88 mg del monoacetal de la *p*-benzoquinona **275** (0.5 mmol, 1.2 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1 M), 72 mg de *p*-trifluorometilfenilhidrazina **254** (0.4 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.3 equiv). Tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:40), se obtiene **283** como un sólido rojo (52 mg, 42%). Tiempo de reacción: 2 h.

Siguiendo el método B, la reacción a partir de 217 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **275** (0.9 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1.8 M), 173 mg de *p*-trifluorometilfenilhidrazina **254** (0.9 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.1 equiv) da lugar a **283** puro (256 mg, 88%). Tiempo de reacción: 1 h.

P.f.: 71-72°C (AcOEt/Hexano).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.96-7.76 (sistema AA'XX', $J = 8.2$ Hz, $\Delta\nu = 61.0$ Hz, 4H, H_2' , H_3' , H_5' y H_6'), 7.68 (dd, $J = 8.5$ y 2.2 Hz, 1H, H_6), 7.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_2), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_5), 3.98 (s, 6H, 2 MeO-).

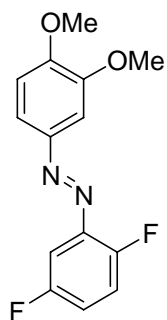
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.5, 152.6, 149.6, 146.7, 131.5 (c, $J = 32.6$ Hz), 126.2 (c, $J = 4.2$ Hz, 2C), 124.5 (c, $J = 272.6$ Hz), 122.7 (2C), 122.3, 110.3, 101.4, 56.1, 55.9.

^{19}F -RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ : -62.4 (s).

EM (EI) m/z (%): 310(M^+ , 58), 291(7), 165(10), 145 (38), 137(100), 122(15), 107(19), 92(13), 77(30).

EMAR (EI) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$: M^+ 310.0929. Encontrada 310.0931.

3',4'-Dimetoxi-2,5-difluoroazobenceno (284)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 80 mg del monoacetal de la *p*-benzoquinona **275** (0.4 mmol, 1.3 equiv) en 0.5 mL de MeCN (0.8 M), 52 mg de 2,5-difluorofenilhidrazina **261** (0.3 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.4 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:40), a 56 mg (58%) de **284**. Tiempo de reacción: 2 h.

Siguiendo el método B, la reacción a partir de 108 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **271** (0.5 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1 M), 70 mg de 2,5-difluorofenilhidrazina **261** (0.5 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv) da lugar a **284**, que precipita en el medio de reacción como un sólido rojo (129 mg, 99%). Tiempo de reacción: 1 h.

P.f.: 95-96°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (dd, *J* = 8.5 y 2.2 Hz, 1H, H_{6'}), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{2'}), 7.47 (ddd, *J* = 9.1, 5.9 y 3.2 Hz, 1H, H₁), 7.21 (td, *J* = 9.5 y 4.7 Hz, 1H, H₃), 7.14-7.06 (m, 1H, H₄), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{5'}), 3.98 (s, 3H, MeO-), 3.97 (s, 3H, MeO-).

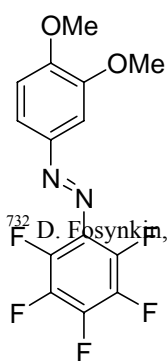
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.8 (d, *J* = 244.1 Hz), 156.1 (d, *J* = 252.7 Hz), 152.8, 149.7, 146.9, 141.1 (dd, *J* = 8.5 y 5.7 Hz), 122.3, 118.1 (dd, *J* = 12.8 y 8.5 Hz), 117.6 (dd, *J* = 12.8 y 8.5 Hz), 110.3, 104.1 (d, *J* = 25.6 Hz), 101.8, 56.1, 56.0.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -117.4-(-117.5) (m), -129.9 (tdd, *J* = 13.3, 6.0 y 4.1 Hz).

EM (EI) *m/z*(%): 278(M⁺, 61), 165(10), 137(100), 113(30), 79(31), 63(16).

EMAR (EI) Calculada para C₁₄H₁₂N₂O₂F₂: M⁺ 278.0867. Encontrada 278.0862.

3',4'-Dimetoxi-1,2,3,4,5-pentafluoroazobenceno (285)⁷³²



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 232 mg del monoacetal de la *p*-benzoquinona **275** (1 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (2 M), 206 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidrazina **262** (1 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1

⁷³² D. Ebsynkin, T. M. Bockman, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, (10), 2003-2012.

mmol, 0.1 equiv) da lugar a **285**, que precipita en el medio de reacción como un sólido rojo (386 mg, 98%). Tiempo de reacción: 5 min.

P. f. : 109-110 °C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (dd, *J* = 8.5 y 2.0 Hz, 1H, H₆), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₂), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₅), 3.94 (s, 3H, MeO-), 3.91 (s, 3H, MeO-)

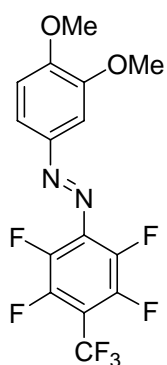
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.6, 149.7, 147.3, 142.7-142.2 y 139.7-138.7 (dm, *J* = 246.3 Hz, 2C), 139.7-138.7 y 136.4-135.9 (dm, *J* = 238.9 Hz, 2C), 128.4 (td, *J* = 8.4 y 4.2 Hz), 122.9, 110.2, 100.9, 99.1 (dd, *J* = 226.4 y 35.2 Hz), 56.1, 55.8.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -150.9 (dd, *J* = 20.4 y 7.2 Hz), -154.3 (t, *J* = 21.5 Hz), -162.7-(-162.8) (m).

EM (EI) *m/z*(%): 332(M⁺, 88), 167(20), 137(100), 122(15), 107(17), 94(12), 77(23).

EMAR (EI) Calculada para C₁₄H₉N₂O₂F₅: M⁺ 332.0584. Encontrada 332.0580.

3',4'-Dimetoxi-2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-azobenceno (286)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 86 mg del monoacetal de la *p*-benzoquinona **275** (0.5 mmol, 1.2 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1 M), 96 mg de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilfenilhidrazina **23k** (0.4 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.3 equiv) da lugar a **30k**, que precipita en el medio de reacción como un sólido rojo (124 mg, 87%). Tiempo de reacción: 11 h.

Siguiendo el método B, la reacción a partir de 184 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **271** (0.8 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1.6 M), 204 mg de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilfenilhidrazina **23k** (0.8 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN, (0.1 mmol, 0.01 equiv) da lugar a **286**, que precipita en el medio de reacción como un sólido rojo (290 mg, 95%). Tiempo de reacción: 5 min.

P. f. : 107-108 °C (AcOEt/Hexano) .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.72 (dd, *J* = 8.5 y 2.2 Hz, 1H, H_{6'}), 7.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{2'}), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{5'}), 4.01 (s, 3H, MeO-), 3.97 (s, 3H, MeO-).

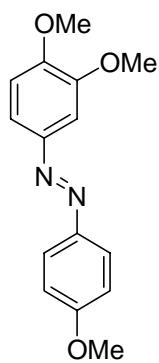
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.4, 149.9, 147.4, 144.5 (dd, *J* = 261.0 y 15.8 Hz, 2C), 140.3 (dm, *J* = 258.9 Hz, 2C), 135.6 (t, *J* = 9.5 Hz), 124.5, 120.8 (c, *J* = 274.7 Hz), 110.3, 108.1 (tc, *J* = 12.6 y 34.7 Hz), 100.8, 56.3, 56.0.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -56.1 (t, *J* = 21.5 Hz), -140.6-(-140.0) (m), -150.0 (dc, *J* = 15.3 y 7.2 Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₉N₂O₂F₇: Calculado: C, 47.13; H, 2.37; N, 7.33

Observado: C, 47.06; H, 2.43; N, 7.19

3, 4, 4'-Trimetoxiazobenceno (290)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 153 mg del bisacetal de la *p*-benzoquinona **271** (0.7 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de MeCN (0.5 M), 108 mg de *p*-metoxifenilhidrazina **267** (0.8 mmol, 1.2 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv) da lugar a 172 mg (95%) de **290**. Tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:20), se obtiene el producto como un sólido naranja (64 mg, 35%). Tiempo de reacción: 1 h.

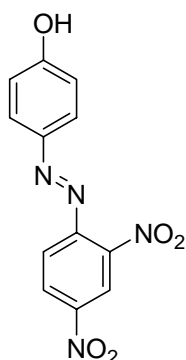
P.f.: 109-110°C (AcOEt/Hexano); P.f. (Bibl)⁷³³

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89-7.01 (sistema AA'XX', *J* = 9.1 Hz, Δν = 264.5 Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 7.58 (dd, *J* = 8.5 y 2.2 Hz, 1H, H₆), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₂), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₅), 3.98 (s, 3H, MeO-), 3.97 (s, 3H, MeO-), 3.89 (s, 3H, MeO-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.6, 151.3, 149.5 (2C), 147.0, 124.3 (2C), 120.2, 114.1 (2C), 110.4, 101.8, 56.1, 55.9, 55.5.

⁷³³ T. Ikeda, T. Miyamoto, S. Kurihara, M. Tsukada, S. Tazuke, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, 182B, 357-371.

4-(2',4'-dinitrofenilazo)-fenol (291)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 111 mg de *p*-benzoquinona **277** (1 mmol, 1.0 equiv) en 4 mL de CH₂Cl₂ (0.3 M) y 200 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (1 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) a **291** como un sólido rojo (218 mg, 74%). Tiempo de reacción: 8 días.

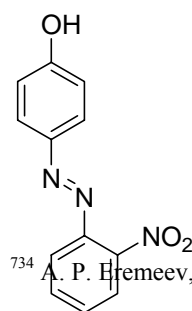
Siguiendo el método B, la reacción a partir de 12 mg de *p*-benzoquinona **277** (0.1 mmol, 1.0 equiv), en 3 mL de CH₂Cl₂ (0.03 M) y 23 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina **247** (0.1 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN, (0.1 mmol, 1.0 equiv) da lugar a **291** que precipita en el medio de reacción. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene **291** como un sólido rojo (22 mg, 69%). Tiempo de reacción: 3 h.

P.f.: 188-189°C (AcOEt/Hexano); **P.f.**(Bibl)⁷³⁴

¹H-RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) Forma azo (85%) δ: 8.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{3'}), 8.51 (dd, *J* = 8.9 y 2.4 Hz, 1H, H_{5'}), 7.94-6.99 (sistema AA'XX', *J* = 8.9 Hz, Δ*v* = 189.6 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{6'}). Forma hidrazona (15%) δ: 9.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.9 y 2.4 Hz, 2H, H), 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.53 y 7.39 (2 dd, *J* = 10.7 y 3.0 Hz, 2H, H₃ y H₅), 6.74 y 6.62 (2 dd, *J* = 10.2 y 2.1 Hz, 2H, H₂ y H₆).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) Forma azo δ: 161.1, 149.0 (2C), 147.4, 147.3, 127.9, 126.8 (2C), 120.2, 120.1, 116.4 (2C). Forma hidrazona δ: 187.0, 146.7, 143.0, 139.8, 133.5, 130.6 (2C), 130.2, 123.0 (2C), 122.1, 117.6.

