



**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Departament de Química**

**SÍNTESI DE LA (+)-LINEATINA  
per mitjà de fotocicloaddicions d'acetilè o  
anàlegs a 2(5*H*)-furanones**

Marta Racamonde Villanueva  
UAB, Maig 2004

Memoria presentada per aspirar al grau  
de Doctor en Química per Marta Racamonde Villanueva

Marta Racamonde Villanueva

Vist i plau

Dr. Josep Font i Cierco

Dr. Ramon Alibés i Arqués

Bellaterra, Maig de 2004

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. Josep Font i el 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 meua disposició els seus consells i la seva experiència.

Al Dr. Ramon Alibés li dec moltes coses però fonamentalment vull ressaltar l'entusiasme i bon humor amb el que m'ha ensenyat i dirigit, fins i tot en els moments difícils, la dedicació constant, la confiança dipositada en mi, els valuosos consells, en tots els camps, la paciència, sobretot al final, i en definitiva el permanent tracte d'amistat que sempre m'ha demostrat.

Vull fer extensiu aquest agraïment al Dr. Pere de March i la Dra. Marta Figueredo per oferir-me la seva confiança i ajudar-me a resoldre qualsevol dubte o problema que m'hagi sorgit.

També m'agradaria destacar la col·laboració del personal del Servei de RMN, el Servei d'Anàlisi i la Unitat de Cristal·lografia, sempre disposats a donar-me un cop de mà.

Quan vaig començar a fer el Doctorat, la meua principal preocupació era el temps: quatre anys semblaven massa, i que poc han trigat a passar....

És difícil fer una llista amb tota la gent que m'ha ajudat i m'ha permès arribar a aquest moment, ja que afortunadament són moltes les persones que han viscut amb mi aquest període i molts els gestos que mereixen ésser agraïts.

Suposo que no cal que ningú vegi el seu nom escrit per saber que forma part dels incondicionals, que ja hi eren abans de començar i continuen estant ara, o dels que desinteressadament s'han anat afegint i han passat a formar part dels incondicionals, dels què sempre tindran la meua amistat o dels bons records.

Voldria fer una menció especial a la meua família que ha compartit amb mi el dia a dia i m'han mimat com ho han fet sempre, sobretot al "nino" que fa nou mesos que ens ha omplert d'alegria a tots.

Gracias a algunos por prestarme el ALMA y a otros por poner el DUENDE.

“De la mateixa manera que hi ha olors que ens atrauen i altres que ens inspiren refús, l’aroma dels cossos ens produeix el mateix efecte. N’hi ha que, malgrat l’ús dels millors sabons i perfums, ens deixen indiferents. Altres ens captiven i no sabem explicar-ne les raons. Hi ha qui diu que l’amor és cec, però segur que té bon olfacte.”

M.P. Janer

A la meva família

“Los finales pueden ser hermosos o trágicos,  
felices o no, pero siempre deben ser un principio”

Fernando León de Aranoa

**ÍNDEX****I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS**

1. Introducció .....	3
2. Objectius.....	6

**II. PRECEDENTS**

1. Síntesi de la lineatina.....	11
2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a substrats insaturats.....	24
2.1. Introducció.....	24
2.2. Fotocicloaddicions de 2(5 <i>H</i> )-furanones.....	29
2.2.1. Fotocicloaddicions de 2(5 <i>H</i> )-furanones a alquens.....	30
2.2.2. Fotocicloaddicions de 2(5 <i>H</i> )-furanones a alquins.....	36
2.2.3. Fotocicloaddicions de 2(5 <i>H</i> )-furanones a alquens substituïts no simètrics.....	38

**III. SÍNTESI DE 2(5*H*)-FURANONES**

1. Síntesi dels derivats <i>O</i> -substituïts de la 5-hidroximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona.....	43
2. Síntesi de bis-2(5 <i>H</i> )-furanones.....	45

**IV. FOTOCICLOADDICIONS [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES A ACETILÈ**

1. Estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a acetilè.....	49
2. Estudi de fotoreduccions.....	59
3. Elucidació estructural dels cicloadductes.....	61
4. Estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de bis-2(5 <i>H</i> )-furanones a acetilè.....	66

**V. FOTOCICLOADDICIONS [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES A OLEFINES SUBSTITUÏDES**

1. Estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a vinils 1- o 1,1-disubstituïts.....	71
1.1. Fotocicloaddició [2+2] de <b>8</b> a acetat de vinil, pivaloat de vinil, 4- <i>tert</i> -butilbenzoat de vinil, <i>tert</i> -butilvinileter i tributil(vinil) estany.....	71
1.1.1. Elucidació estructural dels cicloadductes.....	75
2. Fotocicloaddició [2+2] de <b>8</b> a dietilacetal de cetena.....	78

**VI. FOTOCICLOADDICIONS [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES A 1,2-DICLOROETILÈ**

1. Preparació de derivats ciclobutènics i ciclobutànics mitjançant la fotocicloaddició [2+2] de <b>8</b> a <i>cis</i> i <i>trans</i> -dicloroetilè .....	89
--	----

1.1. Introducció.....	89
1.2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de <b>8</b> a 1,2-dicloroetilè.....	90
1.3. Elucidació estructural dels cicloadductes.....	93
1.4. Reacció d'eliminació reductiva de 6,7-dicloro-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-2-ona <b>147-153</b> .....	99
1.5. Hidrodeshalogenació de 6,7-dicloro-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-2-ona <b>147-153</b> .....	102
<b>VII. SÍNTESI DE (+)-LINEATINA</b>	
1. Introducció.....	107
2. Ruta sintètica A.....	108
2.1. Obtenció del triol <b>158</b> .....	109
2.2. Intent d'obtenció del bicicle pirànic <b>159</b> .....	111
3. Ruta sintètica B.....	117
3.1. Obtenció de l'acetal <b>170</b> .....	117
3.2. Reacció d'hidroboració de <b>170</b> .....	119
3.3. Reacció d'oximercuriació-desmercuriació de <b>158</b> .....	128
3.4. Ruta sintètica B <sub>1</sub> .....	132
3.4.1. Preparació del bicicle <b>184</b> .....	133
3.5. Obtenció de l'èter benzílic <b>187</b> .....	135
3.6. Obtenció del triol <b>188</b> .....	135
3.7. Obtenció de l'alcohol bicíclic <b>189</b> .....	136
3.8. Obtenció de l'èter bibílic <b>190</b> .....	137
3.9. Obtenció de l'alcohol <b>207</b> .....	141
3.10. Preparació de la cetona <b>208</b> .....	141
3.11. Preparació de la diona <b>14</b> .....	142
3.12. Preparació de (+)-lineatina.....	144
4. Ruta sintètica C.....	146
4.1. Obtenció del derivat dibenzilat <b>209</b> .....	147
4.2. Obtenció de <b>210</b> .....	149
4.3. Obtenció del triol <b>215</b> .....	152
4.4. Preparació de <b>14</b> .....	153
<b>VIII. CONCLUSIONS</b>	
1. Conclusions.....	159



## IX. PART EXPERIMENTAL

Observacions generals.....	163
<b>1. Síntesi de 2(5<i>H</i>)-furanones.....</b>	<b>166</b>
<b>1.1. Síntesi de (S)-5-hidroximetil-2(5<i>H</i>)-furanona, 47.....</b>	<b>166</b>
<b>1.1.1. Síntesi de 2,3-<i>O</i>-isopropiliden-D-gliceraldehid, 49.....</b>	<b>166</b>
<b>1.1.2. Síntesi de (S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, 50.....</b>	<b>167</b>
<b>1.1.3. Preparació de (S)-5-hidroximetil-2(5<i>H</i>)-furanona, 82.....</b>	<b>168</b>
<b>1.2. Síntesi de (S)-5-pivaloïloximetil-2(5<i>H</i>)-furanona, 78.....</b>	<b>169</b>
<b>1.3. Síntesi de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5<i>H</i>)-furanona, 8.....</b>	<b>170</b>
<b>1.3.1. Preparació de diazometà.....</b>	<b>170</b>
<b>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, 86.....</b>	<b>170</b>
<b>1.3.3. Preparació de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5<i>H</i>)-furanona, 8.....</b>	<b>171</b>
<b>1.4. Síntesi de (S)-5-<i>tert</i>-butildifenilsililoximetil-2(5<i>H</i>)-furanona, 79.....</b>	<b>172</b>
<b>1.5. Síntesi de (S)-5-benzoïloximetil-2(5<i>H</i>)-furanona, 80.....</b>	<b>173</b>
<b>1.6. Síntesi del carbonat de (1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-mentil[(5<i>S</i>)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil, 81.....</b>	<b>174</b>
<b>2. Síntesi de bis-2(5<i>H</i>)-furanones.....</b>	<b>176</b>
<b>2.1. Síntesi de (5<i>S</i>,5'<i>S</i>)-5,5'-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiïl]bis[2(5<i>H</i>)-furanona], 90.....</b>	<b>176</b>
<b>2.2. Síntesi de (5<i>S</i>,5'<i>S</i>)-5,5'-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiïl]bis[4-metil-2(5<i>H</i>)-furanona], 92.....</b>	<b>177</b>
<b>2.2.1. Preparació de (3<i>aS</i>,3<i>a</i>'<i>S</i>,4<i>S</i>,4'<i>S</i>,6<i>aR</i>,6<i>a</i>'<i>R</i>)-4,4'-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiïl]bis[3<i>a</i>,4,6,6<i>a</i>-tetrahidro-3<i>H</i>-furo[3,4-<i>c</i>]pirazol-6-ona], 91.....</b>	<b>177</b>
<b>2.2.2. Preparació de (5<i>S</i>,5'<i>S</i>)-5,5'-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiïl]bis [4-metil-2(5<i>H</i>)-furanona], 92.....</b>	<b>178</b>
<b>3. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5<i>H</i>)-furanones a acetilè.....</b>	<b>179</b>
<b>3.1. Fotocicloaddició [2+2] de (S)-5-pivaloïloximetil-2(5<i>H</i>)-furanona 78 a acetilè.</b>	<b>179</b>
<b>3.2. Intent de fotocicloaddició [2+2] de (S)-5-<i>tert</i>-butildifenilsililoximetil-2(5<i>H</i>)-furanona 79 a acetilè.....</b>	<b>181</b>
<b>3.3. Fotocicloaddició [2+2] de (S)-5-benzoïloximetil-2(5<i>H</i>)-furanona 80 a acetilè.</b>	<b>182</b>
<b>3.4. Fotocicloaddició [2+2] del carbonat (1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-mentil[(5<i>S</i>)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil 81 a acetilè.....</b>	<b>184</b>
<b>3.5. Fotocicloaddició [2+2] de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5<i>H</i>)-furanona 8 a acetilè.....</b>	<b>187</b>

4. Fotocicloaddició [2+2] de bis-2(5 <i>H</i> )-furanones a acetilè.....	191
4.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-5,5'-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiül]bis[2(5 <i>H</i> )-furanona] <b>90</b> a acetilè.....	191
4.2. Desprotecció de (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-4,4'-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiül]bis[3-oxabíciclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona], <b>113</b> .....	192
4.3. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-5,5'-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiül]bis[4-metil-2(5 <i>H</i> )-furanona] <b>92</b> a acetilè.....	193
5. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a etilè.....	194
5.1. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-5-benzoïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>80</b> a etilè.....	194
5.2. Fotocicloaddició [2+2] del carbonat (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-mentil[(5 <i>S</i> )-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil <b>81</b> a etilè.....	196
6. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a alguns substituïts.....	199
6.1. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a acetat de vinil.....	199
6.2. Desprotecció del la barreja d'adductes 6-acetoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo [3.2.0] heptan-2-ona i 7-acetoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo[3.2.0] heptan-2-ona.....	201
6.3. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a pivaloat de vinil.....	202
6.4. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a <i>tert</i> -butil vinil eter.....	204
6.5. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a vinil de tributilestany.....	207
6.6. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a 4- <i>tert</i> -butilbenzoat de vinil.....	208
6.8. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a dietilacetal de cetena en acetona.....	210
6.9. Obtenció 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, <b>132</b> 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, <b>133</b> .....	212
7. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a 1,2-dicloroetilè.....	215
7.1. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a <i>cis</i> -1,2-dicloroetilè.....	215
7.2. Fotocicloaddició [2+2] de ( <i>S</i> )-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>8</b> a <i>trans</i> -1,2-dicloroetilè.....	220
7.3. Preparació de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo[3.2.0]heptan-2-ona, <b>9</b> i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo[3.2.0]heptan-2-ona, <b>10</b> .....	221
7.4. Preparació de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona, <b>101</b> i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-pivaloïloximetil-3-oxabíciclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona, <b>102</b>	221

## 8. Ruta A

<b>8.1.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> )-1-[(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-2-ciclobutenil]etan-1,2-diol, <b>158</b> .....	223
<b>8.2.</b> Obtenció de (2 <i>S</i> ,3 <i>Z</i> ,5 <i>E</i> )-3,7-dimetil-3,5-octandien-1,2,7-triol, <b>166</b> .....	225
<b>8.3.</b> Obtenció de 2-[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-[(1 <i>S</i> )-2-mesiloxi-1-hidroxietil]-4-metil-2-ciclobutenil]-2-propanol, <b>167</b> .....	226
<b>8.4.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,4,4-trimetil-2-hidroximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-è, <b>168</b> .....	227
<b>8.5.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,4,4-trimetil-2-acetoximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-è, <b>169</b> .....	228

## 9. Ruta B

<b>9.1.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-hidroximetil-1,4,4-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-è, <b>171</b> .....	230
<b>9.2.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-acetoximetil-1,4,4-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-è, <b>172</b> .....	231
<b>9.3.</b> Obtenció de 2-[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-[(4 <i>S</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-metil-2-ciclobutenil]-2-propanol, <b>170</b> .....	231
<b>9.4.</b> Reacció d'hidroboració de <b>170</b> .....	233
<b>9.5.</b> Reacció d'oxidació de la mescla d'alcohols <b>174-177</b> .....	237
<b>9.6.</b> Intent d'hidroboració de 2-[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-[(4 <i>S</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-metil-2-ciclobutenil]-2-propanol, <b>170</b> amb 9-BBN.....	239
<b>9.7.</b> Intent d'hidroboració de 2-[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-[(4 <i>S</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-metil-2-ciclobutenil]-2-propanol, <b>170</b> amb disiamilborà.....	239
<b>9.8.</b> Preparació de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-[(4 <i>S</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilciclobutan-1-ol, <b>177</b> .....	240
<b>9.9.</b> Preparació de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-[(4 <i>S</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilciclobutan-1-ona, <b>178</b> .....	241
<b>9.10.</b> Obtenció de 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(benziloxi)-2-[(4 <i>S</i> )-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilciclobutil]-2-propanol, <b>187</b> .....	242
<b>9.11.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> )-1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(benziloxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol, <b>188</b> .....	243
<b>9.12.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-8-benziloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà-5-ol, <b>189</b> .....	245
<b>9.13.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-8-benziloxi-5-tiocarbonilimidazoliloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà, <b>193</b> .....	246
<b>9.14.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-8-benziloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà, <b>190</b> .....	247
<b>9.15.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-8-ol, <b>207</b> .....	249
<b>9.16.</b> Preparació de (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-8-ona,	

<b>208</b> .....	251
<b>9.17.</b> Preparació de (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4,8-diona, <b>14</b> .....	252
<b>9.18.</b> Preparació de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[3.3.1.0 <sup>4,7</sup> ]nonà, (+)- <b>7</b> .....	253
<b>10.</b> Ruta B <sub>1</sub>	
<b>10.1.</b> Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-[(1 <i>S</i> )-1,2-dihidroxietil]-2-(1-hidroximetil-1-metiletil)-3-metilciclobutan-1-ona, <b>186</b> .....	255
<b>10.2.</b> Obtenció de (3 <i>S</i> )-3-[(1 <i>S</i> )-1,2-dihidroxietil]-3-metil-2-(1-metiletiliden)ciclobutan-1-ona, <b>186</b> .....	256
<b>11.</b> Ruta C	
<b>11.1.</b> Obtenció de 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(benziloxi)-2-[(1 <i>S</i> )-2-(benziloxi)-1-hidroxietil]-2-metilciclobutil]-2-propanol, <b>209</b> .....	257
<b>11.2.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> )-2-(benziloxi)-1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(benziloxi)-2-(1-hidroximetiletil)-1-metilciclobutil]etil(metilsulfanil)-metantionat, <b>213</b> .....	258
<b>11.3.</b> Obtenció de (4 <i>S</i> )-4,8-di(benziloxi)-2,6-dimetil-6-octen-2-ol, <b>214</b> .....	259
<b>11.4.</b> Obtenció de 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(benziloxi)-2-[2-(benziloxi)etil]-2-metilciclobutil]-2-propanol, <b>210</b> .....	260
<b>11.5.</b> Obtenció de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(2-hidroxietil)-2-(1-hidroximetiletil)-3-metilciclobutan-1-ol, <b>157</b> .....	261
<b>11.6.</b> Preparació de (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-4,8-diona, <b>14</b> .....	263
<b>X. APÈNDIX D'ESPECTRES</b> .....	267
<b>XI. ÍNDEX DE FÒRMULES</b> .....	325

## **I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS**

---

## **1. Introducció**

Les feromones, del grec *pherein* (transferir) i *hormon* (excitar), són substàncies que són emeses a l'exterior per un individu i són rebudes per un segon membre de la mateixa espècie produint una reacció específica, un comportament determinat o el desenvolupament d'un procés, per exemple l'atracció del sexe oposat i l'estimulació sexual.<sup>1</sup>

Aprofitant aquest fet, els científics han dissenyat mètodes que permeten manipular l'enviament i la recepció de senyals mitjançant feromones com alternativa als insecticides. Es poden utilitzar en combinació de trampes biocides, on els insectes són atrets mitjançant l'ús de feromones sintètiques. També es pot utilitzar el mètode de desorientació, que consisteix en l'emissió de falsos senyals que dificulten l'encontre de la parella d'insectes d'ambdós sexes, garantint que s'interrompi l'aparellament entre els individus i el consegüent augment de la població.

Aquest tipus de gestió de plagues s'inclou dins del que l'Organització Internacional per al control biològic (IOBC)<sup>2</sup> fundada l'any 1956, defineix com control integrat de plagues “integrated pest management” (IPM), una estratègia que combina eines biològiques, físiques i químiques, per mantenir les plagues per sota de l'umbral econòmic donant prioritat a factors naturals limitants.<sup>3</sup>

Aquesta estratègia permet disminuir el deteriorament indiscriminat del medi ambient que produeix l'aplicació continuada dels insecticides convencionals d'ampli espectre. En la majoria de països desenvolupats l'aplicació dels sistemes basats en feromones han suposat reduccions considerables en la utilització d'insecticides. De tots els beneficis que suposa el seu ús, cal destacar en primer lloc la seva especificitat, car l'atac es centra només en els organismes que són objecte de control deixant al marge la resta d'espècies que conviuen amb la plaga. Són substàncies totalment innòcues per l'home i els animals domèstics, respecten l'equilibri biològic en els cultius, no incorporen residus tòxics als aliments ni en el medi ambient i és un sistema que no genera resistència en les plagues. Aquest últim factor té una importància afegida ja que la resistència desenvolupada per l'espècie a combatre sovint requereix l'increment de les quantitats necessàries de pesticida o la substitució per agents més tòxics per aconseguir controls efectius.

---

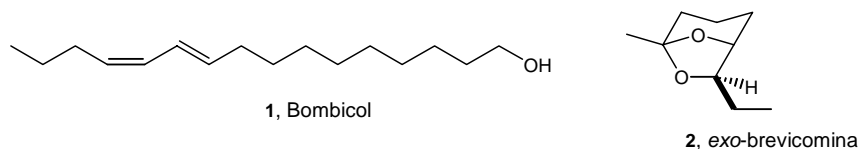
<sup>1</sup> Karlson, P.; Lüscher, M. *Nature* **1959**, *183*, 55-56.

<sup>2</sup> [www.iobc.agropolis.fr/mission.html](http://www.iobc.agropolis.fr/mission.html)

<sup>3</sup> Pilar Gil Ruiz “Productos Naturales”, Universidad Pública de Navarra, p. 207.

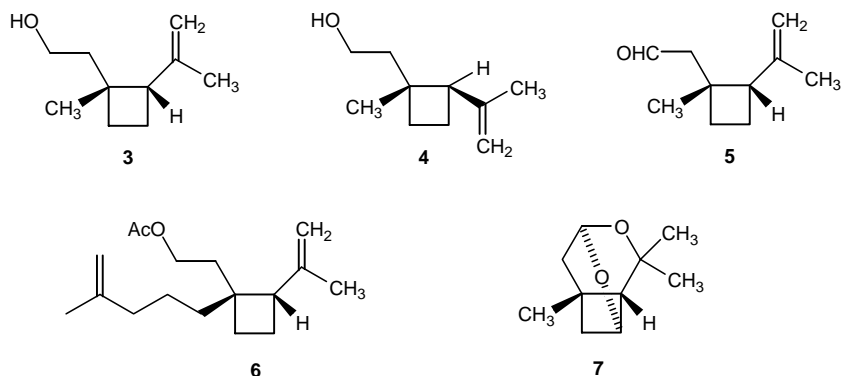
Es per això, que dins del camp de la Química Orgànica s'han dedicat nombrosos esforços per aïllar i sintetitzar feromones d'insectes.

El primer aïllament d'una feromona es va realitzar l'any 1959 pel químic alemany Butenandt que després de vint anys de treball, va aïllar a partir de 250000 femelles desaparellades de l'arna de la seda *Bombyx Mori*, la feromona batejada com bombicol **1**, substància identificada com un alcohol olefínic aciral.<sup>4</sup> A finals dels anys seixanta el grup de Silverstein va aïllar diferents feromones quirals d'escarabats, un exemple n'és l'*exo*-brevicomina **2**, la feromona d'agregació de l'escarabat del pi *Dendroctonus brevicomis*. Per a la seva obtenció van ésser necessaris 1.6 kg d'excrements i material detrític de les femelles desaparellades dels escarabats, recollits dels arbres infectats.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Estructures del bombicol i l'*exo*-brevicomina.

Malgrat que actualment s'han aïllat i identificat més de 100 feromones quirals es coneixen molt pocs d'aquests compostos que presentin un anell de ciclobutà (Figura 2).



**Figura 2.** Estructures d'algunes feromones que presenten un anell de ciclobutà.

El monoterpè (+)-grandisol, (1*R*,2*S*)-*cis*-2-isopropenil-1-metilciclobutiletanol **3**, 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

<sup>4</sup> a) Butenandt, A.; Beckmann, R.; Stamm, D., Hecker, E. *Z. Naturforsch* **1959**, *14B*, 283. b) Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233-3298.

<sup>5</sup> Silverstein, R. M.; Brownlee, R. G.; Bellas, T. E. *Science* **1968**, *159*, 889-891.

important de la collita del cotó.<sup>6</sup> Aquest compost també s'ha descrit com a part del complex feromonal dels mascles dels escarabats barrinadors de l'escorça *Pityophthorus pityographus*,<sup>7</sup> *Pityogenes quadridens* i *Pityogenes calcatarus*.<sup>8</sup>

El seu isòmer *trans*, el (+)-fraganol **4**, s'ha aïllat d'extractes de la planta *Artemisia fragans*.<sup>9</sup> El grandisol i el seu producte d'oxidació, el grandisal **5**, 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*).<sup>10</sup>

El compost **6**, l'acetat de (1*R*,2*S*)-*cis*-2-isopropenil-1-(4-metilpent-4-en-1-il)ciclobutiletanol, s'ha caracteritzat recentment com a component de la feromona sexual segregada per les femelles del poll blanc *Aspidiotus nerii*,<sup>11</sup> una important plaga que afecta als llimoners.

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<sup>4,7</sup>]nonà **7**, 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.<sup>12</sup>

El nostre grup de recerca ve desenvolupant des de fa uns anys una línia d'investigació dirigida a la síntesi asimètrica de feromones ciclobutàniques, basada en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones adientment funcionalitzades a substrats insaturats. 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 **8** com a únic precursor quirals (Esquema 1).<sup>13</sup>

<sup>6</sup> Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010-1012.

<sup>7</sup> Francke, W.; Pan, M.-L.; Koning, W. A.; Mori, K.; Puapoomchareon, P.; Heuer, H.; Vitè, J. P. *Naturwissenschaften* **1987**, *74*, 343-345.

<sup>8</sup> Francke, W.; Bartels, J.; Krohn, S.; Schulz, S.; Baader, E.; Tengo, J.; Schneider, D. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 539-542.

<sup>9</sup> Bohlman, F.; Zdero, C.; Faas, U. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2904-2909.

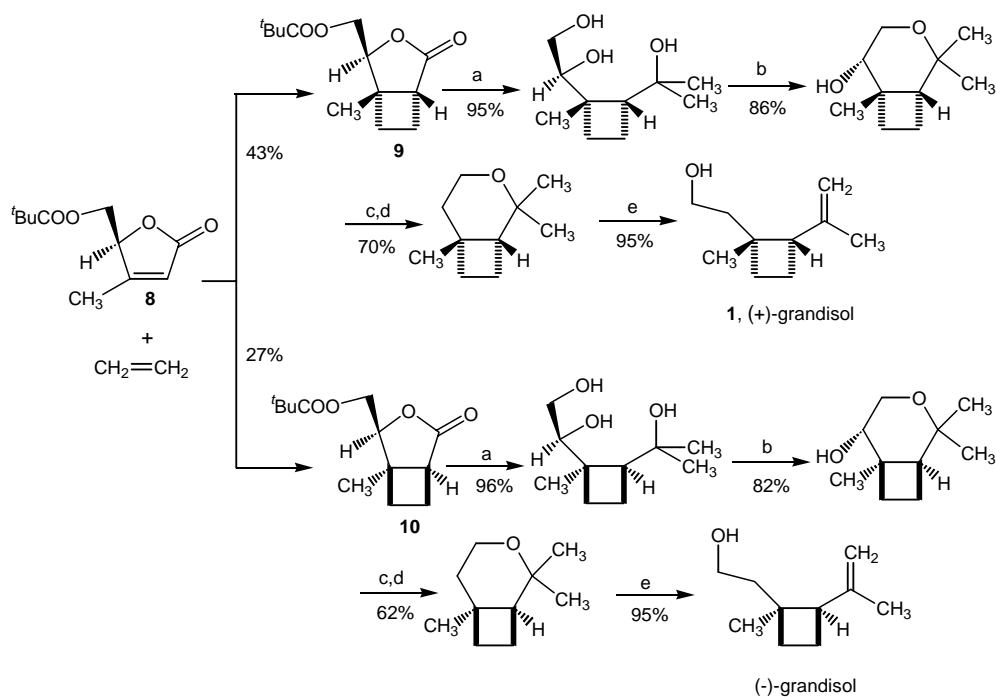
<sup>10</sup> Booth, D. C.; Phillips, T. W.; Claesson, A.; Silverstein, R. M.; Lanier, G. N.; Wesr, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 1-12.

<sup>11</sup> Einhorn, J.; Guerrero, A.; Ducrot, P.-H.; Boyer, F.-D.; Gielselmann, M.; Roelofs, W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9867-9872.

<sup>12</sup> MacConnell, J. G.; Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549-561.

<sup>13</sup> Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1279-1292.





**Reactius:** a) MeLi, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; b) TsCl, DMAP, pir.,  $\Delta$ ; c) TCDI, THF,  $55\text{-}60\text{ }^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{HBu}_3\text{Sn}$ , AIBN, toluè,  $80\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$ ; e) LDA, hexà,  $75\text{ }^\circ\text{C}$ .

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

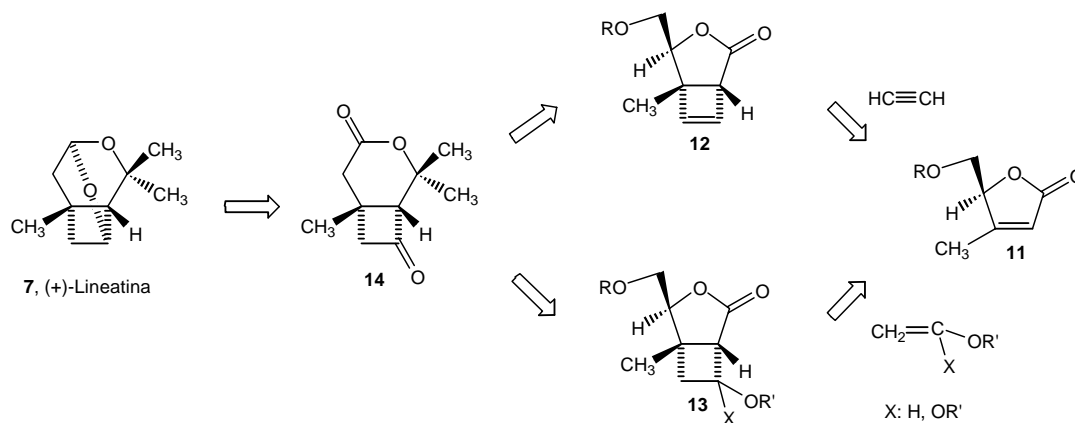
El pas clau d'aquesta seqüència sintètica és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5H)-furanona **8** a etilè. Els dos diastereòmers obtinguts **9** i **10** es separen fàcilment per cromatografia en columna. El cicloadducte majoritari **9** es transforma a (+)-grandisol mentre que el cicloadducte minoritari **10** 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.

## 2. Objectius

El (+)-grandisol i la (+)-lineatina presenten característiques estructurals comunes, com són l'esquelet carbonat i la configuració relativa dels substituents de l'anell de ciclobutà. Aquestes similituds estructurals ens van suggerir la possibilitat de dissenyar una aproximació sintètica a la (+)-lineatina semblant a l'emprada en el nostre grup de recerca per preparar el (+)-grandisol. Estudis entomològics han mostrat que només la (+)-lineatina és bioactiva com a component de la feromona, així doncs, l'obtenció de forma enantioselectiva de la lineatina, és l'objectiu principal del present treball.

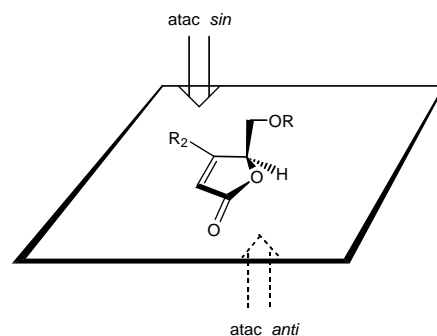
L'anàlisi retrosintètica de **7** ens ha permès visualitzar les desconnexions mostrades en l'Esquema 2. Aquesta comença amb una rotura de l'acetal donant lloc a la cetolactona **14** que podria derivar, mitjançant dos camins alternatius, de la 2(5H)-furanona **11**, on s'ha

reconegut gran part de l'esquelet carbonat del producte objectiu. Una de les propostes seria generar l'anell ciclobutènic mitjançant una cicloadició fotoquímica a acetilè. S'hauria de governar la fotocicloadició per obtenir majoritàriament el cicloadducte **12**, que prové de l'aproximació de l'alquí per la cara oposada al substituent de la 2(5*H*)-furanona, i que conduirà a la (+)-lineatina. A la segona opció considerada, la formació de l'anell de ciclobutà es visualitza mitjançant una fotocicloadició de la mateixa furanona **11** a un doble enllaç adientment substituït. En aquest procés serà necessari dirigir diastereo- i regioselectivament l'aproximació de l'alquè per aconseguir els adductes convenientment funcionalitzats **13**, que ens permetin arribar a la (+)-lineatina. El centre quiral de la 2(5*H*)-furanona que assegura la creació dels nous centres quirals per inducció asimètrica interna, serà posteriorment sacrificat.



**Esquema 2.** Anàlisi retrosintètiques proposades per la síntesi de la (+)-lineatina.

En aquest treball s'utilitza la nomenclatura *sin* i *anti* per designar la proquiralitat de les dues cares diastereotòpiques de les 2(5*H*)-furanones. En les reaccions fotoquímiques l'atac *sin* es produeix quan l'alquè s'apropa per la cara de la furanona que presenta el substituent oxigenat R<sub>1</sub>. L'atac *anti* es produeix quan l'apropament del substrat insaturat es realitza per la cara oposada (Figura 3).



**Figura 3.** Nomenclatura emprada en les reaccions fotoquímiques amb les 2(5*H*)-furanones.

## **II. PRECEDENTS**

---

## 1. Síntesi de la lineatina

La (+)-lineatina és el component principal de la feromona d'agregació segregada per les femelles de l'escarabat de l'ambrosia *Trypodendron lineatum* (Figura 4).



**Figura 4.** Escarabat de l'ambrosia adult.

Cal reconèixer el valor ecològic d'aquest insecte dins dels ecosistemes forestals. Es tracta dels primers organismes que penetren en l'escorça dels arbres caiguts obrint camí per a que fongs i altres organismes puguin començar el procés de descomposició, que es fonamental per mantenir el cicle alimentari i altres processos essencials per la salut de l'ecosistema.

No obstant, quan la població d'aquests insectes augmenta desmesuradament, esdevé una plaga a combatre. El terme "ambrosia" es refereix a les espores de fongs que l'insecte porta amb ell a l'interior del tronc i que, quan germinen i creixen, són els responsables de l'aparició de taques negres a la fusta.<sup>14</sup>

Els senyals externs de l'agressió d'aquesta plaga són petits pilons de pols blanca que apareixen en la superfície del tronc dels arbres generats com a conseqüència de les cavitats que els escarabats perforen per formar galeries. Com a conseqüència d'aquest atac, que realitzen de manera fulminant, la fusta perd molt valor, ja que disminueix molt la seva qualitat i pot quedar inutilitzada per a fins comercials (Figura 5).



(a)



(b)

**Figura 5.** Danys ocasionats per la plaga de l'escarabat de l'ambrosia sobre la fusta: a) pilons de pols blanca. b) formació de galeries.

<sup>14</sup> Daterman, G. E.; Overhulser, D. L. Forest Insect & Disease Leaflet 170. Department of Agricultura. Forest Service. British Columbia. Canada.

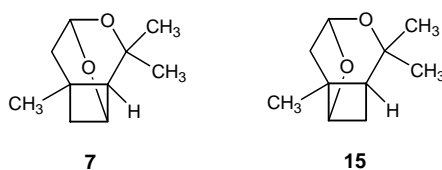
La població d'aquesta plaga es pot controlar mitjançant trapes que contenen la feromona com a estímul i així minimitzar el deteriorament que l'insecte ocasiona (Figura 6). Aquest mètode està àmpliament utilitzat a la costa oest de Nord-Amèrica, on la feromona sintètica, que té com a component essencial la lineatina, està disponible comercialment.



**Figura 6.** Trampa amb la feromona per reduir la població d'escarabats.

L'estructura ciclobutànica d'aquesta feromona i la seva activitat biològica han cridat l'atenció a molts químics orgànics. A continuació es presenta de forma resumida i cronològica, l'evolució dels treballs publicats en la literatura en referència a la lineatina.

La (+)-lineatina va ésser aïllada per primer cop l'any 1977 per Silverstein i col.,<sup>12</sup> van ésser necessàries 25000 femelles no aparellades i 450 g dels seus excrements juntament amb material detrític per a poder dur a terme la separació i identificació de la feromona. Després de considerar tota la informació recollida van proposar temptativament dos acetals tricíclics isomèrics com a possibles estructures d'aquesta substància, sense assignar la seva configuració absoluta (Figura 7).



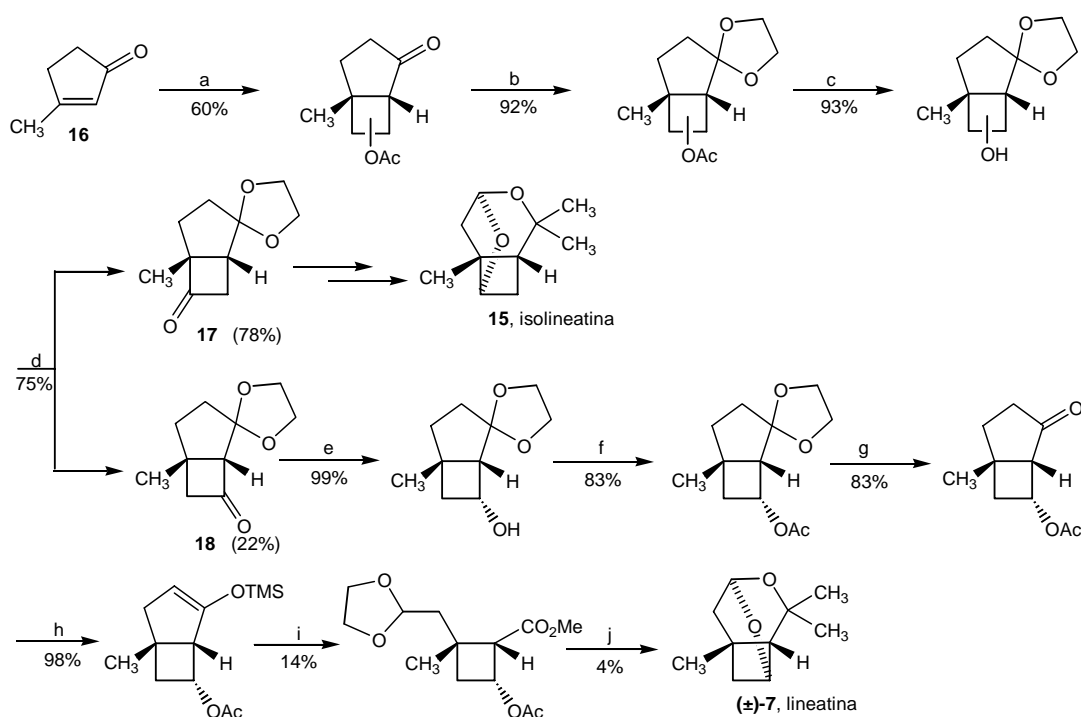
**Figura 7.** Estructures proposades com a possibles esquelets de la lineatina.

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 feromona correspon a l'estructura **7**.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> 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.

