



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 287**

51 Int. Cl.:

C07D 307/20 (2006.01)

C07D 307/33 (2006.01)

C07C 53/19 (2006.01)

C08F 224/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01944754 .9**

96 Fecha de presentación : **28.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1294705**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

54 Título: **Síntesis de compuestos cíclicos.**

30 Prioridad: **28.06.2000 AU PQ8419**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **Biosignal Limited**
Suite 145, Level 1, National Innovation Center
Australian Technology Park
Eveleigh, NSW 1430, AU
Naresh Kumar y
Roger Wayne Read

72 Inventor/es: **Kumar, Naresh y**
Read, Roger, Wayne

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Síntesis de compuestos cíclicos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con métodos de síntesis novedosos, con los productos de tales métodos novedosos y con usos de estos productos. En particular, la presente invención provee métodos para la ciclización de ácidos 4-oxoalcanóicos sustituidos o no sustituidos halogenados ácidos levulínicos (halogenados) y a los productos de tal método. La invención tiene aplicación particular en la síntesis de furanonas incluyendo fimbrolidas (metilen-2(5H)-furanonas halogenadas) y sus análogos sintéticos. La invención también se relaciona con compuestos novedosos de furanona y usos de los mismos.

15 **Antecedentes del Arte**

Las fimbrolidas (5-metilen-2(5H)-furanonas halogenadas) poseen un amplio rango de importantes propiedades biológicas, incluyendo propiedades antifúngicas y antimicrobianas (véase WO 96/29392 y WO 99/53915). Estos metabolitos pueden ser aislados a partir de las algas rojas marinas *Delisea fimbriata*, *Delisea elegans* y *Delisea pulchra*.

A pesar del recientemente descubierto significado biológico de las fimbrolidas, no hay hasta el presente un método general adecuado para la síntesis a larga escala de estos metabolitos. Las pocas síntesis reportadas de estos metabolitos utilizan bien la ciclización catalizada por ácido sulfúrico de ácido levulínico a altas temperaturas (Tetrahedron 1997, 53: 15813-15826) o uso de (E)- β -bromo- β -litioacrilato (J. Org. Chem. 1985, 50, 2195-2198) o (J. Org. Chem. 1995, 60, 1814-1822) como material de partida.

Ácidos conocidos en la reacción de ciclización incluyen ácido sulfúrico 100% o 98% lo que produce un alto grado de calcinación durante la reacción produciendo así grandes cantidades de material intratable. Además, se requieren cantidades copiosas de agua para enfriar estas reacciones, un proceso que genera una gran cantidad de residuos acuosos ácidos.

Esta reacciones son no selectivas, son extremadamente difíciles de controlar y llevan una mezcla de diferentes productos debido al mezclado de átomos de bromo bajo estas condiciones. Se requiere separación cromatográfica exhaustiva para separar los productos de reacción lo que resulta en bajos rendimientos de las 4-bromo-5-(bromometilen)-, 5-(dibromometilen)-, 4-bromo-5-(dibromometilenurofílicos)-2(5H)-furanonas deseadas. La cromatografía requerida es tediosa y frecuentemente impráctica para reacciones a gran escala.

Se conocen diversos polímeros que contienen compuestos que tienen actividad antiincrustante. WO 99/01515 revela polímeros que incluyen agentes antiincrustantes orgánicos tales como isotiazolonas y furanonas o combinaciones de los mismos. Particularmente preferido es el agente antiincrustante 4, 5-dicloro-2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona.

Además, WO 96/01294 revela compuestos que son útiles como agentes antiincrustantes en ambientes marinos. Compuesto producidos por el alga *Delisea pulchra* pueden ser usados como ingredientes activos en recubrimientos antiincrustantes y tecnologías antiincrustación relacionadas. En este aspecto, se revela el uso de las furanonas como agentes antiincrustantes.

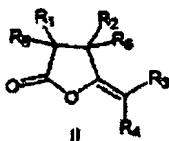
Los compuestos 3-alkil-4-bromo-5-(bromometilen)- y 3-alkil-5-(dibromometilen)-2(5H)-furanonas son intermedios clave en la síntesis de furanonas con cadenas laterales altamente funcionalizadas (véase WO 99/54323).

De acuerdo con ello, existe una necesidad para síntesis más eficientes y confiables de furanonas madre.

Hemos encontrado condiciones que, sorprendentemente, permiten la ciclización de ácidos 4-oxoalcanóicos halogenados bajo condiciones suaves. Hemos encontrado que este descubrimiento es particularmente útil en la ciclización de ácidos 4-oxopentanoicos bromados bajo condiciones suaves para producir altos rendimientos de 2(5H)-furanonas o tetrahydro-2(5H)-furanonas bromadas bajo condiciones suaves. Además, las tetrahydrofuranonas generadas bajo estas condiciones pueden ser deshidrobromadas para producir un rango de 5-(metilen)-, 5-(bromometilen)-, 5-(dibromometilen)- o 4-bromo-5-(bromometilen)-2(5H)-furanonas. Estas furanonas pueden ser adicionalmente funcionalizadas para producir novedosos análogos de metabolitos de *Delisea*.

Descripción de la invención

En un primer aspecto, la presente invención provee un método para la preparación de un compuesto de fórmula II

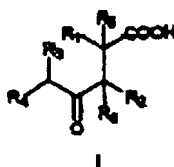


donde R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos, hidrófobos o fluorofílicos;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5

y R_6 son halógenos;

comprendiendo el método el ciclicizar un compuesto de fórmula I



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se definió más arriba, donde la ciclización se lleva a cabo en la presencia de catalizadores ácidos seleccionados del grupo consistente de ácido polifosfórico, Reactivo de Eaton, resinas y polímeros ácidos, ácidos de Lewis, sales metálicas ácidas, ácido clorosulfónico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, bromo, tribromuro de fósforo y ácido bromhídrico, o un agente deshidratante o una mezcla de los mismos, opcionalmente en la presencia de solvente.

En la fórmula II, no se toma una geometría particular según se especifica. Por ejemplo, la fórmula cubre ambos isómeros Z y E.

El ácido 4-oxoalcanóico de partida de fórmula I y la tetrahidrofuranona de fórmula II preferiblemente tienen los siguientes sustituyentes donde:

R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica, hidrófoba;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5

y R_6 son halógenos (F, Cl, Br, I);

Más preferiblemente, el ácido levulínico de partida de fórmula I y la tetrahidrofuranona de fórmula II tienen los siguientes sustituyentes donde:

R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica, hidrófoba;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógenos; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5

y R_6 son halógenos (F, Br, I);

Lo más preferiblemente, el ácido levulínico de partida de fórmula I y la tetrahidrofuranona de fórmula II tienen los siguientes sustituyentes donde:

R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica, hidrófoba;

R₃, R₄, R₅ y R₆ son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de R₃, R₄, R₅ y

R₆ son halógenos (F, Br, I);i

Lo más preferiblemente, al menos uno de R₅ y R₆ es Br.

El método de la presente invención tiene particular aplicación en la ciclización de compuestos de ácido 4-oxopentanoico de fórmula I donde al menos dos de R₃, R₄, R₅ y R₆ son halógenos. Preferiblemente, el compuesto de fórmula II producido por el método de la presente invención se selecciona de 2-tetrahidrofuranonas halogenadas.

El término “alquil” se usa para indicar tanto grupos alquilo de cadena recta tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, y similares. Preferiblemente el grupo alquilo es un alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido por uno o más grupos hecha selección de alquilo, cicloalquilo, alquénil, alquínil, halo, haloalquilo, haloalquínil, hidroxi, alcoxi, alquéniloxi, haloalcoxi, haloalquéniloxi, nitro, amino, nitroalquilo, nitroalquénil, nitroalquínil, nitroheterociclilo, alquilamino, dialquilamino, alquénilamina, alquínilamino, acilo, alquenoilo, alquinoilo, acilamino, diacilamino, aciloxi, alquilsulfoniloxi, heterociclilo, heterociclóxi, heterociclamino, haloheterociclilo, alquilsulfenilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, aciltio, grupos que contienen fósforo tales como fosfona y fosfinilo.

El término “alcoxi” denota alquilo de cadena recta o ramificada, preferiblemente C1-10 alcoxi. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y los diferentes isómeros de butoxi.

El término “alquénil” denota grupos formados a partir de alquenos y polienos de cadena recta y ramificada. Los sustituyentes incluyen grupos alquilo o cicloalquilo mono- o poliinsaturados tales como ácido etanosulfónico previamente definido, preferiblemente C2-10 alquénil. Ejemplos de alquénil incluyen vinilo, alilo, 1-metilvinilo, butenilo, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, ciclopentenilo, 1-metilciclopentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, ciclohexenilo, 1-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, ciclooctenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 3-decenilo, 1,3-butadienilo, 1,4-pentadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, o 1,3,5,7-ciclooctatetraenilo.

El término “halógeno” denota flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente bromo o flúor.

El término “heteroátomos” denota O, N o S.

El término “acil” usado solo o en palabras compuestas tales como “aciloxi”, “aciltio”, “acilamino” o “diacilamino” denota un grupo acilo alifático y un grupo acilo que contiene un anillo heterocíclico el cual es referido como acilo heterocíclico, preferiblemente a C1-10 alcanilo. Ejemplos de acilo incluyen carbamoilo; alcanilo de cadena recta o ramificada, tales como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo; alcoxycarbonilo, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, t-pentiloxycarbonilo o heptiloxycarbonilo; cicloalcanocarbonilo tales como ciclopropanocarbonilo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo o ciclohexanocarbonilo; alcanosulfonilo, tales como metanosulfonilo o etanosulfonilo; alcoxysulfonilo, tales como metoxisulfonilo o etoxisulfonilo; heterocicloalcanocarbonilo; heterocicloalcanilo, tales como pirrolidinilacetilo, pirrolidinilpropanoilo, pirrolidinilbutanoilo, pirrolidinilpentanoilo, pirrolidinilhexanoilo o tiazolidinilacetil; heterociclilalquenoilo, tales como heterociclilpropenoilo, heterociclilbutenoilo, heterociclilpentenoilo o heterociclilhenoilo; o heterociclilglioxiloilo, tales como, tiazolidinilglioxiloilo o pirrolidinilglioxiloilo.

Los catalizadores ácidos suaves son seleccionados de ácido polifosfórico, Reactivo de Eaton, resinas y polímeros ácidos, ácidos de Lewis, sales metálicas ácidas ácido clorosulfónico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, bromo, tribromuro de fósforo y ácido bromhídrico.

Ejemplos de agentes deshidratantes adecuados incluyen pentóxido de fósforo, sílica gel, tamices moleculares, alúmina, óxido de fósforo, anhídrido acético, N, N'-diciclohexil-carbodiimida (DCC), trifluoroanhídrido acético, ácido trifluorosulfónico anhídrido (anhídrido).

Preferiblemente la ciclización se lleva a cabo usando pentóxido de fósforo o ácido polifosfórico por sí mismo o mezclado con un ácido mineral. Más preferiblemente la ciclización se lleva a cabo usando pentóxido de fósforo.

La ciclización puede efectuarse con un ácido suave o un agente deshidratante en la presencia o ausencia de un solvente. El solvente puede ser cualquier solvente adecuado. Solventes preferibles en la presente invención incluyen alquilo acetatos, hidrocarburos aromáticos, alcanos clorados, hidrocarburos aromáticos, tetrahidrofurano, éter dietílico, dióxano y ácidos C1-C3. Más preferiblemente, los solventes son hidrocarburos aromáticos y alcanos clorados. Lo más preferiblemente, el solvente es diclorometano, así como dicloroetano y tricloroetano.

Preferiblemente la reacción de ciclización es ejecutada a una temperatura en el rango de aproximadamente 20-150°C. Cuando un solvente está presente, la ciclización puede efectuarse a temperatura de reflujo del solvente, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del diclorometano.

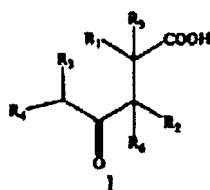
El tiempo de reacción es típicamente alrededor de 2 horas o más. Se apreciará que las condiciones de reacción pueden variarse dependiendo de la naturaleza individual de la naturaleza individual del sustrato y de la velocidad de reacción deseada.

En el caso de ácidos 4-oxoalcanóicos halogenados, mientras que el ácido levulínico de origen es disponible comercialmente, los ácidos 4-oxoalcanóicos alquilo sustituidos pueden ser preparados a partir de la condensación de acetoacetato de etilo con alquilo haloalcanoatos con hidrólisis posterior y descarboxilación del ceto éster (Tetrahedron, 1997, 53, 15813). Di-, tribromoácidos levulínicos se obtienen fácilmente mediante la bromación de ácidos levulínicos correspondientes, por ejemplo con bromo y ácido bromhídrico catalítico.

Alternativamente los derivados bromados de ácido 4-oxoalcanóico pueden ser obtenidos de manera conveniente mediante la adición de bromo o bromuro de hidrógeno a los correspondientes ácidos 4-oxo-3-alkil-2-pentenoicos.

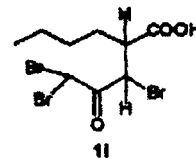
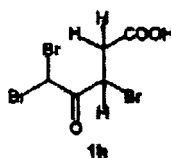
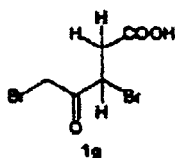
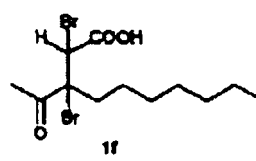
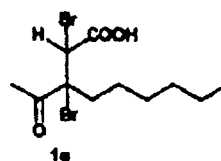
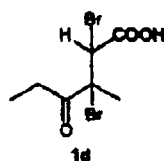
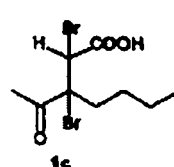
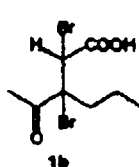
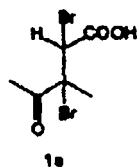
La presente invención se extiende a esos intermediarios bromados incluyendo compuestos novedosos de fórmula I.

Un segundo aspecto de la invención provee un compuesto de fórmula I



donde R_1 se selecciona del grupo consistente de H, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos; donde R_2 se selecciona del grupo consistente de H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos; R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de los R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos.

Ejemplos representativos de 3-alkil-2,3-dibromo-ácidos 4-oxoalcanóicos (1a-i) preparados para su uso en esta invención se listan más abajo.

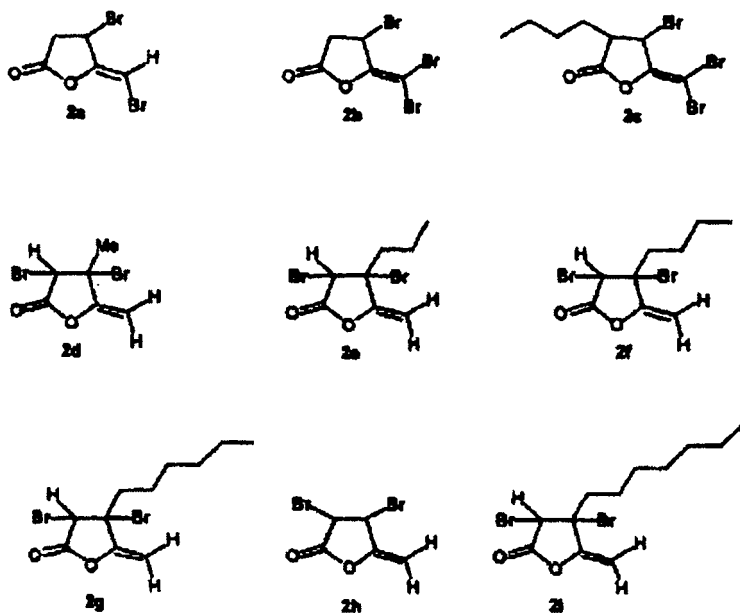


Los presentes inventores han encontrado que con una escogencia juiciosa de catalizadores ácidos y solventes, los ácidos levulínicos bromados podrían ser ciclizados con pocos productos secundarios y en altos rendimientos, hasta obtener las correspondientes tetrahydro-2(5H)-furanonas. En particular el uso de pentóxido de fósforo en diclorometano hizo muy eficiente la ciclización de los ácidos levulínicos a tetrahydro-2(5H)-furanonas.

Los sorprendentes resultados obtenidos por los presentes inventores están en agudo contraste con los reportados en la literatura para abordar la ciclización de ácido levulínico bromado. Se ha reportado que cuando el ácido 5-bromolevulínico fue tratado con agentes deshidratantes relativamente suaves, (ácido trifluoroacético o dicitclohexilcarbodiimida) el producto principal de la reacción de ciclización fue un bromuro de alilo cíclico (J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 5459).

No se observó reacción adicional de la tetrahidrofuranona incluso continuando con la reacción por un periodo de tiempo más largo. Esta reacción parece ser bastante general y fue repetida en una escala de 100 gramos.

Ejemplos representativos de tetrahidrofuranonas (2a-i) que pueden ser sintetizadas por este procedimiento se muestran en la lista más abajo.



En un tercer aspecto, la presente invención consiste en un derivado de tetrahidro-2(5H)-furanona de fórmula II, donde

R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica, hidrófoba;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos;

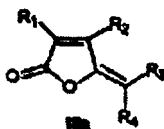
teniendo en cuenta que $R_1=R_2=H$, $R_3=R_4=Cl$, $R_5=R_6=Br$;

$R_1=R_2=R_5=R_6=H$, $R_3,R_4=Cl$.

Los inventores han encontrado que las tetrahidrofuranonas bromadas de fórmula II pueden ser desbrominadas para producir un rango de 5-(metileno)-2(5H)-furanonas, 5-(dibromometileno)-2(5H)-furanonas o 4-bromo-5-(bromometileno)-2(5H)-furanonas.

Creemos que las 2(5H)-furanonas preparadas en concordancia con la presente invención son compuestos novedosos.

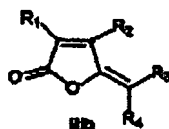
En un cuarto aspecto, la presente invención provee un método para la deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula II más arriba, teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos; para preparar un compuesto de fórmula IIIa o IIIb;



donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófobos, hidrofílicos;

R_4 es un halógeno ($X = F, Cl, Br$ o I);

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;



donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófobos, hidrofílicos;

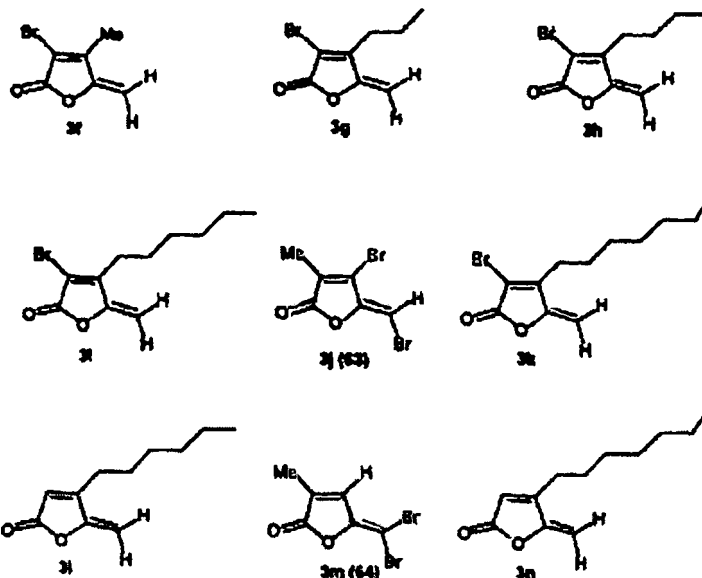
R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es un halógeno;

Comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula II con una base.

