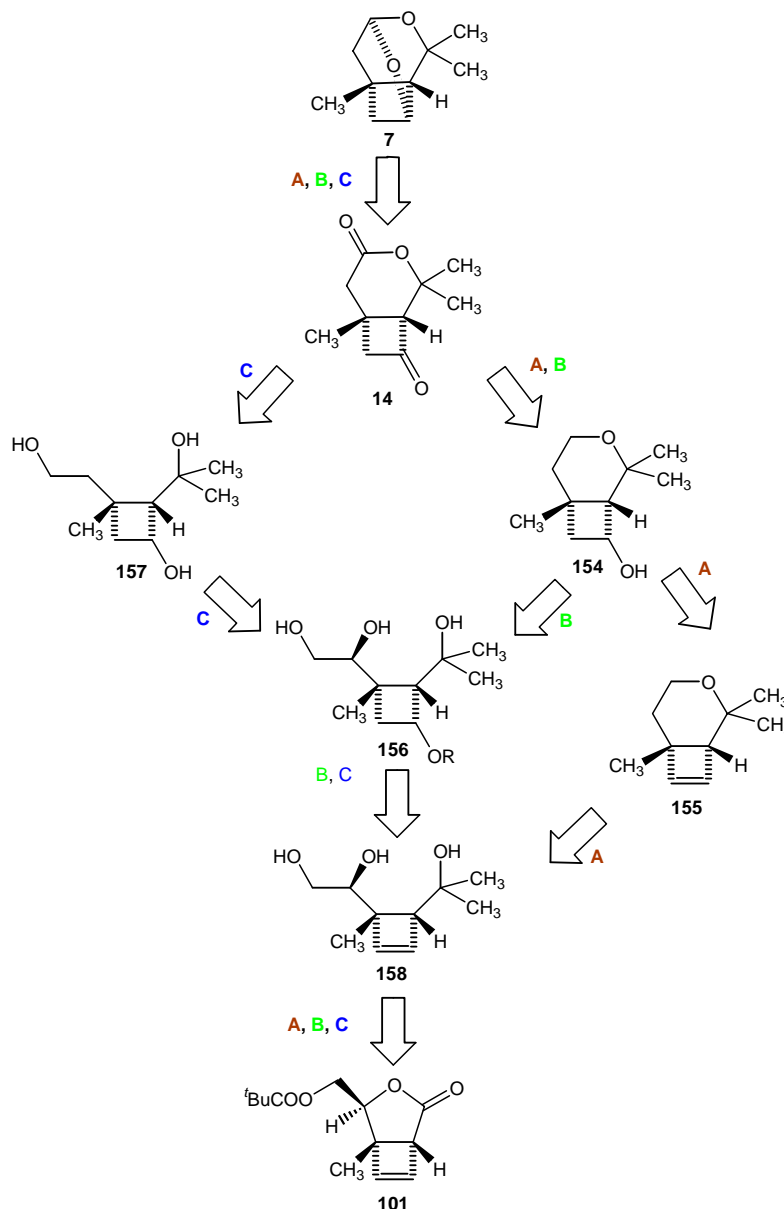


---

## VII. SÍNTESI DE (+)-LINEATINA

**1. Introducció**

Un cop establertes les condicions òptimes per obtenir l'intermedi clau **101**, s'han dissenyat diferents aproximacions amb l'objectiu final d'arribar a sintetitzar la feromona (Esquema 76).



**Esquema 76.** Anàlisi retrosintètica de la (+)-lineatina.

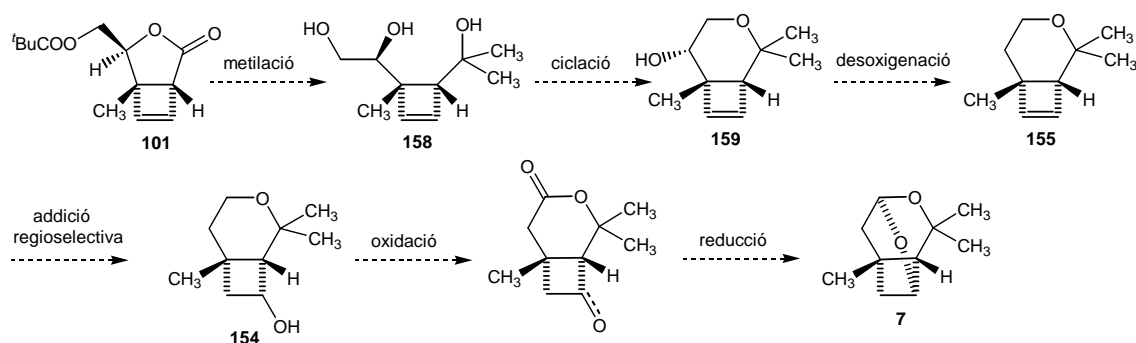
L'anàlisi retrosintètica de la (+)-lineatina permet relacionar-la amb el cicloadducte **101** degut a la presència de característiques estructurals comunes. D'aquesta anàlisi se'n deriven tres seqüències sintètiques A, B i C que estan molt interrelacionades. Totes tres rutes consideren com a precursor immediat de la lineatina la cetolactona **14**, compost que ja havia estat descrit en la síntesi de la lineatina. Per arribar a aquest intermedi les rutes A i

B proposen un precursor comú bicíclic **154**, que per l'aproximació A es generaria després de funcionalitzar regioselectivament el bicicle ciclobutènic **155** i en el cas de la ruta B es formaria a partir de la ciclació d'un derivat ciclobutànic ja funcionalitzat **156**. La seqüència C, partint d'aquest mateix producte **156**, planteja la formació del triol ciclobutànic **157** precursor de l'intermedi **14**. Totes tres rutes convergeixen en el producte trihidroxílic **158** que derivaria del cicloadducte **101**.

A continuació s'analitzen les diferents rutes dissenyades amb més detall.

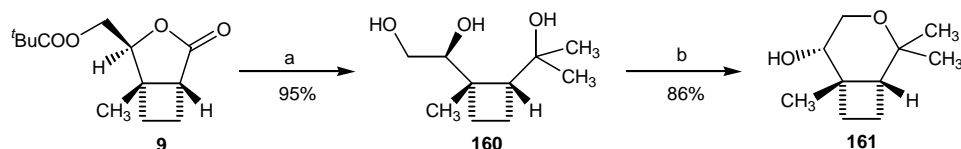
## 2. Ruta sintètica A

El primer intent per abordar la síntesi és el que s'indica a l'Esquema 77. En aquesta proposta, després d'obtenir el triol **158**, el següent objectiu és formar el compost bicíclic **159** per després procedir a la desoxigenació del grup hidroxil secundari. La funcionalització regioselectiva del doble enllaç conduirà a l'obtenció del compost **154**, on l'estereoquímica del nou centre asimètric format en aquesta reacció marcarà l'estratègia per arribar a la (+)-lineatina mitjançant sengles reaccions d'oxidació i reducció.



Esquema 77. Seqüència sintètica A.

Les dues transformacions suggerides per arribar a l'intermedi bicíclic **159** concorden amb la seqüència realitzada en el nostre grup de recerca en la síntesi del (+)-grandisol (Esquema 78).<sup>13</sup> Així, en la reacció del cicloadducte **9** amb un excés de  $\text{MeLi}$  en THF es va aïllar el triol ciclobutànic **160** amb un rendiment del 95%. La protecció selectiva de l'hidroxil primari amb clorur de tosil i el subseqüent desplaçament del tosilat per l'atac nucleofílic intramolecular de l'hidroxil terciari, va proporcionar l'alcohol bicíclic **161** amb un 86% de rendiment.



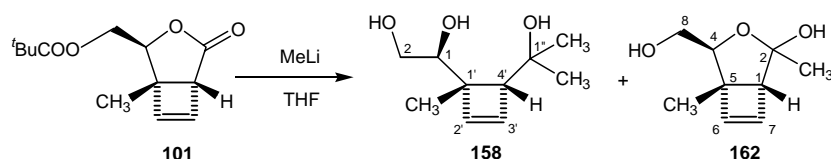
**Reactius:** a) MeLi, THF; b) TsCl, DMAP, pir., reflux.

**Esquema 78.** Estratègia utilitzada per preparar el bicicle **161** en la síntesi del (+)-grandisol.

Tenint en compte aquests precedents es va iniciar la seqüència sintètica A amb el cicloadducte **101**.

## 2.1. Obtenció del triol 158

El tractament del cicloadducte **101** amb un excés de MeLi permet obtenir amb un 70% de rendiment un sòlid cristal·lí de p.f. 88-90 °C i  $[\alpha]_D$ : -51.7 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>), caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com (1*S*)-1-[(1*S*,4*R*)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-2-ciclobutenil]etan-1,2-diol **158** (Esquema 79).



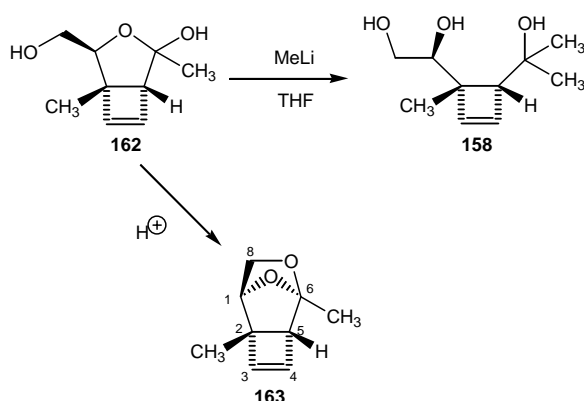
**Esquema 79.** Reacció d'obtenció del triol **158**.

Cal destacar en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN la presència de senyals característics del sistema olefínic a 6.10 i 6.00 ppm, així com l'aparició de dos nous senyals singlet a δ 1.31 i 1.29 corresponents als grups metils que deriven de l'atac del MeLi a la lactona. En l'espectre d'IR destaca una banda ampla a 3224 cm<sup>-1</sup> dels grups hidroxílics i l'absència d'absorció a la zona dels carbonils.

Juntament amb el triol **158** també s'aïlla un altre compost identificat com l'hemicetal **162** on manca l'addició d'un metil. En particular, l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN presenta dos singlets corresponents als 2 metils a δ 1.46 i 1.43, mentre que a l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN és significativa l'absorció del carboni acetàtic C<sub>2</sub> a 103.7 ppm.

Malgrat incrementar la quantitat de MeLi addicionat, sempre s'ha recuperat un percentatge variable d'aquest subproducte, que no ha superat en cap cas el 20% respecte el producte principal. Però quan aquest compost **162** es torna a tractar amb les mateixes condicions de reacció inicials s'obté quantitativament el triol esperat (Esquema 80). Així,

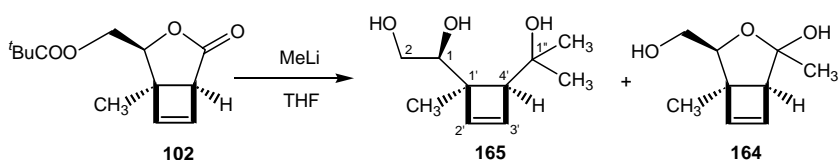
considerant el producte **158** aconseguit en la primera addició de MeLi i el que s'obté en aquest segon tractament s'assoleix un rendiment global del 86%.



**Esquema 80.** Obtenció del triol **158** a partir del subproducte (1*R*,2*RS*,4*S*,5*S*)-2,5-dimetil-4-hidroximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-2-ol **162** i obtenció del cetal **163**.

Cal destacar també que aquest subproducte en presència de traces d'àcid es transforma quantitativament en un oli groc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2,6-dimetil-7,9-dioxatriciclo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]oct-3-è **163**, cetal que deriva de l'addició intramolecular del substituent hidroxílic al carboni C<sub>2</sub> hemiacetàlic (Esquema 80). En l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN s'observa la presència d'un carboni quaternari a desplaçament químic 106.6 ppm, senyal que correspon inequívocament al carboni acetàlic C<sub>6</sub>.

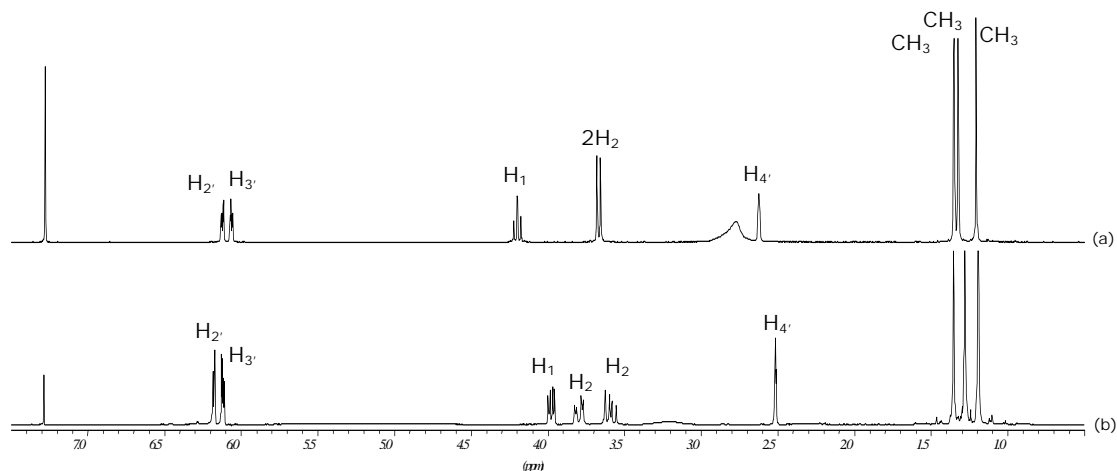
En realitzar la mateixa reacció amb el cicloadducte diastereomèric *sin* **102**, també s'observa l'aparició del corresponent hemicetal bicíclic **164** (Esquema 81). Aquests es separen per cromatografia en columna i novament el tractament de l'hemiactal **164** amb un excés de MeLi rendeix el triol ciclobutènic corresponent. El rendiment global del procés és del 82%.



**Esquema 81.** Preparació de (1*S*)-1-[(1*R*,4*S*)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-2-ciclobutenil]etan-1,2-diol **165** i el subproducte **164**.

La Figura 33 mostra l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN dels triols **158** i **165** i es pot observar que els senyals que presenten són molt diferents. Mentre que en **158** els protons H<sub>2</sub> apareixen junts a 3.63 ppm, en el derivat *sin*, aquests dos protons es diferencien donant constants

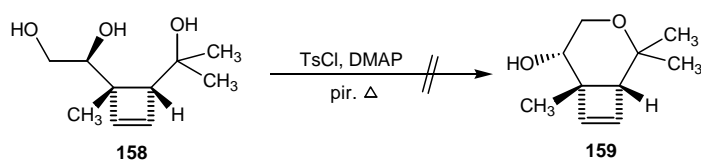
d'acoblament diferents amb H<sub>1</sub>. Aquestes diferències permeten assegurar la puresa dels productes obtinguts en la separació dels cicloadductes que deriven de la fotoquímica.



**Figura 33.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN del triol *anti* **158**; b) espectre de <sup>1</sup>H-RMN del triol *sin* **165**.

## 2.2. Intent d'obtenció del bicicle pirànic 159

Reprement la seqüència sintètica descrita a l'Esquema 77, en aquest nou estadi s'ha d'empendre la síntesi del compost bicíclic **159**. Així, considerant els precedents abans mencionats, el triol ciclobutènic **158** es tracta amb clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidre a reflux durant 4.5 hores, però a diferència del que succeïa en el cas del triol ciclobutànic **160** (Esquema 78), no s'obté el producte ciclat **159**, només senyals atribuïbles a productes de descomposició (Esquema 82).

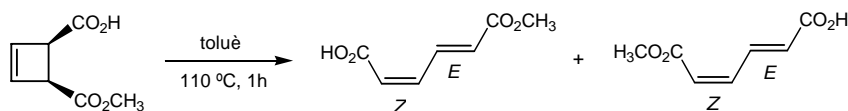


**Esquema 82.** Intent d'obtenció de (1*R*,5*S*,6*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-7-en-5-ol **159**.

Aquest resultat ens va fer pensar en la possibilitat que el derivat ciclobutènic **158**, a diferència del seu homòleg ciclobutànic **160**, no fos estable en les condicions de reacció. De fet són conegudes les obertures tèrmiques de derivats ciclobutènics.<sup>93</sup> Huet i col. descriuen l'any 1996 que en escalfar diferents ciclobutens *cis*-1,2-disubstituïts s'obtenen exclusivament diens (*Z,E*) (Esquema 83).<sup>94</sup>

<sup>93</sup> Durst, T.; Breau, L. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 5, 675-697.

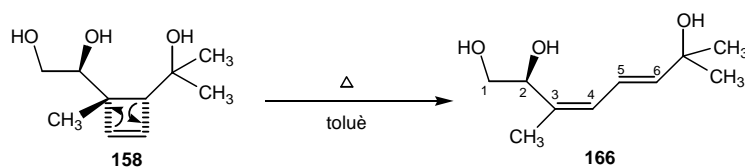
<sup>94</sup> Gourdel-Martin, M.-E.; Huet, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7745-7748.



**Esquema 83.** Obertura tèrmica de ciclobutens, Huet i col. (1996).

En altres treballs,<sup>95</sup> aquests tipus de compostos s'han preparat com intermedis claus en la síntesi de poliens, ja que moltes vegades aquestes estructures es troben formant part de l'esquelet de molècules d'interès biològic.

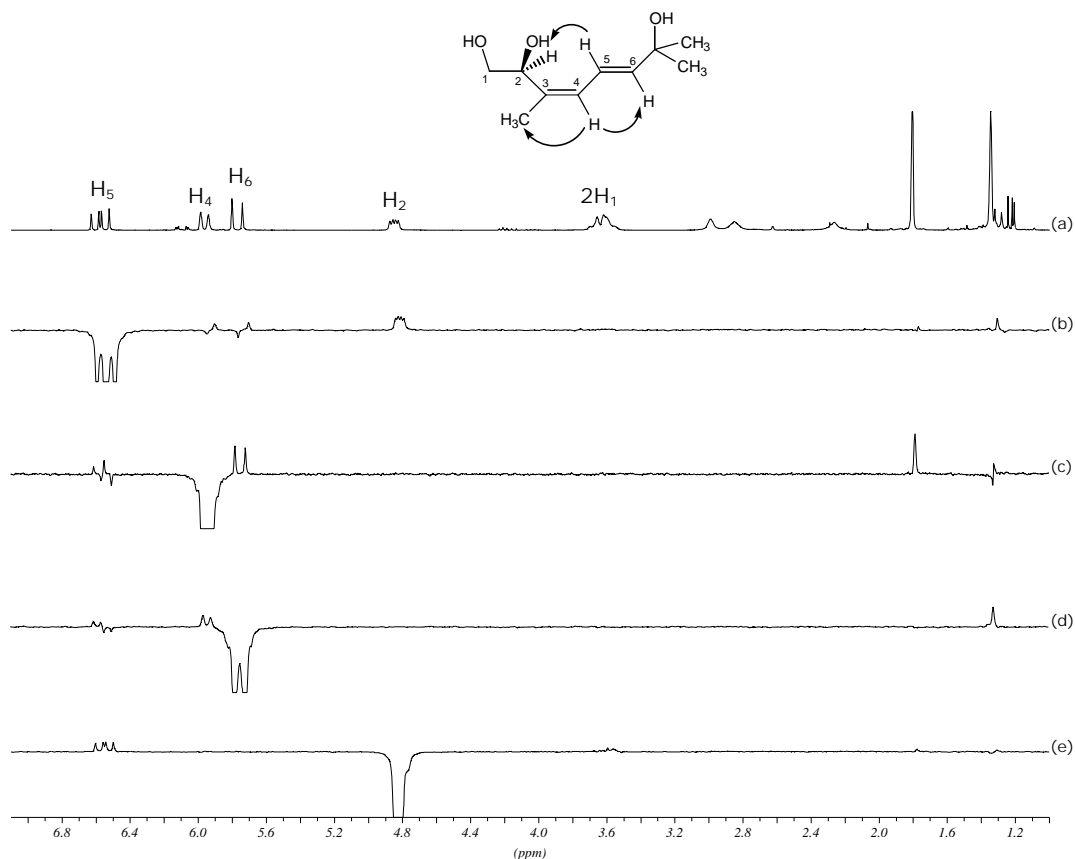
Davant de la possibilitat de l'obertura tèrmica del ciclobutè, el triol **158** es va escalfar a 110 °C en toluè, obtenint-se majoritàriament un producte cristal·lí de p.f. 86-88 °C i  $[\alpha]_D$ : -57.7 (*c* 1.01, MeOH), caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com (2*S*,3*Z*,5*E*)-3,7-dimetil-3,5-octandien-1,2,7-triol **166**, producte derivat de l'obertura de l'anell ciclobutènic (Esquema 84).



**Esquema 84.** Obtenció del diè **166**.

L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN mostra els senyals corresponents a tres protons olefínics, el que surt a  $\delta$  6.53 com a doblet doblet (H<sub>5</sub>) i per tant acoblat a dos protons, i els altres dos H<sub>4</sub> i H<sub>6</sub> amb senyals doblet a 5.92 i 5.73 ppm, respectivament. Aquestes dades suggerien la presència del diè **166**. Per tal de determinar la disposició *Z* o *E* dels dobles enllaços s'han realitzat experiments de n.O.e. diferencial (Figura 34). Quan s'irradia el protó H<sub>5</sub> (a) apareix n.O.e. sobre H<sub>2</sub> i s'observa la mateixa relació de forma inversa (d). Per altra banda si s'irradia H<sub>4</sub> (c) dóna n.O.e. sobre H<sub>6</sub> i sobre el metil unit al carboni C<sub>3</sub>. Així mateix, els valors de les constants d'acoblament concorden amb la disposició determinada a partir dels experiments n.O.e., els protons H<sub>5</sub> i H<sub>6</sub> estan disposats en *trans* ( $J_{5,6}$ : 15.2 Hz).

<sup>95</sup> a) Ingham, S.; Turner, R. W.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1664-1666. b) Guindon, Y.; Delorme, D.; Lau, C. K.; Zamboni, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 267-275. c) Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J.-M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835-2838. d) Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1803-1806. e) Becker, H.; Soler, A. S.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1345-1376. f) Binns, F.; Hayes, R.; Hodgetts, K. J.; Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W.; Wallis, C. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3631-3658. g) Makino, K.; Nakajima, N.; Hashimoto, S.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *50*, 9077-9080. h) Pattenden, G.; Plowright, A. T.; Tornos, J. A.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6099-6102. i) Solladié, G.; Colobert, F.; Kalai, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4197-4200.

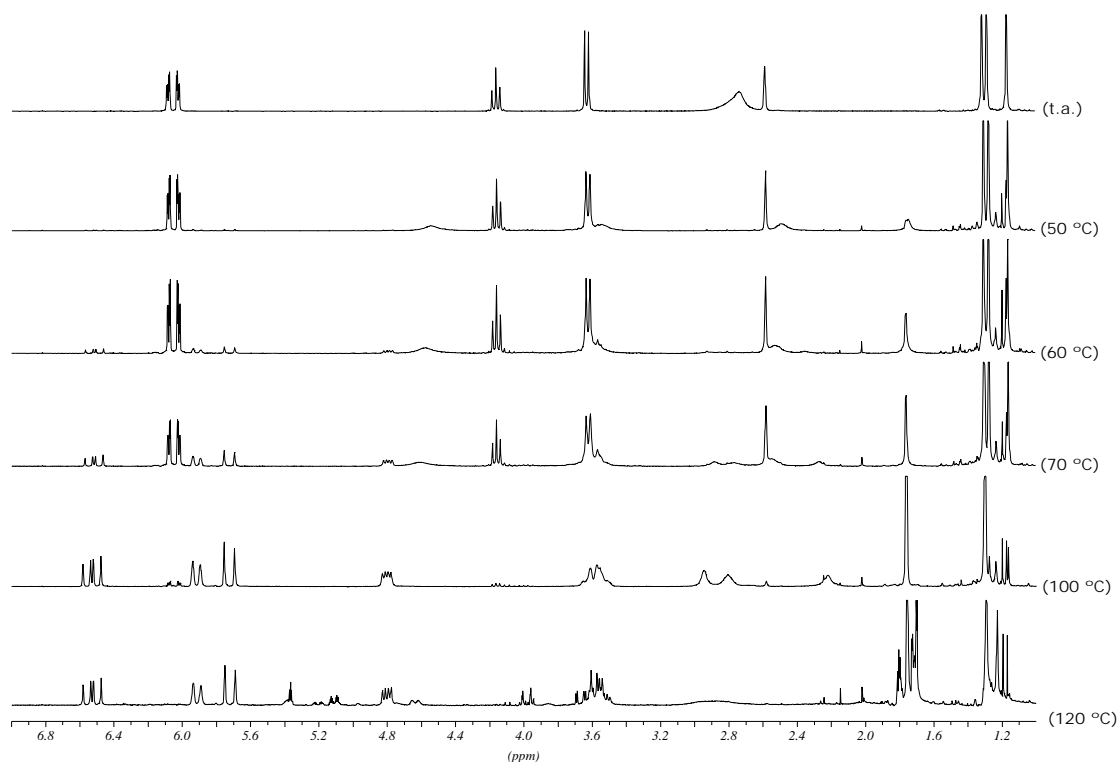


**Figura 34.** a) Espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de **166**; b) irradiació de H<sub>5</sub>; c) irradiació de H<sub>4</sub>; d) irradiació de H<sub>6</sub>; e) irradiació de H<sub>2</sub>.

Per determinar la temperatura màxima amb la que es podia treballar, es va escalfar una mostra de **158**, dissolta en cloroform deuterat en un tub de ressonància, a diferents temperatures per enregistrar els espectres de  $^1\text{H-RMN}$  i seguir la seva evolució (Figura 35). Efectivament, a mesura que s'incrementa el valor de la temperatura s'observa la desaparició del producte de partida i la conseqüent aparició de senyals nous a l'espectre que corresponen al nou compost **166**.

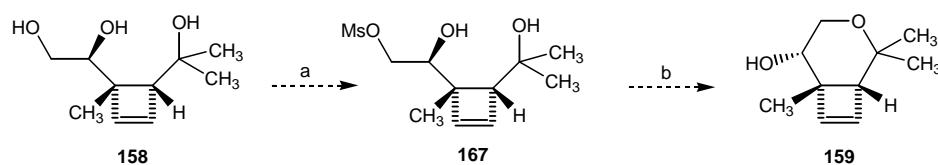
Com s'observa a la Figura 35, a partir de 60 °C s'inicia la descomposició del producte, a una temperatura de 100 °C la conversió de **158** a **166** és pràcticament total i a una temperatura superior es detecten altres subproductes minoritaris.





**Figura 35.** Experiments de  $^1\text{H}$ -RMN registrats a diferents temperatures per determinar l'estabilitat del triol **158**.

Davant de la poca estabilitat de l'anell ciclobutènic, es va considerar la possibilitat de portar a terme la ciclació treballant a temperatura ambient. Es va pensar en la derivatització selectiva de l'hidroxil primari a mesilat per transformar-lo en un bon grup sortint, susceptible d'ésser desplaçat per l'atac nucleofilic intramolecular d'un alcòxid (*vide infra*) (Esquema 85).



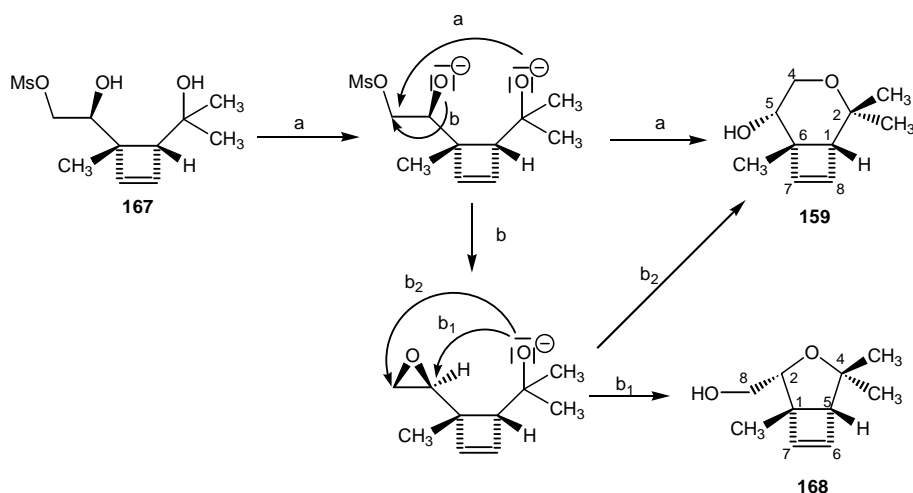
**Reactius:** a)  $\text{MsCl}$ , pir.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{NaH}$ , THF.

**Esquema 85.** Seqüència alternativa per assolir la síntesi del bicicle **159**.

El tractament del triol **158** amb 1.3 equivalents de clorur de mesil en clorur de metilè i en presència de piridina anhidra durant 5 hores, genera un cru de reacció que es cromatografia en columna obtenint-se, amb un 89% de rendiment, un oli groguenc de  $[\alpha]_{\text{D}}$ : -11.5 (*c* 1.65,  $\text{CHCl}_3$ ), identificat per les seves dades espectroscòpiques com 2-[(1*R*,4*S*)-4-[(1*S*)-2-mesiloxi-1-hidroximetil]-4-metil-2-ciclobutenil]-2-propanol **167**.

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN d'aquest compost presenta els senyals dels protons olefínics a  $\delta$  6.11 i 6.05, així com un singlet a 3.06 ppm corresponent a tres protons, que demostra la presència d'un grup mesil. Cal destacar que els dos protons  $\text{H}_2$  units al grup mesiloxi, es desplacen a camps més baixos ( $\delta$  4.22) respecte del triol de partida on absorbeixen a 3.63 ppm.

Seguidament el derivat mesilat **167** es fa reaccionar amb hidrur de sodi en THF. En aquestes condicions es poden visualitzar dos camins de reacció (Esquema 86). Per una banda, es podria produir l'atac de l'alcòxid terciari per formar l'anell de sis membres (a), o bé que es formi un intermedi epòxid, derivat de l'atac intramolecular de l'alcòxid vicinal desplaçant el grup mesiloxi, que és susceptible d'ésser atacat per dues posicions (b). En el cas de què l'atac es produeixi per la posició més impedida ( $b_1$ ) s'obtidria el derivat cíclic de cinc membres, si pel contrari s'ataca l'altra posició disponible, es formaria novament l'anell de sis membres ( $b_2$ ).



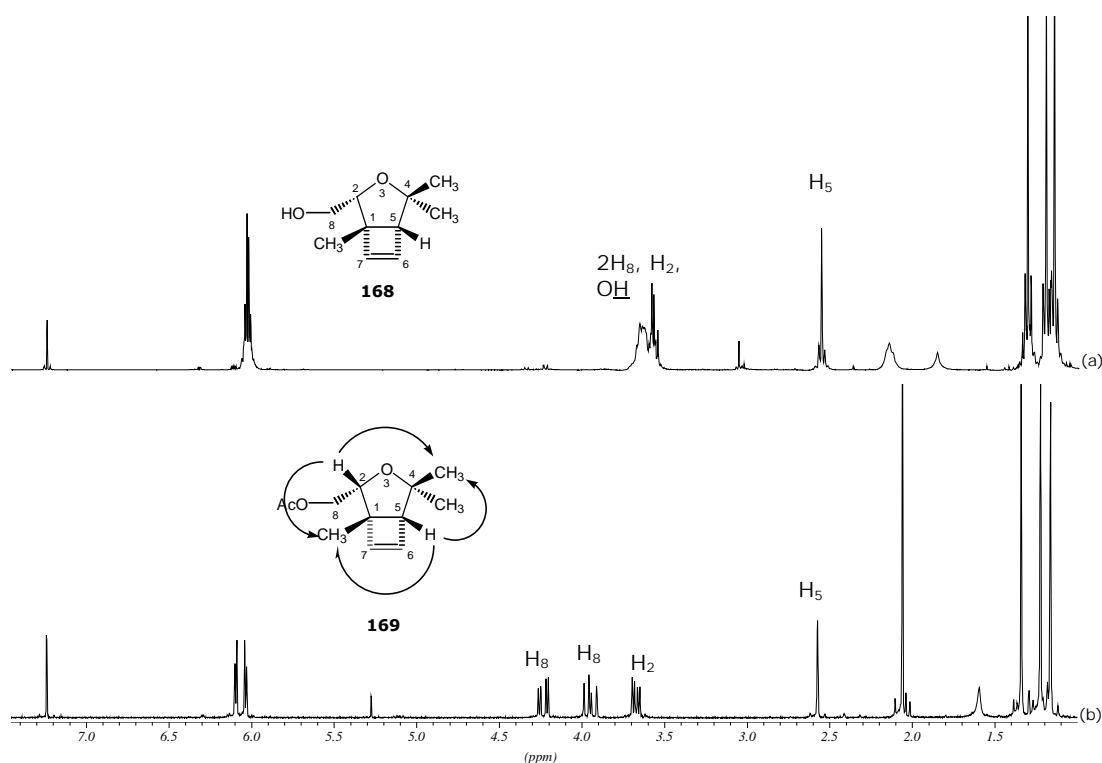
**Esquema 86.** Possibles evolucions del mesilat **167** en presència de NaH.

En les condicions experimentals descrites s'obté un únic producte amb un 85% de rendiment. En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN destaca la desaparició del singlet característic del grup mesil i la presència d'un multiplet a  $\delta$  3.65 que correspon a quatre protons, un d'ells hidroxílic.

