



Universitat Autònoma de Barcelona

Síntesi Enantiodivergent de la (+)- i (-)-isolineatina

LAURA PÉREZ DIEZ

Tesi doctoral

Programa de doctorat de Química

Prof. Ramon Alibés Arqués

Departament de Química

Facultat de Ciències

2013

Memòria presentada per aspirar al Grau de Doctor per Laura Pérez Diez.

Laura Pérez Diez

Vist i plau

Prof. Ramon Alibés Arqués

Departament de Química

Facultat de Ciències

Universitat Autònoma de Barcelona

Bellaterra, 20 de setembre de 2013

Aquest treball ha estat realitzat en la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la direcció del Dr. Ramon Alibés.

Vull agrair al Dr. Font haver-me donat l'oportunitat de formar part del seu grup de recerca i que en tot moment hagi posat a la meva disposició els seus consells i la seva experiència.

Al Dr. Ramón Alibés li vull agrair la seva disponibilitat, el seu suport durant tots els anys de doctorat i sobretot la seva paciència i la seva dedicació en la última etapa per poder finalitzar aquesta tesi. Vull fer extensiu aquest agraïment al Dr. Pere de March, a la Dra Marta Figueredo, al Dr. Félix Busqué i al Dr. Pau Bayon per oferir-me la seva confiança i la seva disponibilitat per ajudar-me en qualsevol dubte o problema que em sorgís.

Durant tots aquest anys de Tesis, que han sigut molts, m'agradaria donar les gràcies a moltíssima gent que ha fet d'aquest treball una experiència enriquidora. Començant per la gent del laboratori amb els que sempre podia contar en els moments més durs i en els moments en que ens petàvem de riure mentre fèiem múltiples columnes. També els cafès i pitis interminables on parlàvem de la vida i vaig trobar uns grans amics. No em puc oblidar dels de Resso, ni dels morenos!!!

Però la meva tesi ha sigut llarga i al llarg de les diferent feines que he tingut, he d'agrair especialment, als amics de Farmi que van fer que mai m'oblidés de la Tesis i que em van animar a continuar sempre amb un somriure.

A la recta final no em puc oblidar la gent que m'ha ajudat i animat en els últims moments. Gràcies Dani, Carol i Bernat!!

Per últim i potser les persones a les que vull donar les gràcies de tot cor són:

Als meus pares i al meu germà per la il·lusió i l'amor que m'han donat en tot moment i que sé que per ells també serà un premi veure aquesta tesi acabada.

A en Pau perquè és la persona que més m'ha ajudat i animat durant tot aquest llarg procés i crec que gran part d'aquest treball és gràcies a ell.

ÍNDEX

ÍNDEX	I
LLISTAT D'ACRÒNIMS.....	IX
<u>I. INTRODUCCIÓ</u>	1
1. Introducció.....	3
2. Objectius.....	10
<u>II. PRECEDENTS</u>	13
1. Síntesi de la isolineatina.....	15
2. Fotocicloaddicions [2+2] d'enones a substrats insaturats.....	20
2.1. Fotocicloaddicions [2+2] d'enones a olefines no simètriques.....	23
2.2. Fotocicloaddicions [2+2] d'enones a acetals de cetena.....	29
2.2.1. Fotocicloaddicions [2+2] de 2(5 <i>H</i>)-furanones a acetals de cetena....	31
<u>III. FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(5<i>H</i>)-FURANONES AL DIETILACETAL DE LA CETENA</u>	37
1. Síntesi de 2(5 <i>H</i>)-furanones.....	39
2. Preparació dels derivats ciclobutànics 103 , 104 , 105 i 106	41
2.1. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5 <i>H</i>)-furanones 10 i 102 a l'1,1-dietoxietilè.....	41
2.2. Elucidació estructural dels fotocicloadductes.....	45
<u>IV. SÍNTESI DE LA (+)- I DE LA (-)-ISOLINEATINA</u>	49
1. Introducció.....	51
2. Ruta sintètica A.....	53
2.1. Obtenció dels triols 121 i 131	53
2.2. Obtenció dels derivats sililats 132 i 133	54
2.3. Reacció de desoxigenació de 132 i 133	57
3. Ruta sintètica B.....	62
3.1. Intent d'obtenció dels bicicles pirànics 123 i 147	62

4. Ruta sintètica C.....	65
4.1. Hidròlisi dels acetals.....	65
4.2. Reducció de les ciclobutanones.....	67
4.2.1. Reducció de 157 i 159	67
4.2.2. Reducció de 158 i 160	69
4.3. Aproximació sintètica a la (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)- i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-isolineatina.....	71
4.3.1. Obtenció del triols ciclobutànics 177 i 180	71
4.3.2. Obtenció dels alcohols pirànics 181 i 183	76
4.3.3. Intent de desoxigenació de 181 i 183	78
4.3.4. Intent d'eliminació de l'alcohol de 181 per deshidratació.....	82
4.3.5. Intent de desoxigenació de 181 mitjançant la formació d'un ditià.....	83
4.3.6. Intent de desoxigenació de 181 mitjançant la formació d'una α -hidroxi lactona.....	86
5. Ruta sintètica D.....	90
5.1. Ruta sintètica D ₁	91
5.1.1. Aproximació sintètica a la (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-isolineatina.....	91
5.1.1.1. Protecció del grup hidroxil primari del triol ciclobutànic 177	91
5.1.1.2. Intent de desoxigenació del grup hidroxil secundari de 219 ..	93
5.2. Ruta sintètica D ₂	96
5.2.1. Síntesi de la (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-isolineatina.....	96
5.2.1.1. Obtenció de la hidroxiolefina 211	96
5.2.1.2. Reacció d'hidroboració-oxidació de l'olefina 211	99
5.2.1.3. Oxidació i ciclació intramolecular del diol 212	101
5.2.1.4. Preparació de la (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-isolineatina.....	103
5.2.2. Síntesi de la (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-isolineatina.....	106
5.2.2.1. Obtenció de la hidroxiolefina 243	106
5.2.2.2. Reacció d'hidroboració-oxidació de l'olefina 243	108
5.2.2.3. Reacció d'oxidació i ciclació intramolecular del diol 244	109
5.2.2.4. Preparació de la (+)-isolineatina.....	109

V. RESUM I CONCLUSIONS	111
1. Resum i Conclusions.....	113
VI. PART EXPERIMENTAL	115
Observacions generals.....	117
1. Síntesi de 2(5 <i>H</i>)-furanones.....	120
1.1. Síntesi de (<i>S</i>)-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 24	120
1.1.1. Síntesi de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-gliceraldehid, 108	120
1.1.2. Síntesi de (<i>S</i>)-(<i>Z</i>)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, (<i>Z</i>)- 109	121
1.1.3. Preparació de (<i>S</i>)-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 24	122
1.2. Síntesi de (<i>S</i>)-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 18	123
1.3. Síntesi de (<i>S</i>)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 10	124
1.3.1. Preparació de diazometà.....	124
1.3.2. Preparació de (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-4-pivaloïloximetil-3 <i>a</i> ,4,6,6 <i>a</i> -tetrahidro-3 <i>H</i> -furo[3,4- <i>c</i>]pirazol-6-ona, 111	125
1.3.3. Preparació de (<i>S</i>)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 10	126
1.4. Síntesi de (-)-(<i>S</i>)-5-acetiloximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 99	127
1.5. Síntesi de (<i>S</i>)-4-metil-5-acetiloximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 102	128
1.5.1. Preparació de (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-4-acetiloximetil-3 <i>a</i> ,4,6,6 <i>a</i> -tetrahidro-3 <i>H</i> -furo[3,4- <i>c</i>]pirazol-6-ona, 110	128
1.5.2. Preparació de (<i>S</i>)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 102	129
2. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5 <i>H</i>)-furanones a dietilacetal de cetena.....	131
2.1. Fotocicloaddició [2+2] de (<i>S</i>)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 10 , a dietilacetal de cetena en acetonitril.....	131
2.2. Fotocicloaddició [2+2] de (<i>S</i>)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 10 , a dietilacetal de cetena en èter.....	133
2.3. Fotocicloaddició [2+2] de ((<i>S</i>)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 102 , a dietilacetal de cetena.....	133
3. Ruta A.....	136

3.1. Obtenció de (1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,4' <i>R</i>)- i (1 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,4' <i>S</i>)-1-[2,2-dietoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-,metilciclobutil]etan-1,2-diol, 121 i 131	136
3.2. Obtenció de (1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,1'' <i>S</i>)- i (1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,1'' <i>S</i>)-2-[2-(2- <i>tert</i> -butil difenilsililoxi-1-hidroxietil)-3,3-dietoxi-2-metilciclobutil]-2-propanol, 132 i 133	138
3.3. Intent de protecció del diol, 132 , amb tiocarbonildiimidazole.....	140
3.4. Obtenció de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-(2- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, 141	141
3.5. Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-2-(2-1- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, 143	142
3.6. Intent de protecció de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-(2- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, 141 , amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl.....	143
3.7. Intent de formació de metilsulfanil metantionat de (1 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -butil difenilsililoxi-1- [(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-2-oxociclobutil]etil, 146	144
3.8. Intent de reacció de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-2-(2- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, 143 , amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl.....	144
4. Ruta B.....	146
4.1. Intent de ciclació intramolecular a partir de (1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,4' <i>R</i>)-1-[2,2-dietoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, 121	146
5. Ruta C.....	148
5.1. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 159 i 160	148
5.2. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabíciclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 157 i 158	151
5.3. Reducció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabíciclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 157 , amb hidrur de bor i sodi.....	153
5.4. Reducció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabíciclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 157 , amb L-Selectride®.....	154
5.5. Reducció de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabíciclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 158 , amb hidrur de bor i sodi.....	155
5.6. Reducció de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabíciclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 158 , amb L-Selectride®.....	156
5.7. Reducció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 159 , amb hidrur de bor i sodi.....	156

5.8. Reducció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio [3.2.0]heptan-2,6-diona, 159 , amb L-Selectride®.....	158
5.9. Reducció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio [3.2.0]heptan-2,6-diona, 159 , amb Enantride®.....	159
5.10. Reducció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio [3.2.0]heptan-2,6-diona, 159 , amb amb LiAl(<i>t</i> BuO) ₃ H.....	160
5.11. Reducció de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio [3.2.0]heptan-2,6-diona, 160 , amb hidrur de bor i sodi.....	160
5.12. Reducció de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio [3.2.0]heptan-2,6-diona, 160 , amb L-Selectride®.....	162
5.13. Reducció de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio [3.2.0]heptan-2,6-diona, 160 , amb Enantride®.....	163
5.14. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-benziloxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio[3.2.0]heptan-2-ona, 172	164
5.15. Obtenció de (1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,4' <i>R</i>)-1-[2-benziloxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1-metilciclobutíl]etan-1,2-diol, 174	165
5.15.1. Utilitzant MeLi com agent alquilant.....	165
5.15.2. Utilitzant MeMgI com agent alquilant.....	166
5.16. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio[3.2.0]heptan-2-ona, 175	167
5.17. Obtenció de (1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,4' <i>R</i>)-1-[2- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1-metilciclobutíl]etan-1,2-diol, 177	169
5.17.1. Utilitzant MeLi com agent alquilant.....	169
5.17.2. Utilitzant MeMgCl com agent alquilant.....	170
5.18. Obtenció de (1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,4' <i>R</i>)-1-[2- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1-metilciclobutíl]etan-1,2-diol, 178	171
5.19. Obtenció de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabíclio[3.2.0]heptan-2-ona, 179	172
5.20. Obtenció de (1 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,4' <i>S</i>)-1-[2- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1-metilciclobutíl]etan-1,2-diol, 180	174
5.21. Obtenció de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabíclio[4.2.0]octan-5-ol, 181	175
5.22. Obtenció de (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabíclio[4.2.0]octan-5-ol, 183	177
5.23. Intent de protecció de l'alcohol 181 amb tiocarbonildiimidazole.....	179

5.24. Intent de protecció de l'alcohol 181 amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoiil.....	179
5.25. Obtenció del metilsulfanil metantionat de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo[4.2.0]octan-5-il, 185	180
5.26. Obtenció del (5 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran, 187	181
5.27. Intent de protecció de l'alcohol 183 amb tiocarbonildiimidazole.....	182
5.28. Obtenció de (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-5- <i>O</i> -[(4-fluorofenoxi)tiocarbonil]-7- (<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo[4.2.0]octan, 188	182
5.29. Obtenció del (5 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran, 189	183
5.30. Intent de formació del derivat mesilat de l'alcohol 181	184
5.31. Intent de reacció de l'alcohol 181 amb anhídrid triflic.....	185
5.32. Intent d'obtenció de (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo[4.2.0]oct-4-è, 194	185
5.32.1. Utilitzant condicions de Mitsunobu.....	185
5.32.2. Utilitzant clorur de tionil.....	186
5.33. Preparació de (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo [4.2.0]octan-5-ona, 197	186
5.34. Preparació de (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-7-(3-sulfanilpropilsulfanil)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo[4.2.0]octan-5-espiro-2,6-ditiociclohexà, 202	188
5.35. Preparació de (1 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-(3-sulfanilpropilsulfanil)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo[4.2.0]octan-5-ona, 203	189
5.36. Obtenció de (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo [4.2.0]octan-4,5-diona, 204	190
5.36.1. A partir de l'alcohol 181	190
5.36.2. A partir de la cetona 197	191
5.37. Obtenció de (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo[4.2.0]octan-4-ona, 205	192
5.38. Intent d'obtenció de (1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabisciclo[4.2.0]octan-4-ona, 206	193
6. Ruta D ₁	195
6.1. Obtenció de 2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-2-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-metilciclobutil]-2-propanol, 217	195

6.2. Obtenció de 2-[(1'R,2'S,3'S)-2-[(1S)-2-(tritoloxi)-1-hidroxietil]-3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-metilciclobutil]-2-propanol, 219	196
6.3. Obtenció del metilsulfanil metantonat de (1S)-2-(tritoloxi)-1-[(1S,2R,4S)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etil, 220	198
6.4. Obtenció de (S)-4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-3,7-dimetil-2-octen-1,7-diol, 224	199
7. Ruta D ₂	201
7.1. Obtenció de 4(S)-[(1S,2S,4R)-2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]-1,3-dioxolan-2-tiona, 225	201
7.2. Obtenció de (1R,2R,4S)-4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, 211	202
7.3. Obtenció de (1R,2R,3S)-2-[3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxietil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, 212	203
7.4. Obtenció de (1R,6R,7S)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è, 240	205
7.5. Obtenció de (1R,4R,6S,7R)-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo [4.2.1.04,7]nonà, (1R,4R,6S,7R)- 20	206
7.6. Obtenció de 4(S)-[(1R,2S,4S)-2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]-1,3-dioxolan-2-tiona, 242	207
7.7. Obtenció de (1S,2S,4S)-4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, 243	209
7.8. Obtenció de (1S,2S,3S)-2-[3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxietil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, 244	210
7.9. Obtenció de (1S,6S,7S)-7-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo [4.2.0]oct-4-è, 245	211
7.10. Obtenció de (1S,6S)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo [4.2.0]oct-4-è-7-ona, 247	213
7.11. Obtenció de (1S,4S,6R,7S)-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo [4.2.1.04,7]nonà, (1S,4S,6R,7S)- 20	214
VII. ÍNDEX DE FÒRMULES	219
VIII. RECULL D'ESPECTRES	227

LLISTAT D'ACRÒNIMS

TBDPSCl: *tert*-butildifenilsilil

DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

TCDI: *N,N'*-tiocarbonilimidazole

NHS: *N*-hidroxisuccinimida

TsCl: Clorur de tosil

p-TsOH: àcid *p*-toluensulfònic

TBSCl: clorur de *tert*-butildimetilsilil

Im.: imidazole

MsCl: clorur de mesil

DIAD: azodicarboxilat de diisopropil

TBAF: fluorur de tetrabutylamoni

DIBAL: hidrur de diisobutilalumini

Pir.: piridina

AIBN: azobisisobutironitril

LDA: diisopropilamidur de liti

DMSO: dimetilsulfòxid

CTAB: bromur de cetiltrimetilamoni

I-INTRODUCCIÓ



1. Introducció

La naturalesa sintetitza una gran varietat de productes que contenen en la seva estructura un anell de ciclobutà. Molts d'aquests productes presenten activitat biològica i tenen importants implicacions en el camp de l'agricultura o farmacèutic. Alguns d'ells es mostren a continuació.

El monoterpè (+)-grandisol, (1*R*, 2*S*)-*cis*-2-isopropenil-1-metilciclobutil-1-etanol, **1**, va ser identificat l'any 1969 com el component majoritari de la feromona d'agregació segregada pels mascles del bequerut del cotoner *Anthonomus grandis* que és una plaga important de la collita del cotó.¹ Aquest compost també s'ha descrit com a part del complex feromonal dels mascles dels escarabats barrinadors de l'escorça *Pityophthorus pityographus*,² *Pityogenes quadridens* i *Pityogenes calcatarus*.³

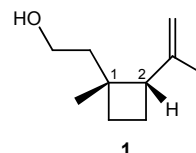


Figura 1. Bequerut del cotoner i estructura de (+)-grandisol.

¹ Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010-1012.

² Francke, W.; Pan, M.-L.; Koning, W. A.; Mori, K.; Puapoomchareon, P.; Heuer, H.; Vitè, J. P. *Naturwissenschaften* **1987**, *74*, 343-345.

³ Francke, W.; Bartels, J.; Krohn, S.; Schulz, S.; Baader, E.; Tengo, J.; Schneider, D. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 539-542.

El seu isòmer *trans*, el (+)-fraganol **2**, (Figura 2) s'ha aïllat d'extractes de la planta *Artemisia fragans*.⁴ El grandisol i el seu producte d'oxidació, el grandisol **3**, també s'han descrit com a components de la feromona d'agregació dels bequeruts dels pins i avets del gènere *Pissodes* (*P. strobi* i *P. nemorensis*).⁵

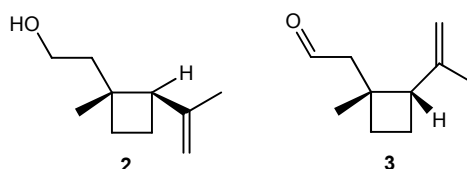


Figura 2. Estructures de monoterpens ciclobutànics relacionats amb el (+)-grandisol.

Un altre monoterpè estructuralment relacionat és la (+)-lineatina, (1*R*,4*S*,5*R*,7*R*)-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[3.3.1.0^{4,7}]nonà, **4**, que és el component essencial de la feromona d'agregació segregada per les femelles de l'escarabat de l'ambrosia *Trypodendron lineatum*, un coleòpter que perfora l'albeca de moltes coníferes i es manifesta en forma de plaga forestal als boscos d'Europa i Nord-Amèrica (Figura 3).⁶



Figura 3. Escarabat de l'ambrosia i estructura de la (+)-lineatina.

El compost **5**, l'acetat de (1*R*,2*S*)-*cis*-2-isopropenil-1-(4-metilpent-4-en-1-il)ciclobutil-1-etanol, és un sesquiterpè que s'ha caracteritzat recentment com a component de la feromona sexual segregada per les femelles del poll blanc *Aspidiotus nerii*, una important plaga que afecta als llimoners (Figura 4).⁷ Un altre sesquiterpè, que presenta un sistema ciclohexènic/ciclobutànic és el dunnià, **6**, que fou aïllat l'any 1998

⁴ Bohlman, F.; Zdero, C.; Faas, U. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2904-2909.

⁵ Booth, D. C.; Phillips, T. W.; Claesson, A.; Silverstein, R. M.; Lanier, G. N.; Wesr, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 1-12.

⁶ MacConnell, J. G.; Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549-561.

⁷ Einhorn, J.; Guerrero, A.; Ducrot, P.-H.; Boyer, F.-D.; Gielselmann, M.; Roelofs, W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9867-9872.

de la planta *Illicium dunnianum*, que es troba al sud de Xina i s'utilitza en medicina tradicional a Hong Kong.⁸

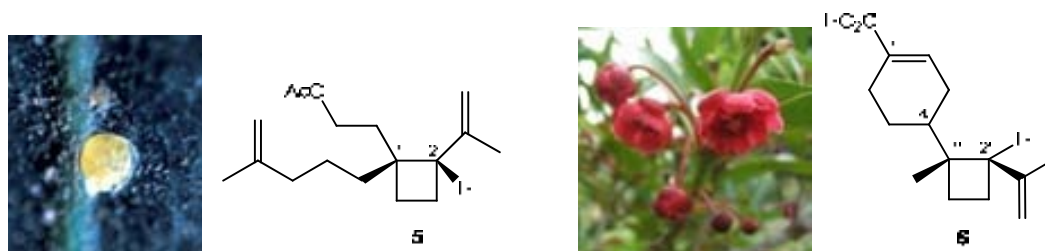


Figura 4. Poll blanc i estructura de **5**, *Illicium dunnianum* i estructura del dunnia, **6**.

També s'han descrit alcaloides ciclobutànics com l'esceptrina, **7**, que va ser aïllada de l'esponja de mar *Agelas sceptrum* l'any 1981.⁹ Aquest compost presenta una potent activitat antivírica, antimuscarínica, antibacteriana i antihistamínica.¹⁰

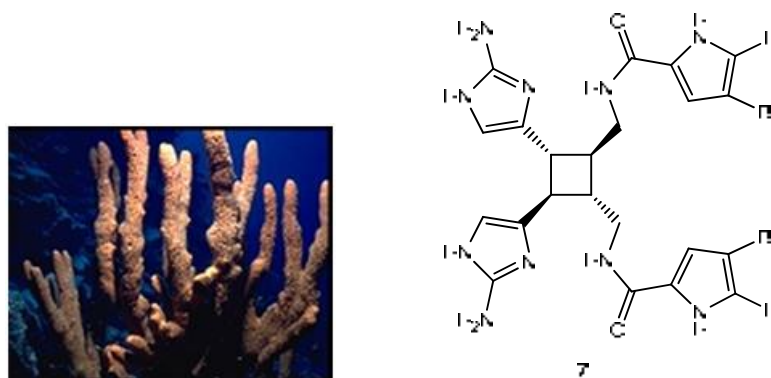


Figura 5. Esponja de mar *Agelas Sceptrum* i estructura de l'esceptrina, **7**.

Finalment, en els darrers anys, l'anell de ciclobutà també s'ha utilitzat en la síntesi d'anàlegs carbocíclics de nucleòsids. Així, s'han preparat el Ciclobut-A, **8**, i el Ciclobut-G, **9** (Figura 6) que presenten un ampli ventall d'esperançadores propietats farmacològiques.¹¹

⁸ Sy, L.-K.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 301-302.

⁹ Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.

¹⁰ a) Keifer, P. A.; Schwartz, R. E.; Koker, M. E. S.; Hughes, R. G.; Rittschof, D.; Rinehart, K. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965-2975. b) Rosa, R.; Silva, W.; de Motta, E.; Rodríguez, A. D.; Morales, J. J.; Ortiz, M. *Experientia* **1992**, *48*, 885-887. c) Cafieri, F.; Carnuccio, R.; Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O.; Vallefucio, T. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2283-2288.

¹¹ a) Norbeck, D. W.; Kern, E.; Hayashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hady, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281-1285. b) Field, A. K.; Tuomari, A. V.; McGeever-Rubin, B.; Terry, B. J.; Mazina, K. E.; Haffey, M. L.; Hagen, M. E.; Clark, J. M.; Braitman, A.; Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Zahler, R. *Antiviral Res.* **1990**, *13*, 41-52.

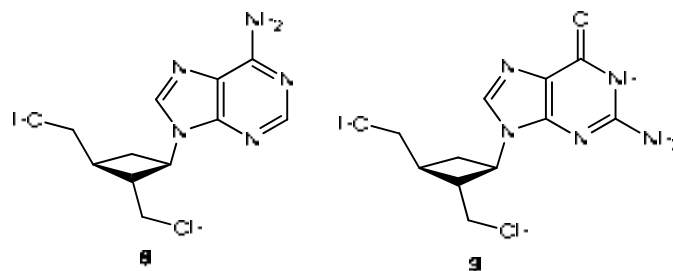


Figura 6. Estructures dels nucleòsids carbocíclics ciclobutànics Ciclobut-A, **8**, i Ciclobut-G, **9**.

El mètode sintètic més utilitzat per a preparar derivats ciclobutànics és la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cícliques a una gran varietat de substàncies insaturades.¹² El nostre grup de recerca ve desenvolupant des de fa uns anys una línia d'investigació dirigida a la síntesi estereoselectiva de compostos ciclobutànics utilitzant com a pas clau la reacció de fotocicloaddició [2+2] de derivats de 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanones enantiomèricament pures a diferents substrats insaturats.¹³

En aquestes reaccions de fotocicloaddició s'utilitza la nomenclatura *anti* i *syn* per a designar la proquiralitat de les dues cares diastereotòpiques de les 2(5*H*)-furanones substituïdes a la posició C-5 (Figura 7).

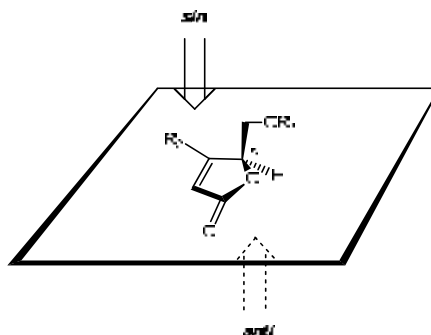


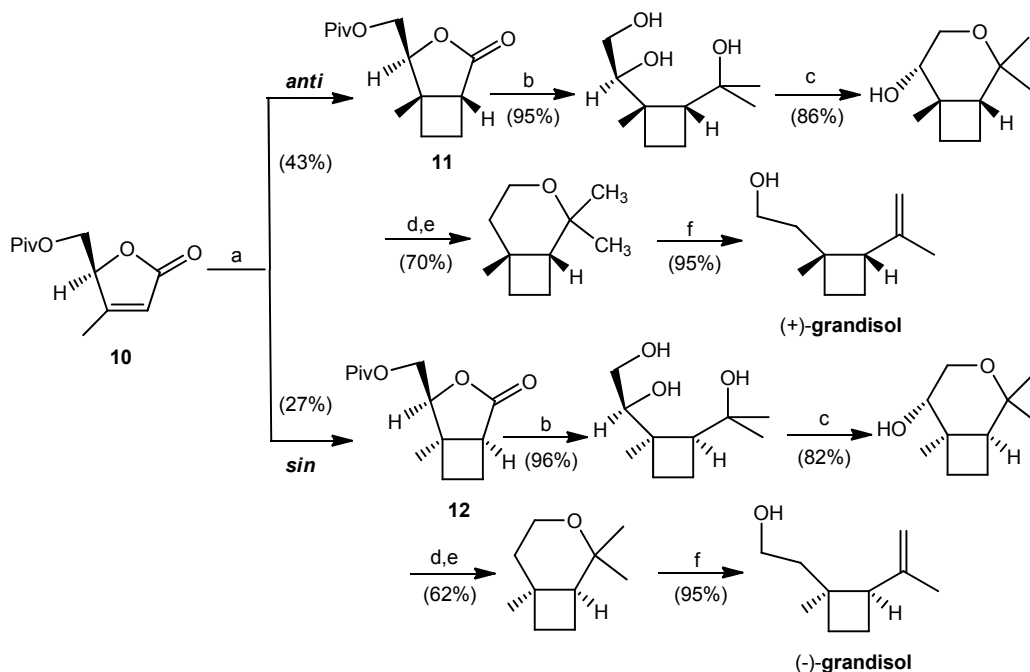
Figura 7. Nomenclatura emprada per a designar l'atac d'un alquè a una 2(5*H*)-furanona quiral substituïda a la posició C-5.

¹² a) Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; The Royal Society of Chemistry; London; **1986**, capítol 9, p 163. b) Baldwin, S. W. *Organic Photochemistry*; Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker: New York, **1981**; capítol 2, p 123. c) Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145-162. d) Crimmins, M. T. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 5, 123-150. e) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683-703.

¹³ a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1267-1278. b) Gregori, A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6961-6962. c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 163-165. d) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6695-6697. e) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Fu, X.; Racamonde, M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1283-1289. f) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2437-2447. g) Alibés, R.; Font, J. *Afinidad* **2007**, 64, 189-197.

El cicloadducte *sin* es formarà quan l'alquè s'apropi per la cara de la lactona més impedida, que presenta el substituent de la posició C-5 (cara β). El diastereòmer *anti* serà l'oposat (cara α).

Aquesta metodologia ha estat emprada amb èxit pel nostre grup de recerca en la síntesi de feromones ciclobutàniques i anàlegs ciclobutànics de nucleòsids. Així, l'any 1996 es va publicar una aproximació sintètica a ambdós enantiòmers del grandisol utilitzant la (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, com a únic precursor quiral (Esquema 1).¹⁴ El pas clau d'aquesta seqüència sintètica és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona **10** a etilè que dona amb un 70% de rendiment una barreja dels corresponents cicloadductes **11** i **12**, fàcilment separables per cromatografia en columna, en una proporció d'1.6:1. A partir del cicloadducte majoritari anti **11**, i després de diverses transformacions que transcorren eficientment, s'obté el (+)-grandisol mentre que el cicloadducte minoritari **12** es converteix en (-)-grandisol. La seqüència sintètica consta de 6 passos amb un rendiment global del 24% per l'enantiòmer dextrògir i del 13% per l'enantiòmer levògir.

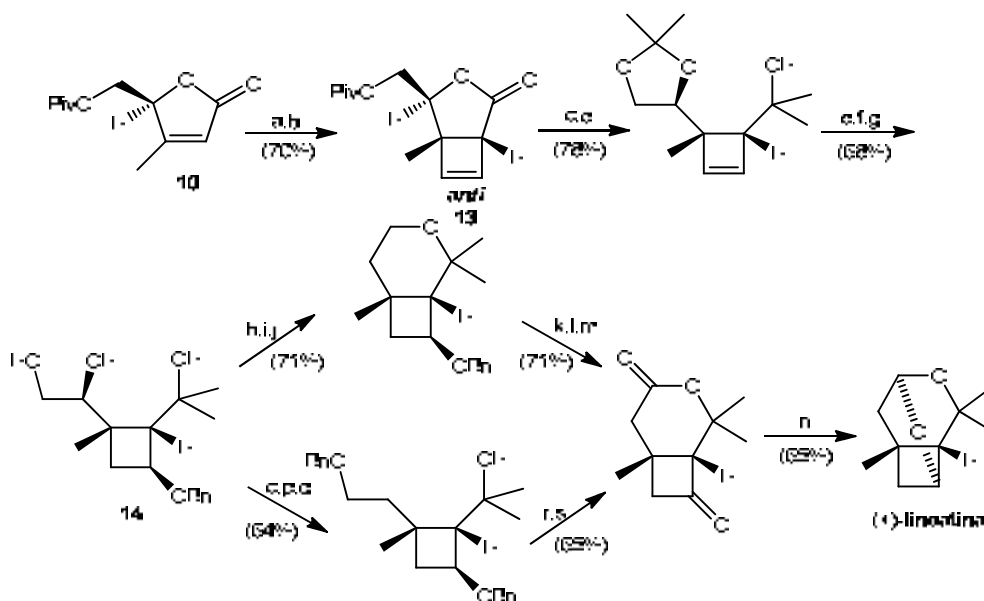


Reactius: a) $h\nu$, etilè, acetona; b) MeLi, THF; c) TsCl, DMAP, pir., Δ ; d) TCDI, THF; e) Bu_3SnH , AIBN, toluè; f) LDA, hexà;

Esquema 1. Síntesi de (+)- i (-)-grandisol, Font i col. (1996).

¹⁴ Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1279-1292.

Més recentment s'ha publicat la síntesi de la (+)-lineatina utilitzant el mateix precursor quiral (Esquema 2).¹⁵ El pas clau d'aquesta seqüència sintètica és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la mateixa 2(5*H*)-furanona **10** a dicloroetilè, seguida de la reacció de deshalogenació amb Zn per produir amb un 70% de rendiment per les dues etapes, els derivats ciclobutènics *anti* i *sin*. Aquests diastereòmers es separen per cromatografia en columna obtenint-se amb un excés diastereomèric¹⁶ del 76% l'isòmer *anti* **13**. Aquest cicloadducte és el que es transforma a la (+)-lineatina mitjançant dues seqüències sintètiques alternatives amb un rendiment global del 14%.



Reactius: a) hv, (*Z*)-1,2-dicloroetilè, CH₃CN; b) Zn, EtOH (80%), MW; c) MeLi, THF; d) *p*-TsOH, CH₃COCH₃; e) 1) Hg(OAc)₂, THF-H₂O, 2) NaBH₄, NaOH; f) NaH, BnBr, THF; g) TFA, MeOH-H₂O; h) TsCl, pir., DMAP; i) TCDI, THF; j) Bu₃SnH, AIBN, toluè; k) H₂, Pd/C, AcOEt/AcOH; l) Dess-Martin periodinà, CH₂Cl₂; m) RuCl₃, NaIO₄, CCl₄-H₂O; n) 1) DIBAL-H, èter, 2) H⁺; o) 1) Bu₂SnO, MeOH, 2) *n*-Bu₄NBr, BnBr, toluè; p) 1) CS₂, NaH, THF, 2) MeI; q) Bu₃SnH, Et₃B, benzè; r) H₂, Pd/C, HOAc; s) PCC, CH₂Cl₂.

Esquema 2. Síntesi total de la (+)-lineatina, Alibés i col. (2004, 2008).

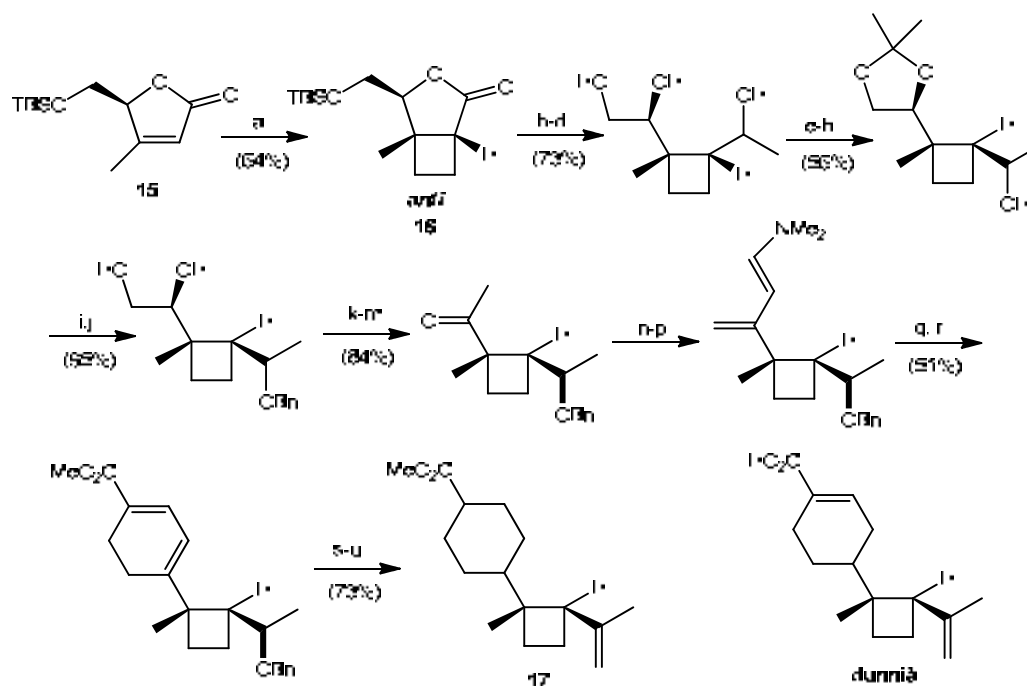
Un altre terpè ciclobutànic en el que el nostre grup està treballant és el dunnià, **6**. Fins el moment, s'ha aconseguit sintetitzar l'intermedi **17**, que ja presenta tot l'esquelet carbonat de la molècula objectiu (Esquema 3).¹⁷ En aquest cas, la reacció fotoquímica amb etilè es porta a terme amb la 2(5*H*)-furanona **15** que presenta l'alcohol primari

¹⁵ a) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Parella, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1449-1452. b) Racamonde, M.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5944-5952.

¹⁶ L'excés diastereomèric es refereix a la relació: e.d.(%)= [(a-s)/(a+s)]x100 on *a* és la fracció molar del diastereòmer *anti* i *s* és la del diastereòmer *sin*.

¹⁷ Parés, S.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1404-1417.

protegit en forma d'èter silílic, obtenint-se amb un 89% una barreja dels dos cicloadductes *anti* i *sin* en una relació de 2.3:1. A partir de l'adducte majoritari **16** s'arriba a l'intermedi **17** en una seqüència lineal de 19 etapes i un 12% de rendiment global.

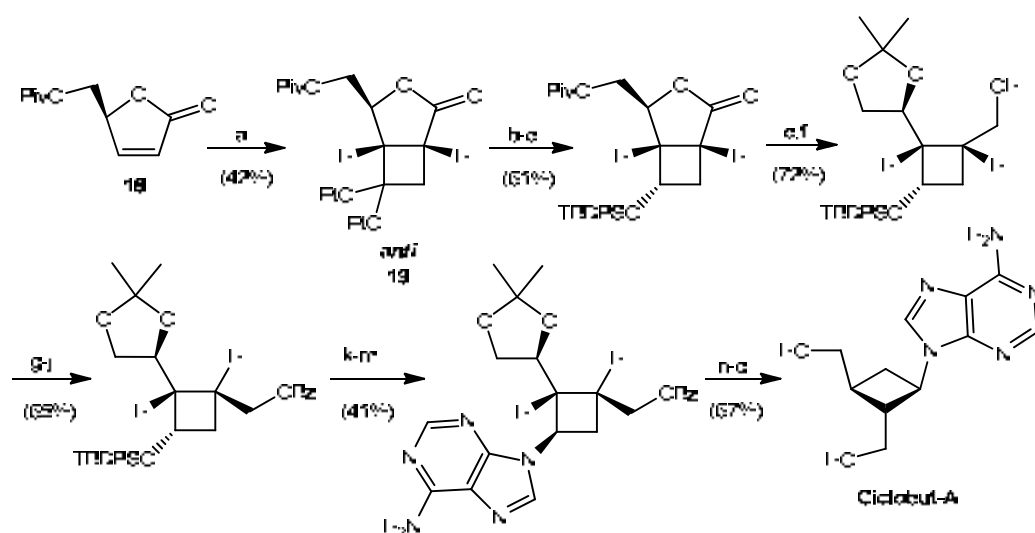


Reactius: a) etilè, hv, acetona; b) DIBAL-H, toluè; c) MeLi, THF; d) FTBA, THF; e) acetona, HCl, CuSO₄, Na₂SO₄; g) DMP, CH₂Cl₂; h) Na₂CO₃, MeOH; i) NaBH₄, MeOH; j) BnBr, NaH, NaI, THF; k) *p*-TsOH, MeOH; l) Pb(OAc)₄, pir., THF; m) MeLi, THF; n) DMP, CH₂Cl₂; o) clorur d'etil magnesi, THF; p) [VO(OSiPh₃)₃], toluè MW 120 °C; q) Me₂NH 40%, toluè; r) 1) acrilat de metil, MW 150 °C; 2) SiO₂; s) H₂, Pd/C, èter; t) DMP, CH₂Cl₂; u) Ph₃PCH₃I, BuLi, THF.

Esquema 3. Estudis sintètics cap al dunnia, Alibés i col. (2012).

Finalment, la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, **18**, al dietilacetal de cetena s'ha utilitzat com a pas clau en la síntesi del Ciclobut-A, anàleg ciclobutànic de l'Oxetanocina A (Esquema 4).¹⁸ La reacció fotoquímica dóna majoritàriament el cicloadducte *anti* **19** que en posteriors transformacions condueixen al Ciclobut-A, amb un rendiment global del 8% des de **18**.

¹⁸ Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827-2830.



Reactius: a) $h\nu$, 1,1-dietoxietilè, Et_2O b) *p*-TsOH, acetona; c) L-Selectride, THF; d) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 ; e) LiAlH_4 , THF; f) HCl cat., Na_2SO_4 anh., CuSO_4 anh., acetona; g) DMP, CH_2Cl_2 ; h) Na_2CO_3 , MeOH; i) NaBH_4 , MeOH; j) BzCl , pir., DMAP, CH_2Cl_2 ; k) TBAF, THF; l) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; m) adenina, K_2CO_3 , 18-C-6; n) Na_2CO_3 , MeOH; o) TFA: H_2O (8:1); p) NaIO_4 , THF/ H_2O ; q) NaBH_4 , MeOH.

Esquema 4. Síntesi de ciclobut-A, Alibés i col. (2007).

2. Objectius

Aprofitant l'àmplia experiència del nostre grup de recerca en la síntesi de productes ciclobutànics utilitzant una reacció de fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5*H*)-furanona quiral a un substrat insaturat, el present treball té com a objectiu principal la preparació enantioselectiva dels dos enantiòmers de la isoleineatina, **20**, isòmer constitucional de la lineatina. La isoleineatina, la lineatina i el grandisol presenten característiques estructurals comunes, com són l'esquelet carbonat i la configuració relativa dels substituents de l'anell del ciclobutà (Figura 8). Aquestes similituds estructurals ens van suggerir la possibilitat de dissenyar una aproximació sintètica a la isoleineatina anàloga a l'emprada anteriorment en el nostre grup de recerca per preparar el (+)- i el (-)-grandisol i la (+)-lineatina.

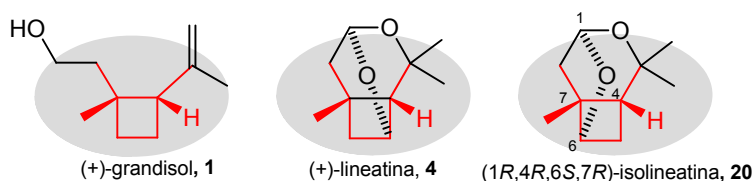
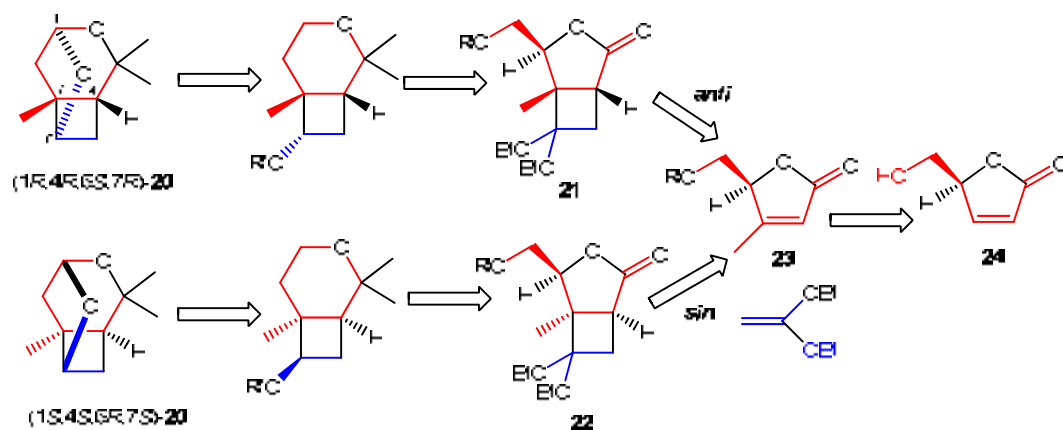


Figura 8. Característiques estructurals i estereoquímiques del grandisol, la lineatina i la isoleineatina.

L'anàlisi retrosintètica d'ambdós enantiòmers de la isolineatina, **20**, ens ha permès de reconèixer gran part del seu esquelet carbonat en una 2(5*H*)-furanona homoquiral com **24** seguint la desconnexió mostrada a l'Esquema 5. L'anell ciclobutànic es generaria en una primera etapa mitjançant una cicloaddició fotoquímica de la 2(5*H*)-furanona **23** a dietilacetal de cetena que també permetria introduir la funcionalització de l'anell requerida per a la síntesi de **20**. Ja que es vol sintetitzar tots dos enantiòmers de la isolineatina, el nostre primer objectiu és obtenir els dos cicloadductes **21** i **22** en una proporció similar. El centre quiral de la 2(5*H*)-furanona assegura la creació dels nous centres quirals per inducció d'asimètrica interna. Aquest centre estereogènic serà sacrificat en posteriors etapes de la síntesis.



Esquema 5. Anàlisi retrosintètica d'ambdós enantiòmers de la isolineatina.

II-PRECEDENTS



1. Síntesi de la isolineatina

En aquest apartat es presenta en forma resumida i cronològica els diferents treballs publicats en la literatura en referència a la isolineatina.

La isolineatina és un compost que s'ha obtingut freqüentment com a subproducte de la síntesi de la lineatina i sempre en forma racèmica. La (+)-lineatina va ésser aïllada per primer cop l'any 1977 per Silverstein i col.⁶ que van necessitar 25000 femelles no aparellades i 450 grams dels seus excrements juntament amb material detrític per a poder dur a terme la separació i identificació de la feromona. Aquests autors van proposar temptativament dos acetals tricíclics isomèrics com a possibles estructures d'aquesta substància, sense assignar la seva configuració absoluta (Figura 9).

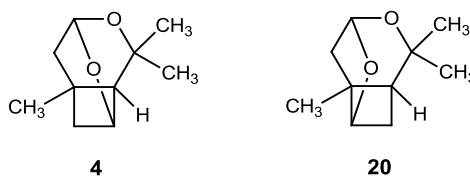


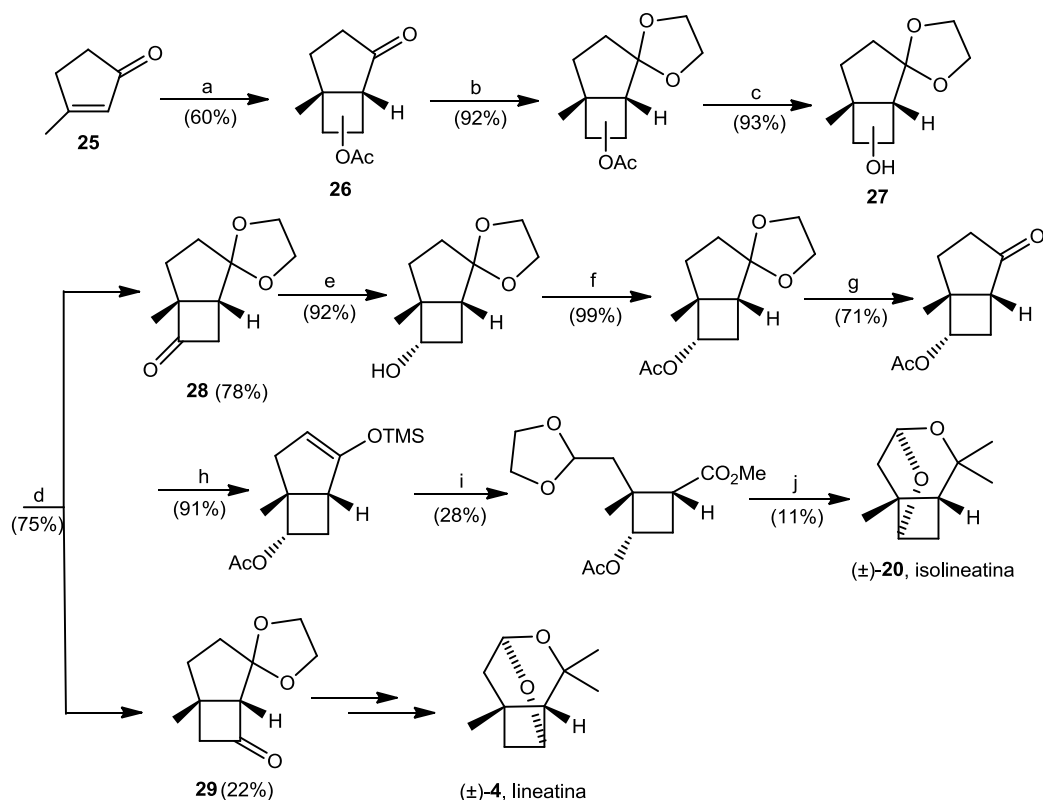
Figura 9. Estructures proposades com a possibles esquelets de la lineatina.

Aquests mateixos autors l'any 1979 preparen la lineatina mitjançant tres seqüències sintètiques independents que, malgrat presenten un rendiment global molt baix i proporcionen els productes impurs, van permetre establir per comparació amb les dades espectroscòpiques, cromatogràfiques i biològiques del producte natural, que la lineatina es correspon amb l'estructura **4**.¹⁹

¹⁹ Borden, J. H.; Handley, J. R.; Johnston, B. D.; MacConnell, J. G.; Silverstein, R. M.; Slessor, K. N.; Swigar, A. A.; Wong D. T. W. *J. Chem. Ecol.* **1979**, *5*, 681-689.

El mateix any 1979, Mori i col. presenten la síntesi dels racemats de **4** i de **20** (Esquema 6).²⁰ El pas clau de la seqüència és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 3-metil-2-ciclopentenona, **25**, a acetat de vinil que dóna amb un 60% de rendiment una barreja dels quatre possibles isòmers **26** que no es poden separar per mètodes cromatogràfics. La separació dels cicloadductes s'aconsegueix via l'oxidació de l'alcohol **27**. L'adducte majoritari **28** condueix a l'obtenció de la isoleinatina racèmica. La seqüència consta de 10 passos i un rendiment global del 0.5%. El cicloadducte **29** és transformat a la lineatina racèmica amb un rendiment global inferior al 0.2 %.

En aquest treball es corrobora que l'estructura de la lineatina és el compost 3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[3.3.1.0^{4,7}]nonà, **4**.



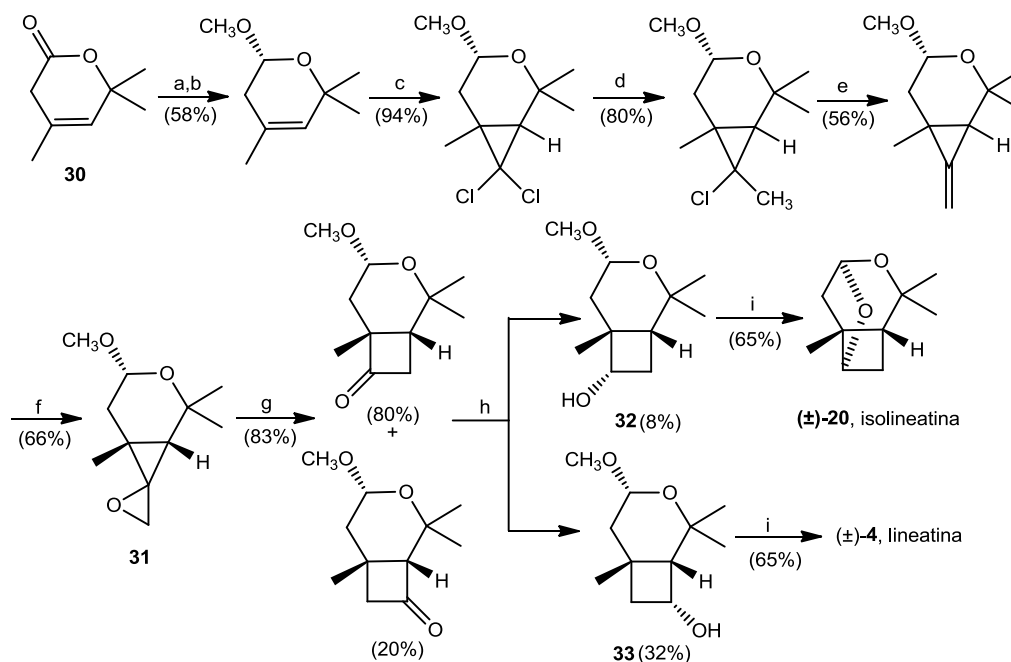
Reactius: a) hv, acetat de vinil, benzè; b) HOCH₂CH₂OH, *p*-TsOH; c) KCN, EtOH, reflux; d) CrO₃-C₆H₅N-HCl, NaOAc, CH₂Cl₂; e) L-Selectride, THF; f) Ac₂O, pir.; g) 50% AcOH, reflux; h) LDA, TMsCl, THF; i) 1) O₃, CH₂Cl₂; Ph₃P, AcOH, 2) CH₂N₂, 3) (OCH₂CH₂O)CHOCH₃, *p*-TsOH; j) 1) MeMgI, éter, 2) H⁺.

Esquema 6. Síntesi de (±)-isolineatina i (±)-lineatina, Mori i col. (1979).

L'any 1980, Slessor i col. obtenen la (±)-isolineatina, també com a subproducte de la

²⁰ a) Mori, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1329-1332. b) Mori, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2197-2208.

síntesi de la lineatina, utilitzant com a precursor la lactona **30**.²¹ La seqüència sintètica consta de 8 passos i presenta un rendiment global del 0.9% (Esquema 7). L'anell ciclobutànic funcionalitzat es genera mitjançant una transposició del derivat oxaespirànic **31** per tractament amb bromur de liti. La separació dels isòmers constitucionals que condueixen a la isolineatina i a la lineatina es realitza a partir dels alcohols **32** i **33**, respectivament.



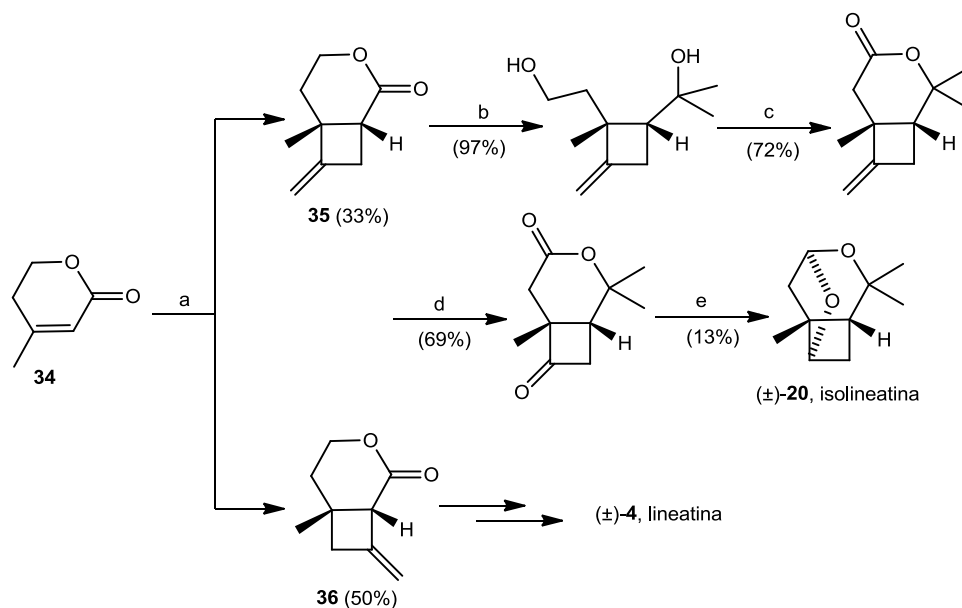
Reactius: a) LiAlH_4 , THF; b) $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, NH_4NO_3 ; c) CTAB, NaOH, CHCl_3 ; d) BuLi, CH_3I , THF; e) KO^tBu , DMSO; f) $p\text{-NO}_2\text{PBA}$, CH_2Cl_2 ; g) LiBr, CH_3CN ; h) NaBH_4 , EtOH; i) $p\text{-TsOH}$, pentà-MeOH.

Esquema 7. Síntesi de la (+/-)-isolineatina i (+/-)-lineatina, Slessor i col. (1980).

L'any 1982 Weiler i col. publiquen una nova síntesi de la lineatina i la isolineatina racèmiques.²² En aquest cas l'anell de ciclobutà es genera via una reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhidromevalonolactona, **34**, a al·lè (Esquema 8). La reacció fotoquímica produeix amb un 83% de rendiment els cicloadductes **35** i **36** en una relació de (1:1.5). El regioisòmer minoritari **35** es transforma en 4 passos més a la (+/-)-isolineatina. El rendiment global del procés és del 2%. Seguin la mateixa seqüència, a partir del cicloadducte majoritari **36** s'assoleix la síntesi de la lineatina racèmica.

²¹ Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C.; Johnston, B. D.; Pierce, H. D.; Grewal, S. K.; Wickremesinghe, L. K. *G. J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2290-2297.

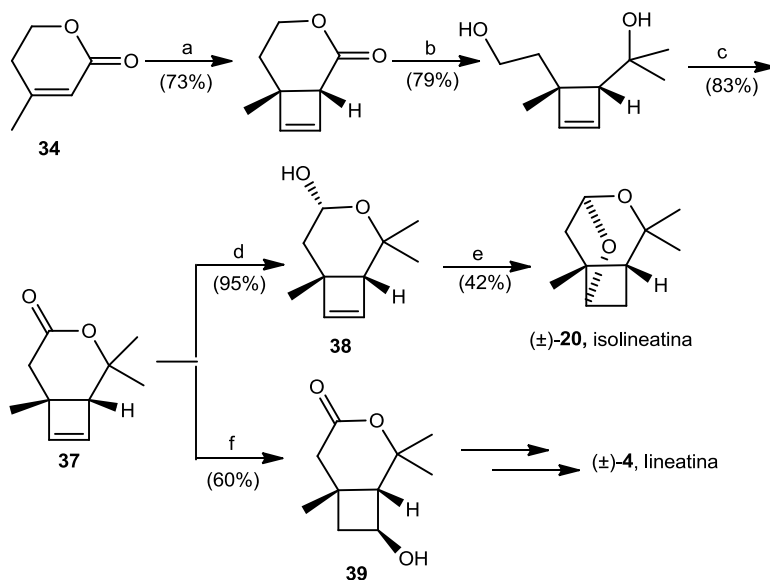
²² McKay, W. R.; Ounsworth, J.; Sum, P.-E.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 872-880.



Reactius: a) $h\nu$, al·lè, acetona; b) MeLi, èter; c) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{pir.}$, CH_2Cl_2 ; d) O_3 , CH_2Cl_2 ; Me_2S ; e) 1) DIBAL-H, hexà, 2) H^+ .

Esquema 8. Síntesi de (\pm) -isolineatina i (\pm) -lineatina, Weiler i col. (1982).

Aquest mateix any, el grup d'en White presenta una estratègia on s'utilitza com a primera etapa de síntesi la reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'enona **34** a acetilè (Esquema 9).²³



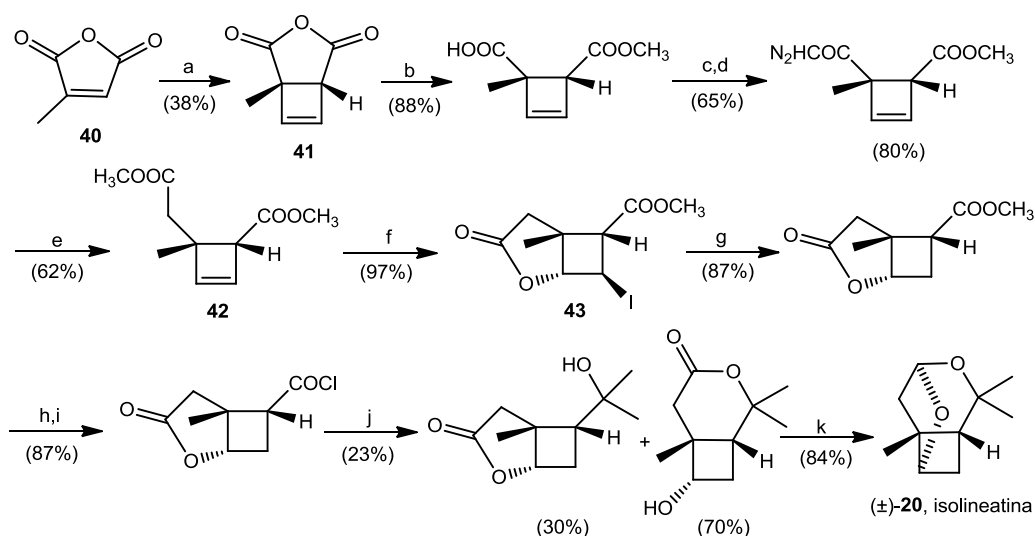
Reactius: a) $h\nu$, acetilè, CH_3CN ; b) MeLi, THF; c) PCC, CH_2Cl_2 ; d) DIBAL-H, CH_2Cl_2 ; e) 1) $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCMe}_3)_2$, THF, 2) NaBH_4 ; f) BH_3 -THF.

Esquema 9. Síntesi de (\pm) -isolineatina i (\pm) -lineatina, White i col. (1982).

²³ White, J. D.; Avery, M. A.; Carter, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5486-5489.

La reducció del grup carbonil de l'adducte ciclobutènic **37** dona el lactol **38** que mitjançant una reacció d'oximercuració intramolecular condueix a la (\pm)-isolineatina. La seqüència consta de 5 passos amb un rendiment global del 19%. A partir de **37** via la hidroxilactona **39** també assoleixen la síntesi de la (\pm)-lineatina.

L'any 1988 es publica per primer cop la síntesi de la (\pm)-isolineatina com a objectiu principal.²⁴ Askani i Keller sintetitzen la (\pm)-isolineatina a partir de la reacció de fotocicloaddició [2+2] del derivat metilat de l'anhidrid maleic **40** a acetilè que dona el cicloadducte **41** amb un 38% de rendiment (Esquema 10).²⁵ Aquest es transforma en l'intermedi ciclobutènic **42** via un procés d'homologació. La reacció de iodolactonització en **42** dona lloc a la formació del bicicle **43** que condueix, en cinc etapes més, a la isoleinatina racèmica. La seqüència sintètica consta d'11 passos i el rendiment global es de l'1%.



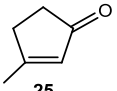
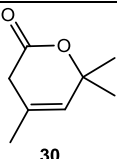
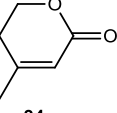
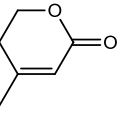
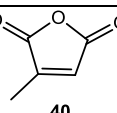
Reactius: a) $h\nu$, acetilè, acetona; b) MeONa, MeOH; c) clorur d'oxal·lil, èter; d) CH_2N_2 , èter; e) $h\nu$, MeOH; f) I_2 , CH_2Cl_2 ; g) Bu_3SnH , AIBN, toluè; h) KOH, H_2O ; i) clorur d'oxal·lil, èter; j) MeMgI, èter; k) DIBAL-H, toluè.

Esquema 10. Síntesi de (\pm)-isolineatina, Askani i Keller (1988).

Així doncs, fins al moment s'han publicat cinc síntesis de la isoleinatina racèmica, de les quals, quatre l'obtenen com a subproducte de la síntesi de la lineatina. En la següent Taula es recullen les dades més significatives d'aquests treballs.

²⁴ Askani, R.; Keller, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 61-68.

²⁵ Scharf, H.-D.; Mattay, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 791-799.

ANY ^{REFERÈNCIA}	PRODUCTE DE PARTIDA	Nº de PASSOS	RENDIMENT (%)
1979 ²⁰	 25	10	0.5
1980 ²¹	 30	8	0.9
1982 ²²	 34	5	2
1982 ²³	 34	5	19
1988 ²⁴	 40	11	<1

Taula 1. Síntesi publicades de la isoleinatina, **20**.

Com es pot observar, totes les síntesis publicades de la isoleinatina condueixen a l'obtenció del racèmic i, tot i que en algun cas, s'ha obtingut amb un bon rendiment (19%) i nombre de passos acceptable (5), la majoria de síntesis presenten rendiment globals inferiors al 2%. Considerant aquests precedents, en aquest treball ens vàrem proposar com a objectiu portar a terme la primera síntesi estereoselectiva dels dos enantiòmers de la isoleinatina.

2. Fotocicloaddicions [2+2] d'enones a substrats insaturats

L'anàlisi retrosintètica proposada per sintetitzar la (+)- i la (-)-isoleinatina (Esquema 5) inclou com a pas de formació de l'anell ciclobutànic funcionalitzat una reacció de fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5*H*)-furanona quiral al dietilacetal de cetena.

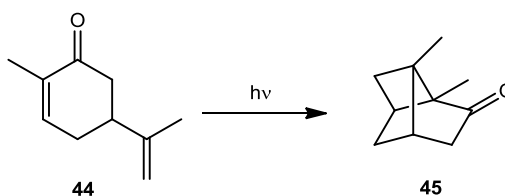
Les reaccions fotoquímiques d'enones a olefines s'han emprat amb resultats molt satisfactoris en la preparació de sintons útils i versàtils²⁶ que han permès la síntesi de productes naturals i molècules amb estructures força inusuals. Les primeres reaccions

²⁶ a) Lee-Ruff, E.; Madenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1484. b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1538. c) Iriondo-Alberdi, J.; Greaney, M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801-4815. d) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103. e) Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045.

fotoquímiques van ser descrites a finals del segle XIX,²⁷ però no va ser fins a principis del segle XX que es van realitzar estudis per determinar-ne les bases de la seva aplicació.

L'any 1908, Ciamician i Silber van utilitzar el sol com a font d'energia per induir la transformació de varis compostos orgànics, entre ells la carvona, **44**.²⁸ Malgrat que no van poder establir inequívocament les estructures dels fotoproductes, aquest esdeveniment fou reconegut com el descobriment de la reacció de fotocicloaddició [2+2].

Mig segle després Büchi i Goldman, van descriure que l'exposició de la carvona a la llum solar proporcionava un producte que van poder caracteritzar com un cicloadducte [2+2], al qual van anomenar fotocarvona, **45**, demostrant així les teories proposades a principis del segle XX (Esquema 11).²⁹



Esquema 11. Fotocicloaddició [2+2] intramolecular de la carvona, **44**.

En la dècada dels 60 van aparèixer successives publicacions d'autors com Eaton,³⁰ de Mayo³¹ i Corey,³² tractant la fotocicloaddició d'enones a alquens, essent l'inici de l'interès suscitat per aquest tipus de reacció des del punt de vista mecanístic i de les seves aplicacions sintètiques. Després d'aquests treballs, nombrosos investigadors van reconèixer la facilitat amb la que arquitectures moleculars complexes podien ésser construïdes amb aquesta reacció.

Les cicloaddicions [2+2] fotoquímiques d'enones cíclics a alquens s'ha emprat com a pas clau en la síntesi de productes naturals que contenen un anell de ciclobutà en la seva estructura (Figura 10) com per exemple: annotinina, **46**,³³ α i β -bourbonè, **47**³⁴ i **48**, cariofilè, **49**,³⁵ formanosina, **50**,³⁶ grandisol, **1**,¹⁴ lineatina **4**¹⁵ stochospermol **51**,³⁷ italicè,

²⁷ Roth H. D. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 395-403.

²⁸ Ciamician, G.; Silber, P. *Chem. Ber.* **1908**, 41, 1928-1935.

²⁹ Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4741-4748.

³⁰ a) Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2344-2348. b) Eaton, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 3695-3698. c) Eaton, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 50-57.

³¹ de Mayo, P.; Reid, S. T.; Yip, R. W. *Can. J. Chem.* **1964**, 42, 2828-2835.

³² Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5570-5583.

³³ Wiesner, K.; Poon, L.; Jirkovsky, I.; Fishman, M. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 433-444.

³⁴ White, J. D.; Gupta, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6171-6177.

³⁵ Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 478-485.

³⁶ Matsumoto, T.; Miyano, K.; Ohfuné, Y.; Azuma, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1545.

52, i sulcatina **G**, **53**, així com en la síntesi d'intermedis estructurals que, per posteriors transformacions químiques, condueixen a productes que no contenen l'estructura ciclobutànica.²⁶

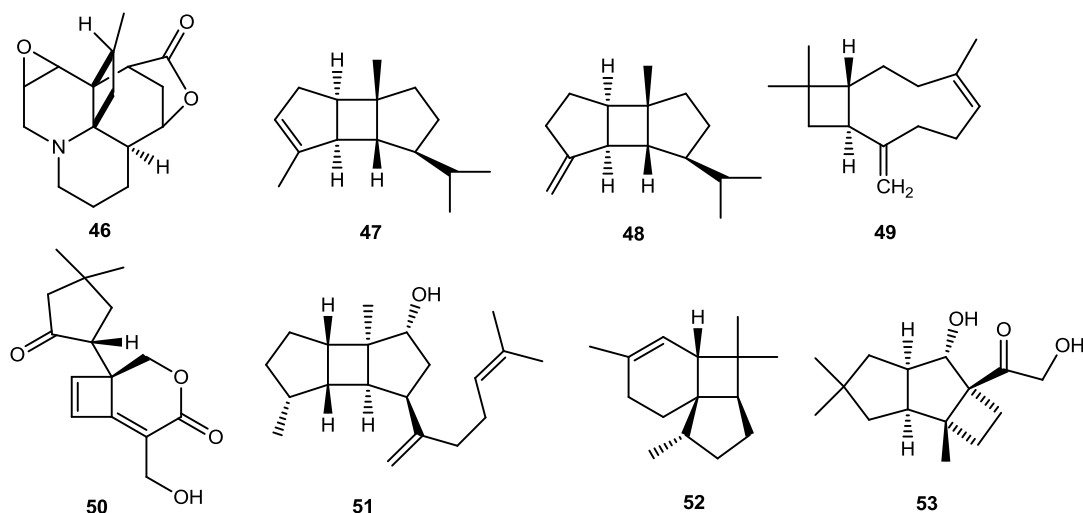


Figura 10. Alguns productes naturals preparats a partir d'una fotocicloaddició [2+2] d'enones a alquens.

Així mateix, s'han fet nombrosos estudis sobre la inducció d'asimetria en aquests sistemes que s'ha aprofitat per fer síntesis estereoselectives.³⁸ En la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a olefines, l'estereoselectivitat pot ésser deguda a un centre estereogènic present en l'enona cíclica o bé a auxiliars quirals ancorats en aquesta o en l'alquè. La rigidesa deguda a l'anell limita la llibertat conformacional; això fa que la posició que ocupa el centre estereogènic, la grandària dels grups situats en ell i la presència d'altres substituents determinin la diastereoselectivitat facial.

En l'exemple (a) de l'Esquema 12 es descriu la fotocicloaddició [2+2] de la lactama bicíclica **54** a etilè, on el cromòfor tipus enona està unit a (*S*)-valinol que actua com a auxiliar quiral.³⁹ La cicloaddició transcorre amb un excés diastereomèric del 88%. La posterior eliminació de l'auxiliar quiral permet obtenir el derivat ciclobutànic **55** que després de posteriors transformacions condueix a l'obtenció del (-)-grandisol.

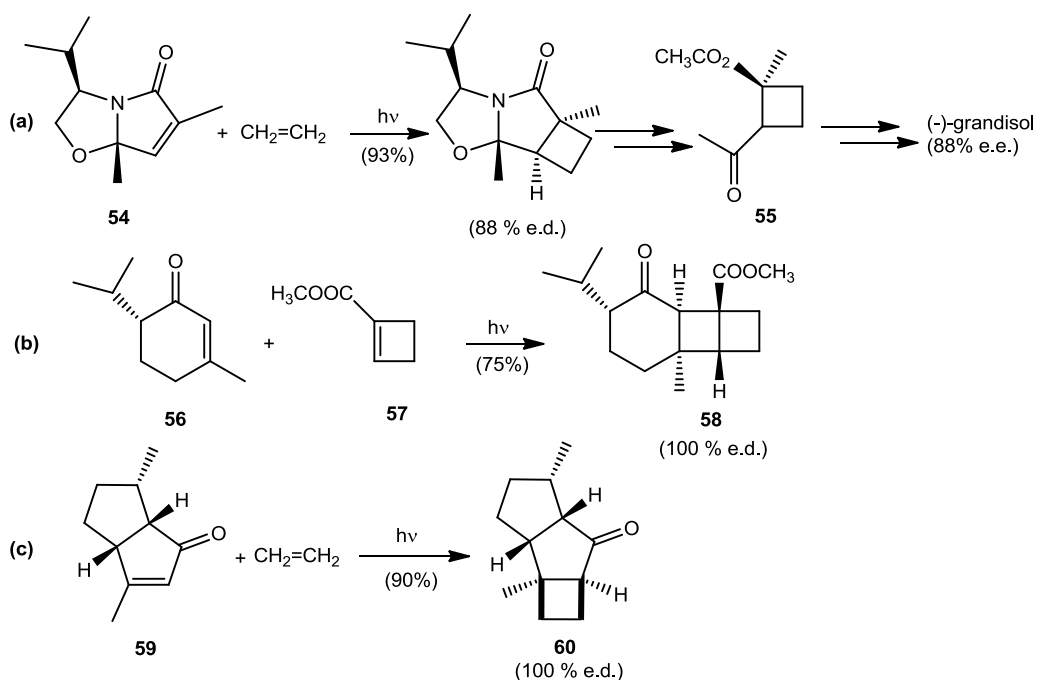
En l'exemple (b) l'irradiació de la piperitona **56**, amb un centre estereogènic en la

³⁷ Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3035-3038.

³⁸ a) Ogino, T.; Yamada, K.; Isogai, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2445-2448. b) Tolbert, L. M.; Ali, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1742-1744. c) Lange, G. L.; Decicco, C.; Tan, S. L.; Chamberlain, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4707-4710. d) Demuth, M.; Palomer, A.; Sluma, H.-D.; Dey, A. K.; Kruger, C.; Tsay, Y.-H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1117-1119. e) Lange, G. L.; Decicco, C.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2833-2836. f) Lange, G. L.; Organ, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1425-1428.

³⁹ Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306-307.

posició α carbonílica, en presència del ciclobutè **57** rendeix el producte tricíclic **58** com a únic diastereòmer.⁴⁰ En el darrer exemple es mostra la preparació del tricicle **60** amb una estereoselectivitat total, resultat de l'aproximació exclusiva de l'etilè per la cara menys impedida de l'enona **59**.

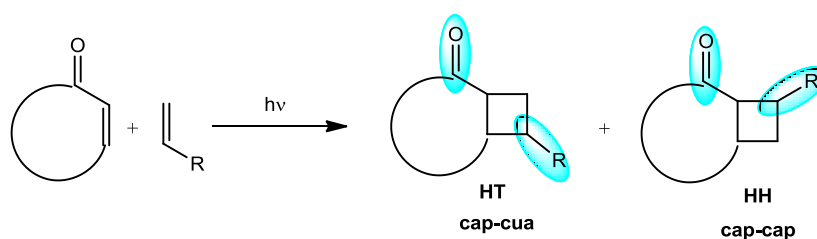


Esquema 12. Exemples d'inducció estereoselectiva en fotocicloaddicions [2+2] d'enones a alquens.

2.1. Fotocicloaddicions [2+2] d'enones a olefines no simètriques

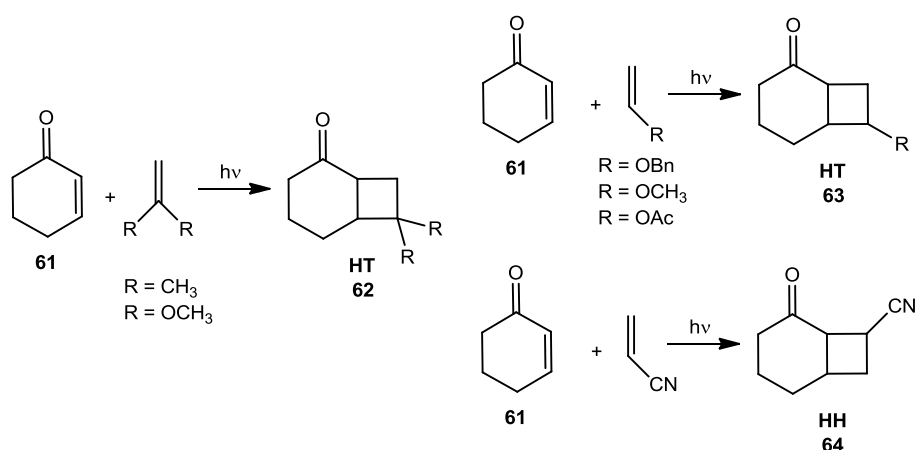
Quan la fotocicloaddició [2+2] es porta a terme amb olefines no simètriques mono o 1,1-disubstituídes, el control de la regioselectivitat és un factor que pot limitar la utilitat sintètica d'aquest tipus de reacció ja que es poden obtenir barreges de productes cap-cap (HH) i cap-cua (HT) (Esquema 13). Aquesta nomenclatura fa referència al grup carbonil de l'enona (cap): si els substituents en el ciclobutà estan al mateix costat que el carbonil és cap-cap (HH), si estan al costat oposat és cap-cua (HT).

⁴⁰ Williams, J. R.; Callahan, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479-4483.



Esquema 13. Regioquímica possible en la fotocicloaddició [2+2] d'enones a alquens no simètrics.

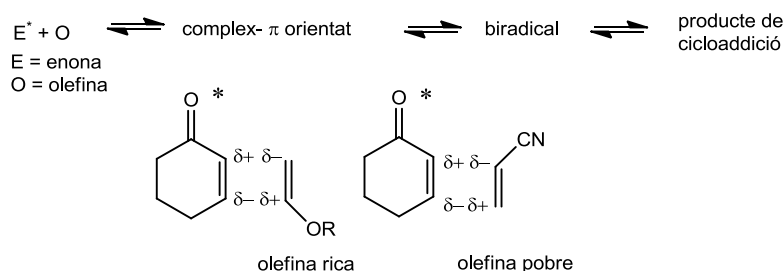
El primer exemple de fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a substrats insaturats substituïts de forma no simètrica va ser publicat pel grup de Corey l'any 1964 on s'estudia la reacció de cicloaddició fotoquímica de la 2-ciclohexenona, **61**, a diferents alquens mono- i disubstituïts, establint moltes de les característiques d'aquest tipus de reacció i suggerint una hipòtesi per explicar els resultats obtinguts.³² A l'Esquema 14 es mostren els productes majoritaris obtinguts **62-64** en aquestes reaccions.



Esquema 14. Reaccions de fotocicloaddició de la 2-ciclohexenona, **61**, a diferents alquens, Corey i col. (1964).

A partir de l'observació de que les olefines riques en electrons mostraven una preferència per la formació dels regioisòmers cap-cua **62** o **63**, mentre que les olefines pobres en electrons proporcionaven majoritàriament el regioisòmer cap-cap, per exemple **64**, Corey postulà en el mateix treball un mecanisme per la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a alquens no simètrics que permetia predir la regioquímica resultant i que va ser acceptat durant molt de temps. Inicialment, la hipòtesi mecanística de Corey suggeria que la reacció de fotocicloaddició transcorria exclusivament a través de l'estat triplet $n\pi^*$ de l'enona. A continuació es proposava la formació d'un complex π -orientat

entre l'espècie excitada i l'alquè, en estat fonamental, anomenat exciplex. La formació d'aquest exciplex, segons aquest mateix mecanisme, ve governada per les atraccions electrostàtiques entre les càrregues parcials de l'enona en l'estat excitat $n\pi^*$ (que presenta una polarització contrària a l'estat fonamental) i l'alquè amb la polarització pròpia de l'estat fonamental. Segons Corey, l'exciplex format evoluciona cap a la formació d'un enllaç carboni-carboni per a donar un intermedi 1,4-biradicalari. Aquest intermedi condueix als fotocicloadductes amb la mateixa regioquímica que l'exciplex inicial (Esquema 15).



Esquema 15. Esquema mecanístic inicialment proposat per Corey.

Aquesta interpretació electrostàtica de Corey, més tard àmpliament recolzada per de Mayo,⁴¹ és una eina de predicció molt útil. Malgrat tot, amb el pas del temps han sorgit resultats contraris als pronòstics d'aquest model, especialment quan l'alquè està substituït amb un grup electroattractiu. Ben aviat, Bauslaugh⁴² va proposar una explicació alternativa on reconeix que per cada parella d'enona-alquè es poden formar intermedis biradicalaris isomèrics però sense el requeriment d'un exciplex precursor. Suggereix que la regioselectivitat està governada per la proporció d'intermedis biradicalaris formats i la tendència de cadascun d'ells a fragmentar, per donar els productes de partida, o a ciclar per formar el cicloadducte.

Posteriorment, Schuster i col.⁴³ van demostrar experimentalment que, per la majoria de casos estudiats, la reacció transcorre a través de l'estat $\pi\pi^*$ de l'enona, estat amb una polarització diferent de la proposada en el mecanisme de Corey-de Mayo, i que estudis teòrics situen a menor energia que l'estat $n\pi^*$.⁴⁴ A més, no s'ha trobat cap evidència

⁴¹ de Mayo, P. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41-47. b) Loutfy, R. O.; de Mayo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3559-3565.

⁴² Bauslaugh, P. G. *Synthesis* **1970**, 287-300.

⁴³ Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22.

⁴⁴ Wilsey, S.; González, L.; Robb, M. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5866-5876.

experimental de la formació d'un exciplex. Weedon i col.⁴⁵ van demostrar mitjançant experiments d'atrapament de radicals que la formació d'intermedis 1,4-biradicalaris es produeix en similars proporcions per ambdues regioquímiques, cap-cap i cap-cua. Així doncs, actualment s'accepta que no hi ha un exciplex que precedeixi la formació dels 1,4-biradicals. A la Figura 11 es mostra la representació d'aquest mecanisme anomenat avui en dia de Bauslaugh-Schuster-Weedon.

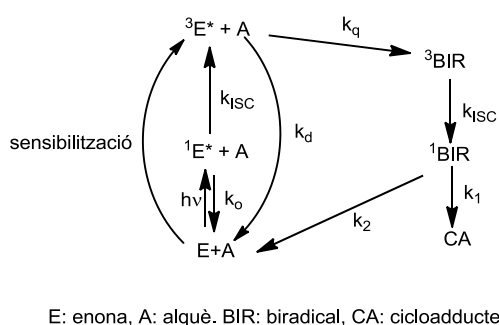


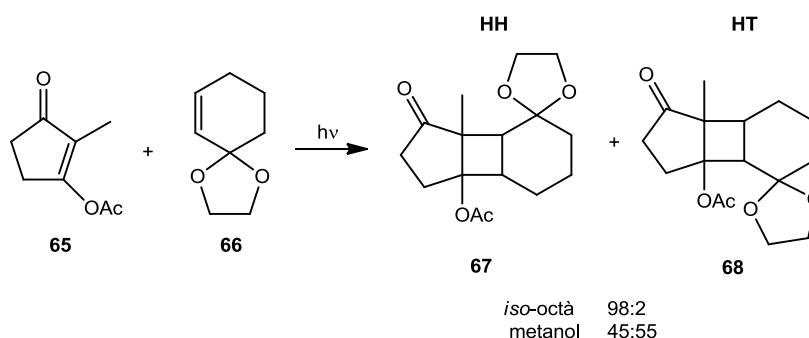
Figura 11. Esquema mecanístic proposat per Bauslaugh-Schuster-Weedon.

Els compostos carbonílics α,β -insaturats arriben a l'estat excitat singlet $^1E^*$ mitjançant una excitació del tipus $n\pi^*$ o $\pi\pi^*$. L'entrecreuament entre sistemes és ràpid i la formació del cicloadducte es porta a terme a partir de l'estat triplet (3E)^{*} via intermedis 1,4-biradicalaris. També és possible promocionar un alquè directament al seu estat triplet mitjançant una reacció sensibilitzada si l'energia del triplet de l'alquè és inferior a l'energia de triplet del sensibilitzador. Una vegada formats els biradicals, aquests poden experimentar la inversió de l'spin donant els biradicals singlets que poden evolucionar formant el cicloadducte o bé regenerar els productes de partida.

Hi ha varis exemples a la literatura que mostren una important influència de la polaritat del dissolvent sobre la regioselectivitat de la reacció. L'any 1968, Challand i de Mayo presenten un estudi de la fotocicloaddició de la ciclopentanona **65** a l'alquè **66** observant una variació de la distribució dels regioisòmers obtinguts **67** i **68** en canviar la polaritat del dissolvent (Esquema 16).⁴⁶ Així, mentre que en realitzar la reacció en *iso*-octà el regioisòmer cap-cap **67** és el majoritari, en utilitzar metanol com a dissolvent s'obté una barreja dels dos isòmers.

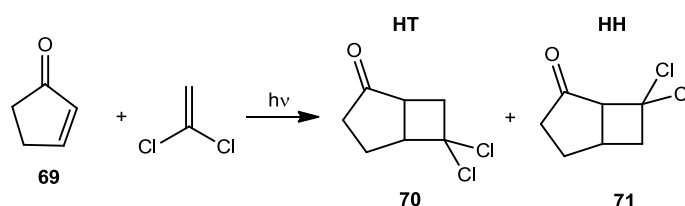
⁴⁵ Andrew, D.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5647-5663 i referències citades en ell.

⁴⁶ Challand, B. D.; de Mayo, P. *Chem. Comm.* **1968**, 982-983.



Esquema 16. Variació de la proporció de regioisòmers al variar la polaritat del dissolvent, Challand i de Mayo (1968).

Posteriorment, el mateix de Mayo estudià la fotocicloaddició de la ciclopentanona, **69**, a 1,1-dicloroetilè obtenint majoritàriament el regioisòmer esperat cap-cua **70**.⁴⁷ Tal com es pot observar a l'Esquema 17, a mesura que augmenta la polaritat del dissolvent emprat disminueix la regioselectivitat de la reacció, incrementant la proporció de l'isòmer cap-cap **71**. Aquest treball estableix paral·lelismes entre l'ús de l'1,1-dicloroetilè i del dimetilacetal de cetena emprat anteriorment per Corey³⁵ predient un comportament similar pels dos sistemes.



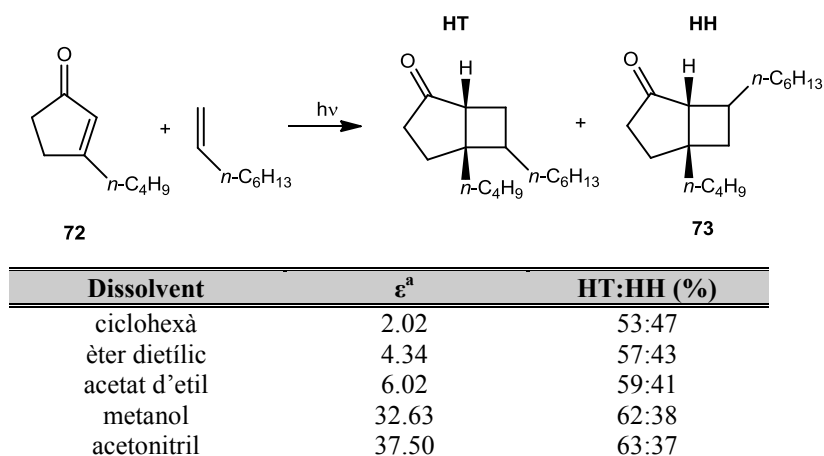
Dissolvent	HT:HH (%)
ciclohexà	85:15
èter	84:16
acetonitril	71:29

Esquema 17. Efecte de la polaritat del dissolvent en la regioselectivitat, Loufty i de Mayo (1972).

En general, l'efecte del dissolvent en la regioselectivitat en les reaccions fotoquímiques d'enones cíclics a alquens no simètrics es pot resumir afirmant que dissovents poc polars donen els productes predits pel model de l'exciplex de Corey, mentre que amb dissovents més polars s'observa més aparició del regioisòmer contrari a aquest model.^{12d} Hi ha, però, excepcions d'aquesta norma, de Mayo i col., observen una disminució de la formació de l'isòmer cap-cap **73** en augmentar la polaritat del dissolvent en la fotocicloaddició de **71** a l'1-hexè malgrat que el model de Corey prediria tot el

⁴⁷ Loufty, R. O.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3465-3471.

contrari (Esquema 18).⁴⁸

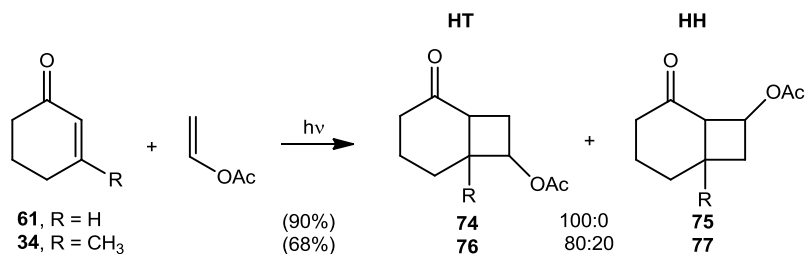


^adades aportades en la mateixa referència.

Esquema 18. Evolució de la proporció HT:HH en funció de la polaritat del dissolvent contrària a l'habitual, de Mayo i col. (1982).

El mecanisme de Bauslaugh-Schuster-Weedon no permet cap predicció intuïtiva de l'efecte de la polaritat del dissolvent sobre la regioselectivitat de la reacció. Per tant, a la llum d'aquests precedents, en la posta a punt d'una reacció de fotocicloaddició [2+2] a alguns no simètricament substituïts caldrà sempre avaluar la influència de dissolvents de diferent polaritat sobre la regioselectivitat.

Les interaccions estèriques també poden influir en la regioselectivitat del procés fotoquímic. La presència del grup metil en la posició 3 de la ciclohexenona **61** (Esquema 19) suposa un canvi en la proporció dels isòmers obtinguts. Es passa d'un procés totalment regioselectiu per l'enona **61**, obtenint-se només l'isòmer cap-cua **74** a una barreja de **76** i **77** en una relació de 4:1 amb l'enona **34**.⁴⁹



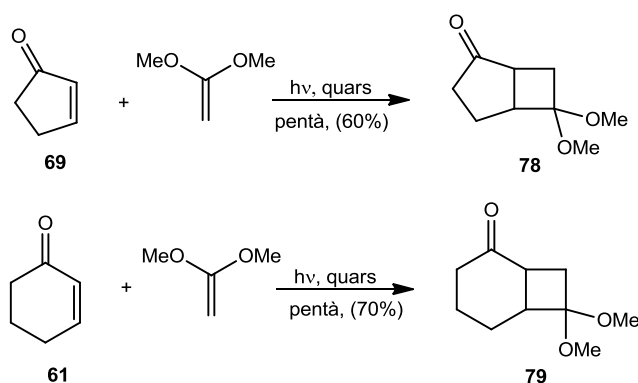
Esquema 19. Influència dels substituents en la regioselectivitat del procés fotoquímic.

⁴⁸ Berenjian, N.; de Mayo, P.; Sturgeon, M.-E.; Sydnes, L. K.; Weedon, A. C. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 425-436.

⁴⁹ Yamada, Y.; Uda, H.; Nakanishi, K. *Chem. Commun.* **1966**, 423-424.

2.2. Fotocicloaddicions [2+2] d'enones a acetals de cetena

Els acetals de cetena són reactius que han estat àmpliament utilitzats en la síntesi de ciclobutans ja que porten emmascarada una funció cetona. Tal com ja s'ha comentat a l'apartat anterior, el primer exemple de fotocicloaddició [2+2] d'enones cícliques a acetals de cetena va ser publicat pel grup de Corey l'any 1964.³² Observen que en la fotocicloaddició [2+2] de la ciclopentenona, **69**, i de la ciclohexenona, **61**, al dimetilacetal de cetena només es produeixen els regioisòmers cap-cua **78** i **79** amb rendiments del 60% i 70%, respectivament (Esquema 20).

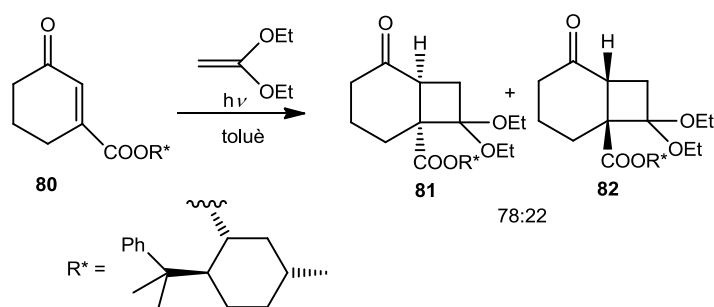


Esquema 20. Primeres fotocicloaddicions [2+2] d'enones cícliques al dimetilacetal de cetena, Corey i col. (1964).

També s'ha descrit la inducció d'asimetria en aquests tipus de reacció mitjançant l'ancoratge d'auxiliars quirals a l'enona o a l'acetal de cetena.⁵⁰ Així, Scharf i col. publiquen l'any 1986 un estudi on s'aconsegueixen excessos diastereomèrics moderats (56%) en irradiar l'èster **80** amb l'1,1-dietoxietilè utilitzant el fenilmentol com auxiliar quiral (Esquema 21).⁵¹

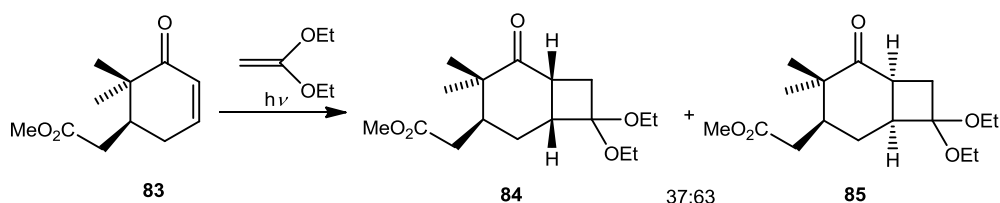
⁵⁰ Herzog, H.; Koch, H.; Scharf, H.-D.; Runsink, J. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1737-1740.

⁵¹ Herzog, H.; Koch, H.; Scharf, H.-D.; Runsink, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3547-3558.



Esquema 21. Inducció d'asimetria en fotocicloaddicions [2+2] al dietilacetal de cetena mitjançant auxiliars quirals, Scharf i col. (1986).

Si bé es preveu que l'estereoquímica del producte majoritari de la fotocicloaddició a l'acetal de cetena vindrà governada per un control estèric, hi ha exemples a la literatura on altres factors afecten la proporció de productes finals. És el cas publicat per Liu i Chan l'any 1982, on en la reacció de l'èster **83** s'obté majoritàriament el cicloadducte **85**, que deriva d'una aproximació de l'alquè a l'enona per la cara que presenta el substituent més voluminos (Esquema 22).⁵²

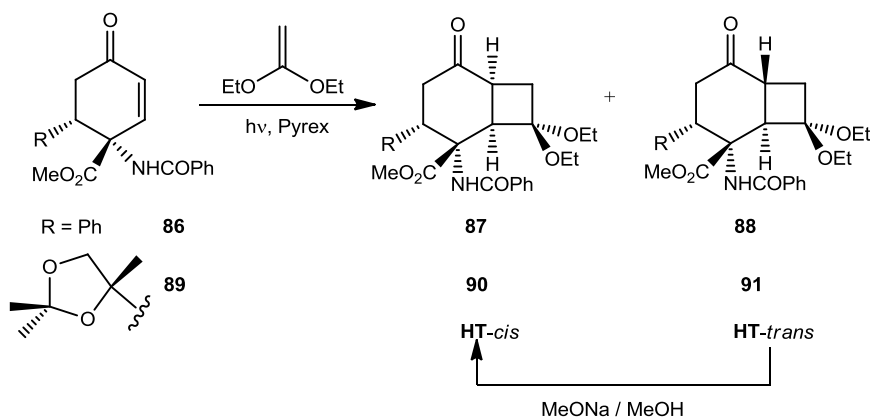


Esquema 22. Inducció estereoselectiva en la fotocicloaddicions [2+2] al dietilacetal de cetena, Liu i Chan (1982).

Més recentment, l'any 2004, Ortuño i col. publiquen un estudi de fotocicloaddició [2+2] de dues 2-ciclohexenones enantiomèricament pures **86** i **89** al dietilacetal de cetena en acetona i acetonitril (Esquema 23).⁵³ Estudien tant la regio- com la diastereoselectivitat facial de la reacció. Obtenen una regioselectivitat cap-cua total i una moderada relació *cis/trans*. A més, realitzen càlculs teòrics per tal de racionalitzar els resultats obtinguts. D'aquesta manera arriben a la conclusió que la regioquímica de la reacció ve determinada per la proporció amb la qual es formen els diferents 1,4-biradicals intermedis i no per l'estabilitat relativa dels mateixos.