4-(2'-Nitrofenilazo)-fenol (292)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 100 mg de *p*-benzoquinona **277** (0.9 mmol, 1.0 equiv) en 4 mL de MeCN (0.2 M) y 143 mg de 2-nitrofenilhidrazina **249** (0.9 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante

⁷³⁴ A. P. Hremeev, E. M. Belyaeva, A. V. Golounin. *Zavod. Lab.* **1986**, 52(10), 61-62.

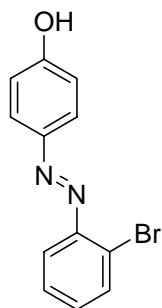
cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:60) a **292** como un sólido rojo (59 mg, 26%). Tiempo de reacción: 5 días.

P.f.: 139-140°C (AcOEt/Hexano); **P.f.(Bibl)**⁷³⁵

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.90-6.96 (sistema AA'BB', $J = 8.6$ Hz, $\Delta\nu = 280.0$ Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.68-7.66 (m, 2H, H_{3'} y H_{6'}), 7.56-7.43 (m, 2H, H_{4'} y H_{5'}).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.4, 147.2, 145.5, 140.4, 132.9, 129.8, 126.0 (2C), 124.0, 121.3, 116.0 (2C).

4-(2'-Bromofenilazo)-fenol (**293**)⁷³⁶



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 101 mg de *p*-benzoquinona **277** (0.9 mmol, 1.0 equiv) en 3 mL de MeCN (0.3 M) y 182 mg de 2-bromofenilhidrazina **251** (1 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:6) a **293e** como un aceite naranja (57 mg, 22%). Tiempo de reacción: 1 día.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.94-6.95 (sistema AA'XX', $J = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 196.5$ Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.73 (dd, $J = 7.4$ y 1.6 Hz, 1H, H_{6'}), 7.65 (dd, 7.8 y 2.0 Hz, 1H, H_{3'}), 7.44-7.23 (m, 2H, H_{4'} y H_{5'}), 5.51 (sa, 1H, OH).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 158.9, 149.7, 147.2, 133.6, 131.3, 128.0, 125.6, 125.1 (2C), 117.8, 115.9 (2C).

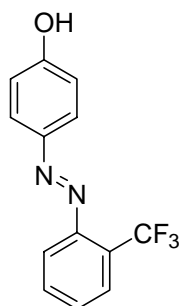
EM (EI) m/z (%): 276(M⁺, 32), 183(6), 155(20), 139(6), 121(72), 93(100), 65(49).

EMAR (EI) Calculada para C₁₂H₉N₂OBr: M⁺ 275.9898. Encontrada 275.9893.

⁷³⁵ M. Caldarelli, I. R. Baxendale, S. T. Ley, *Green Chem.* **2000**, 2(2), 43-46.

⁷³⁶ S. Yildirim, M. Toy, *Marmara Universitesi Fen Bilimleri Dergisi*, **1989**, (6), 213-225.

4-(2'-Trifluorometil-fenilazo)-fenol (**295**)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 87 mg de *p*-benzoquinona **277** (0.8 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1.6 M), 175 mg de *p*-trifluorometilfenilhidrazina **253** (1 mmol, 1.3 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.1 equiv) da lugar a **295** como un sólido marrón puro (54 mg, 22%). Tiempo de reacción: 2 días.

P.f.: 65-66°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94-6.96 (sistema AA'XX', *J* = 9.0 Hz, Δ*v* = 291.7 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 7.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{3'} y H_{6'}), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{4'}), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{5'}), 5.53 (sa, 1H, OH).

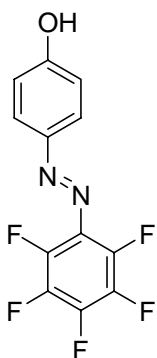
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.0, 149.7, 147.4, 132.5, 129.8, 128.0 (c, *J* = 30.5 Hz), 126.5 (c, *J* = 5.3 Hz), 125.8 (2C), 124.1 (c, *J* = 274.7 Hz), 116.2, 115.9 (2C).

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -57.7 (s).

EM (EI) *m/z*(%): 266(M⁺, 42), 247 (6), 145(30), 121(58), 93(100), 65(49).

EMAR (EI) Calculada para C₁₃H₉N₂OF₃: M⁺ 266.0667. Encontrada 266.0666.

4-Pentafluorofenilazo-fenol (**296**)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 66 mg de *p*-benzoquinona **277** (0.6 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1.6 M), 149 mg de *p*-trifluorometilfenilhidrazina **262** (0.8 mmol, 1.3 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv) da lugar a **296** puro como un sólido marrón (126 mg, 72%). Tiempo de reacción: 2 días.

P.f.: 105-106°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89-6.96 (sistema AA'XX', *J* = 8.8 Hz, Δ*v* = 278.2 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆).

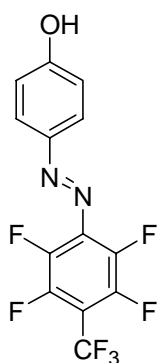
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.2, 147.6, 142.8-142.5 y 139.8-138.9 (dm, *J* = 245.2 Hz, 3C), 139.8-138.9 y 136.5-136.0 (dm, *J* = 216.8 Hz, 2C), 128.7-128.4 (m), 125.8 (2C), 116.0 (2C).

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -150.9 (dd, *J* = 19.4 y 5.1 Hz), -153.9 (t, *J* = 21.5 Hz), -162.3-(-162.5) (m).

EM (EI) *m/z*(%): 288(M⁺, 47), 167(17), 121(37), 93(100), 65(71).

EMAR (EI) Calculada para C₁₂H₅N₂OF₅S: M⁺ 288.0322. Encontrada 288.0319.

4-(2',3',5',6'-Tetrafluoro-4'-trifluorometil-fenilazo)-fenol (**297**)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 64 mg de *p*-benzoquinona **277** (0.6 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de MeCN (1.6 M), 147 mg de *p*-trifluorometilfenilhidrazina **263** (0.6 mmol, 1.0 equiv) y 64 mg de CAN (0.1 mmol, 0.2 equiv) da lugar a **297** puro como un sólido naranja (177 mg, 88%). Tiempo de reacción: 20 h.

P.f.: 117-118°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.93-6.98 (sistema AA'XX', *J* = 8.7 Hz, Δ*v* = 284.3 Hz, 4H, H₂, H₃, H₅ y H₆), 6.01 (sa, 1H, OH).

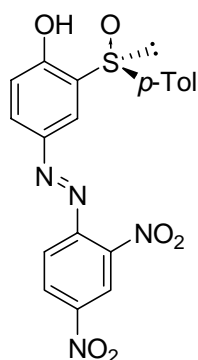
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.8, 147.6, 144.5 (dd, *J* = 258.9 y 14.7 Hz, 2C), 142.2-141.9 y 138.7-138.4 (dm, *J* = 258.9 Hz, 2C), 135.6 (t, *J* = 9.5 Hz), 126.3 (2C), 122.6-122.5 y 119.0-118.9 (dm, *J* = 274.6 Hz), 116.2 (2C), 108.2 (dt, *J* = 35.5 y 13.4 Hz).

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -56.1 (t, *J* = 21.5 Hz), -140.6-(-141.0) (m), -150.1 (dc, *J* = 15.3 y 6.1 Hz).

Análisis elemental para C₁₃H₅N₂OF₇: Calculado: C, 46.17; H, 1.49; N, 8.28.

Observado: C, 46.18; H, 1.63; N, 7.96.

(+)-4-(2',4'-dinitrofenilazo)-2-S(S)-*p*-tolilsulfinil-fenol (298)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 40 mg de *p*-benzoquinona **280** (0.16 mmol, 1.0 equiv) en 0.2 mL de MeCN (0.8 M) y 34 mg de 2,4-dinitrofenilhidracina **247** (0.17 mmol, 1.06 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante preparativa (AcOEt) a **298** como un sólido rojo (6.6 mg, 10%).
Tiempo de reacción: 10 min.

$[\alpha]_D^{20} +5919$ ($c = 0.011$, Acetona).

P.f.: 203-204°C (Acetona).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{3'}), 8.50 (dd, $J = 8.6$ y 2.4 Hz, 1H, H_{5'}), 7.97 (dd, $J = 8.9$ y 2.4 Hz, 1H, H₅), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H₃), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₆) 7.66-7.34 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 94.6$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₆), 2.40 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.4, 148.5, 147.5, 145.7 (2C), 143.1, 139.7, 130.6 (2C), 128.8, 127.7, 125.0 (2C), 124.1, 122.9, 120.8, 120.2, 120.0, 21.4.

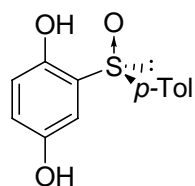
EM (EI) m/z (%): 426 (M⁺, 7), 378 (14), 348 (10) 256 (6), 231 (13), 183 (11), 139 (17), 111 (35), 83 (57).

EMAR (EI) Calculada para C₁₉H₁₄N₄O₆S [M]⁺: 426.0634. Encontrada: 426.0618.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (242, 2862), (267, 1938), (384, 1939).

UV (Acetona) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (382, 696), (594, 1232).

2-S(S)-*p*-tolilsulfinil-1,4-difenol (299)



El compuesto **299** se obtiene a partir de la adición lenta de 183 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262** (0.89 mmol, 1.1 equiv) sobre una disolución de 200 mg de la *p*-benzoquinona sulfóxido **288** (0.81 mmol, 1 equiv) y CAN (0.16 mmol,

0.2 equiv) en 2.5 mL de MeCN seco a 0°C. Después del tratamiento estándar de aislamiento y de una cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:10), se obtiene el producto **299** como un sólido marrón (119 mg, 60 %). Tiempo de reacción: 1h.

$[\alpha]_D^{20} = -32$ (c 0.043, acetona).

P.f.: 58-60°C (Acetona).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.79 (s ancho, 1H), 7.59-7.29 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 89.3$ Hz, 4H), 6.83 (dd, $J = 8.9$ y 2.8 Hz, 1H, H₅), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₆), 6.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₃), 2.38 (s, 3H, Me).

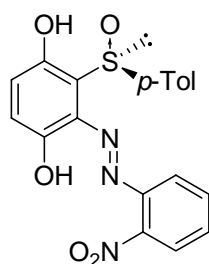
¹H-RMN (300 MHz, Acetona-*d*₆) δ : 7.63-7.29 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 103.5$ Hz, 4H), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H₃), 6.76 (dd, $J = 8.7$ y 2.8 Hz, 1H, H₅), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₆), 2.32 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (75 MHz, Acetona-*d*₆) δ : 151.3, 147.8, 141.9, 141.6, 129.9 (2C), 129.6, 125.4 (2C), 119.8, 117.7, 110.4, 20.6.

EM (EI) m/z (%): 248 (100), 232(64), 216(38), 200(42), 156(28), 112(67), 91(61).

EMAR (EI) Calculada para C₁₉H₁₄N₄O₆S [M]⁺: 248.0507. Encontrada: 248.0501.