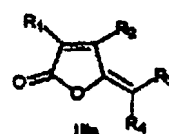
El compuesto de fórmula II usado en el segundo aspecto de la invención puede ser un compuesto de fórmula II producido por el método del primer aspecto de la invención, aunque pueden usarse compuestos de fórmula II producidos por otros métodos.

La deshidrobromación de la tetrahydrofuranonas a 5-(metilen)-, 5-(bromometilen)- y 5-(dibromometilen)-2(5H)-furanonas puede alcanzarse mediante el tratamiento de las tetrahydrofuranonas con una base e.g. 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano (DABCO), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, carbonato de sodio o de potasio, acetato de sodio o de potasio y N,N-diisopropiletil amina (base de Hunig).

Ejemplos representativos de furanonas (3a-n) que pueden ser sintetizadas por este procedimiento aparecen en la lista más abajo.



En un quinto aspecto, la presente invención consiste en un derivado de 2(5H)-furanona que tiene la fórmula IIIa o IIIb;



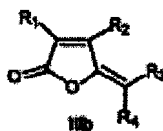
donde R_2 es un alquilo alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba, hidrofílica;

R₄ es un halógeno (X = F, Cl, Br o I);

R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;

teniendo en cuenta que R₁ = R₂ = Me o Ph, R₃ = I, R₄ = H; y

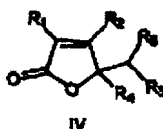
R₁=H, R₂=OMe, R₃=Cl, R₄=Cl,



donde R₂ es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófobos, hidrofílicos; y

R₃ y R₄ son hidrógeno y R₁ es un halógeno.

En un sexto aspecto, la presente invención provee un método para la halogenación de un compuesto de fórmula II, IIIa o IIIb más arriba para preparar un compuesto de fórmula IV



donde R₂ es independientemente H, halógeno, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica;

R₄ y R₅ son halógeno (X = F, Cl, Br o I); R₄ puede ser también OH o alcoxi;

R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; y

es un enlace sencillo o un enlace doble,

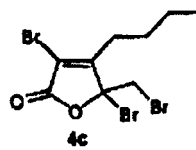
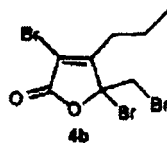
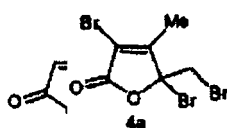
comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula III con un agente halogenante en la ausencia de solvente o en la presencia de un reactivo o reactivo solvente o reactivo.

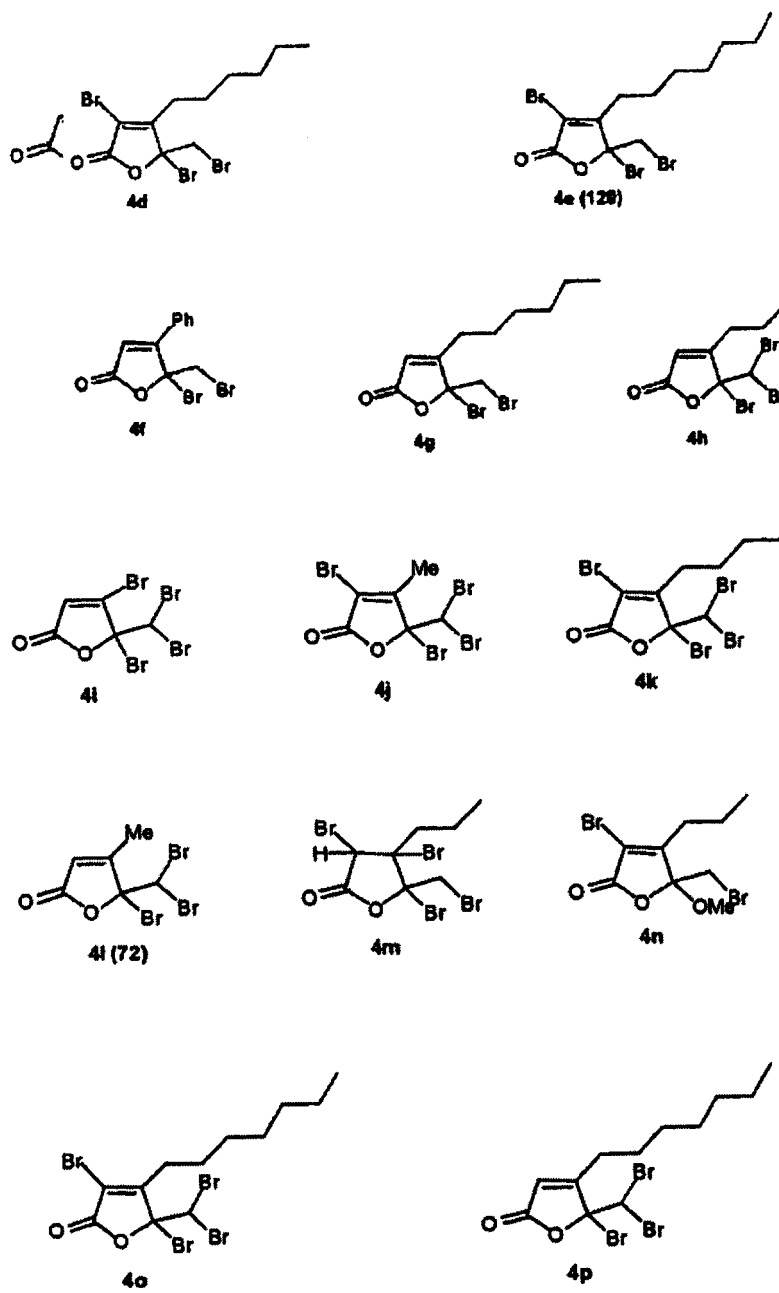
La halogenación de las 2(5H)-furanonas de fórmula (III) a 5-halo-5-halometil- o 5-halo-5-dihalometil-2(5H)-furanonas de fórmula (IV) puede lograrse mediante el tratamiento de la 2(5H)-furanona con un agente halogenante e.g. bromo, cloro, yodo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, monocloruro de yodo monocloruro, feniltrimetilamonio bromuro perbromuro, piridinio tribromuro y bromuro cúprico.

Solventes no reactivos y reactivos son solventes orgánicos no-nucleofílicos o líquidos iónicos, incluyendo diclorometano, cloroformo, tolueno, éter dietílico, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, butilmetilimidazolio tetrafluoroborato.

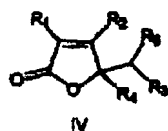
Solventes reactivos y reactivos son sustancias orgánicas nucleofílicas e inorgánicas tales como agua, metanol, ácido acético, cloruro de litio, bencilamina y nitrato de plata.

Ejemplos representativos de furanonas (4a-p) que pueden ser sintetizadas por este procedimiento aparecen en la lista más abajo.





En un séptimo aspecto, la presente invención consiste en una 2(5H)-furanona de fórmula IV,



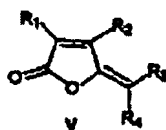
donde R₂ es independientemente alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenal, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica;

R₄ y R₅ son halógeno (X = F, Cl, Br o I); R₄ puede ser también OH o alcoxi;

R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; y

“—” es un enlace sencillo o un enlace doble.

En un octavo aspecto, la presente invención provee un método para la deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula IV más arriba, para preparar un compuesto de fórmula V



donde R₂ es un H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquienil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba, hidrofílica;

R₄ es un halógeno (X = F, Cl, Br o I);

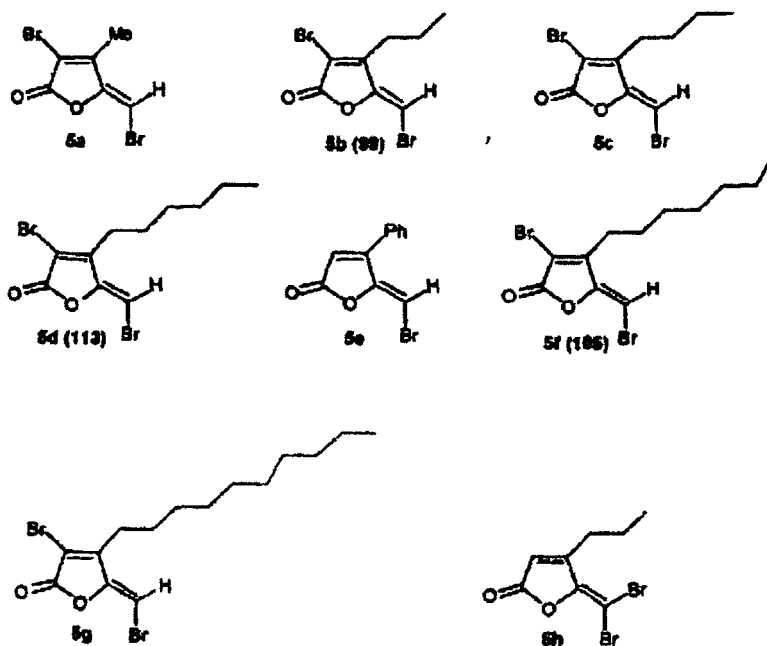
R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula IV con una base.

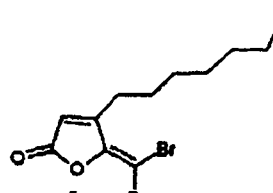
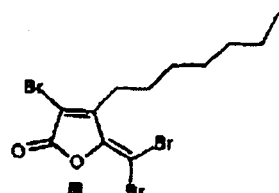
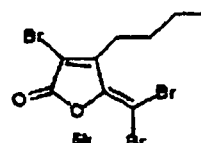
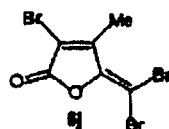
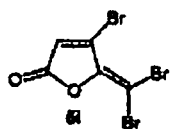
El compuesto de fórmula IV usado en el séptimo aspecto de la invención puede ser un compuesto de fórmula IV producido por el método del quinto aspecto de la invención, aunque pueden usarse compuestos de fórmula IV producidos por otros métodos.

La deshidrohalogenación de 5-halo-5-halometil- o 5-halo-5-dihalometil-2(5H)-furanonas de fórmula (IV) puede alcanzarse mediante el tratamiento de las furanonas con una base e.g. 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 4-(dimetilamin) piridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, carbonato de sodio o de potasio, acetato de sodio o de potasio y N,N'-diisopropiletil amina (base de Hunig).

Sorprendentemente los presentes inventores han encontrado que la deshidrohalogenación de compuestos de fórmula (IV) donde R₁ es un halógeno no puede alcanzarse satisfactoriamente mediante el uso de los reactivos mencionados más arriba. Con satisfacción, los presentes inventores han encontrado que la dehidrohalogenación de estos compuestos puede ser alcanzada exitosamente mediante el uso de N,N-diisopropiletilamina.

Ejemplos representativos de furanonas (5a-m) que pueden ser sintetizadas mediante este procedimiento aparecen en la lista más abajo.





En un noveno aspecto, la presente invención consiste en un derivado de 2(5H)-furanona de fórmula V,

donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba, hidrofílica;

R_4 es un halógeno ($X=F$, Cl, Br o I);

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;

teniendo en cuenta que $R_1=H$, $R_2=Me$ o Ph, $R_3=I$, $R_4=H$; y

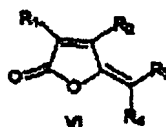
$R_1=H$, $R_2=OMe$, $R_3=Cl$, $R_4=Cl$.

Además, los presentes inventores también han encontrado que sustratos halogenados de ácido 4-oxoalcanóico de fórmula (I) donde R_5 y R_6 son halógenos, cuando se tratan con ácido sulfúrico sufren lactonización con deshalogenación concomitante en vez de oxidación como se informa en la literatura. El halógeno producido en esta reacción es consumido *in situ* para producir compuestos de fórmula (VI).

Por ejemplo cuando un ácido 3-alkil-2,3-dibromo-4-oxopentanóico fue tratado con ácido sulfúrico sufrió un ciclización limpia con desbromación concomitante y utilización del bromo liberado a través de una secuencia de bromación-desbromación para producir 4-alkil-5-(bromometil)-2(5H)-furanona en buenos rendimientos. De la misma forma, el ácido 2,3,5-tribromo-4-oxopentanóico y el ácido 2,3-dibromo-4-oxopentanóico dieron 4-bromo-5-(bromometil)-2(5H)-furanona en altos rendimientos.

Además, los compuestos de fórmula (VI) pueden ser también preparados mediante el tratamiento de los ácidos 3-alkil-4-oxo-2-pentenóicos de partida con ácido sulfúrico seguidos por la adición de bromo.

De acuerdo con ello, en un décimo aspecto, la presente invención provee un método de ciclización en tándem, deshalogenación rehalogenación y deshidrohalogenación de compuestos de fórmula I como se definió más arriba para formar un compuesto de fórmula (VI), comprendiendo el método la contracción del compuesto con ácido.



donde R_2 es un H, halógeno, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófobos, hidrofílicos;

R_4 es un halógeno ($X = F$, Cl, Br o I);

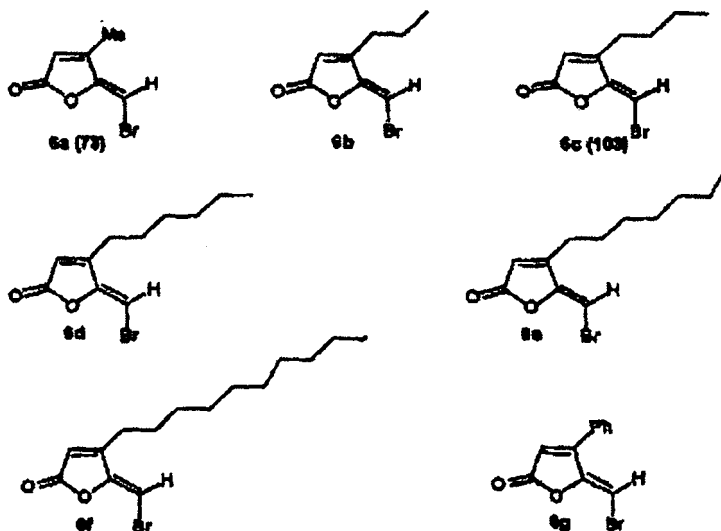
R_1 es hidrógeno; y

R_3 es un hidrógeno o halógeno;

El reactivo ácido se selecciona del grupo consistente de ácido sulfúrico concentrado oleum, ácido clorosulfónico, o una mezcla de ácido sulfúrico con uno o más otros agentes similares.

Ejemplos de compuestos de fórmula I que pueden ser usados en el método del séptimo aspecto incluyen ácido 3-alkuil-2,3-dibromo- 4-oxopentanoico, ácido 2,3,5-tribromo- 4-oxopentanoico, ácidos 2,3-dibromo- 4-oxopentanoico, 2,5-dibromorácido 4-oxopentanoico, ácido 2,3,5,5-tetrabromo- 4-oxopentanoico, ácido 2,3,3-tribromo- 4-oxopentanoico y ácido 2,3,3,5-tetrabromo- 4-oxopentanoico.

Ejemplos representativos de furanonas (6a-g) que pueden ser sintetizados por este procedimiento se muestran en la lista más abajo.



En un décimo primer aspecto la presente invención consiste en un derivado de 2(5H)-furanona de fórmula VI, donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófobos, hidrofílicos;

R_4 es un halógeno ($X = F, Cl, Br$ o I);

R_1 es hidrógeno; y

R_3 es un hidrógeno o halógeno;

teniendo en cuenta que $R_1=H$, $R_2=Me$ o Ph , $R_3=I$, $R_4=H$; y

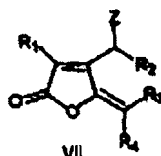
$R_1=H$, $R_2=OMe$, $R_3=Cl$, $R_4=Cl$.

En un duodécimo aspecto la presente invención consiste en un derivado de fimbrolida, con una fórmula (VII), donde

R_2 es un H, alquilo, alcoxi, polietileneglicilo, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófobos, hidrofílicos;

R_4 es un hidrógeno, halógeno ($X = F, Cl, Br$ o I);

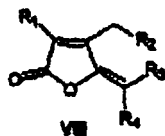
R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;



Z es independientemente seleccionado del grupo R_2 , halógeno, $OC(O)R_2$, $=O$, amina azida, tiol, R_2 , mercaptoaril, arilalcoxi, mercaptoarilalquilo, $SC(O)R_2$, $OS(O)2R_2$, $NHC(O)R_2$, $=NR_2$ o NHR_2 ; preparado por funcionalización de una fimbrolida de fórmula (VIII) donde, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definió más arriba, con reactivos de acuerdo con nuestra especificación completa. (véase WO 99/54323).

Reactivos que incluyen agentes halogenantes y oxidantes (N-halosuccinimida, tetraacetato de plomo, dióxido de selenio, reactivo de Jones), nucleófilos incluyendo (carboxilatos orgánicos de metales, alcoholes orgánicos, dimetil-

sulfóxido y organonitrilos) y electrófilos incluyendo (ácidos orgánicos, isocianatos, haluros de ácidos carboxílicos o sulfónicos y trifluoruro de dietilaminoazufre).



En un décimo tercer aspecto la presente invención provee un oligómero o polímero formado por la oligomerización o polimerización de un compuesto de fórmula IIIa, IIIb, VII, descrito en la presente invención directamente o con uno o más monómeros,

El uno o más otro monómero puede ser cualquier copolímero polymerizable, e.g., éster de acrilato tales como alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, o arilo acrilatos o metacrilatos sustituidos, crotonatos, sustituidos o no sustituidos acrilonitrilos, vinil alcoholes o acetatos, estireno y siloxanos.

En un decimocuarto aspecto, la presente invención consiste en la incorporación de fimbrolidas bien en recubrimientos de superficie o polímeros a través de la recién introducida funcionalidad sobre la cadena alquilo o la cadena alquilo misma a través de polimerización directa o coplimerización con monómeros adecuados.

A lo largo de esta especificación, la palabra “comprenden”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, serán entendidas para implicar la inclusión de un elemento especificado, entero o fraccionado, o grupos de elementos, enteros o fraccionados, pero no la exclusión de ningún otro elemento, entero o fraccionado, o grupos de elementos, enteros o fraccionados.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 es una gráfica que muestra el crecimiento de *Staphylococcus aureus* contra el compuesto 120;

Figura 2 es una gráfica que muestra el crecimiento de *Staphylococcus aureus* contra el compuesto 63;

Figura 3 es una gráfica que muestra el crecimiento de *Staphylococcus aureus* contra el compuesto 105;

Figura 4 es una gráfica que muestra el crecimiento de *Candida albicans* contra el compuesto 73;

Figura 5 es una gráfica que muestra el crecimiento de *Candida albicans* contra el compuesto 113.

Modos de ejecutar la invención

La invención es descrita adicionalmente en e ilustrada en los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deben ser considerados como limitantes de la invención en manera alguna.

Detalles experimentales

General. Los puntos de fusión no han sido corregidos. Los microanálisis fueron llevados a cabo por el Dr H.P. Pham de The University of New South Wales Microanalytical Laboratory. Los espectros ^1H RMN fueron obtenidos en CDCl_3 en un espectrómetro Bruker AC300F (304 MHz) o Bruker DMX500 (500 MHz). Los ^{13}C RMN fueron obtenidos en el mismo solvente en un espectrómetro Bruker AC300F (75.5 MHz) o Bruker DMX500 (125.8 MHz). Los desplazamientos químicos fueron medidos en la escala δ referenciada internamente a los picos del solvente: CDCl_3 (δ 7.26, δ 77.04). Los espectros de ultravioleta fueron medidos en un espectrofotómetro U-3200 y se refieren a soluciones en MeOH absoluto. Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 298 o Perkin-Elmer 580B y se refieren una mezclas con parafina. Los espectros de masas de impacto electrónico fueron registrados en un espectrómetro de masas VG Quattro 70eV de voltaje de ionización y 200°C de temperatura de la fuente de iones. Los espectros FAB fueron registrados en un espectrómetro de masas AutoSpecQ. La cromatográfica de columna fue llevada a cabo usando sílica gel Merck 60H (Art. 7736), mientras que la cromatografía preparativa de capa fina fue ejecutada en placas de 2 mm usando sílica gel Merck 60GF254 (Art. 7730).