Aquest mateix any Mori i col. presenten la síntesi dels racemats de **7** i de **15** (Esquema 3).<sup>16</sup> El pas clau de la seqüència és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 3-metil-2-ciclopentenona **16** a acetat de vinil. Aquesta reacció presenta una regioquímica inversa a la desitjada obtenint-se majoritàriament el cicloadducte **17**, que condueix a l'obtenció de l'isòmer **15**, isolineatina. El cicloadducte **18** és transformat en 6 passos més a la lineatina racèmica amb un rendiment global inferior al 0.2 %.

Aquestes síntesis confirmen que l'estructura de la lineatina és el compost 3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[3.3.1.0<sup>4,7</sup>]nonà, **7**.



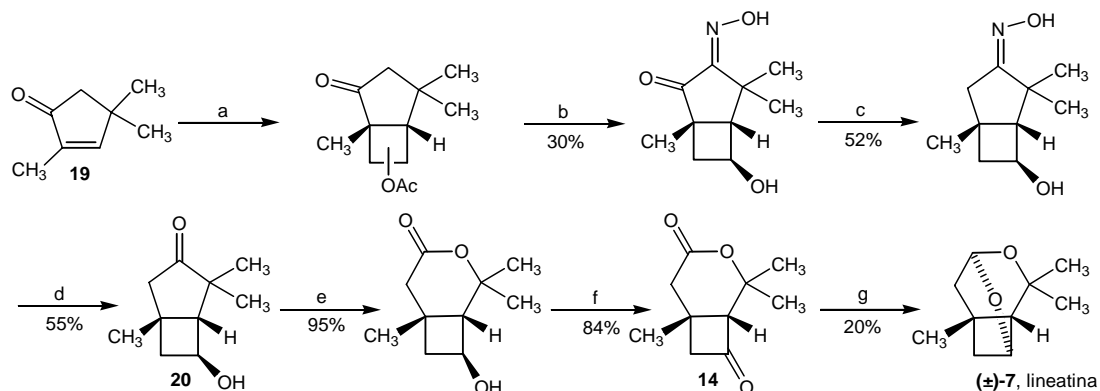
**Reactius:** a) hv, acetat de vinil, benzè; b) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, *p*-TsOH; c) KCN, EtOH, reflux; d) CrO<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N-HCl, NaOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) L-Selectride, THF; f) Ac<sub>2</sub>O, pir.; g) 50% AcOH, reflux; h) LDA, TMsCl, THF; i) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ph<sub>3</sub>P, AcOH, CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, èter; j) MeMgI, èter; H<sup>+</sup>.

**Esquema 3.** Síntesi de (±)-lineatina, Mori i col. (1979).

L'any 1980 els mateixos autors presenten la primera síntesi dels enantiòmers de la lineatina en una seqüència de 7 passos i amb un rendiment global del 0.2%, seguint una estratègia similar a l'utilitzada en la lineatina racèmica (Esquema 4).<sup>16b</sup> La creació de l'anell de ciclobutà funcionalitzat es realitza mitjançant la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la ciclopentenona **19** a l'acetat de vinil. El pas clau de la síntesi és la resolució del ciclobutanol **20** mitjançant la separació de la mescla diastereomèrica dels carbamats obtinguts per reacció de **20** amb un isocianat òpticament actiu. Determinen els valors de la

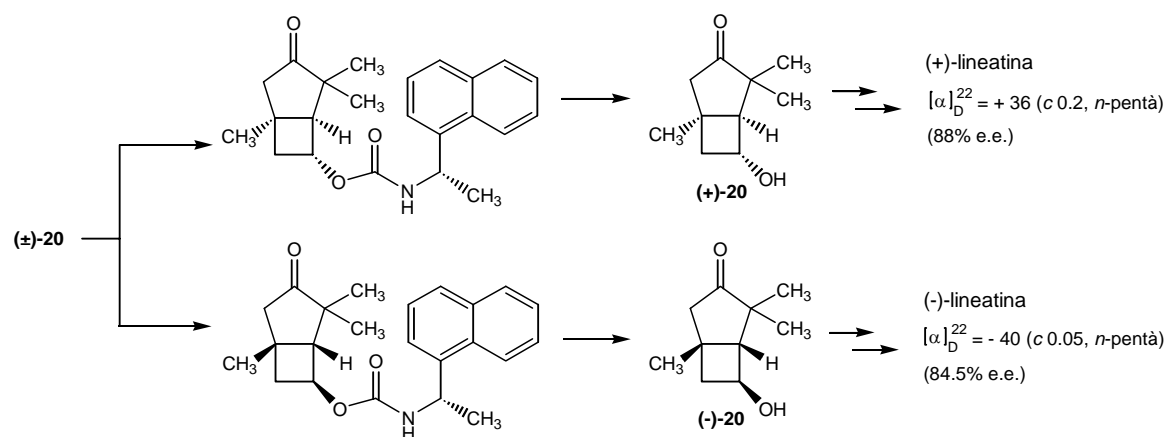
<sup>16</sup> a) Mori, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1329-1332. b) Mori, K.; Sasaki, M.; *Tetrahedron* **1980**, 36, 2197-2208.

rotació específica d'ambdós enantiòmers i descriuen que la configuració absoluta de la (+)-lineatina és (1*S*,4*R*,5*S*,7*S*). L'intermedi cetolactònic **14** suggerit en aquesta estratègia com a precursor de la lineatina serà molt constant en posteriors propostes sintètiques.



**Reactius:** a)  $h\nu$ , acetat de vinil, benzè; b) *t*-AmOK, benzè; *i*-AmONO; c)  $N_2H_4$ , KOH,  $HOCH_2CH_2OH$ , 150 °C; d)  $TiCl_3$ , DME- $H_2O$ ; e) *m*-CPBA,  $NaHCO_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ; f)  $CrO_3$ , acetona; g) DIBAL-H, hexà;  $H^+$ .

#### Resolució:



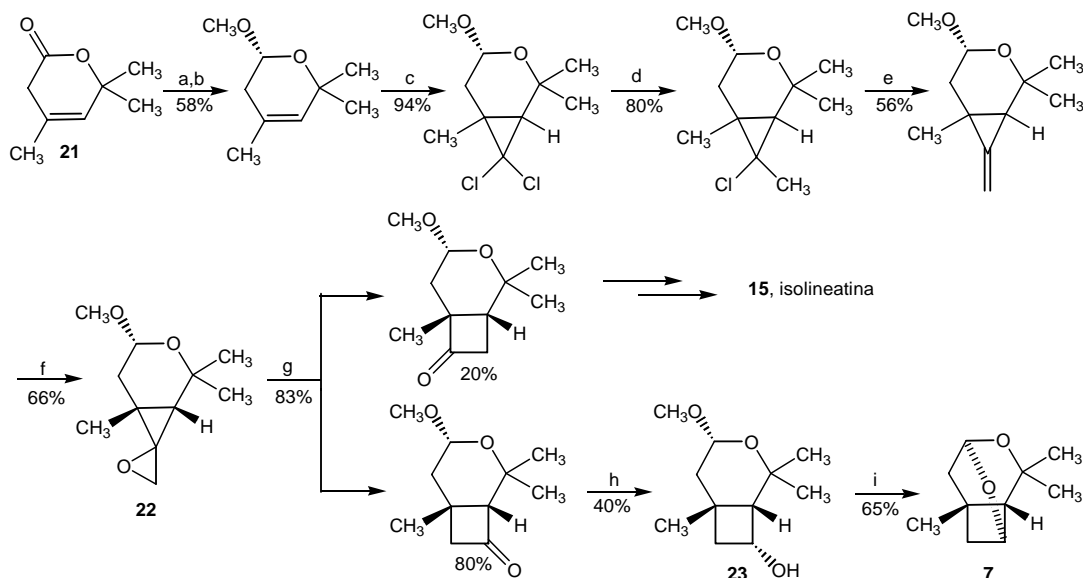
**Esquema 4.** Síntesi de (+)- i (-)-lineatina, Mori (1980).

També a l'any 1980, Slessor i col. sintetitzen la (+)- i (-)-lineatina a partir de la lactona **21**.<sup>17</sup> La seqüència sintètica consta de 8 passos i presenta un rendiment global del 2.8% (Esquema 5). L'anell ciclobutànic funcionalitzat es genera mitjançant una transposició del derivat oxaespirànic **22** per tractament amb bromur de liti. Els intermedis òpticament actius s'aconsegueixen per resolució òptica dels carbamats diastereomèrics derivats de la reacció de l'alcohol bicíclic **23** amb l'isocianat (*R*)-1-(1-naftil)etil.

Els assajos biològics revelen que l'escarabat de l'ambrosia respon a l'enantiòmer

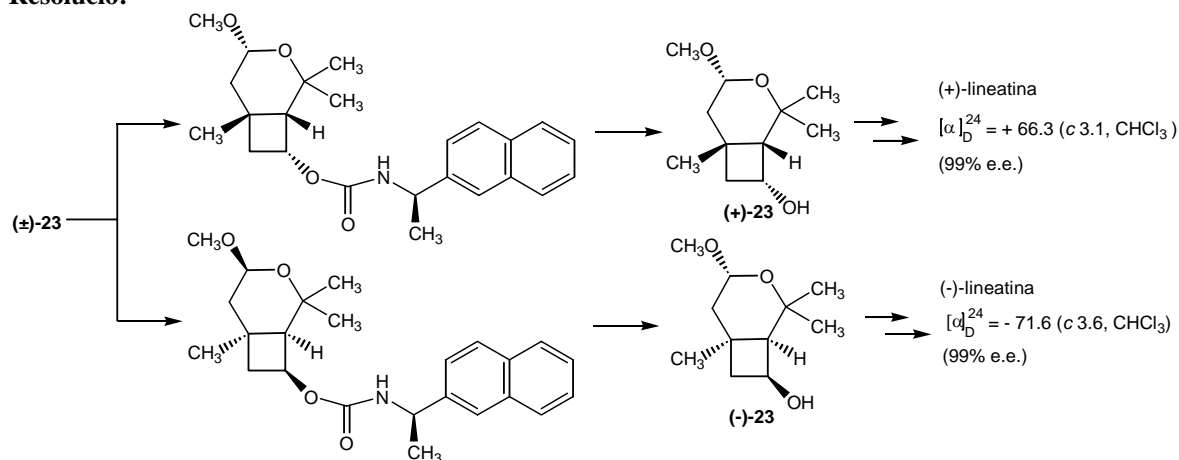
<sup>17</sup> Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C.; Johnston, B. D.; Pierce, H. D.; Grewal, S. K.; Wickremesinghe, L. K. *G. J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2290-2297.

dextrògir de la lineatina i determinen la seva configuració com (1*R*,4*S*,5*S*,7*R*) contrària a la proposada per Mori.



**Reactius:** a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; b)  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$ ,  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ; c) CTAB, NaOH,  $\text{CHCl}_3$ ; d) BuLi,  $\text{CH}_3\text{I}$ , THF; e)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , DMSO; f) *p*- $\text{NO}_2\text{PBA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g) LiBr,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; h)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH; i) *p*-TsOH, pentà-MeOH.

#### Resolució:

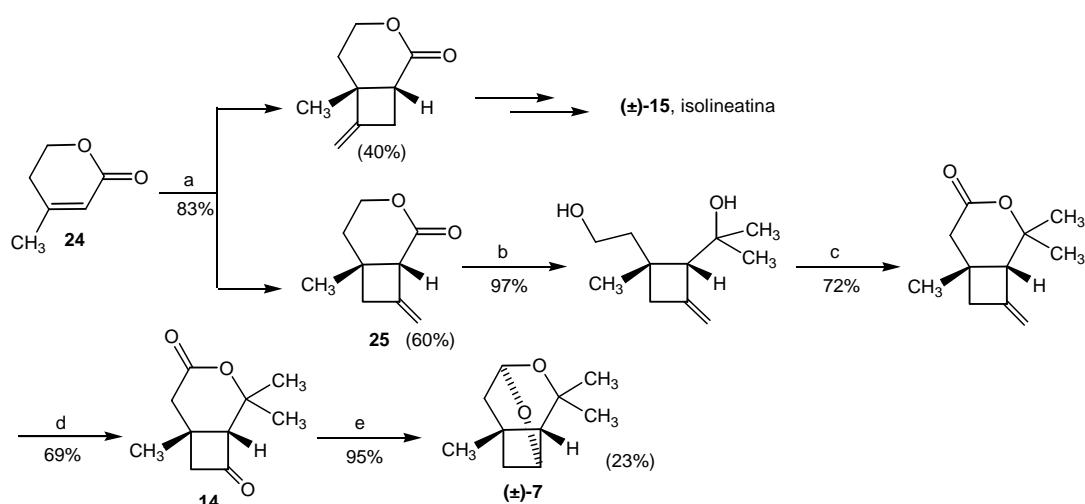


**Esquema 5.** Síntesi de (+)- i (-)-lineatina, Slessor i col. (1980).

L'any 1982 Weiler i col. publiquen una nova síntesi de la lineatina racèmica.<sup>18</sup> En aquest cas l'anell de ciclobutà es genera via una reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhidromevalonolactona **24** a propadiè (Esquema 6). El regioisòmer majoritari **25** es transforma en 4 passos més a (±)-lineatina. El rendiment global del procés és del 10%. A partir del cicloadducte minoritari també assoleixen la síntesi de la isolineatina.

<sup>18</sup> McKay, W. R.; Ounsworth, J.; Sum, P.-E.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 872-880.

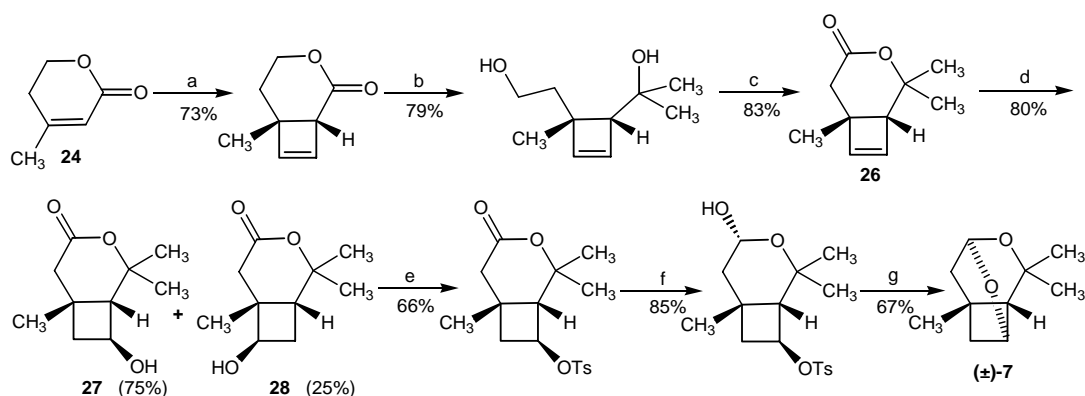




**Reactius:** a) hv, al·lè, acetona; b) MeLi, èter; c) CrO<sub>3</sub>·2pir., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, Me<sub>2</sub>S, de -78 °C a 25 °C; e) DIBAL-H, hexà; H<sup>+</sup>.

**Esquema 6.** Síntesi de (±)-lineatina, Weiler i col. (1982).

Aquest mateix any el grup de White presenta una estratègia on s'utilitza com a primera etapa de síntesi una reacció de fotocicloaddició [2+2] de la mateixa enona **24** a acetilè (Esquema 7).<sup>19</sup> La seqüència consta de 7 passos i obtenen la lineatina racèmica amb un rendiment global de l'11%. L'adducte ciclobutènic **26** es funcionalitza mitjançant una reacció d'hidroboració que dona una barreja de les hidroxilactones **27** i **28** amb una proporció 3:1. A partir de **28** també assoleixen la síntesi de la (±)-isolineatina.



**Reactius:** a) hv, acetilè, CH<sub>3</sub>CN; b) MeLi, THF; c) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) BH<sub>3</sub>-THF; e) TsCl, DMAP, pir.; f) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; g) NaH, èter.

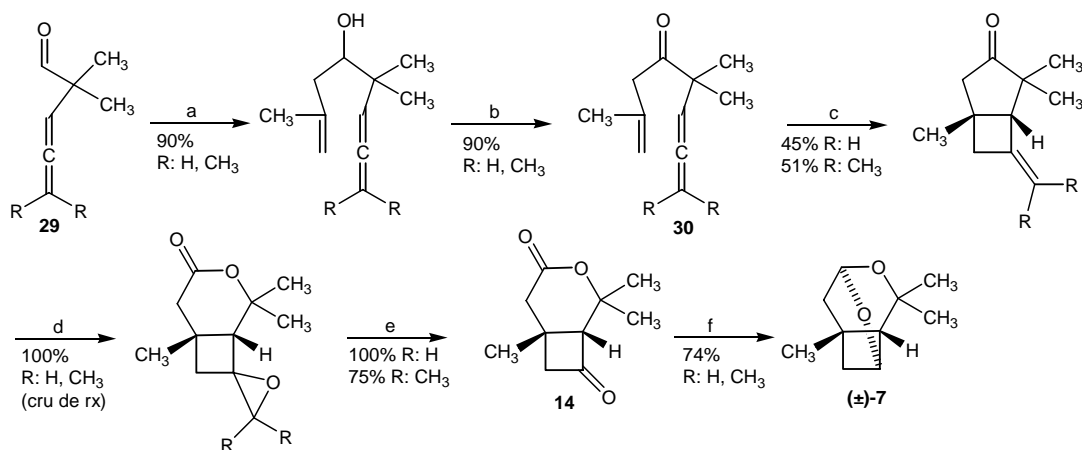
**Esquema 7.** Síntesi de (±)-lineatina, White i col. (1982).

Skattebol i Stenstrom<sup>20</sup> l'any 1983 descriuen una nova síntesi racèmica de la lineatina partint de l'al·lè **29**, obtingut amb un 39% de rendiment a partir de l'alcohol

<sup>19</sup> White, J. D.; Avery, M. A.; Carter, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5486-5489.

<sup>20</sup> a) Skattebol, L.; Stenstrom, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3021-3024. b) Skattebol, L.; Stenstrom, Y. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1985**, *50*, 291-304.

propargílic i l'aldehid isobutíric (Esquema 8). L'anell ciclobutànic s'obté mitjançant una cicloaddició [2+2] intramolecular de **30** induïda tèrmicament. Presenten dues rutes anàlogues on s'arriba al producte final després de sis passos i amb un rendiment global del 27% en el millor cas (R:H).

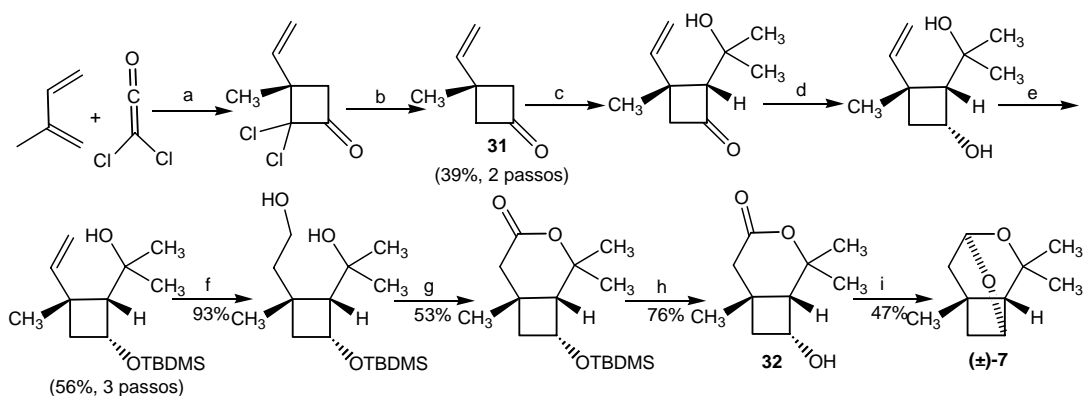


**Reactius:** a)  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{MgCl}$ , èter, 0 °C; b)  $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , èter; c) 490 °C, 1-2 mm de Hg; d) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{H}_5\text{IO}_6$ , èter; f) DIBAL-H, hexà-èter;  $\text{H}^+$ .

**Esquema 8.** Síntesi de (±)-lineatina, Skattebol i col. (1983).

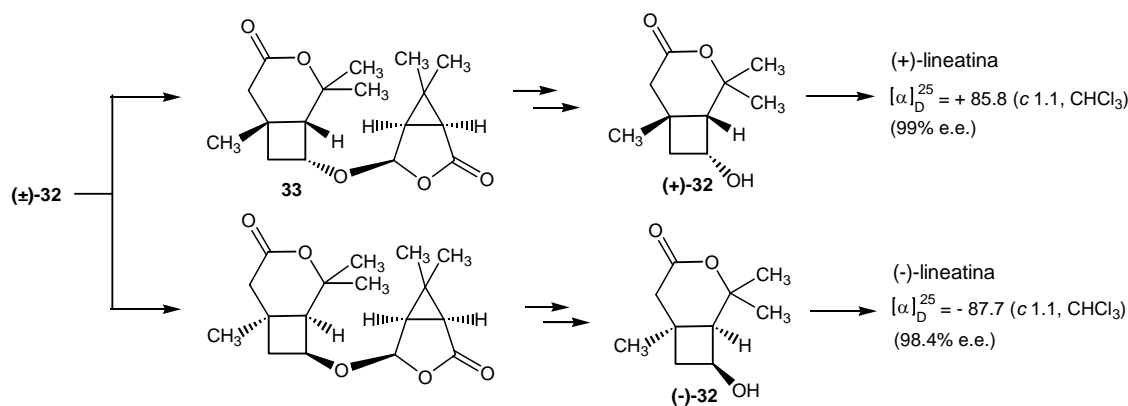
Aquest mateix any Mori i col. publiquen una nova síntesi d'ambdós enantiòmers de la lineatina (Esquema 9),<sup>21</sup> que presenta 9 passos i un rendiment global del 3.8%. La seqüència s'inicia amb la reacció de cicloaddició de la diclorocetena a isoprè generant la ciclobutanona **31**. La resolució òptica dels diastereòmers formats entre l'alcohol racèmic **32** i l'àcid (1*R*,3*R*) crisantèmic, permet obtenir l'alcohol bicíclic enantiòmericament pur. Arran d'aquesta síntesi es va poder confirmar la configuració absoluta de la (+)-lineatina com (1*R*,4*S*,5*R*,7*R*) mitjançant l'anàlisi per difracció de raigs-X de l'èter diastereomèric **33**, coincidint amb el suggeriment d'Slessor.<sup>17</sup> D'aquesta manera es retracten de la configuració absoluta proposada en el seu anterior treball.

<sup>21</sup> Mori, K.; Uematsu, T.; Minobe, M.; Yanagi, K. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 1735-1743.



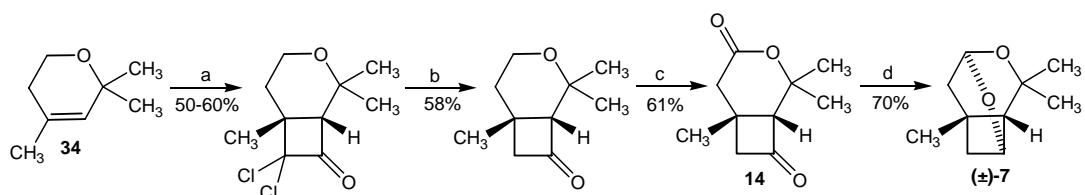
**Reactius:** a)  $\text{POCl}_3$ , Zn-Cu, èter; b) Zn, AcOH, c) LDA, acetona, THF; d) L-Selectride, THF; e) TDMSCl, imidazole, DMF; f)  $\text{B}_2\text{H}_6$ , THF; NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , g) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , h)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , THF; i) DIBAL-H, èter-hexà;  $\text{H}^+$ .

### Resolució:



**Esquema 9.** Síntesi de (+)- i (-)-lineatina, Mori i col. (1983).

L'any 1985, Oehlschlager i col. sintetitzen la (±)-lineatina en una seqüència de 4 passos i amb un rendiment global del 13% (Esquema 10).<sup>22</sup> Aquests autors fan servir una cicloadició [2+2] d'un èter cíclic al·lílic adientment substituït **34** a la diclorocetena, obtenint-se la ciclobutanona amb la regioquímica apropiada per continuar la síntesi.

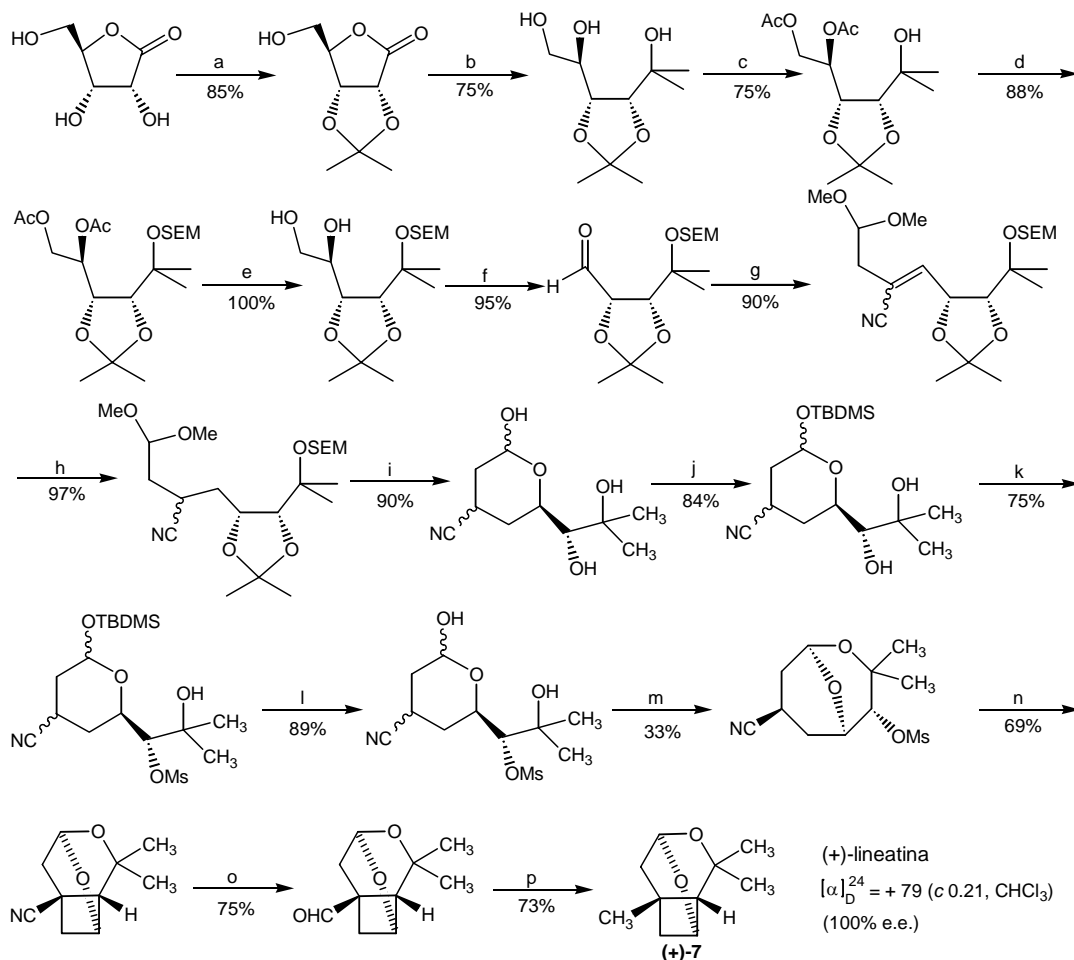


**Reactius:** a)  $\text{Cl}_2\text{CO}$ , Zn-Cu, 1,2-dimetoxietà; b) Zn,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. en MeOH; c)  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ ; d) DIBAL-H, hexà-èter;  $\text{H}^+$ .

**Esquema 10.** Síntesi de (±)-lineatina, Oehlschlager i col. (1985).

<sup>22</sup> Johnston, B. D.; Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 114-117.

Durant aquest mateix any, Kandil i Slessor publiquen la primera i única síntesi estereoselectiva de la (+)-lineatina utilitzant com a precursor quirals la D-ribonolactona (Esquema 11).<sup>23</sup> L'anell de ciclobutà es genera en els darrers estadis de la síntesi mitjançant una ciclació intramolecular. La seqüència consta de 16 passos amb un rendiment global del 2.2%.



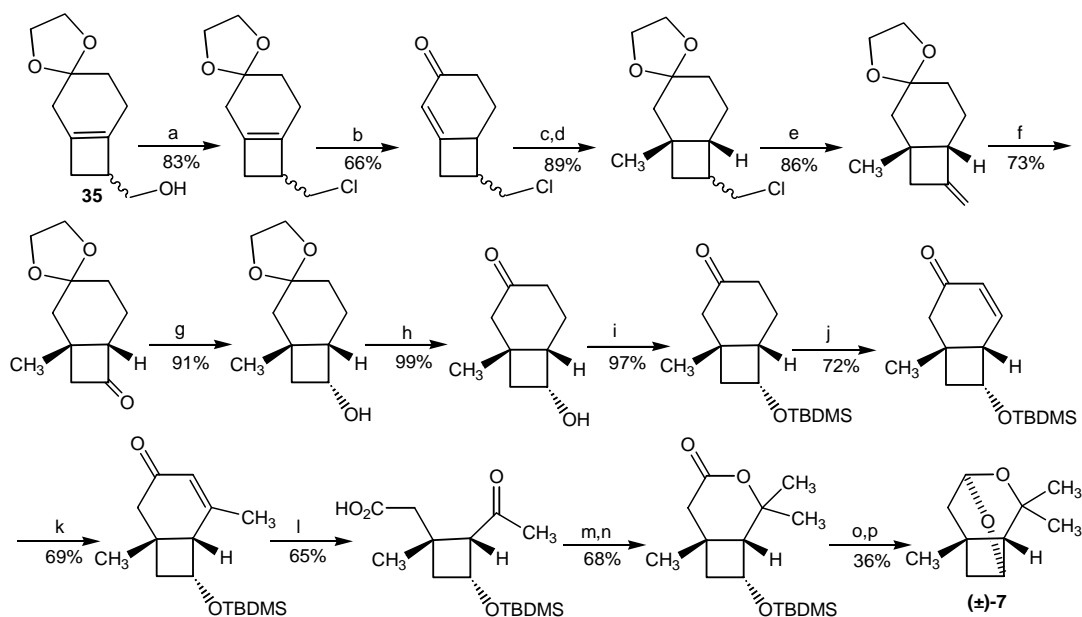
**Reactius:** a) acetona, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.; b) MeMgI, èter; c) Ac<sub>2</sub>O, pir.; d) SEMCl, DIPEA, THF; e) 10% NaOH, MeOH-H<sub>2</sub>O; f) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; g) fosfonat de dietil (3-ciano-1,1-dimetoxipropil), NaH, THF; h) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH; i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(aq.)-MeOH; j) TBDMSCl, imidazole, DMF; k) MsCl, pir.; l) HF, CH<sub>3</sub>CN; m) *p*-TsOH, benzè; n) KNH<sub>2</sub>, THF, reflux; o) DIBAL-H, hexà-THF; p) NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, KOH.

**Esquema 11.** Síntesi de (+)-lineatina, Kandil i Slessor (1985).

L'any 1988, Kametani i col.<sup>24</sup> presenten una estratègia sintètica comuna per obtenir els monoterpens (±)-grandisol i (±)-lineatina a partir de **35**. En aquest cas el producte de partida ja conté l'anell convenientment funcionalitzat. La ruta seguida per arribar a la (±)-lineatina és de més de 16 passos i presenta un rendiment inferior al 2% (Esquema 12).

<sup>23</sup> Kandil, A. A.; Slessor, K. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5649-5655.

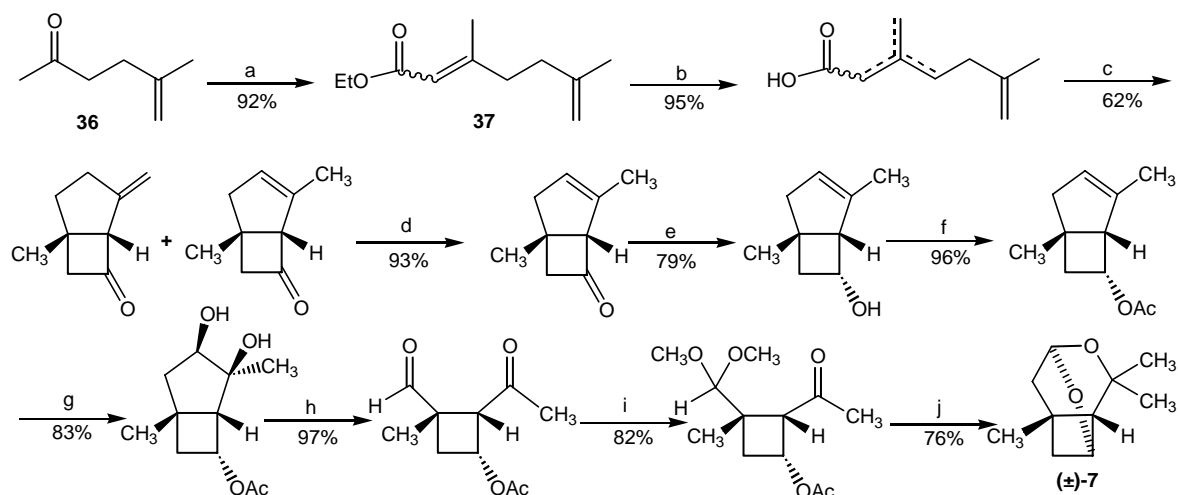
<sup>24</sup> Kametani, T.; Toya, T.; Ueda, K.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2433-2438.



**Reactius:** a)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $p$ -TsOH,  $\text{H}_2\text{O}$ -acetona; DBU, benzè, reflux; c)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , èter; d)  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $p$ -TsOH, benzè; e)  $\text{K}'\text{OBu}$ , DMSO; f)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $t$ -BuOH-THF- $\text{H}_2\text{O}$ ; g) K-Selectride, THF; h)  $p$ -TsOH, acetona,  $\text{H}_2\text{O}$ ; i) TDMSCl, imidazole, DMF; j) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; TMSCl; k)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , èter-THF; TMSCl,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ; Pd(OAc) $_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; l)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{H}_2\text{O}_2$ , NaOH; m) MeLi, èter; n) tosilat de piridini,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux.; o)  $n$ - $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF; p) DIBAL-H, èter-hexà;  $\text{H}^+$ .

**Esquema 12.** Síntesi de ( $\pm$ )-lineatina, Kametani i col. (1988).

Ja en la dècada dels noranta, Baeckström i col.<sup>25</sup> preparen la ( $\pm$ )-lineatina a partir de la 5-metil-5-hexen-2-ona **36** (Esquema 13).



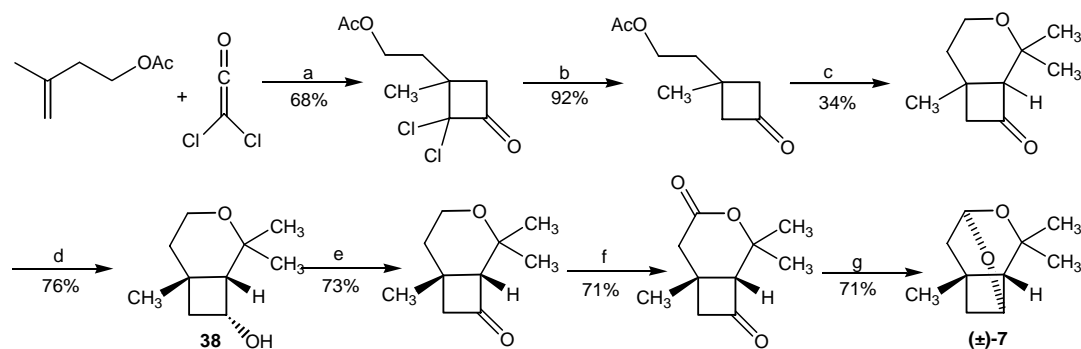
**Reactius:** a) fosfonoacetat de trietil,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-Si}(\text{CH}_3)_3$ , BuLi, THF; b) KOH, MeOH; reflux; c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , NaOAc, reflux; d) Pd/C,  $\text{H}_2$ , pentà; e)  $\text{LiAlH}_4$ , èter; f)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pir.; g)  $N$ -òxid de  $N$ -metilmorfolina,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ -2-metil-2-propanol, h)  $\text{H}_3\text{IO}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , èter, i) MeOH,  $p$ -TsOH, j) MeMgBr, èter; HCl.

**Esquema 13.** Síntesi de ( $\pm$ )-lineatina, Baeckström i col. (1991).

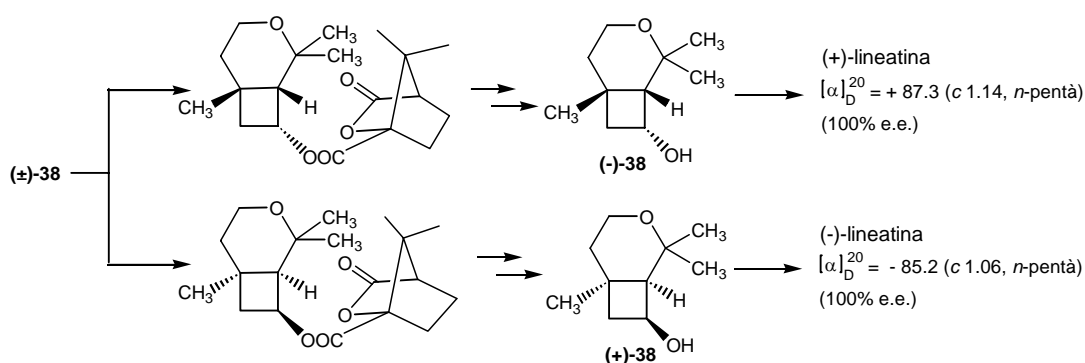
<sup>25</sup> Baeckström, P.; Li, L.; Polec, I.; Unelius, C. R.; Wimalasiri, W. R. *J. Org. Chem* **1991**, *56*, 3358-3362.