⁵² Liu, H.-J.; Chan, W. H. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1081-1091.

⁵³ García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1120-1125.



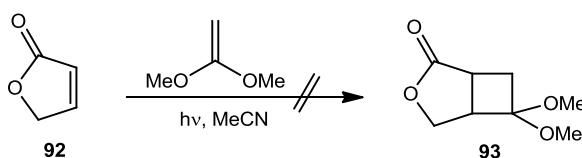
Enona	Dissolvent	Temps (h)	Rendiment (%)	cis:trans (%)
86	acetona	2.7	49	53:47
86	acetonitril	3.7	77	57:43
89	acetona	3.5	42	59:41
89	acetonitril	1.2	27	63:37

Esquema 23. Estudi fotoquímic de la fotocicloaddició [2+2] de ciclohexanones quirals a dietilacetal de cetena, Ortuño i col. (2004).

2.2.1. Fotocicloaddicions [2+2] de 2(5H)-furanones a acetals de cetena

Malgrat que la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a alguns ha estat àmpliament estudiada, la utilització de lactones α,β -insaturades en reaccions de fotocicloaddició [2+2] ha estat molt reduïda. Existeixen pocs estudis sobre el comportament fotoquímic, la diastereoselectivitat facial i la inducció d'asimetria en les fotocicloaddicions [2+2] d'aquestes lactones.

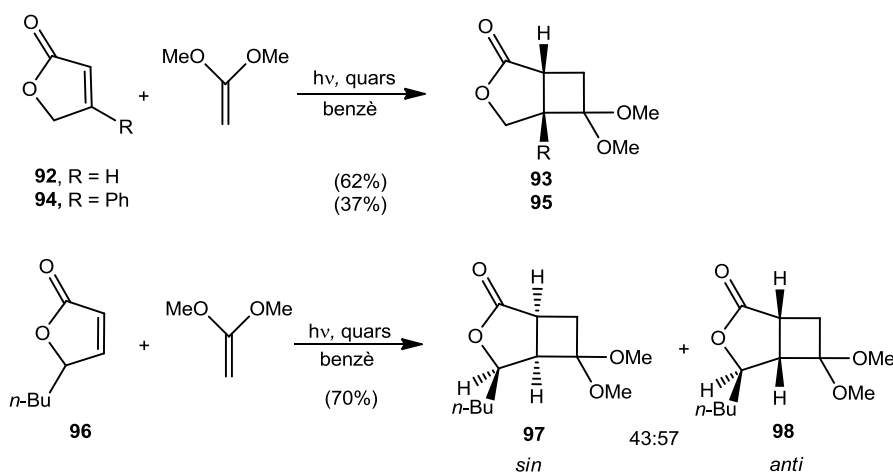
El primer treball que estudia el comportament de les 2(5H)-furanones amb olefines fou publicat l'any 1972 per Tada i Kokubo.⁵⁴ Assagen la reacció de la crotonolactona, **92**, amb el dimetilacetal de la cetena en acetonitril irradiant amb una làmpada de vapor de mercuri de baixa pressió de 10W sense observar evolució de la reacció (Esquema 24).



Esquema 24. Intent de reacció de fotocicloaddició [2+2] de la crotonolactona al dimetilacetal de la cetena, Tada i Kokubo (1972).

⁵⁴ Tada, M.; Kokubo, T. *Tetrahedron* **1972**, 28, 2121-2125.

Kosugi *et al.* publiquen l'any 1976 un ampli estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de 2(5*H*)-furanones diferentment substituïdes a diversos alquens i alquins.⁵⁵ Amb el pas dels anys aquest precedent ha esdevingut una guia pel que fa a la reactivitat fotoquímica de les 2(5*H*)-furanones. En aquest article es descriu la reactivitat de diferents lactones α,β -insaturades **92**, **94** i **96** al dimetilacetal de la cetena i contràriament a l'observació de Tada, obtenen els adductes corresponents quan la irradiació es realitza en benzè. En tots els casos la regioquímica assolida és únicament cap-cua (Esquema 25). La diastereoselectivitat observada per la 4-butil-2(5*H*)-furanona, **96**, és baixa (57% *anti*:43% *sin*). Descriuen que la reacció no és pot portar a terme en acetona degut a la formació de derivats oxetànics per reacció d'aquesta amb l'1,1-dimetoxietilè.

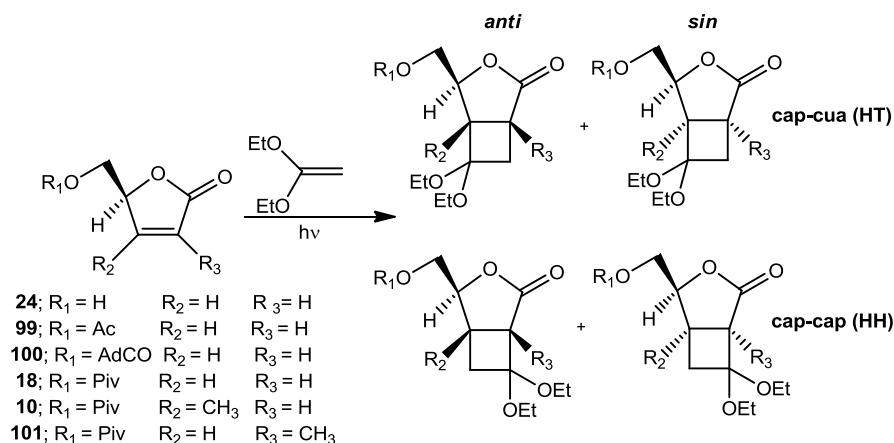


Esquema 25. Part de l'estudi fotoquímic de 2(5*H*)-furanones amb 1,1-dimetoxietilè, Kosugi *et al.* (1976).

Recentment, en el nostre grup de recerca s'ha realitzat un ampli estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones diferentment substituïdes, enantiomèricament pures, al dietilacetal de la cetena. S'ha analitzat l'efecte dels substituents sobre l'estereoquímica dels productes finals, així com, la influència de la polaritat del dissolvent en la regioselectivitat de la reacció (Esquema 26).⁵⁶ En aquesta reacció es poden obtenir fins a quatre cicloadductes, els isòmers *anti* i *sin* HH i els isòmers *anti* i *sin* HT.

⁵⁵ Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 520-528.

⁵⁶ Rustullet, A.; Racamonde, M.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9442-9447.



Exp.	2(5H)-furanona	R ₁	R ₂	R ₃	Dissolvent	Rend. (%)	anti : sin (%)	HT/HH (%)
1	24	H	H	H	acetonitril	-	-	-
					hexà	-	-	-
					èter	-	-	-
2	99	Ac	H	H	acetonitril	75	62:38	78:22
					hexà	45	54:46	90:10
					èter	78	56:44	92:8
3	100	AdCO	H	H	acetonitril	77	72:28	71:29
					hexà	66	64:36	93:7
					èter	50	61:39	90:10
4	18	Piv	H	H	acetonitril	61	71:29	72:28
					hexà	79	58:42	91:9
					èter	72	63:37	92:8
5	10	Piv	CH ₃	H	acetonitril	85	67:33	94:6
					hexà	69	51:49	93:7
					èter	80	55:45	93:7
6	101	Piv	H	CH ₃	acetonitril	87	77:23	80:20
					hexà	58	59:41	91:9
					èter	64	69:31	92:8

Esquema 26. Estudi de la regio- i estereoselectivitat en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diferents 2(5H)-furanones al dietilacetal de la cetena, Alibés i col (2008).

La diastereoselectivitat facial de la fotocicloaddició [2+2] de les 2(5H)-furanones amb el dietilacetal de la cetena té el seu origen en la diferenciació facial que produeix el substituent del centre quiral C-5. Segons la seva grandària i la conformació que aquest adopti, la diferenciació facial serà més o menys pronunciada. La conformació vindrà marcada en part per les interaccions de solvatació amb el dissolvent, per tant, és de

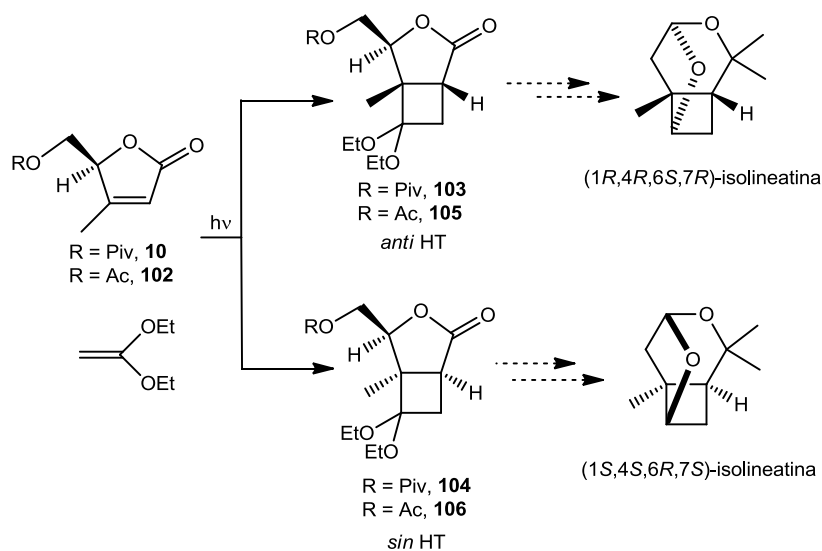
preveure una influència del dissolvent sobre la diastereoselectivitat facial. La solvatació, per la seva banda, variarà amb la polaritat del dissolvent.

L'avaluació de l'efecte del substituent sobre la diastereoselectivitat facial es realitza comparant reaccions dutes a terme en el mateix dissolvent. Cal mencionar que la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, **24**, al dietilacetal de la cetena, no dóna en cap cas els cicloadductes desitjats, només productes de descomposició.

A la taula de l'Esquema 26 s'observa com els grups adamantoil i pivaloil (Exp. 3 i 4) exerceixen una diferenciació facial més gran que el grup acetil (Exp. 2). Pel que fa a la influència del dissolvent en la diferenciació facial, es produeix un lleu augment de la mateixa en utilitzar dissolvents més polars, essent l'acetonitril el dissolvent en què s'assoleix millor diastereoselectivitat facial. D'altra banda, la polaritat del dissolvent emprat es mostra com un factor important en la proporció de cicloadductes HT/HH obtinguts. Els màxims valors de regioselectivitat es produeixen quan s'utilitzen dissolvents més apolars (èter i hexà). També s'observa que no hi ha influència de la substitució del centre quiral sobre la regioselectivitat.

La substitució α - i β -carbonílica també afecta la diastereoselectivitat facial i la regioselectivitat de la reacció (Exp. 5 i 6). S'observa que en acetonitril la regioselectivitat augmenta a favor del cicloadducte cap-cua, assolint-se la màxima regioselectivitat en la 2(5H)-furanona **10**. En el cas de l'hexà i l'èter no s'observa cap influència. La diastereoselectivitat facial creix en passar de la substitució β -carbonílica a la 2(5H)-furanona sense substitució, i encara s'incrementa més en disposar el grup metil en posició α -carbonílica, on s'assoleix la màxima diastereoselectivitat facial.

Així doncs, considerant aquests precedents, la 2(5H)-furanona **10** és una bona candidata per a iniciar la síntesi d'ambdós enantiòmers de la isolineatina (Esquema 27) ja que la seva reacció fotoquímica amb l'1,1-dietoxietilè té una excel·lent regioselectivitat (HT:HH, 93:7) i una proporció dels diastereòmers *anti* i *sin*, **103** i **105**, que varia de (55:45) en èter fins a (67:33) en acetonitril. També es va decidir de preparar la (S)-5-acetiloximetil-3-metil-2(5H)-furanona, **102**, i estudiar el curs regio- i estereoquímic de la seva reacció fotoquímica amb l'1,1-dietoxietilè.



Esquema 27. Reacció fotoquímica de les 2(5*H*)-furanones **10** i **102** amb l'1,1-dieoxietilè, primer pas de la nostra estratègia cap a la síntesis d'ambdós enantiòmers de la isolineatina.

**III-FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES AL
DIETILACETAL DE LA CETENA**



1. Síntesi de 2(5*H*)-furanones

En el nostre grup de treball es ve desenvolupant, d'ençà uns quants anys, una línia de recerca que té com objectiu principal la síntesi de 2(5*H*)-furanones quirals i l'estudi de la seva reactivitat, així com la utilització d'aquestes furanones com a sintons en la preparació d'altres productes naturals que poden seguir presentant, o no, l'estructura γ -lactònica.⁵⁷

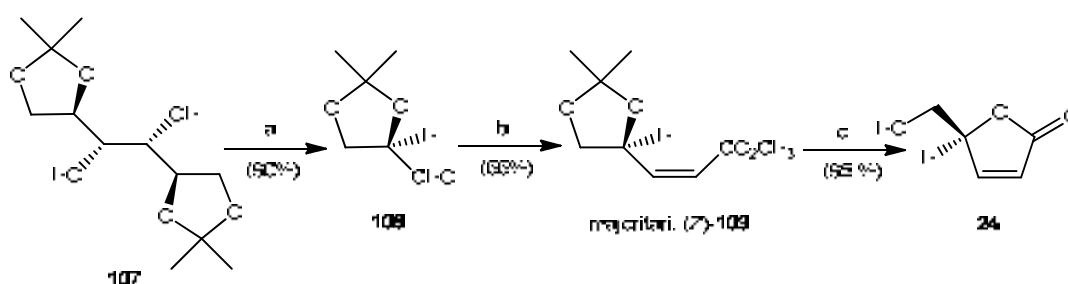
D'entre les γ -lactonas homoquirals destaca, pel seu potencial sintètic, la (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **24**. Aquesta i els seus derivats *O*-substituïts han estat molt emprats com intermedis en la síntesi total asimètrica de molècules d'interès biològic.⁵⁸

La preparació de la 2(5*H*)-furanona **24** s'ha dut a terme segons el mètode descrit per Mann i col.⁵⁹ que permet obtenir-la en escala de multigram i amb un bon rendiment utilitzant el diacetònid del D-mannitol **107** com a precursor quiral (Esquema 28).

⁵⁷ a) Camps, P.; Font, J.; Ponsatí, O. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1471-1472. b) Cardellach, J.; Estopa, C.; Font, J.; Moreno-Mañas, M.; Ortuño, R. M.; Sanchez-Ferrando, F.; Valle, S.; Vilamajo, L. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2377-2394. c) Ortuño, R. M.; Bigorra, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2199-2202. d) Ariza, J.; Font, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1931-1942. e) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 667-670. f) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3857-3870.

⁵⁸ a) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 652-653. b) Tomioka, K.; Sato, F.; Koga, K. *Heterocycles* **1982**, *17*, 311-316. c) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Iitaka, Y.; Koga, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1303-1312. d) Mann, J.; Thomas, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 737-738. e) Hannesian, S.; Murray, P. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2231-2234. f) Agarwal, S. K.; Rastogi, R. P. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1663-1664. g) Ferreira, J. T. B.; Marques, J. A.; Marino, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 641-648.

⁵⁹ Mann, J.; Parlett, N. K.; Thomas, A. *J. Chem. Research (S)* **1987**, 369.



Reactius: a) NaIO₄, THF-H₂O; b) (C₆H₅)₃P=CHCO₂CH₃, MeOH; c) H₂SO₄ (30%), MeOH.

Esquema 28. Síntesi de la (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **24**.

Aquesta seqüència comença amb el trencament oxidatiu de l'1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-mannitol, **107**, producte comercialment assequible, utilitzant periodat sòdic en una barreja de THF-aigua a temperatura ambient per donar el 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid, **108**. La reacció d'aquest amb l'ilur estabilitzat (Ph₃P=CHCO₂Me) en el si de MeOH anhidre a 0 °C dóna majoritàriament (en una proporció 9:1) l'alquè (*Z*)-**109**. El tractament posterior en medi àcid i en MeOH produeix la 2(5*H*)-furanona **24**, com un sòlid blanc, amb un rendiment global del 56%.

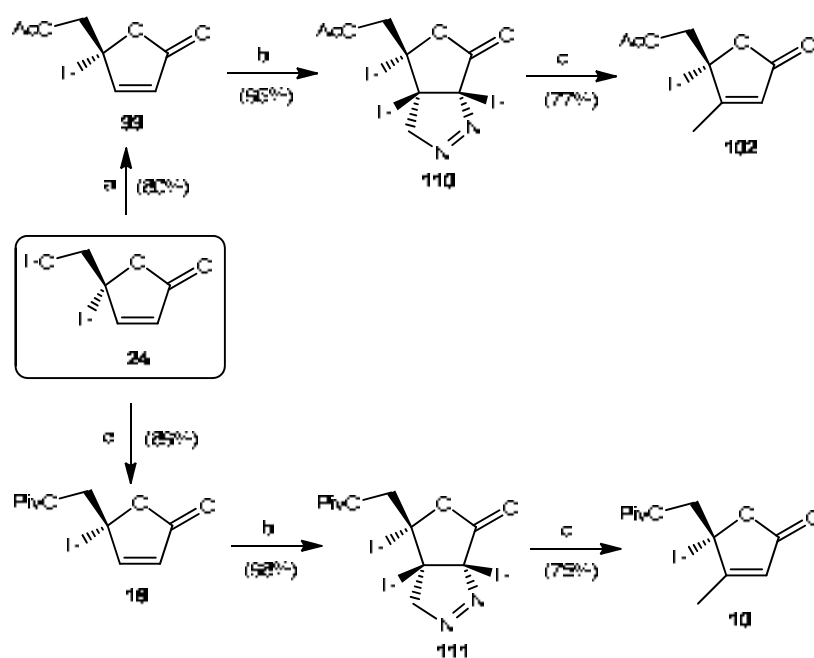
Els *O*-derivats de la 2(5*H*)-furanona **24** s'han obtingut segun l'estratègia mostrada a l'Esquema 29.^{13a}

Així, la reacció de la 2(5*H*)-furanona **24** amb anhidrid acètic en el si de clorur de metilè i en presència de piridina dóna la (-)-(*S*)-5-acetiloximetil-2(5*H*)-furanona, **99**, amb un 80% de rendiment.

La (-)-(*S*)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5*H*)-furanona, **102**, s'ha sintetitzat via la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà, preparat a partir de Diazald[®], a **99** seguida de la descomposició tèrmica de la pirazolina **110**. D'aquesta manera s'obté **102** amb un 73% de rendiment global.⁶⁰

Seguint la mateixa estratègia també s'ha preparat la 2(5*H*)-furanona, **10**. Així, la reacció de **24** amb clorur de pivaloïl en el si de clorur de metilè en presència de piridina produeix **18** amb un 89% de rendiment. A continuació, s'ha preparat la 2(5*H*)-furanona **10** amb un 73% de rendiment global, mitjançant la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà a **18** seguida de la descomposició tèrmica de la pirazolina **111**.

⁶⁰ Pelletier, S. W.; Djamarti, Z.; Lajsic, S. D.; Micovic, I. V.; Yang, D. T. C. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1659-1665.



Reactius: a) Ac₂O, pir., CH₂Cl₂; b) CH₂N₂, èter; c) dioxà, Δ; d) PivCl, pir., CH₂Cl₂.

Esquema 29. Obtenció d'*O*-derivats de la (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, 24.

2. Preparació dels derivats ciclobutànics 103, 104, 105 i 106

2.1. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones 10 i 102 a l'1,1-dietoxietilè

Com ja s'ha mencionat, el dissolvent és un dels factors que té més influència en el rendiment, la diastereoselectivitat facial i especialment en la regioselectivitat de les reaccions fotoquímiques. Així, la reacció fotoquímica de l'acetil 2(5*H*)-furanona 102 s'ha portat a terme utilitzant com a dissolvent èter o acetonitril. Per poder comparar els resultats, també s'ha realitzat la reacció amb la 2(5*H*)-furanona 10 que té com a substituïent el grup pivaloïl i que ja havia estat utilitzada en el nostre grup de recerca (Figura 12).

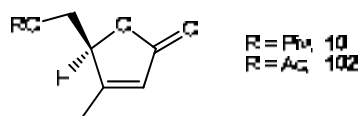
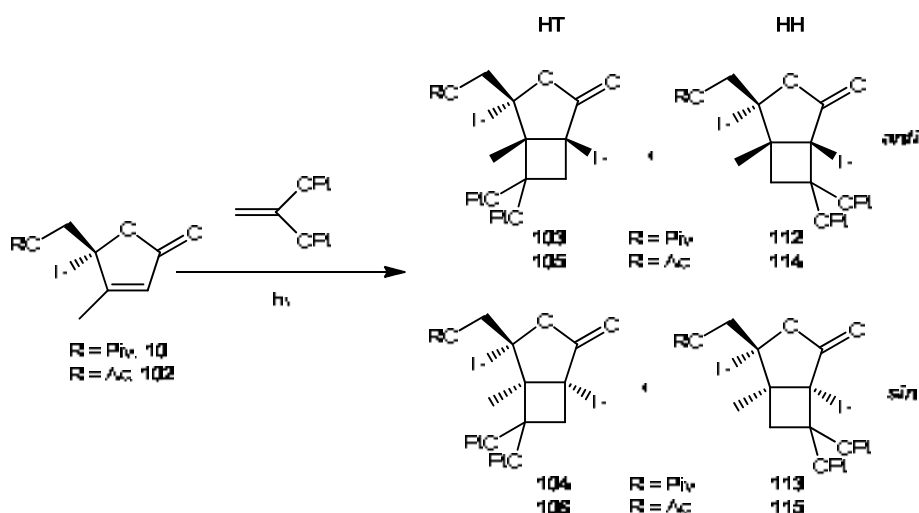


Figura 12. 2(5*H*)-furanones utilitzades en l'estudi fotoquímic.

Tots els experiments que es comenten a continuació s'han realitzat utilitzant una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125 W, refredant externament el reactor fotoquímic a -20 °C i fent circular per la camisa de refrigeració de quars un corrent de metanol a -15 °C. L'evolució de les reaccions es controla per cromatografia de gasos i de capa fina aturant-se la irradiació en funció de l'aparició de subproductes. Els resultats obtinguts es mostren a l'Esquema 30.



Exp.	2(5 <i>H</i>)-furanona	R	Dissolvent	Temps	Rend. (%)	Adductes (%) ^a	HT:HH (%)	<i>anti:sin</i> (%) ^b
1	10	Piv	èter	3 h	80	51:42:7	93:7	55:45 ^b
2			acetonitril	35 min	85	63:30:7	93:7	68:32 ^b
3	102	Ac	èter	1.5 h	83	52:48:0	100:-	52:48
4			acetonitril	1 h	65	60:40:0	100:-	60:40

^a Les proporcions dels cicloadductes s'han determinat per cromatografia de gasos i estan assignades en l'ordre: HT*anti*:HT*sin*:HH *anti* i *sin*. ^b relació *anti:sin* dels cicloadductes HT.

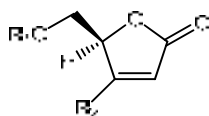
Esquema 30. Resultat de les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones **10** i **102** al dietilacetal de la cetena.

La reacció fotoquímica de la 2(5*H*)-furanona **10** amb el dietilacetal de la cetena en èter dona, amb un 80% de rendiment, majoritàriament els cicloadductes cap-cua *anti* i *sin* **103** i **104** en una proporció 55:45 i un petit percentatge dels regioisòmers cap-cap *anti* i *sin* **112** i **113** (Exp. 1). En irradiar en el si d'acetonitril (Exp. 2) augmenta tant la diastereoselectivitat facial (68:32) com el rendiment (85%), mentre que la regioselectivitat del procés no varia.

Els resultats de la 2(5*H*)-furanona **102** segueixen la mateixa tendència. Així, en la reacció fotoquímica en èter s'obté, amb un 83% de rendiment, una barreja (52:48) només dels cicloadductes cap-cua *anti* i *sin* **105** i **106** (Exp. 3). De la mateixa manera, la reacció en acetonitril produeix, amb un 65% de rendiment, una barreja (60:40) dels

cicloadductes **105** i **106** (Exp. 4). En general, el canvi de dissolvent provoca variacions en la diferenciació facial, que augmenta en acetonitril però no té efecte significatiu en els valors de regioselectivitat.

La influència del grup metil en posició β -carbonílica en el curs estereoquímic de la reacció es pot avaluar comparant els resultats obtinguts en la reacció fotoquímica de **10** i **102** amb els resultats assolits pel nostre grup de recerca amb les 2(5*H*)-furanones **18** i **99** (Taula 2).⁶¹ En acetonitril, la introducció d'un grup metil en posició β -carbonílica afecta la regioselectivitat, augmentant la proporció de cicloadductes cap-cua (HT); per R_1 =Piv varia de (72:28) a (93:7) i per R_1 =Ac de (78:22) a (100:-). També disminueix lleugerament la diastereoselectivitat facial de la reacció. En les reaccions realitzades en èter, la presència del grup metil en posició β -carbonílica té poca influència en la regioselectivitat de la reacció, però cal indicar que els valors obtinguts de diastereoselectivitat facial són significativament inferiors als obtinguts en acetonitril per R_1 =Piv varia de (68:32) a (55:45) i per R_1 =Ac de (60:40) a (52:48).



2(5 <i>H</i>)-furanona	R_1	R_2	Dissolvent	Rend. (%)	<i>anti</i> : <i>sin</i> (%)	HT/HH (%)
18	Piv	H	acetonitril	61	71:29	72:28
			èter	72	63:37	92:8
10	Piv	CH ₃	acetonitril	85	68:32	93:7
			èter	80	55:45	93:7
99	Ac	H	acetonitril	75	62:38	78:22
			èter	78	56:44	92:8
102	Ac	CH ₃	acetonitril	65	60:40	100:-
			èter	83	52:48	100:-

Taula 2. Resultats de les reacció fotocicloaddició [2+2] de diferents 2(5*H*)-furanones al dietilacetal de la cetena.

Recolzant-nos en els estudis de Weedon i col. per la reacció de la 2-ciclopentenona amb 2-metilpropè amb atrapadors de radicals⁶¹ i, extrapolant els seus resultats al nostre sistema, podem dir que els birradicals que es generen, formen el

⁶¹ Andrew; D; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5647-5663.

primer enllaç entre la posició α o β -carbonílica del triplet de l'enona i el carboni menys substituït de l'alquè produint-se els biradicals **116** i **117**, respectivament (Figura 13).

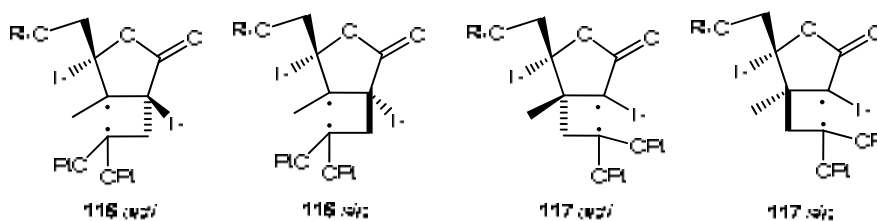


Figura 13. Intermedis formats de forma majoritària extrapolant els resultats de Weedon i col.

La major selectivitat observada cap a la formació dels isòmers cap-cua en afegir un grup metil en posició β -carbonílica pot ésser atribuïda a l'increment d'estabilitat del biradical tipus **116** que presenta ambdós radicals terciaris.

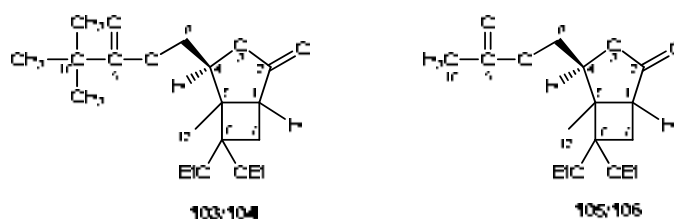
En referència a la disminució de la diastereoselectivitat facial, cal tenir en compte que l'aproximació de l'alquè per la cara menys impedida fa que en l'estadi de formació del primer enllaç predomini la formació de **116-anti** sobre **116-sin**. No obstant, la repulsió entre el grup metil i el substituïent, que en **116-anti** estan disposats en *cis*, desestabilitza a aquest intermedi en l'estadi de formació del segon enllaç. En conseqüència, **116-anti** pot revertir a la 2(5*H*)-furanona i a l'alquè de partida, possibilitant altra cop la formació de **116-anti** i **116-sin** disminuint la relació cicloadducte *anti*:cicloadducte *sin*. Aquest efecte és més important en la 2(5*H*)-furanona **10** que té com a substituïent el grup pivaloïl.

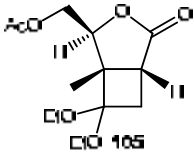
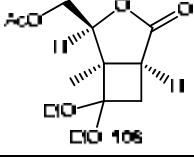
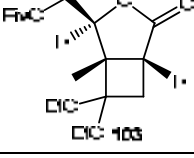
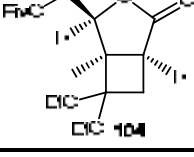
Des d'un punt de vista sintètic, considerant el rendiment, la regio- i la diastereoselectivitat de la reacció, els millors resultats s'han obtingut amb la 2(5*H*)-furanona **102** en èter que dona els cicloadductes **105** i **106** amb un 83% de rendiment i una relació pràcticament equimolecular. També pot tenir utilitat sintètica la reacció de la lactona **10** en èter que produeix els cicloadductes **103** i **104** amb un 80% de rendiment en una relació de (55:45).

2.2. Elucidació estructural dels fotocicloadductes

Els cicloadductes majoritaris cap-cua *anti* i *sin* **103/104** i **105/106** no s'aconsegueixen separar per cromatografia en columna, però s'obtenen fraccions enriquides que en permeten la seva caracterització per ^1H - i ^{13}C -NMR.

L'elucidació estructural s'ha portat a terme mitjançant experiments mono- i bidimensionals de RMN. A la Taula 3 es mostren les dades espectroscòpiques d' ^1H - i ^{13}C -RMN utilitzades per elucidar estructuralment els cicloadductes derivats de les reaccions fotoquímiques de les 2(5*H*)-furanones **10** i **102** al dietilacetal de la cetena.



CICLOADDUCTE	H-4	H-8	H-8	C-12	C-4
 CIC 105	4.99 dd J(4,8): 5.0 J(4,8): 3.3	4.39 dd Jgem: 12.3 J(8,4): 3.3	4.10 dd Jgem: 12.3 J(8,4): 5.0	13.4	78.2
 CIC 106	4.34 dd J(4,8): 2.2 J(4,8): 8.2	4.71 dd Jgem: 12.5 J(8,4): 8.2	4.45 dd Jgem: 12.5 J(8,4): 2.2	16.5	84.6
 CIC 103	4.97 dd J(4,8): 3.2 J(4,8): 3.2	4.38 dd Jgem: 12.3 J(8,4): 3.2	4.04 dd Jgem: 12.3 J(8,4): 3.2	13.4	78.1
 CIC 104	4.28 dd J(4,8): 7.6 J(4,8): 2.3	4.65 dd Jgem: 12.6 J(8,4): 7.6	4.47 dd Jgem: 12.6 J(8,4): 2.3	16.5	84.8

Taula 3. Dades espectroscòpiques d' ^1H - i ^{13}C -RMN representatives pels cicloadductes derivats de la fotocicloaddició al dietilacetal de la cetena. Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm. El dissolvent deuterat és CDCl_3 .

L'observació més significativa de la Taula anterior és que el protó H-4 en els cicloadductes *anti* apareix a δ superiors als dos protons H-8 mentre que en els cicloadductes *sin* succeeix el contrari. Això es degut a la influència dels substituents

etoxietílics presents en C-6 que en el cas del cicloadductes *anti* estan més a prop del protó H-4 i en canvi en els cicloadductes *sin* estan més a prop dels protóns H-8.

L'estereoquímica *anti* o *sin* dels cicloadductes s'ha determinat en base als espectres de ^{13}C -RMN on el carboni del grup metil angular C-12 del cicloadducte que prové de l'aproximació *anti* apareix a camps més alts que el carboni del grup metil angular C-12 dels cicloadducte que prové de l'aproximació *sin* a causa de la compressió estèrica més gran que suporta en els cicloadductes *sin* (Figura 14).⁶²

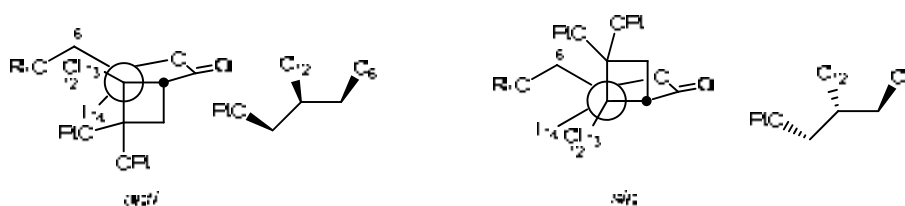


Figura 14. Interaccions estèriques del grup metil angular C-12 en els cicloadductes *anti* i *sin*.

Com també es mostra en la Taula 3, els senyals corresponents als carbonis C-12 dels cicloadductes *anti* **103** i **105** apareixen a camps més alts, δ 13.4 que els corresponents als adductes *sin* **104** i **106**, que apareixen a δ 16.5. Aquest mateix comportament es pot observar en el carboni C-4. Aquest carboni també rep més compressió estèrica en els cicloadductes que deriven de l'aproximació *anti* que els que deriven de l'aproximació *sin*.

La regioquímica de la barreja de cicloadductes **103/104** i **105/106** s'ha assignat mitjançant l'espectre de correlació ^1H - ^{13}C a dos i tres enllaços (Figures 15-17). En aquests experiments s'observa que el carboni acetàlic (C-6) presenta un pic creuat amb el H-4. Aquest fet només és possible si es tracta de la regioquímica cap-cua on la distància entre ells és de 3 enllaços. De la mateixa manera s'observen pics creuats entre el carboni carbonílic de la lactona (C-2) i els dos protons H-7 que confirmen altre cop la regioisomeria cap-cua.

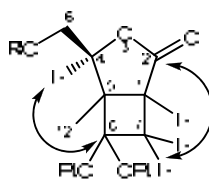


Figura 15. Correlacions més significatives de la mescla d'adductes **103/104** i **105/106** (HMBC).

⁶² Breitmeier, E.; Voelter, W. *Carbon-13 NMR Spectroscopy. High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*. VCH. Weinheim, **1987**; pp 115 i 185.

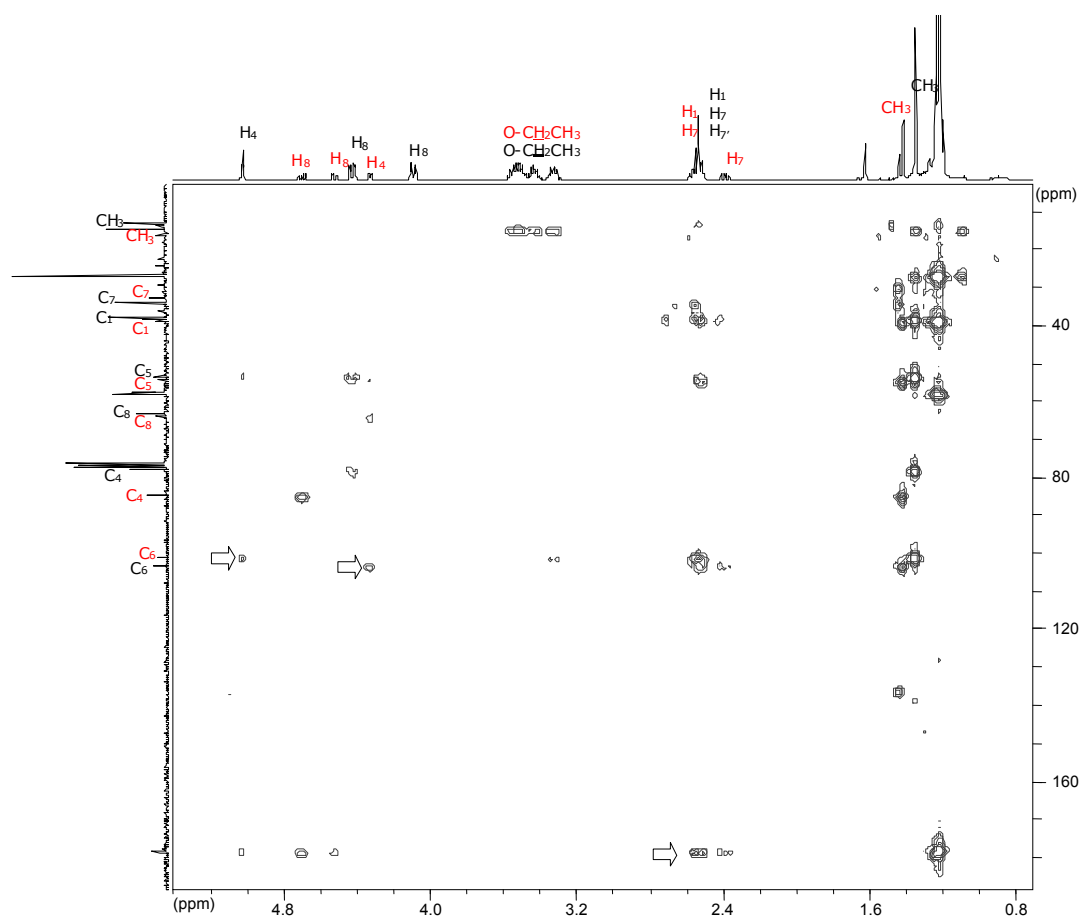


Figura 16. Espectre de correlació ^1H - ^{13}C a dos i tres enllaços (HMBC) de la mescla d'adductes **103** i **104**.

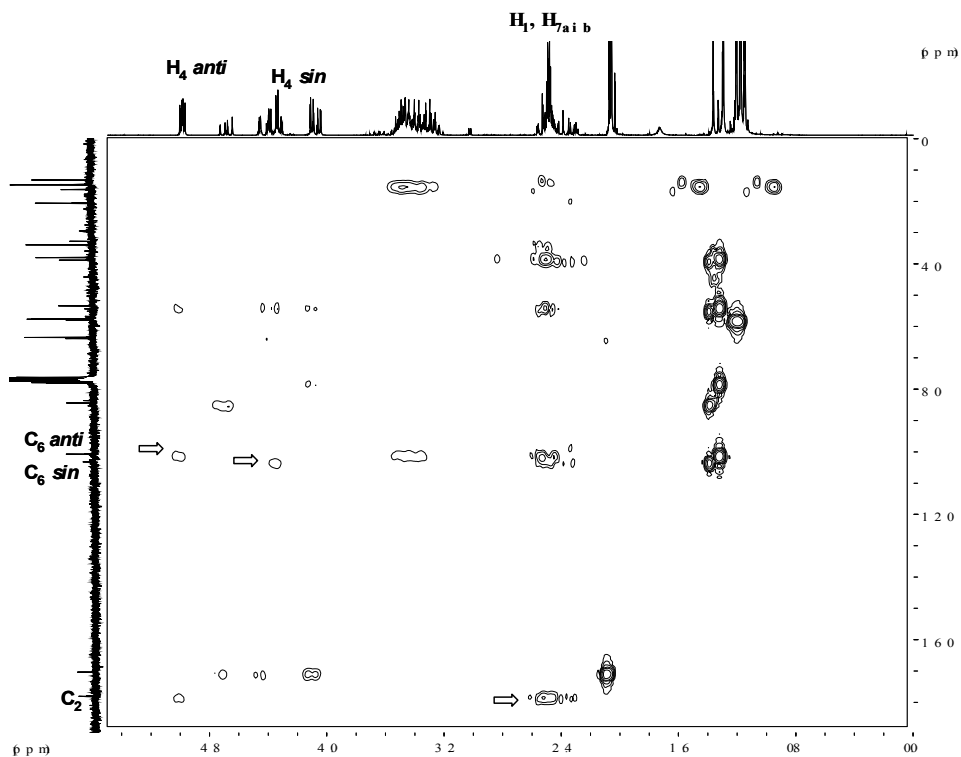


Figura 17. Espectre de correlació ^1H - ^{13}C a dos i tres enllaços (HMBC) de la mescla d'adductes **105** i **106**.

IV-SÍNTESI DE LA (+)- I DE LA (-)-ISOLINEATINA

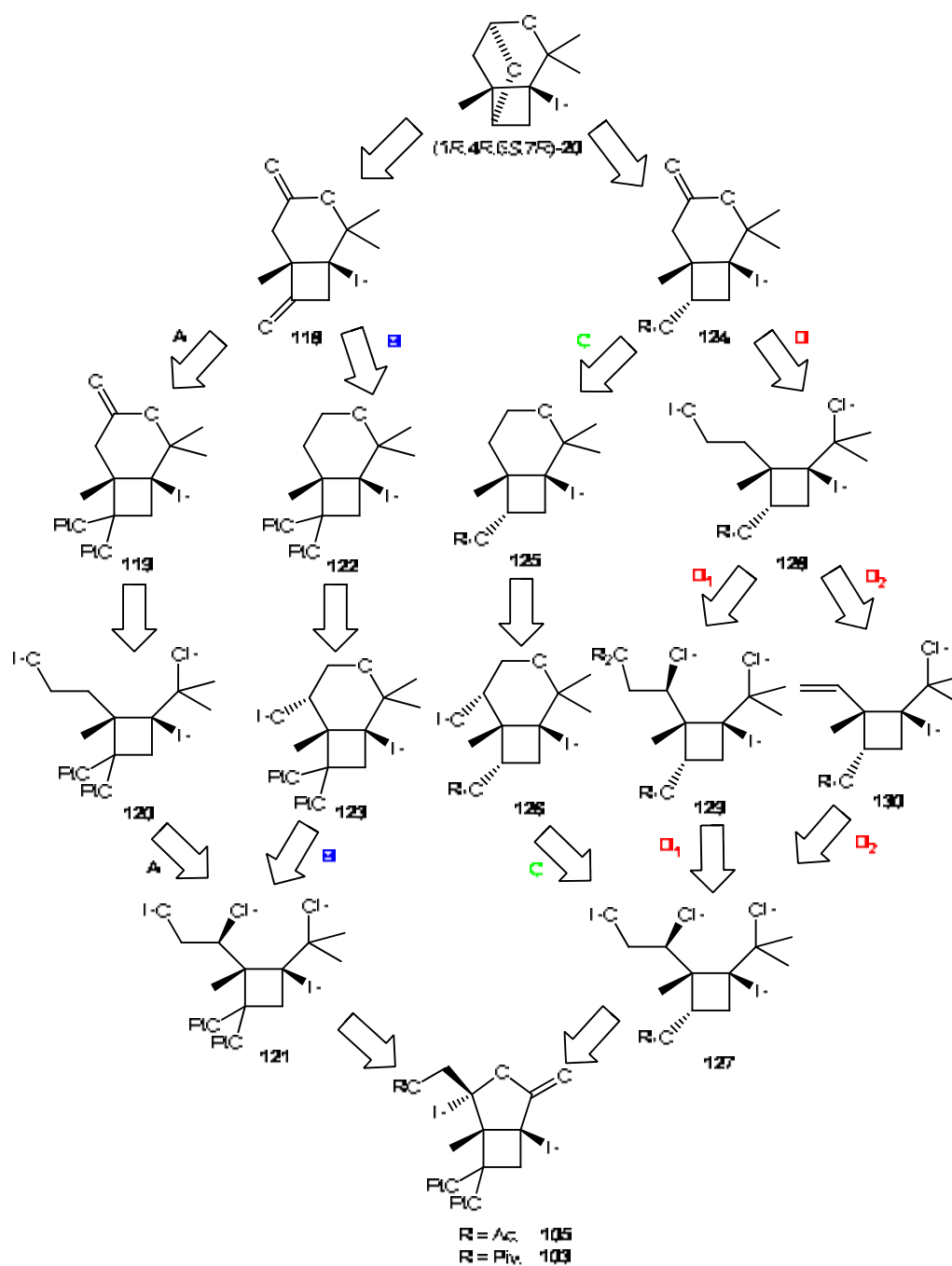


1. Introducció

Un cop establertes les condicions òptimes per obtenir els fotocicloadductes *anti* **103** i **105** i *sin* **104** i **106** s'han dissenyat diferents aproximacions a partir d'aquests, amb l'objectiu d'arribar a sintetitzar els dos enantiòmers (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)- i (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)- de la isolineatina, respectivament. En l'Esquema 31 es mostra l'anàlisi retrosintètica de la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina que condueix als cicloadductes *anti* **103** i **105**.

D'aquesta anàlisi se'n deriven quatre seqüències sintètiques A, B, C i D que estan ordenades per ordre cronològic de realització en el laboratori. L'anàlisi retrosintètica de l'enantiòmer (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-isolineatina es similar i convergeix en els cicloadductes *sin* **104** i **106**.

La retrosíntesi de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-**20** condueix als cicloadductes *anti* **103** o **105** degut a la presència de característiques estructurals comunes i s'inicia mitjançant la desconexió de l'acetal donant lloc als compostos bicíclics **118** o **124** que es diferencien en la funcionalització de l'anell ciclobutànic. A partir d'aquests, les diferents rutes que en sorgeixen varien en funció de en quin moment es realitza la reacció de desoxigenació selectiva del grup hidroxil secundari present en els intermedis trihidroxilats **121** i **127** i de la formació de l'anell de 6 membres. En les rutes A i D, en sentit sintètic, la reacció de desoxigenació es prèvia a la construcció de la lactona, mentre que en les rutes B i C la desoxigenació és posterior a la ciclació intramolecular.



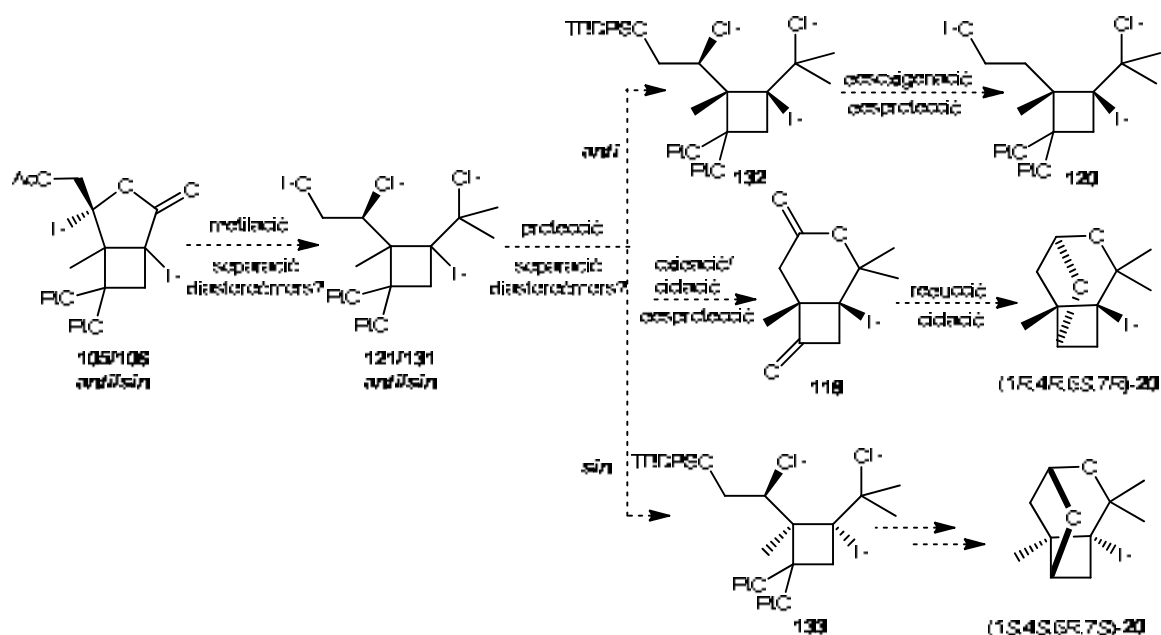
Esquema 31. Anàlisi retrosintètica de la (1R,4R,6S,7R)-isolineatina.

Les diferents rutes dissenyades que deriven d'aquesta anàlisi retrosintètica s'analitzen a continuació detalladament.

Cal destacar que en cada una de les seqüències sintètiques es partirà de la barreja de cicloadductes (*anti* i *sin*) **103/104** o **105/106** ja que la seva separació per cromatografia en columna no ha estat possible. La separació es preveu dur-la a terme en etapes posteriors de la seqüència i s'haurà de realitzar abans d'eliminar el centre estereogènic que deriva de la 2(5*H*)-furanona.

2. Ruta sintètica A

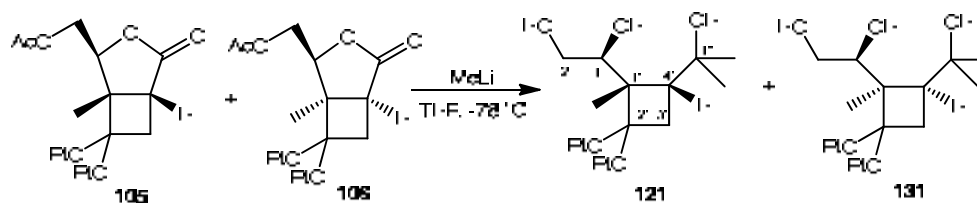
La primera seqüència sintètica dissenyada (Esquema 32) parteix de la barreja de cicloadductes **105** i **106** i té com a primer pas, la reacció d'aquests amb MeLi, de forma que s'introduiran els dos grups metils necessaris per arribar a la isoleinatina, i al mateix temps s'eliminarà el grup protector. A continuació, es portarà a terme la reacció de desoxigenació de l'alcohol secundari. És, en aquest punt de la ruta, on s'elimina el centre estereogènic que deriva de la 2(5*H*)-furanona i per tant, la mescla de diastereòmers s'haurà de separar o bé en el pas de la metilació (**121/131**) o bé en el de la protecció selectiva del grup hidroxil primari (**132/133**). Aleshores, el derivat **132** es transformarà en **120** que després d'una reacció d'oxidació amb subseqüent lactonització ens portarà a la cetolactona **118**, que derivarà en la molècula objectiu. Seguint una seqüència similar, el diol **133** ens conduirà a l'altre enantiòmer de la isoleinatina.



Esquema 32. Seqüència sintètica A.

2.1. Obtenció dels triols 121 i 131

El tractament de la barreja equimolar de cicloadductes **105** i **106** amb un excés de MeLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ permet d'obtenir, amb un 79% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com una mescla dels dos triols diastereomèrics **121** i **131** (Esquema 33).



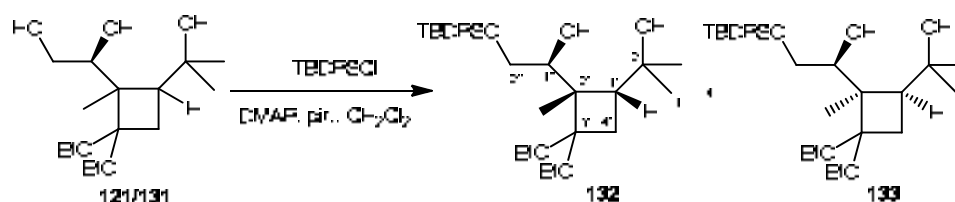
Esquema 33. Reacció d'obtenció dels triols **121** i **131**.

Malgrat que els triols **121** i **131** no es poden separar per cromatografia en columna, la seva caracterització s'ha realitzat utilitzant experiments mono- i bidimensionals de RMN de la mescla de productes. L'estereoquímica de **121** i **131** s'ha assignat temptativament a partir d'intermedis més avançats de la ruta sintètica. Cal destacar, en l'espectre d' ^1H -RMN de la mescla l'aparició de dos nous senyals singlets al voltant de 1.30 ppm corresponents als grups metils que deriven de l'atac del MeLi a la lactona. En l'espectre d'IR destaca una banda ampla a 3318 cm^{-1} dels grups hidroxílics i l'absència d'absorció a la zona dels grups carbonils.

Conjuntament, amb els diastereòmers s'obté, amb molt petita proporció, un subproducte que no s'ha pogut identificar per RMN.

2.2. Obtenció dels derivats sililats **132** i **133**

En la següent etapa de la seqüència s'ha portat a terme la protecció selectiva de l'alcohol primari (Esquema 34). Com a grup protector s'ha escollit el grup *tert*-butildifenilsilil⁶³ ja que es preveu que sigui estable en les condicions de reacció implicades en les següents etapes de la síntesi.



Esquema 34. Reacció dels triols **121** i **131** amb TBDPSCI.

⁶³ Hanessian, S.; Lavallo, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977.

Així, la barreja dels triols **121** i **131** es tracta amb 1.1 equivalents de clorur de *tert*-butildifenilsilil, 1.5 equivalents de piridina i 1.1 equivalents de DMAP en el sí de clorur de metilè obtenint-se, després de la purificació per cromatografia en columna del cru de reacció, les següents fraccions per ordre d'elució: el diastereòmer **132** conjuntament amb un subproducte amb una proporció de 74:26 determinada per cromatografia de gasos, el diastereòmer **133** amb un 24% de rendiment i també es recupera un 20% de producte de partida corresponent només al triol assignat com **121**.

Tots els intents per a obtenir el diol **132** en forma pura van resultar infructuosos. L'estructura del subproducte no s'ha pogut determinar per l'anàlisi de RMN de la mescla, si bé cal destacar que presenta un aspecte molt similar al producte majoritari.

El triol **121** recuperat s'ha tornat a posar a reaccionar en les mateixes condicions produint el diol **132** amb un 38% de rendiment considerant el producte de partida recuperat. Aquesta baixa reactivitat de **121** sembla indicar que en aquest compost existeix una interacció entre l'alcohol primari i algun dels àtoms d'oxigen presents en la molècula.

Cal destacar que també s'ha observat que els derivats sililats **132** i **133** són molt sensibles al medi àcid, donant lloc a la desprotecció de l'acetal. Així, en la purificació per columna a través de gel de sílice sempre s'obtenen fraccions de diol amb l'acetal hidrolitzat. Una possible explicació d'aquest fet és el gran impediment estèric que presenten aquestes molècules, tal i com es mostra en la Figura 18.

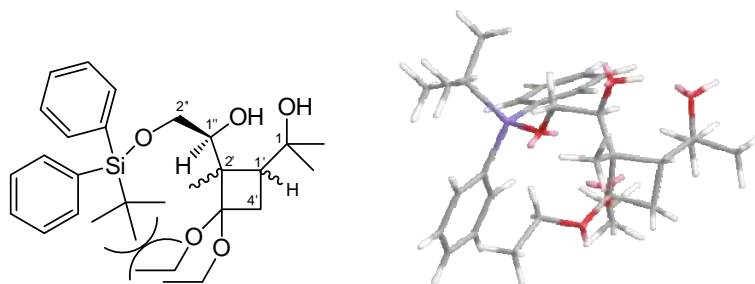


Figura 18. Interacció estèrica entre el grup TBDPS i el grup acetàlic.

La Figura 19 mostra els espectres d'¹H-RMN dels diols **132** i **133** on s'observa que la principal diferència rau en el desplaçament químic dels protons H-1'' i H-2'' que per **132** apareixen a δ força diferenciats 4.33, 4.17 i 3.67 ppm, respectivament, mentre, que en el derivat **133**, aquests tres protons apareixen més junts a desplaçaments entre 4.08 i 3.80 ppm. Els experiments de NOESY no donen informació conclouent de la configuració relativa entre el centre quiral predeterminat i els centres asimètrics de

l'anell ciclobutànic degut a la reduïda diferència de desplaçament químic entre els protons dels carbonis estereogènics implicats en l'assignació de l'estereoquímica d'ambdós diastereòmers.

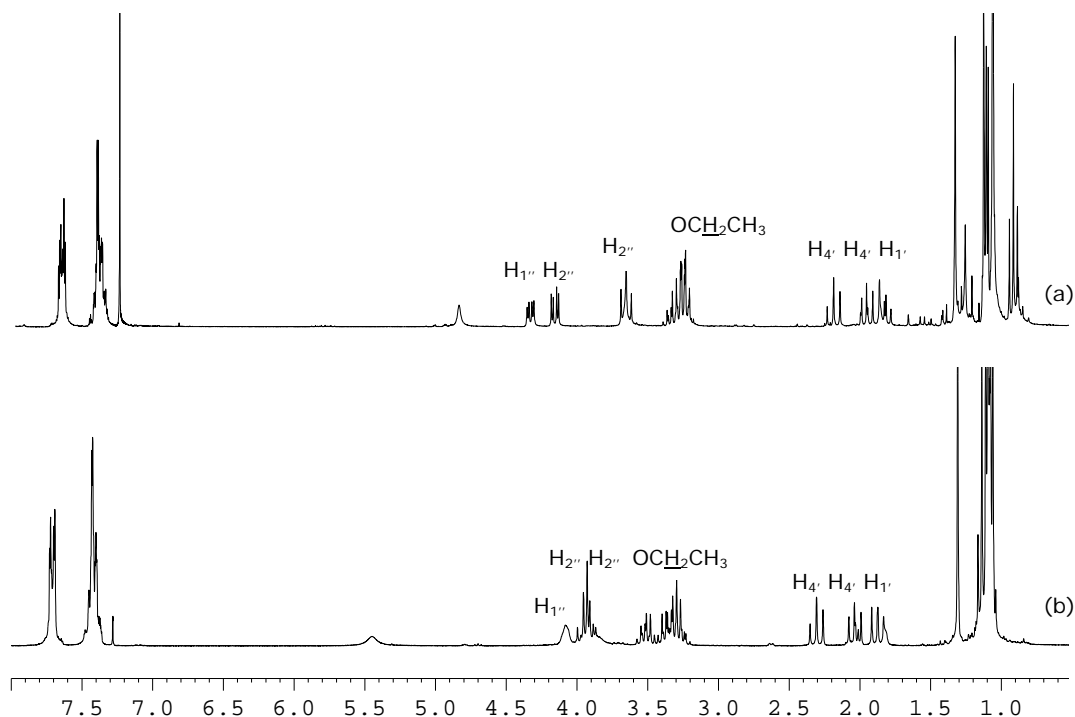
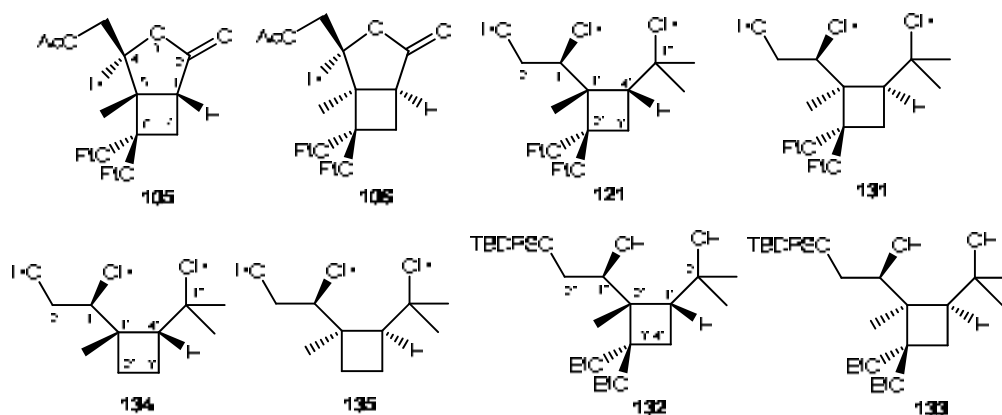


Figura 19. a) Espectre d' ^1H -RMN del compost assignat com el diol **132**; b) Espectre d' ^1H -RMN del diol **133**.

L'assignació de l'estereoquímica s'ha realitzat comparant els diferents espectres de carboni obtinguts pels dos diastereòmers al llarg de la seqüència sintètica i també amb els derivats ciclobutànics **134** i **135** obtinguts prèviament en el nostre grup de recerca.¹⁴ A la Taula 4 es recullen les dades espectroscòpiques de ^{13}C -RMN més representatives dels cicloadductes **105** i **106**, dels triols **121**, **131**, **134** i **135** i dels diols **132** i **133**.

Si ens fixem en les dades dels desplaçaments químics dels carbonis dels dos cicloadductes **105** i **106**, dels quals es coneix la seva configuració, s'observa que el metil angular i el carboni C-4 del cicloadducte *anti* surten a camps més alts que els del cicloadducte *sin*. Aquesta tendència també s'observa en el triol **121** i en el diol **132**, on aquests carbonis també apareixen a camps més alts que en els respectius diastereòmers **131** i **133**. La variació del desplaçament químic del metil angular també s'observa en els coneguts triols **134** (23.3 ppm) que deriva d'un cicloadducte *anti* i **135** (27.4 ppm) que deriva d'un cicloadducte *sin*.

Aquestes dades semblen indicar que tant el triol **121** com el diol **132** deriven del cicloadducte *anti* mentre que el triol **131** i el diol **133** deriven del cicloadducte *sin*.



CICLOADDUCTES	CH ₃	C-1	C-4	C-5	C-8
105 (<i>anti</i>)	13.4	38.2	78.2	53.6	63.7
106 (<i>sin</i>)	16.5	39.0	84.6	53.6	64.4
TRIOLS	CH ₃	C-4'	C-1	C-1'	C-2
121 (<i>anti</i>)	17.8	48.9	71.7	56.1	64.7
131 (<i>sin</i>)	21.8	49.0	74.2	55.5	64.2
134 (<i>anti</i>)	23.3	56.9	74.1	46.3	63.1
135 (<i>sin</i>)	27.4	57.7	73.6	45.4	62.1
DIOLS	CH ₃	C-1'	C-1''	C-2'	C-2''
132 (<i>anti</i>)	17.6	49.3	70.8	55.4	65.6
133 (<i>sin</i>)	22.1	49.8	75.3	55.8	67.2

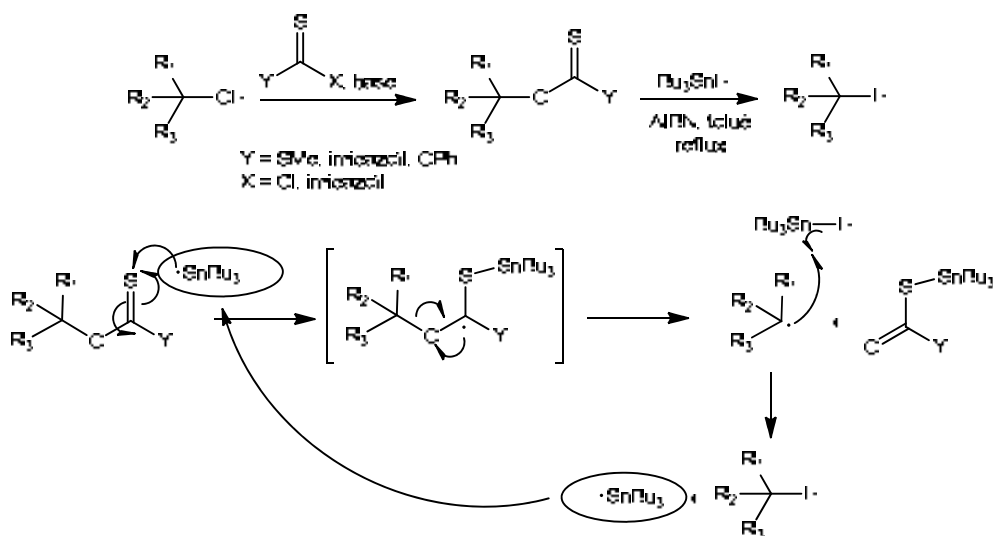
Taula 4. Dades més significatives corresponents als espectres de ¹³C-RMN dels cicloadductes **105** i **106**, dels triols **121**, **131**, **134** i **135** i dels diols **132** i **133** (desplaçament químic en ppm).

2.3. Reacció de desoxigenació de **132** i **133**

Un cop aconseguida la separació dels diastereòmers **132** i **133**, malgrat els baixos rendiments assolits, s'ha decidit continuar amb la seqüència on el següent pas és la reacció de desoxigenació selectiva del grup hidroxil secundari utilitzant la metodologia desenvolupada per Barton i McCombie.⁶⁴ Aquesta reacció transcorre via el derivat tiocarbonílic i el posterior tractament amb hidrur de tributilestany i AIBN com a

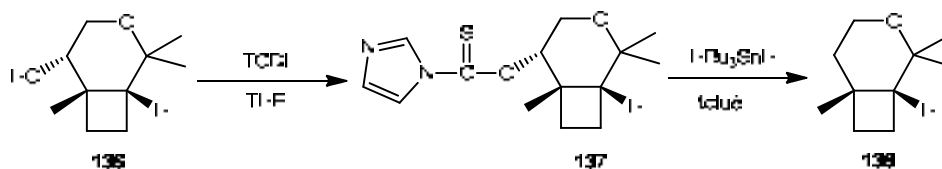
⁶⁴ Per una revisió d'aquest mètode, mirar: a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. b) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609-2645. c) Ramaiah, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3541-3676. d) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417-489. e) Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6949-6950.

iniciador de radicals (Esquema 35).



Esquema 35. Reacció de desoxigenació radicalària de Barton–McCombie.

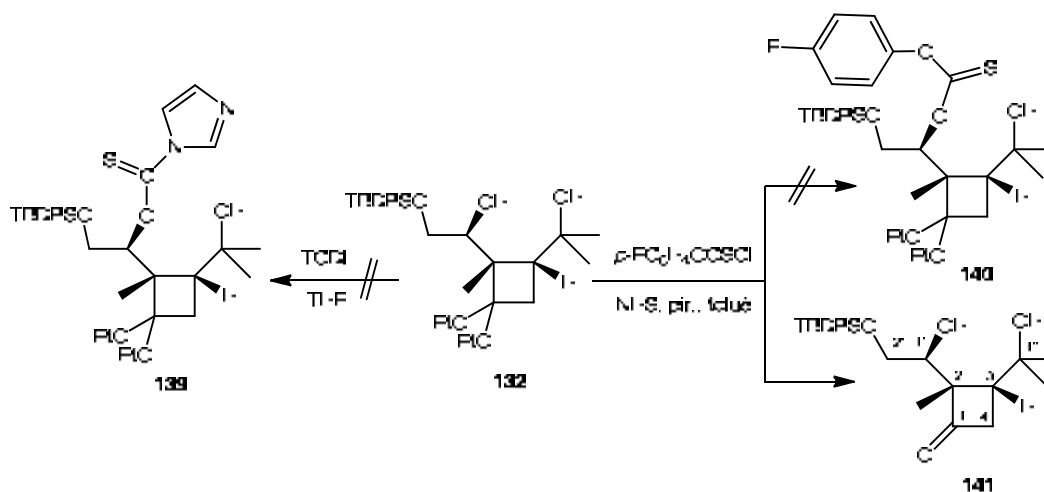
Aquesta estratègia ja s'havia utilitzat en el nostre grup d'investigació amb èxit en la síntesi del (+)-grandisol¹⁴ (Esquema 36) i de la (+)-lineatina.¹⁵



Esquema 36. Reacció de desoxigenació de Barton-McCombie emprada en la síntesi del (+)-grandisol.

En aquella ocasió els millors resultats es van obtenir amb el derivat tiocarbonylimidazòlic **137**, preparat per reacció de l'alcohol **136** amb tiocarbonyldiimidazole a reflux de THF. El compost **137** va ésser tractat posteriorment amb hidrur de tributilestany i una quantitat catalítica de AIBN en toluè a 100 °C per obtenir el producte desoxigenat **138** amb un rendiment global del 70%.

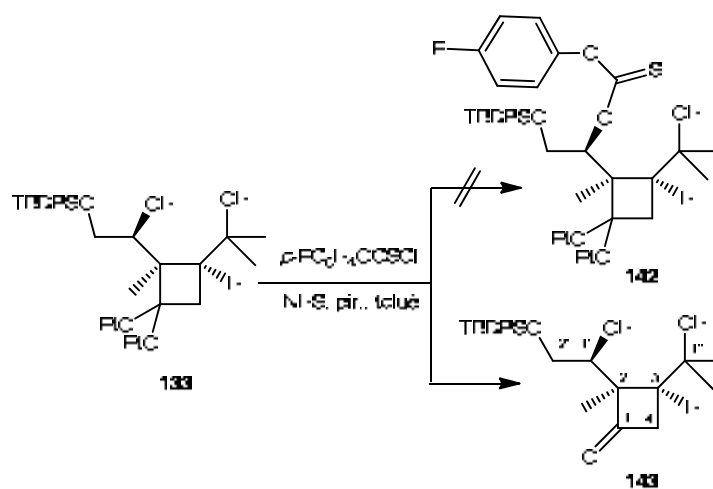
Considerant aquests precedents, en primer lloc s'ha decidit preparar el derivat tiocarbonylimidazòlic del diol **132** (Esquema 37). Malauradament, tots els intents de preparació de **139** han resultat infructuosos, recuperant-se sempre el diol de partida **132**.



Esquema 37. Intent d'obtenció del derivat tiocarbonilimidazòilic **139** i del fluorofeniltiocarbonat **140**.

A la bibliografia es troben exemples que realitzen la reacció de desoxigenació de fluorofeniltiocarbonats preparats via la reacció amb el corresponent halur.^{64,65} Així, el tractament del diol **132** amb el clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl, en presència de *N*-hidroxisuccinimida (NHS) i piridina en el si de toluè a reflux durant 4 hores produeix, amb un 90% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com la ciclobutanona **141** (Esquema 37).

De la mateixa manera, la reacció del diol diastereomèric **133** amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl, en presència de NHS i piridina en el si de toluè a reflux durant 4 hores dóna, amb un 70% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com la ciclobutanona **143** (Esquema 38).



Esquema 38. Intent d'obtenció del fluorofeniltiocarbonat **142**.

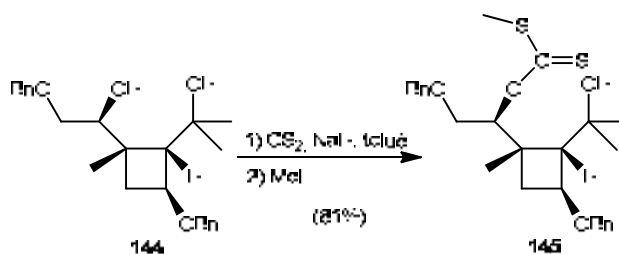
⁶⁵ Barton, D. H.R.; Jaszberenyi, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2619-2622.

En els espectres d' ^1H -RMN de **141** i **143** no s'observen els senyals corresponents a la unitat de fluorofeniltiocarbonat i es indicatiu de la presència de la ciclobutanona el desplaçament químic a camps més baixos dels protons H-4 juntament amb la banda d'absorció a 1773 cm^{-1} en l'espectre d'IR.

La formació de **141** i **143** confirma la labilitat de l'acetal que ja s'havia observat anteriorment així com la poca reactivitat del grup hidroxil secundari.

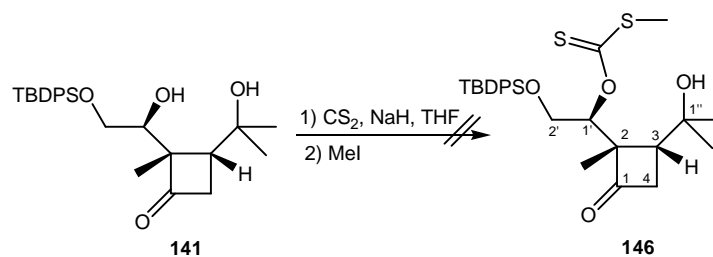
Aquest fet ens ha portat a considerar la possibilitat de realitzar la reacció de desoxigenació en les ciclobutanones **141** i **143**. Inicialment, s'ha provat la reacció amb el clorur de 4-fluorotiofenolcarbotioïl en les condicions emprades en l'apartat anterior, però, malauradament, tots els intents per obtenir els derivats fluorofeniltiocarbonats han resultat infructuosos recuperant-se les ciclobutanones de partida.

Aleshores, s'ha decidit portar a terme la reacció de desoxigenació a través d'un xantat, derivats que també han estat utilitzats en aquest tipus de reacció. Així, en la síntesi de la (+)-lineatina desenvolupada en el nostre grup de recerca es va preparar el xantat **145** amb un 81% de rendiment mitjançant la reacció del compost dibenzilat **144** amb hidrur sòdic i disulfur de carboni en el si de toluè a temperatura ambient i posterior tractament amb iodur de metil (Esquema 39).^{15b}



Esquema 39. Preparació del xantat **145**, Alibés i col (2008).

Considerant aquest precedent, la ciclobutanona **141** s'ha tractat amb hidrur sòdic i disulfur de carboni i posteriorment amb iodur de metil en THF a temperatura ambient obtenint-se, malauradament, productes de descomposició, l'estructura dels quals no s'ha pogut elucidar mitjançant tècniques espectroscòpiques. Totes les proves realitzades per tal d'obtenir el xantat **146** han resultat negatives (Esquema 40).

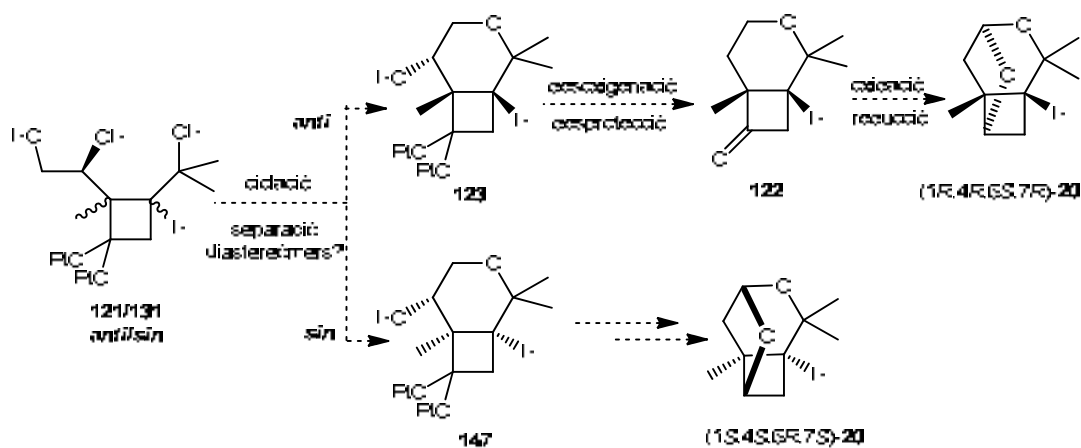


Esquema 40. Intent d'obtenció del xantat **146**.

Així doncs, considerant els baixos rendiments obtinguts en la protecció de l'alcohol primari i la impossibilitat de portar a terme la reacció de desoxigenació utilitzant la metodologia de Barton-McCombie s'ha decidit assajar la formació de l'anell pirànic prèviament a la reacció de desoxigenació, estratègia contemplada en l'aproximació B.

3. Ruta sintètica B

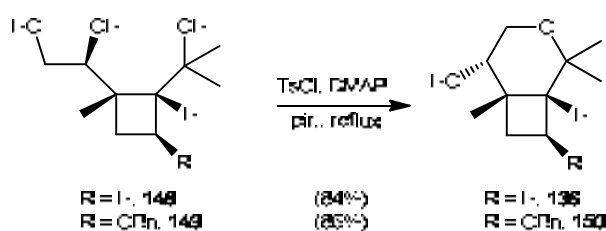
En aquesta nova proposta també es parteix de la mescla de triols **121** i **131**. Aquesta ruta alternativa suposa com a primer pas la ciclació intramolecular del triol per obtenir els compostos bicíclics **123** i **147**. En aquest estadi s'haurà de realitzar la separació d'ambdós diastereòmers. A continuació, a partir del compost bicíclic **123** es portarà a terme la reacció de desoxigenació de l'alcohol secundari i la desprotecció de l'acetal. Finalment, l'oxidació i posterior reducció ens conduirà a (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-**20** (Esquema 41). Seguin una seqüència similar, a partir de **147** s'arribarà a l'altre enantiòmer de la isoleinatina.



Esquema 41. Seqüència sintètica B.

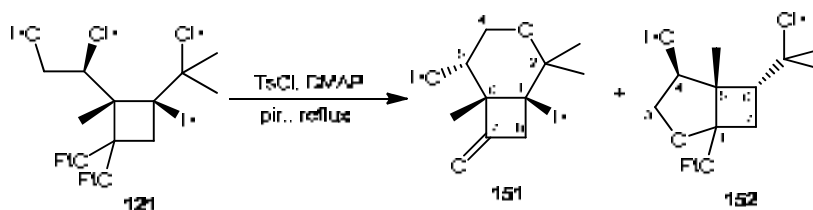
3.1. Intent d'obtenció dels bicicles pirànics **123** i **147**

El primer pas d'aquesta seqüència sintètica és la ciclació intramolecular de la mescla de triols **121** i **131** per tal d'obtenir els bicicles **123** i **147**, respectivament. Aquest tipus de reacció ha estat realitzada en el nostre grup de recerca en la síntesi del (+)-grandisol¹⁴ i també de la (+)-lineatina¹⁵ on la protecció selectiva del grup hidroxil primari dels triols **148** o **149** amb clorur de tosil i el subseqüent desplaçament del tosilat per l'atac nucleofilic intramolecular de l'hidroxil terciari, va proporcionar els corresponents alcohols bicíclics **136** o **150** amb bons rendiments (Esquema 42).



Esquema 42. Preparació dels bicicles pirànics **136** i **150** en la síntesi del (+)-grandisol i de la (+)-lineatina, respectivament.

Per analogia amb aquests precedents sintètics, inicialment s'han assajat les mateixes condicions de reacció en el triol **121**, aïllat en la reacció de formació dels èter silílics **132** i **133**. Així, el tractament d'aquest amb clorur de tosíl i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidra a reflux durant 1 hora i 30 minuts condueix a l'obtenció del compost carbonílic amb estructura pirànica **151** amb un 22% de rendiment juntament amb un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com el derivat acetàtic **152** amb un 14% de rendiment (Esquema 43).



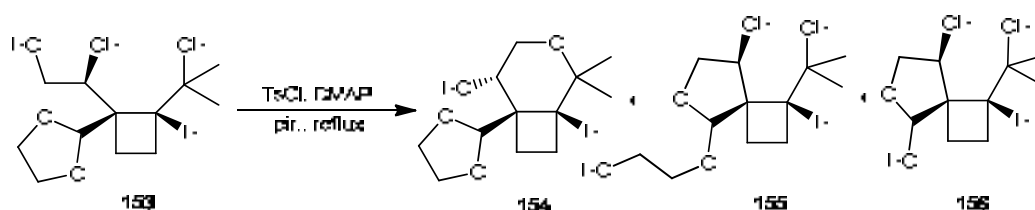
Esquema 43. Obtenció del compost pirànic **151** i del compost acetàtic **152**.

En l'espectre d' ^1H -RMN de **151** cal destacar el desplaçament dels protons H-8 cap a camps més baixos (3.28 i 2.84 ppm) degut a la presència de la cetona ciclobutànica, el que es confirma en l'espectre de ^{13}C -RMN (δ 209.1).

En l'espectre d' ^1H -RMN del derivat **152** s'observa la desaparició d'una unitat d'etòxid així com la presència de dos dobles doblats a δ 3.67 i δ 4.17 que corresponen als dos protons H-3 i la presència a δ 5.00 d'un doble doblat que correspon al H-4. Per altra banda, a l'espectre de ^{13}C -RMN es confirma la presència del carboni acetàtic a 107 ppm. La formació d'aquest compost és pot explicar com una ciclació intramolecular del triol de partida **121** degut al medi bàsic i a la temperatura en què s'ha dut a terme la reacció.

En aquest punt, cal mencionar que simultàniament a la realització del present

treball, el nostre grup també estava portant a terme una seqüència sintètica encaminada a l'obtenció de la feromona ciclobutànica del poll blanc **5**.⁶⁶ En aquesta es va assajar la reacció de ciclació intramolecular del triol ciclobutànic **153**, obtenint-se el producte pirànic **154** amb un 37% de rendiment i també els subproductes acetàtics **155** i **156** amb un rendiment del 19% i 16%, respectivament (Esquema 44).



Esquema 44. Obtenció dels composts acetàtics **154**, **155** i **156** en la síntesi de la feromona del poll blanc.

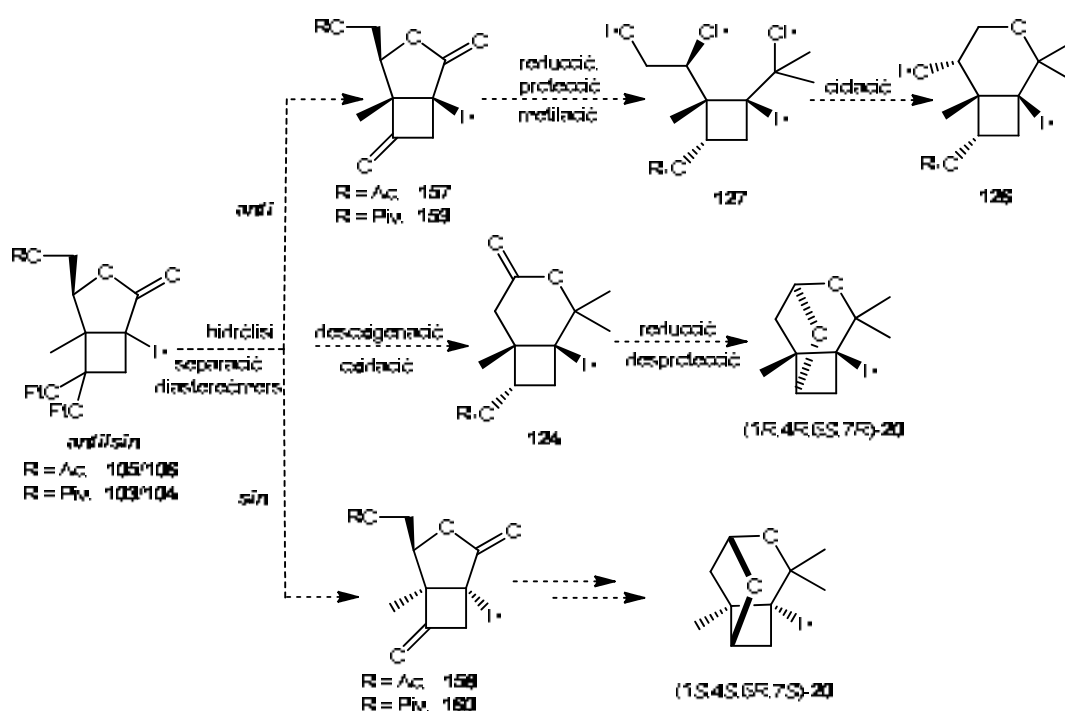
L'obtenció dels composts acetàtics **152**, **155** i **156** posa de manifest la lentitud del procés de tosiliació, car durant aquest tenen lloc reaccions secundàries. El fet que la tosiliació sigui lenta a diferència del que succeïa en els precedents indica que la presència dels acetals en **121** i **153** dificulta el procés de tosiliació, probablement degut a l'existència de ponts d'hidrogen intramoleculars entre els àtoms d'oxigen de l'acetal i els grups hidroxil, generant una estructura més rígida i menys accessible pel reactiu tosilant. Tots els intents per tal de millorar la selectivitat i el rendiment de formació de **151** van resultar estèrils. La reacció també s'ha portat a terme amb la barreja dels triols **121** i **131** obtenint-se un cru de reacció on la seva anàlisi per RMN, malgrat ser més complexa, mostra també la formació dels corresponents derivats acetàtics indesitjats.

Així doncs, considerant la inestabilitat del grup acetàtic en les diferents aproximacions sintètiques assajades que facilita l'aparició de reaccions secundàries s'ha decidit iniciar una nova ruta sintètica en la que l'anell ciclobutànic enlloc de presentar un grup acetal, incorpora un grup hidroxil protegit en forma d'èter.

⁶⁶ Montserrat Corbella Pané. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 2007.

4. Ruta sintètica C

La ruta sintètica C suposa com a primer pas la hidròlisi de l'acetal de la barreja de cicloadductes **105/106** o **103/104** per obtenir les corresponents ciclobutanones *anti* **157** o **159** i *sin* **158** o **160** (Esquema 45). A partir dels diastèrmers *anti*, la reducció del grup carbonil, protecció de l'alcohol i reacció de metilació conduirà al triol **127**. A continuació, caldrà portar a terme la ciclació intramolecular per obtenir el bicicle **126** que és l'intermedi on es durà a terme la reacció de desoxigenació. Els últims passos implicaran sengles reaccions d'oxidació i reducció que, conjuntament amb la posterior desprotecció de l'alcohol secundari, ens conduirà a la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina. Seguint una seqüència similar, a partir dels isòmers *sin* **158** o **160** s'arribarà a la (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-isolineatina.

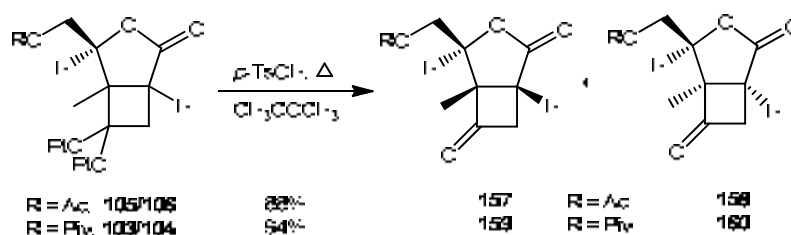


Esquema 45. Seqüència sintètica C.

4.1. Hidròlisi dels acetals

Així doncs, en primer lloc cal portar a terme la hidròlisi dels acetals de les mescles **105/106** i **103/104** i avaluar la seva separació cromatogràfica. El tractament de la barreja

del cicloadductes **105** i **106** amb una quantitat catalítica de *p*-TsOH a reflux d'acetona dóna lloc, amb un 88% de rendiment, a les ciclobutanones **157** i **158** (Esquema 46) que malauradament no s'han pogut separar completament per cromatografia en columna, però s'obtenen dues fraccions molt enriquides de cadascuna d'elles que permeten la seva total caracterització mitjançant la realització d'experiments mono- i bidimensionals de RMN. D'altra banda, la desprotecció del grup carbonil de la mescla (55:45) dels cicloadductes **103** i **104** condueix a l'obtenció de les ciclobutanones **159** i **160** amb un 94% de rendiment, fàcilment separables per cromatografia en columna.



Esquema 46. Reacció de desprotecció de l'acetal de les barreges de cicloadductes **105/106** i **103/104**.

En la Figura 20 es mostren els espectres d'¹H-RMN de les ciclobutanones **159** i **160**.

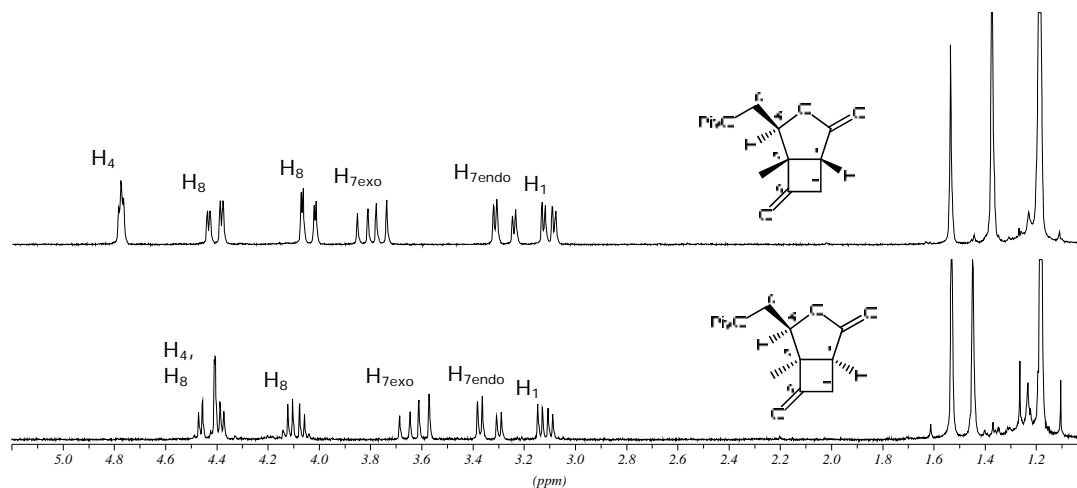


Figura 20. Espectres d'¹H-RMN de **159** i **160**.

En les ciclobutanones *anti* **157** i **159**, els protons H-7 apareixen a δ 3.80 i 3.28 ppm i presenten una constant geminal de 18.4 Hz, de la mateixa manera, en les ciclobutanones *sin* **158** i **160**, els senyals d'aquests protons s'observen a 3.67 i 3.38 ppm amb un valor de constant també molt gran (~18.6 Hz). Els espectres de ¹³C-RMN mostren la presència de dos grups carbonils i són novament els valors del desplaçament

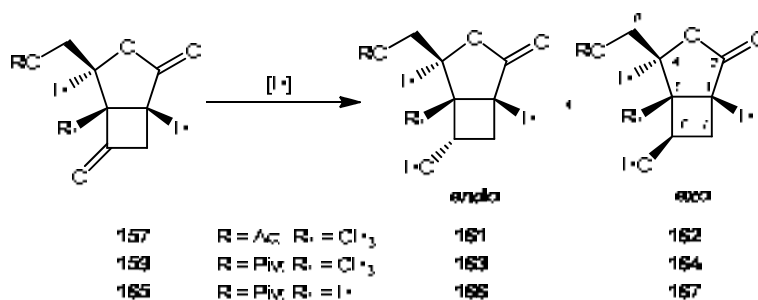
químic del carboni del metil angular els que permeten realitzar la seva assignació. En el cas dels cicloadductes amb disposició *anti* **157** i **159**, aquest metil surt a $\delta \sim 12.8$ mentre que els diastereòmers *sin* **158** i **160** presenten aquest carboni a camps més baixos, ~ 17.2 ppm.

4.2. Reducció de les ciclobutanones

4.2.1. Reducció de **157** i **159**

Per portar a terme la reducció de ciclobutanona a ciclobutanol s'han utilitzat diferents tipus d'hidrurs de bor (Esquema 47). En la reducció de l'acetil derivat **157**, en utilitzar NaBH_4 a 0°C en MeOH s'arriba amb un 56% de rendiment a una mescla 22:78 de dos productes que presentaven senyals característics dels dos epímers **161** i **162** (Exp. 1). En canvi, quan s'utilitza un hidrur més voluminós com L-Selectride a -78°C en THF s'obté amb un 91% de rendiment una mescla 87:13 dels mateixos diastereòmers (Exp. 2). Per tant, en utilitzar un hidrur més voluminós s'ha invertit la diastereoselectivitat facial.

Els assajos realitzats en la ciclobutanona **159** produeixen resultats similars. Així, la reacció amb NaBH_4 a 0°C en MeOH dóna amb un 97% de rendiment una mescla 27:73 dels dos alcohols **163** i **164** (Exp. 3), mentre que quan s'utilitza l'L-Selectride s'obté amb un 88% de rendiment una mescla 89:11 dels mateixos diastereòmers (Exp. 4). En aquest cas també s'han provat d'altres hidrurs com l'Enantride i el $\text{LiAl}(t\text{BuO})_3\text{H}$. En el primer s'assoleix una relació de diastereòmers **163** i **164** de 77:23 (Exp. 5) i en el segon una relació de 30:70 (Exp 6) no millorant-se els resultats obtinguts amb l'L-Selectride i fins i tot, l'hidrur d'alumini dóna una diastereoselectivitat facial contrària a l'esperada. En aquest punt cal mencionar que en la síntesi del Ciclobut-A descrita pel nostre grup de recerca s'havia estudiat la reducció amb NaBH_4 i L-Selectride de la ciclobutanona **165**, que no presenta el substituïent metílic ciclobutànic (Exp 7 i 8). Com es pot observar, en aquest compost, ambdós hidrurs van donar majoritàriament el mateix alcohol **166** i l'L-Selectride produeix una estereoselectivitat total.



Exp.	ciclobutanona	R	R ₁	Hidrur	Condicions	Rendiment	endo:exo (%)
1	157	Ac	CH ₃	NaBH ₄	MeOH, 0 °C	56%	22:78
2	157	Ac	CH ₃	L-Selectride	THF, -78 °C	91%	87:13
3	159	Piv	CH ₃	NaBH ₄	MeOH, 0 °C	97%	27:73
4	159	Piv	CH ₃	L-Selectride	THF, -78 °C	88%	89:11
5	159	Piv	CH ₃	Enantride	THF, -78 °C	99%	77:23
6	159	Piv	CH ₃	LiAl(<i>t</i> BuO) ₃ H	THF, -78 °C	*64%	30:70
7	165	Piv	H	NaBH ₄	MeOH, 0 °C	96%	71:29
8	165	Piv	H	L-Selectride	THF, -78 °C	96%	100:-

* Conversió enllloc de rendiment.

Esquema 47. Reducció estereoselectiva de les ciclobutanones **157**, **159** i **165**.

Malgrat que la cara *endo* de la ciclobutanona es troba més impedida estèricament, la presència del grup metil β carbonílic a la cara *exo* (Figura 21) condiciona que, fins i tot, utilitzant un hidrur voluminós com l'L-Selectride no s'obtingui una diastereoselectivitat facial total. A més a més, quan s'utilitza un hidrur poc voluminós com el NaBH₄ l'atac es produeix majoritàriament per la cara més impedida *endo* en contraposició al que succeeix amb la ciclobutanona **165**.

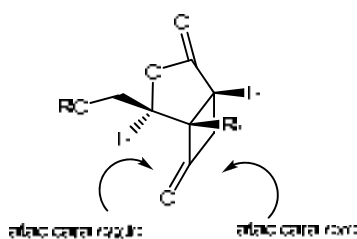


Figura 21. Possibilitats d'atac dels hidrurs a les ciclobutanones **157**, **159** i **165**.