Método General A:-para la síntesis de ácidos 4-oxo-2-alquenoicos

Ortoácido fosfórico (30 ml) se adicionó a una mezcla de ácido glioixílico (0.21 mol) y una alcanona (0.63 mol). La mezcla fue calentada en un baño de aceite mantenido a 80-85°C por 4 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue extraída con diclorometano/éter dietílico (1:1, 3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 75 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir un aceite marrón oscuro. El producto crudo fue sometido a cromatografía en una columna de sílica gel usando inicialmente diclorometano/éter de petróleo liviano (1:1) para eliminar la alcanona que no reaccionó seguido etilo acetato/diclorometano (1:1) para producir el ácido 4-oxo-2-alquenoico como un aceite amarillo claro que solidificó al mantenerse a temperatura ambiente.

ES 2 315 287 T3

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método A.

Ácido 4-Oxo-2-pentinoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (40 g, 0.44 mol), acetona (60 g, 1.00 mol) y ácido ortofosfórico (85%, 60 ml) Prismas amarillo claro (10.5 g, 20%). p.f. 120-121°C (lit p.f. 121-122°C).

Ácido 3-Metil-4-oxo-2-pentinoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (16.1 g, 0.18 mol), 2-butanona (45.6 g, 0.63 mol) y ácido ortofosfórico (30 ml). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.07, s, 3H, CH_3 ; 2.40, s, CH_3 ; 6.57, s, ^1H ; H2. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.2, CH_3 ; 26.2, CH_3 ; 125.2, C2; 152.6, C3; 171.2, C1; 199.8, C4.

Ácido 3-Propil-4-oxo-2-pentinoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (15.2 g, 0.17 mol), 2-hexanona (30 g, 0.3 mol) y ácido ortofosfórico (30 ml). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.88, t J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.44, m, 2H, CH_2 ; 2.41, s, 3H, CH_3 ; 2.78, t J 7.5 Hz, 2H, CH_2 ; 6.51, s, CH. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 14.0, CH_3 ; 22.5, 26.5, CH_2 ; 28.6, CH_3 ; 124.5, C2; 157.3, C3; 170.4, COOH; 199.8 C2.

Ácido 3-Butil-4-oxo-2-pentinoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (15.2 g, 0.17 mol), 2-heptanona (34.2 g, 0.3 mol) y ácido ortofosfórico (30 ml). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.91, t J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.38, m, 4H, CH_2 ; 2.39, s, 3H, CH_3 ; 2.77, t J 7.2 Hz, 2H, CH_2 ; 6.49, s, CH.

Ácido 3-Hexil-4-oxo-2-pentinoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (5.35 g, 7.0 mmol), 2-nonanona (14.2 g, 1.0 mol) y ácido ortofosfórico (20 ml). δ_{max} 2925, 2850, 1700, 1450, 1410, 1350, 1220, 1120, 870, 770, 720 cm^{-1} . ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.87, t J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.29, m, 8H, CH_2 ; 2.39, s, 3H, CH_3 ; 2.77, t J 6.8 Hz, 2H, CH_2 ; 6.50, s, CH.

Ácido 3-Heptil-4-oxo-2-pentinoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (5.10 g, 6.7 mmol), 2-decanona (15.0 g, 9.6 mmol) y ácido ortofosfórico (20 ml). δ_{max} 2925, 2820, 1690, 1460, 1380, 1240, 1120, 880, 720 cm^{-1} . ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.87, t J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.29, m, 10H, CH_2 ; 2.39, s, 3H, CH_3 ; 2.77, t J 6.8 Hz, 2H, CH_2 ; 6.50, s, CH. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.5, 26.6, 26.9, 29.1, 29.6, 31.6 CH_2 ; 28.8, CH_3 ; 124.3, C2; 157.9, C3; 170.9, COOH; 199.9 C2.

Ácido 3-Decil-4-oxo-2-pentinoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (4.94 g, 6.5 mmol), 2-tridecanona (12.9 g, 6.5 mmol) y ácido ortofosfórico (20 ml). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.87, t J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.30, m, 16H, CH_2 ; 2.39, s, 3H, CH_3 ; 2.77, t J 7.0 Hz, 2H, CH_2 ; 6.50, s, CH.

Ácido 3-Metil-4-oxo-2-hexenoico

Preparado a partir de ácido glioxílico (16.1 g, 0.18 mol), 3-pentanona (45.6 g, 0.63 mol) y ácido ortofosfórico (30 ml). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.23, t J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 2.56, s, 3H, CH_3 ; 2.76, q J 7.2 Hz, CH_2 ; 6.55, s, CH.

Ácido 2-Metil-4-oxo-2-pentinoico y 3,5-dimetil-5-hidroxi-2-(5H)-furanona

Ácido ortofosfórico (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de ácido pirúvico (12.7 g, 0.14 mol) y acetona seca grado A.R (25 g, 0.54 mol). La mezcla fue calentada bajo reflujo en un baño de aceite mantenido a 80-85°C por 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente por 72 h. La mezcla se extrajo con diclorometano/éter dietílico (1:1, 3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 75 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir un aceite marrón oscuro (12.7 g). El producto crudo fue sometido a cromatografía en una columna

ES 2 315 287 T3

de sílica gel usando inicialmente diclorometano como agente de elución para producir 3,5-dimetil-5-hidroxi-2-(5H)-furanona (3.2 g, 25%) (^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.67, s, 3H, CH_3 ; 1.91, d J 1.5 Hz, CH_3 ; 3.41, bs, ^1H , OH; 6.85, q J 1.5 Hz, H4. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 10.2, CH_3 ; 24.5, CH_3 ; 104.6, C5; 131.3, C3; 148.0, C4; 172.3, C2.) seguido por acetato de etilo/diclorometano (1:1) para producir el ácido 2-metil-4-oxo-2-pentenoico (2.6 g, 20%) como un aceite amarillo claro que solidificó al ser mantenido a temperatura ambiente.

4-Oxo-3-fenil-2-pentenoico ácido y 5-hidroxi-5-metil-4-fenil-2-(5H)-furanona

Ácido ortofosfórico (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de ácido glioxílico (15.2 g, 0.20 mol) y bencil metilo cetona (40.2 g, 0.30 mol). La mezcla fue calentada en un baño de aceite mantenido a 80-85°C por 4 h y luego se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla fue vertida sobre salmuera (100 ml) y se extrajo con diclorometano/éter dietílico (1:1, 2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 75 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir un aceite viscoso marrón (30 g). Éter de petróleo liviano (100 ml, 60-80°C) se adicionó al aceite viscoso y la mezcla se enfrió en un baño de aceite por 2 h. El sólido resultante fue recogido, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), agua y se recrystalizó desde diclorometano/éter de petróleo liviano para producir 5-hidroxi-5-metil-4-fenil-2-(5H)-furanona (8.9 g, 21%) en forma de agujas incoloras. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.81, s, 3H, CH_3 ; 6.25, s, H3; 7.47, m, 3H, ArH; 7.80, m, 2H, ArH. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 25.1, CH_3 ; 107.3, C5; 114.3, C4; 128.2, 128.9, 129.0, 131.3, ArH; 166.1, C3; 171.0, C2. El extracto en bicarbonato se acidificó con ácido clorhídrico (6N) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para producir ácido 2-metil-4-oxo-2-pentenoico (8.7 g, 23%) como un aceite amarillo claro que solidificó al mantenerlo a temperatura ambiente. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.27, s, CH_3 ; 6.70, s, 1H, H4, 7.18, m, 2H, ArH; 7.47, m, 3H, ArH. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 28.0, CH_3 ; 125.2, C2; 128.9, 129.0, 129.4, 131.3, ArH; 152.5, C3; 169.7, C1; 199.3, C4.

Métodos generales para la síntesis de ácidos 4-oxoalcanóicos halogenados

Ejemplos de la preparación de ácidos 2,3-dibromo- 4-oxoalcanóicos, y ácidos 3,5-dibromo- y 3,5,5-tribromo levulínicos se presentan más abajo.

Método general B:- para la síntesis de ácidos 2,3-dibromo- 4-oxoalcanóicos

Una solución de bromo (0.045 mol) en diclorometano seco (8 ml) se adicionó lentamente a una solución enfriada con hielo de ácido 4-oxo-2-pentenoico (0.03 mol) en diclorometano seco (30 ml). La mezcla fue agitada en un baño de hielo por 0.5 h y luego a temperatura ambiente por 0.5 h. La solución resultante se lavó con metabisulfito de sodio acuoso (0.5 M, 30 ml) y salmuera (30 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo de ácido 2,3-dibromo-4-oxoalcanóico como un aceite marrón claro (60-65%).

El producto crudo fue usado para la etapa de lactonización sin purificación adicional.

Ácido 2,3-Dibromo- 4-oxopentanoico

Ácido 4-Oxo-2-pentenoico produjo un aceite amarillo claro (0.93 g, 39%) como una mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.42, s, 3H, CH_3 ; 2.44, s, 3H, CH_3 ; 4.65-4.74, m, H2 y H3; 6.32, ancho s, COOH. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 27.2, 27.5, CH_3 ; 40.0, 45.1, C2; 46.6, 52.0, C3; 171.2, 172.3, C1; 196.9, 200.3, C4.

Ácido 2,3-Dibromo-3-metil- 4-oxopentanoico

Ácido 3-Metil-4-oxo-2-pentenoico (5 g, 39 mmol) y bromo (7.5 g, 46.9 mmol) en diclorometano (100 ml) dio una mezcla de diastereoisómeros como un aceite amarillo claro (8.2 g, 75%). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2.18, bs, 3H, CH_3 ; 2.20, bs, 3H, CH_3 ; 5.01, s, ^1H , H2; 5.08, s, 1H, H2; 6.00, bs, COOH. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 22.5, 24.0, 24.2, 25.1, CH_3 , 52.3, 53.4, C2; 61.8, 65.3, C3; 171.8, 172.8, C1; 198.9, 201.4, C4.

Ácido 2,3-Dibromo-3-butil- 4-oxopentanoico

Ácido 3-Butil-4-oxo-2-pentenoico (2.00 g, 13.0 mmol) y bromo (3.2 g, 20 mmol) en diclorometano (35 ml) dio una mezcla de diastereoisómeros como un aceite incoloro (3.7 g, 92%). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.93, m, 3H, CH_3 ; 0.95, m, 3H, CH_3 ; 1.42, ancho m, CH_2 ; 1.87, ancho m, CH_2 ; 2.18, bs, 3H, CH_3 ; 2.54, ancho m, CH_2 ; 4.87, bs, 1H, H2; 5.00, s, ^1H , H2; 7.4, bs, COOH.

Ácido 2,3-Dibromo-3-hexil- 4-oxopentanóico

Ácido 3- Hexil-4-oxo-2-pentenoico (2.12 g, 13.4 mmol) y bromo (2.4 g, 15 mmol) en diclorometano (35 ml) dio una mezcla de diastereoisómeros como un aceite incoloro (3.4 g, 87%). ^1H RMN δ (CDCl_3) 0.88, t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3 ; 0.90, t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3 ; 1.33, ancho m, CH_2 ; 1.50-1.67, ancho m, CH_2 ; 2.00-2.30, m, CH_2 ; 2.54, s, CH_3 ; 2.57, s, CH_3 ; 4.83, s, ^1H , H2; 5.00, s, ^1H , H2.

Ácido 2,3-Dibromo-3-heptil- 4-oxopentanóico

Ácido 3-Heptil-4-oxo-2-pentenoico (1.1 g, 5.0 mmol) y bromo (1.2 g, 7.0 mmol) en diclorometano (35 ml) dio una mezcla de diastereoisómeros como un aceite incoloro (1.6 g, 80%). ^1H RMN δ (CDCl_3) 0.88, ancho t, 3H, CH_3 ; 1.28, ancho m, CH_2 ; 1.50-1.67, ancho m, CH_2 ; 2.00-2.30, m, CH_2 ; 2.54, s, CH_3 ; 2.57, s, CH_3 ; 4.87, s, ^1H , H2; 4.99, s, ^1H , H2.

Ácido 2,3-Dibromo-3-metil-4-oxohexanóico

Ácido 3-Metil-4-oxo-2-hexenoico (1.01 g, 7.1 mmol) y bromo (1.7 g, 10.7 mmol) en diclorometano (35 ml) dio una mezcla de diastereoisómeros como un aceite amarillo claro (1.7 g, 75%). ^1H RMN δ (CDCl_3) 1.16, t J 7.1 Hz, H6; 1.18, t J 7.1 Hz, H6; 2.17, q J 7.1 Hz, H5; 2.18, q J 7.1 Hz, H5; 2.19, bs, 3H, CH_3 ; 2.20, bs, 3H, CH_3 ; 5.03, s, ^1H , H2; 5.14, s, ^1H , H2.

Ácido 2,3,5-Tribromo- 4-oxopentanóico

Una solución de bromo (10 g, 0.06 mol) en diclorometano seco (8 ml) se adicionó lentamente a una solución enfriada con hielo de ácido 4-oxo-2-pentenoico (3.6 g, 0.03 mol) en diclorometano seco (30 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 0.5 h y luego a reflujo por 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución resultante se lavó con metabisulfito de sodio acuoso (0.5 M, 30 ml) y salmuera (30 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo de ácido 2,3,5-tribromo- 4-oxopentanóico como un aceite marrón claro (7.2 g, 65%). ^1H RMN δ (CDCl_3) 4.06, d, J 12.4 Hz, Ha5; 4.27, d, J 12.4 Hz, Hb5; 4.67, d, J 11.3 Hz, H2; 5.20, d, J 11.3 Hz, H3.

Síntesis de ácido 3,5-dibromo- 4-oxopentanóico

Una solución de bromo (70 g, 0.44 mol) en diclorometano seco (80 ml) se adicionó lentamente a una solución de ácido 4-oxopentanóico (23.2 g, 0.2 mol) en diclorometano seco (700 ml) que contenía ácido bromhídrico (33% en ácido acético, 12 gotas). La mezcla se calentó a 50°C por 0.5 h, y luego a reflujo por 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente y la solución resultante se lavó sucesivamente con agua (100 ml), metabisulfito de sodio acuoso (0.5 M, 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo de ácido 3,5-dibromo- 4-oxopentanóico como un sólido blanco. El producto crudo se recrystalizó desde cloroformo para producir el ácido como agujas incoloras (44 g, 76%) p.f. 112-113°C (lit. p.f. 113°C).

Síntesis de ácido 3,5,5-tribromo- 4-oxopentanóico

Una solución de bromo (43 g, 0.27 mol) en diclorometano seco (80 ml) se adicionó lentamente a una solución de ácido 4-oxopentanóico (10 g, 0.90 mol) en diclorometano seco (70 ml) que contenía ácido bromhídrico (33% en ácido acético, 12 gotas). La mezcla se calentó a 50°C por 0.5 h, y luego a reflujo por 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente y la solución resultante se lavó sucesivamente con agua (100 ml), metabisulfito de sodio acuoso (0.5 M, 100 ml) y salmuera (100 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo de ácido 3,5,5-tribromo- 4-oxopentanóico como un aceite amarillo. ^1H RMN δ (CDCl_3) 3.13, dd, J 6.8 Hz 17.7 Hz, Ha2; 3.41, dd, J 6.8 Hz 17.7 Hz, Hb2; 5.18, dd, J 6.8, 6.8 Hz, H3; 6.47, s, H5.

Los correspondientes ácidos alquilo substituidos di- y tri-brominado 4-oxopentanóicos fueron preparados de manera similar.

Métodos generales para la síntesis de 2-tetrahidrofuranonas halogenadas

Ejemplos de la preparación de 3,4-dibromo-4-alquil-5-(metilen)-, 4-bromo-5-(bromometilen)-, 3-alquil-4-bromo-5-(dibromometilen)-, y 3-alquilo,-3,4-dibromo-5-(alquiliden)-2(5H)-tetrahidrofuranona se proporcionan más abajo.

ES 2 315 287 T3

Método general C:- para la síntesis de 3,4-dibromo-4-alkuil-5-(metilen)-, 2-tetrahidrofuranonas

3,4-Dibromo-4-alkuil-5-(metilen)-2-tetrahidrofuranona

- 5 Pentóxido de fósforo (11.4 g) se adicionó con agitación a una solución de 2,3-dibromo-3-alkuil-ácido 4-oxopen-
tanóico (4.6 g, 16.0 mmol) en diclorometano seco (25 ml). La mezcla fue calentada a reflujo con agitación por 2 h, y
se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celita, se lavó con salmuera,
se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir la tetrahidrofuranona como un aceite amarillo claro (60-
80%). Este producto fue usado en la etapa siguiente sin purificación adicional. El Método C se usó para preparar los
10 siguientes compuestos.

3,4-Dibromo-4-metil-5-(metilen)-2-tetrahidrofuranona

- 15 Aceite incoloro (85%) como una mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.10, s, 3H, CH_3 ; 2.17, s, 3H,
 CH_3 ; 4.48, s, H3; 4.77, s, H3; 4.89, d, J 3.8 Hz, CHa; 4.92, d, J 3.8 Hz, CHb; 5.02, d, J 3.8 Hz, CHa; 5.08, d, J 3.8 Hz,
CHb.

3,4-Dibromo-4-propil-5-(metilen)-2-tetrahidrofuranona

- 20 Aceite amarillo claro (62%) como una mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.01, t, 3H, CH_3 ; 1.05, m,
3H, CH_3 ; 1.62, m, 2H, CH_2 ; 1.65, m, 2H, CH_2 ; 2.45, m, 2H, CH_2 ; 2.47, m, 2H, CH_2 ; 4.66, s, H3; 4.71, s, H3; 4.90, d,
J 3.3 Hz, CHa; 4.91, d, J 3.7 Hz, CHb; 4.91, d, J 3.3 Hz, CHa; 5.04, d, J 3.7 Hz, CHb.

25

3,4-Dibromo-4-butil-5-(metilen)-2-tetrahidrofuranona

- 30 Aceite amarillo claro (58%) como mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.98, t, 3H, CH_3 ; 1.00, t, 3H,
 CH_3 ; 1.42, m, 2H, CH_2 ; 1.69, m, 2H, CH_2 ; 2.28, m, 2H, CH_2 ; 4.66, s, H3; 4.71, s, H3; 4.86, d, J 3.8 Hz, CHa; 4.88, d,
J 3.7 Hz, CHb; 5.03, d, J 3.7 Hz, CHa; 5.05, d, J 3.7 Hz, CHb.

3,4-Dibromo-4-hexil-5-(metilen)-2-tetrahidrofuranona

35

- Aceite amarillo claro (89%) como una mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.92, t, 3H, CH_3 ; 1.35, m,
6H, CH_2 ; 1.76, m, 2H, CH_2 ; 2.23, m, 2H, CH_2 ; 4.62, s, H3; 4.66, s, H3; 4.87, d, J 3.2 Hz, CHa; 4.88, d, J 3.2 Hz, CHb;
5.03, d, J 3.2 Hz, CHa; 5.05, d, J 3.2 Hz, CHb.