L'anell de ciclobutanona es forma via una addició [2+2] intramolecular induïda tèrmicament a partir del derivat carboxílic **37**. La seqüència consta de 10 passos i un rendiment global del 19%. Cal destacar que preparen el producte de partida **36** amb un 54% de rendiment.

Aquest mateix any, Mori i Nagano<sup>26</sup> sintetitzen ambdós enantiòmers de la lineatina seguint una estratègia sintètica que ja havia utilitzat Dreiding i col.<sup>27</sup> en la preparació de la forma racèmica. La seqüència consta de 7 passos i té un rendiment global del 6% (Esquema 14). L'anell ciclobutànic es genera mitjançant una addició de diclorocetena a l'acetat de 3-metil-3-butenil seguit de l'eliminació del clor de l'adducte obtingut. Per arribar als dos enantiòmers de la lineatina realitzen la resolució òptica dels diastereòmers obtinguts per reacció de l'alcohol bicíclic **38** amb clorur de camfanoil.



**Reactius:** a) Zn, èter; b) Zn, AcOH, pir.; c) acetona, NaOH 30%,  $\text{Et}_3(\text{PhCH}_2)\text{N}^+\text{Cl}^-$ ; d)  $\text{Li}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$ , THF; e) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; g) DIBAL-H, èter;  $\text{H}^+$ .



**Esquema 14.** Síntesi de (+)- i (-)-lineatina, Mori i Nagano (1991).

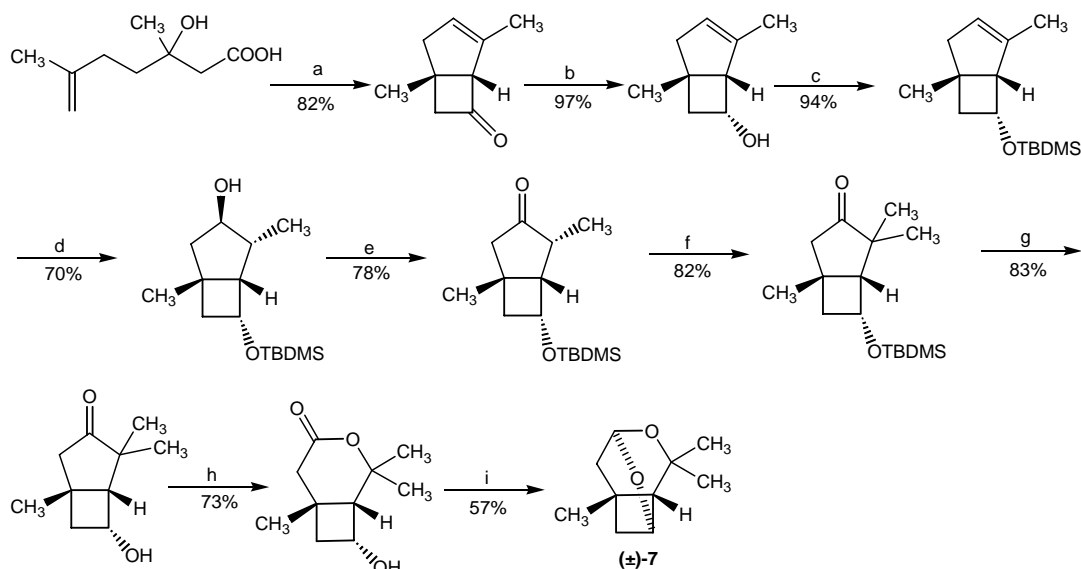
Finalment Rosini i col.<sup>28</sup> l'any 1994 proposen una nova síntesi de (±)-lineatina partint d'un àcid carboxílic molt similar a l'utilitzat per Baeckström (Esquema 15). A partir

<sup>26</sup> Mori, K.; Nagano, E. *Liebig Ann. Chem.* **1991**, 341-344.

<sup>27</sup> Aljancic-Solaja, I.; Rey, M.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1302-1307.

<sup>28</sup> Confalonieri, G.; Marotta, E.; Rama, F.; Righi, P.; Rosini, G.; Serra, R.; Venturelli, F. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3235-3250.

d'aquest compost dissenyen una aproximació per l'obtenció del ( $\pm$ )-grandisol i una altra per la ( $\pm$ )-lineatina, aquesta última està constituïda per 9 passos i presenta un rendiment global de l'11%.

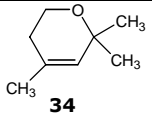
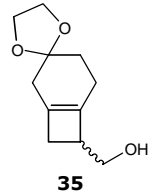
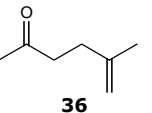
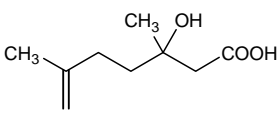


**Reactius:** a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{KAcO}$ , t. amb.;  $\Delta$ ;  $\text{H}^+$ ; b)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; c)  $\text{TBDMSCl}$ , Imidazole, DMF; d)  $\text{BMS}$ , THF;  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; e)  $\text{TPAP/NMO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f)  $\text{KH}$ ;  $\text{CH}_3\text{I}$ , THF; g)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , THF; h)  $m\text{-CPBA}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; i)  $\text{DIBAL-H}$ , èter;  $\text{H}^+$ .

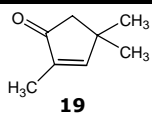
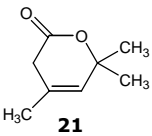

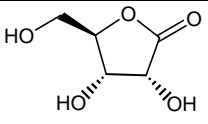
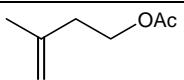
**Esquema 15.** Síntesi de ( $\pm$ )-lineatina, Rosini i col. (1994).

Així doncs, fins al moment s'han publicat 8 síntesis de la lineatina racèmica i 5 on s'obtenen les seves formes òpticament actives. El següent quadre recull les dades més significatives dels treballs trobats a la literatura on s'obté la lineatina de forma racèmica.

ANY <sup>REFERÈNCIA</sup>	PRODUCTE DE PARTIDA	Nº de PASSOS	RENDIMENT (%)
1979 <sup>16a,b</sup>	 <b>16</b>	9	<0.2
1982 <sup>18</sup>	 <b>24</b>	5	10
1982 <sup>19</sup>	 <b>24</b>	7	11
1983 <sup>20</sup>	 <b>29</b>	6	27

1985 <sup>22</sup>	 <b>34</b>	4	13
1988 <sup>24</sup>	 <b>35</b>	>16	<2.1%
1991 <sup>25</sup>	 <b>36</b>	10	19
1994 <sup>28</sup>		9	11

A continuació es presenta un quadre resum que conté les dades més significatives dels treballs dirigits a la síntesi de la (+)-lineatina de forma enantiomèricament pura.

ANY <sup>REFERÈNCIA</sup>	PRODUCTE DE PARTIDA	Nº de PASSOS	RENDIMENT (%)	$[\alpha]$ -(+)-LINEATINA
1980 <sup>16b</sup>	 <b>19</b>	7	<1.3	$[\alpha]^{22} = +36$ (c 0.2, <i>n</i> -pentà) (88% e.e.)
1980 <sup>17</sup>	 <b>21</b>	8	2.8	$[\alpha]^{24} = +66.3$ (c 3.1, CHCl <sub>3</sub> ) (99% e.e.)
1983 <sup>21</sup>		9	3.8	$[\alpha]^{25} = +85.8$ (c 1.1, CHCl <sub>3</sub> ) (99% e.e.)
1985 <sup>23</sup>		16	2.2	$[\alpha]^{24} = +79$ (c 0.2, CHCl <sub>3</sub> ) (100% e.e.)
1991 <sup>26</sup>		7	6	$[\alpha]^{20} = +87.3$ (c 1.1, <i>n</i> -pentà) (100% e.e.)

Com es pot observar, les síntesis publicades de la lineatina òpticament activa són poc eficients, ja que consten d'un elevat nombre de passos, entre 7 i 16, presenten rendiments globals baixos, entre <1.3 i 6%, i en la majoria d'aproximacions la puresa òptica depèn de la resolució de racemats. Cal anotar que els valors de poder rotatori



descrits fluctuen pels mateixos excessos enantiomèrics (de +66.3 a +85.8 per un 99% d'e.e.) i (de +78 a +87.3 per un 100%). Aquesta variació es pot justificar, per una banda, per les petites quantitats que s'assoleixen en alguns casos de compost final i, per l'altra, per l'alta volatilitat d'aquest.

Per tant la síntesi de la (+)-lineatina continua sent un repte pel químic orgànic sintètic.

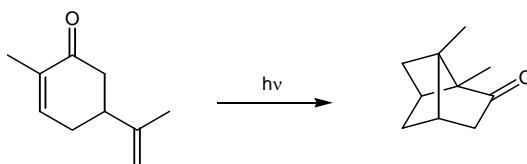
## **2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a substrats insaturats**

### **2.1. Introducció**

Les anàlisi retrosintètiques proposades per sintetitzar la (+)-lineatina (Esquema 2) suposen com a primera etapa de reacció una fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5*H*)-furanona convenientment funcionalitzada a un substrat insaturat. Les reaccions fotoquímiques d'enones a olefines s'han emprat amb resultats molt satisfactoris en la preparació de sintons útils i versàtils<sup>29</sup> que han permès la síntesi de productes naturals<sup>30</sup> i molècules amb estructures bastant inusuals.

El descobriment de la reacció de fotocicloaddició [2+2] va succeir l'any 1908 i s'atribueix a un grup de químics italians liderats per Ciamician,<sup>31</sup> que van utilitzar el sol com a font d'energia per induir la transformació de varis compostos orgànics, entre ells la carvona, malgrat que no van poder establir inequívocament les estructures dels fotoproductes.

Mig segle després Buchi i col., van descriure que l'exposició de la carvona a la llum solar de Califòrnia proporciona un producte que van poder caracteritzar com un cicloadducte [2+2], que van anomenar fotocarvona (Esquema 16).<sup>32</sup>



**Esquema 16.** Fotocicloaddició [2+2] intramolecular de la carvona.

<sup>29</sup> a) Lee-Ruff, E.; Madenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483. b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1537.

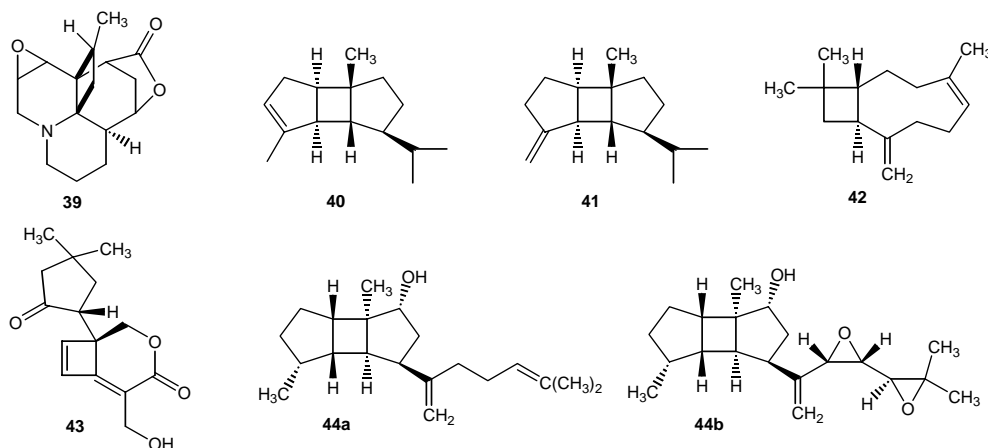
<sup>30</sup> a) Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; The Royal Society of Chemistry; London; **1986**, capítol 9, p 163. b) Baldwin, S. W. *Organic Photochemistry*; Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker: New York, **1981**; capítol 2, p 123. c) Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145-162. d) Crimmins, M. T. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *5*, 123-150. e) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683-703.

<sup>31</sup> Ciamician, G.; Silber, P. *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 1928-1935.

<sup>32</sup> Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4741-4748.

A principi dels anys 60 van aparèixer successives publicacions de varis autors Eaton,<sup>33</sup> Mayo<sup>34</sup> i Corey,<sup>35</sup> tractant la fotocicloaddició d'enones a alquens, essent l'inici de l'interès suscitat per aquest tipus de reacció des del punt de vista teòric, 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.

La fotocicloaddició [2+2] d'enones cícliques a alquens s'ha emprat com a pas clau en la síntesi de productes naturals que contenen ciclobutans (Figura 8) com per exemple: annotinina **39**,<sup>36</sup>  $\alpha$  i  $\beta$ -bourbonè **40**<sup>37</sup> i **41**, cariofilè **42**,<sup>38</sup> formanosina **43**,<sup>39</sup> fraganol **4**, grandisol **3**, lineatina **7** i els *spatanes* (stochospermol **44a** i spatol **44b**),<sup>40</sup> així com en la síntesi d'intermedis estructurals que, per posteriors transformacions químiques, condueixen a productes que no contenen l'estructura ciclobutanica.<sup>30c</sup>



**Figura 8.** 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.<sup>41</sup> L'estereodiferenciació pot

<sup>33</sup> Eaton, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 50-57.

<sup>34</sup> a) 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.

<sup>35</sup> Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570-5583.

<sup>36</sup> Wiesner, K.; Poon, L.; Jirkovsky, I.; Fishman, M. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 433-444.

<sup>37</sup> White, J. D.; Gupta, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6171-6177.

<sup>38</sup> Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 478-485.

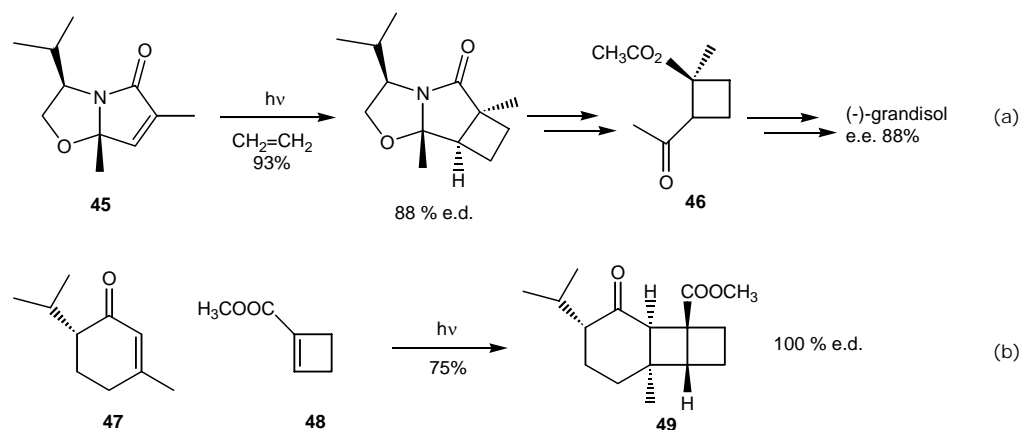
<sup>39</sup> Matsumoto, T.; Miyano, K.; Ohfuné, Y.; Azuma, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1545.

<sup>40</sup> Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3035-3038.

<sup>41</sup> 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. g) García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1120-1125.

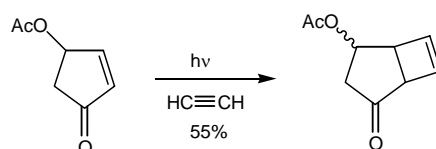
ésser deguda a un centre estereogènic present en l'enona cíclica o bé a auxiliars quirals ancorats en aquesta (Esquema 17). La rigidesa de l'anell limita la llibertat conformacional i la diastereoselectivitat facial és més o menys bona depenent de la posició que ocupi el centre estereogènic, de la grandària dels grups situats en ell, així com de la presència d'altres substituents.

En l'exemple (a) de l'Esquema 17, es descriu la fotocicloaddició [2+2] de la lactama bicíclica **45** a etilè, on el cromòfor tipus enona està unit a (*S*)-valinol que actua com a auxiliar quiral.<sup>42</sup> La posterior eliminació d'aquest permet obtenir el derivat ciclobutànic **46** amb un alt excés enantiomèric (88%), que es transforma posteriorment fins assolir la síntesi del (-)-grandisol. A l'exemple (b) Callahan i col.<sup>43</sup> irradien la piperitona **47** que presenta un centre estereogènic en la posició  $\alpha$  respecte el grup carbonil en presència del ciclobutè **48**, donant el producte tricíclic **49** com a únic diastereòmer.



**Esquema 17.** Exemples d'inducció estereoselectiva.

La utilització d'acetilè com a substrat insaturat en reaccions fotoquímiques amb enones cícliques ha estat molt limitat,<sup>30b</sup> degut als baixos rendiments assolits com a conseqüència de la probable degradació dels cicloadductes formats. L'Esquema 18 descriu la fotocicloaddició de la 4-acetoxi-2-ciclopentenona a acetilè que transcorre amb un 55% de rendiment.<sup>44</sup>



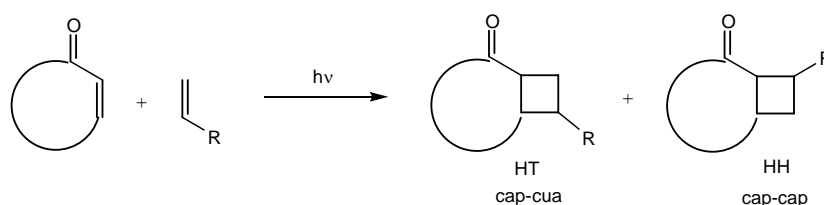
**Esquema 18.** Reacció de fotocicloaddició d'una enona a acetilè.

<sup>42</sup> Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306-307.

<sup>43</sup> Williams, J. R.; Callahan, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479-4483.

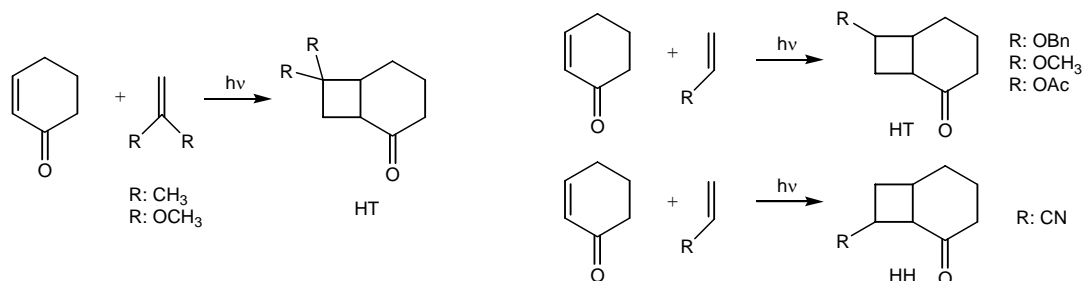
<sup>44</sup> Sugihara, Y.; Morokoshi, N.; Murata, I. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *44*, 3887-3888.

Quan la fotocicloaddició [2+2] es porta a terme amb olefines no simètriques mono o 1,1-disubstituídes, el control de la regioselectivitat pot ésser un problema que limiti la utilitat sintètica d'aquest tipus de reacció ja que es poden obtenir barreges de productes cap-cap (HH) i cap-cua (HT) (Esquema 19). Aquesta nomenclatura fa referència al carbonil de la lactona (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).



**Esquema 19.** Possibles regioisòmers que es poden obtenir.

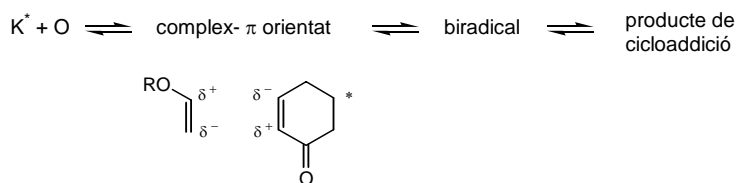
El primer exemple de fotocicloaddició [2+2] d'enones a substrats insaturats substituïts de forma no simètrica va ser publicat pel grup de Corey l'any 1964 i estudia la reacció de cicloaddició fotoquímica de la 2-ciclohexenona a diferents alquens mono- i disubstituíts, establint moltes de les característiques d'aquest tipus de reacció i suggerint una hipòtesi per explicar els resultats obtinguts.<sup>38</sup> A l'Esquema 20 es representen els productes majoritaris obtinguts en aquestes reaccions.



**Esquema 20.** Reaccions de fotocicloaddició de la 2-ciclohexenona a diferents alquens, Corey i col. (1964).

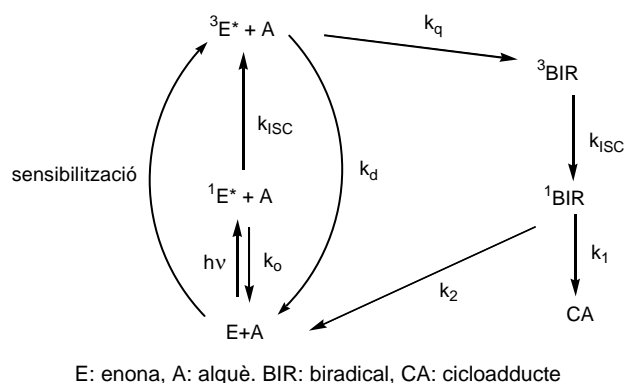
Durant molt temps s'ha assumit que la regioquímica venia determinada per l'orientació relativa deguda a interaccions electrostàtiques dels dipols de l'enona excitada, que presenta una distribució electrònica contrària a la que li correspondria en l'estat fonamental, i de l'alquè en l'estat fonamental, formant un intermedi que precedia la formació dels biradicals, que es va anomenar exciplex. El mecanisme mitjançant exciplex va ser proposat per Corey<sup>38</sup> (Figura 9) per interpretar els resultats experimentals obtinguts, ja que les olefines riques en electrons mostraven una preferència per la formació del regioisòmer cap-cua, mentre que les olefines pobres en electrons proporcionaven majoritàriament el regioisòmer cap-cap. Com s'espera d'aquest model, la polaritat del

dissolvent també afecta la regioselectivitat de la cicloaddició.



**Figura 9.** Mecanisme proposat per Corey.

Malgrat que aquesta interpretació electrostàtica és una eina de predicció molt útil, amb el pas del temps han sorgit resultats contraris als pronòstics d'aquest model, especialment quan l'alquè està substituït amb un grup electroatraient. Bauslaugh<sup>45</sup> ha proposat 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. Weedon<sup>46</sup> i Schuster<sup>47</sup> recolzen aquesta hipòtesi en base a experiments d'atrapament de radicals i experiments de fotòlisi de flaix, respectivament (Figura 10).



**Figura 10.** Mecanisme proposat per Bauslaugh-Schuster-Weedon.

Els compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -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

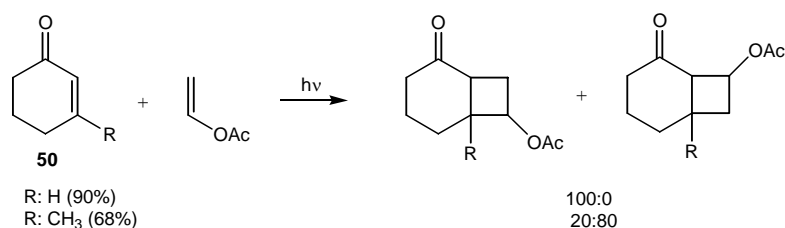
<sup>45</sup> Bauslaugh, P. G. *Synthesis* **1970**, 287-300.

<sup>46</sup> Andrew, D.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5647-5663 i referències citades en ell.

<sup>47</sup> Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22.

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.

Les interaccions estèriques també influeixen de manera molt considerable en la regioselectivitat. La presència del metil en la posició 3 de la ciclohexenona **50** (Esquema 21) suposa un canvi molt acusat en la proporció dels isòmers obtinguts. Es passa d'un procés totalment regioselectiu quan R: H a obtenir una proporció 1:4 favorable a l'altre regioisòmer en presència del grup metil.<sup>48a</sup>



**Esquema 21.** Reacció amb control estèric de la regioselectivitat.

## 2.2. Fotocicloaddicions de 2(5H)-furanones

Malgrat que la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a alguns ha estat àmpliament estudiada, la utilització de lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades en reaccions de fotocicloaddició [2+2] ha estat molt reduïda.<sup>48b,30e</sup> Existeixen pocs estudis sobre el comportament fotoquímic, la diastereoselectivitat facial i la inducció d'asimetria en les fotocicloaddicions [2+2] d'aquestes lactones.

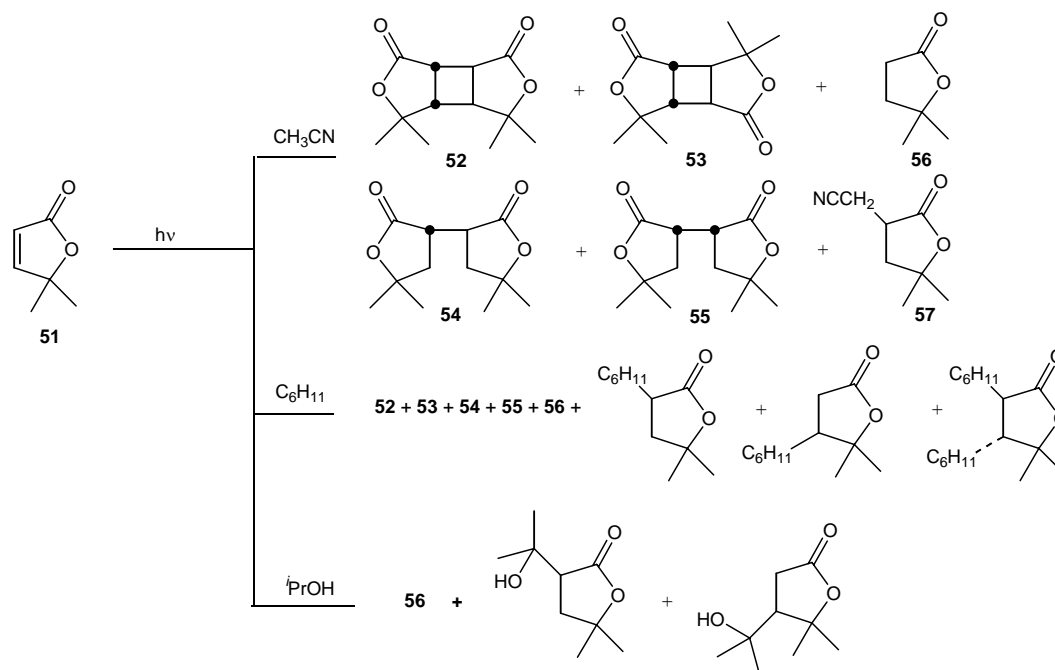
L'interès per conèixer a fons el comportament fotoquímic de les 2(5H)-furanones, va portar a diferents autors a irradiar aquestes lactones en absència d'alquè per analitzar el seu comportament. En aquests estudis s'ha pogut observar la capacitat que tenen de formar dímers, l'obtenció d'adductes derivats de l'addició del dissolvent així com productes de fotoreducció obtinguts com a resultat de l'abstracció d'hidrogen.

Com a mostra es recull un d'aquests treballs, publicat per Margaretha i col.<sup>49</sup> l'any 1983, on s'estudia la tendència de diferents sistemes a la fotoreducció i la fotodimerització. En el cas d'irradiar la 5,5-dimetil-2(5H)-furanona **51** en acetonitril (Esquema 22) s'obté una mescla de sis productes, els dímers **52** i **53**, els hidrodímers diastereomèrics **54** i **55**, la lactona saturada **56** i l'adducte derivat de l'addició del dissolvent **57**.

<sup>48</sup> a) Hunter, N. R.; MacAlpine, G. A.; Liu, H.-J.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 713. b) Fillol, L.; Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Sheikh, H. *Heterocycles*, **1990**, *31*.

<sup>49</sup> Anklam, E.; Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1466-1474.

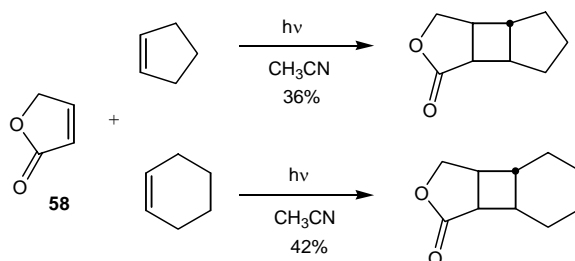
La distribució d'aquests productes varia amb la concentració de lactona. En ciclohexà i isopropanol, a més d'algunes de les espècies ja detectades, s'observa la presència de diferents isòmers derivats de l'addició d'aquests dissolvents a la 2(5*H*)-furanona de partida.



**Esquema 22.** Reacció d'irradiació de la lactona **51** en diferents dissolvents, Margaretha i col. (1983).

### 2.2.1. Fotocicloaddicions de 2(5*H*)-furanones a alquens

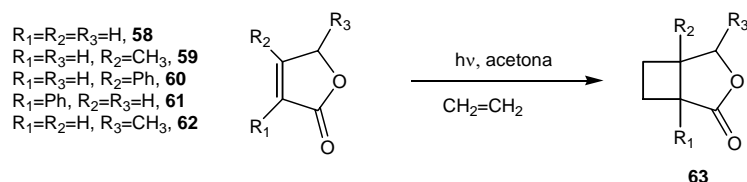
El primer treball que estudia el comportament de les 2(5*H*)-furanones amb olefines fou publicat l'any 1972 per Tada i col.<sup>50</sup> Descriuen que la fotocicloaddició [2+2] de la crotonolactona **58** a ciclopentè i ciclohexè transcorre amb un 36 i 42% de rendiment, respectivament (Esquema 23). També suggereixen que la fotocicloaddició de **58** a olefines té lloc via l'estat excitat triplet de la lactona.



**Esquema 23.** Fotocicloaddició [2+2] de **58** a ciclopentè i ciclohexè, Tada i col. (1972).

<sup>50</sup> Tada, M.; Kokubo, T.; Sato, T. *Tetrahedron* **1972**, 28, 2121-2125.

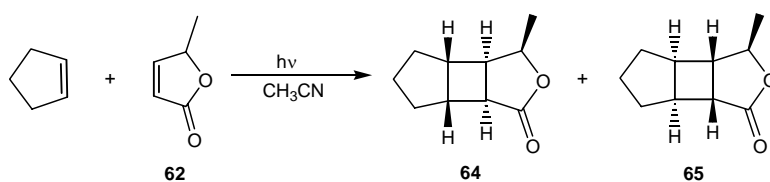
Kosugi *et al.*<sup>51</sup> (1976) publiquen un article que s'ha convertit en un punt de referència per a l'estudi de les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a alquens (Esquema 24). En aquest treball es clarifica i generalitza les condicions de reacció i els efectes dels substituents en la lactona i l'olefina. Examinen la reacció de fotocicloaddició de la 2(5*H*)-furanona **58**, així com de diversos derivats senzills d'aquesta, 4-metil **59**, 4-fenil **60**, 3-fenil **61** i 5-metil-2(5*H*)-furanona ( $\beta$ -angèlica lactona) **62** a etilè.



**Esquema 24.** Estudi de la reacció [2+2] de 2(5*H*)-furanones a etilè, Kosugi *et al.* (1976).

La fotocicloaddició [2+2] de les lactones **58-62** a etilè en acetona dóna els corresponents adductes **63** amb rendiments del 70, 44, 49, 52 i 35%, respectivament. Els adductes derivats de la  $\beta$ -angèlica lactona **62** s'obtenen com una mescla d'estereoisòmers *anti:sin* 60:40. L'acetona és el millor dissolvent en la fotocicloaddició i sembla jugar un paper de sensibilitzador.

Simultàniament, Matsuo i Ohga<sup>52</sup> publiquen la fotocicloaddició de la  $\beta$ -angèlica lactona **62** a ciclopentè (Esquema 25). La fotocicloaddició lliure amb un 60% de rendiment els cicloadductes **64** i **65** en una proporció 60:40.



**Esquema 25.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de la  $\beta$ -angèlica lactona **62** a ciclopentè, Matsuo i Ohga (1976).

L'any 1982 es publica el primer treball utilitzant 2(5*H*)-furanones quirals en la fotocicloaddició [2+2] a alquens.<sup>53</sup> Koga i col. descriuen la primera síntesi total de (-)- $\beta$ -bourbonè **41** utilitzant com a pas clau la fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5*H*)-furanona quiral a ciclopentè (Esquema 26).

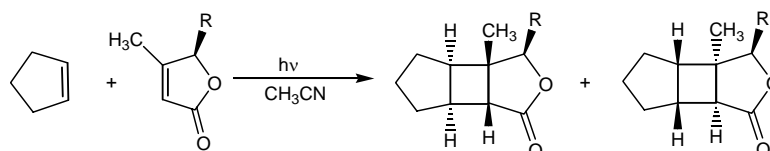
<sup>51</sup> Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 520-528.

<sup>52</sup> Ohga, K.; Matsuo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1590-1594.

<sup>53</sup> Tomioka, K.; Tanaka, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3401-3404.



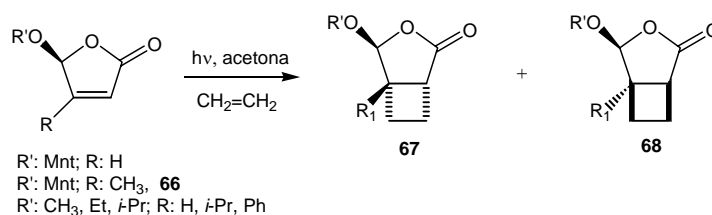
En aquest treball també es fa un estudi de la diferenciació diastereofacial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a ciclopentè. Aquest estudi va ser posteriorment ampliat pels mateixos autors variant els substituents en la posició 5 de la lactona.<sup>54</sup> S'observa que l'alquè s'aproxima majoritàriament per la cara menys impedida de la 2(5*H*)-furanona i que la diastereoselectivitat facial és tant més eficient quant més voluminos és el substituent R.



R	Rendiment (%)	anti:sin (%)
CH <sub>2</sub> OC(Ph) <sub>3</sub>	29	60:40
CH <sub>2</sub> OH	86	56:44
CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	80	50:50
CH <sub>2</sub> OCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	62	62:38
CH <sub>2</sub> OCO <sup>t</sup> Bu	81	71:29
CH <sub>2</sub> OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	64	68:32
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	57	65:35

**Esquema 26.** Síntesi de (-)-β-bourbonè, Koga i col. (1982). Estudi de la diastereoselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a ciclopentè, Koga i col. (1989).

L'any 1989, Scharf i col. inicien la publicació d'una sèrie de treballs<sup>55</sup> on es descriu la síntesi dels derivats ciclobutànics quirals **67** i **68** a partir de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diferents 5-alcoxi-2(5*H*)-furanones a etilè.



R'	R	T (°C)	Rendiment (%)	67:68 (%)
Mnt	H	-85	75	73:27
Mnt	H	-25	100	68:32
Mnt	CH <sub>3</sub>	-25	100	55:45
CH <sub>3</sub> , Et, <i>i</i> -Pr	H	-75	-	80:20
CH <sub>3</sub> , Et, <i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	-75	-	22:78
CH <sub>3</sub> , Et, <i>i</i> -Pr	Ph	-75	-	72:28

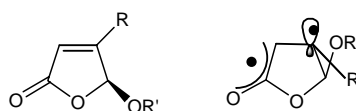
**Esquema 27.** Estudi de la diastereoselectivitat facial, Scharf i col.

<sup>54</sup> Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1201-1207.

<sup>55</sup> a) Hoffmann, N.; Scharf, H.-D. Runsink, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2637-2961. b) Hoffmann, N.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1273-1277. c) Curtius, F. W.; Scharf, H.-D. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2957-2961. d) Bertrand, S.; Hoffmann, N.; Pete, J.-P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4873-4888.

Troben que en aquesta reacció hi ha un augment de la diastereoselectivitat facial a mesura que disminueix la temperatura, però simultàniament, aquest factor repercuteix en el rendiment. Així mateix, s'observa una disminució de la selectivitat facial amb la 2(5*H*)-furanona **66** que incorpora un grup metil en la posició 4 (Esquema 27).

L'estudi de la resta de 5-alcoxi-2(5*H*)-furanones constata que la diastereoselectivitat depèn fonamentalment del substituent R i que la influència d'R' és negligible malgrat que el centre quiral de la posició 5 és l'origen de l'estereoinducció. Per explicar aquests resultats es recolzen en el model suggerit per Wiesner<sup>56</sup> per compostos  $\alpha,\beta$ -insaturats en general, que es basa en la piramidalització del C $_{\beta}$  (orientació de la densitat d'spin) produïda com a conseqüència del relaxament vibracional de les enones excitades ( ${}^3\pi\pi^*$ ). La densitat d'spin s'orienta en *sin* amb el grup alcoxi a causa de les interaccions repulsives del grup R i els substituent OR' (Figura 11). L'olefina ataca fonamentalment l'enona per la cara que presenta més densitat d'spin, degut a això es veu afavorit l'atac per la cara *sin* malgrat ésser la més impedida, i en conseqüència, disminueix l'excés diastereomèric.



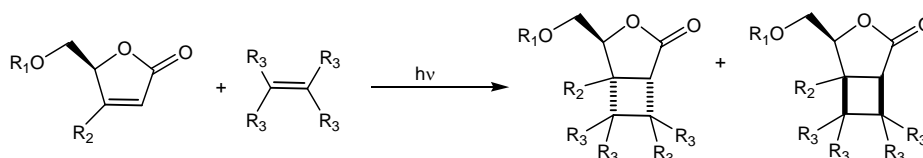
**Figura 11.** 5-Alcoxi-2(5*H*)-furanones estudiades i model de piramidalització del carboni  $\beta$  proposat, Scharf i col. (1994).

Un treball publicat a l'any 1991<sup>57</sup> és l'inici d'una sèrie d'estudis realitzats en el nostre grup d'investigació sobre la fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones quirals a TME i a etilè (Esquema 28).<sup>58</sup>

<sup>56</sup> Wiesner, K. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1655-1658.

<sup>57</sup> Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1391-1402.

<sup>58</sup> a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7455-7458. b) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2587-2588. c) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, *6*, 119-121. f) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1279-1292. g) Gregori A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6961-6962.