(-)-3-(2'-nitrofenilazo)-2-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-1,4-difenol (**300**)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 50 mg de *p*-benzoquinona **288** (0.2 mmol, 1.0 equiv) en 0.2 mL de MeCN seco (1.0 M) y 29 mg de 2-nitrofenilhidracina **249** (0.2 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:4), a 42 mg (52 %) de **300** como un sólido rojo. Tiempo de reacción: 5 min.

$[\alpha]_D^{20} -424$ ($c = 0.0021$, CHCl₃).

P.f.: 173-174°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (s, 1H, OH), 11.9 (s, 1H, OH), 8.21 (dd, $J = 8.5$ y 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.93 (dd, $J = 8.3$ y 1.1 Hz, 1H, H₃), 7.75 (dd, $J = 7.3$ y 1.2 Hz, 1H, H₄), 7.70-7.28 (sistema

AA'BB', $J = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 126.7$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.43 (ddd, $J = 8.5, 7.3$ y 1.3 Hz, 1H, H_{5'}), 7.08-6.91 (sistema AB, $J = 9.8$ Hz, $\Delta\nu = 49.3$ Hz, 2H, H₅ y H₆), 2.36 (s, 3H, Me).

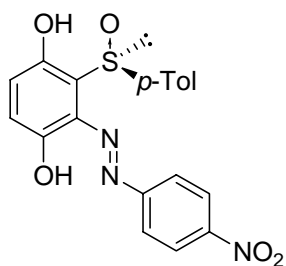
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.1, 156.0, 155.7, 142.9, 142.0, 140.7, 140.5, 135.0, 134.3, 130.5 (2C), 128.2, 127.4, 126.0, 125.9 (2C), 117.7, 115.1, 21.4.

EM (EI) m/z (%): 91 (84), 111 (35), 139 (92), 181 (10), 227 (24), 259 (62), 278 (12), 349 (13), 381 (11), 397 (8).

EMAR (EI) Calculada para C₁₉H₁₅N₃O₅S [M]⁺: 397.0732. Encontrada: 397.0718.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol cm)]: (242, 766), (372, 275), (533, 1799).

(+)-3-(4'-nitrofenilazo)-2-S(S)-*p*-tolilsulfinil-1,4-difenol (**301**)



El compuesto **301** se obtiene a partir de la adición lenta de 127 mg de *p*-nitrohidracina **250** (0.16 mmol, 1.1 equiv) sobre una disolución de 200 mg de la *p*-benzoquinona sulfóxido **288** (0.81 mmol, 1 equiv) y CAN (0.16 mmol, 0.2 equiv) en 2.5 mL de MeCN seco a 0°C. Tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:4), se obtiene el producto **301** como un sólido rojo (20 mg, 6 %). Tiempo de reacción: 1h.

$[\alpha]_D^{20} +1091$ (c 0.00055, CHCl₃).

P.f.: 111-112°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 12.97 (s, 1H, -OH), 11.56 (s, 1H, -OH), 8.39-7.83 (Sistema AA'BB', $J = 9.3$ Hz, $\Delta\nu = 167.5$ Hz, 4H, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'} y H_{6'}), 7.66-7.27 (Sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 118.7$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.10-7.04 (Sistema AB, $J = 9.3$ Hz, $\Delta\nu = 15.8$ Hz, 2H, H₅ y H₆), 2.36 (s, 3H, Me).

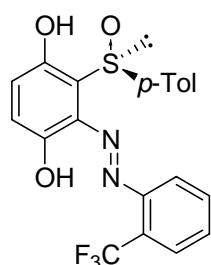
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 154.7, 152.6, 151.5, 148.3, 142.8, 140.9, 132.6, 130.5 (2C), 130.4 (2C), 125.9 (2C), 125.7, 125.3 (2C), 124.6 (2C), 122.0 (2C), 21.4.

EM (Electrospray: SPC) m/z (%): 396 [(M-1)⁺, 100], 381 (96), 368 (10), 275 (8), 171 (10), 113 (7).

EMAR (EI) Calculada para C₁₉H₁₅N₃O₅S [M-H]⁺: 396.0654. Encontrada: 396.0659.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (242, 12888), (328, 6075), (459, 1897), (522, 1792).

(+)-3-(2'-trifluorometilfenilazo)-2-[S(S)]-p-tolilsulfinil-1,4-difenol (303)



Siguiendo el método A, la reacción a partir de 50 mg de *p*-benzoquinona **288** (0.2 mmol, 1.0 equiv) en 0.2 mL de MeCN seco (1.0 M) y 37 mg de 2-trifluorofenilhidracina **253** (0.2 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano, 1:3), a 31 mg (36 %) de **303** como un sólido rojo. Tiempo de reacción: 5 min.

$[\alpha]_D^{20} +179$ ($c = 0.0034$, CHCl₃).

P.f.: 124-126°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 12.18 (s, 1H, OH), 11.38 (s, 1H, OH), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{6'}), 7.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_{3'}), 7.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{4'}), 7.67-7.27 (sistema AA'BB', $J = 8.3$ Hz, $\Delta\nu = 120.9$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.09-7.05 (sistema AB, $J = 9.3$ Hz, $\Delta\nu = 8.0$ Hz, 2H, H₅ y H₆), 2.35 (s, 3H, Me).

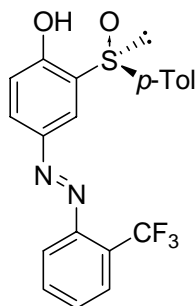
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 154.1, 147.2, 146.4, 142.5, 141.0, 133.1, 132.6, 131.2, 130.4 (2C), 128.3, 127.3 (c, $J = 31.4$ Hz), 127.0 (c, $J = 5.5$ Hz), 126.5 (c, $J = 274.0$ Hz), 126.3 (c, $J = 5.5$ Hz), 125.8 (2C), 123.5, 116.8, 21.4.

EM (EI) m/z (%): 420 (M⁺, 35), 402 (38), 311 (18), 282 (50), 257 (32), 229 (19), 201 (13), 173 (17), 145 (88), 109 (66), 91 (58).

EMAR (EI) Calculada para C₂₀H₁₅N₂O₃F₃S [M]⁺: 420.0755. Encontrada: 420.0747.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (243, 16373), (351, 9936), (465, 5072).

(+)-4-(2'-trifluorometilfenilazo)-2-S(S)-p-tolilsulfinil-fenol (304)



El compuesto **304** se obtiene a partir de la adición lenta de 200 mg de *p*-benzoquinona sulfóxido **288** (0.81 mmol, 1 equiv) sobre una disolución de 164 mg de la *p*-trifluorometilhidracina **253** (0.93 mmol, 1.1 equiv) en 0.5 mL de MeCN y CAN (0.81 mmol, 1 equiv) en 2.0 mL de H₂O. Tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:4), se obtiene el producto **304** como un aceite morado (128 mg, 40%). Tiempo de reacción: 10 min.

$[\alpha]_D^{20} +1929$ ($c = 0.0014$, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 11.08 (s, 1H, OH), 7.97 (dd, $J = 8.9$ y 2.3 Hz, 1H, H₅), 7.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₃), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₆), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{3'}), 7.66-7.32 (sistema AA'BB', $J = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 100.4$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H₄), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₆), 2.39 (s, 3H, Me).

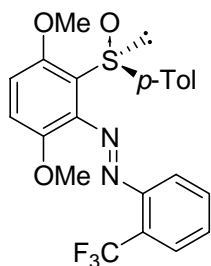
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.5, 149.2, 145.9, 142.8, 140.1, 132.5, 130.4 (2C), 130.3, 128.7 (c, $J = 270.0$ Hz), 128.3 (c, $J = 30.5$ Hz), 127.8, 126.6 (c, $J = 4.7$ Hz), 125.8 (c, $J = 4.7$ Hz), 124.9 (2C), 122.1, 120.3, 116.1, 21.4.

EM (EI) m/z (%): 404 (M⁺, 82), 388 (22), 231 (100), 215 (41), 145 (64), 91 (46).

EMAR (EI) Calculada para C₂₀H₁₅N₂O₂F₃S [M]⁺: 404.0806. Encontrada: 404.0800.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (242, 142), (352, 174).

(-)-3',6'-Dimetoxi-2'-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-2-trifluorometilazobenceno (**305**)



El compuesto **305** se obtiene a partir de **288** (61 mg, 0.15 mmol) siguiendo el método C, como un sólido naranja (17.1 mg, 27%) después de una cromatografía en columna del crudo de reacción.

$[\alpha]_D^{20} -1629$ ($c = 0.007$, CHCl₃).

P.f.: 168-169°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.81-7.78 (dm, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₆), 7.67 (dt, *J* = 8.5 y 2.5 Hz, 1H, H₃), 7.64 (dt, *J* = 7.9 y 1.3 Hz, 1H, H₄), 7.58 (ddd, *J* = 7.6, 1.9 y 0.8 Hz, 1H, H₅), 7.53-7.18 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 105.2 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.12-6.90 (sistema AB, *J* = 9.1 Hz, Δ*v* = 63.3 Hz, 2H, H_{4'} y H_{5'}), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.65 (s, 3H, OMe), 2.35 (s, 3H, Me).

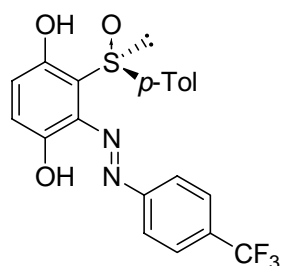
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.1, 149.7, 146.1, 144.5, 140.9, 139.6, 132.7, 130.8, 128.9 (2C), 128.0 (c, *J* = 31.7 Hz), 126.3 (c, *J* = 5.3 Hz, 2C), 125.0 (2C), 123.7 (c, *J* = 274.1 Hz), 117.8, 116.8, 114.1, 57.2, 56.8, 21.2.

¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -57.6 (m, 3F, CF₃).

EM (EI) *m/z* (%): 448 (M⁺, 100), 385 (34), 341 (42), 287 (16), 243 (35), 145 (76), 91 (25).

EMAR (EI) Calculada para C₂₂H₁₉N₂O₃F₃S [M]⁺: 448.1068. Encontrada: 448.1060.

(+)-3-(4'-trifluorometilfenilazo)-2-S(S)-*p*-tolilsulfinil-1,4-difenol (**306**)



El compuesto **306** se obtiene a partir de la adición lenta de 50 mg de *p*-benzoquinona **288** (0.2 mmol, 1 equiv) disuelta en 0.3 mL de MeCN seco sobre una disolución de 111 mg de CAN (0.2 mmol, 1 equiv) y 38 mg de 4-trifluorofenilhidracina (0.2 mmol, 1 equiv) en 0.5 mL de H₂O y 0.2 mL de MeCN seco (0.2 M). Tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:4), se obtiene el producto **306** como un sólido rojo (15 mg, 17%). Tiempo de reacción: 1h.

[α]_D²⁰ +1730 (*c* = 0.0037, CHCl₃).

P.f.: 115-116°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66-7.28 (sistema AA'BB', *J* = 8.2 Hz, Δ*v* = 109.4 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.1 y 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H, Me).