40

3,4-Dibromo-4-heptil-5-(metilen)-2-tetrahidrofuranona

- Aceite amarillo claro (59%) como mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.90, t, 3H, CH_3 ; 1.32, m, 8H,
 CH_2 ; 1.76, m, 2H, CH_2 ; 2.30, m, 2H, CH_2 ; 4.63, s, H3; 4.66, s, H3; 4.86, d, J 3.8 Hz, CHa; 4.87, d, J 3.8 Hz, CHb;
45 5.02, d, J 3.8 Hz, CHa; 5.04, d, J 3.8 Hz, CHb.

Síntesis de 3,4-dibromo-3-etil-5-(etiliden)-2-tetrahidrofuranona

- 50 Aceite amarillo claro (3.68 g, 84%) como una mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.91, d, J 7.1 Hz,
5-(CHMe); 1.92, d, J 7.1 Hz, 5-(CHMe); 2.03, s, 3H, CH_3 ; 2.12, s, 3H, CH_3 ; 4.48, s, H4; 4.76, s, H4; 5.34, q, ^1H ,
5-(CHMe); 5.36, q, ^1H , 5-(CHMe).

Síntesis de 4-bromo-5-(bromometilen)-2-tetrahidrofuranona

- 55 Pentóxido de fósforo (22.5 g) se adicionó con agitación a una solución de 3,5-dibromo-ácido 4-oxopentanoico
(30.4 g, 0.11 mol) en diclorometano seco (500 ml). La mezcla fue calentada a reflujo con agitación por 2 h, y se enfrió
a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue filtrada a través de un lecho de ayuda filtrante, se lavó con salmuera,
60 se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir la tetrahidrofuranona (mezcla de Z- y E-isómeros en relación
4:1) como un aceite amarillo claro (23.4 g, 82%). El aceite solidificó por reposo a temperatura ambiente durante la
noche. La cristalización desde diclorometano/éter de petróleo liviano (60-80°C) dio una muestra analíticamente pura
del Isómero Z. p.f. 79°C. λ_{max} 3094, 3027, 2947, 1799, 1634, 1393, 1289, 1114, 949, 838, 747, 718, 660 cm^{-1} . λ_{max}
279 nm (ϵ 4938). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.10, dd, J 2.3 Hz, 18.8 Hz, Ha3; 3.45, dd, J 7.9 Hz, 18.8 Hz, Hb3; 5.07, m, H4;
65 5.90, s, 5-CHBr. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 37.2, C3; 40.5, C4; 86.9, 5-CHBr; 152.3, C5; 169.5, C2.

Isómero E: ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.09, dd, J 2.3 Hz, 18.8 Hz, Ha3; 3.38, dd, J 7.9 Hz, 18.8 Hz, Hb3; 5.15, m, H4;
6.19, s, 5-CHBr. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 37.0, C3; 39.8, C4; 90.1, 5-CHBr; 151.9, C5; 170.4, C2.

ES 2 315 287 T3

Síntesis de 4-bromo-3-butil-5-(dibromometilen)-2-tetrahidrofuranona

Pentóxido de fósforo (10.0 g) se adicionó con agitación a una solución de 2-(1,3,3-tribromo-2-oxopropil)hexanóico ácido (7.7 g, 0.11 mol) en diclorometano seco (150 ml). La mezcla fue calentada a reflujo con agitación por 2 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue filtrada a través de un lecho de ayuda filtrante, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir la tetrahidrofuranona como un aceite marrón claro (7.0 g, 82%) que solidificó por reposo a 4°C durante la noche. λ_{max} 2958, 2930, 2871, 1820, 1782, 1638, 1455, 1127, 1086, 965, 849, 757, 718 cm⁻¹. ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.93, t, J 6.7 Hz, (H4')₃; 1.37-1.81, m, (H3')₂- (H1')₂; 3.22, t, J 7.5 Hz, H3; 4.79, s, H4. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.1, C4'; 22.5, C3'; 28.9, C1'; 31.6, C2'; 43.6, C4; 53.7, C3; 76.5, 5-CBR₂; 149.8, C5; 172.5, C2.

Métodos generales para la síntesis de 2(5H)-furanonas halogenadas

Ejemplos de la preparación de 3-bromo-4-alkil-5-(metilen)-2(5H)-furanona, 5-(bromometilen)-2(5H)-, 5-(dibromometilen)-2(5H)- y 3-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-tetrahidrofuranona se proporcionan más abajo.

Método general Parte D:- para la síntesis de 3-bromo-4-alkil-5-(metilen)-2(5H)-furanonas

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU/DABCO o DMAP) (14.8 mmol) se añadió gota a gota a una solución fría agitada de 3,4-dibromo-4-alkil-5-(metilen)-2-tetrahidrofuranona (0.016 mol) en diclorometano (30 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 0.5 h, se lavó con ácido clorhídrico diluido (2N, 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue pasado a través de un corto tapón de sílica gel para producir el 3-bromo-4-metil-5-(metilen)-2(5H)-furanona (50-83%) como un aceite incoloro.

3-Bromo-4-metil-5-(metilen)-2(5H)-furanona

Aceite marrón claro (65%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 2.17, s, 3H, CH₃; 5.01, d, J 3.0 Hz, CHa; 5.22, d, J 3.0 Hz, CHb.

3-Bromo-4-propil-5-(metilen)-2(5H)-furanona

Aceite marrón claro (69%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 1.02, t, J 7.1 Hz, 3H, CH₃; 1.68, m, 2H, CH₂; 2.52, t, J 7.1 Hz, 2H, CH₂; 5.01, d, J 3.1 Hz, CHa; 5.24, d, J 3.1 Hz, CHb.

3-Bromo-4-butil-5-(metilen)-2(5H)-furanona

Aceite marrón claro (58%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.96, t, J 7.2 Hz, 3H, CH₃; 1.37, m, 2H, CH₂; 1.64, m, 2H, CH₂; 2.52, t, J 7.3 Hz, 2H, CH₂; 5.02, d, J 3.1 Hz, CHa; 5.24, d, J 3.1 Hz, CHb.

3-Bromo-4-hexil-5-(metilen)-2(5H)-furanona

Aceite marrón claro (73%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.93, t, J 7.1 Hz, 3H, CH₃; 1.35, m, 6H, CH₂; 1.62, m, 2H, CH₂; 2.53, m, 2H, CH₂; 5.01, d, J 3.0 Hz, CHa; 5.24, d, J 3.0 Hz, CHb.

3-Bromo-4-heptil-5-(metilen)-2(5H)-furanona

Aceite marrón claro (82%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.89, t, J 7.3 Hz, 3H, CH₃; 1.29, m, 8H, CH₂; 1.61, m, 2H, CH₂; 2.53, t, J 7.5 Hz, 2H, CH₂; 5.02, d, J 3.2 Hz, CHa; 5.24, d, J 3.2 Hz, CHb. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13.9, CH₃; 22.5, 26.2, 28.1, 28.8, 29.1, 31.5, CH₂; 95.3, 5-(CH₂); 112.2, C3; 154.3, C5; 154.6, C4; 164.6, C2.

Síntesis de 5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (2.8 g, 0.025 mol) se adicionó a una solución agitada de una mezcla de (E) y (Z)-isómeros de 4-bromo-5-(bromometilen)-tetrahidro-2-furanona (4.2 g, 0.016 mol) en diclorometano (20 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 h y se filtró. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico diluido (2N, 10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se recrystalizó desde éter de petróleo liviano (60-80°C) para producir 5-(bromometilen)-2(5H)-furanona como agujas incoloras (2.2 g, 76%) p.f. 80-82°C. λ_{max} 2905, 2840, 1770, 1740, 1630, 1540, 1450, 1370, 1290, 1160, 1100, 1070, 915, 880, 815, 770, 720 cm⁻¹. λ_{max} 284 nm (λ 13535). ¹H RMN δ (CDCl₃) 6.12, s, 5-CHBr; 6.32, d, J 5.1 Hz, H3; 7.40, d, J 5.1 Hz, H4. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 92.5, 5-CHBr; 120.7, C3; 141.8, C4; 152.4, C5; 168.3, C2. Espectro de masas: m/z 176 (M⁸¹Br, 100%); 174 (M⁷⁹Br, 100); 148 (44); 142 (40); 122 (26); 120 (24); 95 (30).

ES 2 315 287 T3

Síntesis de 3-butil-5-(dibromometilen)-2(5H)-furanona

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (1.2 g, 10.4 mmol) se adicionó a una solución agitada de 4-bromo-3-butil-5-(dibromometilen)-tetrahidro-2(5H)-furanona (2.0 g, 6.9 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 h y se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido (2N, 10 ml), salmuera (20 ml). Se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir la furanona como un sólido marrón pálido. El producto crudo se recrystalizó desde éter de petróleo liviano (60-80°C) que contenía una pequeña cantidad de diclorometano para producir 3-butil-5-(dibromometilen)-2(5H)-furanona como un sólido blanco (1.0 g, 63%). p.f. 48-49°C. λ_{max} 3080, 2900, 2840, 1740, 1590, 1445, 1330, 1255, 1040, 960, 890, 840, 820, 705 cm⁻¹. λ_{max} 303 nm (λ 13682). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.9, t, J 7.2 Hz, (H4')₃; 1.32, m, (H3')₂; 1.56, m, (H2')₂; 2.32, t, J 7.3 Hz, (H1')₂; 7.27, br s, H4. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13.7, C4'; 22.3, C3'; 25.4, C1'; 29.3, C2'; 78.8, 5-CBR₂; 134.0, C4; 138.0, C3, 149.7, C5; 166.7, C2. Espectro de masas: m/z 312 (M (81Br₂), 7%); 310 (M(⁸¹Br, ⁷⁹Br), 14); 308 (M, 7); 283 (6); 281 (12); 279 (7); 270 (19); 268 (35); 266 (20); 231 (72); 229 (72); 202 (16); 200 (32); 198 (16); 189 (30); 187 (30); 172 (16); 161 (14); 159 (14); 149 (28).

Síntesis unificada de 3-bromo-4-alquil-5-(metilen)-2(5H)-furanona, 5-(bromometilen)-2(5H)-, 5-(dibromometilen)-2(5H)- y 3-alquil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanonas

Los métodos generales C y D se llevaron a cabo en una secuencia sin el aislamiento y purificación de intermediarios.

Síntesis de 3-Bromo-4-metil-5-(metilen)-2(5H)furanona

Pentóxido de fósforo (11.5 g) se adicionó con agitación a una solución de 2,3-dibromo-3-metil-ácido 4-oxopentanoico (4.6 g, 16.0 mmol) en diclorometano seco (30 ml). La mezcla fue calentada a reflujo con agitación por 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla resultante fue filtrada a través de un lecho de ayuda filtrante y se trató con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (2.24 g, 14.8 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h, se lavó con ácido clorhídrico diluido (2N, 10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se sometió a cromatografía sobre un corto tapón de sílica gel para producir el 3-bromo-4-metil-5-(metilen)-2(5H)furanona como un aceite incoloro (2.14 g, 83%).

Síntesis de 5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

Pentóxido de fósforo (22.5 g) se adicionó con agitación a una solución de 3,5-dibromo-ácido 4-oxopentanoico (30.4 g, 0.11 mol) en diclorometano seco (500 ml). La mezcla fue calentada a reflujo con agitación por 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla resultante fue filtrada a través de un lecho de ayuda filtrante y se trató con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (2.8 g, 0.025 mol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 h y se filtró. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico diluido (2N, 10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se recrystalizó desde éter de petróleo liviano (60-80°C) para producir el 5-(bromometilen)-2(5H)-furanona como agujas incoloras (2.1 g, 73%) p.f. 82-83°C.

Síntesis de 5-(dibromometilen)-2(5H)-furanona

Pentóxido de fósforo (20 g) se adicionó con agitación a una solución de 3,5,5-tribromo-ácido 4-oxopentanoico (14.5 g, 4.1 mmol) en diclorometano seco (200 ml). La mezcla fue calentada a reflujo con agitación por 2 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue filtrada a través de un lecho de ayuda filtrante y el filtrado tratado con una solución de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (5.8 g, 4.7 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 h y se filtró. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico diluido (2N, 10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue sometido a cromatografía sobre sílica usando éter de petróleo liviano (60-80°C) como agente de elución para producir el 5-(dibromometilen)-2(5H)-furanona como prismas amarillo claro. (4.2 g, 40%) p.f. 135°C. ν_{max} 2905, 2840, 1805, 1783, 1558, 1257, 1102, 1067, 960, 887, 826 cm⁻¹. λ_{max} 306 nm (λ 4300). ¹H RMN δ (CDCl₃) 6.40, d, J 5.3 Hz, H3; 7.66, d, J 5.3 Hz, H4. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 81.7, 5-CBR₂; 122.3, C3; 140.6, C4; 150.7, C5; 167.6, C2. Espectro de masas: m/z 176 (M (⁸¹Br), 100%); 174 (M (⁷⁹Br), 100%).

Métodos generales para la síntesis de haloalquil-2(5H)-furanonas halogenadas

Ejemplos de la preparación de 5-(bromometil)-3,5-dibromo- y 5-(dibromometil)-5-bromo-2 (5H)-furanonas se proporcionan más abajo.

ES 2 315 287 T3

Método general E:- para la síntesis de 4-alkuil-5-(bromometil)-3,5-dibromo-, 4-alkuil-3,5-dibromo-5-(dibromometil)-, 4-alkuil-5-bromo-(bromometil)-5- y 4-alkuil-5-bromo-5-(dibromometil)-2(5H)-furanonas

Una solución de bromo (17 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 3-bromo-4-alkuil-5-(metilen)-2(5H)-furanona (18.7 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla fue agitada en hielo por 0.5 h y luego a temperatura ambiente por un tiempo adicional de ¹H. Se lavó con solución saturada de metabisulfato de sodio (30 ml) seguido por salmuera (40 ml). La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para producir la 3,5-dibromo-5-bromometil-4-alkuil-2(5H)-furanona (65-85%) como un aceite incoloro.

5-(Bromometil)-3,5-dibromo-4-metil-2(5H)-furanona

Sólido amarillo claro (79%). λ_{max} 2925, 2850, 1780, 1650, 1430, 1380, 1295, 1260, 1160, 1130, 970, 850, 740 cm⁻¹. ¹H RMN δ (CDCl₃) 2.19, s, 3H, CH₃; 3.97, d, J 11.7 Hz, CHaBr; 4.26, d, J 11.7 Hz, CHbBr. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 12.9, CH₃; 33.8, CH₂Br; 90.9, C5; 112.3, C3; 161.5, C4; 163.6, C2. Espectro de masas: m/z 352 (M (81BR₃), 4%); 350 (M (81BR₂), (⁷⁹Br), 8%); 348 (M (⁸¹Br), (⁷⁹BR₂), 8%); 346 (M, (⁷⁹BR₃), 4%); 271 (40); 269 (80); 265 (40); 213 (10); 190 (70); 188 (70); 162 (20); 158 (20); 122 (40); 120 (40).

3,5-Dibromo-5-(dibromometil)-4-metil-2(5H)-furanona

Prismas incoloros (34%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 2.26, s, 3H, CH₃; 5.91, s, 5-(CHBR₂). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13.7, CH₃; 43.1, 5-(CHBR₂); 93.8, C5; 112.9, C3; 143.3, C4; 161.4, C2.

5-(Bromometil)-3,5-dibromo-4-butil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (84%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 1.00, t, J 7.3 Hz, 3H, CH₃; 1.45, m, 2H, CH₂; 1.80, m, 2H, CH₂; 2.45, t, J 7.1 Hz, 2H, CH₂; 4.00, d, J 10.7 Hz, CHaBr; 4.28, d, J 11.7 Hz, CHbBr. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13.5, CH₃; 23.0, 27.5, 28.3, CH₂; 34.2, CH₂Br; 91.3, C5; 112.4, C3; 163.8, C4; 164.2, C2.

5-(Bromometil)-3,5-dibromo-4-hexil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (85%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.92, t J 7.1 Hz, 3H, CH₃; 1.35, m, 4H, CH₂; 1.46, m, 2H, CH₂; 1.82, m, 2H, CH₂; 2.47, t, J 8.1 Hz, 2H, CH₂; 4.00, d, J 11.7 Hz, CHaBr; 4.27, d, J 11.7 Hz, CHbBr.

5-(Bromometil)-3,5-dibromo-4-heptil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (72%). λ_{max} 3038, 2953, 2927, 2855, 1793, 1635, 1463, 1415, 1377, 1265, 1227, 1165, 1129, 973, 881, 743 cm⁻¹. λ_{max} 244 nm (ϵ 4330). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.90, t, J 7.1 Hz, 3H, CH₃; 1.32, m, 8H, CH₂; 1.82, m, 2H, CH₂; 2.47, t, J 8.1 Hz, 2H, CH₂; 4.00, d, J 11.7 Hz, CHaBr; 4.27, d, J 11.7 Hz, CHbBr. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13.9, CH₃; 22.5, 26.3, 27.8, 28.6, 29.8, 31.5, CH₂; 34.2, CH₂Br; 91.3, C5; 112.4, C3; 163.8, C4; 164.3, C2.

5-(Dibromometil)-3,5-dibromo-4-heptil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (52%). λ_{max} 3005, 2953, 2926, 2855, 1796, 1630, 1464, 1377, 1260, 1165, 1143, 968, 885, 799, 746, 720 cm⁻¹. λ_{max} 242 nm (ϵ 3312). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0.90, t, J 7.2 Hz, 3H, CH₃; 1.32, m, 8H, CH₂; 1.86, m, 2H, CH₂; 2.50, m, 2H, CH₂; 5.93, s, 5-CHBR₂. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13.9, CH₃; 22.5, 26.5, 28.2, 28.6, 29.8, 31.5, CH₂; 43.4, 5-CHBR₂; 94.0, C5; 112.6, C3; 163.3, C4; 164.4, C2.

5-(Bromometil)-5-bromo-4-fenil-2(5H)-furanona

Prismas incoloros (79%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 4.11, d J, 11.3 Hz, CHaBr; 4.38, d, J 11.3 Hz, CHbBr. ¹³C RMN δ (CDCl₃): 34.8, CH₂Br; 89.4, C5; 116.9, C3; 128.0, 129.2, 131.8, Ph; 165.9, C4; 167.2, C2. Espectro de masas: m/z 334 (M (81BR₂), 5%); 332 (M (⁸¹Br), (⁷⁹Br), 10%); 330 (M (⁷⁹BR₂), 4%); 253 (10); 251 (10); 172 (40); 116 (50); 115 (50); 102 (100).

Métodos generales para la síntesis de 5-(halometilen)-2(5H)-furanonas halogenadas

Ejemplos de la preparación de 3-bromo-4-alkuil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona producida se proporcionan más abajo.

ES 2 315 287 T3

Método general F:- para la síntesis de 3-bromo-4-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

Una solución de N,N'-diisopropiletil amina (base de Hunig) (36 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota con agitación a una solución enfriada con hielo de 3,5-dibromo-5-bromometil-4-alkil-2(5H)-furanona (7.2 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 60 h. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso (100 ml, 2M), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para producir 3-bromo-4-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona como un aceite marrón oscuro. El producto crudo fue sometido a cromatografía en una columna de sílica gel usando diclorometano/éter de petróleo liviano (60-80°C) (1:3) como eluyente para producir la furanona pura como un aceite amarillo claro.