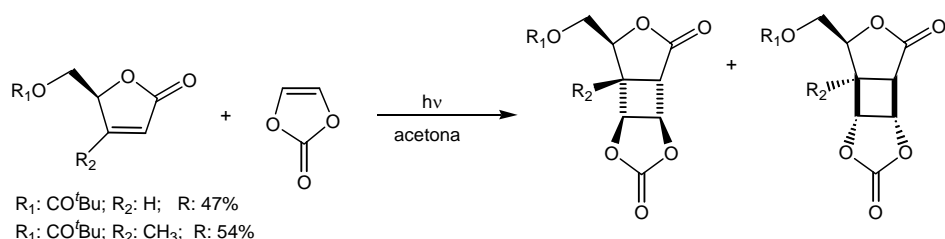
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	alquè	Rendiment (%)	anti:sin (%)
H	H	TME	42	74:26
COCH <sub>3</sub>	H	TME	40	78:22
CO <sup>t</sup> Bu	H	TME	44	82:18
CO <sup>t</sup> Bu	CH <sub>3</sub>	TME	28	78:22
COCH <sub>3</sub>	H	etilè	47	74:26
CO <sup>t</sup> Bu	H	etilè	49	78:22
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	etilè	65	54:46
CO <sup>t</sup> Bu	CH <sub>3</sub>	etilè	70	62:38

**Esquema 28.** Estudi de la diastereoselectivitat facial en la fotocicloaddició de 2(5*H*)-furanones a alquens, Font i col. (1991).

Aquests estudis tenen com objectiu determinar els factors que afecten la diastereoselectivitat facial en aquest tipus de reacció. Així, s'han estudiat variables tals com els substituents R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> de la 2(5*H*)-furanona, la temperatura, el dissolvent i el filtre utilitzat.

Les dades de l'Esquema 28 indiquen que la diferenciació diastereofacial està d'acord amb l'aproximació de l'alquè per la cara menys impedida de la lactona. L'eficiència en la diastereoselectivitat facial ve correlacionada amb la grandària del substituent de la posició 5 de les 2(5*H*)-furanones, així, en augmentar el volum de R<sub>1</sub> es veu afavorida l'aproximació *anti*. El grup pivaloïl és el que dona millor selectivitat, 78:22 amb etilè i 82:18 amb tetrametiletilè. També s'ha observat que la presència d'un grup metil en la posició 4 (R<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>) fa disminuir la selectivitat facial, en consonància amb els resultats descrits per Scharf. La temperatura pràcticament no influeix en la proporció dels cicloadductes però els rendiments augmenten al disminuir-la. L'elecció del filtre i del dissolvent són els factors que més influeixen en el rendiment, així, les cicloaddicions amb TME transcorren convenientment en èter, utilitzant un filtre de quars, mentre que l'acetona és el millor dissolvent en les irradiacions amb etilè on s'utilitza pyrex com a filtre.

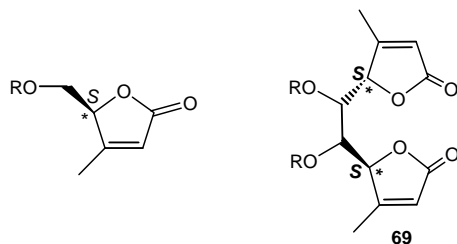
Un treball posterior (1996) amplia aquests resultats amb la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a carbonat de vinil. En aquest estudi només s'obtenen els cicloadductes derivats de l'aproximació del carbonat de vinil en *exo*, l'anell de lactona i l'anell de carbonat es troben en *anti* entre ells. Cal destacar els resultats obtinguts per les lactones (R<sub>1</sub>: CO<sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub>: H) i (R<sub>1</sub>: CO<sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>) (Esquema 29).



**Esquema 29.** Estudi de la diastereoselectivitat facial en la fotocicloaddició de 2(5*H*)-furanones a carbonat de vinil, Font i col. (1996).

En aquest cas, a diferència dels resultats obtinguts amb TME i etilè, la presència d'un grup metil a la posició 4 augmenta la proporció de productes de 86:14 ( $R_2: \text{H}$ ) a 88:12 ( $R_2: \text{CH}_3$ ). Es suggereix que, probablement per aquesta olefina, els efectes estèrics que apareixen en l'últim pas de la cicloaddició juguen una influència important en la formació dels adductes *anti* o *syn*.

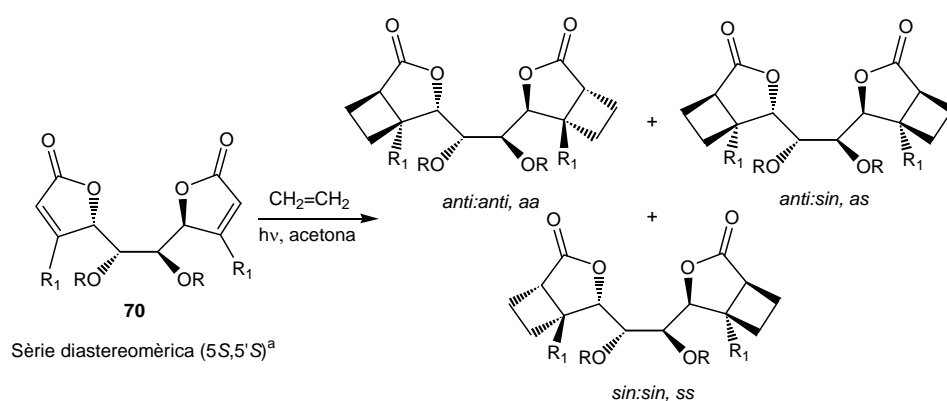
L'any 1999, amb l'objectiu d'assolir millors valors de diastereoselectivitat, en el nostre grup es va estudiar la reacció fotoquímica [2+2] d'etilè a bis-2(5*H*)-furanones enantiopures **70**, compostos amb simetria  $C_2$  i equivalents sintètics de la 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona (Figura 12).<sup>59</sup>



**Figura 12.** Sistemes de bis-2(5*H*)-furanones amb simetria  $C_2$ .

La presència en aquests sistemes de dos substituents, el grup OR i l'altre part simètrica de la molècula, pot accentuar el bloqueig de la cara  $\beta$  del doble enllaç de la furanona, augmentant d'aquesta manera la diastereoselectivitat. Els resultats d'aquest estudi es mostren a l'Esquema 30.

<sup>59</sup> a) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2205-2208. b) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 163-165. c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2437-2447.



Config.	R	R <sub>1</sub>	Rend. (%)	aa:as:ss (%)	Selectivitat facial a:s (%)
(5 <i>R</i> ,5' <i>R</i> )	H	H	90	49:42:9	70:30
	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	65	77:23:-	90:10
	TMS	H	85	97:3:-	98.5:1.5
(5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )	TMS	H	87	>97:-:-	>99:<1
	TMS	CH <sub>3</sub>	65	>97:-:-	>99:<1

<sup>a</sup> En la sèrie diastereomèrica (5*R*,5'*R*) s'obtenen cicloadductes anàlegs als indicats.

**Esquema 30.** Estudi de la diastereoselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició de diferents bis-2(5*H*)-furanones a etilè.

En tots els casos l'aproximació *anti* de l'etilè a l'anell de furanona és majoritària i només es va detectar l'adducte *sin:sin* en la reacció amb la furanona **70** que no presenta substituents (R i R<sub>1</sub> hidrogen). L'eficiència de la diastereoselectivitat facial està d'acord amb el volum dels grups protectors de la funció diol central de la bis-2(5*H*)-furanona i s'arriba a aconseguir una diastereoselectivitat gairebé total (>99%), en ambdues sèries, quan el grup protector és el grup trimetilsililoxi (TMS). En aquest cas la presència d'un grup metil en l'anell de lactona no afecta a l'excés diastereomèric.

### 2.2.2. Fotocicloaddicions de 2(5*H*)-furanones a alquins

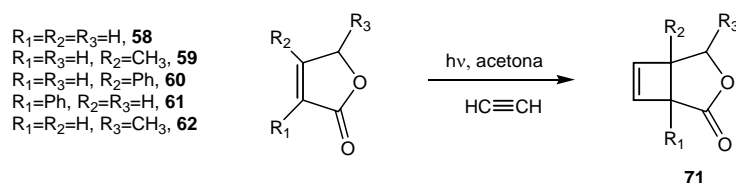
Els alquins presenten una estructura electrònica molt similar a la dels alquens però, en irradiar-los, tenen tendència a produir material polimèric, circumstància que limita el valor sintètic de les seves fotoreaccions i complica els estudis mecanístics.<sup>60</sup> Per aquesta raó la utilització de la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a alquins en la síntesi de productes naturals ha estat molt escassa i en aquests treballs, les condicions de reacció descrites són molt diverses. També cal destacar l'absència de publicacions amb 2(5*H*)-furanones quirals.

En general, aquestes fotocicloaddicions tenen lloc amb una eficiència variable degut,

<sup>60</sup> Coyle, J. D. "Introduction to Organic Photochemistry", John Wiley & Sons, **1989**, p. 72.

entre d'altres causes, a la natura tensionada dels productes ciclobutènics obtinguts i a què els processos estan sovint acompanyats de reaccions competitives de dimerització.<sup>30b</sup>

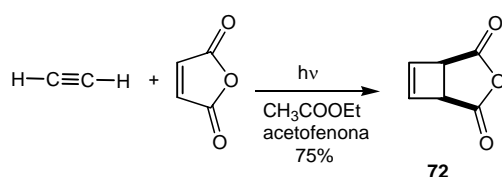
En el treball de Kosugi<sup>51</sup> comentat anteriorment, també s'estudia la fotocicloaddició de diferents 2(5*H*)-furanones a acetilè.



**Esquema 31.** Estudi de la reacció [2+2] de 2(5*H*)-furanones a acetilè, Kosugi i col. (1976).

La fotocicloaddició [2+2] de **58-62** a acetilè en acetona genera els corresponents cicloadductes **71** amb rendiments del 54, 29, 8, 23 i 14 %, respectivament. S'observen diferències significatives respecte dels resultats obtinguts en les reaccions amb etilè; els valors dels rendiments són notablement inferiors, les reaccions són més lentes, i també es destaca, que es forma una gran quantitat de subproductes al finalitzar els períodes de reacció que intenten evitar controlant acuradament l'avenç de la reacció. Els adductes derivats de la  $\beta$ -angèlica lactona **62** s'obtenen com una mescla d'estereoisòmers *anti:sin* 54:46 també inferior a la trobada amb etilè 60:40.

Aquest mateix any, Bloomfield i Owsley,<sup>61</sup> descriuen la reacció de fotocicloaddició de l'anhidrid maleic a acetilè (Esquema 32). La irradiació d'aquests en el si d'acetat d'etil i utilitzant acetofenona com a sensibilitzador dona l'anhidrid **72** amb un 75 % de rendiment.



**Esquema 32.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhidrid maleic a acetilè, Bloomfield i Owsley (1976).

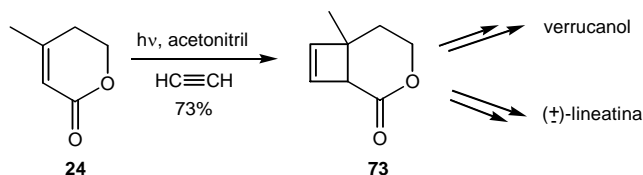
Aquest derivat ciclobutènic ha estat molt utilitzat com a precursor d'altres productes com per exemple, en la preparació de diens conjugats via obertura electrocíclica<sup>62</sup> o en la preparació d'anàlegs carbocíclics de nucleòsids.<sup>63</sup>

<sup>61</sup> Bloomfield, J. J.; Owsley, D. C. *Org. Photochem. Synth.* **1976**, *2*, 32-35.

<sup>62</sup> Binns, F.; Hayes, R.; Ingham, S.; Saengchantara, S.; Turner, R.W.; Wallace T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 515-530.

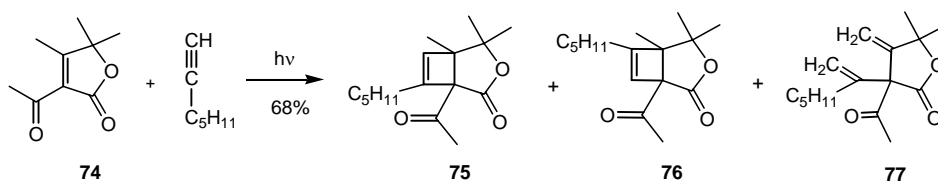
<sup>63</sup> a) Jung, M. E.; Sledeski, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 589. b) Gourdel-Martin, M. E.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2166-2172. c) Baldwin, J. E.; Burrell, R. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7139-7144.

En el treball descrit per White i col.<sup>64</sup> l'any 1981 utilitzen una reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhidromevalonolactona **24** a acetilè com a primera etapa de síntesi de la lineatina racèmica, treball ja mencionat anteriorment, i del producte natural verrucanol (Esquema 33). Descriuen que l'acetonitril és el millor dissolvent per realitzar la fotocicloaddició, obtenint el bicicle ciclobutènic **73** amb un rendiment del 73 %.



**Esquema 33.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhidromevalonolactona a acetilè, White i col. (1981).

Finalment, l'any 1986, Avetisyan i col.<sup>65</sup> publiquen la preparació de compostos heterocíclics que presenten un fragment espiro-ciclobutènic utilitzant una reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona **74** a 1-heptí en benzè com a dissolvent, assolint amb un 68% de rendiment una mescla de 3 productes **75**, **76** i **77** amb una proporció 29:34:37. Cal destacar la presència majoritària del producte tipus ènic **77** (Esquema 34).



**Esquema 34.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de la furanona **74** a 1-heptí, Avetisyan i col. (1986).

### 2.2.3. Fotocicloaddicions de 2(5*H*)-furanones a alquens substituïts no simètrics

Com en els casos anteriors, els estudis realitzats amb enones i substrats substituïts són molt amplis, però la utilització de 2(5*H*)-furanones és present a pocs estudis.

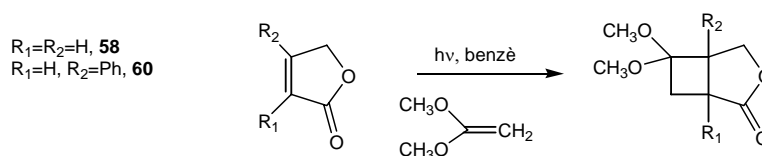
Tada i col.<sup>50</sup> en el treball ja mencionat de l'any 1972, també descriuen la reacció fotoquímica de la crotonolactona **58** amb dimetoxietilè en acetonitril i no obtenen els adductes esperats, a diferència del que succeïa amb enones cícliques.

Kosugi i col.<sup>51</sup> en un altre estudi ja citat, realitzen l'estudi de diferents lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades a dimetoxietilè i contràriament a l'observació de Tada, obtenen els adductes corresponents quan la irradiació es realitza en benzè. Aquesta reacció transcorre amb una

<sup>64</sup> a) White, J. D.; Matsui, T.; Thomas, J. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3376-3378.

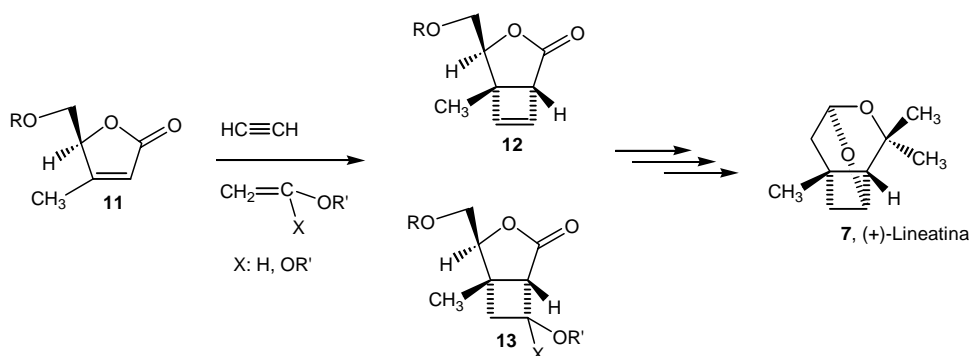
<sup>65</sup> Avetisyan, A. A.; Margaryan, A. Kh.; Nalbandyan, G. K.; Avetisyan, T. V. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1986**, *10*, 1315-1320.

regioselectivitat del 100% i descriuen que la reacció no es pot portar a terme en acetona degut a la formació de derivats oxetànics d'aquesta amb 1,1-dimetoxietilè.



**Esquema 35.** Estudi de la reacció [2+2] de 2(5*H*)-furanones a dimetoxietilè, Kosugi i col. (1976).

Així doncs, considerant aquests precedents i tenint present que tant el derivat ciclobutènic **12** com el compost ciclobutànic convenientment funcionalitzat **13** podrien ésser intermedis clau per assolir la síntesi de la (+)-lineatina (Esquema 36), caldrà estudiar la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a acetilè i dobles enllaços mono- i disubstituïts per obtenir majoritàriament els cicloadductes **12** i **13**. Així, es valoraran factors com el dissolvent, l'efecte dels substituents i el filtre, en el rendiment, la diastereo- i regioselectivitat d'aquestes reaccions.



**Esquema 36.** Estratègia sintètica per arribar a la (+)-lineatina mitjançant els intermedis **12** o **13**.

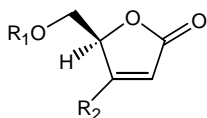


---

### **III. SÍNTESI DE 2(5*H*)-FURANONES**

**1. Síntesi dels derivats *O*-substituïts de la (S)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona**

A continuació es presenta la síntesi de les diferents 2(5*H*)-furanones emprades en l'estudi fotoquímic.



R <sub>1</sub> : CO <sup>t</sup> Bu	R <sub>2</sub> : H	<b>78</b>
R <sub>1</sub> : CO <sup>t</sup> Bu	R <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub>	<b>8</b>
R <sub>1</sub> : TBDPS	R <sub>2</sub> : H	<b>79</b>
R <sub>1</sub> : COPh	R <sub>2</sub> : H	<b>80</b>
R <sub>1</sub> : CO <sub>2</sub> Mnt	R <sub>2</sub> : H	<b>81</b>

**Esquema 37.** Diferents 2(5*H*)-furanones sintetitzades.

Aquestes 2(5*H*)-furanones presenten diferents substituents en la posició 4 (R<sub>2</sub>) i en la posició 5 (CH<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>) que ens permetran establir la possible influència d'aquests durant el procés d'aproximació de la lactona als diferents substrats insaturats en la reacció fotoquímica.

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  $\gamma$ -lactònica.<sup>66</sup>

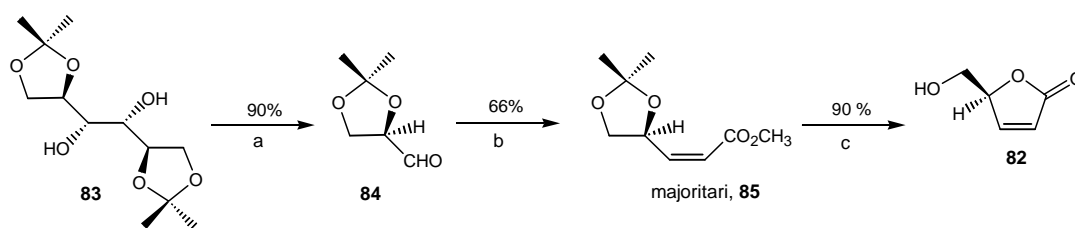
D'entre les  $\gamma$ -lactonas homoquirals destaca, pel seu potencial sintètic, la (S)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **82**. Aquesta i els seus derivats *O*-substituïts han estat molt emprats com intermedis en la síntesi total asimètrica de molècules d'interès biològic.<sup>67</sup>

La preparació de la furanona **82** s'ha dut a terme segons el mètode descrit per Mann i col.<sup>68</sup> Aquest és un mètode que permet obtenir-la en escala multigram i amb un bon rendiment utilitzant el diacetònid del D-mannitol **83** com a precursor quiral (Esquema 38).

<sup>66</sup> 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.; Mercé, R.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4497-4506. d) Ortuño, R. M.; Bigorra, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2199-2202. e) Ortuño, R. M.; Ballesteros, M.; Corbera, J.; Sanchez-Ferrando, F.; Font, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1711-1719. f) Ariza, J.; Font, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1931-1942. g) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 667-670. h) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3857-3870.

<sup>67</sup> 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.

<sup>68</sup> Mann, J.; Parlett, N. K.; Thomas, A. *J. Chem. Research (S)* **1987**, 369.

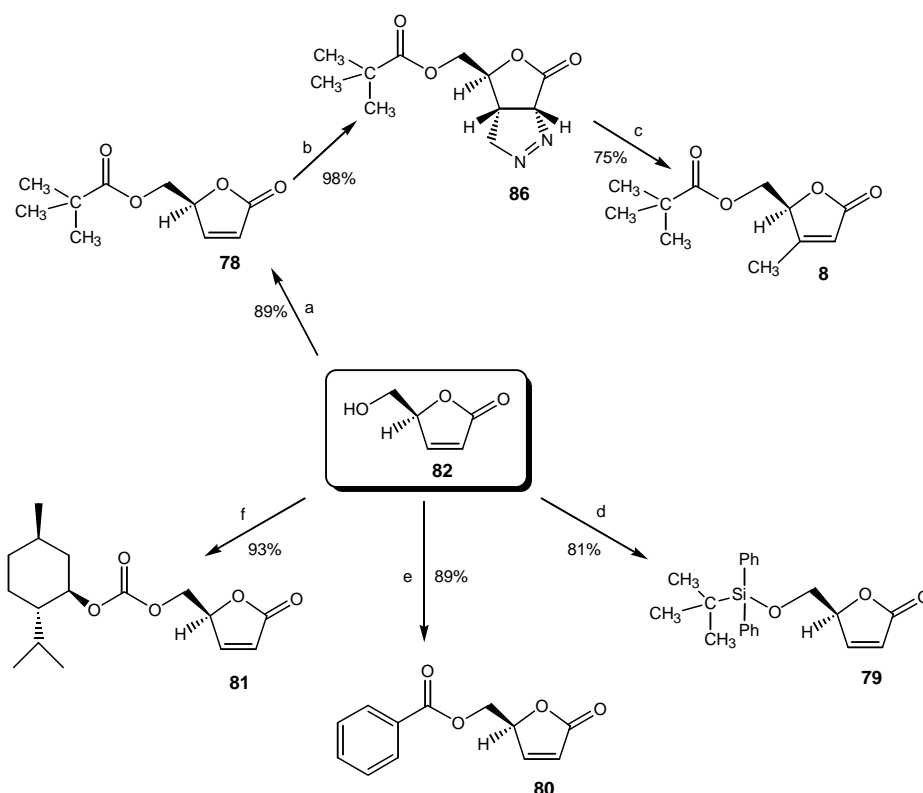


**Reactius:** a) NaIO<sub>4</sub>, THF-H<sub>2</sub>O; b) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, MeOH; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30%), MeOH.

**Esquema 38.** Síntesi de la 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **82**, Mann i col. (1987).

Aquesta seqüència comença amb el trencament oxidatiu de l'1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-mannitol **83**, producte comercialment assequible, utilitzant periodat sòdic en una barreja de THF-aigua a temperatura ambient per donar el 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehid **84**. La reacció d'aquest amb l'ilur estabilitzat en el si de MeOH anhidre a 0 °C dona majoritàriament (en una proporció 9:1) l'alquè *cis* **85**. El tractament posterior en medi àcid i en MeOH produeix la 2(5*H*)-furanona **82** com un sòlid blanc amb un rendiment global del 56%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -151.8 (*c* 2.37, H<sub>2</sub>O), p.f.: 40-41 °C.

Els *O*-derivats de la (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **82** s'han obtingut fàcilment com s'indica a l'Esquema 39.



**Reactius:** a) *t*BuCOCl, pir., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, èter; c) dioxà, Δ; d) TBDPSCI, DMAP, pir., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) PhCOCl, pir., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) MntOCOCl, pir., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Esquema 39.** Obtenció d'*O*-derivats de (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **82**.

La (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **78** s'ha obtingut amb un 89 % de rendiment per reacció de **82** amb clorur de pivaloïl en el si de clorur de metilè en presència de piridina,  $[\alpha]_D$ : -140.0 (*c* 1.26, CHCl<sub>3</sub>), p.f.: 32-34 °C.<sup>55</sup>

La (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **8** s'ha preparat mitjançant la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà a **78** seguida de la descomposició tèrmica de la pirazolina **86**. D'aquesta manera s'obté **8** amb un 73% de rendiment global,  $[\alpha]_D$ : -74.3 (*c* 2.09, CHCl<sub>3</sub>), p.f.: 67-69 °C.

Per tal d'obtenir la (*S*)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-2(5*H*)-furanona **79**, la furanona **82** s'ha tractat amb clorur de *tert*-butildifenilsilil, DMAP i piridina en el si de clorur de metilè. El derivat silitat s'ha obtingut amb un 81 % de rendiment,  $[\alpha]_D$ : -77.6 (*c* 6.3, CHCl<sub>3</sub>), p.f.: 78-79 °C.

La (*S*)-5-benzoïloximetil-2(5*H*)-furanona **80**,<sup>69</sup> s'ha sintetitzat amb un 89% de rendiment per reacció de **82** amb clorur de benzoïl en el si de clorur de metilè i en presència de piridina,  $[\alpha]_D$ : -129.6 (*c* 0.71, CHCl<sub>3</sub>), p.f.: 87-89 °C.

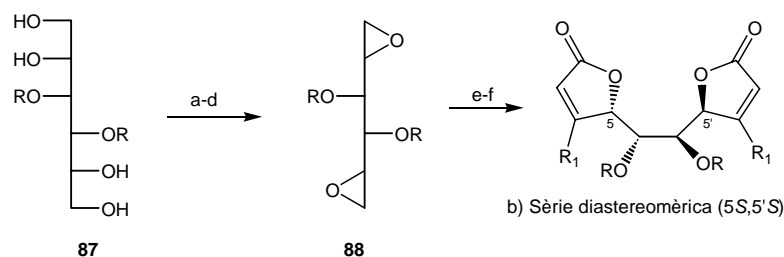
El carbonat de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(5*S*)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil **81** ha estat sintetitzada per primera vegada en el nostre laboratori amb un 93 % de rendiment per reacció de **82** amb cloroformat de mentil, clorur de metilè com a dissolvent i en presència de piridina. Aquest producte s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental,  $[\alpha]_D$ : -154.3 (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>), p.f.: 94-95 °C.

## 2. Síntesi de bis-2(5*H*)-furanones

La síntesi de les bis-2(5*H*)-furanones s'ha portat a terme a partir del D-mannitol, seguint una metodologia posada a punt en els nostres laboratoris.<sup>59</sup>

A partir d'un derivat del D-mannitol protegit en les posicions centrals **87**, es genera el derivat bis-oxirànic **88**. A continuació es porta a terme la reacció de doble lactonització. El primer pas suposa la formació del dianió de l'àcid fenilselenoacètic i condensació amb **88**, a continuació s'afegeix medi àcid i s'escalfa el sistema a reflux per assolir la síntesi dels intermedis bis-selenolactònics, que per posterior oxidació proporcionen la bis-2(5*H*)-furanona corresponent (Esquema 40).

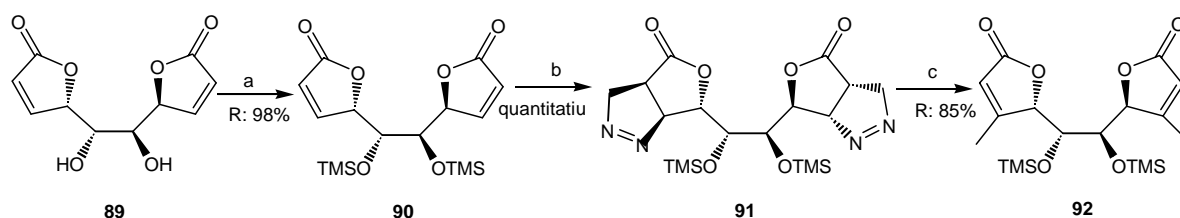
<sup>69</sup> Beard, A. R.; Butler, P. I.; Mann, J.; Partlett, N.K. *Carbohydrate Research* **1990**, 205, 87-91.



**Reactius:** a) TBDSCl, DMF, imidazole; b) MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N; c) *n*-Bu<sub>4</sub>NF, THF; d) NaOH (aq.), THF-MeOH; e) PhSeCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>; f) AcOH, Δ.

**Esquema 40.** Obtenció de bis-2(5*H*)-furanones enantiopures de simetria C<sub>2</sub>.

Ja que en el laboratori disposàvem de la bis-2(5*H*)-furanona **89**, la bis-lactona **92** s'ha preparat seguint l'Esquema 41.



**Reactius:** a) Me<sub>3</sub>SiIm, THF; b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, èter-THF; c) Δ, dioxà.

**Esquema 41.** Síntesi de (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiil]bis[4-metil-2(5*H*)-furanona] **92**.

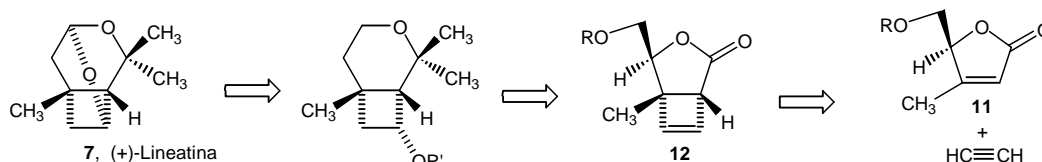
La protecció de la funció diol central de **89** es realitza utilitzant trimetilsililimidazole en THF a temperatura ambient obtenint-se **90** amb un 98% de rendiment. La reacció d'aquest amb un excés de diazometà en èter-THF durant 48 hores dona, quantitativament, la bis-pirazolina **91** que, per descomposició tèrmica, produeix la bis-2(5*H*)-furanona **92** amb un 85% de rendiment; [α]<sub>D</sub>: -3.9 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>), p.f.: 174-175 °C.

**IV. FOTOCICLOADDICIONS [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES  
A ACETILÈ**

---

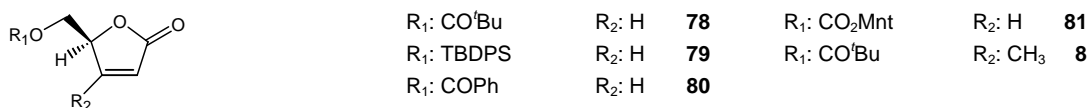
**1. Estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de 2(5*H*)-furanones a acetilè**

Una de les propostes ja mencionades per abordar la síntesi de la (+)-lineatina, suposa com a primera etapa, una reacció de fotocicloaddició [2+2] d'una furanona adientment substituïda a acetilè (Esquema 42).



**Esquema 42.** Anàlisi retrosintètica proposada.

Amb la finalitat de trobar les condicions de reacció òptimes per obtenir majoritàriament el cicloadducte que deriva d'una aproximació *anti* de l'acetilè, s'ha dut a terme un estudi de la diastereoselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diferents *O*-derivats de la (5*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona a acetilè.



**Esquema 43.** 2(5*H*)-furanones estudiades.

El derivat pivaloïl **78** ja havia mostrat una bona diferenciació facial en les reaccions realitzades amb etilè.<sup>13</sup> En la lactona **81** que porta el grup mentiloxicarbonil, el grup voluminós està situat a una distància superior del centre estereogènic, fet que pot conferir-li major llibertat conformacional per ubicar-se en la cara β del doble enllaç. Per altra banda, les furanones **79** i **80** presenten substituents aromàtics que podrien fer interaccions π-stacking amb el doble enllaç de la lactona.

Com ja s'ha mencionat, el dissolvent és un dels factors més influents en el rendiment d'una reacció fotoquímica. La seva elecció, per tant, és primordial alhora de dissenyar qualsevol experiment fotoquímic. L'efecte produït pel canvi de dissolvent en la selectivitat de les fotocicloaddicions és complex, existeixen exemples on la seva variació no suposa cap modificació i altres on s'observa una millora considerable.

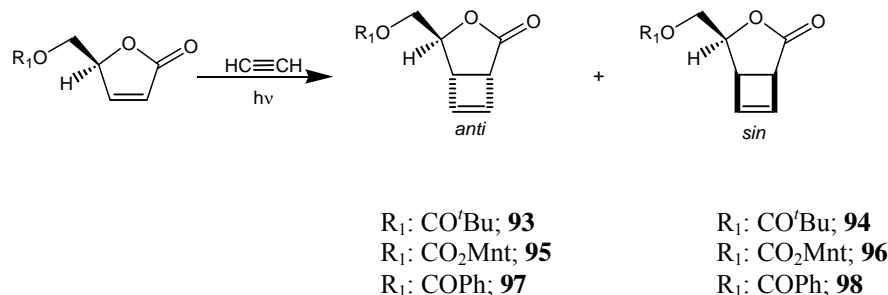
L'elecció d'acetonitril es recolza en els treballs de White i col.,<sup>19</sup> ja comentats anteriorment, on descriuen que la reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhidromevalonolactona **24** a acetilè en acetonitril dona el cicloadducte desitjat amb un

bon rendiment. Per altra banda en el treball de Kosugi<sup>51</sup> es descriu que l'acetona és el millor dissolvent per realitzar la reacció de fotocicloaddició de 2(5*H*)-furanones a acetilè.

Un cop s'hagi establert el substituent que doni una millor diferenciació facial, es realitzarà la reacció fotoquímica amb acetilè de la 2(5*H*)-furanona que presenti aquest mateix substituent i un grup metil a la posició 4, necessari per arribar al producte natural.

Tots els experiments que es comenten a continuació s'han realitzat amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W, refredant externament el reactor fotoquímich a -20 °C i fent circular per la camisa de refrigeració d'aquest un corrent de MeOH a -15 °C. L'acetilè, lliure d'acetona, s'introdueix fent passar un corrent d'aquest i saturant la solució. Durant la irradiació el reactor es manté connectat a una bureta de gasos amb l'alquí. Així, les reaccions s'han portat a terme en acetonitril i filtre de quars i acetona amb filtre de pyrex. En aquestes darreres condicions l'acetona juga un paper de sensibilitzador.

L'evolució de les reaccions s'ha controlat per cromatografia de gasos i de capa fina, aturant-se la irradiació en funció de l'aparició de subproductes. L'excés diastereomèric s'ha determinat per cromatografia de gasos i per <sup>1</sup>H-RMN. Els resultats obtinguts es mostren en l'Esquema 44.



Exp.	2(5 <i>H</i> )-furanona	R <sub>1</sub>	Filtre	Dissolvent	Temps	Rend. (%) <sup>a</sup>	anti:sin (%) <sup>b</sup>	Altres productes
1	<b>78</b>	CO <sup>t</sup> Bu	quars	acetonitril	2.5 h	68 (74)	66:34	-
2	<b>81</b>	CO <sub>2</sub> Mnt	quars	acetonitril	2.6 h	52 (57)	59:41	-
3	<b>80</b>	COPh	quars	acetonitril	40 min	24 <sup>c</sup> (25) <sup>c</sup>	66:34 <sup>d</sup>	<b>99, 100</b>
4	<b>79</b>	TBDPS	quars	acetonitril	-	-	-	-
5	<b>78</b>	CO <sup>t</sup> Bu	pyrex	acetona	5.5 h	44 (53)	70:30	-
6	<b>81</b>	CO <sub>2</sub> Mnt	pyrex	acetona	4.7 h	42 (51)	66:34	-
7	<b>80</b>	COPh	pyrex	acetona	3.3 h	26 <sup>c</sup>	68:32 <sup>d</sup>	<b>99, 100</b>
8	<b>79</b>	TBDPS	pyrex	acetona	-	-	-	-

**Esquema 44.** <sup>a</sup> Rendiment de la mescla de diastereòmers aïllats després de purificació per cromatografia en columna. En parèntesi s'indiquen els rendiments corregits considerant el percentatge de lactona consumida. <sup>b</sup> Relació de productes aïllats. <sup>c</sup> Rendiment o relació d'isòmers determinat per anàlisi de <sup>1</sup>H-RMN i cromatografia de gasos del cru de reacció. <sup>d</sup> Relació determinada a baixa conversió de la lactona, abans de la formació de **99** i **100**.

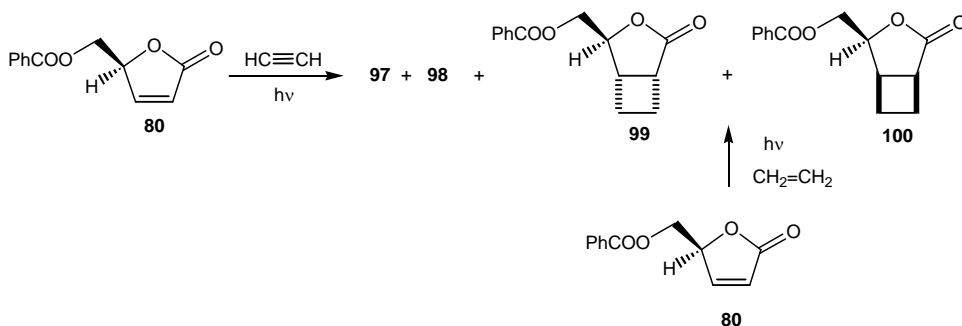
La irradiació de **78** amb acetilè utilitzant acetonitril com a dissolvent, (Esquema 44, exp. 1) dona, amb un 74% de rendiment, una barreja 66:34 dels cicloadductes **93** i **94**



recuperant-se un 8% de producte de partida. Els cicloadductes es separen i s'aïllen després de successives cromatografies en columna. La caracterització de tots els cicloadductes obtinguts en aquest estudi es discutirà en l'apartat 3. Quan s'utilitza acetona (exp. 5), s'obtenen els cicloadductes desitjats amb un un 53% de rendiment, en una proporció 70:30, recuperant-se un 18% de producte de partida. Malgrat que es millora l'excés diastereomèric, la conversió és inferior, s'incrementa el temps de reacció i augmenta la quantitat de subproductes, en conseqüència disminueix el rendiment de la reacció.

Similars resultats s'obtenen amb la lactona **81**; així, la seva irradiació amb acetilè en acetonitril (exp. 2) dóna, amb un 57% de rendiment, una barreja 59:41 dels derivats ciclobutènics **95** i **96**, recuperant-se un 8% de producte de partida. Els cicloadductes es separen i s'aïllen per cromatografia en columna. En acetona (exp. 6) el rendiment és del 51% en una proporció 66:34, recuperant-se un 17% de producte de partida. Millora l'excés diastereomèric però la conversió és inferior.