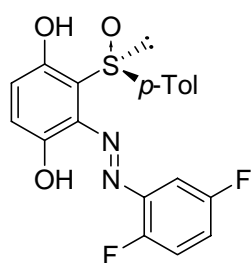
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 185.1, 183.6, 155.4, 142.9, 138.3, 137.8, 137.4, 136.4, 134.9, 131.6, 130.2 (2C), 127.7 (c, *J* = 32.9 Hz), 126.3 (c, *J* = 4.1 Hz), 125.8 (2C), 124.6, 123.9 (c, *J* = 271.7 Hz), 123.7, 21.4.

19F (282.4 MHz, CDCl₃) δ : -62.2 (m, CF₃).

EM (Electrospray: SPC) m/z : (%) 391 [(M+1)⁺, 47], 247 (8), 161 (8).

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (250, 31189), (480, 2413), (528, 2461).

(+)-3-(2',5'-difluorofenilazo)-2-S(S)-*p*-tolilsulfinil-1,4-difenol (307)



Seguendo el método A, la reacción a partir de 50 mg de *p*-benzoquinona **288** (0.2 mmol, 1.0 equiv) en 0.2 mL de MeCN seco (1.0 M) y 30 mg de 2,5-difluorofenilhidracina **261** (0.2 mmol, 1.0 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexane 1:6), a 14 mg (18 %) de **307** como un sólido rojo. Tiempo de reacción: 5 min.

$[\alpha]_D^{20}$ +267 ($c = 0.0019$, CHCl₃).

P.f.: 161-162°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 12.55 (s, 1H, OH), 11.43 (s, 1H, OH), 7.67-7.28 (sistema AA'BB', $J = 8.1$ Hz, $\Delta\nu = 119.1$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.38 (ddd, $J = 8.7, 5.7$ y 3.0 Hz, 1H, H_{6'}), 7.25-7.14 (m, 2H, H_{3'} y H_{4'}), 7.08-7.04 (sistema AB, $J = 9.3$ Hz, $\Delta\nu = 5.9$ Hz, 2H, H₅ y H₆), 2.36 (s, 3H, Me).

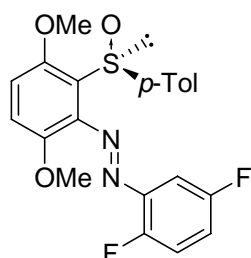
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.1 (dd, $J = 246.5$ y 2.2 Hz), 155.2 (dd, $J = 255.3$ y 2.8 Hz), 154.3, 147.8, 142.6, 141.0, 138.5 (dd, $J = 8.8$ y 6.6 Hz), 132.6, 130.4 (2C), 128.5, 125.9 (2C), 123.8, 119.8, 119.3 (dd, $J = 25.3$ y 8.3 Hz), 118.2 (dd, $J = 22.0$ y 8.3 Hz), 103.8 (d, $J = 26.0$ Hz), 21.4.

EM (EI) m/z (%): 388 (M⁺, 13), 372 (41), 279 (27), 250 (45), 219 (16), 183 (7), 159 (14), 141 (37), 113 (79), 91 (76).

EMAR (EI) Calculada para C₁₉H₁₄N₂O₃F₂S [M]⁺: 388.0693. Encontrada: 388.0680.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (243, 20695), (361, 13968), (486, 7790).

(-)-3',6'-Dimetoxi-2'-[S(S)]-p-tolilsulfinil-2,5-difluoroazobenceno (308)



El compuesto **308** se obtiene a partir de **307** (18.1 mg, 0.05 mmol) siguiendo el método C, como un aceite naranja (3.7 mg, 20%) después de una cromatografía en columna del crudo de reacción.

$[\alpha]_D^{20}$ -1681 ($c = 0.037$, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.67-7.22 (sistema AA'BB', $J = 8.2$ Hz, $\Delta\nu = 225.2$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.48-7.45 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.20-7.18 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$ y $\text{H}_{4'}$), 7.12- 6.94 (sistema AB, $J = 9.1$ Hz, $\Delta\nu = 85.6$ Hz, 2H, H_5 y H_6), 3.92 (s, 3H, -OMe), 3.70 (s, 3H, -OMe), 2.37 (s, 3H, Me).

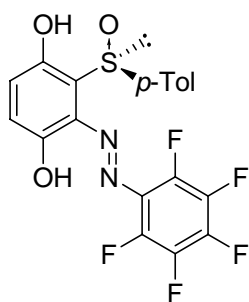
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.8 (dd, $J = 246.1$ y 2.3 Hz), 156.9 (dd, $J = 255.7$ y 2.3 Hz), 153.3, 147.8, 144.3, 141.1, 140.7 (dd, $J = 35.7$ y 9.6 Hz), 139.6, 129.4, 128.9 (2C), 125.3 (2C), 119.9 (dd, $J = 25.2$ y 8.2 Hz), 118.0 (dd, $J = 22.5$ y 8.7 Hz), 116.2, 116.2, 114.9, 104.8 (d, $J = 25.2$ Hz), 57.3, 56.9, 21.3.

19F (470.6 MHz) δ : -117.1, -127.6.

EM (EI) m/z (%): 416 (M^+ , 26), 400 (33), 309 (100), 287 (59), 244 (20), 229 (30), 201 (11), 185 (8), 129 (26), 113 (47), 91 (37).

EMAR (EI) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2\text{S}$ [$\text{M}]^+$: 416.1006. Encontrada: 416.1001.

(+)-3-(pentafluorofenilazo)-2-S(S)-p-tolilsulfinil-1,4-difenol (310)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 100 mg de *p*-benzoquinona **288** (0.16 mmol, 1.0 equiv) en 0.4 mL de MeCN seco (0.8 M), 83 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262** (0.16 mmol, 1.0 equiv) y 45 mg de CAN (0.08 mmol, 0.2 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:3) a 98 mg (58 %) de **310** como un sólido naranja. Tiempo de reacción: 5 min.

$[\alpha]_D^{20} +125$ ($c = 0.0064$, CHCl_3).

P.f.: 161-162°C (AcOEt/Hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.89 (s, 1H, OH), 11.54 (s, 1H, OH), 7.67-7.26 (sistema AA'BB', $J = 8.1$ Hz, $\Delta\nu = 121.6$ Hz, 4H, *p*-Tol), 7.10- 7.06 (sistema AB, $J = 10.2$ Hz, $\Delta\nu = 0$ Hz, 2H, H₅ y H₆), 2.36 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.5, 146.3, 142.6, 142.1 (dtt, $J = 261$, 13.2 y 3.8 Hz), 141.5 (dddd, $J = 255$, 12.6, 8.2 y 4.4 Hz, 2C), 140.8, 138.2 (dtt, $J = 246$, 13.7 y 4.4 Hz, 2C), 133.6, 130.3 (2C), 129.4, 126.0 (2C), 125.4 (td, $J = 7.7$ y 4.9 Hz), 123.5, 120.3, 21.4.

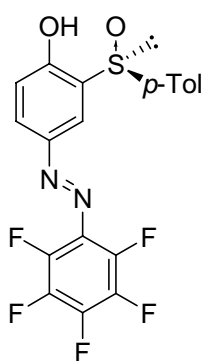
^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ : -147.8 y -148.0 (m, 2F, Arilo-F_o), -149.3 y -149.4 (m, Arilo-F_p), -160.5 y -160.7 (m, 2F, Arilo-F_m).

EM (EI) m/z (%): 442 (24), 426 (20), 334 (5), 304 (29), 272 (9), 211 (16), 183 (21), 139 (27), 109 (41), 91 (56).

EMAR (EI) Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_5\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 442.0411. Encontrada: 442.0403.

UV (Cloroformo) $[\lambda$ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (244, 14346), (353, 10325), (491, 5035).

(-)-4-(pentafluorofenilazo)-2-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-1-fenol (311**).**



Sobre una disolución de 31.4 mg de *p*-benzoquinona **288** (0.13 mmol, 1.0 equiv) en 0.7 mL de MeCN seco (0.19 M) y 168 mg de CAN (0.31 mmol, 2.4 equiv) a 0°C, se adiciona en pequeñas porciones 60 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262** (0.31 mmol, 2.4 equiv). Trascorridos 5 min, se obtiene **311**, que precipita en el medio de reacción. Tras una filtración se obtiene el compuesto **311** como un sólido rojo (30 mg, 55%).

$[\alpha]_D^{20} -114$ ($c = 0.022$, CHCl_3).

P.f.: 82-84°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.23 (s, 1H, OH), 7.94 (dd, *J* = 8.9 y 2.1 Hz, 1H, H₅), 7.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₃) 7.66-7.33 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 97.1 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₆), 2.40 (s, 3H, Me).

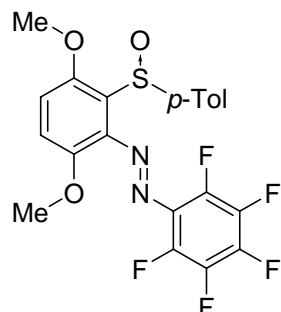
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.6, 146.2, 145.8-145.4 y 142.5-141.9 (dm, *J* = 244.6 Hz), 143.0 (2C), 142.9-142.7 y 139.7-139.3 (dm, *J* = 252.4 Hz, 2C), 139.9, 139.7-139.3 y 136.5-136.1 (dm, *J* = 245.3 Hz, 2C), 130.5 (2C), 130.4-130.2 (m), 127.5, 125.1 (2C), 122.3, 120.5, 21.4.

EM (EI) *m/z* (%): 426 (M⁺, 100), 305 (12), 231 (59), 167 (36), 139 (68), 91 (59).

EMAR (EI) Calculada para C₁₉H₁₁N₂O₂F₅S [M]⁺: 426.0461. Encontrada: 426.0450.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ε (l/mol·cm)]:

(-)-3',6'-Dimetoxi-2'-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-2,3,4,5,6-pentafluoro-azobenceno (**312**)



El compuesto **312** se obtiene a partir de **310** (50 mg, 0.11 mmol) siguiendo el método C, como un sólido naranja (19.4 mg, 37%) después de una cromatografía en columna del crudo de reacción.

[α]_D²⁰ -3034 (*c* = 0.0015, CHCl₃).

P.f.: 142-144°C (AcOEt/Hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60-7.22 (sistema AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Δ*v* = 114.6 Hz, 4H, *p*-Tol), 7.14- 7.00 (sistema AB, *J* = 9.1 Hz, Δ*v* = 42.2 Hz, 2H, H₅ y H₆), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.37 (s, 3H, Me).

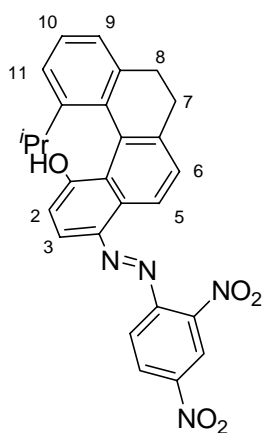
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.3, 148.1, 144.0-143.6 y 140.7-140.4 (dm, *J* = 251.2 Hz), 143.2-143.0 y 139.8-139.4 (dm, *J* = 268.2 Hz, 2C), 139.8-139.4 y 136.5-136.0 (dm, *J* = 260.0 Hz, 2C), 139.8, 129.2, 129.0 (2C), 127.8-127.4 (m), 125.2 (2C), 125.0, 116.7, 116.3, 116.2, 57.3, 57.0, 21.2.

¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -148.8 y -149.0 (m, 2F, Arilo-F_o), -150.4 y -150.6 (m, Arilo-F_p), -161.5 y -161.6 (m, 2F, Arilo-F_m).

EM (EI) m/z (%): 470 (M^+ , 100), 454 (16), 407 (32), 363 (45), 333 (14), 287 (31), 243 (24), 198 (27), 167 (29), 139 (39), 91 (36).

EMAR (EI) Calculada para $C_{21}H_{15}N_2O_3F_5S$ [M] $^+$: 470.0724. Encontrada: 470.0712.

(±)-4-(2',4'-Dinitrofenilazo)-12-isopropil-7,8-dihidro-benzo[*c*]fenantren-1-ol (315).



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 3.3 mg de *p*-benzoquinona **288** (0.011 mmol, 1.0 equiv) en 0.1 mL de MeCN seco (0.1 M), 4.8 mg de 2,4-dinitrofenilhidracina **247** (0.024 mmol, 2.2 equiv) y 2.4 mg de CAN (0.004 mmol, 0.4 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante preparativa (AcOEt/Hexano 1.4) a 4 mg (77 %) de **315** como un aceite naranja. Tiempo de reacción: 2 días.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.21 (s, 1H, OH), 9.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{12}), 8.50 (dd, $J = 9.4$ y 2.4 Hz, 1H, H_{13}), 8.32-7.29 (sistema AB, $J = 8.1$ Hz, $\Delta\nu = 310.2$ Hz, 2H, H_5 y H_6), 8.31 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_{14}), 7.62-6.78 (sistema AB, $J = 10.0$ Hz, $\Delta\nu = 250.4$ Hz, 2H, H_2 y H_3), 7.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_9), 7.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{11}), 7.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{10}), 3.18 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, iPr), 2.84-2.55 (2m, 4H, CH_2-CH_2), 1.26 y 0.77 (2d, $J = 6.6$ Hz, 6H, iPr).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.3, 146.3, 145.3, 144.0, 141.8, 139.8, 139.6, 135.0, 134.7, 132.4, 131.8, 131.2, 131.0, 130.5, 129.7, 128.2, 124.6, 123.6, 123.3, 122.5, 122.0, 117.1, 31.1, 30.6, 29.7, 26.8, 20.5.

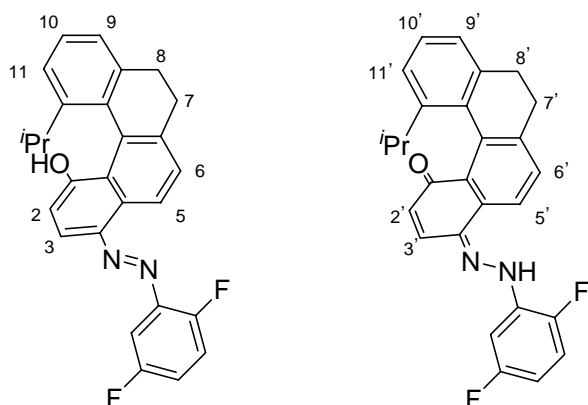
EM (EI) m/z (%): 482 (M^+ , 2), 465 (3), 439 (100), 406 (6), 346 (27), 259 (31), 243 (27), 213 (6).

EMAR (EI) Calcd. para $C_{27}H_{22}N_4O_5$ [M] $^+$: 482.1590, encontrada: 482.1580.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol cm)]: (243, 9221), (266, 6980), (403, 6333), (469, 8560).

(±)-4-(2',5'-difluorofenilazo)-12-*iso*Propil-7,8-dihidro-benzo[*c*]fenantren-1-ol (**316**) y

(±)-4-(2',5'-difluorofenilhidrazon)-12-*iso*Propil-7,8-dihidro-benzo[*c*]fenantren-1-ona (**317**)



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 11 mg de *p*-benzoquinona **318** (0.036 mmol, 1.0 equiv) en 0.2 mL de MeCN seco (0.2 M), 6.0 mg de 2,5-difluorofenilhidracina **261** (0.024 mmol, 2.2 equiv) y 6.0 mg de CAN (0.011 mmol, 0.3 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante preparativa (AcOEt/Hexano, 1:4) a 6.7 mg (43 %) de una mezcla 1:1 del

azocompuesto **316** y la hidrazona **317** como un aceite naranja. Tiempo de reacción: 2 días.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.98-7.98 (sistema AB, *J* = 8.5 Hz, Δ*v* = 497.2 Hz, 2H, H₅ y H₆), 8.74 (sa, 1H, OH), 8.29-7.62 (sistema AB, *J* = 10.4 Hz, Δ*v* = 334.0 Hz, 2H, H₅ y H₆), 7.63 (ddd, *J* = 9.0, 6.0 y 3.3 Hz, 1H, H₁₂), 7.55-6.63 (sistema AB, *J* = 8.5 Hz, Δ*v* = 463.0 Hz, 1H, H₂ y H₃), 7.53-6.98 (sistema AB, *J* = 8.7 Hz, Δ*v* = 275.9 Hz, 2H, H₂ y H₃), 7.51 (ddd, *J* = 9.6, 6.3 y 3.0 Hz, 1H, H₁₂), 7.38-7.36 (sistema AB, *J* = 8.0 Hz, Δ*v* = 7.5 Hz, 2H, H₁₁ y H_{11'}), 7.29 (dd, *J* = 5.8 y 3.2 Hz, 1H, H₉), 7.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₁₀), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₀), 7.18 (dd, *J* = 6.6 y 1.1 Hz, 1H, H₉), 7.16-7.11 (m, 2H, H₁₄ y H_{14'}), 7.06 (ddd, *J* = 10.9, 9.0 y 4.7 Hz, 1H, H₁₃), 6.64 (dddd, *J* = 12.0, 9.0, 7.1 y 3.6 Hz, 1H, H₁₃), 6.33 (sa, 1H, NH), 3.21 y 2.96 (2 sept, *J* = 6.8 Hz, 2H, ^{*i*}Pr), 2.93-2.86 (m, 2H, CH₂), 2.80-2.73 (m, 4H, CH₂), 2.70 (dt, *J* = 13.7 y 3.2 Hz, 1H, CH₂), 2.58 (dt, *J* = 13.6 y 4.6 Hz, 1H, CH₂), 1.35, 1.25, 0.70 y 0.48 (4 d, *J* = 6.8 Hz, 12H, ^{*i*}Pr).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 210.8, 184.7, 159.8 (dd, *J* = 241.0 y 1.8 Hz), 159.0 (dd, *J* = 242.0 y 2.7 Hz), 156.9, 156.3 (dd, *J* = 253.0 y 2.7 Hz), 147.1, 146.6 (dd, *J* = 236.4 y 2.7 Hz), 146.4, 143.5, 142.1, 142.0, 141.9 (dd, *J* = 8.7 y 6.0 Hz), 141.4, 139.5, 135.6, 134.0, 133.7, 133.2, 132.7 (t, *J* = 11.5

Hz), 132.4, 132.1, 130.9, 130.8, 129.0, 127.7, 127.6, 127.5, 125.3, 124.4, 124.3, 123.3, 123.2, 121.5, 121.4, 121.3, 117.9 (dd, $J = 13.7$ y 9.2 Hz), 117.7 (dd, $J = 16.5$ y 8.2 Hz), 115.9 (dd, $J = 20.2$ y 10.0 Hz), 113.9, 111.1, 107.7 (dd, $J = 24.7$ y 7.3 Hz), 104.3 (d, $J = 24.7$ Hz), 102.5 (d, $J = 30$ Hz), 31.3, 31.1, 30.6, 30.5, 29.6, 29.2, 26.8, 25.9, 20.6, 20.5.

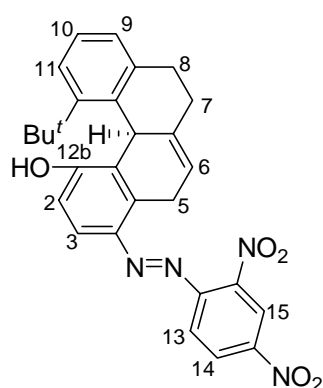
^{19}F -RMN (282.4 MHz, CDCl_3 , desacoplado) δ : -116.1 (d, $J = 15.3$ Hz), -117.6 (d, $J = 16.3$ Hz), -129.9 (d, $J = 16.3$ Hz), -141.5 (d, $J = 15.3$ Hz).

EM (EI) m/z (%): 428 (M^+ , 100), 385 (84), 303 (20), 287 (21), 260 (33), 244 (48), 202 (13), 129 (28), 84 (31).

EMAR (EI) Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OF}_2$ [M^+]: 428.1700. Encontrada: 428.1684.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol cm)]: (259, 20968), (449, 13554).

(-)-(12bR)-12-tercButil-4-(2',4'-dinitrofenilazo)-5,7,8,12b-tetrahidrobenzo[c]fenantren-1-ol (319).



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 10 mg de *p*-benzoquinona **314** (0.032 mmol, 1.0 equiv) en 0.2 mL de MeCN seco y 0.1 mL de CH_2Cl_2 (0.12 M), 7.0 mg de 2,5-dinitrofenilhidracina **247** (0.035 mmol, 1.1 equiv) y 5.0 mg de CAN ($9 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.3 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante preparativa (AcOEt/Hexano, 1:4) a 7.0 mg (46 %) de **319** como un aceite naranja. Tiempo de reacción: 20 h.

$[\alpha]_D^{20}$ -982 ($c = 0.0011$, CHCl_3).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{15}), 8.51 (dd, $J = 8.8$ y 2.5 Hz, 1H, H_{14}), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{13}), 7.56-6.53 (sistema AB, $J = 9.0$ Hz, $\Delta\nu = 515.3$ Hz, 2H, H_2 y H_3), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{11}), 7.37 (dd, $J = 7.6$ y 7.6 Hz, 1H, H_{10}), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_9), 6.15 (ddd, $J = 7.0$, 4.4 y 2.1 Hz, 1H, H_6), 5.03 (sa, 1H, H_{12a}), 4.93 (sa, 1H, -OH), 4.82 (dd, $J = 17.1$ y 7.1 Hz, 1H, H_{5ec}), 3.11 (ddd, $J = 17.0$, 7.2 y 3.3 Hz, 1H, H_{5ax}), 2.90 (dt, $J = 14.5$ y 3.0 Hz, 1H, H_{8ec}), 2.77 (dt, $J =$

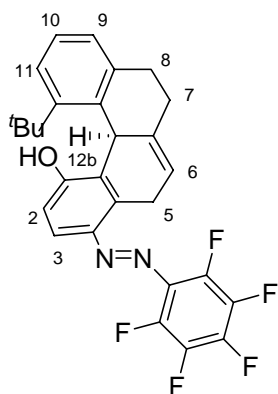
13.5 y 2.8 Hz, 1H, H_{7ec}), 2.67 (td, $J = 14.0$ y 3.0 Hz, 1H, H_{8ax}), 2.36 (tm, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_{7ax}), 1.44 (s, 9H, ^tBu-).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 158.8, 150.1, 149.5, 148.0, 146.8, 146.3, 145.8, 144.4, 143.9, 132.0, 128.6, 127.9, 127.7, 127.5, 126.4, 121.4, 120.8, 120.1, 116.7, 115.5, 43.1, 36.5 (CH), 31.9 (3C, ^tBu-), 31.5(CH₂), 31.1(CH₂), 26.9 (CH₂).