Degut a que existeix la possibilitat d'obtenir els bicicles **159** o **168**, i que la discriminació d'aquests dos compostos mitjançant dades espectroscòpiques seria molt difícil, es va decidir protegir l'alcohol lliure amb acetat i observar quants protons es veien afectats. Com a conseqüència d'aquesta protecció, si són dos els protons que migren a camps més baixos podem concloure que estem davant del producte bicíclic amb un anell de cinc membres, si pel contrari només s'observa variació en el desplaçament químic d'un

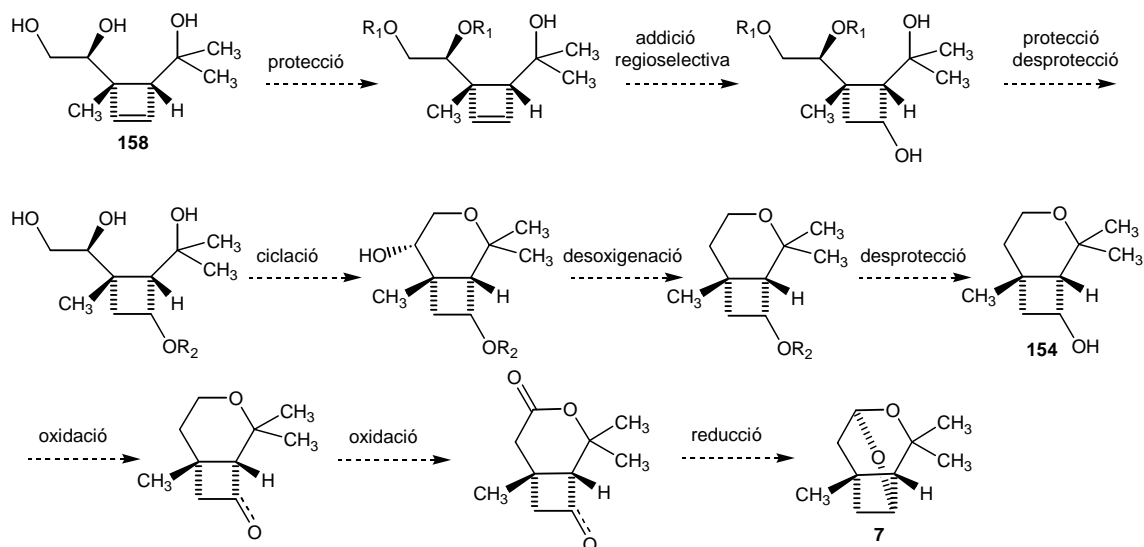
protó ens trobaríem davant del producte amb l'anell de sis.

La comparació dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN del compost amb l'alcohol lliure i del producte acetilat, que s'obté per tractament amb piridina anhidra i clorur d'acetil en clorur de metilè amb un 90% de rendiment, mostra que són els dos protons  $\text{H}_8$  els que migren a  $\delta$  més altes (Figura 36). Tenint en compte aquesta variació, podem concloure que el compost que s'obté en la reacció de ciclació presenta l'anell de cinc membres. Experiments de n.O.e. ens confirmen l'estereoquímica assignada per aquest producte, tant la irradiació del protó  $\text{H}_2$  com la del protó  $\text{H}_5$  donen n.O.e. sobre els dos mateixos metils.



**Figura 36.** a) Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **168**; b) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **169**.

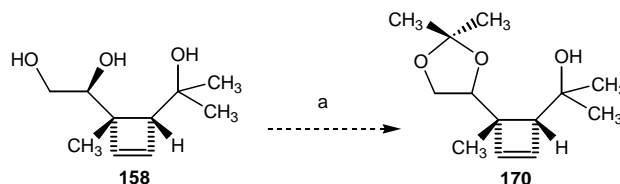
Després de veure els resultats que deriven d'aquesta primera aproximació assajada, on l'última transformació no ha transcorregut pel camí que nosaltres esperàvem, es va decidir que caldria funcionalitzar el doble enllaç abans de portar a terme la ciclació, estratègia que contempen les aproximacions B i C.

**3. Ruta sintètica B****Esquema 87.** Seqüència sintètica B.

En aquesta nova proposta també es parteix del triol **158**. Inicialment cal protegir el diol vicinal i a continuació funcionalitzar el doble enllaç de manera que s'obtingui majoritàriament el regioisòmer adequat. Una vegada en aquest punt és necessari protegir el nou alcohol inserit. Després de la desprotecció selectiva del 1,2-diol, caldrà portar a terme la formació del bicicle, i a diferència de l'aproximació A, ja no tenim limitada la temperatura de treball puix que el doble enllaç ha estat prèviament transformat. A continuació la desoxigenació del grup hidroxil secundari, seguida de la desprotecció de l'alcohol, conduirà a l'obtenció del bicicle **154**, i com passava en l'aproximació anterior, la seva estereoquímica marcarà els passos a seguir per arribar a la (+)-lineatina.

**3.1. Obtenció de l'acetal 170**

En aquest estadi s'ha de portar a terme la protecció del diol vicinal del compost **158**. Aquesta transformació s'ha provat utilitzant diferents condicions de reacció (Esquema 88).

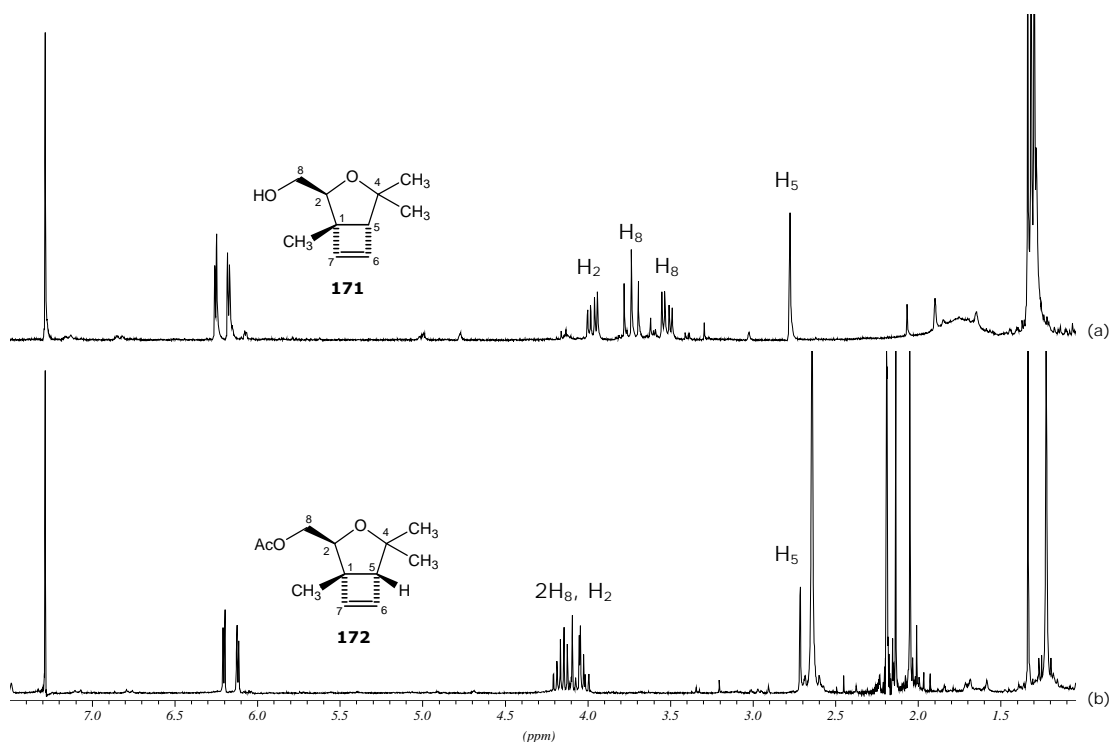


**Reactius:** a<sub>1</sub>) (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *p*-TsOH; a<sub>2</sub>) CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, *p*-TsOH.

**Esquema 88.** Intents de protecció del diol vicinal de **158**.

Així, el tractament del triol **158** amb una quantitat catalítica de *p*-TsOH en dimetoxipropà durant 24 hores (Esquema 88, condicions a<sub>1</sub>) dóna un oli transparent amb un 68% de rendiment. Les seves dades espectroscòpiques però, no concorden amb les esperades. En l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN no s'observa el senyal corresponent al carboni acetàtic de l'anell dioxolànic i només es detecta la presència de tres grups metils. L'anàlisi detallat dels diferents espectres enregistrats, juntament amb la banda d'absorció d'IR a 3391 cm<sup>-1</sup>, indiquen que es tracta d'un alcohol bicíclic. Per determinar si es tracta d'un bicicle amb un anell de 5 o 6 membres, es torna a seguir la metodologia que s'havia emprat en el cas anterior, protegint l'alcohol lliure amb acetat i observant quants protons veuen alterat el seu desplaçament químic.

Com es mostra a la Figura 37, si es comparen els espectres de <sup>1</sup>H-RMN del compost amb l'alcohol lliure i del producte derivatitzat, que s'obté per tractament amb piridina anhidra i clorur d'acetil en el si de clorur de metilè amb un 90% de rendiment, també són 2 protons els que migren a camps més baixos, indicant que es tracta d'un compost furànic.

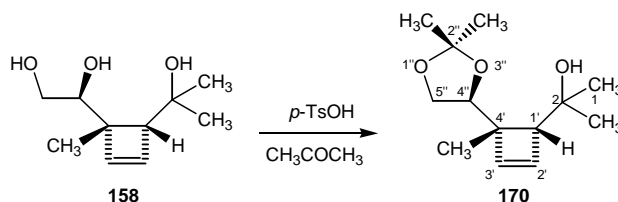


**Figura 37.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **171**; b) espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru de reacció de **172**.

Ja que les dades espectroscòpiques d'aquest producte **171** no concorden amb les corresponents al compost furànic bicíclic **168** abans mencionat (Ruta A, Esquema 86), podem concloure que ambdós alcohols es diferencien en la configuració del carboni C<sub>2</sub>.

Aquest fet es confirma amb els valors de desplaçament químic dels carbonis corresponents als metils angulars d'aquests productes. Mentre que l'èter cíclic **168** (Esquema 86) presenta el metil a 19.4 ppm, en el compost **171**, el metil apareix a camps més alts, 16.2 ppm, degut a que en aquesta disposició el metil suporta més compressió estèrica.

Quan s'utilitzen les altres condicions indicades (Esquema 88, a<sub>2</sub>) els resultats són diferents. Al tractar **158** amb acetona en presència d'una quantitat catalítica de *p*-TsOH durant 12 hores s'obté, amb un 91% de rendiment, un oli transparent amb  $[\alpha]_D$ : -59.6 (*c* 1.25, CHCl<sub>3</sub>), identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com 2-[(1*R*,4*S*)-4-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-metil-2-ciclobutenil]-2-propanol **170**.



**Esquema 89.** Reacció d'obtenció de l'acetal **170**.

Ara sí que les dades espectroscòpiques permeten assegurar que tenim el derivat dioxolànic **170** desitjat. L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN manté els senyals característics del sistema ciclobutènic i presenta les absorcions corresponents als 5 grups metil. Per altra banda, a l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN destaca la presència del carboni acetàlic a 109.3 ppm.

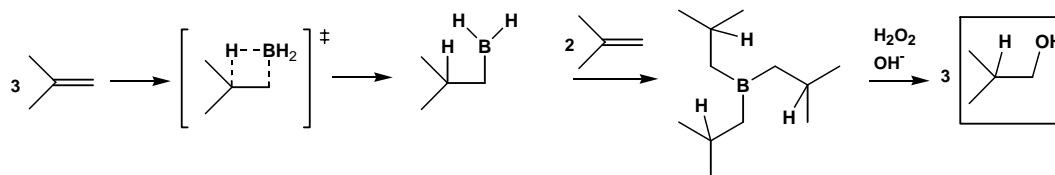
Una vegada assolida la síntesi del derivat **170** el següent esglau de la seqüència és funcionalitzar el doble enllaç de forma que aconseguim governar la regioselectivitat del procés i obtenir majoritàriament els compostos que presentin la posició 2' substituïda.

### 3.2. Reacció d'hidroboració de **170**

En primer lloc es va assajar la reacció d'hidroboració-oxidació en condicions estàndard.<sup>96</sup> Aquest tipus de transformació ha estat molt utilitzada i estudiada i consta de dos passos. El primer suposa l'addició de l'àtom de bor a l'olefina de forma regioselectiva a la posició menys substituïda, acompanyada de la formació concertada de l'enllaç C-H. Aquesta orientació es pot explicar mitjançant una combinació d'efectes estèrics i electrònics i si el volum estèric de les olefines ho permet, es pot assolir la formació del triquilborà corresponent. En el segon pas es porta a terme l'oxidació; on en general

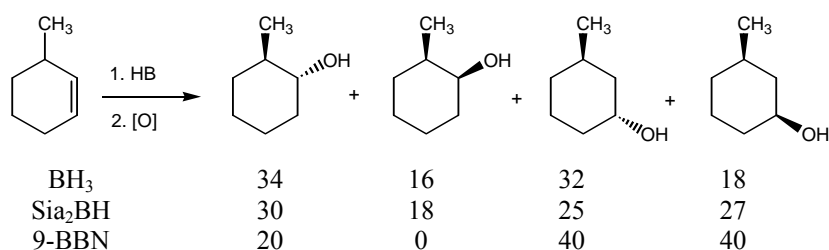
<sup>96</sup> Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117-138.

l'agent oxidant és l'anió hidroperòxid generat per reacció de l'aigua oxigenada i l'hidròxid sòdic (Esquema 90).



**Esquema 90.** Esquema de la reacció d'hidroboració-oxidació.

Cal destacar que les selectivitats observades en aquest tipus de reacció es veuen augmentades quan s'utilitzen borans més voluminosos. Així, Brown i col. l'any 1977,<sup>97</sup> ja presenten un estudi d'hidroboracions d'olefines cícliques on es posa de manifest la variació dels valors de regio- i estereoselectivitat observada com a conseqüència de la utilització de diferents borans.

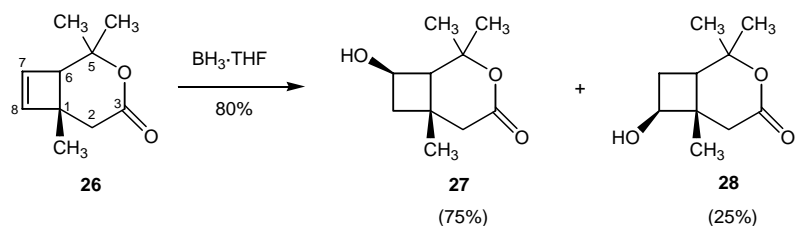


**Esquema 91.** Estudi de la reacció d'hidroboració sobre olefines cícliques, Brown i col. (1977).

L'Esquema 91 presenta els resultats recollits en la reacció d'hidroboració-oxidació del 3-metilciclohexè on s'observa que utilitzant diborà o disiamilborà s'obtenen barreges dels regioisòmers 1,2 i 1,3-ciclohexànics en una relació 50:50, mentre que quan s'utilitza 9-BBN (9-borabisciclo[3.3.1]nonà), més voluminos, la proporció dels regioisòmers 1,3-augmenta fins al 80%, indicant que aquest borà degut a la presència del grup metil al·lilic discrimina els dos extrems del doble enllaç de forma més efectiva que els altres dos reactius emprats.

White i col., en els seu treball d'obtenció de la lineatina ja mencionat anteriorment,<sup>19</sup> utilitza la reacció d'hidroboració-oxidació per funcionalitzar el carboni C<sub>7</sub> de l'intermedi **26** (Esquema 92).

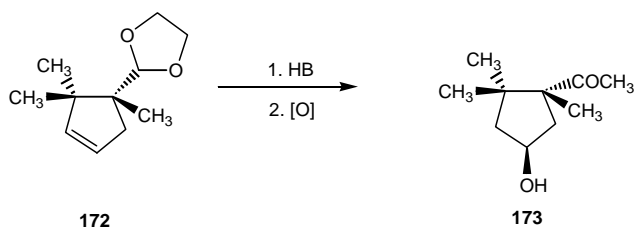
<sup>97</sup> Brown, H. C.; Liotta, R.; Brener, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3427-3432.



**Esquema 92.** Reacció d'hidroboració-oxidació en la síntesi de la lineatina proposada per White i col. (1982).

Descriuen que, utilitzant borà i després de l'oxidació dels compostos alquiborans resultants, s'obté una barreja de les dues hidroxilactones **27** i **28** amb un 80% de rendiment i en una proporció 3:1. També indiquen que el doble enllaç resisteix a l'hidroboració amb disiamilborà i altres borans més voluminosos amb els que pretenien millorar la regioselectivitat.

Ruettimann *et al.* descriuen l'any 1983 l'hidroboració de l'acetat insaturat **172** amb (+)-diisopinocampfeilborà per donar la hidroxicetona **173** amb bon rendiment <sup>98</sup> (Esquema 93).

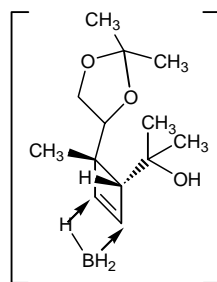


**Esquema 93.** Aplicació de la reacció d'hidroboració, Ruettimann *et al.* (1983).

Tenint en compte aquests precedents i l'entorn de l'olefina en què volem realitzar la reacció d'hidroboració (Figura 38), es va pensar que l'aproximació del borà es faria per la cara menys impedida del doble enllaç, on degut a la presència del grup metil, la inserció de l'àtom de bor tindria preferència per la posició 2'. Cal considerar que també hi poden haver efectes electrònics degut als àtoms d'oxigen presents a la molècula, que orientin l'acostament del borà per la cara més impedida estèricament.

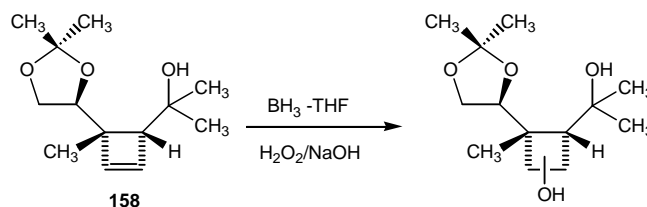
<sup>98</sup> Ruettimann, A.; Englert, G.; Mayer, H.; Moss, G. P.; Weedon, B. C. L. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1939-1960.





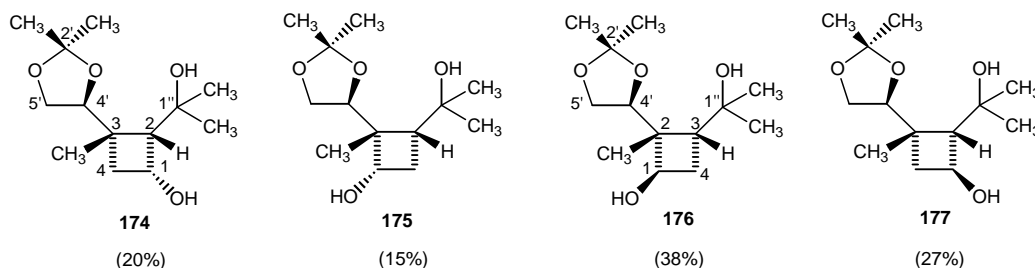
**Figura 38.** Model esperat de l'aproximació del borà.

La reacció s'ha assajat amb diferents borans. L'estudi s'inicia utilitzant el diborà. Així, l'olefina **158** es deixa reaccionar durant 7 hores amb 2 equivalents de borà en el si de THF i a continuació s'addicionen NaOH i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, deixant evolucionar la mescla durant 15 hores (Esquema 94).



**Esquema 94.** Reacció d'hidroboració-oxidació.

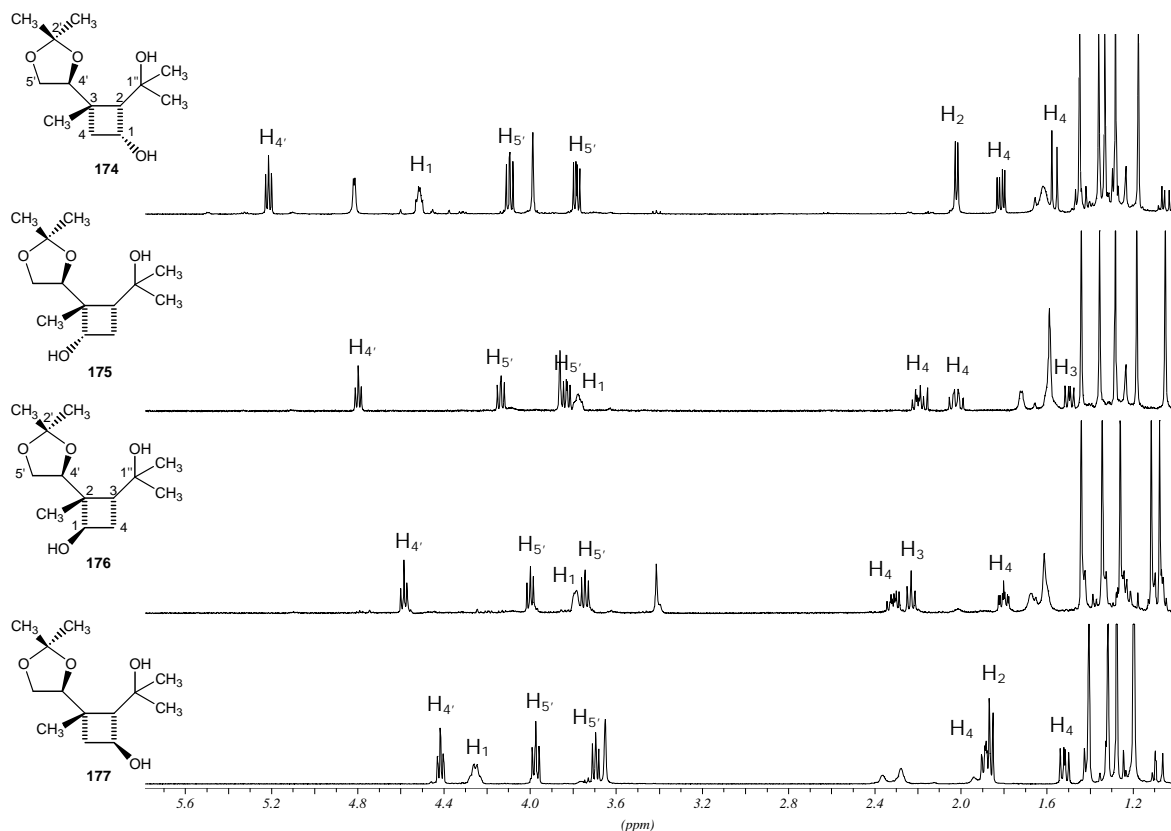
En l'anàlisi per cromatografia de gasos del cru obtingut es detecta la presència de quatre pics majoritaris a temps de retenció 4.25, 4.77, 4.97 i 5.10 min. La cromatografia en columna del cru permet aïllar els quatre isòmers que s'han identificat mitjançant experiments de RMN. La Figura 39 mostra els diferents isòmers obtinguts per ordre d'elució i s'indica la proporció amb la que es formen.



**Figura 39.** Diferents ciclobutanols obtinguts de la reacció d'hidroboració-oxidació de **158**.

Per procedir a la seva identificació mitjançant dades espectroscòpiques, ha estat necessari enregistrar un gran nombre d'experiments tant mono- com bidimensionals, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, COSY, HMQC, HMBC i NOESY.

A la Figura 40 es mostres els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN dels quatre alcohols obtinguts. En base als desplaçaments químics dels protons i a les seves constants d'acoblament, no es poden extreure generalitzacions que indiquin una tendència, cal estudiar tots el espectres de RMN obtinguts en cada cas.



**Figura 40.** Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN dels compostos **174**, **175**, **176** i **177**.

Com exemple dels passos seguits per assignar la configuració dels isòmers aïllats, s'indiquen els espectres enregistrats pel compost (1*S*,2*S*,3*S*)-3-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilciclobutan-1-ol **177**.

L'espectre de correlació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) ens permet assignar inequívocament el desplaçament químic corresponent a tots els protons de la molècula. El pic creuat existent entre els protons  $\text{H}_4$  i el protó que ressona a 4.25 ppm permet identificar-lo com el protó  $\text{H}_1$ . De la mateixa manera, els senyals observats pels dos protons  $\text{H}_{5'}$  mostren que aquests s'acoblen amb el situat a 4.41 ppm, establint que es tracta del protó  $\text{H}_{4'}$  (Figura 41).

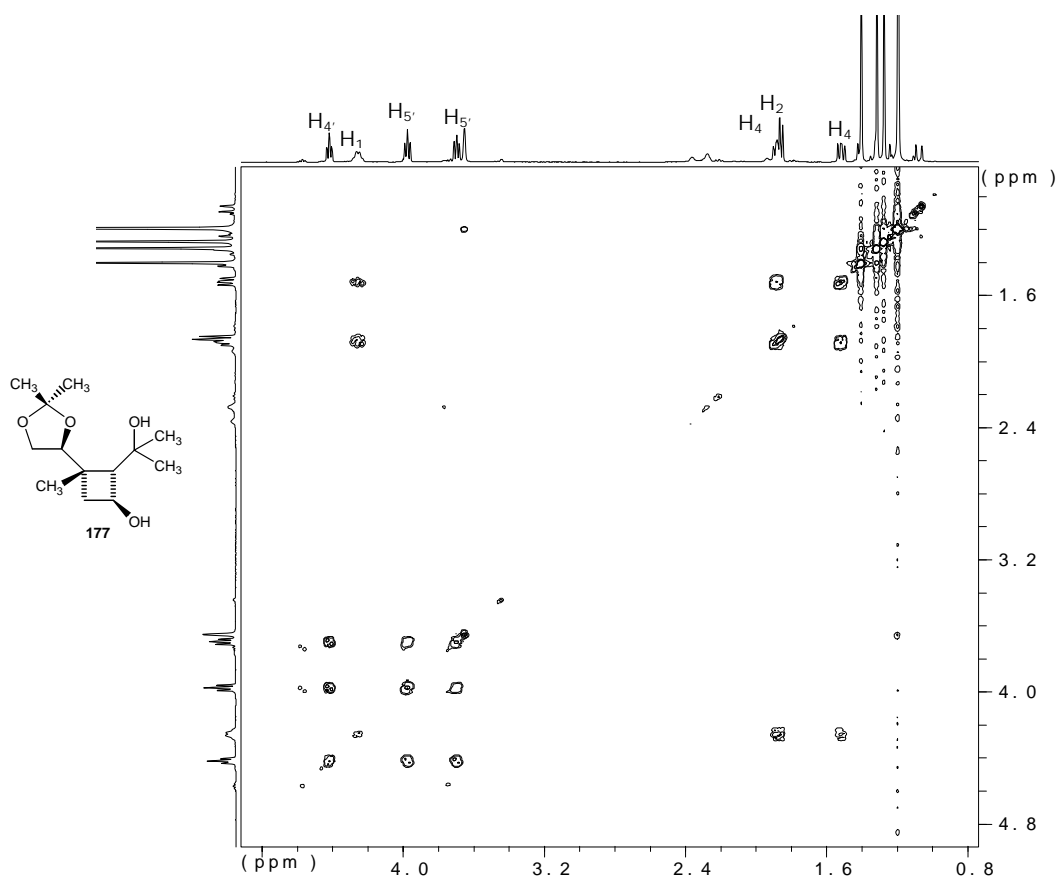


Figura 41. Espectre COSY de 177.

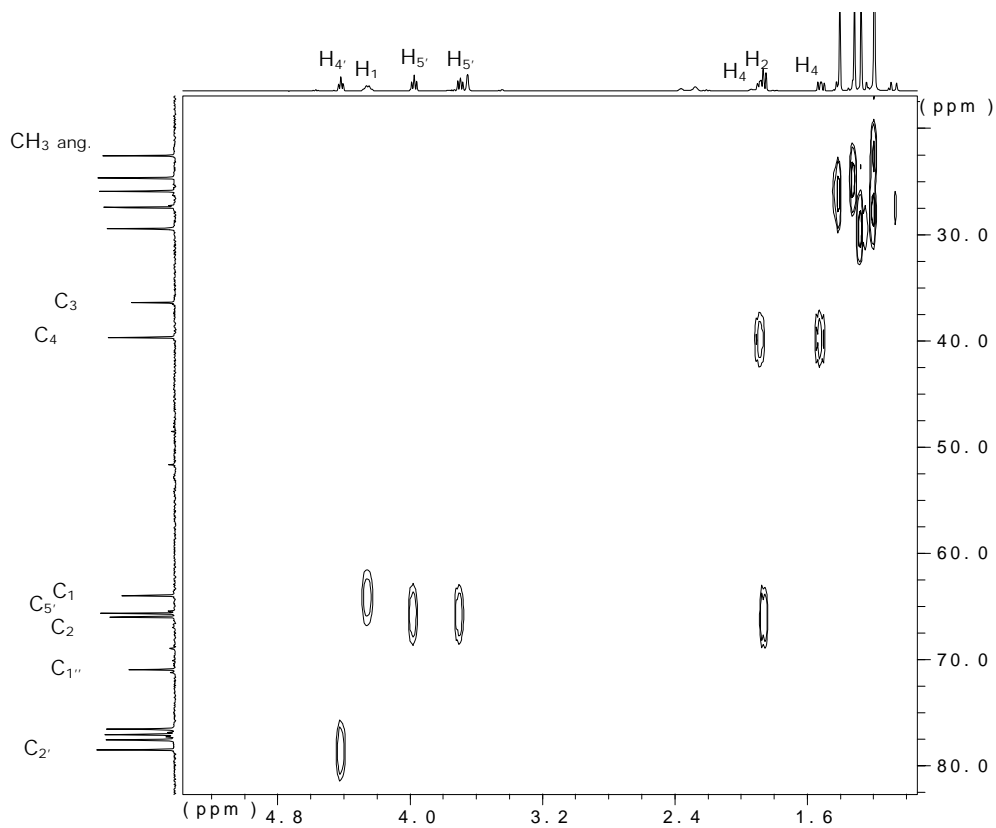
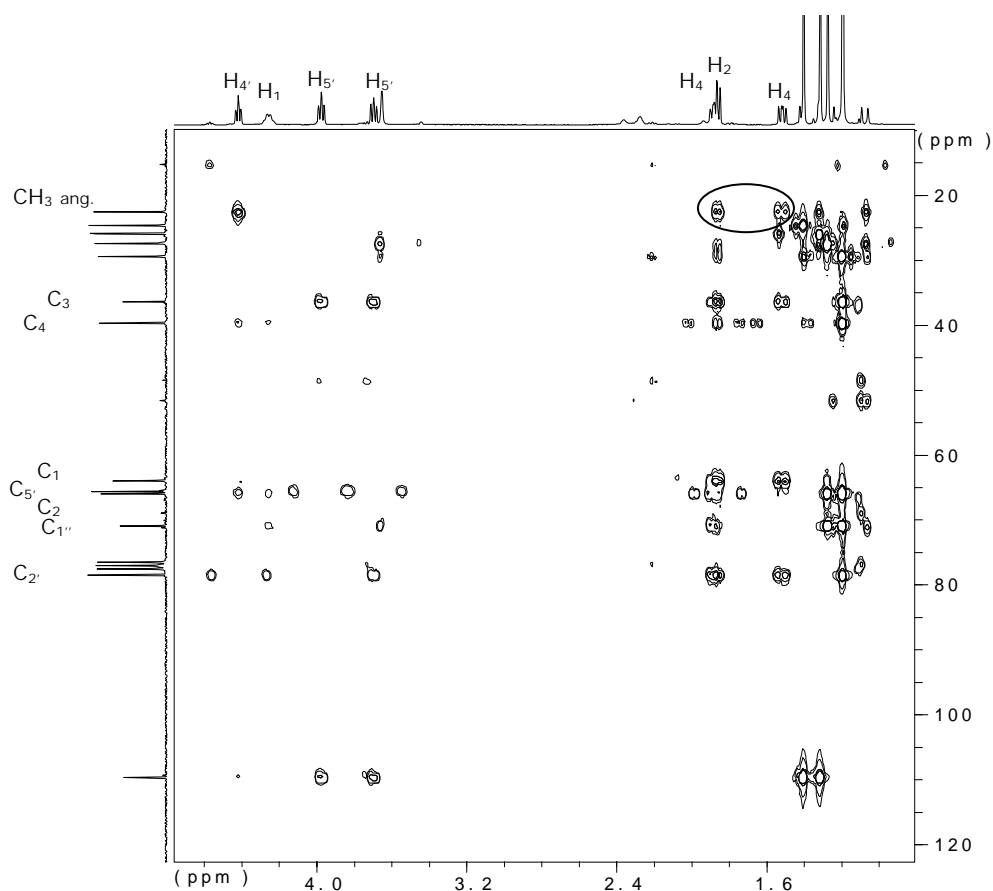


Figura 42. Espectre HMQC de 177.

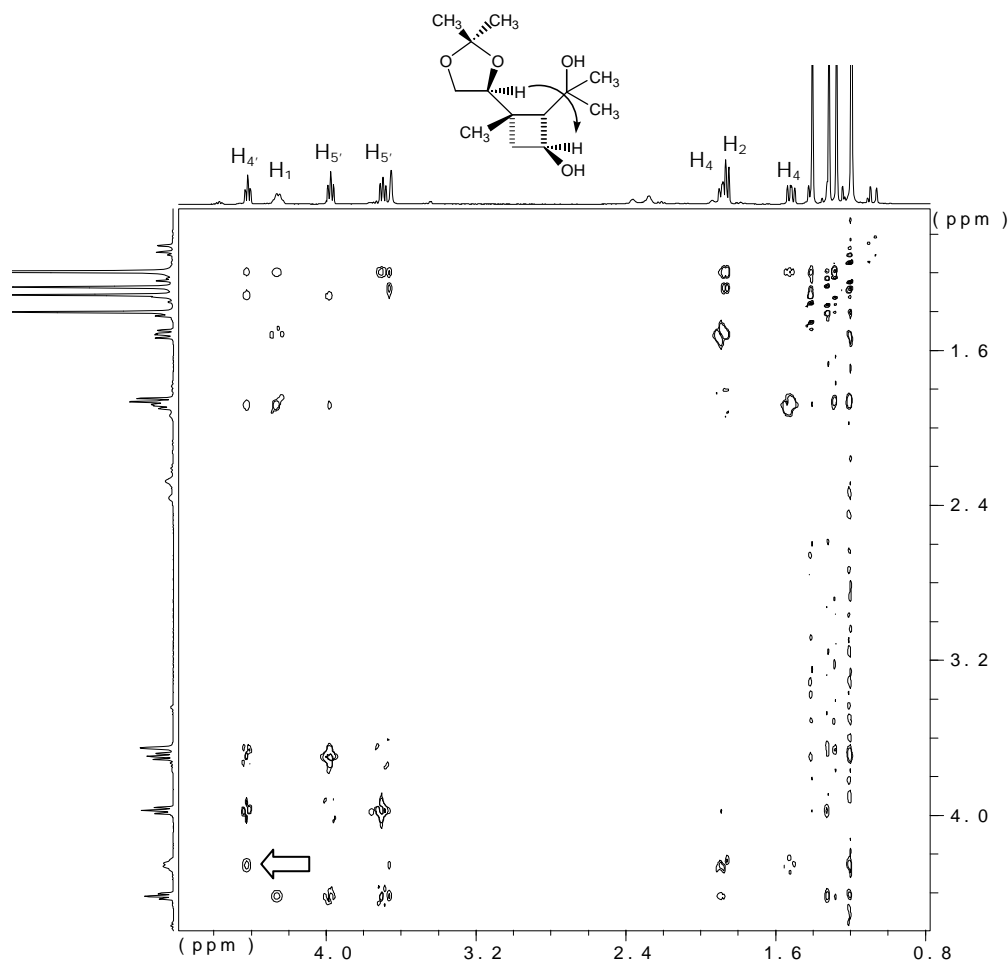
Amb l'espectre de correlació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (Figura 42) es determina el desplaçament químic dels carbonis. Els pics creuats corresponents als protons  $\text{H}_{5'}$  i  $\text{H}_{4'}$  permeten assignar els carbonis situats a 65.6 i 39.7 ppm com els carbonis metilènics  $\text{C}_{5'}$  i  $\text{C}_{4'}$ , respectivament.