Els alcohols diastereòmers **161/162** i **163/164** no s'han pogut separar per cromatografia en columna, però s'han aconseguit aïllar fraccions enriquides de cada isòmer. La seva identificació s'ha realitzat mitjançant l'anàlisi de les dades espectroscòpiques d'aquestes fraccions. En particular, en els alcohols **161** i **163**, la presència del grup hidroxil en *endo* fa que el protó H-4 apareix-hi a camps més baixos ($\delta \sim 5.10$) que en els seus epímers **162** i **164** ($\delta \sim 4.50$). Cal remarcar que el solapament dels senyals corresponents als protons H-6 i H-8 en l'espectre d'¹H-RMN no permet

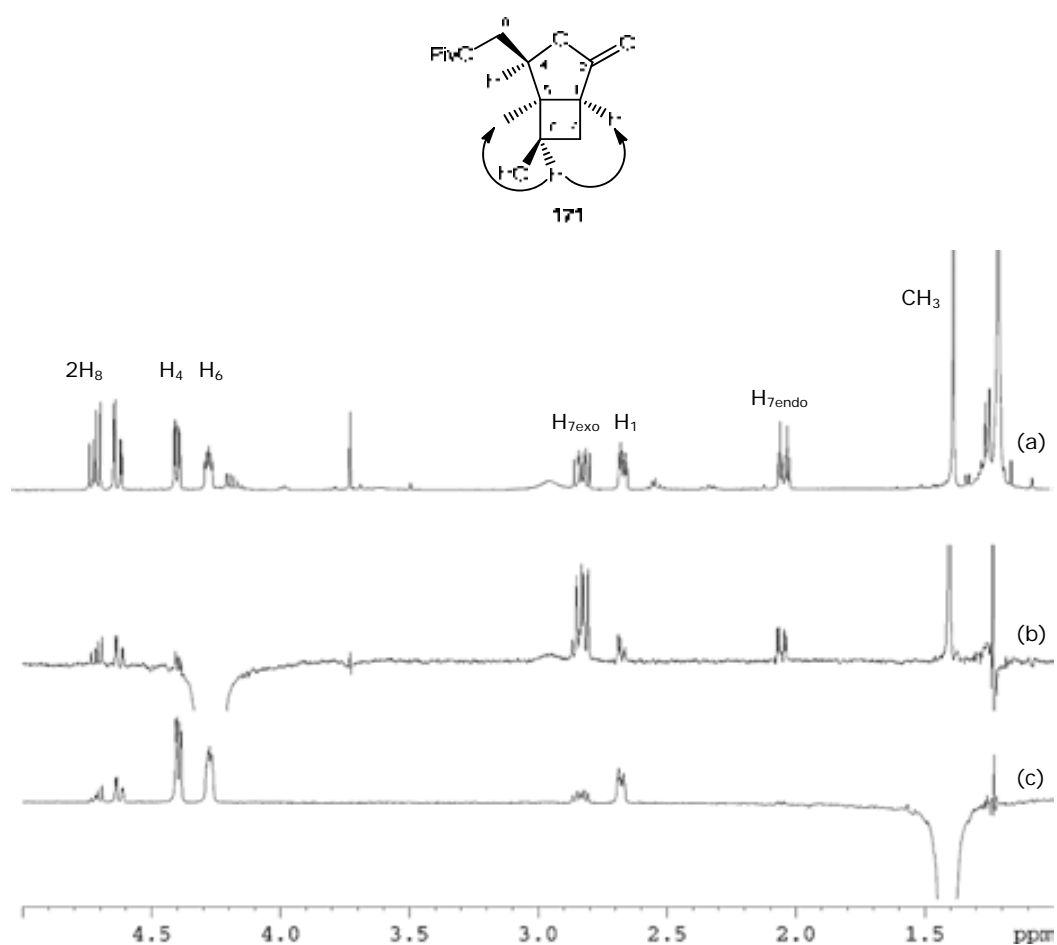


Figura 22. a) Espectre d'¹H-RMN de **171**; b) irradiació de H₆; c) irradiació de CH₃.

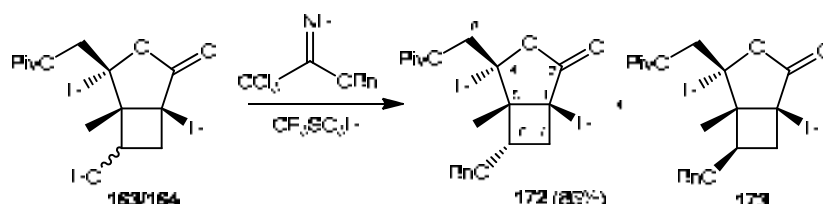
L'alcohol ciclobutànic **170** obtingut majoritàriament en la reducció no presenta la configuració de C-6 adient per tal de dur a terme la ciclació final de la síntesi de la (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-isolineatina. Per tant, aquesta configuració s'haurà d'invertir, més endavant, per tal que tingui lloc la ciclació intramolecular.

Considerant la facilitat de la separació cromatogràfica de les pivaloïl ciclobutanones **159/160** i també el resultat de les seves reduccions, s'ha decidit de continuar la seqüència sintètica amb els compostos que deriven d'aquestes.

4.3. Aproximació sintètica a la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)- i (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-isolineatina

4.3.1. Obtenció del triols ciclobutànics 177 i 180

El següent pas de la seqüència és la protecció de l'alcohol ciclobutànic de les mescles **163/164** i **170/171** i la posterior reacció de metilació. Inicialment, s'ha optat per protegir l'alcohol en forma d'èter benzílic, ja que proporciona un derivat que es preveu que sigui estable en les condicions de reacció dels següents passos de la ruta dissenyada. Així, una mescla (89:11) dels alcohols **163** i **164** es tracta amb tricloroacetimidat de benzil⁶⁷ en presència d'àcid triflic en el si de clorur de metilè durant 12 h a temperatura ambient i s'obté, amb un 86% de rendiment, un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com el derivat benzílic **172** (Esquema 49). No s'aconsegueix aïllar el diastereòmer **173** que prové de la protecció de l'alcohol minoritari **164**.



Esquema 49. Obtenció del derivat benzílic **172**.

La configuració del centre C-6 dels alcohols de partida que s'havia assignat temptativament en base a la comparació dels desplaçaments químics de diferents anàlegs s'ha confirmat mitjançant els espectres de n.O.e diferencial de **172** (Figura 23).

En aquests s'observa que, quan s'irradia el protó H-6 apareix n.O.e sobre el H-1 i sobre el grup metil ciclobutànic (Figura 23b). De la mateixa quan s'irradia el protó H-1 aquest també presenta n.O.e sobre el protó H-6 (Figura 23c). Aquest fet ens indica la disposició *cis* d'aquests dos protons.

⁶⁷ Wessel, H.-P.; Iversen, T; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247-2250.

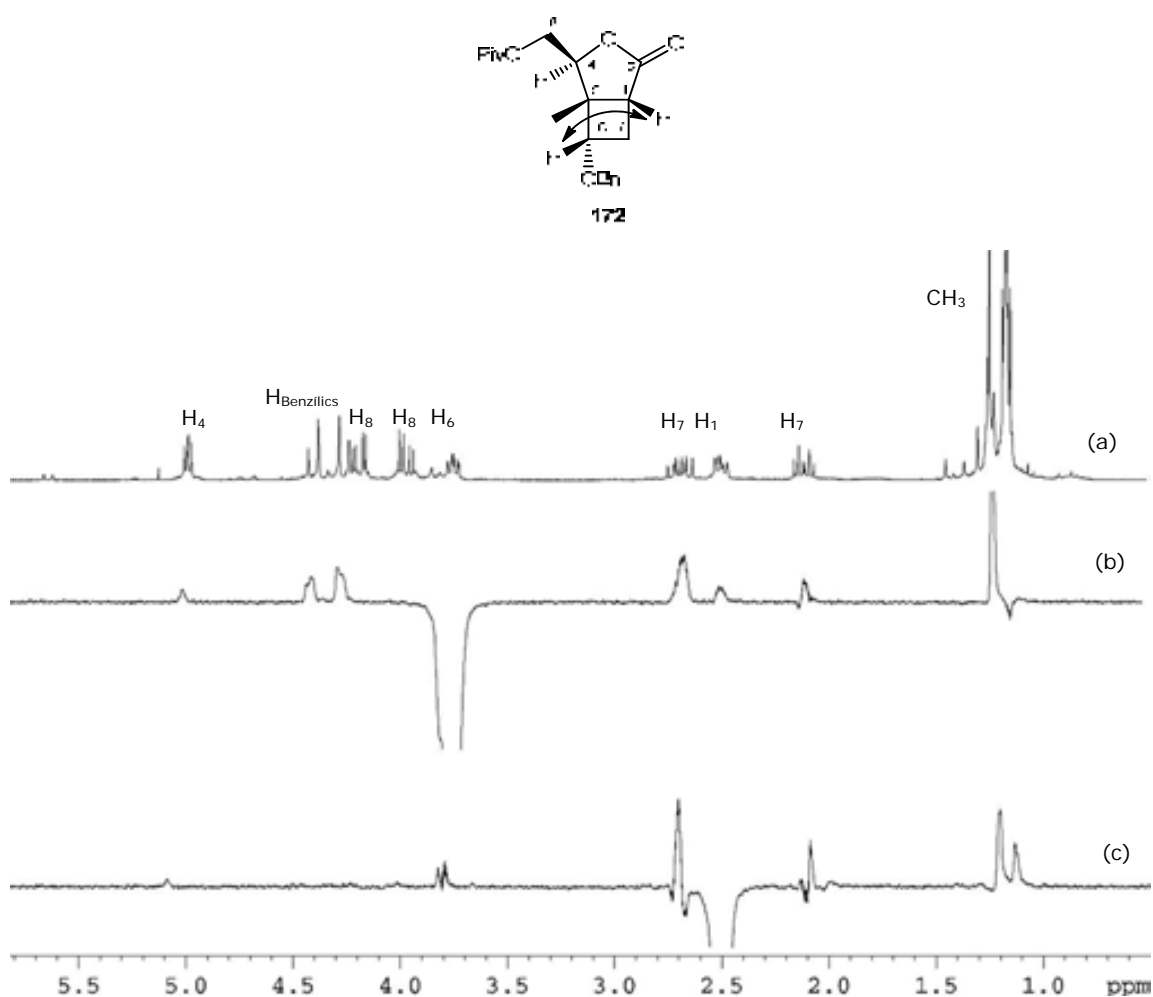
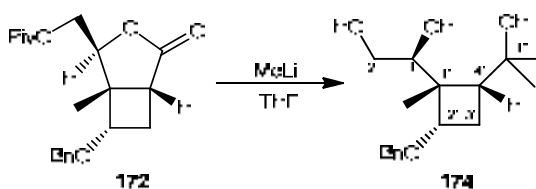


Figura 23. a) Espectre d' ^1H -RMN de **172**; b) n.O.e diferencial: irradiació de H-6; c) n.O.e diferencial: irradiació de H-1.

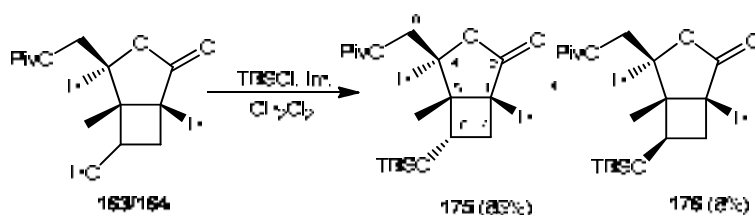
A continuació es porta a terme la introducció dels dos grups metils i la eliminació del grup protector pivaloïl en el compost **172**. Així, el tractament d'aquest amb un excés de MeLi en el si de THF durant 1 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i 2 h a temperatura ambient permet d'obtenir, amb només un 11% de rendiment, un oli incolor identificat per les seves dades espectroscòpiques com el triol **174** (Esquema 50).



Esquema 50. Obtenció del triol ciclobutànic **174**.

Considerant el baix rendiment obtingut en la reacció de metilació, s'ha assajat la utilització d'un altre agent alquilant. A la bibliografia es troben diferents exemples de metilacions de lactones utilitzant magnesiens.⁶⁸ Així, el tractament de la lactona **172** amb un excés de MeMgI en el si d'èter durant 2 h a reflux permet d'obtenir, amb un 12% de rendiment, el triol ciclobutànic **174**. Malauradament, en aquestes condicions no s'ha aconseguit millorar el rendiment. En tots els casos estudiats s'observa l'aparició de diferents productes de descomposició que no s'han pogut aïllar i l'estructura dels quals no s'ha pogut determinar per RMN.

Davant d'aquest fet, s'ha decidit canviar el grup benzílic, protegint l'alcohol en forma d'èter *tert*-butildimetilsilílic. Així, el tractament de la mescla (89:11) dels alcohols **163** i **164** amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole en el si de clorur de metilè a temperatura ambient permet obtenir els derivats sililats **175** i **176**, identificats per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental, que es poden separar per cromatografia en columna amb un rendiment del 86% i del 8%, respectivament (Esquema 51).

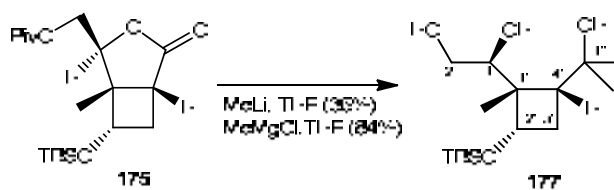


Esquema 51. Obtenció dels derivats silílics **175** i **176**.

A continuació, es realitza la reacció de metilació del compost **175** mitjançant el tractament amb un excés de MeLi en el si de THF durant 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2 h a temperatura ambient. D'aquesta manera s'obté, amb un 36% de rendiment, un sòlid identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com el triol **177** (Esquema 52).

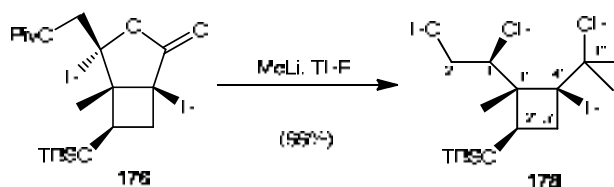
Per tal de millorar el rendiment obtingut, també s'ha assajat la reacció de metilació de **175** amb un excés de MeMgCl en el si de THF a reflux. Després de 2 hores de reacció s'obté el triol **177** amb un rendiment del 84%.

⁶⁸ Lehmann, J.; Marquardt, N. *Synthesis* **1987**, 1064-1067.



Esquema 52. Obtenció del triol **177**.

Es aquest punt, és interessant mencionar que en realitzar la reacció de metilació amb el bicicle diastereòmeric *exo* **176** utilitzant un excés de MeLi s'obté, amb un excel·lent rendiment, un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com el triol ciclobutànic **178** (Esquema 53).



Esquema 53. Obtenció del triol **178**.

La Figura 24 mostra els espectres d'¹H-RMN dels triols **177** i **178** i es pot observar que la principal diferència rau en els desplaçaments químics corresponents als protons H-1, H-2 i H-4'.

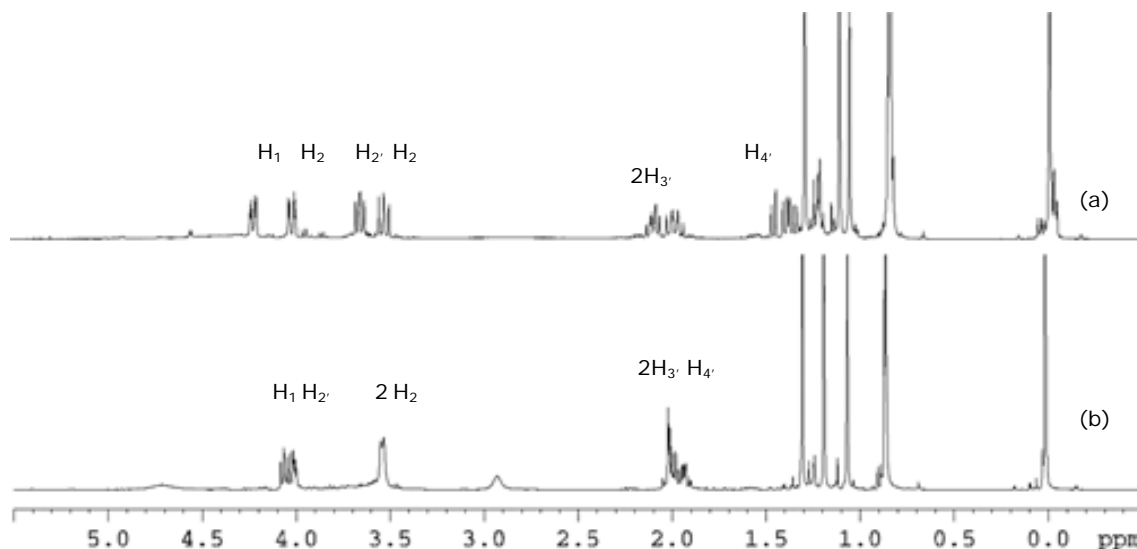


Figura 24. a) Espectre d'¹H-RMN del triol *endo* **177**; b) Espectre d'¹H-RMN del triol *exo* **178**.

La configuració del centre C-2' del triol **177** s'ha pogut assignar utilitzant l'espectre de NOESY on s'observa pic creuat entre els protons H-2' i H-4' indicant una disposició *cis* d'aquests protons com es mostra a la Figura 25.

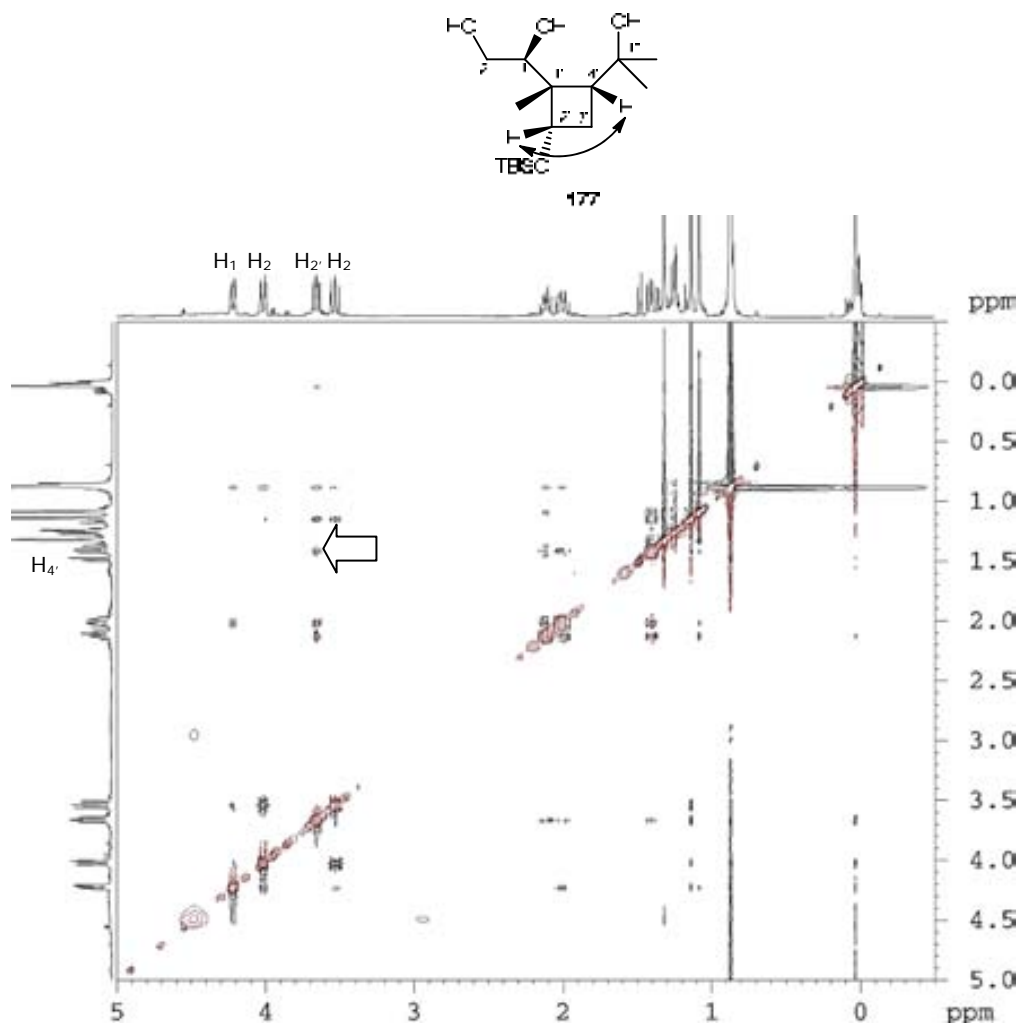
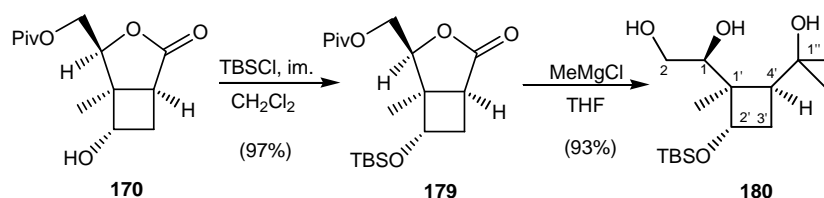


Figura 25. Espectre NOESY del triol *endo* **177**.

La mateixa seqüència s'ha utilitzat per preparar el triol **180** a partir del ciclobutanol **170** que deriva de la ciclobutanona *sin* **160** (Esquema 54).

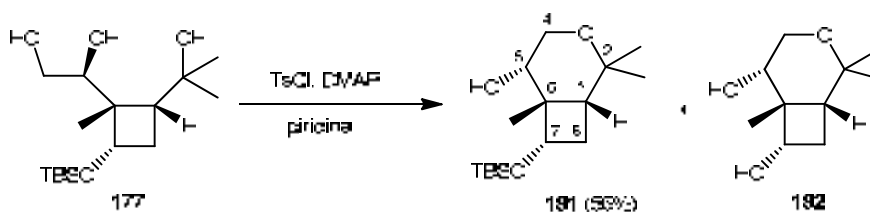


Esquema 54. Síntesi del triol **180**.

La reacció de **170** amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole en el si de clorur de metilè a temperatura ambient, dóna quantitativament, després de 24 hores de reacció un sòlid blanc, identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com el derivat **179**. A continuació, la reacció de metilació d'aquest amb MeMgCl a reflux de THF permet d'aïllar amb un 93% de rendiment, un sòlid, identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com el triol **180**.

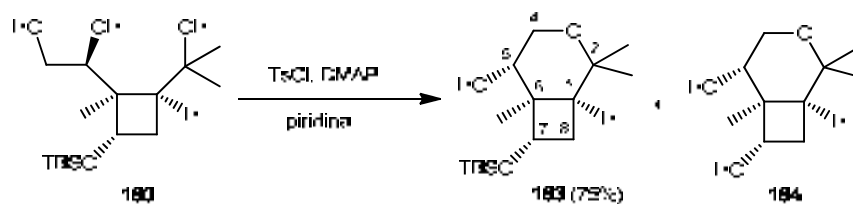
4.3.2. Obtenció dels alcohols pirànics **181** i **183**

La següent etapa de la seqüència sintètica és la ciclació intramolecular del triol per formar l'anell pirànic emprant les condicions experimentals assajades en la ruta B. Així, la reacció del triol **177** amb clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidra a reflux durant 5 h, dóna amb un 56% de rendiment, un sòlid blanc, identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com el bicicle pirànic **181** (Esquema 55). Cal mencionar que també s'obtenen quantitats variables del diol **182** derivat de la hidròlisi del grup TBS de **181**. Els rendiments de **182** oscil·len entre un 5 i un 25%. La desprotecció de l'alcohol s'observa lleugerament en el cru de reacció, però augmenta quan es fa el tractament en medi àcid de la reacció.



Esquema 55. Preparació del bicicle pirànic **181**.

Per un altre banda, també s'ha assajat la ciclació intramolecular del triol **180** per formar l'anell pirànic **183** emprant les mateixes condicions experimentals. Així, la reacció de **180** amb clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidra a reflux durant 4 h, dóna amb un 75% de rendiment, un oli transparent, identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com el bicicle pirànic **183** (Esquema 56). En aquest cas, en el procés de purificació per cromatografia en columna, també s'obtenen quantitats variables entre el 5 i el 10% del diol **184**.



Esquema 56. Preparació del bicicle pirànic **183**.

La estructura pirànica del bicicle **181** s'ha determinat mitjançant experiments de RMN mono- i bidimensionals. Concretament, en l'espectre HMBC s'observa un pic creuat entre el carboni C-2 i els dos protons H-4, fet que només és possible quan es tracta del bicicle amb l'anell de sis membres (Figura 26).

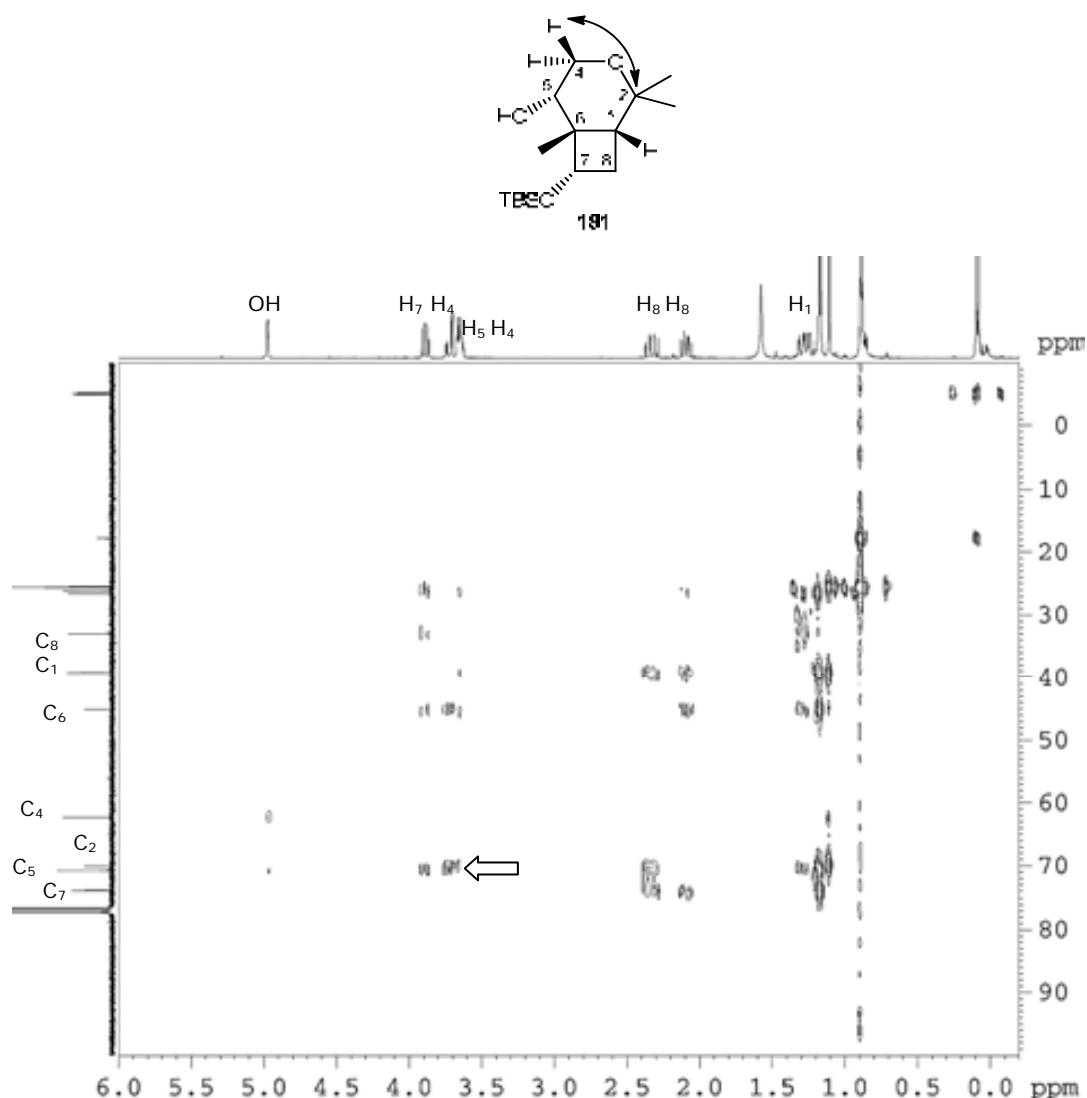


Figura 26. Espectre HMBC de **181**.

L'estereoquímica i estructura del bicicle **183** s'ha assignat mitjançant experiments

de RMN mono- i bidimensionals. A la Figura 27 es mostra el seu espectre de NOESY on s'observa un pic creuat entre el protó H-4 disposat en *exo* i el grup metil angular en C-6 i també amb el metil disposat en *exo* unit al carboni C-2.

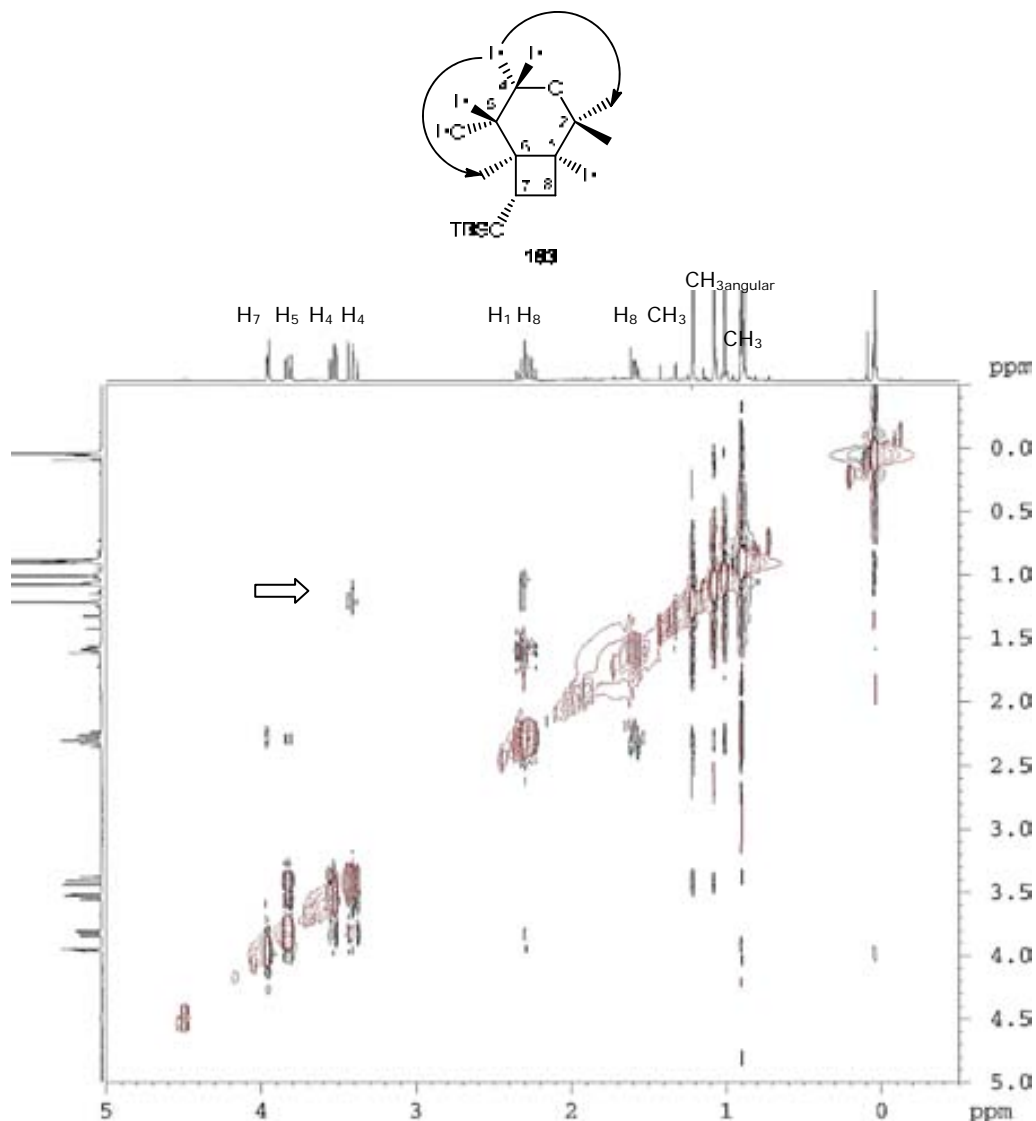
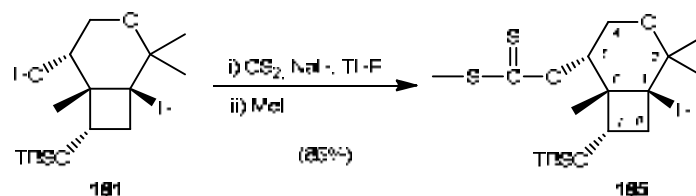


Figura 27. Espectre NOESY de **183**.

4.3.3. Intent de desoxigenació de **181** i **183**

Per dur a terme la reacció de desoxigenació, en primer lloc s'ha preparat el xantat **185** mitjançant la reacció de l'alcohol **181** amb hidrur sòdic i disulfur de carboni en el si de THF a temperatura ambient i posterior tractament amb iodur de metil. D'aquesta manera s'aïlla amb un 86% de rendiment un sòlid groc identificat per les seves dades

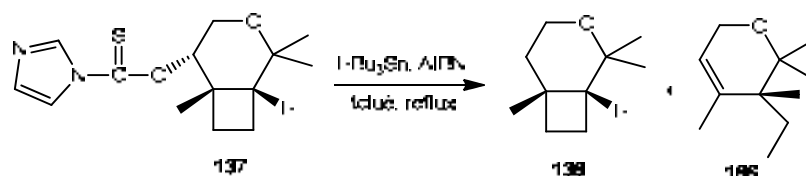
espectroscòpiques com el xantat **185** (Esquema 57). També cal mencionar que s'ha provat la preparació dels corresponents derivats tiocarbònics (TCDI, THF, 60 °C i 4-fluorotiofenolcarbotoiïl, NHS, piridina, toluè). Malauradament, en tots els casos s'ha recuperat el producte de partida.



Esquema 57. Obtenció del xantat **185**.

L'espectre d'¹H-RMN de **185** revela l'existència d'un multiplet a 5.80 ppm corresponent al protó H-5 i la presència d'un singlet a δ 2.55 corresponent al grup metil unit al sofre, proves suficients per assegurar la formació del xantat.

Cal mencionar en aquest punt que en la preparació del (+)-grandisol realitzada en el nostre grup de recerca, la reducció del derivat tiocarbònic **137** amb hidrur de tributilestany seguint les condicions proposades per Barton McCombie proporcionava, a més del producte desitjat **138**, l'alquè pirànic **186** (Esquema 58).¹⁴

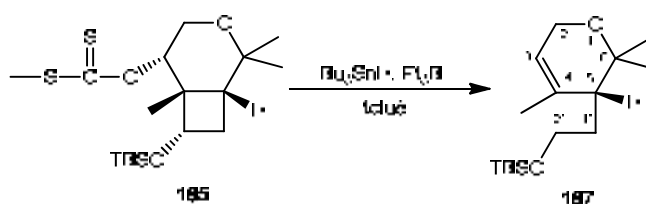


Esquema 58. Resultat obtingut en el tractament de **137** amb Bu₃SnH.

La variació de les condicions de reacció va permetre establir que la formació de l'alquè s'afavoria amb altes temperatures, elevada dilució i una addició lenta de l'hidrur. Així, la formació de l'èter bicíclic era més favorable amb temperatures per sota de les estàndard (80-100°C) i elevades concentracions d'hidrur. Aquest darrer punt es va aconseguir fent una addició inversa: addició lenta del derivat tiocarbònic a un excés d'hidrur en presència d'AIBN en toluè.

Per tal d'evitar l'obertura del ciclobutà s'han buscat altres mètodes que requereixen condicions més suaus per realitzar la reducció del xantat. D'aquesta manera,

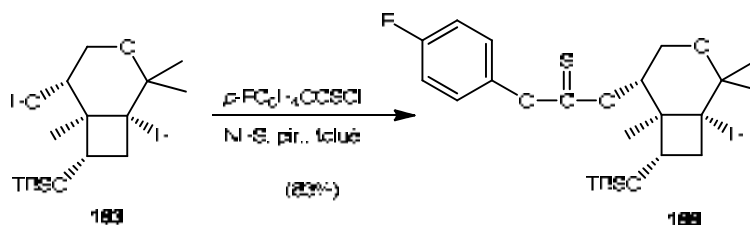
s'ha assajat la metodologia descrita per Okano i col.,⁶⁹ on la reacció de desoxigenació d'un xantat derivat d'un alcohol secundari es porta a terme a temperatura ambient utilitzant hidrur de tributilestany i trietilbor com iniciador de radicals. Malauradament, amb aquestes condicions i després de 2.5 hores de reacció, s'obté amb un 80% de rendiment, un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com l'alquè pirànic **187** (Esquema 59). Resultats similars s'han obtingut en aquestes condicions però utilitzant una addició inversa dels reactius.



Esquema 59. Obtenció del compost **187**.

L'espectre d'¹H-RMN de **187** revela la presència del protó olefínic a δ 5.32, un multiplet a 4.04 ppm corresponent als 2 protons H-2 i dos multiplets a 3.70 i 3.57 ppm corresponents als 2 protons H-2'.

Per dur a terme la reacció de desoxigenació del diastereòmer **183**, inicialment s'ha provat l'obtenció del derivat tiocarbònic (TCDI, THF), però tots els intents han estat infructuosos, ja que només es recupera el producte de partida. En canvi, quan la reacció es porta a terme amb el derivat fluorofeniltiocarbonat s'obté el producte desitjat. Així, la reacció del bicicle **183** amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoil, en presència de *N*-hidroxisuccinimida i piridina en el si de toluè a 60 °C durant 12 hores dóna lloc, amb un 83% de rendiment, a un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com el derivat fluorofeniltiocarbonat **188** (Esquema 60).

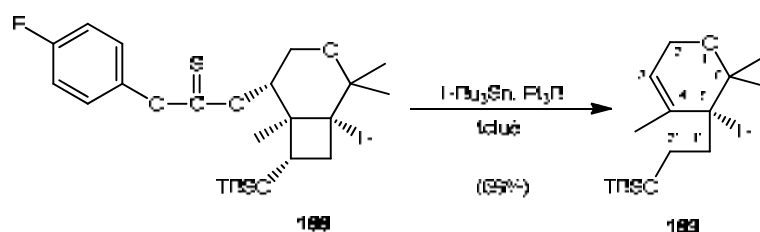


Esquema 60. Obtenció del derivat fluorofeniltiocarbonat **188**.

⁶⁹ Okano, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsumoto, K.; Matsushita, H. *Chem. Pharm. Bull* **1993**, *41*, 861-865.

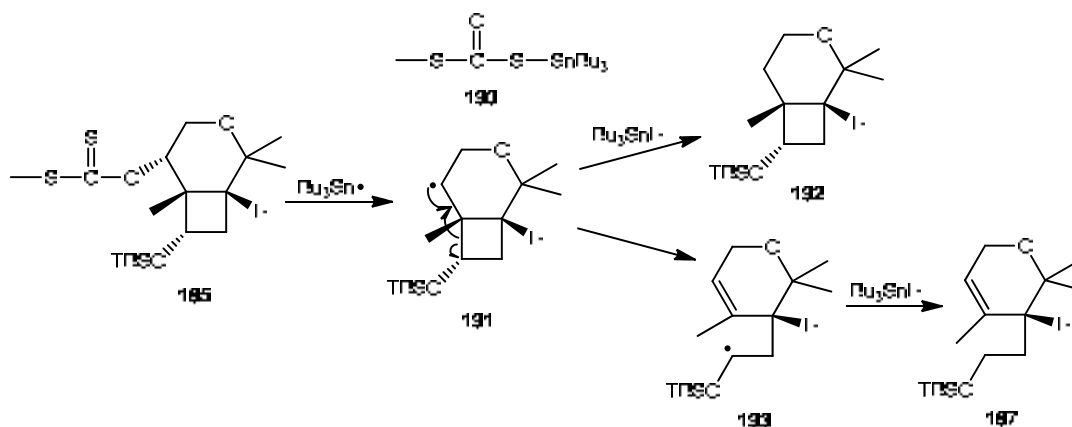
L'espectre de ^1H -RMN de **188** revela l'existència d'un multiplet a 5.50 ppm corresponent al protó H-5 i la presència de les absorcions característiques dels protons aromàtics a 7.13 ppm.

A continuació, es porta a terme la reacció de desoxigenació. Així, el derivat **188** es tracta amb un excés de trietilbor i hidruir de tributilestany en toluè durant 3.5 hores a temperatura ambient. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté, amb un 69% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com l'alquè pirànic **189**, enantiòmer de **187** (Esquema 61).



Esquema 61. Obtenció del compost **189**.

En el nostre cas, l'obtenció del compostos **187** o **189** es pot entendre si visualitzem el mecanisme proposat per aquest tipus de reacció (Esquema 62). El radical $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ reacciona, per exemple, amb el xantat **185** per a donar el compost **190** i el radical alquílic **191**. Aquest darrer pot experimentar dues reaccions competitives: l'obertura de l'anell ciclobutànic per donar el radical **193** que evoluciona a **187** i la formació de l'èter bicíclic desitjat **192**. En el nostre cas, la presència del substituent sililoxi confereix un cert grau de tensió en l'anell ciclobutànic que s'allibera en el procés d'obertura i alhora estabilitza el radical **193** fent que l'únic camí de reacció sigui la formació de **187**.

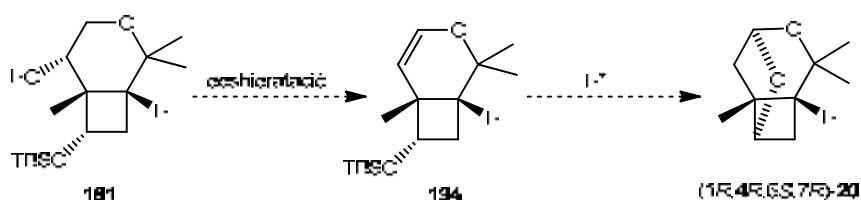


Esquema 62. Mecanisme de la formació de l'alquè pirànic **187**.

Degut a què no s'ha pogut dur a terme la desoxigenació de l'alcohol secundari mitjançant la reacció de Barton-McCombie, s'han plantejat d'altres mètodes per realitzar la reducció d'aquest alcohol. Totes les proves que es detallen a continuació només s'han assajat en el derivat **181** que ens portaria a la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina.

4.3.4. Intent d'eliminació de l'alcohol de **181** per deshidratació

Una via alternativa per arribar al nostre objectiu pot ser la deshidratació de l'alcohol en el compost bicíclic **181** per a donar el dihidropirà **194**⁷⁰ que amb un posterior tractament àcid ens conduiria a la isolineatina (Esquema 63).



Esquema 63. Nova seqüència per obtenir **20** via la reacció de deshidratació de **181**.

En la literatura es troben nombroses exemples de l'eliminació d'un alcohol secundari via el corresponent mesilat,⁷¹ o triflat⁷² i posterior tractament amb una base (e.g. DBU/CH₂Cl₂, ^tBuOK/^tBuOH)⁷³ o per reacció amb clorur de tionil i piridina,⁷⁴ o oxiclòrid de fòsfor i piridina⁷⁵ a diferents temperatures.

Considerant aquests precedents, inicialment s'ha assajat la deshidratació a través del derivat mesilat. Malauradament, la reacció de l'alcohol **181** amb un excés de clorur de mesil en presència de una base com Et₃N o piridina a temperatura ambient, no dona en cap cas el producte mesilat desitjat **195**, sinó que es recupera el producte de partida inalterat (Esquema 64). Tots els intents per aconseguir **195**, variant la temperatura, el

⁷⁰ Per una revisió de la utilització de glicals en síntesi: Collins, P. M.; Ferrier, R. J. *Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons: Chichester, 1995; pp 317-326.

⁷¹ (a) Dong, S.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1647-1651. (b) Haraguchi, K.; Takahashi, T.; Shiina, N.; Horii, C.; Yoshimura, Y.; Nishikawa, A.; Sasakura, E.; Nakamura, K. T.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5919-5927.

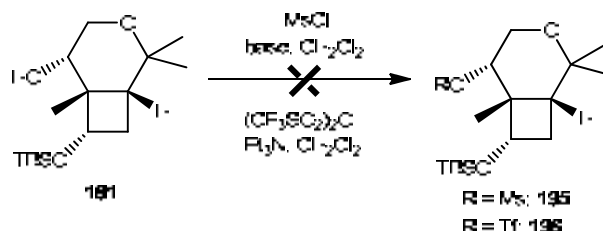
⁷² a) Pei, Z.; Dong, H.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6952-6955. b) Trost, B. M.; Parquette, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7568-7569.

⁷³ Hecker, S. J.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4586-4594.

⁷⁴ Bunce, R. A.; Schilling, III, C. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2748-2752.

⁷⁵ Streckowski, L.; Kong, S.; Battistel, M. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 901-904.

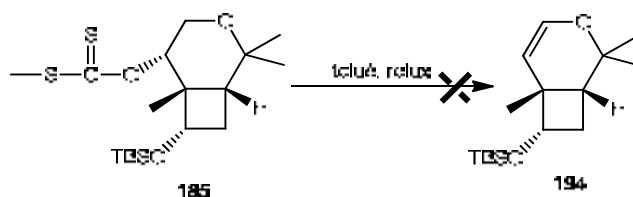
temps de reacció van resultar estèrils. De la mateixa manera, quan la reacció es dur a terme amb un derivat més reactiu com l'anhidrid triflic tampoc s'aconsegueix la protecció de l'alcohol.



Esquema 64. Intents de preparació del mesilat **195** o triflat **196**.

Tampoc ha reeixit la reacció de deshidratació utilitzant clorur de tionil en presència d'una amina. Així, en el tractament de l'alcohol **181** amb un excés de clorur de tionil i trietilamina en el si d'èter anhidre durant 12 h a temperatura ambient, només es recupera el producte de partida inalterat. També s'ha assajat la deshidratació de **181** en condicions de Mitsunobu (DIAD i PPh₃),⁷⁶ però altre cop només es recupera el producte de partida inalterat.

Finalment, també s'ha provat la termòlisi del xantat **185** preparat en l'apartat anterior (Esquema 65).⁷⁷ En aquest cas, l'escalfament d'una solució del xantat en toluè a temperatura de reflux durant 4 hores dona productes de descomposició.



Esquema 65. Intent de preparació de **194** via piròlisi del xantat **185**.

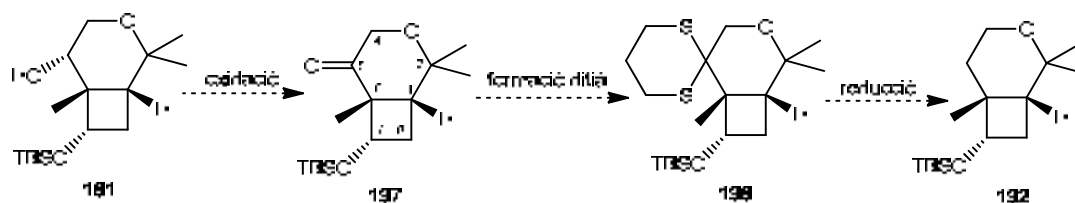
4.3.5. Intent de desoxigenació de **181** mitjançant la formació d'un ditià

Davant la dificultat d'eliminar l'alcohol de **181**, s'ha visualitzat, com a mètode

⁷⁶ a) Chen, C.-W.; Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8357-8363. b) Gao, G.; Schwardt, O.; Ernst, B. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2835-2840.

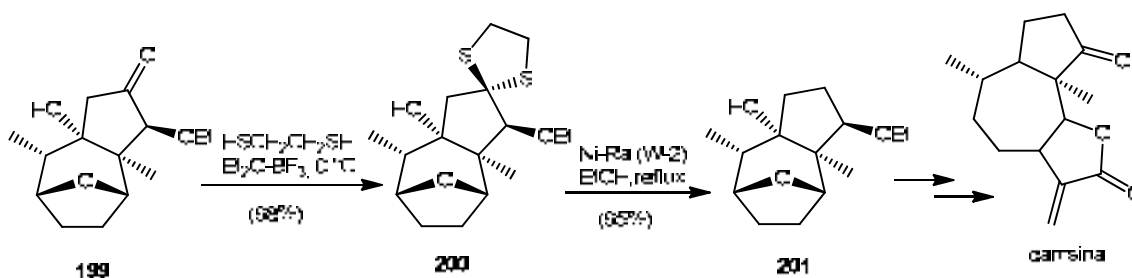
⁷⁷ Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Herbert, R. H.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Alan P. Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1771-1778.

alternatiu, la seva oxidació a la cetona **197**, formació del ditià **198** i posterior reducció amb Ni-Raney per tal d'obtenir el bicicle **192** (Esquema 66).



Esquema 66. Seqüència alternativa per assolir la síntesi del bicicle **192**.

Exemples similars els trobem descrits a la literatura. Així, Nicholas i Montaña utilitzen aquesta seqüència per a preparar, amb un excel·lent rendiment, el sistema bicíclic **201** que és un precursor del sesquiterpè damsina (Esquema 67).⁷⁸

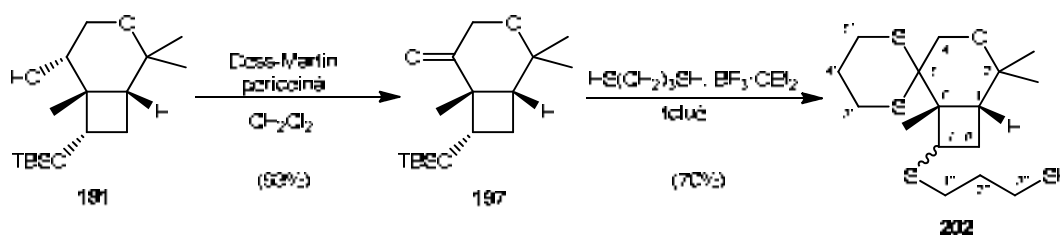


Esquema 67. Preparació de **201** via reducció del tiocetal **200**.

En primer lloc es porta a terme la preparació de la cetona **197**. El tractament de l'alcohol **181** amb el reactiu oxidant de Dess-Martin en el si de clorur de metilè durant 3 h a temperatura ambient permet obtenir, amb un 93% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com la cetona **197** (Esquema 68). En el seu espectre d'¹H-RMN s'observa que els dos protons H-4 es desplacen a camps més baixos, 4.13 i 4.05 ppm, respectivament, respecte els corresponents protons de **181**, 3.73 i 3.65 ppm. Una altra dada inequívoca és la presència d'un carboni carbonílic a 211.3 ppm en l'espectre de ¹³C-RMN i l'absorció a 1710 cm⁻¹ en l'espectre d'IR.

Seguidament, la cetona **197** es fa reaccionar amb 1,3-propanditiol i BF₃·Et₂O en el si de toluè anhidre durant 1 h a 0 °C i s'obté, amb un 70% de rendiment, un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com el compost tricíclic **202**.

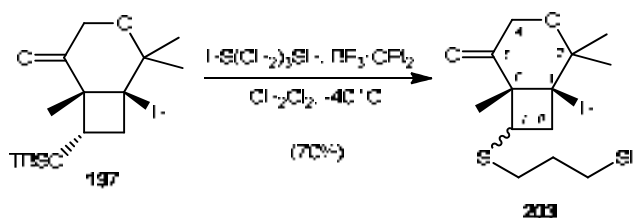
⁷⁸ Montaña, A. M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1569-1578.



Esquema 68. Formació del tiocetal **201**.

L'espectre d' ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN del compost **202** mostra la presència de 12 protons metilènics corresponents a la introducció de dues cadenes de propanditiol. Una ha format el tiocetal que esperàvem com es pot comprovar a l'espectre de ^{13}C -RMN on ha desaparegut el senyal del carboni carbonílic de la cetona i ha aparegut un carboni quaternari a δ 55.3. L'altre cadena de propanditiol ha substituït l'èter silílic ja que no s'observen els senyals característics d'aquest grup i també la variació del desplaçament químic del carboni metínic C-7 de 71.9 ppm pel compost **197** a 47.9 ppm per **202**. L'espectre de masses ha corroborat la formació d'aquest compost.

En assajar la reacció amb els mateixos reactius, però en el si de clorur de metilè i a una temperatura de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ s'obté, amb un 70% de rendiment, un sòlid blanc identificat com el tiol **203** (Esquema 69).



Esquema 69. Formació del derivat **203**.

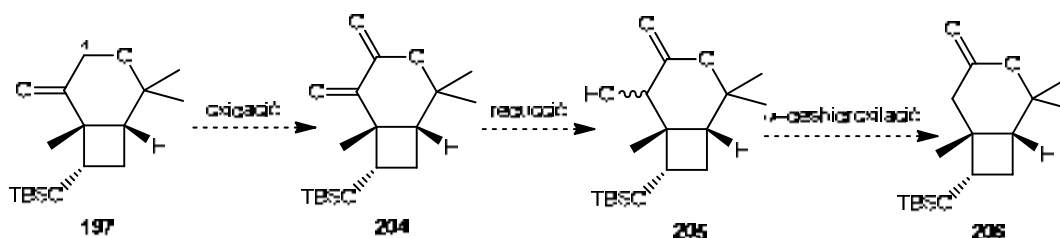
L'espectre d' ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN del compost **203** revela la presència de 6 protons metilènics corresponents a la introducció de només una cadena de propanditiol. Aquest disulfur no ha format el ditià esperat ja que en l'espectre de ^{13}C -RMN encara s'observa el carboni carbonílic de la cetona a 211.8 ppm, sinó que ha substituït l'èter silílic (C-7 δ 46.8).

Aquesta darrera reacció ens indica que la reacció de substitució precedeix a la formació del tiocetal. Així doncs, degut a la impossibilitat de formar selectivament el tiocetal es va dissenyar una altre via sintètica que consisteix en la deshidroxilació d'una

α -hidroxilactona.

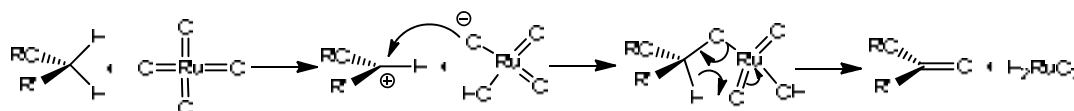
4.3.6. Intent de desoxigenació de **181** mitjançant la formació d'una α -hidroxilactona

En aquest cas es parteix de la cetona **197** que es transformarà en l' α -hidroxilactona **205** via la cetolactona **204** (Esquema 70).



Esquema 70. Seqüència sintètica per assolir el bicicle **206**.

Per arribar a la formació de l' α -cetolactona **204** es pretén utilitzar una oxidació de la posició C-4 catalitzada per tetraòxid de ruteni.^{79,80} Es postula que l'oxidació d'èters amb tetraòxid de ruteni procedeix via un mecanisme concertat a través d'un estat de transició cíclic de cinc membres (Esquema 71).⁸¹ Per poder utilitzar-lo com a catalitzador cal emprar el periodat o l'hipoclorit de sodi com oxidants estequiomètrics.⁸²



Esquema 71. Mecanisme proposat per l'oxidació d'èters amb RuO_4 .⁸²

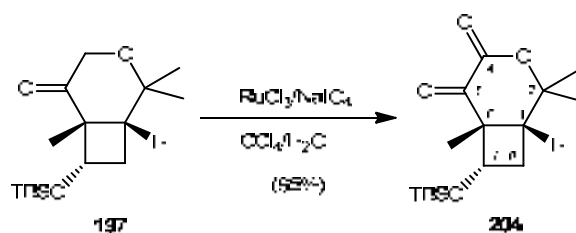
En el nostre cas, el tractament de la cetona **197** amb periodat sòdic i triclòrid de ruteni en una barreja de tetràclorur de carboni-aigua dóna, després de 24 h de reacció i amb un 95% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com la cetolactona **204** (Esquema 72).

⁷⁹ Mori, K.; Nagano, E. *Liebig Ann. Chem.* **1991**, 341-344.

⁸⁰ Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

⁸¹ a) Bakke, J. M.; Frohaug, A. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 310-318. b) Bakke, J. M.; Frohaug, A. E. *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 615-622.

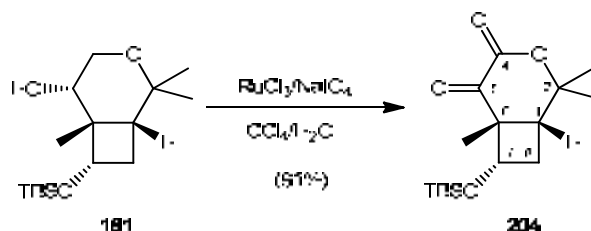
⁸² a) Lee, D. G.; van den Engh, M. In "Oxidation in Organic Chemistry"; Trahanovsky, W. S., Ed.; Academic Press: New York, **1973**, part B, capítol 4. b) Lee, D. G.; van der Engh, M. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3129-3134.



Esquema 72. Obtenció de la cetolactona **204**.

En l'espectre d'¹H-RMN s'observa la desaparició dels senyals corresponents als protons metilènics H-4, mentre que l'espectre de ¹³C-RMN mostra la presència de dos senyals corresponents a dos grups carbonils, a 193 ppm el grup carbonil de la cetona i a 159 ppm el de la lactona.

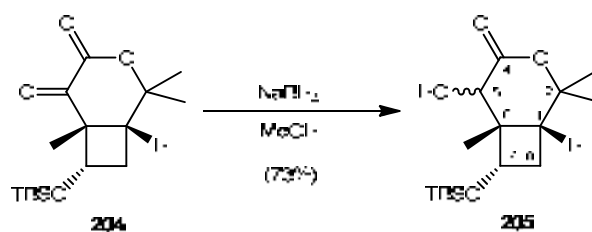
També s'ha assajat l'obtenció de la ceto lactona **204** directament des de l'alcohol **181** utilitzant les mateixes condicions de reacció que per l'oxidació de la cetona **197**. Així, l'alcohol **181** s'ha tractat amb periodat sòdic i tricolorur de ruteni en una barreja de tetraclorur de carboni-aigua durant 24 hores de reacció obtenint-se, amb un 91% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com la cetolactona **204** (Esquema 73).



Esquema 73. Obtenció de la cetolactona **204** a partir de l'alcohol **181**.

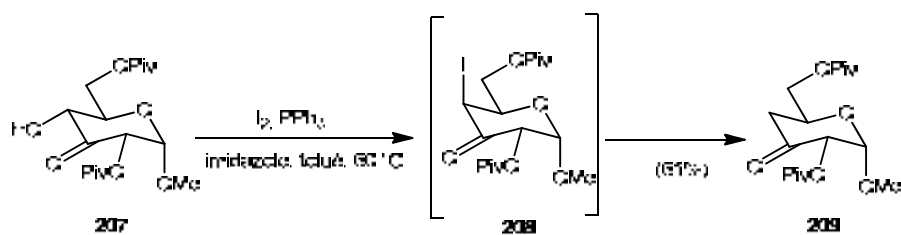
A continuació, la reducció del grup carbonil de la cetona **204** es porta a terme amb NaBH₄ en el si de metanol anhidre durant 1 h a 0 °C produint, amb un 73% de rendiment, un únic producte en forma d'oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com l' α -hidroxilactona **205** (Esquema 74).

L'espectre d'¹H-RMN de **205** ens permet identificar el protó H-5 a 4.20 ppm en forma de doblet degut a l'acoblament amb el protó hidroxílic. La configuració de C-5 no s'ha determinat, ja que el següent pas és l'eliminació del grup l'hidroxil. A l'espectre de ¹³C-RMN s'observa un únic senyal de carboni carbonílic a 174 ppm, corresponent a la lactona.



Esquema 74. Obtenció de l' α -hidroxilactona **205**.

La següent etapa consisteix en la reacció d' α -deshidroxilació de la lactona **205** seguint la metodologia desenvolupada pel grup de la professora Rauter.⁸³ Aquest procediment utilitza trifenilfosfina, iode i imidazole en toluè i s'ha aplicat amb èxit en la deshidroxilació d'alcohols secundaris en la química dels sucres, evitant així la utilització de la reducció radicalària amb hidrur de tributilestany (Esquema 75). De fet, la utilització d'aquesta mescla de reactius és un mètode conegut a la literatura per a l'obtenció de derivats de iode a partir dels corresponents alcohols,⁸⁴ però en aquest cas la presència del grup carbonil activa l'eliminació del iodoni.



Esquema 75. Desoxigenació de l'alcohol secundari, Rauter i col. (1996).

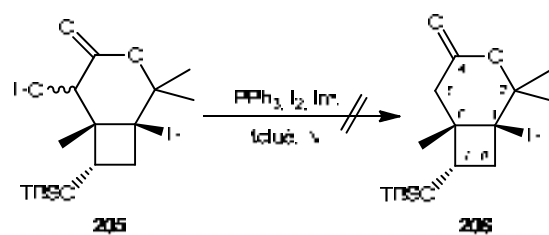
Considerant aquests precedents, el compost **205** s'ha tractat amb iode, trifenilfosfina i imidazole en toluè a 60 °C. No obstant, en aquestes condicions només s'obté el producte de partida inalterat (Esquema 76).

Malauradament, totes les proves que s'han realitzat per aconseguir la deshidroxilació (temperatura, utilització de calefacció per microones, equivalents de reactius, o el canvi de iode per brom)⁸⁵ han resultat infructuoses, recuperant-se el producte de partida o obtenint-se productes de descomposició, l'estructura dels quals no s'ha pogut identificar mitjançant el seu anàlisi per RMN.

⁸³ Rauter, A. P.; Fernandes, A. C.; Czernecki, S.; Valery, J.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3594-3598.

⁸⁴ Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978-980.

⁸⁵ Dax, K.; Rauter, A. P.; Stütz, A. E.; Weidmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1768-1773.



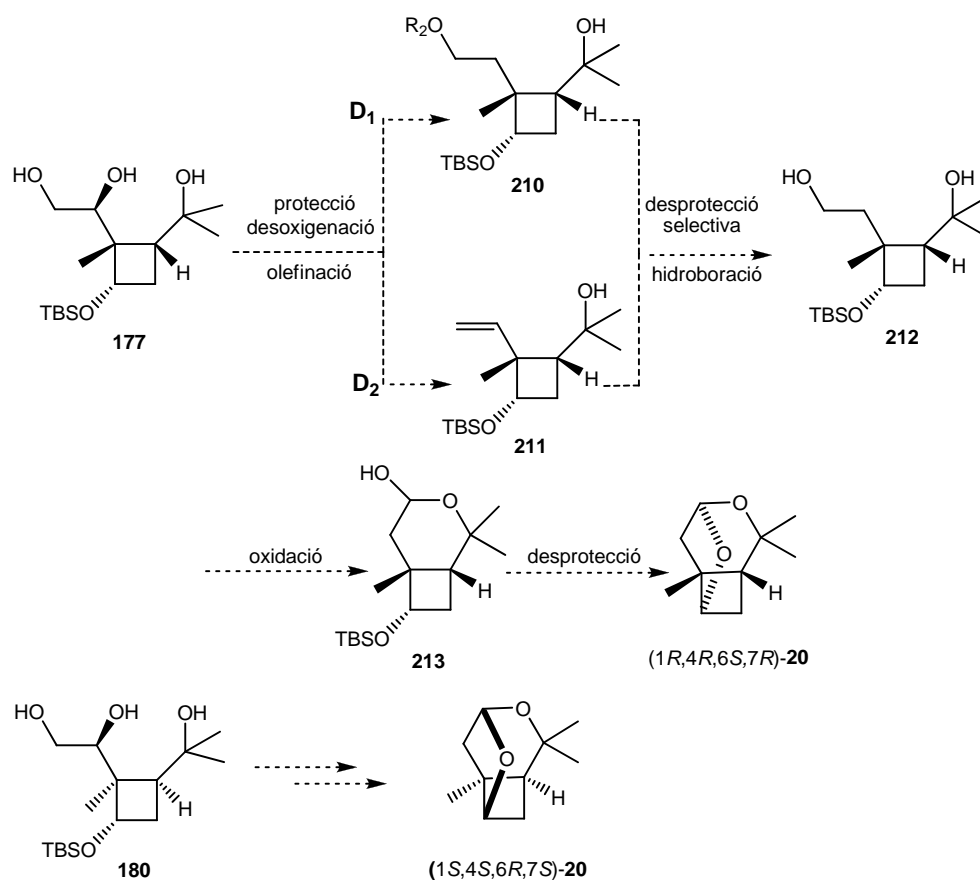
Esquema 76. Intent d'obtenció de la lactona **206**.

La impossibilitat de dur a terme la desoxigenació de l'alcohol secundari ens ha fet plantejar una nova aproximació sintètica (ruta D) que parteix del triols ciclobutànics **177** i **180**.

5. Ruta sintètica D

En aquesta nova proposta es parteix dels triols ciclobutànics **177** i **180** (Esquema 77). En la seqüència que comença amb el triol **177**, la preparació del diol **212** s'ha visualitzat a través de dues vies alternatives D₁ i D₂. En la ruta D₁ inicialment cal portar a terme la protecció selectiva de l'alcohol primari i la reacció de desoxigenació de l'alcohol secundari per obtenir **210** i finalment la reacció de desprotecció selectiva de l'alcohol primari. Mentre que la ruta D₂ contempla la formació de l'alquè **211** i la posterior reacció d'hidroboració-oxidació. A partir del diol **212**, caldrà oxidar l'alcohol primari a aldehyd per a obtenir el lactol **213** que mitjançant tractament àcid ens ha de conduir a la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina.

Seguint una seqüència similar, a partir del triol **180** s'arribarà a la (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-isolineatina. En aquest cas, però, la configuració del centre que presenta l'hidroxil protegit en forma d'èter silílic no és l'adient per la ciclació final i per tant s'haurà d'invertir en les darreres etapes de la seqüència.



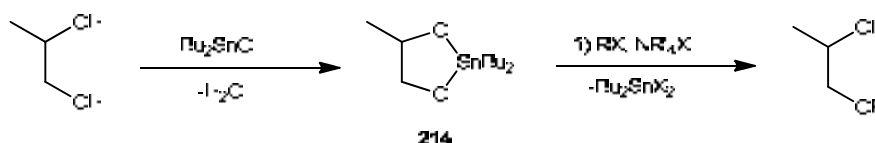
Esquema 77. Seqüència sintètica D.

5.1. Ruta sintètica D₁

5.1.1. Aproximació sintètica a la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina

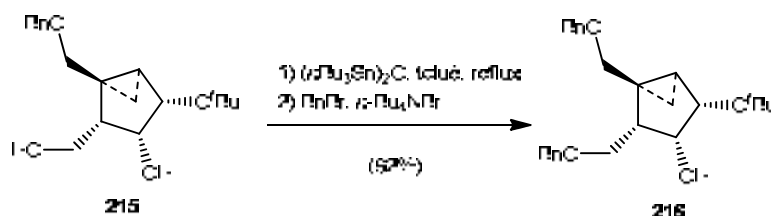
5.1.1.1. Protecció del grup hidroxil primari del triol ciclobutànic **177**

El nostre proper objectiu és la protecció selectiva de l'alcohol primari enfront del secundari en el triol **177**. Inicialment, es va optar per una protecció selectiva amb el grup benzil. A la química de carbohidrats s'han desenvolupat diferents mètodes per tal de portar a terme aquest tipus de transformació. Un d'aquests es basa en la utilització de la química de l'estany, ja que els intermedis es poden preparar fàcilment i els productes desitjats s'obtenen amb bon rendiment i elevades selectivitats.⁸⁶ En aquesta metodologia es fa reaccionar un 1,2-diòl amb l'òxid de dibutilestany a reflux de MeOH per donar l'intermedi cíclic **214**, que en el si de toluè i en presència de l'agent alquilant evoluciona donant de forma selectiva la protecció del grup hidroxil primari. Aquest segon pas està catalitzat per halurs d'amoni quaternari (Esquema 78).⁸⁷



Esquema 78. Esquema general de la reacció d'*O*-alquilació selectiva amb òxid de dibutilestany.

En un treball publicat l'any 1999 per Moon i col.,⁸⁸ relacionat amb la síntesi d'anàlegs carbocíclics de nucleòsids, porten a terme una protecció benzílica selectiva del diol **215** fent servir aquest procediment, obtenint **216** amb un 92% de rendiment (Esquema 79).



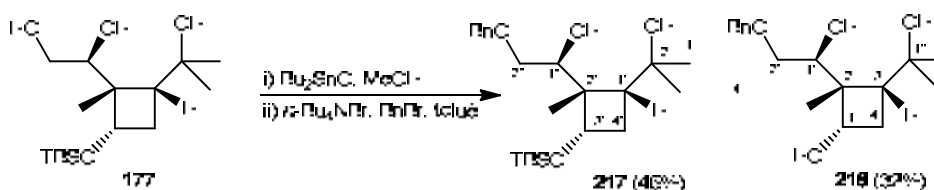
Esquema 79. Benzilació regioselectiva, Moon i col. (1999).

⁸⁶ a) Alibés, R.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6288-6301. b) Busqué, F.; Hopkins, S. A.; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6097-6103.

⁸⁷ a) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643-663. b) David, S.; Thieffry, A.; Veyrières, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1981**, 1796-1801.

⁸⁸ Moon, H. R.; Kim, H. O.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4733-4738.

Així doncs, per portar a terme la protecció regioselectiva del diol de **177**, aquest es tracta amb òxid de dibutilestany en el si de MeOH a reflux i una vegada desapareix el precipitat blanc que es forma, el cru resultant es fa reaccionar amb bromur de benzil i bromur de tetrabutilamoni en el si de toluè a 80 °C (Esquema 80). D'aquesta manera, s'obté amb un 46% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com el derivat benzílic **217**. Juntament amb aquest producte també s'aïlla, amb un 32% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com el triol **218**, derivat de l'eliminació del grup *tert*-butildimetilsilil del compost **218**.



Esquema 80. Obtenció dels derivats benzilats **217** i **218**.

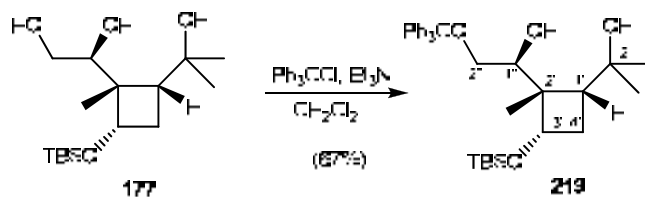
Degut a la poca estabilitat del grup protector silílic en aquestes condicions de benzilació, es va decidir de protegir l'alcohol primari de **177** com a èter tritílic. El grup tritíl és molt selectiu per protegir alcohols primaris. A la literatura es troben exemples d'aquestes proteccions mitjançant halurs de tritíl⁸⁹ i també s'han trobat exemples de la seva desprotecció selectiva en front d'èters silílics com el *tert*-butildimetilsilil.⁹⁰ Degut a la limitada estabilitat del grup tritíl com a grup protector, es preveu la seva eliminació tot seguit d'haver realitzat la reacció de desoxigenació.

Així, el tractament del triol **177** amb clorur de tritíl i trietilamina en el si de clorur de metilè durant 4 h a temperatura ambient dóna, amb un 67% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com el derivat tritílic **219** (Esquema 81).

Els espectres d'¹H-RMN i ¹³C-RMN de **219** revelen l'existència d'un únic producte i la presència dels senyals aromàtics corresponents al grup tritíl. A l'anàlisi de l'espectre de HMBC s'observa un pic creuat entre el carboni quaternari del grup tritíl i els dos protons H-2'', fet que ens permet afirmar que la protecció s'ha efectuat en el grup hidroxil primari.

⁸⁹ Lincoln, C. M.; White, J. D.; Yokochi, A. F. T. *Chem. Commun.* **2004**, 2846-2847.

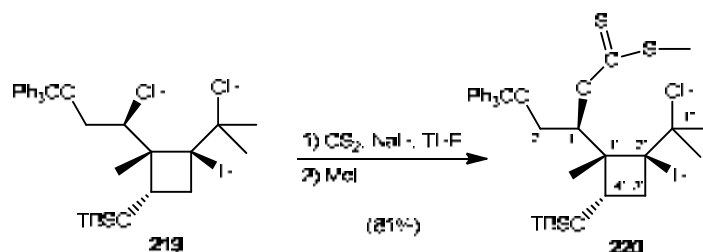
⁹⁰ Jones, G. B.; Hynd, G.; Wright, J. M.; Sharma, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 263-265.



Esquema 81. Obtenció del derivat tritílic **219**.

5.1.1.2. Intent de desoxigenació del grup hidroxil secundari de **219**

El següent esglaió d'aquesta ruta és la desoxigenació del grup hidroxil secundari de **219**. Considerant els nostres precedents, on en la majoria dels casos, els intents de protecció de l'alcohol secundari en forma de derivats tiocarbonilimidazòlic o fluorofeniltiocarbonat van resultar infructuosos, es va optar per realitzar la reacció a través del xantat. Així, la reacció del diol **219** amb hidrur sòdic i disulfur de carboni en el si de toluè a temperatura ambient i posterior tractament amb iodur de metil permet aïllar, amb un 81% de rendiment, un sòlid groc identificat per les seves dades espectroscòpiques com el xantat **220** (Esquema 82).

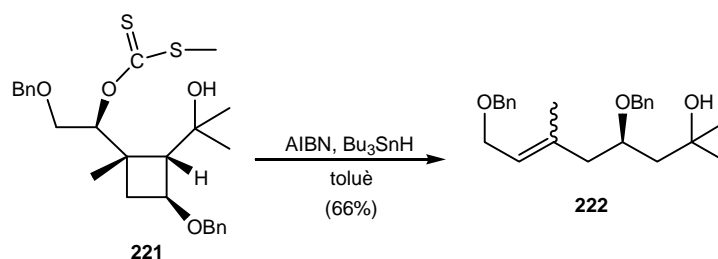


Esquema 82. Obtenció del xantat **220**.

En l'espectre d' ^1H -RMN de **220** s'observa l'existència d'un doblet a 6.53 ppm corresponent al protó H-1 i la presència d'un singlet a δ 2.61 corresponent al grup metil unit al sofre.

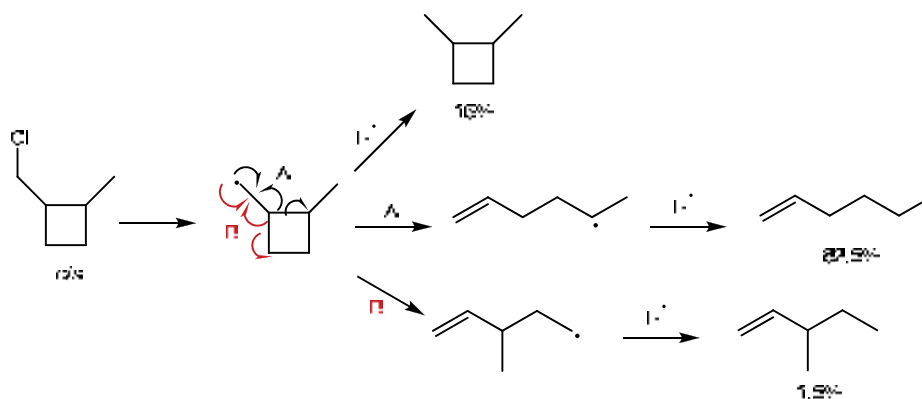
A continuació s'ha de portar a terme la ja esmentada reacció de Barton-McCombie. En aquest punt, cal mencionar que en la preparació de la (+)-lineatina realitzada al nostre grup d'investigació, la reducció del derivat tiocarbonílic **221** en les condicions habituals utilitzades en la reacció de Barton-McCombie, hidrur de tributilestany amb una quantitat catalítica d'AIBN en toluè anhidre a 100 °C, va

proporcionar amb un 66% de rendiment una barreja de dos productes de cadena oberta **222** (Esquema 83).¹⁵



Esquema 83. Resultats obtinguts en el tractament de **221** amb Bu_3SnH i AIBN en la síntesi de la (+)-lineatina, Alibes i col. (2008).

A la literatura hi ha exemples on s'ha observat el mateix comportament. Altres autors han descrit isomeritzacions radicalàries similars en reduccions amb hidrur de tributilestany.⁹¹ Pereyre i col., l'any 1979 generen radicals a partir de clorurs i bromurs ciclopropànics i ciclobutànics amb hidrur de tributilestany i estudien l'obertura regioselectiva de l'anell.⁹² En el cas concret dels compostos ciclobutànics, descriuen que l'obertura de l'anell proporciona majoritàriament el radical secundari A, el més estable enfront del radical primari B. També observen que la quantitat de productes derivats del trencament de l'anell augmenta quan s'incrementa la dilució o la temperatura. A l'Esquema 84 es mostra la distribució dels productes obtinguts en el cas del clorur de *cis*-2-metilciclobutilcarbinil per Pereyre.



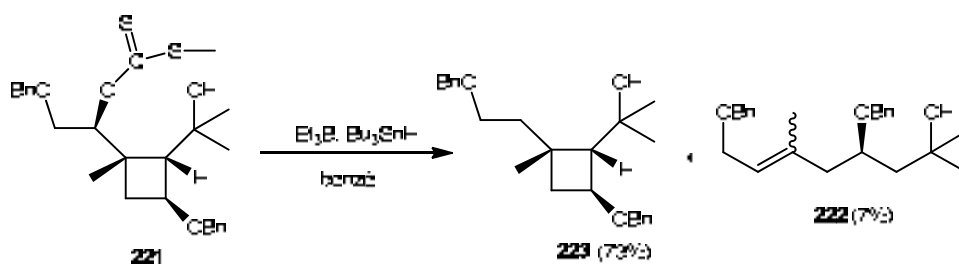
Esquema 84. Resultats obtinguts per Pereyre pel clorur de *cis*-2-metilciclobutilcarbinil.

Per tal d'evitar l'obertura del ciclobutà es van buscar altres mètodes que

⁹¹ a) Maillard, B.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 443-450. b) Baldwin, J. E.; Burrell, R. C. *J. Org. Chem* **2000**, 65, 7139-7144.

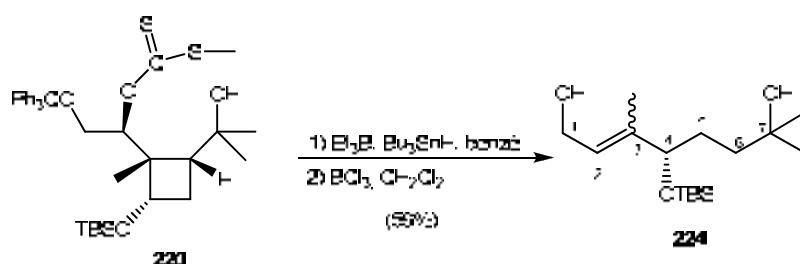
⁹² Castaing, M.; Pereyre, M.; Ratier, M.; Blum, P. M.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 287-292.

requerissin condicions més suaus per realitzar la reducció del xantat. Es va assajar la reacció de desoxigenació a temperatura ambient utilitzant hidrur de tributilestany i trietilbor com iniciador de radicals.⁶⁹ En aquestes condicions el xantat **221** donà amb un 73 % de rendiment el producte de metilènic esperat **223** (Esquema 85) juntament amb un 7% del producte derivat de l'obertura radicalària de l'anell ciclobutànic **222**.¹⁵



Esquema 85. Reducció del xantat **221**. Alibés i col. (2008).

Tenint en compte aquests precedents, per obtenir el carboni metilènic fruit de la desoxigenació, el nostre xantat **220** es tracta amb un excés de trietilbor i hidrur de tributilestany en benzè durant 2.5 hores a temperatura ambient (Esquema 86). A continuació, es realitza la desprotecció del grup tritil tractant el cru de reacció obtingut amb una quantitat catalítica de triclorur de bor en el si de clorur de metilè. La purificació del cru resultant per cromatografia en columna dóna, amb un 59% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com els isòmers *E* i *Z* de l'alquè **224** derivat de l'obertura radicalària de l'anell ciclobutànic de **220**.



Esquema 86. Obtenció dels productes de cadena oberta **224**.

L'espectre d'¹H-RMN de **224** presenta un senyal a 5.60 ppm corresponent al protó H-2 que correlaciona segons l'espectre bidimensional HMQC amb un carboni a 124.3 ppm, posició corresponent a un carboni olefínic. Aquesta dada, juntament amb la resta de senyals, corroboren la seva assignació.

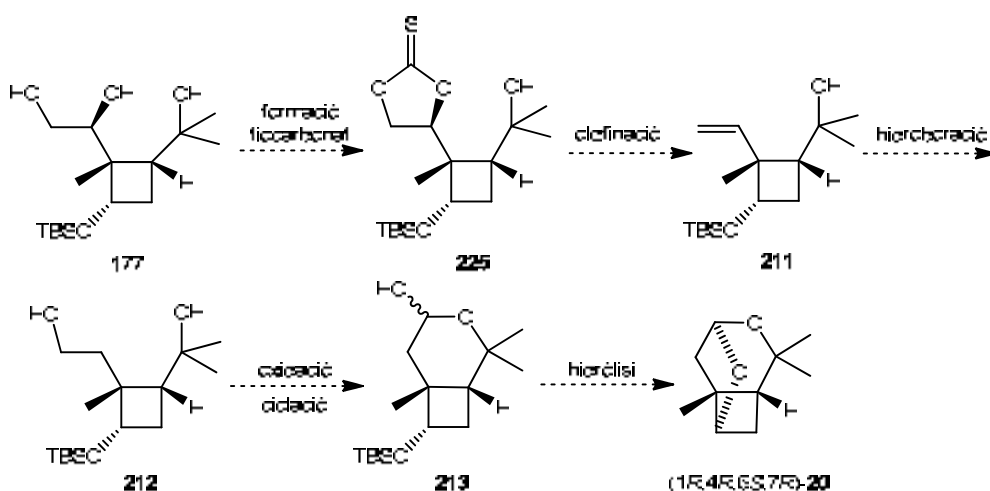
Tots els intents per evitar l'obertura de l'anell canviant el dissolvent o la

temperatura van resultar infructuosos. Així doncs, la formació de **224** no permet seguir endavant la seqüència sintètica plantejada per la ruta D₁ i com a conseqüència s'ha proposat una ruta alternativa, l'aproximació D₂.

5.2. Ruta sintètica D₂

5.2.1. Síntesi de la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina

La ruta sintètica D₂ parteix del triol **177** i considera la hidroxiolfina **211** com a intermedi clau en la preparació de la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina (Esquema 87). L'alqué **211** es prepararà via el tiocarbonat cíclic **225**. Seguidament, la reacció d'hidroboració-oxidació en **211** ens portarà al diol **212** que en dues etapes més ens ha de conduir a la nostre molècula objectiu.



Esquema 87. Seqüència sintètica D₂.

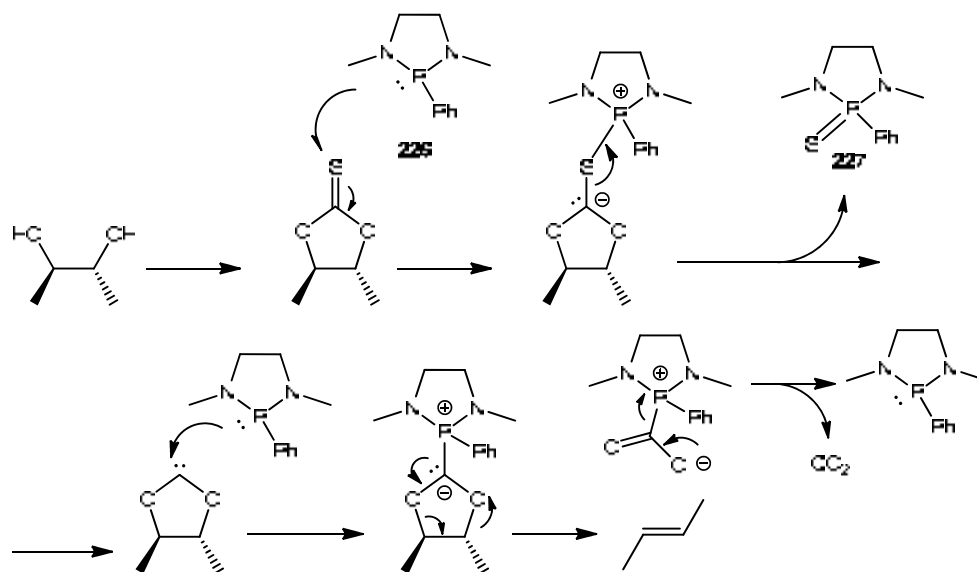
5.2.1.1. Obtenció de la hidroxiolfina **211**

L'obtenció d'olefines per desoxigenació de diols vicinals és un mètode molt utilitzat en síntesi orgànica. La desoxigenació de diols vicinals s'ha efectuat directament en presència de metalls,⁹³ formant derivats cíclics de 5 membres, mitjançant *cis*-

⁹³ Sharpless, K. B.; Flood, T. C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 370-371. b) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 896-897.

eliminació tèrmica (Corey-Winter),⁹⁴ per fragmentació radicalària de derivats bixantats⁹⁵ o per altres procediments.⁹⁶

Per a preparar l'intermedi clau **211**, es va decidir d'utilitzar la reacció de Corey-Winter però seguint les modificacions proposades per Corey i Hopkins que permet portar a terme la reacció en condicions més suaus, utilitzant la 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, **226**, en comptes d'un trialquilfosfit (Esquema 88).⁹⁷



Esquema 88. Mecanisme proposat de la reacció de Corey-Winter amb el reactiu de Corey-Hopkins.

Per realitzar aquesta reacció, en primer lloc s'ha de formar un tiocarbonat, el qual es tracta posteriorment amb **226**, que ataca l'àtom de sofre alliberant el compost **227** i formant un carbè. Una segona molècula de reactiu de fòsfor reacciona amb el carbè per afavorir el moviment cíclic d'electrons que dona lloc al doble enllaç, l'alliberació de CO_2 i la recuperació d'aquest segon equivalent de fosfolidina.⁹⁸

⁹⁴ Corey, E. J.; Winter, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677-2678.

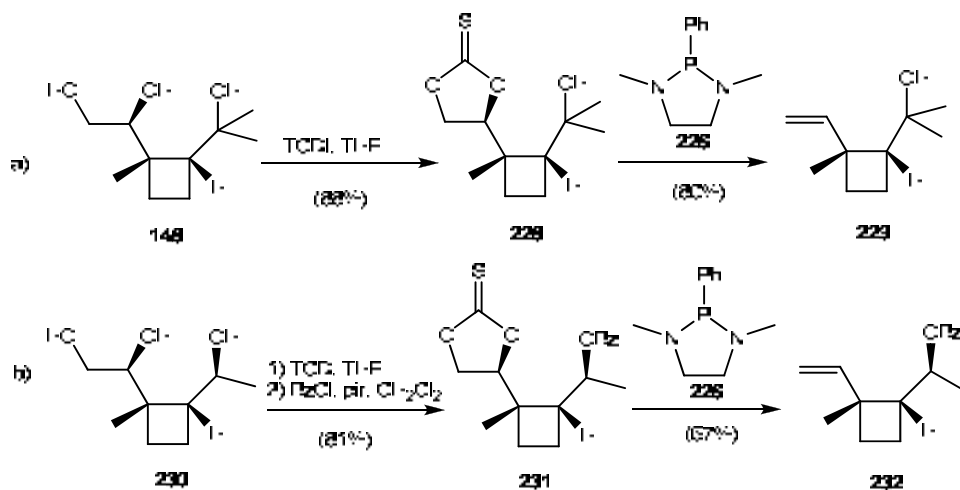
⁹⁵ a) Barret, A. G. M.; Barton, D. H. R.; Bielski, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 2378-2381. b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2569-2572.

⁹⁶ a) Semmelhack, M. F.; Stauffer, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2667-2670. b) Vedejs, E.; Wu, E. S. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3641-3645. c) Marshall, J. A.; Lewellyn, M. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1311-1315. d) Hanessian, S.; Bargiotti, A.; LaRue, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 737-740. e) Barua, N. C.; Sharma, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1365-1366.

⁹⁷ Corey, E. J.; Hopkins, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1979-1982.

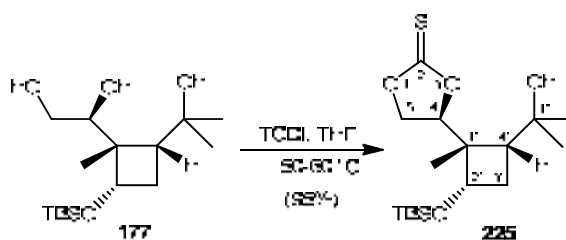
⁹⁸ a) Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 934-935. b) Corey, E. J.; Winter, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1965**, 208-209. c) Horton, D.; Tindall, C. G. Jr. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3558-3559. d) Borden, W. T.; Concannon, P. W.; Phillips, D. I. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3161-3164.

Aquesta metodologia ja ha estat emprada en la nostre grup de recerca per a la síntesi de grandisol¹⁴ i del dunnia¹⁷ (Esquema 89). En ambdós casos les olefines **229** i **232** s'obtenen amb uns bons rendiments.



Esquema 89. Obtenció de les olefines **229** i **232** utilitzant el reactiu de Corey-Hopkins en la síntesi de: a) (+)-grandisol i b) dunnia.

Tenint present aquests antecedents, en primer lloc s'ha preparat el tiocarbonat **225** (Esquema 90). Així, el tractament del triol **177** amb un excés de TCDI en THF anhidre durant 5 hores a 50-60 °C permet l'obtenció, amb un 95% de rendiment, d'un oli transparent, identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com el tiocarbonat **225**.

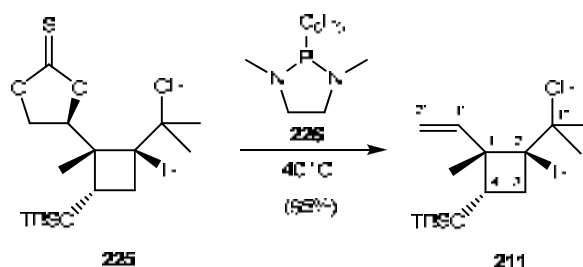


Esquema 90. Preparació de **225**.

La formació de l'anell de tiocarbonat queda evidenciada en l'espectre de ¹³C-RMN de **225**, pel senyal a δ 191.4 corresponent al carboni tiocarbonílic, C=S. També es significativa la variació del desplaçament químic dels protons H-4 i H-5 de 4.22, 4.02 i 3.66 ppm per **177** a 5.79, 4.67 i 4.47 ppm per **225**.

A continuació es porta a terme la reacció del tiocarbonat **225** amb un excés de la diazafosfolidina **226** en absència de dissolvent a 40 °C durant 24 hores. D'aquesta

manera s'obté, amb un 95% de rendiment, un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com la hidroxiolefina **211** (Esquema 91). Cal destacar que aquesta substància presenta un elevat grau de volatilitat, per la qual cosa s'ha de manipular amb precaució per evitar al màxim pèrdues de matèria. Així, el dissolvent de les diferents fraccions de la columna cromatogràfica s'ha eliminat per destil·lació a pressió atmosfèrica.



Esquema 91. Obtenció de la hidroxiolefina **211**.

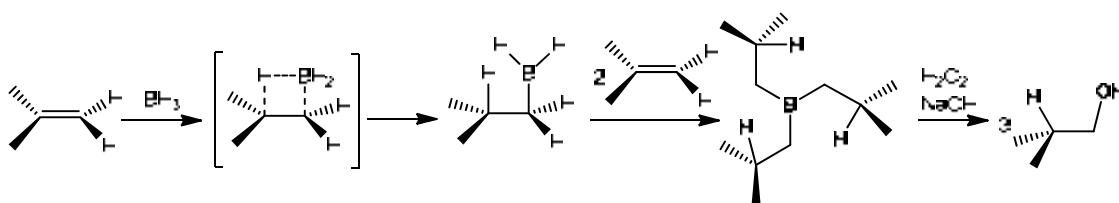
A l'espectre d'¹H-RMN de **211** s'observen els senyals corresponents als tres protons olefínics com a doble doblets a 6.59, 5.25 i 5.14 ppm. Així mateix, l'espectre de ¹³C-RMN mostra els senyals corresponents als carbonis olefínics a δ 140 (C-1') i 115 (C-2').

5.2.1.2. Reacció d'hidroboració-oxidació de l'olefina **211**

Havent aconseguit la preparació de l'alquè **211**, la següent tasca és la preparació de l'alcohol primari mitjançant la reacció d'hidroboració-oxidació.⁹⁹ Aquest tipus de transformació ha estat molt utilitzada i estudiada i consta de dos passos.¹⁰⁰ El primer suposa l'addició de l'àtom de bor a l'olefina de forma regioselectiva a la posició menys substituïda, acompanyada de la formació concertada de l'enllaç C-H. Aquesta orientació es pot explicar mitjançant una combinació d'efectes estèrics i electrònics i si el volum estèric de les olefines ho permet, es pot assolir la formació del triquilborà corresponent. En el segon pas es porta a terme l'oxidació, on en general l'agent oxidant és l'anió hidroperòxid generat per reacció de l'aigua oxigenada i l'hidròxid sòdic (Esquema 92).

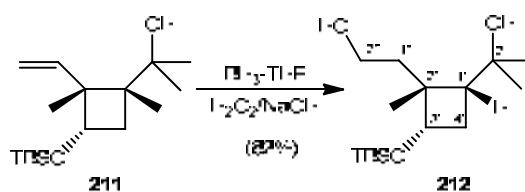
⁹⁹ Brown, H. C. *Organic Synthesis via Boranes*; Wiley: New York, 1975.

¹⁰⁰ Alguns exemples de l'aplicació de la reacció d'hidroboració en síntesi orgànica: a) Martín, T.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1151-1164. b) Liu, X.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4023-4026. c) Makabe, H.; Kong, L. K.; Hirota, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 27-29.



Esquema 92. Esquema de la reacció d'hidroboreació-oxidació.

La reacció d'hidroboreació-oxidació en **211** es porta a terme en condicions estàndard.¹⁰¹ Així, l'olefina es fa reaccionar amb un excés de borà en el si de THF durant 4 hores a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ i a continuació s'addicionen NaOH i H_2O_2 , deixant evolucionar la mescla durant 1 hora. D'aquesta manera s'obté, amb un 82% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com el diol **212** (Esquema 93).



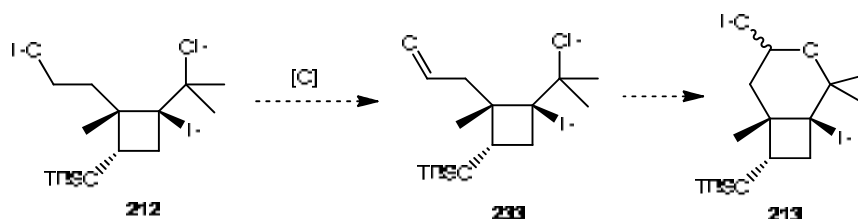
Esquema 93. Obtenció del diol **212**.

A l'espectre d' ^1H -RMN de **212** s'observa un multiplet a δ 3.72 corresponent a 3 protons en posició α -oxigen identificats com els 2 protons H-2'' i el protó H-3'. Aquest fet ens permet confirmar que el grup hidroxil s'ha introduït en la posició menys substituïda de l'olefina de partida donant l'alcohol primari. L'espectre de ^{13}C -RMN revela la presència de 3 carbonis units a oxigen, un de quaternari a 71.4 ppm corresponent al C-2, un de metínic a 72.8 ppm corresponent al C-3' i el darrer és un metilènic a 58.9 ppm corresponent al C-2''.

¹⁰¹ Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, 12, 117-138.

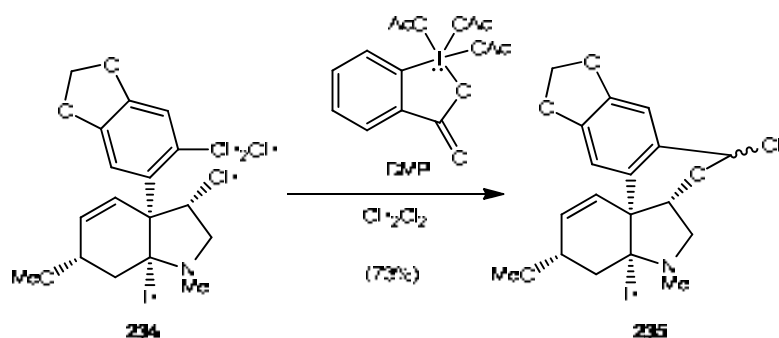
5.2.1.3. Oxidació i ciclació intramolecular del diol **212**

En aquest pas de la seqüència sintètica es pretén dur a terme l'oxidació de l'alcohol primari del diol **212** a l'aldehid **233** que probablement ciclirà intramolecularment per a formar el lactol **213** (Esquema 94).



Esquema 94. Preparació de l'aldehid **233**.