La irradiació de **80** amb acetilè en acetonitril produeix amb baix rendiment un cru de reacció que, analitzat per cromatografia de gasos, presenta 4 pics majoritaris en una proporció final 56:19:17:8. L'estudi dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i de  $^{13}\text{C}$ -RMN del cru de reacció mostren que, juntament amb els cicloadductes esperats **97** i **98**, s'obtenen dos productes que presenten senyals característiques de derivats ciclobutànics. Aquestes dades ens suggereixen la formació dels cicloadductes **99** i **100** (Esquema 45). Per confirmar la seva presència s'ha realitzat la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona **80** a etilè seguint les condicions de reacció descrites pel nostre grup d'investigació,<sup>58</sup> filtre de pyrex, acetona com a dissolvent i una temperatura de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Així, s'obtenen amb un 82% de rendiment, els cicloadductes **99** i **100** en una proporció 76:24. La caracterització dels cicloadductes que es separen per cromatografia en columna, confirma que els subproductes obtinguts en la reacció de fotocicloaddició amb acetilè són els derivats ciclobutànics **99** i **100**.



**Esquema 45.** Fotocicloaddició [2+2] de la 5-benzoiloximetil-2(5*H*)-furanona **80** a acetilè i etilè.

Cal remarcar que l'aparició d'aquests subproductes ciclobutànics influeix en el valor observat de diastereoselectivitat facial. Així, l'anàlisi de l'evolució de la reacció per cromatografia de gasos als 20, 35 i 40 minuts mostra que a mesura que augmenta el percentatge de derivats ciclobutànics també s'incrementa l'excés diastereomèric de la reacció (Taula 1), fet que suggereix un comportament diferent dels dos cicloadductes en front de la fotoreducció o fotodescomposició. Com a conseqüència, la diastereoselectivitat d'aquesta reacció s'ha determinat a una baixa conversió de la 2(5*H*)-furanona (exp. 3), quan l'aparició dels derivats ciclobutànics és mínima.

Temps	Ciclobutens:Ciclobutans (%)	Ciclobutens	
		e.d. (%)	<i>anti:sin</i> (%)
20 min	95:5	32	66:34
35 min	83:17	48	74:26
40 min	77:23	50	75:25

**Taula 1.** Evolució de la reacció de fotocicloaddició de **80** a acetilè per cromatografia de gasos.

Els productes **97** i **98** es separen fàcilment per cromatografia en columna, però no s'han pogut aïllar purs ja que no es poden separar dels respectius cicloadductes reduïts **99** i **100**.

Quan la reacció es porta a terme en acetona s'obté la mescla dels quatre cicloadductes **97**, **98**, **99** i **100** en una proporció final de 52:16:23:9. En aquestes condicions el temps de reacció augmenta fins a 3h 30'. El seguiment de la irradiació per cromatografia de gasos permet observar que en aquest cas, l'aparició dels productes reduïts és paral·lela a la formació dels cicloadductes **97** i **98** i, com succeïa en acetonitril, a mesura que augmenta la presència de **99** i **100**, s'incrementa el valor corresponent a l'excés diastereomèric de **97** i **98**. A baixa conversió de la lactona la proporció de producte és de 68:32.

En contrast, la irradiació de la lactona **79** amb acetilè i en acetonitril, genera un cru de reacció que la seva anàlisi per RMN no permet identificar cap producte definit (exp. 4). Tampoc s'obtenen els cicloadductes esperats quan s'utilitza pyrex com a filtre i acetona (exp. 8). En tots dos casos s'irradia fins esgotar la 2(5*H*)-furanona de partida.

Els resultats obtinguts fins ara mostren que les fotocicloaddicions realitzades en acetonitril són més ràpides i en general, donen millors rendiments que les corresponents reaccions amb acetona. En tots els casos els adductes que provenen d'una aproximació *anti* s'han aïllat com a productes majoritaris.

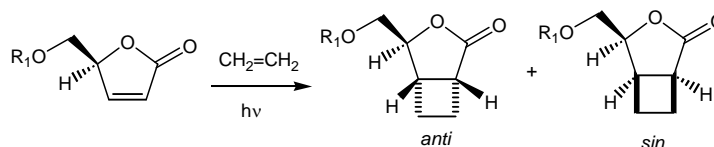
La diferenciació diasterofacial observada en ambdós dissolvent és similar, encara que l'obtinguda en acetona és lleugerament superior. Així els excessos diastereomèrics

obtinguts en acetonitril oscil·len del 18% per **81**, fins al 32% per **78** i **80**, mentre que en acetona varien des del 32% per **81** fins a un 40% per **78**.

Les petites diferències observades en els valors de selectivitat indiquen que la naturalesa de l'estructura de l'ester té poca influència. Sembla clar que la interacció  $\pi$ -stacking esperada en la furanona **80** no es produeix i que la presència del carbonat de la lactona **81** provoca un allunyament del grup metil respecte de l'anell de lactona. Aquest fet suggereix que malgrat que els efectes estèrics justifiquen la diastereoselectivitat facial, probablement també hi són presents efectes estereoelectrònics.

Considerant tant la selectivitat com el rendiment, la lactona que presenta el grup pivaloïl com a substituent dóna el millor excés diastereomèric (34%).

Similars resultats s'obtenen en les reaccions amb etilè, malgrat que la selectivitat assolida amb aquest és lleugerament superior a l'obtinguda amb acetilè (Esquema 46).

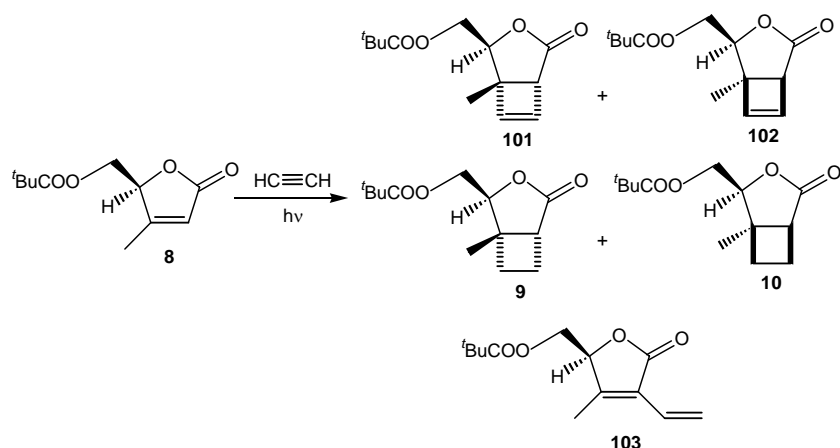


<b>2(5<i>H</i>)-furanona</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Rend. (%)</b>	<b>e.d. (%)</b>	<b>anti:sin (%)</b>
<b>78</b>	CO <sup>t</sup> Bu	49	56	78:22
<b>80</b>	COPh	82	52	76:24
<b>81</b>	COMnt	70	48	74:26

**Esquema 46.** Resultats obtinguts en les cicloaddicions [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a etilè.

Com s'observa en els resultats exposats, malgrat que el rendiment d'aquestes reaccions són acceptables, la selectivitat assolida en les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a acetilè és, en general, baixa. Malgrat això, aquestes reaccions són un mètode preparatiu senzill per sintetitzar derivats ciclobutènics diastereomèricament purs, valuosos precursors quirals que poden ésser utilitzats per preparar altres compostos d'alt valor afegit.

Arrel d'aquests resultats es va continuar l'estudi amb la lactona **8** que presenta el substituent pivaloïl i un grup metil a la posició 4.



Exp.	Filtre	Dissolvent	Temps	Rend. (%) <sup>a</sup>	<i>anti:sin</i> (%) <sup>a</sup>	Adductes (%) 101:102:9:10:103
9	quars	acetonitril	6.25 h	61	47:53	36:39:6:5:14
10	quars	acetonitril	6 h	50	53:47	42:38:-:-:19
11	quars	acetonitril	4.4 h	47	48:52	29:32:17:10:12
12	vyxor	acetonitril	15 h	-	50:50	44:44:-:-:12
13	pyrex	acetona	11 h	35	54:46	44:38:-:-:18
14	pyrex	acetona	11.25 h	42	53:47	35:30:14:7:14

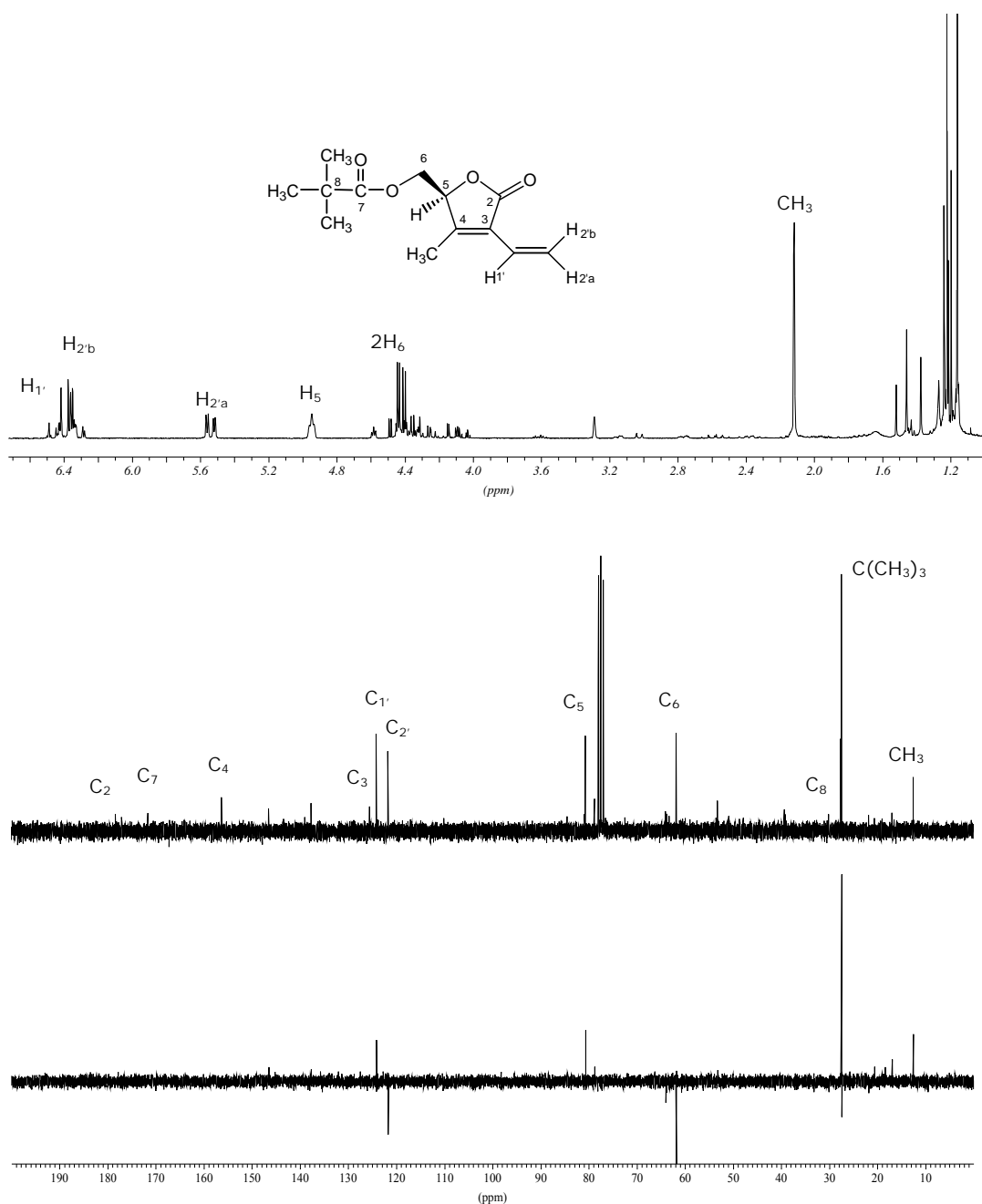
<sup>a</sup> Rendiment i relació d'isòmers determinat per anàlisi de <sup>1</sup>H-RMN i cromatografia de gasos del cru de reacció.

**Esquema 47.** Resultats obtinguts per la fotocicloaddició [2+2] de la lactona **8** a acetilè.

En irradiar la lactona **8** amb acetilè no s'obtenen resultats reproduïbles. En l'experiment 9 després de més de 6 hores d'irradiació, a través de quars i utilitzant acetonitril, s'obté amb un 61% de rendiment, un cru de reacció que analitzat per cromatografia de gasos presenta cinc pics majoritaris en una relació final de 39:36:14:6:5.

La cromatografia en columna d'aquest cru permet la separació de dues fraccions que s'analitzen per <sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN. La fracció menys polar conté el derivat ciclobutènic **102**, producte majoritari, i l'adducte ciclobutànic **10**, compost que ja havia estat preparat en el nostre grup d'investigació. La fracció més polar correspon a una mescla de tres productes, el ciclobutè **101**, producte majoritari, el derivat ciclobutànic **9**, les dades del qual també són conegudes, i un compost que no es pot assignar com un cicloadducte per les seves dades espectroscòpiques. Successives cromatografies en columna permeten obtenir **101** i **102** purs i fraccions enriquides de **103**.

L'anàlisi de les dades espectroscòpiques de les fraccions enriquides en **103** presenten els següents trets característics. L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 13) mostra els senyals corresponents a tres protons olefínics com dobles doblats, a δ 6.37 (H<sub>1</sub>'), 6.26 (H<sub>2</sub>'<sub>b</sub>) i 5.48 (H<sub>2</sub>'<sub>a</sub>) i de dos singlets a δ 2.06 (metil vinílic) i a δ 1.16 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).



**Figura 13.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT d'una fracció enriquida de **103**.

En l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Figura 13) l'assignació dels carbonis s'ha realitzat mitjançant un experiment DEPT (Figura 13). Així, en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'observa la presència de quatre carbonis olefínics: dos carbonis quaternaris a  $\delta$  155.9 ( $\text{C}_4$ ) i 125.1 ( $\text{C}_3$ ), un carboni metínic a  $\delta$  123.7 ( $\text{C}_{1'}$ ) i un carboni metilènic a  $\delta$  121.2 ( $\text{C}_{2'}$ ). Amb aquestes dades s'ha caracteritzat el producte **103** com a 3-etenil-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona.

En les condicions descrites s'observa que el grau de diastereoselectivitat final és

lleugerament favorable a la formació del cicloadducte *sin* **102** (47:53); cal destacar però que l'excés diastereomèric varia en avançar la reacció degut a la formació dels derivats ciclobutànics. Així, la selectivitat que inicialment és de 54:46 a favor del cicloadducte *anti*, va disminuint a mesura que es generen els subproductes fins arribar a invertir-se (Taula 2).

Temps	Ciclobutens <i>anti:sin</i> (%)	Ciclobutens:9:10:103 (%)
30 min	54:46	77:-:23
2 h	52:48	78:-:22
4 h	49:51	75:5:3:17
6 h	47:53	75:6:5:14

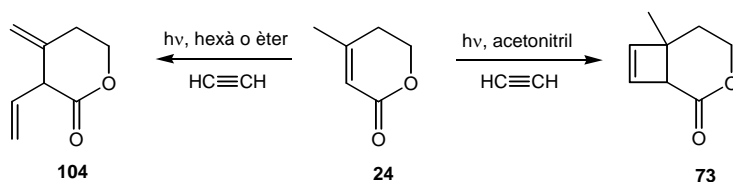
**Taula 2.** Evolució de la reacció de fotocicloaddició de **8** a acetilè per cromatografia de gasos (exp. 9).

En tots els altres experiments realitzats en acetonitril i quars (exp. 10 i 11), es detecta sempre la presència del diè **103** mentre que l'aparició dels productes reduïts **9** i **10** és més variable, fins i tot en algun cas (exp. 10) no s'ha observat la seva formació.

De la mateixa manera, la irradiació en acetona durant 11 hores (exp. 13 i 14) tampoc és reproduïble, malgrat que en ambdues reaccions es genera el diè **103**, en el primer cas no s'aïllen productes derivats de la fotoreducció i en el següent si es detecta la seva presència.

Quan s'utilitza vycor com a filtre en acetonitril (exp. 12), després de 15 hores d'irradiació, la conversió és només del 50% i sense selectivitat; també s'observa la formació de **103** i no es detecten productes ciclobutànics.

En el treball ja mencionat de White i col.,<sup>19</sup> on estudien la reacció fotoquímica de l'anhidromevalonolactona **24** a acetilè (Esquema 48) destaquen que la utilització d'acetonitril és essencial per l'obtenció del ciclobutè **73**, mentre que l'ús d'altres dissolvents, com èter o hexà, produeix el producte tipus ènic **104** i una gran quantitat de material polimèric.



**Esquema 48.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhidromevalonolactona **24** a acetilè, White i col. (1981).

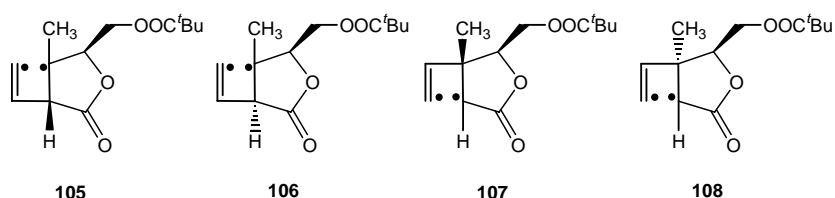
En el nostre cas i a diferència d'aquesta afirmació, la fotocicloaddició de **8** amb acetilè en acetonitril proporciona a més dels cicloadductes esperats, el diè **103**.

Una altra consideració important en la reacció amb acetilè és la regressió de la

selectivitat facial quan s'introdueix un grup metil en la posició 4 de la furanona **78**. Així, el valor d'excés diastereomèric disminueix d'un 32% (per **78**) a un 6% (per **8**), efecte que també s'observa en les fotocicloaddicions a etilè. Aquesta disminució indica que el substituent metílic en la posició 4 juga un paper important en el curs estereoquímic de la reacció de fotocicloaddició.

Aquests resultats es poden explicar tenint en compte el mecanisme postulat de la reacció de fotocicloaddició d'enones a alquens que implica la interacció de l'estat excitat triplet de l'enona amb l'alquè per a formar un intermedi 1,4-biradicalari que col·lapsa generant el corresponent cicloadducte després d'invertir l'spin de l'electró.<sup>34b,70</sup> Aquest procés pot competir amb la fragmentació per regenerar l'enona i l'alquè de partida.<sup>71</sup> S'ha proposat que la proporció de cicloadductes està controlada per la quantitat relativa dels diferents intermedis isomèrics 1,4-biradicalaris obtinguts i la seva tendència a ciclar-se o fragmentar-se.<sup>45,72</sup> Un aspecte important per determinar quin dels dos processos predomina es la conformació que presenten els intermedis biradicalaris quan es produeix la inversió de l'spin. Així, els confòrmers biradicalaris que no estiguin suficientment a prop per a col·lapsar donaran els productes inicials. La distància interradsical (IRD) màxima per a que es produeixi ciclació s'ha estimat al voltant de 3Å.<sup>73</sup>

A la Figura 14 es representen els isòmers 1,4-biradicalaris postulats per la nostra reacció de la lactona **8** amb acetilè.



**Figura 14.** Espècies intermèdies biradicalàries postulades en la fotocicloaddició [2+2] de **8** a acetilè.

L'estabilitat relativa i la geometria dels quatre possibles intermedis biradicalaris **105-108** s'ha calculat utilitzant el programa PC SPARTAN plus de Wavefunction, Inc. La geometria del confòrmer de més baixa energia i d'altres confòrmers d'energia similar s'han optimitzat utilitzant el model semiempíric AM1 (Taula 3).

<sup>70</sup> Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22.

<sup>71</sup> Schuster, D. I.; Heibel, G. E.; Brown, P. B.; Turro, N. J.; Kumar, C. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8261-8263.

<sup>72</sup> Andrew, D.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5647-5663.

<sup>73</sup> a) Audley, M.; Geraghty, N. W. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1641-1644. b) Froese, R. D.; Lange, G. L.; Goddard, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 952-961. c) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Margaretha, P.; Raya, J. *Synthesis* **2001**, 1143-1148.

	E (Kcal/mol) <sup>a</sup>	IRD <sup>b</sup> (Å)	D <sup>VR</sup> MeH <sup>c</sup>
<b>105</b>	-103.44	3.6	3.6
<b>105'</b>	-103.41	2.9	2.9
<b>106</b>	-103.73	2.9	2.5
<b>107</b>	-92.76	2.8	
<b>108</b>	-92.96	2.8	

<sup>a</sup> Energia calculada mitjançant el model AM1. <sup>b</sup> distància interradsical. <sup>c</sup> Distància del radical vinil a l'hidrogen metílic més proper (D<sup>VR</sup> MeH).

**Taula 3.** Dades d'energia relatives i geometria dels confòrmers més estables dels intermedis biradicalaris.

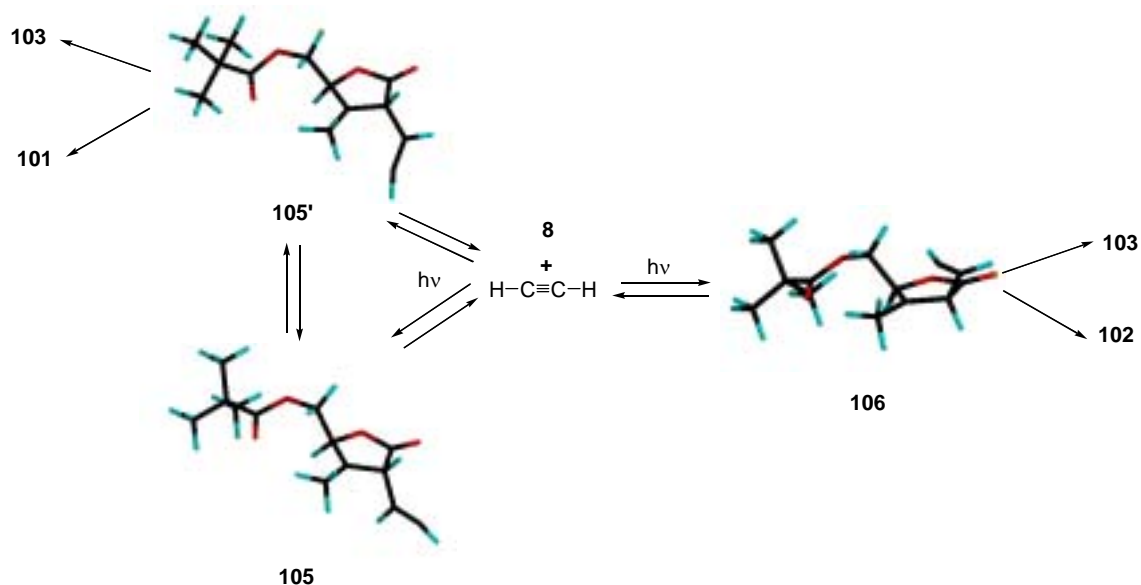
D'acord amb aquestes dades, els intermedis **105** i **106** són els que juguen un paper més important. Com era de preveure, la presència del grup metil impedeix estèricament l'aproximació de l'acetilè a la posició β-carbonílica de l'enona i, endemés estabilitza el radical format en aquest centre com a conseqüència de l'atac de l'alquí a la posició α de la lactona.

L'aproximació de l'acetilè per la cara menys impedida fa que en l'estadi de generació del primer enllaç predomini la formació de **105** enfront de **106**. No obstant, la distància interradsical calculada pel confòrmer de mínima energia **105** dóna un valor massa gran per què es produeixi la ciclació. En canvi, per l'intermedi **106** que deriva d'una aproximació *sin*, la distància existent entre els dos radicals és ideal per donar la ciclació. Malgrat això, s'ha trobat una conformació que deriva d'una aproximació *anti* propera al mínim energètic i que presenta una distància interradsical adient per ciclar. Aquest fet pot explicar la baixa diastereoselectivitat assolida en aquesta reacció.

En el nostre cas, la baixa estereoselectivitat obtinguda, també es pot justificar per la presència de productes secundaris generats durant la reacció. El diè **103** que s'obté sempre en competència amb els cicloadductes pot derivar de qualsevol de les espècies biradicalàries postulades **105** i **106** mitjançant una transposició 1,5 d'hidrogen intramolecular<sup>74</sup> des del grup metil al radical vinílic donant un producte tipus ènic, seguit de la isomerització del doble enllaç exocíclic. Com s'observa a la Taula ambdós intermedis **105'** i **106**, tenen una distància apropiada per una transposició 1,5 d'hidrogen entre el radical vinil i al menys un dels protons metílics. Per tant, la distribució de productes vindrà governada per la diferent tendència que presenten **105'** i **106** per ciclar, transposar un hidrogen o revertir als productes de partida (Esquema 49).

<sup>74</sup> a) Lange, G. L.; Organ, M. G.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4689-4692. b) Lewis, F. D.; Reddy, G. D.; Elbert, J. E.; Tillberg, B. E.; Meltzer, J. A.; Kojima, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5311-5318. c) Curran, D. P.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051-6059. d) Capella, L.; Montevicchi, P. C.; Navacchia, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6783-6789.



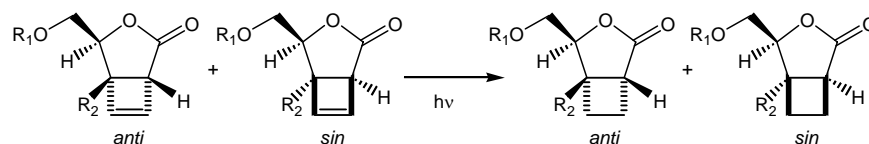


Esquema 49.

Per altra banda, la irradiació d'una mescla enriquida de **103** posa de manifest que aquest diè reacciona donant lloc a material polimèric, la qual cosa fa pensar que no només influeix en la selectivitat sinó també en el rendiment.

## 2. Estudi de fotoreduccions

La presència en alguns casos de derivats ciclobutànics en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones a acetilè, ens ha portat a comprovar si els productes de fotoreducció deriven dels productes ciclobutènics o bé, si es formen en el procés de fotocicloaddició de la 2(5*H*)-furanona a acetilè. Així, s'han irradiat barreges de ciclobutens, en absència d'acetilè, en les mateixes condicions emprades anteriorment, controlant les reaccions per cromatografia de gasos (Esquema 50).



Exp.	Ciclobutens	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Filtre	Dissolvent	Temps	Ciclobutans
15	<b>101, 102</b>	CO <sup>t</sup> Bu	CH <sub>3</sub>	quars	acetonitril	7 h	<b>9, 10</b>
16	<b>97, 98</b>	COPh	H	pyrex	acetona	3.4 h	<b>99, 100</b>
17	<b>93, 94</b>	CO <sup>t</sup> Bu	H	pyrex	acetona	5.7 h	<b>109, 110</b>
18	<b>95, 96</b>	CO <sub>2</sub> Mnt	H	pyrex	acetona	8.7 h	<b>111, 112</b>

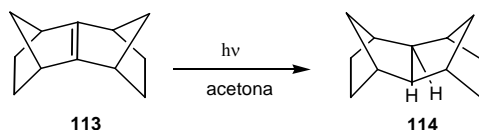
Esquema 50. Fotoreducció dels cicloadductes obtinguts.

L'estudi es va iniciar amb la barreja de derivats ciclobutènics que deriven d'aquelles reaccions on s'havia detectat la presència de compostos ciclobutànics. Així, en irradiar una mescla dels cicloadductes **101** i **102**, durant 7 hores en acetonitril, s'obté una mescla dels derivats ciclobutànics **9** i **10**. (exp. 15). No s'observen variacions significatives en les proporcions relatives dels productes. De la mateixa manera, una barreja de cicloadductes **97** i **98** evoluciona completament als corresponents adductes ciclobutànics, en una relació similar, després d'irradiar-se durant més de 3 hores en acetona a través de pyrex (exp. 16).

Per constatar si els productes ciclobutànics apareixen de forma generalitzada, s'ha procedit també a la irradiació de les mescles dels cicloadductes **93-94** i **95-96**, malgrat que en les reaccions d'obtenció d'aquests compostos no s'havien observat productes de fotoreducció.

En irradiar una mescla dels cicloadductes **93** i **94** en acetona (exp. 17) no s'observa cap canvi durant les tres primeres hores, però després de degasar amb argó, la mescla de reacció evoluciona ràpidament cap als productes reduïts **109** i **110**, que ja havien estat preparats en el nostre grup d'investigació. De la mateixa manera, tampoc s'observa evolució en les 6 primeres hores d'irradiació de la barreja **95** i **96**, i altre cop, després de degasar amb argó, la mescla de reacció evoluciona ràpidament cap als productes fotoreduïts **111** i **112**. Per confirmar la presència de **111** i **112**, aquests s'han preparat mitjançant una fotocicloaddició [2+2] de la lactona **81** a etilè, amb un 70% de rendiment i en una proporció 74:26. Així doncs, els resultats aconseguits indiquen que els productes reduïts es generen a partir dels derivats ciclobutènics.

En la literatura s'han trobat exemples de la reducció de cicloalquens mitjançant una reacció fotoquímica.<sup>75</sup> Bartlett i col. descriuen que la irradiació del sesquinorbornenè **113** en una solució d'acetona a través de pyrex, dóna el producte de reducció **114**.<sup>76</sup>



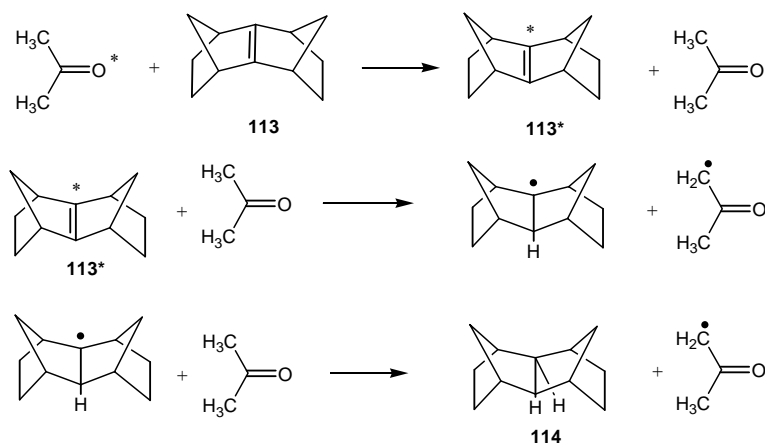
**Esquema 51.** Hidrogenació del sesquinorbornenè fotosensibilitzada amb acetona, Bartlett i col. (1981).

Aquests autors postulen que l'estat triplet de l'acetona transfereix la seva energia a l'alquè (Esquema 52). Aleshores l'alquè excitat es transforma en el producte reduït **114**

<sup>75</sup> Kropp, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *95*, 4611-4619.

<sup>76</sup> Bartlett, O. D.; Roof, A. A. M.; Winter, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6520-6524.

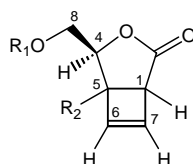
mitjançant successives transferències d'hidrogen des del dissolvent. També observen que les hidrogenacions són inhibides en presència de l'O<sub>2</sub> molecular, desactivador de triplets.



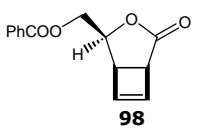
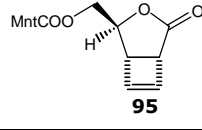
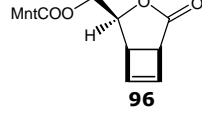
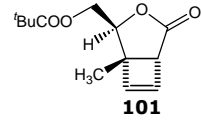
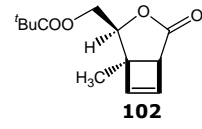
**Esquema 52.** Mecanisme postulat per l'obtenció de **114**, Bartlett i col. (1981).

### 3. Elucidació estructural dels cicloadductes

En la Taula 4 es mostren les dades espectroscòpiques de <sup>1</sup>H-RMN representatives pels cicloadductes derivats de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones a acetilè.



CICLOADDUCTE	H-1	H-4	H-5	H-8	H-8
 <b>93</b>	3.70 dd J(1,5): 3.5 J(1,7): 0.8	4.60 ddd J(4,8): 3.0 J(4,8): 2.8 J(4,5): 1.5	3.45 ddd J(5,1): 3.5 J(5,4): 1.5 J(5,6): 0.7	4.12 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 3.0	4.26 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 2.8
 <b>94</b>	3.70 dd J(1,5): 3.6 J(1,7): 0.9	4.61 ddd J(4,8): 7.2 J(4,5): 7.0 J(4,8): 4.8	3.65 ddd J(5,4): 7.0 J(5,1): 3.6 J(5,6): 0.9	4.22 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 7.2	4.30 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 4.8
 <b>97</b>	3.72 dd J(1,5): 3.5 J(1,7): 0.9	4.47 ddd J(4,8): 3.2 J(4,8): 3.2 J(4,5): 1.5	3.50 ddd J(5,1): 3.5 J(5,4): 1.5 J(5,6): 0.9	4.44 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 3.2	4.50 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 3.2

 <p><b>98</b></p>	3.74 m	4.75 ddd J(4,8): 7.6 J(4,5): 5.8 J(4,8): 4.4	3.74 m	4.47 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 7.6	4.57 dd Jgem: 12.0 J(8,4): 4.4
 <p><b>95</b></p>	3.67 dd J(1,5): 3.4 J(1,7): 1.1	4.56 ddd J(4,8): 3.9 J(4,8): 3.8 J(4,5): 1.6	3.43 ddd J(5,1): 3.4 J(5,4): 1.6 J(5,6): 0.6	4.16 dd Jgem: 11.6 J(8,4): 3.8	4.27 dd Jgem: 11.6 J(8,4): 3.9
 <p><b>96</b></p>	3.69 m	4.63 ddd J(4,8): 6.9 J(4,5): 6.6 J(4,8): 5.4	3.65 ddd J(5,4): 6.6 J(5,1): 3.6 J(5,6): 1.0	4.26 dd Jgem: 11.6 J(8,4): 5.4	4.33 dd Jgem: 11.6 J(8,4): 6.9
 <p><b>101</b></p>	3.25 s	4.54 dd J(4,8): 3.0 J(4,8): 2.3	–	4.09 dd Jgem: 12.2 J(8,4): 2.3	4.38 dd Jgem: 12.2 J(8,4): 3.0
 <p><b>102</b></p>	3.24 m	4.33 ddd J(4,8): 7.4 J(4,8): 5.4	–	4.19 dd Jgem: 11.7 J(8,4): 7.4	4.25 dd Jgem: 11.7 J(8,4): 4.7

**Taula 4.** Dades espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN representatives pels cicloadductes derivats de la fotocicloaddició a acetilè. Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm. El dissolvent deuterat és  $\text{CDCl}_3$ .

La configuració relativa dels dos isòmers que provenen de cada fotocicloaddició s'ha determinat pel valor de la constant d'acoblament vicinal del protó metínic 4 amb el protó 5 en l'espectre d'RMN (quan  $R_2$ : H). Les constants d'acoblament a tres enllaços  $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})$  segueixen una bona relació amb l'equació de Karplus; valors grans de la constant d'acoblament pels angles dièdrics de  $0^\circ$  a  $180^\circ$  i valors petits al voltant de  $90^\circ$ .<sup>77</sup> Així, s'espera una constant d'acoblament vicinal petita en els adductes procedents de l'atac per la cara menys impedida, aproximació *anti*, i una constant d'acoblament més gran en els adductes procedents de l'atac per l'altra cara, aproximació *sin*.

En el següent esquema es presenten els valors de la constant d'acoblament vicinal entre els protons  $\text{H}_4$  i  $\text{H}_5$ .

<sup>77</sup> Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870-2871.

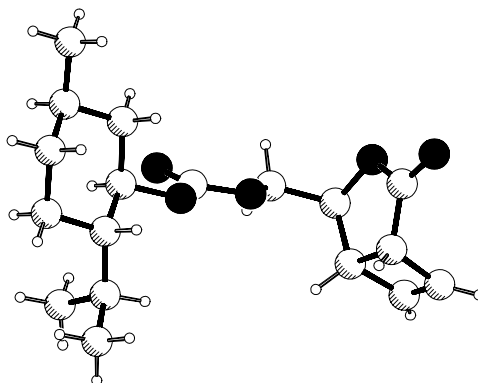


CICLOADDUCTE	$J_{4,5}$	CICLOADDUCTE	$J_{4,5}$
<b>93</b>	1.5 Hz	<b>94</b>	7.0 Hz
<b>97</b>	1.5 Hz	<b>98</b>	5.8 Hz
<b>95</b>	1.6 Hz	<b>96</b>	6.6 Hz

**Esquema 53.** Valors de les constants d'acoblament vicinal  $J_{4,5}$  dels cicloadductes.

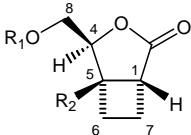
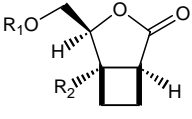
Com s'observa en aquest esquema els resultats estan d'acord en predir l'estereoquímica en base a la constant d'acoblament vicinal  $H_4/H_5$ . Així, els valors d'aquesta constant als cicloadductes *anti* estan al voltant de 1.5 Hz, mentre que els valors atribuïts als cicloadductes *sin* varien entre 5.8 i 7.0 Hz.

S'ha pogut obtenir un cristall apte per difracció de raigs X del compost **95**. L'estructura obtinguda representada en la Figura 15, confirma l'assignació estereoquímica efectuada a partir de l'estudi per ressonància magnètica nuclear comentada anteriorment.



**Figura 15.** Estructura del compost **95** per difracció de raigs X.

L'estereoquímica dels cicloadductes derivats de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones a etilè es pot determinar seguint el mateix raonament. L'Esquema 54 mostra els valors de les constants d'acoblament vicinals entre els protons  $H_4$  i  $H_5$  dels derivats ciclobutànics.