L'espectre HMBC, correlació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a dos o tres enllaços, ens permetrà determinar la regioselectivitat. La Figura 43 mostra l'existència d'un pic creuat entre el  $\text{H}_{4'}$  i el senyal corresponents a un metil, relació que ens permet identificar aquest senyal com el corresponent al metil angular. Els pics assenyalats a la figura entre els dos protons  $\text{H}_4$  i el metil angular, situats a tres enllaços de l'anterior, només es poden observar acceptant la regioquímica que hem assignat a aquest compost.



**Figura 43.** Espectre HMBC de **177**.

Per determinar l'estereoquímica del  $\text{C}_1$ , és necessari analitzar l'espectre NOESY. El pic creuat definitiu és el que s'observa entre els protons  $\text{H}_{4'}$  i  $\text{H}_1$ , que permet assegurar la disposició *exo* del grup hidroxil, única disposició possible per poder observar aquest efecte, tal i com es mostra a la Figura 44.



**Figura 44.** Espectre NOESY de **177**.

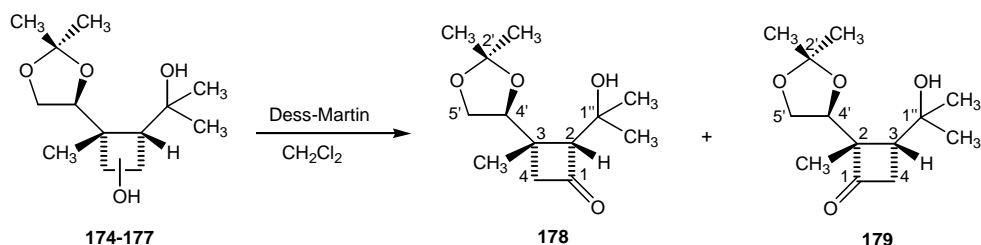
Cal destacar que novament el desplaçament químic dels carbonis dels metils angulars en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, influenciat per la pressió estèrica que suporten, correlaciona bé amb les assignacions realitzades.

A la Taula 12 es pot observar que en els dos adductes que presenten el grup hidroxil en la posició  $\alpha$  del metil, el carboni surt a  $\delta$  20.8, quan el substituent es disposa en *endo*, mentre que quan està en *exo* absorbeix a 15.3 ppm, el valor més baix registrat dels quatre isòmers ja que és la configuració on el metil es troba més congestionat. En els dos alcohols restants **174** i **177**, que presenten la regioquímia contrària, el metil surt a camps més baixos  $\delta$  22.2 i 22.6, respectivament.

	<b>174</b>	<b>175</b>	<b>176</b>	<b>177</b>
CH <sub>3</sub> angular (ppm)	22.2	20.8	15.3	22.6

**Taula 12.** Valors de desplaçament químic del carboni del metil angular dels productes **174**, **175**, **176** i **177**.

Per estudiar el comportament químic dels ciclobutanols obtinguts, s'ha realitzat l'oxidació de la barreja d'alcohols per obtenir els derivats carbonílics corresponents, que són intermedis sintètics interessants.



**Figura 45.** Reacció d'oxidació de la mescla d'alcohols **174-177**.

Al tractar la barreja d'alcohols **174-177** amb el reactiu oxidant de Dess-Martin en clorur de metilè durant 1.5 hores s'obté la mescla de les cetones **178** i **179** amb un 82% de rendiment en una relació 1:1.2, coincidint amb la proporció d'alcohols de cada regioselectivitat que s'havia determinat en el pas anterior.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de la barreja obtinguda, ambdues substàncies són fàcilment distingibles espectroscòpicament, ja que el protó  $\text{H}_2$  de **178** i el protó  $\text{H}_3$  de **179**, protons equivalents, es diferencien tant en els desplaçaments químics com en les constants d'acoblament. En el cas del protó  $\text{H}_2$  de **178** ( $\delta$  3.18) les constants que es llegeixen són de 2.5 i 0.9 Hz degudes a acoblaments a llarga distància amb els protons  $\text{H}_4$ . Pel que fa al protó  $\text{H}_3$  de **179** ( $\delta$  2.16), les constants presenten valors grans de 8.8 i 11.3 Hz, com a conseqüència de l'acoblament amb els dos protons  $\text{H}_4$ .

La cromatografia en columna permet obtenir la cetona **178** com un oli transparent amb  $[\alpha]_{\text{D}}: +3.0$  ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ ), identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com (2*R*,3*R*)-3-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilciclobutan-1-ona i fraccions enriquides de l'isòmer **179**.

La reducció de **178** amb hidrur de bor i sodi en el si de  $\text{MeOH}$ <sup>99</sup> permet observar per cromatografia de gasos que efectivament els dos pics que apareixen, corresponen als dos alcohols **174** i **177**, confirmant que els havíem assignat prèviament amb la regioquímica correcta.

Tenint en compte els precedents analitzats anteriorment i que amb el borà s'obtenen els quatre isòmers possibles, s'ha intentat fer el procés més selectiu assajant aquesta

<sup>99</sup> Alibés, R.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10857-10878.

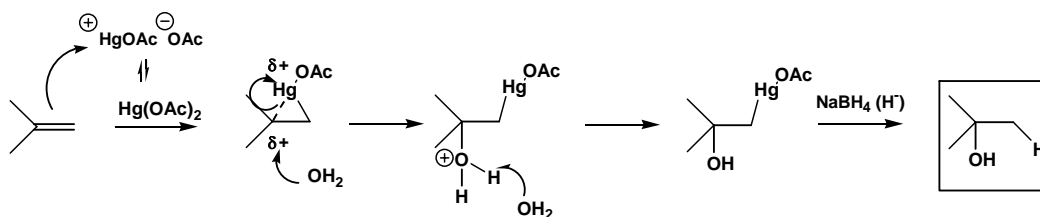
reacció amb borans estèricament més voluminosos.

S'han utilitzat el disiamilborà i el 9-BBN en les mateixes condicions emprades anteriorment, esperant que la grandària d'aquests afavorís la formació dels alcohols amb la regioquímica adequada. Malauradament en cap dels dos casos s'han obtingut els productes desitjats i s'ha recuperat el producte de partida inalterat.

Així doncs, la hidroboració no ha transcorregut segons el model que proposàvem pel nostre sistema i per tant cal cercar una altra metodologia que ens permeti obtenir majoritàriament els productes adientment funcionalitzats.

### 3.3. Reacció d'oximercuriació-desmercuriació de 158

La reacció d'oximercuriació-desmercuriació és un tipus de transformació molt habitual per obtenir alcohols derivats d'una hidratació Markovnikov del doble enllaç (Esquema 95). Consta de dos passos, el primer suposa l'atac electrofílic del  $\text{Hg}^{+2}$  a l'enllaç  $\pi$  de l'alquè per formar un ió *mercurini*, en el si d'una barreja aigua-THF. En aquest medi l'aigua actua com a nucleòfil i ataca l'intermedi format preferentment per la posició més substituïda, que es la que presenta una densitat de càrrega positiva superior. Cal destacar que es poden fer servir altres nucleòfils com MeOH o alcohol benzílic, amb els que s'obtidran els corresponents èters. En el segon pas es porta a terme la reducció de l'enllaç C-Hg amb hidrur de bor i sodi.

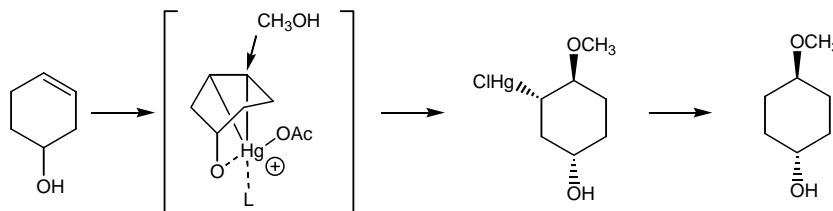


**Esquema 95.** Esquema de la reacció d'oximercuriació-desmercuriació.

A la literatura s'han trobat exemples on amb aquesta reacció s'ha assolit un gran control de la estereo- i regioselectivitat. Diferents autors defensen que un grup hidroxil o èter pròxims al doble enllaç poden conduir l'aproximació de  $\text{Hg}^{2+}$  per coordinació i en conseqüència afavorir l'obtenció d'uns productes en front dels altres.

Herbest i col. l'any 1959, van realitzar un estudi del curs estereoquímic de la reacció

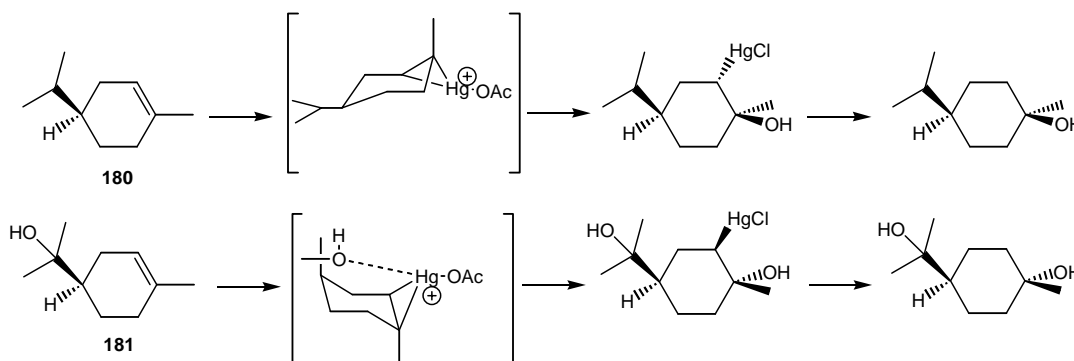
d'oximercuriació de ciclohexens diferentment substituïts.<sup>100</sup> La reacció d'aquests substrats amb acetat de mercuri en MeOH, seguida d'un intercanvi d'anió amb clorur sòdic per aïllar la sal i posterior hidrogenòlisi del grup *mercurial*, condueix a l'obtenció dels corresponents èters. Així en la reacció del 3-ciclohexenol, on es poden obtenir 4 possibles isòmers, només s'obté un únic adducte amb un 95% de rendiment.



**Esquema 96.** Reacció d'oximercuriació-desmercuriació amb ciclohexens 4-substituïts, Herbst i col. (1959).

Després dels resultats observats, suggereixen que la presència d'un grup hidroxil o altres grups que puguin actuar com a base de Lewis i que no estiguin units al doble enllaç, poden dirigir la formació del complex, afavorint que la sal de mercuri es situï en el mateix costat que aquest substituent.

El mateix any, aquests autors presenten un nou exemple que recolza les consideracions realitzades fins al moment<sup>101</sup> (Esquema 97). Comparen la reacció del 1-*p*-mentè **180** i l' $\alpha$ -terpineol **181** amb acetat de mercuri en THF-aigua. En el primer cas s'obté el ciclohexanol que presenta el grup hidroxil *cis* respecte al grup isopropil, com a conseqüència de l'aproximació del mercuri per la cara menys impedida del doble enllaç, mentre que per **181**, l'hidroxil inserit està en *trans* respecte el grup isopropanol, indicant l'atac de l'electròfil per la cara menys accessible de l'olefina. Suggereixen que aquestes diferències es poden explicar per l'efecte orientador del grup hidroxil present en la molècula **181**.



**Esquema 97.** Reacció d'oximercuriació-desmercuriació sobre **180** i **181**, Herbst i col. (1959).

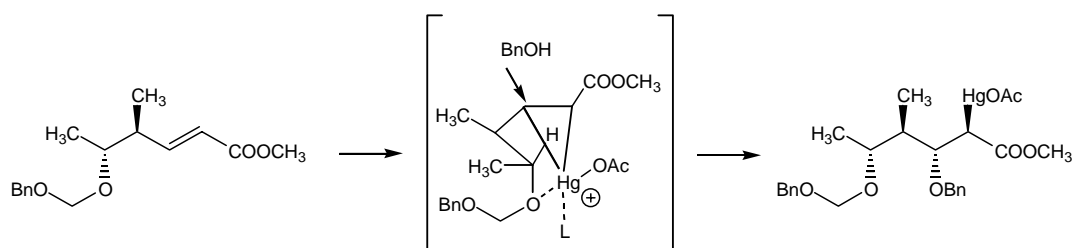
<sup>100</sup> Henbest, H. B.; Nicholls, B. *J. Chem. Soc.* **1959**, 227-236.

<sup>101</sup> Henbest, H. B.; McElhinney, R. S. *ibid.* **1959**, 1834-1837.



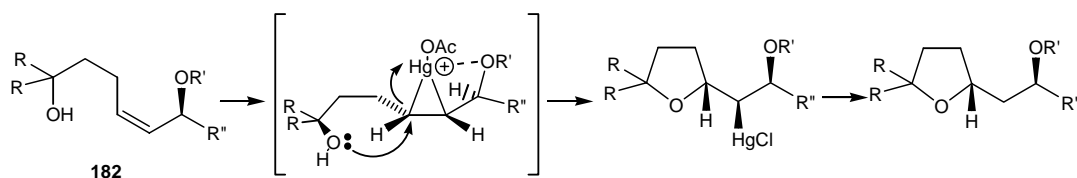
Després d'aquest primer treball, d'altres grups s'han beneficiat de la capacitat de dirigir l'addició electrofílica del mercuri a olefines que tenen la presència d'un heteroàtom adientment posicionat en el substrat de partida.<sup>102</sup>

Així, l'any 1983 el grup de Seebach prepara esquelets carbonats de cadena oberta amb 3 o més centres asimètrics consecutius i estudien l'alcoximercuriació de compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats (Esquema 98).<sup>103</sup> En base al model suggerit per Henbest per alcohols homoal·lílics, proposen pels seus sistemes uns intermedis que justifiquen els productes finals que obtenen.



**Esquema 98.** Alcoximercuriació de compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats, Seebach i col. (1983).

Perlmutter i col. l'any 1996, estudien la diastereoselectivitat en les oximercuriacions intramoleculars de  $\gamma$ -hidroxialquens que presenten un substituent oxigenat al·lílic.<sup>104</sup> Troben que la ciclació d'alquens tipus **182**, emprant acetat de mercuri en diclorometà, rendeix majoritàriament el diastereòmer *sin*.



**Esquema 99.** Estudi de les oximercuriacions intramoleculars de  $\gamma$ -hidroxialquens, Perlmutter i col. (1996).

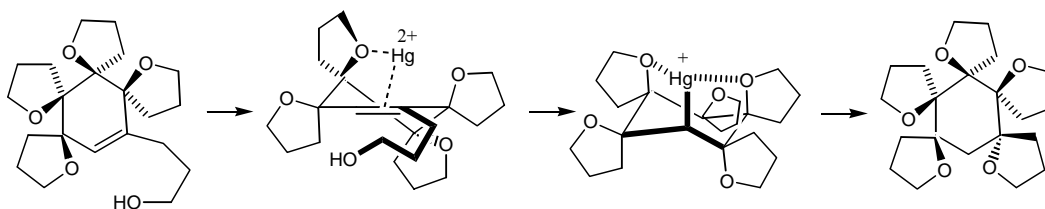
Finalment, l'any 1998, Paquette i col. descriuen la síntesi de diferents tetraespiro carbinols mitjançant una reacció d'oximercuriació intramolecular.<sup>105</sup> Proposen que grups èters o hidroxils propers poden conduir l'aproximació del  $\text{Hg}^{2+}$  al doble enllaç per coordinació provocant un alt grau d'estereocontrol.

<sup>102</sup> a) Overman, L. E.; Campbell C. B. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1474-1481. b) Broka, C. A.; Lin Y.-T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5876-5885. c) Bernadelli, P.; Moradei, O. M.; Friedrich, D.; Yang, J.; Gallou, F.; Dyck, B. P.; Doskotch, R. W.; Lange, T.; Paquette, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9021-9032.

<sup>103</sup> Thaisrivongs, S.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7407-7413.

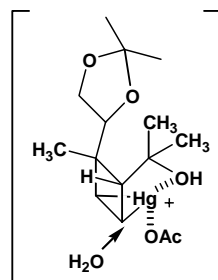
<sup>104</sup> Bratt, K.; Garavelas, A.; Perlmutter, P.; Westman, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2109-2117.

<sup>105</sup> Paquette, L. A.; Bolin, D. G.; Stepanian, M.; Branan, B. M.; Mallavadhami, U. V.; Tae, J.; Eixenberg, S. W. E.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11603-11615.



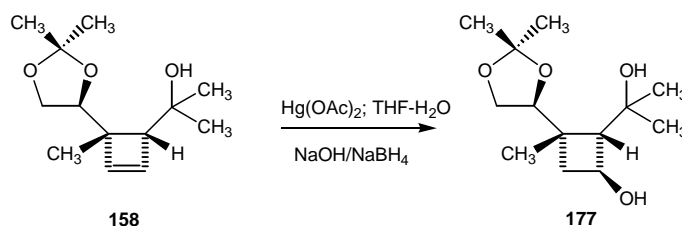
**Esquema 100.** Exemple d'estereocontrol en una reacció d'oximercuriació intramolecular, Paquette i col. (1998).

Basant-nos en aquests precedents es va considerar la possibilitat de realitzar la reacció d'oximercuriació en el nostre sistema considerant la formació d'un intermediari com el que s'indica a la Figura 46. El grup hidroxil terciari o els oxígens de l'anell dioxolànic serien els encarregats de conduir l'aproximació de l'ió mercuri, fent que l'atac nucleofilic de l'aigua es produeixi per la cara oposada i en el carboni que presenta menys impediment estèric, donant lloc a l'obtenció de l'alcohol en disposició *exo*.



**Figura 46.** Model proposat per la reacció d'oximercuriació de l'olefina **158**.

La reacció d'oximercuriació-desmercuriació es porta a terme en les condicions estàndards trobades a la literatura.<sup>106</sup> D'aquesta manera, l'olefina **158** es tracta amb acetat de mercuri en una barreja d'aigua-THF durant 2 hores, i a continuació s'addiciona una solució d'hidrur de bor i sodi donant un cru de reacció l'anàlisi del qual, per cromatografia de gasos i ressonància magnètica nuclear, ens permet la identificació de l'isòmer **177**, que s'aïlla amb un rendiment del 92%, com l'únic producte de reacció.



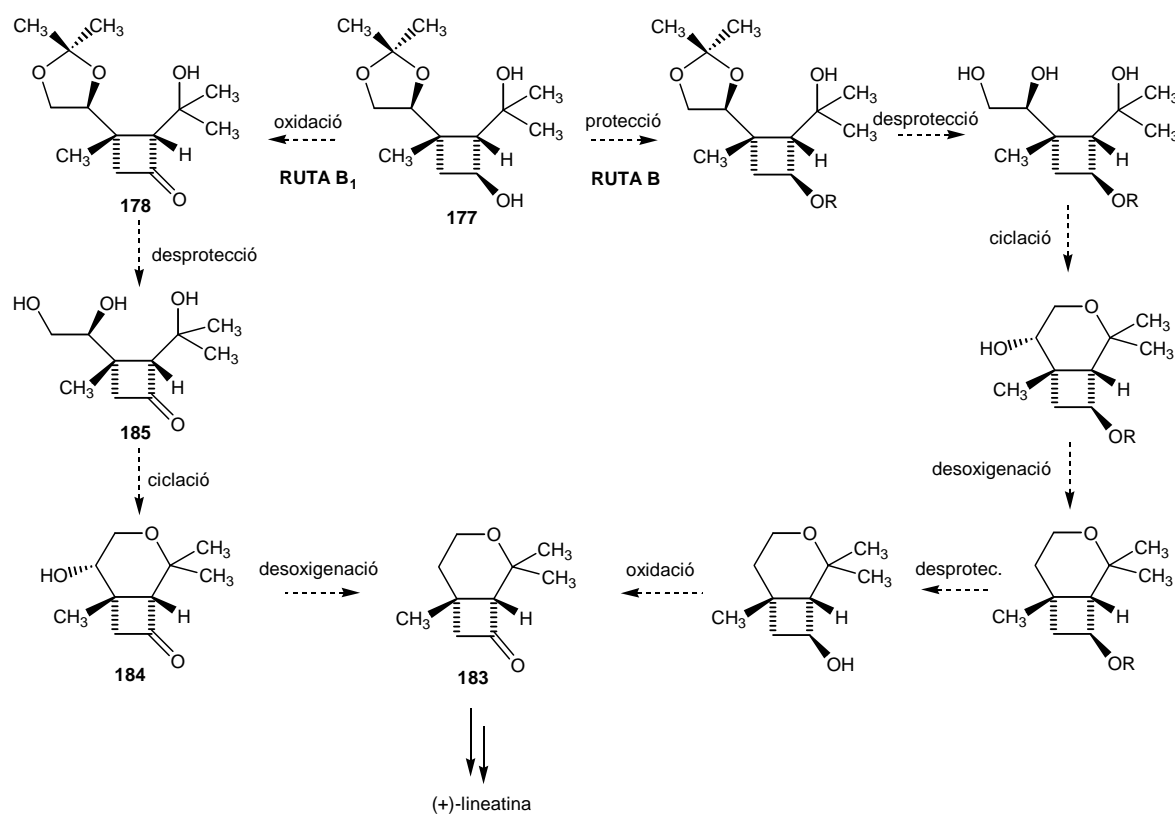
**Esquema 101.** Reacció d'oximercuriació-desmercuriació de **158**.

<sup>106</sup> Brown, H. C.; Lynch, G. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 531-538.

Quan la reacció es porta a terme emprant triflat de mercuri, s'assoleix el mateix resultat, obtenint-se només l'alcohol **177**.

Així doncs, sembla ser que les previsions que es tenien envers la possibilitat d'orientar l'oximercuriació s'han complert per a la nostra satisfacció. En aquest punt, estàvem davant la possibilitat de poder continuar treballant en la proposta que havíem fet ja que disposàvem del compost amb la regioquímica adequada. L'estereoquímica d'aquest hidroxil però, ens obligava a tenir que oxidar aquesta posició en algun pas posterior de la seqüència sintètica. Davant d'aquesta necessitat i del coneixement que es podia obtenir la ciclobutanona **178**, com s'ha descrit en l'apartat 3.2, es va pensar en la possibilitat de modificar l'esquema inicial de l'aproximació B oferint una via alternativa que disminueix el nombre de passos i que convergeix en l'intermedi **183** (Esquema 102).

### 3.4. Ruta sintètica B<sub>1</sub>



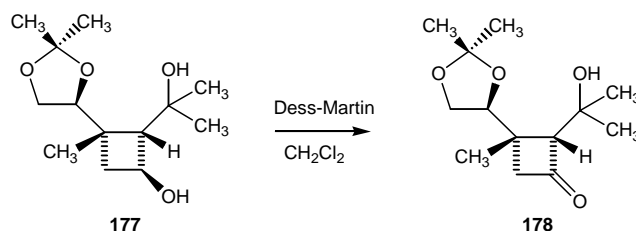
Esquema 102. Seqüència sintètica B<sub>1</sub>.

En aquesta nova aproximació (ruta B<sub>1</sub>), després de l'oxidació de l'alcohol per obtenir el compost conegut **178**, caldrà desprotegir el diol vicinal. A continuació serà necessari efectuar les reaccions de ciclació i desoxigenació que proporcionin l'intermedi **183** comú a

la ruta B.

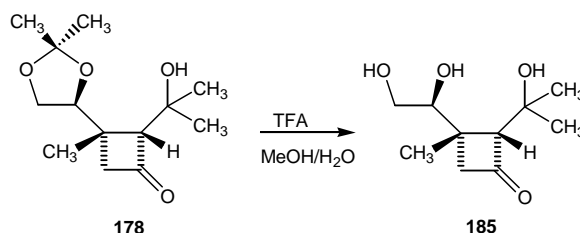
### 3.4.1. Preparació del bicicle **184**

El primer pas d'aquesta ruta és la preparació de la ciclobutanona **178** que s'ha obtingut amb un 83% de rendiment després de tractar el diol **177** amb el reactiu oxidant de Dess-Martin en el si de clorur de metilè durant 2 hores (Esquema 103).



**Esquema 103.** Preparació de la cetona **178**.

Seguidament, la cetona **178** es tracta amb àcid trifluoroacètic en una barreja MeOH-H<sub>2</sub>O,<sup>107</sup> obtenint-se, amb un 91% de rendiment, un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com **185** (Esquema 104).

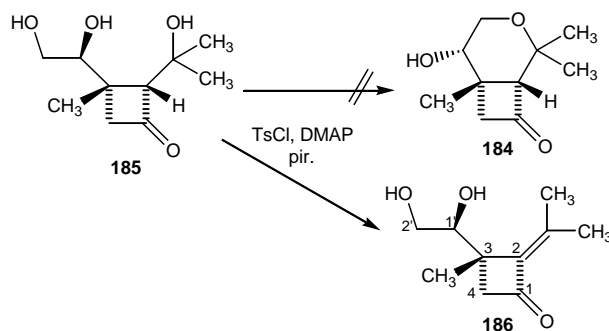


**Esquema 104.** Desprotecció del compost **178**.

Una vegada desprotegit el diol vicinal, el següent pas suposa la formació de l'anell pirànic emprant les condicions experimentals assajades en la ruta A, on degut a la inestabilitat tèrmica de l'anell ciclobutènic no es va obtenir el producte desitjat.

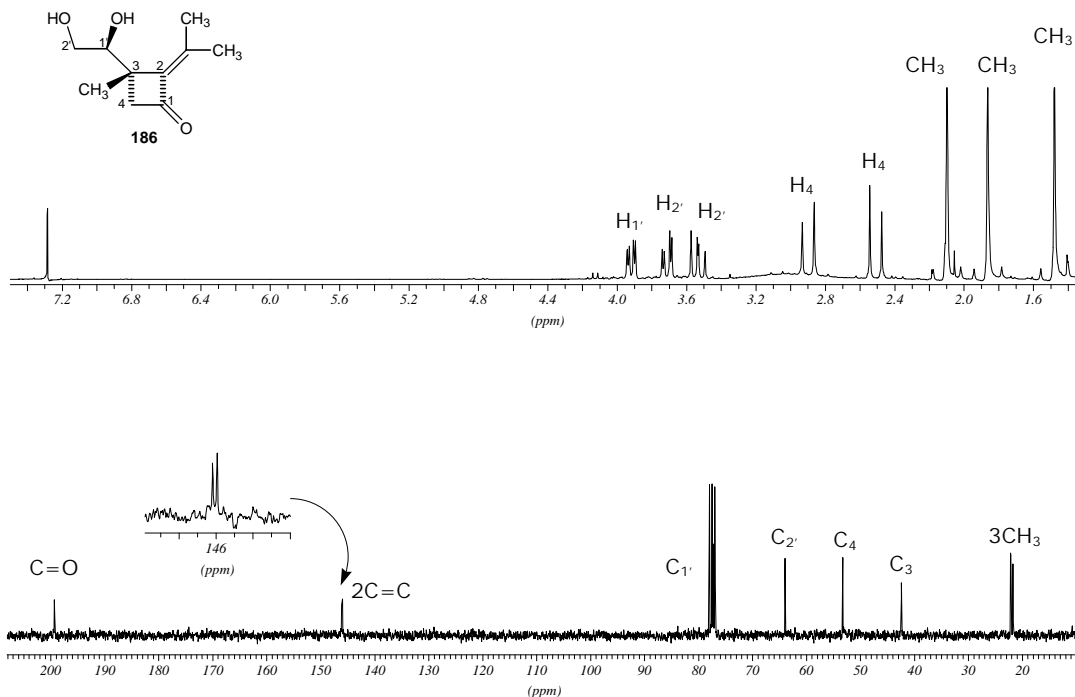
Així la ciclobutanona **185** es tracta amb clorur de tosíl i una quantitat catalítica de DMAP en piridina anhidra a reflux durant 4.5 hores, obtenint-se, amb un 62% de rendiment, un producte les dades espectroscòpiques del qual no coincideixen amb les del bicicle objectiu. L'estudi dels espectres de RMN enregistrats permet identificar-lo com (3*S*)-3-[(1*S*)-1,2-dihidroxietil]-3-metil-2-(1-metiletiliden)ciclobutan-1-ona **186**, producte derivat de la deshidratació de l'hidroxil terciari (Esquema 105).

<sup>107</sup> Zimmermann, P. J.; Blanarikova, I.; Jäger, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 910-912.



**Esquema 105.** Obtenció de **186**.

A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN d'aquest producte (Figura 47) es poden observar els senyals corresponents a tres metils, dos d'ells a  $\delta$  2.05 i 1.82, desplaçament químic degut a la seva posició vinílica, i només dos protons  $\alpha$ -carbonílics geminals a 2.85 i 2.46 ppm. L'anàlisi de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN i HMQC permet identificar un carboni carbonílic de cetona i dos carbonis quaternaris i olefínics que recolzen l'estructura proposada. A més l'espectre d'IR presenta les bandes a 1650, 1720 i  $3381\text{ cm}^{-1}$  corresponents a la presència del doble enllaç, el grup carbonil i els grups hidroxils, respectivament.



**Figura 47.** Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **186**.

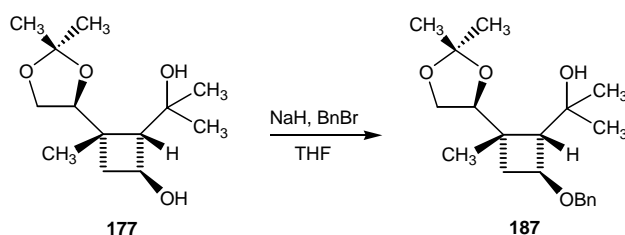
Ja que aquesta reacció no ha transcorregut pel camí que s'esperava, s'abandona aquesta aproximació  $\text{B}_1$  que intentava reduir el nombre de passos per assolir la feromona i

es retorna a la primera proposta de la ruta B (Esquema 102).

### 3.5. Obtenció de l'èter benzílic **187**

D'acord amb l'estratègia sintètica de la ruta B de l'Esquema 87, el següent objectiu per continuar la síntesi és procedir a la protecció de l'alcohol **177**. Els èters benzílics es troben entre els *O*-grups protectors de més utilitat dins de la química orgànica sintètica, degut a la seva fàcil formació, la seva inherent estabilitat i a la varietat de mètodes existents per a la regeneració del grup hidroxil.<sup>108</sup>

La reacció del ciclobutanol **177** durant 12 hores amb hidrur sòdic i bromur de benzil en THF, condueix a l'obtenció, amb un 79% de rendiment, d'un producte amb  $[\alpha]_D: +27.0$  (*c* 1.26, CHCl<sub>3</sub>), identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com 2-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(benziloxi)-2-[(4*S*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilciclobutil]-2-propanol **187** (Esquema 106). Tant l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN com el de <sup>13</sup>C-RMN presenten les absorcions característiques del grup benzil.

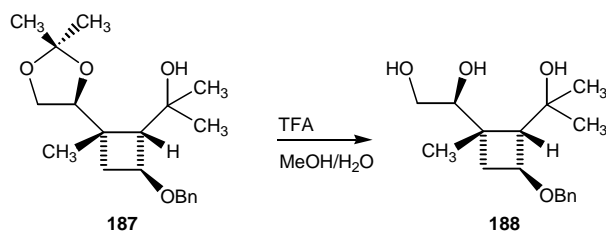


**Esquema 106.** Reacció d'obtenció del derivat benzílic **187**.

### 3.6. Obtenció del triol **188**

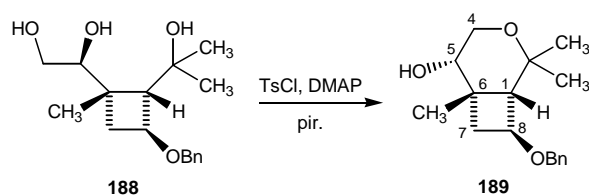
La següent transformació suposa la desprotecció de l'acetal de **187**. Com en l'anterior desprotecció del diol vicinal del compost **178** de la ruta B<sub>1</sub>, aquesta es realitza amb àcid trifluoroacètic en el si de MeOH-H<sub>2</sub>O obtenint-se, amb un 94% de rendiment, un sòlid blanc amb p.f. 100-102 °C i  $[\alpha]_D: +65.7$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>), identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com (1*S*)-1-[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-(benziloxi)-2-(1-hidroxil-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etan-1,2-diol **188** (Esquema 107). En particular, l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN mostra la presència de només tres metils i la desaparició del carboni quaternari del grup acetònid.

<sup>108</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, **1999**.