EM (APCI+) m/z (%): 499 [(M+1)⁺, 100], 443 (5), 415 (4).

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (269, 8172), (415, 14960).

(-)-(12bR)-12-tercButil-4-(pentafluorofenilazo)-5,7,8,12b-tetrahidrobenzo[c]fenantren-1-ol (320).



Siguiendo el método B, la reacción a partir de 16 mg de *p*-benzoquinona **321** (0.051 mmol, 1.0 equiv) en 0.3 mL de MeCN seco y 0.1 mL de CH₂Cl₂ (0.13 M), 5.2 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **262** (0.066 mmol, 1.3 equiv) y 2.1 mg de CAN (0.004 mmol, 0.2 equiv), da lugar tras purificación del residuo mediante preparativa (AcOEt/Hexano, 1:4) a 4.3 mg (41 %) de **320** como un aceite naranja. Tiempo de reacción: 3 días.

$[\alpha]_D^{20}$ -387 ($c = 0.0031$, CHCl₃).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.53-6.52 (sistema AB, $J = 9.0$ Hz, $\Delta\nu = 504.6$ Hz, 2H, H₂ y H₃), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H₁₁), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H₁₀), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H₉), 6.14 (ddd, $J = 7.1$, 4.7 y 2.2 Hz, 1H, H₆), 5.02 (sa, 1H, H_{12b}), 4.80 (sa, 1H, -OH), 4.76 (dd, $J = 17.0$ y 7.1 Hz, 1H, H_{5ec}), 3.01 (ddd, $J = 16.7$, 6.8 y 4.1 Hz, 1H, H_{5ax}), 2.84 (dt, $J = 14.5$ y 2.8 Hz, 1H, H_{8ec}), 2.71 (dt, $J = 13.6$ y 2.8 Hz, 1H, H_{7ec}), 2.63 (td, $J = 13.9$ y 3.0 Hz, 1H, H_{8ax}), 2.30 (tm, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_{7ax}), 1.39 (s, 9H, ^tBu-).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 157.8, 150.1, 146.8, 145.6, 144.4, 144.2, 142.3-142.2 y 140.3-140.1 (dm, $J = 259.4$ Hz), 139.6-139.5 (m), 139.1-138.8 y 137.1-136.8 (dm, $J = 249.3$ Hz), 132.3, 129.0-128.7 y 126.6-126.5 (dm, $J = 300.6$ Hz), 128.4, 127.8, 127.5, 126.3, 121.8, 116.2, 113.8, 43.1, 36.5, 31.9 (3C, ^tBu-), 31.5, 31.1, 26.8.

¹⁹F-RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ: -151.3 (dd, *J* = 20.5 y 7.2 Hz), -154.8 (t, *J* = 21.5 Hz), -162.8 (dd, *J* = 21.5 y 14.3 Hz).

EM (EI) *m/z*: (%) 149 (17), 202 (10), 260 (81), 316 (53), 441 (12), 498 (M⁺, 23).

EMAR (EI) Calcd. para C₂₈H₂₃N₂OF₅ [M]⁺: 498.1731. Encontrada: 498.1732.

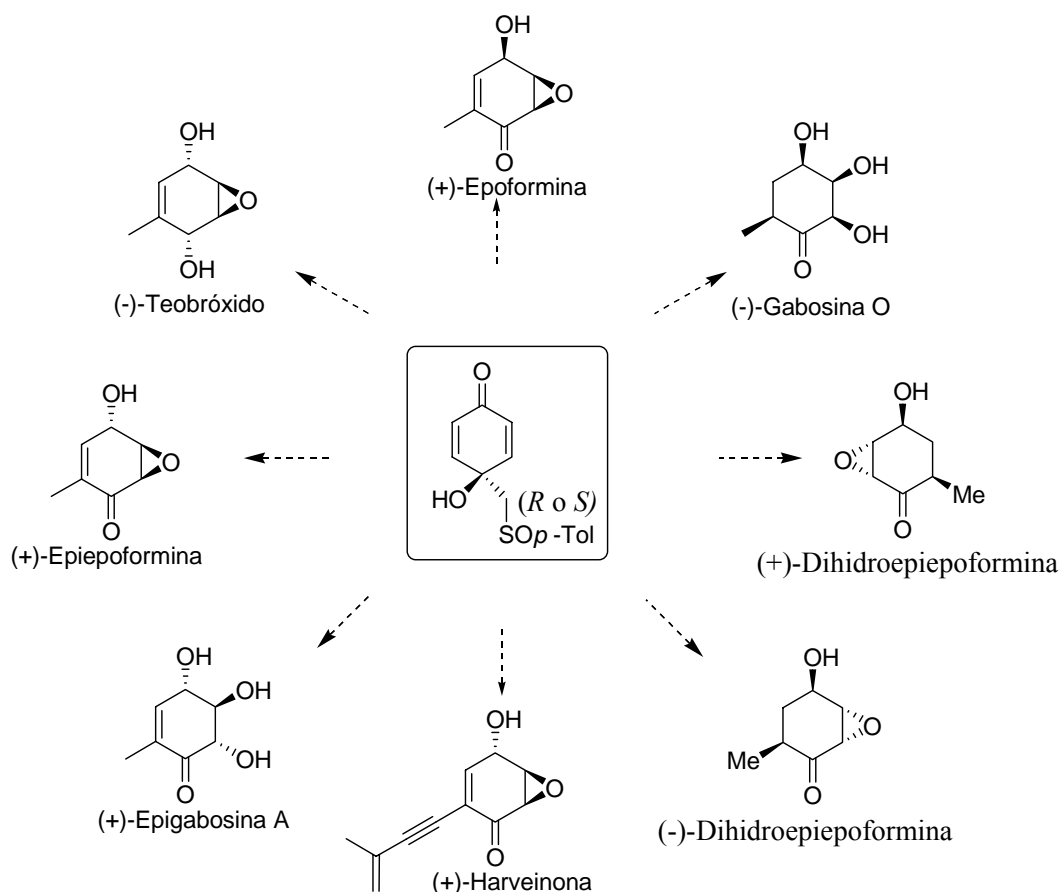
UV (Cloroformo) [λ (nm), ε (l/mol·cm)]: (260, 12429), (365, 9778).

CAPÍTULO 4

Resumen

Respecto al primer objetivo de esta tesis doctoral, han descrito nuevas síntesis totales asimétricas de ambos enantiómeros de la Dihidroepiepoformina, (+)-Epiepoformina, (-)-Gabosina O, (-)-Teobróxido, (+)-4-Epigabosina A, así como una aproximación enantioselectiva a unos avanzados precursores de la (+)-Epoformina y la (+)-Harveinona, basándonos en la combinación de la aproximación estereo y quimioselectiva de un grupo metilo o alquinilo sobre el (*SR*) o (*SS*)-4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-ciclohexa-2,5-dienona **22** desde un derivado organoaluminico. Transformaciones estereoselectivas sobre las resultantes ciclohexenonas enantiopuras y la retroadición de metil-*p*-tolilsulfona, regenera el grupo carbonilo sobre el carbono 4.

Hemos descrito la síntesis total enantioselectiva de (-)-Dihidroepiepoformina y (-)-Gabosina O, comenzando desde 4-hidroxi-4-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (*SR*)-**22** en siete pasos y 24% y 28% de rendimiento global, respectivamente. El enantiómero de (+)-Dihidroepiepoformina, fue obtenido desde el *p*-quinol (*SS*)-**22**, en un 32% de rendimiento global. Los otros productos naturales, con un sustituyente metilo en el esqueleto de ciclohexeno, (+)-Epiepoformina y (-)-Teobróxido fueron obtenidos desde 4-hidroxi-3-metil-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-2,5-ciclohexadienona (*4R,SR*)-**103**, también procediendo desde *p*-quinol (*SR*)-**22**, en seis y siete pasos desde **22**, con 12 y 11% de rendimiento global, respectivamente. (+)-4-Epigabosina A, epímero del producto natural Gabosina A, fue obtenida desde la apertura controlada del fragmento del epóxido presente en (+)-Epiepoformina. El éxito de la ruta presentada empleó la adición quimio y estereoselectiva del AlMe₃ a (*SR*)- ó (*SS*)-[(*p*-tolilsulfinil)metil]-*p*-quinol y la eliminación del sulfóxido quiral como metil *p*-tolilsulfona en intermedios avanzados β-hidroxi sulfonas, como las etapas clave para la síntesis de ciclohexanos o ciclohexenos enantiopuros. Aunque la adición controlada de un derivado de aluminio enino a (*SR*)-**22** fue también quimio- y diastereoselectivamente alcanzada, la presencia del sustituyente alquinilo en el fragmento de ciclohexeno impidió el aislamiento de la ciclohexenona final en el último paso de síntesis, no siendo posible aplicar nuestra metodología para completar la síntesis enantioselectiva de la (+)-Harveinona.



Respecto al segundo objetivo de la tesis doctoral, se ha descrito un nuevo método de síntesis de azocompuestos aromáticos que transcurre en condiciones extremadamente suaves y con excelentes rendimientos. El método se basa en la reacción entre bisacetales de la *p*-benzoquinona y arilhidracinas.

La reacción del bisacetal de la *p*-benzoquinona **118** con arilhidracinas que presentan grupos atrectores de electrones en el anillo, transcurre con rendimientos entre buenos y excelentes. Además las arilhidracinas con sustituyentes en posición *orto*, reaccionan más rápidamente y con mejores rendimientos que las arilhidracinas con sustituyentes en posición *para*, salvo en el caso de las nitrofenilhidracinas. Además, cuanto mayor es el número de sustituyentes atrectores de electrones en la arilhidracina, menor es el tiempo de reacción y mayor es el rendimiento.

En general, también se observa que las reacciones de los bisacetales con las arilhidracinas transcurren a más velocidad y con mejores rendimientos, que las reacciones de los monoacetales de *p*-benzoquinona.

En el caso de los bisacetales de *p*-benzoquinona, la reacción de formación del azocompuesto se favorece cuando presentan grupos dadores de electrones.

La reacción con bisacetales de *p*-benzoquinona C-2 sustituidos es altamente regioselectiva, obteniéndose un único azocompuesto resultante del ataque sobre el acetal menos impedido estéricamente.

Con los azocompuestos con el grupo sulfinilo enantioméricamente puro se estudió su comportamiento en el proceso de fotoisomerización aplicando distintas técnicas como UV, RMN, CD y HPLC.

ANEXO

Difracción de Rayos X

A. Datos de Rayos X correspondientes a la (+)-(2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-Epoxi-4-hidroxi-6-metil-5-ciclohexen-1-ona (29) cristalizada en acetato de etilo.