Per realitzar aquesta transformació es va decidir emprar el periodinà de Dess-Martin (DMP)¹⁰² que representa un procés d'oxidació suau i que des del seu descobriment ha permès la transformació d'un gran nombre d'alcohols als seus corresponents compostos carbonílics.¹⁰³ Per exemple, en la síntesi d'alcaloides de la família *Amaryllidacea*, el grup d'Overman l'utilitza, en la darrera etapa de la seqüència per oxidat selectivament l'alcohol benzílic de **234** obtenint el lactol **235** amb un 73% de rendiment (Esquema 95).¹⁰⁴



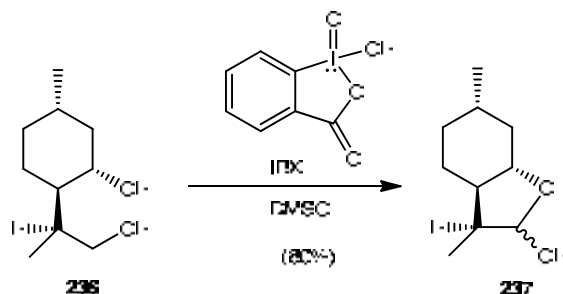
Esquema 95. Preparació del lactol **235** via oxidació de Dess-Martin.

¹⁰² Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

¹⁰³ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

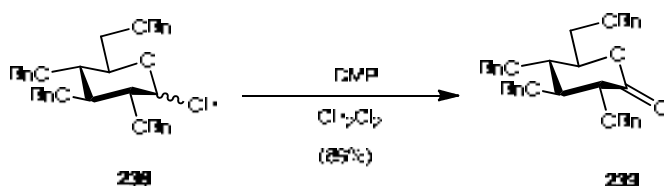
¹⁰⁴ Abelman, M. M.; Overman, L. E.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6959-6964.

En un altre treball, Corey i Palani descriuen un mètode selectiu per transformar 1,4-diols a lactols utilitzant el sistema IBX-DMSO (Esquema 96).¹⁰⁵ Així, el diol **236** dona el lactol **237** amb un bon rendiment.



Esquema 96. Preparació del lactol **237** via oxidació amb IBX-DMSO.

Es remarcable que en cap d'aquests dos exemples s'observa l'oxidació del lactol a lactona, fet que si descriuen Csuk i Dörr, en un treball on, estudien l'oxidació de lactols derivats de sucres a lactones utilitzant DMP.¹⁰⁶ En l'Esquema 97 es mostra l'oxidació del lactol derivat de la glucosa **238** a la corresponent lactona **239**.



Esquema 97. Oxidació de lactols a lactones amb DMP.

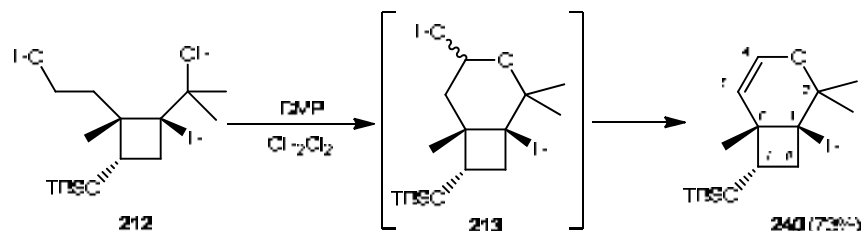
Considerant aquests precedents, el diol **212** es tracta amb el reactiu oxidant de Dess-Martin en el si de clorur de metilè durant 4 hores de reacció obtenint-se, amb un 73% de rendiment, després de la purificació per cromatografia en columna, un oli volàtil que les seves dades espectroscòpiques i masses exactes no es corresponen amb el lactol **213** esperat, sinó amb el dihidropirà **240** (Esquema 98). Cal destacar l'alt grau de volatilitat que presenta **240** que fa necessària una manipulació acurada per evitar pèrdues de matèria. Així, el dissolvent de les diferents fraccions de la columna cromatogràfica s'elimina per destil·lació a pressió atmosfèrica.

Aquest producte probablement deriva de la deshidratació del lactol **213**. Aquest

¹⁰⁵ Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485-3488.

¹⁰⁶ Csuk, R.; Dörr, P. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 35-44.

procés té lloc en el medi de reacció ja que en el control de la reacció per capa fina s'observa una taca que podria correspondre a l'intermedi hemiacetàlic, però que ràpidament evoluciona cap a **240**.



Esquema 98. Obtenció del compost dihidropirànic **240**.

A l'espectre d' ^1H -RMN de **240** s'observen els senyals corresponents a dos protons olefínics, un a 6.44 ppm corresponent al protó H-4 i l'altre a 4.54 ppm corresponent al protó H-5. Així mateix, l'espectre de ^{13}C -RMN mostra els senyals corresponents als carbonis olefínics a δ 140.5 (C-4) i a δ 103.5 (C-5).

Cal remarcar que en tots els assajos realitzats d'aquesta reacció, el dihidropirà **240** ha estat l'únic producte obtingut. De totes maneres, **240** també és un precursor immediat de la isoleinatina via l'addició intramolecular de l'alcohol lliure en C-7 al centre C-4. L'addició d'alcohols a dihidropirans és una reacció clàssica per a la protecció d'alcohols i ha estat realitzada utilitzant diferents àcids de Lewis o àcids pròtics.¹⁰⁷

5.2.1.4. Preparació de la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina

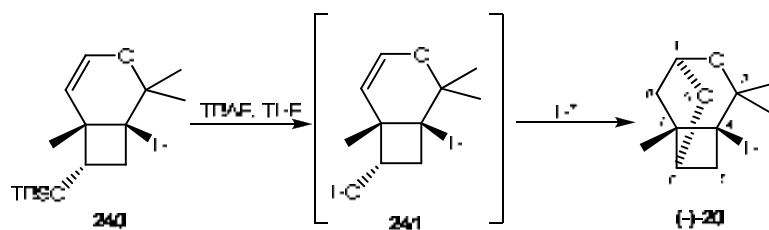
En conseqüència, el darrer pas de la seqüència sintètica és la hidròlisi de l'èter silílic per obtenir el corresponent alcohol ciclobutànic que esperem s'addicioni intramolecularment al dihidropirà en condicions àcides (Esquema 99).¹⁰⁸

Així, el compost **240** es tracta amb una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1.0 M en el si de THF durant 12 hores i a continuació, s'acidifica la mescla de reacció amb àcid *p*-toluensulfònic i es deixa en agitació dues hores més. Després de la purificació per cromatografia en columna, en la que el dissolvent s'elimina a pressió atmosfèrica, s'obté, amb un 51% de rendiment, la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina que s'ha aïllat com un oli transparent amb $[\alpha]_D$: -22.9 (*c* 0.7, CDCl_3). El baix rendiment observat és degut a

¹⁰⁷ Wuts, P. G. W.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley: New Jersey, 2007.

¹⁰⁸ a) Vam Boom, J. H.; Herschield, J. D. M.; Reese, C. B. *Synthesis* **1973**, 169-170. B) Bernardy, K. F.; Floyd, B. F.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447.

l'elevada volatilitat d'aquest compost.



Esquema 99. Preparació de la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina, (-)-**20**.

Les dades espectroscòpiques observades concorden amb les descrites a la bibliografia de la isoleinatina racèmica (Figura 28).²²

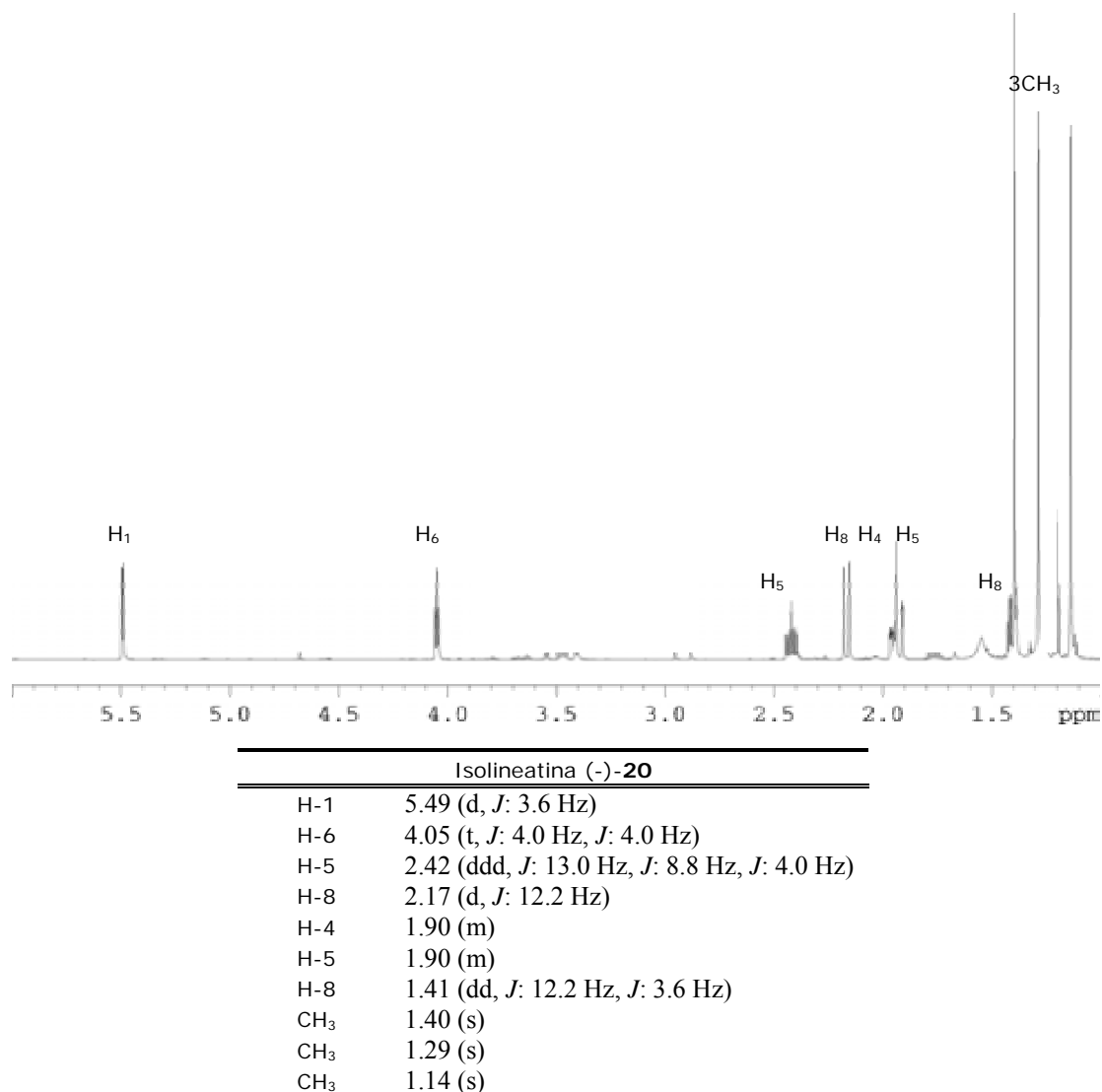
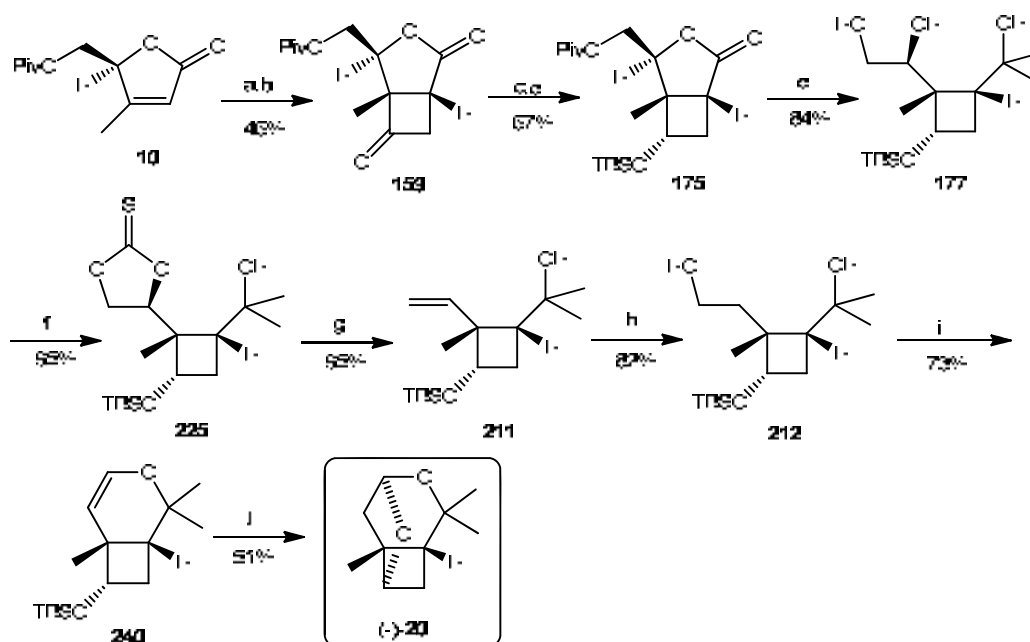


Figura 28. Espectre d' $^1\text{H-RMN}$ de la (-)-isolineatina.

En l'espectre d' $^1\text{H-RMN}$ de (-)-**20** es pot observar el senyal delprotó acetàlic a

5.49 ppm, l'alt desplaçament químic d'un dels protons ciclobutànics H-5 a δ 2.42 degut a l'efecte d'un dels metils de C-3 i el desplaçament d'un dels protons H-8 a δ 1.33 degut a l'efecte de l'oxigen oxetànic O-9. Així mateix, l'espectre de ^{13}C -RMN mostra el senyal corresponent al carboni acetàlic C-1 a δ 101.1.

Així doncs, s'ha assolit satisfactòriament la síntesi total de la (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-isolineatina, enantiòmer levogir, en una seqüència que consta de 10 etapes i un rendiment global del 7% des de la 2(5*H*)-furanona **10** (Esquema 100).

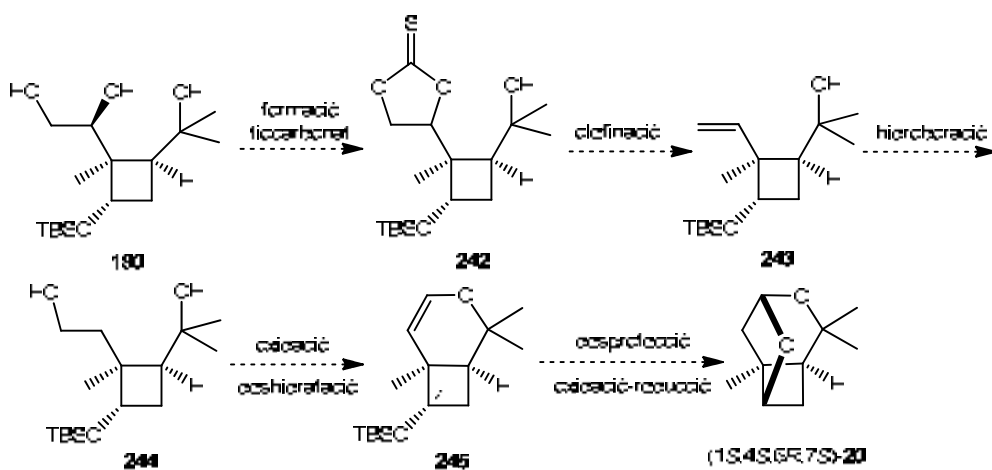


Reactius: a) $h\nu$, 1,1-dietoxietilè, èter; b) *p*-TsOH, acetona; c) L-Selectride, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; d) TBSCl, Imidazole, CH_2Cl_2 ; e) MeMgCl , THF; f) TCDI, THF; g) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; h) BH_3 , THF, H_2O_2 , NaOH; i) Dess-Martin periodinà, CH_2Cl_2 ; j) 1) TBAF, THF, 2) *p*-TsOH.

Esquema 100. Síntesi total de la (-)-isolineatina; rendiment global del 7%.

5.2.2. Síntesi de la (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-isolineatina

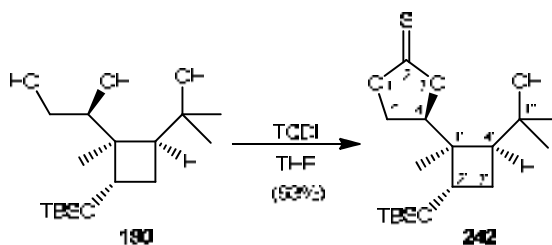
Per a preparar la (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-**20** es seguirà la mateixa seqüència sintètica que pel seu enantiòmer, però considerant que la configuració del C-7 del compost **245** s'haurà d'invertir via un procés d'oxidació-reducció (Esquema 101).



Esquema 101. Seqüència per a la síntesi de (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-**20**.

5.2.2.1. Obtenció de la hidroxiolefina **243**

Seguint la seqüència prevista, en primer lloc es prepara el derivat tiocarbonat **242** (Esquema 102). El tractament del triol ciclobutànic **180** amb un excés de TCDI en el si de THF anhidre durant 4 hores a 60 °C, dona amb un 93% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com el tiocarbonat **242**.



Esquema 102. Preparació de **242**.

La formació del tiocarbonat cíclic **242** queda palesa en els corresponents espectres de RMN. Així, l'espectre de ^{13}C -RMN presenta el senyal a δ 191.8 corresponent al carboni del tiocarbonat C=S.

Els espectres de n.O.e diferencial d'aquest compost ens permeten corroborar l'estereoquímica del centre C-2' (Figura 29). Quan s'irradia el protó H-2' (apartat b) apareix un n.O.e molt gran sobre el protó H-4 i un dels protons H-3', i un n.O.e més petit sobre l'altre protó H-3'. De la mateixa manera, quan s'irradia el H-4 (apartat c) aquest també presenta n.O.e sobre el protó H-2' i un dels protons H-3'. Aquest fet ens permet assignar una disposició on aquests protons estan en el mateix cantó de l'anell ciclobutànic.

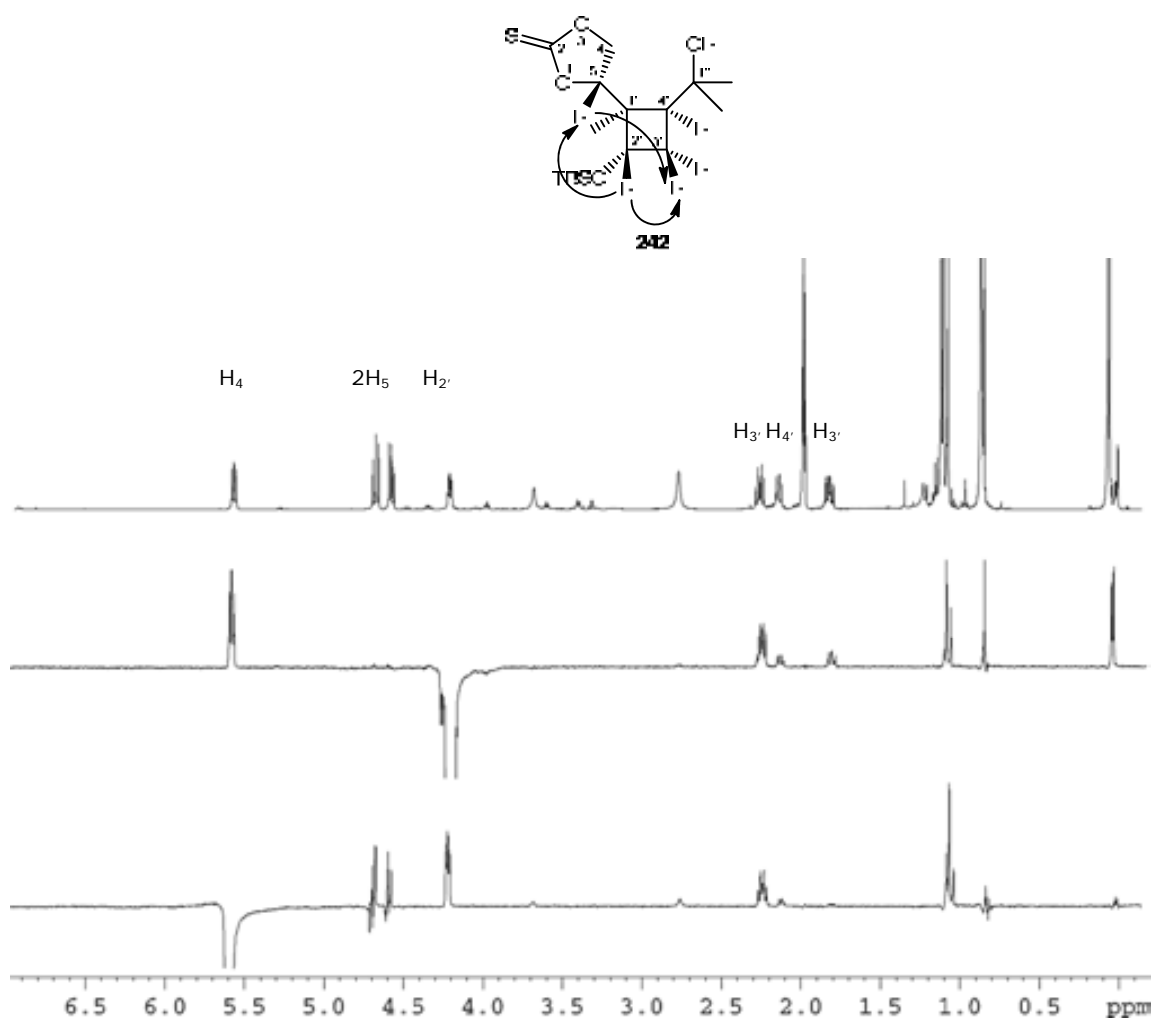
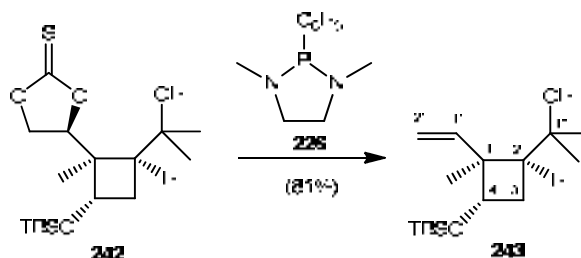


Figura 29. a) Espectre d' ^1H -RMN de **242**; b) irradiació de H-2'; c) irradiació de H-4.

A continuació, es porta a terme la reacció del tiocarbonat **242** amb un excés de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, **226**, en absència de dissolvent a 40 °C durant 24 hores. D'aquesta manera s'obté, amb un 81% de rendiment, un oli volàtil, identificat

per les seves dades espectroscòpiques, com la hidroxiolefina **243** (Esquema 103). Cal destacar que aquesta substància també presenta un alt grau de volatilitat i s'ha de manipular amb precaució per evitar al màxim pèrdues de matèria. El dissolvent de les diferents fraccions de la columna s'elimina per destil·lació a pressió atmosfèrica.

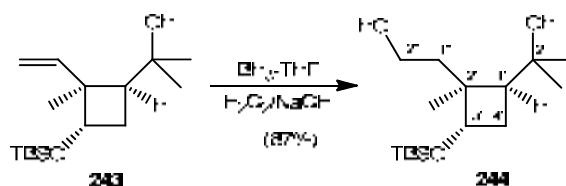


Esquema 103. Obtenció de la hidroxiolefina **243**.

A l'espectre d' ^1H -RMN de **243** s'observen els senyals corresponents als tres protons olefínics a 6.23, 5.10 i 5.07 ppm. Així mateix, l'espectre de ^{13}C -RMN mostra els senyals corresponents als carbonis olefínics a δ 144 (C-1') i δ 112 (C-2').

5.2.2.2. Reacció d'hidroboració-oxidació de l'olefina **243**

A continuació, es realitza la reacció d'hidroboració-oxidació. Així, l'olefina **243** es deixa reaccionar amb un excés de borà en el si de THF durant 4 hores a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ i posteriorment s'addicionen NaOH i H_2O_2 , deixant evolucionar la mescla durant 1 hora. D'aquesta manera s'obté, amb un 87% de rendiment, un oli transparent, identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes, com el diol **244** (Esquema 104).

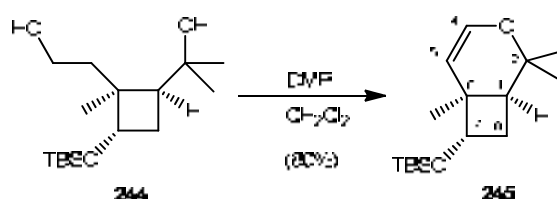


Esquema 104. Obtenció del diol **244**.

A l'espectre d' ^1H -RMN de **244** s'observa un triplet a δ 4.15 corresponent al protó H-3' i un multiplet corresponent a 2 protons en posició α -oxigen identificats com els 2 protons H-2''. L'espectre de ^{13}C -RMN revela la presència de 3 carbonis units a oxigen, un de quaternari a 72.1 ppm corresponent al C-2, l'altre és un CH a 71.3 ppm corresponent al C-3' i el darrer és un CH_2 a 59.4 ppm corresponent al C-2''.

5.2.2.3. Reacció d'oxidació, ciclació intramolecular del diol **244**

En aquest punt, s'ha de realitzar l'oxidació de l'alcohol primari de **244** a aldehyd. Es va decidir assajar la reacció amb el reactiu de Dess-Martin per avaluar si en aquest isòmer també es produeix la reacció de deshidratació. En conseqüència, el tractament del diol **232** amb el reactiu oxidant de Dess-Martin en el si de clorur de metilè durant 4 hores de reacció permet obtenir, amb un 80% de rendiment, un oli volàtil identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes, com el dihidropirà **245** (Esquema 105).



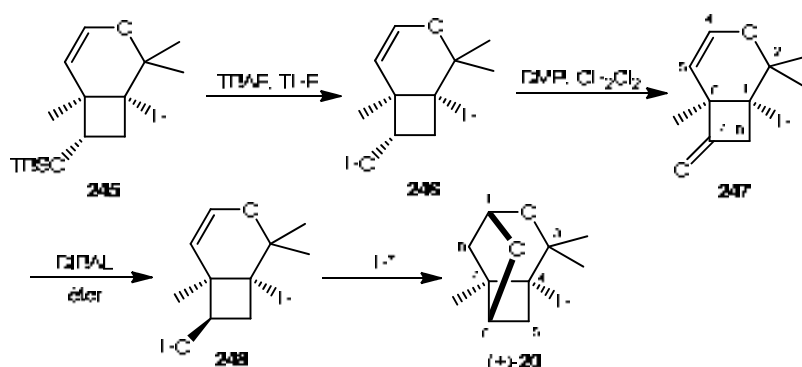
Esquema 105. Obtenció del bicicle **245**.

A l'espectre d' ^1H -RMN de **245** s'observen els senyals corresponents a dos protons olefínics, un a 6.26 ppm corresponent al protó H-4 i l'altre a 4.53 ppm corresponent al protó H-5. Així mateix, l'espectre de ^{13}C -RMN mostra els senyals corresponents als carbonis olefínics a δ 141 (C-4) i δ 107 (C-5).

5.2.2.4. Preparació de la (+)-isolineatina

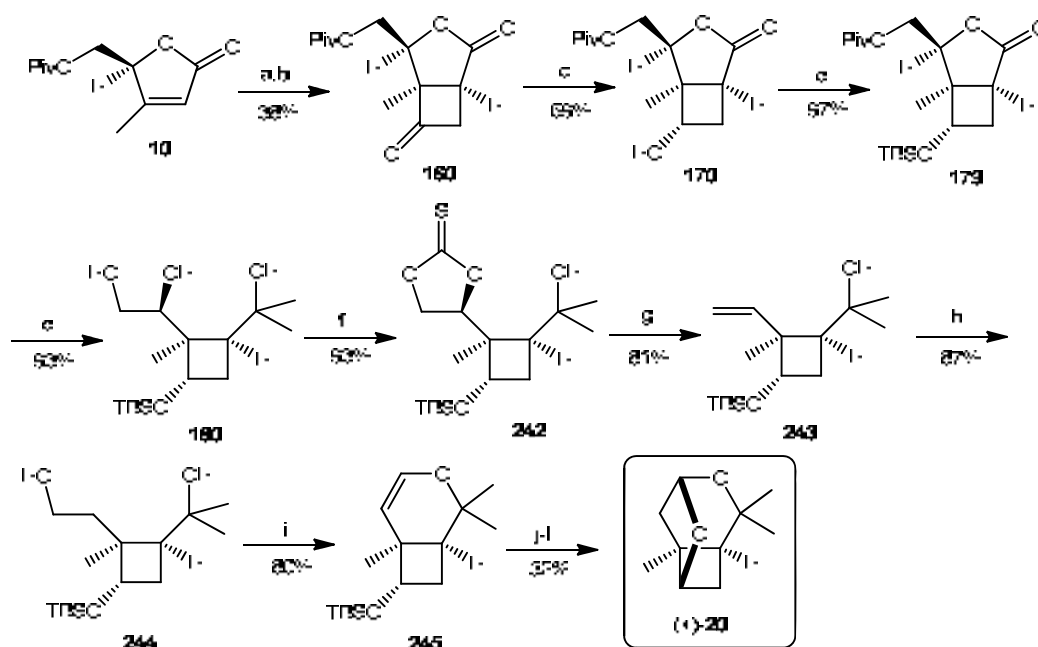
Com ja s'ha esmentat, la configuració del carboni ciclobutànic C-7 de **245** que presenta l'alcohol protegit en forma d'èter silílic no és l'adient per arribar al producte final. Per això, s'ha de realitzar la inversió de la configuració d'aquest centre. Considerant la volatilitat d'aquest tipus de derivats, la seqüència de desprotecció-oxidació-reducció s'ha dut a terme només amb l'aïllament de la cetona **247** (Esquema 106). En primer lloc es realitza la desprotecció de l'alcohol ciclobutànic mitjançant el tractament de **245** amb una dissolució de fluorur de tetrabutylamoni 1.0 M en THF en el si de THF durant 4 hores. A continuació, el cru resultant es tracta amb una dissolució del periodinà de Dess-Martin en el si de clorur de metilè. Després de 3 hores de reacció, s'obté la cetona **247** (64%) que reacciona amb una dissolució 1.0 M de DIBAL en hexà en el si d'èter, formant-se l'alcohol **244**. Finalment, la mescla de reacció s'acidifica amb

àcid *p*-toluensulfònic. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna aïllant-se amb un 50% de rendiment el compost objectiu com un oli transparent amb $[\alpha]_D^{25}$: +21.0 (*c* 0.7, CDCl_3). Les dades espectroscòpiques observades són idèntiques a les de l'enantiòmer levogir (-)-**20** (Figura 28).



Esquema 106. Preparació de la (+)-isolineatina, (+)-**20**.

Així doncs, s'ha assolit satisfactòriament el darrer dels objectius que ens proposàvem a l'inici d'aquest treball, la síntesi total de la (+)-isolineatina. Aquesta consta de 12 etapes i un rendiment global del 4% des de la 2(5*H*)-furanona **10** (Esquema 107).



Reactius: a) $h\nu$, 1,1-dietoxietilè, èter; b) *p*-TsOH, acetona; c) NaBH_4 , MeOH, 0 °C; d) TBSCl, Imidazole, CH_2Cl_2 ; e) MeMgCl , THF; f) TCDI, THF; g) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; h) BH_3 , THF, H_2O_2 , NaOH; i) Dess-Martin periodinà, CH_2Cl_2 ; j) TBAF, THF; k) Dess-Martin periodinà, CH_2Cl_2 ; l) 1) DIBAL-H, èter, 2) *p*-TsOH.

Esquema 107. Síntesi total de la (+)-isolineatina.

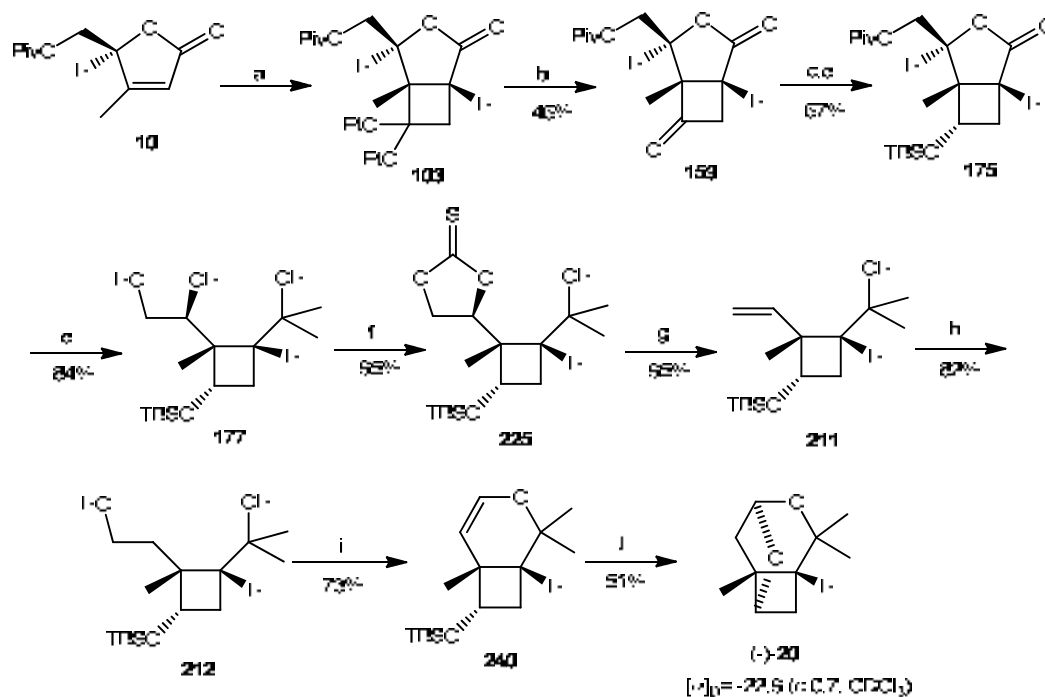
V-RESUM I CONCLUSIONS

1. Resum i Conclusions

a) S'ha portat a terme un estudi de l'efecte del dissolvent en la regioselectivitat i la diastereoselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 5-*O*-derivats de la (*S*)-4-metil-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona a 1,1-dietoxietilè. Com a resultat d'aquest estudi s'ha arribat a la conclusió que els millors resultats pels nostres objectius sintètics s'obtenen en utilitzar èter com a dissolvent. D'aquesta manera, a partir de la 2(*5H*)-furanona **102** que presenta un grup acetil com a substituent, s'ha aconseguit obtenir els cicloadductes cap-cua **105** i **106** amb un 83% de rendiment i una relació pràcticament equimolecular. Similars resultats s'han assolit amb la 2(*5H*)-furanona **10**, substituïda amb grup pivaloil, que produeix els cicloadductes cap-cua **103** i **104** amb un 80% de rendiment en una relació de (55:45).

b) A partir dels cicloadductes **103/104** i **103/104** s'han assajat diferents aproximacions dirigides a la síntesi de la (+)- i de la (-)-isolineatina.

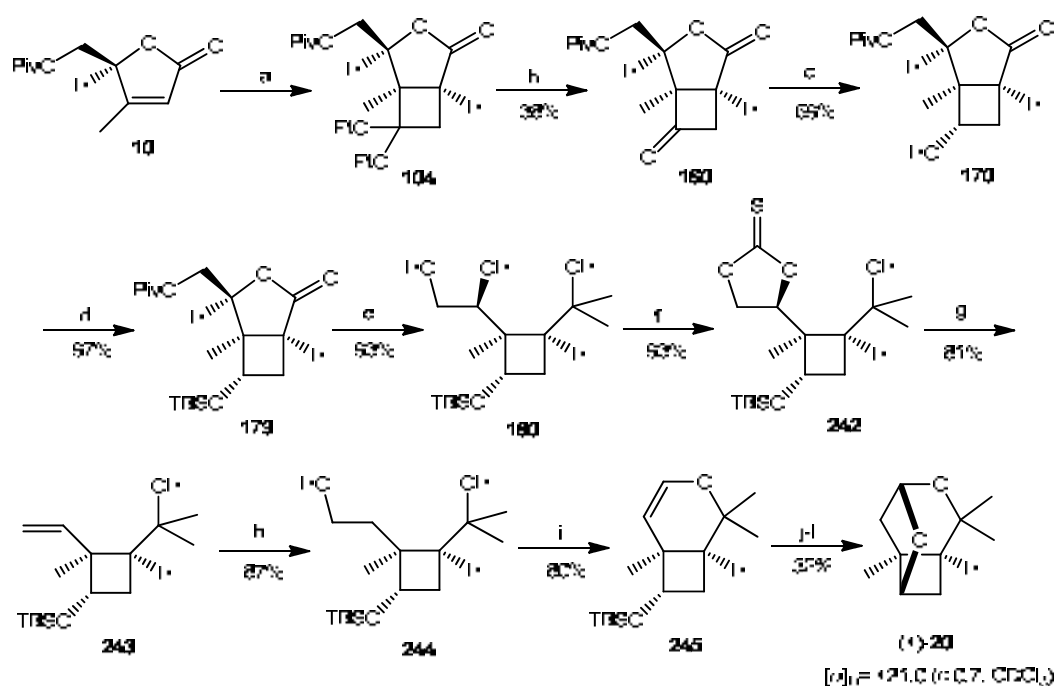
-S'ha sintetitzat la (-)-isolineatina a partir de la 2(*5H*)-furanona **10** mitjançant la ruta sintètica **D₂** que consta de 10 etapes amb un rendiment global del 7% (Esquema 108).



Reactius: a) $h\nu$, 1,1-dietoxietilè, èter; b) *p*-TsOH, acetona; c) L-Selectride, THF, -78 °C; d) TBSCl, Imidazole, CH_2Cl_2 ; e) MeMgCl , THF; f) TCDI, THF; g) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; h) BH_3 , THF, H_2O_2 , NaOH; i) Dess-Martin periodinà, CH_2Cl_2 ; j) 1) TBAF, THF, 2) *p*-TsOH.

Esquema 108. Síntesi total de la (-)-isolineatina.

-La síntesi de la (+)-isolineatina s'ha dut a terme seguint la mateixa ruta sintètica **D₂** en 12 etapes i un rendiment global del 4 % (Esquema 109).



Reactius: a) $h\nu$, 1,1-dietoxietilè, èter; b) *p*-TsOH, acetona; c) NaBH₄, MeOH, 0 °C; d) TBSCl, Imidazole, CH₂Cl₂; e) MeMgCl, THF; f) TCDI, THF; g) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; h) BH₃, THF, H₂O₂, NaOH; i) Dess-Martin periodinà, CH₂Cl₂; j) TBAF, THF; k) Dess-Martin periodinà, CH₂Cl₂; l) 1) DIBAL-H, èter, 2) *p*-TsOH.

Esquema 109. Síntesi total de la (+)-isolineatina.

VI-PART EXPERIMENTAL

Observacions generals

Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (**RMN**) s'han enregistrat al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona* en els següents aparells:

-Pels espectres de protó de 250 MHz i carboni de 62.5 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker AC 250.

-Pels espectres de protó de 360 MHz i carboni de 90 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker DPX 360.

-Pels espectres de protó de 400 MHz i carboni de 100 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker ARX 400.

-Pels espectres de protó de 500 MHz i carboni de 125 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker ARX 500.

-Pels espectres DEPT i de dues dimensions s'han utilitzat els aparells Bruker AC 250, Bruker DPX 360, Bruker ARX 400 i Bruker ARX 500.

Els desplaçaments es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat. El dissolvent utilitzat és el CDCl_3 , si no s'indica el contrari. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), ddd (doble doble doblet), dddd (doble doble doble doblet), dhep (doble heptuplet), hep (heptuplet), m (multiplet), t (triplet), dt (doble triplet), b.a. (banda ampla).

Els espectres d'infraroig (**IR**) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model Tensor 27 (Bruker) equipat amb un accessori ATR model MKII Golden Gate (Specac) amb finestra de diamant amb una sola reflexió.

Cromatografia

En les anàlisis realitzades per cromatografia de gasos (**CG**) s'ha utilitzat un cromatògraf Hewlett-Packard, model 6890, acoblat a un integrador Hewlett-Packard 3390A, amb una columna capil·lar "cross linked" de dimetil silicona 12 m x 0.2 mm x 0.22 μm .

El programa utilitzat ha estat:

T_{injector} : 240 °C, T_{detector} : 300 °C, T_1 : 160 °C, t_1 : 2 min, gradient: 10 °C/min T_2 : 260 °C.

Les cromatografies de capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV₂₅₄* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat, depenent de cada cas, sota una làmpada d'ultravioleta de 254 nm, amb una solució de KMnO_4 , NaOH i H_2O , amb una solució de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2SO_4 i H_2O , amb una solució de *p*-anisaldehyd o bé amb una solució de EtOH i H_2SO_4 , i posterior escalfament.

Les cromatografies en columna s'han realitzat emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil s'indica en cada cas.

Anàlisis elementals

Les anàlisis elementals han estat realitzades al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona* amb un analitzador model EA1108 (Carlo Erba) tipus CHNS.

Punt de fusió

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reichert i no han estat corregits.

Poder rotatori

Els poders rotatoris $[\alpha]_D$ s'han determinat en un espectropolarímetre model J-715 (Jasco) amb regulador de la temperatura i utilitzant una cubeta de 0.1 dm de longitud.

Reaccions fotoquímiques

Les reaccions fotoquímiques s'han realitzat en un matràs del reactor fotoquímic equipat amb camisa de refrigeració de quars o pyrex (Figura 51). S'irradia internament amb una làmpada de 125W d'alta pressió de la marca Cathodeon HPK-125 (Figura 52).



Figura 30. Matràs del reactor fotoquímic i camisa de refrigeració.

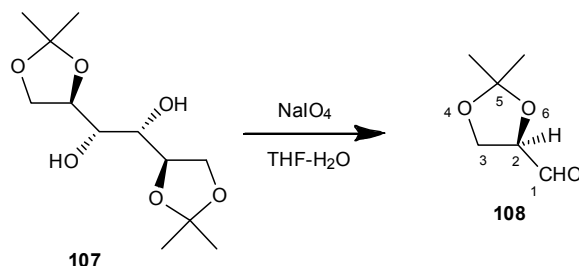


Figura 31. Làmpada d'irradiació.

1. Síntesi de 2(5*H*)-furanones

1.1. Síntesi de (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, 24

1.1.1. Síntesi de 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehid, 108



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 12.00 g (45.7 mmol) de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-mannitol, **107**, en 100 ml de THF. Es prepara una suspensió amb 10.80 g (50.5 mmol) de periodat sòdic en 17 ml d'aigua i 37 ml de THF i s'addiciona lentament, formant-se un precipitat blanc gelatinós. La mescla es deixa agitant a temperatura ambient durant 2 hores.

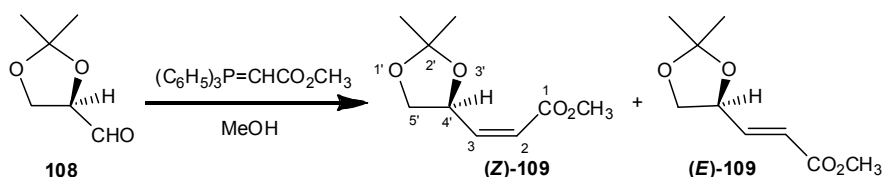
A continuació, s'addicionen 170 ml d'èter dietílic i es manté la mescla amb agitació durant 15 minuts. Es filtra i s'evapora el dissolvent. El residu, de coloració rosada, s'extreu amb clorur de metilè i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent al buit amb precaució, lentament i sense escalfar, ja que el producte pot ser arrossegat fàcilment amb els components volàtils. S'obté un oli dens que rendeix 10.80 g (83.0 mmol, 90% de rendiment) de 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehid, **108**. Quantitats variables d'aldehid hidratat s'observen per RMN i IR.

Dades espectroscòpiques de **108**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9.70 (d, $J_{1,2}=1.8$ Hz, 1H, CHO), 4.37 (ddd, $J_{2,3}=7.4$ Hz, $J_{2,3}=4.8$ Hz, $J_{2,1}=1.8$ Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd, $J_{\text{gem}}=8.9$ Hz, $J_{3,2}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 4.08 (dd, $J_{\text{gem}}=8.9$ Hz, $J_{3,2}=4.8$ Hz, 1H, H-3), 1.46 i 1.39 (s, 6H, 2CH₃).

IR (film) ν: 3400 (b.a., O-H), 2990, 2845, 1740 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1380, 1225, 1070, 850 cm⁻¹.

1.1.2. Síntesi de (S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, (Z)-109



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10.60 g (81.4 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehid, **108**, en 76 ml de MeOH anhidre. Es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen en petites porcions 27.21 g (81.4 mmol) de metoxycarbonilmtilen(trifenil)fosforà. La mescla es deixa agitant durant 2 hores. S'evapora el dissolvent i el residu sòlid s'extreu amb hexà calent. La solució obtinguda es refreda, es filtra l'òxid de trifenilfosfina i s'evapora obtenint un oli de color groc que conté una mescla d'alquens *cis* i *trans*.

Aquest oli es cromatografia en columna (3hexà:1èter) i d'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

-10.72 g (57.6 mmol, 71% de rendiment) de (S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil (Z)-**109**, i

-2.23 g (12.0 mmol, 15% de rendiment) de (S)-(E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil (E)-**109**.

Dades espectroscòpiques de (Z)-109:

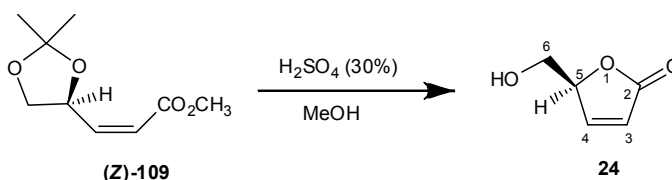
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.35 (dd, $J_{3,2}=11.7$ Hz, $J_{3,4'}=6.9$ Hz, 1H, H-3), 5.84 (dd, $J_{2,3}=11.7$ Hz, $J_{2,4'}=1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.48 (dddd, $J_{4',5'}=6.9$ Hz, $J_{4',5'}=6.9$ Hz, $J_{4',3}=6.9$ Hz, $J_{4',2}=1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.36 (dd, $J_{\text{gem}}=8.4$ Hz, $J_{5',4'}=6.9$ Hz, 1H, H-5'), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (dd, $J_{\text{gem}}=8.4$ Hz, $J_{5',4'}=6.9$ Hz, 1H, H-5'), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3).

IR (film) ν : 2989, 2952, 2875, 1723 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1646, 1440, 1402, 1376, 1208, 1155, 1059, 857 cm^{-1} .

Dades espectroscòpiques de (E)-109:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.87 (dd, $J_{3,2}=15.9$ Hz, $J_{3,4'}=5.3$ Hz, 1H, H-3), 6.09 (dd, $J_{2,3}=15.9$ Hz, $J_{2,4'}=1.5$ Hz, 1H, H-2), 4.65 (dddd, $J_{4',5'}=7.0$ Hz, $J_{4',5''}=6.6$ Hz, $J_{4',3}=5.3$ Hz, $J_{4',2}=1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.16 (dd, $J_{\text{gem}}=8.5$ Hz, $J_{5',4'}=6.6$ Hz, 1H, H-5'), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (dd, $J_{\text{gem}}=8.5$ Hz, $J_{5',4'}=7.0$ Hz, 1H, H-5'), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃).

IR (film) ν: 2989, 2950, 2880, 1727 (ν_{C=O}), 1663, 1438, 1217, 1166, 1062, 1034, 978, 846 cm⁻¹.

1.1.3. Preparació de (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, 24

En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10.72 g (57.6 mmol) d'olefina (Z)-109, en 30 ml de MeOH a temperatura ambient. S'hi addicionen 260 µl d'àcid sulfúric aquós del 30% i es deixa agitant durant 3 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna (AcOEt). S'obtenen així, 6.23 g (54.6 mmol, 95% de rendiment) de (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, 24, com un sòlid blanc cristal·lí.

Dades físiques i espectroscòpiques de 24:

p.f.: 40-41 °C (pentà-AcOEt)

[α]_D: -151.9 (c 2.4, H₂O)

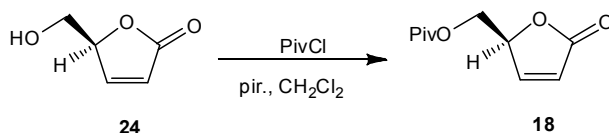
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (dd, $J_{4,3}=5.8$ Hz, $J_{4,5}=1.5$ Hz, 1H, H-4), 6.19 (dd, $J_{3,4}=5.8$ Hz, $J_{3,5}=2.2$ Hz, 1H, H-3), 5.13 (dddd, $J_{5,6}=5.1$ Hz, $J_{5,6'}=3.6$ Hz, $J_{5,3}=2.2$ Hz, $J_{5,4}=1.5$ Hz, 1H, H-5), 3.98 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, $J_{6,\text{OH}}=6.9$ Hz,

$J_{6,5}=3.6$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, $J_{6,\text{OH}}=6.9$ Hz, $J_{6,5}=5.1$ Hz, 1H, H-6), 2.13 (dd, $J_{\text{OH},6}=6.9$ Hz, $J_{\text{OH},6}=6.9$ Hz, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.0 (C=O), 153.5 (CH, C-4), 123.0 (CH, C-3), 84.0 (CH, C-5), 62.4 (CH_2 , C-6).

IR (KBr) ν : 3680-3200 (b.a., OH), 3107, 2930, 2880, 1743 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1602, 1379, 1170, 1005, 951 cm^{-1} .

1.2. Síntesi de (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, 18



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 3.20 g (28.1 mmol) de (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona, **24**, i 4.50 ml de piridina en 60 ml de clorur de metilè. La solució es refreda en un bany de gel a 0 °C i s'hi addicionen, gota a gota, 6.8 ml (55.4 mmol) de clorur de pivaloïl. La mescla es deixa agitant durant 29 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Després d'addicionar 10 ml d'aigua, la fase orgànica és rentada successivament amb àcid clorhídric al 5%, una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb una solució saturada de clorur sòdic. La solució s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna (2hexà:1AcOEt) i s'obtenen 4.96 g (25.0 mmol, 89% de rendiment) d'un oli que solidifica en fred que s'identifica com (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, **18**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 18:

p.f.: 32-34 °C (hexà-AcOEt)

$[\alpha]_D$: -140 (c 1.26, CHCl_3)

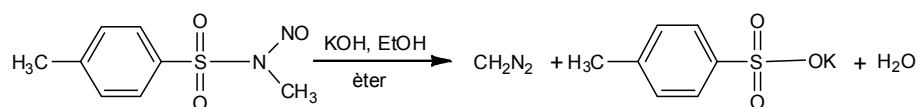
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (dd, $J_{4,3}=5.7$ Hz, $J_{4,5}=1.6$ Hz, 1H, H-4), 6.18 (dd, $J_{3,4}=5.7$ Hz, $J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.20 (m, 1H, H-5), 4.36 (d, $J_{6,5}=3.8$ Hz, 2H, H-6), 1.13 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 178.0 (C=O, lactona), 172.2 (C=O, ester), 152.4 (CH, C-4), 123.1 (CH, C-3), 81.0 (CH, C-5), 62.0 (CH_2 , C-6), 38.1 (C, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 27.0 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

IR (KBr) ν : 3088, 3065, 2976, 2928, 2864, 1758 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1616, 1484, 1330, 1157, 805 cm^{-1} .

1.3. Síntesi de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, 10

1.3.1. Preparació de diazometà

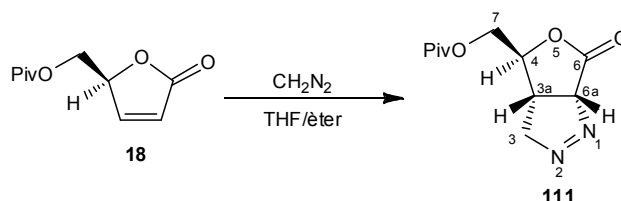


En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat, proveït d'agitació magnètica i muntatge de destil·lació de diazometà, es dissolen 2.18 g (10.2 mmol) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida, en 30 ml d'èter dietílic. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 0.4 g (7.13 mmol) d'hidròxid potàssic dissolts en 10 ml d'EtOH al 96%.

A continuació, es destil·la la solució etèria de diazometà escalfant directament amb una placa calefactora. La destil·lació finalitza quan l'èter recollit no té color groc. D'aquesta manera, es produeixen de 0.32-0.35 g (7.61-8.33 mmol) de diazometà.

Per valorar la concentració de diazometà, es dissolen 200 mg (1.64 mmol) d'àcid benzoic, en 10 ml d'èter anhidre i s'hi afegeixen 2 ml de solució de diazometà. La solució resultant, queda completament incolora, indicant-nos això que l'àcid benzoic es troba en excés. Seguidament es valora l'excés d'àcid amb hidròxid sòdic 0.1M, utilitzant fenoftaleïna com a indicador.

1.3.2. Preparació de (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-pivaloïloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona, 111



En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 534 mg (2.74 mmol) de (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **18**, en 4 ml de THF. Es refreda a -5 °C, i a mesura que destil·la, s'hi addiciona una solució etèria de diazometà (*ca.* 7.61 mmol) generat in situ a partir de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida, (2.18 g, 10.2 mmol). La mescla, protegida de la llum, es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 48 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina (1hexà:1AcOEt).

L'evaporació del dissolvent rendeix 645 mg (2.69 mmol, 98% de rendiment) d'un precipitat cristal·lí de (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-pivaloïloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona, **111**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 111:

p.f.: 127-129 °C (pentà-èter)

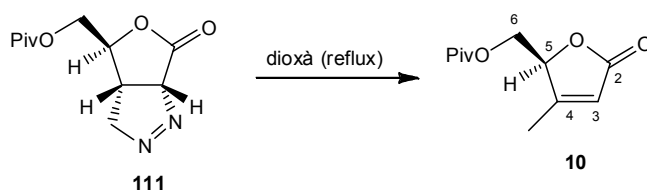
$[\alpha]_D$: -321.4 (*c* 0.84, acetona)

¹H-RMN (400 MHz, d⁶-acetona) δ: 5.75 (ddd, $J_{6a,3a}=9.4$ Hz, $J_{6a,3}=2.4$ Hz, $J_{6a,3}=1.9$ Hz, 1H, H-6a), 5.02 (ddd, $J_{gem}=18.8$ Hz, $J_{3,3a}=4.6$ Hz, $J_{3,6a}=2.4$ Hz, 1H, H-3), 4.95 (ddd, $J_{gem}=18.8$ Hz, $J_{3,3a}=7.6$ Hz, $J_{3,6a}=1.9$ Hz, 1H, H-3), 4.52 (ddd, $J_{4,7}=4.2$ Hz, $J_{4,3a}=4.0$ Hz, $J_{4,7}=3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.35 (dd, $J_{gem}=12.2$ Hz, $J_{7,4}=3.0$ Hz, 1H, H-7), 4.27 (dd, $J_{gem}=12.2$ Hz, $J_{7,4}=4.2$ Hz, 1H, H-7), 3.10 (dddd, $J_{3a,6a}=9.4$ Hz, $J_{3a,3}=7.6$ Hz, $J_{3a,3}=4.6$ Hz, $J_{3a,4}=4.0$ Hz, 1H, H-3a), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃C).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, d^6 -acetona) δ : 177.8 (C=O, lactona), 169.1 (C=O, èster), 94.9 (CH, C-4), 86.7 (CH, C-6a), 83.5 (CH₂, C-7), 65.8 (CH₂, C-3), 39.3 (C, (CH₃)₃C), 34.8 (CH, C-3a), 27.4 (CH₃, (CH₃)₃C).

IR (KBr) ν : 2979, 2946, 2879, 1778 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1733 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1483, 1266, 1151, 1069, 943 cm^{-1} .

1.3.3. Preparació de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, 10



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 645 mg (2.69 mmol) de (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-pivaloïloximetil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona, **111**, en 40 ml de dioxà. Es deixa agitant a la temperatura de reflux durant 51 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

L'evaporació del dissolvent rendeix un cru que es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt), obtenint-se d'aquesta manera 428 mg (2.00 mmol, 75% de rendiment) d'un precipitat blanc cristal·lí que s'identifica com (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, **10**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 10:

p.f.: 67-69 °C (pentà-AcOEt)

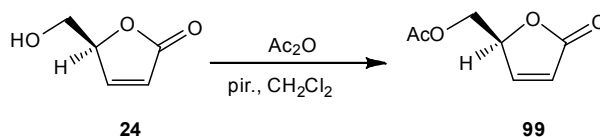
$[\alpha]_D$: -74.31 (c 2.09, CHCl₃)

^1H -RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 5.90 (m, 1H, H-3), 4.98 (m, 1H, H-5), 4.43 (dd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{6,5}=2.8$ Hz, 1H, H-6), 4.31 (dd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{6,5}=4.0$ Hz, 1H, H-6), 2.09 (m, 3H, CH₃), 1.18 (s, 9H, (CH₃)₃C).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 177.9 (C=O, lactona), 172.3 (C=O, èster), 164.9 (C, C-4), 118.5 (CH, C-3), 82.2 (CH, C-5), 61.3 (CH_2 , C-6), 38.9 (C, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 27.0 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 13.3 (CH_3).

IR (KBr) ν : 3132, 2975, 2877, 1762 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1726 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1646, 1482, 1367, 1165, 946 cm^{-1} .

1.4. Síntesi de (-)-(S)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona, 99



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 0.800 g (7.01 mmol) de (-)-(S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, **24**, en 55 ml de clorur de metilè. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 846 μl (10.51 mmol) d'anhidrid acètic i 993 μl (10.51 mmol) de piridina anhidra. La mescla es deixa agitant mitja hora a aquesta temperatura i després es deixa agitant durant 24 hores a temperatura ambient. La reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

La solució es renta amb àcid clorhídric a l'1%, amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i la fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre. Es filtra, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es cromatografia en columna emprant barreges d'acetat d'etil-hexà com a eluent. S'obtenen així, 0.875 g (5.60 mmol, 80% de rendiment) de (-)-(S)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona, **99**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 99:

p.eb.: 125 °C/0.2 mm Hg

$[\alpha]_{\text{D}}$: -123.6 (c 3.68, CHCl_3)

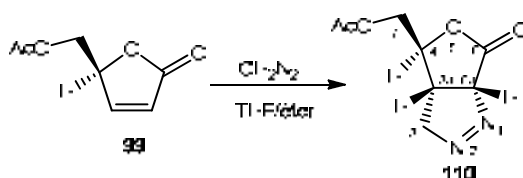
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.4 (dd, $J_{4,3}=5.8$ Hz, $J_{4,5}=1.5$ Hz, 1H, H-4), 6.15 (dd, $J_{3,4}=5.8$ Hz, $J_{3,5}=2.1$ Hz, 1H, H-3), 5.19 (m, 1H, H-5), 4.30 (dd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{6,5}=4.3$ Hz, 1H, H-6), 4.23 (dd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{6,5}=4.9$ Hz, 1H H-6), 1.98 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.3 (C=O, lactona), 170.5 (C=O, èster), 152.3 (CH, C-4), 123.3 (CH, C-3), 80.8 (CH, C-5), 62.5 (CH_2 , C-6), 20.5 (CH_3).

IR (KBr) ν : 3100, 2959, 1750 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1616, 1382 cm^{-1} .

1.5. Síntesi de (*S*)-4-metil-5-acetiloximetil-2(*5H*)-furanona, 102

1.5.1. Preparació de (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-acetiloximetil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona, 110



En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 549 mg (3.52 mmol) de (-)-(*S*)-5-acetiloximetil-2(*5H*)-furanona, **99**, en 5 ml de THF. Es refreda a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ i a mesura que destil·la s'hi addiciona una solució etèria de diazometà (*c.a.* 7.61 mmol) generat in situ a partir de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (2.18 g, 10.2 mmol). La mescla, protegida de la llum, es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 48 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

L'evaporació del dissolvent rendeix 699 mg (3.38 mmol, 96% de rendiment) d'un precipitat cristal·lí de (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-acetiloximetil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona, **110**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **110**:

p.f.: 68-70 $^\circ\text{C}$ (èter-pentà).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -414.5 (*c* 0.82, CH_3COCH_3).

^1H -RMN (250 MHz, d^6 -acetona) δ : 5.70 (ddd, $J_{6\text{a},3\text{a}}=9.5\text{ Hz}$, $J_{6\text{a},3}=2.2\text{ Hz}$, $J_{6\text{a},3}=2.2\text{ Hz}$, 1H, H-6a), 4.98 (ddd, $J_{\text{gem}}=18.3\text{ Hz}$, $J_{3,3\text{a}}=4.4\text{ Hz}$, $J_{3,6\text{a}}=2.2\text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.88

(ddd, $J_{\text{gem}}=18.3$ Hz, $J_{3,3a}=7.3$ Hz, $J_{3,6a}=2.2$ Hz, 1H, H-3), 4.48 (ddd, $J_{4,7}=5.1$ Hz, $J_{4,3a}=4.4$ Hz, $J_{4,7}=2.2$ Hz, 1H, H-4), 4.32 (dd, $J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, $J_{7,4}=2.2$ Hz, 1H, H-7), 4.25 (dd, $J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, $J_{7,4}=5.1$ Hz, 1H, H-7), 3.03 (dddd, $J_{3a,6a}=9.5$ Hz, $J_{3a,3}=7.3$ Hz, $J_{3a,3}=4.4$ Hz, $J_{3a,4}=4.4$ Hz, 1H, H-3a), 2.05 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CO}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, $\text{d}^6\text{-acetona}$) δ : 172.3 (C=O, lactona), 169.3 (C=O, èster), 86.7 (CH_2 , C-7), 83.4 (CH, C-6a), 80.8 (CH, C-5), 65.7 (CH_2 , C-3), 34.7 (CH, C-3a), 20.5 (CH_3 , $\underline{\text{CH}}_3\text{-CO}$).

IR (film) ν : 2996, 2959, 1777 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1741 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1433, 1378, 1226, 1184, 944 cm^{-1} .

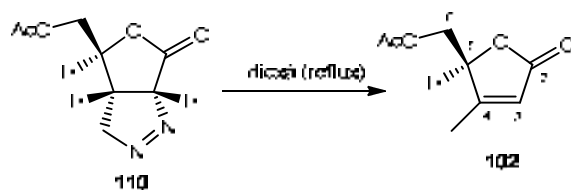
EM m/e (%): 198 (M^+ , 1), 156 (1), 128 (3), 111 (2), 110 (5), 98 (19), 97 (27), 69 (18), 68 (23), 53 (4), 43 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$): C: 48.47 %, H: 5.09 %, N: 14.14 %

Experimental: C: 48.58 %, H: 5.26 %, N: 13.94 %

1.5.2. Preparació de (-)-(S)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5H)-furanona, 102



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i aïllat de la llum es dissolen 650 mg (3.28 mmol) de (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-acetiloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-3*H*-furo [3,4-*c*]pirazol-6-ona, **110**, en 50 ml de dioxà. La mescla es deixa a temperatura de reflux durant 51 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

L'evaporació del dissolvent rendeix un cru que es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt), obtenint-se d'aquesta manera 430 mg (2.53 mmol, 77% de rendiment) de (-)-(S)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5H)-furanona, **102** com a un oli.

Dades físiques i espectroscòpiques de 102:

$[\alpha]_D$: -53.74 (*c* 1.13, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.97 (m, 1H, H-3), 4.97 (m, 1H, H-5), 4.42 (dd, $J_{gem}=12.4$ Hz, $J_{6,5}=2.9$ Hz, 1H, H-6), 4.2 (dd, $J_{gem}=12.4$ Hz, $J_{6,5}=5.1$ Hz, 1H, H-6), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.0 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 172.2 (C=O, lactona), 170.2 (C=O, èster), 164.8 (C, C-4), 118.3 (CH, C-3), 81.2 (CH, C-5), 61.6 (CH₂, C-6), 20.4 (CH₃, CH₃-CO), 13.7 (CH₃, CH₃-C=).

IR (film) ν : 3107, 2952, 1744 ($\nu_{C=O}$), 1643 ($\nu_{C=O}$), 1384, 1227, 1175 cm⁻¹.

EM *m/e* (%): 171 (M⁺+1, 1), 141 (3), 140 (33), 98 (69), 97 (9), 70 (5), 69 (9), 43 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₈H₁₀O₄): C: 56.47%, H: 5.92%

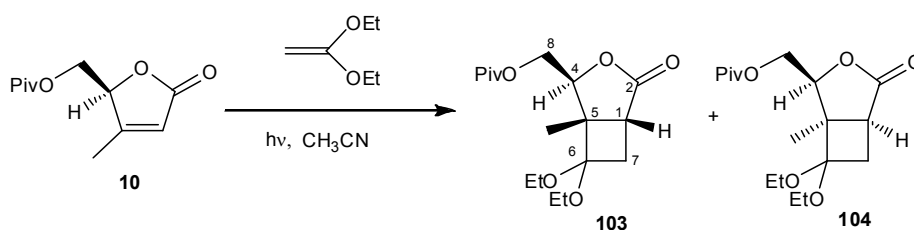
Experimental: C: 56.53%, H: 6.08%

2. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a dietilacetal de cetena

Procediment general per les fotocicloaddició amb dietilacetal de cetena:

Les irradiacions es realitzen en un reactor fotoquímic equipat amb camisa de refrigeració de quars. La solució resultant es degasa amb corrent d'argó i s'irradia utilitzant una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W. El reactor es submergeix en un bany de tetraclorur de carboni/CO₂ a -20 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de MeOH a -15 °C.

2.1. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, a dietilacetal de cetena en acetonitril



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 100 mg (0.47 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, i 0.31 ml (2.35 mmol) de dietilacetal de cetena en 70 ml d'acetonitril. S'irradia la solució durant 35 minuts a -20 °C. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de dos pics majoritaris a t_R 8.80 i 9.40 min en una relació 30:63 i dos pics molt minoritaris a t_R 8.90 i 9.50 amb una proporció global del 7%.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (12hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 132 mg (0.40 mmol, 85% de rendiment) d'una mescla dels dos cicloadductes majoritaris en una proporció 67:33 que no s'aconsegueixen separar, encara que s'aïllen fraccions enriquides que permeten identificar-los com (*1R,4S,5S*)-6,6-dietoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **103**, i (*1S,4S,5R*)-6,6-dietoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0] heptan-2-ona, **104**. No s'aconsegueixen aïllar els isòmers minoritaris.

Dades físiques i espectroscòpiques de 103:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.97 (dd, $J_{4,8}=3.2$ Hz, $J_{4,8}=3.2$ Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd, $J_{\text{gem}}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=3.2$ Hz, 1H, H-8), 4.04 (dd, $J_{\text{gem}}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=3.2$ Hz, 1H, H-8), 3.20-3.55 (m, 4H, 2OCH₂CH₃), 2.49 (m, 3H, H-1, 2H-7), 1.30 (s, CH₃, CH₃), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.15 (m, 6H, OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 178.5 (C=O), 178.4 (C=O), 103.4 (C, C-6), 78.1 (CH, C-4), 63.5 (CH₂, C-8), 58.0 (CH₂, OCH₂CH₃), 57.6 (CH₂, OCH₂CH₃), 53.6 (C, C-5), 38.7 (C, (CH₃)₃C), 38.2 (CH, C-1), 34.3 (CH₂, C-7), 27.1 (CH₃, (CH₃)₃C), 14.9 (CH₃, 2OCH₂CH₃), 13.4 (CH₃, CH₃).

EM m/z (IQ/NH₃) (%): 345 ([M+NH₄]⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₇H₂₈O₆): C: 62.18 %, H: 8.59 %

Experimental: C: 62.19 %, H: 8.60 %

S'han enregistrat els espectres de COSY, correlació ¹H-¹³C, HMBC i n.O.e. diferencial.

Dades físiques i espectroscòpiques de 104:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.65 (dd, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, $J_{8,4}=7.6$ Hz, 1H, H-8), 4.47 (dd, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, $J_{8,4}=2.3$ Hz, 1H, H-8), 4.28 (dd, $J_{4,8}=7.6$ Hz, $J_{4,8}=2.3$ Hz, 1H, H-4), 3.40 (m, 4H, 2OCH₂CH₃), 2.49 (m, 2H, H-1, H-7_{exo}), 2.34 (dd, $J_{\text{gem}}=12.8$ Hz, $J_{7\text{endo},1}=9.8$ Hz, 1H, H-7_{endo}), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.15 (m, 6H, OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 178.2 (C=O), 177.9 (C=O), 101.1 (C, C-6), 84.8 (CH, C-4), 64.1 (CH₂, C-8), 58.2 (CH₂, OCH₂CH₃), 57.7 (CH₂, OCH₂CH₃), 54.7

(C, C-5), 39.0 (CH, C-1), 38.7 (C, (CH₃)₃C), 33.0 (CH₂, C-7), 27.1 (CH₃, (CH₃)₃C), 14.9 (CH₃, 2OCH₂CH₃), 16.5 (CH₃, CH₃).

EM *m/z* (IQ/NH₃) (%): 345 ([M+NH₄]⁺, 100).

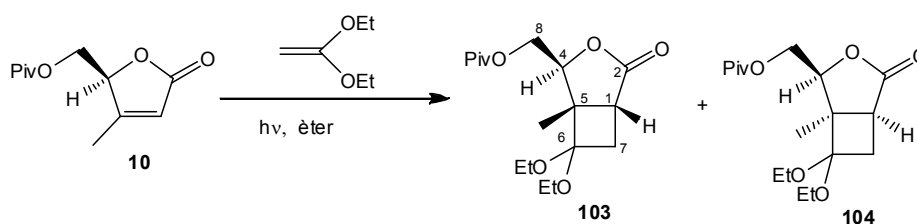
Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₇H₂₈O₆): C: 62.18 %, H: 8.59 %

Experimental: C: 62.19 %, H: 8.60 %

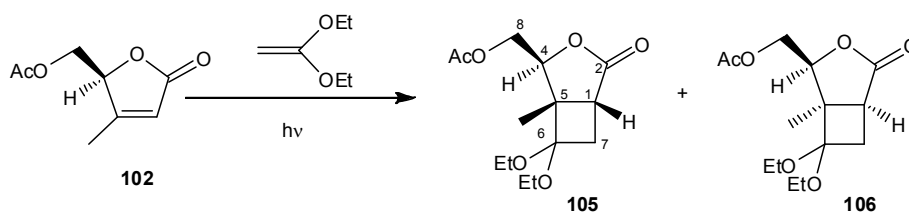
S'han enregistrat els espectres de COSY, correlació ¹H-¹³C, HMBC i n.O.e. diferencial.

2.2. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **10** a dietilacetal de cetena en èter



En partir d'una dissolució de 535 mg (2.52 mmol) de **10** i 1.80 ml (13.6 mmol) de dietilacetal de cetena en 280 ml d'èter dietílic s'obtenen, després de 3 hores d'irradiació a -20 °C i la purificació per cromatografia en columna, 660 mg (2.01 mmol, 80% de rendiment) d'una barreja (54:46) dels mateixos cicloadductes **103** i **104**.

2.3. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5*H*)-furanona, **102**, a dietilacetal de cetena



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 148 mg (0.87 mmol) de (-)-(S)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5H)-furanona, **102**, i 0.6 ml (4.4 mmol) de dietilacetal de cetena en 70 ml d'èter dietílic. S'irradia la solució durant 1 hora i 30 minuts a -20 °C. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica, en acabar la irradiació, s'observa l'aparició de 2 pics majoritaris a temps de retenció de 8.08 i 8.49 minuts amb una relació 48:52 corresponents a **105** i **106**, respectivament.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (7hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'obtenen, per ordre d'elució:

-150 mg (0.52 mmol, 83% de rendiment respecte el producte partida recuperat) d'un oli incolor corresponent a la mescla dels 2 diastereòmers (1R,4S,5S)- i (1S,4S,5R)-4-acetiloximetil-6,6-dietoxi-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-2-ona, **105** i **106**, en una proporció (52:48), i

-40 mg (0.23 mmol) de producte de partida.

Cal dir que en la realització de la columna es troben diferents fraccions enriquides dels dos diastereòmers.

En partir d'una dissolució de 148 mg (0.87 mmol) de **102** i 0.6 ml (4.4 mmol) de dietilacetal de cetena en 70 ml d'acetonitril s'obtenen, després d'una hora d'irradiació a -20 °C, 160 mg (0.56 mmol, 65% de rendiment) d'una barreja (60:40) dels mateixos cicloadductes **105** i **106**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **105**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.99 (dd, $J_{4,8}=5.0$ Hz, $J_{4,8}=3.3$ Hz, 1H, H-4), 4.39 (dd, $J_{gem}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=3.3$ Hz, 1H, H-8), 4.10 (dd, $J_{gem}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=5.0$ Hz, 1H, H-8), 3.60-3.20 (m, 4H, 2OCH₂CH₃), 2.60-2.30 (m, 3H, H-1, 2H-7), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.17 (t, $J=5.7$ Hz, 6H, 2OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 178.2 (C=O, lactona), 170.5 (C=O, èster), 100.9 (C, C-6), 78.2 (CH, C-4), 63.7 (CH₂, C-8), 58.2 (CH₂, OCH₂CH₃), 57.6 (CH₂,

OCH₂CH₃), 53.6 (C, C-5), 38.2 (CH, C-1), 34.1 (CH₂, C-7), 20.8 (CH₃-CO), 15.0 (CH₃, OCH₂CH₃), 14.8 (CH₃, OCH₂CH₃), 13.4 (CH₃).

IR (ATR) ν : 2975, 2917, 2850, 1774 ($\nu_{C=O}$), 1744 ($\nu_{C=O}$), 1446, 1258, 1178, 1046 cm⁻¹.

EM m/z (%): 286 ([M]⁺, 0.2), 213 ([M-C₃H₅O₂]⁺, 16.5).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₄H₂₂O₆): C: 58.73%, H: 7.74%

Experimental: C: 59.06%, H: 7.95%

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

Dades físiques i espectroscòpiques de 106:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.71 (dd, $J_{gem}=12.5$ Hz, $J_{8,4}=8.2$ Hz, 1H, H-8), 4.45 (dd, $J_{gem}=12.5$ Hz, $J_{8,4}=2.2$ Hz, 1H, H-8), 4.34 (dd, $J_{4,8}=8.2$ Hz, $J_{4,8}=2.2$ Hz, 1H, H-4), 3.60-3.20 (m, 4H, 2OCH₂CH₃), 2.60-2.30 (m, 3H, H-1, 2H-7), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, 2OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 178.2 (C=O, lactona), 170.5 (C=O, èster), 103.3 (C, C-6), 84.6 (CH, C-4), 64.4 (CH₂, C-8), 58.2 (CH₂, OCH₂CH₃), 57.6 (CH₂, OCH₂CH₃), 53.6 (C, C-5), 39.0 (CH, C-1), 33.0 (CH₂, C-7), 20.9 (CH₃-CO), 16.5 (CH₃), 15.0 (CH₃, OCH₂CH₃), 14.8 (CH₃, OCH₂CH₃).

IR (ATR) ν : 2975, 2917, 2850, 1774 ($\nu_{C=O}$), 1744 ($\nu_{C=O}$), 1446, 1258, 1178, 1046 cm⁻¹.

EM m/z (%): 286 ([M]⁺, 0.1), 213 ([M-C₃H₅O₂]⁺, 18.5).

Anàlisi elemental:

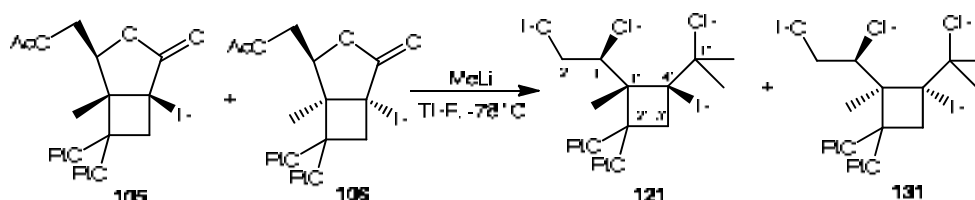
Calculada per (C₁₄H₂₂O₆): C: 58.73%, H: 7.74%

Experimental: C: 59.06%, H: 7.95%

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

3. Ruta A

3.1. Obtenció de (1*S*,1'*S*,4'*R*)- i (1*S*,1'*R*,4'*S*)-1-[2,2-dietoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **121** i **131**



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent de nitrogen sec i prèviament flamejat, es dissolen 600 mg (2.10 mmol) d'una mescla (52:48) de (1*R*,4*S*,5*S*)- i (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-6,6-dietoxi-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **105** i **106**, en 55 ml de THF anhidre. La solució es refreda a -78 °C en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota amb una xeringa, s'addicionen 9.2 ml (14.72 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant 1 hora a -78 °C i 2 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps s'hi addiciona lentament 40 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb clorur de metilè (3x30 ml) i després amb d'acetat d'etil (3x30 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (1hexà:1AcOEt). S'obtenen 457 mg (1.65 mmol, 79% de rendiment) d'una mescla dels 2 diastereòmers (1*S*,1'*S*,4'*R*)- i (1*S*,1'*R*,4'*S*)-1-[2,2-dietoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **121** i **131**, en una proporció de 47:53. També s'obté conjuntament amb els diastereòmers una petita proporció d'un subproducte que no es pot identificar per RMN.

Els dos diastereòmers no es poden separar, però en la reacció posterior s'aconsegueix aïllar-ne un d'ells, que és identificat com l'isòmer **121** i la seva caracterització s'ha portat a terme de l'anàlisi de la mescla de productes.

Dades espectroscòpiques de 121:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.22 (dd, $J_{1,2}=8.5$ Hz, $J_{1,2}=3.3$ Hz, 1H, H-1), 4.03 (dd, $J_{\text{gem}}=10.5$ Hz, $J_{2,1}=3.3$ Hz, 1H, H-2), 3.51 (dd, $J_{\text{gem}}=10.5$ Hz, $J_{2,1}=8.5$ Hz, 1H, H-2), 3.50-3.30 (m, 4H, 2CH₃CH₂O), 2.23 (dd, $J_{3',4'}=11.7$ Hz, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, 1H, H-3'), 2.01 (dd, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, $J_{3',4'}=8.8$ Hz, 1H, H-3'), 1.84 (dd, $J_{4',3'}=11.7$ Hz, $J_{4',3'}=8.8$ Hz, 1H, H-4'), 1.20-1.10 (m, 9H, CH₃, 2CH₃CH₂O), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 101.8 (C, C-2'), 71.7 (CH, C-1), 71.3 (C, C-1''), 64.7 (CH₂, C-2), 58.0 (CH₂, CH₃CH₂O), 57.3 (CH₂, CH₃CH₂O), 56.1 (C, C-1'), 48.9 (CH, C-4'), 31.2 (CH₂, C-3'), 29.5 (CH₃), 27.9 (CH₃), 17.8 (CH₃), 15.3 (CH₃CH₂O), 14.9 (CH₃CH₂O).

IR (ATR) ν: 3318 (ν_{O-H}), 2972, 2930, 1379, 1255, 1165, 1050, 950 cm⁻¹.

EM *m/z* (ESI⁺): 299.2 ([M+Na]⁺, 100).

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

Dades espectroscòpiques de 131:

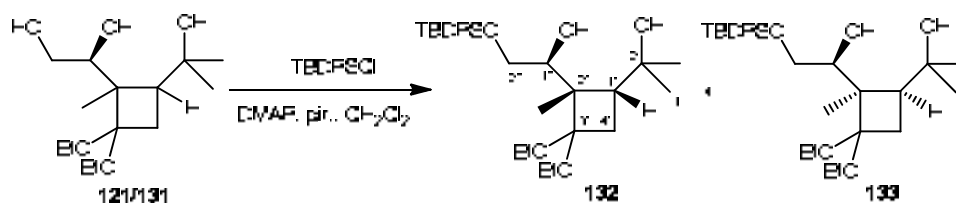
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.09 (t, $J_{1,2}=6.5$ Hz, 1H, H-1), 3.77 (d, $J_{2,1}=6.5$ Hz, 2H, H-2), 3.70-3.30 (m, 4H, 2CH₃CH₂O), 2.40-1.80 (m, 3H, H-4', 2H-3'), 1.00-1.40 (m, 15H, 3CH₃, 2CH₃CH₂O).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 103.3 (C, C-2'), 74.2 (CH, C-1), 69.9 (C, C-1''), 64.2 (CH₂, C-2), 58.5 (CH₂, CH₃CH₂O), 57.23 (CH₂, CH₃CH₂O), 55.5 (C, C-1'), 49.0 (CH, C-4'), 32.4 (CH₂, C-3'), 29.3 (2CH₃), 21.8 (CH₃), 15.2 (CH₃, CH₃CH₂O), 14.8 (CH₃, CH₃CH₂O).

EM *m/z* (ESI⁺): 299.2 ([M+Na]⁺, 100).

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

3.2. Obtenció de (1'R,2'S,1''S)- i (1'S,2'R,1''S)-2-[2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3,3-dietoxi-2-metilciclobutil]-2-propanol, **132** i **133**



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 450 mg (1.63 mmol) d'una barreja (47:53) de (1*S*,1'*S*,4'*R*)- i (1*S*,1'*R*,4'*S*)-1-[2,2-dietoxi-4-(1-hidroxietil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **121** i **131**, en 16 ml de clorur de metilè. A continuació s'addicionen 230 mg (1.86 mmol) de DMAP, es refreda a 0 °C, s'addicionen 200 µl (2.49 mmol) de piridina i 470 µl (1.81 mmol) de clorur de *tert*-butildifenilsilil i es deixa agitant 3 hores a temperatura ambient sota atmosfera de nitrogen.

Aleshores, la mescla de reacció es dilueix amb clorur de metilè, es renta amb una solució saturada de NaCl i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (10hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

-125 mg d'un oli transparent que s'identifica com una barreja (74:26) de (1'*R*,2'*S*,1''*S*)-2-[2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3,3-dietoxi-2-metilciclobutil]-2-propanol, **132**, i un subproducte que no es pot identificar per RMN,

-200 mg (0.39 mmol, 24% de rendiment) d'un oli transparent identificat com (1'*S*,2'*R*,1''*S*)-2-[2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3,3-dietoxi-2-metilciclobutil]-2-propanol, **133**, i

-90 mg (0.33 mmol) del triol de partida, **121**.

Per cromatografia en columna s'intenta separar el diol **132** del subproducte, sense tenir èxit.

El producte de partida recuperat, **121**, es tracta amb 1.3 equivalents de TBDPSCl i els mateixos equivalents de DMAP i piridina que en el cas anterior i s'obté el diol, **132**,

totalment pur amb una conversió del 38%. També s'obté una fracció del diol amb l'acetal hidrolitzat quan es realitza la cromatografia en columna.

Dades espectroscòpiques de 132:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.80-7.60 (m, 4H, H-Ar), 7.50-7.30 (m, 6H, H-Ar), 4.33 (dd, $J_{1'',2''}=8.7$ Hz, $J_{1'',2''}=3.4$ Hz, 1H, H-1''), 4.17 (dd, $J_{\text{gem}}=9.5$ Hz, $J_{2'',1''}=3.4$ Hz, 1H, H-2''), 3.67 (dd, $J_{\text{gem}}=9.5$ Hz, $J_{2'',1''}=8.7$ Hz, 1H, H-2''), 3.40-3.20 (m, 4H, 2CH₃CH₂O), 2.19 (dd, $J_{4',1'}=11.7$ Hz, $J_{\text{gem}}=11.1$ Hz, 1H, H-4'), 1.95 (dd, $J_{\text{gem}}=11.1$ Hz, $J_{4',1'}=8.7$ Hz, 1H, H-4'), 1.83 (dd, $J_{1',4'}=11.7$ Hz, $J_{1',4'}=8.7$ Hz, 1H, H-1'), 1.40-0.80 (m, 24H, (CH₃)₃C, 3CH₃, 2CH₃CH₂O).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 135.5 (4CH, C-Ar), 133.1 (2C, C-Ar), 127.7 i 129.8 (6CH, C-Ar), 101.5 (C, C-3'), 70.8 (CH, C-1''), 70.4 (C, C-2), 65.6 (CH₂, C-2''), 57.8 (CH₂, CH₃CH₂O), 57.1 (CH₂, CH₃CH₂O), 55.4 (C, C-2'), 49.3 (CH, C-1'), 31.2 (CH₂, C-4'), 29.7 (CH₃, CH₃), 27.3 (CH₃, CH₃), 26.8 (CH₃, (CH₃)₃C), 19.2 (C, (CH₃)₃C), 17.6 (CH₃, CH₃), 15.3 (CH₃, CH₃CH₂O), 14.7 (CH₃, CH₃CH₂O).

IR (ATR) ν: 3314 (ν_{O-H}), 3080 i 3030 (ν_{C-H}), 2970, 2929, 1427, 1112, 1053 cm⁻¹.

HRMS *m/z* (ESI-TOF) (C₃₀H₄₆O₅Si): Calculat per [M+Na]⁺: 537.3007

Experimental: 537.2988

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

Dades espectroscòpiques de 133:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.80-7.60 (m, 4H, H-Ar), 7.50-7.30 (m, 6H, H-Ar), 4.08 (m, 1H, H-1''), 4.00-3.80 (m, 2H, H-2''), 3.60-3.20 (m, 4H, 2CH₃CH₂O), 2.31 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{4',1'}=11.1$ Hz, 1H, H-4'), 2.01 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{4',1'}=9.8$ Hz, 1H, H-4'), 1.87 (dd, $J_{1',4'}=11.1$ Hz, $J_{1',4'}=9.8$ Hz, 1H, H-1'), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.20-1.00 (m, 21H, (CH₃)₃C, 2CH₃, 2CH₃CH₂O).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 135.6 (4CH, C-Ar), 133.6 (1C, C-Ar), 133.4 (1C, C-Ar), 129.6 (2CH, C-Ar), 127.6 (4CH, C-Ar), 103.4 (C, C-3'), 75.3 (CH, C-1''), 69.3 (C, C-2), 67.2 (CH_2 , C-2''), 58.2 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 57.0 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 55.8 (C, C-2'), 49.8 (CH, C-1'), 32.4 (CH_2 , C-4'), 29.6 (CH_3 , CH_3), 29.5 (CH_3 , CH_3), 26.9 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 22.1 (CH_3 , CH_3), 19.2 (C, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 15.2 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 15.0 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

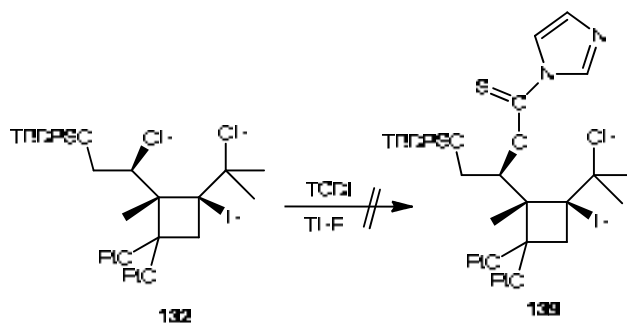
IR (ATR) ν : 3314 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3070/3020 ($\nu_{\text{C=C-H}}$), 2970, 2890, 1427, 1111, 703, 630 cm^{-1} .

HRMS m/z (ESI-TOF) ($\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 537.3007

Experimental: 537.2995

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

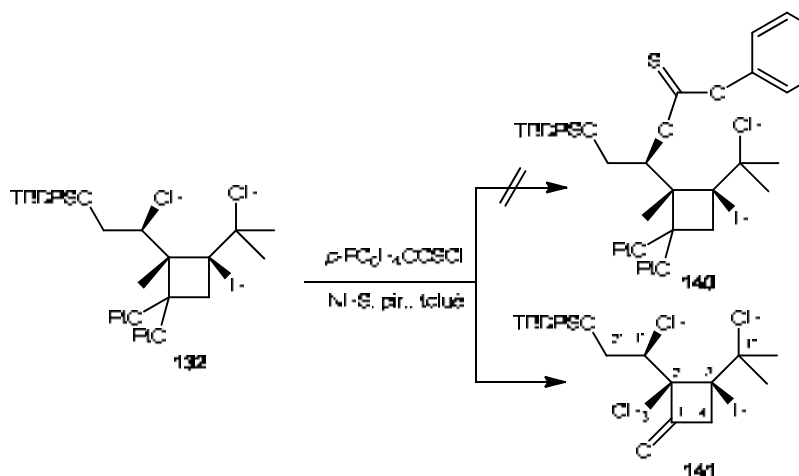
3.3. Intent de protecció del diol, 132, amb tiocarbonildiimidazole



En un baló de dues boques de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 76 mg (0.15 mmol) de (1'*R*,2'*S*,1''*S*)-2-[2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3,3-dietoxi-2-metilciclobutil]-2-propanol, **132**, en 3.5 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 28 mg (0.17 mmol) de TCDI i la mescla de reacció s'escalfa a 60-80 °C. Després de 4 hores, no s'observa evolució de la reacció per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt), malgrat això, s'addicionen 28 mg més de TCDI i es deixa reaccionar tota la nit.

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN i només s'observen els senyals corresponents al producte de partida.

3.4. Obtenció de (2*S*,3*R*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, 141



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 72 mg (0.14 mmol) de (1'*R*,2'*S*,1''*S*)-2-[2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3,3-dietoxi-2-metilciclo butil]-2-propanol, **132**, en 2 ml de toluè anhidre. A continuació s'addicionen 1.6 mg (0.013 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida, 34 μ l (0.42 mmol) de piridina i 30 μ l (0.21 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoiil. La mescla de reacció s'escalfa a 80 °C durant 4 hores.

S'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia en columna (8hexà:1AcOEt), obtenint-se 55 mg (0.12 mmol, 90% de rendiment) d'un oli transparent identificat com (2*S*,3*R*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, **141**.

Dades espectroscòpiques de 141:

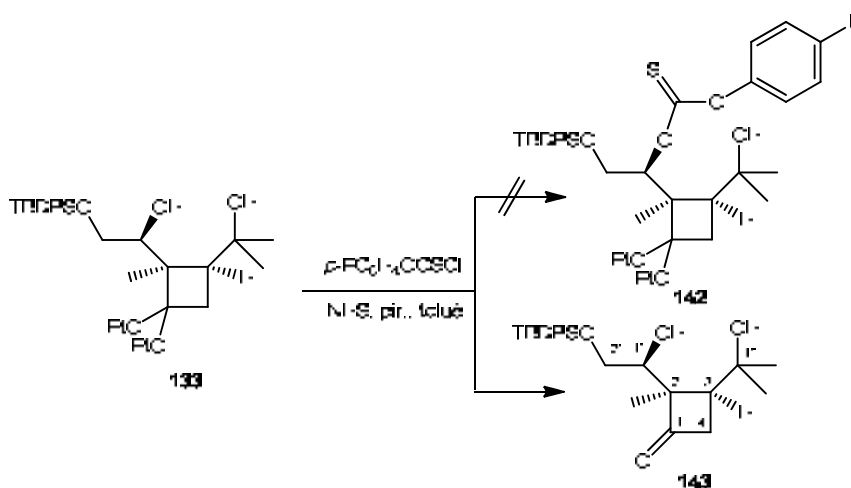
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.80-7.60 (m, 4H, H-Ar), 7.50-7.30 (m, 6H, H-Ar), 4.28 (t, $J_{1',2'}=5.8$ Hz, 1H, H-1'), 3.72 (d, $J_{2',1'}=5.8$ Hz, 2H, H-2'), 3.23 (dd, $J_{\text{gem}}=16.4$ Hz, $J_{4,3}=11.5$ Hz, 1H, H-4), 2.75 (dd, $J_{\text{gem}}=16.4$ Hz, $J_{4,3}=8.7$ Hz, 1H, H-4), 2.13 (dd, $J_{3,4}=11.5$ Hz, $J_{3,4}=8.7$ Hz, 1H, H-3), 1.50-0.90 (m, 18H, (CH₃)₃C, 3CH₃).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 207.8 (C=O, cetona), 135.6 (6CH, C-Ar), 132.5 (2C, C-Ar), 127.4-129.7 (4CH, C-Ar), 70.0 (C, C-1''), 69.1 (CH, C-1'), 67.9 (C, C-2), 64.6 (CH_2 , C-2'), 58.7 (CH, C-3), 55.2 (CH_2 , C-4), 30.0 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}$), 27.4 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}$), 26.5 (CH_3 , ($\underline{\text{CH}_3}$) $_3\text{C}$), 19.0 (C, (CH_3) $_3\text{C}$), 16.3 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}$).

EM m/z (ESI+): 463.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

S'ha enregistrat l'espectre de DEPT.

3.5. Obtenció de (2*R*,3*S*,1'*S*)-2-(2-1-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletíl)-2-metil-1-ciclobutanona, 143



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 60 mg (0.12 mmol) de (1'*S*,2'*R*,1''*S*)-2-[2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3,3-dietoxi-2-metilciclobutí]-2-propanol, **133**, en 2 ml de toluè anhidre. A continuació s'addicionen 2.0 mg (0.018 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida, 40 μl (0.50 mmol) de piridina i 50 μl (0.35 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoiíl. La mescla de reacció s'escalfa a 80 °C durant 4 hores.

S'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia en columna (7hexà:1AcOEt), obtenint-se 35 mg (0.08 mmol, 70% de rendiment) d'un oli transparent identificat com (2*R*,3*S*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletíl)-2-metil-1-ciclobutanona, **143**.

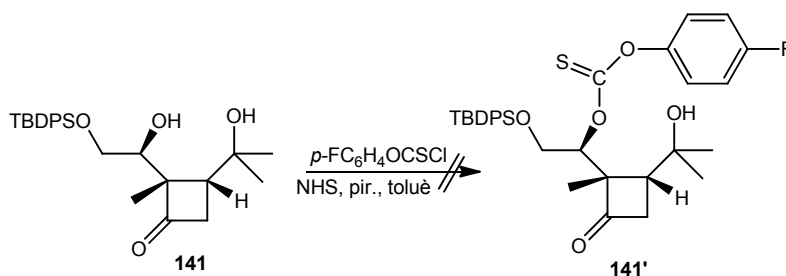
Dades espectroscòpiques de 143:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.70-7.60 (m, 4H, H-Ar), 7.50-7.30 (m, 6H, H-Ar), 4.06 (dd, $J_{1',2'}=9.9$ Hz, $J_{1',2}=3.6$ Hz, 1H, H-1'), 3.90 (dd, $J_{\text{gem}}=10.0$ Hz, $J_{1',2'}=9.9$ Hz, 1H, H-2'), 3.71 (dd, $J_{\text{gem}}=10.0$ Hz, $J_{2',1'}=3.6$ Hz, 1H, H-2'), 3.37 (dd, $J_{\text{gem}}=17.4$ Hz, $J_{4,3}=10.7$ Hz, 1H, H-4), 2.83 (dd, $J_{\text{gem}}=17.4$ Hz, $J_{4,3}=9.4$ Hz, 1H, H-4), 2.15 (dd, $J_{3,4}=10.7$ Hz, $J_{3,4}=9.4$ Hz, 1H, H-3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.95 (s, 3H, CH_3).

IR (ATR) ν : 3337 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3070/3020 ($\nu_{\text{ar.C-H}}$), 2929, 1773 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1427, 1084, 701 cm^{-1} .

EM m/z (ESI+): 463.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

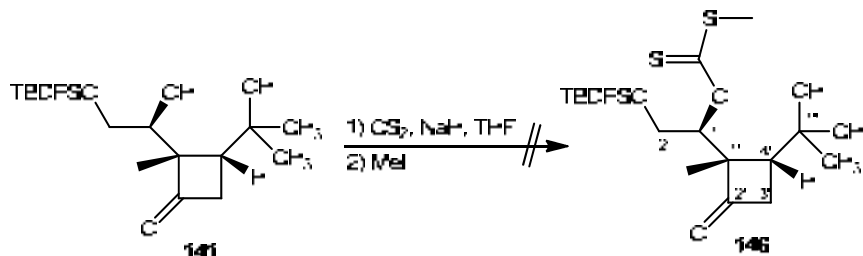
3.6. Intent de protecció de (2*S*,3*R*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, 141, amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 88 mg (0.20 mmol) de (2*S*,3*R*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, **141**, en 3 ml de toluè anhidre. A continuació s'addicionen 1.9 mg (0.016 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida, 40 μl (0.50 mmol) de piridina i 31 μl (0.22 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl. La mescla de reacció s'escalfa a 80 $^{\circ}\text{C}$ durant 4 hores.