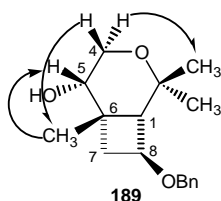
Esquema 107. Obtenció del triol **188**.

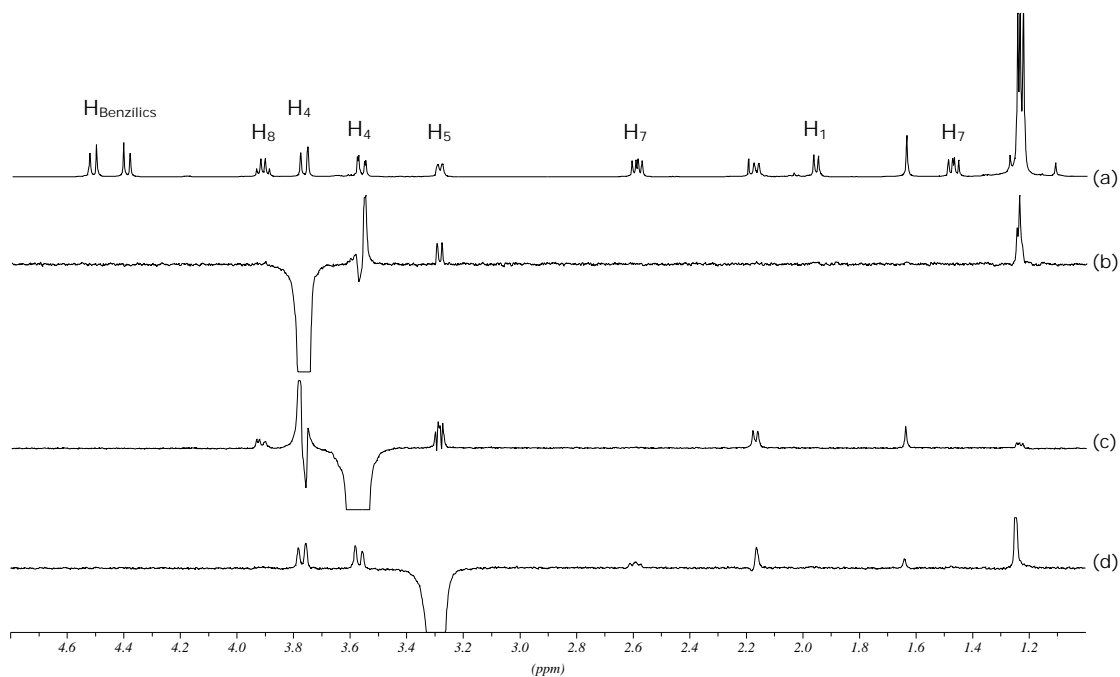
### 3.7. Obtenció de l'alcohol bicíclic **189**

En disposició del derivat **188**, s'ha assajat la formació de l'alcohol bicíclic **189** (Esquema 108). La reacció del triol **188** amb clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidra a reflux durant 5 hores, dóna amb un 84% de rendiment, un sòlid blanc de p.f.: 69-72 °C i  $[\alpha]_D^{25}$ : +37.2 (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>) identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com (1*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-benziloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà-5-ol **189**.

Esquema 108. Preparació del bicicle **189**.

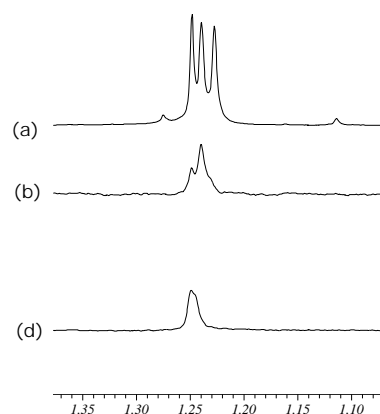
Així doncs, finalment s'ha aconseguit aïllar l'alcohol bicíclic **189**; la seva estereoquímica i estructura s'han assignat mitjançant experiment de n.O.e. diferencial.





**Figura 48.** a) Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **189**; b) irradiació de  $\text{H}_4$ ; c) irradiació de  $\text{H}_4$ ; d) irradiació de  $\text{H}_5$ .

Es pot observar a la Figura 48, com la irradiació del protó  $\text{H}_5$  genera n.O.e. sobre un dels metils (d), que ha de correspondre al metil angular i que es pot justificar acceptant una la disposició del metil angular i protó  $\text{H}_5$  en *cis*. Per altra banda, la irradiació del protó  $\text{H}_4$  disposat en *exo* (b), dóna n.O.e. sobre dos grups metil, un correspon al metil angular ja identificat i l'altra al metil *exo* unit al carboni  $\text{C}_2$ . Aquest efecte només és possible acceptant una estructura cíclica.

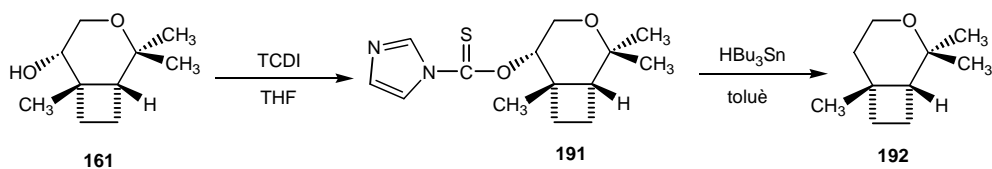


### 3.8. Obtenció de l'èter bicíclic 190

Per portar a terme la reducció de l'hidroxil secundari de **189** s'utilitzarà la metodologia desenvolupada per Barton i McCombie<sup>109</sup> que transcorre via el derivat tiocarbònic i posterior tractament amb hidrur de tributilestany i AIBN com a iniciador de radicals. Aquesta estratègia ja s'havia utilitzat en el nostre grup d'investigació amb èxit en la síntesi del (+)-grandisol (Esquema 109).

<sup>109</sup> Per una revisió d'aquest mètode, mirar: a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. b) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609-2645. c) Ramaiah, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3541-3676. d) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417 i 489.

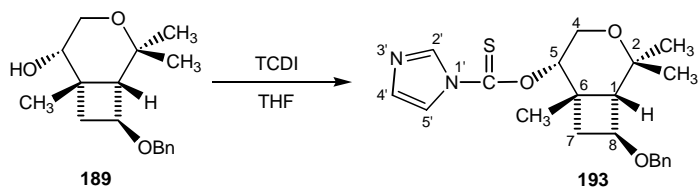




**Esquema 109.** Reacció de desoxigenació emprada en la síntesi del (+)-grandisol.

En aquella ocasió els millors resultats es van obtenir amb el derivat tiocarbonildiimidazòilic **191** que va ésser tractat posteriorment amb hidrur de tributilestany per obtenir el producte desoxigenat **192** amb un rendiment global del 70%.

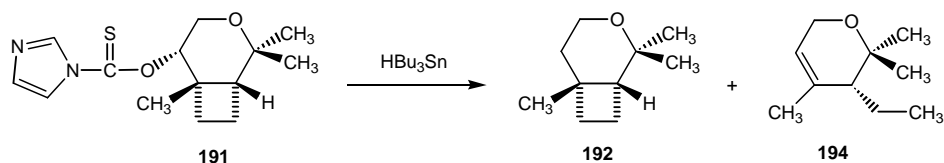
Tenint present aquests antecedents, en primer lloc s'ha preparat el derivat tiocarbonílic **193** (Esquema 110). Per procedir a la seva obtenció es fa reaccionar l'alcohol bicíclic **189** amb TCDI en THF a 60-80 °C durant 2 hores, obtenint-se amb un 90% de rendiment, un oli transparent amb  $[\alpha]_D$ : -20.2 (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>), identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com (1*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-benziloxi-5-tiocarbonilimidazoliloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octà **193**.



**Esquema 110.** Obtenció del derivat tiocarbonílic **193**.

L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN d'aquesta substància mostra les absorcions característiques dels tres protons imidazòilics H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub> i H<sub>4'</sub> a 8.36, 7.49 i 7.05 ppm, respectivament. Per altra banda, l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN presenta el senyal corresponent al carboni quaternari del grup tiocarbonil a 183.7 ppm.

Cal mencionar en aquest punt que en la preparació del (+)-grandisol, la reducció del derivat tiocarbonílic **191** amb hidrur de tributilestany seguint les condicions proposades per Barton i McCombie proporcionava, a més del producte objectiu **192**, el compost pirànic **194**.

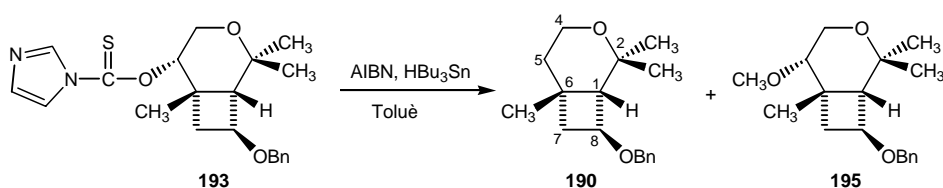


**Esquema 111.** Resultat obtingut en el tractament de **191** amb HBU<sub>3</sub>Sn.

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

Tenint en compte aquests precedents, el derivat tiocarbonílic **193** s'addiciona sobre una solució de toluè anhidre a 100 °C que conté 4 equivalents d'hidrur de tributilestany i una quantitat catalítica de AIBN. Després de 20 min ja no s'observa producte de partida i s'obté, amb un 93% de rendiment, un oli transparent amb  $[\alpha]_D$ : +41.5 (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>), identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com (1*S*,6*S*,8*S*)-8-benziloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **190** (Esquema 112).

L'espectre DEPT d'aquesta substància revela la presència d'un carboni metilènic més respecte els presents en el cas de **189** i **193**. A l'espectre d'IR destaca l'absència de la banda associada al grup hidroxil.

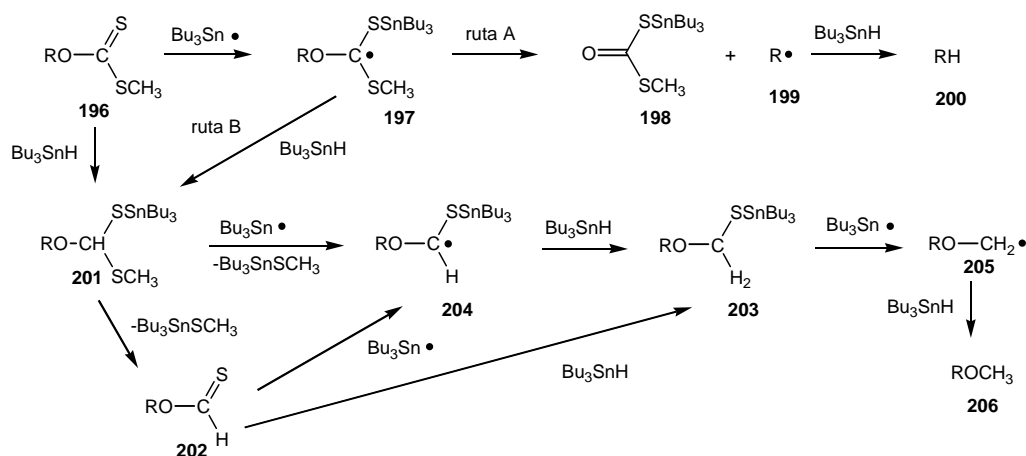


**Esquema 112.** Obtenció del producte de desoxigenació **190**.

Juntament amb aquest producte s'obté un compost molt minoritari que s'ha pogut identificar mitjançant les seves dades espectroscòpiques com **195** (Esquema 112). L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN presenta el senyal característic d'un grup metoxi a la molècula.

Altres autors han detectat la formació de derivats que presenten un grup metoxi en altres reaccions de desoxigenació. Hanson i col. obtenen els derivats amb el grup metoxi quan assagen les condicions de desoxigenació de Barton-McCombie en el compost lanosterol, i postulen un mecanisme competitiu al principal que explica la formació d'aquests tipus de subproductes.<sup>110</sup>

<sup>110</sup> Bensasson, C.; Cornforth, S. J.; Du, M.-H.; Hanson, J. R. *Chem. Commun.* **1997**, 1509-1510.



**Figura 49.** Mecanismes postulats per Hanson i col. en el procés de desoxigenació.

A la ruta A de la Figura 49 es representa el camí postulat per Barton. Considera que es produeix una addició reversible del radical tributilestanyil a l'enllaç  $\text{C}=\text{S}$ . El radical que en resulta **197** pot trencar-se tèrmicament i formar el ditiocarbonat **198** i el radical alquil **199**, generant-se en l'etapa següent el producte desoxigenat **200**. Al marge d'aquest camí, Hanson i col. consideren la possibilitat de què **197** accepti un  $\text{H}\cdot$  del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  per formar **201**, que es fragmenti per formar l'ester-*O*-tioformiat **202** i que finalment s'addicioni  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  rendint l'hemitioformiat **203** (ruta B).

Segons assenyala Hanson, experiments posteriors van indicar que els radicals tipus **197** són tèrmicament molt inestables i es va preferir acceptar un mecanisme no radicalari de la transferència d'hidrur per a la formació de **201** a partir de **196** i presumiblement de **203** a partir de **202**.

En la ruta B ambdós hidrògens metilènics són proporcionats per  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  mitjançant addicions, radicalàries o no, a grups tiocarbonílics. En canvi, quan s'addiciona el tercer hidrogen no és possible un intermedi tiocarbonílic, sembla necessari postular que l'hemitioformiat **203** pot generar radicals del tipus **205** per termòlisi o, el més probable, per atac de  $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$  a l'àtom de sofre per eliminar  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{S}$  i que el producte radicalari **205** accepta aquest tercer hidrogen de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  formant **206**.

Finalment indiquen que les espècies derivades de la desoxigenació  $\text{RH}$  **200**, s'afavoreixen amb alta dilució i alta temperatura, ja que competeixen un mecanisme de termòlisi unimolecular (A) i un altre de transferència d'hidrogen bimolecular (B). Així doncs, altes concentracions de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  afavoreixen el camí que porta a les addicions d'hidrogen donant lloc a **206**.

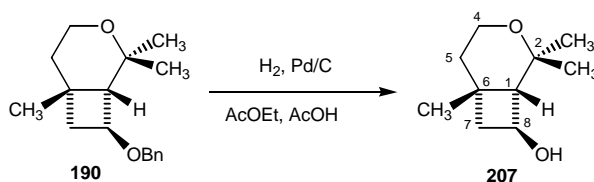
En els nostres experiments hem pogut observar la influència de la concentració. Es

va detectar la presència del subproducte amb el grup metoxi incorporat **195**, en una proporció (1:2) respecte el producte desoxigenat **190**, quan la concentració d'hidrur era de 0.3M. En diluir el reactiu fins a 0.1M i mantenint l'estratègia d'addició inversa, la presència del subproducte es redueix fins a una relació 1:14, pràcticament negligible.

### 3.9. Obtenció de l'alcohol **207**

La desprotecció de l'èter benzílic es realitza mitjançant una hidrogenació catalítica en presència de pal·ladi sobre carboni a pressió atmosfèrica en una barreja AcOEt-AcOH (9:1) (Esquema 113). Cal destacar que en aquest cas es precisa una quantitat quasi estequiomètrica de pal·ladi per a que finalitzi el procés, ja que amb menys quantitat la reacció no evoluciona. El procés finalitza en dues hores obtenint-se, amb un 98% de rendiment, un oli amb  $[\alpha]_D$ : -2.6 (*c* 0.59, CHCl<sub>3</sub>) identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com (1*S*,6*S*,8*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-8-ol **207**.

L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN i de <sup>13</sup>C-RMN d'aquesta substància revela l'absència dels senyals deguts al grup benzil i una banda ampla a l'espectre d'IR a 3249 cm<sup>-1</sup> indicativa de la presència del grup hidroxil.

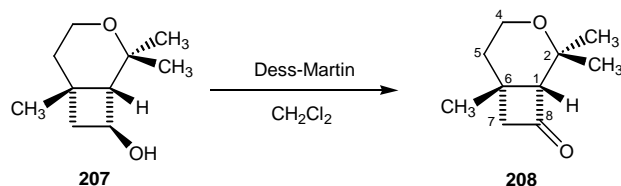


**Esquema 113.** Desprotecció del grup benzil.

### 3.10. Preparació de la cetona **208**

La següent transformació suposa l'oxidació del grup hidroxil ja que no presenta l'estereoquímica adequada per arribar al producte natural. La ciclobutanona **208** ja havia estat preparada anteriorment en la seva forma racèmica en altres aproximacions.<sup>22,27</sup> Van ser Mori i col. l'any 1991<sup>26</sup> qui la van obtenir per primera vegada de forma enantiopura després de la resolució del racemat de l'alcohol precursor, per tractament amb PDC en clorur de metilè i amb un rendiment del 73%.

En el nostre cas per procedir a la seva obtenció, l'alcohol **207** es tracta amb el reactiu oxidant de Dess-Martin en el si de clorur de metilè. Després de 3 hores de reacció s'obté, amb un 95% de rendiment, un oli transparent amb  $[\alpha]_D: +47.1$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $[\alpha]_D: +44.5$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ))<sup>26</sup> identificat com (1*S*,6*S*,8*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]-octan-8-ona **208**.



**Esquema 114.** Obtenció de la cetona **208**.

Les dades espectroscòpiques obtingudes també concorden amb les descrites a la bibliografia. A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa que els desplaçament químic dels protons  $\text{H}_1$  i els dos  $\text{H}_7$  es desplacen a camps més baixos 2.64, 2.74 i 2.57 ppm, respectivament, respecte els corresponents a **207**, 1.54, 2.05 i 1.44 ppm. A més, la constant d'acoblament geminal entre els protons  $\text{H}_7$ , situats en posició  $\alpha$ -carbonílica, presenta un valor superior als 16 Hz, característica comuna en la resta de ciclobutanones aïllades amb anterioritat. Una altra dada inequívoca és la presència d'un carboni carbonílic a 205.6 ppm a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Cal destacar que aquesta substància presenta problemes de volatilitat per la qual cosa s'ha de manipular amb precaució per evitar al màxim pèrdues de matèria.

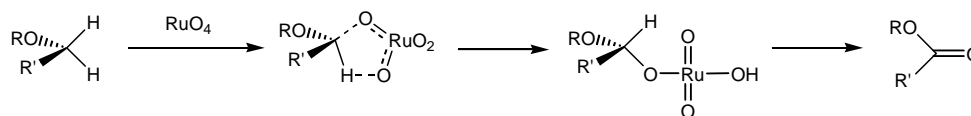
### 3.11. Preparació de la diona 14

Per arribar a la formació de la cetolactona **14** es segueixen els treballs anteriors on la sintetitzen a partir de **208** utilitzant una oxidació catalitzada per tetraòxid de ruteni amb una barreja de dissolvents de tetraclorur de carboni-aigua amb rendiments que oscil·len entre el 61%<sup>22</sup> i el 71%.<sup>26</sup>

Es postula que l'oxidació d'èters amb tetraòxid de ruteni procedeix via un mecanisme concertat a través d'un estat de transició cíclic de cinc membres (Esquema 115).<sup>111</sup> Per poder utilitzar-lo com a catalitzador cal utilitzar el periodat o l'hipoclorit de

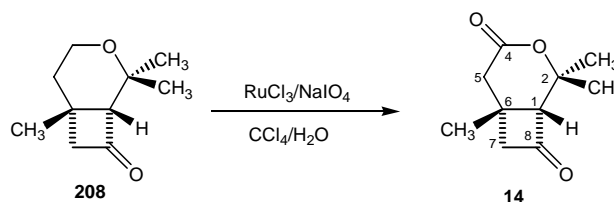
<sup>111</sup> a) Bakke, J. M.; Frohaug, A. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 310-318. b) Bakke, J. M.; Frohaug, A. E. *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 615-622.

sodi com oxidants estequiomètrics.<sup>112</sup>



**Esquema 115.** Mecanisme proposat per l'oxidació d'èters amb  $\text{RuO}_4$ .

Tenint en compte aquests precedents, el tractament de la ciclobutanona **208** amb periodat sòdic i tricolorur de ruteni en una barreja de tetraclorur de carboni-aigua dona, després de 24 hores de reacció i amb un 85% de rendiment, el compost (1*S*,6*S*,8*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabisclo[4.2.0]octan-4,8-diona **14** (Esquema 116) que s'ha aïllat com un sòlid blanc amb p.f.: 135-138 °C (pentà-AcOEt) i  $[\alpha]_D$ : +209.1 (*c* 0.93, acetona) (Lit.:  $[\alpha]_D$ : +206 (*c* 1.12, acetona)).<sup>26</sup>



**Esquema 116.** Obtenció de la cetolactona **14**.

Com en el cas anterior les dades espectroscòpiques obtingudes també concorden amb les descrites a la bibliografia. Cal ressenyar que aquest compost presenta un espectre de  $^1\text{H}$ -RMN molt senzill amb tots els senyals entre 1.4 i 3.0 ppm. L'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN revela la presència de dos grups carbonils a la molècula, a 205 ppm el grup carbonil de la cetona i a 170 ppm el corresponent a la lactona.

En aquest punt s'ha determinat l'excés enantiomèric d'aquesta substància per cromatografia de gasos amb una columna quiral del tipus Lipodex B.

En el laboratori disposàvem d'una mostra del producte **14** impurificada amb l'altre enantiòmer degut a que la 2(5*H*)-furanona que es va emprar en una de les proves realitzades per a la seva preparació, no era enantiomèricament pura. El cromatograma obtingut en aquestes condicions (Figura 50, cromatograma A) ens va servir de patró per confirmar després la puresa del precursor de la feromona (Figura 50, cromatograma B). L'excés enantiomèric és superior al 99.9%.

<sup>112</sup> Lee, D. G.; van den Engh, M. In "Oxidation in Organic Chemistry"; Trahanovsky, W. S., Ed.; Academic Press: New York, **1973**, part B, capítol 4.

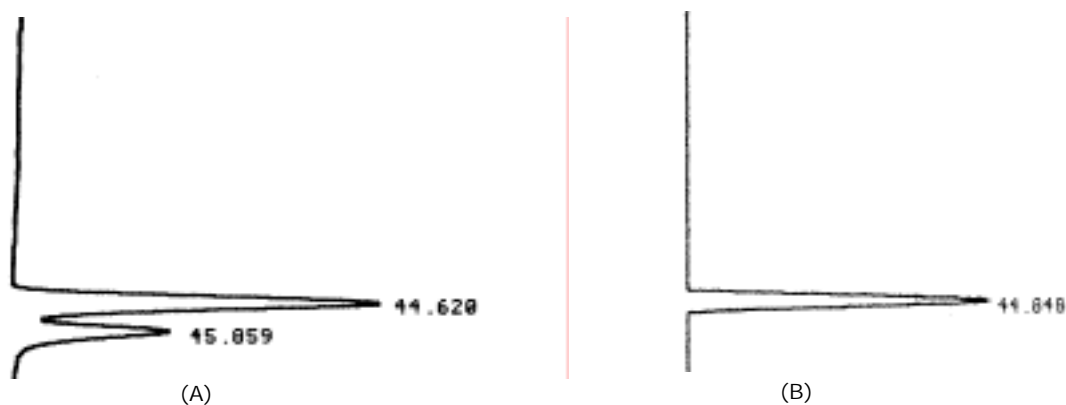
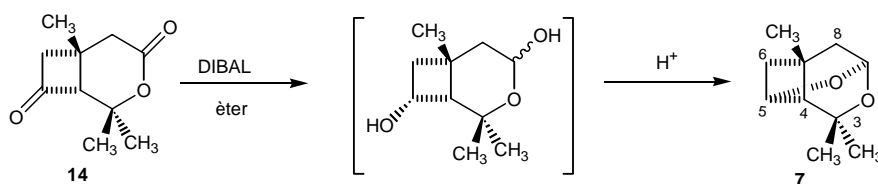


Figura 50. Cromatogrames de gasos quiral que demostren la puresa enantiomèrica de **14**.

### 3.12. Preparació de (+)-lineatina

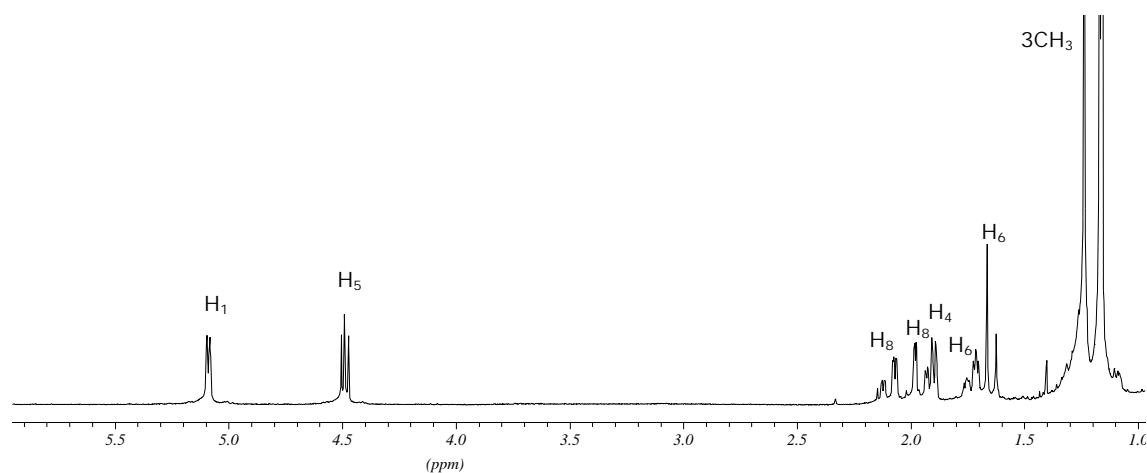
El darrer pas de la seqüència sintètica és l'obtenció de la (+)-lineatina seguint el procediment descrit pels altres autors que realitzen aquesta transformació amb DIBAL seguit del tractament àcid, amb rendiments que oscil·len entre el 20% i el 95%.<sup>16b,18,20,26</sup>



Esquema 117. Preparació de la (+)-lineatina **7**.

El producte cetolactònic **14** es tracta amb una dissolució 1M de DIBAL en hexà en el si d'èter, formant-se l'hidroxiactol desitjat. A continuació s'acidifica la mescla de reacció provocant l'acetalització intramolecular final que proporciona la (+)-lineatina. El cru resultant es destil·la a pressió atmosfèrica i s'obté, amb un 65% de rendiment, un oli transparent amb  $[\alpha]_D: +81.1$  ( $c$  0.46,  $\text{CDCl}_3$ ), valor pròxim als obtinguts a la bibliografia. Cal anotar que el valor de poder rotatori d'aquesta substància presenta valors dispars, com s'indicava a l'apartat d'introducció. L'obtingut per nosaltres s'aproxima als valors més alts registrats per aquest compost ( $[\alpha]_D: +87.3$  ( $c$  1.1,  $n$ -pentà)).<sup>26</sup> Aquesta petita diferència observada es justificable tenint en compte l'elevada volatilitat d'aquest compost i per tant a la dificultat d'efectuar una pesada acurada.

Com en els dos casos anteriors les dades espectroscòpiques obtingudes també concorden amb les descrites a la bibliografia.

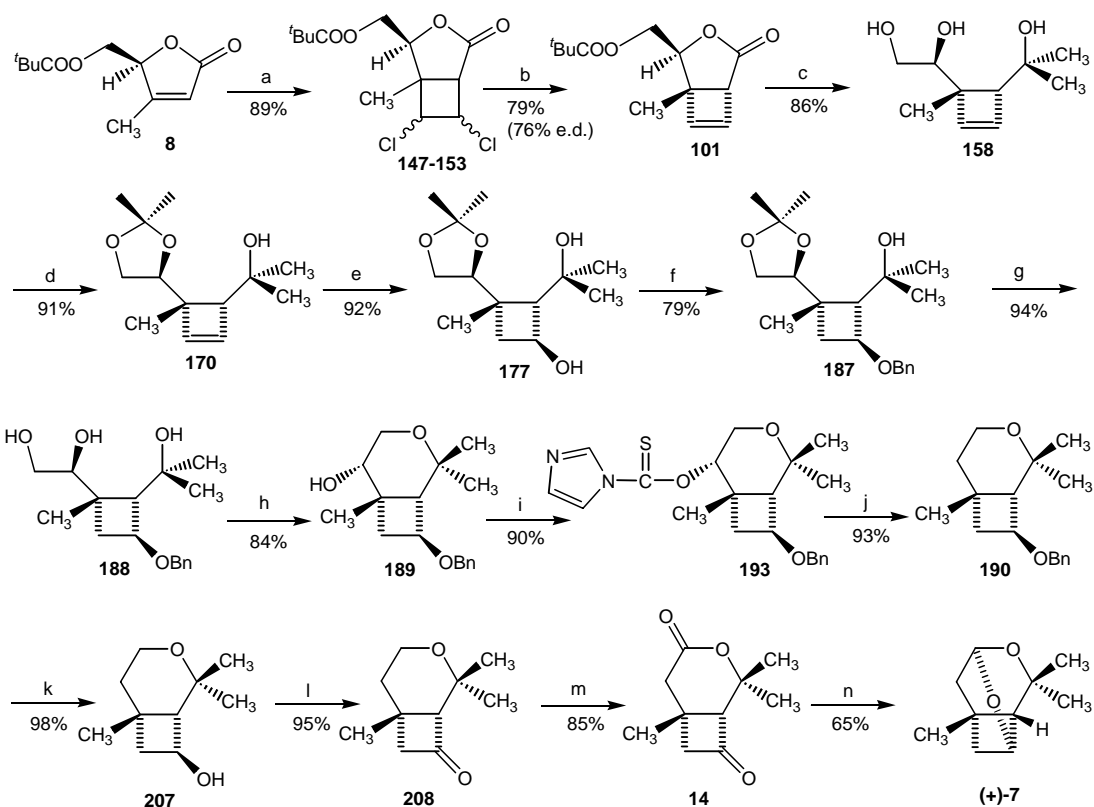


**Figura 51.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de la (+)-lineatina.

Lineatina (+)- <b>7</b>	
H <sub>1</sub>	5.08 (d, <i>J</i> : 3.2 Hz)
H <sub>5</sub>	4.49 (t, <i>J</i> : 3.9 Hz, <i>J</i> : 3.9 Hz)
H <sub>8</sub>	2.10 (dd, <i>J</i> : 12.6 Hz, <i>J</i> : 3.2 Hz)
H <sub>8</sub>	1.95 (dd, <i>J</i> : 12.6 Hz, <i>J</i> : 2.1 Hz)
H <sub>4</sub>	1.90 (d, <i>J</i> : 3.9 Hz)
H <sub>6</sub>	1.73 (dt, <i>J</i> : 10.0 Hz, <i>J</i> : 3.9 Hz)
H <sub>6</sub>	1.65 (d, <i>J</i> : 10.0 Hz)
CH <sub>3</sub>	1.23 (s)
CH <sub>3</sub>	1.18 (s)
CH <sub>3</sub>	1.16(s)

Així doncs, per a la nostra satisfacció, hem assolit l'objectiu que ens proposàvem a l'inici d'aquest treball. En l'Esquema 118 es mostra la síntesi total de la (+)-lineatina realitzada en aquesta Tesi Doctoral en 14 passos i amb un rendiment global del 14% des de la 2(5*H*)-furanona **8**.



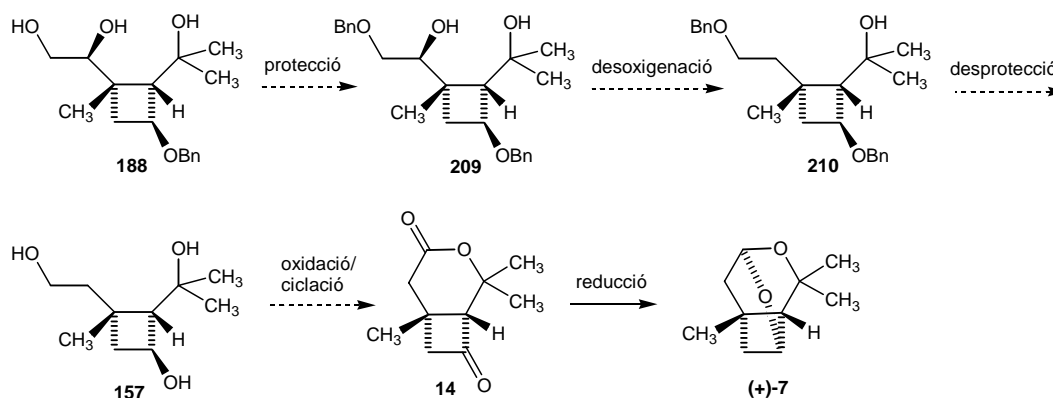


**Reactius:** a)  $h\nu$ , (*Z*)-1,2-dicloroetilè,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; b)  $\text{Zn}$ ,  $\text{EtOH}$  (80%), *mw*; c)  $\text{MeLi}$ ,  $\text{THF}$ ; d) *p*- $\text{TsOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ; e)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{THF-H}_2\text{O}$ ;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaOH}$ ; f)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ ,  $\text{THF}$ ; g)  $\text{TFA}$ ,  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ; h)  $\text{TsCl}$ , *pir.*,  $\text{DMAP}$ ; i)  $\text{TCDI}$ ,  $\text{THF}$ ; j)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{AIBN}$ , *toluè*; k)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{AcOEt/AcOH}$ ; l) Dess-Martin periodinà,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; m)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4\text{-H}_2\text{O}$ ; n)  $\text{DIBAL-H}$ , èter;  $\text{H}^+$ .

**Esquema 118.** Síntesi total de la (+)-lineatina, rendiment global del 14%.

#### 4. Ruta sintètica C

L'obtenció del derivat **188** ens va fer pensar en una nova aproximació a la (+)-lineatina on la formació del bicicle es portés a terme en els darrers passos de la seqüència. Aquesta ruta alternativa suposa com a primer pas, la protecció selectiva de l'hidroxil primari en front del secundari amb un altre grup benzílic. A continuació caldria portar a terme la reacció de desoxigenació de l'alcohol secundari de **209** i la desprotecció conjunta dels dos èters benzílics per formar **157**. Finalment, l'oxidació i posterior ciclació conduirien a la cetolactona **14**, precursor directe de la (+)-lineatina (Esquema 119).