3-Bromo-4-metil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (64%). $\nu_{\max}$ 2905, 2850, 1760, 1630, 1580, 1450, 1380, 1270, 1230, 1105, 980, 900, 720 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 290 nm (ϵ 20570). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.16, s, 3H, CH_3 ; 6.22, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 11.5, CH_3 ; 90.4, 5-(CHBr); 112.2, C3; 149.3, C5; 152.0, C4; 163.4, C2. Espectro de masas: m/z 270 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 40%); 268 (M (^{81}Br , ^{79}Br), 80); 266 (M, ($^{81}\text{Br}_2$), 40%); 242 (5); 240 (10); 238 (10); 189 (10); 187 (10); 161 (12); 159 (12); 133 (20); 131 (20); 122 (15); 120 (15).

3-Bromo-5-(dibromometilen)-4-metil-2(5H)-furanona

Prismas incoloros (9%). $\nu_{\max}$ 2951, 2924, 2853, 1771, 1592, 1576, 1462, 1428, 1382, 1232, 1020, 906, 847, 746, 718 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 307 nm (λ 24576). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.50, s, 3H, CH_3 . ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 16.4, CH_3 ; 81.6, 5-(CBR₂); 115.9, C3; 148.8, C5; 149.5, C4; 162.2, C2. Espectro de masas: m/z 350 (M ($^{81}\text{Br}_3$), 30%); 348 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 79Br), 100%); 346 (M (^{81}Br , $^{79}\text{Br}_2$), 100%); 344 (M ($^{79}\text{Br}_3$), 30%); 269 (10); 267 (20); 265 (10); 241 (10); 239 (20); 237 (10); 213 (20); 211 (40); 209 (20); 202 (10); 200 (20); 198 (10).

3-Bromo-5-(bromometilen)-4-propil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (58%). $\nu_{\max}$ 2936, 2843, 1760, 1595, 1440, 1380, 1270, 1190, 1100, 1010, 950, 845, 760, 710 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 287 nm (ϵ 13757). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.01, t, J 7.5 Hz, 3H, CH_3 ; 1.67, m, 2H, CH_2 ; 2.52, t, J 7.2 Hz, t, 2H, CH_2 ; 6.23, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.9, CH_3 ; 21.8, 28.0, CH_2 ; 90.8, 5-(CHBr); 112.0, C3; 151.5, C5; 153.3, C4; 163.6, C2. Espectro de masas: m/z 298 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 20%); 296 (M (^{81}Br , ^{79}Br), 40); 294 (M, ($^{81}\text{Br}_2$), 20%); 217 (100); 215 (100%); 189 (60); 187 (60); 159 (20); 161 (20); 136 (100).

3-Bromo-4-butil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (52%). $\nu_{\max}$ 2950, 2850, 1750, 1590, 1450, 1380, 1310, 1270, 1195, 1100, 1050, 1010, 950, 890, 840, 760, 720 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 295 nm (ϵ 9827). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.96, t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.42, m, 2H, CH_2 ; 1.57, m, 2H, CH_2 ; 2.53, t, J 7.5 Hz, t, 2H, CH_2 ; 6.23, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.5, CH_3 ; 22.6, 25.8, 30.3, CH_2 ; 90.7, 5-(CHBr); 111.6, C3; 151.3, C5; 153.5, C4; 163.6, C2. Espectro de masas: m/z 312 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 8%); 310 (M (^{81}Br , ^{79}Br), 16); 306 (M, ($^{81}\text{Br}_2$), 8%); 270 (20); 268 (40); 266 (20); 231 (20); 229 (20); 217 (15); 215 (15); 189 (60); 187 (60); 159 (20); 161 (20).

3-Bromo-5-(dibromometilen)-4-butil-2(5H)-furanona

Agujas amarillo claras (10%). $\nu_{\max}$ 2980, 2952, 2850, 1766, 1615, 1575, 1462, 1380, 150, 1009, 910, 830, 760, 720 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 310 nm (ϵ 2350). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.97, t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.45, m, 2H, CH_2 ; 1.59, m, 2H, CH_2 ; 2.88, t, J 7.5 Hz, 2H, CH_2 . ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.6, CH_3 ; 22.6, 28.0, 29.9 CH_2 ; 81.2, 5-(CBR₂); 115.4, C3; 148.4, C5; 153.4, C4; 162.2, C2. Espectro de masas: m/z 392 (M ($^{81}\text{Br}_3$), 8%); 390 (M ($^{81}\text{Br}_2$), (^{79}Br), 20%); 388 (M (^{81}Br , ($^{79}\text{Br}_2$), 20%); 386 (M, ($^{19}\text{Br}_3$), 8%); 350 (8); 348 (20); 346 (20); 342 (8); 311 (40); 309 (100); 307 (40); 269 (40); 267 (100); 265 (40); 239 (15); 227 (20).

3-Bromo-4-hexil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (55%). $\nu_{\max}$ 3092, 2955, 2928, 2857, 1786, 1679, 1636, 1595, 1465, 1364, 1301, 1219, 1183, 1050, 982, 914, 840, 765, 750 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 290 nm (ϵ 5647). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.90, t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.33, m, 6H, CH_2 ; 1.61, m, 2H, CH_2 ; 2.52, t, J 7.9 Hz, t, 2H, CH_2 ; 6.22, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.3, 26.1, 28.2, 29.0, 31.2, CH_2 ; 90.5, 5-(CHBr); 111.7, C3; 151.4, C5; 153.5, C4; 163.5, C2. Espectro de masas: m/z 340 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 20%); 338 (M (^{81}Br , ^{79}Br), 40); 336 (M, ($^{81}\text{Br}_2$), 20%); 270 (20); 268(40); 266 (20); 259 (44); 257 (44); 215 (30); 213 (30); 189 (100); 187 (100); 178 (30); 176 (30); 159 930); 149 (40); 135 (70); 121 (80).

ES 2 315 287 T3

3-Bromo-4-heptil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

5 Aceite amarillo claro (60%). $\nu_{\max}$ 3094, 2953, 2928, 2856, 1789, 1636, 1596, 1464, 1377, 1268, 1183, 1046, 981, 891, 840, 764, 749 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 293 nm (ϵ 14610). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.89, t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.33, m, 8H, CH_2 ; 1.59, m, 2H, CH_2 ; 2.52, t, J 7.5 Hz, t, 2H, CH_2 ; 6.22, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.5, 26.1, 28.2, 28.7, 29.3, 31.5, CH_2 ; 90.5, 5-(CHBr); 111.6, C3; 151.4, C5; 153.5, C4; 163.5, C2. Espectro de masas: m/z 354 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 15%); 352 (M (^{81}Br , ^{79}Br), 30); 350 (M, ($^{81}\text{Br}_2$), 15%); 270 (25); 268(50); 266 (25); 231 (40), 257 (44); 215 (30); 213 (30); 189 (100); 187 (100); 173 (100); 145 (40); 135 (20); 121 (40).

3-Bromo-4-decil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

15 Aceite amarillo claro (28%). $\nu_{\max}$ 2925, 2850, 1789, 1636, 1590, 1450, 1380, 1100, 980, 890, 750, 720 cm^{-1} . ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.89, t J 7.0 Hz, 3H, CH_3 ; 1.32, m, 14H, CH_2 ; 1.58, m, 2H, CH_2 ; 2.52, t J 7.5 Hz, t, 2H, CH_2 ; 6.23, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 14.0, CH_3 ; 22.5, 26.1, 28.2, 29.0, 29.1, 29.3, 29.4, 31.7, CH_2 ; 90.7, 5-(CHBr); 111.6, C3; 151.3, C5; 153.6, C4; 163.5, C2. Espectro de masas: m/z 396 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 3%); 394 (M (^{81}Br , ^{79}Br), 6); 392 (M, ($^{81}\text{Br}_2$), 3%); 315 (10); 313 (10); 270 (5); 268 (10); 266 (5); 257 (44); 231 (10), 215 (30); 189 (20); 187 (20).

3-Bromo-4-metil-5-(etiliden)-2(5H)-furanona

25 Sólido amarillo claro (42%). $\nu_{\max}$ 2952, 2850, 1778, 1630, 1430, 1380, 1270, 1238, 1105, 1047, 912, 854, 720 cm^{-1} . ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.93, d, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 2.12, s, 3H, CH_3 ; 5.47, q, J 7.2 Hz, 5-(CHMe). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 11.5, CH_3 ; 11.6, CH_3 ; 109.2, 5-(CHMe); 110.0, C3; 149.9, C5; 150.8, C4; 165.0, C2. Espectro de masas: m/z 204 (M (^{81}Br), 5%); 202 (M, (^{79}Br), 5%); 192 (10); 190 (10); 178 (20); 176 (20); 148 (10); 146 (10).

Métodos generales para la síntesis de 4-alkil-, y 4-bromo-5-(halometilen)-2(5H)-furanonas

30 Ejemplos de la preparación de 4-alkil-5-(bromometilen)- y 4-bromo-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona se proporcionan más abajo.

Síntesis de 4-alkil-5-(bromometilen)- y 4-bromo-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

35 *Método general G:- Síntesis de 4-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanonas*

2,3-Dibromo-3-alkil-ácido 4-oxopentanoico (5 g) se adicionó con agitación ácido sulfúrico concentrado caliente (30 ml) mantenido a 100°C. La mezcla fue calentada adicionalmente con agitación a esta temperatura por 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se trató lentamente con agua hielo. El producto oleoso resultante fue extraído con diclorometano (3 x 75 ml). El extracto combinados se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para producir el 4-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona como un aceite amarillo claro. El producto crudo fue sometido a cromatografía en una columna de sílica gel usando diclorometano/éter de petróleo liviano (1:1) como eluyente para producir 4-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona pura (50-60%) como un aceite amarillo claro. Elución adicional de la columna con diclorometano produjo 4-alkil-5-bromo-5-bromometil-, 4-alkil-5-bromo-5-dibromometil- y 4-alkil-5-(dibromometilen)-2(5H)-furanonas (5-8%).

Método general H:-

50 3-alkil-4-oxo-2-pentenoico ácido (7.8 mmol) se adicionó con agitación a ácido sulfúrico concentrado caliente (10 ml) mantenido a 100°C. La mezcla fue calentada adicionalmente con agitación a esta temperatura por 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se trató lentamente con bromo (11.7 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos y luego a 100°C por otros 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo triturado. El producto oleoso resultante fue extraído con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto combinado se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para producir un aceite amarillo claro. El producto crudo fue sometido a cromatografía en una columna de sílica gel usando diclorometano/éter de petróleo liviano (1:1) como eluyente para producir 4-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona (40-60%) como un aceite amarillo claro. Elución adicional de la columna con diclorometano produjo mezclas de 4-alkil-5-bromo-5-bromometil-, 4-alkil-5-bromo-5-dibromometil- y 4-alkil-5-(dibromometilen)-2(5H)-furanonas (20-30%), algunas de las cuales fueron purificadas.

60 Las siguientes 4-alkil-5-(bromometilen)-2(5H)-furanonas fueron preparados de acuerdo con el métodos G y H.

5-(Bromometilen)-4-metil-2(5H)-furanona

65 Prismas incoloros (52%) (Encontrado: (HRESMS) m/z 210.9370. $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrO}_2\text{Na}$ (^{79}Br) requiere de m/z 210.9365). $\nu_{\max}$ 2920, 2850, 1765, 1590, 1460, 1380, 1230, 1020, 910, 850, 750, 720 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 281 nm (ϵ 20675). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.11, d J 1.3 Hz, 3H, CH_3 ; 5.98, q J 1.3 Hz, H3; 6.02, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 12.1, CH_3 ; 89.8,

ES 2 315 287 T3

5-(CHBr); 117.9, C3; 153.6, C5; 154.0, C4; 168.0, C2. Masas de alta resolución: observado 210.9370 $C_6H_5BrO_2Na$ requiere: Espectro de masas: m/z 190 (M (^{81}Br), 90%); 188 (M, (^{79}Br), 90%); 162 (20); 160 (20); 122 (50); 120 (50).

5 *5-Bromo-5-(dibromometil)-4-metil-2(5H)-furanona*

Agujas incoloras (22%) (Encontrado: (HRESMS) m/z 368.7749. $C_6H_5Br_3O_2Na$ (^{79}Br) requiere m/z 368.7732). ν_{max} 3006, 2923, 2853, 1779, 1642, 1595, 1460, 1380, 1330, 1290, 1182, 1140, 1085, 911, 868, 750, 720 cm^{-1} . λ_{max} 212 nm (ϵ 8401). 1H RMN $\delta(CDCl_3)$ 2.28, d J 1.5 Hz, 3H, CH_3 ; 5.89 s, 5-(CHBR₂), 6.10, q J 1.5 Hz, H3. ^{13}C RMN $\delta(CDCl_3)$: 13.5, CH_3 ; 43.1, 5-(CHBR₂); 94.5, C5; 118.5, C3; 166.6, C4; 166.9, C2. Espectro de masas: m/z 352 (M ($^{81}Br_3$), 3%); 350 (M ($^{81}Br_2$) (^{79}Br), 6%); 348 (M (^{81}Br) ($^{79}Br_2$), 6%); 346 (M ($^{79}Br_3$), 3%); 269 (15); 267 (30); 265 (15); 241 (15); 239 (30); 237 (915); 213 (20); 211 (40); 209 (20); 202 (12); 204 (24); 206 (12).

15 *5-(Bromometilen)-4-propil-2(5H)-furanona*

Aceite amarillo claro (48%). ν_{max} 3080, 2950, 2850, 1780, 1630, 1595, 1460, 1380, 1330, 1290, 1150, 1085, 1020, 920, 830, 750, 720 cm^{-1} . 1H RMN $\delta(CDCl_3)$ 0.90, t, J 7.5 Hz, 3H, CH_3 ; 1.65, m, 2H, CH_2 ; 2.44, t, J 7.5 Hz, 2H, CH_2 ; 6.03, s, H3; 6.10, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(CDCl_3)$: 13.5, CH_3 ; 21.2, 27.9, CH_2 ; 89.2, 5-(CHBr); 116.2, C3; 153.0, C5; 157.7, C4; 167.7, C2. Espectro de masas: m/z 218 (M (^{81}Br), 40%); 216 (M, (^{79}Br), 40%); 203 (20); 201 (20); 190 (25); 188 (25); 137 (100); 122 (50); 118 (50); 109 (70).

25 *5-(Dibromometilen)-4-propil-2(5H)-furanona*

Prismas incoloros (12%). ν_{max} 3070, 2950, 2850, 1775, 1630, 1590, 1460, 1380, 1150, 1090, 1020, 920, 830, 760 cm^{-1} . 1H RMN $\delta(CDCl_3)$ 1.04, t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.70, m, 2H, CH_2 ; 2.77, t, J 8.4 Hz, 2H, CH_2 ; 6.18, t, J 1.5 Hz, H3. ^{13}C RMN $\delta(CDCl_3)$: 13.6, CH_3 ; 21.2, 31.7, CH_2 ; 80.2, 5-(CBR₂); 119.4, C3; 149.8, C5; 158.2, C4; 165.9, C2. Espectro de masas: m/z 298 (M ($^{81}Br_2$), 25%); 296 (M (^{81}Br), (^{79}Br) 50%); 294 (M ($^{79}Br_2$), 25%); 283 (10); 281 (20); 279 (10); 268 (40); 254 (25); 217 (100); 215 (100); 202 (30); 200 (60); 198 (30); 189 (25); 187 (25); 174 (10); 172 (20); 170 (10).

35 *5-(Bromometilen)-4-butil-2(5H)-furanona*

Aceite amarillo claro (56%). ν_{max} 2995, 2950, 2850, 1780, 1610, 1595, 1460, 1380, 1350, 1290, 1150, 1090, 1020, 920, 840, 750, 720 cm^{-1} . λ_{max} 281 nm (ϵ 10540). 1H RMN $\delta(CDCl_3)$ 0.90, t, J 7.5 Hz, 3H, CH_3 ; 1.41, m, 2H, CH_2 ; 1.62, m, 2H, CH_2 ; 2.42, t, J 8.2 Hz, 2H, CH_2 ; 6.02, s, H3; 6.10, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(CDCl_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.4, 25.9, 27.7, 28.7, 31.3, CH_2 ; 89.3, 5-(CHBr); 116.1, C3; 152.9, C5; 158.1, C4; 167.8, C2. Espectro de masas: m/z 232 (M (^{81}Br), 20%); 230 (M, (^{79}Br), 20%); 203 (10); 201 (10); 190 (60); 189 (60); 151 (75); 123 (40); 109 (100).

45 *5-(Bromometilen)-4-hexil-2(5H)-furanona*

Aceite amarillo claro (63%). ν_{max} 3095, 2930, 2850, 1778, 1638, 1600, 1450, 1160, 1028, 920, 758 cm^{-1} . λ_{max} 283 nm (ϵ 5093). 1H RMN $\delta(CDCl_3)$ 0.90, t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3 ; 1.32, m, 8H, CH_2 ; 1.62, m, 2H, CH_2 ; 2.42, t, J 6.8 Hz, 2H, CH_2 ; 6.02, s H3; 6.09, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(CDCl_3)$: 13.6, CH_3 ; 22.3, 25.7, 29.9, CH_2 ; 89.4, 5-(CHBr); 116.1, C3; 153.0, C5; 158.3, C4; 167.8, C2. Espectro de masas: m/z 260 (M (^{81}Br), 10%); 258 (M, (^{79}Br), 10%); 190 (40); 188 (40); 179 (50); 151 (30); 137 (40); 109 (60).

50

5-Bromo-5-(Bromometil)-4-hexil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (14%). ν_{max} 3111, 3039, 2954, 2929, 2854, 1793, 1637, 1600, 1465, 1414, 1377, 1263, 1237, 1178, 1151, 1124, 992, 910, 858 cm^{-1} . λ_{max} 214 nm (ϵ 1054). 1H RMN $\delta(CDCl_3)$ 0.91, t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3 ; 1.35, m, 4H, CH_2 ; 1.47, m, 2H, CH_2 ; 1.71, m, 2H, CH_2 ; 2.51, m, 2H, CH_2 ; 3.94, d, J 11.7 Hz, CHaBr; 4.26, d, J 11.7 Hz, CHbBr; 6.03, bs, H3. ^{13}C RMN $\delta(CDCl_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.4, 26.2, 26.8, 28.6, 31.3, CH_2 ; 33.8, 5-(CH₂Br); 91.8, C5; 116.8, C3; 167.8, C4; 171.3, C2. Espectro de masas: m/z 342 (M ($^{81}Br_2$), 3%); 340 (M (^{81}Br), (^{79}Br), 3%); 338 (M, ($^{79}Br_2$), 3%); 325 (5), 314 (5); 261 (8); 259 (8); 191 (10); 189 (10); 152 (915); 137 (30); 110 (60).

60

5-(Bromometilen)-4-heptil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (61%). ν_{max} 3095, 2920, 2850, 1770, 1630, 1595, 1450, 1360, 1280, 1150, 1100, 1020, 910, 840, 750, 720 cm^{-1} . λ_{max} 214 nm (ϵ 9590). 1H RMN $\delta(CDCl_3)$ 0.89, t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3 ; 1.32, m, 10H, CH_2 ; 1.62, m, 2H, CH_2 ; 2.44, t, J 8.4 Hz, 2H, CH_2 ; 6.01, s H3; 6.09, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(CDCl_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.5, 25.9, 27.8, 28.7, 29.0, 31.5, CH_2 ; 89.2, 5-(CHBr); 116.1, C3; 153.0, C5; 158.1, C4; 167.7, C2. Espectro de masas: m/z 274 (M (^{81}Br), 10%); 272 (M, (^{79}Br), 10%); 193 (100); 190 (75); 188 (75); 165 (70); 151 (80); 123 (60); 109 (100).