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN i només s'observen els senyals corresponents al producte de partida.

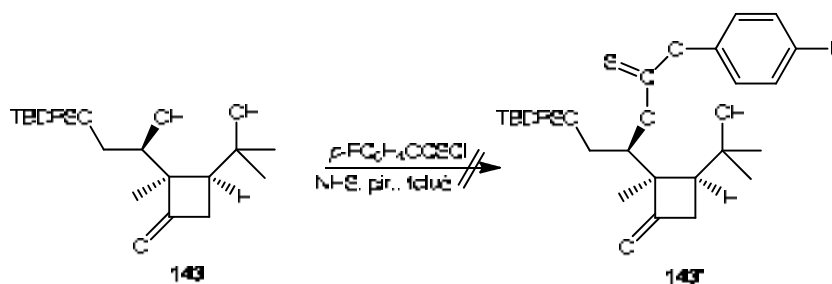
3.7. Intent de formació de metilsulfanil metantionat de (1*S*)-2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-[(1*S*,4*R*)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-2-oxociclobutil]etil, 146



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 15 mg (0.034 mmol) de (2*S*,3*R*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, **141**, en 1 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 19 μ l (0.32 mmol) de disulfur de carboni i tot seguit 3.5 mg (0.088 mmol) d'hidrur sòdic al 60%. La mescla es deixa agitant durant 2 hores. Seguidament s'afegeixen 39 μ l (0.63 mmol) de iodur de metil. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt). Després d'1 hora s'afegeixen unes gotes d'àcid acètic i s'evapora el dissolvent.

El cru aïllat es dilueix en clorur de metilè i aigua (3:1), es separen les dues fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre obtenint-se productes de descomposició, l'estructura dels quals no s'ha pogut elucidar mitjançant tècniques espectroscòpiques.

3.8. Intent de reacció de (2*R*,3*S*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1-ciclobutanona, **143**, amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotioïl

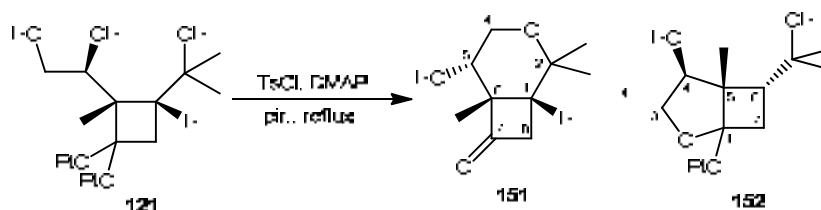


En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 35 mg (0.079 mmol) de (2*R*,3*S*,1'*S*)-2-(2-*tert*-butildifenilsiloxi-1-hidroxietil)-3-(1-hidroximetil)-2-metil-1-ciclobutanona, **143**, en 2 ml de toluè anhidre. A continuació s'addicionen 1.9 mg (0.016 mmol) de NHS, 27 µl (0.33 mmol) de piridina i 34 µl (0.24 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl. La mescla de reacció s'escalfa a 80 °C durant 4 hores.

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN i només s'observen els senyals corresponents al producte de partida.

4. Ruta B

4.1. Intent de ciclació intramolecular a partir de (1*S*,1'*S*,4'*R*)-1-[2,2-dietoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **121**



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 34 mg (0.13 mmol) de (1*S*,1'*S*,4'*R*)-1-[2,2-dietoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **121**, en 1 ml de piridina anhidra. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 37 mg (0.19 mmol) de clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP. La mescla de reacció s'escalfa a 80 °C durant 1 hora i 30 minuts. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:2AcOEt) i per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició de dos pics a t_R 3.81 i 5.29 min en una relació 52: 48.

La solució es refreda a temperatura ambient, es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una solució d'àcid clorhídric al 10% i una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (2hexà:1AcOEt), obtenint-se per ordre d'elució:

-5 mg (0.027 mmol, 22% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves dades espectroscòpiques com a (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-ona, **151**, a t_R : 3.81 min, i

-4 mg (0.017 mmol, 14% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com a (4*S*,5*S*,6*R*)-1-etoxi-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metil-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-4-ol, **152**, a t_R : 5.29 min.

Dades espectroscòpiques de 151:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 3.87 (dd, $J_{\text{gem}}=12.7$ Hz, $J_{4,5}=2.1$ Hz, 1H, H-4), 3.67 (dd, $J_{\text{gem}}=12.7$ Hz, $J_{4,5}=3.2$ Hz, 1H, H-4), 3.62 (b.a., 1H, H-5), 3.26 (dd, $J_{\text{gem}}=17.0$ Hz, $J_{8,1}=10.0$ Hz, 1H, H-8), 2.84 (dd, $J_{\text{gem}}=17.0$ Hz, $J_{8,1}=9.0$ Hz, 1H, H-8), 1.93 (dd, $J_{1,8}=10.0$ Hz, $J_{1,8}=9.0$ Hz, 1H, H-1), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 209.1 (C, C=O), 70.7 (C, C-2), 67.9 (CH, C-5), 63.6 (C, C-6), 63.1 (CH₂, C-4), 48.1 (CH₂, C-8), 39.6 (CH, C-1), 27.3 (CH₃, CH₃), 26.5 (CH₃, CH₃), 20.3 (CH₃, CH₃).

EM m/z (ESI+): 207 ([M+Na]⁺, 75).

Dades espectroscòpiques de 152:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 5.00 (dd, $J_{4,3}=5.5$ Hz, $J_{4,3}=5.5$ Hz, 1H, H-4), 4.17 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{3,4}=5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{3,4}=5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.60 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (dd, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, $J_{7,6}=10.6$ Hz, 1H, H-7), 2.07 (dd, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, $J_{7,6}=8.8$ Hz, 1H, H-7), 1.85 (dd, $J_{6,7}=10.6$ Hz, $J_{6,7}=8.8$ Hz, 1H, H-6), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 107.6 (C, C-1), 73.0 (CH, C-4), 72.8 (CH₂, C-3), 71.5 (C, C-1'), 58.8 (CH₂, OCH₂CH₃), 53.8 (C, C-5), 45.6 (CH, C-6), 30.4 (CH₂, C-7), 30.2 (CH₃, CH₃), 28.2 (CH₃, CH₃), 16.8 (CH₃, OCH₂CH₃), 15.6 (CH₃, CH₃).

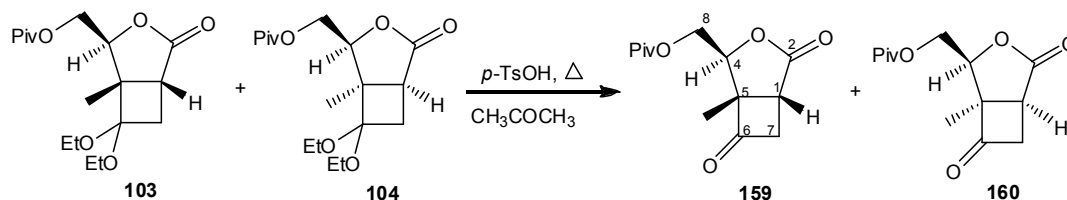
HRMS m/z (ESI-TOF) (C₁₂H₂₂O₄): Calculat per [M+Na]⁺: 253.1410

Experimental: 253.1410

S'ha enregistrat l'espectre DEPT.

5. Ruta C

5.1. Obtenció de (1*R*,4*S*,5*S*)- i (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2,6-diona, 159 i 160



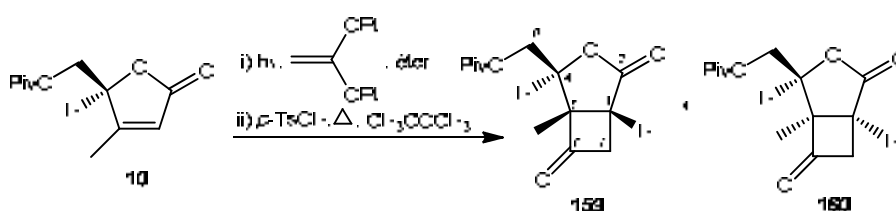
En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 140 mg (0.43 mmol) d'una mescla (54:46) dels cicloadductes (1*R*,4*S*,5*S*)- i (1*S*,4*S*,5*R*)-6,6-dietoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **103** i **104**, en 7 ml d'una solució 0.01M d'àcid *p*-TsOH en acetona. S'escalfa el sistema fins a una temperatura de 75-80 °C i la mescla es deixa evolucionar tota la nit.

El seguiment de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt) i cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició de 2 pics majoritaris a t_R 6.41 i 6.50 min en una relació aproximada de 54:46.

S'evapora el dissolvent, es dilueix el contingut del baló amb clorur de metilè i es renta amb una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (10hexà:1AcOEt) augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins arribar a (5hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar per ordre d'elució:

-56 mg (0.22 mmol, 52 % de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, a t_R : 6.41 min, i

-46 mg (0.18 mmol, 42 % de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **160**, a t_R : 6.50 min.



En un matràs de reactor fotoquímic de 280 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 535 mg (2.52 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, **10**, i 1.80 ml (13.6 mol) de dietilacetal de cetena en 280 ml d'èter dietílic. La solució resultant es purga d'oxigen passant un flux d'argó a través d'aquesta durant 10 minuts. El reactor es submergeix en un bany de CCl₄/CO₂ a -20 °C i s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W durant 3 hores. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos.

S'evapora el dissolvent i es purifica el cru de reacció resultant per cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt) obtenint una mescla majoritària dels productes **103** i **104** impurificada amb subproductes indeterminats de la reacció fotoquímica. Aquesta mescla es farà servir en la següent reacció sense ulterior purificació.

En un baló de 250 ml proveït d'agitació magnètica i equipat amb un refrigerant de reflux es dissol la mescla anterior de **103** i **104** en 32 ml d'una solució 0.01M d'àcid *p*-TsOH en acetona. La solució s'escalfa a reflux durant 12 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos on s'observa l'aparició de 2 pics majoritaris a t_R 6.41 i 6.50 min en una relació aproximada de 54:46.

S'evapora el dissolvent i el cru resultant es cromatografia en columna emprant inicialment una barreja (10hexà:1AcOEt) i augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins arribar a (5hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar per ordre d'elució:

-300 mg (1.18 mmol, 46% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (*1R,4S,5S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, a t_R : 6.41 min, i

-245 mg (0.96 mmol, 38% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (*1S,4S,5R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **160**, a t_R : 6.50 min.

Dades físiques i espectroscòpiques de 159:

p.f.: 92-93 °C (pentà-AcOEt)

[α]_D: -148.6 (*c* 1.40, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.78 (dd, $J_{4,8}=2.6$ Hz, $J_{4,8}=1.9$ Hz, 1H, H-4), 4.41 (dd, $J_{\text{gem}}=12.5$ Hz, $J_{8,4}=2.6$ Hz, 1H, H-8), 4.05 (dd, $J_{\text{gem}}=12.5$ Hz, $J_{8,4}=1.9$ Hz, 1H, H-8), 3.80 (dd, $J_{\text{gem}}=18.4$ Hz, $J_{7\text{exo},1}=10.2$ Hz, 1H, H-7_{exo}), 3.28 (dd, $J_{\text{gem}}=18.4$ Hz, $J_{7\text{endo},1}=3.4$ Hz, 1H, H-7_{endo}), 3.10 (dd, $J_{1,7\text{exo}}=10.2$ Hz, $J_{1,7\text{endo}}=3.4$ Hz, 1H, H-1), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.21 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 206.5 (C=O, cetona), 177.4 (C=O, lactona), 176.2 (C=O, èster), 78.0 (CH, C-4), 68.0 (C, C-5), 62.9 (CH₂, C-8), 51.9 (CH₂, C-7), 38.7 (C, (CH₃)₃C), 37.0 (CH, C-1), 27.1 (CH₃, (CH₃)₃C), 12.8 (CH₃, CH₃).

IR (KBr) ν : 2975, 1769 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1714 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1480, 1276, 1208, 1150, 1049 cm⁻¹.

EM m/z (IQ/NH₃) (%): 272 ([M+NH₄]⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₃H₁₈O₅): C: 61.40 %, H: 7.14 %

Experimental: C: 61.57 %, H: 7.14 %

S'han enregistrat els espectres de COSY, DEPT i correlació ¹H-¹³C.

Dades físiques i espectroscòpiques de 160:

p.f.: 138-140 °C (pentà-AcOEt)

[α]_D: +202.8 (*c* 0.48, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.45 (m, 2H, H-8, H-4), 4.14 (dd, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, $J_{8,4}=4.8$ Hz, 1H, H-8), 3.67 (dd, $J_{\text{gem}}=18.8$ Hz, $J_{7\text{endo},1}=10.2$ Hz, 1H, H-

7endo), 3.38 (dd, $J_{\text{gem}}=18.8$ Hz, $J_{7\text{exo},1}=4.7$ Hz, 1H, H-7exo), 3.16 (dd, $J_{1,7\text{endo}}=10.2$ Hz, $J_{1,7\text{exo}}=4.7$ Hz, 1H, H-1), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 204.1 (C=O, cetona), 177.7 (C=O, lactona), 175.8 (C=O, èster), 82.8 (CH, C-4), 68.3 (C, C-5), 62.0 (CH_2 , C-8), 51.8 (CH_2 , C-7), 38.8 (C, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 37.1 (CH, C-1), 27.0 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 17.2 (CH_3 , CH_3).

IR (KBr) ν : 2975, 2940, 1770 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1715 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1479, 1358, 1150, 1051 cm^{-1} .

EM m/z (IQ/ NH_3) (%): 272 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100).

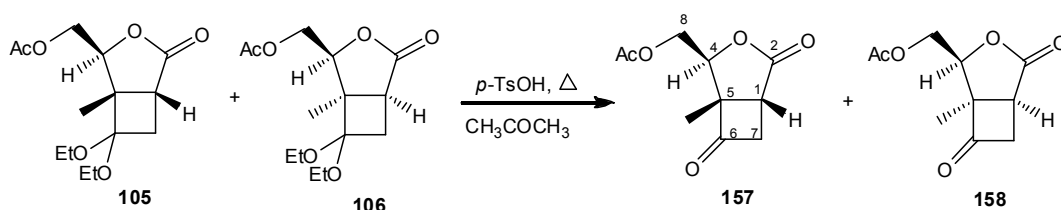
Anàlisi elemental:

Calculada per $(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5)$: C: 61.40 %, H: 7.14 %

Experimental: C: 61.43 %, H: 7.15 %

S'han enregistrat els espectres de COSY, DEPT i correlació ^1H - ^{13}C .

5.2. Obtenció de (1*R*,4*S*,5*S*)- i (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-2,6-diona, 157 i 158



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 50 mg (0.17 mmol) d'una mescla (60:40) de (1*R*,4*S*,5*S*) i (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-6,6-dietoxi-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **105** i **106**, en 6 ml d'una solució 0.003M d'àcid *p*-TsOH en acetona. La mescla es deixa a temperatura de reflux durant 6 hores, controlant la seva evolució per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es dissol amb 25 ml de CH_2Cl_2 . Es renta amb una solució saturada de NaHCO_3 (3x5 ml), s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (5hexà:1AcOEt). D'aquesta manera, s'obtenen per ordre d'elució:

-25 mg (0.17 mmol) de producte de partida, i

-15 mg (0.08 mmol, 88% de rendiment respecte el producte de partida recuperat) d'un sòlid blanc identificat com una barreja dels diastereòmers (1*R*,4*S*,5*S*) i (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-di-ona, **157** i **158**.

Mitjançant cromatografia en columna s'aconsegueix obtenir fraccions enriquides d'ambdues ciclobutanones.

Dades espectroscòpiques de **157**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 4.79 (dd, $J_{4,8}=3.0$ Hz, $J_{4,8}=2.7$ Hz, 1H, H-4), 4.46 (dd, $J_{\text{gem}}=12.5$ Hz, $J_{8,4}=3.0$ Hz, 1H, H-8), 4.09 (dd, $J_{\text{gem}}=12.5$ Hz, $J_{8,4}=2.7$ Hz, 1H, H-8), 3.82 (dd, $J_{\text{gem}}=18.3$ Hz, $J_{7\text{exo},1}=10.2$ Hz, 1H, H-7exo), 3.30 (dd, $J_{\text{gem}}=18.3$ Hz, $J_{7\text{endo},1}=3.4$ Hz, 1H, H-7endo), 3.12 (dd, $J_{1,7\text{exo}}=10.2$ Hz, $J_{1,7\text{endo}}=3.4$ Hz, 1H, H-1), 2.09 (s, 3H, CH_3CO), 1.38 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 206.3 (C=O, cetona), 176.2 (C=O, lactona), 169.9 (C=O, èster), 77.8 (CH, C-4), 68.0 (C, C-5), 62.8 (CH_2 , C-8), 51.8 (CH_2 , C-7), 36.8 (CH, C-1), 20.6 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 12.7 (CH_3 , CH_3).

IR (ATR) ν : 2971, 1772 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1734 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1385, 1233, 1165, 1050, 947 cm^{-1} .

EM m/z (ESI+): 235.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC, HMBC i n.O.e diferencial.

Dades espectroscòpiques de 158:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 4.50-4.40 (m, 2H, H-8, H-4), 4.21 (dd, $J_{\text{gem}}=13.6$ Hz, $J_{8,4}=6.4$ Hz, 1H, H-8), 3.68 (dd, $J_{\text{gem}}=18.5$ Hz, $J_{7\text{exo},1}=10.0$ Hz, 1H, H-7_{exo}), 3.40 (dd, $J_{\text{gem}}=18.5$ Hz, $J_{7\text{endo},1}=4.8$ Hz, 1H, H-7_{endo}), 3.18 (dd, $J_{1,7\text{exo}}=10.0$ Hz, $J_{1,7\text{endo}}=4.8$ Hz, 1H, H-1), 2.30 (s, 3H, CH_3CO), 1.50 (s, 3H, CH_3).

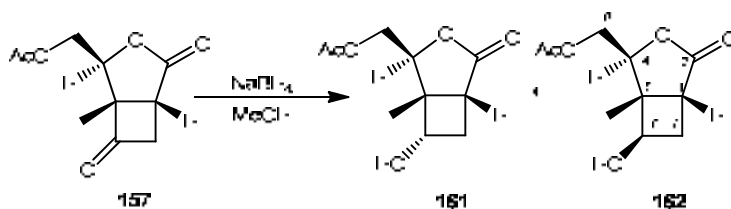
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 204.0 (C=O, cetona), 175.7 (C=O, lactona), 170.0 (C=O, èster), 82.9 (CH, C-4), 68.2 (C, C-5), 61.9 (CH_2 , C-8), 51.3 (CH_2 , C-7), 37.1 (CH, C-1), 20.5 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 17.2 (CH_3 , C_{CH_3}).

IR (ATR) ν : 2971, 1772 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1734 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1385, 1233, 1165, 1050, 947 cm^{-1} .

EM m/z (ESI+): 235.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

5.3. Reducció de (1*R*,4*S*,5*S*)- 4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, 157, amb hidrur de bor i sodi



En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 18 mg (0.085 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **157**, en 0.5 ml de metanol anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 3.2 mg (0.085 mmol) de borohidrur de sodi. La mescla de reacció es deixa agitant 1 hora a 0 °C. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició de dos pics a t_R 6.89 i 7.08 min en una relació de (70:30).

S'addiciona lentament 1 ml d'una solució aquosa saturada de clorur amònic i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut s'extreu amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de clorur sòdic.

S'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (1hexà:1AcOEt). S'obté d'aquesta manera 10 mg (0.046 mmol, 56% de rendiment) d'un oli incolor corresponent a la mescla dels 2 diastereòmers (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)- i (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-acetiloximetil-6-hidroxi-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **161** i **162**, en una proporció de (22:78).

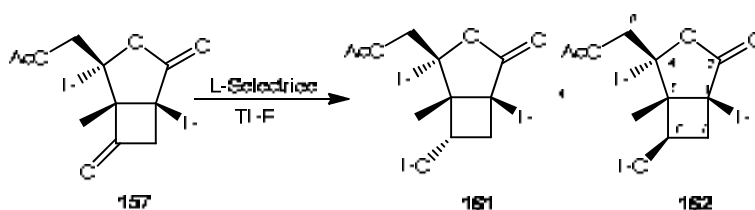
Dades espectroscòpiques de **162**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.49 (dd, $J_{4,8}=3.3$ Hz, $J_{4,8}=2.9$ Hz, 1H, H-4), 4.40 (m, 1H, H-6), 4.36 (dd, $J_{gem}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=2.9$ Hz, 1H, H-8), 4.07 (dd, $J_{gem}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=3.3$ Hz, 1H, H-8), 2.59-2.36 (m, 3H, 2H-7, H-1), 2.06 (s, 3H, CH₃CO), 1.27 (s, 3H, CH₃).

EM m/z (ESI+): 237.0 ([M+Na]⁺, 100).

S'han enregistrat espectres de n.O.e diferencial.

5.4. Reducció de (1*R*,4*S*,5*S*)- 4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **157**, amb L-Selectride[®]



En un baló de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, i sota atmosfera inert es dissolen 12 mg (0.056 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **157**, en 1 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -78 °C amb un bany d'acetona/CO₂ i s'hi addicionen lentament 110 µl (0.11 mmol) d'una solució 1.0 M de L-Selectride[®] en THF. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició de dos pics a t_R 6.89 i 7.08 min en una relació de (85:15).

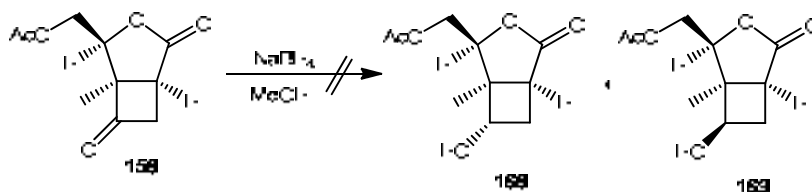
Al cap de 3 hores s'addiciona, gota a gota, una solució saturada de clorur amònic fins que no s'observa bombolleig i es deixa que la mescla arribi a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu varies vegades amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt). S'obtenen d'aquesta manera 11 mg (0.051 mmol, 91% de rendiment) d'un oli incolor corresponent a la mescla de (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)- i (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-acetiloximetil-6-hidroxi-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **161** i **162**, en una proporció de (87:13).

Dades espectroscòpiques de **161**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 5.16 (dd, $J_{4,8}=6.0$ Hz, $J_{4,8}=3.3$ Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd, $J_{\text{gem}}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=3.3$ Hz, 1H, H-8), 4.18 (dd, $J_{\text{gem}}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=6.0$ Hz, 1H, H-8), 4.16 (m, 1H, H-6), 2.90 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 1.31 (s, 3H, CH₃).

EM m/z (ESI+): 237.0 ([M+Na]⁺, 100).

5.5. Reducció de (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **158, amb hidrur de bor i sodi**

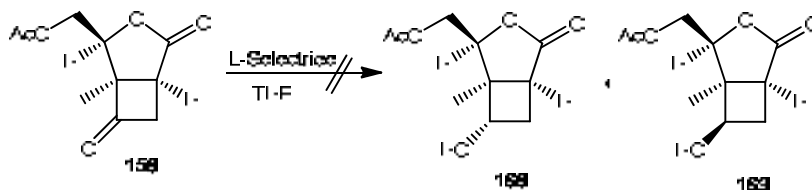


En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 16 mg (0.075 mmol) de (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **158**, en en 0.5 ml de metanol anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 2.9 mg (0.075 mmol) de borhidrur de sodi. La mescla de reacció es deixa agitant 1 hora a 0 °C.

S'addiciona lentament 1 ml d'una solució saturada de clorur amònic i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut s'extreu successivament amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de clorur sòdic,

s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (1hexà:1AcOEt) obtenit-se productes de descomposició que no poden ser identificats per RMN.

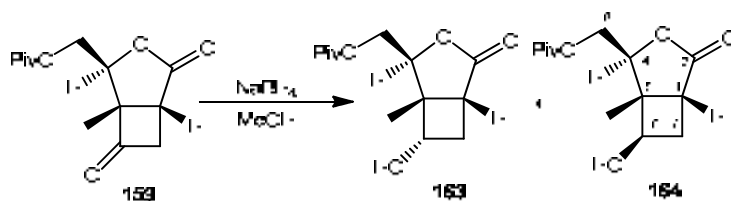
5.6. Reducció de (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, 158, amb L-Selectride®



En un baló de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, i sota atmosfera inert es dissolen 12 mg (0.056 mmol) de (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **158**, en 1 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -78 °C amb un bany d'acetona/CO₂ i s'hi addicionen lentament 110 µl (0.11 mmol) d'una solució 1.0M de L-Selectride® en THF.

Al cap de 3 hores s'addiciona, gota a gota, una solució aquosa saturada de clorur amònic fins que no s'observa bombolleig i es deixa que la mescla arribi a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu varies vegades amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt) obtenit-se productes de descomposició que no poden ser identificats per RMN.

5.7. Reducció de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, 159, amb hidrur de bor i sodi



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10 mg (0.04 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-

diona, **159**, en 0.5 ml de metanol anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 1.5 mg (0.04 mmol) d'hidru de bor i sodi. La mescla de reacció es deixa en agitació durant 1 hora a 0 °C. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos. Amb aquesta darrera tècnica s'observa l'aparició de dos pics a t_R 8.46 i 8.76 min en una relació 75:25.

A continuació, s'addiciona lentament 1 ml d'una solució saturada de clorur amònic i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut s'extreu successivament amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de clorur sòdic, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt) obtenint-se 10 mg (0.039 mmol, 97% de rendiment) d'un sòlid blanc corresponent a la barreja dels 2 diastereòmers (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)- i (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-hidroxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **163** i **164**, en una proporció de (27:73). Successives purificacions per cromatografia en columna permeten obtenir fraccions enriquides de **164**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **164**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.51 (dd, $J_{4,8}=2.8$ Hz, $J_{4,8}=2.2$ Hz, 1H, H-4), 4.40 (m, 1H, H-6), 4.35 (dd, $J_{gem}=12.4$ Hz, $J_{8,4}=2.8$ Hz, 1H, H-8), 4.05 (dd, $J_{gem}=12.4$ Hz, $J_{8,4}=2.2$ Hz, 1H, H-8), 2.60 (m, 2H, H-1, H-7), 2.37 (m, 1H, H-7), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 9H, (CH₃)₃C).

IR (ATR) ν: 3386 (ν_{O-H}), 2972, 1726 (ν_{C=O}), 1280, 1145, 1043, 970 cm⁻¹.

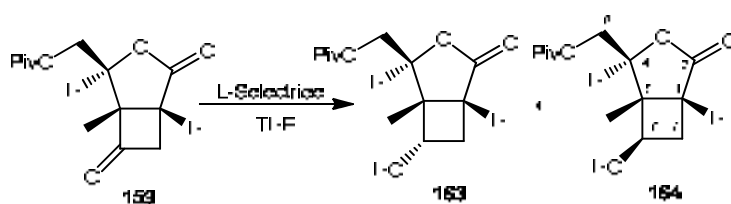
EM m/z (ESI+, MeOH): 279.0 ([M+Na]⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₃H₂₀O₅): C: 60.92 %, H: 7.87 %

Experimental: C: 60.77 %, H: 7.93 %

5.8. Reducció de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, amb L-Selectride®



En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert es dissolen 35 mg (0.14 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, en 3 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -78 °C amb un bany d'acetona/CO₂ i s'hi addicionen, lentament, 210 µl (0.21 mmol) d'una solució 1.0M de L-Selectride® en THF. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos. Amb aquesta darrera tècnica s'observa l'aparició de dos pics a t_R 8.46 i 8.76 min en una relació 90:10.

Al cap de 3 hores s'afegeix, gota a gota, una solució saturada de clorur amònic fins que no s'observa bombolleig i es deixa que la mescla de reacció arribi fins a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu varies vegades amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt) obtenint-se 31 mg (0.12 mmol, 88% de rendiment) d'un sòlid blanc corresponent a la barreja de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)- i (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-hidroxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **163** i **164**, en una proporció de (89:11). Successives purificacions per cromatografia en columna permeten obtenir fraccions enriquides de **163**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **163**:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.08 (dd, $J_{4,8}=4.2$ Hz, $J_{4,8}=3.5$ Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd, $J_{gem}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=3.5$ Hz, 1H, H-8), 4.12 (dd, $J_{gem}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=4.2$ Hz, 1H, H-8), 4.11 (m, 1H, H-6), 2.90 (m, 1H, H-7), 2.58 (m, 2H, H-1, OH), 2.09 (m, 1H, H-7), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃C).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.5 (C=O, Piv), 178.5 (C=O, C-2), 77.7 (CH, C-4), 72.0 (CH, C-6), 63.5 (CH_2 , C-8), 48.4 (C, C-5), 39.7 (CH, C-1), 38.8 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.4 (CH_2 , C-7), 27.1 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.7 (CH_3).

IR (ATR) ν : 3386 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2972, 1726 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1280, 1145, 1043, 970 cm^{-1} .

EM m/z (ESI+, MeOH): 279.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

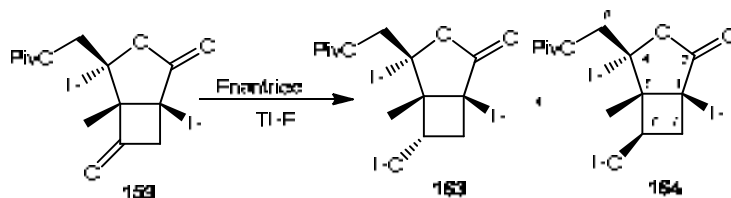
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$): C: 60.92 %, H: 7.87 %

Experimental: C: 60.77 %, H: 7.93 %

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

5.9. Reducció de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, amb Enantride[®]

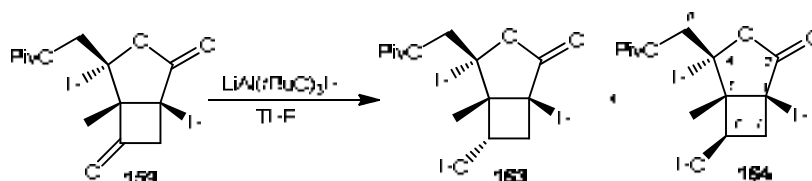


En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, i sota atmosfera inert es dissolen 20 mg (0.079 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, en 2 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ amb un bany d'acetona/ CO_2 i s'hi addicionen, lentament, 240 μl (0.12 mmol) d'una solució 0.5M d'Enantride[®] en THF.

Al cap de 3 hores s'afegeix, gota a gota, una solució saturada de clorur amònic fins que no s'observa bombolleig i es deixa que la mescla de reacció arribi fins a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu varies vegades amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'obtenen 20 mg (0.078 mmol, 99% de rendiment) d'un sòlid blanc

corresponent a la barreja dels 2 diastereòmers (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)- i (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-hidroxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicciclo[3.2.0]heptan-2-ona, **163** i **164**, en una proporció de (77:23).

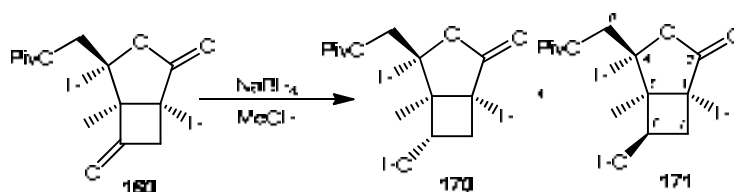
5.10. Reducció de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicciclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, amb $\text{LiAl}(t\text{BuO})_3\text{H}$



En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, i sota atmosfera inert es dissolen 30 mg (0.12 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicciclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **159**, en 2 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ amb un bany d'acetona/ CO_2 i s'hi addicionen, lentament, 0.12 ml (0.12 mmol) d'una solució 1M de $\text{LiAl}(t\text{BuO})_3\text{H}$ en THF.

Al cap de 3 hores s'afegeix, gota a gota, una solució saturada de clorur amònic fins que no s'observa bombolleig i es deixa pujar la temperatura fins a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu varies vegades amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. A l'espectre d' ^1H -RMN del cru resultant s'observa un 36% de producte de partida **159**, un 19% de l'alcohol **163** i un 45% de l'alcohol **164**.

5.11. Reducció de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicciclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **160**, amb hidrur de bor i sodi



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 200 mg (0.79 mmol) de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicciclo[3.2.0]heptan-2,6-

diona, **160**, en 6 ml de metanol anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 25 mg (0.63 mmol) d'hidru de bor i sodi. La mescla de reacció es deixa 1 hora agitant a 0 °C. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició de dos pics majoritaris a t_R 8.18 i 8.81 min.

S'addiciona lentament 10 ml d'una solució saturada de clorur amònic i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut s'extreu amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució aquosa saturada de clorur sòdic, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'otenen, per ordre d'elució:

-39 mg (0.15 mmol, 19% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-hidroxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **171**, i

-140 mg (0.54 mmol, 69% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-hidroxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **170**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **170**:

p.f.: 92-94 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$: +86.7 (*c* 0.3, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.48 (m, 1H, H-6), 4.42 (dd, $J_{gem}=11.5$ Hz, $J_{8,4}=4.4$ Hz, 1H, H-8), 4.30 (dd, $J_{4,8}=6.9$ Hz, $J_{4,8}=4.4$ Hz, 1H, H-4), 4.23 (dd, $J_{gem}=11.5$ Hz, $J_{8,4}=6.9$ Hz, 1H, H-8), 2.64 (m, 1H, H-1), 2.48 (m, 1H, H-7), 2.32 (m, 1H, H-7), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.18 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 178.9 (C=O, Piv), 178.6 (C=O, C-2), 83.0 (CH, C-4), 65.3 (CH, C-6), 61.6 (CH₂, C-8), 50.9 (C, C-5), 38.8 (C, C(CH₃)₃), 38.5 (CH, C-1), 32.5 (CH₂, C-7), 27.1 (CH₃, C(CH₃)₃), 13.6 (CH₃, CH₃).

IR (ATR) ν: 3404 (ν_{O-H}), 2957, 1728 (ν_{C=O}), 1127, 935 cm⁻¹.

EM m/z (ESI+, MeOH): 279.0 ($[M+Na]^+$, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₃H₂₀O₅): C: 60.92 %, H: 7.87 %

Experimental: C: 60.78 %, H: 7.92 %

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HSQC.

Dades físiques i espectroscòpiques de 171:

p.f.: 132-134 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$: +65.2 (*c* 1.35, CHCl₃)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.68 (dd, $J_{gem}=12.8$ Hz, $J_{8,4}=8.0$ Hz, 1H, H-8), 4.59 (dd, $J_{gem}=12.8$ Hz, $J_{8,4}=2.5$ Hz, 1H, H-8), 4.36 (dd, $J_{4,8}=8.0$ Hz, $J_{4,8}=2.5$ Hz, 1H, H-4), 4.24 (m, 1H, H-6), 2.80 (m, 1H, H-7), 2.64 (m, 1H, H-1), 2.02 (m, 1H, H-7), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃C).

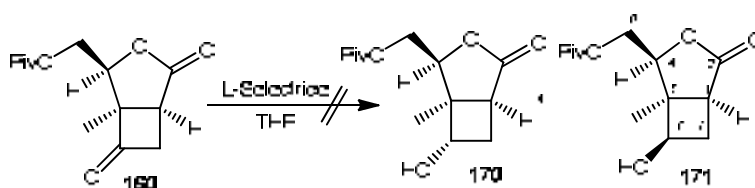
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ : 178.8 (C=O, Piv), 178.6 (C=O, C-2), 86.5 (CH, C-4), 74.0 (CH, C-6), 63.5 (CH₂, C-8), 48.4 (C, C-5), 40.5 (CH, C-1), 38.7 (C, C(CH₃)₃), 32.2 (CH₂, C-7), 27.1 (CH₃, C(CH₃)₃), 21.7 (CH₃, CH₃).

HRMS m/z (ESI-TOF) (C₁₃H₂₀O₅): Calculat per $[M+Na]^+$: 279.1203

Experimental: 279.1199

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC, HMBC i n.O.e diferencial.

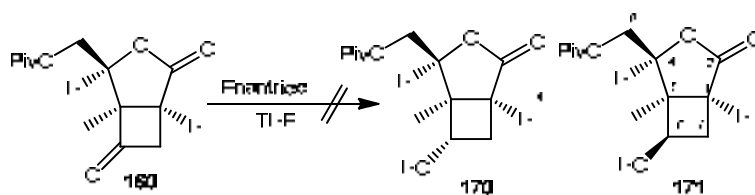
5.12. Reducció de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, 160, amb L-Selectride®



En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 20 mg (0.079 mmol) de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **160**, en 2 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -78 °C amb un bany d'acetona/CO₂ i s'hi addicionen, lentament, 120 µl (0.12 mmol) d'una solució 1.0M de L-Selectride[®] en THF.

Al cap de 3 hores s'afegeix, gota a gota, una solució aquosa saturada de clorur amònic fins que no s'observa bombolleig i es deixa pujar la temperatura fins a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu varies vegades amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (5hexà:1AcOEt) obtenint-se productes de descomposició que no poden ser identificats per RMN.

5.13. Reducció de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **160**, amb Enantride[®]

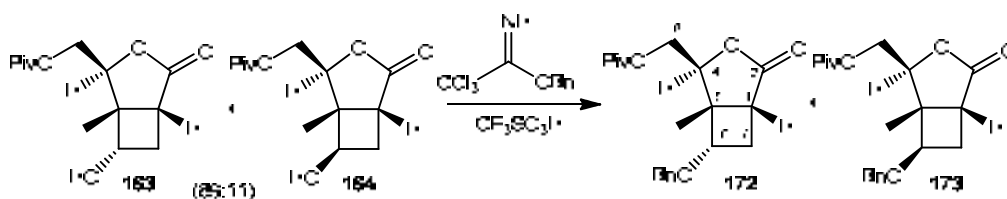


En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 20 mg (0.079 mmol) de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **160**, en 2 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -78 °C amb un bany d'acetona/CO₂ i s'hi addicionen, lentament, 240 µl (0.12 mmol) d'una solució 0.5M d'Enantride[®] en THF.

Al cap de 3 hores s'afegeix, gota a gota, una solució aquosa saturada de clorur amònic fins que no s'observa bombolleig i es deixa pujar la temperatura fins a temperatura ambient. Es separen les fases i la fase aquosa s'extreu varies vegades amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (9hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'obtenen, per ordre d'elució:

- 4 mg (0.016 mmol), de producte de partida **160** que no ha reaccionat,
- 8 mg d'un producte de descomposició que no pot ser identificat per RMN, i
- 4 mg (0.016 mmol, 20% de rendiment) de l'alcohol **171**.

5.14. Obtenció de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-benziloxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **172**



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert es dissolen 230 mg (0.90 mmol) d'una barreja (89:11) dels alcohols (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)- i (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-hidroxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **163** i **164**, en 25 ml de clorur de metilè anhidre. A continuació s'hi addicionen 502 µl (2.70 mmol) de tricloroacetimidat de benzil i 24 µl (0.27 mmol) d'àcid triflic. La mescla es deixa agitant durant 12 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps, es renta successivament amb una solució saturada de NaHCO₃, es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El cru resultant es cromatografia en columna (10hexà:1AcOEt) obtenint-se 266 mg (0.76 mmol, 86% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-benziloxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **172**.

No s'aconsegueix aïllar el diastereòmer **173** que prové de la protecció de l'alcohol minoritari **164**.

Dades espectroscòpiques de **172**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (m, 5H, H-Ar), 5.14 (dd, *J*_{4,8}=4.8 Hz, *J*_{4,8}=3.4 Hz, 1H, H-4), 4.53 (d, *J*_{gem}=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.38 (d, *J*_{gem}=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.31 (dd, *J*_{gem}=12.5 Hz, *J*_{8,4}=3.4 Hz, 1H, H-8), 4.08 (dd, *J*_{gem}=12.5 Hz, *J*_{8,4}=4.8 Hz, 1H, H-8), 3.86 (m, 1H, H-6), 2.76 (m, 1H, H-7), 2.56 (m, 1H, H-1), 2.16 (m, 1H, H-7), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.18 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 178.2 (C=O, Piv), 178.0 (C=O, C-2), 137.3 (C, C-Ar), 128.5/127.6 (3CH, C-Ar), 77.8 (CH, C-4), 77.2 (CH, C-6), 70.9 (CH₂, CH₂-

Ph), 63.4 (CH₂, C-8), 48.1 (C, C-5), 39.5 (CH, C-1), 38.7 (C, C(CH₃)₃), 29.7 (CH₂, C-7), 27.0 (CH₃, C(CH₃)₃), 18.4 (CH₃, CH₃).

EM m/z (ESI+, MeOH): 369.1 ([M+Na]⁺, 100).

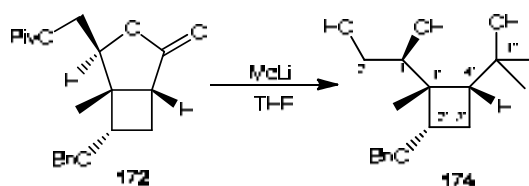
HRMS m/z (ESI-TOF) (C₂₀H₂₆O₅): Calculat per [M+Na]⁺: 369.1672

Experimental: 369.1672

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC, HMBC i n.O.e diferencial.

5.15. Obtenció de (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-benziloxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, 174

5.15.1. Utilitzant MeLi com agent alquilant



En un baló de 20 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent de nitrogen sec i prèviament flamejat, es dissolen 55 mg (0.16 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-benziloxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **172**, en 5 ml de THF anhidre. La solució es refreda a -78 °C en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota amb una xeringa, s'addicionen 0.6 ml (0.96 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant 1 hora a -78 °C i 2 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps, s'hi addiciona lentament 5 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb clorur de metilè (3x5 ml) i després amb acetat d'etil (3x5 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (1hexà:1AcOEt). S'obtenen 5 mg (0.017 mmol, 11% de rendiment) d'un oli transparent

identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-benziloxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **174**.

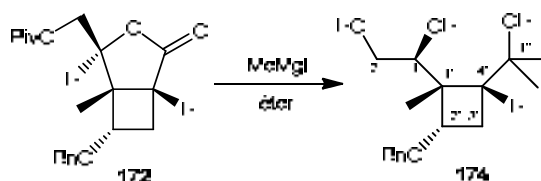
Dades espectroscòpiques de 174:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (m, 5H, H-Ar), 4.50 (d, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.36 (d, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.32 (m, 1H, H-1), 4.07 (dd, $J_{\text{gem}}=10.7$ Hz, $J_{2,1}=3.2$ Hz, 1H, H-2), 3.61 (dd, $J_{\text{gem}}=10.7$ Hz, $J_{2,1}=8.8$ Hz, 1H, H-2), 3.51 (dd, $J_{2,3'}=9.0$ Hz, $J_{2,3'}=6.7$ Hz, 1H, H-2'), 2.17 (m, 1H, H-3'), 1.99 (m, 1H, H-3'), 1.44 (m, 1H, H-4'), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 138.2 (C, C-Ar), 128.5/127.6 (3CH, C-Ar), 77.4 (CH, C-2'), 71.2 (CH, C-1), 70.9 (C, C-1''), 70.6 (CH₂, CH₂-Ph), 64.6 (CH₂, C-2), 51.9 (C, C-1'), 49.3 (CH, C-4'), 29.1 (CH₃, CH₃), 28.5 (CH₃, CH₃), 27.9 (CH₂, C-3'), 22.7 (CH₃, CH₃).

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HMQC.

5.15.2. Utilitzant MeMgI com agent alquilant



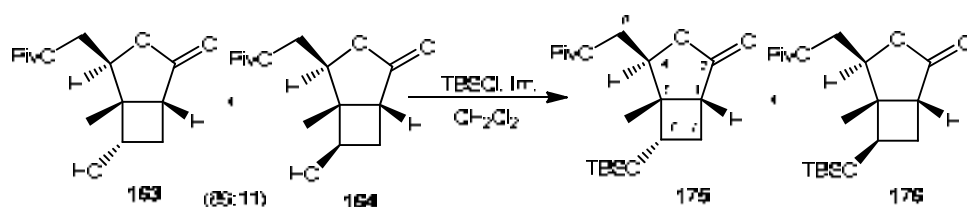
En un baló de 20 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux, corrent de nitrogen sec i prèviament flamejat, es dissolen 49 mg (0.14 mmol) de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-benziloxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **172**, en 5 ml d'èter anhidre. La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel i, gota a gota, amb una xeringa, s'addicionen 0.33 ml (0.99 mmol) de MeMgI 3 M en èter etílic. La mescla es deixa a temperatura de reflux durant 2 hores.

Passat aquest temps, es refreda la mescla de reacció i s'addiciona lentament 5 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu

primer amb clorur de metilè (3x5 ml) i després amb acetat d'etil (3x5 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (1hexà:1AcOEt). S'obtenen 5 mg (0.017 mmol, 12% de rendiment) d'un oli transparent identificat com (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-benziloxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **174**.

5.16. Obtenció de (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-*tert*-butildimetilsiloxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **175**



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 100 mg (0.39 mmol) d'una barreja (89:11) dels alcohols **163** i **164** en 4 ml de clorur de metilè. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany de gel i s'addicionen 54 mg (0.79 mmol) d'imidazole i 121 mg (0.78 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil. La reacció es deixa agitant durant 24 h a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

Passat aquest temps, s'addicionen 5 ml d'una solució saturada de NaCl i es separen les fases. La fase aquosa s'extreu tres vegades amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (12hexà:1AcOEt) obtenint-se per ordre d'elució:

-12 mg (0.03 mmol, 8% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-*tert*-butildimetilsililoximetil-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona **176** i

-125 mg (0.34 mmol, 86% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-*tert*-butildimetilsililoximetil-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona **175**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 175:

p.f.: 116-114 °C (pentà-AcOEt)

[α]_D: +11.4 (*c* 0.65, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 5.10 (dd, $J_{4,8}=4.9$ Hz, $J_{4,8}=3.3$ Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd, $J_{\text{gem}}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=3.3$ Hz, 1H, H-8), 4.11 (dd, $J_{\text{gem}}=12.3$ Hz, $J_{8,4}=4.9$ Hz, 1H, H-8), 4.06 (m, 1H, H-6), 2.84 (m, 1H, H-7), 2.55 (m, 1H, H-1), 2.09 (m, 1H, H-7), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.90 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.06 (s, 6H, 2CH₃-Si).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 178.2 (C=O, Piv), 178.0 (C=O, C-2), 77.9 (CH, C-4), 71.9 (CH, C-6), 63.6 (CH₂, C-8), 49.1 (C, C-5), 39.5 (CH, C-1), 38.7 (C, C(CH₃)₃), 33.0 (CH₂, C-7), 27.1 (CH₃, C(CH₃)₃), 25.6 (CH₃, C(CH₃)₃), 18.1 (C, C(CH₃)₃), 18.0 (CH₃, CH₃), -4.7 (CH₃, CH₃-Si), -4.9 (CH₃, CH₃-Si).

IR (ATR) ν : 2953, 1759 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1152, 1079, 826, 778 cm⁻¹.

EM m/z (ESI+, MeOH): 393.1 ([M+Na]⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₉H₃₄O₅Si): C: 61.58 %, H: 9.25 %

Experimental: C: 61.88 %, H: 9.41 %

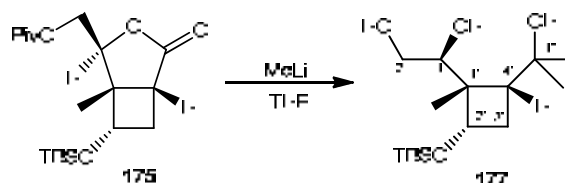
S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HMQC.

Dades espectroscòpiques de 176:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.40 (m, 1H, H-6), 4.31 (m, 2H, H-4, H-8), 4.04 (dd, $J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, $J_{8,4}=2.2$ Hz, 1H, H-8), 2.61 (m, 1H, H-1), 2.48 (m, 1H, H-7), 2.32 (m, 1H, H-7), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.02 (s, 6H, 2CH₃-Si).

5.17. Obtenció de (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-*tert*-butildimetilsiloxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, 177

5.17.1. Utilitzant MeLi com agent alquilant



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent de nitrogen sec i prèviament flamejat, es dissolen 178 mg (0.48 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-*tert*-butildimetilsiloxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **175**, en 20 ml de THF anhidre. La solució es refreda a -78 °C en un bany d'acetona i neu carbònica i, lentament amb una xeringa, s'addicionen 2.7 ml (4.3 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant 1 hora a -78 °C i 2 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps, s'hi addiciona, gota a gota, 20 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb clorur de metilè (3x20 ml) i després amb acetat d'etil (3x20 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (4hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'obtenen 55 mg (0.17 mmol, 36% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-*tert*-butildimetilsiloxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **177**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **177**:

p.f.: 98-100 °C (pentà-AcOEt)

[α]_D: +29.2 (*c* 1.3, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.22 (dd, *J*_{1,2}=9.0 Hz, *J*_{1,2'}=2.9 Hz, 1H, H-1), 4.02 (dd, *J*_{gem}=10.7 Hz, *J*_{2,1}=2.9 Hz, 1H, H-2), 3.66 (dd, *J*_{2',3'}=8.8 Hz, *J*_{2',3'}=6.9 Hz, 1H, H-2'), 3.53 (dd, *J*_{gem}=10.7 Hz, *J*_{2,1}=9.0 Hz, 1H, H-2), 2.12 (ddd, *J*_{gem}=10.3

Hz, $J_{3',4'}=8.0$ Hz, $J_{3',2'}=6.9$ Hz, 1H, H-3'), 2.00 (ddd, $J_{3',4'}=12.5$ Hz, $J_{\text{gem}}=10.3$ Hz, $J_{3',2'}=8.8$ Hz, 1H, H-3'), 1.41 (dd, $J_{4',3'}=12.5$ Hz, $J_{4',3'}=7.8$ Hz, 1H, H-4'), 1.32 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 1.14 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 1.09 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 0.87 (s, 9H, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$) 0.03 (s, 6H, $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 71.9 (CH, C-2'), 71.6 (CH, C-1), 70.8 (C, C-1''), 64.4 (CH_2 , C-2), 52.4 (C, C-1'), 49.5 (CH, C-4'), 31.2 (CH_2 , C-3'), 29.0 (CH_3 $\underline{\text{CH}_3}$), 28.7 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}$), 25.8 (C, C($\underline{\text{CH}_3}$)₃), 22.6 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}$), 18.0 (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -4.6 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$), -5.1 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$).

IR (ATR) ν : 3287 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2927, 1462, 1116, 835 cm^{-1} .

EM m/z (ESI+, MeOH): 341.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

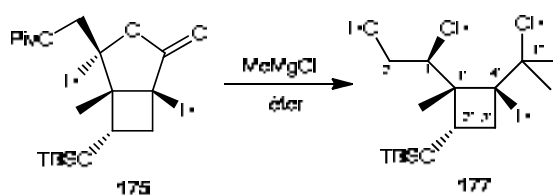
Anàlisi elemental:

Calculada per $(\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si})$: C: 60.33 %, H: 10.76 %

Experimental: C: 60.63 %, H: 11.09 %

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HMQC, NOESY i correlació ^1H - ^{29}Si .

5.17.2. Utilitzant MeMgCl com agent alquilant

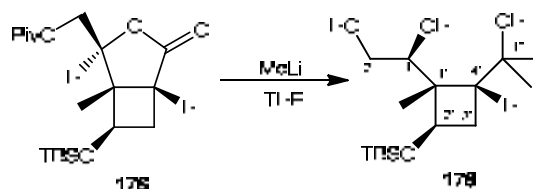


En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat, es dissolen 200 mg (0.54 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **175**, en 20 ml de THF anhidre. La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel i, gota a gota, amb una xeringa, s'addicionen 1.8 ml (5.4 mmol) de MeMgCl 3 M en èter etílic. La mescla es deixa a temperatura de reflux durant 2 hores.

Es deixa refredar la mescla de reacció i s'addiciona lentament 15 ml d'una solució saturada de NH_4Cl . Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb clorur de metilè (3x15 ml) i després amb acetat d'etil (3x15 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl , s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (3hexà:1AcOEt). S'obtenen 145 mg (0.46 mmol, 84% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **177**.

5.18. Obtenció de (1*S*,1'*S*,2'*R*,4'*R*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **178**



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent de nitrogen sec i prèviament flamejat, es dissolen 20 mg (0.054 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **176**, en 3 ml de THF anhidre. La solució es refreda a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota amb una xeringa, s'addicionen 0.27 ml (0.43 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant 1 hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i 2 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps s'hi addiciona lentament 2 ml d'una solució saturada de NH_4Cl . Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb clorur de metilè (3x2 ml) i després amb acetat d'etil (3x2 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl , s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (3hexà:1AcOEt). S'obtenen 17 mg (0.053 mmol, 99% de rendiment) d'un sòlid blanc

identificat com (1*S*,1'*S*,2'*R*,4'*R*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **178**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **178**:

$[\alpha]_D$: -27.6 (*c* 2.75, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.04 (m, 2H, H-1, H-2'), 3.54 (m, 2H, 2H-2), 1.98 (m, 3H, 2H-3', H-4'), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.07 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃C) 0.02 (s, 6H, CH₃-Si).

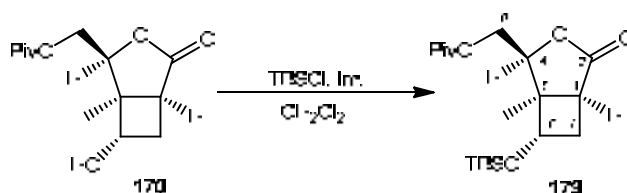
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 74.7 (CH, C-1), 72.8 (C, C-1''), 68.8 (CH, C-2'), 63.0 (CH₂, C-2), 50.5 (C, C-1'), 50.4 (CH, C-4'), 31.3 (CH₂, C-3'), 31.0 (CH₃, CH₃), 26.6 (CH₃, CH₃), 25.7 (C, C(CH₃)₃), 17.9 (CH₃, C(CH₃)₃), 16.1 (CH₃, CH₃), -4.3 (CH₃, CH₃-Si), -5.0 (CH₃, CH₃-Si).

IR (ATR) ν: 3344 (ν_{O-H}), 2929, 1361, 1250, 828 cm⁻¹.

EM *m/z* (ESI+, MeOH): 341.2 ([M+Na]⁺, 100).

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HSQC, HMBC, NOESY i correlació ¹H-²⁹Si.

5.19. Obtenció de (1*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **179**



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 100 mg (0.39 mmol) de (1*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-hidroxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]

heptan-2-ona, **170**, en 4 ml de clorur de metilè. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany de gel i s'addicionen 54 mg (0.79 mmol) d'imidazole i 121 mg (0.78 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil. La reacció es deixa agitant durant 24 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

Passat aquest temps, s'addicionen 5 ml d'una solució saturada de NaCl i es separen les fases. La fase aquosa s'extreu tres vegades amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (10hexà:1AcOEt) obtenint-se 140 mg (0.38 mmol, 97% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **179**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **179**:

p.f.: 42-44 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$: +80.0 (*c* 0.75, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.39 (m, 1H, H-6), 4.26 (m, 3H, H-4, 2H-8), 2.62 (m, 1H, H-1), 2.45 (m, 1H, H-7), 2.27 (ddd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J=7.0$ Hz, $J=1.9$ Hz, 1H, H-7), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.21 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃C) 0.04 (s, 3H, CH₃-Si), 0.03 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 178.6 (C=O, Piv), 178.2 (C=O, C-2), 83.4 (CH, C-4), 65.6 (CH, C-6), 61.9 (CH₂, C-8), 51.4 (C, C-5), 38.7 (C, C(CH₃)₃), 38.5 (CH, C-1), 34.3 (CH₂, C-7), 27.1 (CH₃, C(CH₃)₃), 25.6 (CH₃, C(CH₃)₃), 17.8 (C, C(CH₃)₃), 18.0 (CH₃, CH₃), -4.7 (CH₃, CH₃-Si), -4.9 (CH₃, CH₃-Si).

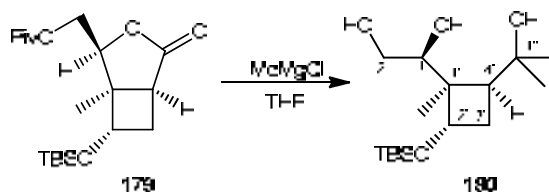
IR (ATR) ν: 2928, 1777 (ν_{C=O}), 1729 (ν_{C=O}), 1167, 776 cm⁻¹.

HRMS *m/z* (ESI-TOF) (C₁₉H₃₄O₅Si): Calculat per [M+Na]⁺: 393.2068

Experimental: 393.2065

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HSQC i HMBC.

5.20. Obtenció de (1*S*,1'*R*,2'*S*,4'*S*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **180**



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux, corrent d'argó i prèviament flamejat, es dissolen 100 mg (0.27 mmol) de (1*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **179**, en 10 ml de THF anhidre. La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel i, gota a gota, amb una xeringa, s'addicionen 0.8 ml (2.4 mmol) de MeMgCl 3 M en èter etílic. La mescla es deixa a temperatura de reflux durant 2 hores.

Es deixa refredar la mescla de reacció i s'addiciona lentament 5 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb acetat d'etil. La fase orgànica resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja (3hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'obtenen 80 mg (0.25 mmol, 93% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,1'*R*,2'*S*,4'*S*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **180**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **180**:

p.f.: 43-45 °C (pentà-AcOEt)

[α]_D: +52.6 (*c* 1.75, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ : 4.48 (dd, $J_{2',3'}=7.5$ Hz, $J_{2',3'}=7.1$ Hz, 1H, H-2'), 3.82 (dd, $J_{1,2}=5.6$ Hz, $J_{1,2}=3.2$ Hz, 1H, H-1), 3.65 (dd, $J_{gem}=11.6$ Hz, $J_{2,1}=5.6$ Hz, 1H, H-2), 3.62 (b.a, 3H, OH), 3.59 (dd, $J_{gem}=11.6$ Hz, $J_{2,1}=3.2$ Hz, 1H, H-2),

2.26 (ddd, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, $J_{3',4'}=5.1$ Hz, $J_{3',2'}=8.2$ Hz, 1H, H-3'), 1.97 (ddd, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, $J_{3',4'}=10.7$ Hz, $J_{3',2'}=6.7$ Hz, 1H, H-3'), 1.87 (dd, $J_{4',3'}=10.7$ Hz, $J_{4',3'}=5.1$ Hz, 1H, H-4'), 1.31 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 1.07 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 1.05 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 0.87 (s, 9H, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$) 0.04 (s, 6H, $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 73.3 (CH, C-1), 70.7 (C, C-1'), 64.9 (CH, C-2'), 63.2 (CH₂, C-2), 52.4 (CH, C-4'), 50.1 (C, C-1'), 30.7 (CH₂, C-3'), 29.1 (CH₃, $\underline{\text{CH}_3}$), 29.0 (CH₃, $\underline{\text{CH}_3}$), 25.8 (C, C($\underline{\text{CH}_3}$)₃), 20.9 (CH₃, $\underline{\text{CH}_3}$), 17.9 (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 (CH₃, $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$), -5.0 (CH₃, $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$).

IR (ATR) ν : 3199 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2928, 1426, 1251, 1110, 835 cm^{-1} .

EM m/z (ESI+, MeOH): 341.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

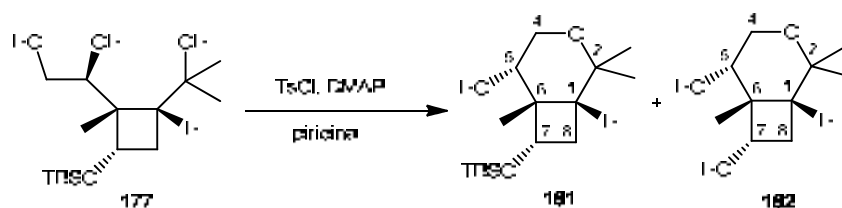
Anàlisi elemental:

Calculada per $(\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si})$: C: 60.33 %, H: 10.76 %

Experimental: C: 60.48 %, H: 10.79 %

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HSQC, HMBC i n.O.e diferencial.

5.21. Obtenció de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, 181



En un baló de dues boques de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 75 mg (0.23 mmol) de (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **177**, en 8.5 ml de piridina anhidra. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 205 mg (1.07 mmol) de clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP.

La mescla de reacció s'escalfa a 100 °C durant 5 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos on s'observa l'aparició d'un pic a t_R 7.45 min.

La solució es refreda a temperatura ambient, es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una solució d'àcid clorhídric al 10% i una solució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (8pentà:1èter), obtenint-se d'aquesta manera 40 mg (0.13 mmol, 56% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**.

També s'obté, amb un 10% de rendiment, una fracció que correspon al diol (1*R*,5*S*,6*R*,7*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5,7-diol, **182**, derivat de l'hidròlisi del grup TBS del bicicle **181**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **181**:

p.f.: 58-60 °C (pentà-AcOEt)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.98 (b.a., 1H, OH), 3.89 (dd, $J_{7,8}=9.2$ Hz, $J_{7,8}=7.2$ Hz, 1H, H-7), 3.73 (dd, $J_{gem}=12.7$ Hz, $J_{4,5}=3.0$ Hz, 1H, H-4), 3.65 (m, 2H, H-4, H-5), 2.33 (m, 1H, H-8), 2.09 (m, 1H, H-8), 1.28 (m, 1H, H-1), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.10 (s, 3H, CH₃-Si), 0.08 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 73.9 (CH, C-7), 70.7 (CH, C-5), 70.1 (C, C-2), 62.3 (CH₂, C-4), 45.1 (C, C-6), 39.2 (CH, C-1), 32.9 (CH₂, C-8), 26.6 (CH₃, CH₃), 26.2 (CH₃, CH₃), 25.6 (C, C(CH₃)₃), 25.5 (CH₃, CH₃), 17.8 (C, C(CH₃)₃), -5.0 (CH₃, CH₃-Si), -5.2 (CH₃, CH₃-Si).

IR (ATR) ν: 3371 (b.a.), 2949, 1364, 1087 cm⁻¹.

EM m/z (ESI⁺): 323.1 ([M+Na]⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₆H₃₂O₃Si): C: 63.95 %, H: 10.73 %

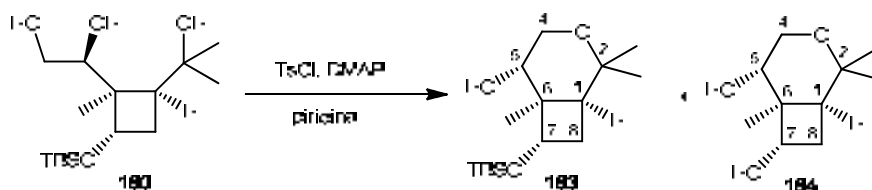
Experimental: C: 64.15 %, H: 10.75 %

S'han enregistrat els espectres DEPT, COSY, HMQC i HMBC.

Dades espectroscòpiques de 182:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 3.72 (m, 3H, H-5, H-4, H-7), 3.56 (dd, $J_{gem}=12.7$ Hz, $J_{4,5}=2.3$ Hz, 1H, H-4), 2.22 (m, 1H, H-8), 1.92 (m, 1H, H-8), 1.29 (m, 1H, H-1), 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃).

5.22. Obtenció de (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, 183



En un baló de dues boques de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 132 mg (0.41 mmol) de (1*S*,1'*R*,2'*S*,4'*S*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **180**, en 12 ml de piridina anhidra. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 274 mg (1.42 mmol) de clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP. La mescla de reacció s'escalfa a 100 °C i es deixa en agitació durant 4 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos on s'observa l'aparició d'un pic a t_R 7.49 min.

La solució es refreda a temperatura ambient, es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una solució d'àcid clorhídric al 5% i una solució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (8pentà:lèter), obtenint-se d'aquesta manera 92 mg (0.31 mmol, 75% de rendiment) d'un oli

transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **183**.

Aquest compost és molt sensible al medi àcid i freqüentment, quan es realitza la cromatografia en columna, s'obté una fracció entre el 5 i el 10% que correspon al diol (1*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5,7-diol, **184**, derivat de la hidròlisi del grup TBS del bicicle **183**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **183**:

¹**H-RMN** (360 MHz, CDCl₃) δ: 3.96 (m, 1H, H-7), 3.82 (dd, $J_{5,4}=10.2$ Hz, $J_{5,4}=5.0$ Hz, 1H, H-5), 3.54 (dd, $J_{\text{gem}}=11.4$ Hz, $J_{4,5}=5.0$ Hz, 1H, H-4), 3.41 (dd, $J_{\text{gem}}=11.4$ Hz, $J_{4,5}=10.2$ Hz, 1H, H-4), 2.31 (m, 1H, H-1), 2.25 (m, 1H, H-8), 1.59 (m, 1H, H-8), 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.05 (s, 3H, CH₃-Si), 0.04 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³**C-RMN** (90 MHz, CDCl₃) δ: 72.3 (CH, C-7), 72.0 (C, C-2), 69.9 (CH, C-5), 61.9 (CH₂, C-4), 47.3 (CH, C-1), 45.9 (C, C-6), 29.9 (CH₂, C-8), 25.9 (CH₃, CH₃), 25.6 (C, C(CH₃)₃), 25.4 (CH₃, CH₃), 18.2 (C, C(CH₃)₃), 14.3 (CH₃, CH₃), -5.0 (CH₃, CH₃-Si), -5.2 (CH₃, CH₃-Si).

HRMS m/z (ESI-TOF) (C₁₆H₃₂O₃Si): Calculat per [M+Na]⁺: 323.2013

Experimental: 323.2011

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₆H₃₂O₃Si): C: 63.95 %, H: 10.73 %

Experimental: C: 63.92 %, H: 10.94 %

S'han enregistrat els espectres DEPT, COSY, HMQC i NOESY.

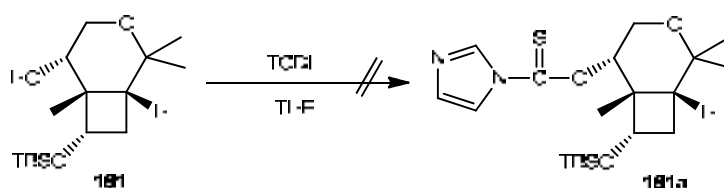
Dades espectroscòpiques de **184**:

¹**H-RMN** (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.06 (m, 1H, H-7), 3.86 (dd, $J_{5,4}=10.5$ Hz, $J_{5,4}=5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.55 (dd, $J_{\text{gem}}=11.5$ Hz, $J_{4,5}=5.1$ Hz, 1H, H-4), 3.44 (dd, $J_{\text{gem}}=11.5$

Hz, $J_{4,5}=10.5$ Hz, 1H, H-4), 2.37 (m, 1H, H-1), 2.33 (m, 1H, H-8), 1.93 (b.a., 2H, 2OH), 1.67 (m, 1H, H-8), 1.24 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 1.16 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 1.05 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$).

^{13}C -RMN (90 MHz, CDCl_3) δ : 72.3 (CH, C-7), 72.0 (C, C-2), 69.6 (CH, C-5), 61.6 (CH₂, C-4), 47.5 (CH, C-1), 45.1 (C, C-6), 28.9 (CH₂, C-8), 25.8 (CH₃, $\underline{\text{CH}}_3$), 25.5 (CH₃, $\underline{\text{CH}}_3$), 14.0 (CH₃, $\underline{\text{CH}}_3$).

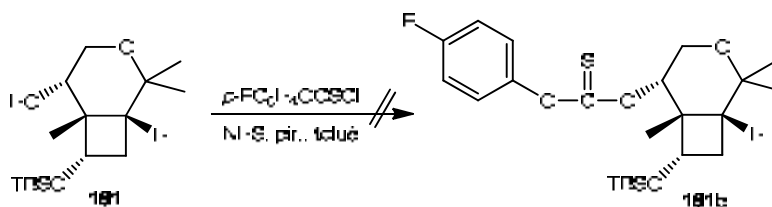
5.23. Intent de protecció de l'alcohol 181 amb tiocarbonildiimidazole



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 20 mg (0.07 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**, en 1 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 26 mg (0.13 mmol) de TCDI i la mescla de reacció s'escalfa a 60-80 °C. Després de 4 hores, per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt), només s'observa la presència del producte de partida.

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN i només s'observen els senyals corresponents al producte de partida, **181**.

5.24. Intent de protecció de l'alcohol, 181, amb clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoiil

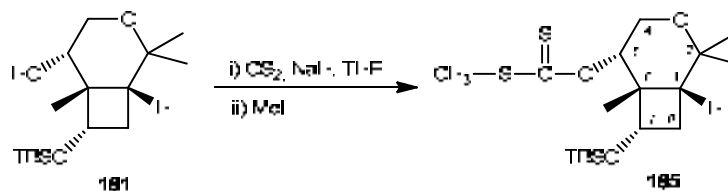


En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 20 mg (0.07 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol,

181, en 1 ml de toluè anhidre. A continuació s'addicionen 1 mg (0.007 mmol) de NHS, 16 μl (0.20 mmol) de piridina i 19 μl (0.13 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoiil. La mescla de reacció s'escalfa a 80 °C. Després de 4 hores, per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt), només s'observa la presència del producte de partida.

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN on només s'observen els senyals corresponents al producte de partida, **181**.

5.25. Obtenció del metilsulfanil metantionat de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-il, **185**



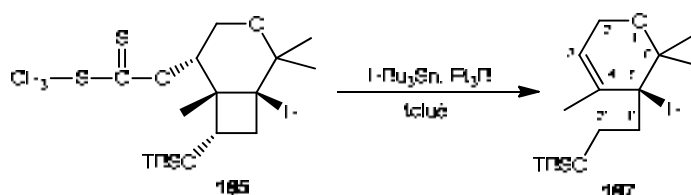
En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 30 mg (0.10 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**, en 2 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 62 μl (1.0 mmol) de disulfur de carboni i tot seguit 12 mg (0.30 mmol) d'hidrur sòdic al 60%. La mescla es deixa agitant durant 2 hores. Seguidament s'afegeixen 129 μl (2.0 mmol) de iodur de metil. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt). Després d'1 hora s'afegeixen unes gotes d'àcid acètic i s'evapora el dissolvent.

El cru aïllat es dilueix amb clorur de metilè i aigua (3:1), es separen les dues fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent obtenint-se 33 mg (0.084 mmol, 86% de rendiment) d'un sòlid groc identificat per les seves dades espectroscòpiques com el metilsulfanil metantionat de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0] octan-5-il, **185**.

Dades espectroscòpiques de **185**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (m, 1H, H-5), 3.76 (m, 3H, H-7, 2H-4), 2.55 (s, 3H, SCH_3), 2.34 (m, 1H, H-8), 2.03 (m, 1H, H-8), 1.29 (m, 1H, H-1), 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 0.84 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

5.26. Obtenció del (5*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran, **187**

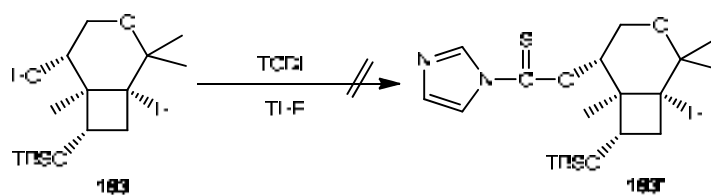


En un baló de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 20 mg (0.05 mmol) de metilsulfanil metantionat de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octan-5-il, **185**, en 1 ml de toluè anhidre. A continuació s'afegeixen 100 μl (0.10 mmol) d'una dissolució de trietilbor 1M en hexà, seguits de 30 μl (0.10 mmol) d'hidrur de tributilestany. Tot seguit s'addiciona una solució de en 0.5 ml de toluè anhidre. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 2 hores i 30 min. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia en columna, emprant inicialment hexà 100% i augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins a (4hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'obtenen 12 mg (0.04 mmol, 80% de rendiment) d'un oli transparent identificat per el seu espectre d' $^1\text{H-RMN}$ com (5*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran, **187**.

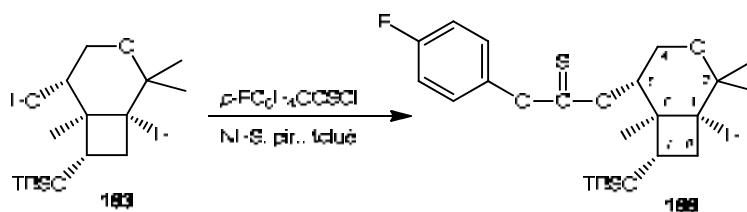
Dades espectroscòpiques de 187:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.32 (m, 1H, H-3), 4.04 (m, 2H, 2H-2), 3.70 (m, 1H, H-2'), 3.57 (m, 1H, H-2'), 1.72 (s, b.a., 3H, CH_3 -4), 1.60-1.48 (m, 3H, H-5, 2H-1'), 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.17 (s, 3H, CH_3), 0.87 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.02 (s, 6H, 2CH_3 -Si).

5.27. Intent de protecció de l'alcohol 183 amb tiocarbonildiimidazole

En un baló de dues boques de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 10 mg (0.033 mmol) de (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octan-5-ol, **183**, en 1 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 16 mg (0.082 mmol) de TCDI i la mescla de reacció s'escalfa a 60-80 °C. Després de 4 hores, només s'observa la presència del producte de partida per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt).

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN i només s'observen els senyals corresponents al producte de partida **183**.

5.28. Obtenció de (1*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-5-*O*-[(4-fluorofenoxi)tiocarbonil]-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octan, 188

En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, es dissolen 8 mg (0.027 mmol) de (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octan-5-ol,

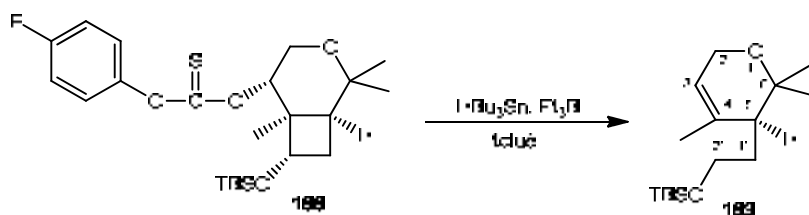
183, en 1 ml de toluè anhidre. A continuació s'addicionen 1 mg (0.007 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 9 µl (0.11 mmol) de piridina i 8 µl (0.054 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenolcarbotoïl. La mescla de reacció s'escalfa a 60 °C i es deixa a aquesta temperatura durant 12 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna, fent servir inicialment pentà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins arribar a una proporció (7pentà:1èter). D'aquesta manera, s'obtenen 10 mg (0.022 mmol, 83% de rendiment) d'un oli identificat per el seu espectre d'¹H-RMN com (1*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-5-*O*-[(4-fluorofenoxi)tiocarbonil]-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan, **188**.

Dades espectroscòpiques de **188**:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 7.13 (m, 4H, H-Ar), 5.50 (dd, $J_{5,4}=9.1$ Hz, $J_{5,4}=5.8$ Hz, 1H, H-5), 4.19 (m, 1H, H-7), 3.89 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{4,5}=5.8$ Hz, 1H, H-4), 3.65 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{4,5}=9.1$ Hz, 1H, H-4), 2.33 (m, 2H, H-1, H-8), 1.71 (m, 1H, H-8), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.07 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.05 (s, 3H, CH₃-Si), 0.04 (s, 3H, CH₃-Si).

5.29. Obtenció del (5*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran, 189



En un baló de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 10 mg (0.022 mmol) de (1*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-5-*O*-[(4-fluorofenoxi)tiocarbonil]-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan, **188**, en 1 ml de toluè anhidre. A continuació s'afegeixen 66 µl (0.066 mmol) d'una dissolució de trietilbor 1M en hexà, seguits de 20 µl (0.066 mmol) d'hidrur de

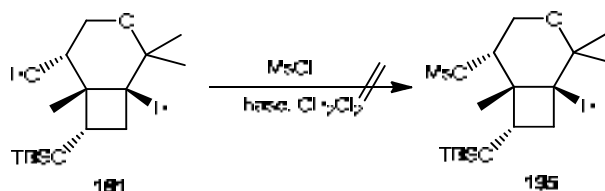
tributilestany i es deixa a temperatura ambient durant 3 hores. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia en columna, emprant inicialment pentà 100% i augmentant gradualment la polaritat amb èter fins a (4pentà:1èter). D'aquesta manera, s'obtenen 4 mg (0.014 mmol, 69% de rendiment) d'un oli identificat per el seu espectre d'¹H-RMN com (5*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran, **189**, i 2 mg (0.006 mmols) del producte de partida que no ha reaccionat, **188**.

Dades espectroscòpiques de **189**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 5.32 (m, 1H, H-3), 4.04 (m, 2H, 2H-2), 3.70 (m, 1H, H-2'), 3.57 (m, 1H, H-2'), 1.72 (s, b.a., 3H, CH₃-4), 1.60-1.48 (m, 3H, H-5, 2H-1'), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.02 (s, 6H, 2CH₃-Si).

5.30. Intent de formació del derivat mesilat de l'alcohol **181**



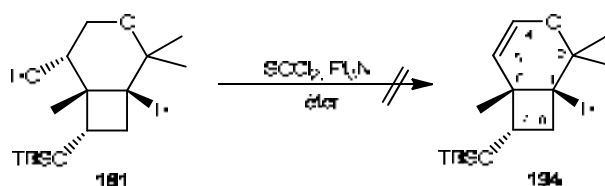
En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 11 mg (0.037 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**, en 2 ml de clorur de metilè anhidre, a continuació s'addicionen 59 µl (0.73 mmol) de piridina anhidra. Es refreda la dissolució amb un bany d'aigua-gel a 0 °C i s'afegeixen lentament 29 µl (0.37 mmol) de clorur de mesil. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt).

Després de 5 hores de reacció, el contingut del baló es dilueix amb clorur de metilè i es realitza un rentat amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN i només s'observen els senyals corresponents al producte de partida **181**.

(1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**, en 2 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 14 μ l (0.065 mmol) d'una dissolució d'azodicarboxilat de diisopropil (DIAD) i es deixa agitant a temperatura ambient durant 4 hores.

Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent i el cru aïllat s'analitza per RMN observant-se només els senyals corresponents al producte de partida **181**.

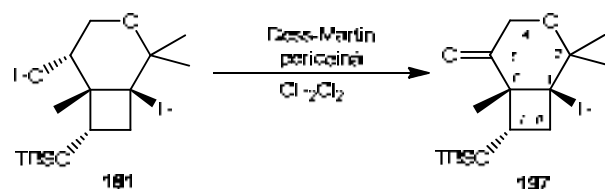
5.32.2. Utilitzant clorur de tionil



En un baló de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 8 mg (0.027 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**, en 2 ml d'èter anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i s'addicionen 360 μ l (2.13 mmol) de Et₃N i 24 μ l (0.27 mmol) de SOCl₂ i es deixa agitant 2 hores a aquesta temperatura i 12 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps, s'addicionen 2 ml d'aigua, es separen les fases i la fase aquosa s'extreu successivament amb èter. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN observant-se només els senyals corresponents al producte de partida **181**.

5.33. Preparació de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ona, **197**



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 42 mg (0.14 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-

2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**, en 5.5 ml de clorur de metilè anhidre. A continuació s'addicionen, lentament, 590 μ l (0.28 mmol) d'una dissolució de reactiu oxidant de Dess-Martin en clorur de metilè al 15% en pes. La mescla es deixa reaccionar durant 3 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició d'un nou pic a t_R 6.48 min.

El contingut del baló es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una dissolució de 2.6 g de bisulfit sòdic en 7.5 ml d'una dissolució saturada de bicarbonat sòdic, una dissolució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna (8pentà:1èter) obtenint-se 38 mg (0.13 mmol, 93% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ona, **197**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **197**:

$[\alpha]_D$: +76.0 (c 0.25, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) δ : 4.13 (d, $J_{\text{gem}}=19.0$ Hz, 1H, H-4), 4.05 (d, $J_{\text{gem}}=19.0$ Hz, 1H, H-4), 3.86 (dd, $J_{7,8}=7.6$ Hz, $J_{7,8}=7.2$ Hz, 1H, H-7), 2.47 (m, 1H, H-8), 2.32 (m, 1H, H-8), 1.75 (dd, $J_{1,8}=8.5$ Hz, $J_{1,8}=8.5$ Hz, 1H, H-1), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.12 (s, 3H, CH_3), 0.83 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), -0.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 211.3 (C=O), 72.0 (C, C-2), 71.9 (CH, C-7), 69.6 (CH₂, C-4), 54.4 (C, C-6), 42.9 (CH, C-1), 30.2 (CH₂, C-8), 25.7 (C, C(CH_3)₃), 25.1 (CH₃, CH_3), 23.5 (CH₃, CH_3), 22.0 (CH₃, CH_3), 17.9 (C, C(CH_3)₃), -5.0 (CH₃, $\text{CH}_3\text{-Si}$), -5.0 (CH₃, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

IR (ATR) ν : 2928, 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1106, 631 cm^{-1} .

EM m/z (ESI+): 321.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

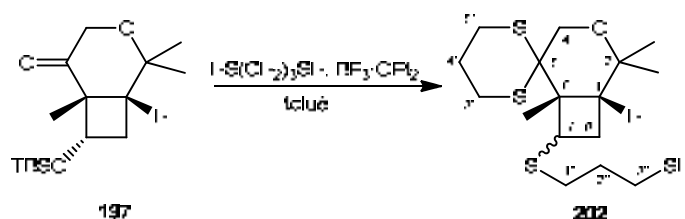
Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₆H₃₀O₃Si): C: 64.38 %, H: 10.13 %

Experimental: C: 64.36 %, H: 10.28 %

S'han enregistrat els espectres DEPT, COSY i HSQC

5.34. Preparació de (1*R*,6*R*)-7-(3-sulfanilpropilsulfanil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-espiro-2,6-ditiociclohexà, **202**



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 30 mg (0.10 mmol) de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ona, **197**, en 7.5 ml de toluè anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i s'addicionen 30 µl (0.30 mmol) de 1,3-propanditiol i 20 µl (0.16 mmol) de BF₃·OEt₂. La mescla es deixa reaccionar durant 1 hora a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

S'evapora el dissolvent, el contingut del baló es dilueix amb èter i es renta successivament amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna (5pentà:1èter) obtenint-se 25 mg (0.07 mmol, 70% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,6*R*)-7-(3-sulfanilpropilsulfanil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-espiro-2,6-ditiociclohexà, **202**.

Dades espectroscòpiques de **202**:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.14 (d, *J*_{gem}=11.7 Hz, 1H, H-4), 3.94 (dd, *J*_{7,8}=10.3 Hz, *J*_{7,8}=4.1 Hz, 1H, H-7), 3.74 (d, *J*_{gem}=11.7 Hz, 1H, H-4), 2.89 (m, 6H, SCH₂),

2.63 (m, 2H, SCH₂), 2.06 (m, 3H, H-1, CH₂), 1.74 (m, 2H, CH₂), 1.45 (m, 2H, H-8), 1.31 (s, 6H, 2CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃).

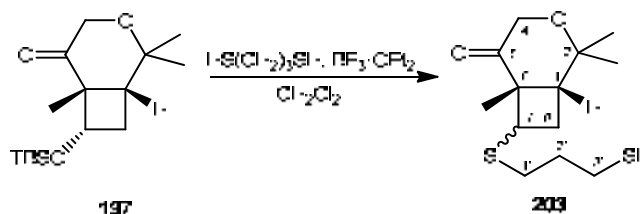
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 75.9 (C, C-2), 66.6 (CH₂, C-4), 55.3 (C, C-5), 47.9 (CH, C-7), 43.3 (CH, C-1), 43.2 (C, C-6), 37.2 (CH₂, C-8), 31.0 (CH₂, SCH₂), 30.5 (CH₂, SCH₂), 29.2 (CH₃, CH₃), 26.0/25.3 (4CH₂, 2SCH₂, 2CH₂) 17.8 (CH₃, CH₃), 14.3 (CH₃, CH₃).

IR (ATR) ν: 2894, 1414, 1091, 902, 730, 631 cm⁻¹.

EM *m/z* (ESI+): 365.0 ([M+H]⁺, 100), 387.0 ([M+Na]⁺, 24).

S'han enregistrat els espectres DEPT, COSY, HSQC i HMBC.

5.35. Preparació de (1*R*,6*S*)-7-(3-sulfanilpropilsulfanil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ona, 203



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 10 mg (0.03 mmol) de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ona, **197**, en 4 ml de clorur de metilè anhidre. Es refreda el sistema a -40 °C i s'addicionen 11 μl (0.11 mmol) de 1,3-propanditiol i 6 μl (0.05 mmol) de BF₃·OEt. La mescla es deixa reaccionar durant 1 hora a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el residu resultant es dilueix amb èter i es renta successivament amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna (10pentà:lèter) obtenint-se 6 mg (0.02 mmol, 70% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,6*S*)-7-(3-sulfanilpropilsulfanil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ona, **203**.

Dades espectroscòpiques de **203**:

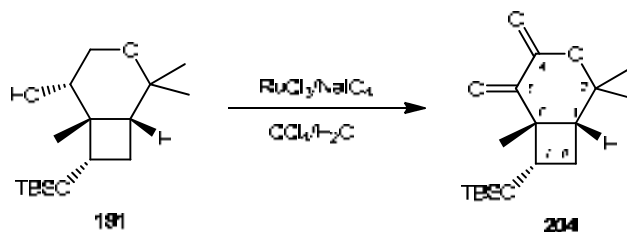
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.08 (d, $J_{gem}=17.5$ Hz, 1H, H-4), 4.01 (d, $J_{gem}=17.5$ Hz, 1H, H-4), 3.96 (dd, $J_{7,8}=9.2$ Hz, $J_{7,8}=5.4$ Hz, 1H, H-7), 2.85 (m, 4H, 2H-1', 2H-3'), 2.13 (m, 1H, H-2'), 2.00 (m, 1H, H-1), 1.85 (m, 1H, H-2'), 1.69 (m, 2H, H-8), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 211.8 (C=O), 75.8 (C, C-2), 68.0 (CH₂, C-4), 46.8 (CH, C-7), 46.0 (C, C-6), 44.8 (CH, C-1), 37.4 (CH₂, C-8), 30.8 (CH₂, SCH₂), 30.4 (CH₂, SCH₂), 27.2 (CH₃, CH₃), 25.8 (CH₂, CH₂) 20.2 (CH₃, CH₃), 13.0 (CH₃, CH₃).

S'ha enregistrat l'espectre COSY.

5.36. Obtenció de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4,5-diona, **204**

5.36.1. A partir de l'alcohol **181**

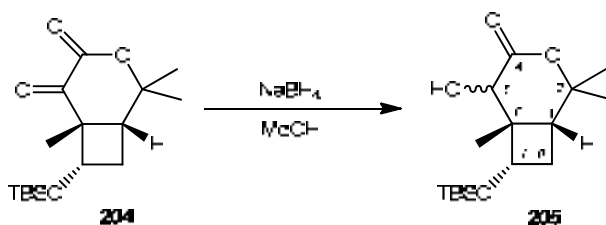


En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10 mg (0.033 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ol, **181**, en 0.8 ml de tetraclorur de carboni. A continuació s'afegeixen 46 mg (0.20 mmol) de periodat sòdic dissolts en 350 µl d'aigua. Tot seguit

En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10 mg (0.033 mmol) de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-5-ona, **197**, en 0.7 ml de tetraclorur de carboni. A continuació s'afegeixen 23 mg (0.10 mmol) de periodat sòdic dissolts en 250 µl d'aigua. Tot seguit s'addicionen 2.5 mg de triclorur de ruteni hidratat. La mescla es deixa evolucionar a temperatura ambient i amb agitació vigorosa durant 24 hores. El seguiment de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de gasos on s'observa l'aparició d'un nou pic a t_R 8.9 min.

El cru de reacció es dilueix amb clorur de metilè i es separen les dues fases. La fase orgànica es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre. S'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia en columna (10pentà:lèter), obtenint-se 10 mg (0.032 mmol, 95% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4,5-diona, **204**.

5.37. Obtenció de (1*R*,5*RS*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4-ona, **205**



En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 11 mg (0.035 mmol) de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4,5-diona, **204**, en 1 ml de metanol anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 1.2 mg (0.031 mmol) d'hidrur de bor i sodi. La mescla de reacció es deixa 1 hora a 0 °C. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició d'un pic a t_R 9.14 min.

S'addiciona lentament 1 ml d'una solució saturada de clorur amònic i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut s'extreu amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de clorur sòdic, s'asseca amb

sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (6pentà:lèter), obtenint-se d'aquesta manera 8 mg (0.025 mmol, 73% de rendiment) d'un oli transparent identificat com (1*R*,5*RS*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4-ona, **205**.

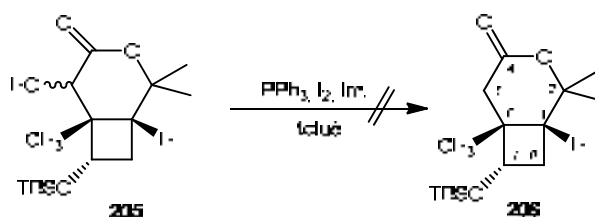
Dades espectroscòpiques de **205**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.20 (d, $J_{5,\text{OH}}=10.7$ Hz, 1H, H-5), 4.04 (d, $J_{\text{OH},5}=10.7$ Hz, 1H, OH), 4.02 (m, 1H, H-7), 2.41 (m, 1H, H-1), 1.87 (m, 2H, H-8), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.06 (s, 3H, CH₃-Si), 0.05 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 174.1 (C=O, lactona), 81.1 (C, C-2), 73.0 (CH, C-5), 72.1 (CH, C-7), 47.6 (C, C-6), 42.3 (CH, C-1), 30.3 (CH₂, C-8), 26.4 (CH₃, CH₃), 26.3 (CH₃, CH₃), 26.0 (CH₃, CH₃), 25.6 (C, C(CH₃)₃), 17.7 (C, C(CH₃)₃), -4.8 (CH₃, CH₃-Si), -5.4 (CH₃, CH₃-Si).

S'han enregistrat els espectres DEPT i COSY.

5.38. Intent d'obtenció de (1*R*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4-ona, **206**



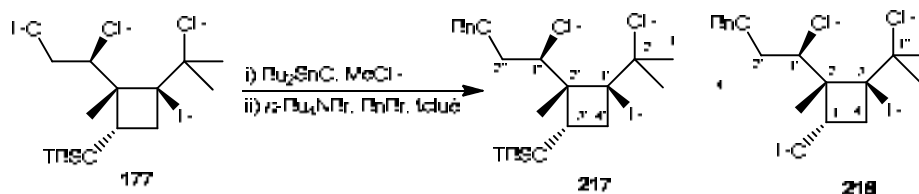
En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen es dissolen 21 mg (0.08 mmol) de PPh₃, 5 mg (0.08 mmol) d'imidazole i 15 mg (0.06 mmol) de iode en 1 ml de toluè anhidre. La mescla de reacció es deixa agitant durant 10 minuts i s'addicionen 6 mg (0.02 mmol) de (1*R*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan

-4-ona, **205**, dissolts en 1 ml de toluè anhidre. S'escalfa el sistema a 60 °C i es deixa agitant durant 4 hores.

S'addicionen lentament 2 ml d'una solució al 20% en pes de sulfit sòdic, es separen les fases i l'aquosa s'extreu amb èter. S'ajunten les fases orgàniques, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat s'analitza per RMN observant-se només els senyals corresponents al producte de partida **205**.

6. Ruta D₁

6.1. Obtenció de 2-[(1'R,2'S,3'S)-2-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxiètil]-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilciclobutil]-2-propanol, 217



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent de nitrogen i refrigerant reflux es dissolen 118 mg (0.37 mmol) de (1S,1'S,2'S,4'R)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **177**, i 125 mg (0.50 mmol) d'òxid de dibutilestany en 4 ml de MeOH anhidre formant-se un precipitat de color blanc. S'escalfa la mescla a 80 °C observant-se, després de 3 hores, la desaparició del precipitat, restant la solució transparent. Es refreda el baló i s'evapora el dissolvent. A continuació es dilueix amb toluè i es torna a evaporar dues vegades més.

En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux, que conté 149 mg (0.46 mmol) de bromur de tetrabutilamoni, s'addiciona el cru aïllat anteriorment dissolt en 4 ml de toluè anhidre. Seguidament s'afegeixen 60 µl (0.50 mmol) de bromur de benzil. La mescla s'escalfa a 80 °C. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt). Després de 24 hores es refreda el sistema, es dilueix amb AcOEt i es renta amb una solució de bisulfít sòdic al 10% i seguidament amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt), obtenint-se per ordre d'elució:

-68 mg (0.17 mmol, 46% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com 2-[(1'R,2'S,3'S)-2-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxiètil]-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilciclobutil]-2-propanol, **217** i

-35 mg (0.12 mmol, 32% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1S,2R,3R)-2-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxiètil]-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilciclobutan-1-ol, **218**.

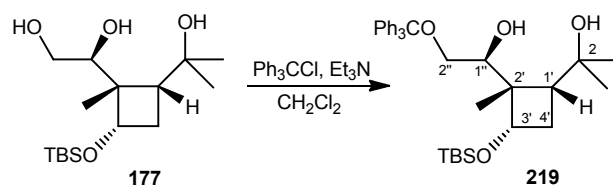
Dades espectroscòpiques de 217:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (m, 5H, H-Ar), 4.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.45 (dd, $J_{1'',2''}=9.0$ Hz, $J_{1'',2''}=2.5$ Hz, 1H, H-1''), 4.00 (dd, $J_{\text{gem}}=9.0$ Hz, $J_{2'',1''}=2.5$ Hz, 1H, H-2''), 3.64 (dd, $J_{3',4'}=8.8$ Hz, $J_{3',4'}=6.9$ Hz, 1H, H-3'), 3.47 (dd, $J_{\text{gem}}=9.9$ Hz, $J_{2'',1''}=9.0$ Hz, 1H, H-2''), 2.07 (m, 2H, 2H-4'), 1.42 (m, 1H, H-1'), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3), 0.84 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) 0.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), -0.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

Dades espectroscòpiques de 218:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (m, 5H, H-Ar), 4.56 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.35 (dd, $J_{1',2'}=7.9$ Hz, $J_{1',2'}=3.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.88 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{2',1'}=3.5$ Hz, 1H, H-2'), 3.69 (m, 1H, H-1), 3.59 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{2',1'}=7.9$ Hz, 1H, H-2'), 2.26 (m, 1H, H-4), 2.03 (m, 1H, H-4), 1.55 (m, 1H, H-3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3).

6.2. Obtenció de 2-[(1'R,2'S,3'S)-2-[(1S)-2-(tritoloxi)-1-hidroxietil]-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilciclobutil]-2-propanol, 219



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, i corrent de nitrogen es dissolen 85 mg (0.27 mmol) de (1S,1'S,2'S,4'R)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxietil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **177**, en 10 ml de clorur de metilè anhidre. A continuació s'afegeixen 41 μl (0.30 mmol) de trietilamina anhidre i 85 mg (0.29 mmol) de clorur de tritol. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 4 hores. El seguiment de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

Passat aquest temps, la mescla de reacció es renta amb una solució saturada de clorur sòdic, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt), obtenint-se per ordre d'elució:

-100 mg (0.18 mmol, 67% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com 2-[(1'*R*,2'*S*,3'*S*)-2-[(1*S*)-2-(tritoloxi)-1-hidroxiètil]-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilciclobutil]-2-propanol, **219**, i

-15 mg (0.05 mmol) del triol de partida, **177**.