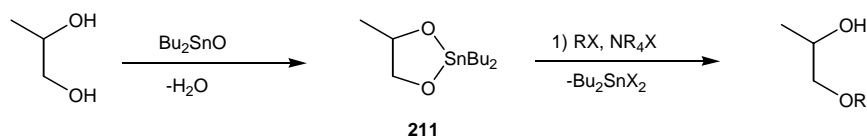
**Esquema 119.** Seqüència sintètica C.

Aquesta nova proposta presentaria un pas sintètic menys respecte la ruta B i generaria intermedis amb grups hidroxils lliures que segurament no presentaran problemes de volatilitat. Aquesta seqüència es va portar a terme simultàniament amb la ruta B.

#### 4.1. Obtenció del derivat dibenzilat 209

El nostre objectiu en aquest primer pas és la protecció selectiva de l'alcohol primari enfront del secundari. A la química de carbohidrats s'han desenvolupat diferents mètodes per tal de portar a terme aquest tipus de transformació. Un d'aquests es basa en la utilització de la química de l'estany, ja que els intermedis es poden preparar fàcilment i els productes desitjats s'obtenen amb bon rendiment i elevades selectivitats.<sup>113</sup>

En aquesta metodologia es fa reaccionar un 1,2-diòl amb l'òxid de dibutilestany a reflux de MeOH per donar l'intermedi cíclic **211**, que en el si de toluè i en presència de l'agent alquilant evoluciona, donant de forma selectiva la protecció de l'hidroxil primari. Aquest segon pas està catalitzat per halurs d'amoni quaternari (Esquema 120).<sup>114</sup>

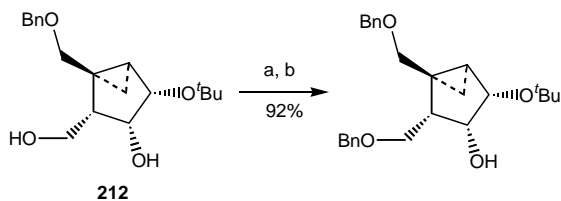


**Esquema 120.** Esquema general de la reacció amb òxid de dibutilestany.

<sup>113</sup> a) Lowary, T. L.; Hindsgaul, O. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 163-195. b) Alibés, R.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6288-6301. c) Busqué, F.; Hopkins, S. A.; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6097-6103.

<sup>114</sup> a) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643. b) David, S.; Thieffry, A.; Veyrières, A. *J. C. S. Perkin I*, 1796-1801.

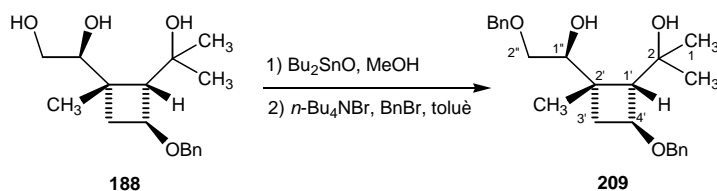
En un treball publicat l'any 1999 per Moon i col.,<sup>115</sup> relacionat amb la síntesi d'anàlegs carbocíclics de nucleòsids fusionats a un anell ciclopropànic es porta a terme una protecció benzílica selectiva del diol **212** fent servir aquest procediment amb un 92% de rendiment.



**Reactius:** a)  $(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ , toluè; reflux, b) BnBr,  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ .

**Esquema 121.** Benzilació regioselectiva, Moon i col. (1999).

Així doncs, per portar a terme la protecció regioselectiva del diol **188**, aquest es tracta amb òxid de dibutilestany en el si de MeOH a reflux i una vegada desapareix el precipitat blanc que es forma, el cru resultant es fa reaccionar amb bromur de benzil i bromur de tetrabutilamoni en el si de toluè a 80 °C (Esquema 122). S'obté amb un 82% de rendiment, un oli transparent amb  $[\alpha]_D$ : +83.7 ( $c$  0.45,  $\text{CHCl}_3$ ), identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com 2-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(benziloxi)-2-[(1*S*)-2-(benziloxi)-1-hidroxietil]-2-metilciclobutil]-2-propanol **209**.



**Esquema 122.** Obtenció del derivat dibenzilat **209**.

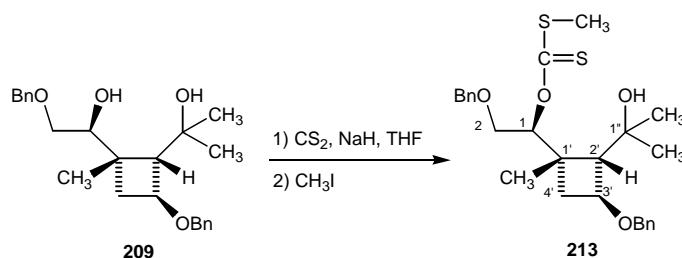
Els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i de  $^{13}\text{C}$ -RMN revelen l'existència d'un únic producte i la presència dels senyals corresponents a dos grups benzils. Cal remarcar que el senyal corresponent al carboni metilènic  $\text{C}_{2''}$  es desplaça a camps més baixos  $\delta$  71, respecte el mateix carboni del producte de partida que apareix a 63.3 ppm.

<sup>115</sup> Moon, H. R.; Kim, H. O.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4733-4738.

## 4.2. Obtenció de 210

El següent esglaió d'aquesta ruta és la desoxigenació de l'hidroxil secundari. Per portar a terme aquesta reacció, inicialment es van utilitzar les condicions emprades a la ruta B, formació del derivat tiocarbònic (TCDI, THF) i a continuació reducció amb hidrur de tributilestany en toluè, però malauradament tots els intents per obtenir el derivat tiocarbòndiimidazòlic van resultar infructuosos.

Degut a aquest fet es va decidir realitzar la desoxigenació a través d'un xantat, derivats que també han estat utilitzats en aquest tipus de transformació. La formació d'aquest té lloc mitjançant la reacció del compost dibenzilat **209** amb hidrur sòdic i disulfur de carboni en el si de toluè a temperatura ambient i posterior tractament amb iodur de metil. D'aquesta manera s'aïlla un sòlid groc amb un 81% de rendiment identificat per les seves dades espectroscòpiques com el metantionat (1*S*)-2-(benziloxi)-1-[(1*S*,2*S*,3*S*)-3-(benziloxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metilciclobutil]etil(metilsulfanil) **213** (Esquema 123).

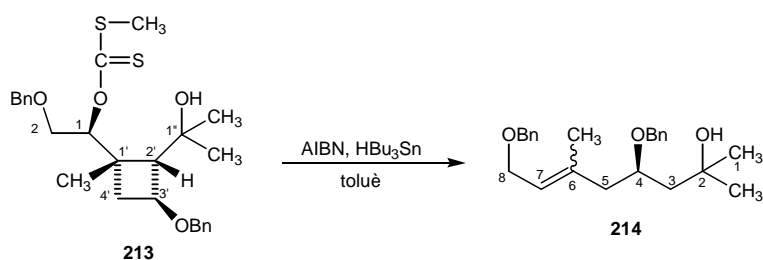


**Esquema 123.** Obtenció del xantat **213**.

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN d'aquesta substància revela l'existència d'un doble doblet a 6.06 ppm corresponent al protó  $\text{H}_1$  i la presència d'un singlet a  $\delta$  2.56 degut al metil unit al sofre, proves suficients per assegurar la formació del xantat.

Per obtenir el carboni metilènic fruit de la desoxigenació, en primer lloc es van assajar les condicions que s'havien emprat en la ruta B amb el bicicle **193** (Esquema 112). Així, el derivat tiocarbònic s'addiciona sobre una solució de toluè anhidre a 100 °C que conté 4 equivalents d'hidrur de tributilestany i un quantitat catalítica d'AIBN, i es deixa reaccionar durant 20 min. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté, amb un 66% de rendiment, una barreja de dos productes amb una proporció 1.3:1 que presenten un espectre de  $^1\text{H}$ -RMN molt similar. Una nova cromatografia en columna ens ha permès aïllar el producte majoritari i identificar-lo a partir de les seves dades

espectroscòpiques com (4*S*)-4,8-di(benzilozi)-2,6-dimetil-6-octen-2-ol **214**, producte de cadena oberta que no correspon amb el producte esperat.



**Esquema 124.** Obtenció del producte de cadena oberta **214**.

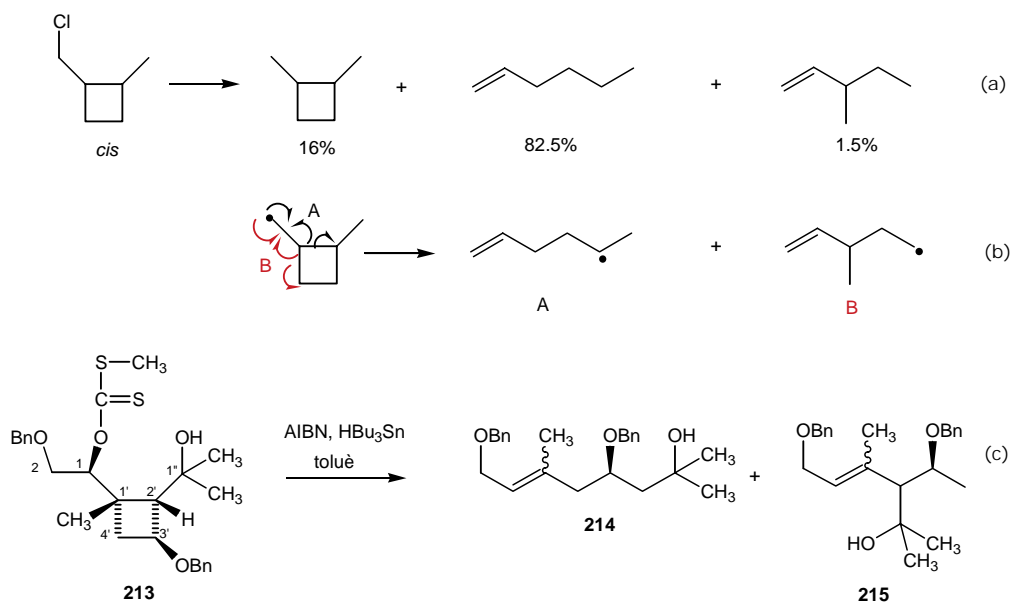
L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN d'aquest compost presenta un senyal a 5.5 ppm corresponent al protó  $\text{H}_7$  que correlaciona segons l'espectre bidimensional HMQC amb un carboni a 124.7 ppm, posició corresponent a un carboni olefinic, aquesta dada juntament amb la resta de senyals corroboren l'assignació de **214**.

Aquest resultat ens va instar a buscar treballs on es produís el mateix comportament. Altres autors han descrit isomeritzacions radicalàries similars en reduccions amb hidrur de tributilestany.<sup>116</sup> Pereyre i col., l'any 1979 generen radicals a partir de clorurs i bromurs ciclopropànics i ciclobutànics amb hidrur de tributilestany i estudien l'obertura regioselectiva de l'anell.<sup>117</sup> En el cas concret dels compostos ciclobutànics, descriuen que l'obertura de l'anell proporciona majoritàriament el radical secundari A, el més estable. També observen que la quantitat de productes derivats del trencament de l'anell augmenta quan s'incrementa la dilució o la temperatura.

A l'Esquema 125 (a) s'observa la distribució dels productes obtinguts en el cas del clorur de *cis*-2-metilciclobutilcarbinil per Pereyre; en (b) s'indiquen les diferents obertures de l'anell ciclobutànic generant els dos intermedis radicalaris A i B. Si fem extensiu aquest comportament al nostre sistema, caldria esperar els productes que es mostren a l'esquema (c), el producte **214** ja l'hem identificat com a part del resultat d'aquesta reacció, i l'altre producte que no ha pogut ésser determinat podria correspondre a un diastereòmer de **214** o bé tractar-se de l'isòmer constitucional **215**.

<sup>116</sup> a) Maillard, B.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 443-450. b) Baldwin, J. E.; Burrell, R. C. *J. Org. Chem* **2000**, 65, 7139-7144.

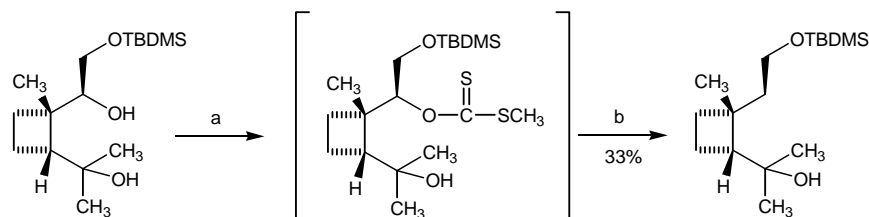
<sup>117</sup> Castaing, M.; Pereyre, M.; Ratier, M.; Blum, P. M.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1083-1092.



**Esquema 125.** a) Resultats obtinguts per Pereyre; b) isomerització proposada del radical; c) extensió d'aquest model al nostre sistema.

Per tal d'evitar l'obertura del ciclobutà es van buscar altres mètodes que requerissin condicions més suaus per realitzar la reducció del xantat. A la literatura s'han trobat exemples on aquesta reacció es porta a terme a temperatura ambient utilitzant hidrur de tributilestany i trietilbor com iniciador de radicals.

Okano i col. descriuen una aproximació sintètica per arribar al (+)-grandisol on utilitzen aquesta metodologia per reduir un hidroxil secundari en un sistema similar al nostre i amb un rendiment global del 33% (Esquema 126).<sup>118</sup>

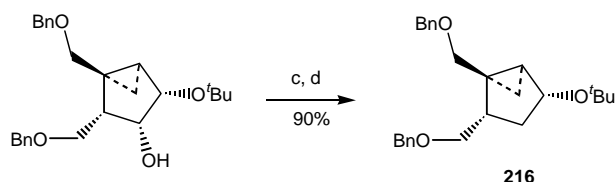


**Reactius:** a) CS<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>I, NaH, THF, d) Et<sub>3</sub>B, HBU<sub>3</sub>Sn.

**Esquema 126.** Desoxigenació de l'hidroxil secundari. Okano i col. (1993).

També en el treball ja mencionat de Moon s'utilitza la mateixa estratègia en l'obtenció de **216**, però en aquest cas amb un rendiment global del 90% (Esquema 127).

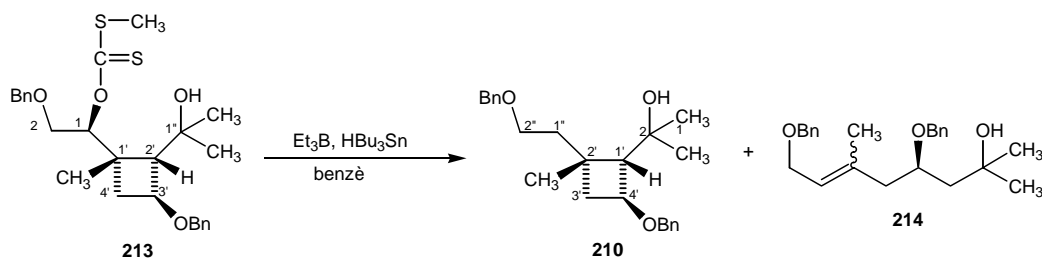
<sup>118</sup> Okano, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsumoto, K.; Matsushita, H. *Chem. Pharm. Bull* **1993**, *41*, 861-865.



**Reactius:** c)  $\text{CS}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{NaH}$ , d)  $\text{Et}_3\text{B}$ ,  $\text{HBu}_3\text{Sn}$ , benzè.

**Esquema 127.** Desoxigenació de l'hidroxil secundari, Moon i col. (1999).

Tenint en compte aquests precedents, el nostre derivat tiocarbonílic **213** es tracta amb una quantitat estequiomètrica de trietilbor i hidrur de tributilestany en benzè durant 2.5 hores a temperatura ambient. La purificació del cru resultant per cromatografia en columna dóna, amb un 73% de rendiment, un oli transparent identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com 2-(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(benziloxi)-2-[2-(benziloxi)etil]-2-metilciclobutil-2-propanol **210** i amb un 7% el producte acíclic **214** identificat anteriorment.



**Esquema 128.** Obtenció del producte desoxigenat **210**.

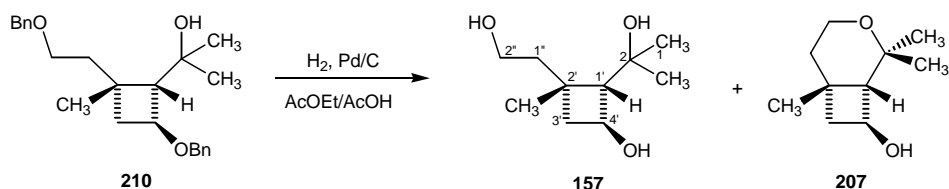
Així doncs, encara que s'obtingui una petita quantitat del producte derivat de l'obertura radicalària de l'anell ciclobutànic, aquestes condicions ens proporcionen majoritàriament el compost desitjat **210** amb un rendiment dels dos passos del 59%.

L'espectre DEPT de **210** revela l'aparició d'un carboni metilènic més respecte l'espectre de **209**, i juntament amb la presència a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN dels dos protons  $\text{H}_1$  a 1.97 ppm, són proves concloents de l'obtenció del derivat **210**.

#### 4.3. Obtenció del triol 215

Una vegada assolida la preparació de l'alcohol **210** es procedeix a la desprotecció dels dos grups benzílics fent ús de les condicions emprades en la ruta anterior. La hidrogenació catalítica es realitza en presència de pal·ladi sobre carboni a pressió

atmosfèrica en el si d'una barreja AcOEt-AcOH (20:1) (Esquema 129). En aquest cas també es precisa una quantitat estequiomètrica de pal·ladi per a que finalitzi el procés. Després d'una hora s'obté amb un 70% de rendiment, un sòlid amb  $[\alpha]_D: +54.6$  (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>) identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com (1*S*,2*S*,3*S*)-3-(2-hidroxiètil)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilciclobutan-1-ol **157**.



**Esquema 129.** Desprotecció dels grups benzílics de **210**.

L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN i de <sup>13</sup>C-RMN d'aquest triol revela l'absència dels senyals deguts als grups benzils. Cal destacar un desplaçament a camps més alts dels carbonis C<sub>2'</sub> (δ 59.9) i C<sub>4'</sub> (δ 65.9) respectivament, respecte els desplaçaments 67.5 i 70.1 ppm enregistrats per aquests carbonis en el compost **210**.

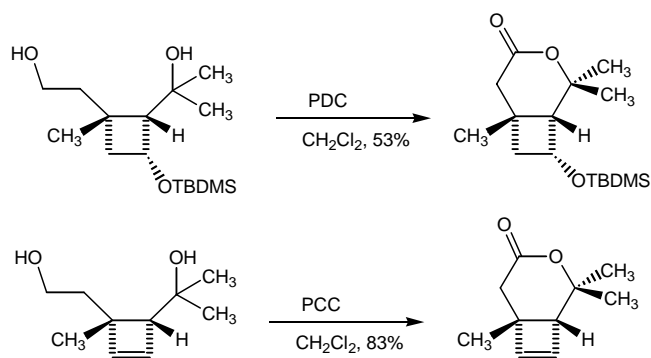
Juntament amb aquest producte també s'obté el producte ciclat **207** (13%) que s'havia assolit en la ruta B (Esquema 129), segurament com a conseqüència de la ciclació intramolecular deguda a la presència de l'àcid acètic.

#### 4.4. Preparació de **14**

L'últim pas d'aquesta aproximació suposa novament la síntesi de la cetolactona **14** però amb un precursor diferent. En aquesta ocasió es requereix una doble oxidació que permeti l'obtenció de la cetona i de l'àcid que ciclarà intramolecularment per donar la lactona.

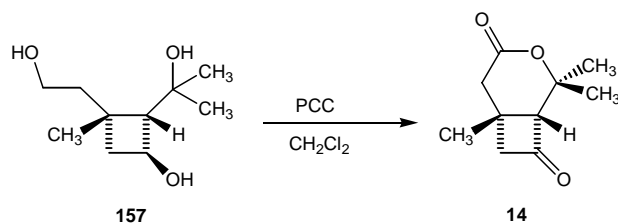
En anteriors síntesis de la lineatina s'han realitzat transformacions similars, però només es portava a terme una oxidació.<sup>19,21</sup>





**Esquema 130.** Obtenció de la lactona per altres autors.

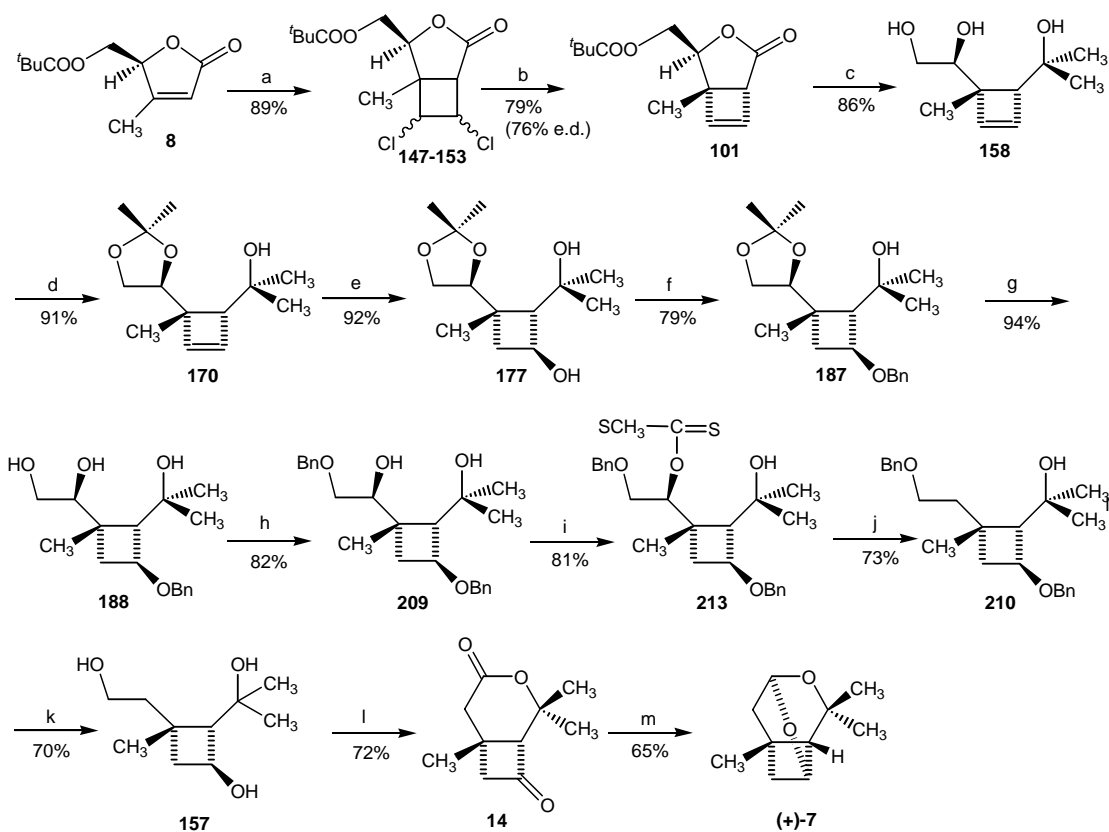
Extrapolant les condicions emprades en aquests exemples, el tractament del triol **157** amb PCC en el si de clorur de metilè durant 4 hores condueix a l'obtenció, amb un 72% de rendiment, d'un sòlid blanc identificat com el compost dicarbonílic **14** (Esquema 131), que ja ha estat transformat en la (+)-lineatina.



**Esquema 131.** Preparació de la cetolactona **14**.

Així doncs, s'ha posat a punt una nova estratègia per assolir la síntesi de la (+)-lineatina. En l'Esquema 132 es mostra aquesta nova aproximació amb un rendiment global del 7% des de la 2(5*H*)-furanona **8**.

Malgrat que aquesta ruta sintètica presenta 13 passos, un menys respecte la ruta B, el rendiment global és lleugerament inferior al registrat anteriorment, però cal anotar que els productes obtinguts en aquesta aproximació no presenten els problemes de volatilitat detectats en els intermedis assolits mitjançant l'altra seqüència estudiada.



**Reactius:** a)  $h\nu$ , (Z)-1,2-dicloroetilè,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; b) Zn, EtOH (80%), mw; c) MeLi, THF; d) *p*-TsOH,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ; e)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ; THF- $\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{NaBH}_4$ , NaOH; f) NaH, BnBr, THF; g) TFA, MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ ; h)  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ , MeOH; *n*- $\text{Bu}_4\text{NBr}$ , BnBr, toluè; i)  $\text{CS}_2$ , NaH, THF;  $\text{CH}_3\text{I}$ ; j)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Et}_3\text{B}$ , benzè; k)  $\text{H}_2$ , Pd/C, AcOEt-AcOH; l) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; m) DIBAL-H, èter;  $\text{H}^+$ .

**Esquema 132.** Síntesi total de la (+)-lineatina, rendiment global del 7%.

---

**VIII. CONCLUSIONS**

## 1. Conclusions

a) S'ha portat a terme un estudi de les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de derivats de la (*S*)-5-hidroxiometil-2(*5H*)-furanona a acetilè i olefines 1- i 1,1'-disubstituídes.

-De l'estudi de la diastereoselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] a acetilè cal destacar que:

El producte majoritari de la reacció de fotocicloaddició és el que prové de l'aproximació de l'acetilè per la cara menys impedida de la furanona (aproximació *anti*), en tots els casos. Els millors resultats d'excés enantiomèric (32%) i rendiment (74%) s'obtenen per la (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **78**.

La presència d'un grup metil en la posició 4 de **78** té com a conseqüència la pèrdua de la selectivitat. Una de les causes és l'aparició de productes secundaris derivats de reaccions competitives.

S'ha intentat millorar l'eficiència en la diastereoselectivitat facial utilitzant bis-2(*5H*)-furanones. La irradiació de **90** transcorre amb una selectivitat total, però la incorporació del grup metil com a substituent dels anells, provoca l'aparició de molts productes, per aquesta raó, aquest procediment no és vàlid com a mètode sintètic.

-S'ha estudiat la diastereo- i regioselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(*5H*)-furanona **8** a alquens 1 o 1,1-substituíts, els adductes majoritaris que s'han aconseguit aïllar i identificar presenten una regioquímica inversa a la necessària per continuar envers la síntesi de la feromona.

b) S'ha posat a punt una nova metodologia sintètica per obtenir diastereoselectivament derivats ciclobutànics i ciclobutènics mitjançant una reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(*5H*)-furanones a 1,2-dicloroetilè seguida de dihidrodeshalogenació o dihaloeliminació, respectivament. Seguint aquest protocol s'ha aconseguit disposar del cicloadducte **101** (71% de rendiment i 76% d'excés diastereomèric).

c) S'ha sintetitzat la (+)-lineatina a partir de la furanona **8** mitjançant dues aproximacions sintètiques amb un rendiment del 14% (ruta B) i del 7% (ruta C), respectivament. El pas clau d'ambdues seqüències és la reacció d'oximercuriació que permet la funcionalització regioselectiva del derivat ciclobutènic.



## **Observacions generals**

### **Espectroscòpia**

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

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

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

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

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

Els desplaçaments es donen en  $\delta$  (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat. El dissolvent utilitzat és el  $\text{CDCl}_3$ , si no s'indica el contrari. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d(doblet), dd (doble dobllet), ddd (doble doble dobllet), dddd (doble doble doble dobllet), dhep (doble heptuplet), hep (heptuplet), m (multiplet), t (triplet), dt (doble triplet), b.a. (banda ampla).

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

Els espectres d'ultraviolat i visible (**UV**) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre Hewlett-Packard 8452A amb detector de diodes, connectat a un ordinador Hewlett-Packard "Vectra".

### **Cromatografia**

En les anàlisis realitzades per cromatografia de gasos (**CG**) s'ha utilitzat un cromatògraf Hewlett-Packard, model 6890, acoblat a un integrador Hewlett-Packard 3390A, amb una columna capil·lar "cross linked" de dimetil silicona 12 m x 0.2 mm x 0.22  $\mu\text{m}$ . La columna quiral emprada és del tipus Lipodex B.

Els programes utilitzats han estat:

programa 1:  $T_{\text{injector}}$ : 240 °C,  $T_{\text{detector}}$ : 300 °C,  $T_1$ : 160 °C,  $t_1$ : 2 min, gradient: 10 °C/min  $T_2$ : 260 °C.

programa 2:  $T_{\text{injector}}$ : 240 °C,  $T_{\text{detector}}$ : 300 °C,  $T_1$ : 200 °C,  $t_1$ : 1 min, gradient: 15 °C/min  $T_2$ : 260 °C.

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

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

### Anàlisis elementals

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

### Punt de fusió

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

### Poder rotatori

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

## Reaccions fotoquímiques

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



**Figura 51.** Matràs del reactor fotoquímic i camisa de refrigeració.



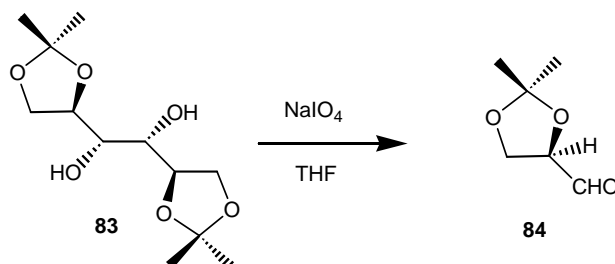
**Figura 52.** Làmpada d'irradiació.



## 1. Síntesi de 2(5H)-furanones

### 1.1. Síntesi de (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, 82

#### 1.1.1. Síntesi de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, 83



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 12.00 g (45.7 mmol) de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-mannitol **83** en 100 ml de THF. Es prepara una suspensió amb 10.80 g (50.5 mmol) de periodat sòdic en 17 ml d'aigua i 37 ml de THF i s'addiciona lentament, formant-se un precipitat blanc gelatinós. La mescla es deixa agitant a temperatura ambient durant 2 hores.

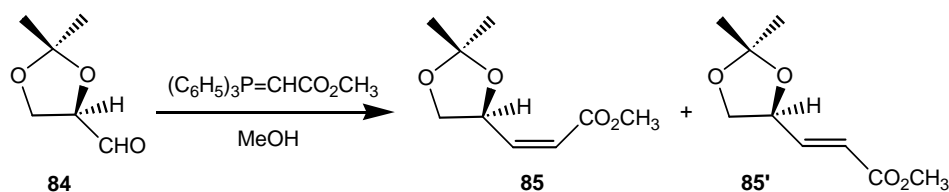
A continuació, s'addicionen 170 ml d'èter dietílic i es manté la mescla amb agitació durant 15 minuts. Es filtra i s'evapora el dissolvent. El residu, de coloració rosada, s'extreu amb clorur de metilè i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent al buit amb precaució, lentament i sense escalfar, ja que el producte pot ser arrossegat fàcilment amb els components volàtils. S'obté un oli dens que rendeix 10.80 g (83.0 mmol, 90% de rendiment) de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid **84**. Quantitats variables d'aldehid hidratat s'observen per RMN i IR.

#### Dades espectroscòpiques de **84**:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.70 (d,  $J_{1,2}=1.8$  Hz, 1H, CHO), 4.37 (ddd,  $J_{2,3a}=7.4$  Hz,  $J_{2,3b}=4.8$  Hz,  $J_{2,1}=1.8$  Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd,  $J_{gem}=8.9$  Hz,  $J_{3a,2}=7.4$  Hz, 1H, H-3a), 4.08 (dd,  $J_{gem}=8.9$  Hz,  $J_{3b,2}=4.8$  Hz, 1H, H-3b), 1.46 i 1.39 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

IR (film) ν: 3400 (b.a., O-H), 2990, 2845, 1740, 1380, 1225, 1220, 1070, 850 cm<sup>-1</sup>.

### 1.1.2. Síntesi de (*S*)-(*Z*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, **85**



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10.60 g (81.4 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid **84** en 76 ml de MeOH anhidre. Es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen en petites porcions 27.21 g (81.4 mmol) de metoxycarbonilmètilen(trifenil)fosforà. La mescla es deixa agitant durant 2 hores. S'evapora el dissolvent i el residu sòlid s'extreu amb hexà calent. La solució obtinguda es refreda, es filtra l'òxid de trifenilfosfina i s'evapora obtenint un oli de color groc que conté una mescla d'alquens *cis* i *trans*.

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

-10.72 g (57.6 mmol, 71% de rendiment) de (*S*)-(*Z*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil **85**, i

-2.23 g (12.0 mmol, 15% de rendiment) de (*S*)-(*E*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil **85'**.

#### Dades espectroscòpiques de **85**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.35 (dd,  $J_{3,2}=11.7$  Hz,  $J_{3,4}=6.9$  Hz, 1H, H-3), 5.84 (dd,  $J_{2,3}=11.7$  Hz,  $J_{2,4}=1.5$  Hz, 1H, H-2), 5.48 (dddd,  $J_{4,5}=6.9$  Hz,  $J_{4,5}=6.9$  Hz,  $J_{4,3}=6.9$  Hz,  $J_{4,2}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 4.36 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.4$  Hz,  $J_{5,4}=6.9$  Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.4$  Hz,  $J_{5,4}=6.9$  Hz, 1H, H-5), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

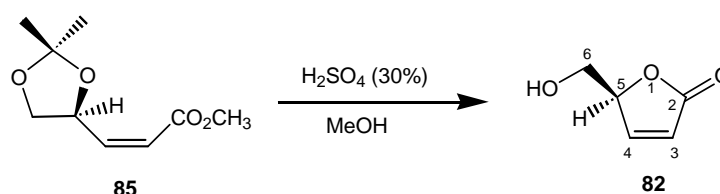
**IR** (film) ν: 2989, 2952, 2875, 1723, 1646, 1440, 1402, 1376, 1208, 1155, 1059, 1009, 857, 820 cm<sup>-1</sup>.