<p>R<sub>1</sub>: CO<sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub>: H, <b>109</b>  R<sub>1</sub>: COPh, R<sub>2</sub>: H, <b>99</b>  R<sub>1</sub>: CO<sub>2</sub>Mnt, R<sub>2</sub>: H, <b>111</b></p>	 <p><i>anti</i></p>	 <p><i>sin</i></p>	<p>R<sub>1</sub>: CO<sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub>: H, <b>110</b>  R<sub>1</sub>: COPh, R<sub>2</sub>: H, <b>100</b>  R<sub>1</sub>: CO<sub>2</sub>Mnt, R<sub>2</sub>: H, <b>112</b></p>
--	--	--	---

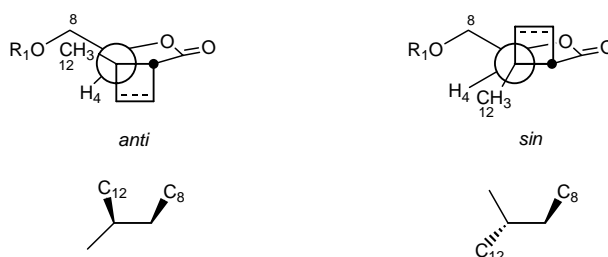
CICLOADDUCTE	J <sub>4,5</sub>	CICLOADDUCTE	J <sub>4,5</sub>
<b>109</b>	1.2 Hz	<b>110</b>	5.2 Hz
<b>99</b>	1.0 Hz	<b>100</b>	5.9 Hz
<b>111</b>	0.8 Hz	<b>112</b>	5.9 Hz

**Esquema 54.** Valors de les constants d'acoblament vicinal  $J_{4,5}$  dels cicloadductes.

De la mateixa manera que passava amb els cicloadductes ciclobutènics, la constant d'acoblament vicinal  $H_4/H_5$  dels cicloadductes *anti* presenta valors petits que estan al voltant de 1.0 Hz, mentre que els valors associats als cicloadductes *sin* són més grans i oscil·len entre 5.2 i 5.9 Hz.

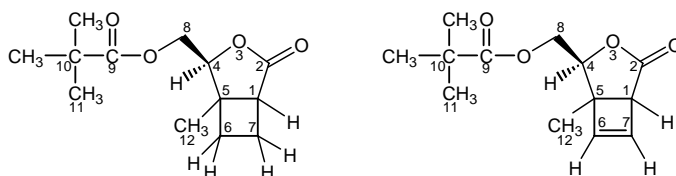
Aquest criteri no es pot aplicar en els cicloadductes derivats de la (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **8** ja que aquesta no presenta protó  $H_4$  (R<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>). L'estereoquímica d'aquests s'assigna en base al desplaçament químic del carboni del metil angular C<sub>12</sub>. La posició d'aquest metil es veu determinada en funció de la compressió estèrica que suporta (efecte  $\gamma$ -gauche). Així en el cas dels cicloadductes que provenen de l'aproximació *anti* el C<sub>12</sub> està sotmès a una interacció estèrica, deguda a la disposició del C<sub>8</sub>, més elevada que en el cas dels cicloadductes derivats de l'aproximació *sin*, i en conseqüència el carboni del metil angular C<sub>12</sub> dels cicloadductes *anti* ha d'aparèixer a camps més alts que el carboni del metil angular C<sub>12</sub> dels cicloadductes *sin* (Esquema 55).<sup>78</sup>

En la Taula 5 es mostren els desplaçaments químic dels carbonis corresponents als cicloadductes **9**, **10**, **101** i **102**.



**Esquema 55.** Interaccions estèriques del metil angular C<sub>12</sub> en els cicloadductes.

<sup>78</sup> 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.

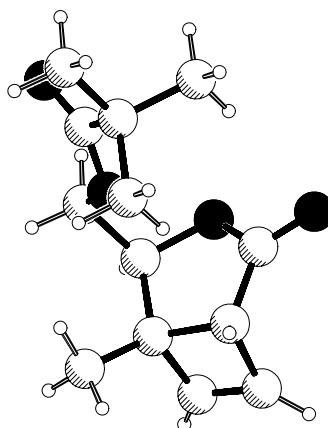


	C-12	C-6	C-11	C-7	C-10	C-5	C-1	C-8	C-4	C-9	C-2
 <b>9</b>	17.8	21.2	27.0	32.2	38.6	43.3	43.8	63.2	83.9	177.6	179.5
 <b>10</b>	21.3	20.4	27.1	25.5	38.7	43.6	44.4	62.5	83.8	178.1	180.0
 <b>101</b>	16.4	146.1	27.0	137.2	38.7	50.4	52.8	63.5	78.3	175.3	177.7
 <b>102</b>	20.1	137.3	27.0	142.9	38.6	50.7	53	62.8	80.4	174.1	178.1

**Taula 5.** Dades corresponents als espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN (desplaçament químic en ppm).

Com s'observa a la taula, els senyals corresponents als carbonis  $\text{C}_{12}$  dels cicloadductes *anti* **9** i **101** surten a camps més alts,  $\delta$  17.8 i 16.4, respectivament. Pel contrari, els carbonis  $\text{C}_{12}$  corresponents als adductes *sin* **10** i **102**, apareixen a  $\delta$  21.3 i 20.1 respectivament.

També s'ha aconseguit un cristall apte per difracció de raigs X del compost **101**. L'estructura obtinguda representada en la Figura 16, confirma l'elucidació estructural feta en base a les seves propietats espectroscòpiques.

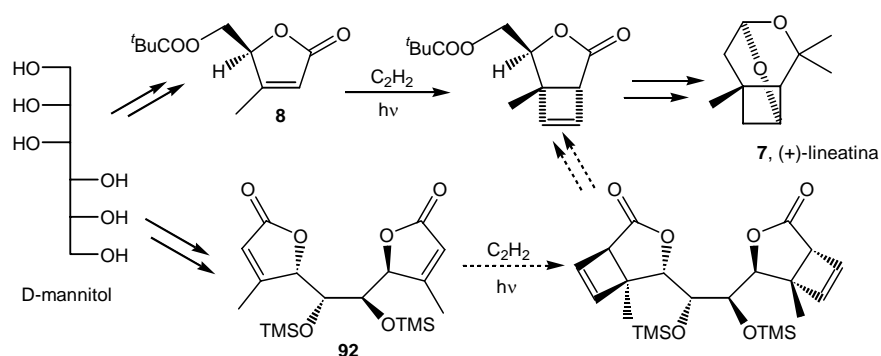


**Figura 16.** Estructura del compost **101** per difracció de raigs X.

#### 4. Estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de bis-2(5*H*)-furanones a acetilè

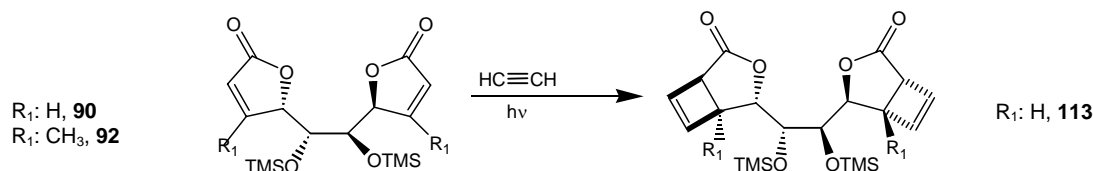
El baix nivell de diastereoselectivitat assolit en la fotocicloaddició [2+2] de la (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **8** a acetilè, juntament amb l'aparició de subproductes, limita el valor sintètic d'aquesta reacció. Tenint en compte els bons resultats obtinguts en el nostre grup d'investigació en la selectivitat facial de les reaccions fotoquímiques amb bis-2(5*H*)-furanones i etilè, es va decidir utilitzar aquestes bislactones com a substrats en les reaccions amb acetilè.

En aquesta estratègia després de la cicloaddició, la següent desprotecció dels grups OR i trencament del diol produiria dos fragments idèntics i derivats formals de la 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona que permetria continuar la seqüència sintètica proposada per obtenir la (+)-lineatina (Esquema 56).



**Esquema 56.** Estratègia sintètica proposada per l'obtenció de (+)-lineatina, com alternativa a la síntesi a partir de la 2(5*H*)-furanona **8**.

En conseqüència, s'ha portat a terme un estudi del comportament fotoquímic de les bis-2(5*H*)-furanones **90** i **92** amb acetilè.



Exp.	Bis-2(5 <i>H</i> )-furanona	R <sub>1</sub>	Filtre	Dissolvent	Temp	Rend. (%)	aa:as:ss (%)
19	<b>90</b>	H	quars	acetonitril	2 h	48	100:-:-
20	<b>92</b>	CH <sub>3</sub>	quars	acetonitril	2 h	-	-
21	<b>92</b>	CH <sub>3</sub>	pyrex	acetona	6.25 h	-	-

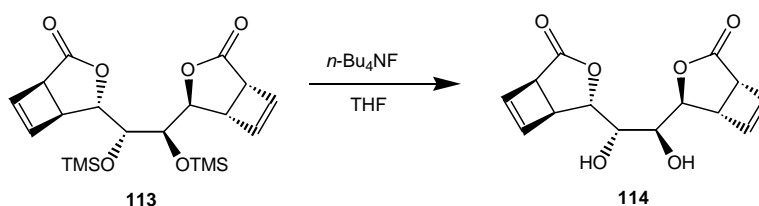
**Esquema 57.** Resultats de les fotocicloaddicions [2+2] de les bis-lactones a acetilè.

La irradiació de **90** amb acetilè en acetonitril (Esquema 57, exp. 29) dona, amb un



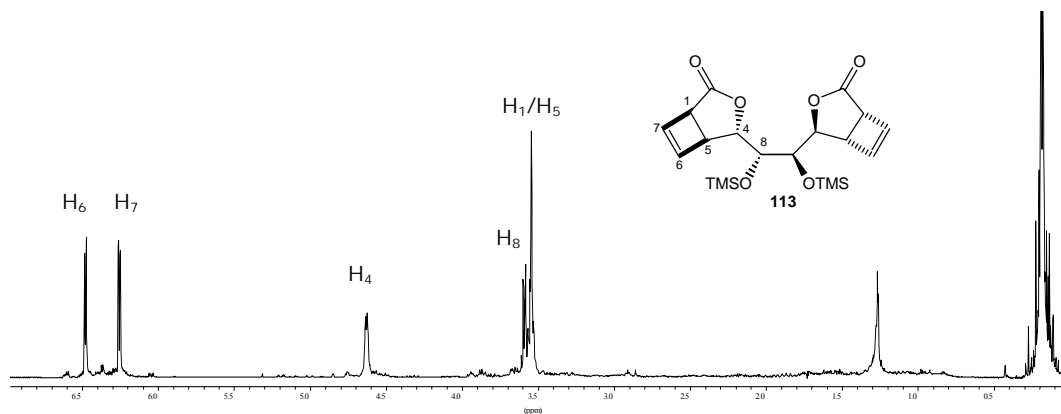
48% de rendiment, un únic producte identificat per les seves dades espectroscòpiques com **113**. S'obté, de la mateixa manera que passava en la reacció amb etilè, una diastereoselectivitat facial total, malgrat que el rendiment és inferior.

Quan s'intenta purificar el cicloadducte **113** per cromatografia en columna es van constatar problemes d'estabilitat, detectant-se productes d'hidròlisi del grup trimetilsilil. Degut a això, es va decidir hidrolitzar els èters silílics per obtenir el diol **114**, producte més fàcilment purificable,  $[\alpha]_D$ : -125.5 (*c* 0.26, acetona), p.f.: 178-180 °C (Esquema 58).



**Esquema 58.** Reacció de desprotecció de **113**.

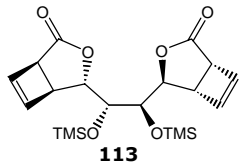
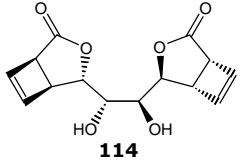
L'elucidació estructural dels adductes **113** i **114**, també s'ha realitzat a partir dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN. Ambdós compostos presenten un únic conjunt de senyals, fet que permet afirmar que són cicloadductes simètrics que no han perdut la simetria  $C_2$  de la bis-2(5*H*)-furanona de partida (Figura 17).



**Figura 17.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del cru de reacció per la irradiació de **113** en presència d'acetilè.

Un cop feta la consideració anterior cal determinar si es tracta de cicloadductes *anti/anti* o *sin/sin*. La configuració relativa, tal com succeïa en els adductes anteriors es pot determinar pel valor de la constant d'acoblament vicinal dels protons  $H_4$  i  $H_5$ .

A la Taula 6 es mostren les dades espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN representatives dels cicloadductes **113** i **114**.

CICLOADDUCTE	H-1	H-4	H-5	H-8
 <p><b>113</b></p>	3.50 m	4.58 ddd J(4,8): 3.2 J(4,5): 1.5 J(4,6): 0.8	3.50 m	3.54 dd J(8,4): 3.2 J(8,5): 1.0
 <p><b>114</b></p>	3.57 ddd J(1,5): 3.4 J(1,7): 0.8	4.62 dd J(4,5): 1.4 J(4,8): 0.7	3.66 ddd J(5,1): 3.4 J(5,4): 1.4 J(5,6): 0.8	3.73 s

**Taula 6.** Dades espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN representatives dels compostos **113** i **114**. Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm. El dissolvent deuterat és  $\text{CDCl}_3$  per **113** i acetona- $d_6$  per **114**.

Com s'observa a la Taula 6 els valors de les constant d'acoblament  $H_4/H_5$  oscil·len entre 1.4 i 1.5 Hz (angles dièdrics de  $90^\circ$ ), fet que permet assignar una estereoquímica *anti/anti* per aquests cicloadductes.

Quan s'irradia la bis-2(5*H*)-furanona **92** (R:  $\text{CH}_3$ ) amb acetilè en acetonitril (Esquema 57, exp. 20), es genera un cru de reacció que la seva anàlisi per  $^1\text{H}$ -RMN indica la presència d'una gran quantitat de productes i on els senyals atribuïbles als cicloadductes esperats són molt minoritaris. Tampoc s'observen els cicloadductes quan s'utilitza pyrex com a filtre i acetona com a dissolvent (exp. 21).

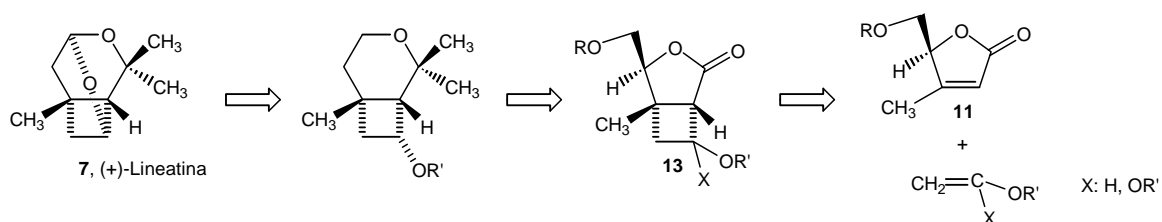
Així doncs, malgrat que la reacció de **90** a acetilè transcorre amb una selectivitat total, la presència del grup metil en **92** produeix una gran quantitat de productes de descomposició, a diferència del comportament observat en el cas de fer la reacció amb etilè. Cal recordar que en la reacció de fotocicloaddició de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **8** a acetilè s'obtenien diversos productes secundaris, el diè **103** i els derivats ciclobutànics **9** i **10**. Tenint en compte aquest comportament, la formació de productes similars en la reacció de la bis-2(5*H*)-furanona **92** seria el motiu de la poca selectivitat química assolida. Aquest resultat exclou aquest plantejament sintètic per arribar a la (+)-lineatina.

**V. FOTOCICLOADDICIONES [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES  
A OLEFINES SUSTITUIDES**

---

## **1. Estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona 8 a vinils 1- o 1,1-disubstituïts**

Degut a que els intents per formar el derivat ciclobutènic tenien una utilitat sintètica limitada, es va considerar la segona estratègia proposada. En aquesta aproximació l'intermedi clau suggerit conté un anell ciclobutànic convenientment funcionalitzat **13**, que es pretén obtenir mitjançant una reacció de fotocicloaddició [2+2] d'una lactona a un alquè mono- o 1,1-disubstituït (Esquema 59).



**Esquema 59.** Anàlisi retrosintètic proposat.

En l'estudi de la reacció de fotocicloaddició amb acetilè, s'observa que els millors valors de selectivitat facial i rendiment s'obtenen amb la furanona substituïda amb un grup pivaloïl **8**. En base a aquest antecedent, s'han portat a terme les reaccions de fotocicloaddició [2+2] d'aquesta lactona amb diferents alquens substituïts. Caldrà avaluar els factors que determinen la diastereo- i regioselectivitat del procés per tal d'afavorir l'obtenció dels cicloadductes **13** i poder continuar envers la síntesi de la (+)-lineatina.

Tots els experiments que es comenten a continuació s'han realitzat amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W, refredant externament el reactor fotoquímic a -20 °C i fent circular per la camisa de refrigeració d'aquest un corrent de MeOH a -15 °C.

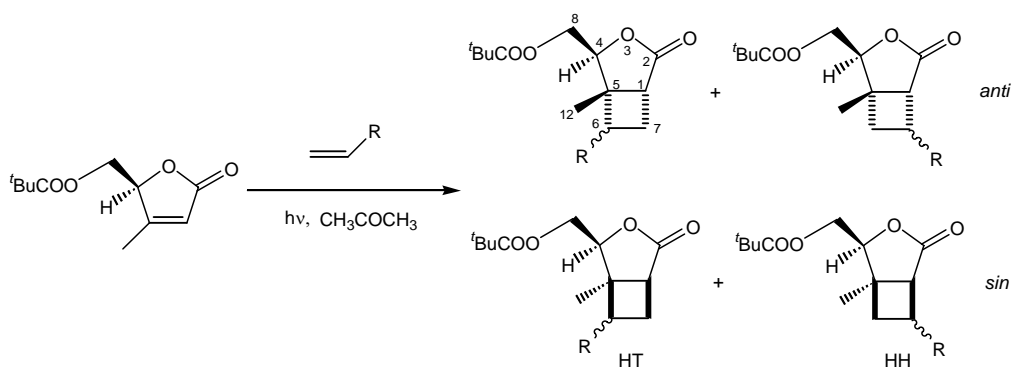
### **1.1. Fotocicloaddició [2+2] de 8 a acetat de vinil, pivaloat de vinil, 4-*tert*-butilbenzoat de vinil, *tert*-butil vinil èter i tributil(vinil) estany**

Quan l'alquè utilitzat presenta només un substituent, de la reacció fotoquímica amb la lactona **8** es poden formar dos regioisòmers i cadascun amb quatre possibles diastereòmers, així es podrien formar i/o aïllar fins a 8 isòmers diferents.

Per valorar la influència dels substituents de l'alquè en la regioselectivitat del procés s'han emprat diferents esters vinílics, amb una gradació de la grandària del substituent, acetil, pivaloïl i 4-*tert*-butilbenzoïloxi, així com un èter *tert*-butílic i un derivat d'estany (tributilestany) on el substituent està més a prop del doble enllaç, per intentar governar la regioselectivitat i afavorir la formació del regioisòmer HH. En aquest últim cas cal destacar

que no hi ha precedents de reaccions fotoquímiques amb substrats insaturats que presentin un àtom d'estany.

La irradiació de la lactona **8** amb els diferents substrats insaturats (Esquema 60) es porta a terme utilitzant acetona com a dissolvent i filtre de pyrex. El seguiment d'aquestes reaccions es realitza per cromatografia de gasos (exp. 1, 2 i 4) i cromatografia de capa fina (exp. 3 i 5). La purificació i intent de separació dels isòmers que s'obtenen en cada cas, es realitza mitjançant cromatografia en columna a través de silicagel.



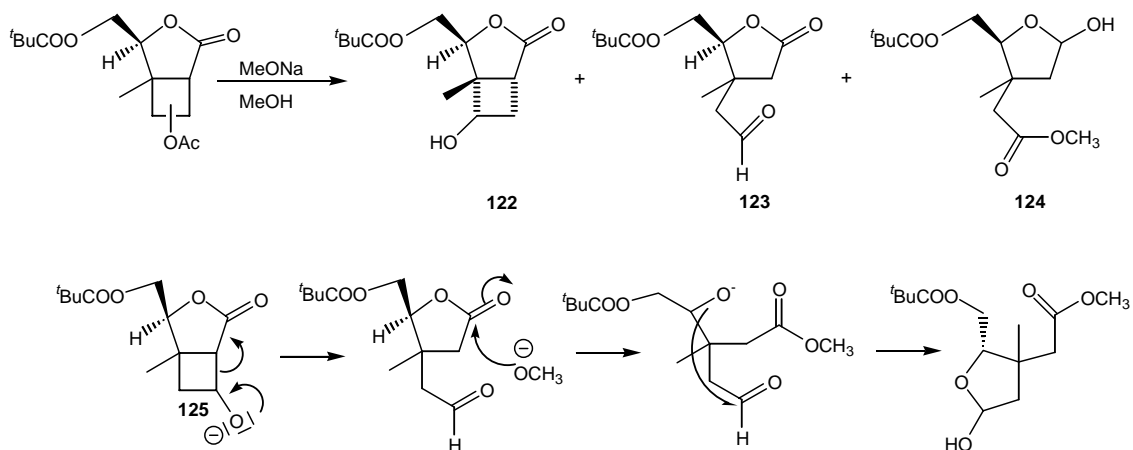
Exp.	Olefina	Rend. (%) <sup>a</sup>	Cicloadductes (%)	Productes Majoritaris
1		95	28:25:15:14:10:8	<b>115</b> (28%) <b>116</b> (25%)
2		82	44:13:12:11:11:5:4	<b>117</b> (44%)
3		-	-	-
4		61 (87)	29:22:19:12:9:8:1	<b>118</b> (29%) <b>119</b> (22%) <b>120</b> (19%)
5		66	6 adductes no quantificats	<b>121</b>

**Esquema 60.** <sup>a</sup> Rendiment de la mescla de diastereòmers aïllats després de purificació per cromatografia en columna. En parèntesi s'indiquen els rendiments corregits considerant el percentatge de lactona consumida.

Quan es fa reaccionar **8** amb acetat de vinil (Esquema 60, exp. 1), s'obtenen 6 cicloadductes amb un 95% de rendiment. S'ha aconseguit aïllar el cicloadducte principal i

fraccions enriquides del segon adducte majoritari que s'han identificat mitjançant les seves dades espectroscòpiques com **115** i **116**. Ambdós isòmers presenten substituïda la posició 6, regioisomeria cap-cua (HT), contrària a la desitjada. La caracterització de tots els cicloadductes obtinguts en aquest estudi es discutirà més endavant en l'apartat 1.1.1.

Amb els cicloadductes derivats d'aquesta reacció, amb el propòsit de determinar la regioquímica del procés, s'ha intentat eliminar l'acetat per després oxidar l'alcohol resultant i així disminuir el nombre d'espècies obtingudes. En la reacció de la barreja de cicloadductes amb metòxic sòdic en MeOH, només s'aïlla un dels alcohols esperats **122**, que presenta funcionalitzada la posició 6. També s'obtenen els compostos **123** i **124** que deriven de l'obertura de l'anell dels adductes que presenten l'hidroxil en posició  $\beta$ -carbonílica (Esquema 61).



**Esquema 61.** Productes obtinguts de la desprotecció i evolució postulada de l'adducte **125** per formar les espècies aïllades.

La reacció de **8** amb pivaloat de vinil (exp. 2), rendeix amb un 82% una barreja de 7 productes. El cicloadducte majoritari, que representa un percentatge bastant alt respecte als altres isòmers (44%), s'ha aconseguit aïllar i identificar mitjançant les seves dades espectroscòpiques com **117** i que com en el cas anterior, presenta substituïda la posició 6, regioisomeria HT.

Contràriament, en irradiar la lactona **8** amb 4-*tert*-butilbenzoat de vinil (exp. 3) s'observen senyals molt minoritàries per RMN que es podrien associar als cicloadductes esperats, però després de 8 hores, es recupera pràcticament el producte de partida inalterat.

En canvi quan la reacció de **8** es porta a terme amb *tert*-butil vinil èter (exp. 4) s'obtenen novament 7 isòmers amb un 61% de rendiment, recuperant-se un 29% de producte de partida. En aquesta ocasió, va ésser possible aïllar els tres productes

majoritaris que es van identificar mitjançant les seves dades espectroscòpiques com **118**, **119** i **120**, aquest últim presenta la posició 7 funcionalitzada.

Finalment, la reacció de la furanona **8** amb tributil(vinil) estany proporciona amb un 66% de rendiment una barreja de productes on malgrat s'han aconseguit distingir sis isòmers per RMN, només s'ha aconseguit aïllar i identificar el compost majoritari **121**, ja que la purificació d'aquests productes per cromatografia en columna és complexa: són productes molt apolars que difícilment es poden alliberar de les restes del tributil(vinil) estany que es requereix en excés.

Així doncs, s'observa que en la majoria de reaccions descrites es detecten de 6 a 7 isòmers de difícil separació, i malgrat que s'assoleixen bons rendiments, aquest fet limita la reacció i no ens permet donar dades sobre la diastereoselectivitat facial i la regioselectivitat dels processos. Malgrat això, l'aïllament dels cicloadductes majoritaris ens permet establir algunes tendències.

Com es pot advertir dels resultats descrits, els adductes majoritaris presenten una estereoquímica *anti*, com calia esperar ja que és l'aproximació més afavorida i regioquímica cap-cua HT, tal com es podia preveure amb la regla de Corey,<sup>35</sup> que malgrat ésser un model senzill i no extensible a tots els casos, s'ajusta bastant bé quan es treballa amb olefines riques en electrons.

Els resultats mostren que a diferència dels factors electrònics, les interaccions estèriques esperades no juguen un paper important en el curs estereoquímic de les reaccions estudiades.

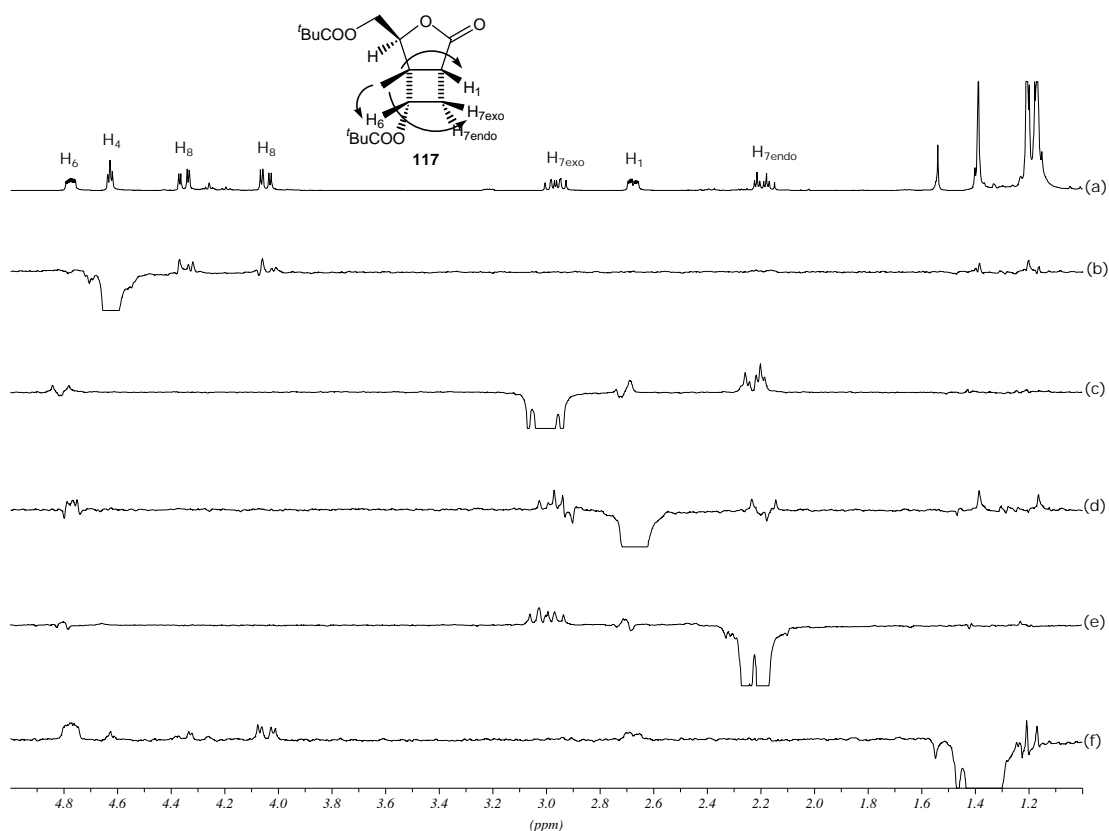
Dels dos ésters vinílics emprats, el més voluminós, el pivaloat de vinil, dona de manera molt majoritària (44%) el cicloadducte **117**, on l'anell de lactona i el grup pivaloat es troben en una disposició relativa *cis* entre ells, segurament degut a la presència del grup metil. En el cas de l'acetat de vinil, menys voluminós, s'obtenen els cicloadductes *endo* i *exo* en proporcions semblants (28%:25%). Similars resultats s'obtenen quan la lactona reacciona amb el *tert*-butil vinil èter on la distribució dels tres isòmers majoritaris és propera, augmentant una mica el tercer d'ells, que és l'únic dels isòmers separats que presenta una regioquímica cap-cap HH.

Podem concloure doncs, que aquest tipus de fotocicloaddicions no permeten obtenir de forma majoritària els cicloadductes HH necessaris per continuar la síntesi proposada.

### 1.1.1. Elucidació estructural dels cicloadductes

L'elucidació estructural dels cicloadductes obtinguts s'ha realitzat mitjançant diferents experiments de RMN. Per determinar la diastereoselectivitat facial, la configuració relativa del carboni C<sub>6</sub> i la disposició relativa dels dos protons diastereotòpics H<sub>7<sub>endo</sub></sub> i H<sub>7<sub>exo</sub></sub> d'aquests cicloadductes, s'han utilitzat experiments de n.O.e. diferencial.

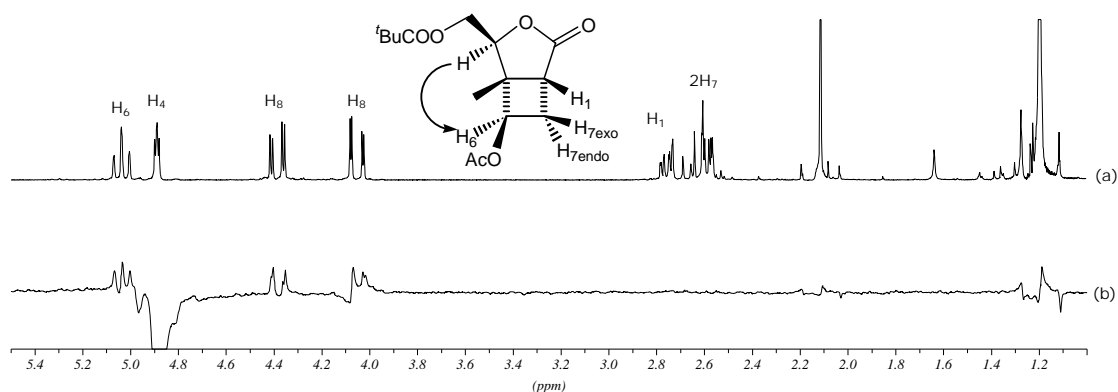
En el cas de **117** (Figura 18), la irradiació del protó H<sub>1</sub> (d) dona n.O.e. sobre H<sub>6</sub>, el metil angular i ambdós H<sub>7</sub>, amb més intensitat sobre el protó H<sub>7</sub> que ressona a 2.96 ppm, la qual cosa indica que es tracta del protó H<sub>7<sub>exo</sub></sub>. De la mateixa manera, la irradiació del protó H<sub>7<sub>exo</sub></sub> (c) genera n.O.e. sobre el seu protó geminal i sobre H<sub>1</sub> i H<sub>6</sub>. Aquestes dades permeten establir que els protons H<sub>7<sub>exo</sub></sub>, H<sub>1</sub> i H<sub>6</sub> es troben disposats en *cis* els uns respecte dels altres. Aquest fet queda confirmat per una banda, per l'observació de n.O.e. sobre el protó H<sub>6</sub> al irradiar el metil angular (f) i per l'altra, perquè no s'observa n.O.e. sobre el protó H<sub>6</sub> en irradiar el protó H<sub>4</sub> (b). En la irradiació del metil s'observa un n.O.e molt petit sobre H<sub>4</sub>, fet que indica que es troba en *trans* respecte aquest protó i confirma la diastereoselectivitat facial *anti*. Podem afirmar doncs, que l'adducte **117** presenta estereoquímica *anti* i el substituent de la posició 6 en disposició *endo*.



**Figura 18.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **117**; b) irradiació de H<sub>4</sub>; c) irradiació de H<sub>7<sub>exo</sub></sub>; d) irradiació de H<sub>1</sub>; e) irradiació de H<sub>7<sub>endo</sub></sub>; f) irradiació de CH<sub>3</sub>.

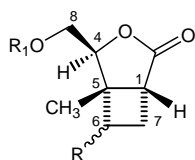


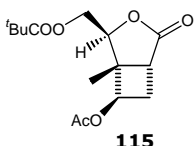
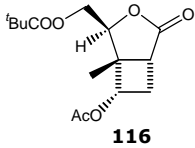
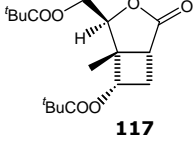
Per l'adducte **115** (Figura 19), la irradiació del protó H<sub>4</sub> genera n.O.e. sobre el protó H<sub>6</sub>, evidència suficient per determinar que en aquest producte el substituent de la posició 6 està disposat en *exo*. Per altra banda el petit n.O.e. sobre el metil indica que l'estereoquímica és *anti*.

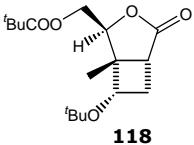
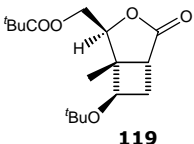
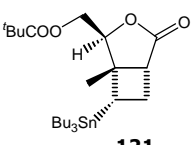


**Figura 19.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **115**; b) irradiació de H<sub>4</sub>.

Una vegada analitzats aquests dos exemples, un amb el substituent en *endo* i l'altre en *exo*, es descriu l'assignació dels protons de tots els adductes aïllats. La taula següent recull les dades espectroscòpiques més rellevants dels cicloadductes obtinguts que presenten la regioquímica HT. Els valors recollits mostren algunes tendències que ens permetran confirmar les assignacions realitzades respecte l'estereoquímica del carboni C<sub>6</sub>.



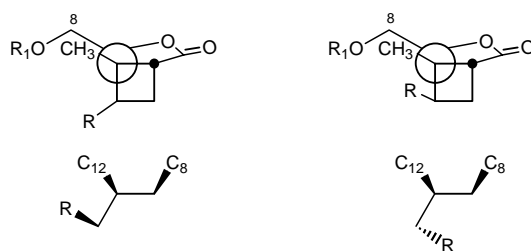
CICLOADDUCTE	H-1	H-4	H-6	H-7	H-7	C-4	C-5	C-12
 <b>115</b>	2.71 dd J(1,7): 8.8 J(1,7): 2.9	4.85 dd J(4,8): 2.8 J(4,8): 1.9	5.00 dd J(6,7): 8.2 J(6,7): 8.2	2.58 ddd Jgem: 12.3 J(7,1): 8.8 J(7,6): 7.9	2.55 ddd Jgem: 12.3 J(7,6): 8.2 J(7,1): 2.9	82.4	50.2	10.7
 <b>116</b>	2.65 ddd J(1,7): 9.3 J(1,7): 4.7 J(1,6): 1.7	4.73 dd J(4,8): 3.8 J(4,8): 3.8	4.81 ddd J(6,7): 8.1 J(6,7): 4.4 J(6,1): 1.7	2.95 ddd Jgem: 14.0 J(7,1): 9.3 J(7,6): 8.1	2.22 ddd Jgem: 14.0 J(7,6): 4.7 J(7,1): 4.7	77.9	47.8	17.7
 <b>117</b>	2.67 ddd J(1,7): 9.2 J(1,7): 4.1 J(1,6): 2.1	4.62 dd J(4,8): 3.7 J(4,8): 3.1	4.77 ddd J(6,7): 7.9 J(6,7): 4.1 J(6,1): 2.1	2.96 ddd Jgem: 14.1 J(7,1): 9.2 J(7,6): 7.9	2.19 ddd Jgem: 14.1 J(7,1): 4.1 J(7,6): 4.1	78.0	47.8	17.5

 <p><b>118</b></p>	2.47 ddd J(1,7): 9.1 J(1,7): 6.1 J(1,6): 1.1	5.16 dd J(4,8): 5.4 J(4,8): 3.8	3.87 ddd J(6,7): 7.8 J(6,7): 6.3 J(6,1): 1.1	2.78 ddd Jgem: 12.9 J(7,1): 9.1 J(7,6): 7.8	2.10 ddd Jgem: 12.9 J(7,6): 6.3 J(7,1): 6.1	77.9	49.3	18.2
 <p><b>119</b></p>	2.57 ddd J(1,7): 9.9 J(1,7): 2.1 J(1,6): 1.0	4.41 dd J(4,8): 2.7 J(4,8): 2.3	4.12 ddd J(6,7): 8.2 J(6,7): 7.3	2.43 ddd Jgem: 11.8 J(7,6): 7.3 J(7,1): 2.1	2.33 ddd Jgem: 11.8 J(7,1): 9.9 J(7,6): 8.2	82.4	51.0	11.1
 <p><b>121</b></p>	2.87 dd J(1,7): 7.9 J(1,7): 1.6	4.22 b. a.	2.48 dd J(6,7): 11.7 J(6,7): 8.7	2.57 ddd Jgem: 11.7 J(7,6): 11.7 J(7,1): 7.9	2.23 ddd Jgem: 11.7 J(7,6): 8.7 J(7,1): 1.6	84.3	48.0	19.1

**Taula 7.** Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm. El dissolvent deuterat és CDCl<sub>3</sub>.

Una observació que suggereixen aquestes dades és que els desplaçaments químics corresponents als dos protons H<sub>7</sub>, són molt propers en el cas dels adductes que tenen el substituent en *cis* respecte el metil (**115** i **119**) i més allunyats en el altres (**116**, **117** i **118**).