Dades espectroscòpiques de 219:

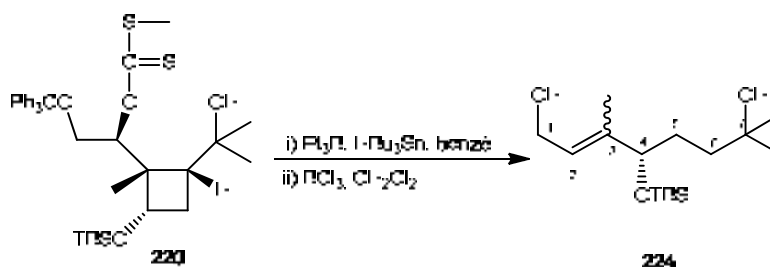
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (m, 5H, H-Ar), 7.25 (m, 10H, H-Ar), 4.73 (b.a., 1H, OH), 4.33 (dd, $J_{1'',2''}=9.4$ Hz, $J_{1'',2''}=3.6$ Hz, 1H, H-1''), 3.82 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{2'',1''}=3.6$ Hz, 1H, H-2''), 3.54 (dd, $J_{3',4'}=8.7$ Hz, $J_{3',4'}=6.8$ Hz, 1H, H-3'), 3.46 (b.a. 1H, OH), 3.13 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{2'',1''}=9.4$ Hz, 1H, H-2''), 1.99 (m, 2H, 2H-4'), 1.34 (m, 1H, H-1'), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 0.73 (s, 9H, (CH₃)₃C), -0.11 (s, 3H, CH₃-Si), -0.19 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 146.7 (C, C-Ar), 144.1 (C, C-Ar), 128.2/127.0 (CH, C-Ar), 87.2 (C, C-Ph₃), 71.9 (CH, C-3'), 69.9 (C, C-2), 68.8 (CH, C-1''), 65.0 (CH₂, C-2''), 52.5 (C, C-2'), 49.6 (CH, C-1'), 31.3 (CH₂, C-4'), 29.4 (CH₃, CH₃), 27.5 (CH₃, CH₃), 25.8 (C, C(CH₃)₃), 22.1 (CH₃, CH₃), 18.3 (C, C(CH₃)₃), -4.1 (CH₃, CH₃-Si), -4.7 (CH₃, CH₃-Si).

S'han enregistrat espectres de COSY, HMQC i HMBC.

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 146.7 (C, C-Ar), 144.1 (C, C-Ar), 128.2/127.0 (CH, C-Ar), 86.8 (C, $\underline{\text{C}}\text{-Ph}_3$), 83.5 (CH, C-1), 73.1 (CH, C-4'), 70.4 (C, C-1''), 63.5 (CH_2 , C-2), 53.0 (C, C-1'), 50.1 (CH, C-2'), 31.8 (CH_2 , C-3'), 29.6 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.6 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.8 (C, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 19.1 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 17.9 (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -5.0 (CH_3 , $2\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Si}$).

6.4. Obtenció de (S)-4-(tert-butildimetilsiloxi)-3,7-dimetil-2-octen-1,7-diol, 224



En un baló de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 40 mg (0.062 mmol) del metilsulfanilmetantonat de (1S)-2-(tritoloxi)-1-[(1S,2R,4S)-4-(tert-butildimetilsiloxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etil, **220**, en 1.5 ml de benzè. A continuació s'afegeixen 180 μl (0.18 mmol) d'una dissolució de trietil de bor 1M en hexà, seguits de 48 μl (0.18 mmol) d'hidrur de tributilestany. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt), a les 2 hores i 30 min ja no s'observa producte de partida i s'evapora el dissolvent.

En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissol el cru aïllat anteriorment amb 1.5 ml de clorur de metilè. Es refreda a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ i s'hi addicionen 22 μl (0.022 mmol) d'una dissolució de triclorur de bor 1M en hexà. La mescla es deixa agitant durant 50 minuts a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

Passat aquest temps, s'hi addicionen unes gotes de metanol i 2 ml d'una solució saturada de NaHCO_3 . Es separen les fases i l'orgànica s'extreu amb clorur de metilè. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt) obtenint-se 11 mg (0.037 mmols, 59% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves

dades espectroscòpiques com (*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,7-dimetil-2-octen-1,7-diol, **224**.

Dades espectroscòpiques de **224**:

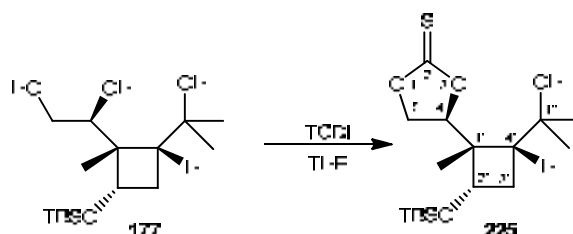
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 5.57 (m, 1H, H-2), 4.20 (m, 2H, 2H-1), 3.99 (m, 1H, H-4), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.55 (m, 4H, 2H-5, 2H-6), 1.21 (s, 6H, 2CH₃), 0.90 (s, 9H, (CH₃)₃C), -0.05 (s, 3H, CH₃-Si), -0.01 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 141.0 (C, C-3), 124.3 (C, C-2), 77.9 (CH, C-4), 70.6 (C, C-7), 59.2 (CH₂, C-1), 39.5 (CH₂, C-6), 30.7 (CH₂, C-5), 29.4 (CH₃, CH₃), 29.3 (CH₃, CH₃), 25.8 (C, C(CH₃)₃), 18.2 (C, C(CH₃)₃), 11.7 (CH₃, CH₃), -4.6 (CH₃, CH₃-Si), -4.9 (CH₃, CH₃-Si).

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HMQC.

7. Ruta D₂

7.1. Obtenció de 4(*S*)-[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]-1,3-dioxolan-2-tiona, 225



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i corrent de nitrogen, es dissolen 130 mg (0.41 mmol) de (1*S*,1'*S*,2'*S*,4'*R*)-1-[2-*tert*-butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **177**, en 7 ml de THF anhidre. Llavors s'hi addicionen 243 mg (1.23 mmol) de *N,N'*-tiocarbonildiimidazole i s'escalfa a 55-60 °C durant 5 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt)

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (6hexà:1AcOEt) obtenint-se 140 mg (0.40 mmol, 95% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com 4(*S*)-[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]-1,3-dioxolan-2-tiona, **225**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 225:

$[\alpha]_D$: +21.8 (*c* 0.55, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ : 5.79 (dd, $J_{4,5}=9.1$ Hz, $J_{4,5}=7.0$ Hz, 1H, H-4), 4.67 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{5,4}=9.1$ Hz, 1H, H-5), 4.47 (dd, $J_{\text{gem}}=9.4$ Hz, $J_{5,4}=7.0$ Hz, 1H, H-5), 3.80 (dd, $J_{2',3'}=8.7$ Hz, $J_{2',3'}=7.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.22 (m, 1H, H-3'), 2.04 (m, 1H, H-3'), 1.58 (dd, $J_{4',3'}=12.1$ Hz, $J_{4',3'}=8.0$ Hz, 1H, H-4'), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 3H, CH₃), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.04 (s, 6H, 2CH₃-Si).

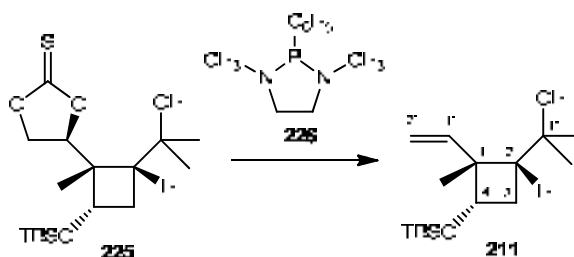
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.4 (C=S), 82.3 (CH, C-4), 72.3 (CH_2 , C-5), 71.2 (CH, C-2'), 70.7 (C, C-1''), 51.8 (C, C-1'), 47.0 (CH, C-4'), 30.8 (CH_2 , C-3'), 28.9 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.6 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.6 (C, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 19.9 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 17.8 (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -4.8 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -Si), -5.2 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -Si).

HRMS m/z (ESI-TOF) ($\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SSi}$): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.1683

Experimental: 383.1672

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HSQC i HMBC.

7.2. Obtenció de (1*R*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, 211



En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 144 mg (0.40 mmol) de 4(*S*)-[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]-1,3-dioxolan-2-tiona, **225**. Llavors s'hi addicionen, gota a gota, 223 μl (1.21 mmol) de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, **226**. S'escalfa a 40 $^{\circ}\text{C}$ i es deixa en agitació durant 24 hores a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

Es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna (7pentà:1èter) obtenint-se 108 mg (0.38 mmol, 95% de rendiment) d'un oli volàtil identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, **211**. En aquest cas el dissolvent s'elimina destil·lant a pressió atmosfèrica.

Dades espectroscòpiques de **211**:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 6.59 (dd, $J_{\text{trans}}=17.9$ Hz, $J_{\text{cis}}=10.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.25 (dd, $J_{\text{cis}}=10.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=1.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.14 (dd, $J_{\text{trans}}=17.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=1.8$ Hz, 1H, H-2'), 3.77 (dd, $J_{4,3}=8.5$ Hz, $J_{4,3}=7.2$ Hz, 1H, H-4), 2.16 (m, 2H, 2H-3), 1.56 (dd, $J_{2,3}=11.4$ Hz, $J_{2,3}=8.3$ Hz, 1H, H-2), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.85 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.01 (s, 3H, CH₃-Si), -0.02 (s, 3H, CH₃-Si).

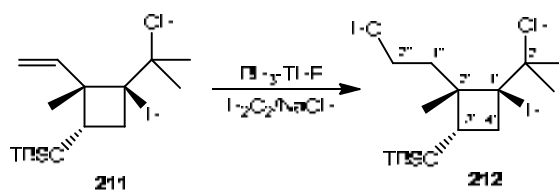
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 139.7 (CH, C=C), 114.8 (CH₂, C=C), 72.7 (CH, C-4), 71.7 (C, C-1''), 51.9 (C, C-1), 48.2 (CH, C-2), 30.2 (CH₂, C-3), 28.4 (CH₃, CH₃), 28.2 (CH₃, CH₃), 25.7 (C, C(CH₃)₃), 24.8 (CH₃, CH₃), 18.0 (C, C(CH₃)₃), -4.7 (CH₃, CH₃-Si), -4.8 (CH₃, CH₃-Si).

HRMS m/z (ESI-TOF) (C₁₆H₃₂O₂Si): Calculat per [M+Na]⁺: 307.2064

Experimental: 307.2053

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HSQC i HMBC.

7.3. Obtenció de (1*R*,2*R*,3*S*)-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxietil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, **212**



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 2.5 ml (2.5 mmol) de BH₃ 1M en THF, en 6 ml de THF anhidre. Es refreda la dissolució amb un bany d'etilenglicol/CO₂ a -15 °C i s'addicionen, gota a gota, una solució de 150 mg (0.53 mmol) de (1*R*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, **211**, en 4 ml de THF. Després de 4 hores de reacció, s'addicionen 0.4 ml d'aigua, 2.5 ml d'hidròxid sòdic 3M i finalment 1.4 ml d'aigua oxigenada al 30%. Es deixa evolucionar la mescla durant 1 hora.

S'afegeix el contingut del baló sobre 10 ml d'una dissolució saturada de clorur sòdic amb un 2% d'àcid clorhídric i es separen les fases. Seguidament s'extreu la fase aquosa amb èter. A continuació, el conjunt de les fases orgàniques es renta amb una dissolució saturada de clorur sòdic i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre.

S'evapora el dissolvent i el residu resultant es cromatografia en columna (3pentà:1èter). D'aquesta manera s'obtenen 132 mg (0.44 mmol, 82% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,2*R*,3*S*)-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxiètil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, **212**.

Dades espectroscòpiques de **212**:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.72 (m, 3H, 2H-2''), H-3'), 2.28 (m, 1H, H-1''), 2.14 (m, 1H, H-4'), 1.90 (m, 1H, H-4'), 1.86 (m, 1H, H-1''), 1.43 (m, 1H, H-1'), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.09 (s, 3H, CH₃-Si), 0.08 (s, 3H, CH₃-Si).

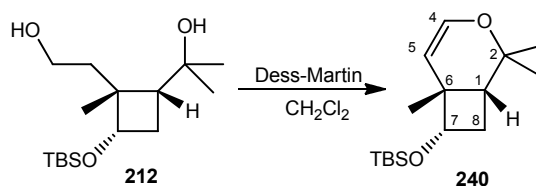
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 72.8 (CH, C-3'), 71.4 (C, C-2), 58.9 (CH₂, C-2''), 49.3 (C, C-2'), 47.8 (CH, C-1'), 31.4 (CH₂, C-1''), 30.7 (CH₂, C-4'), 30.3 (CH₃, CH₃), 30.1 (CH₃, CH₃), 28.3 (CH₃, CH₃), 25.8 (C, C(CH₃)₃), 18.1 (C, C(CH₃)₃), -4.5 (CH₃, CH₃-Si), -5.0 (CH₃, CH₃-Si).

HRMS *m/z* (ESI-TOF) (C₁₆H₃₄O₃Si): Calculat per [M+Na]⁺: 325.2169

Experimental: 325.2167

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HSQC.

7.4. Obtenció de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è, 240



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 132 mg (0.44 mmol) de (1*R*,2*R*,3*S*)-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxiètil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, **212**, en 15 ml de clorur de metilè anhidre. A continuació s'addicionen, gota a gota, 1.9 ml (0.90 mmol) d'una dissolució de reactiu oxidant de Dess-Martin en clorur de metilè al 15% en pes. La mescla es deixa reaccionar durant 4 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

El contingut del baló es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una dissolució de 2.6 g de bisulfit sòdic en 7.5 ml d'una dissolució saturada de bicarbonat sòdic, una dissolució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil·lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux.

El cru obtingut es cromatografia en columna (8pentà:1èter). Les fraccions que contenen el producte es tornen a destil·lar a pressió atmosfèrica fent servir el mateix muntatge de destil·lació. D'aquesta manera s'aconsegueixen aïllar 90 mg (0.32 mmol, 73% de rendiment) d'un oli volàtil identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è, **240**.

Dades espectroscòpiques de 240:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 6.34 (d, $J_{4,5}=6.4$ Hz, 1H, H-4), 4.54 (dd, $J_{5,4}=6.4$ Hz, $J_{5,1}=1.5$ Hz, 1H, H-5), 3.84 (dd, $J_{7,8}=8.4$ Hz, $J_{7,8}=7.0$ Hz, 1H, H-7), 2.08 (m, 1H, H-8), 1.58 (m, 1H, H-8), 1.49 (m, 1H, H-1), 1.14 (s, 6H, 2CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.01 (s, 3H, CH₃-Si), 0.00 (s, 3H, CH₃-Si).

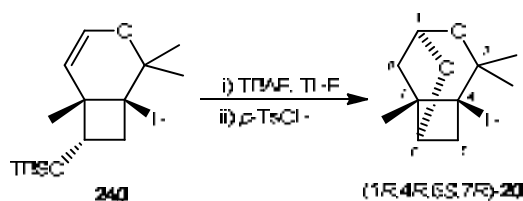
^{13}C -RMN (90 MHz, CDCl_3) δ : 140.5 (CH, C-4), 103.5 (CH, C-5), 73.5 (CH, C-7), 72.4 (C, C-2), 42.0 (C, C-6), 41.6 (CH, C-1), 34.1 (CH_2 , C-8), 26.0 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.9 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.8 (C, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 24.0 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 18.1 (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -4.6 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Si}$), -4.6 (CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Si}$).

HRMS m/z (ESI-TOF) ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 305.1907

Experimental: 305.1900

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HSQC i HMBC.

7.5. Obtenció de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[4.2.1.0^{4,7}]nonà, (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-20



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 20 mg (0.07 mmol) de (1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è, **240**, en 4 ml de THF. A continuació s'addicionen, lentament, 210 μl (0.21 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoní 1.0M en THF. La mescla es deixa reaccionar durant 12 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) fins a la desaparició del producte de partida. Aleshores s'addicionen 68 mg (0.35 mmol) d'àcid *p*-TsOH i la reacció es deixa agitant durant 2 hores. En aquest cas el control per cromatografia de capa fina es revela amb una solució d'àcid sulfúric al 5% en etanol.

Es separen les dues fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil·lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux. El residu obtingut es cromatografia en columna (7pentà:1èter). Les fraccions que contenen el producte es tornen a destil·lar a pressió atmosfèrica fent servir el mateix muntatge de

destil·lació. D'aquesta manera s'aconsegueixen aïllar 6 mg (0.035 mmol, 51% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[4.2.1.0^{4,7}]nonà, (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-**20**.

Dades físiques i espectroscòpiques de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-**20**:

$[\alpha]_D$: -22.9 (*c* 0.7, CDCl₃)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.49 (d, $J_{1,8}$ =3.6 Hz, 1H, H-1), 4.05 (t, $J_{6,5}$ =4.0 Hz, $J_{6,5}$ =4.0 Hz, 1H, H-6), 2.42 (ddd, J_{gem} =13.0 Hz, $J_{5,4}$ =8.8 Hz, $J_{5,6}$ =4.0 Hz, H-5), 2.17 (d, J_{gem} =12.2 Hz, 1H, H-8), 1.90 (m, 2H, H-4, H-5), 1.41 (dd, J_{gem} =12.2 Hz, $J_{8,1}$ =3.6 Hz, 1H, H-8), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃).

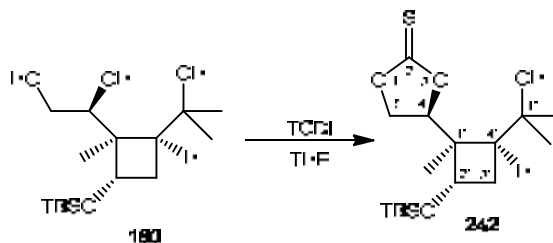
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 101.1 (C, C-1), 80.4 (CH, C-6), 72.6 (C, C-3), 47.9 (CH, C-4), 45.1 (C, C-7), 37.9 (CH₂, C-8), 31.0 (CH₃, CH₃), 29.1 (CH₂, C-5), 28.6 (CH₃, CH₃), 20.3 (CH₃, CH₃).

HRMS *m/z* (ESI-TOF) (C₁₀H₁₆O₂): Calculat per [M+Na]⁺: 191.1043

Experimental: 191.1041

S'han enregistrat espectres de COSY i HSQC.

7.6. Obtenció de 4(*S*)-[(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*tert*-butildimetilsiloxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]-1,3-dioxolan-2-tiona, 242



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i corrent de nitrogen, es dissolen 295 mg (0.93 mmol) de (1*S*,1'*R*,2'*S*,4'*S*)-1-[2-*tert*-

butildimetilsililoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, **180**, en 20 ml de THF anhidre. Llavors s'hi addicionen 567 mg (2.87 mmol) de *N,N'*-tiocarbonildiimidazole i s'escalfa a 55-60 °C durant 4 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt)

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna (1hexà:1èter) obtenint-se 313 mg (0.87 mmol, 93% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com 4(*S*)-[(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]-1,3-dioxolan-2-tiona, **242**.

Dades espectroscòpiques de **242**:

¹H-RMN (500 MHz, d⁶acetona) δ: 5.60 (dd, $J_{4,5}=8.6$ Hz, $J_{4,5}=6.1$ Hz, 1H, H-4), 4.69 (dd, $J_{\text{gem}}=9.5$ Hz, $J_{5,4}=8.6$ Hz, 1H, H-5), 4.59 (dd, $J_{\text{gem}}=9.5$ Hz, $J_{5,4}=6.1$ Hz, 1H, H-5), 4.22 (ddd, $J_{2',3'}=7.1$ Hz, $J_{2',3'}=4.4$ Hz, $J_{2',4'}=0.9$ Hz, 1H, H-2'), 2.76 (b.a., 1H, OH), 2.24 (ddd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{3',4'}=7.3$ Hz, $J_{3',2'}=7.3$ Hz, 1H, H-3'), 2.12 (ddd, $J_{4',3'}=9.5$ Hz, $J_{4',3'}=7.4$ Hz, $J_{4',2'}=0.9$ Hz, 1H, H-4'), 1.80 (ddd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{3',4'}=9.5$ Hz, $J_{3',2'}=4.4$ Hz, 1H, H-3'), 1.08 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 1.07 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 1.04 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 0.83 (s, 9H, $(\underline{\text{CH}}_3)_3\text{C}$), 0.02 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$), 0.01 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-Si}$).

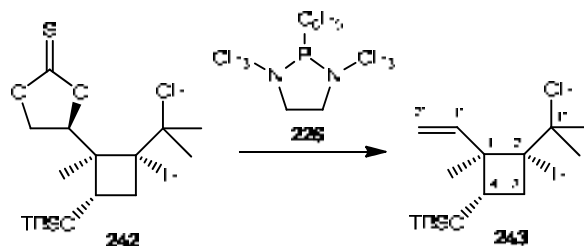
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 191.8 (C=S), 85.4 (CH, C-4), 71.3 (C, C-1''), 71.2 (CH₂, C-5), 68.2 (CH, C-2'), 50.7 (CH, C-4'), 49.4 (C, C-1'), 30.1 (CH₂, C-3'), 30.0 (CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.8 (CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.7 (C, C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 18.0 (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 15.3 (CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), -4.9 (CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Si}$), -5.0 (CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Si}$).

HRMS *m/z* (ESI-TOF) (C₁₇H₃₂O₄SSi): Calculat per [M+Na]⁺: 383.1683

Experimental: 383.1676

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY, HSQC i n.O.e diferencial.

7.7. Obtenció de (1*S*,2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, **243**



En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 313 mg (0.87 mmol) de 4(*S*)-[(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutyl]-1,3-dioxolan-2-tiona, **242**. Llavors s'hi addicionen, lentament, 494 μ l (2.68 mmol) de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, **226**. S'escalfa a 40 °C i es deixa en agitació durant 24 hores a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt)

Es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna (7pentà:1èter) obtenint-se 200 mg (0.70 mmol, 81% de rendiment) d'un oli volàtil identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, **243**. En aquest cas el dissolvent s'elimina destil·lant a pressió atmosfèrica.

Dades espectroscòpiques de **243**:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ : 6.23 (m, 1H, H-1'), 5.10 (b.a., 1H, H-2'), 5.07 (dd, $J_{2',1'}=6.1$ Hz, $J_{gem}=1.5$ Hz, 1H, H-2'), 4.26 (m, 1H, H-4), 2.21 (m, 1H, H-3), 1.96 (m, 2H, H-3, H-2), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.02 (s, 3H, CH₃-Si), 0.01 (s, 3H, CH₃-Si).

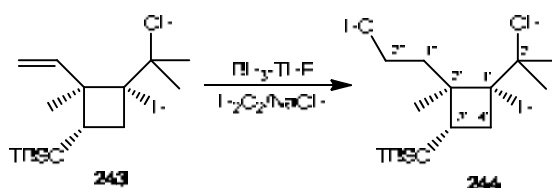
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ : 144.4 (CH, C=C), 112.5 (CH₂, C=C), 72.2 (C, C-1''), 69.7 (CH, C-4), 51.7 (CH, C-2), 49.4 (C, C-1), 30.2 (CH₂, C-3), 29.1 (CH₃, CH₃), 28.3 (CH₃, CH₃), 25.8 (C, C(CH₃)₃), 21.7 (CH₃, CH₃), 18.1 (C, C(CH₃)₃), -4.6 (CH₃, CH₃-Si), -4.7 (CH₃, CH₃-Si).

HRMS m/z (ESI-TOF) ($C_{16}H_{32}O_2Si$): Calculat per $[M+Na]^+$: 307.2064

Experimental: 307.2054

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HSQC.

7.8. Obtenció de (1*S*,2*S*,3*S*)-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxietil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, **244**



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 2.0 ml (2.0 mmol) de BH_3 1M en THF, en 10 ml de THF anhidre. Es refreda la dissolució amb un bany d'etilenglicol/ CO_2 a $-15\text{ }^\circ C$ i s'addiciona, gota a gota, una solució de 200 mg (0.70 mmol) de (1*S*,2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(1-hidroxil-1-metiletil)-1-vinilciclobutà, **243**, en 4 ml de THF. Després de 4 hores de reacció, s'addicionen 0.7 ml d'aigua, 3.9 ml d'hidròxid sòdic 3M i finalment 2.2 ml d'aigua oxigenada al 30%. Es deixa evolucionar la reacció durant 1 hora.

S'afegeix el contingut del baló sobre 10 ml d'una dissolució saturada de clorur sòdic amb un 2% d'àcid clorhídric i es separen les fases. Seguidament s'extreu la fase aquosa amb èter. A continuació, el conjunt de les fases orgàniques es renta amb una solució saturada de clorur sòdic i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre.

S'evapora el dissolvent i el residu resultant es cromatografia en columna (2pentà:1èter). D'aquesta manera s'obtenen 184 mg (0.61 mmol, 87% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,2*S*,3*S*)-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxietil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, **244**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 244:

$[\alpha]_D$: +33.5 (*c* 1.55, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.15 (dd, $J_{3',4'}=7.7$ Hz, $J_{3',4''}=7.7$ Hz, 1H, H-3'), 3.69 (m, 2H, 2H-2''), 2.39 (b.a., 2H, 2OH), 2.09 (m, 1H, H-1''), 2.07 (m, 2H, 2H-4'), 1.75 (m, 2H, H-1', H-1''), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.03 (s, 6H, 2CH₃-Si).

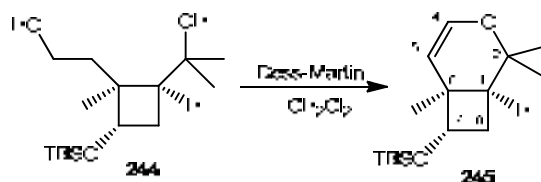
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 72.1 (C, C-2), 71.3 (CH, C-3'), 59.49 (CH₂, C-2''), 50.0 (CH, C-1'), 45.7 (C, C-2'), 38.9 (CH₂, C-1''), 31.3 (CH₂, C-4'), 29.6 (CH₃, CH₃), 29.3 (CH₃, CH₃), 25.7 (C, C(CH₃)₃), 21.0 (CH₃, CH₃), 17.9 (C, C(CH₃)₃), -4.2 (CH₃, CH₃-Si), -5.0 (CH₃, CH₃-Si).

IR (ATR) ν: 3311 (ν_{O-H}), 2928, 1462, 1120 cm⁻¹.

HRMS *m/z* (ESI-TOF) (C₁₆H₃₄O₃Si): Calculat per [M+Na]⁺: 325.2169
Experimental: 325.2168

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HSQC.

7.9. Obtenció de (1*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è, 245



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 200 mg (0.66 mmol) de (1*S*,2*S*,3*S*)-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-hidroxiètil)-2-metilciclobutil]propan-2-ol, 244, en 17 ml de clorur de metilè anhidre. A continuació s'addicionen, gota a gota, 2.8 ml (1.32 mmol) d'una solució de reactiu oxidant de Dess-Martin en clorur de metilè al 15% en pes. La mescla es deixa

reaccionar durant 4 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

El contingut del baló es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una dissolució de 2.6 g de bisulfit sòdic en 7.5 ml d'una solució saturada de bicarbonat sòdic, una solució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil·lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux.

El cru obtingut es cromatografia en columna (12pentà:1èter). Les fraccions que contenen el producte es tornen a destil·lar a pressió atmosfèrica fent servir el mateix muntatge de destil·lació. D'aquesta manera s'aconsegueixen aïllar 150 mg (0.53 mmol, 80% de rendiment) d'un oli volàtil identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è, **245**.

Dades espectroscòpiques de **245**:

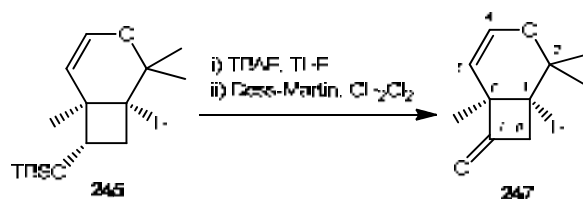
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 6.26 (d, $J_{4,5}=6.3$ Hz, 1H, H-4), 4.53 (dd, $J_{5,4}=6.3$ Hz, $J_{5,1}=1.5$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (d, $J_{7,8}=5.8$ Hz, 1H, H-7), 2.28 (m, 1H, H-1), 2.02 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{8,1}=9.6$ Hz, $J_{8,7}=5.8$ Hz, 1H, H-8), 1.61 (dd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{8,1}=8.9$ Hz, 1H, H-8), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.02 (s, 3H, CH₃-Si), 0.01 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 141.0 (CH, C-4), 107.6 (CH, C-5), 73.9 (C, C-2), 73.4 (CH, C-7), 46.0 (CH, C-1), 39.8 (C, C-6), 29.0 (CH₂, C-8), 25.9 (CH₃, CH₃), 25.8 (C, C(CH₃)₃), 23.2 (CH₃, CH₃), 20.8 (CH₃, CH₃), 18.3 (C, C(CH₃)₃), -4.9 (CH₃, CH₃-Si), -4.9 (CH₃, CH₃-Si).

HRMS m/z (ESI-TOF) (C₁₆H₃₀O₂Si): Calculat per [M+Na]⁺: 305.1907

Experimental: 305.1903

S'han enregistrat espectres de DEPT, COSY i HSQC.

7.10. Obtenció de (1*S*,6*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è-7-ona, 247

En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 150 mg (0.53 mmol) de (1*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è, **245**, en 10 ml de THF. A continuació s'addicionen, gota a gota, 2.1 ml (2.1 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1.0M en THF. La mescla es deixa reaccionar durant 4 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

Passat aquest temps, la mescla de reacció es renta amb una solució saturada de clorur sòdic, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil·lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux.

El residu obtingut es dissol en 8 ml de clorur de metilè anhidre i s'addicionen 1.5 ml (0.72 mmol) d'una solució de reactiu oxidant de Dess-Martin en clorur de metilè al 15% en pes. La mescla es deixa reaccionar durant 3 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

El contingut del baló es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una solució de 2.6 g de bisulfat sòdic en 7.5 ml d'una solució saturada de bicarbonat sòdic, una solució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil·lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux.

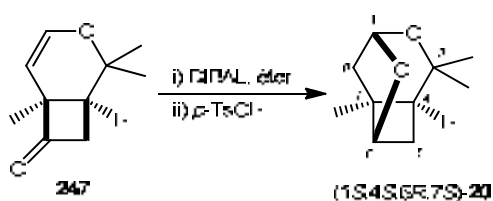
El cru obtingut es cromatografia en columna (8pentà:1èter). Les fraccions que contenen el producte es tornen a destil·lar a pressió atmosfèrica fent servir el mateix muntatge de destil·lació. D'aquesta manera s'aconsegueixen aïllar 56 mg (0.34 mmol, 64% de rendiment) d'un oli volàtil identificat per masses exactes com (1*S*,6*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è-7-ona, **247**.

Dades espectroscòpiques de 247:

HRMS m/z (ESI-TOF) ($C_{10}H_{14}O_2$): Calculat per $[M+Na]^+$: 189.0886

Experimental: 189.0879

7.11. Obtenció de (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[4.2.1.0^{4,7}]nonà, (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-20



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 50 mg (0.30 mmol) de (1*S*,6*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-è-7-ona, **247**, en 4 ml d'èter anhidre. Es refreda el sistema amb un bany acetona/CO₂ a -78 °C i s'addicionen 1.0 ml (1.0 mmol) d'una solució de DIBAL 1M en hexà. Es deixa 30 min a aquesta temperatura i 1 hora i 30 min amb un bany d'aigua/gel a 0 °C. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt), on s'observa la formació inicial de l'alcohol amb revelat de KMnO₄/NaOH.

La mescla de reacció s'addiciona sobre 5 ml d'una solució d'àcid tartàric al 10% i es deixa agitant durant 20 min a una temperatura aproximada de 10 °C. Llavors s'addicionen 100 mg (0.51 mmol) d'àcid *p*-TsOH i la reacció es deixa agitant durant 5 hores a temperatura ambient. El control per cromatografia (1hexà:1AcOEt) de capa fina es revela amb una dissolució al 5% d'àcid sulfúric en etanol.

Es separen les dues fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb una dissolució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil·lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux. El residu obtingut es cromatografia en columna (6pentà:1èter) i les fraccions que contenen el producte es tornen a destil·lar a pressió atmosfèrica fent servir el mateix muntatge de destil·lació. D'aquesta manera s'aconsegueixen aïllar 25 mg (0.15 mmol, 50% de rendiment) d'un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques com

(1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[4.2.1.0^{4,7}]nonà, (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-
isolineatina.

Dades físiques i espectroscòpiques de (1*S*,4*S*,6*R*,7*S*)-20:

$[\alpha]_D$: +21.0 (*c* 0.7, CDCl₃)

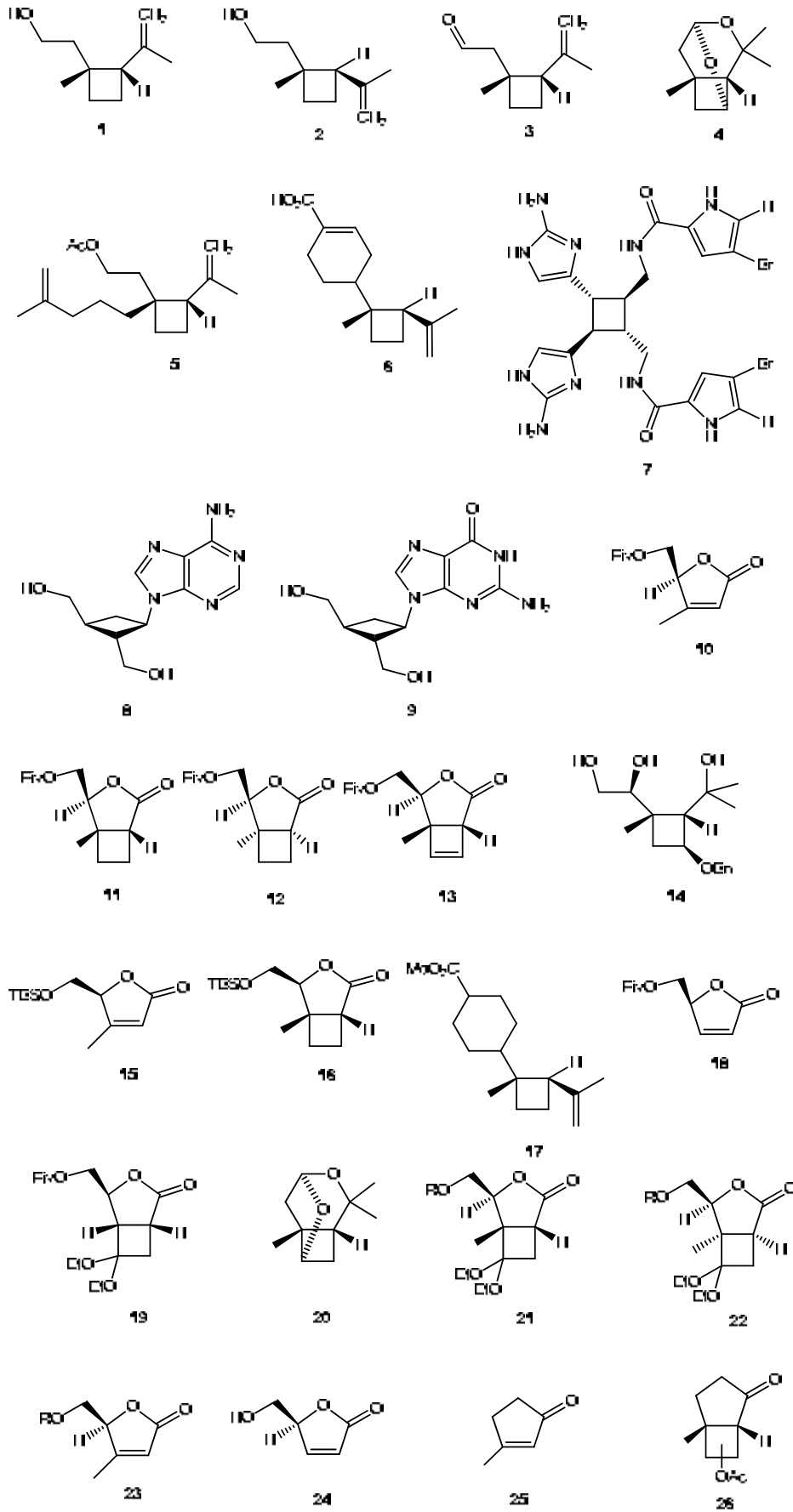
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.49 (d, $J_{1,8}$ =3.6 Hz, 1H, H-1), 4.05 (t, $J_{6,5}$ =4.0 Hz, $J_{6,4}$ =4.0 Hz, 1H, H-6), 2.42 (ddd, J_{gem} =13.0 Hz, $J_{5,4}$ =8.8 Hz, $J_{5,6}$ =4.0 Hz, H-5), 2.17 (d, J_{gem} =12.2 Hz, 1H, H-8), 1.90 (m, 2H, H-4, H-5), 1.41 (dd, J_{gem} =12.2 Hz, $J_{8,1}$ =3.6 Hz, 1H, H-8), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃).

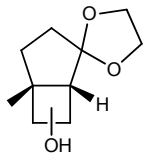
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 101.1 (C, C-1), 80.4 (CH, C-6), 72.6 (C, C-3), 47.9 (CH, C-4), 45.1 (C, C-7), 37.9 (CH₂, C-8), 31.0 (CH₃, CH₃), 29.1 (CH₂, C-5), 28.6 (CH₃, CH₃), 20.3 (CH₃, CH₃).

HRMS *m/z* (ESI-TOF) (C₁₀H₁₆O₂): Calculat per [M+Na]⁺: 191.1043
Experimental: 191.1041

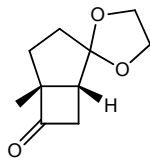
S'han enregistrat espectres de COSY i HSQC.

VII-ÍNDICE DE FÓRMULAS

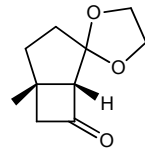




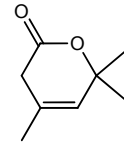
27



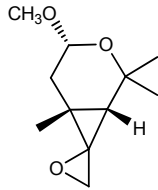
28



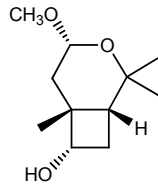
29



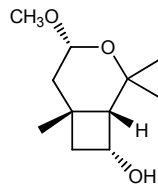
30



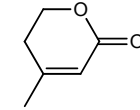
31



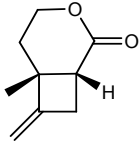
32



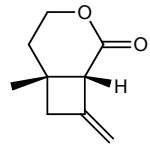
33



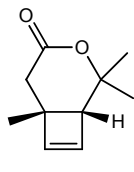
34



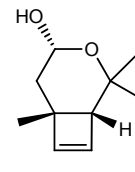
35



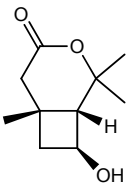
36



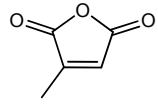
37



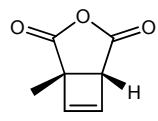
38



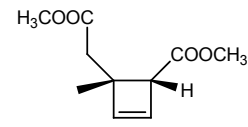
39



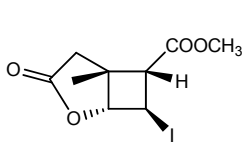
40



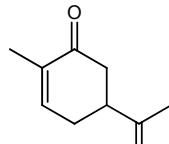
41



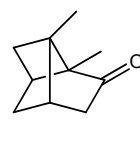
42



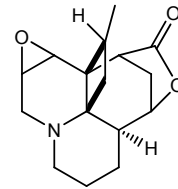
43



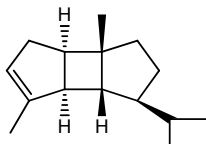
44



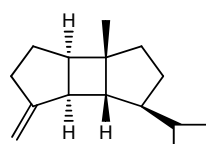
45



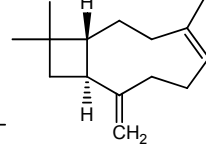
46



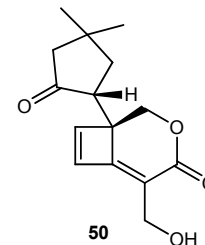
47



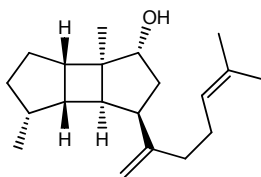
48



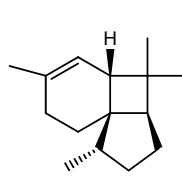
49



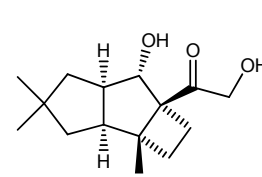
50



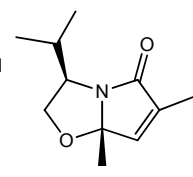
51



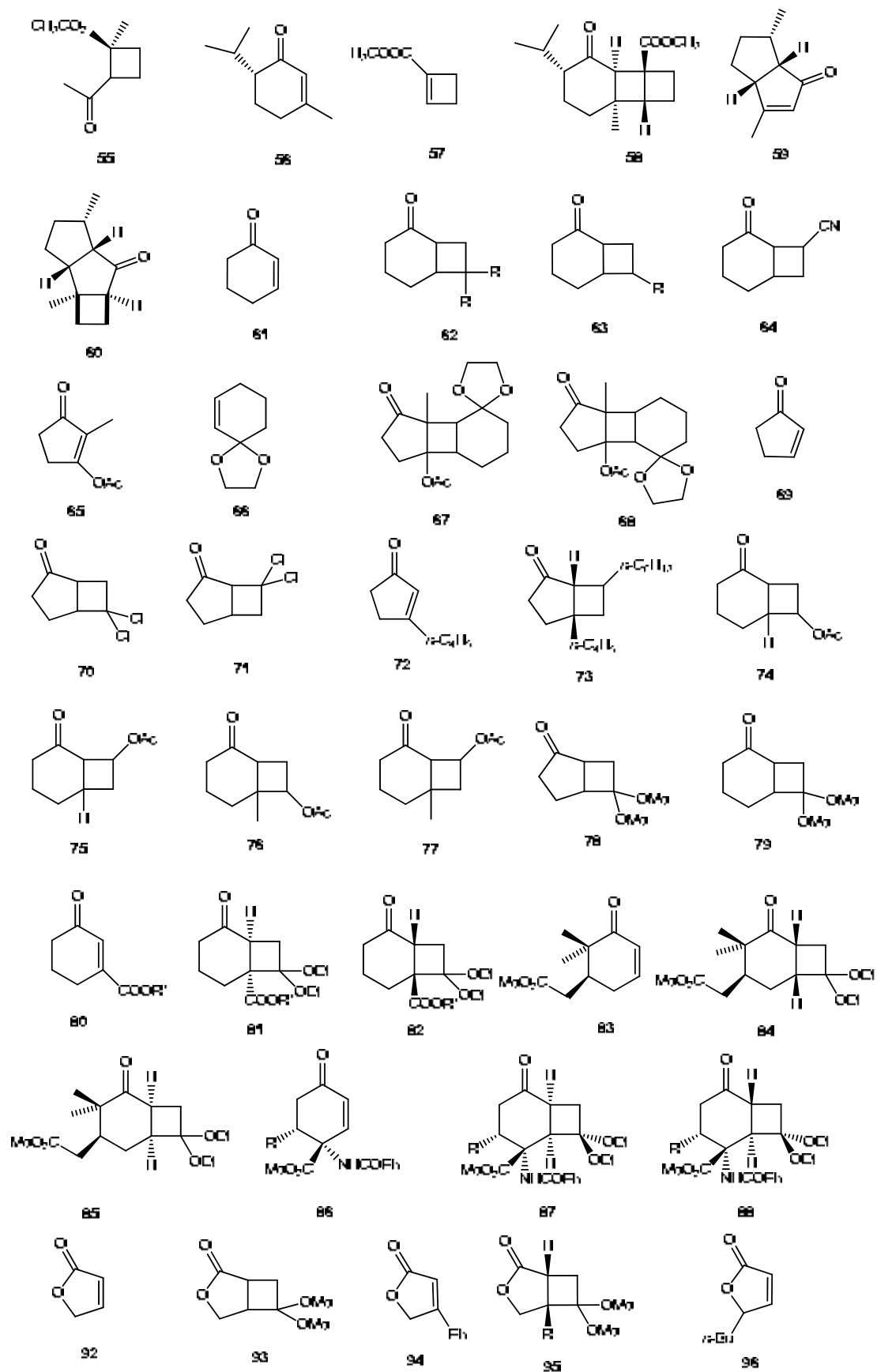
52

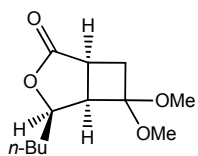


53

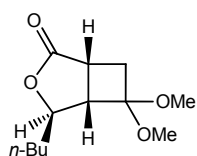


54

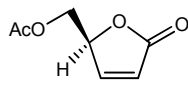




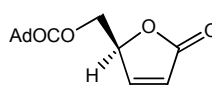
97



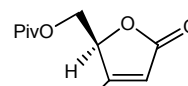
98



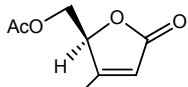
99



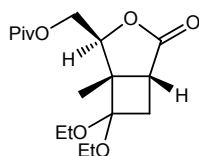
100



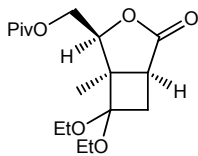
101



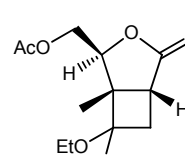
102



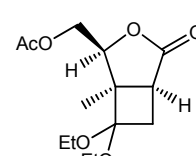
103



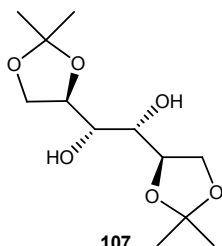
104



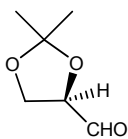
105



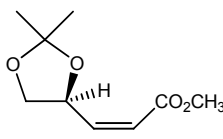
106



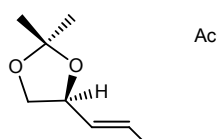
107



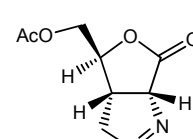
108



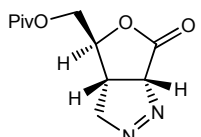
(Z)-109



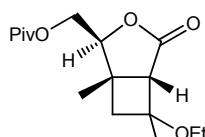
(E)-109



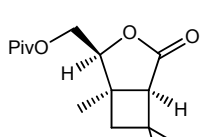
110



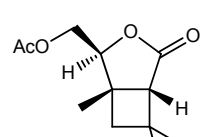
111



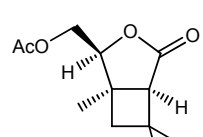
112



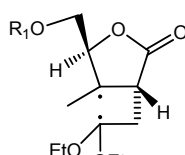
113



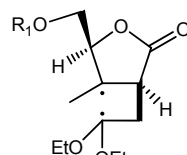
114



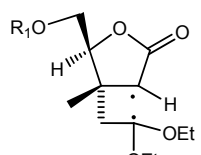
115



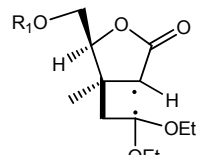
116 anti



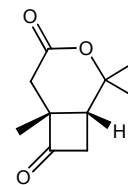
116 sin



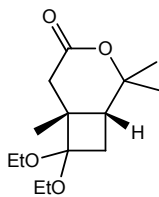
117 anti



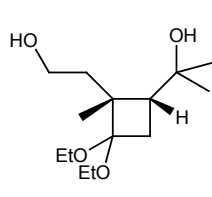
117 sin



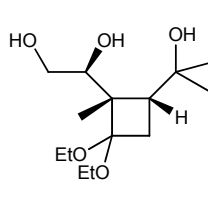
118



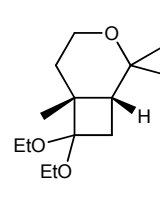
119



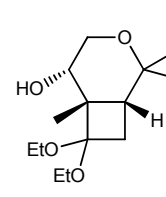
120



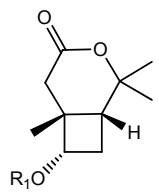
121



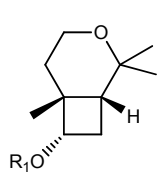
122



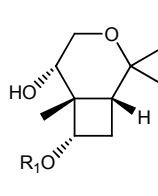
123



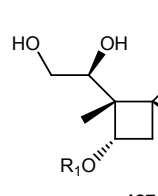
124



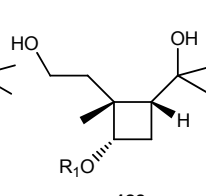
125



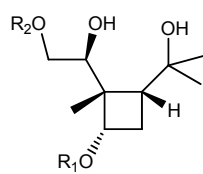
126



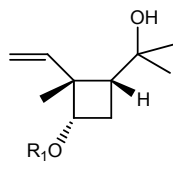
127



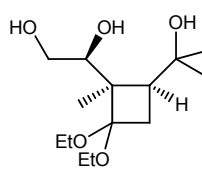
128



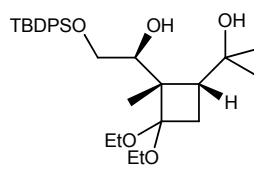
129



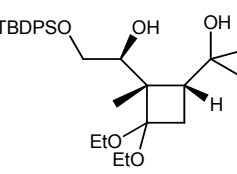
130



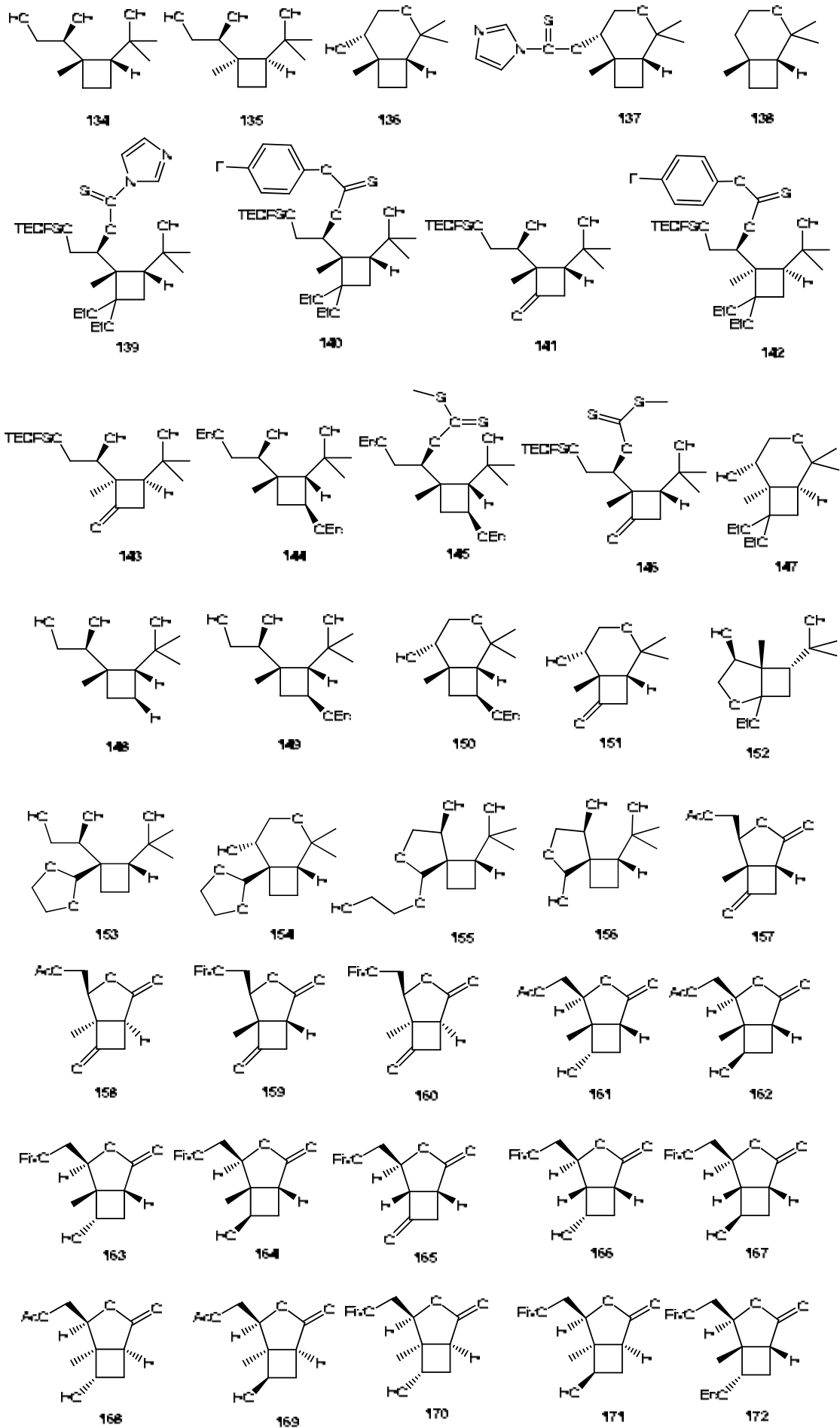
131

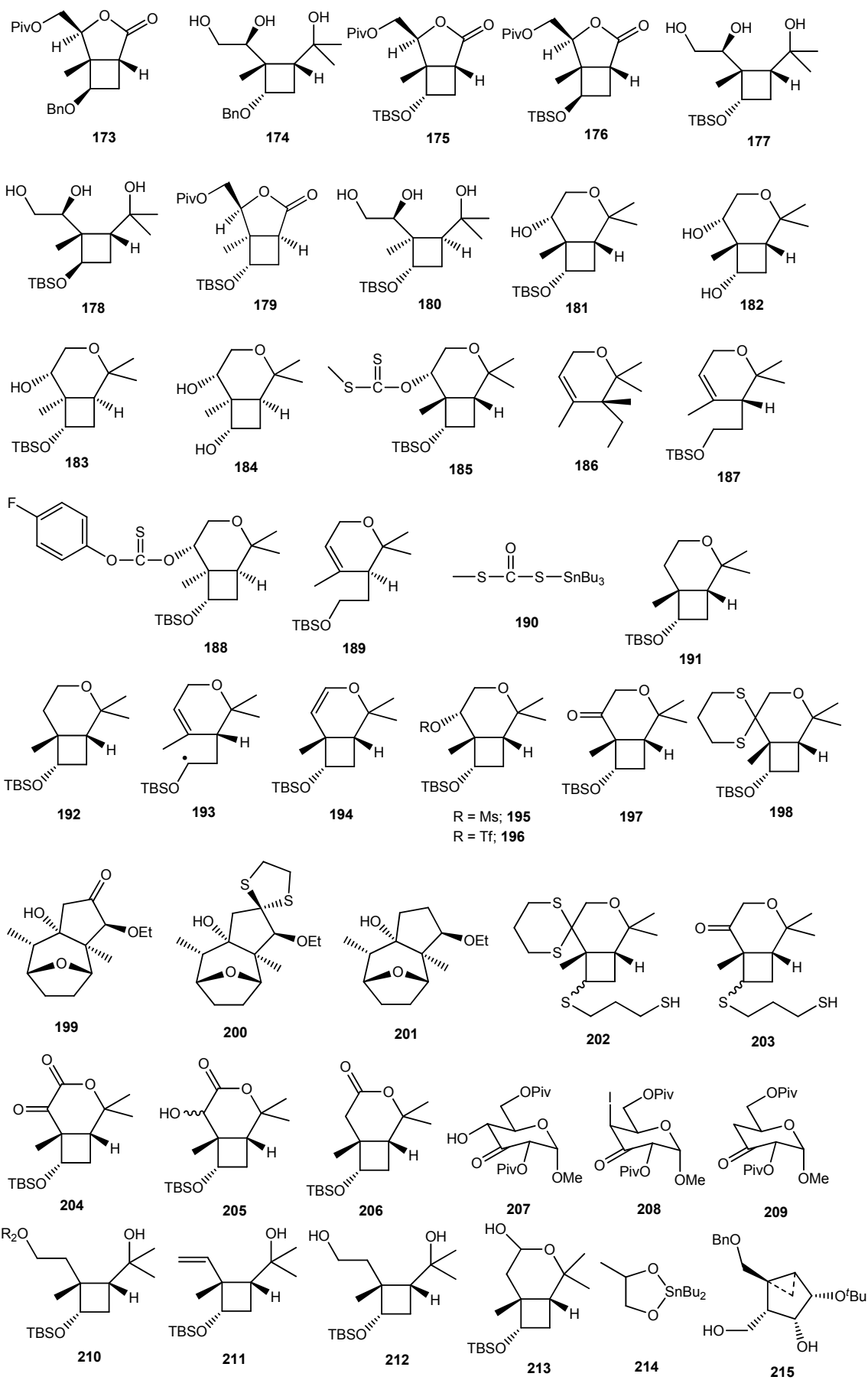


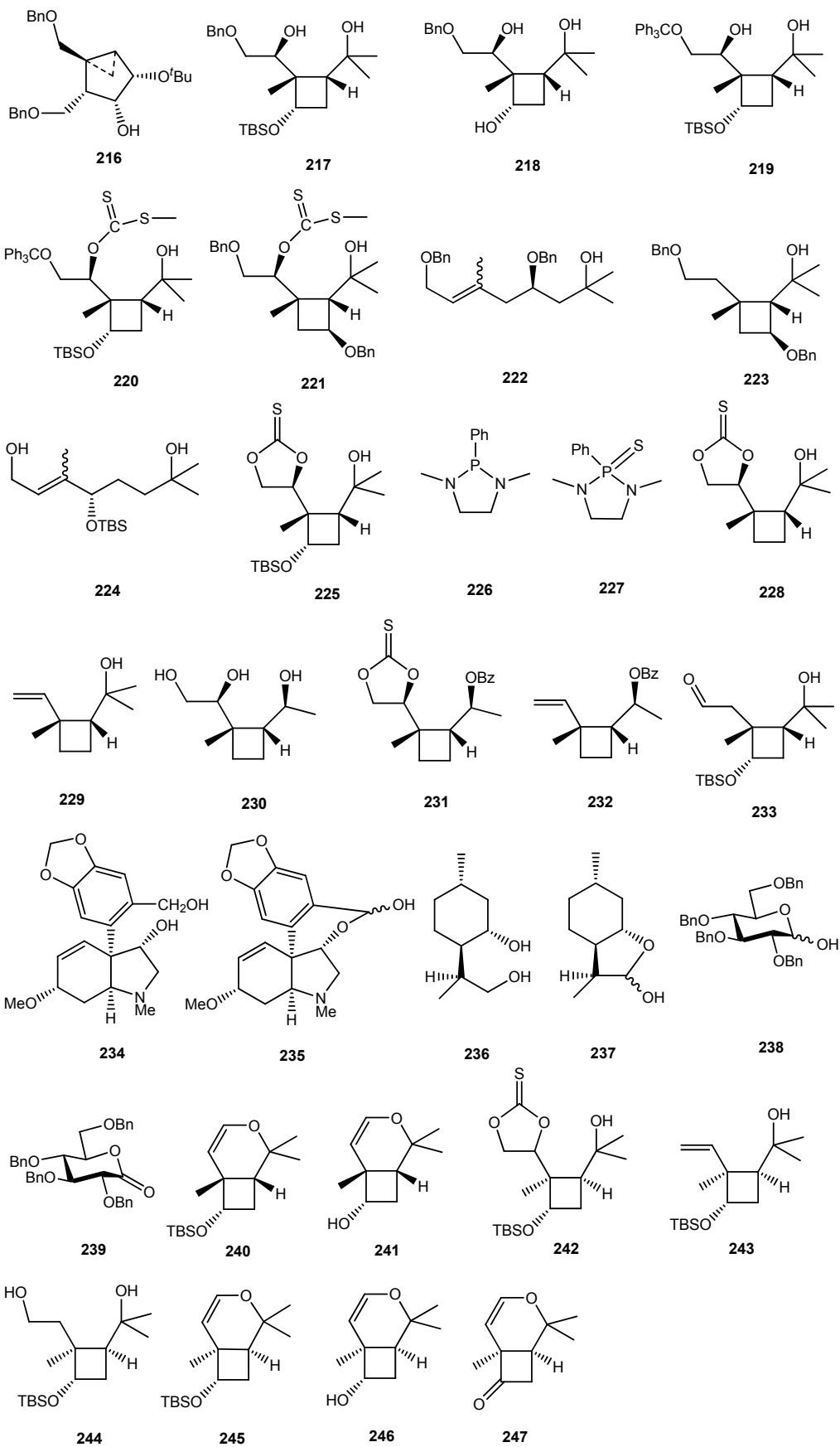
132



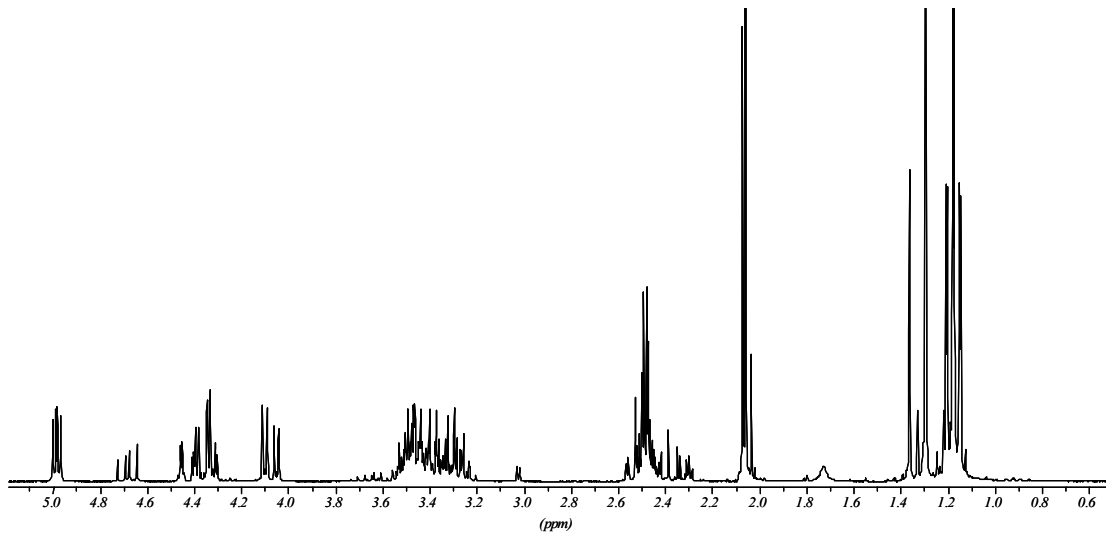
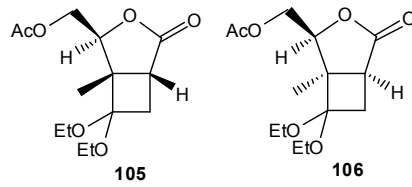
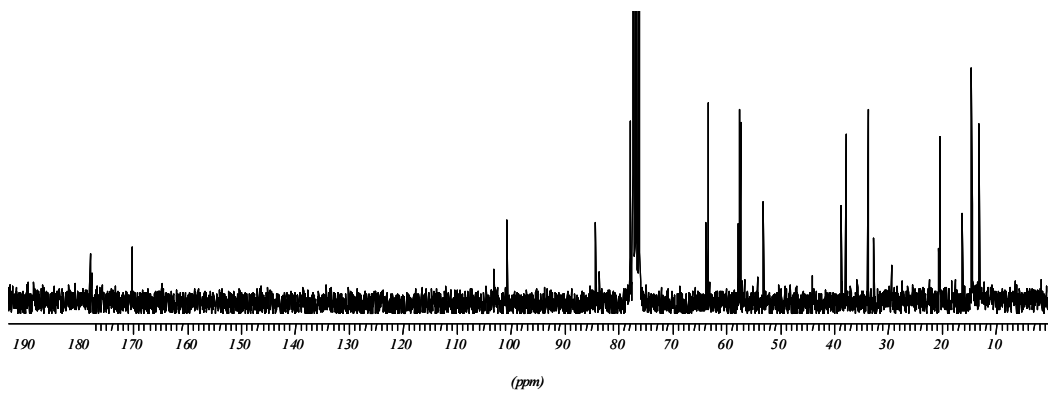
133

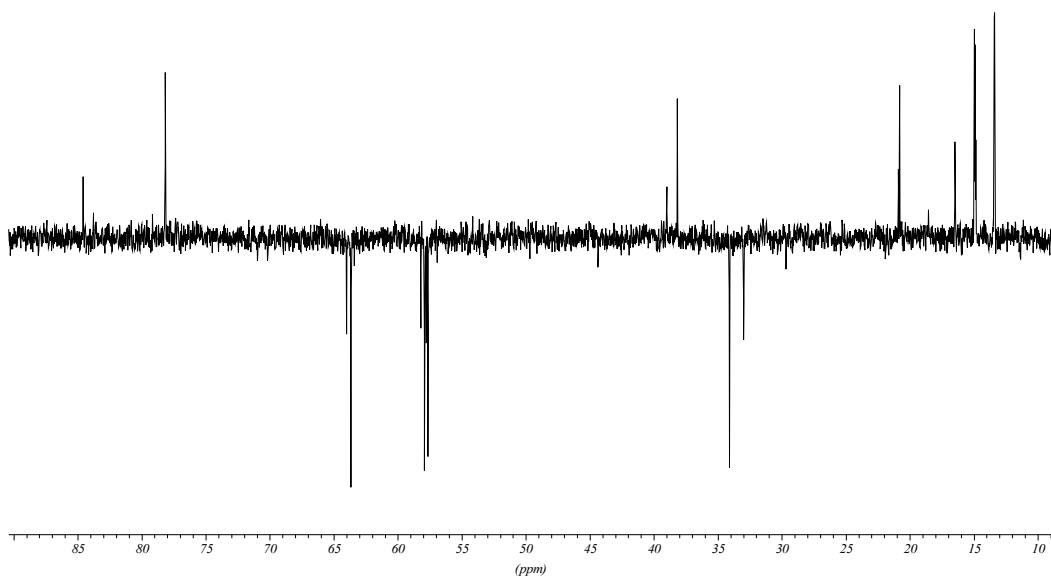




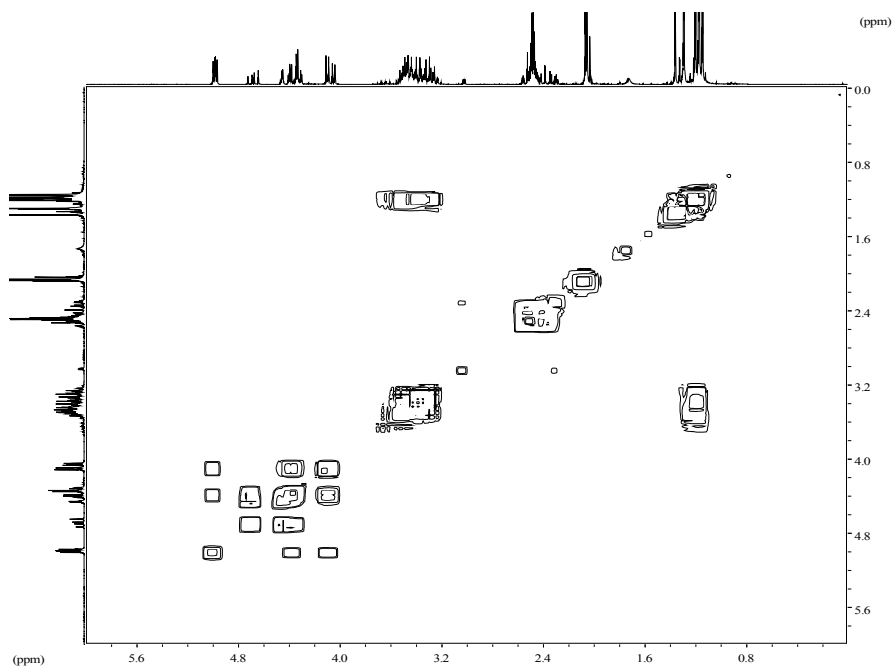


VIII-RECUILL D'ESPECTRES

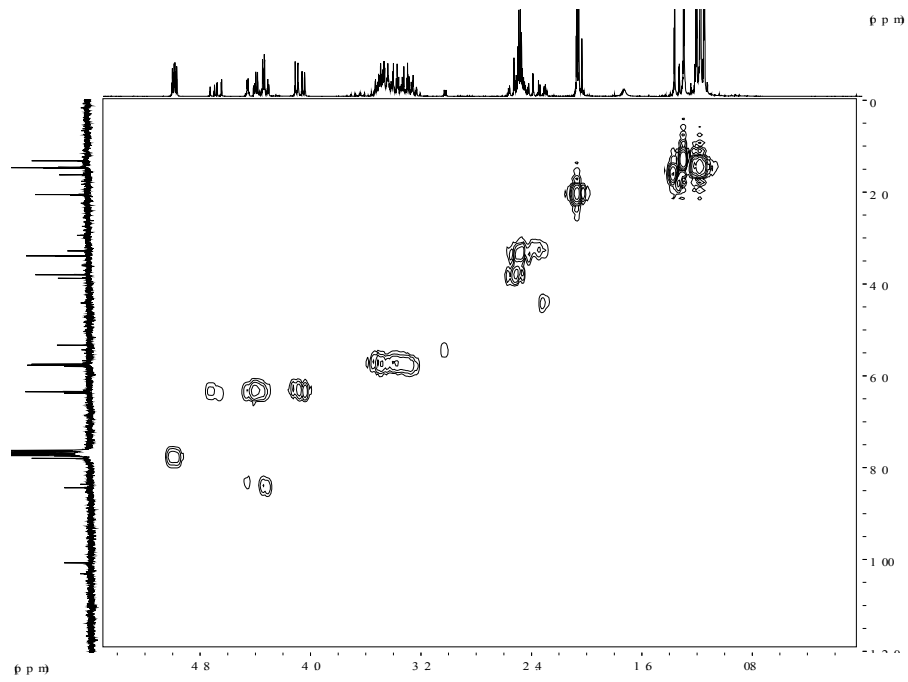
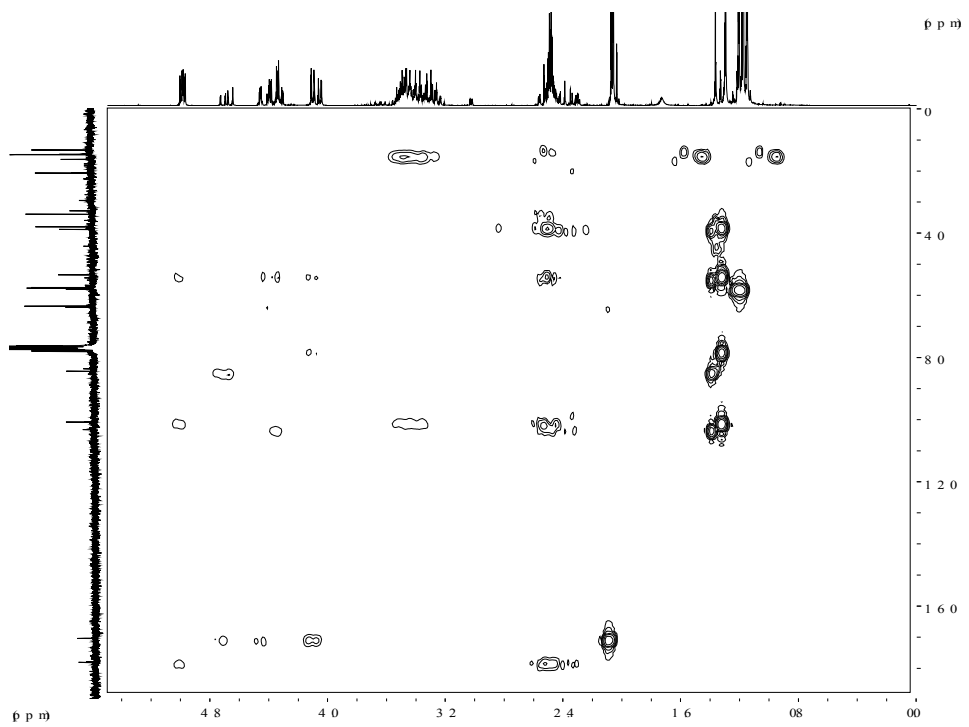
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3)

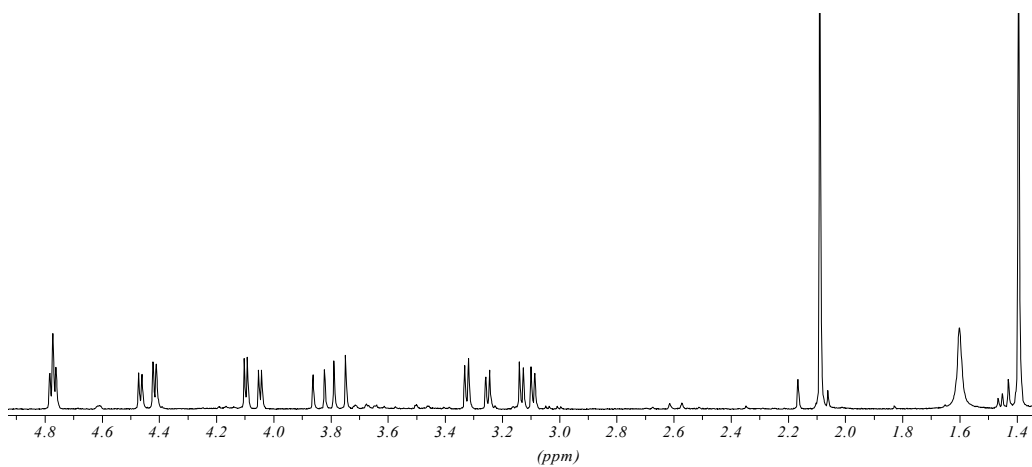
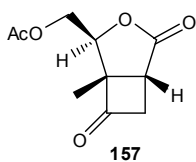


DEPT (62.5 MHz, CDCl_3)

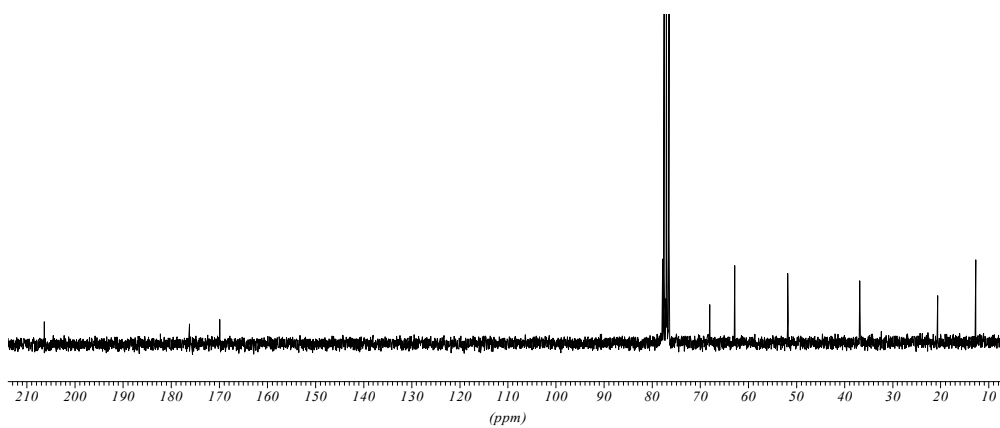


COSY (250 MHz, CDCl_3)

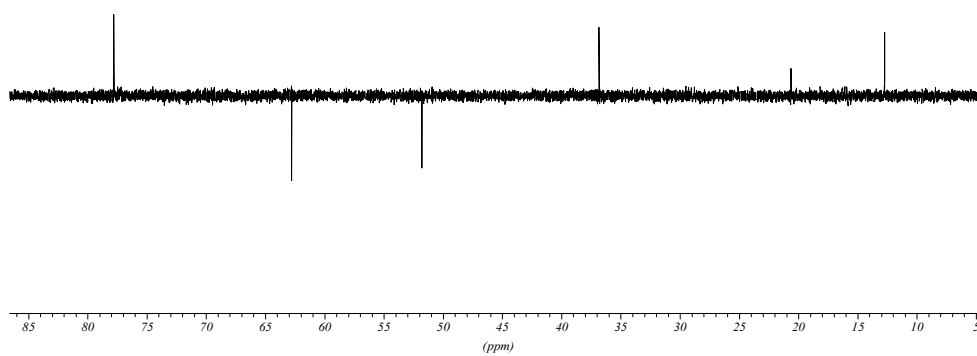
HMQC (250 MHz, CDCl_3)HMBC (250 MHz, CDCl_3)



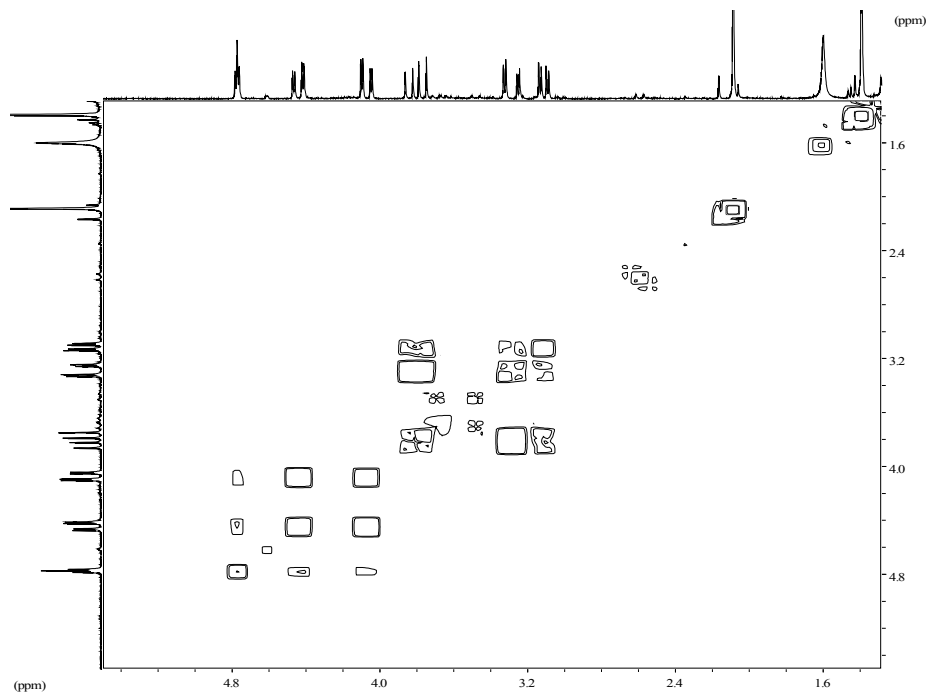
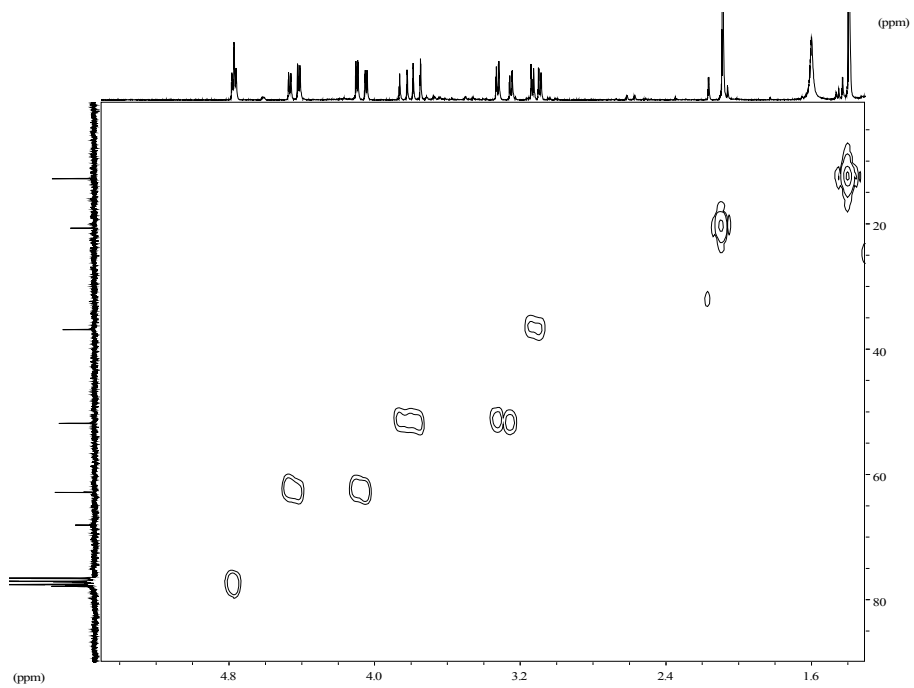
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

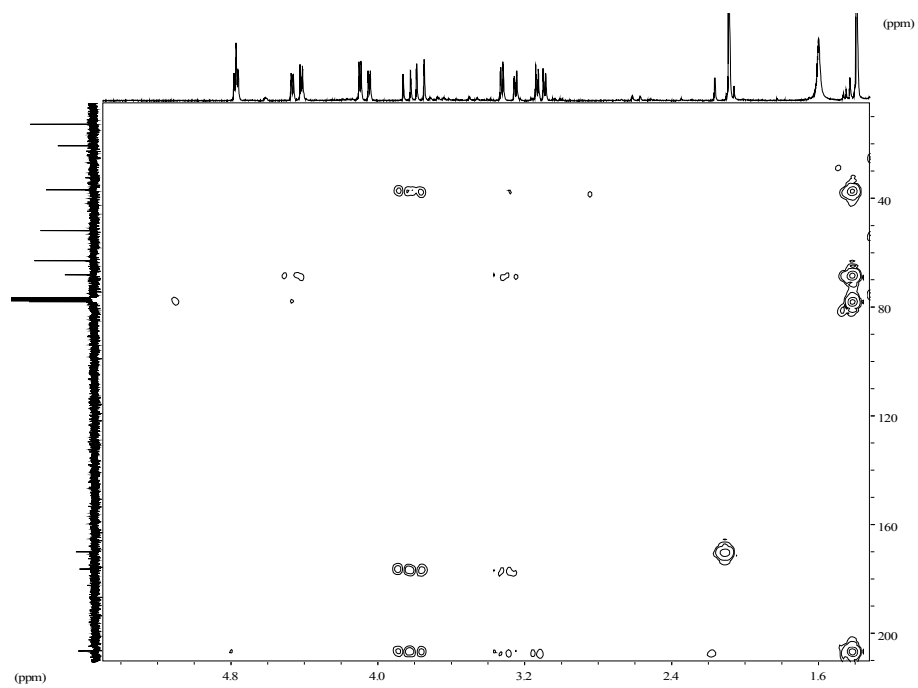


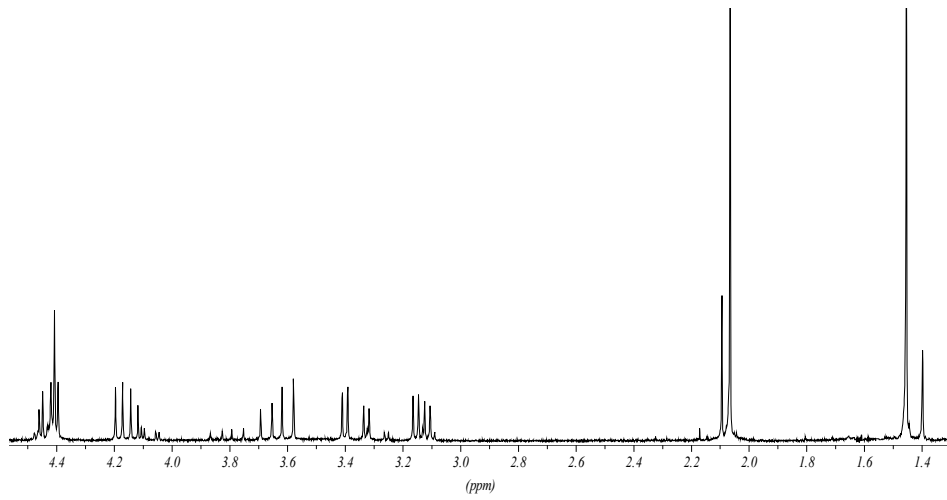
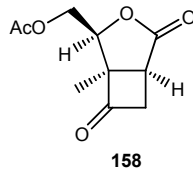
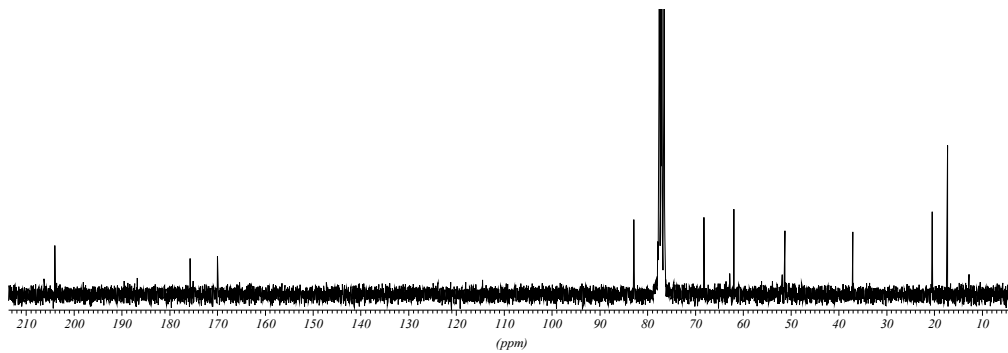
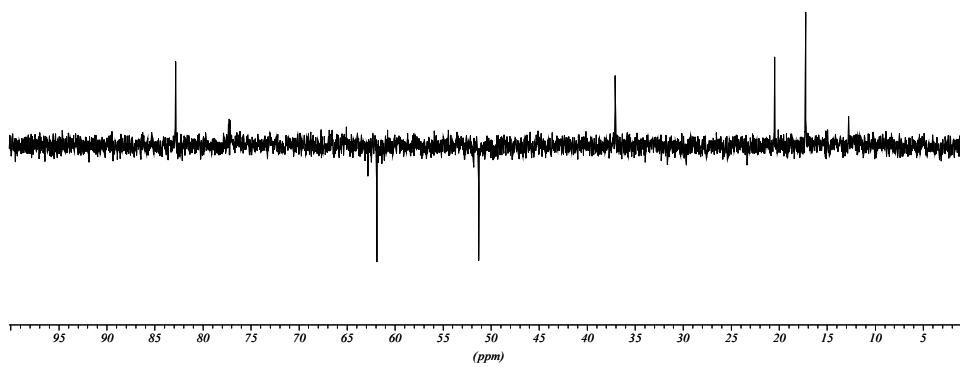
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)

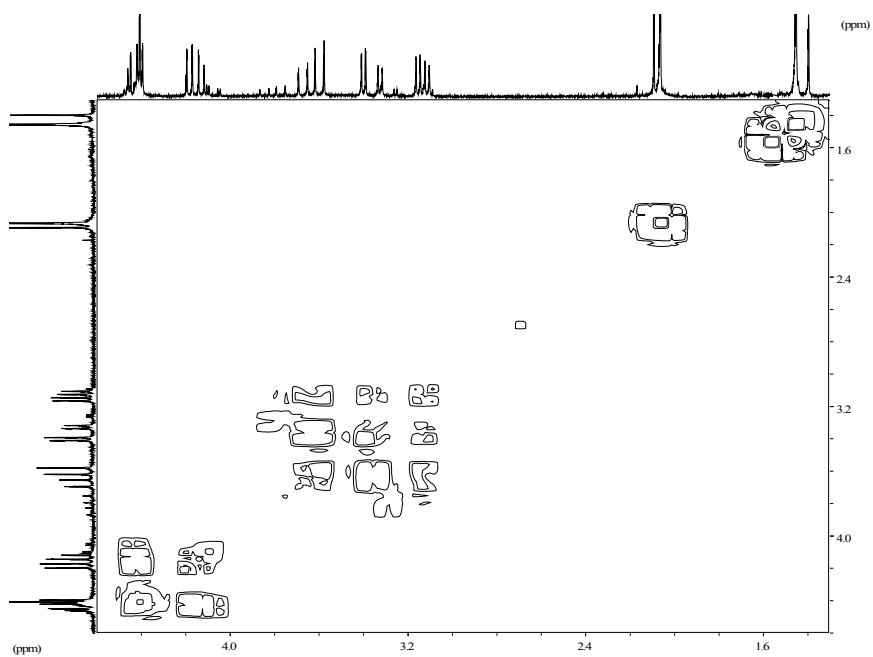


DEPT (62.5 MHz, CDCl₃)

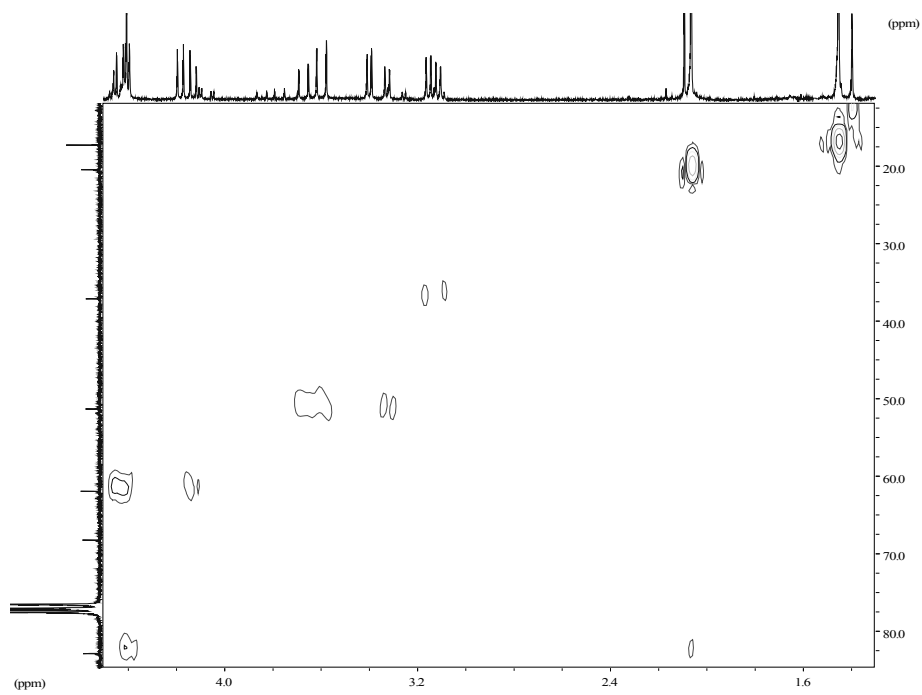
**COSY (250 MHz, CDCl₃)****HMQC (250 MHz, CDCl₃)**

HMBC (250 MHz, CDCl₃)

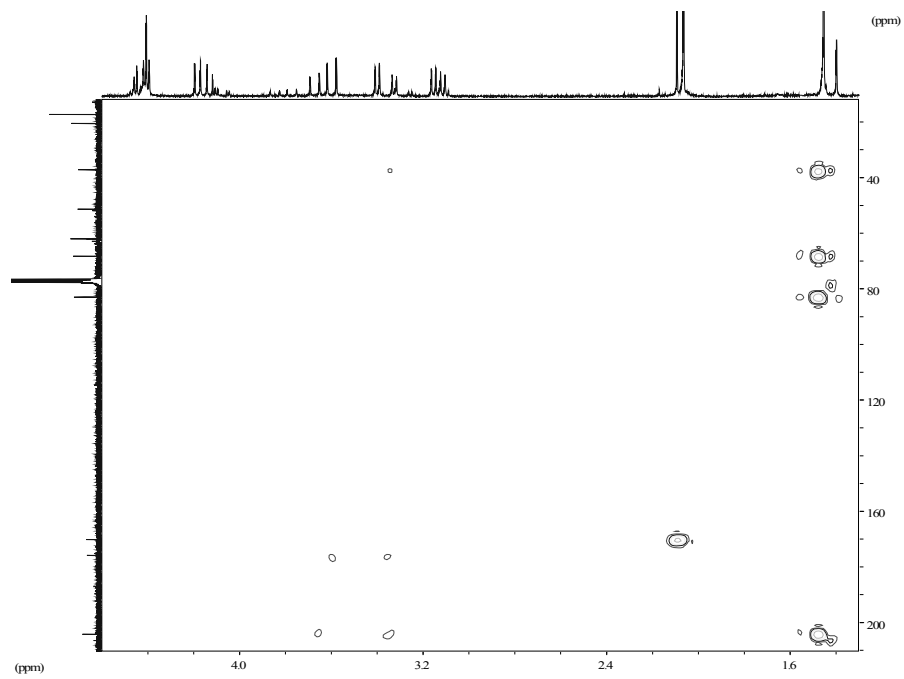
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3)DEPT (62.5 MHz, CDCl_3)

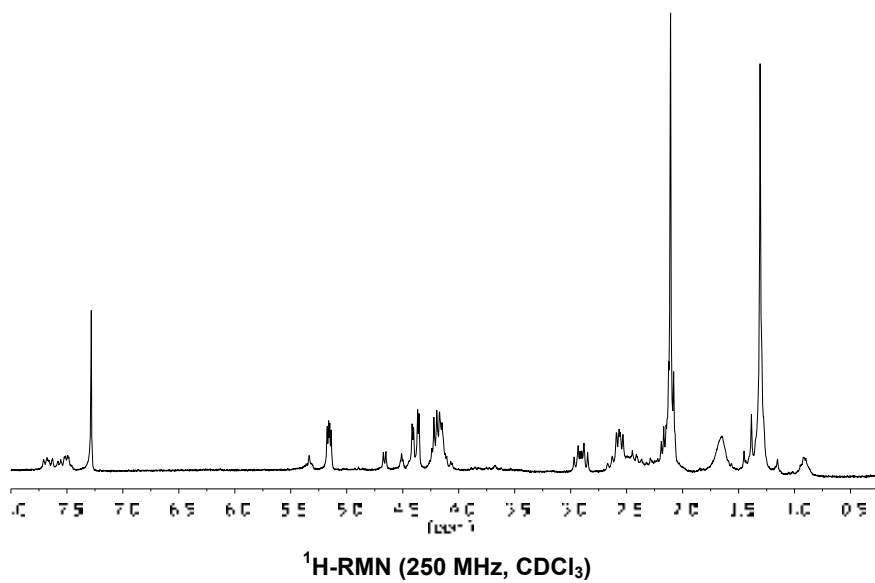
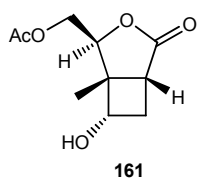


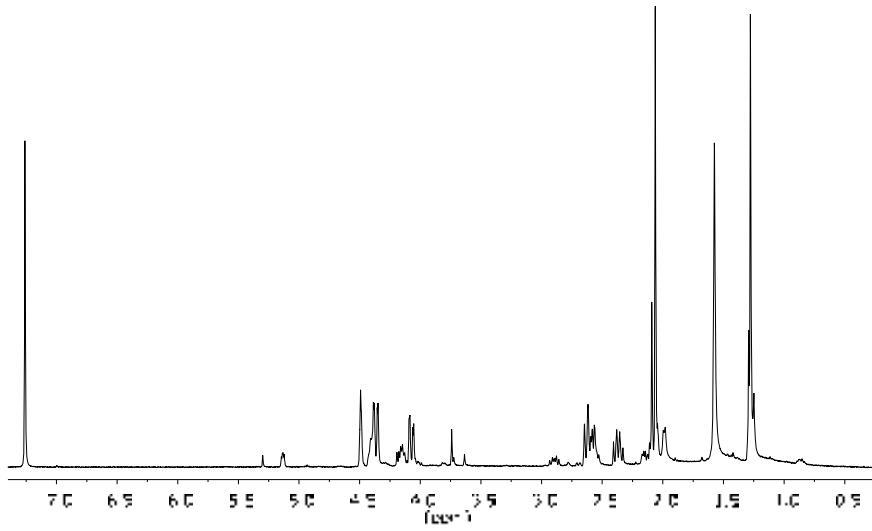
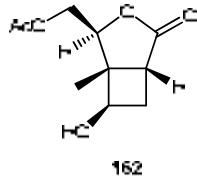
COSY (250 MHz, CDCl₃)