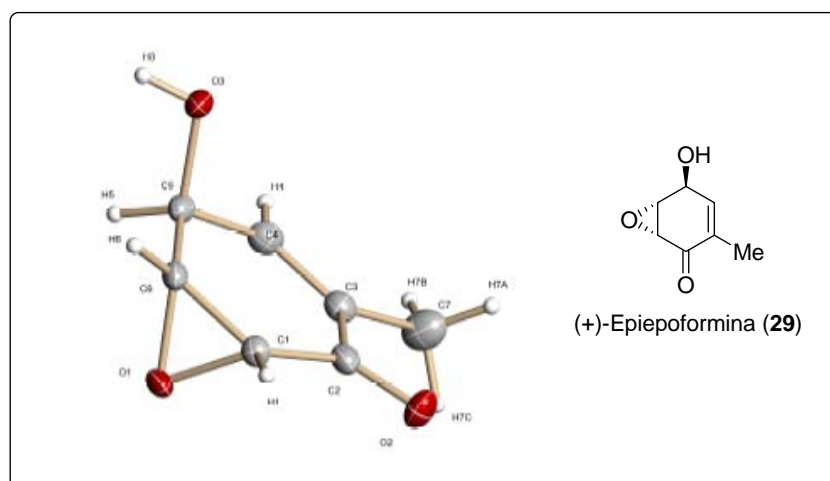


Tabla A.1. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto 29.

Empirical formula	C ₇ H ₈ O ₃	
Formula weight	140.13	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 4.27680(10) Å	α = 90°.
	b = 11.0488(5) Å	β = 103.909(2)°.
	c = 7.1430(3) Å	γ = 90°.
Volume	327.63(2) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.420 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.944 mm ⁻¹	
F(000)	148	
Crystal size	0.30 x 0.25 x 0.15 mm ³	
Θ range for data collection	6.38 to 67.26°.	
Index ranges	-5 ≤ h ≤ 5, -13 ≤ k ≤ 12, -8 ≤ l ≤ 8	

Reflections collected	2553
Independent reflections	997 [R(int) = 0.0194]
Completeness to theta = 67.26°	97.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	997 / 1 / 122
Goodness-of-fit on F ²	1.086
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0460, wR2 = 0.1197
R indices (all data)	R1 = 0.0461, wR2 = 0.1202
Absolute structure parameter	-0.1(3)
Largest diff. peak and hole	0.192 and -0.280 e.Å ⁻³

Tabla A.2. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **29**.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2194(5)	1749(2)	6926(3)	17(1)
C(2)	1968(5)	2754(2)	8287(3)	17(1)
C(3)	2650(5)	4001(2)	7763(3)	17(1)
C(4)	2878(6)	4252(2)	5957(3)	19(1)
C(5)	2544(6)	3357(2)	4345(3)	19(1)
C(6)	2477(5)	2066(2)	4971(3)	19(1)
C(7)	2910(7)	4957(2)	9292(3)	25(1)
O(1)	5272(4)	1687(2)	6412(2)	22(1)
O(2)	1227(4)	2522(2)	9802(2)	24(1)
O(3)	-376(4)	3638(2)	2938(2)	22(1)

Tabla A.3. Longitudes de enlace (Å) y ángulos para (°) para el compuesto **29**.

C(1)-O(1)	1.451(3)
C(1)-C(6)	1.473(3)
C(1)-C(2)	1.494(3)
C(1)-H(1)	0.96(3)
C(2)-O(2)	1.226(3)
C(2)-C(3)	1.475(3)
C(3)-C(4)	1.346(3)
C(3)-C(7)	1.504(3)
C(4)-C(5)	1.499(3)
C(4)-H(4)	0.90(4)
C(5)-O(3)	1.436(3)
C(5)-C(6)	1.497(3)
C(5)-H(5)	0.98(3)
C(6)-O(1)	1.440(3)
C(6)-H(6)	0.98(3)
C(7)-H(7A)	1.00(3)
C(7)-H(7B)	0.95(4)
C(7)-H(7C)	0.99(4)
O(3)-H(3)	0.8400
O(1)-C(1)-C(6)	58.99(13)
O(1)-C(1)-C(2)	113.82(18)
C(6)-C(1)-C(2)	118.2(2)
O(1)-C(1)-H(1)	114.5(17)
C(6)-C(1)-H(1)	121.7(15)
C(2)-C(1)-H(1)	116.0(16)
O(2)-C(2)-C(3)	121.9(2)
O(2)-C(2)-C(1)	119.3(2)
C(3)-C(2)-C(1)	118.80(17)
C(4)-C(3)-C(2)	120.0(2)

C(4)-C(3)-C(7)	122.8(2)
C(2)-C(3)-C(7)	117.16(19)
C(3)-C(4)-C(5)	125.8(2)
C(3)-C(4)-H(4)	120(2)
C(5)-C(4)-H(4)	114(2)
O(3)-C(5)-C(6)	109.8(2)
O(3)-C(5)-C(4)	107.5(2)
C(6)-C(5)-C(4)	113.85(19)
O(3)-C(5)-H(5)	109.5(16)
C(6)-C(5)-H(5)	106.2(17)
C(4)-C(5)-H(5)	109.8(17)
O(1)-C(6)-C(1)	59.73(14)
O(1)-C(6)-C(5)	114.8(2)
C(1)-C(6)-C(5)	121.4(2)
O(1)-C(6)-H(6)	117.0(17)
C(1)-C(6)-H(6)	119.5(16)
C(5)-C(6)-H(6)	113.5(17)
C(3)-C(7)-H(7A)	108.9(19)
C(3)-C(7)-H(7B)	111(2)
H(7A)-C(7)-H(7B)	113(3)
C(3)-C(7)-H(7C)	113(3)
H(7A)-C(7)-H(7C)	102(3)
H(7B)-C(7)-H(7C)	109(4)
C(6)-O(1)-C(1)	61.29(14)
C(5)-O(3)-H(3)	109.5

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: $\#-x+2,y,-z+1$

Tabla A.4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **29**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	17(1)	14(1)	19(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(2)	14(1)	19(1)	17(1)	-2(1)	3(1)	3(1)
C(3)	15(1)	17(1)	20(1)	0(1)	4(1)	0(1)
C(4)	18(1)	16(1)	22(1)	3(1)	5(1)	0(1)
C(5)	15(1)	25(1)	17(1)	2(1)	5(1)	1(1)
C(6)	17(1)	24(1)	17(1)	-2(1)	5(1)	3(1)
C(7)	34(1)	17(1)	22(1)	-1(1)	5(1)	-1(1)
O(1)	18(1)	24(1)	21(1)	-2(1)	3(1)	7(1)
O(2)	33(1)	24(1)	17(1)	0(1)	10(1)	-4(1)
O(3)	22(1)	30(1)	14(1)	1(1)	4(1)	5(1)

Tabla A.5. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **29**.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	-179	3440	1836	33
H(1)	1360(70)	980(30)	7200(40)	12(6)
H(4)	3150(90)	5020(40)	5610(50)	43(10)
H(5)	4390(70)	3430(30)	3750(40)	16(7)
H(6)	1660(70)	1500(30)	3900(40)	14(6)
H(7A)	780(80)	5030(30)	9630(40)	21(7)
H(7B)	3660(90)	5700(40)	8890(50)	36(9)
H(7C)	4340(110)	4720(40)	10540(60)	49(10)

B. Datos de Rayos X correspondientes a la (+)-4'-Metoxi-3'-[S(S)]-*p*-tolilsulfinil-2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilazobenceno (271).

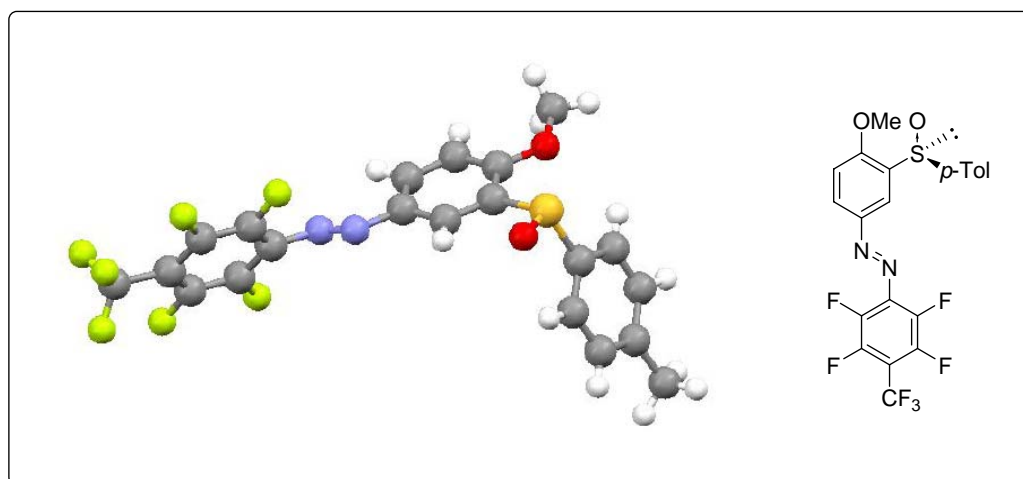


Tabla B.1- Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **271.**

Empirical formula	C ₂₁ H ₁₃ F ₇ N ₂ O ₂ S	
Formula weight	490.39	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 6.27250(10) Å	α = 90°.
	b = 10.1448(3) Å	β = 90°.
	c = 31.1819(5) Å	γ = 90°.
Volume	1984.21(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.642 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.279 mm ⁻¹	
F(000)	992	

Crystal size	0.20 x 0.08 x 0.04 mm ³
Θ range for data collection	2.83 to 70.40°.
Index ranges	-7<=h<=6, -12<=k<=10, -36<=l<=28
Reflections collected	9496
Independent reflections	3514 [R(int) = 0.0268]
Completeness to theta = 70.40°	95.9 %
Absorption correction	yes
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3514 / 0 / 350
Goodness-of-fit on F ²	1.051
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1093
R indices (all data)	R1 = 0.0466, wR2 = 0.1116
Absolute structure parameter	-0.01(2)
Largest diff. peak and hole	1.015 and -0.798 e.Å ⁻³

Tabla B.2. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **271**.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	10365(1)	10370(1)	2082(1)	17(1)
N(1)	10765(5)	8045(3)	3534(1)	20(1)
N(2)	9805(4)	7584(2)	3855(1)	21(1)
O(1)	12532(4)	9758(2)	2094(1)	23(1)
O(2)	6439(4)	11451(2)	2448(1)	19(1)
C(1)	8786(5)	9325(3)	1740(1)	18(1)
C(2)	9652(6)	8141(3)	1604(1)	22(1)
C(3)	8508(6)	7366(3)	1320(1)	25(1)
C(4)	6531(6)	7749(3)	1168(1)	23(1)
C(5)	5680(6)	8941(3)	1313(1)	21(1)
C(6)	6799(5)	9740(3)	1594(1)	19(1)
C(7)	5307(8)	6911(4)	855(1)	34(1)
C(8)	9185(5)	9969(3)	2593(1)	16(1)

C(9)	10310(6)	9130(3)	2862(1)	18(1)
C(10)	9475(5)	8869(3)	3270(1)	19(1)
C(11)	7582(5)	9447(3)	3404(1)	20(1)
C(12)	6500(5)	10311(3)	3137(1)	20(1)
C(13)	7316(5)	10594(3)	2730(1)	16(1)
C(14)	4603(6)	12199(3)	2582(1)	21(1)
C(15)	11197(5)	6894(3)	4137(1)	18(1)
C(16)	13170(5)	7354(3)	4269(1)	20(1)
C(17)	14333(5)	6708(3)	4579(1)	23(1)
C(18)	13623(6)	5539(3)	4764(1)	26(1)
C(19)	11629(6)	5074(3)	4631(1)	25(1)
C(20)	10452(6)	5743(3)	4328(1)	21(1)
C(21)	14838(6)	4833(4)	5115(1)	32(1)
F(1)	13943(3)	8492(2)	4118(1)	29(1)
F(2)	16168(3)	7261(2)	4704(1)	38(1)
F(3)	10852(4)	3967(2)	4796(1)	39(1)
F(4)	8560(3)	5259(2)	4210(1)	27(1)
F(5)	16848(5)	5232(5)	5135(1)	101(2)
F(6)	14784(9)	3606(3)	5082(1)	146(3)
F(7)	14138(6)	5147(3)	5489(1)	73(1)

Tabla B.3. Longitudes de enlace (Å) y ángulos para (°) para el compuesto **271**.