Una dada molt important i fonamental, és el valor del desplaçament químic del carboni del metil angular. En els cicloadductes que el substituent es troba en *cis* respecte el metil, aquest ha d'aparèixer a camps més alts que el corresponent als productes que presenten el substituent en *trans*, a causa de la compressió estèrica que suporta aquest carboni, com ja s'ha mencionat anteriorment (Figura 20).

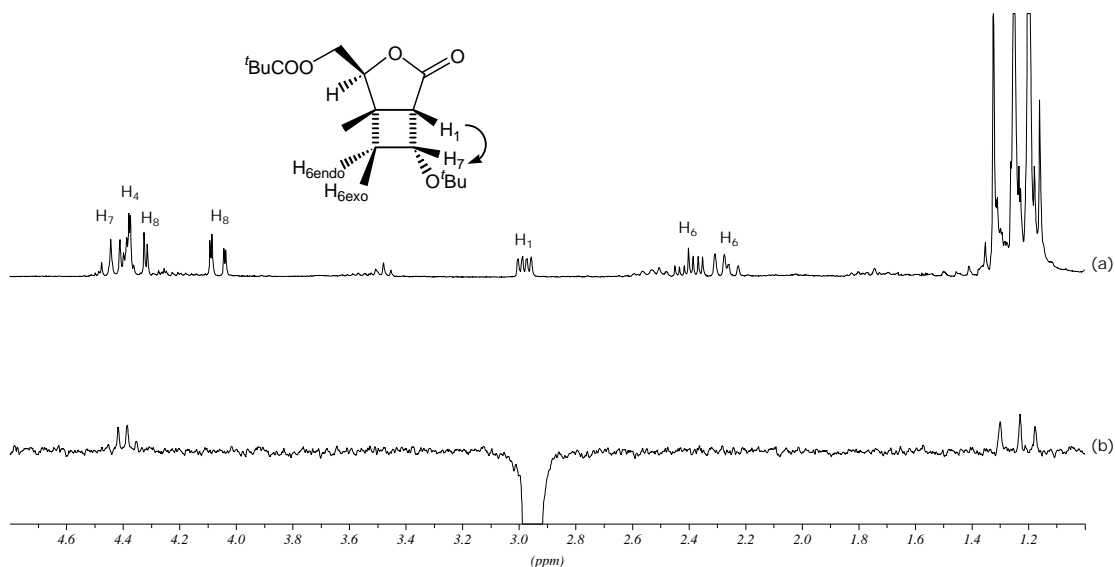


**Figura 20.** Interaccions estèriques del metil angular C<sub>12</sub> en els cicloadductes.

Com s'observa a la Taula 7, els senyals corresponents als carbonis C<sub>12</sub> dels cicloadductes **115** i **119** surten a camps més alts, δ 10.7 i 11.1, respectivament. Pel contrari, els adductes **116**, **117**, **118** i **121**, amb menys interacció estèrica apareixen a δ 17.7, 17.5, 18.2 i 19.1, respectivament.

En el cas de l'únic adducte aïllat que presenta substituïda la posició 7, també s'ha pogut confirmar l'esteroquímica mitjançant RMN. Per una banda s'observa un valor del carboni quaternari C<sub>5</sub> de 36.3 ppm, molt inferior als enregistrats en els adductes ja descrits

(47-51 ppm) i un desplaçament químic del metil angular de 18.5 ppm. Per l'altra, s'han realitzat experiments n.O.e. (Figura 21), on s'ha vist que la irradiació del protó H<sub>1</sub> genera n.O.e. sobre el protó H<sub>7</sub>, assegurant una disposició *endo* del substituent.

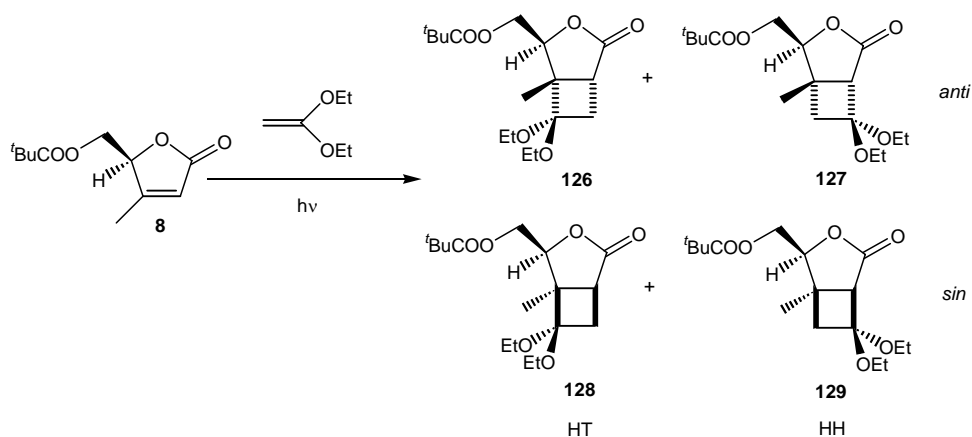


**Figura 21.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **120**; b) irradiació de H<sub>1</sub>.

## **2. Fotocicloaddició [2+2] de **8** a dietilacetal de cetena**

En aquest apartat es presenten els resultats de l'estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de la mateixa lactona **8** a dietilacetal de cetena. A diferència del cas anterior, el fet de treballar amb un substrat insaturat 1,1-disubstituït, permet reduir a la meitat el nombre de possibles isòmers.

S'ha estudiat l'efecte provocat pel canvi de dissolvent, intentant determinar la influència que la seva polaritat pugui tenir en els resultats obtinguts. Quan s'ha fet servir acetona s'ha utilitzat un filtre de pyrex, amb la resta de dissolvents s'ha utilitzat un filtre de quars. El seguiment d'aquestes reaccions s'ha realitzat per cromatografia de gasos. La purificació i intent de separació dels isòmers que s'obtenen en cada cas, es porta a terme mitjançant cromatografia en columna a través de silicagel.

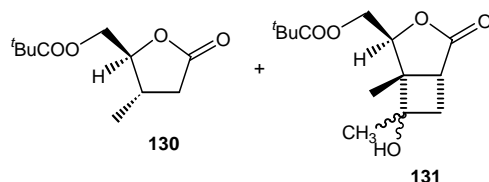


Exp.	Dissolvent	Temps	Rend. (%) <sup>a</sup>	<b>126</b> (%)	<b>128</b> (%)	<b>127 i 129</b> (%)
6	acetona	8 h	25 (66)	63.9	31.6	4.5
7	acetonitril	35 min	85	62.8	30.5	6.7
8	èter	1.3 h	70	50.6	42.1	7.3
9	hexà	1.75 h	69	46.2	46.5	7.3

<sup>a</sup> En parèntesi s'indiquen els rendiments corregits considerant el percentatge de lactona consumida.

**Taula 8.** Condicions i resultats de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de **8** a dietilacetal de cetena.

La irradiació de **8** amb dietilacetal de cetena en acetona (Taula 8, exp. 6), dóna els cicloadductes esperats **126** i **128** en una relació 2:1, i una petita proporció dels seus regioisòmers. Juntament amb aquests també s'observa l'aparició dels subproductes **130** i **131** (Esquema 62).



**Esquema 62.** Subproductes obtinguts en la reacció de la lactona **8** amb dietilacetal de cetena en acetona.

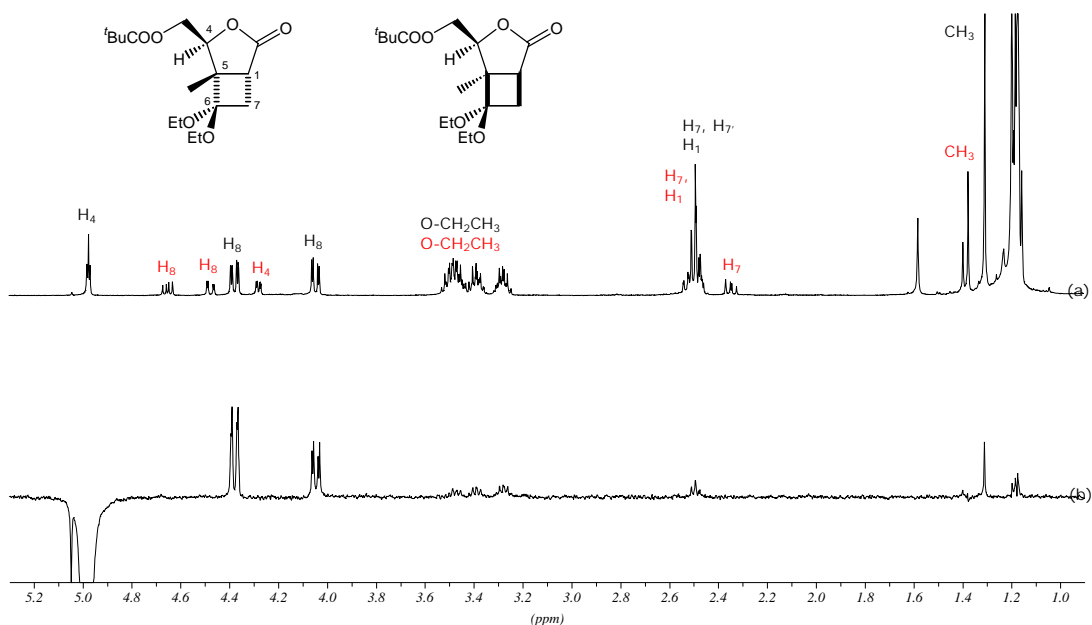
Per esbrinar l'origen dels subproductes **130** i **131** s'ha irradiat el dietilacetal de cetena, en acetona i en absència de la lactona, observant-se que la seva degradació és molt ràpida. Així, es pot deduir que els subproductes observats es formen com a conseqüència de l'evolució de la irradiació de la lactona, que degut a la degradació de l'alquè, no pot cicloaddicionar amb aquest. El compost **130**, és el producte de reducció de la lactona de partida i **131** un cicloadducte generat per addició de l'enol de l'acetona sobre **8**. Aquest comportament s'ha descrit en diverses ocasions a la bibliografia com s'ha comentat en l'apartat d'introducció. Per evitar la formació de subproductes la reacció s'ha portat a terme addicionant, cada quart d'hora, durant la primera hora d'irradiació, 4 equivalents molars de dietilacetal de cetena. Amb aquesta modificació s'enredereix molt el procés i es

requereixen 8 hores d'irradiació. S'obtenen els cicloadductes **126** i **128** amb un 25% de rendiment.

Millors resultats s'aconsegueixen utilitzant acetonitril, ja que després de 35 min d'irradiació s'obtenen majoritàriament els cicloadductes **126** i **128** amb un 85% de rendiment (exp. 7).

A continuació s'ha estudiat l'efecte que té l'ús de dissolvents més apolars com són l'hexà i l'èter. En ambdós medis s'han assolit resultats similars de rendiment (~70%), temps (~1.5h), i selectivitat (~1:1).

Com es mostra a la Taula 8, en tots el casos estudiats s'observen bàsicament dos únics isòmers, els corresponents a la funcionalització de la posició 6, regioisomeria cap-cua (HT). Aquests diastereòmers no s'han aconseguit separar per cromatografia en columna però l'anàlisi per RMN d'una fracció enriquida en el producte majoritari ens ha permès la seva identificació com **126** i **128**. No s'han pogut aïllar fraccions dels cicloadductes minoritaris. El canvi de dissolvent ens permet obtenir aquests dos diastereòmers en diferents proporcions però en cap cas es veu afavorida la formació dels seus regioisòmers, adductes substituïts a la posició 7.

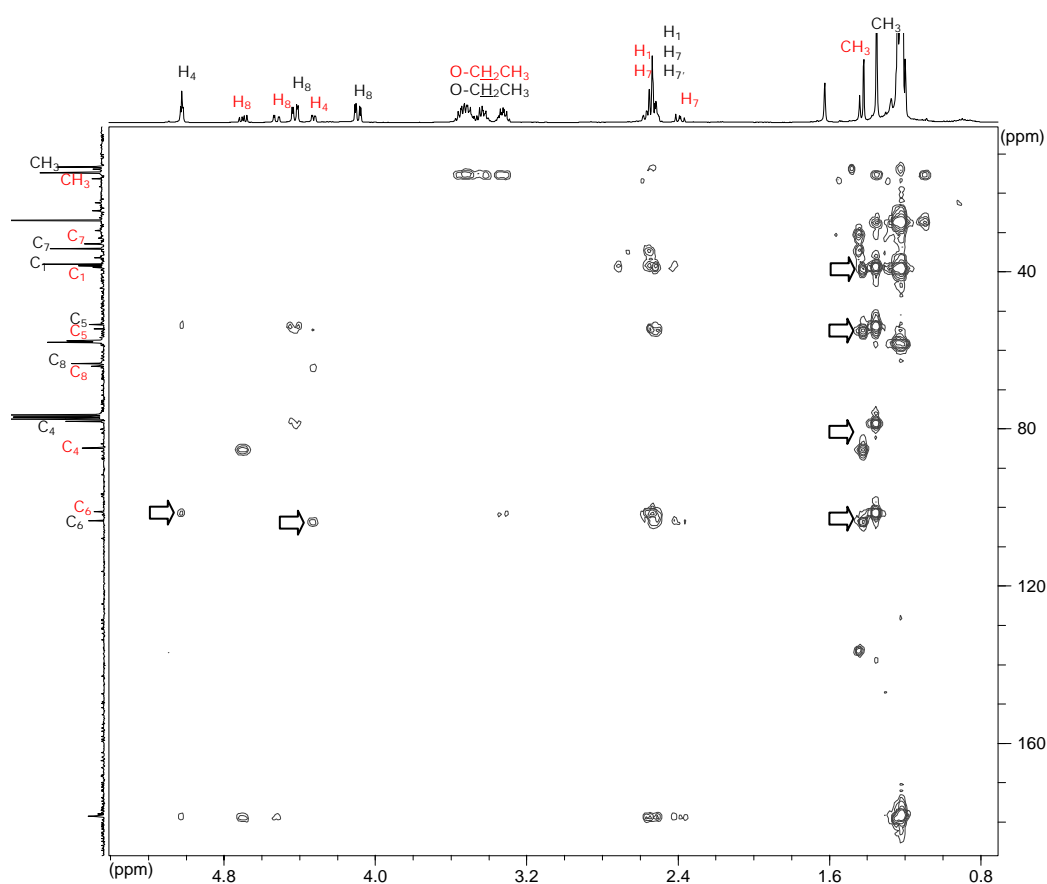


**Figura 22.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de la barreja de **126** i **128**; b) irradiació de H<sub>4</sub>.

L'espectre de la Figura 22 correspon a una barreja de **126** i **128** enriquida en el component majoritari. La irradiació del protó H<sub>4</sub> de **126** genera un n.o.e.molt petit sobre el metil angular, la qual cosa suggereix una aproximació *anti* de l'alquè. L'espectre HMQC

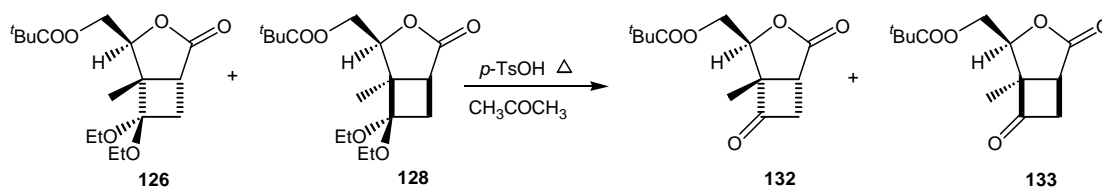
de la barreja ens permet assignar els carbonis per poder interpretar inequívocament l'espectre de HMBC.

Si s'observa la correlació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a dos i tres enllaços (Figura 23), es pot veure pic creuat entre el protó  $\text{H}_4$  i el carboni acetàtic  $\text{C}_6$  per ambdós isòmers. Aquest només és possible amb regioquímica cap-cua on la distància entre ells és de tres enllaços. Els pics creuats corresponents als metils angulars dels dos cicloadductes són definitius. Com s'assenyala a l'espectre, els pics entre els metils i els carbonis  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_4$  i  $\text{C}_6$  només es poden explicar acceptant que la posició 6 és la posició substituïda.



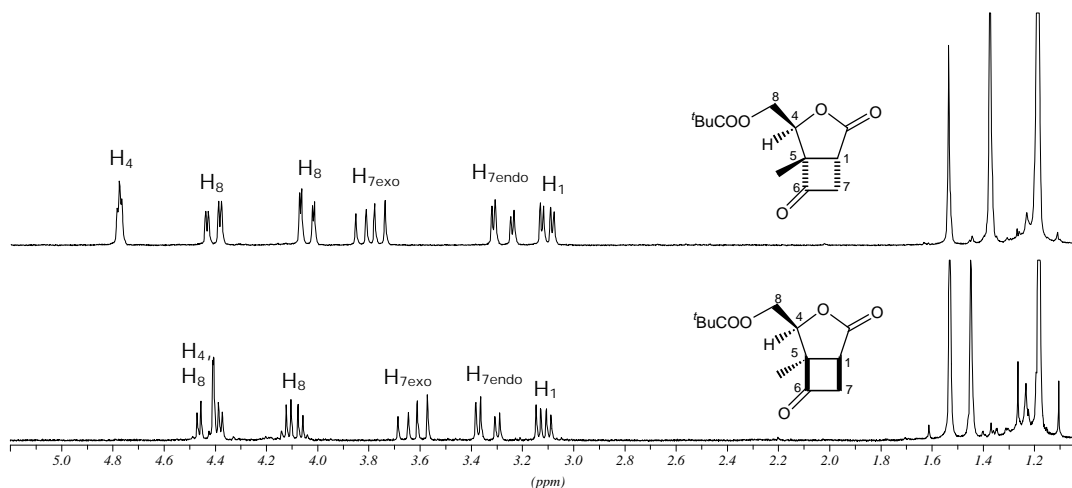
**Figura 23.** Espectre de correlació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a dos i tres enllaços (HMBC) de la mescla d'adductes.

Per estudiar el comportament químic d'aquests compostos i intentar la seva separació, es desprotegeixen els acetals d'una mescla de **126** i **128**, escalfant la barreja en acetona i en presència d'una quantitat catalítica de *p*-TsOH durant una nit. Les ciclobutanones **132** i **133** s'han pogut separar i identificar mitjançant les seves dades espectroscòpiques confirmant la regioquímica dels seus precursors (Esquema 63).



**Esquema 63.** Reacció de desprotecció de l'acetal.

En la Figura 24 es comparen els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN d'ambdós productes.



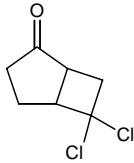
**Figura 24.** Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de **132** i **133**.

En el cas de **132**, els protons  $\text{H}_7$  apareixen a desplaçament 3.80 i 3.28 ppm i presenten una constant geminal de 18.4 Hz, de la mateixa manera, en el cas de **133**, els senyals d'aquests protons s'observen a 3.67 i 3.38 ppm amb un valor de constant també molt gran (18.8 Hz). Els espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN d'ambdós productes mostren la presència de dos grups carbonils, i són novament els valors del desplaçament químic del carboni del metil angular qui marquen la diferència. En el cas del cicloadducte amb disposició *anti* **132**, aquest metil s'observa a  $\delta$  12.8, el diastereòmer *sin* en canvi, presenta aquest carboni, com era d'esperar, a camps més baixos, 17.2 ppm.

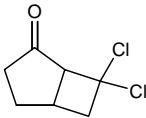
En vista dels resultats obtinguts es pot dir que bàsicament només es formen dos productes amb regioquímica HT, **126** i **128**, novament d'acord amb el model de Corey per olefines riques en electrons.

El fet de canviar el dissolvent provoca canvis en la diferenciació facial, que augmenta en passar a dissolvents polars, essent l'acetonitril el dissolvent en què s'assoleix més estereoselectivitat facial. Pel contrari no s'observa efecte significatiu en els valors de regioselectivitat.

Aquest resultat contrasta amb les dades obtingudes per de Mayo<sup>79</sup> que descriu la reacció fotoquímica de la ciclopentanona amb 1,1-dicloroetilè i extrapola els seus resultats als que cabria esperar amb dietilacetal de cetena. Aquests autors descriuen que quan les fotocicloaddicions es porten a terme amb diferents dissolvents, la regioselectivitat decreix en medis polars (Esquema 64).



134

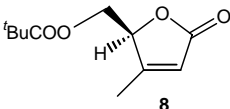


135

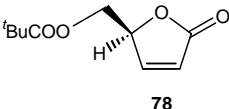
Dissolvent	134 (%)	135 (%)
ciclohexà	85	15
èter	84	16
acetonitril	71	29

**Esquema 64.** Resultats obtinguts per de Mayo i col. (1972).

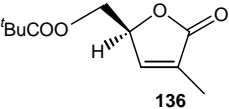
Treballs posteriors realitzats en el nostre grup de recerca per Albert Rustullet<sup>80</sup> han posat de manifest la influència del metil en posició  $\beta$ -carbonílica en el curs estereoquímic de la reacció. Per tal d'avaluar l'efecte de la substitució metílica en la regio- i diastereoselectivitat facial s'ha realitzat la reacció fotoquímica de **78** i **136** amb dietilacetal de cetena.



8



78



136

2(5 <i>H</i> )-furanona	Dissolvent	Posició del grup metil	Rend. (%)	HT:HH	Anti:sin
<b>136</b>	hexà	$\alpha$ -carbonílica	58	92:8	59:41
<b>78</b>	hexà	Sense substitució	72	91:9	58:42
<b>8</b>	hexà	$\beta$ -carbonílica	69	93:7	51:49
<b>136</b>	acetonitril	$\alpha$ -carbonílica	87	80:20	77:23
<b>78</b>	acetonitril	Sense substitució	61	72:28	71:29
<b>8</b>	acetonitril	$\beta$ -carbonílica	85	94:6	67:33

**Taula 9.** Resultats de les fotocicloaddicions de **8**, **78** i **136** a dietilacetal de cetena.

Dels resultats que es mostren a la Taula 9 s'observa que tant en hexà com en acetonitril és la lactona  $\beta$ -substituïda la que presenta una regioquímica HT més favorable i una diastereoselectivitat facial inferior, mentre que l'efecte del metil en  $\alpha$  és pràcticament negligible.

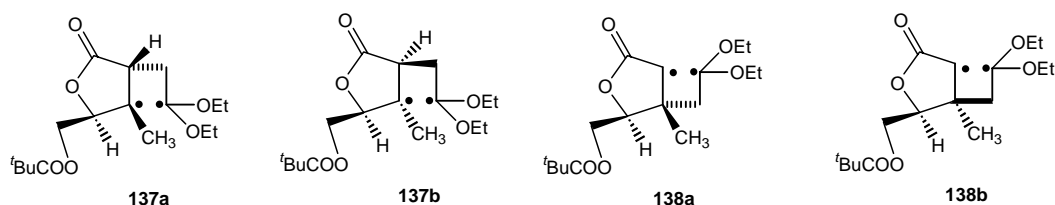
Recolzant-nos en els estudis de Weedon i col. per la reacció de la 2-ciclohexenona

<sup>79</sup> Loutfy, R. O.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3465-3471.

<sup>80</sup> Rustullet, A. *Treball de recerca*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2003**.



amb l'èter etil vinílic amb atrapadors de radicals<sup>81</sup> i extrapolant els seus resultats al nostre sistema, podem dir que els birradicals que es generen, formen el primer enllaç entre la posició  $\alpha$  o  $\beta$ -carbonílica del triplet de l'enona i el carboni menys substituït de l'alquè produint-se els biradicals **137** i **138**, respectivament (Figura 25).



**Figura 25.** Intermedis formats de forma majoritària extrapolant els resultats de Weedon i col.

La major regioselectivitat observada en afegir un grup metil en posició  $\beta$ -carbonílica es podria associar a l'increment d'estabilitat del biradical tipus **137** que presenta ambdós radicals terciaris. Estabilitat que li deixa més temps per assolir una conformació que faci possible la ciclació després de la inversió de l'spin.

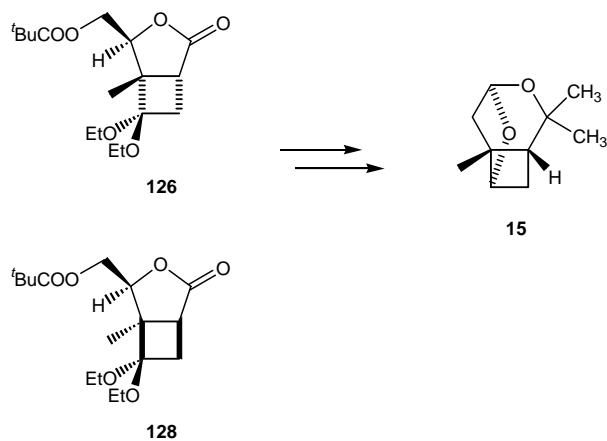
En referència a la baixa diastereoselectivitat facial, cal tenir en compte que l'aproximació de l'alquè per la cara menys impedida fa que en l'estadi de formació del primer enllaç predomini la formació de **137a** sobre **137b**. No obstant, la repulsió entre el metil i el grup pivaloïloximetil, que en **137a** estan disposats en *cis*, desestabilitza a aquest intermedi en l'estadi de formació del segon enllaç. En conseqüència, **137a** pot revertir a la furanona i a l'alquè de partida, possibilitant altra cop la formació de **137a** i **137b** disminuint la relació cicloadducte *anti*:cicloadducte *sin*, que és l'efecte observat experimentalment.

Malgrat que es simplifica el nombre d'adductes obtinguts respecte el cas anterior, novament la regioquímica dels productes obtinguts no permet seguir endavant amb l'assoliment del monoterpè lineatina.

Cal anotar que tant l'adducte **126**, com **128**, podrien ésser precursors adequats per assolir la síntesi dels dos enantiòmers de la isolineatina **15**, on el carboni funcionalitzat correspon al C<sub>6</sub> (Esquema 65). Aquesta aproximació ja s'està considerant dins del nostre grup de recerca.<sup>82</sup>

<sup>81</sup> Maradyn, D. J.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8107-8110.

<sup>82</sup> Pérez, L. Tesi doctoral. UAB. En curs de realització



**Esquema 65.** Possibles precursors de la isolineatina.

**VI. FOTOCICLOADDICCIONS [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES  
A 1,2-DICLOROETILÈ**

---

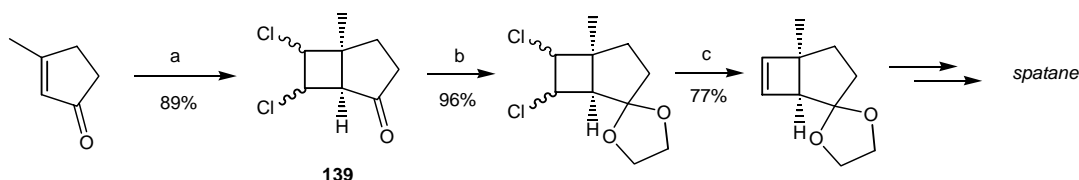
## 1. Preparació de derivats ciclobutènics i ciclobutànics mitjançant la fotocicloaddició [2+2] de 8 a *cis* i *trans*-dicloroetilè

### 1.1. Introducció

Durant la realització del treball realitzat amb alquens 1 o 1,1-disubstituïts comentat anteriorment, no es va renunciar a la primera idea que ens vam plantejar d'assolir la síntesi de la (+)-lineatina a partir d'un derivat ciclobutènic. La seva preparació però havia de superar els problemes trobats en el cas de la fotocicloaddició a acetilè, així que es va fer una cerca bibliogràfica per trobar una metodologia alternativa.

A la literatura s'han trobat exemples de síntesi de derivats ciclobutènics a partir de la fotocicloaddició d'enones a 1,2-dicloroetilè. Els intermedis clorats generats es tracten en condicions d'eliminació reductiva del clor i evolucionen formant els derivats ciclobutènics corresponents.

El grup de Kowalczyk <sup>83</sup> l'any 1998, va publicar la preparació de diferents derivats ciclobutènics que utilitzen com a intermedis de la síntesi de nuclis de *spatanes* (Esquema 66). El primer pas consisteix en una reacció fotoquímica [2+2] de 3-metil-2-ciclopentenona i *trans*-1,2-dicloroetilè per produir el ciclobutà **139** amb un 89% de rendiment. El producte desitjat s'assoleix per reducció del dicloro vicinal, protegint prèviament el grup carbonil com acetal, utilitzant sodi amb naftalè.

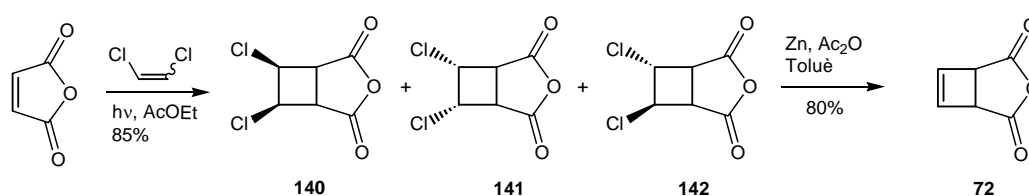


**Reactius:** a)  $h\nu$ , 1,2-dicloroetilè; b) etilenglicol, PPTs; c) sodi amb naftalè.

**Esquema 66.** Síntesi de ciclobutens, Kowalczyk i col. (1998).

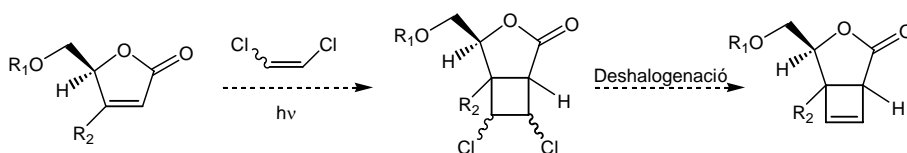
En un altre exemple, Huet i col. descriuen l'any 1999 la síntesi de compostos ciclobutènics en escala multigram, a partir dels productes de la fotocicloaddició [2+2] de l'anhidrid maleïc al 1,2-dicloroetilè (Esquema 67) que obtenen amb un 85% de rendiment i una proporció de productes **140**, **141** i **142** de 18:44:38. La reacció de deshalogenació de la barreja dels tres isòmers la duen a terme amb 25 equivalents de Zn i anhidrid acètic en toluè amb un 80% de rendiment.

<sup>83</sup> Kowalczyk, B. A.; Smith T. C.; Dauben, W. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1379-1389.



**Esquema 67.** Utilització de ciclobutans diclorats per l'obtenció de ciclobutens, Huet i col. (1999).

Tenint presents aquests precedents es va pensar en la possibilitat d'aplicar aquesta metodologia a la nostra 2(5*H*)-furanona **8**. Tal com s'indica a l'Esquema 68, després d'un primer pas de fotocicloaddició [2+2] de **8** a 1,2-dicloroetilè, on caldrà valorar la diastereoselectivitat assolida, el pas següent suposa la dideshalogenació d'aquests intermedis per assolir la síntesi dels derivats ciclobutènics corresponents.



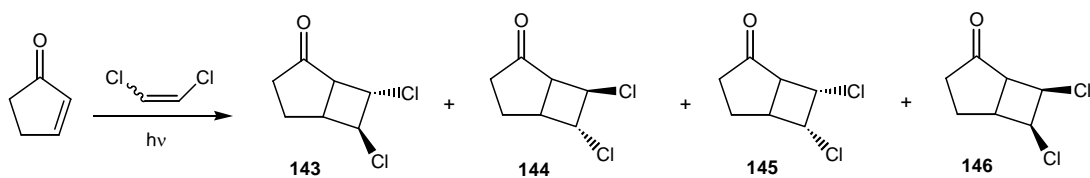
**Esquema 68.** Ruta sintètica proposada com alternativa a la fotocicloaddició amb acetilè.

## 1.2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de **8** a 1,2-dicloroetilè

Així doncs, calia explorar el primer pas de fotocicloaddició d'aquesta seqüència alternativa. Hi ha relativament pocs treballs d'estudis fotoquímics amb 1,2-dicloroetilè. El primer exemple de fotocicloaddició [2+2] d'enones a 1,2-dicloroetilè va ser publicat per Dilling i col. l'any 1970.<sup>84</sup> Realitzen un ampli estudi de les fotocicloaddicions de la 2-ciclopentenona a *cis*- i *trans*-1,2-dicloroetilè (Esquema 69) on suggereixen que el primer enllaç que es forma és el C $\beta$ -carbonílic i que els intermedis biradicalaris que es generen en el procés, s'equilibren rotacionalment completament abans del tancament de l'anell.

L'any 1972, de Mayo i col. publiquen un estudi<sup>79</sup> molt similar obtenint els quatre possibles isòmers **143-146** i rectificant algunes de les hipòtesis mecanístiques proposades pel grup de Dilling.

<sup>84</sup> Dilling, W. L.; Tabor, T. E.; Boer, F.P.; North, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1399-1400.



Olefina de partida		Distribució de productes (%)			
		143	144	145	146
<b>Dilling</b>	<i>Cis</i>	-	19	29	52
	<i>Trans</i>	-	30	48	22
<b>de Mayo</b>	<i>Cis</i>	50	11	20	19
	<i>Trans</i>	18	23	53	6

**Esquema 69.** Resultats obtinguts per Dilling i de Mayo per la mateixa reacció.

En aquest estudi, de Mayo demostra que no és possible saber quin és el primer enllaç format en la fotocicloaddició només fent un anàlisi dels productes formats. A més, en base als resultats que obté, indica que la fotocicloaddició té preferència per formar, en condicions en què no hi hagi equilibri conformacional, adductes on la configuració relativa dels substituents clorats és oposada a la de l'olefina de partida.

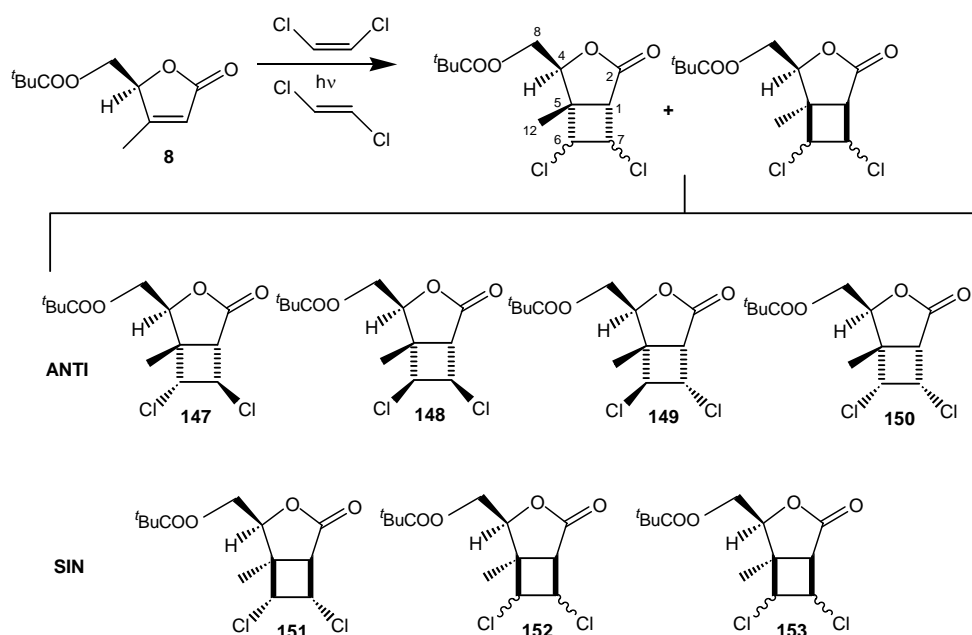
L'any 1975, Mondeli i col. presenten un estudi<sup>85</sup> de RMN dels adductes publicats per Dilling i de Mayo. Posteriorment altres autors han utilitzat aquesta reacció des del punt de vista sintètic no mecanístic.

Tenint en compte aquests precedents i amb l'objectiu de trobar les condicions de reacció més apropiades als nostres interessos, es va assajar la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la lactona **8**, a *cis* i *trans*-dicloroetilè emprant acetonitril com a dissolvent i filtre de quars, o bé acetona com a dissolvent i filtre de pyrex.

Tots els experiments que es comenten a continuació s'han realitzat amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W, refredant externament el reactor fotoquímic a -20 °C i fent circular per la camisa de refrigeració un corrent de MeOH a -15 °C. L'evolució de les reaccions s'ha controlat per cromatografia de gasos.

A diferència de les reaccions fotoquímiques realitzades en els apartats anteriors, en aquest cas, que no es treballa manipulant gasos perillosos, es porten a terme fent servir reactors de capacitat superior, 280 ml, la qual cosa ens permet escalar la reacció fins a 600 mg de lactona.

<sup>85</sup> Bongini, A.; Lamartina, L.; Mondelli, R.; Tagliabue, G. *Organic Magnetic Resonance* **1975**, 7, 320-325.



Exp.	1,2-dicloroetilè	Filtre	Dissolvent	Temps	Rend. (%)	Proporció 147:148:149:150:151	anti:sin (%)
1	<i>cis</i>	pyrex	acetona	8 h	-	35:16:25:10:7	86:14
2	<i>trans</i>	pyrex	acetona	10 h	-	33:18:26:10:8	86:14
3	<i>cis</i>	quars	acetonitril	7.5 h	89	34:11:28:14:6	88:12
4	<i>trans</i>	quars	acetonitril	7 h	86	25:29:23:7:11	84:16

**Esquema 70.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de la lactona **8** a *cis* i *trans*-1,2-dicloroetilè.

L'Esquema 70 mostra que totes les irradiacions realitzades donen 7 cicloadductes **147-153**, amb diferents proporcions que varien en funció de les condicions emprades. Malgrat que la relació *anti:sin* pràcticament no varia com a conseqüència del canvi de condicions de reacció, les proporcions relatives de cada cicloadducte sí que ho fan degut al canvi del dissolvent o de l'olefina de partida.