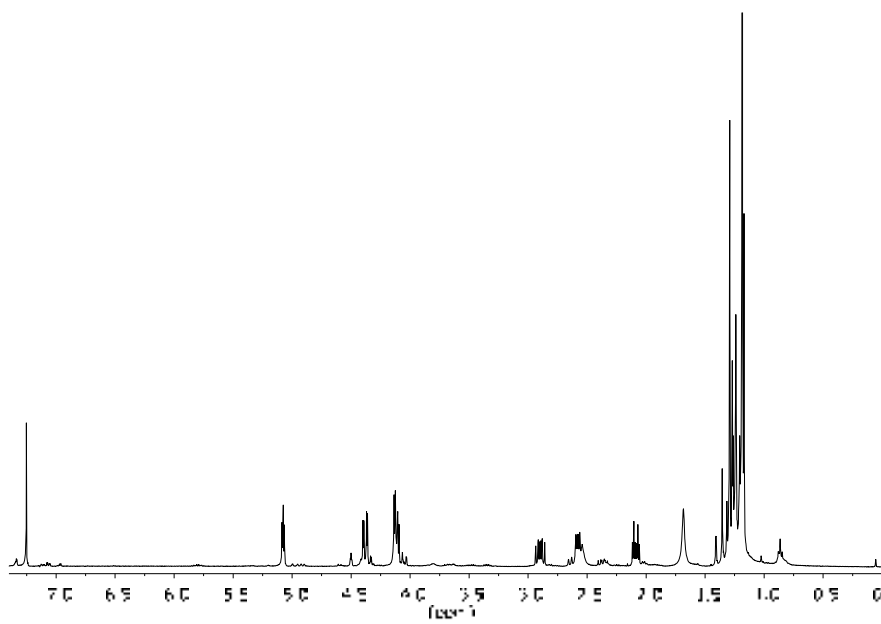
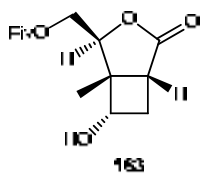
HMQC (250 MHz, CDCl₃)

HMBC (250 MHz, CDCl₃)

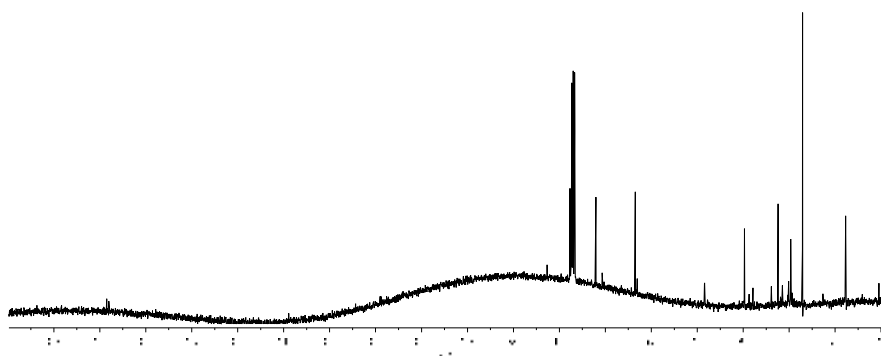




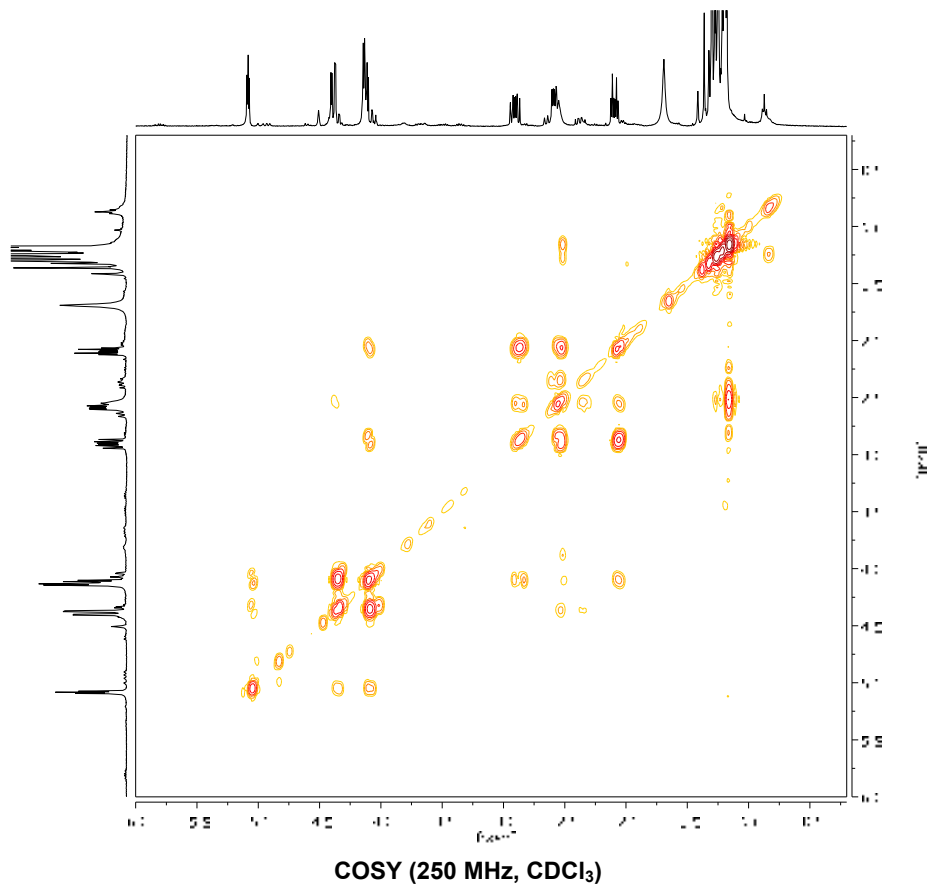
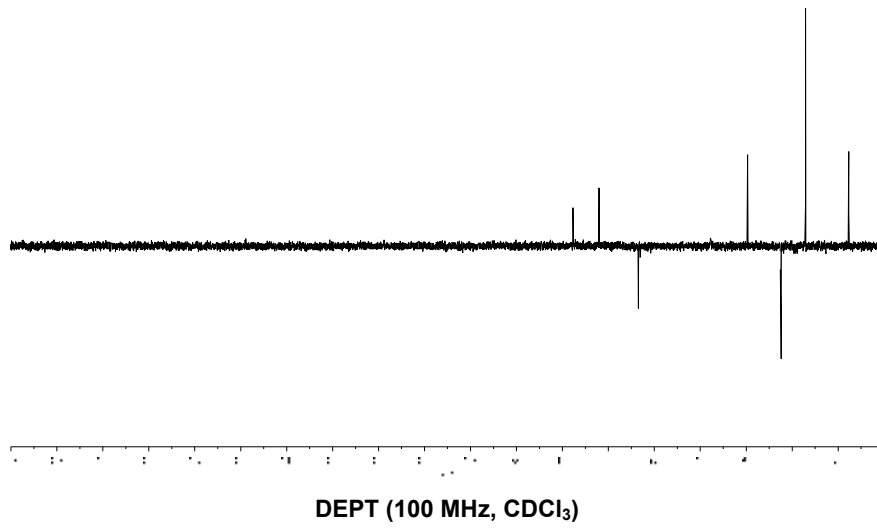
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

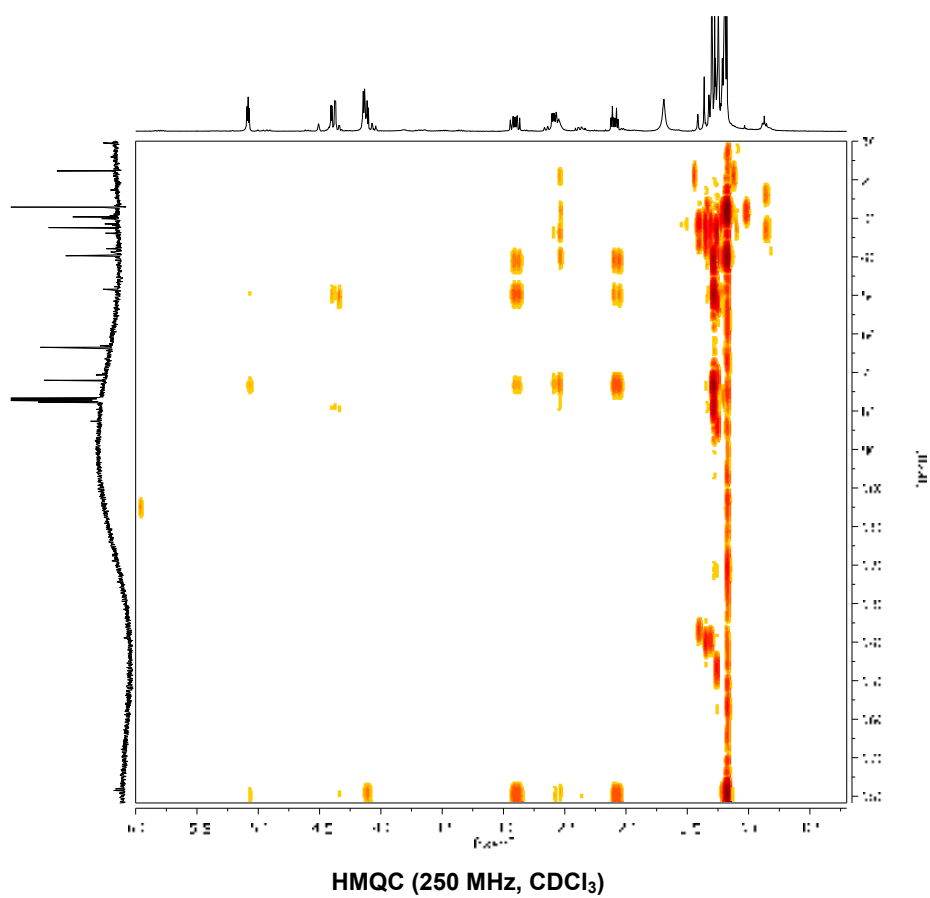
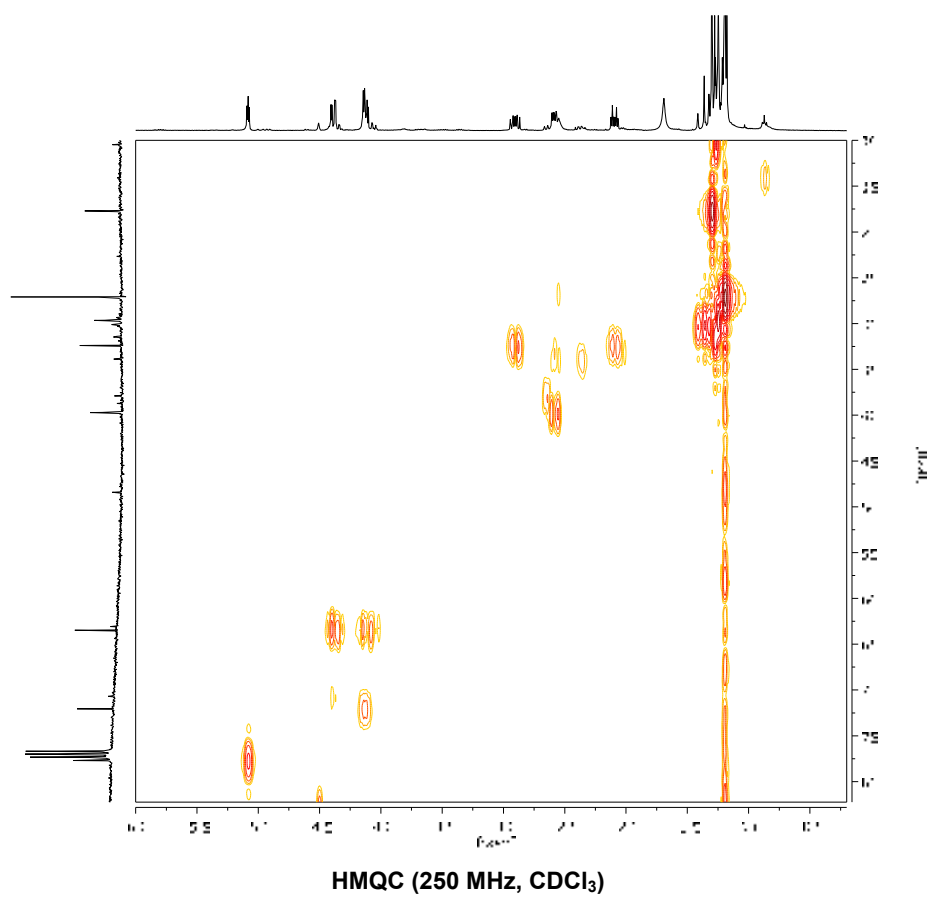


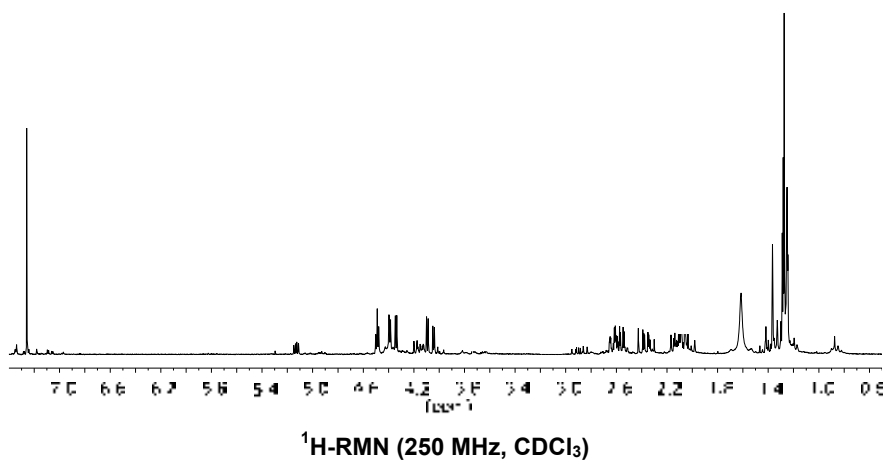
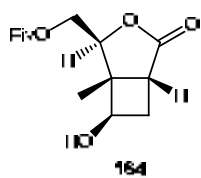
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

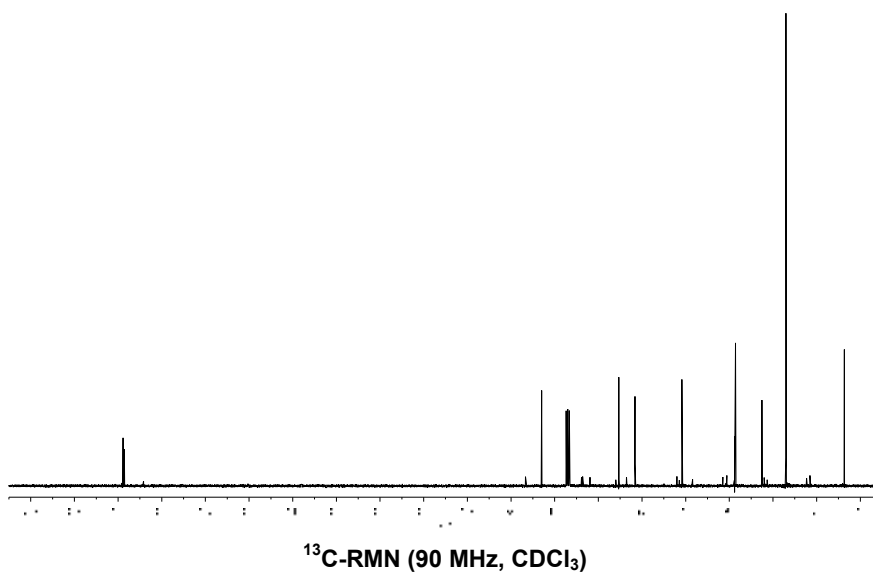
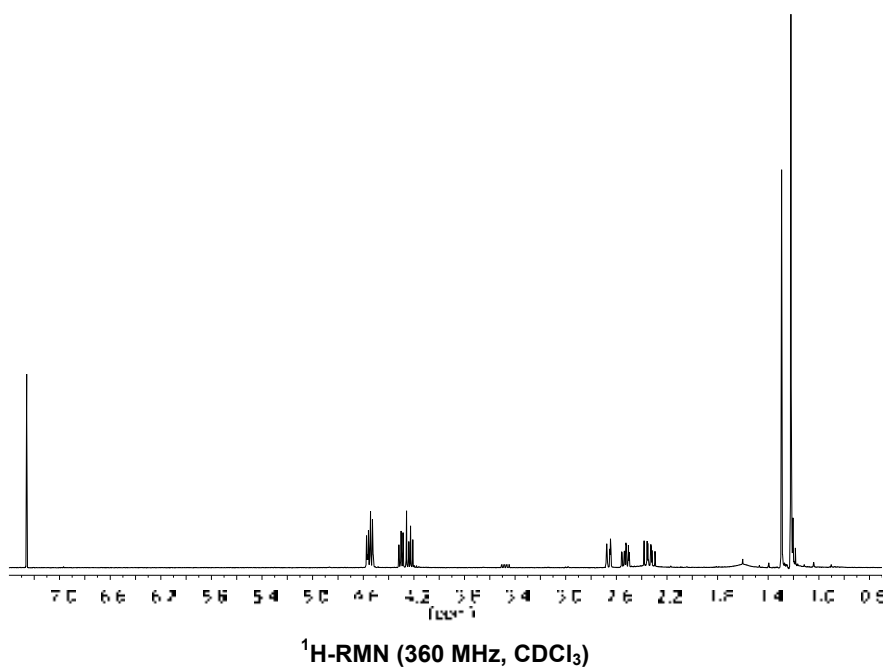
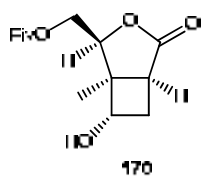


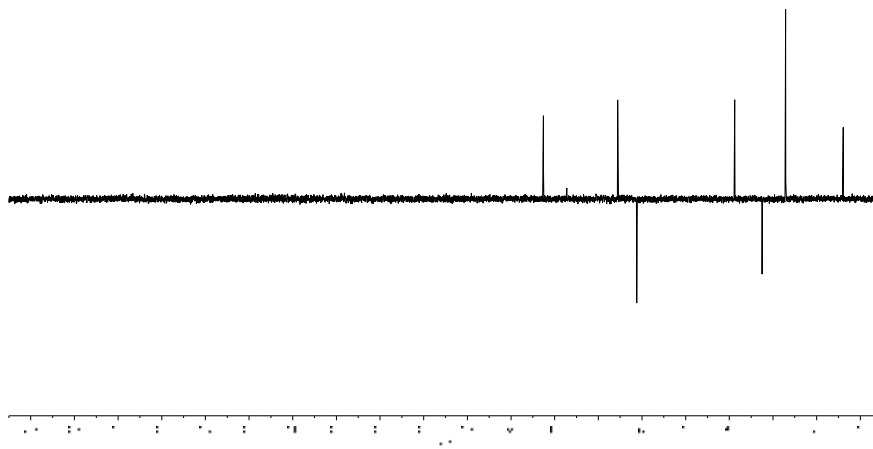
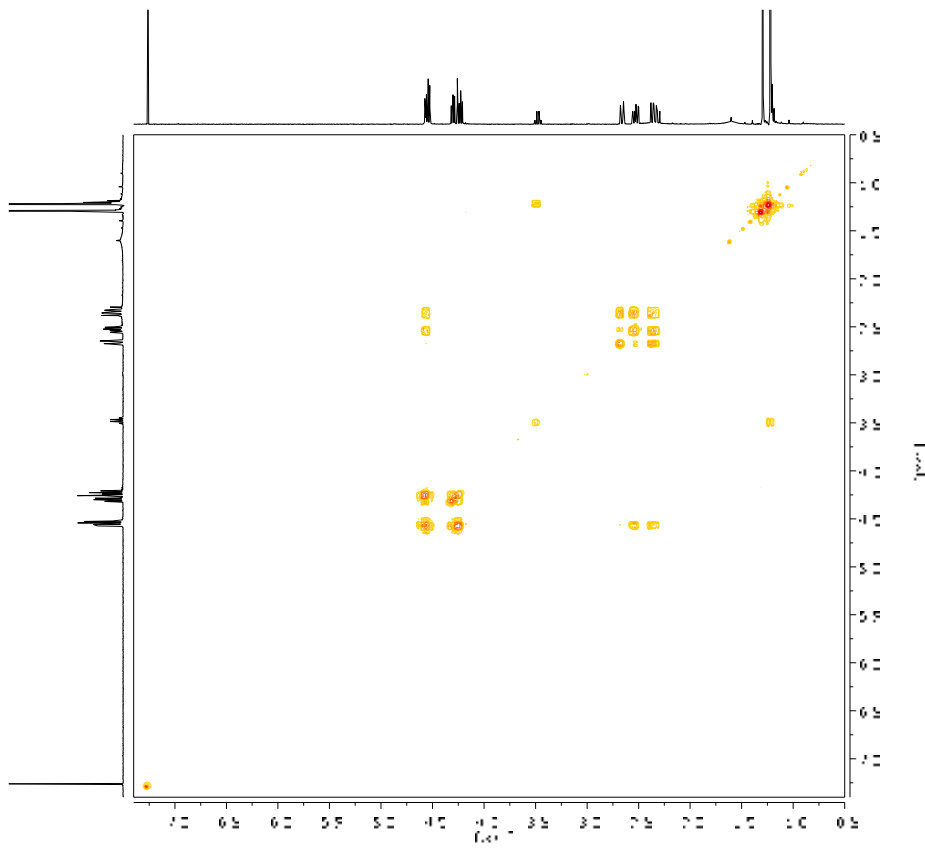
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)

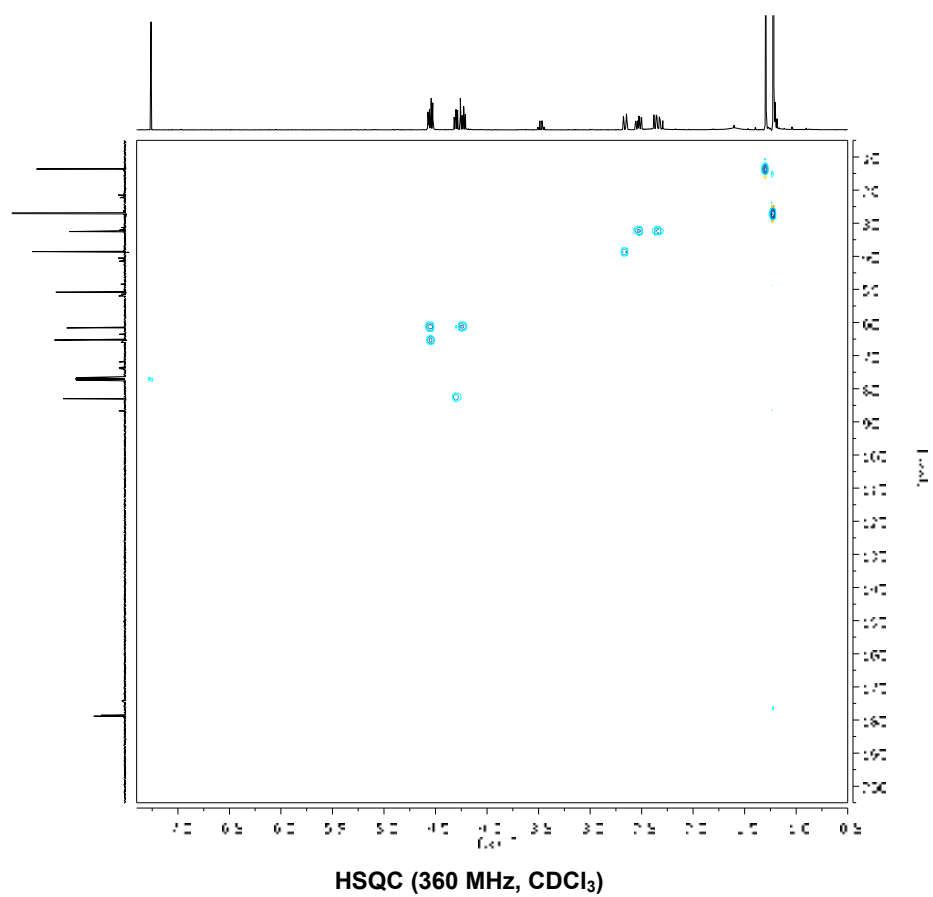


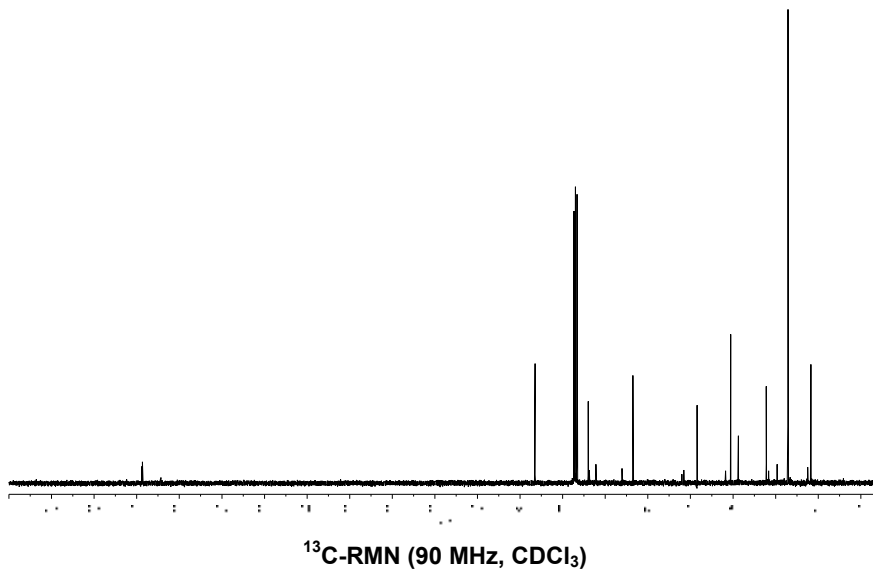
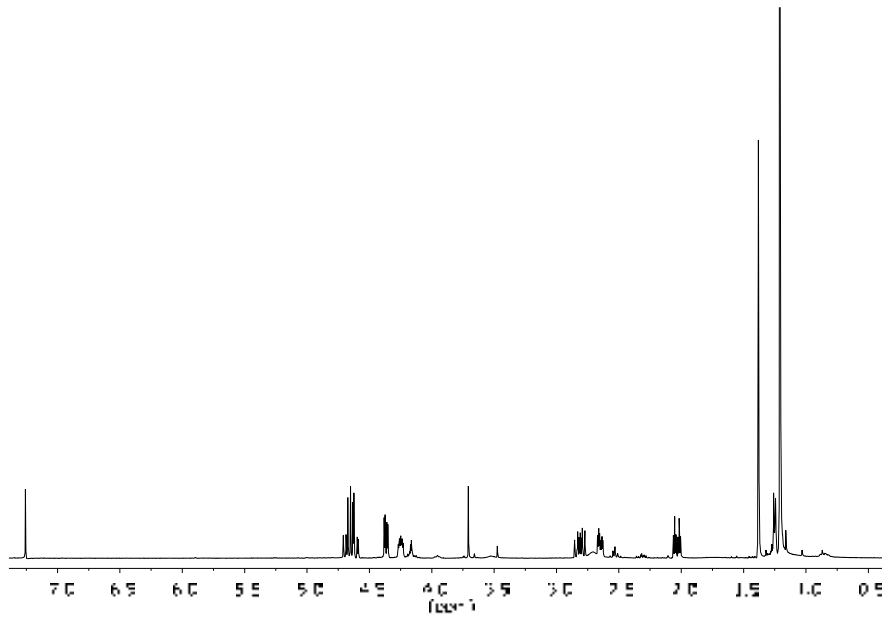
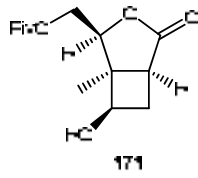


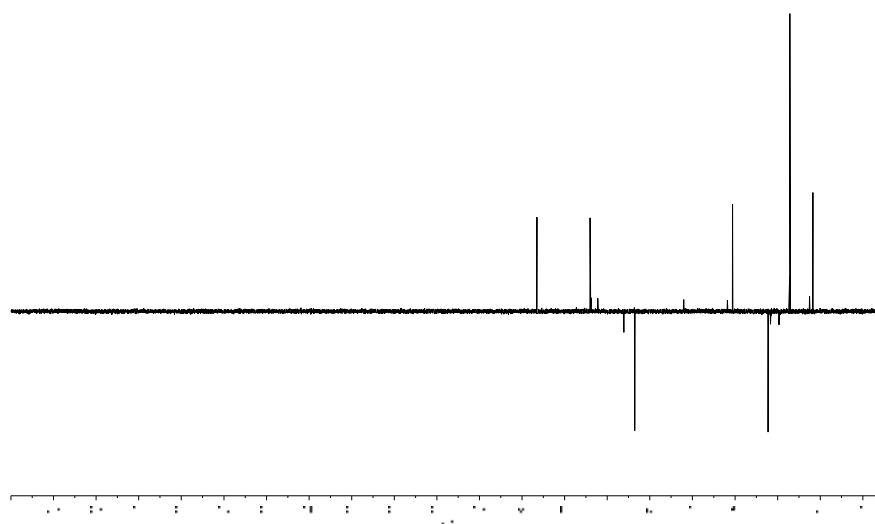




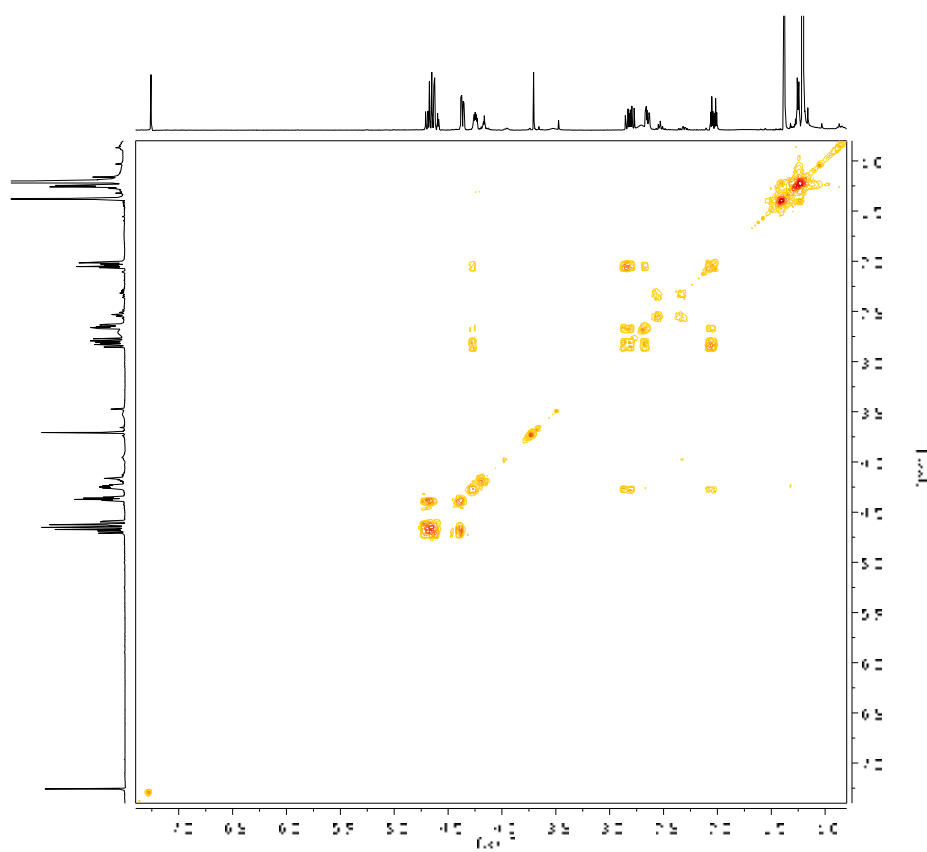
DEPT (90 MHz, CDCl_3)COSY (360 MHz, CDCl_3)



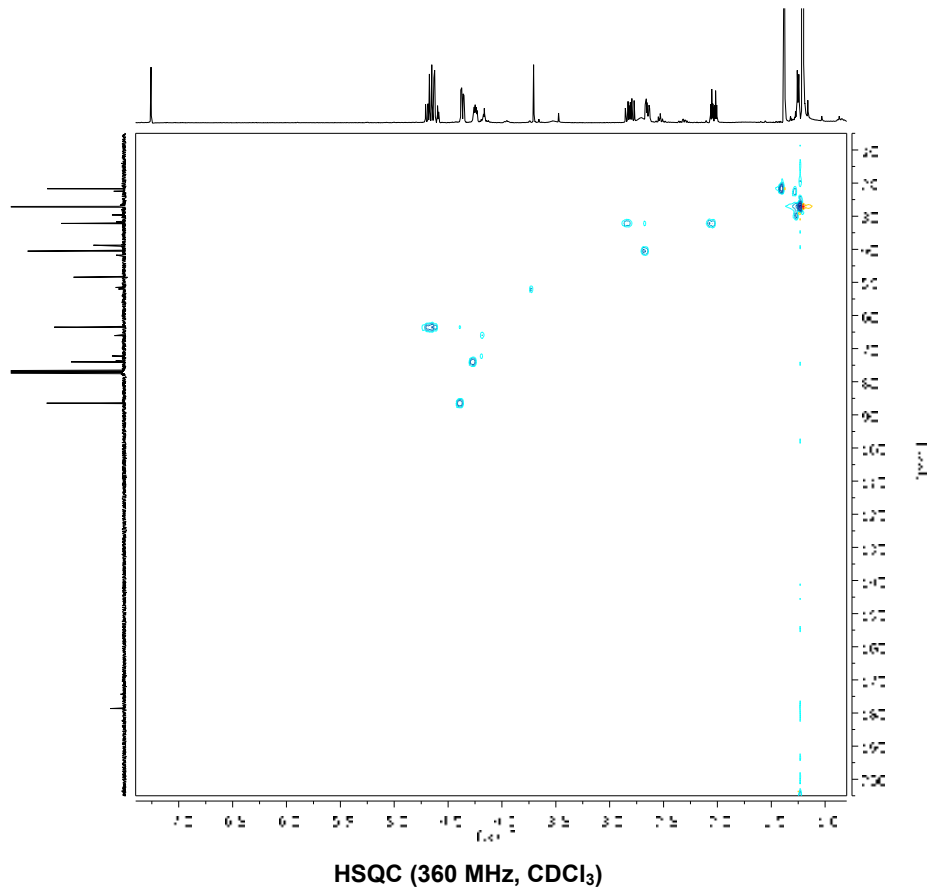


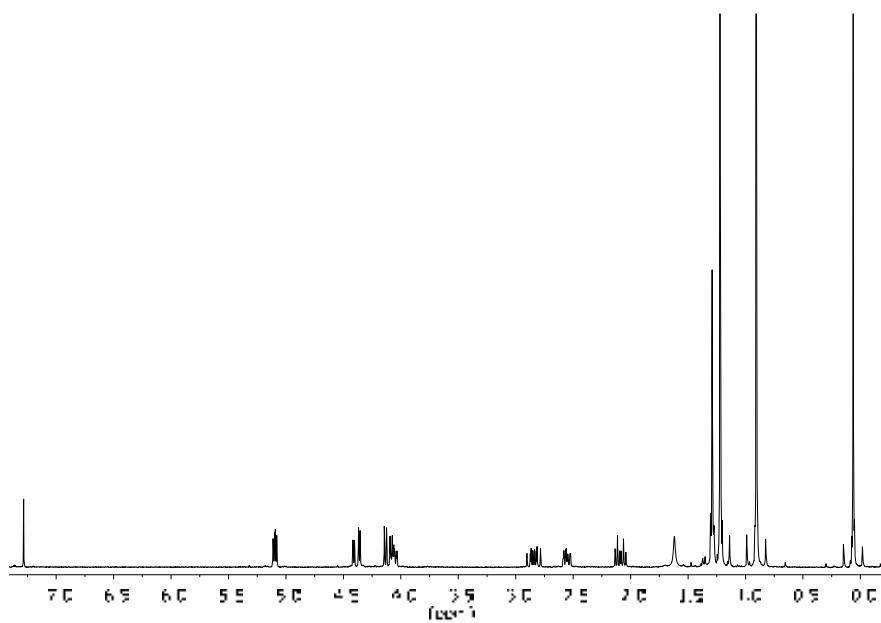
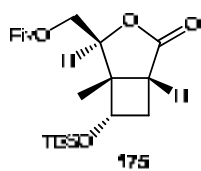


DEPT (90 MHz, CDCl₃)

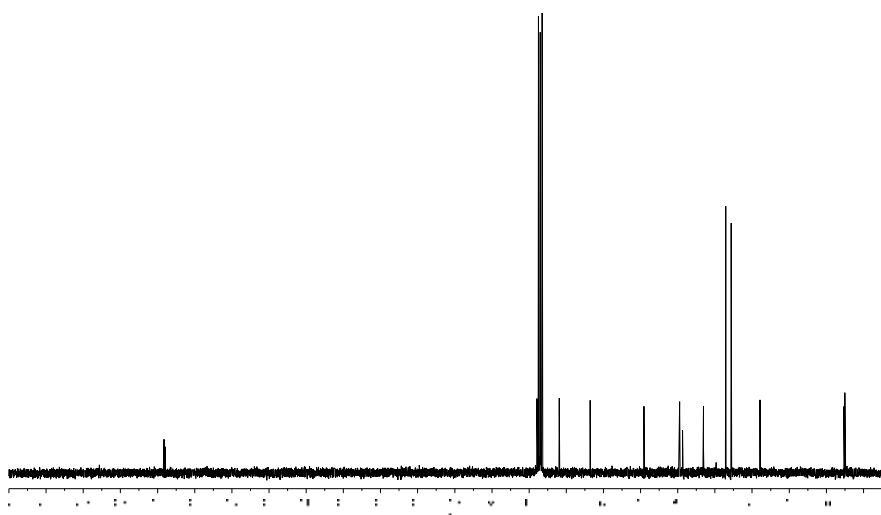


COSY (360 MHz, CDCl₃)

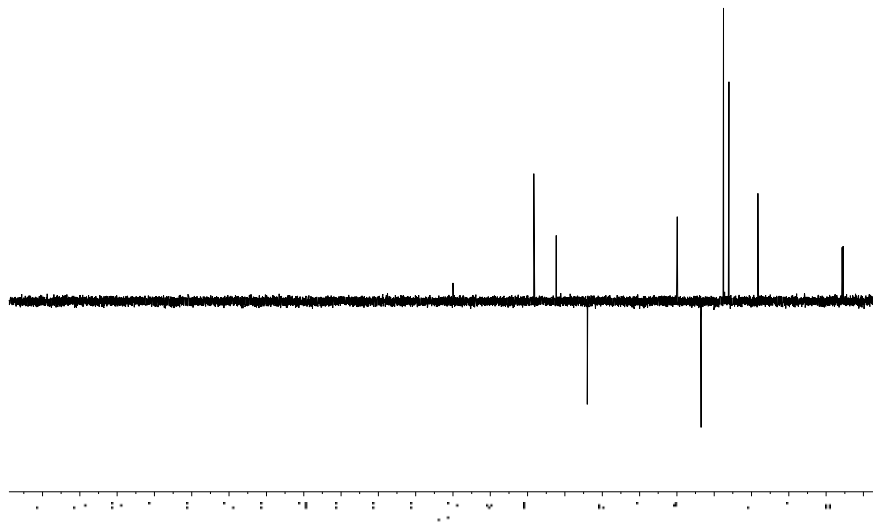
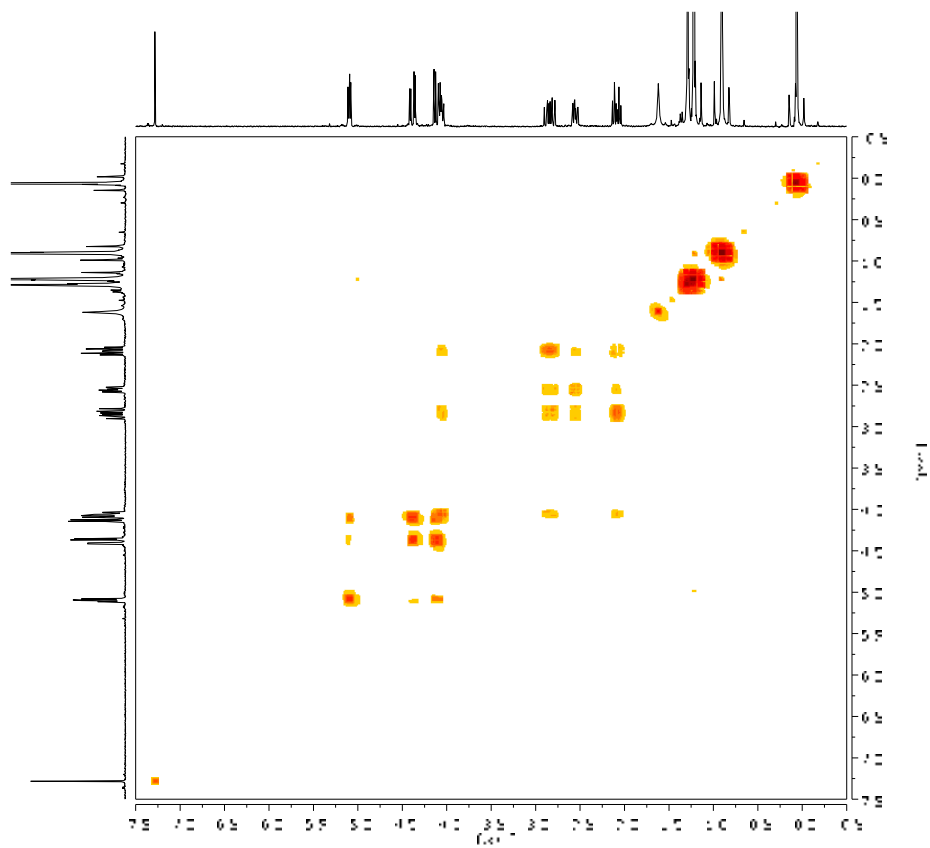


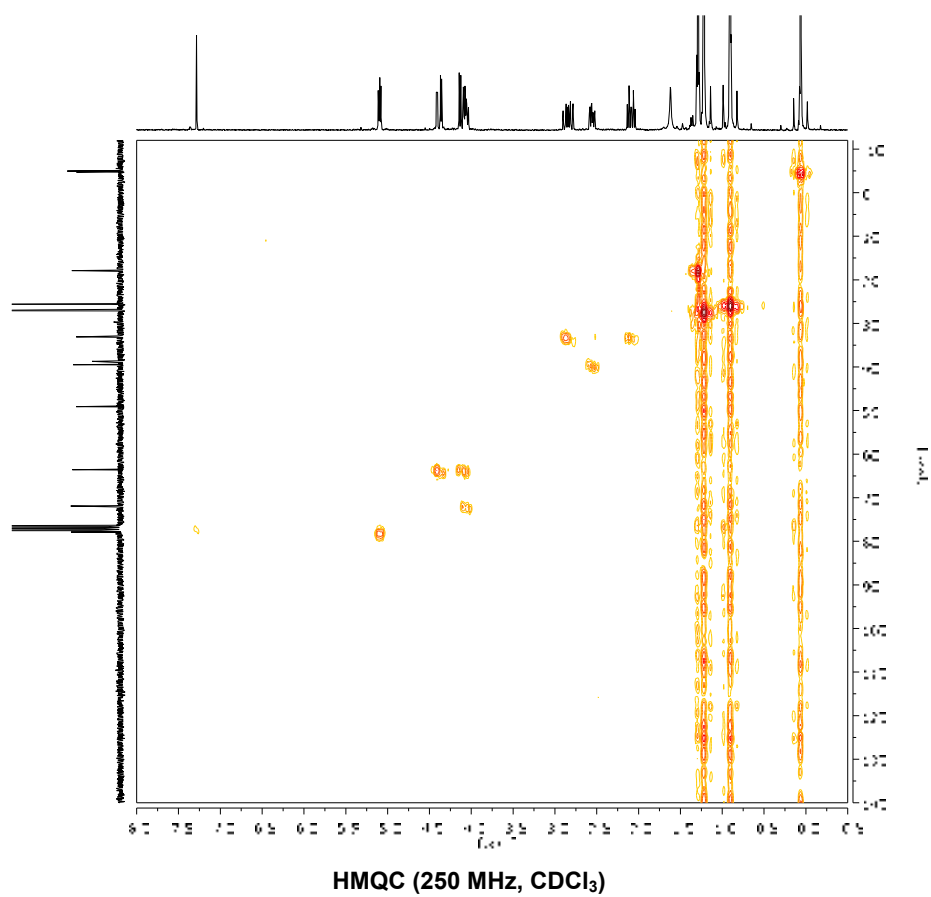


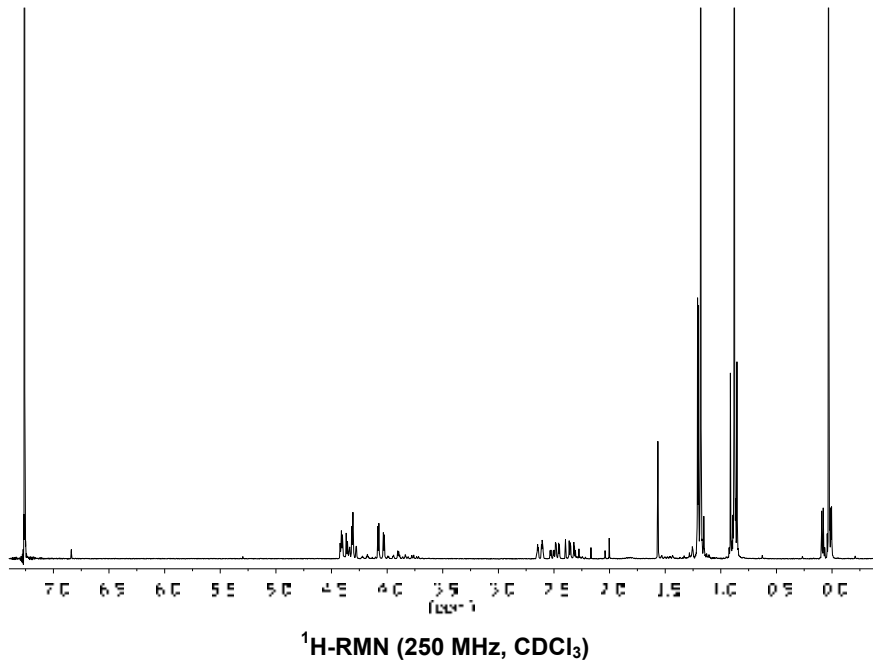
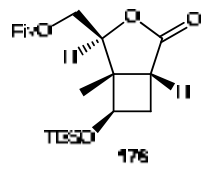
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

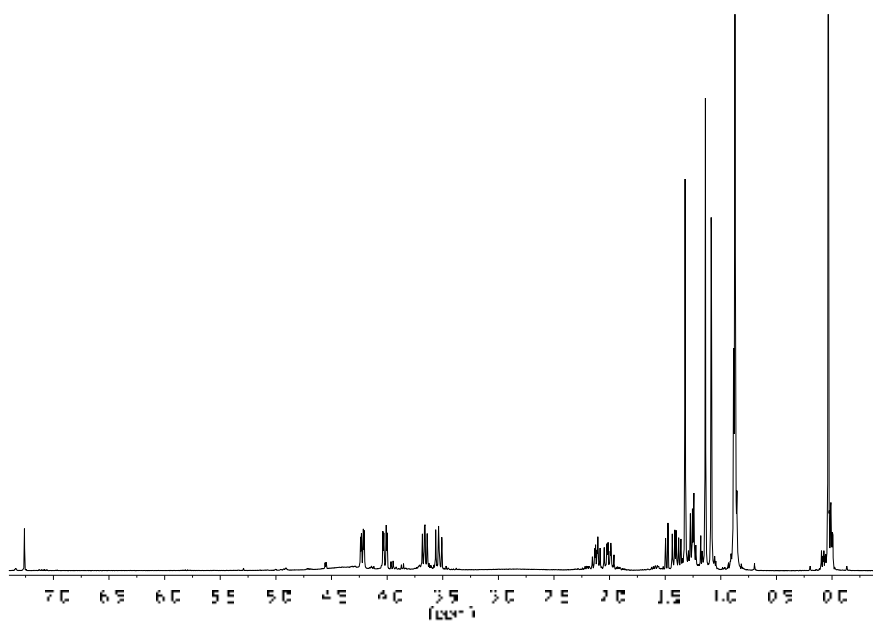
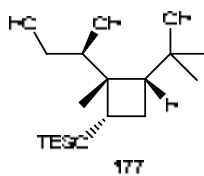
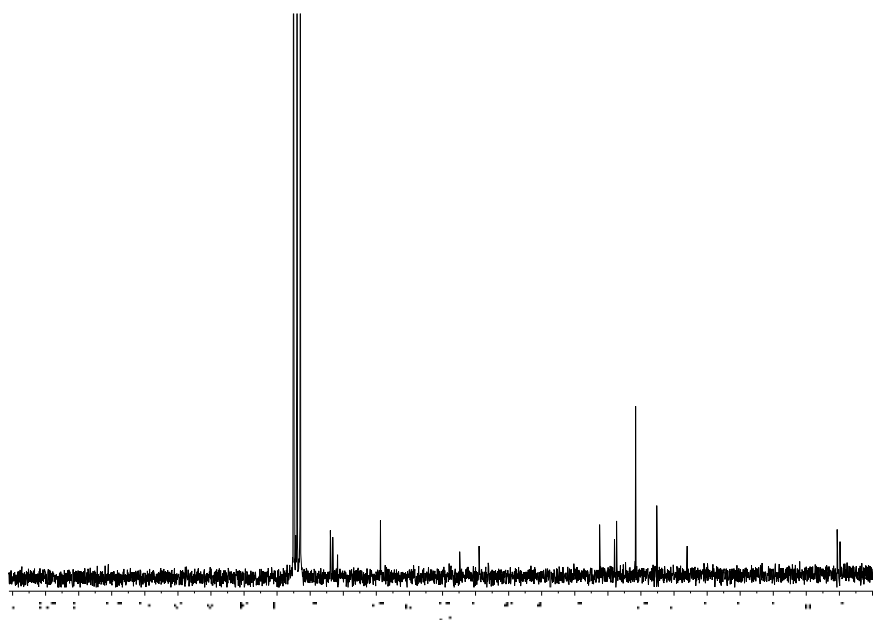


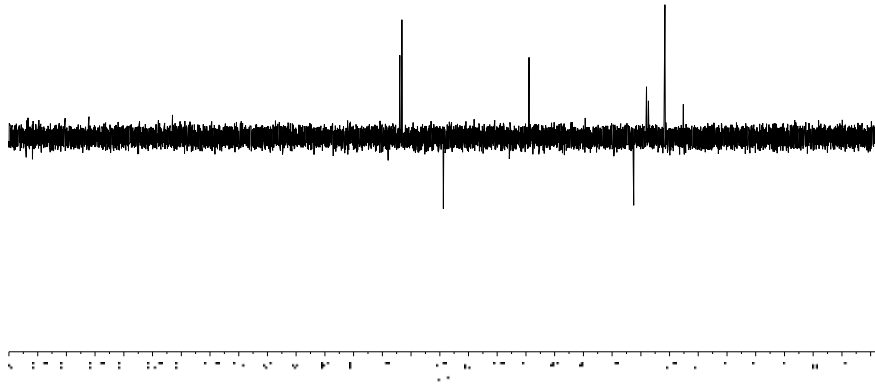
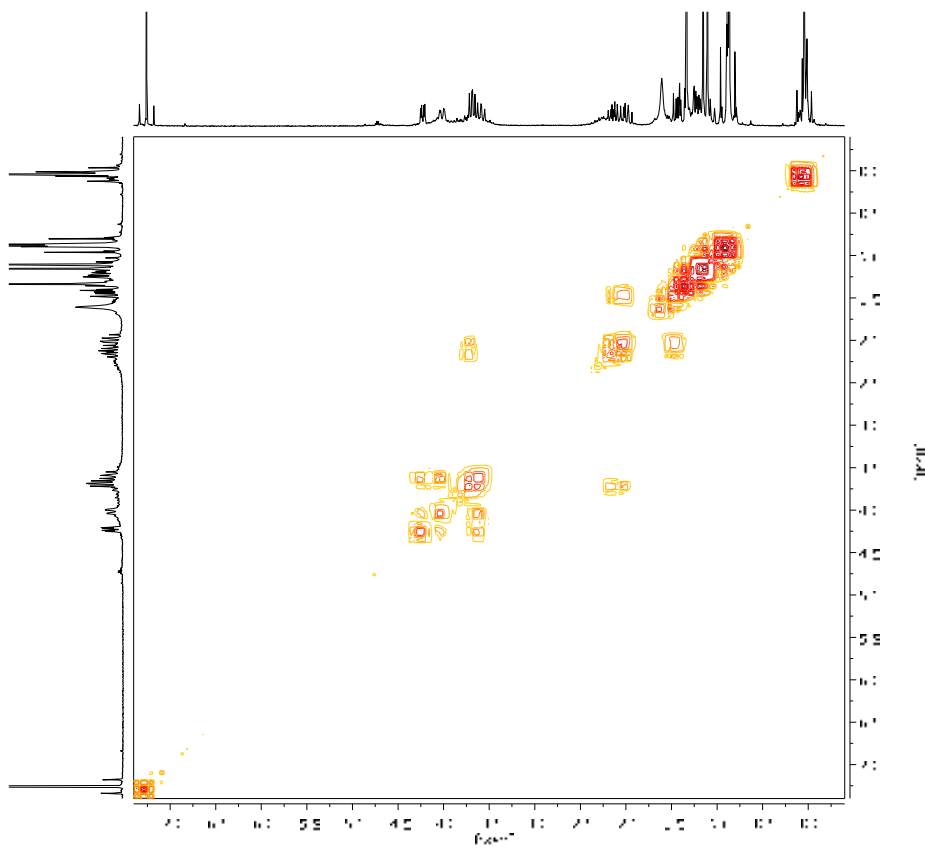
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)

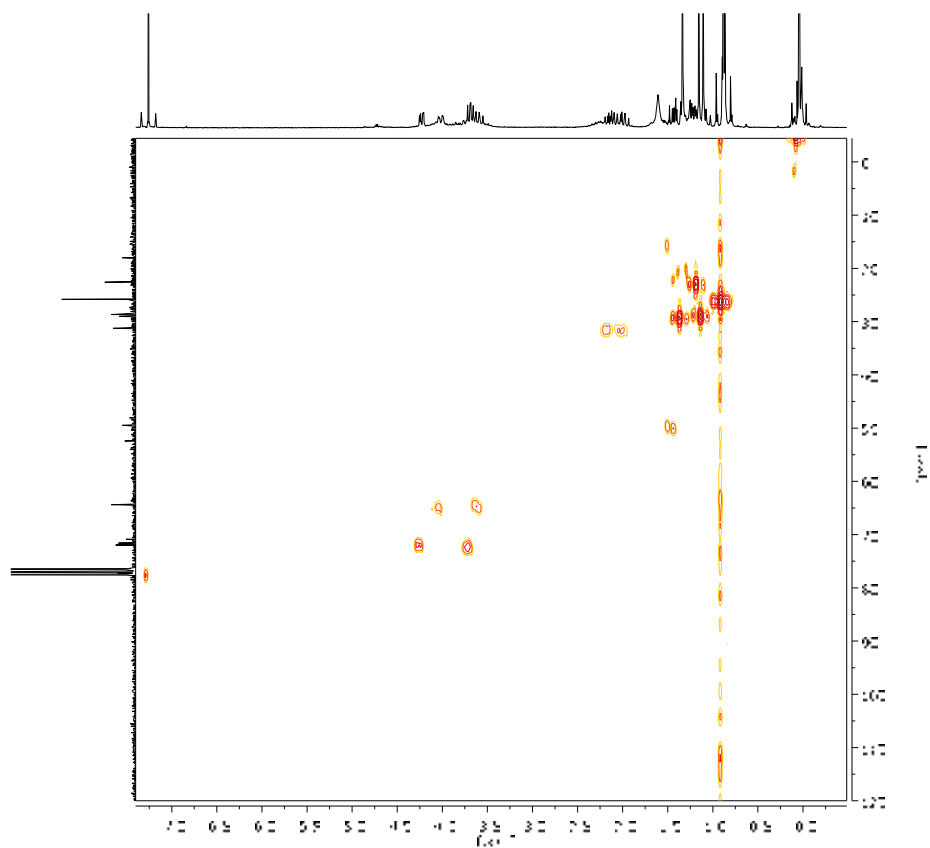
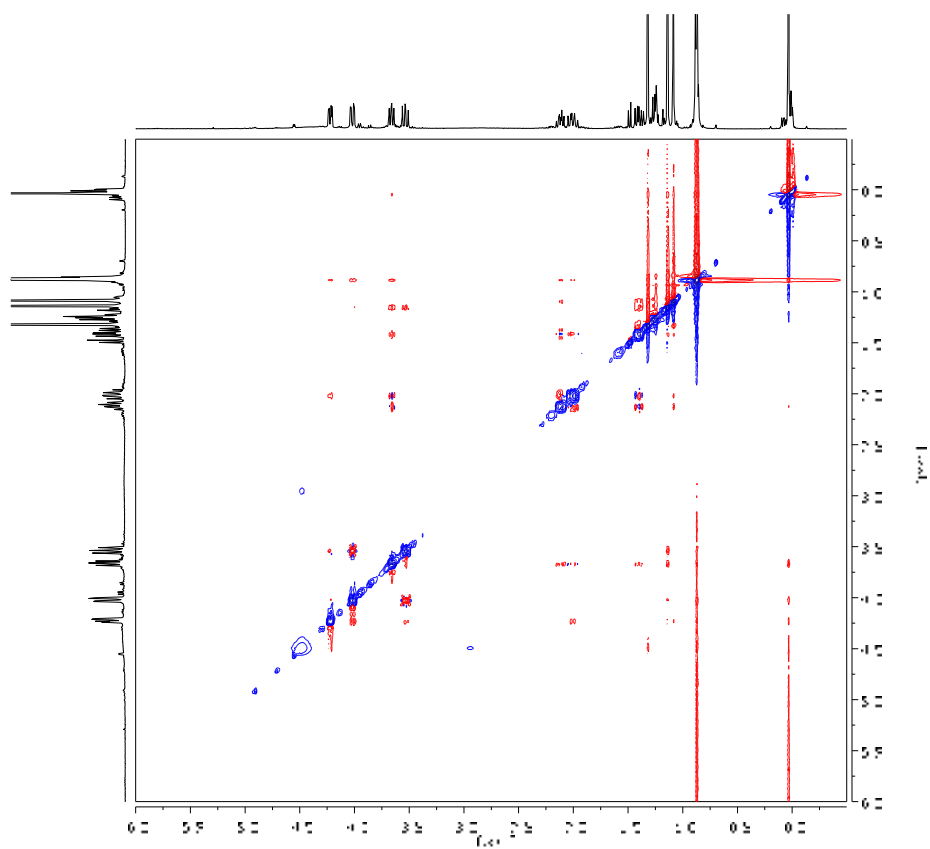
DEPT (62.5 MHz, CDCl_3)COSY (250 MHz, CDCl_3)

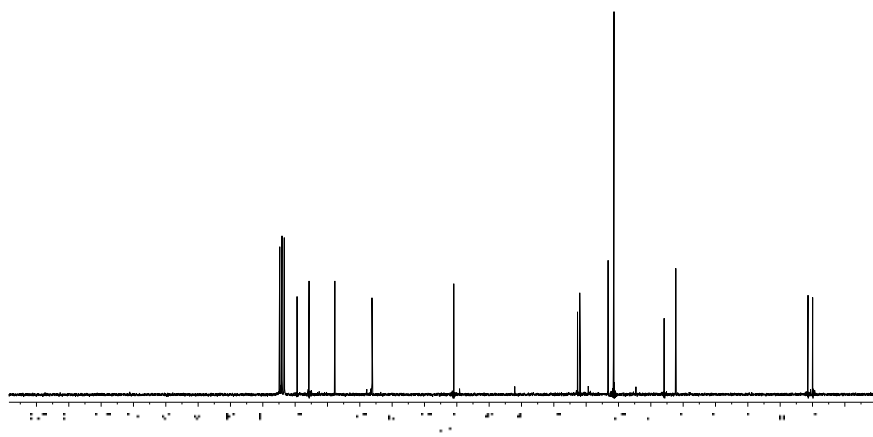
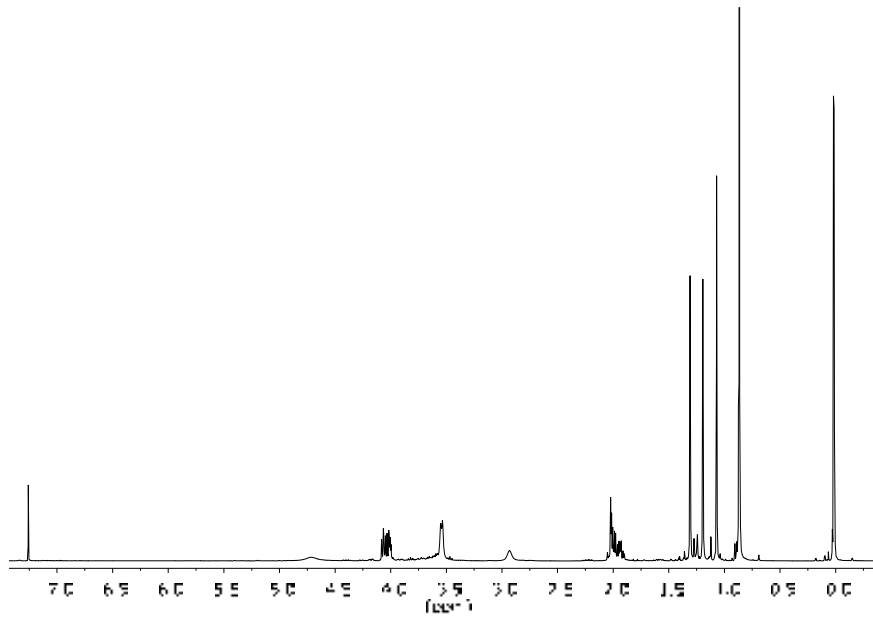
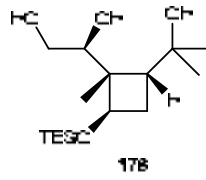


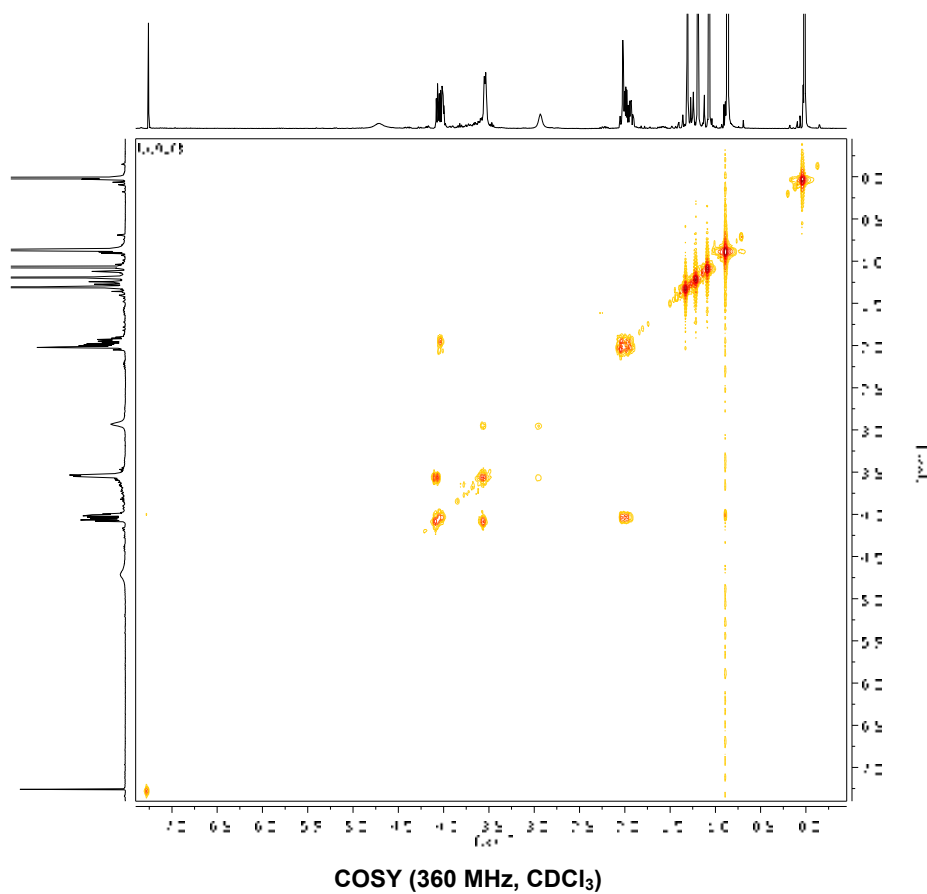
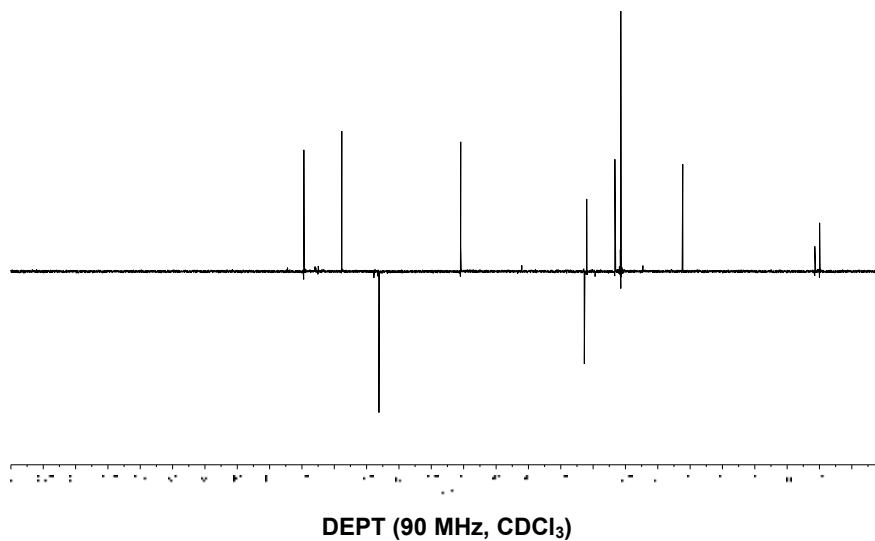


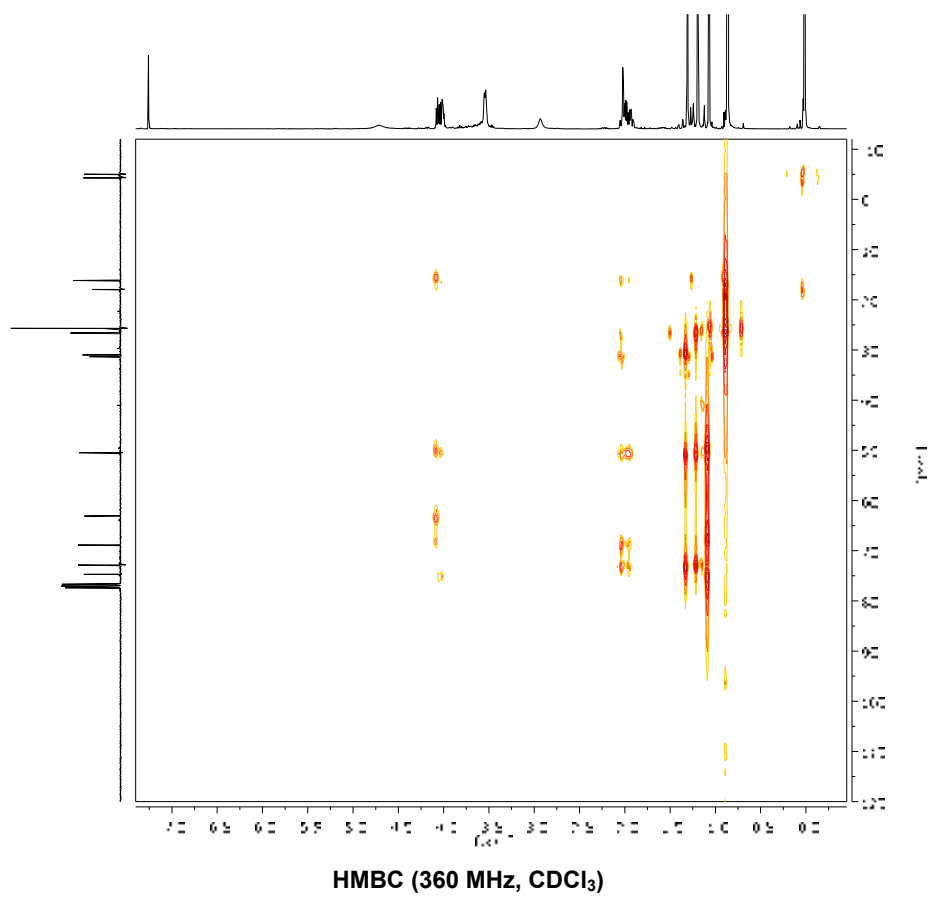
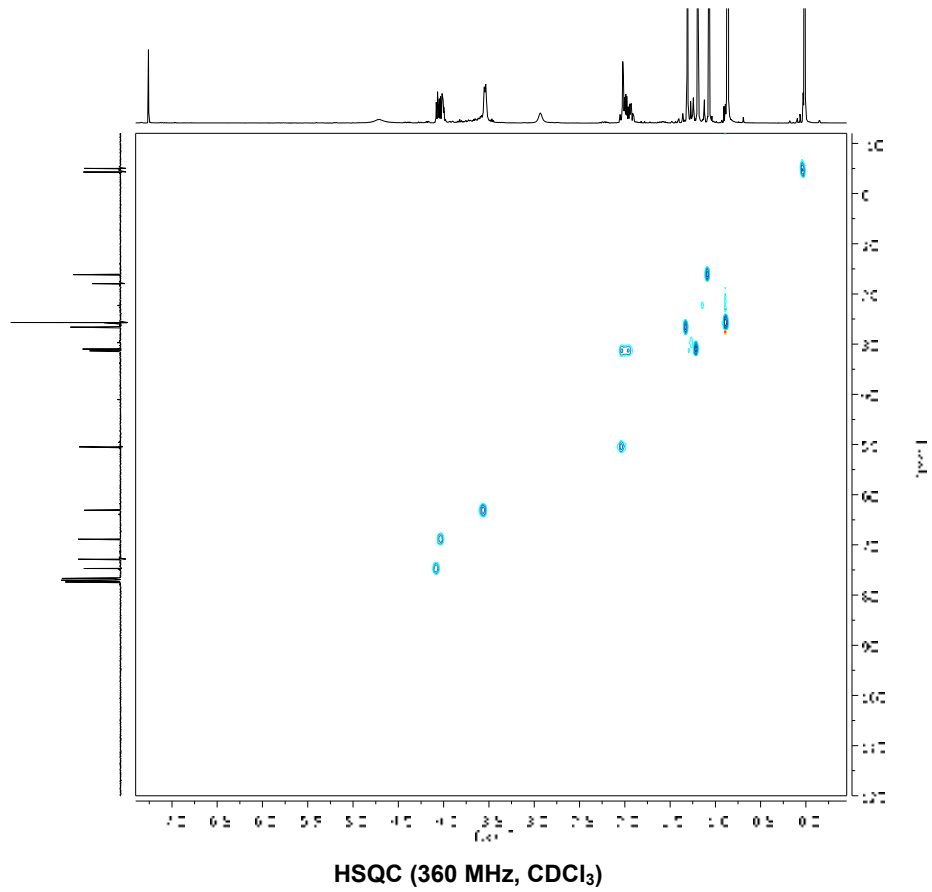
 $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3)

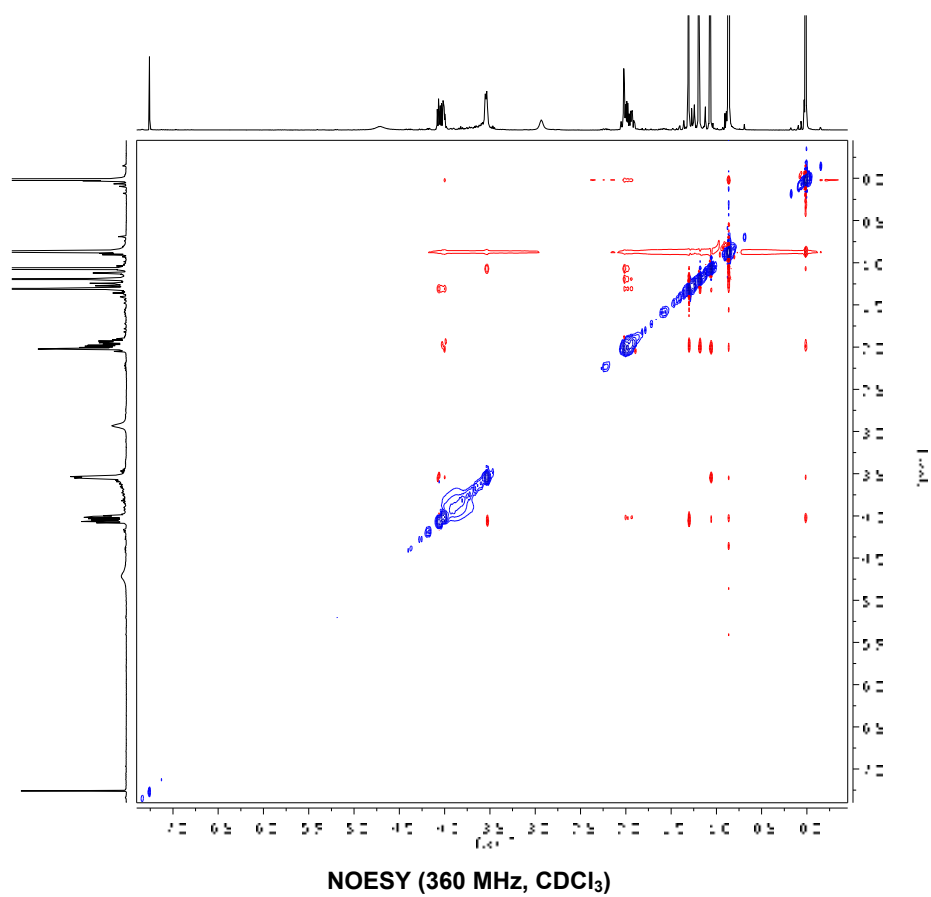
DEPT (62.5 MHz, CDCl_3)COSY (250 MHz, CDCl_3)

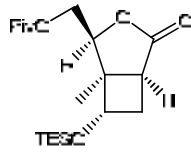
HMQC (250 MHz, CDCl_3)NOESY (360 MHz, CDCl_3)



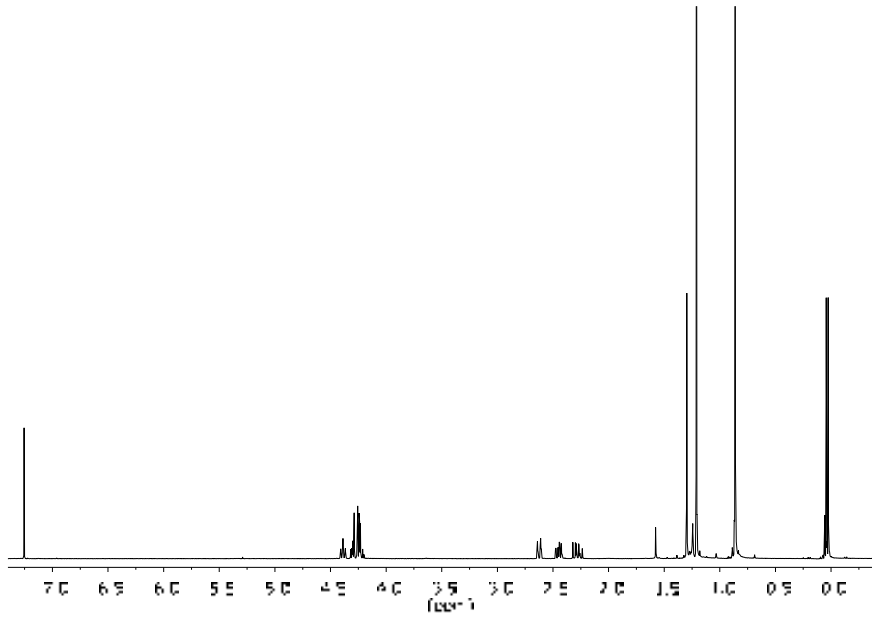
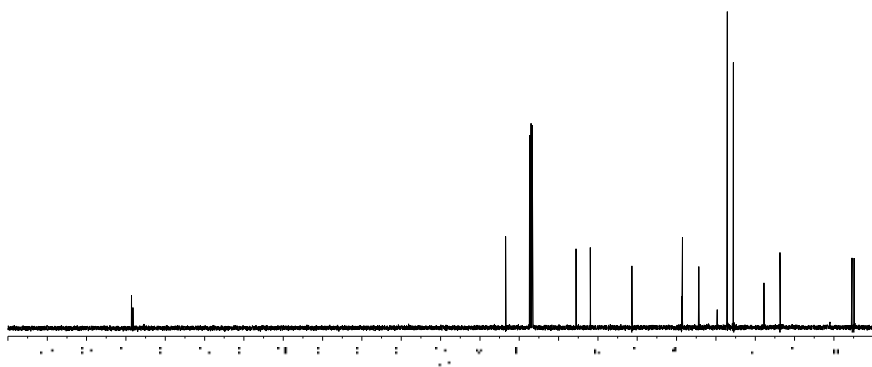


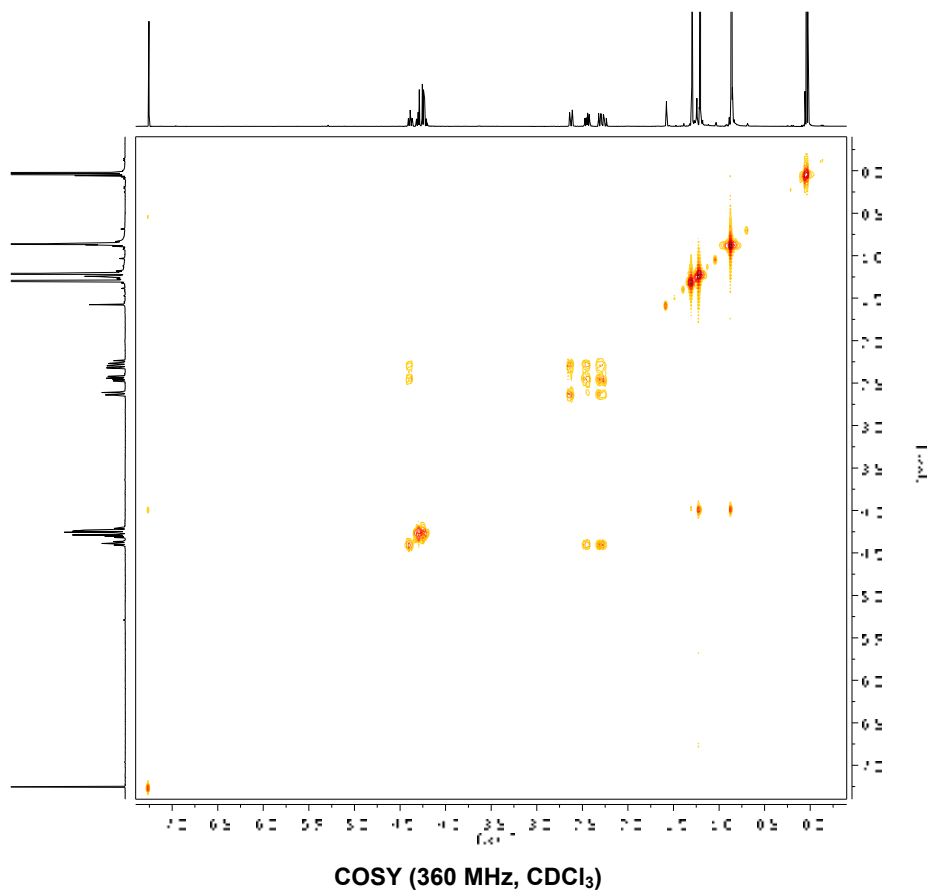
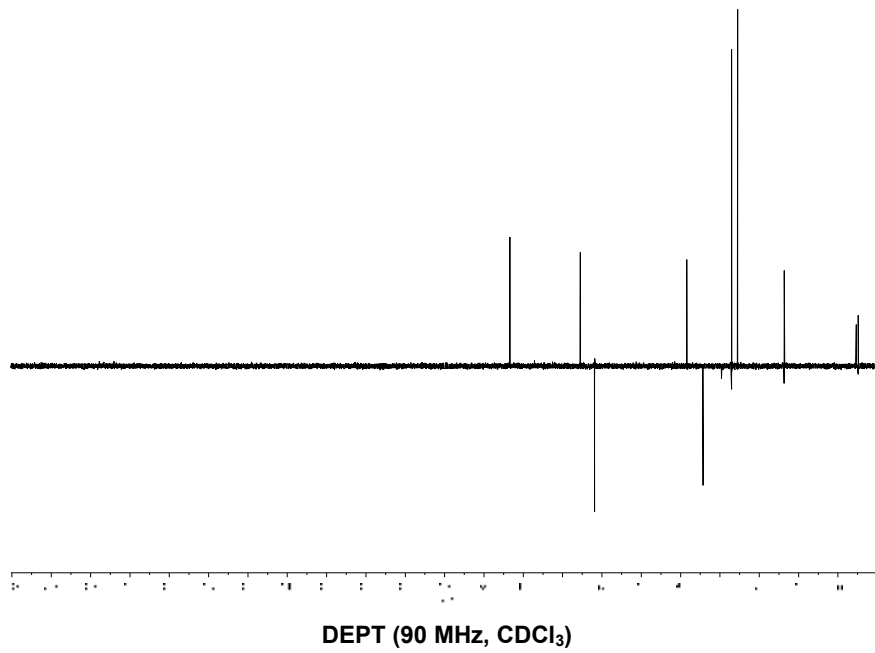


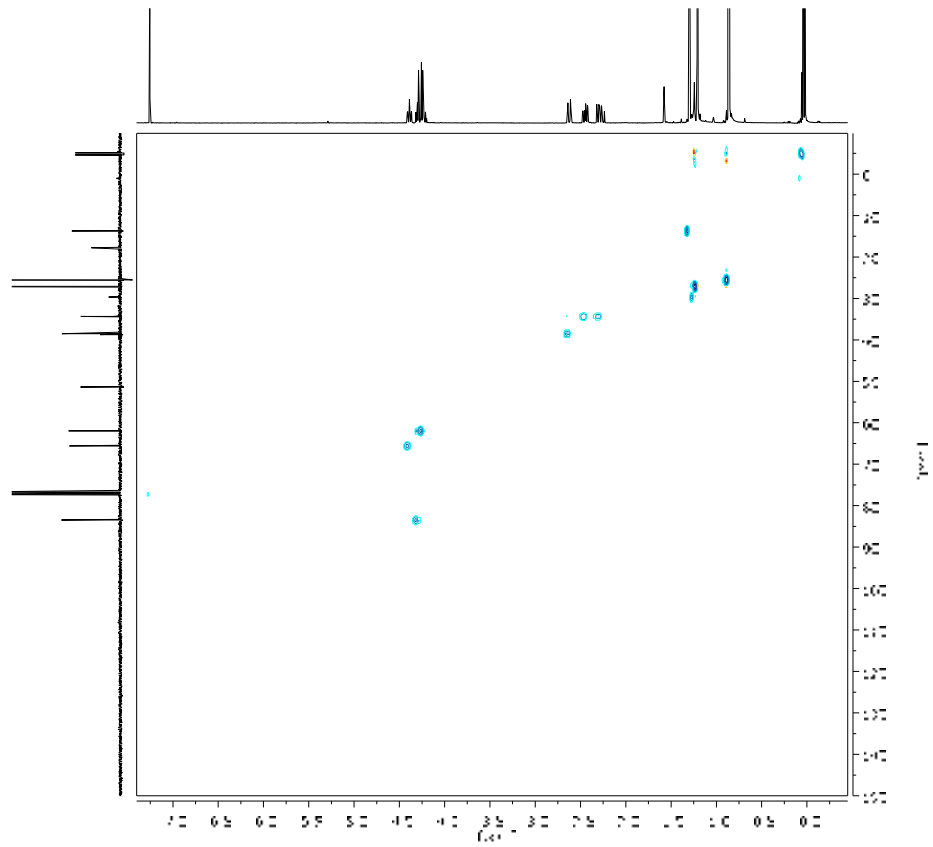
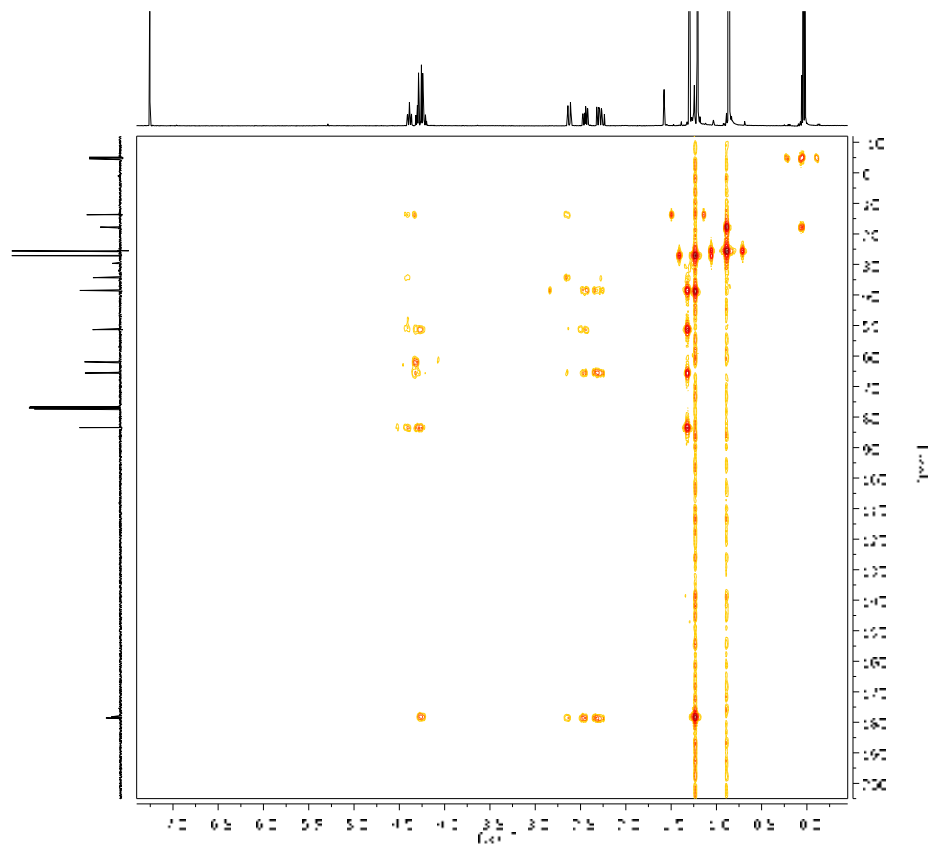


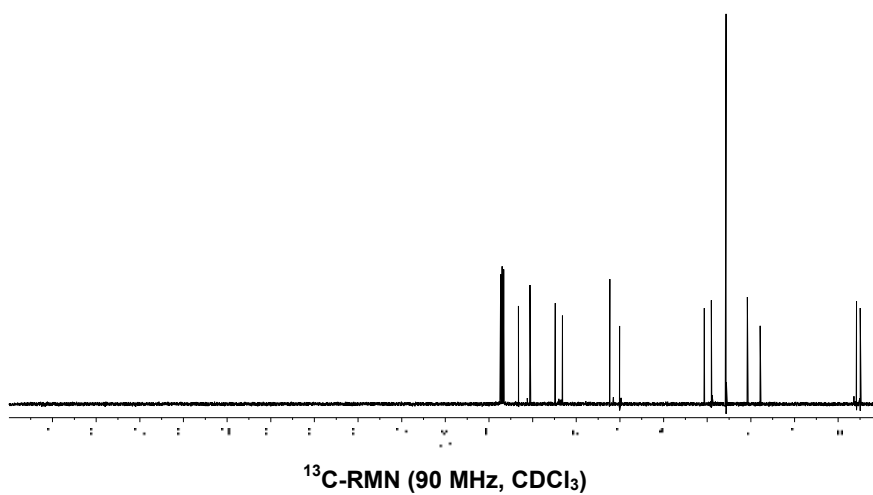
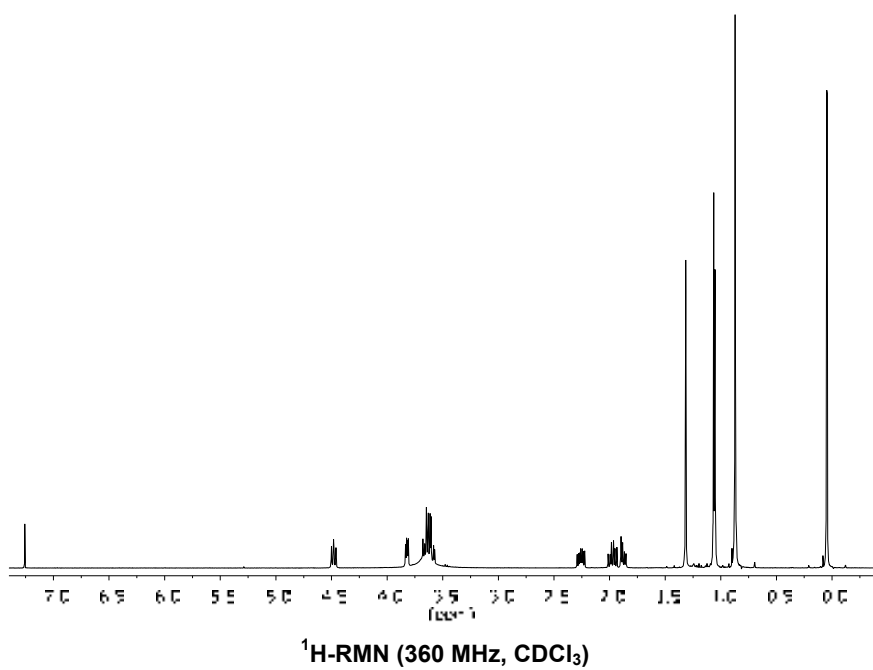
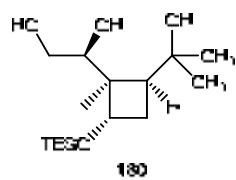


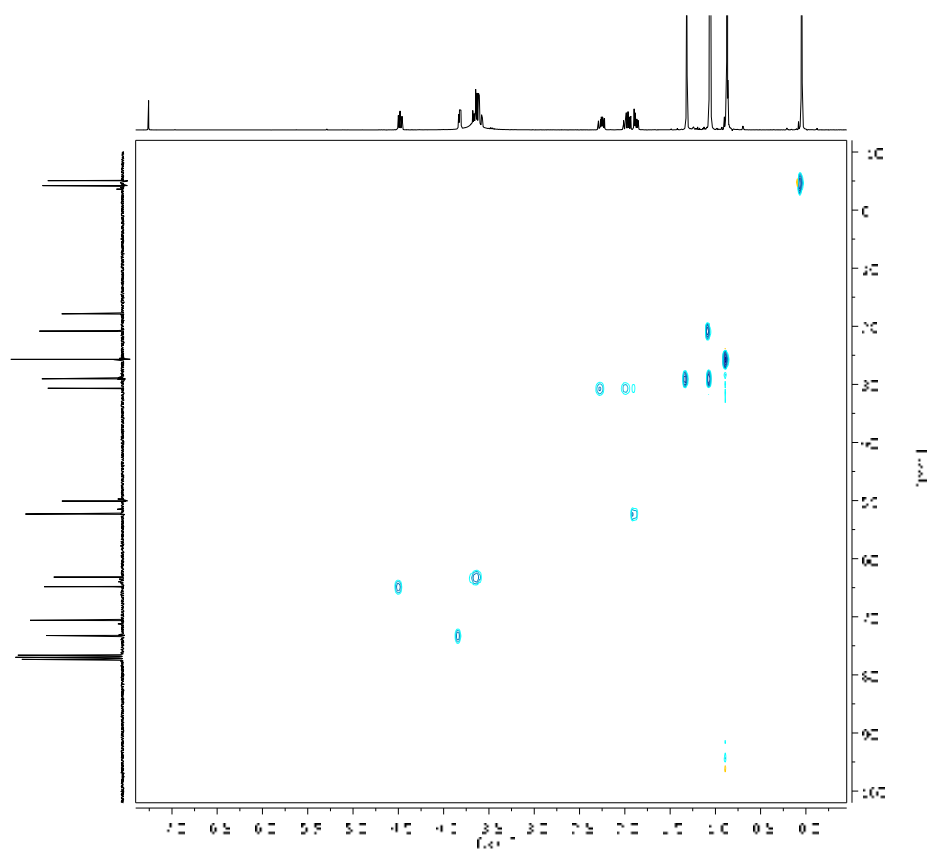
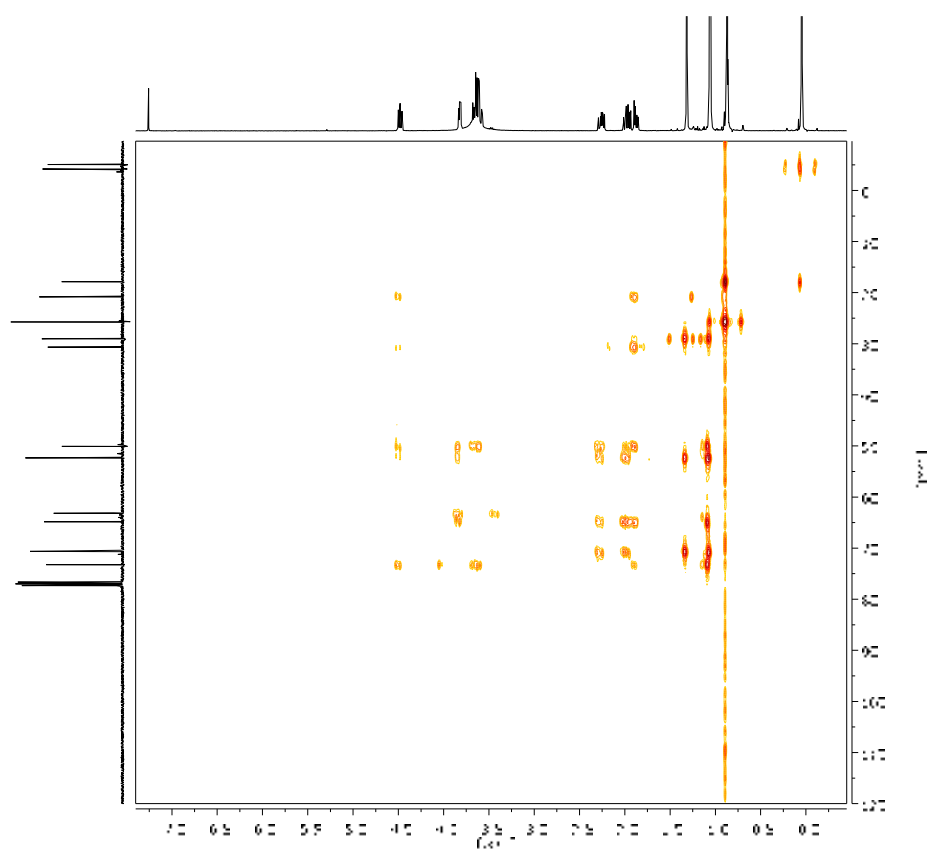
179