#### Dades espectroscòpiques de **85'**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.87 (dd,  $J_{3,2}=15.9$  Hz,  $J_{3,4}=5.3$  Hz, 1H, H-3), 6.09 (dd,  $J_{2,3}=15.9$  Hz,  $J_{2,4}=1.5$  Hz, 1H, H-2), 4.65 (dddd,  $J_{4,5a}=7.0$  Hz,  $J_{4,5b}=6.6$  Hz,  $J_{4,3}=5.3$  Hz,  $J_{4,2}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 4.16 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.5$  Hz,  $J_{5b,4}=6.6$  Hz, 1H, H-5b), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.5$  Hz,  $J_{5a,4}=7.0$  Hz, 1H, H-5a), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**IR** (film) ν: 2989, 2950, 2880, 1727, 1663, 1438, 1264, 1217, 1166, 1125, 1062, 1034, 978, 846 cm<sup>-1</sup>.

### 1.1.3. Preparació de (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona, **82**



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10.72 g (57.6 mmol) d'olefina *cis* **85**, en 30 ml de MeOH a temperatura ambient. S'hi addicionen 260 μl d'àcid sulfúric aquós del 30% i es deixa agitant durant 3 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna (AcOEt). S'obtenen així, 6.23 g (54.6 mmol, 95% de rendiment) de (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona **82** com un sòlid blanc cristal·lí.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **82**:

p.f.: 40-41 °C (pentà-AcOEt)

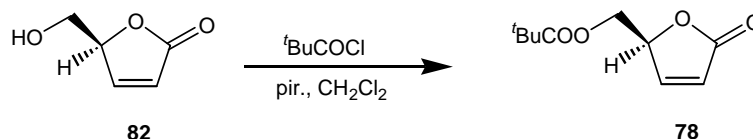
[α]<sub>D</sub>: -151.9 (*c* 2.4, aigua)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.46 (dd,  $J_{4,3}=5.8$  Hz,  $J_{4,5}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 6.19 (dd,  $J_{3,4}=5.8$  Hz,  $J_{3,5}=2.2$  Hz, 1H, H-3), 5.13 (dddd,  $J_{5,6}=5.1$  Hz,  $J_{5,6}=3.6$  Hz,  $J_{5,4}=2.2$  Hz,  $J_{5,3}=1.5$  Hz, 1H, H-5), 3.98 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{6,\text{OH}}=6.9$  Hz,  $J_{6,5}=3.6$  Hz, 1H, H-6), 3.77 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{6,\text{OH}}=6.9$  Hz,  $J_{6,5}=5.1$  Hz, 1H, H-6), 2.13 (dd,  $J_{\text{OH},6}=6.9$  Hz,  $J_{\text{OH},6}=6.9$  Hz, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.0 (C=O), 153.5 (CH, C-4), 123.0 (CH, C-3), 84.0 (CH, C-5), 62.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 3680-3200 (b.a., OH), 3107, 2930, 2880, 1743, 1602, 1379, 1332, 1170, 1112, 1079, 1053, 1005, 951, 926, 862, 824  $\text{cm}^{-1}$ .

## 1.2. Síntesi de (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, 78



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 3.20 g (28.1 mmol) de (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona **82** i 4.50 ml de piridina en 60 ml de clorur de metilè. La solució es refreda en un bany de gel a 0 °C i s'hi addicionen, gota a gota, 6.8 ml (55.4 mmol) de clorur de pivaloïl. La mescla es deixa agitant durant 29 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Després d'addicionar 10 ml d'aigua, la fase orgànica és rentada successivament amb àcid clorhídric al 5%, una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb una solució saturada de clorur sòdic. La solució s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna (2hexà:1AcOEt) i s'obtenen 4.96 g (25.0 mmol, 89% de rendiment) d'un oli que solidifica en fred que s'identifica com (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **78**.

### Dades físiques i espectroscòpiques de 78:

p.f.: 32-34 °C (hexà-AcOEt)

p.eb.: 90 °C/0.1 torr

$[\alpha]_D$ : -140 (*c* 1.26,  $\text{CHCl}_3$ )

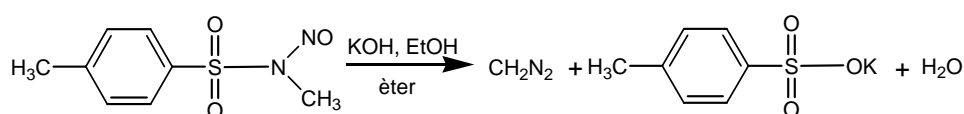
$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40 (dd,  $J_{4,3}=5.7$  Hz,  $J_{4,5}=1.6$  Hz, 1H, H-4), 6.18 (dd,  $J_{3,4}=5.7$  Hz,  $J_{3,5}=2.0$  Hz, 1H, H-3), 5.20 (m, 1H, H-5), 4.36 (d,  $J_{6,5}=3.8$  Hz, 2H, H-6), 1.13 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.0 (C=O, lactona), 172.2 (C=O, ester), 152.4 (CH, C-4), 123.1 (CH, C-3), 81.0 (CH, C-5), 62.0 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 38.1 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 3088, 3065, 2976, 2928, 2864, 1758, 1730, 1616, 1484, 1330, 1284, 1172, 1157, 805  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1.3. Síntesi de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona, **8**

#### 1.3.1. Preparació de diazometà

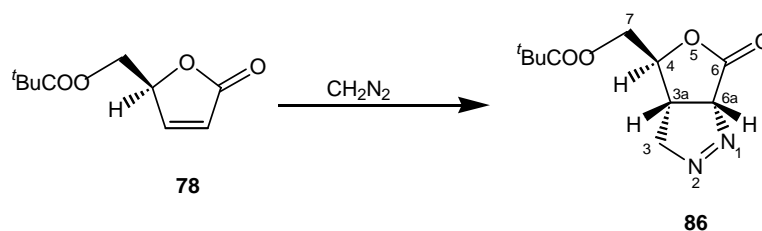


En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat, proveït d'agitació magnètica i muntatge de destil·lació de diazometà, es dissolen 2.18 g (10.2 mmol) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida, en 30 ml d'èter dietílic. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 0.4 g (7.13 mmol) d'hidròxid potàssic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

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

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

#### 1.3.2. Preparació de (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-pivaloïloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona, **86**



En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 534 mg (2.74 mmol) de (S)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **78** en 4 ml de

THF. Es refreda a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , i a mesura que destil·la, s'hi addiciona una solució etèria de diazometà (ca. 7.61 mmol) generat in situ a partir de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida, (2.18 g, 10.2 mmol). La mescla, protegida de la llum, es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 48 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina (1hexà:1AcOEt).

L'evaporació del dissolvent rendeix 645 mg (2.69 mmol, 98% de rendiment) d'un precipitat cristal·lí de (3*a**S*,4*S*,6*a**R*)-4-pivaloïloximetil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona **86**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **86**:

p.f.: 127-129  $^{\circ}\text{C}$  (pentà-èter)

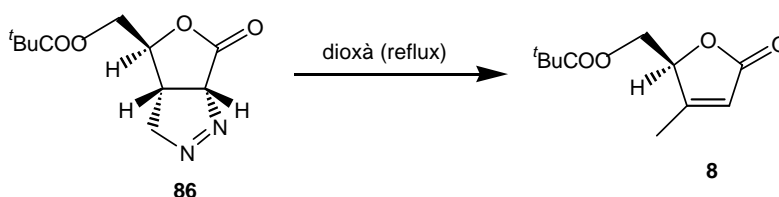
$[\alpha]_{\text{D}}$ : -321.4 (*c* 0.84, acetona)

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $d^6$ -acetona)  $\delta$ : 5.75 (ddd,  $J_{6a,3a}=9.4\text{ Hz}$ ,  $J_{6a,3}=2.4\text{ Hz}$ ,  $J_{6a,3'}=1.9\text{ Hz}$ , 1H, H-6*a*), 5.02 (ddd,  $J_{\text{gem}}=18.8\text{ Hz}$ ,  $J_{3,3a}=4.6\text{ Hz}$ ,  $J_{3,6a}=2.4\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 4.95 (ddd,  $J_{\text{gem}}=18.8\text{ Hz}$ ,  $J_{3',3a}=7.6\text{ Hz}$ ,  $J_{3',6a}=1.9\text{ Hz}$ , 1H, H-3'), 4.52 (ddd,  $J_{4,7}=4.2\text{ Hz}$ ,  $J_{4,7}=3.0\text{ Hz}$ ,  $J_{4,3a}=4.0\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.35 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.2\text{ Hz}$ ,  $J_{7,4}=3.0\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 4.27 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.2\text{ Hz}$ ,  $J_{7,4}=4.2\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 3.10 (dddd,  $J_{3a,6a}=9.4\text{ Hz}$ ,  $J_{3a,3'}=7.6\text{ Hz}$ ,  $J_{3a,3}=4.6\text{ Hz}$ ,  $J_{3a,4}=4.0\text{ Hz}$ , 1H, H-3*a*), 1.20 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (62.5 MHz,  $d^6$ -acetona)  $\delta$ : 177.8 (C=O, C-6), 169.1 (C=O, C-8), 94.9 (CH, C-4), 86.7 (CH, C-6*a*), 83.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 65.8 (CH<sub>2</sub>, C-3), 39.3 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 34.8 (CH, C-3*a*), 27.4 (CH<sub>3</sub>,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2979, 2946, 2879, 1778, 1733, 1483, 1368, 1349, 1266, 1191, 1151, 1069, 943  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1.3.3. Preparació de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **8**



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 645 mg (2.69 mmol) de (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-pivaloïloximetil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona **86** en 40 ml de dioxà. Es deixa refluïr durant 51 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt).

L'evaporació del dissolvent rendeix un cru que es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt), obtenint-se d'aquesta manera 428 mg (2.00 mmol, 75% de rendiment) d'un precipitat blanc cristal·lí que s'identifica com (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **8**:

p.f.: 67-69 °C (pentà-AcOEt)

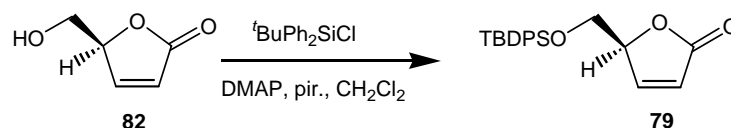
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -74.31 (*c* 2.09, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.90 (m, 1H, H-3), 4.98 (m, 1H, H-5), 4.43 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,5}=2.8$  Hz, 1H, H-6), 4.31 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,5}=4.0$  Hz, 1H, H-6), 2.09 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.9 (C=O, lactona), 172.3 (C=O, ester), 164.9 (C, C-4), 118.5 (CH, C-3), 82.2 (CH, C-5), 61.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.9 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 13.3 (CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 3132, 2975, 2877, 1762, 1726, 1646, 1482, 1443, 1397, 1367, 1286, 1165, 1095, 1048, 946 cm<sup>-1</sup>.

#### 1.4. Síntesi de (*S*)-5-*tert*-butildifenilsilioximetil-2(*5H*)-furanona, **79**



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 300 mg (2.60 mmol) de (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona **82**, 500  $\mu$ l de piridina anhidra i 70 mg (0.57 mmol) de DMAP en 25 ml de clorur de metilè. A continuació s'addicionen 1.4 ml (5.30 mmol) de clorur de *tert*-butildifenilsilil a 0 °C i es deixa agitant sota atmosfera de nitrogen a aquesta temperatura durant 30 minuts.

La mescla de reacció es dilueix amb clorur de metilè i es renta amb una solució d'àcid clorhídric a l'1%, tot seguit s'asseca amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna (1hexà:1AcOEt) obtenint-se així, 750 mg (2.13 mmol, 81% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com (*S*)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-2(5*H*)-furanona **79**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **79**:

p.f.: 78-79 °C (pentà-AcOEt)

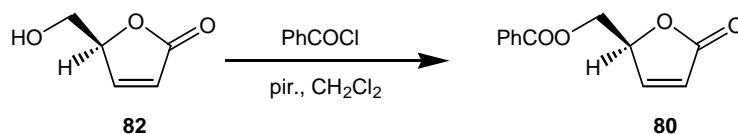
$[\alpha]_D$ : -77.6 (*c* 6.3, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62 (m, 4H, H-Ar), 7.41 (m, 7H, 6H-Ar i H-4), 6.16 (dd,  $J_{3,4}=5.7$  Hz,  $J_{3,5}=2.0$  Hz, 1H, H-3), 5.06 (m, 1H, H-5), 3.90 (dd,  $J_{gem}=10.9$  Hz,  $J_{6,5}=4.5$  Hz, 1H, H-6), 3.84 (dd,  $J_{gem}=10.9$  Hz,  $J_{6,5}=4.9$  Hz, 1H, H-6), 1.01 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.8 (C=O), 154.0 (CH, C-4), 135.5/135.4/132.7/132.4/129.9/127.8 (12C, C-Ar), 122.6 (CH, C-3), 83.1 (CH, C-5), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C-6), 26.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 19.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

IR (KBr) ν: 3469, 3074, 3053, 2933, 2891, 1750, 1108, 820 cm<sup>-1</sup>.

**1.5. Síntesi de (*S*)-5-benzoïloximetil-2(5*H*)-furanona, **80****



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 4.00 g (35.0 mmol) de (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **82** i 5.6 ml de piridina anhidra en 75 ml de clorur de metilè. Es refreda la solució a 0 °C i s'hi addicionen, gota a gota, 8.1 ml (70.0 mmol) de clorur de benzoïl acabat de destil·lar. La mescla es deixa agitar a temperatura ambient durant 64 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

La fase orgànica es renta de forma successiva amb una solució d'àcid clorhídric al 5%, amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i per últim amb una solució saturada de



clorur sòdic. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna (1hexà:2AcOEt) i s'obtenen 6.8 g (31.2 mmol, 89% de rendiment) d'un sòlid blanc cristal·lí identificat com (*S*)-5-benzoïloximetil-2(*5H*)-furanona **80**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **80**:

p.f.: 87-89 °C (pentà-AcOEt)

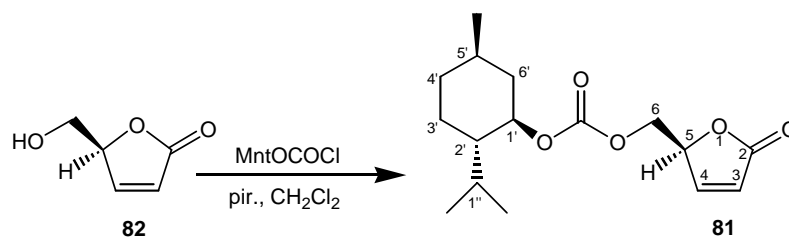
$[\alpha]_D$ : -129.6 (*c*: 0.71, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.93 (d, 2H, H-Ar), 7.39-7.57 (m, 4H, 3H-Ar i H-4), 6.22 (dd,  $J_{3,4}=5.7$  Hz,  $J_{3,5}=1.4$  Hz, 1H, H-3), 5.35 (m, 1H, H-5), 4.59 (d, 2H, H-6).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.1 (C=O), 165.9 (C=O), 152.3 (CH, C-4), 138.4/129.5/128.9/128.4 (6C, C-Ar), 123.2 (CH, C-3), 80.8 (CH, C-5), 62.7 (CH<sub>2</sub>, C-6).

IR (KBr)  $\nu$ : 3093, 1757, 1715, 1286, 1258, 1110 cm<sup>-1</sup>.

**1.6. Síntesi del carbonat de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(5*S*)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil, **81****



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissol 1.00 g (8.7 mmol) de (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona **82** i 1.5 ml de piridina anhidra en 25 ml de clorur de metilè anhidre. La solució es refreda en un bany de gel i s'hi addicionen, gota a gota, 2.8 ml (13.1 mmol) de cloroformiat de mentil. La mescla es deixa agitant durant tota la nit a temperatura ambient sota atmosfera de nitrogen. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt).

Després d'addicionar 15 ml d'aigua, la fase orgànica es renta successivament amb una solució d'àcid clorhídric al 5%, amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora

el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt) i s'obtenen 2.38 g (8.0 mmol, 93% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com carbonat (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(5*S*)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil **81**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **81**:

p.f.: 94-95 °C (pentà-AcOEt)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -154.3 (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.44 (dd,  $J_{4,3}=5.9$  Hz,  $J_{4,5}=1.8$  Hz, 1H, H-4), 6.17 (dd,  $J_{3,4}=5.9$  Hz,  $J_{3,5}=2.2$  Hz, 1H, H-3), 5.21 (hep,  $J_{5,6}=4.5$  Hz,  $J_{5,4}=2.2$  Hz,  $J_{5,3}=1.8$  Hz, 1H, H-5), 4.47 (ddd,  $J_{1',2'}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'ax}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'eq}=4.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.35 (d,  $J_{6,5}=4.5$  Hz, 2H, H-6), 2.00 (m, 1H, H-6'eq), 1.86 (dhep,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=2.6$  Hz, 1H, H-1''), 1.64 (m, 2H, H-3'eq, H-4'ax), 1.43 (m, 1H, H-5'), 1.36 (m, 1H, H-2'), 1.02 (m, 2H, H-6'ax, H-4'eq), 0.88 (d,  $J_{Me,5'}=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (m, 1H, H-3'ax), 0.73 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.0 (C=O, lactona), 154.4 (C=O, carbonat), 152.1 (CH, C-4), 123.4 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-5), 79.2 (CH, C-1'), 65.4 (CH<sub>2</sub>, C-6), 46.8 (CH, C-2'), 40.6 (CH<sub>2</sub>, C-6'), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 31.4 (CH, C-5'), 26.0 (CH, C-1''), 23.3 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 3114, 2959, 2917, 2868, 1743, 1264 cm<sup>-1</sup>.

EM  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 314 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

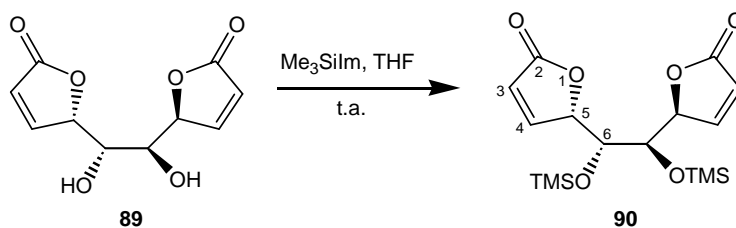
**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>): C: 64.85 %, H: 8.16 %

Experimental: C: 65.03 %, H: 8.33 %

## 2. Síntesi de bis-2(5H)-furanones

### 2.1. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiül]bis[2(5H)-furanona], 90



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 200 mg (0.88 mmol) de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-1,2-etanodiül]bis[2(5H)-furanona] **89** en 10 ml de THF anhidre, formant-se una suspensió. A continuació s'addicionen 1.3 ml (8.8 mmol) de trimetilsililimidazole a temperatura ambient quedant la solució totalment transparent. La mescla es deixa agitant durant 4 hores i la seva evolució es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'addicionen 60 ml d'èter dietílic i es renta amb aigua fins eliminar l'imidazole. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 321 mg (0.86 mmol, 98% de rendiment) d'un oli que s'identifica com (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiül]bis[2(5H)-furanona] **90**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de 90:

p.f.: 101-103 °C (hexà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -92.5 (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>)

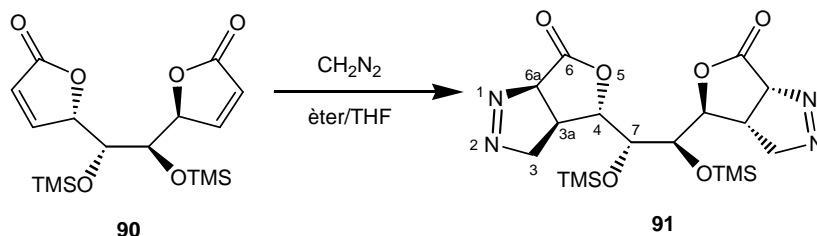
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (dd,  $J_{4,3}=5.8$  Hz,  $J_{4,5}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 6.10 (dd,  $J_{3,4}=5.8$  Hz,  $J_{3,5}=2.2$  Hz, 1H, H-3), 5.36 (m, 1H, H-5), 3.62 (d,  $J_{6,5}=3.7$  Hz, 1H, H-6), 0.10 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ: 172.8 (C=O), 155.7 (CH, C-4), 121.5 (CH, C-3), 83.6 (CH, C-5), 75.5 (CH<sub>2</sub>, C-6), 0.4 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

IR (KBr) ν: 3107, 2959, 2903, 1764, 1602, 1370, 1328, 1257, 1159, 1096 cm<sup>-1</sup>.

## 2.2. Síntesi de (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiil]bis[4-metil-2(5*H*)-furanona], 92

### 2.2.1. Preparació de (3*aS*,3'*aS*,4*S*,4'*S*,6*aR*,6'*aR*)-4,4'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiil]bis[3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona], 91



En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 321 mg (0.86 mmol) de (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiil]bis[2(5*H*)-furanona] **90** en 5 ml de THF. Es refreda la solució a 0 °C i, a mesura que destil·la, s'addiciona una solució etèria de diazometà (*ca.* 7.61 mmol) generat *in situ* a partir de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (2.18 g, 10.2 mmol). La mescla, protegida de la llum, es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 48 hores.

L'evaporació del dissolvent rendeix 393 mg (0.86 mmol, 100% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com a (3*aS*,3'*aS*,4*S*,4'*S*,6*aR*,6'*aR*)-4,4'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiil]bis[3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona] **91**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de 91:

p.f.: 165-167 °C (hexà-AcOEt)

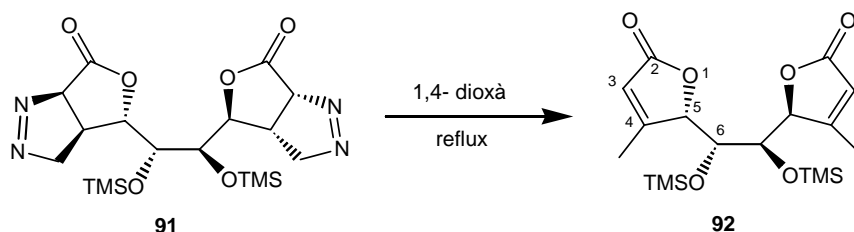
$[\alpha]_D$ : -325.2 (*c* 2.12, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.56 (dd,  $J_{6a,3a}=9.5$  Hz,  $J_{6a,3}=2.2$  Hz, 1H, H-6a), 5.19 (dd,  $J_{gem}=19.4$  Hz,  $J_{3,3a}=9.9$  Hz, 1H, H-3), 4.76 (ddd,  $J_{gem}=19.4$  Hz,  $J_{3,3a}=4.4$  Hz,  $J_{3,6a}=2.2$  Hz, 1H, H-3), 4.38 (m, 1H, H-4), 3.57 (d,  $J_{7,4}\approx 3.6$  Hz, 1H, H-7), 2.84 (tdd,  $J_{3a,3}\approx J_{3a,6a}\approx 9.7$  Hz,  $J_{3a,3}=4.4$  Hz,  $J_{3a,4}=2.2$  Hz 1H, H-3a), 0.16 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.5 (C=O), 92.5 (CH, C-6a), 87.1 (CH<sub>2</sub>, C-3), 84.3 (CH, C-4), 76.8 (CH, C-7), 34.2 (CH, C-3a), 0.3 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2959, 2924, 2853, 1778, 1257, 1229, 1180, 1124, 1039 cm<sup>-1</sup>.

### 2.2.2. Preparació de (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiül]bis[4-metil-2(5*H*)-furanona], 92



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 393 mg (0.86 mmol) de (3*aS*,3'*aS*,4*S*,4'*S*,6*aR*,6'*aR*)-4,4'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiül]bis[3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ona] **91** en 40 ml de 1,4-dioxà acabat de destil·lar. Es deixa refluïr durant 5 dies. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per <sup>1</sup>H-RMN.

S'evapora el dissolvent i s'obté un cru que es cromatografia en columna (1hexà:1AcOEt). S'obtenen 293 mg (0.73 mmol, 85% de rendiment) d'un sòlid de color blanc identificat com (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etanodiül]bis[4-metil-2(5*H*)-furanona] **92**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de 92:

p.f.: 174-175 °C (hexà-AcOEt)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -3.9 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.85 (s, 1H, H-3), 5.16 (s, 1H, H-5), 3.87 (s, 1H, H-6), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 173.0 (C=O), 165.8 (C, C-4), 118.8 (CH, C-3), 82.3 (CH, C-5), 71.8 (CH, C-6), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 0.3 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

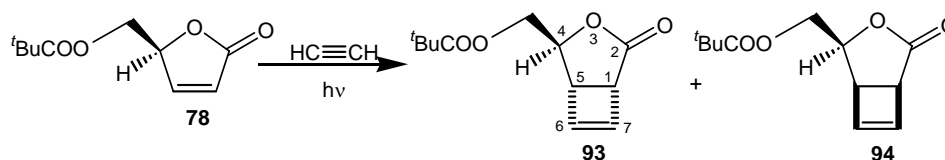
IR (KBr)  $\nu$ : 2957, 2922, 1766, 1647, 1255, 1121 cm<sup>-1</sup>.

### 3. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a acetilè

#### Procediment general per les fotocicloaddicions amb acetilè i etilè:

Les irradiacions es realitzen en un reactor fotoquímic equipat amb camisa de refrigeració de quars o pyrex utilitzant una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W. El reactor es submergeix en un bany de tetraclorur de carboni/CO<sub>2</sub> a -20 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de MeOH a -15 °C. Es satura la solució amb el gas corresponent fent passar primer un corrent d'aquest durant 7 minuts i mantenint després el reactor connectat a una bureta de gasos amb acetilè o etilè.

#### **3.1. Fotocicloaddició [2+2] de (S)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **78** a acetilè**



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 100 mg (0.50 mmol) de (S)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **78** en 70 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb acetilè i la mescla s'irradia durant 2 hores i 30 minuts. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de dos pics majoritaris a  $t_R$ : 5.23 i 5.54 min en una relació 66:34.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (5hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 77 mg (0.34 mmol, 74% de rendiment) d'una mescla dels dos cicloadductes **93** i **94** en una proporció 66:34 i 8 mg (0.04 mmol, 8%) de producte de partida **78**.

Els dos cicloadductes es separen mitjançant successives cromatografies en columna del cru provinent de 4 reaccions emprant inicialment hexà com a eluent, i augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins a una barreja (6hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les emprades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

-un oli transparent identificat com a (1R,4S,5S)-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona **93**, a  $t_R$ : 5.23 min, i

-un oli transparent identificat com a (1*S*,4*S*,5*R*)-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo [3.2.0]hept-6-en-2-ona **94**, a  $t_R$ : 5.54 min.

Quan s'irradien 94 mg (0.47 mmol) de la lactona **78** en acetona (70 ml) i filtre de pyrex durant 5 hores i 30 min, s'obté una mescla 70:30 dels cicloadductes **93** i **94** (40 mg, 0.18 mmol, 53% de rendiment) i es recuperen (17 mg, 0.08 mmol, 18%) de la lactona de partida.

Dades físiques i espectroscòpiques de **93**:

$[\alpha]_D$ : -211.9 ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.35 (ddd,  $J_{6,7}=2.7$  Hz,  $J_{6,5}=0.7$  Hz,  $J_{6,4}=0.5$  Hz, 1H, H-6), 6.30 (dd,  $J_{7,6}=2.7$  Hz,  $J_{7,1}=0.8$  Hz, 1H, H-7), 4.60 (dddd,  $J_{4,8}=3.0$  Hz,  $J_{4,8}=2.8$  Hz,  $J_{4,5}=1.5$  Hz,  $J_{4,6}=0.5$  Hz, 1H, H-4), 4.26 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=2.8$  Hz, 1H, H-8), 4.12 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=3.0$  Hz, 1H, H-8), 3.70 (dd,  $J_{1,5}=3.5$  Hz,  $J_{1,7}=0.8$  Hz, 1H, H-1), 3.45 (ddd,  $J_{5,1}=3.5$  Hz,  $J_{5,4}=1.5$  Hz,  $J_{5,6}=0.7$  Hz, 1H, H-5), 1.20 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.0 (C=O), 174.6 (C=O), 140.7 (CH, C-6/C-7), 139.2 (CH, C-6/C-7), 76.2 (CH, C-4), 65.7 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 47.6 (CH, C-1), 44.2 (CH, C-5), 38.6 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

**IR** (film)  $\nu$ : 2975, 2874, 1768, 1734, 1484, 1284, 1171, 1150, 946  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM**  $m/z$  (IQ/ $\text{NH}_3$ ) (%): 242 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100), 225 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 35).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ): C: 64.27 %, H: 7.19 %

Experimental: C: 64.14 %, H: 7.13 %

Dades físiques i espectroscòpiques de **94**:

$[\alpha]_D$ : +128 ( $c$  0.25,  $\text{CHCl}_3$ )

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.34 (dd,  $J_{6,7}=2.7$  Hz,  $J_{6,5}=0.9$  Hz, 1H, H-6), 6.28 (dd,  $J_{7,6}=2.7$  Hz,  $J_{7,1}=0.9$  Hz, 1H, H-7), 4.61 (m,  $J_{4,8}=7.2$  Hz,  $J_{4,5}=7.0$  Hz,  $J_{4,8}=4.8$  Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.8$  Hz,  $J_{8,4}=4.8$  Hz, 1H, H-8), 4.22 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.8$  Hz,  $J_{8,4}=7.2$  Hz, 1H, H-8), 3.70 (dd,  $J_{1,5}=3.6$  Hz,  $J_{1,7}=0.9$  Hz, 1H, H-1), 3.65 (ddd,  $J_{5,4}=7.0$  Hz,  $J_{5,1}=3.6$  Hz,  $J_{5,6}=0.9$  Hz, 1H, H-5), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.1 (C=O), 174.6 (C=O), 139.7 (CH, C-6/C-7), 138.7 (CH, C-6/C-7), 75.3 (CH, C-4), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C-8), 47.6 (CH, C-1), 43.4 (CH, C-5), 38.8 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**IR** (film) ν: 2960, 2926, 2873, 1770, 1732, 1481, 1285, 1150, 836 cm<sup>-1</sup>.

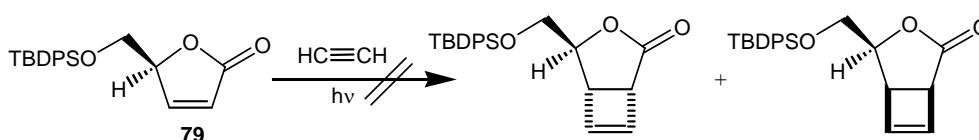
**EM** *m/z* (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 242 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 225 ([M+H]<sup>+</sup>, 15).

#### Anàlisi elemental:

Calculada per (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>): C: 64.27 %, H: 7.19 %

Experimental: C: 64.32 %, H: 7.09 %

### 3.2. Intent de fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-2(5*H*)-furanona **79** a acetilè

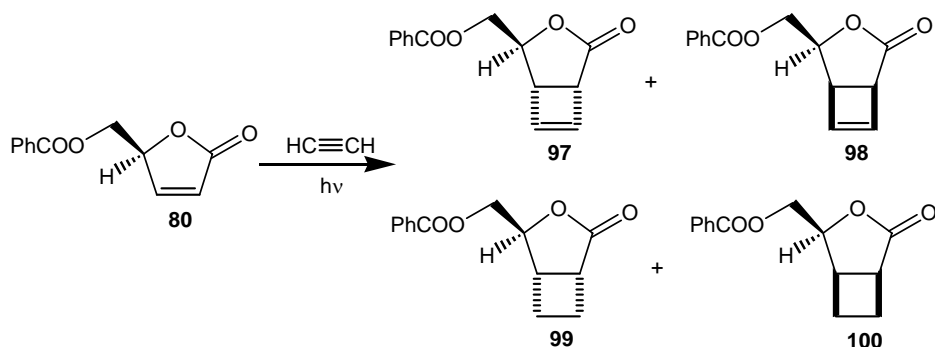


En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 100 mg (0.29 mmol) de (*S*)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-2(5*H*)-furanona **79** en 70 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb acetilè i la mescla s'irradia durant 3 hores i 30 minuts. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt). La irradiació es para quan pràcticament ha desaparegut la furanona de partida.

S'evapora el dissolvent i l'anàlisi per RMN no permet identificar cap producte definit. Tampoc es detecten els productes desitjats després d'irradiar la solució en acetona durant 6 hores i 40 min.



### 3.3. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-5-benzoïloximetil-2(*5H*)-furanona **80** a acetilè



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 100 mg (0.46 mmol) de (*S*)-5-benzoïloximetil-2(*5H*)-furanona **80** en 70 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb acetilè i la mescla s'irradia durant 40 minuts. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (1hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de quatre pics majoritaris a  $t_R$ : 9.84, 10.34, 10.45 i 10.93 min en una relació de 56:19:17:8.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (6hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 32 mg d'una mescla dels quatre cicloadductes **97**, **98**, **99** i **100** en una proporció 56:19:17:8 i 4 mg (0.02 mmol, 4%) de producte de partida **80**.

Per separar els cicloadductes formats s'ajunta el cru provinent de tres reaccions i es cromatografia en columna emprant com eluent (12hexà:1AcOEt) i augmentant gradualment la polaritat fins arribar a (4hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les emprades per controlar la reacció. Malgrat que els dos derivats ciclobutènics **97** i **98**, productes majoritaris, es separen fàcilment, no s'han pogut aïllar purs ja que sempre estan impurificats amb els respectius cicloadductes reduïts **99** i **100**. Així, les primeres fraccions rendeixen un sòlid blanc identificat com una mescla dels adductes (1*R*,4*S*,5*S*)-4-benzoïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona **97**, majoritari, a  $t_R$ : 9.84 min i (1*R*,4*S*,5*S*)-4-benzoïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **99**, a  $t_R$ : 10.45 min, i les darreres fraccions donen un sòlid blanc identificat com una mescla dels adductes (1*S*,4*S*,5*R*)-4-benzoïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona **98**, majoritari, a  $t_R$ : 10.38 min i (1*S*,4*S*,5*R*)-4-benzoïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **100**, a  $t_R$ : 10.93 min. Totes les temptatives per tal de separar **97** de **99** i **98** de **100** mitjançant cromatografia en

columna han resultat infructuoses, obtenint-se però, fraccions enriquides dels ciclobutens que s'han analitzat mitjançant tècniques espectroscòpiques.