El fet d'obtenir els mateixos isòmers, independentment de la geometria de l'alquè, ja ho havia indicat Corey<sup>38</sup> als seus estudis de fotocicloaddició de la ciclohexenona a *cis* i *trans* 2-butè, on s'obté la mateixa barreja de productes amb ambdues olefines, i es justifica aquest resultat degut a la llibertat rotacional dels intermedis 1,4-birradicals. En el nostre cas, quan s'utilitza l'olefina *cis* s'obté una proporció de cicloadductes amb els clors disposats en *trans* superior a la registrada quan s'utilitza l'alquè *trans*, com també observava de Mayo.

Quan la reacció es realitza en acetona com a dissolvent, el procés s'alenteix molt i es requereixen moltes hores d'irradiació. En l'experiment 1 calen 8 h per assolir un 32% de conversió i en l'experiment 2 és precis irradiar durant 10 h per consumir la meitat del producte de partida. Es per això que malgrat s'ha pogut assenyalar les proporcions dels

cicloadductes que s'obtenen, no s'ha determinat el rendiment d'aquestes reaccions.

En canvi quan la reacció es fa en acetonitril, després de 7 hores d'irradiació hi ha una conversió molt gran i s'assoleixen els productes amb bon rendiment, tant amb l'olefina *cis* (exp. 3), com amb l'olefina *trans* (exp. 4).

Cal anotar una diferència significativa entre els crús de reacció obtinguts en els experiments 3 i 4. Quan es treballa amb *trans*-1,2-dicloroetilè es detecta que la quantitat de subproductes generats com a conseqüència de la degradació del dicloroetilè, que s'utilitza en excés, és bastant més abundant que en el cas de treballar amb el seu isòmer *cis*. Encara que això no afecta al valor del rendiment una vegada cromatografiat el cru i separat el producte de partida que no ha reaccionat, l'aparició d'aquests subproductes enfosqueix molt la solució i dificulta la irradiació, retardant el consum de la lactona de partida i fent indispensable la purificació del cru abans d'assajar la següent transformació.

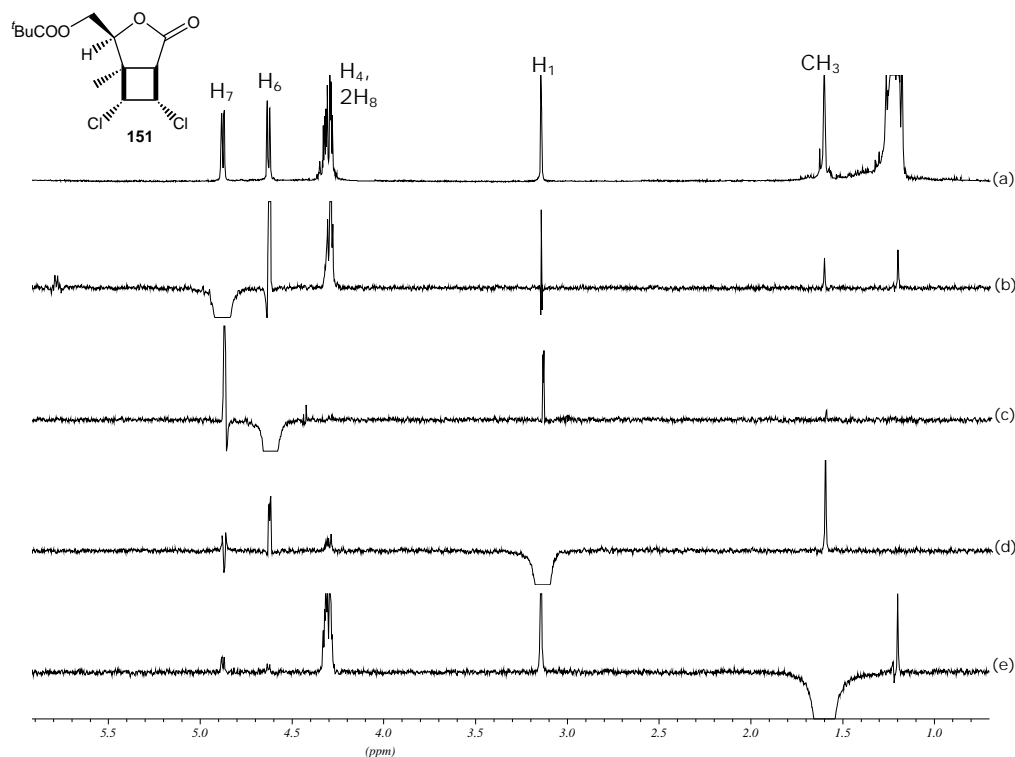
Davant d'aquestes consideracions, es van triar com les condicions més adequades per portar a terme aquesta reacció, acetonitril com a dissolvent i *cis*-1,2-dicloroetilè com a reactiu, obtenint-se els derivats clorats amb un 89% de rendiment i un excés diastereomèric del 76%.

### 1.3. Elucidació estructural dels cicloadductes

Malgrat que no es necessari la separació dels cicloadductes per portar a terme el següent pas, aquests s'han separat mitjançant successives cromatografies en columna a través de silicagel, que han permès l'obtenció de fraccions pures o molt enriquides dels cicloadductes **147**, **148**, **149**, **150** i **151**. La selectivitat facial *anti:sin* i la disposició relativa dels àtoms de clor, s'han de determinat per RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i experiments de n.O.e.

A continuació es mostren els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i de n.O.e. diferencial d'aquests cicloadductes. Els protons s'han aconseguit assignar completament mitjançant experiments bidimensionals COSY, HMQC i HMBC.

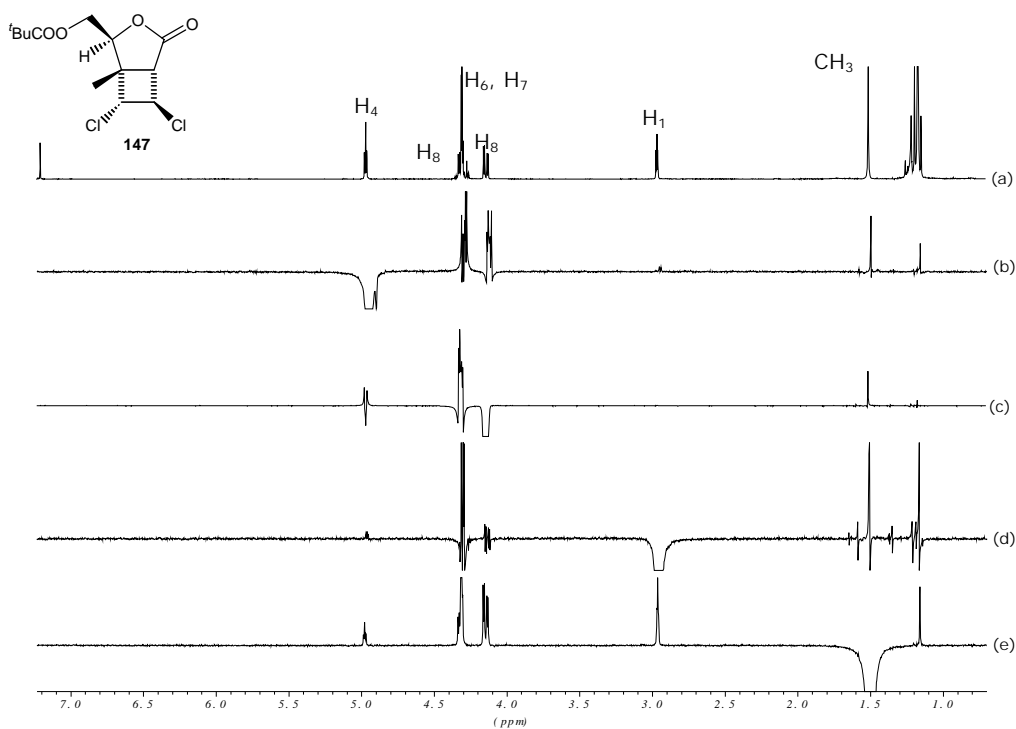




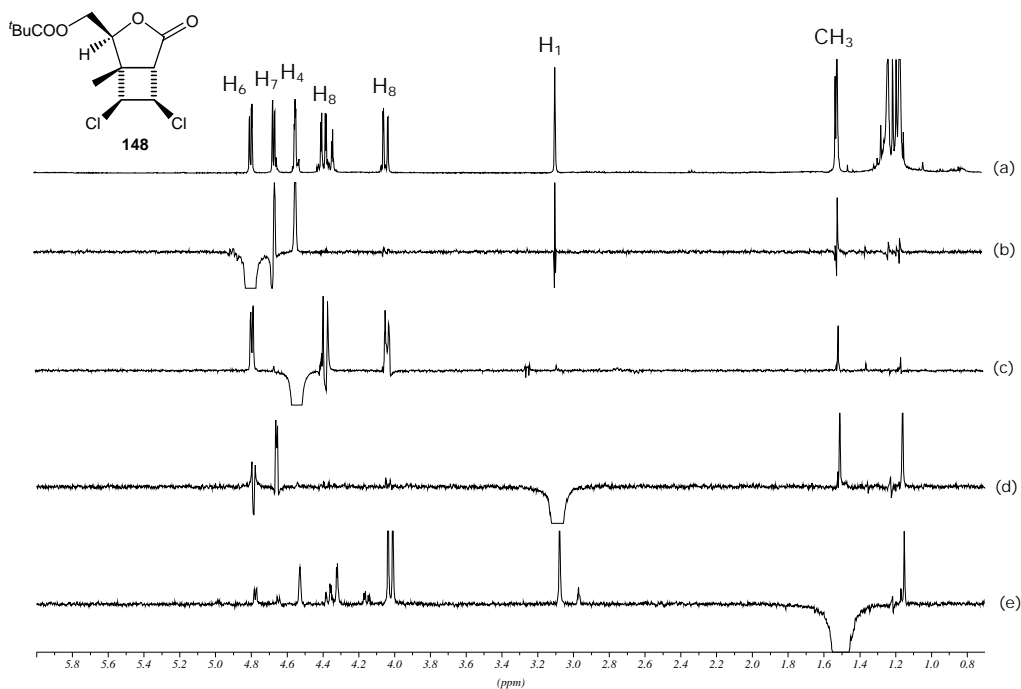
**Figura 26.** a) Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **151**; b) irradiació de  $\text{H}_7$ ; c) irradiació de  $\text{H}_6$ ; d) irradiació de  $\text{H}_1$ ; e) irradiació de  $\text{CH}_3$ .

L'adducte **151** és l'únic aïllat que presenta selectivitat facial *sin*, la irradiació del metil (Figura 26, e) dóna un n.O.e. molt intens sobre els protons  $\text{H}_4$  i els dos protons  $\text{H}_8$ , tots tres surten solapats a l'espectre de protó, el que mostra que malgrat tenir la interferència dels protons  $\text{H}_8$ , el metil i el protó  $\text{H}_4$  segurament es troben en disposició relativa *cis*, confirmant l'estereoquímica *sin*. El fet que el metil pràcticament no tingui n.O.e. sobre els protons  $\text{H}_6$  i  $\text{H}_7$  i que la irradiació del protó  $\text{H}_7$  (b) doni un n.O.e. molt intens amb  $\text{H}_6$  i viceversa (c), estableix una disposició relativa *cis* dels protons  $\text{H}_6$  i  $\text{H}_7$  i *trans* respecte del metil.

L'espectre de protó de l'adducte **147** (Figura 27, a) presenta els senyals corresponents als protons  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$  i  $\text{H}_8$  solapats, amb la qual cosa necessitarem altres arguments, que veurem més endavant, per recolzar l'estereoquímica assignada. La irradiació del metil (e), dóna un n.O.e. molt petit amb el protó  $\text{H}_4$ , fet que suggereix que es troben disposats en *trans* i per tant l'adducte prové de l'aproximació *anti* de l'alquè.



**Figura 27.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **147** b) irradiació de H<sub>4</sub>; c) irradiació de H<sub>8</sub>; d) irradiació de H<sub>1</sub>; e) irradiació de CH<sub>3</sub>.

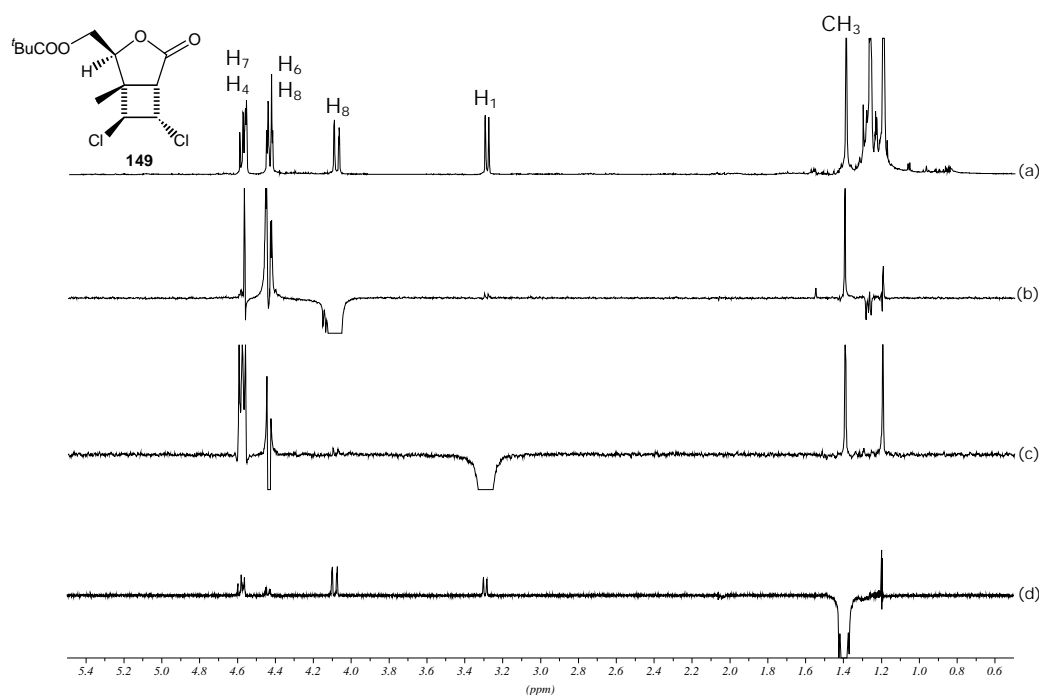


**Figura 28.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **148**; b) irradiació de H<sub>6</sub>; c) irradiació de H<sub>4</sub>; d) irradiació de H<sub>1</sub>; e) irradiació de CH<sub>3</sub>.

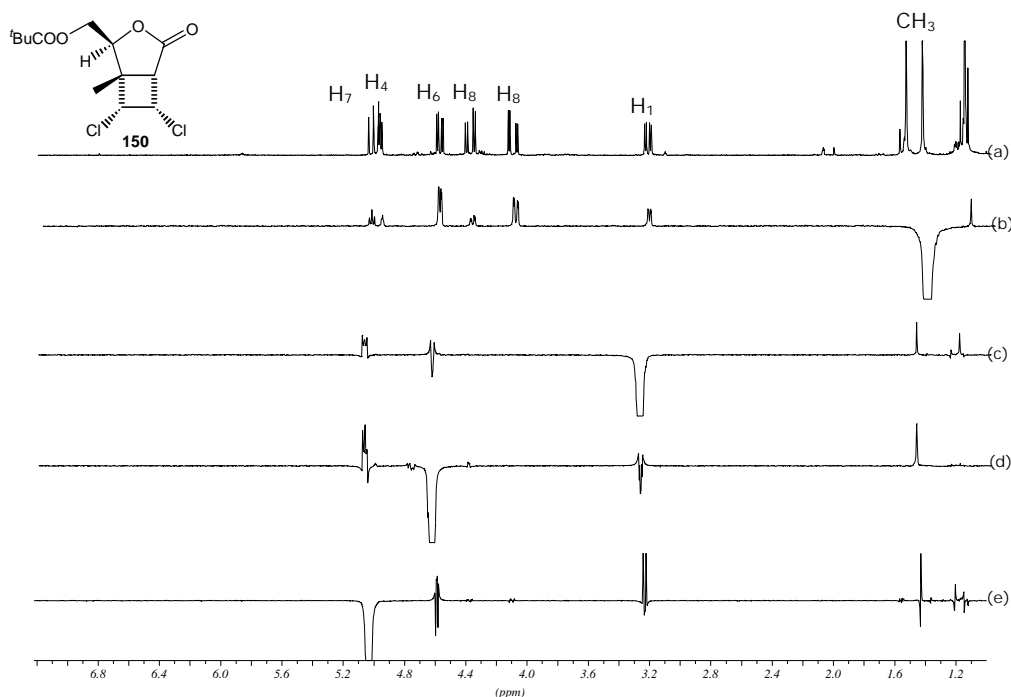
La irradiació del metil de l'adducte **148** (Figura 28, e) dona un n.O.e. molt petit amb el protó H<sub>4</sub>, demostratiu novament de la selectivitat facial *anti*, i amb els protó H<sub>6</sub>, indicatiu

de què aquest protó està en *trans* respecte el metil. El fet que la irradiació del protó H<sub>6</sub> (b) doni n.O.e intens amb els protons H<sub>7</sub> i H<sub>4</sub>, confirma que aquests tres protons es troben disposats a la mateixa cara.

En el cicloadducte assignat com **149** s'observa que al irradiar el metil (Figura 29, d) pràcticament no es detecta n.O.e. sobre el senyal corresponent als protons H<sub>7</sub> i H<sub>4</sub>, que surten junts, i tampoc sobre el senyal corresponent als protons H<sub>6</sub> i H<sub>8</sub>, que també surten plegats, la qual cosa suposa en primer lloc que es tracta d'un cicloadducte *anti*, i en segon, que el metil i el protó H<sub>6</sub> es troben disposats en *trans*. Per altra banda, quan s'irradia el protó H<sub>1</sub> (c) s'observa un efecte n.O.e. molt intens sobre el senyal que pertany als protons H<sub>4</sub> i H<sub>7</sub>, que es degut al protó H<sub>7</sub> i per tant es pot concloure que H<sub>1</sub> i H<sub>7</sub> es troben en *cis*.



**Figura 29.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **149**; b) irradiació de H<sub>8</sub>; c) irradiació de H<sub>1</sub>; d) irradiació de CH<sub>3</sub>.

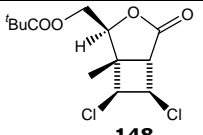
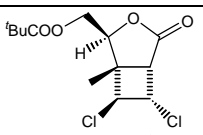
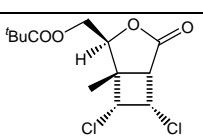


**Figura 30.** a) Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **150**; b) irradiació de  $\text{CH}_3$ ; c) irradiació de  $\text{H}_1$ ; d) irradiació de  $\text{H}_6$ , e) irradiació de  $\text{H}_7$

Si s'irradia el senyal corresponent al metil del cicloadducte **150** (Figura 30, b) es produeix n.O.e. molt poc intens sobre el protó  $\text{H}_4$ , que concorda amb l'estereoquímica *anti* assignada, i efecte n.O.e. molt destacat sobre el protó  $\text{H}_6$ , establint una disposició *cis* entre aquest protó i el metil. Altra dada sobresortint s'extreu de la irradiació del protó  $\text{H}_7$  (e), que dona efecte n.O.e. intens sobre el protó  $\text{H}_1$ , i per tant demostra que ambdós protons es troben a la mateixa cara. Aquesta disposició es veu confirmada amb la irradiació del protó  $\text{H}_6$  (d) que causa n.O.e. sobre el protó  $\text{H}_7$ .

En els casos on el solapament de senyals de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN no permet assignar l'estereoquímica inequívocament mitjançant experiments n.O.e., podem basar-nos en els valors de les constants d'acoblament i el desplaçament químic dels senyals per confirmar l'assignació realitzada.

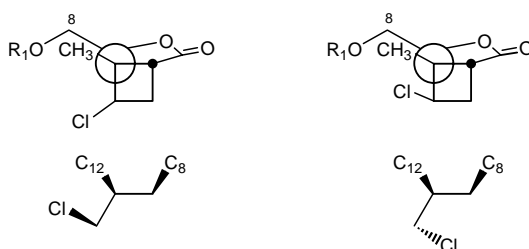
CICLOADDUCTE	H-7	H-6	H-4	H-1	C-12
<p><b>151</b></p>	4.88 dd $J(7,6): 6.5$ $J(7,1): 1.4$	4.63 d $J(6,7): 6.5$	4.31 m	3.15 s	18
<p><b>147</b></p>	4.32 m	4.32 m	4.99 dd $J(4,8): 4.1$ $J(4,8): 4.1$	2.97 dd $J(1,7): 3.0$ $J(1,6): 3.0$	19.5

 <p><b>148</b></p>	4.65 dd J(7,6): 6.4 J(7,1): 1.0	4.78 dd J(6,7): 6.4 J(6,1): 1.5	4.53 dd J(4,8): 2.8 J(4,8): 1.6	3.08 s	14.7
 <p><b>149</b></p>	4.53 dd J(7,1): 9.5 J(7,6): 8.2	4.40 dd J(6,7): 8.2 J(6,1): 1.0	4.52 dd J(4,8): 2.6 J(4,8): 1.7	3.24 dd J(1,7): 9.5 J(1,6): 1.0	13.2
 <p><b>150</b></p>	5.03 dd J(7,1): 8.3 J(7,6): 7.8	4.60 dd J(6,7): 7.8 J(6,1): 2.6	4.99 dd J(4,8): 3.5 J(4,8): 2.9	3.24 dd J(1,7): 8.3 J(1,6): 2.6	18.5

**Taula 10.** Dades espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN representatives pels cicloadductes derivats de la fotocicloaddició a 1,2-dicloroetilè. Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm. El dissolvent deuterat és  $\text{CDCl}_3$ .

De la Taula 10, confeccionada amb les dades més rellevants dels espectres de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ -RMN es poden extreure dues generalitzacions. Per una banda, els cicloadductes que presenten els protons  $\text{H}_1$  i  $\text{H}_7$  en *trans* **151**, **147**, **148** presenten una constant d'acoblament petita, 1.4, 3.0 i 1.0 Hz, respectivament. Pel contrari, els cicloadductes **149** i **150**, on els protons es troben disposats en *cis*, aquesta constant incrementa el seu valor a 9.5 i 8.3 Hz, respectivament.

Per una altra banda, en el cas dels cicloadductes *anti*, el desplaçament químic del metil angular torna a ésser, com en casos anteriors, determinant per establir l'estereoquímica del carboni  $\text{C}_6$ .

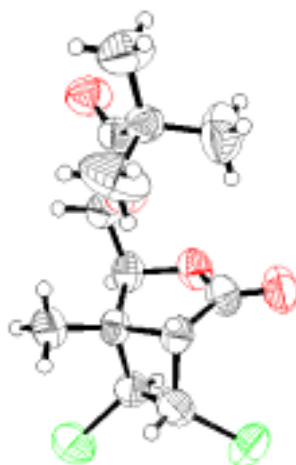


**Figura 31.** Interaccions estèriques del metil angular  $\text{C}_{12}$  en els cicloadductes.

A la Figura 31 s'observa que en el cas que l'àtom de clor unit al carboni estigui disposat en *exo*, el metil angular suporta una compressió estèrica superior a la registrada quan aquest clor es situa en *endo* i en conseqüència surt a camps més alts. Així doncs, en el cas dels cicloadductes **148** i **149** el metil surt a 14.7 i 13.2 ppm, respectivament i als cicloadductes **147** i **150** a 19.5 i 18.5 ppm respectivament.

Aquestes dades recolzen les assignacions establides amb els experiments n.O.e.

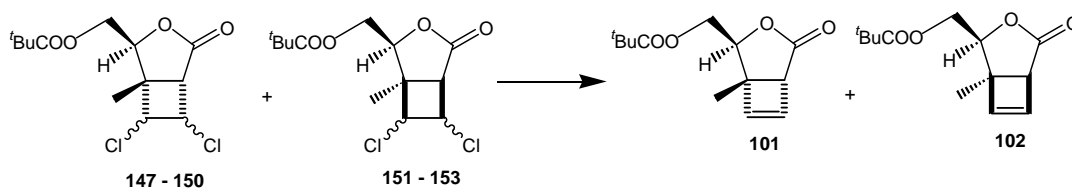
S'ha pogut obtenir un cristall apte per difracció de raigs X del compost **149**. L'estructura obtinguda representada en la Figura 32 concorda amb l'assignació realitzada en base a les seves dades espectroscòpiques.



**Figura 32.** Estructura del compost **149** per difracció de raigs X.

Els cicloadductes minoritaris s'han assignat com adductes *sin* per eliminació, **152** i **153**.

#### 1.4. Reacció d'eliminació reductiva de 6,7-dicloro-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-2-ona 147-153



**Esquema 71.** Dideshalogenació de **147-153**.

El següent pas per l'obtenció dels ciclobutens és l'eliminació reductiva del clor. Per portar a terme aquesta reacció hi ha diferents mètodes, un dels més emprats és l'ús de sodi amb amoníac<sup>86</sup> o naftalè,<sup>87</sup> però la utilització d'aquests reactius suposa la necessitat de

<sup>86</sup> a) Kakiuchi, K.; Tsugaru, T.; Takeda, M.; Wakaki, I.; Tobe, Y.; Odaira, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 488-493. b) Wang, T.-Z.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 41-44. c) Ohkita, M.; Tsuji, T.; Suzuki, M.; Murakami, M.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1506-1513. d) Tobe, Y.; Kawaguchi, M.; Kakiuchi, K.; Naemura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1173-1177. e) Tsuji, T.; Nishida, S.; Okuyama, M.; Osaka, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9804-9813.

<sup>87</sup> a) Sampath, V.; Lund, E. C.; Knudsen, J.; Olmstead, M. M.; Schore, N. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3595-

protegir el grup carbonil abans de portar a terme la deshalogenació.<sup>75</sup> Degut a la presència de la lactona en el nostre substrat, es va seguir en primer lloc l'estratègia emprada per Huet i col. (Esquema 67). El cru obtingut en el pas anterior que conté els set cicloadductes clorats es tracta amb 25 equivalents de Zn activat i s'escalfa en el si d'una barreja toluè-anhídrid acètic (Taula 11, exp. 29). El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de gasos. En aquestes condicions s'obtenen després de 4 dies de reacció, els ciclobutens **101** i **102** esperats però amb l'inconvenient que es recupera el cicloadducte **149** inalterat, producte que s'obté amb una proporció important i a més presenta selectivitat *anti*.

Davant d'aquesta dificultat es van assajar altres condicions experimentals indicades a la Taula 11. En el cas d'emprar com a dissolvent acetonitril,<sup>88</sup> EtOH absolut<sup>89</sup> o AcOH glacial (exp. 8, 9, 10), la mescla de diastereòmers inicial no evoluciona per donar els ciclobutens corresponents. S'obté el mateix resultat quan es porta a terme la deshalogenació amb magnesi en presència de iode fent servir èter dietílic com a dissolvent, com proposen alguns autors (exp. 11).<sup>90</sup>

Tant en AcOH al 85% com en EtOH<sup>91</sup> amb diferents proporcions d'aigua (exp. 6 i 7) s'obtenen els derivats ciclobutènics desitjats però novament es recupera l'isòmer clorat **149**.

Exp.	Condicions	Resultats <sup>a</sup>
5	Toluè, Ac <sub>2</sub> O, 25/37 eq. de Zn	Ciclobutens + <b>149</b> (t: 4 dies)
6	AcOH 85%, 37 eq. de Zn	Ciclobutens + <b>149</b>
7	EtOH 95%, 90%, 80%, 70%, 50%, 37 eq. de Zn	Ciclobutens + <b>149</b>
8	CH <sub>3</sub> CN, 37 eq. Zn	No s'obseva evolució
9	EtOH abs., 37 eq. Zn	No s'observa evolució
10	AcOH glacial, 37 eq. Zn	No s'observa evolució
11	Mg, I <sub>2</sub> , èter dietílic	No s'observa evolució

**Taula 11.** Condicions emprades per portar a terme la reacció de deshalogenació dels derivats clorats. <sup>a</sup> Seguiment realitzat per cromatografia de gasos.

En el cas de l'EtOH, a mida que s'incrementa el percentatge d'aigua augmenta la velocitat de reacció, però en cap cas s'observa la reducció de l'adducte **149**. S'ha trobat que tenint en compte la solubilitat del cru, el temps requerit i el rendiment obtingut, els

3603. b) Dauben, W. G.; Kowalczyk, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 635-638. c) Mehta, G.; Sreenivas, K. *Synlett* **1999**, *5*, 555-556.

<sup>88</sup> Shimo, T.; Somekawa, K.; Kuwakino, J.; Yemura, H.; Kumamoto, S.; Tsuge, O.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1984**, 1503-1504

<sup>89</sup> Akhtar, M.; Botting, N. P.; Cohen, M. A.; Gani, D. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5899-5908.

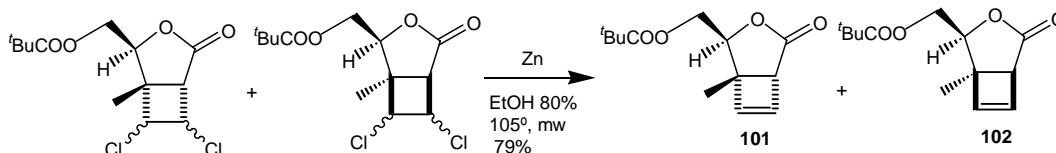
<sup>90</sup> Frauenrath, H. *Synthesis* **1989**, 721-734.

<sup>91</sup> a) Pitt, I. G.; Russell, R. A.; Warrenner, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7176-7178. b) Shimo, T.; Date, K.; Somekawa, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 387-390.

millor resultat s'obtenen fent servir EtOH al 80% com a dissolvent i Zn activat com a reductor. En aquestes condicions després de 7 hores de reacció s'obté amb un 69% de rendiment la mescla de ciclobutens **101** i **102** en una proporció (83:17) i es recupera l'adducte clorat **149**. Per cromatografia en columna es poden separar els productes derivats d'aquesta reacció, recuperant-se en primer lloc l'isòmer **149** inalterat, a continuació s'obté el ciclobutè *sin* **102** i per últim el ciclobutè majoritari *anti* **101**.

El fet que no s'aconseguís reduir en la seva totalitat la mescla dels derivats clorats no només suposa una reducció del rendiment assolit sinó que també minva el valor de la diastereoselectivitat facial registrada (83:17) respecte la que s'hauria d'esperar (88:12). Aquesta limitació va fer que no s'abandonés la millora d'aquest pas de reacció. Es va tenir la possibilitat de provar un microones VERTEX amb control de temperatura, pressió i potència i es va veure que en les mateixes condicions de dissolvent i reductor emprades amb calefacció normal s'obtenia en pocs minuts, la deshalogenació de tots els isòmers de la mescla.

En front d'aquesta millora, es va realitzar una estada al grup del professor Antonio de la Hoz a la Universidad de Castilla la Mancha, on treballen amb calefacció per microones, grup pioner en Espanya en aquesta tècnica.



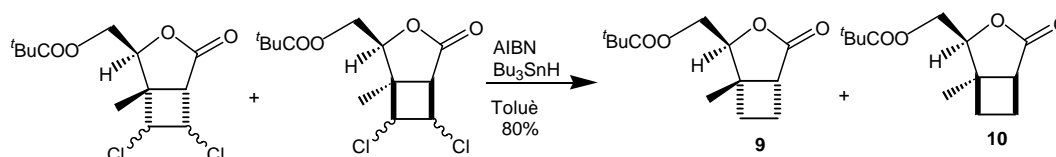
**Esquema 72.** Deshalogenació de **147-153** en microones.

Després d'assajar diferents condicions i programes, es va trobar la manera òptima de reduir tots els isòmers controlant l'aparició de subproductes. Així, la mescla de cicloadductes en EtOH al 80% i Zn activat s'introdueix en un recipient a pressió a 105 °C, i després de 20 min exposat a la calefacció per microones a una potència que oscil·la entre 30 i 120W s'obtenen els cicloadductes esperats amb un 79% de rendiment i una diastereoselectivitat facial de 88:12 (Esquema 72).



### 1.5. Hidrodeshalogenació de 6,7-dicloro-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo [3.2.0]hept-2-ona 147-153

Els exemples de la utilització dels intermedis clorats per arribar a productes ciclobutànics,<sup>92</sup> juntament amb els bons resultats de diastereoselectivitat facial obtinguts amb aquesta metodologia, ens va fer pensar que es podria ampliar el ventall d'aplicacions d'aquesta estratègia i mitjançant una reacció d'hidrodeshalogenació assolir també la síntesi dels derivats ciclobutànics corresponents.

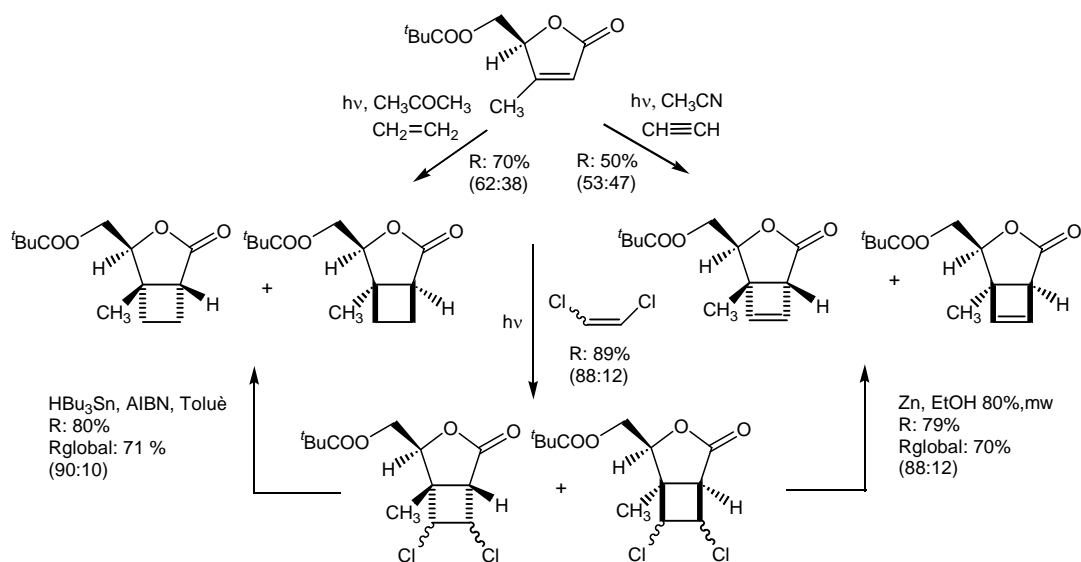


**Esquema 73.** Hidrodeshalogenació de **147-153**.

La reacció de hidrodeshalogenació radicalària de la mescla de tots els isòmers derivats de la fotocicloaddició, una vegada purificats per cromatografia en columna, es realitza amb hidrur de tributilestany com a font d'hidrur i AIBN com a iniciador de radicals a reflux de toluè. En aquestes condicions s'obtenen els derivats ciclobutànics **9** i **10** amb un 80% de rendiment i una diastereoselectivitat facial de 90:10. La petita variació observada respecte la selectivitat corresponent a la reacció fotoquímica es deu a la pèrdua de l'isòmer minoritari que es produeix en la purificació per cromatografia en columna que es duu a terme per tal d'obtenir els productes finals.

Amb els resultats obtinguts amb aquesta estratègia sintètica es millora substancialment la síntesi de ciclobutans i ciclobutens que fins ara portàvem a terme fent servir etilè i acetilè, quedant establerta una nova metodologia per a la síntesi de ciclobutens i ciclobutans enantiomèricament purs.

<sup>92</sup> Mehta, G.; Sreenivas, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3319-3321.



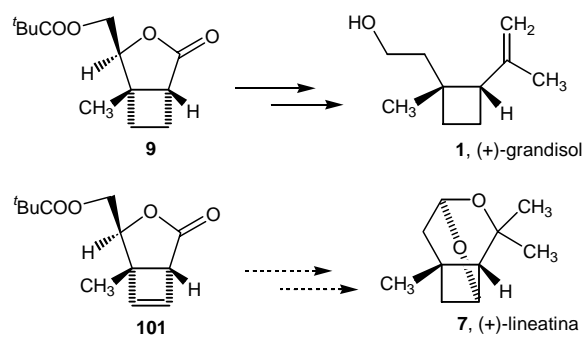
**Esquema 74.** Comparació dels mètodes d'obtenció de ciclobutans i ciclobutens.

Per una banda, malgrat que aquesta ruta dissenyada presenta dos passos de reacció, el rendiment en el cas de la síntesi de ciclobutens s'incrementa de manera notable, d'un 50 a un 70%, i es manté en el cas de la síntesi de ciclobutans. El que sí augmenta en ambdues aproximacions i de forma important és la selectivitat facial. En la formació dels ciclobutans l'excés diastereomèric creix del 24 al 76% i en la síntesi dels ciclobutens aquest valor s'incrementa un 70% (Esquema 74). Juntament amb aquest augment tan destacat de la selectivitat facial, cal mencionar que no es formen subproductes, limitació molt important en el cas de la reacció amb acetilè.

Una altra de les millores que aporta aquesta metodologia és la possibilitat d'escalar la reacció: la fotocicloaddició es realitza amb 600 mg de lactona, mentre que en el cas de fer servir etilè i acetilè, degut a la perillositat que suposa treballar amb aquests gasos, la reacció es porta a terme amb 200 mg de lactona com a màxim.

Així doncs, ara tenim per una banda, un procediment viable que ens proporciona la possibilitat d'obtenir el derivat ciclobutànic **9**. Aquest intermedi fou emprat en la síntesi del (+)-grandisol realitzada en el nostre grup d'investigació, amb aquesta millora de selectivitat en la seva obtenció, el rendiment global d'aquesta aproximació s'incrementa del 24 al 34% (Esquema 75).

Per una altra banda, aquesta mateixa metodologia ens proporciona l'intermedi clau **101** i per tant podem enfrontar-nos a la resta de transformacions químiques necessàries per intentar assolir la síntesi de la (+)-lineatina.



**Esquema 75.** Aproximació al (+)-grandisol i proposta realitzada per a la (+)-lineatina.