65

ES 2 315 287 T3

5-(Dibromometilen)-4-heptil-2(5H)-furanona

Sólido amarillo claro (6%). $\nu_{\max}$ 3085, 2925, 2850, 1759, 1586, 1463, 1360, 1280, 1175, 1068, 959, 836, 720 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 296 nm (ϵ 8857). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.89, t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3 ; 1.36, m, 10H, CH_2 ; 1.66, m, 2H, CH_2 ; 2.76, t, J 7.0 Hz, 2H, CH_2 ; 6.17, t, J 1.5 Hz, H3. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.5, 27.8, 28.8, 29.0, 29.8, 31.5, CH_2 ; 80.2, 5-(CBr_2); 119.3, C3; 149.8, C5; 158.5, C4; 166.0, C2. Espectro de masas: m/z 354 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 5%); 352 (M (^{81}Br , ^{79}Br), 10); 350 (M, ($^{79}\text{Br}_2$), 15%); 273 (80); 270 (15); 268 (30); 266 (15); 240 (8); 211 (20); 200 (10); 189 (15); 187 (15).

5-Bromo-5-(bromometil)-4-heptil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (14%). $\nu_{\max}$ 3111, 3039, 2954, 2929, 2856, 1794, 1638, 1465, 1416, 1378, 1264, 1237, 1178, 1152, 1124, 990, 910, 858, 710 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 296 nm (ϵ 8857). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.91, t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3 ; 1.31-1.45, m, 8H, CH_2 ; 1.73, m, 2H, CH_2 ; 2.32, m, ^1H , CH_2 ; 2.53, m, ^1H , CH_2 ; 3.93, d, J 11.7 Hz, CHaBr ; 4.26, d, J 11.7 Hz, CHbBr ; 6.03, bs, H3. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.5, 26.2, 26.8, 28.8, 28.9, 31.5, CH_2 ; 33.8, 5-(CH_2Br); 91.7, C5; 116.8, C3; 167.8, C4; 171.2, C2. Espectro de masas: m/z 356 (M ($^{81}\text{Br}_2$), 3%); 354 (M (^{81}Br , (^{79}Br), 3%); 352 (M, ($^{79}\text{Br}_2$), 3%); 311 (5), 314 (5); 281 (8); 250 (8); 232 (5); 194 (10); 189 (10); 166 (5); 151 (15); 137 (30); 110 (60).

5-(Bromometilen)-4-decil-2(5H)-furanona

Aceite amarillo claro (22%). $\nu_{\max}$ 3118, 3088, 2923, 2852, 1781, 1761, 1602, 1465, 1160, 1100, 923, 890, 760 cm^{-1} . ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.88, t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.32, m, 14H, CH_2 ; 1.62, m, 2H, CH_2 ; 2.44, t, J 8.2 Hz, 2H, CH_2 ; 6.02, s, H3; 6.09, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 14.1, CH_3 ; 22.7, 26.0, 27.9, 29.2, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 31.9, CH_2 ; 89.3, 5-(CHBr); 111.6, C3; 153.1, C5; 158.2, C4; 167.8, C2. Espectro de masas: m/z 316 (M (^{81}Br), 5%); 314 (M, (^{79}Br), 5%); 282 (5); 267 (5); 253 (5); 235 (10); 217 (5); 207(10); 190 (10); 188 (10); 175 (5); 165 910); 151 (10); 133 (15); 123 915); 109 920).

5-(Bromometilen)-4-fenil-2(5H)-furanona

Prismas incoloros (52%). $\nu_{\max}$ 3090, 2920, 2850, 1760, 1630, 1605, 1590, 1440, 1385, 1340, 1260, 1160, 1080, 950, 900, 840, 760, 710 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 251 nm (ϵ 2263). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 6.25, s, 5-(CHBr); 6.30, s, H3. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 93.1, 5-(CHBr); 116.1, C3; 128.2, 129.2, 130.9, Ph; 151.8, C5; 155.7, C4; 167.0, C2. Espectro de masas: m/z 252 (M (^{81}Br), 10%); 250 (M, (^{79}Br), 10%); 172 (30); 144 (10); 116 (50); 114 (50); 102 (100).

Síntesis de 4-bromo-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

(i) ácido 2,3,5-tribromo- 4-oxopentanoico crudo (1.0 g) se trató de acuerdo con método G para producir 4-bromo-5-bromometilen-2(5H)-furanona (0.6 g, 83%) como agujas incoloras p.f. 97-98°C. $\nu_{\max}$ 3160, 3120, 1805, 1783, 1644, 1565, 1314, 1244, 1156, 1101, 976, 892, 831 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 290 nm (ϵ 8230). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 6.42, s, 5-(CHBr); 6.50, s, H3. ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 93.8, 5-(CHBr); 121.0, C3; 135.3, C4; 151.5, C5; 165.5, C2. (ii) ácido 2,3-Dibromo- 4-oxopentanoico (1 g) se trató de acuerdo con método G para producir 4-bromo-5-bromometilen-2(5H)-furanona (0.4 g, 50%) como agujas incoloras p.f.97-98°C.

Métodos generales para la síntesis de 4-(1'-haloalquil)-5-(halometilen)-, y 3-bromo-4-(1'-haloalquil)-5-(halometilen)-2(5H)-furanonas

Un ejemplo de 3-bromo-4-(1-bromoalquil)-5-(halometilen)-2(5H)-furanona producida se proporciona más abajo.

Método general I:- para la síntesis de 3-bromo-4-(1-bromoalquil)-5-(halometilen)-, y 4-(1-bromoalquil)-5-(halometilen)-2(5H)-furanona

N-Halosuccinimida (2.43 mmol) se adicionó a una solución de 3-bromo-4-alquil-5-(halometilen)-, o 4-alquil-5-(halometilen)-2(5H)-furanona (2.43 mmol) en tetracloruro de carbono (15 ml) que contenía unos pocos cristales de peróxido de benzilo. La mezcla fue irradiada con una lámpara de 250 W y se sometió a reflujo en un baño de aceite por 18 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se filtró y el precipitado se lavó con tetracloruro de carbono (50 ml). El filtrado y los lavados combinados fueron sometidos a evaporación rotatoria y el producto crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel usando diclorometano/éter de petróleo liviano (1:2) como agente de elución para producir los compuestos 1-haloalquilo (45-55%).

ES 2 315 287 T3

3-Bromo-4-(1'-bromoheptil)-5-(bromometilen)-2(5H)-furanona

5 Aceite incoloro (52%). $\nu_{\max}$ 3101, 2954, 2927, 2866, 1790, 1632, 1585, 1463, 1377, 1270, 1177, 992, 897, 774, 748 cm^{-1} . $\lambda_{\max}$ 305 nm (ϵ 11284). ^1H RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.88, t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3 ; 1.29, m, 6H, CH_2 ; 1.48, m, 2H, CH_2 ; 2.25, m, 2H, CH_2 ; 4.87, t, J 7.9 Hz, 2H, CH_2 ; 6.65, s, 5-(CHBr). ^{13}C RMN $\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.9, CH_3 ; 22.3, 27.7, 28.2, 31.3, 37.7, 40.4, CH_2 ; 93.5, 5-(CHBr); 112.6, C3; 148.5, C5; 150.6, C4; 162.3, C2. Espectro de masas: m/z 434 (M ($^{81}\text{Br}_3$), 3%); 432 (M ($^{81}\text{Br}_2$) (^{79}Br), 6%); 430 (M (^{81}Br) ($^{79}\text{Br}_2$), 6%); 428 (M ($^{79}\text{Br}_3$), 3%); 408 (10); 391 (10); 354 (20); 352 (35); 350 (20); 328 (10); 326 (10); 270 (60); 268 (100); 266 (60); 229 (10); 213 (915); 189 (30); 173 (30).

10 Actividad biológica de las furanonas

Crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* contra furanonas (Figuras 1-5)

15 Material y métodos

El crecimiento de *Staphylococcus aureus* contra furanonas fue probado en matraces con tubo lateral. Durante la noche se añadió 1% de Nutrient Broth al medio de crecimiento, conteniendo furanonas en concentraciones de 1-50 $\mu\text{g/ml}$. Las bacterias fueron incubadas a 37°C y el crecimiento fue medido a 610 nm.

20 Resultados

Los resultados demostraron que la furanona 63 prolongaba el retardo de la fase de crecimiento a 25 y 50 $\mu\text{g/ml}$. El efecto de un prolongado retardo de fase de crecimiento fue demostrado también con el compuesto 105. Diez $\mu\text{g/ml}$ inhibieron el crecimiento de *S. aureus* por 72 hrs. No se detectó crecimiento con el compuesto 120 a 1 $\mu\text{g/ml}$.

30 *Candida albicans* fue sembrada en medio de dextrosa Sabouraud a 37°C. El cultivo durante la noche se inoculó con uno por ciento a 10 ml de medio de cultivo que contenía furanonas en concentraciones de 1-50 $\mu\text{g/ml}$. El crecimiento fue medido a 610 nm por 72 hrs para el compuesto 73 y 24 hrs para el compuesto 113. Diez $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 73 inhibieron completamente el crecimiento de *C. albicans* mientras que 5 $\mu\text{g/ml}$ dieron un retardo de la fase de prolongado de 8 hrs. El compuesto 113 inhibió completamente el crecimiento por al menos 24 hrs a 10 $\mu\text{g/ml}$.

Efecto de las furanonas como inhibidores de sensibilidad de quórum mediada por AHL, unión/formación de biopelícula, prueba de señal de transducción de componente-dos y actividad de AI-2

35 Métodos

Prueba de Gfp

40 En resumen, la prueba de Gfp determina la efectividad relativa de un compuesto como inhibidor de sensibilidad de quórum mediada por AHL. LA prueba es dependiente de la cepa bacteriana que porta un plásmido informador. Este plásmido expresa la proteína verde fluorescente (Gfp) en la presencia de AHLs (2). La presencia de un competidor evitará la expresión del Informador mediada por Gpf. LA prueba puede ser usada para generar un índice de inhibición para cada compuesto. Los resultados aquí, presentados como buenos, moderados o pobres, están basados en el índice de cada uno de los compuestos como inhibidores de la sensibilidad a quórum mediada por AHL usando este bioensayo.

Formación de Unión/biopelícula

50 La capacidad de las furanonas para inhibir la formación o unión de biopelículas ha sido determinada usando una modificación del método de microtitulación de 96 pocillos de Christensen *et al.* ((1)). Las furanonas son añadidas a los pozos de la microplaca y se deja evaporar el solvente, dejando las furanonas adsorbidas sobre la placa. Luego se añade a cada pozo una suspensión de la bacteria monitora, *Pseudomonas aeruginosa*, y se incuba durante 24 h. Después de la incubación, los pozos son enjuagados para retirar las células no adheridas o adheridas pobremente. Los pozos con adherencia son fijados con formaldehído y subsecuentemente teñidos con cristal violeta. Después de un lavado exhaustivo para remover el cristal violeta, los pozos son leídos a 600 nm. La formación de unión/biopelícula en la presencia de las furanonas es calculada como un porcentaje de los controles, los cuales no son expuestos a las furanonas.

60 Ensayos de transducción de señal de componente dos

Ensayo Taz-1

65 El ensayo Taz fue llevado a cabo de acuerdo con el método de Jin y Inouye (1993) con las siguientes alteraciones. *E. coli* RU1012 (pYT0301) fue cultivada durante la noche en medio M9 a 37°C suplementado con 100 $\mu\text{g/ml}$ de ampicilina y 50 $\mu\text{g/ml}$ de kanamicina. Durante la noche el cultivo fue entonces inoculado para inocular 50 ml de medio M9 en matraces de tubo lateral los cuales fueron entonces incubados a 37°C y agitado a 180 rpm. El OD610 de los cultivos en crecimiento fue monitorizado con regularidad y cuando el OD610 = 0.2 los cultivos fueron colocados

ES 2 315 287 T3

sobre hielo. Se adicionó aspartato a los matraces de tubo lateral para dar una concentración final de 3 mM (solución madre de aspartato preparada en sales M9).

El compuesto o mezclas de compuestos de prueba fueron disueltos en etanol y se añadió a los cultivos para dar las concentraciones finales requeridas. Se prepararon controles negativos con volúmenes iguales de etanol. Los cultivos fueron colocados entonces en una incubadora a 37°C y se agitaron por 4 horas (OD610 aproximadamente 0.7) antes de ser retirados y puestos sobre hielo. Se retiraron entonces las muestras ensayos de beta-galactosidasa llevados a cabo de acuerdo con el método de Miller (1972).

Bioensayo de *V. harveyi* para la detección de actividad de AI-2

El bioensayo *V. harveyi* fue llevado a cabo como se describió previamente (Surette y Bassler, 1998). La cepa informadora *V. harveyi* BB170 fue cultivada por 16 horas at 30°C con agitación en medio AB. Las células fueron diluidas 1:5,000 en medio AB previamente calentado a 30°C y 90 µl de la suspensión diluida se adicionó a pozos que contenían sobrenadante. Las furanonas fueron añadidas a los pozos para alcanzar las concentraciones finales deseadas y el volumen final en cada pozo fue ajustado con medio estéril hasta 100 µl. Diez µl de sobrenadante de *V. harveyi* BB152 (AI-1-, AI-2+) se usó como un control positivo y 10 µl de sobrenadante de *E. coli* DH5α βmedio estéril se usó como control negativo. Esta cepa de *E. coli* había mostrado previamente acoger una mutación en el gen AI-2 sintasa, ygaG, lo que resulta en una proteína truncada sin actividad AI-2. (Surette *et al.* 1998). Las placas de microtitulación fueron incubadas a 30°C con agitación a 175 rpm. Determinaciones cada hora de la luminiscencia total fueron cuantificadas usando el dispositivo de quimioluminiscencia para recuento de centelleo líquido de Wallac (Gaithersburg, MD) modelo 1450 Microbeta Plus. La densidad celular de *V. harveyi* fue monitorizada mediante el uso de un lector de microplacas (Bio-Rad, Hercules, CA). La actividad es reportada como el porcentaje de actividad obtenido del sobrenadante de *V. harveyi* BB152 libre de células. Mientras que los valores absolutos de luminiscencia variaron considerablemente entre los experimentos, el patrón de resultados obtenidos fue reproducible.

Los resultados de estos experimentos se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

Efectos de las furanonas como inhibidores de la sensibilidad de quórum mediada por AHL, formación de unión/biopelícula, ensayo de transducción de señal de dos componentes y actividad de AI-2

	AHL	2 componentes	AI-2	Biopelícula/unión (% de control)
103	Moderado			100%
99	Bueno			
105		Incremento		81%
113		65% reducción		95%
72			97% reducción	
63	Bueno	50% reducción	90% reducción	79%
64	Bueno	Sin efecto	80% reducción	
88			85% reducción	

Christensen, G. D., W. A. Simpson, J. J. Younger, L. M. Baddour, F. F. Barrett, D. M. Melton, y E. H. Beachey. 1985. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J. Clin. Microbiol.* 22(6):996-1006.

Andersen, J. B., C. Sternberg, L. K Poulsen, S. P. Bjorn, M. Givskov, y S. Molin. 1998. New unstable variants de green fluorescent protein for studies of transient gene expression in bacteria. *Appl., Environ. Microbiol.* 64(6): 2240-2246.

5 **Jin, T., and M. Inouye.** 1993. Ligy binding to the receptor domain regulates the ratio of kinase to phosphatase activities of the signalling domain of the hybrid *Escherichia coli* transmembrane receptor, *Tazl. J. Mol. Biol.* 232: 484-49

10 **Miller, J. H.** 1972. Experimentes in molecular genetics. Cold Spring Harbor Laboratory, *Cold Spring Harbor*, N.Y.

Surette, M. G., and B. L. Bassler. 1998. Quorum sensing in *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium*. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 95:7046-7050.

15 **Surette, M. G., M. B. Miller, y B. L. Bassler.** 1999. Quorum sensing en *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, y *Vibrio harveyi*: a new family of genes responsible for autoinducer production. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 96: 1639-1644.

20 Cualquier descripción de documentos del arte previo aquí no debe ser interpretada como una aceptación de que los documentos forman parte del conocimiento general del arte relevante.

25 Será evidente para personas versadas en la técnica que pueden efectuarse numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención tal como se muestra en las modalidades específicas, sin apartarse del alcance de la invención como se reivindica. Las presentes modalidades deben, por lo tanto, ser consideradas en todos sus aspectos, como ilustrativas mas no restrictivas.

30

35

40

45

50

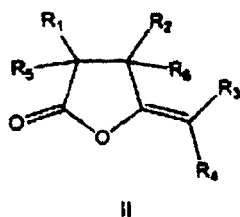
55

60

65

REIVINDICACIONES

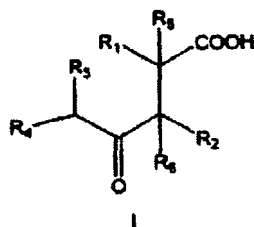
1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula II



donde R₁ y R₂ son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

R₃, R₄, R₅ y R₆ son independientemente o todos hidrógeno o halógeno;

comprendiendo el método el ciclar un compuesto de fórmula I



donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se definió más arriba, donde la ciclización se lleva a cabo en la presencia de un catalizador ácido seleccionado del grupo consistente de ácido polifosfórico, Reactivo de Eaton, resinas y polímeros ácidos, ácidos de Lewis, sales metálicas ácidas, ácido clorosulfónico, ácido fosfórico, p-toluenosulfónico ácido, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, bromo, tribromuro de fósforo y ácido bromhídrico, o un agente deshidratante o una mezcla de los mismos, opcionalmente en la presencia de solvente.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 donde al menos dos de entre R₃, R₄, R₅ y R₆ son halógenos.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 donde en el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II:

R₁ y R₂ son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido; opcionalmente interrumpido por uno o más, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

R₃, R₄, R₅ y R₆ son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R₃, R₄, R₅ y R₆, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son halógenos.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 donde en el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II:

R₁ y R₂ son independientemente H, alquilo, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

R₃, R₄, R₅ y R₆ son independientemente o todos hidrógeno o halógenos; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R₃, R₄, R₅ y R₆, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son halógenos.

5. Un método de la reivindicación 1 donde en el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II:

R₁ y R₂ son independientemente H, alquilo, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

R₃, R₄, R₅ y R₆ son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de R₃, R₄, R₅ y R₆, los cuales pueden ser iguales o diferentes son halógenos.

ES 2 315 287 T3

6. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes donde al menos uno de R_5 y R_6 es Br.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I es un ácido 4-oxopentanoico bromado, donde al menos dos de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 , los cuales pueden ser iguales o diferentes son halógenos.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula II se selecciona de 2-tetrahydrofuranonas halogenadas.

9. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes el cual se lleva a cabo en la presencia de un agente deshidratante.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el agente secante se selecciona del grupo consistente de pentóxido de fósforo, sílica gel, tamices moleculares, alúmina, oxiclورو de fósforo, anhídrido acético, N, N'-diciclohexil-carbodiimida (DCC), trifluoroanhídrido acético y ácido trifluorosulfónico anhídrido (anhídrido triflico).

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, donde el agente deshidratante es pentóxido de fósforo o ácido polifosfórico opcionalmente mezclado con a mineral ácido.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 donde el agente deshidratante es pentóxido de fósforo.

13. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes donde la ciclización se lleva a cabo en la presencia de al menos un solvente.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el solvente se selecciona del grupo consistente de alquilo acetatos, hidrocarburos aromáticos, alcanos clorados, tetrahydrofurano, éter dietílico, dioxano y ácidos C_1 - C_3 .

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 donde el solvente se selecciona de hidrocarburos aromáticos y alcanos clorados.

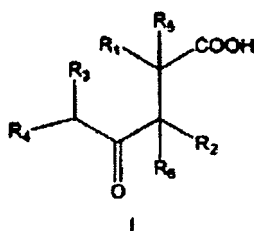
16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, donde el solvente se selecciona del grupo consistente de diclorometano, dicloroetano y tricloroetano y mezclas de dos o más de los mismos.

17. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes donde la reacción de ciclización se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 20-150°C.

18. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 17, donde al menos un solvente está presente y la ciclización se lleva a cabo a temperatura de reflujo del solvente.

19. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción de ciclización es llevada a cabo por al menos 2 horas.

20. Un compuesto de fórmula I

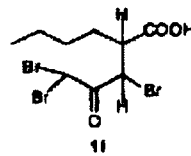
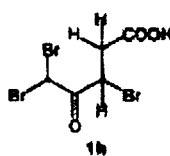
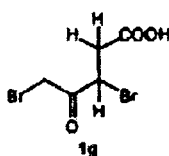
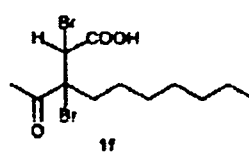
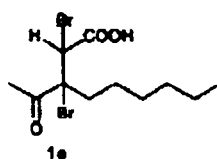
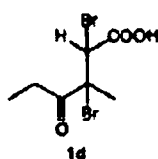
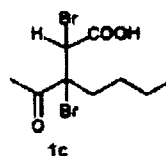
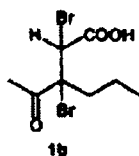
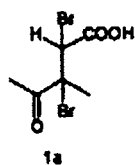


donde R_1 se selecciona del grupo consistente de H, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

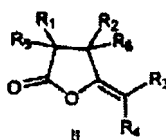
donde R_2 se selecciona del grupo consistente de H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 seleccionado del grupo consistente de compuestos de fórmula Ia-i:



22. Un derivado de tetrahydro-2(5H)-furanona de fórmula II,



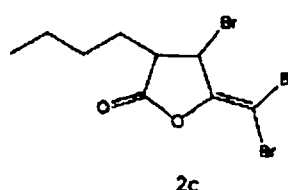
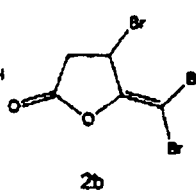
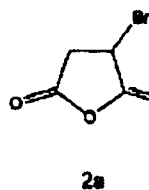
donde R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenal, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

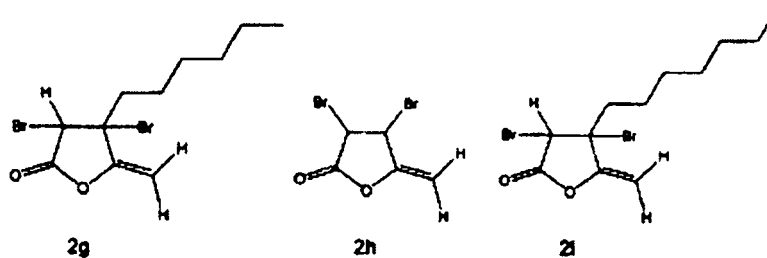
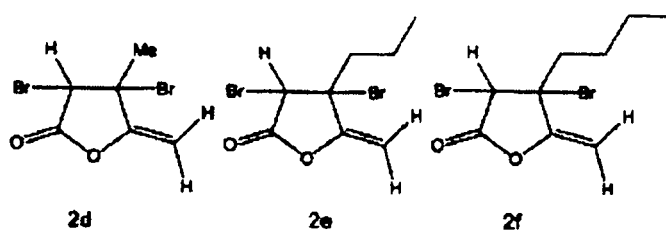
R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos; excluyendo compuestos en los cuales:

$R_1=R_2=H$, $R_3=R_4=Cl$ y $R_5=R_6=Br$; y

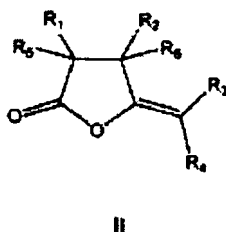
$R_1=R_2=R_5=R_6=H$ y $R_3=R_4=Cl$.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, el cual se selecciona del grupo consistente de compuestos de fórmula 2a-i



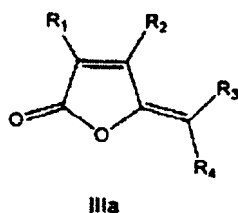


24. Un método para la deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula II



donde R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

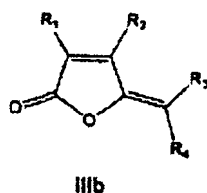
R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógeno, teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos; para preparar un compuesto de fórmula IIIa o IIIb;



donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R_4 es un halógeno

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;

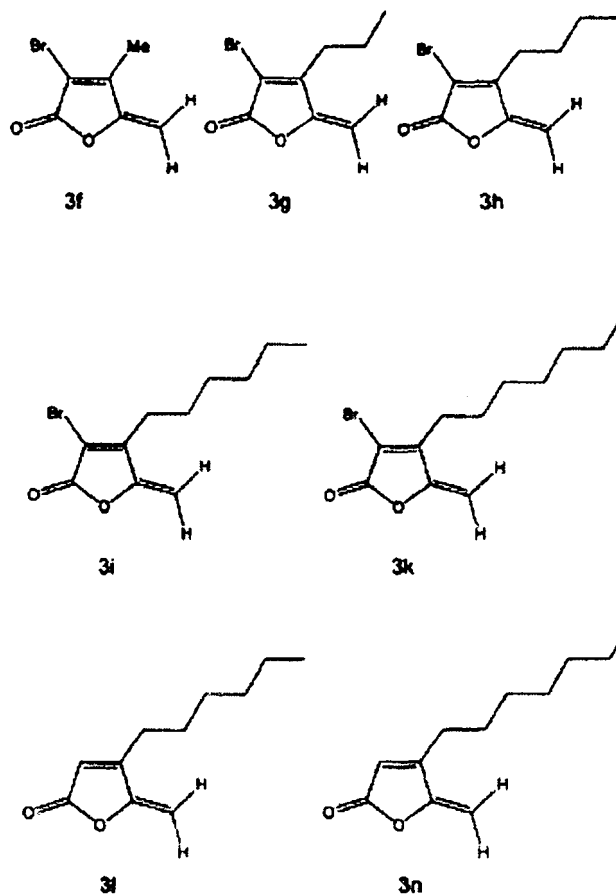


donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

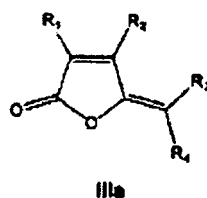
R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es un halógeno; comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula II con una base.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 24, donde la base se selecciona del grupo consistente de 1, 4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO), 4-(dimetilamino) piridina (DMAP), 1, 8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), trietilamina, carbonato de metal alcalino, acetato de metal alcalino y N, N'-diisopropiletil amina (base de Hunig).

26. Un método de acuerdo con la reivindicación 24 o reivindicación 25, donde el compuesto de fórmula III se selecciona del grupo consistente de furanonas de fórmula 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3n:



27. Un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIa o IIIb.



donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenal, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

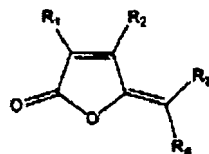
R_4 es un halógeno;

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; teniendo en cuenta que

$R_1 = H$, $R_2 = Me$ o Ph , $R_3 = I$, $R_4 = H$; y

ES 2 315 287 T3

$R_1 = H$, $R_2 = OMe$, $R_3 = Cl$, $R_4 = Cl$;



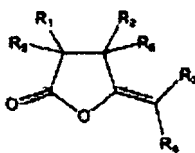
IIIb

donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R_3 y R_4 son hidrógeno; y

R_1 es un halógeno.

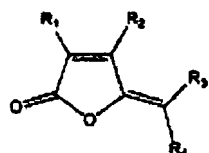
28. Un método para la halogenación de un compuesto de fórmula II, IIIa o IIIb



II

donde R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos;

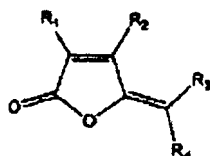


IIIa

donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R_4 es un halógeno

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;

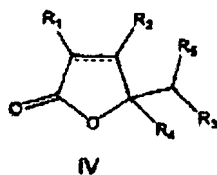


IIIb

donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es un halógeno;

para preparar un compuesto de fórmula IV



donde R₂ es independientemente H, halógeno, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica;

R₄ se selecciona de halógeno, OH y alcoxi; R₅ es halógeno;

R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; y

“---” es un enlace sencillo o un enlace doble, comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula II, IIIa o IIIb con un agente halogenante opcionalmente en la presencia de al menos un solvente no reactivo o reactivo.

29. Un método de acuerdo con la reivindicación 28, donde el agente halogenante se selecciona del grupo consistente de bromo, cloro, yodo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodomonocloruro, feniltrimetilamonio bromuro perbromuro, piridinio tribromuro y bromuro cúprico.

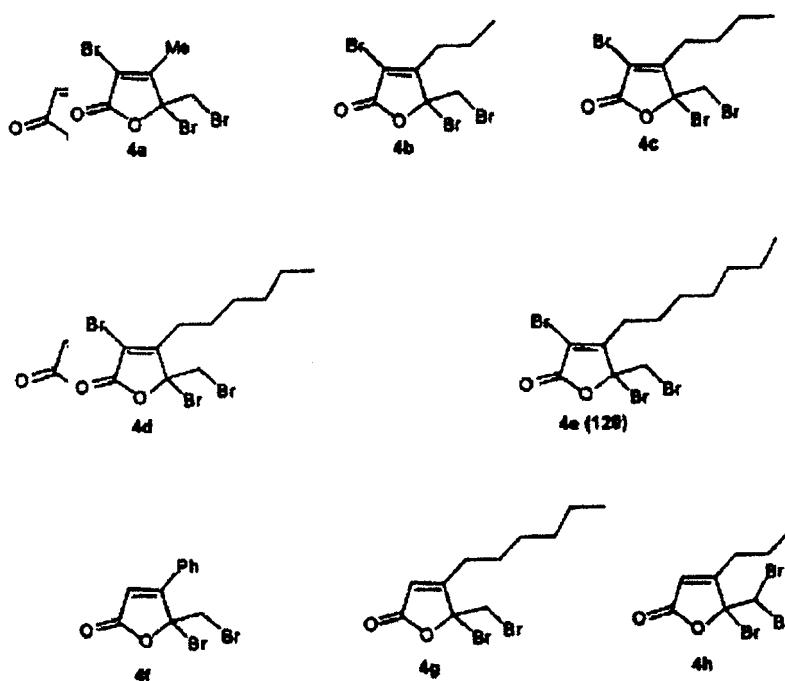
30. Un método de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, donde el solvente no reactivo o el reactivo se selecciona de solventes orgánicos no nucleofílicos o líquidos iónicos.

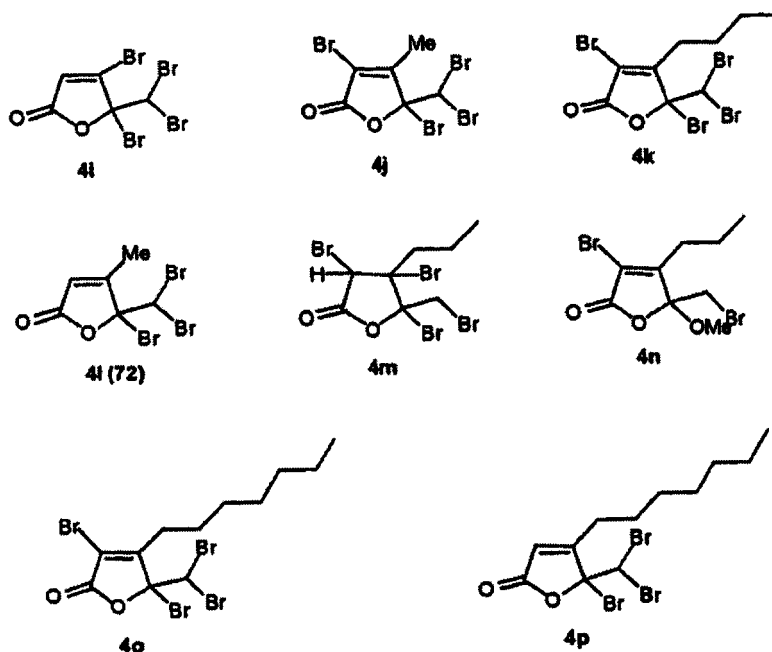
31. Un método de acuerdo con la reivindicación 30, donde el solvente o reactivo se selecciona del grupo consistente de diclorometano, cloroformo, tolueno, éter dietílico, N, N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y butilmetilimidazoliotetrafluoroborato.

32. Un método de acuerdo con la reivindicación 28 o 29 donde el al menos un solvente reactivo o un reactivo es una sustancia orgánica o inorgánica nucleofílica.

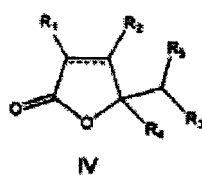
33. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, donde el al menos un solvente reactivo o un reactivo se selecciona del grupo consistente de agua, metanol, ácido acético, cloruro de litio, bencilamina y nitrato de plata.

34. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33 donde el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo consistente de compuestos de fórmula 4a-p:





35. Un compuesto de fórmula IV,



donde R_2 es independientemente alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica;

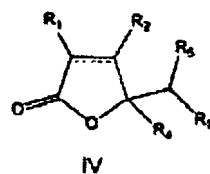
R_4 se selecciona de halógeno, OH y Oalquilo;

R_5 son halógeno;

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; y

“-----” es un enlace sencillo o un enlace doble.

36. Un método para la deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula IV:



donde R_2 es independientemente H, halógeno, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica;

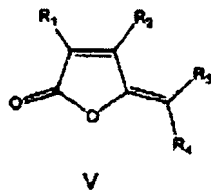
R_4 se selecciona de halógeno, OH y Oalquilo;

R_5 son halógeno;

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; y

“-----” es un enlace sencillo o un enlace doble;

para preparar un compuesto de fórmula V



donde R_2 es un H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

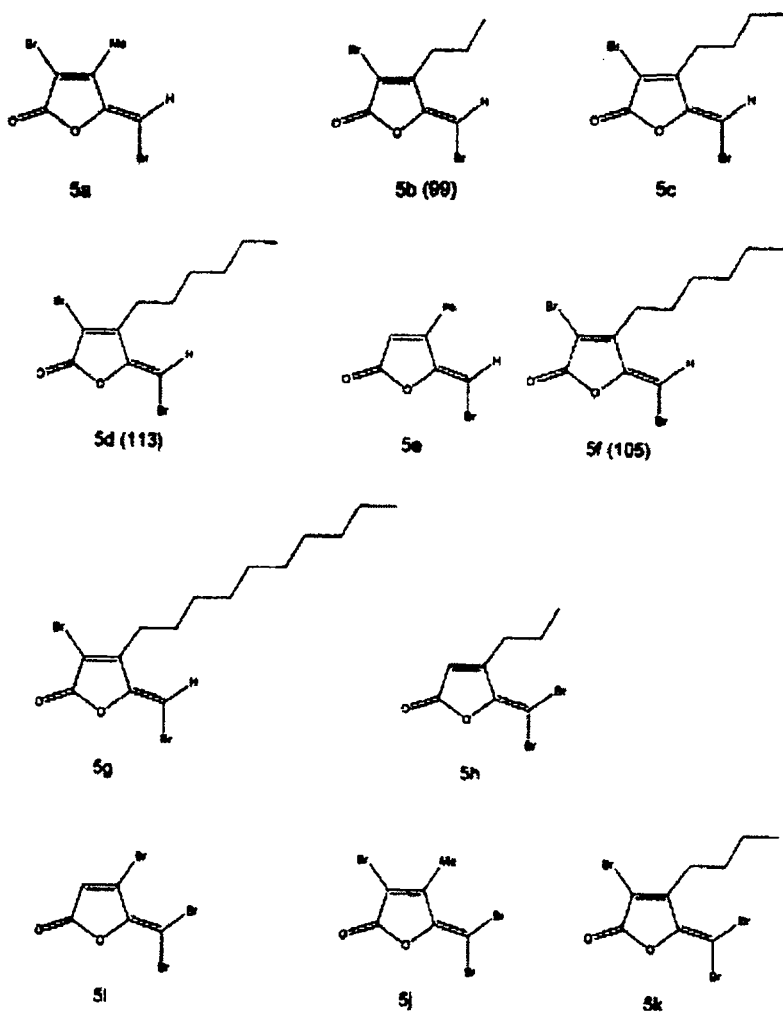
R_4 es un halógeno;

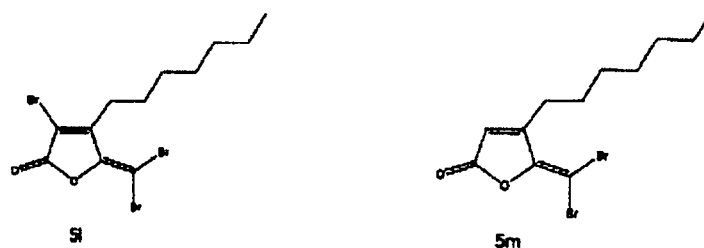
R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula IV con una base.

37. Un método de acuerdo con la reivindicación 36 donde la base se selecciona del grupo consistente de 1, 4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO), 4-(dimetilamino) piridina (DMAP), 1, 8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), trietilamina, carbonato de metal alcalino, acetato de metal alcalino y N, N'-diisopropiletil amina (base de Hunig).

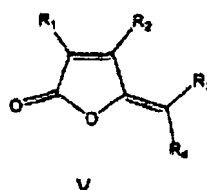
38. Un método de acuerdo con la reivindicación 36 donde R_1 de fórmula (IV) es un halógeno y la base es N, N'-diisopropiletil amina.

39. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, donde el compuesto de fórmula V se selecciona del grupo consistente de un compuesto 5a-m:





40. Un compuesto de fórmula V:



donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

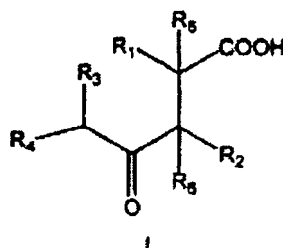
R_4 es un halógeno;

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; teniendo en cuenta que

$R_1 = H$, $R_2 = Me$ o Ph , $R_3 = I$, $R_4 = H$; y

$R_1 = H$, $R_2 = OMe$, $R_3 = Cl$, $R_4 = Cl$.