Quan s'irradien 100 mg (0.46 mmol) de la lactona **80** en acetona (70 ml) i filtre de pyrex durant 3 hores i 30 min, s'obtenen 40 mg d'una mescla dels cicloadductes **97**, **98**, **99** i **100** en una proporció (52:16:23:9) i es recuperen (17 mg, 0.08 mmol, 18%) de la lactona de partida.

Dades espectroscòpiques de **97**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.98 (m, 2H, H-Ar), 7.55 (m, 1H, H-Ar), 7.42 (m, 2H, H-Ar), 6.37 (dd,  $J_{6,7}=2.6$  Hz,  $J_{6,5}=0.9$  Hz, 1H, H-6), 6.32 (dd,  $J_{7,6}=2.6$  Hz,  $J_{7,1}=0.9$  Hz, 1H, H-7), 4.72 (ddd,  $J_{4,8}=3.2$  Hz,  $J_{4,8}=3.2$  Hz,  $J_{4,5}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 4.50 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=3.2$  Hz, 1H, H-8), 4.44 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=3.2$  Hz, 1H, H-8), 3.72 (dd,  $J_{1,5}=3.5$  Hz,  $J_{1,7}=0.9$  Hz, 1H, H-1), 3.50 (ddd,  $J_{5,1}=3.5$  Hz,  $J_{5,4}=1.5$  Hz,  $J_{5,6}=0.9$  Hz, 1H, H-5).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.6 (C=O, lactona), 166.1 (C=O, ester), 140.7 (CH, C-6/C-7), 139.2 (CH, C-6/C-7), 133.5/129.6/129.2/128.6 (6C, C-Ar), 76.3 (CH, C-4), 66.0 (CH<sub>2</sub>, C-8), 47.7 (CH, C-1), 44.2 (CH, C-5).

**EM**  $m/z$  (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>) (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 262 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 245 ([M+H]<sup>+</sup>, 23).

Dades espectroscòpiques de **98**:

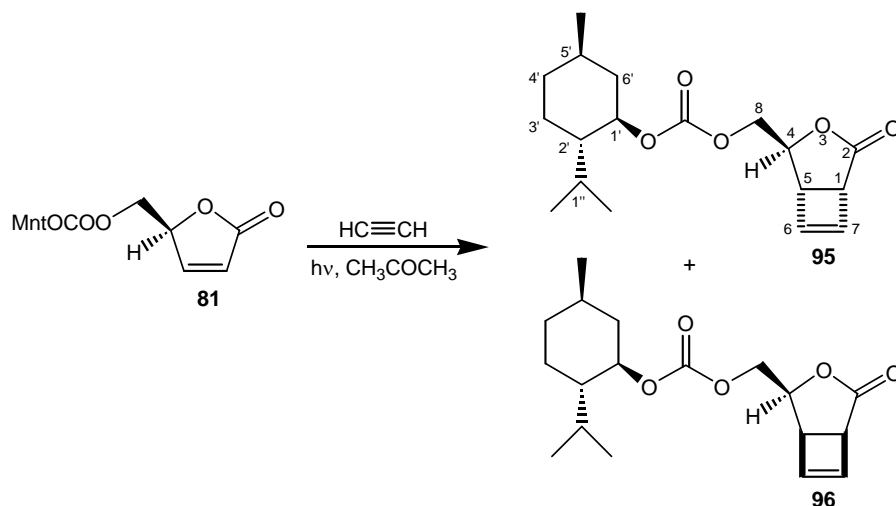
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03 (m, 2H, H-Ar), 7.56 (m, 1H, H-Ar), 7.44 (m, 2H, H-Ar), 6.37 (d,  $J_{6,7}=2.6$  Hz, 1H, H-6), 6.34 (d,  $J_{7,6}=2.6$  Hz, 1H, H-7), 4.75 (ddd,  $J_{4,8}=7.6$  Hz,  $J_{4,5}=5.8$  Hz,  $J_{4,8}=4.4$  Hz, 1H, H-4), 4.57 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=4.4$  Hz, 1H, H-8), 4.47 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=7.6$  Hz, 1H, H-8), 3.74 (m, 1H, H-1), 3.73 (d,  $J_{5,1}=3.5$  Hz, 1H, H-5).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.8 (C=O, lactona), 166.1 (C=O, ester), 139.7 (CH, C-6/C-7), 138.7 (CH, C-6/C-7), 133.4/129.7/129.3/128.4 (6C, C-Ar), 75.3 (CH, C-4), 63.7 (CH<sub>2</sub>, C-8), 47.6 (CH, C-1), 43.3 (CH, C-5).

**EM**  $m/z$  ( $C_{14}H_{12}O_4$ ) (IQ/ $NH_3$ ) (%): 262 ( $[M+NH_4]^+$ , 100), 245 ( $[M+H]^+$ , 23).

Les dades espectroscòpiques de **99** i **100** es descriuran més endavant.

### 3.4. Fotocicloaddició [2+2] del carbonat de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(5*S*)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil **81** a acetilè



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 98 mg (0.34 mmol) del carbonat de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(5*S*)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil **81** en 70 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb acetilè i la mescla s'irradia durant 2 hores i 40 minuts. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de dos pics majoritaris a  $t_R$ : 12.33 i 12.80 min amb una relació 59:41.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 56 mg (0.17 mmol, 57% de rendiment) d'una mescla dels dos cicloadductes **95** i **96** en una proporció 59:41 i 8 mg (0.03 mmol, 8.2%) de producte de partida **81**.

Per aïllar els diastereòmers formats s'ajunta el cru provinent de 2 reaccions i es cromatografia en columna (5hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

-un sòlid blanc cristal·lí identificat com el carbonat (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(1*R*,4*S*,5*S*)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-4-il]metil **95**, que surt a  $t_R$ : 12.33 min, i

-un oli transparent identificat com el carbonat (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(1*S*,4*S*,5*R*)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-4-il]metil **96**, que surt a  $t_R$ : 12.80 min.

Quan s'irradien 81 mg (0.27 mmol) de la lactona **81** en acetona (70 ml) i filtre de pyrex durant 4 hores i 40 min s'obté una mescla 66:34 dels cicloadductes **95** i **96** (37 mg, 0.11 mmol, 42% de rendiment) i es recuperen (17 mg, 0.08 mmol, 18%) de la lactona de partida.

Dades físiques i espectroscòpiques de **95**:

p.f.: 110-112 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -171.8 (*c* 0.71, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.32 (dd,  $J_{6,7}=2.7$  Hz,  $J_{6,5}=0.6$  Hz, 1H, H-6), 6.28 (dd,  $J_{7,6}=2.7$  Hz,  $J_{7,1}=1.1$  Hz, 1H, H-7), 4.56 (ddd,  $J_{4,8}=3.9$  Hz,  $J_{4,8}=3.8$  Hz,  $J_{4,5}=1.6$  Hz, 1H, H-4), 4.48 (ddd,  $J_{1',2'}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'ax}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'eq}=4.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.27 (dd,  $J_{gem}=11.6$  Hz,  $J_{8,4}=3.9$  Hz, 1H, H-8), 4.16 (dd,  $J_{gem}=11.6$  Hz,  $J_{8,4}=3.8$  Hz, 1H, H-8), 3.67 (dd,  $J_{1,5}=3.4$  Hz,  $J_{1,7}=1.1$  Hz, 1H, H-1), 3.43 (dd,  $J_{5,1}=3.4$  Hz,  $J_{5,4}=1.6$  Hz,  $J_{5,6}=0.6$  Hz, 1H, H-5), 2.01 (m, 1H, H-6'eq), 1.89 (dhep,  $J_{1'',Me}=7.2$  Hz,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=2.6$  Hz, 1H, H-1''), 1.64 (m, 2H, H-3'eq, H-4'ax), 1.44 (m, 1H, H-5'), 1.38 (m, 1H, H-2'), 1.01 (m, 2H, H-6'ax, H-4'eq), 0.88 (d,  $J_{Me,5'}=6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d,  $J_{Me,1''}=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (m, 1H, H-3'ax), 0.75 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.3 (C=O, lactona), 154.4 (C=O, carbonat), 140.7 (CH, C-6), 139.2 (CH, C-7), 79.2 (CH, C-1'), 76.1 (CH, C-4), 67.7 (CH<sub>2</sub>, C-8), 47.2 (CH, C-1), 46.8 (CH, C-2'), 44.0 (CH, C-5), 40.6 (CH<sub>2</sub>, C-6'), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 31.3 (CH, C-5'), 26.1 (CH, C-1''), 23.3 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 2956, 2929, 2868, 2359, 2341, 1765, 1742, 1287, 1287 cm<sup>-1</sup>.

EM  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 340 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>): C: 67.06 %, H: 8.13 %

Experimental: C: 67.07 %, H: 8.08 %

**Dades físiques i espectroscòpiques de 96:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +80.0 (c 0.65, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.34 (dd,  $J_{6,7}=2.7$  Hz,  $J_{6,5}=1.0$  Hz, 1H, H-6), 6.28 (dd,  $J_{7,6}=2.7$  Hz,  $J_{7,1}=0.8$  Hz, 1H, H-7), 4.63 (ddd,  $J_{4,8}=6.9$  Hz,  $J_{4,5}=6.6$  Hz,  $J_{4,8}=5.4$  Hz, 1H, H-4), 4.50 (ddd,  $J_{1',2'}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'ax}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'eq}=4.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.33 (dd,  $J_{gem}=11.6$  Hz,  $J_{8,4}=6.9$  Hz, 1H, H-8), 4.26 (dd,  $J_{gem}=11.6$  Hz,  $J_{8,4}=5.4$  Hz, 1H, H-8), 3.69 (m, 1H, H-1), 3.65 (ddd,  $J_{5,4}=6.6$  Hz,  $J_{5,1}=3.6$  Hz,  $J_{5,6}=1.0$  Hz, 1H, H-5), 2.03 (m, 1H, H-6'eq), 1.92 (dhep,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=2.6$  Hz, 1H, H-1''), 1.65 (m, 2H, H-3'eq, H-4'ax), 1.44 (m, 1H, H-5'), 1.39 (m, 1H, H-2'), 1.02 (m, 2H, H-6'ax, H-4'eq), 0.89 (d,  $J_{Me,5'}=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (m, 1H, H-3'ax), 0.76 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 173.6 (C=O, lactona), 154.4 (C=O, carbonat), 139.8 (CH, C-6), 138.5 (CH, C-7), 79.1 (CH, C-1'), 74.8 (CH, C-4), 66.1 (CH<sub>2</sub>, C-8), 47.5 (CH, C-1), 46.9 (CH, C-2'), 43.2 (CH, C-5), 40.6 (CH<sub>2</sub>, C-6'), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 31.3 (CH, C-5'), 26.0 (CH, C-1''), 23.2 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (film)  $\nu$ : 2956, 2871, 1766, 1743, 1456, 1260, 1168, 959 cm<sup>-1</sup>.

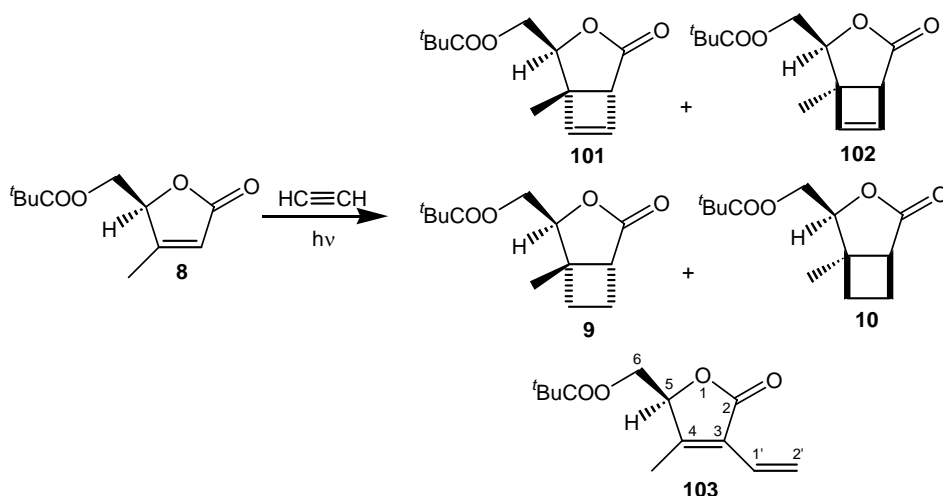
**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 340 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>): C: 67.06 %, H: 8.13 %

Experimental: C: 66.60 %, H: 8.30 %

### 3.5. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** a acetilè



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 98 mg (0.46 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** en 70 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb acetilè i la mescla s'irradia durant 6 hores i 25 min. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de cinc pics majoritaris a  $t_R$ : 5.60, 5.63, 6.07, 6.11 i 6.14 minuts amb una relació 39:36:14:6:5.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 48 mg d'una mescla dels cinc productes **101**, **102**, **103**, **9** i **10** en una proporció 39:36:14:6:5 i 9 mg (0.04 mmol, 9%) de producte de partida **8**.

Per aïllar els cicloadductes formats s'ajunta el cru provinent de 4 reaccions i es cromatografia en columna (6hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. D'aquest manera s'obtenen per ordre d'elució:

-un oli groc identificat com a mescla de l'adducte (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona **102**, a  $t_R$ : 5.60 min i del producte reduït (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **10**, a  $t_R$ : 6.14 min, successives cromatografies en columna de fraccions enriquides permeten aïllar **102**, i

-un oli groc identificat com a mescla de l'adducte (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona **101**, a  $t_R$ : 5.63 min, de (5*S*)-3-etenil-4-

metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **103**, a  $t_R$ : 6.07 min i del producte reduït (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **9**, a  $t_R$ : 6.11 min. La cristallització d'aquesta barreja amb pentà-AcOEt ens permet obtenir uns cristalls transparents que s'identifiquen com el cicloadducte **101** i d'aquesta manera separar-lo dels altres components de la mescla.

Quan s'irradien 80 mg (0.38 mmol) de la lactona **8** en acetona (70 ml) i filtre de pyrex durant 11 hores i 15 min, s'obtenen 35 mg d'una mescla dels cicloadductes **101**, **102**, **9**, **10** i **103** en una proporció 35:30:14:7:14 i es recuperen (12 mg, 0.04 mmol, 12%) de la lactona de partida.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **101**:

p.f.: 53-54 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -134.3 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.38 (dd,  $J_{6,7}=2.6$  Hz,  $J_{6,1}=1.2$  Hz, 1H, H-6), 6.30 (dd,  $J_{7,6}=2.6$  Hz,  $J_{7,1}=0.8$  Hz, 1H, H-7), 4.54 (dd,  $J_{4,8}=3.0$  Hz,  $J_{4,8}=2.3$  Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{8,4}=3.0$  Hz, 1H, H-8), 4.09 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{8,4}=2.3$  Hz, 1H, H-8), 3.25 (s, 1H, H-1), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.7 (C=O), 175.3 (C=O), 146.1 (CH, C-6), 137.2 (CH, C-7), 78.3 (CH, C-4), 63.5 (CH<sub>2</sub>, C-8), 52.8 (CH, C-1), 50.4 (CH, C-5), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 16.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2978, 1879, 1770, 1727, 1285, 1179, 1150, 1035, 926 cm<sup>-1</sup>.

**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 256 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 46), 239 (15), 228 (13), 227 (100).

#### **Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>): C: 65.53 %, H: 7.61 %

Experimental: C: 65.53 %, H: 7.70 %

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

Dades físiques i espectroscòpiques de 102:

$[\alpha]_D$ : +178.9 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.33 (dd,  $J_{6,7}=2.8$  Hz,  $J_{6,1}=0.9$  Hz, 1H, H-6), 6.30 (dd,  $J_{7,6}=2.8$  Hz,  $J_{7,1}=0.7$  Hz, 1H, H-7), 4.33 (dd,  $J_{4,8}=7.4$  Hz,  $J_{4,8}=4.7$  Hz, 1H, H-4), 4.25 (dd,  $J_{gem}=11.7$  Hz,  $J_{8,4}=4.7$  Hz, 1H, H-8), 4.19 (dd,  $J_{gem}=11.7$  Hz,  $J_{8,4}=7.4$  Hz, 1H, H-8), 3.24 (s, 1H, H-1), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 178.1 (C=O), 174.1 (C=O), 142.9 (CH, C-7), 137.3 (CH, C-6), 80.4 (CH, C-4), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C-8), 53.0 (CH, C-1), 50.7 (CH, C-5), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 20.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR**(film)  $\nu$ : 2973, 2875, 1778, 1729, 1152 cm<sup>-1</sup>.

**EM**  $m/z$  (%): 239 ([M+H]<sup>+</sup>, 15), 238 (M<sup>+</sup>, 100), 137 (32), 119 (22), 93 (23).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>): C: 65.53 %, H: 7.61 %

Experimental: C: 65.41 %, H: 7.70 %

S'han enregistrat els espectres de COSY i correlació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

Dades físiques i espectroscòpiques de 9:

p.f.: 61-62 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -18.5 (*c* 1.33, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.34 (dd,  $J_{4,8}=3.0$  Hz,  $J_{4,8}=2.3$  Hz, 1H, H-4), 4.23 (dd,  $J_{gem}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=3.0$  Hz, 1H, H-8), 3.96 (dd,  $J_{gem}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=2.3$  Hz, 1H, H-8), 2.66 (ddd,  $J_{1,7}=9.6$  Hz,  $J_{1,6}=3.3$  Hz,  $J_{1,7}=2.1$  Hz, 1H, H-1), 2.48 (dddd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{7,6}=9.8$  Hz,  $J_{7,6}=9.2$  Hz,  $J_{7,1}=9.6$  Hz, 1H, H-7), 2.27 (ddd,  $J_{gem}=12.1$  Hz,  $J_{6,7}=9.4$  Hz,  $J_{6,7}=9.2$  Hz, 1H, H-6), 2.00 (dddd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{7,6}=9.4$  Hz,  $J_{7,6}=2.2$  Hz,  $J_{7,1}=2.1$  Hz, 1H, H-7), 1.85 (dddd,  $J_{gem}=12.1$  Hz,  $J_{6,7}=9.8$  Hz,  $J_{6,7}=3.4$  Hz,  $J_{6,1}=3.3$  Hz, 1H, H-6), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).



**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 179.5 (C=O, lactona), 177.6 (C=O, ester), 83.9 (CH; C-4), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C-8), 43.8 (CH, C-1), 43.3 (C, C-5), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 32.2 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 21.2 (CH<sub>2</sub>, C-6), 17.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (film) v: 2972, 2875, 1779, 1734, 1282, 1148, 1043 cm<sup>-1</sup>.

Dades físiques i espectroscòpiques de **10**:

[α]<sub>D</sub>: +77.1 (c 2.05, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.20 (m, 3H, H-4, 2H-8), 2.70 (ddd,  $J_{1,7}=9.1$  Hz,  $J_{1,6}=3.1$  Hz,  $J_{1,7}=2.7$  Hz, 1H, H-1), 2.46 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.9$  Hz,  $J_{7,6}=9.6$  Hz,  $J_{7,6}=9.1$  Hz,  $J_{7,1}=9.6$  Hz, 1H, H-7), 2.35 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,7}=9.3$  Hz,  $J_{6,7}=9.1$  Hz, 1H, H-6), 2.02 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.9$  Hz,  $J_{7,6}=9.3$  Hz,  $J_{7,6}=3.5$  Hz,  $J_{7,1}=2.7$  Hz, 1H, H-7), 1.72 (dddd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,7}=9.6$  Hz,  $J_{6,7}=3.5$  Hz,  $J_{6,1}=3.1$  Hz, 1H, H-6), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180.0 (C=O, lactona), 178.1 (C=O, ester), 83.8 (CH, C-4), 62.5 (CH<sub>2</sub>, C-8), 44.4 (CH, C-1), 43.6 (C, C-5), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 25.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>, C-6).

**IR** (film) v: 2962, 2932, 2873, 1782, 1732, 1281, 1262, 1149, 1048 cm<sup>-1</sup>.

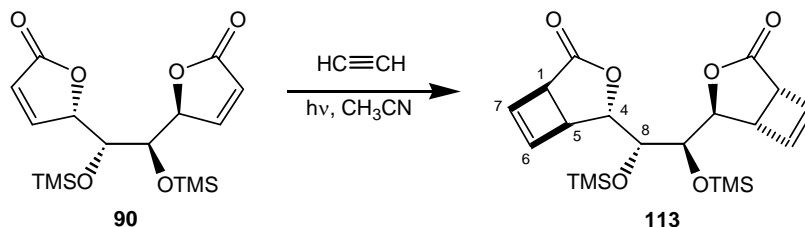
Dades espectroscòpiques de **103**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.37 (dd,  $J_{1',2'b}=17.3$  Hz,  $J_{1',2'a}=10.4$  Hz, 1H, H-1'), 6.26 (dd,  $J_{2'b,1'}=17.3$  Hz,  $J_{\text{gem}}=2.8$  Hz, 1H, H-2'b), 5.48 (dd,  $J_{2'a,1'}=10.4$  Hz,  $J_{\text{gem}}=2.8$  Hz, 1H, H-2'a), 4.90 (dd,  $J_{5,6}=4.0$  Hz,  $J_{5,6}=3.0$  Hz, 1H, H-5), 4.40 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,5}=3.0$  Hz, 1H, H-6), 4.33 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,5}=4.0$  Hz, 1H, H-6), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.9 (C=O), 171.2 (C=O), 155.9 (C, C-4), 125.1 (C, C-3), 123.7 (CH, C-1'), 121.2 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 80.2 (CH, C-5), 61.4 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.8 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 12.0 (CH<sub>3</sub>).

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

##### 4.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiil]bis[2(5*H*)-furanona] **90** a acetilè



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 100 mg (0.27 mmol) de (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiil]bis[2(5*H*)-furanona] **90** en 70 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb acetilè i la mescla s'irradia durant 2 hores. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt) i per RMN.

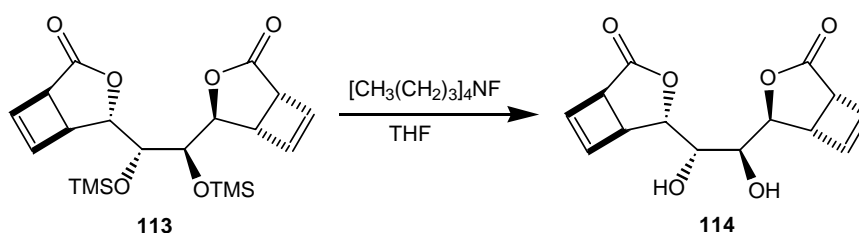
S'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia a pressió a través d'alúmina (6hexà:1AcOEt). S'obtenen d'aquesta manera 55 mg (0.13 mmol, 48% de rendiment) d'un precipitat groc que s'identifica com un únic producte, (1*R*,1'*R*,4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-4,4'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiil]bis[3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona] **113**.

##### Dades espectroscòpiques de **113**:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.43 (ddd,  $J_{6,7}=2.7$  Hz,  $J_{6,5}=0.8$  Hz,  $J_{6,4}=0.8$  Hz, 2H, H-6), 6.21 (dd,  $J_{7,6}=2.7$  Hz,  $J_{7,1}=0.7$  Hz, 2H, H-7), 4.58 (ddd,  $J_{4,8}=3.2$  Hz,  $J_{4,5}=1.5$  Hz,  $J_{4,6}=0.7$  Hz, 2H, H-4), 3.54 (dd,  $J_{8,4}=3.2$  Hz,  $J_{8,5}=1.0$  Hz, 2H, H-8), 3.50 (m, 4H, H-1, H-5), 0.15 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.9 (C=O), 141.8 (CH, C-6/C-7), 137.9 (CH, C-6/C-7), 78.6 (CH, C-4), 76.4 (CH, C-8), 46.9 (CH, C-5/C-1), 44.2 (CH, C-5/C-1), 0.13 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

#### 4.2. Desprotecció de (1*R*,1'*R*,4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-4,4'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiül]bis[3-oxabicclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona], 113



En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 40 mg (0.09 mmol) de (1*R*,1'*R*,4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-4,4'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiül]bis[3-oxabicclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona] **113** en 0.4 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 0.12 ml (0.11 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF. La mescla es deixa agitar durant 2 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (4hexà:1AcOEt). S'obtenen 19 mg (0.07 mmol, 73 % de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com (1*R*,1'*R*,4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-4,4'-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihidroxi-1,2-etandiül]bis[3-oxabicclo[3.2.0]hept-6-en-2-ona] **114**.

#### Dades espectroscòpiques de **114**:

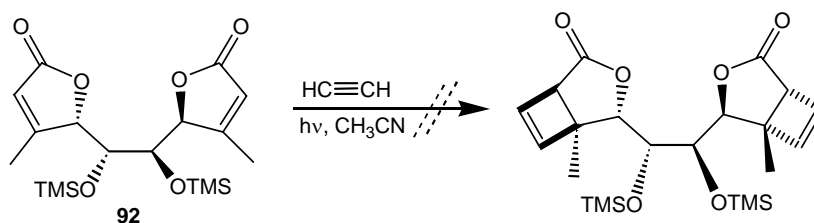
p.f.: 178-180 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -125.5 (*c* 0.26, acetona)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, d<sup>6</sup>-acetona)  $\delta$ : 6.49 (ddd,  $J_{6,7}=2.7$  Hz,  $J_{6,5}=0.8$  Hz,  $J_{6,1}=0.8$  Hz, 2H, H-6), 6.29 (dd,  $J_{7,6}=2.7$  Hz,  $J_{7,1}=0.8$  Hz, 2H, H-7), 4.62 (dd,  $J_{4,5}=1.4$  Hz,  $J_{4,8}=0.7$  Hz, 2H, H-4), 3.73 (s, 2H, H-8), 3.66 (ddd,  $J_{5,1}=3.4$  Hz,  $J_{5,4}=1.4$  Hz,  $J_{5,6}=0.8$  Hz, 2H, H-5), 3.57 (dd,  $J_{1,5}=3.4$  Hz,  $J_{1,7}=0.8$  Hz, 2H, H-1), 2.81 (m, 2H, OH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, d<sup>6</sup>-acetona)  $\delta$ : 174.3 (C=O), 142.3 (CH, C-6/C-7), 138.7 (CH, C-6/C-7), 77.6 (CH, C-4), 74.1 (CH, C-8), 47.8 (CH, C-5/C-1), 45.7 (CH, C-5/C-1).

### 4.3. Fotocicloaddició [2+2] 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 a acetilè

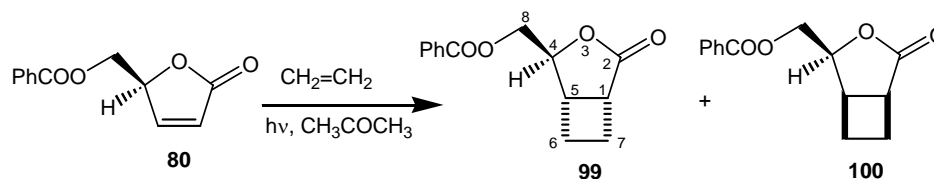


En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 100 mg (0.25 mmol) de (5*S*,5'*S*)-5,5'-[(1*R*,2*R*)-1,2-bis(trimetilsililoxi)-1,2-etandiil]bis[4-metil-2(5*H*)-furanona] **92** en 70 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb acetilè i la mescla s'irradia durant 1 hora i 55 minuts. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt) i per RMN.

S'evapora el dissolvent, la capa fina del cru presenta nombroses taques, es cromatografia en columna (6hexà:1AcOEt) per intentar separar el màxim de fraccions. S'aïllen quatre fraccions, alguna d'elles presenten senyals d'RMN que es podrien atribuir als productes esperats, però cap supera els 5 mg.

## 5. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a etilè

### 5.1. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-5-benzoïloximetil-2(5*H*)-furanona **80** a etilè



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 98 mg (0.45 mmol) de (*S*)-5-benzoïloximetil-2(5*H*)-furanona **80** en 70 ml d'acetona. Es satura la solució amb etilè i la mescla s'irradia durant 6 hores. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de dos pics majoritaris a  $t_R$ : 10.45 i 10.93 min en una relació 76:24.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (3hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 78 mg (0.32 mmol, 82% de rendiment) d'una mescla dels dos cicloadductes **99** i **100** en una proporció 76:24 i 13 mg (0.06 mmol, 13.3%) de producte de partida **80**.

Per aïllar els diastereòmers formats s'ajunta el cru provinent de 3 reaccions i es cromatografia en columna emprant inicialment com eluent una mescla (8hexà:1AcOEt) i augmentant gradualment la polaritat fins arribar a (5hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

-un sòlid blanc cristal·lí identificat com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-benzoïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **99**, a  $t_R$ : 10.45 min, i

-un sòlid blanc cristal·lí identificat com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-benzoïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **100**, a  $t_R$ : 10.93 min.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **99**:

p.f.: 78-80 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -55 ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.95 (m, 2H, H-Ar), 7.55 (m, 1H, H-Ar), 7.42 (m, 2H, H-Ar), 4.67 (ddd,  $J_{4,8}=3.8$  Hz,  $J_{4,8}=3.2$  Hz,  $J_{4,5}=1.0$  Hz, 1H, H-4), 4.44 (dd,

$J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{8,4}=3.8$  Hz, 1H, H-8), 4.38 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{8,4}=3.2$  Hz, 1H, H-8), 3.17 (m, 1H, H-1), 3.08 (m, 1H, H-5), 2.56 (m, 1H, H-7), 2.42 (m, 1H, H-6), 2.18 (m, 2H, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.9 (C=O, lactona), 166.1 (C=O, ester), 133.4/129.6/129.1/128.6 (6C, C-Ar), 82.7 (CH, C-4), 65.7 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 38.9 (CH, C-1), 36.6 (CH, C-5), 24.8 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 23.7 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 3496, 3428, 3058, 2988, 2944, 2360, 1761, 1723, 1159, 1123  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM**  $m/z$  (IQ/ $\text{NH}_3$ ) (%): 264 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100), 247 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 26).

#### **Anàlisi elemental:**

Calculada per ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ): C: 68.28 %, H: 5.73 %

Experimental: C: 68.36 %, H: 5.75 %

#### Dades físiques i espectroscòpiques de 100:

p.f.: 78-81 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : +91.6 ( $c$  0.41,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02 (m, 2H, H-Ar), 7.60 (m, 1H, H-Ar), 7.44 (m, 2H, H-Ar), 4.76 (ddd,  $J_{4,8}=7.0$  Hz,  $J_{4,5}=5.9$  Hz,  $J_{4,8}=4.7$  Hz, 1H, H-4), 4.54 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=7.0$  Hz, 1H, H-8), 4.51 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=4.7$  Hz, 1H, H-8), 3.31 (m, 1H, H-5), 3.17 (m, 1H, H-1), 2.54 (m, 1H, H-7), 2.34 (m, 1H, H-6), 2.15 (m, 2H, H-7, H-6).

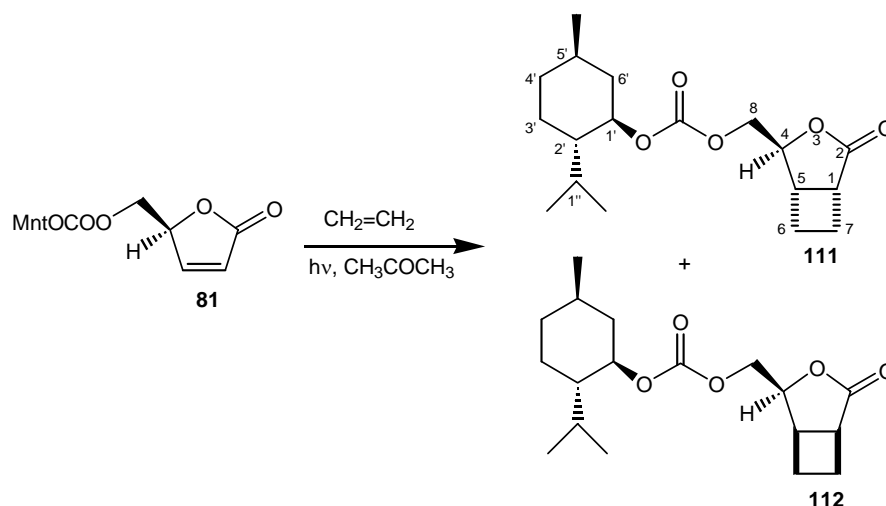
$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.5 (C=O, lactona), 166.2 (C=O, ester), 133.4/129.7/129.3/128.5 (6C, C-Ar), 78.7 (CH, C-4), 63.5 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 39.8 (CH, C-1), 36.6 (CH, C-5), 23.3 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 19.5 ( $\text{CH}_2$ , C-6).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 3523, 3416, 2971, 2952, 2360, 2341, 1770, 1719, 1270, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM**  $m/z$  (IQ/ $\text{NH}_3$ ) (%): 264 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100), 247 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 12).

**Anàlisi elemental:**Calculada per (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>): C: 68.28 %, H: 5.73 %

Experimental: C: 68.31 %, H: 5.77 %

S'han enregistrat els espectres de DEPT, COSY i correlació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.**5.2. Fotocicloaddició [2+2] del carbonat (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(5*S*)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil **81** a etilè**

En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 103 mg (0.35 mmol) del carbonat (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil[(5*S*)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]metil **81** en 70 ml d'acetona. S'irradia la solució durant 6 hores. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt) i per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de dos pics majoritaris a  $t_R$  12.95 i 13.44 min en una relació 74:26.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (5hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 75 mg (0.23 mmol, 70% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com a mescla dels dos cicloadductes **111** i **112** en una proporció 74:26 i 6 mg (0.02 mmol, 5.8 %) de producte de partida **81**.