S(1)-O(1)	1.495(2)
S(1)-C(1)	1.801(3)
S(1)-C(8)	1.804(3)
N(1)-N(2)	1.257(4)
N(1)-C(10)	1.424(4)
N(2)-C(15)	1.423(4)
O(2)-C(13)	1.353(4)
O(2)-C(14)	1.441(4)
C(1)-C(2)	1.385(4)
C(1)-C(6)	1.391(5)
C(2)-C(3)	1.385(5)
C(2)-H(2)	1.00(4)
C(3)-C(4)	1.383(5)
C(3)-H(3)	0.96(4)
C(4)-C(5)	1.396(5)
C(4)-C(7)	1.506(5)
C(5)-C(6)	1.386(5)
C(5)-H(5)	1.03(4)
C(6)-H(6)	0.91(4)
C(7)-H(7A)	0.98(5)
C(7)-H(7B)	0.95(5)
C(7)-H(7C)	0.97(5)
C(8)-C(9)	1.389(4)
C(8)-C(13)	1.400(4)
C(9)-C(10)	1.400(5)
C(9)-H(9)	0.93(4)
C(10)-C(11)	1.388(5)
C(11)-C(12)	1.386(5)
C(11)-H(11)	0.99(4)
C(12)-C(13)	1.398(4)

C(12)-H(12)	0.93(4)
C(14)-H(14A)	1.00(4)
C(14)-H(14B)	0.98(4)
C(14)-H(14C)	0.95(4)
C(15)-C(16)	1.385(5)
C(15)-C(20)	1.393(4)
C(16)-F(1)	1.337(4)
C(16)-C(17)	1.379(5)
C(17)-F(2)	1.338(4)
C(17)-C(18)	1.391(5)
C(18)-C(19)	1.399(5)
C(18)-C(21)	1.513(5)
C(19)-F(3)	1.328(4)
C(19)-C(20)	1.377(5)
C(20)-F(4)	1.336(4)
C(21)-F(6)	1.249(5)
C(21)-F(7)	1.287(4)
C(21)-F(5)	1.326(5)
O(1)-S(1)-C(1)	105.68(14)
O(1)-S(1)-C(8)	104.90(14)
C(1)-S(1)-C(8)	99.49(14)
N(2)-N(1)-C(10)	113.9(3)
N(1)-N(2)-C(15)	112.4(3)
C(13)-O(2)-C(14)	118.4(2)
C(2)-C(1)-C(6)	120.9(3)
C(2)-C(1)-S(1)	118.5(3)
C(6)-C(1)-S(1)	120.5(2)
C(3)-C(2)-C(1)	119.0(3)
C(3)-C(2)-H(2)	125(2)
C(1)-C(2)-H(2)	116(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121.6(3)

C(4)-C(3)-H(3)	119(2)
C(2)-C(3)-H(3)	119(2)
C(3)-C(4)-C(5)	118.5(3)
C(3)-C(4)-C(7)	121.3(3)
C(5)-C(4)-C(7)	120.2(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121.1(3)
C(6)-C(5)-H(5)	119(2)
C(4)-C(5)-H(5)	120(2)
C(5)-C(6)-C(1)	118.9(3)
C(5)-C(6)-H(6)	123(2)
C(1)-C(6)-H(6)	118(2)
C(4)-C(7)-H(7A)	110(3)
C(4)-C(7)-H(7B)	110(3)
H(7A)-C(7)-H(7B)	110(4)
C(4)-C(7)-H(7C)	112(3)
H(7A)-C(7)-H(7C)	111(4)
H(7B)-C(7)-H(7C)	104(4)
C(9)-C(8)-C(13)	121.2(3)
C(9)-C(8)-S(1)	117.7(2)
C(13)-C(8)-S(1)	120.8(2)
C(8)-C(9)-C(10)	118.4(3)
C(8)-C(9)-H(9)	120(2)
C(10)-C(9)-H(9)	122(2)
C(11)-C(10)-C(9)	120.8(3)
C(11)-C(10)-N(1)	124.1(3)
C(9)-C(10)-N(1)	115.1(3)
C(12)-C(11)-C(10)	120.4(3)
C(12)-C(11)-H(11)	120(2)
C(10)-C(11)-H(11)	120(2)
C(11)-C(12)-C(13)	119.7(3)
C(11)-C(12)-H(12)	123(2)
C(13)-C(12)-H(12)	117(2)

O(2)-C(13)-C(12)	124.9(3)
O(2)-C(13)-C(8)	115.7(3)
C(12)-C(13)-C(8)	119.4(3)
O(2)-C(14)-H(14A)	113(2)
O(2)-C(14)-H(14B)	110(2)
H(14A)-C(14)-H(14B)	111(3)
O(2)-C(14)-H(14C)	105(2)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109(3)
H(14B)-C(14)-H(14C)	109(3)
C(16)-C(15)-C(20)	117.0(3)
C(16)-C(15)-N(2)	124.5(3)
C(20)-C(15)-N(2)	118.1(3)
F(1)-C(16)-C(17)	117.8(3)
F(1)-C(16)-C(15)	120.7(3)
C(17)-C(16)-C(15)	121.4(3)
F(2)-C(17)-C(16)	117.4(3)
F(2)-C(17)-C(18)	120.8(3)
C(16)-C(17)-C(18)	121.8(3)
C(17)-C(18)-C(19)	116.8(3)
C(17)-C(18)-C(21)	122.8(3)
C(19)-C(18)-C(21)	120.3(3)
F(3)-C(19)-C(20)	119.1(3)
F(3)-C(19)-C(18)	119.9(3)
C(20)-C(19)-C(18)	121.1(3)
F(4)-C(20)-C(19)	119.0(3)
F(4)-C(20)-C(15)	119.2(3)
C(19)-C(20)-C(15)	121.8(3)
F(6)-C(21)-F(7)	108.1(4)
F(6)-C(21)-F(5)	109.5(4)
F(7)-C(21)-F(5)	101.8(4)
F(6)-C(21)-C(18)	113.5(3)
F(7)-C(21)-C(18)	111.5(3)

F(5)-C(21)-C(18)

111.7(3)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: #-x+2,y,-z+1

Tabla B.4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **271**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1)	17(1)	17(1)	17(1)	2(1)	1(1)	-1(1)
N(1)	24(2)	20(1)	17(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
N(2)	26(2)	18(1)	18(1)	0(1)	1(1)	3(1)
O(1)	17(1)	29(1)	23(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
O(2)	20(1)	17(1)	20(1)	1(1)	1(1)	4(1)
C(1)	19(2)	19(2)	15(2)	3(1)	3(1)	-1(1)
C(2)	21(2)	22(2)	22(2)	3(1)	-1(1)	3(1)
C(3)	30(2)	20(2)	26(2)	-2(1)	3(2)	1(2)
C(4)	30(2)	22(2)	17(2)	1(1)	1(1)	-7(1)
C(5)	20(2)	28(2)	16(2)	2(1)	1(1)	-1(1)
C(6)	22(2)	17(2)	18(2)	0(1)	2(1)	2(1)
C(7)	44(2)	32(2)	26(2)	-6(2)	-1(2)	-13(2)
C(8)	19(2)	16(1)	14(2)	1(1)	0(1)	-2(1)
C(9)	20(2)	16(1)	19(2)	-2(1)	-1(1)	2(1)
C(10)	22(2)	15(1)	20(2)	-2(1)	-1(1)	0(1)
C(11)	25(2)	18(2)	18(2)	0(1)	5(1)	1(1)
C(12)	19(2)	18(2)	22(2)	-3(1)	2(1)	4(1)
C(13)	18(2)	13(1)	18(2)	-1(1)	-3(1)	-1(1)
C(14)	19(2)	20(2)	24(2)	-1(1)	-3(1)	7(1)
C(15)	21(2)	17(1)	16(2)	-1(1)	1(1)	0(1)
C(16)	23(2)	20(2)	17(2)	-2(1)	4(1)	0(1)
C(17)	18(2)	31(2)	21(2)	-6(1)	-2(1)	1(1)
C(18)	34(2)	26(2)	17(2)	-3(1)	-3(1)	12(2)

C(19)	39(2)	18(2)	17(2)	1(1)	4(1)	4(1)
C(20)	25(2)	20(2)	19(2)	-5(1)	0(1)	-2(1)
C(21)	32(2)	40(2)	24(2)	4(2)	-7(2)	14(2)
F(1)	30(1)	27(1)	30(1)	5(1)	2(1)	-11(1)
F(2)	25(1)	53(1)	36(1)	-11(1)	-9(1)	-3(1)
F(3)	55(2)	23(1)	38(1)	12(1)	5(1)	3(1)
F(4)	27(1)	25(1)	30(1)	0(1)	-4(1)	-9(1)
F(5)	41(2)	174(4)	88(2)	89(3)	-7(2)	17(2)
F(6)	271(6)	26(1)	143(3)	-28(2)	-171(4)	49(2)
F(7)	97(2)	99(2)	24(1)	9(1)	-6(1)	51(2)

Tabla B.5. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **271**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	11100(60)	7920(30)	1714(11)	21(9)
H(3)	9130(70)	6570(40)	1212(12)	30(10)
H(5)	4230(70)	9260(40)	1197(13)	40(12)
H(6)	6310(60)	10540(40)	1684(11)	19(9)
H(7A)	5560(80)	5970(50)	915(15)	52(13)
H(7B)	5720(80)	7120(50)	568(16)	58(15)
H(7C)	3790(80)	7110(50)	860(14)	46(13)
H(9)	11570(60)	8750(40)	2768(11)	24(10)
H(11)	7040(60)	9270(40)	3695(11)	23(9)
H(12)	5290(60)	10770(30)	3222(10)	15(8)
H(14A)	4940(60)	12860(40)	2809(12)	32(11)
H(14B)	3480(70)	11600(40)	2679(12)	28(10)
H(14C)	4130(50)	12650(30)	2333(11)	14(8)