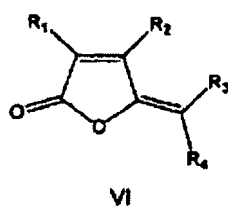
41. Un método de ciclización, deshalogenación, rehalogenación y dehidrohalogenación en tándem de compuestos de fórmula I:



donde R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo si son no sustituidos o sustituidos, opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílicos o hidrófobos;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son independientemente o todos hidrógeno o halógeno; y teniendo en cuenta que al menos dos de entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son halógenos;

para formar un compuesto de fórmula (VI), comprendiendo el método poner en contacto el compuesto con un ácido seleccionado del grupo consistente de ácido sulfúrico concentrado oleum, ácido clorosulfónico, y una mezcla de dos o más de los mismos con uno o más otros agentes,



donde R_2 es un H, halógeno, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenal, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

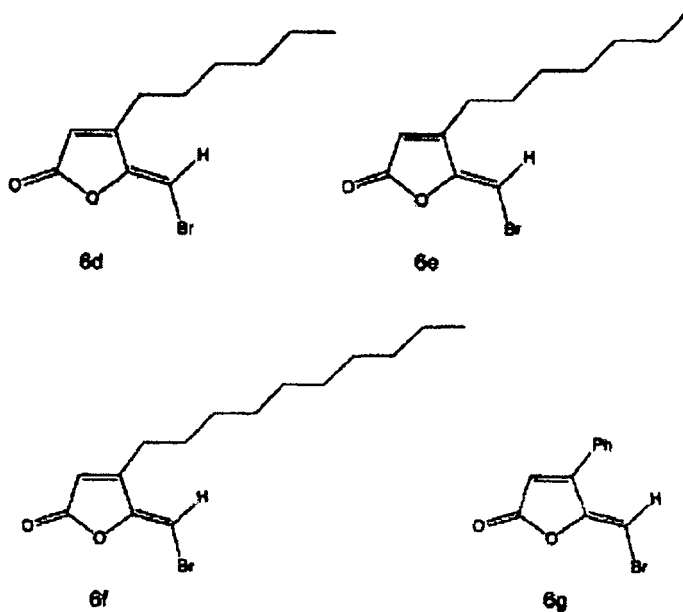
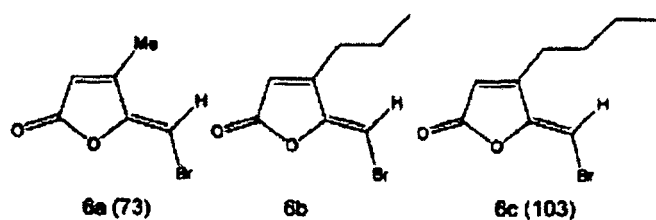
R_4 es un halógeno;

R_1 es hidrógeno; y

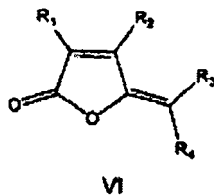
R_3 es un hidrógeno o halógeno.

42. Un método de acuerdo con la reivindicación 41, donde el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo consistente de 3-alquil-2, 3-dibromo-ácido 4-oxopentanoico, 2,3,5-tribromo-ácido 4-oxopentanoico, 2,3-dibromo-ácido 4-oxopentanoico, 2,5dibromo-ácido 4-oxopentanoico, 2,3,5,5-tetrabromo-ácido 4-oxopentanoico, 2,3,3-tribromoácido 4-oxopentanoico y 2,3,3,5-tetrabromo-ácido 4-oxopentanoico.

43. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, donde el compuesto de fórmula VI se selecciona del grupo consistente de compuestos de fórmula 6a-g:



44. Un compuesto de fórmula VI:



donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenal, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

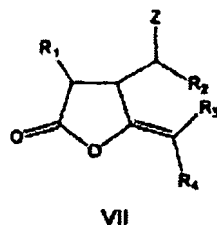
R_4 es un halógeno;

R_1 es hidrógeno; y

R_3 es un hidrógeno o halógeno; teniendo en cuenta que $R_1 = H$, $R_2 = Me$ o Ph , $R_3 = I$, $R_4 = H$; y

$R_1 = H$, $R_2 = OMe$, $R_3 = Cl$, $R_4 = Cl$.

45. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (VII):



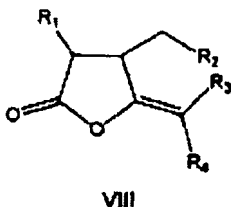
donde R_2 es un H, alquilo, alcoxi, polietilenglicilo, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R_4 es un hidrógeno, halógeno;

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;

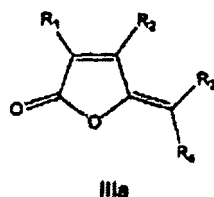
Z es independientemente seleccionado del grupo R_2 , halógeno, OC(O) R_2 , amina azida, tiol, R_2 , mercaptoaril, arilalcoxi, mercaptoarilalquilo, SC(O) R_2 , OS(O) $2R_2$, NHC(O) R_2 , $=NR_2$ o NHR_2 ,

mediante la funcionalización de una fimbrolida de fórmula (VIII) donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definió más arriba, con reactivos seleccionados del grupo consistente de agentes halogenantes, oxidantes, nucleófilos y electrófilos.



46. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 45 donde los agentes halogenantes, oxidantes, nucleófilos y electrófilos son seleccionados de N-halosuccinimida, tetraacetato de plomo, dióxido de selenio, reactivo de Jones, carboxilatos orgánicos metálicos, alcoholes orgánicos, dimetil sulfoxido, organonitrilos, ácidos orgánicos, isocianatos, haluros de ácidos carboxílicos o sulfónicos y trifluoruro de dietilaminoazufre.

47. Un oligómero o polímero formado por oligomerización o polimerización de un compuesto seleccionado del grupo consistente de compuestos de fórmula IIIa, IIIb - VII, directamente o con uno o más monómeros

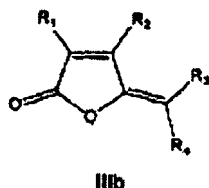


donde R_2 es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R_4 es un halógeno

ES 2 315 287 T3

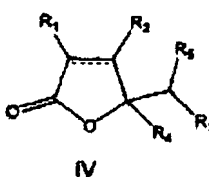
R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;



donde R₂ es un alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R₃ y R₄ son hidrógeno; y

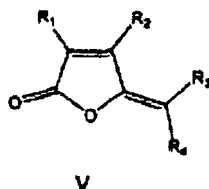
R₁ es un halógeno.



donde R₂ es independientemente H, halógeno, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrofílica;

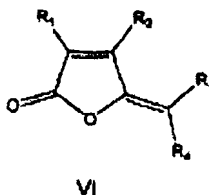
R₄ se selecciona de halógeno, OH y Oalquilo; R₅ son halógeno; R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno; y

“—” es un enlace sencillo o un enlace doble.



donde R₂ es un H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica; R₄ es un halógeno;

R₁ y R₃ son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;

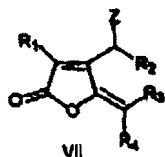


donde R₂ es un H, halógeno, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquénil, arilo o arilalquilo bien no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R₄ es un halógeno;

R₁ es hidrógeno; y

R_3 es un hidrógeno o halógeno;



Donde R_2 es un H, alquilo, alcoxi, oxoalquilo, alqueno, arilo o arilalquilo sea no sustituido o sustituido, de cadena y ramificada, hidrófoba o hidrofílica;

R_4 es un hidrógeno, halógeno;

R_1 y R_3 son independientemente o ambos hidrógeno o halógeno;

Z es independientemente seleccionado del grupo R_2 , halógeno, OC (O) R_2 ,=O, amina azida, tiol, R_2 , mercaptoaril, arilalcoxi, mercaptoarilalquilo, SC (O) R_2 , OS(O) $2R_2$,NHC (O) R_2 , =NR₂ o NHR₂.

48. Un oligómero o polímero de acuerdo con la reivindicación 47, donde el al menos un monómero se selecciona del grupo consistente de éster de acrilato tales como acrilatos de alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, o arilos o metacrilatos, crotonatos, acrilonitrilos sustituidos o no sustituidos, vinil alcoholes o acetatos, estireno y siloxanos.

49. Un artículo que incorpora al menos un compuesto de fórmula II a VII en un(os) recubrimiento(s) de superficie o polímero (s) a través de la funcionalidad recientemente introducida sobre la cadena alquilo o la cadena alquilo misma a través de polimerización o copolimerización directa con monómeros adecuados.

50. Un artículo de acuerdo con la reivindicación 49, donde el monómero adecuado se selecciona del grupo consistente de un éster de acrilato, arilo acrilatos o metacrilatos sustituidos, crotonatos, acrilonitrilos sustituidos o no sustituidos, vinil alcoholes o acetatos, estireno y siloxanos.

Crecimiento de Staphylococcus aureus contra el compuesto 120

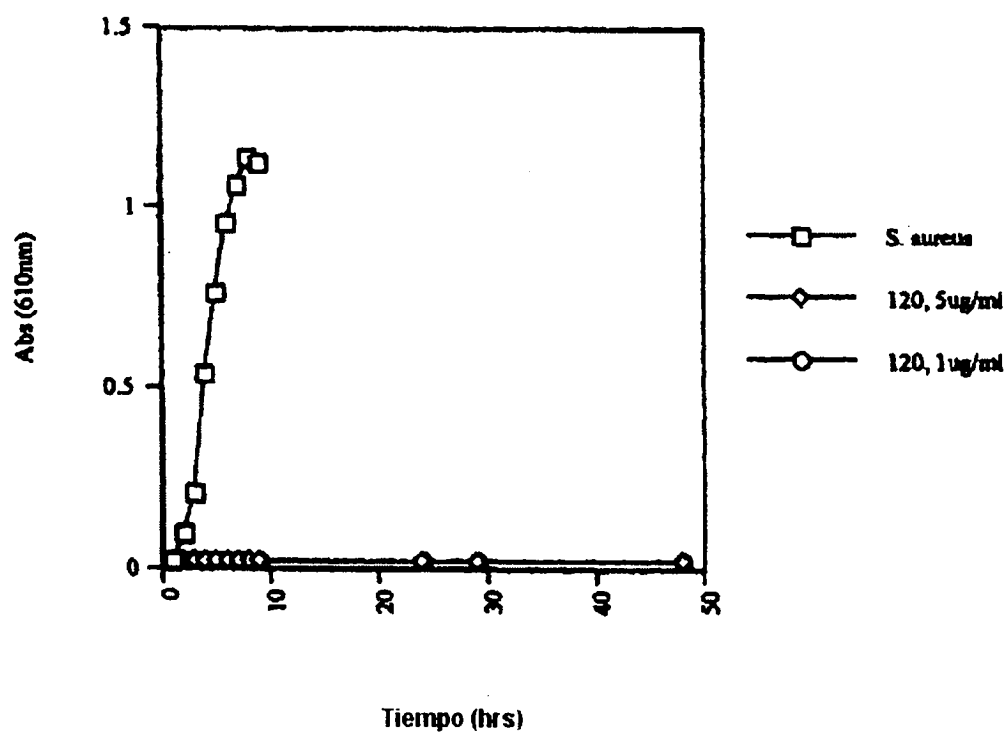


Figura 1

Crecimiento de *Staphylococcus aureus* contra compuesto 63

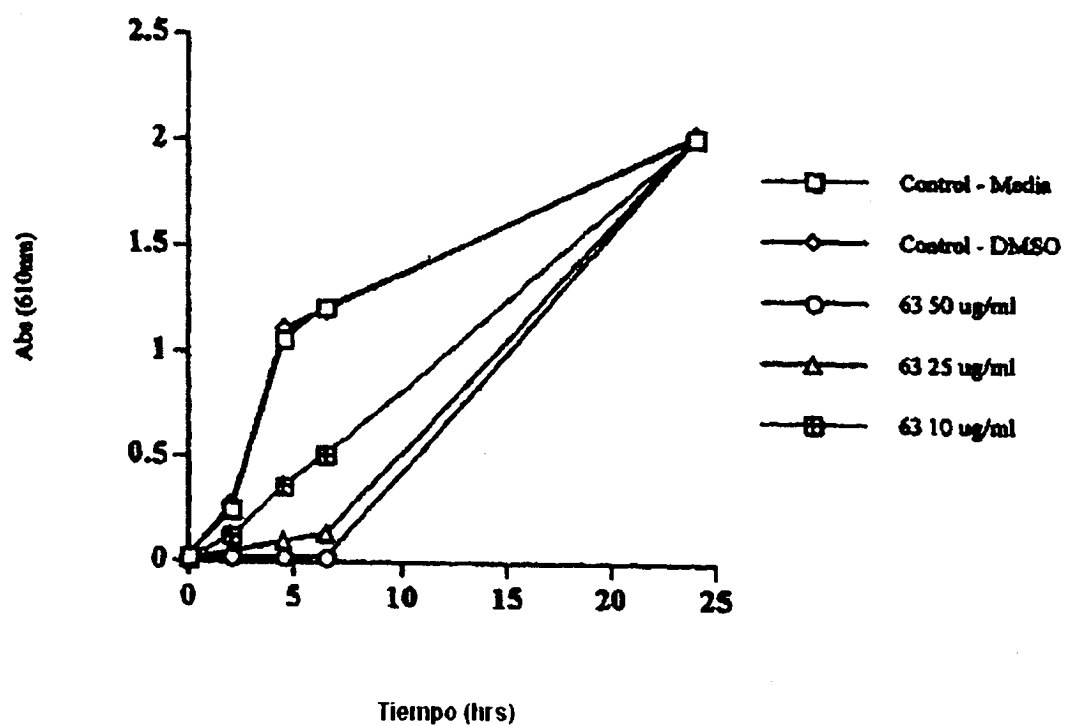
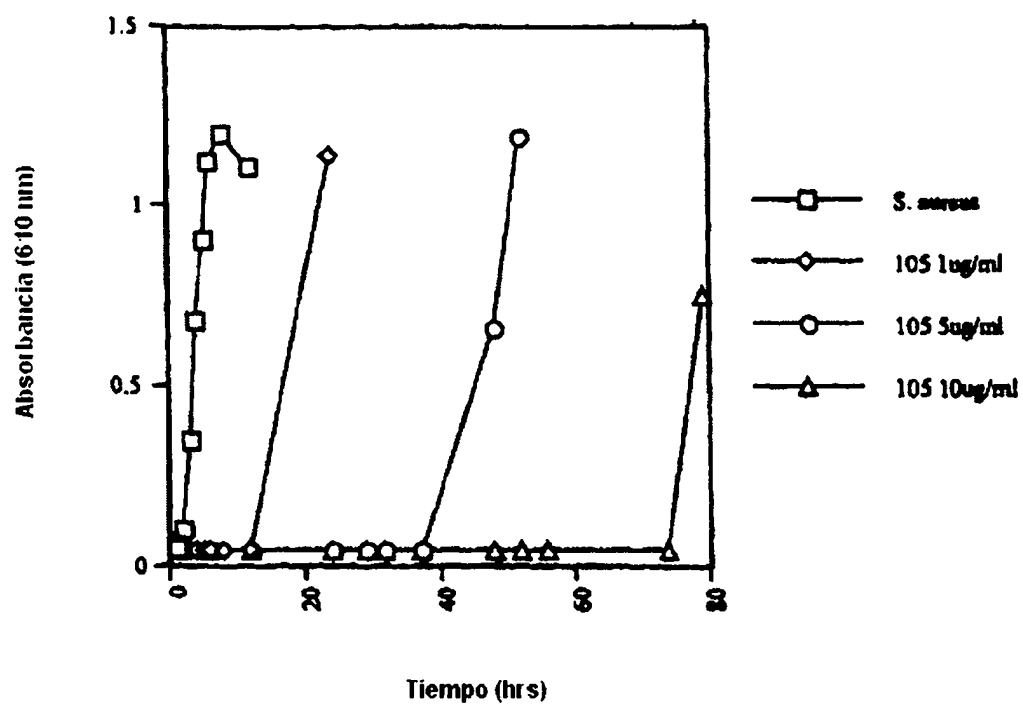


Figura 2



Crecimiento de Staphylococcus aureus contra compuesto 105

Figura 3

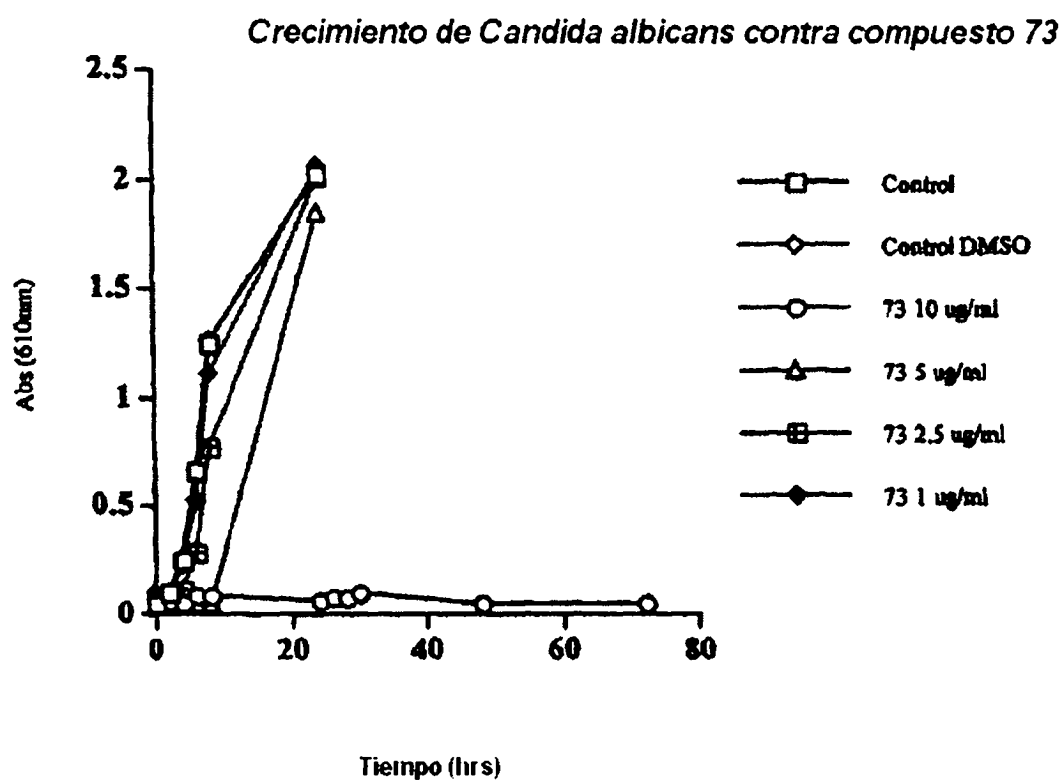


Figura 4

Crecimiento de Candida albicans contra compuesto 113

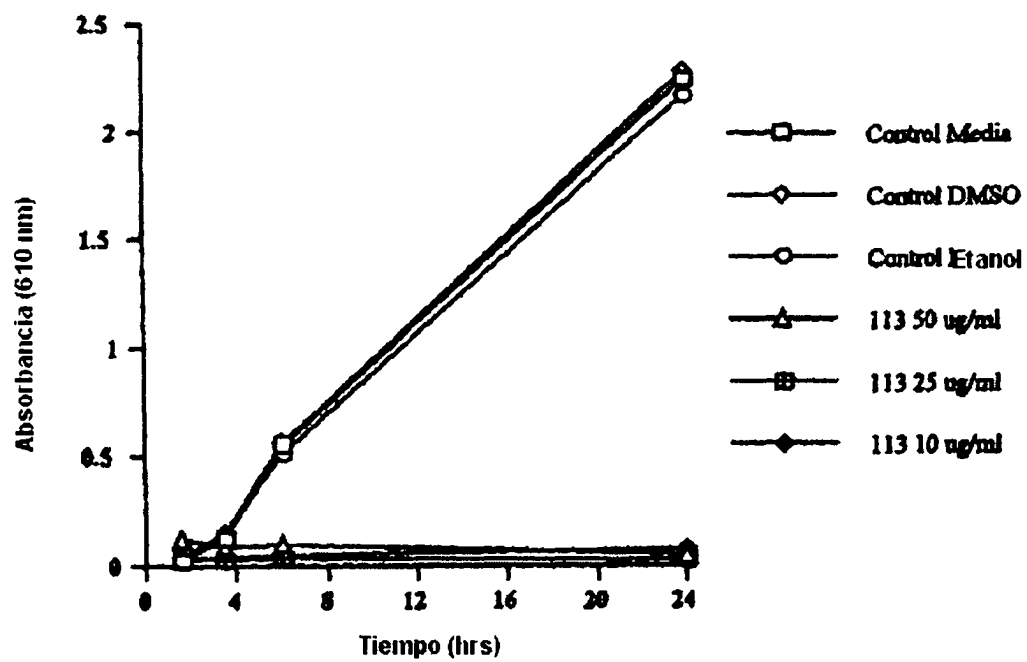


Figura 5