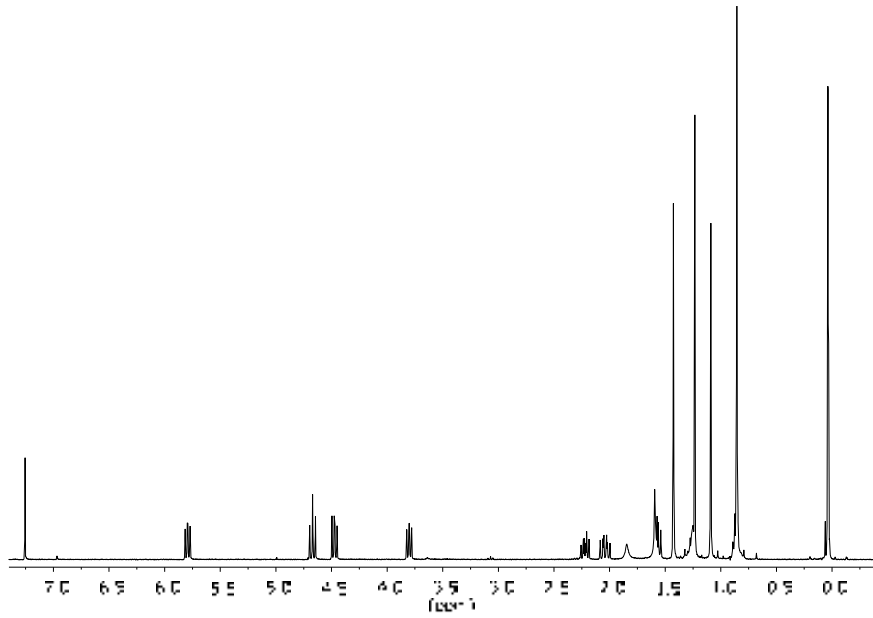
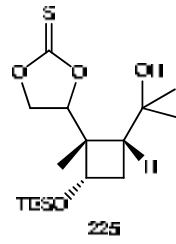
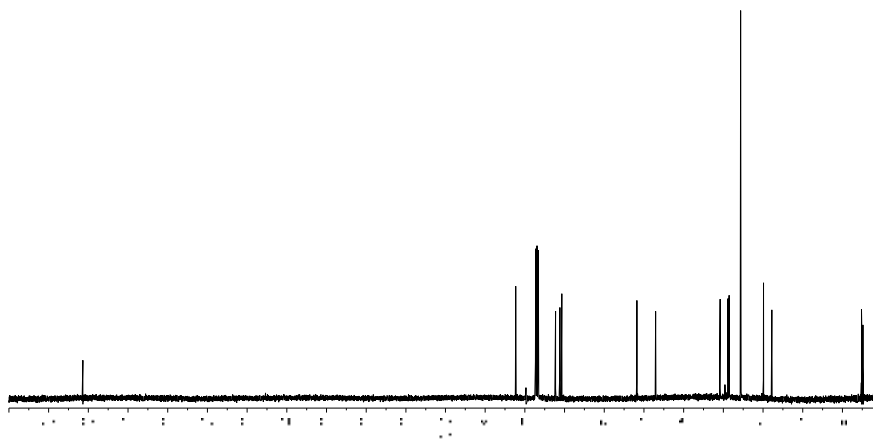
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)

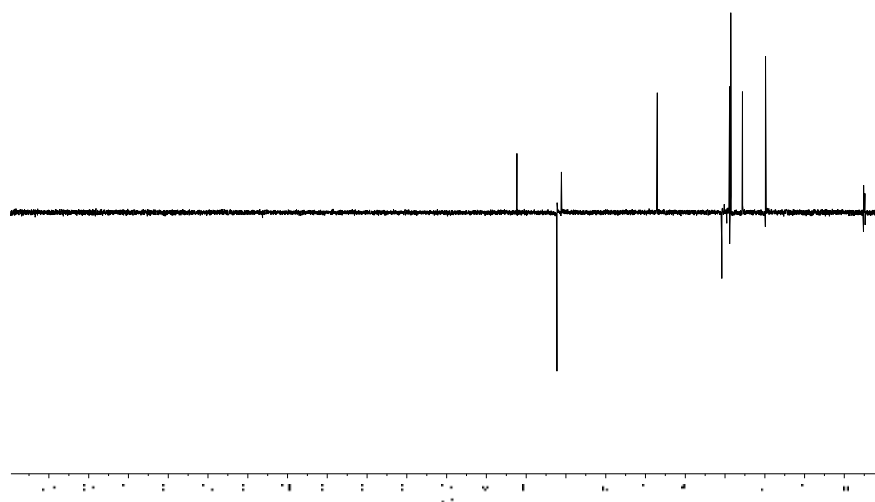
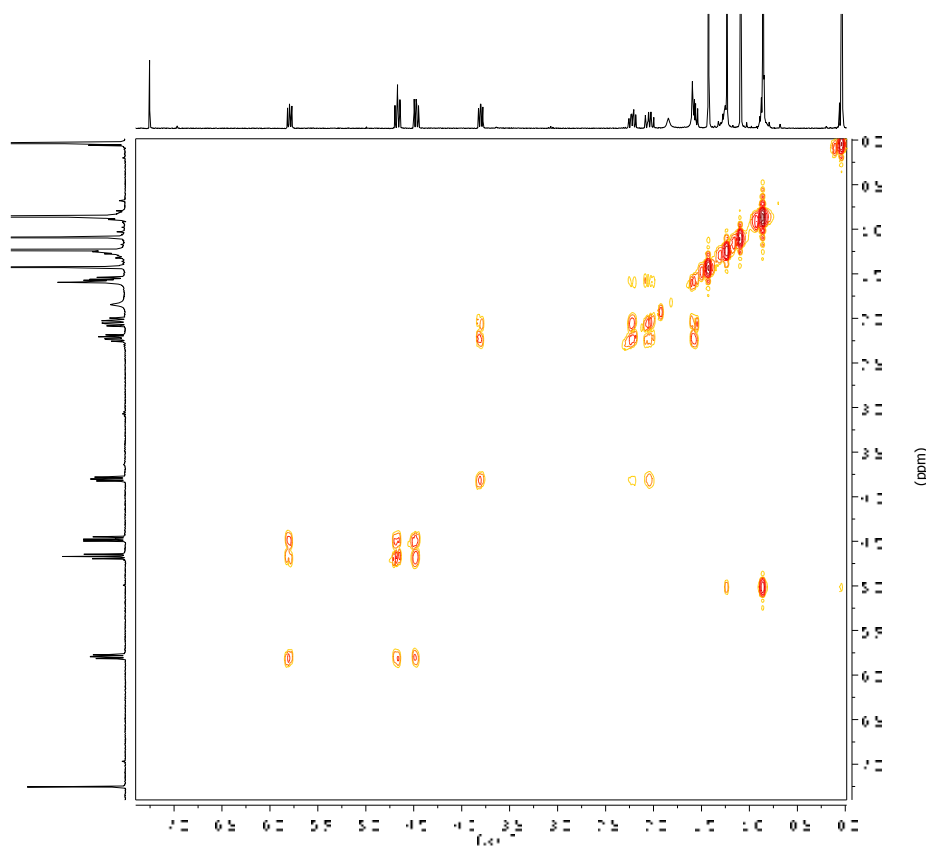


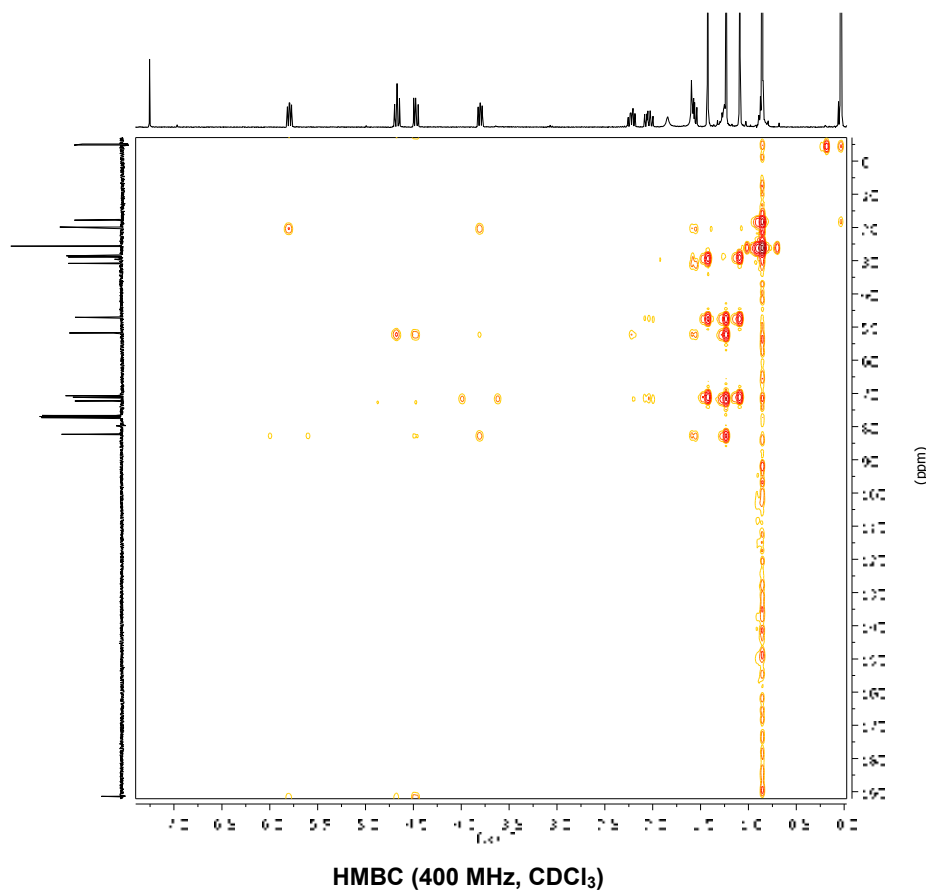
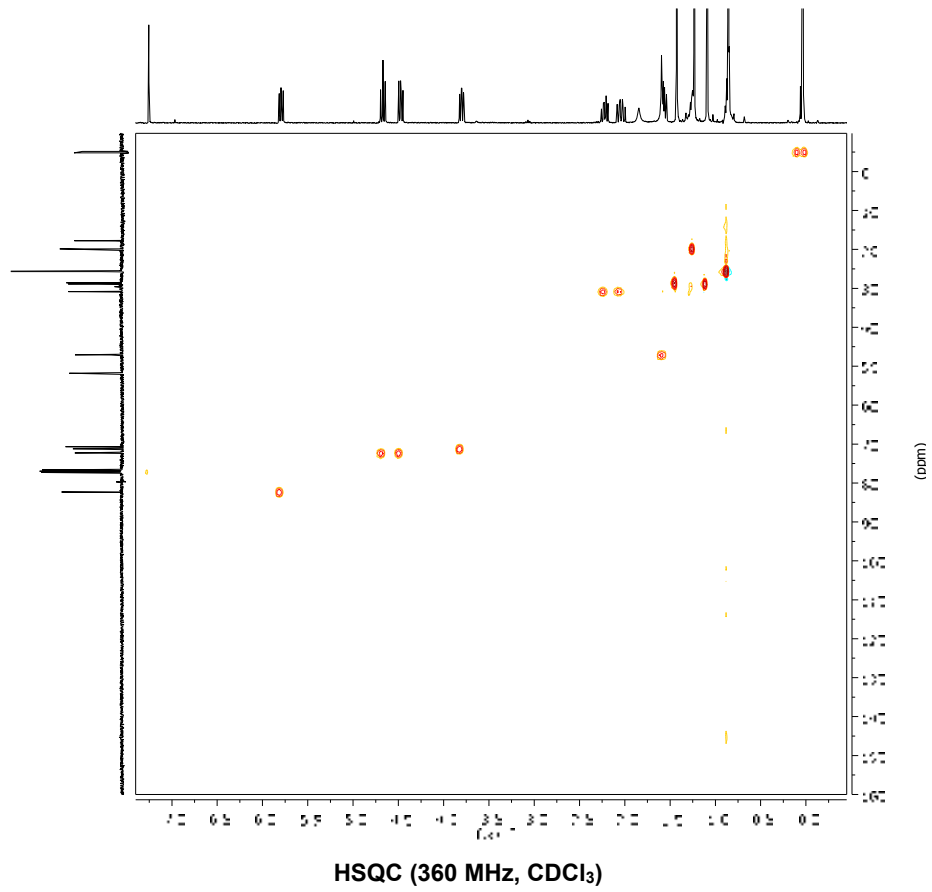
HSQC (360 MHz, CDCl_3)HMBC (360 MHz, CDCl_3)

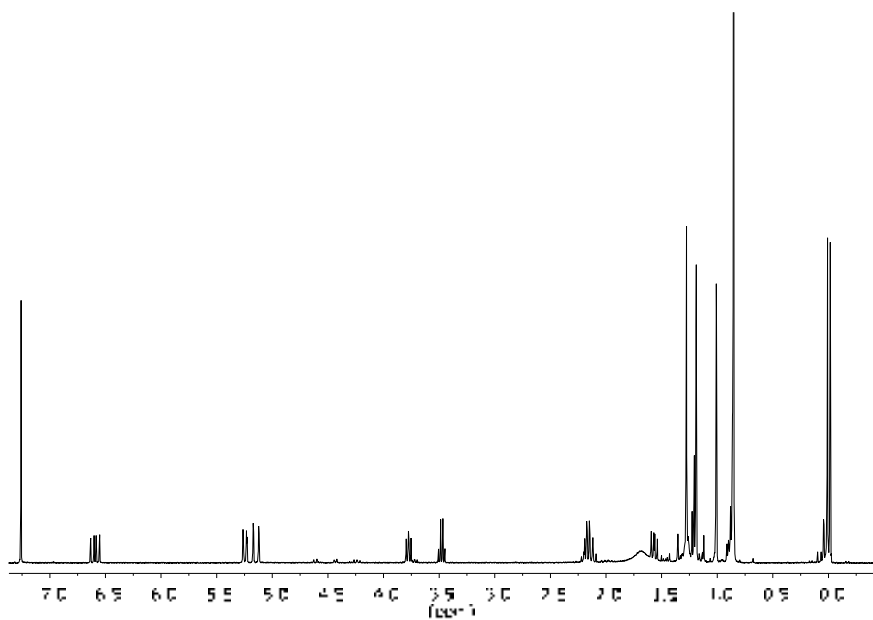
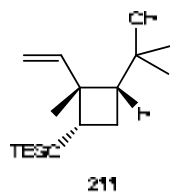
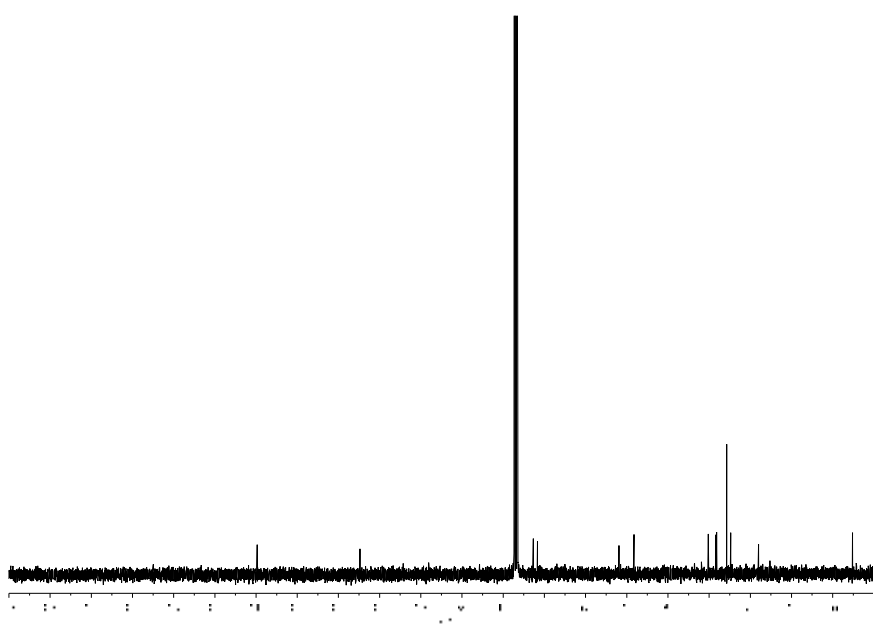


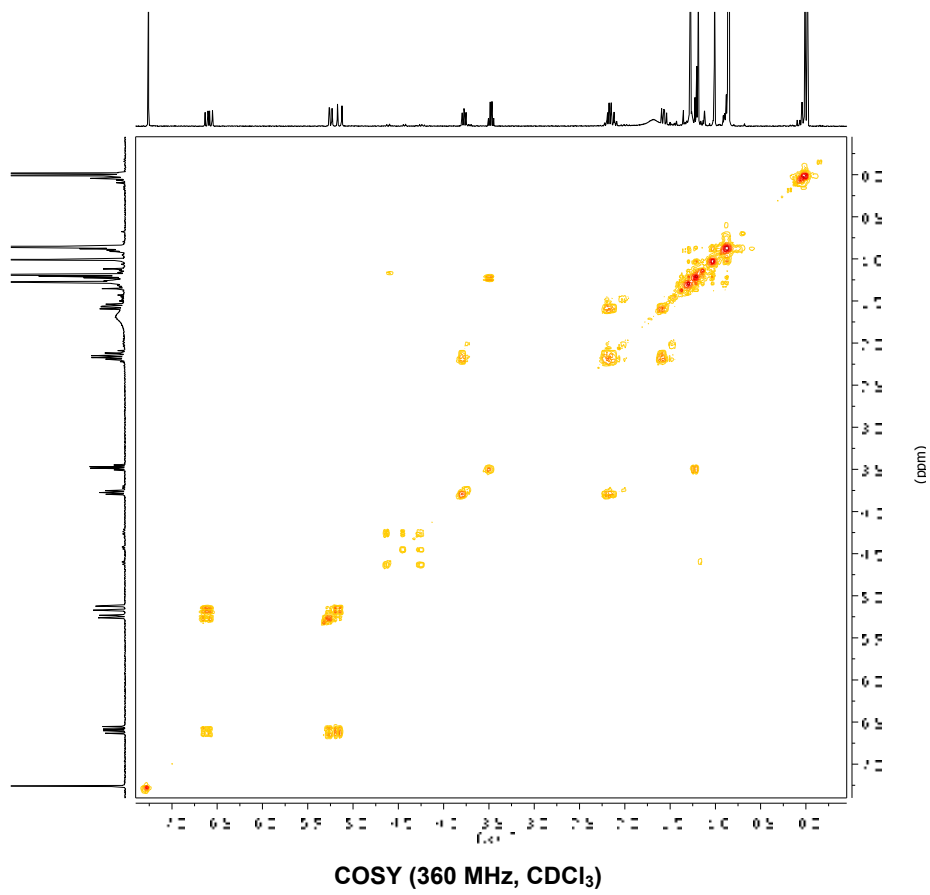
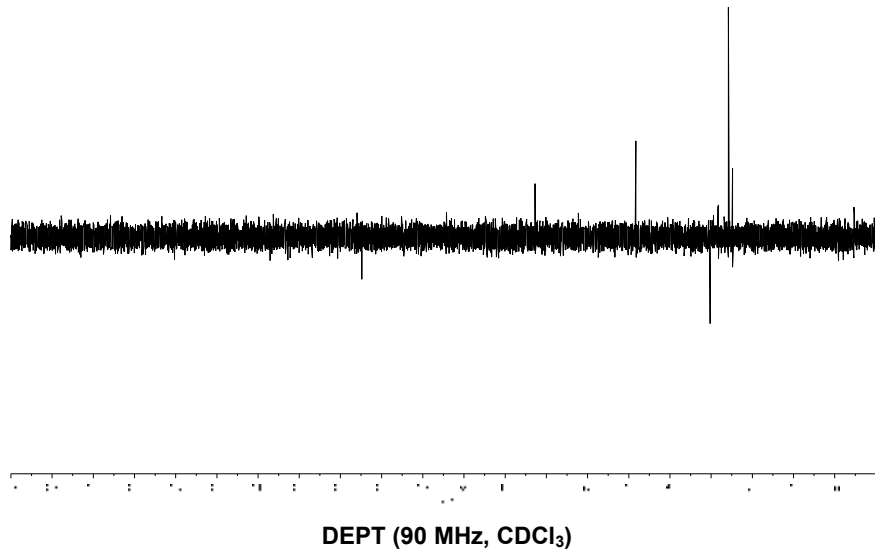
HSQC (360 MHz, CDCl_3)HMBC (360 MHz, CDCl_3)

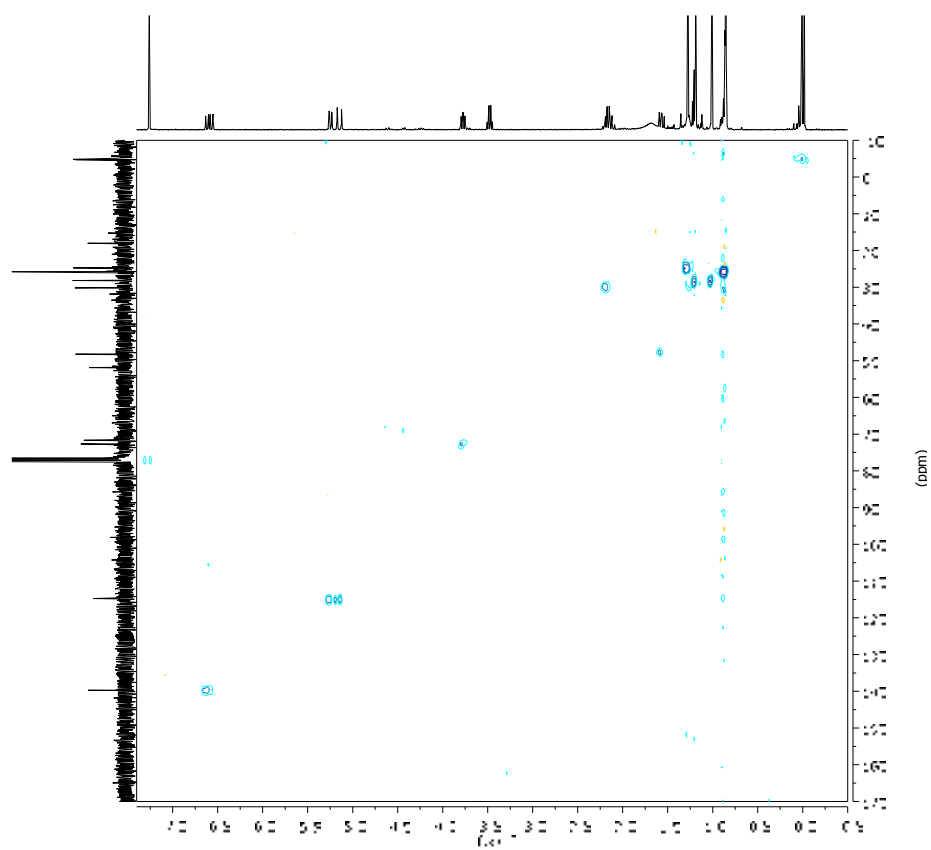
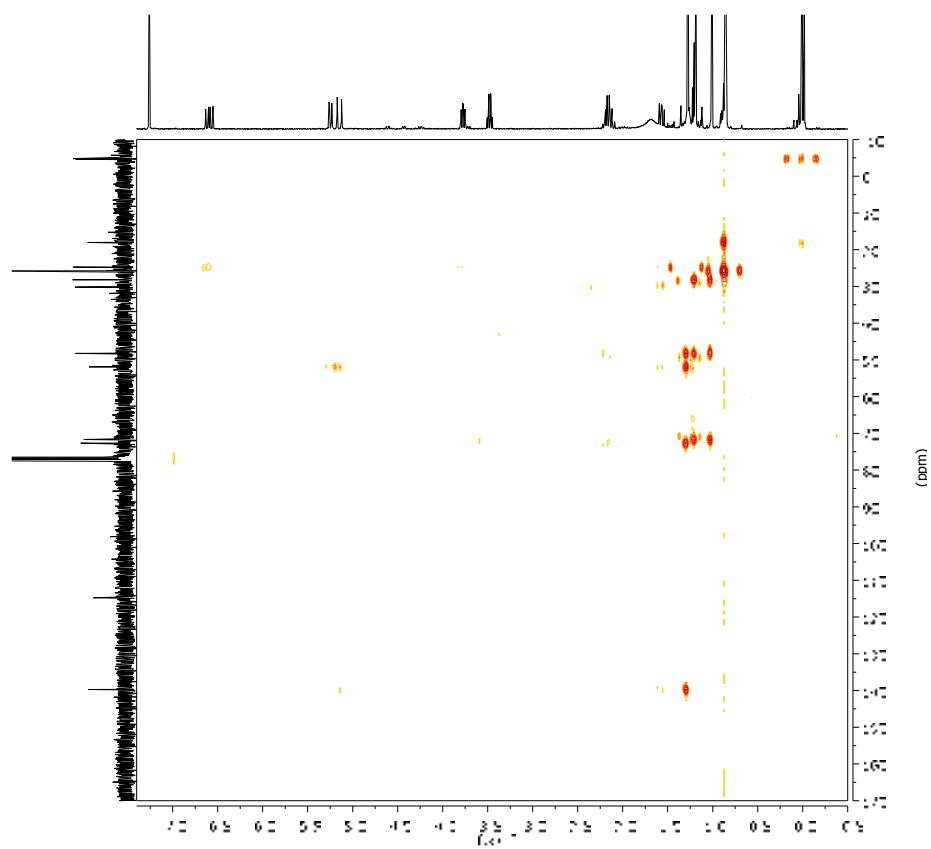
 $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

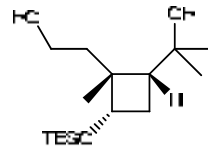
DEPT (100 MHz, CDCl₃)COSY (400 MHz, CDCl₃)



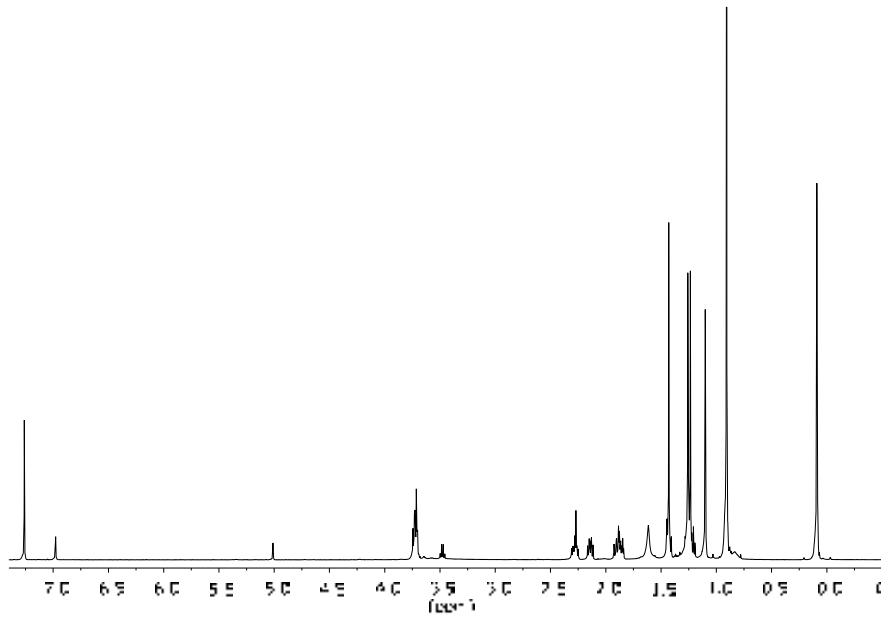
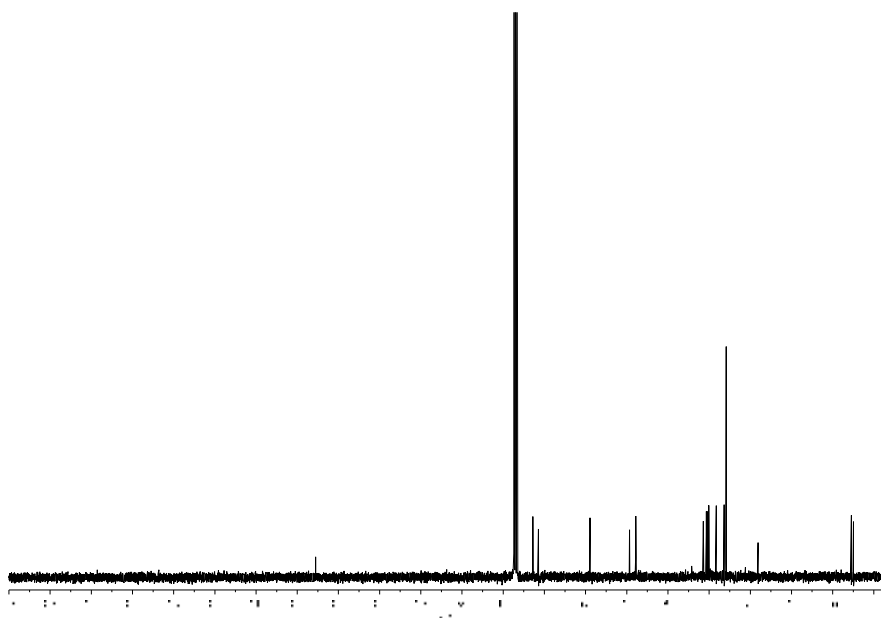
 $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3)

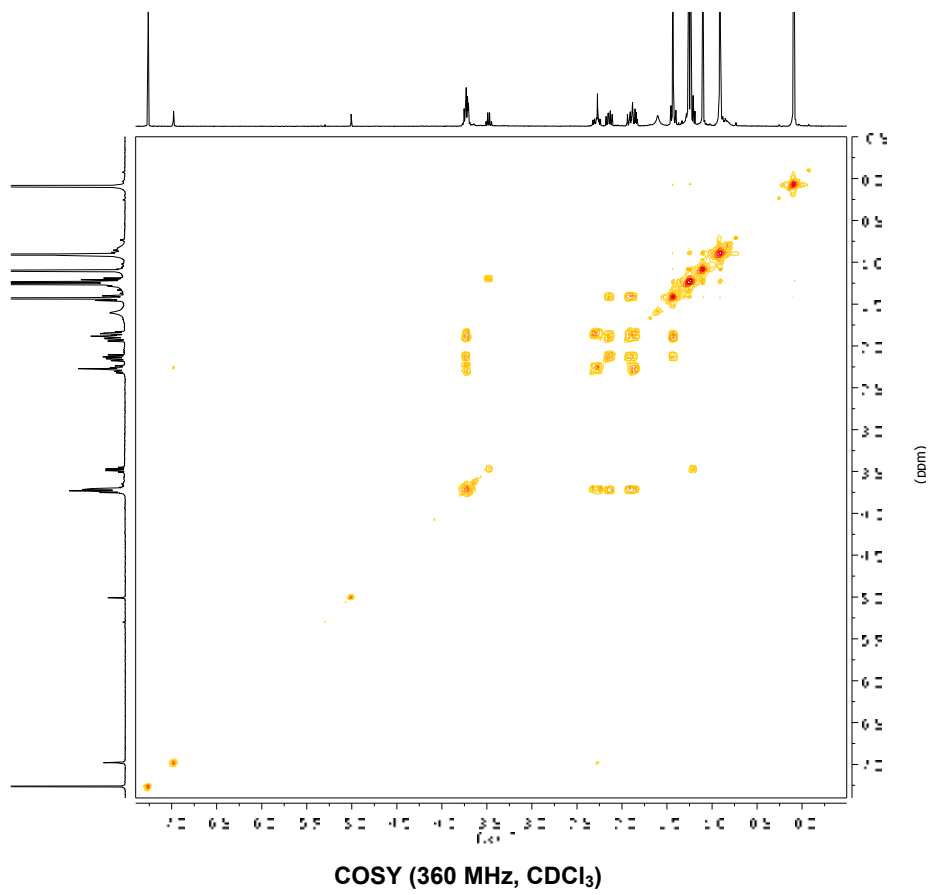
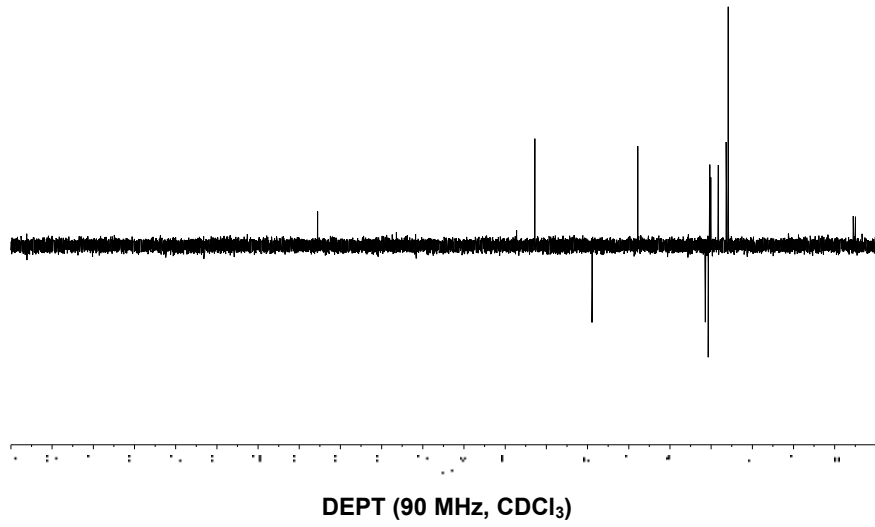


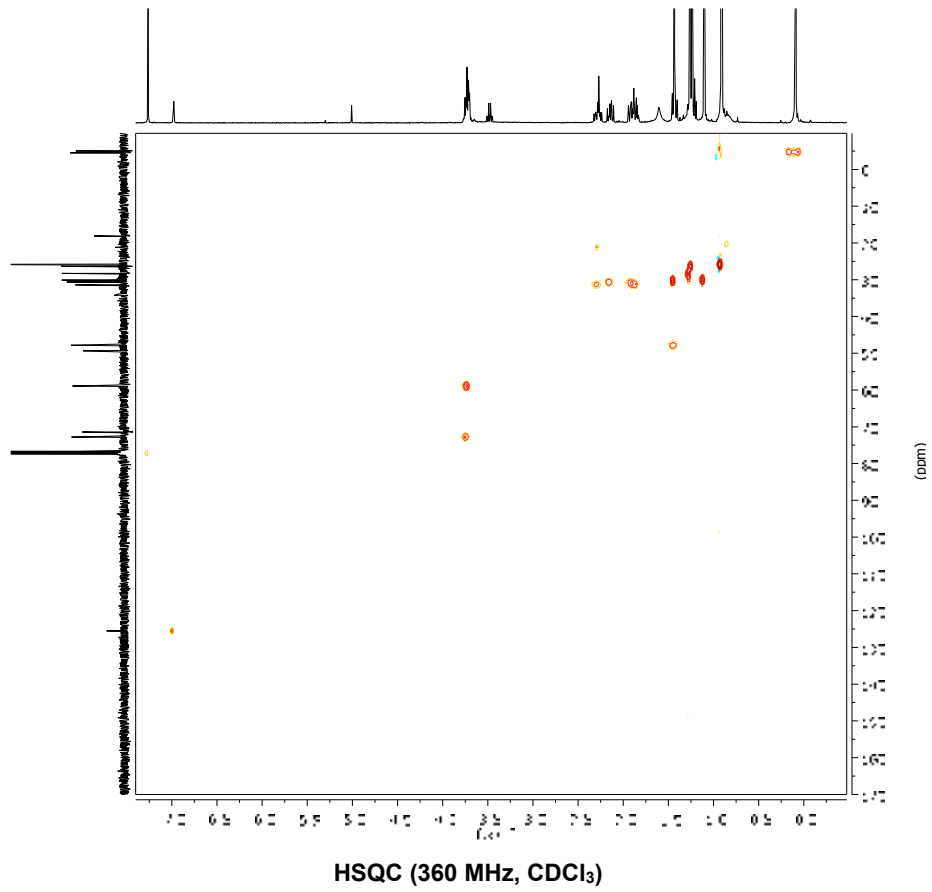
HSQC (360 MHz, CDCl_3)HMBC (360 MHz, CDCl_3)

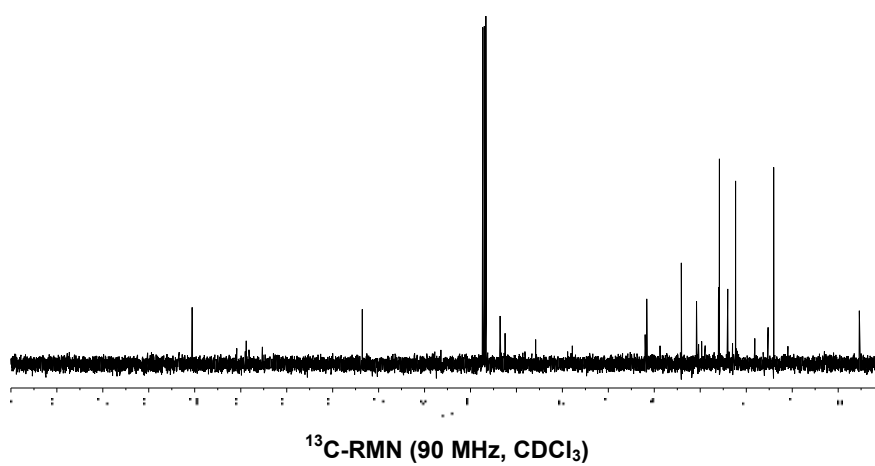
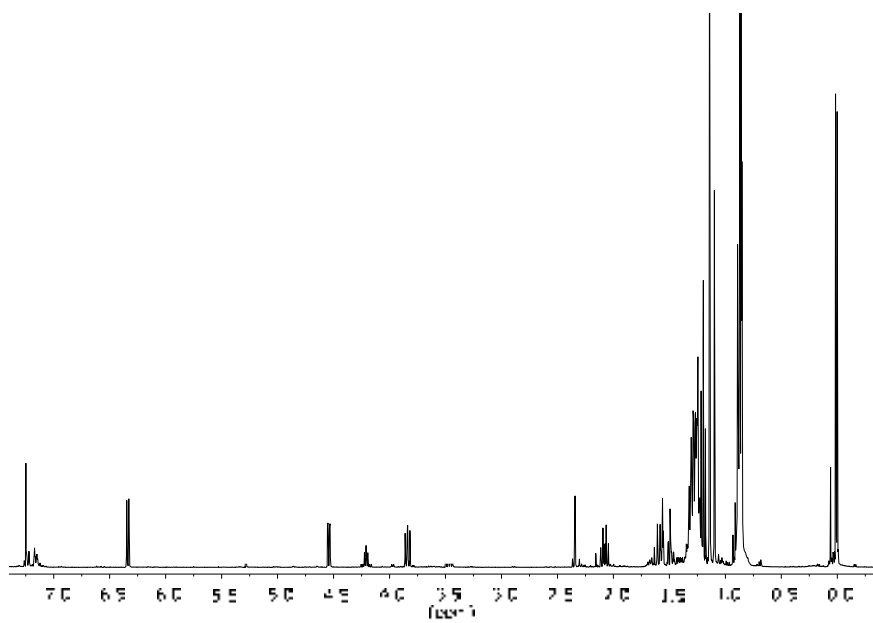
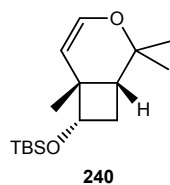


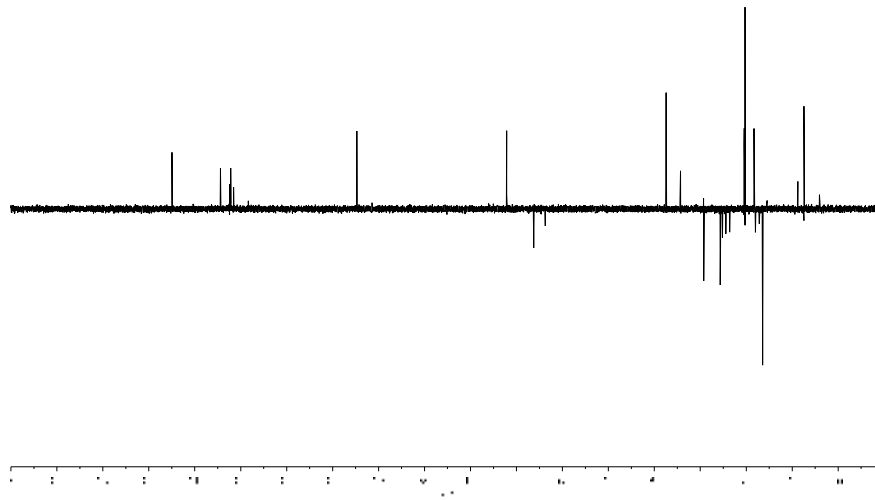
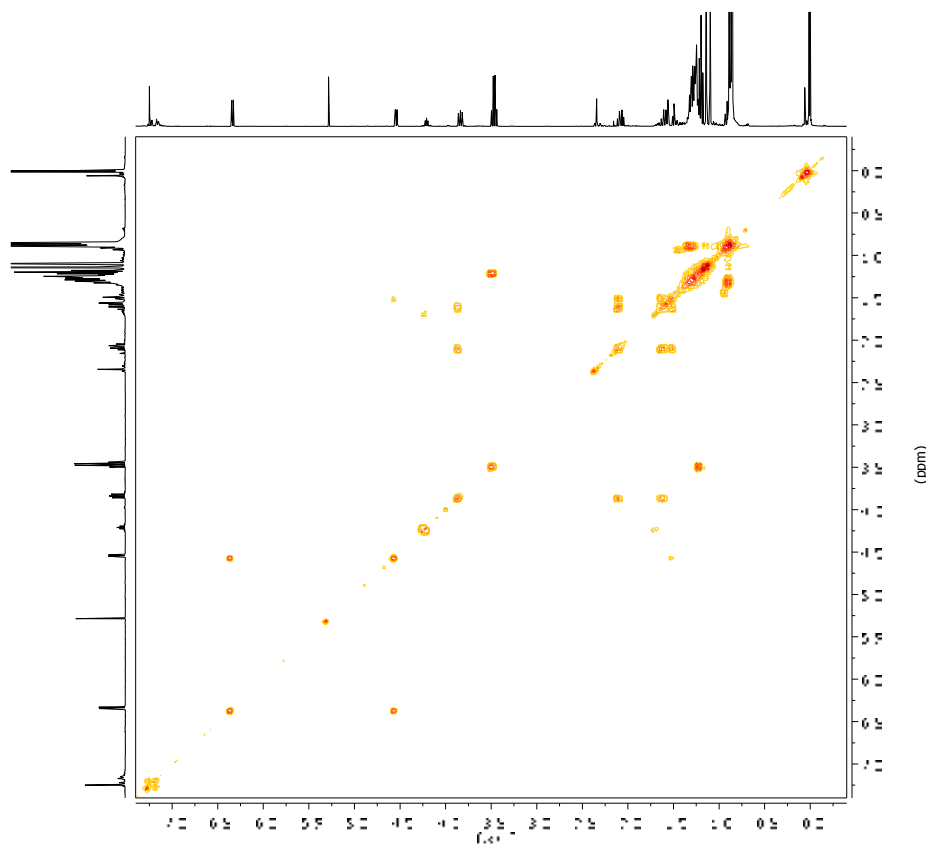
212

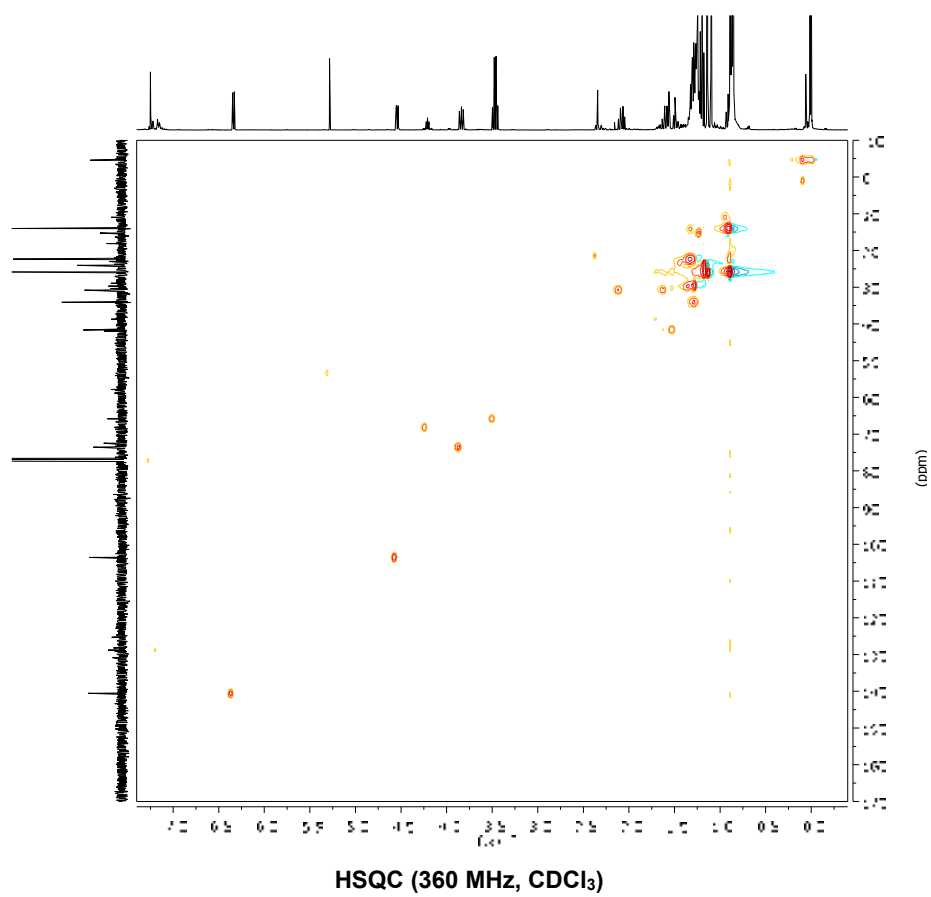
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3)

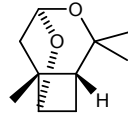
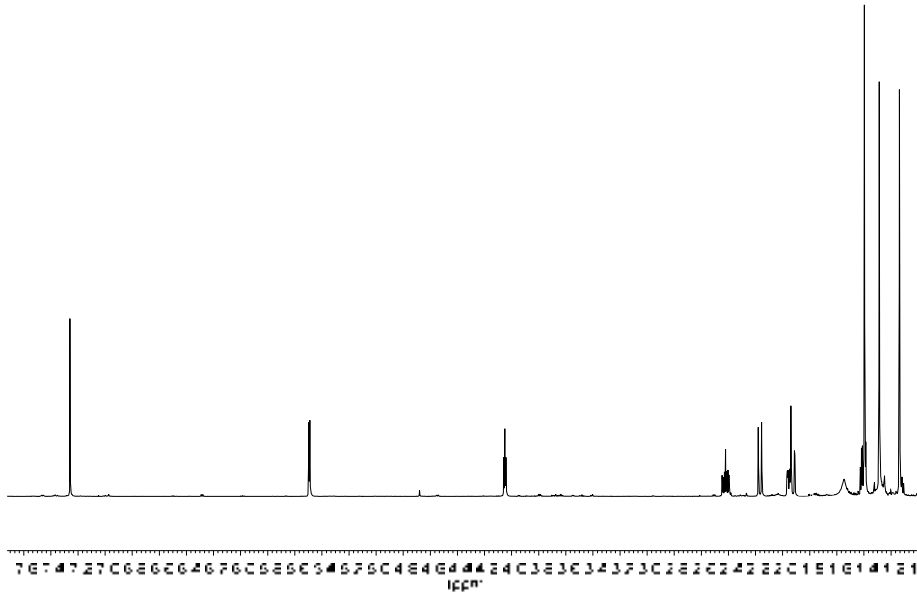
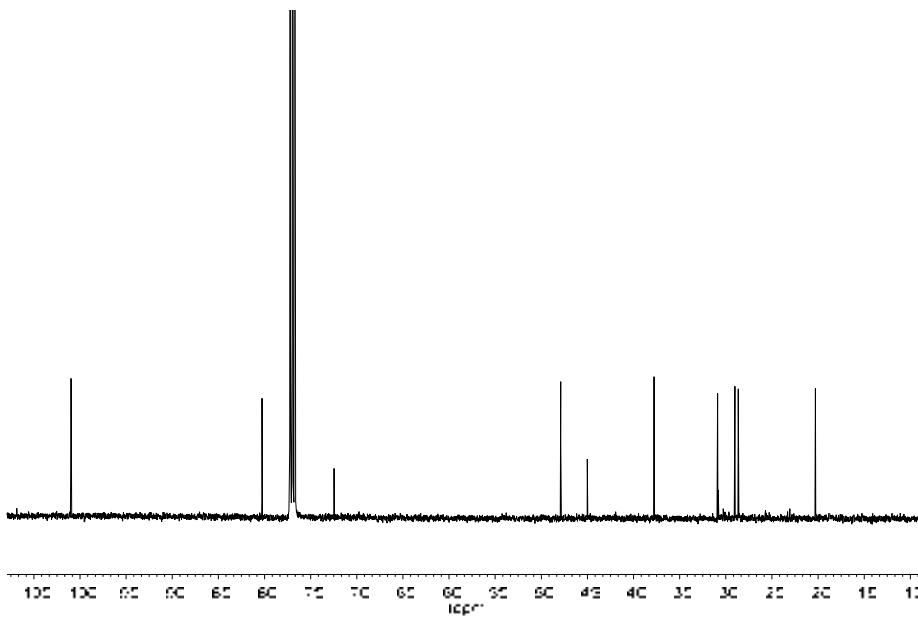


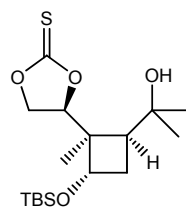




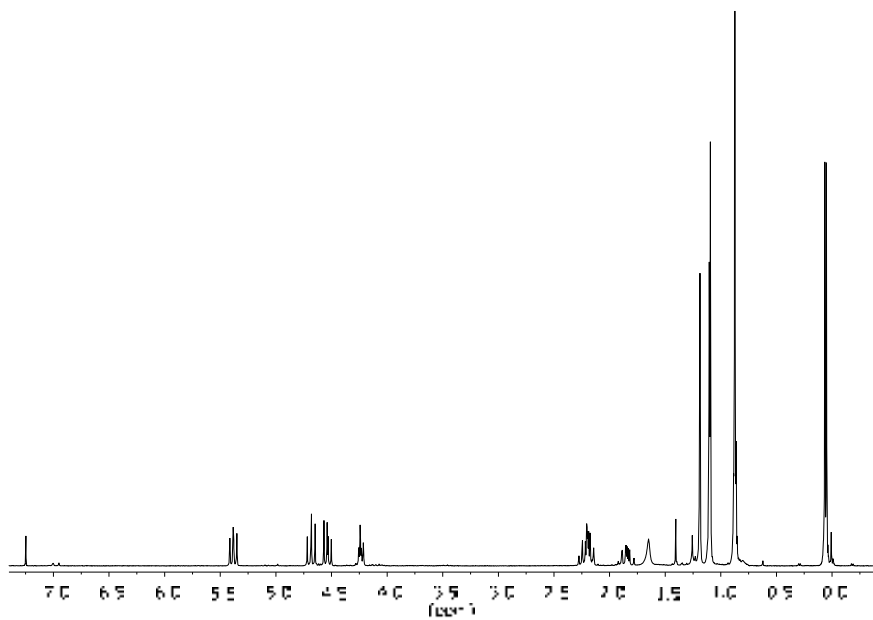
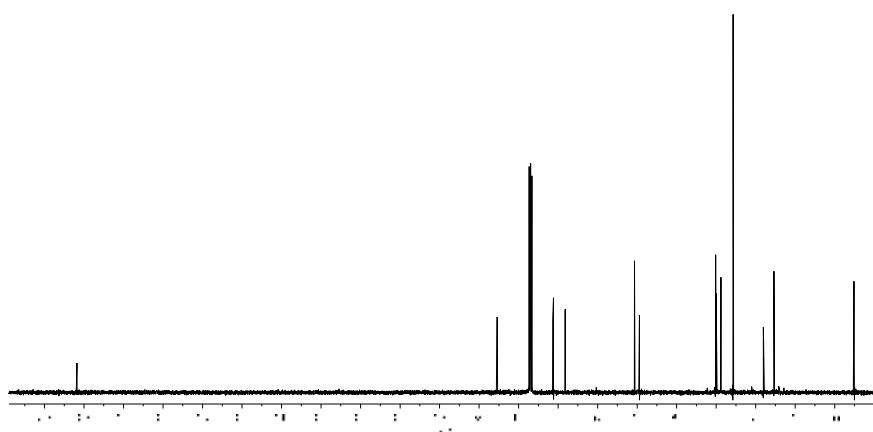
DEPT (90 MHz, CDCl₃)COSY (360 MHz, CDCl₃)

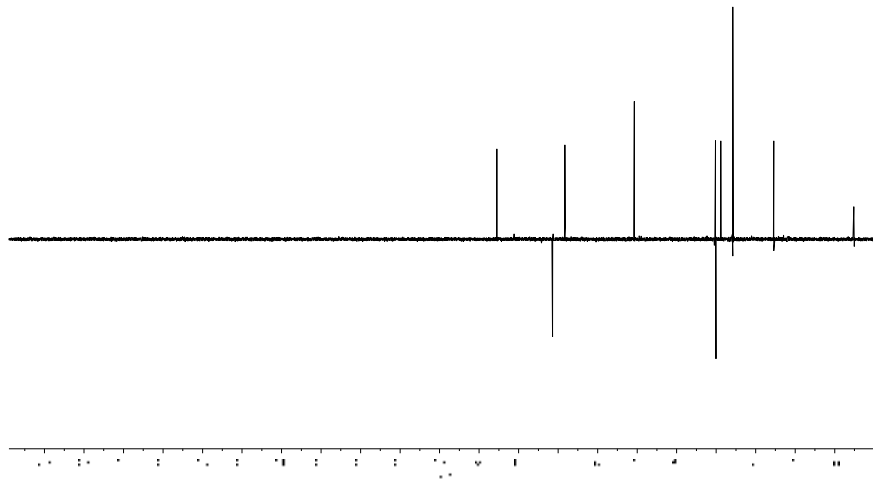
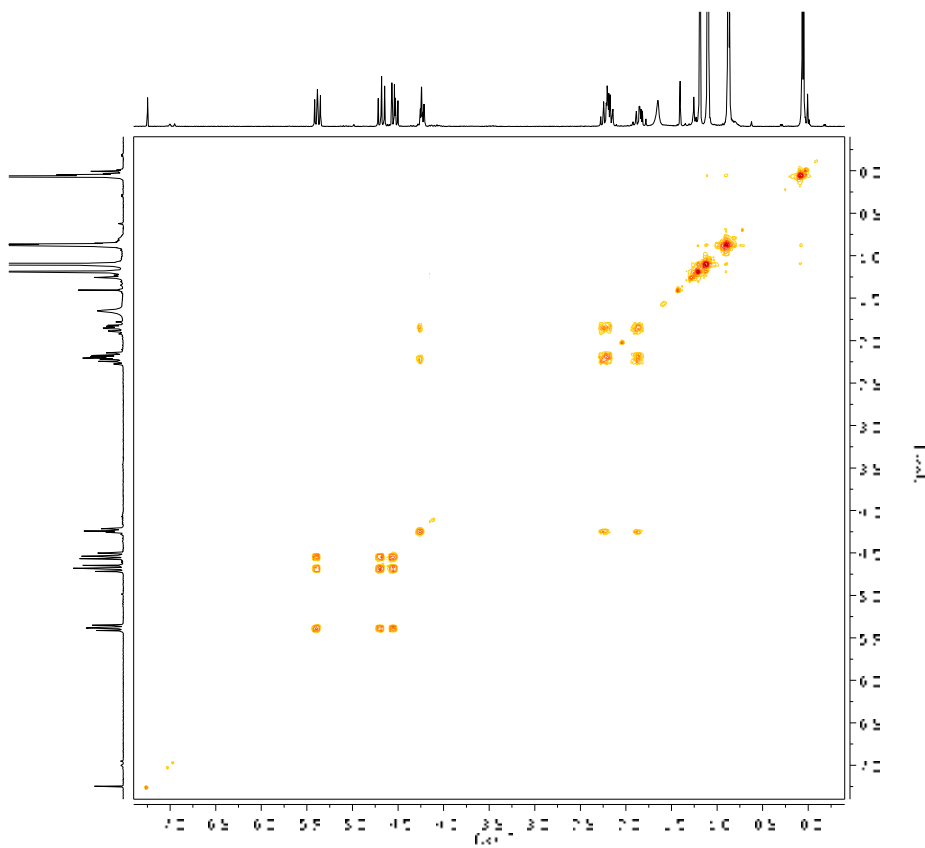


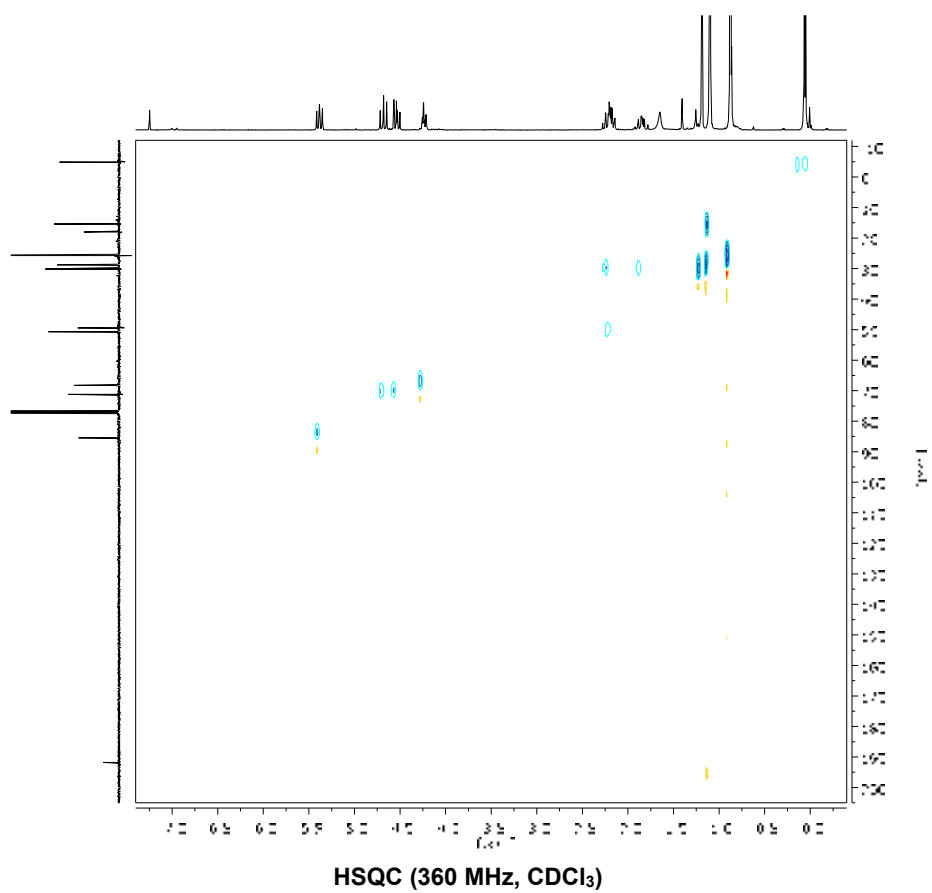
(1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-20 ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)

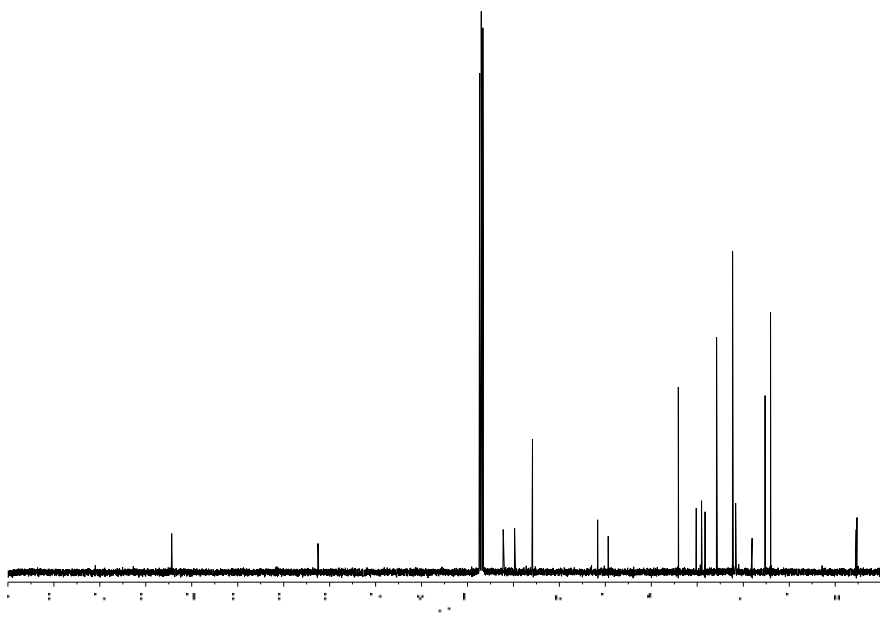
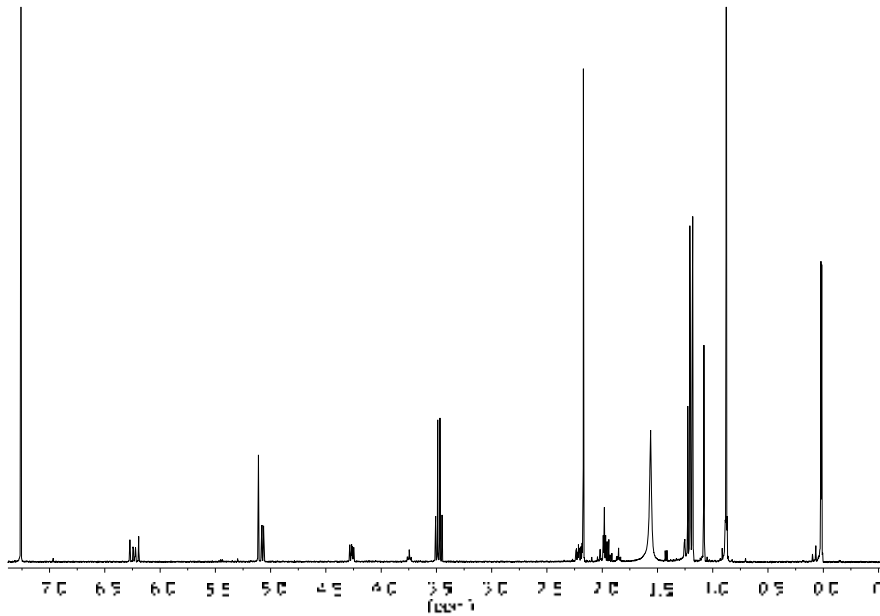
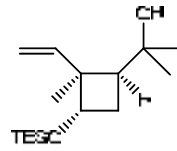


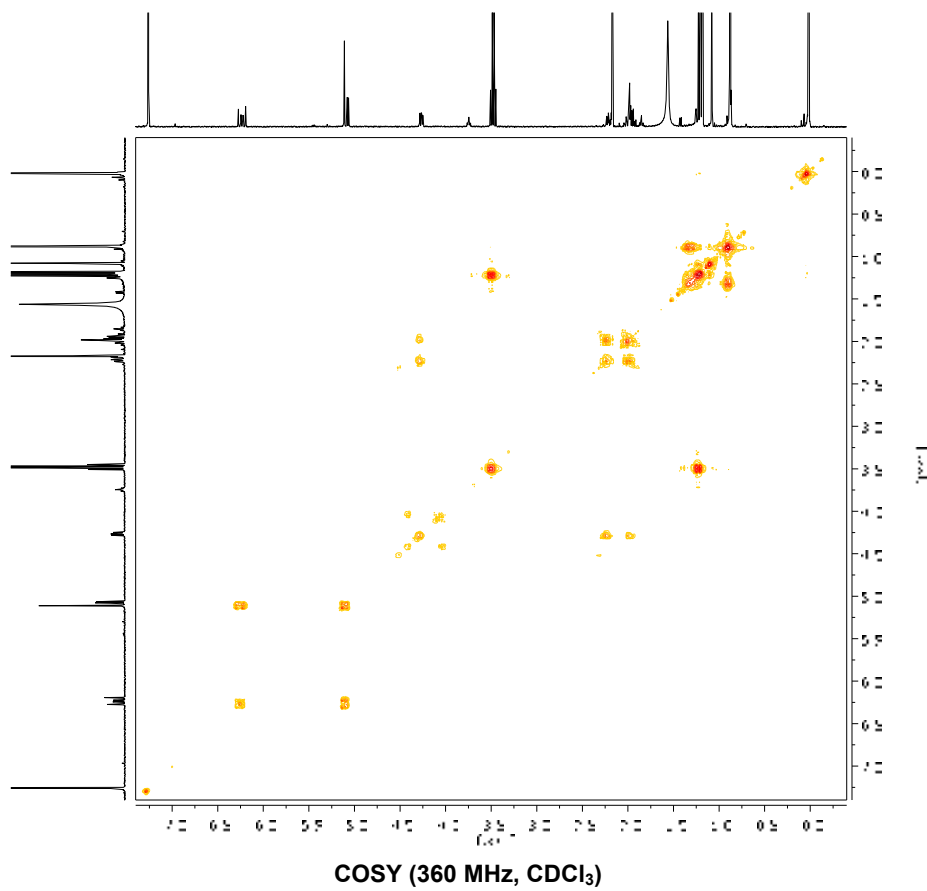
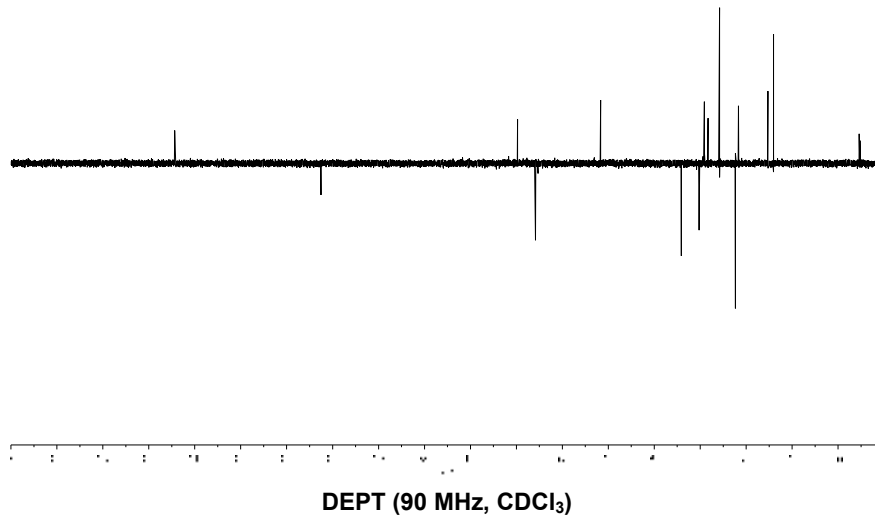
242

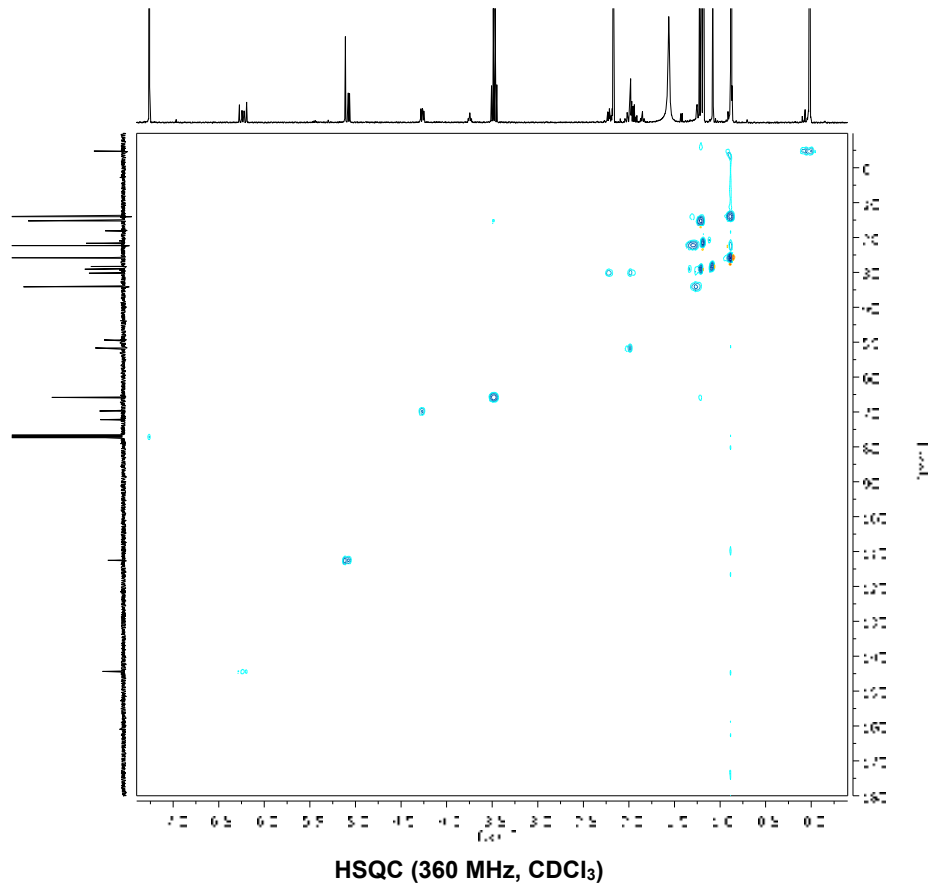
 ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) ^{13}C -RMN (90 MHz, CDCl_3)

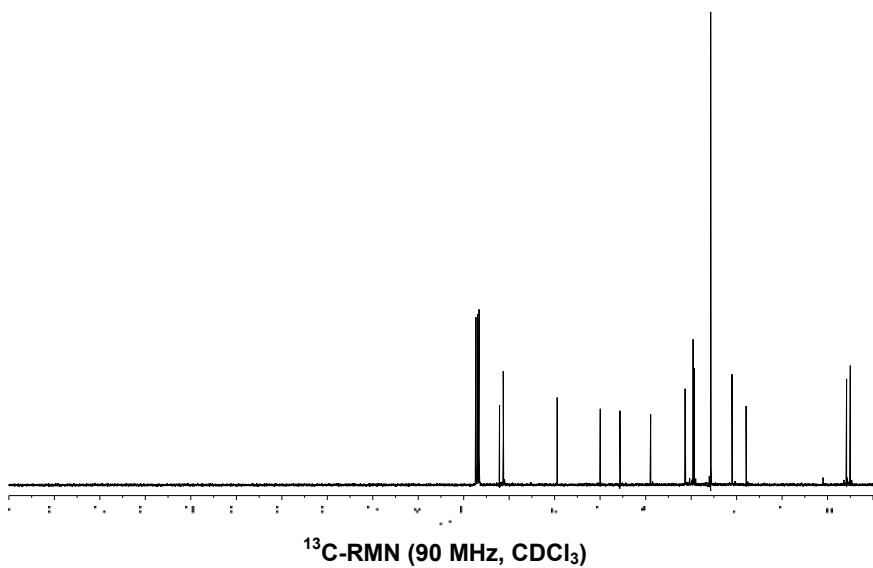
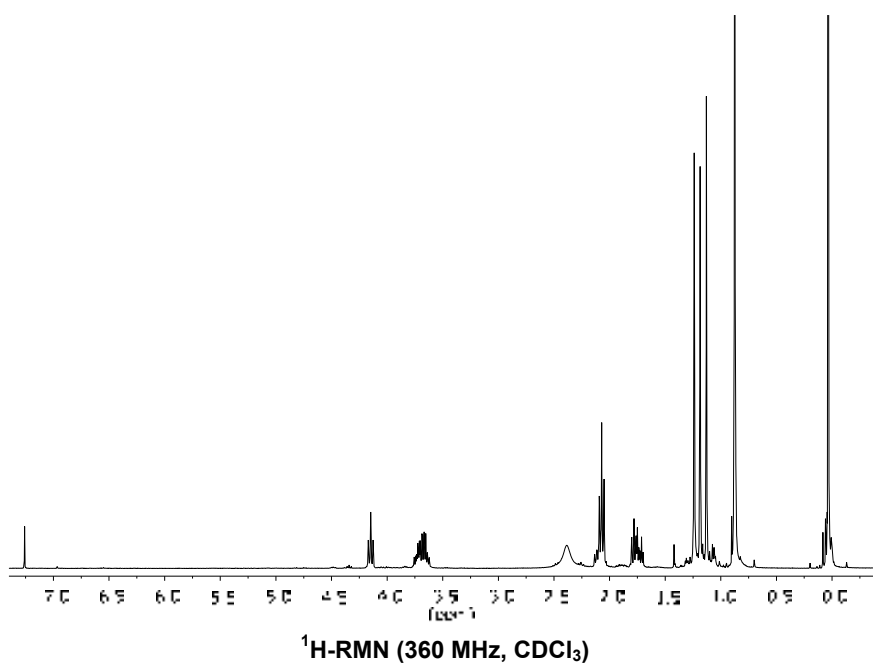
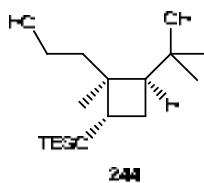
DEPT (90 MHz, CDCl₃)COSY (360 MHz, CDCl₃)

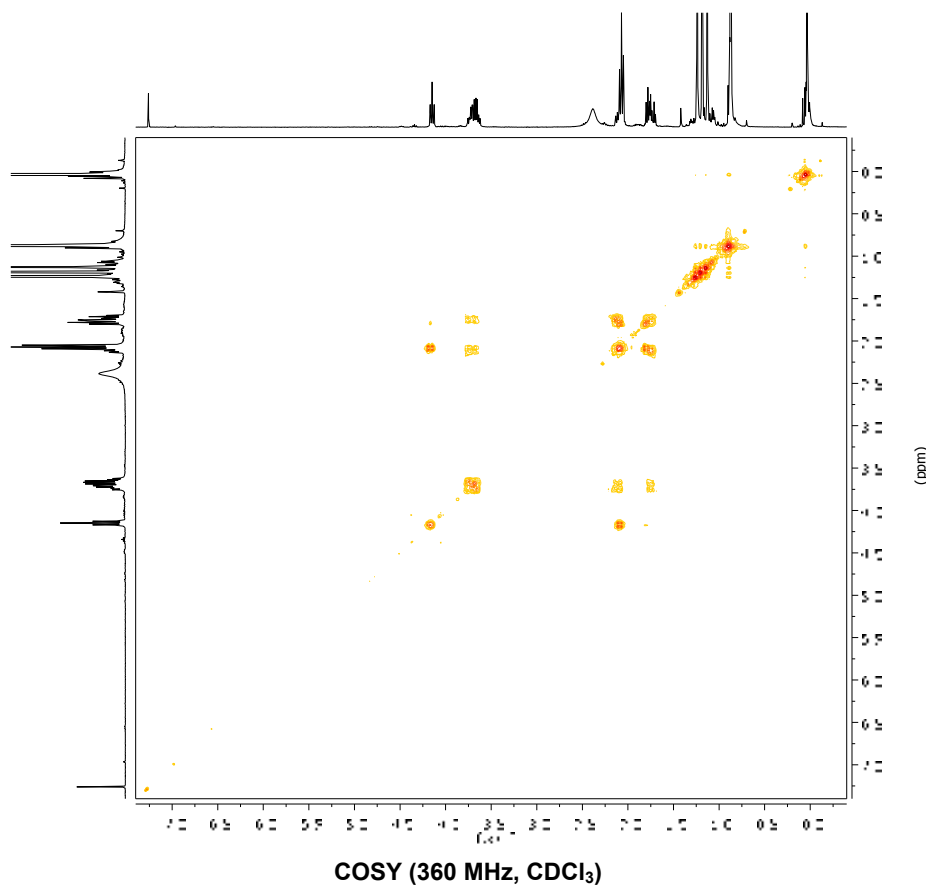
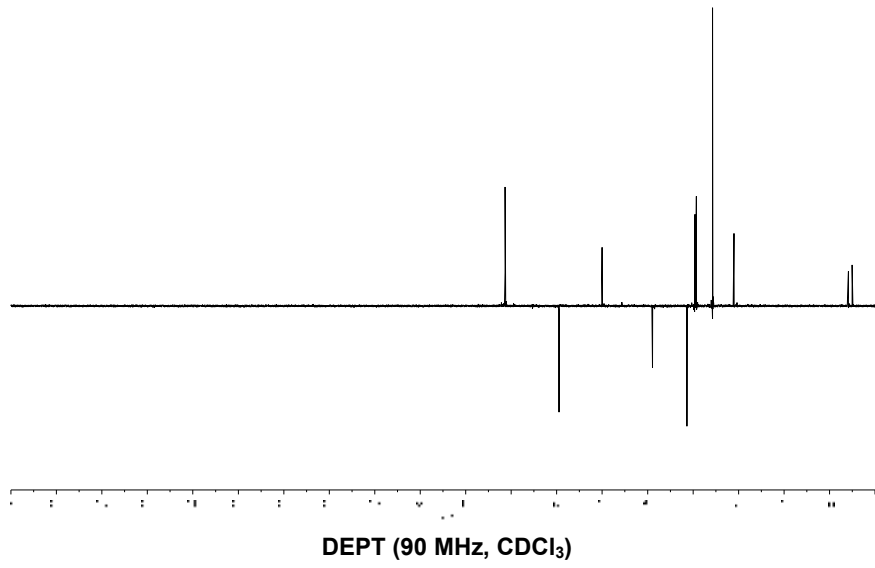


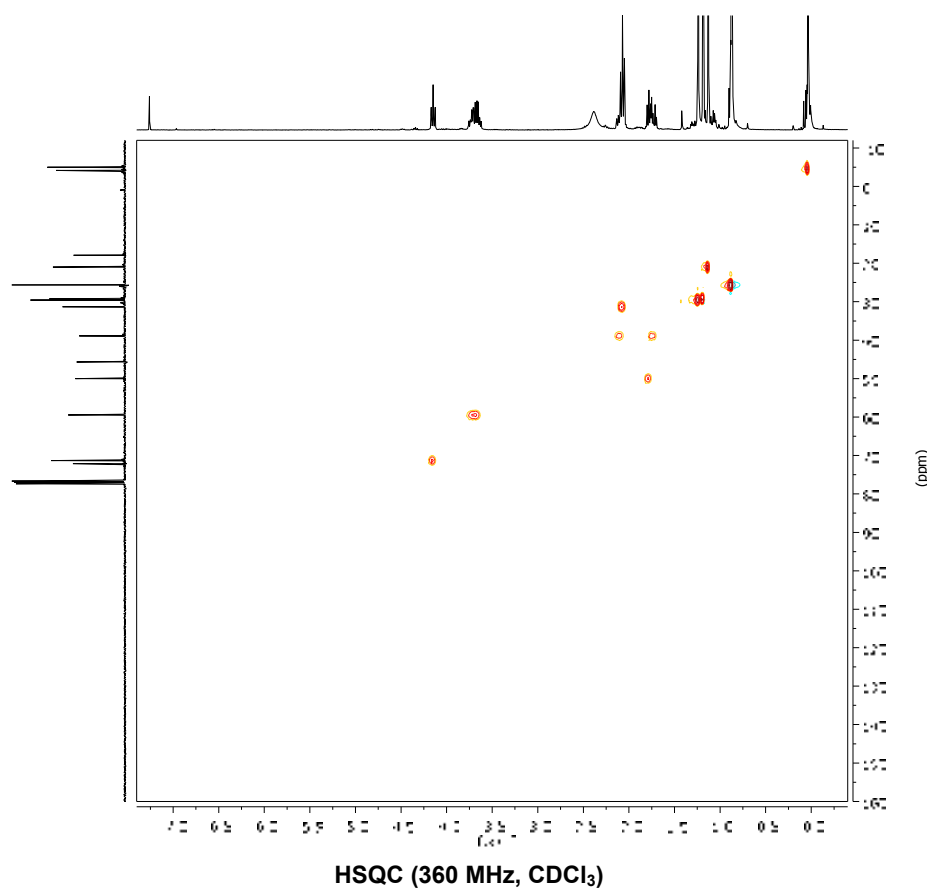


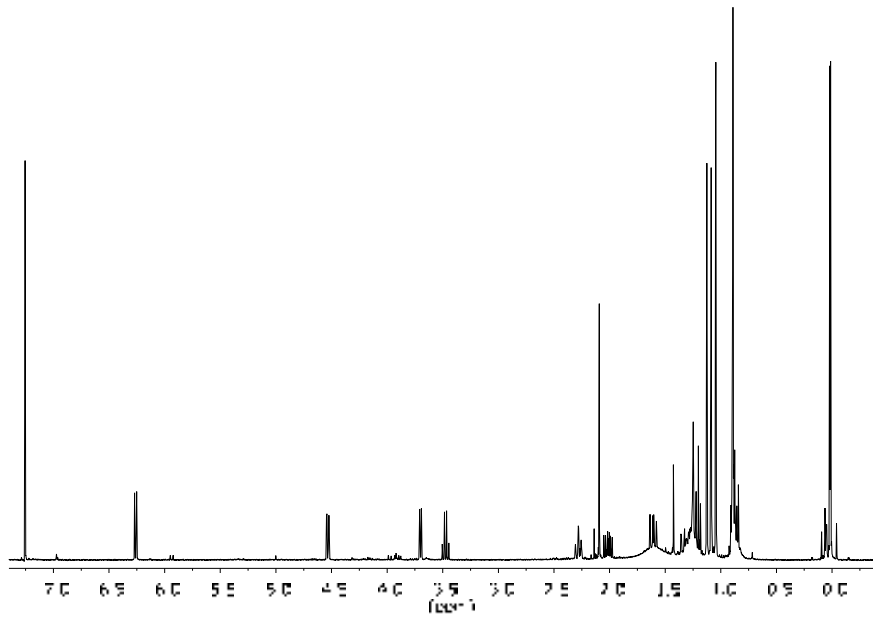
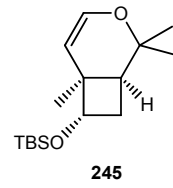
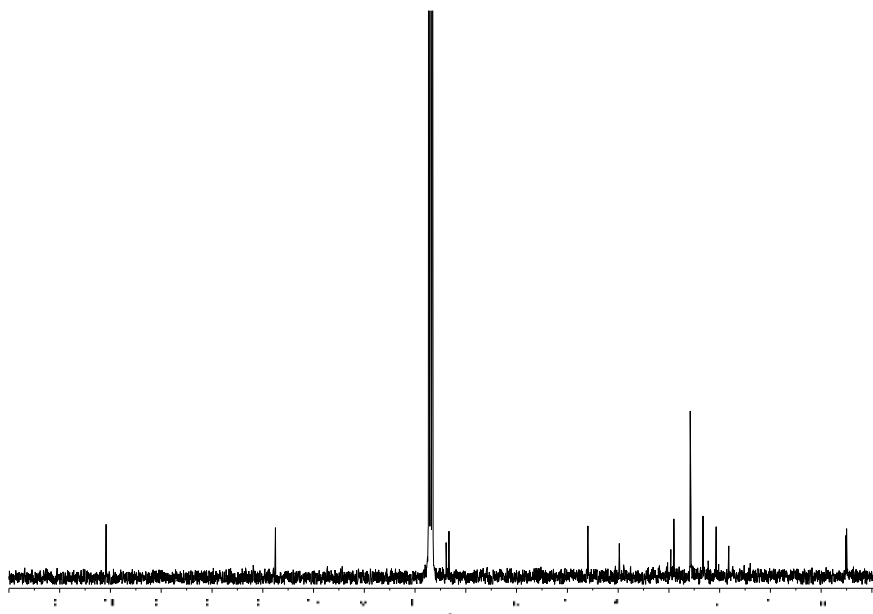


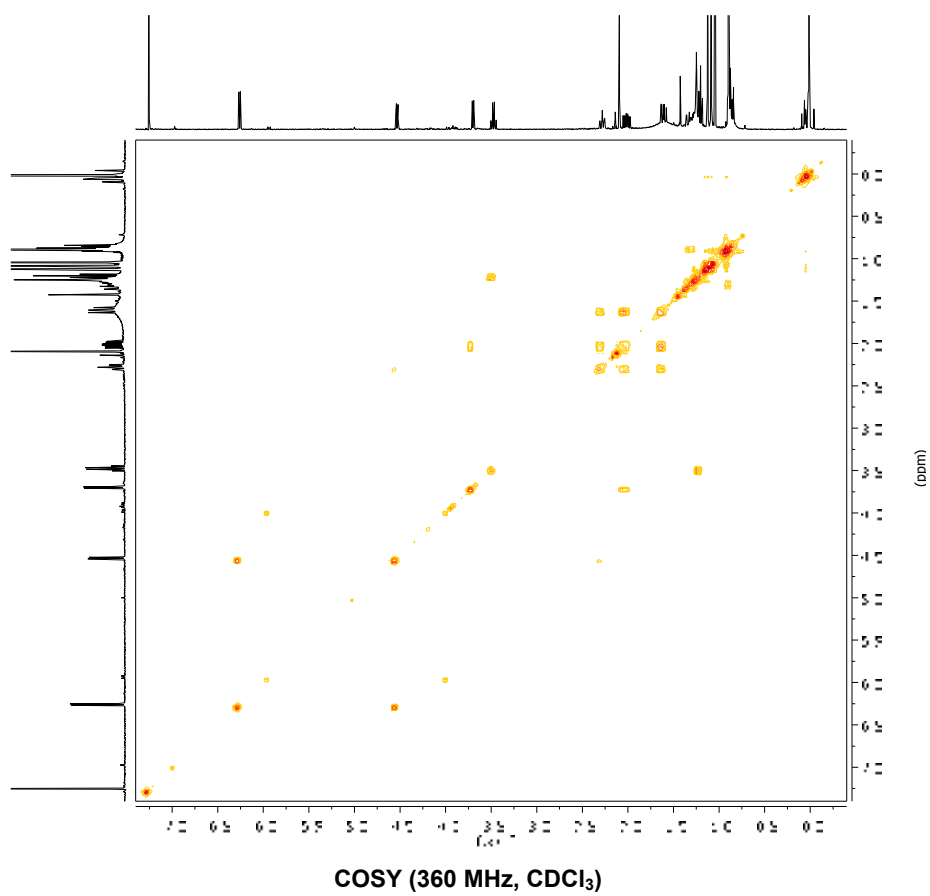
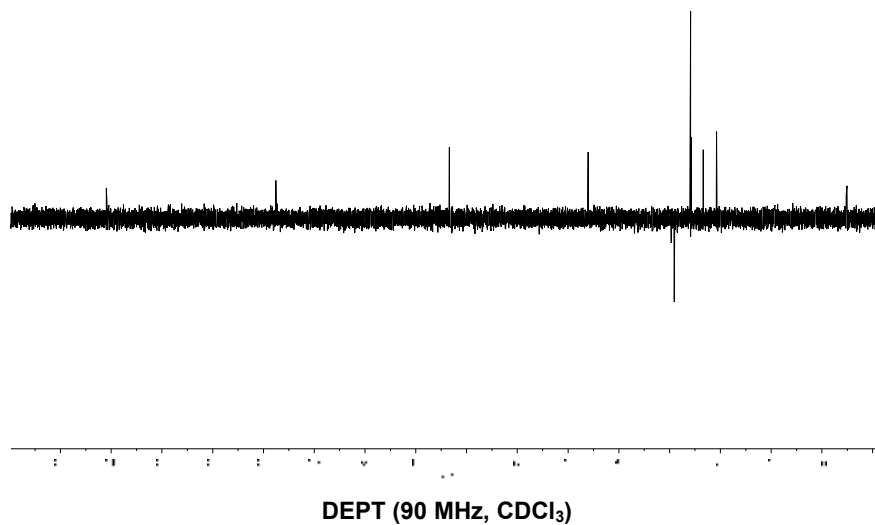


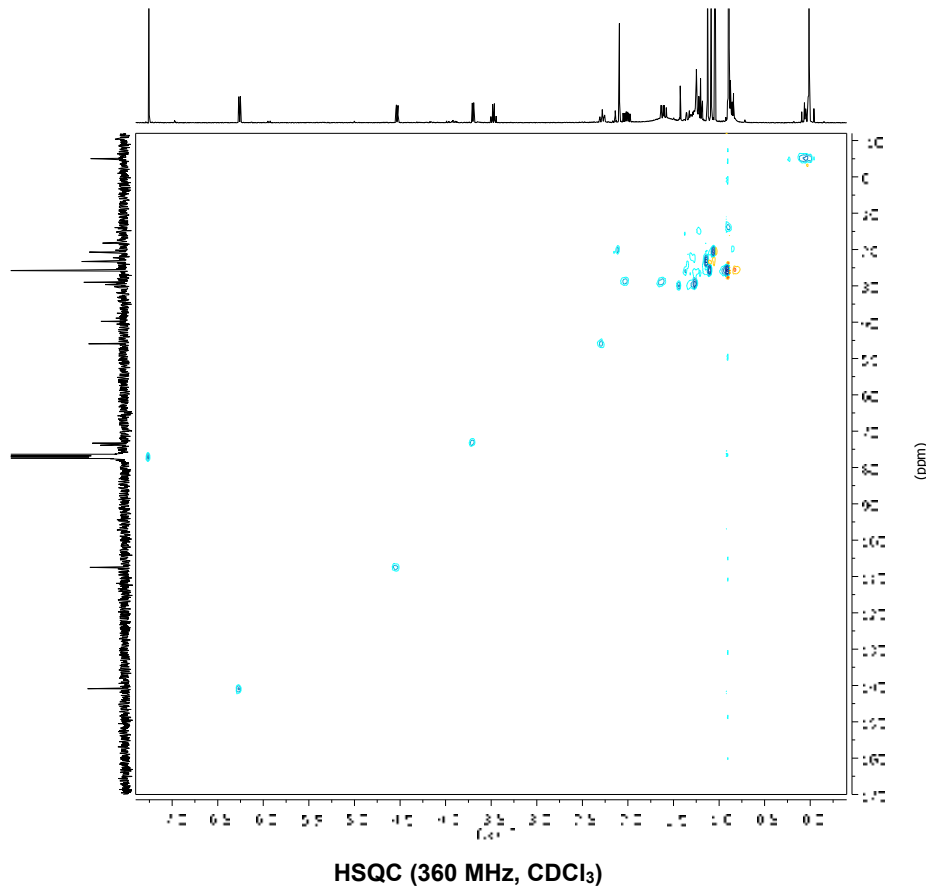


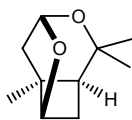




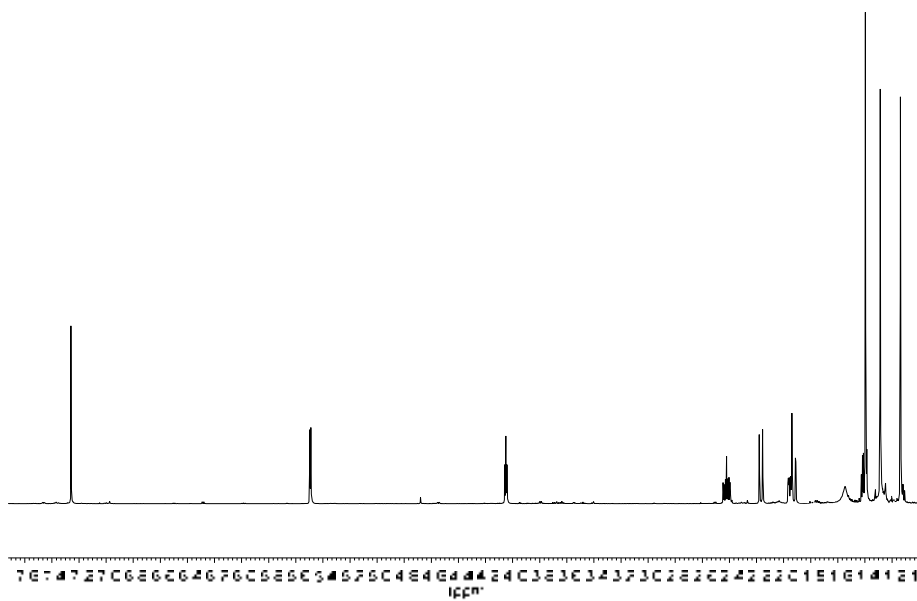
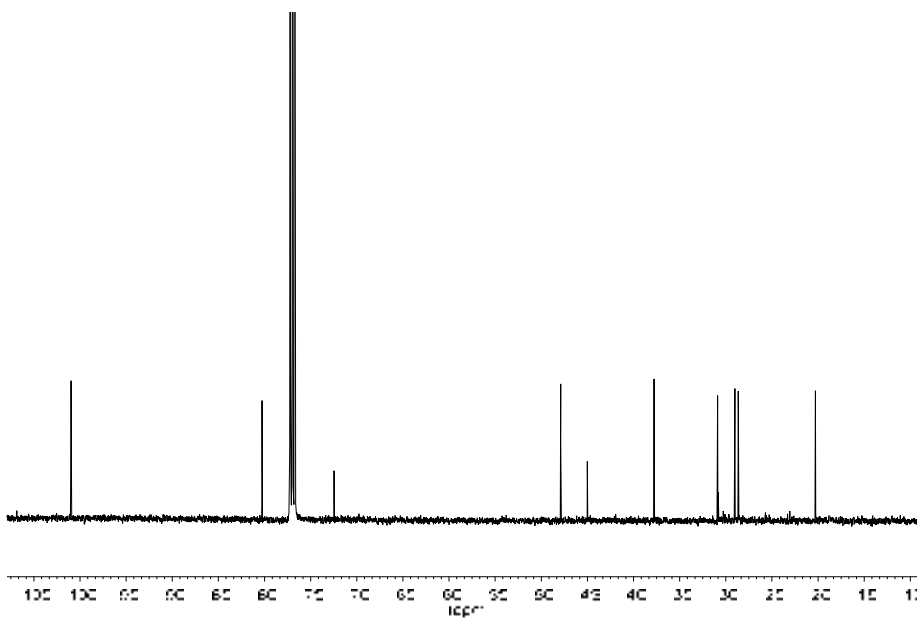
 $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3)







(1S,4S,6R,7S)-20

 ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)