Ambdós diastereòmers es separen mitjançant successives cromatografies en columna del cru provinent de 3 reaccions emprant com a eluent barreges d'hexà-AcOEt. Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos a les mateixes condicions que les emprades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

-un sòlid blanc cristal·lí identificat com a carbonat de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil [(1*R*,4*S*,5*S*)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-4-il]metil **111**, a  $t_R$ : 12.95 min, i

-un sòlid blanc cristal·lí identificat com a carbonat de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil [(1*S*,4*S*,5*R*)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-4-il]metil **112**, a  $t_R$ : 13.44 min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **111**:

p.f.: 104-105 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -81.2 ( $c$  1.01, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.53 (ddd,  $J_{4,8}=3.8$  Hz,  $J_{4,8}=3.8$  Hz,  $J_{4,5}=0.8$  Hz, 1H, H-4), 4.47 (ddd,  $J_{1',2'}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'ax}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'eq}=4.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.21 (dd,  $J_{gem}=11.7$  Hz,  $J_{8,4}=3.8$  Hz, 1H, H-8), 4.12 (dd,  $J_{gem}=11.7$  Hz,  $J_{8,4}=3.8$  Hz, 1H, H-8), 3.13 (dddd,  $J=10.0$  Hz,  $J=6.4$  Hz,  $J=2.0$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H, H-1), 3.02 (m, 1H, H-5), 2.53 (m, 1H, H-7), 2.39 (m, 1H, H-6), 2.14 (m, 2H, H-7, H-6), 2.02 (m, 1H, H-6'eq), 1.89 (dhep,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=2.6$  Hz, 1H, H-1''), 1.65 (m, 2H, H-3'eq, H-4'ax), 1.43 (m, 1H, H-5'), 1.37 (m, 1H, H-2'), 1.02 (m, 2H, H-6'ax, H-4'eq), 0.89 (d,  $J_{Me,5'}=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (m, 1H, H-3'ax), 0.76 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 179.7 (C=O, lactona), 154.5 (C=O, carbonat), 82.2 (CH, C-4), 79.1 (CH, C-1'), 67.9 (CH<sub>2</sub>, C-8), 46.9 (CH, C-2'), 40.5 (CH<sub>2</sub>, C-6'), 38.7 (CH, C-1), 36.4 (CH, C-5), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 31.4 (CH, C-5'), 26.1 (CH, C-1''), 24.8 (CH<sub>2</sub>, C-6), 23.6 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.3 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2962, 2921, 2868, 2361, 2342, 1775, 1734, 1387, 1269, 1251, 959 cm<sup>-1</sup>.

**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 342 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>): C: 66.64 %, H: 8.70 %

Experimental: C: 66.45 %, H: 8.77 %

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



Dades físiques i espectroscòpiques de 112:

p.f.: 70-74 °C (pentà-AcOEt)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -115.2 (*c* 0.30, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.63 (ddd,  $J_{4,8}=7.3$  Hz,  $J_{4,5}=5.9$  Hz,  $J_{4,8}=4.7$  Hz, 1H, H-4), 4.52 (ddd,  $J_{1',2'}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'ax}=10.9$  Hz,  $J_{1',6'eq}=4.4$  Hz, 1H, H-1'), 4.40 (dd,  $J_{gem}=11.7$  Hz,  $J_{8,4}=7.3$  Hz, 1H, H-8), 4.23 (dd,  $J_{gem}=11.7$  Hz,  $J_{8,4}=4.7$  Hz, 1H, H-8), 3.24 (m, 1H, H-5), 3.14 (m, 1H, H-1), 2.51 (m, 1H, H-7), 2.26 (m, 1H, H-6), 2.11 (m, 2H, H-7, H-6), 2.03 (m, 1H, H-6'eq), 1.93 (dhep,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',Me}=7.0$  Hz,  $J_{1'',2'}=2.6$  Hz, 1H, H-1''), 1.66 (m, 2H, H-3'eq, H-4'ax), 1.45 (m, 1H, H-5'), 1.39 (m, 1H, H-2'), 1.03 (m, 2H, H-6'ax, H-4'eq), 0.90 (d,  $J_{Me,5'}=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (m, 1H, H-3'ax), 0.77 (d,  $J_{Me,1''}=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 179.3 (C=O, lactona), 154.5 (C=O, carbonat), 79.1 (CH, C-1'), 78.2 (CH, C-4), 65.8 (CH<sub>2</sub>, C-8), 47.0 (CH, C-2'), 40.7 (CH<sub>2</sub>, C-6'), 39.7 (CH, C-1), 36.5 (CH, C-5), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 31.4 (CH, C-5'), 26.0 (CH, C-1''), 23.3 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 23.2 (CH<sub>2</sub>, C-7), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>, C-6), 16.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2948, 2963, 2926, 2361, 2342, 1769, 1744, 1274, 1178, 1154, 991 cm<sup>-1</sup>.

**EM** *m/z* (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 342 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>): C: 66.64 %, H: 8.70 %

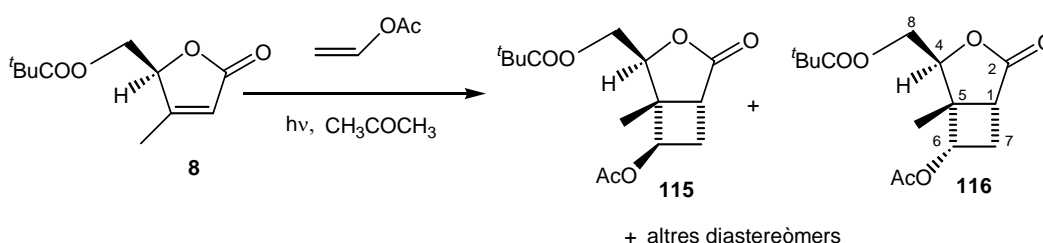
Experimental: C: 66.68 %, H: 8.71 %

## 6. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a alguns substituïts

### Procediment general per les fotocicloaddició amb alguns substituïts:

Les irradiacions es realitzen en un reactor fotoquímic equipat amb camisa de refrigeració de quars o pyrex. La solució resultant es degasa amb corrent d'argó i s'irradia utilitzant una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W. El reactor es submergeix en un bany de tetraclorur de carboni/CO<sub>2</sub> a -20 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de MeOH a -15 °C.

### 6.1. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **8** a acetat de vinil



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 150 mg (0.71 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **8** i 0.13 ml (1.4 mmol) d'acetat de vinil en 70 ml d'acetona. La solució resultant s'irradia durant 3 hores. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de sis pics majoritaris a  $t_R$  8.50, 8.66, 8.79, 8.82, 8.95 i 9.08 min en una relació 10:28:25:8:15:14.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (6hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 200 mg (0.68 mmol, 95% de rendiment) d'una mescla de cicloadductes en una proporció 10:28:25:8:15:14.

Per aïllar el diastereòmer majoritari, s'ajunta el cru provinent de 2 reaccions i es cromatografia en columna emprant inicialment hexà i augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins a una barreja (10hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar per ordre d'elució:

-un sòlid blanc cristal·lí pur identificat com a (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-acetoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **115**, a  $t_R$ : 8.79 min, i

-un sòlid blanc cristal·lí que correspon a una mescla molt enriquida en el diastereòmer identificat com a (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-acetoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **116**, a  $t_R$ : 8.66 min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **115**:

p.f.: 72-73 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -32.2 ( $c$  0.81, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.00 (t,  $J_{6,7\text{exo}}=8.2$  Hz,  $J_{6,7\text{endo}}=8.2$  Hz, 1H, H-6), 4.85 (dd,  $J_{4,8}=2.8$  Hz,  $J_{4,8}=1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.34 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.6$  Hz,  $J_{8,4}=2.8$  Hz, 1H, H-8), 4.01 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.6$  Hz,  $J_{8,4}=1.9$  Hz, 1H, H-8), 2.71 (dd,  $J_{1,7\text{exo}}=8.8$  Hz,  $J_{1,7\text{endo}}=2.9$  Hz, 1H, H-1), 2.58 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{7\text{exo},1}=8.8$  Hz,  $J_{7\text{exo},6}=8.2$  Hz, 1H, H-7exo), 2.55 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{7\text{endo},6}=8.2$  Hz,  $J_{7\text{endo},1}=2.9$  Hz, 1H, H-7endo), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.18 (s, 12H, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 178.1 (C=O), 177.6 (C=O), 170.7 (C=O), 82.4 (CH, C-4), 72.2 (CH, C-6), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C-8), 50.2 (C, C-5), 38.6 (CH, C-1), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 29.6 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 20.4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO), 10.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 3458, 2982, 1781, 1739, 1466, 1364, 1234, 1175, 1152, 1085, 1045, 907 cm<sup>-1</sup>.

**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 316 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 299 ([M+H]<sup>+</sup>, 5).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): C: 60.39 %, H: 7.43 %

Experimental: C: 60.23 %, H: 7.48 %

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

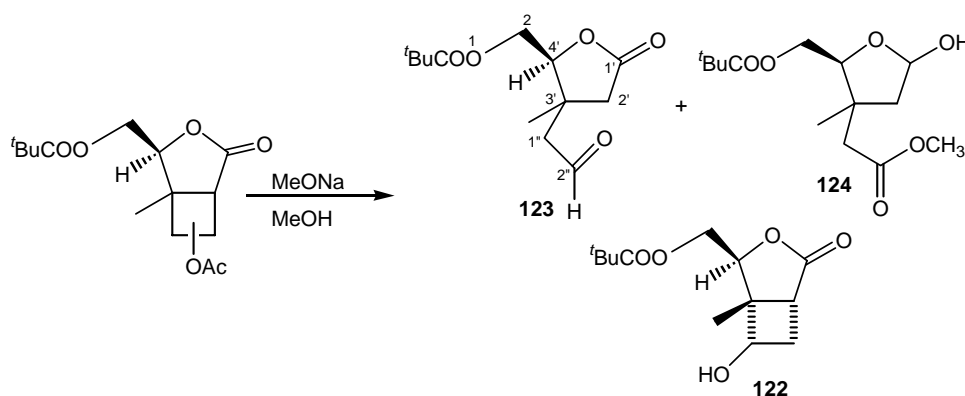
Dades físiques i espectroscòpiques de **116**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.81 (ddd,  $J_{6,7\text{exo}}=8.1$  Hz,  $J_{6,7\text{endo}}=4.7$  Hz,  $J_{6,1}=1.7$  Hz 1H, H-6), 4.73 (t,  $J_{4,8}=3.8$  Hz,  $J_{4,8}=3.8$  Hz, 1H, H-4), 4.34 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=3.8$  Hz, 1H, H-8), 4.05 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=3.8$  Hz, 1H, H-8), 2.95 (ddd,

$J_{\text{gem}}=14.0$  Hz,  $J_{7\text{exo},1}=9.3$  Hz,  $J_{7\text{exo},6}=8.1$  Hz, 1H, H-7exo), 2.65 (ddd,  $J_{1,7\text{exo}}=9.3$  Hz,  $J_{1,7\text{endo}}=4.7$  Hz,  $J_{1,6}=1.7$  Hz, 1H, H-1), 2.22 (ddd,  $J_{\text{gem}}=14.0$  Hz,  $J_{7\text{endo},6}=4.7$  Hz,  $J_{7\text{endo},1}=4.7$  Hz, 1H, H-7endo), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.7 (C=O), 177.5 (C=O), 170.4 (C=O), 77.9 (CH, C-4), 73.5 (CH, C-6), 63.1 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 47.8 (C, C-5), 40.3 (CH, C-1), 38.7 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ).

## 6.2. Desprotecció del la barreja d'adductes 6-acetoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0] heptan-2-ona i 7-acetoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0] heptan-2-ona



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 80 mg (0.27 mmol) d'una barreja dels adductes obtinguts en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'apartat 6.1., en 1 ml de MeOH. A continuació s'afegeix una quantitat catalítica de metòxid sòdic. El seguiment de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (AcOEt). Després de 3 hores de reacció, s'evapora el dissolvent i el cru resultant es cromatografia en columna (1hexà:1AcOEt). D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar per ordre d'elució:

-10 mg (0.04 mmol) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com a pivalat de [3-metil-5-oxo-3-(2-oxoetil)tetrahidro-2-furanil]metil **123**,

-20 mg (0.07 mmol) d'un oli identificat com una mescla dels dos acetals **124 $\alpha$**  i **124 $\beta$** , ja que les seves dades espectroscòpiques indiquen la presència de dos protons acetàlics a 5.51 ppm i dos metils corresponents a l'ester a 3.65 ppm, i

-5 mg (0.02 mmol) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*R*,6*RS*)-6-hidroxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **122**.

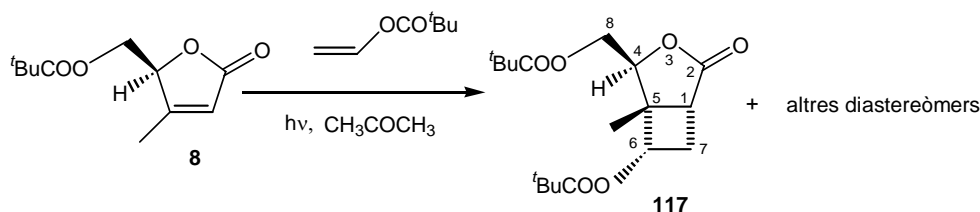
Dades físiques i espectroscòpiques de **123**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.80 (s, 1H, H-2''), 4.45 (dd,  $J_{4',2}=5.6$  Hz,  $J_{4',2}=3.7$  Hz, 1H, H-4'), 4.35 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{1,4'}=3.7$  Hz, 1H, H-1), 4.15 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{1,4'}=5.6$  Hz, 1H, H-1), 2.75 (d,  $J_{\text{gem}}=17.7$  Hz, 1H, H-2'), 2.65 (d,  $J_{\text{gem}}=17.7$  Hz, 1H, H-2'), 2.60 (s, 2H, 2H-1''), 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

Dades físiques i espectroscòpiques de **122**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.07 (dd,  $J_{4,8}=4.3$  Hz,  $J_{4,8}=3.4$  Hz, 1H, H-4), 4.37 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=3.4$  Hz, 1H, H-8), 4.11 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=4.3$  Hz, 1H, H-8), 4.11 (m, 1H, H-6), 2.89 (ddd,  $J_{\text{gem}}=13.4$  Hz,  $J_{7,1}=9.3$  Hz,  $J_{7,6}=7.7$  Hz, 1H, H-7), 2.58 (ddd,  $J_{1,7}=9.3$  Hz,  $J_{1,7}=4.8$  Hz,  $J_{1,6}=1.7$  Hz, 1H, H-1), 2.09 (ddd,  $J_{\text{gem}}=13.4$  Hz,  $J_{7,1}=9.3$  Hz,  $J_{7,6}=4.8$  Hz, 1H, H-7), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

### 6.3. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** a pivaloat de vinil



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 100 mg (0.47 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** i 0.5 ml (4.7 mmol) de pivaloat de vinil en 70 ml d'acetona. S'irradia la solució durant 8 hores. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de set pics majoritaris a  $t_R$  9.81, 9.98, 10.23, 10.38, 10.41, 10.46 i 10.55 min en una relació 13:44:4:12:5:11:11.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (5hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 131 mg (0.38 mmol, 82% de rendiment) d'una mescla dels set cicloadductes en una proporció 13:44:4:12:5:11:11.

Per aïllar el diastereòmer majoritari, s'ajunta el cru provinent de 3 reaccions i es cromatografia en columna emprant inicialment hexà com eluent i augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins a una barreja (10hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar pur un sòlid blanc cristal·lí identificat com a (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-pivaloïloxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **117**, a  $t_R$ : 9.98 min.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **117**:

p.f.: 60-61 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -7.8 (*c* 3.6, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.77 (ddd,  $J_{6,7\text{exo}}=7.9$  Hz,  $J_{6,7\text{endo}}=4.1$  Hz,  $J_{6,1}=2.1$  Hz, 1H, H-6), 4.62 (dd,  $J_{4,8}=3.7$  Hz,  $J_{4,8}=3.1$  Hz, 1H, H-4), 4.35 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.5$  Hz,  $J_{8,4}=3.1$  Hz, 1H, H-8), 4.04 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.5$  Hz,  $J_{8,4}=3.7$  Hz, 1H, H-8), 2.96 (ddd,  $J_{\text{gem}}=14.1$  Hz,  $J_{7\text{exo},1}=9.2$  Hz,  $J_{7\text{exo},6}=7.9$  Hz, 1H, H-7exo), 2.67 (ddd,  $J_{1,7\text{exo}}=9.2$  Hz,  $J_{1,7\text{endo}}=4.1$  Hz,  $J_{1,6}=2.1$  Hz, 1H, H-1), 2.19 (ddd,  $J_{\text{gem}}=14.1$  Hz,  $J_{7\text{endo},1}=4.1$  Hz,  $J_{7\text{endo},6}=4.1$  Hz, 1H, H-7endo), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 178.1 (C=O), 177.8 (C=O), 177.7 (C=O), 78.0 (CH, C-4), 73.8 (CH, C-6), 63.3 (CH<sub>2</sub>, C-8), 47.8 (C, C-5), 40.6 (CH, C-1), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 29.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 17.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2975, 2937, 1776, 1764, 1735, 1481, 1282, 1145, 1035 cm<sup>-1</sup>.

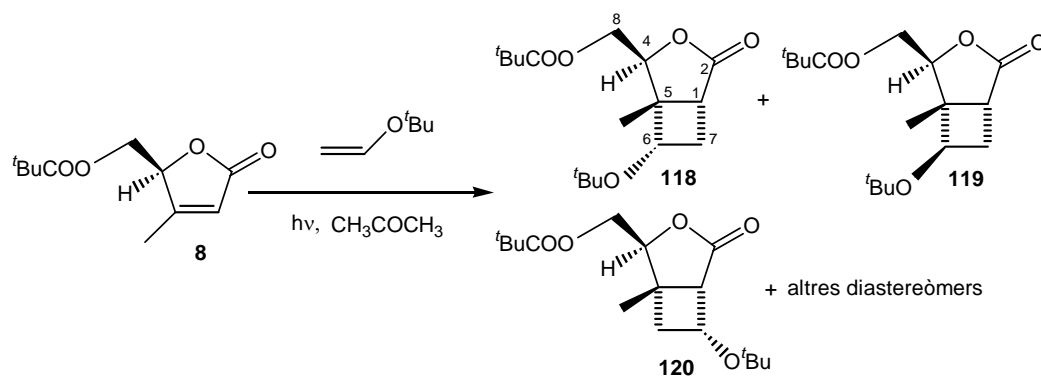
**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 357 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 341 ([M+H]<sup>+</sup>, 5).

**Anàlisi elemental:**Calculada per (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>): C: 65.51 %, H: 8.29 %

Experimental: C: 65.43 %, H: 8.50 %

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

#### 6.4. Fotocicloaddició [2+2] de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **8** a *tert*-butil vinil eter



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 130 mg (0.61 mmol) de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **8** i 0.80 ml (6.1 mmol) de *tert*-butilvinileter en 70 ml d'acetona. S'irradia la solució durant 8 hores. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de set pics majoritaris a  $t_R$  8.42, 8.52, 8.77, 8.97, 9.03, 9.09 i 9.24 min en una relació 12:9:22:19:8:1:29.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (6hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 118 mg (0.38 mmol, 87% de rendiment) d'una mescla de cicloadductes en una proporció 12:9:22:19:8:1:29 i 38 mg (0.18 mmol, 29%) de producte de partida.

Per aïllar els isòmers majoritaris, s'ajunta el cru provinent de 2 reaccions i es cromatografia en columna emprant inicialment hexà i augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins a una barreja (12hexà:1AcOEt). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar per ordre d'elució els tres cicloadductes majoritaris:

-un sòlid blanc cristal·lí pur identificat com a (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-*tert*-butoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **118**, a  $t_R$ : 8.77 min,

-un sòlid blanc cristal·lí pur identificat com a (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-*tert*-butoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **119**, a  $t_R$ : 9.24 min, i

-un sòlid blanc cristal·lí pur identificat com a (1*R*,4*S*,5*R*,7*R*)-7-*tert*-butoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **120**, a  $t_R$ : 8.97 min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **118**:

p.f.: 100-102 °C (pentà-AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.16 (dd,  $J_{4,8}=5.4$  Hz,  $J_{4,8}=3.8$  Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{8,4}=3.8$  Hz, 1H, H-8), 4.09 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{8,4}=5.4$  Hz, 1H, H-8), 3.87 (ddd,  $J_{6,7exo}=7.8$  Hz,  $J_{6,7endo}=6.3$  Hz,  $J_{6,1}=1.1$  Hz, 1H, H-6), 2.78 (ddd,  $J_{gem}=12.9$  Hz,  $J_{7exo,1}=9.1$  Hz,  $J_{7exo,6}=7.8$  Hz 1H, H-7exo), 2.47 (ddd,  $J_{1,7exo}=9.1$  Hz,  $J_{1,7endo}=6.1$  Hz,  $J_{1,6}=1.1$  Hz, 1H, H-1), 2.10 (ddd,  $J_{gem}=12.9$  Hz,  $J_{7endo,6}=6.3$  Hz,  $J_{7endo,1}=6.1$  Hz, 1H, H-7endo), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.15 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.2 (C=O), 178.0 (C=O), 77.9 (CH, C-4), 74.0 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C=O), 70.2 (CH, C-6), 63.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 49.3 (C, C-5), 39.5 (CH, C-1), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 33.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 18.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr) ν: 2969, 2938, 2865, 1762, 1727, 1479, 1361, 1280, 1187, 1146, 1035 cm<sup>-1</sup>.

**EM**  $m/z$  (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>)(ESI<sup>+</sup>): 335 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).

S'han enregistrat els espectres de COSY i correlació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

Dades físiques i espectroscòpiques de **119**:

p.f.: 70-72 °C (pentà-AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.41 (dd,  $J_{4,8}=2.7$  Hz,  $J_{4,8}=2.3$  Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd,  $J_{gem}=12.5$  Hz,  $J_{8,4}=2.7$  Hz, 1H, H-8), 4.12 (dd,  $J_{6,7exo}=8.2$  Hz,  $J_{6,7endo}=7.3$  Hz, 1H, H-6), 4.01 (dd,  $J_{gem}=12.5$  Hz,  $J_{8,4}=2.3$  Hz, 1H, H-8), 2.57 (ddd,  $J_{1,7exo}=9.9$  Hz,  $J_{1,7endo}=2.1$  Hz,  $J_{1,6}=1.0$  Hz, 1H, H-1), 2.43 (ddd,  $J_{gem}=11.8$  Hz,  $J_{7endo,6}=7.3$



Hz,  $J_{7\text{endo},1}=2.1$  Hz, 1H, H-7endo), 2.33 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.8$  Hz,  $J_{7\text{exo},1}=9.9$  Hz,  $J_{7\text{exo},6}=8.2$  Hz, 1H, H-7exo), 1.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10 (s, 18H, 2( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 179.3 (C=O), 177.8 (C=O), 82.4 (CH, C-4), 73.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C=O), 69.6 (CH, C-6), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C-8), 51.0 (C, C-5), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 38.4 (CH, C-1), 34.8 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.4 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 11.1 (CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 2973, 2934, 2873, 1767, 1735, 1458, 1363, 1279, 1145, 1107, 1034 cm<sup>-1</sup>.

EM  $m/z$  (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>) (ESI<sup>+</sup>): 335 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).

S'han enregistrat els espectres de COSY i correlació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de 120:

p.f.: 93-95 °C (pentà-AcOEt)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +29 ( $c$  0.39, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.38 (ddd,  $J_{7,6\text{exo}}=8.5$  Hz,  $J_{7,6\text{endo}}=8.5$  Hz,  $J_{7,1}=7.6$  Hz 1H, H-7), 4.34 (dd,  $J_{4,8}=2.9$  Hz,  $J_{4,8}=2.1$  Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=2.9$  Hz, 1H, H-8), 4.02 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=2.1$  Hz, 1H, H-8), 2.93 (ddd,  $J_{1,7}=7.6$  Hz,  $J_{1,6\text{exo}}=4.1$  Hz,  $J_{1,6\text{endo}}=0.9$  Hz, 1H, H-1), 2.35 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz,  $J_{6\text{exo},7}=8.5$  Hz,  $J_{6\text{exo},1}=4.1$  Hz, 1H, H-6exo), 2.22 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz,  $J_{6\text{endo},7}=8.5$  Hz, 1H, H-6endo), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.15 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.8 (C=O), 174.5 (C=O), 83.5 (CH, C-4), 74.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C=O), 63.3 (CH<sub>2</sub>, C-8), 62.3 (CH, C-7), 52.9 (CH, C-1), 43.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 36.3 (C, C-5), 27.9 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 2972, 2932, 2871, 1765, 1730, 1476, 1345, 1145, 1034 cm<sup>-1</sup>.

EM  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 329 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 99), 274 ([M+NH<sub>4</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 40), 257 ([M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O]<sup>+</sup>, 100).

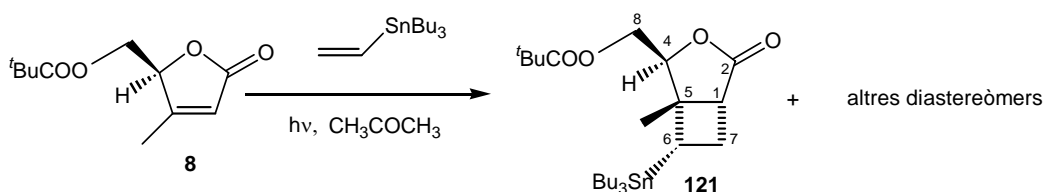
**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>): C: 65.36 %, H: 9.03 %

Experimental: C: 65.15 %, H: 8.77 %

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

### 6.5. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** a tributil(vinil) estany



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 84 mg (0.38 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** i 0.44 ml (1.50 mmol) de tributil(vinil) estany en 70 ml d'acetona. S'irradia la solució durant 7 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (3hexà:1AcOEt). S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna emprant inicialment hexà i augmentant gradualment la polaritat amb AcOEt fins (20hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 139 mg (0.26 mmol, 66% de rendiment) d'una mescla de cicloadductes on s'identifiquen a partir de dades espectroscòpiques 6 cicloadductes diferents. Només s'aconsegueix purificar el majoritari d'ells, identificat com (*1R,4S,5R,6S*)-6-tributilestannil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **121**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **121**:

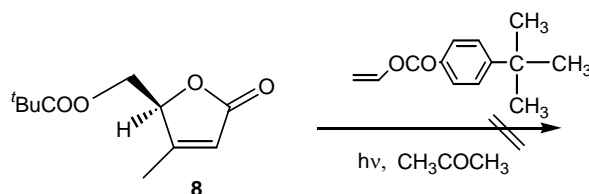
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.28 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=3.1$  Hz, 1H, H-8), 4.22 (b.a., 1H, H-4), 3.90 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=1.8$  Hz, 1H, H-8), 2.87 (dd,  $J_{1,7}=7.9$  Hz,  $J_{1,7}=1.6$  Hz, 1H, H-1), 2.57 (ddd,  $J_{7,6}=11.7$  Hz,  $J_{\text{gem}}=11.7$  Hz,  $J_{7,1}=7.9$  Hz, 1H, H-7), 2.48 (dd,  $J_{6,7}=11.7$  Hz,  $J_{6,7}=8.7$  Hz, 1H, H-6), 2.23 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.7$  Hz,  $J_{7,6}=8.7$  Hz,  $J_{7,1}=1.6$  Hz, 1H, H-7), 0.7-1.5 (m, 36H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180.1 (C=O), 177.7 (C=O), 84.3 (CH, C-4), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C-8), 48.0 (C, C-5), 47.1 (CH, C-1), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 30.8 (CH, C-6), 29.3

(CH<sub>2</sub>, 3CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>, 3CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 26.7 (CH<sub>2</sub>, C-7), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>, 3CH<sub>3</sub>), 9.38 (CH<sub>2</sub>, 3CH<sub>2</sub>).

S'han enregistrat els espectres de correlació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C i DEPT.

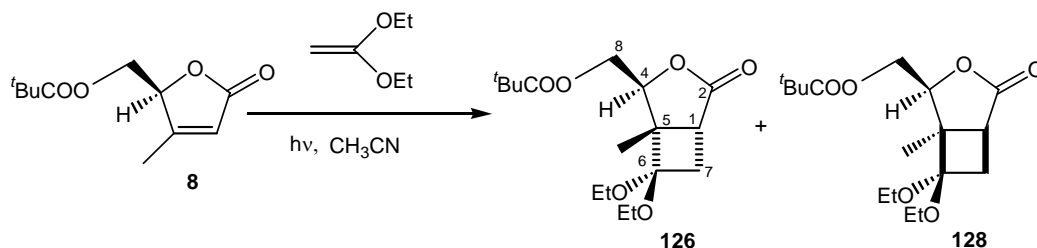
### 6.6. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** a 4-*tert*-butilbenzoat de vinil



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 108 mg (0.51 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** i 0.48 ml (2.50 mmol) de 4-*tert*-butilbenzoat de vinil en 70 ml d'acetona. S'irradia la mescla durant 8 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt), però no s'observa evolució.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (6hexà:1AcOEt). S'aïllen diferents fraccions, la seva anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN permet observar uns senyals que es podrien associar als cicloadductes esperats però es recupera pràcticament tot el producte de partida.

### 6.7. Fotocicloaddició [2+2] de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** a dietilacetal de cetena en acetonitril



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, es dissolen 100 mg (0.47 mmol) de (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **8** i 0.31 ml (2.35 mmol) de dietilacetal de cetena en 70 ml d'acetonitril. S'irradia la solució durant 35 minuts. L'evolució de la

reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de dos pics majoritaris a  $t_R$  8.80 i 9.40 min en una relació 30.5:62.8 i dos pics molt minoritaris a  $t_R$  8.90 i 9.50 en una relació global de 6.7.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (12hexà:1AcOEt). S'obtenen, d'aquesta manera, 132 mg (0.40 mmol, 85% de rendiment) d'una mescla dels dos cicloadductes majoritaris en una proporció 67:33 que no s'aconsegueixen separar totalment, encara que s'aïllen fraccions enriquides que permeten identificar-los com (1*R*,4*S*,5*S*)-6,6-dietoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **126** i (1*S*,4*S*,5*R*)-6,6-dietoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **128**. No es poden obtenir els isòmers minoritaris.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **126**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.97 (t,  $J_{4,8}=3.2$  Hz,  $J_{4,8}=3.2$  Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd,  $J_{gem}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=3.2$  Hz, 1H, H-8), 4.04 (dd,  $J_{gem}=12.3$  Hz,  $J_{8,4}=3.2$  Hz, 1H, H-8), 3.20-3.55 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.49 (m, 3H, H-1, H-7endo, H-7exo), 1.30 (s, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.15 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.5 (C=O), 178.4 (C=O), 103.4 (C, C-6), 78.1 (CH, C-4), 63.5 (CH<sub>2</sub>, C-8), 58.0 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.6 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.6 (C, C-5), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 38.2 (CH, C-1), 34.3 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 14.9 (CH<sub>3</sub>, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>).

**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 345 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

#### **Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>): C: 62.18 %, H: 8.59 %

Experimental: C: 62.19 %, H: 8.60 %

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

Dades físiques i espectroscòpiques de 128:

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.65 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.6$  Hz,  $J_{8,4}=7.6$  Hz, 1H, H-8), 4.47 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.6$  Hz,  $J_{8,4}=2.3$  Hz, 1H, H-8), 4.28 (dd,  $J_{4,8}=7.6$  Hz,  $J_{4,8}=2.3$  Hz, 1H, H-4), 3.40 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.49 (m, 2H, H-1, H-7<sub>exo</sub>), 2.34 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.8$  Hz,  $J_{7\text{endo},1}=9.8$  Hz, 1H, H-7<sub>endo</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.15 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.2 (C=O), 177.9 (C=O), 101.1 (C, C-6), 84.8 (CH, C-4), 64.1 (CH<sub>2</sub>, C-8), 58.2 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.7 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.7 (C, C-5), 39.0 (CH, C-1), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 33.0 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 14.9 (CH<sub>3</sub>, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>).

**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 345 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

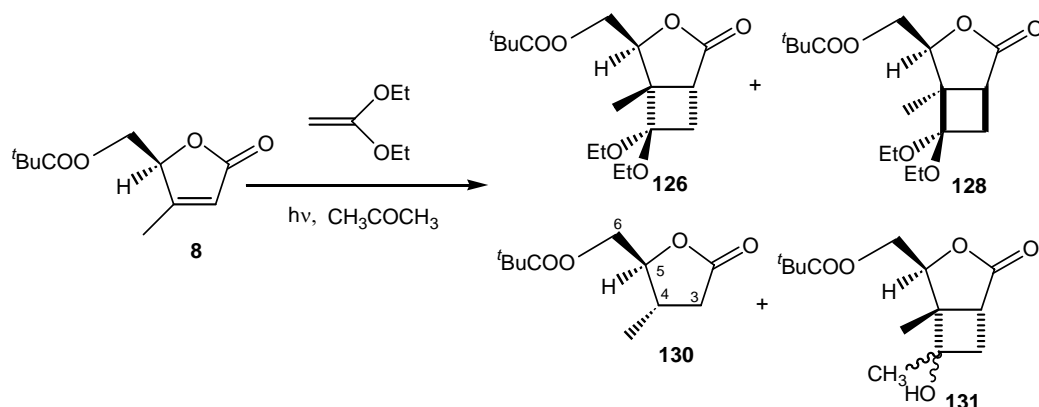
**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>): C: 62.18 %, H: 8.59 %

Experimental: C: 62.19 %, H: 8.60 %

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

### 6.8. Fotocicloaddició [2+2] de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **8** a dietilacetal de cetena en acetona



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 98 mg (0.47 mmol) de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **8** i 0.31 ml (2.36 mmol) de dietilacetal de

cetena en 70 ml d'acetona. S'irradia la solució durant 1 hora i 15 min. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació, l'aparició de 4 pics majoritaris.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (12hexà:1AcOEt). S'aconsegueixen aïllar 3 fraccions que també s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar per ordre d'elució:

-26 mg (0.08 mmol) de la barreja de cicloadductes (1*R*,4*S*,5*S*)-6,6-dietoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **126** i (1*S*,4*S*,5*R*)-6,6-dietoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **128** a  $t_R$ : 8.80 i 9.40 min. En una proporció (2:1). Les seves dades espectroscòpiques estan descrites a l'apartat 6.7.,

-27 mg (0.13 mmol) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (4*S*,5*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(3*H*)-furanona **130**, a  $t_R$ : 4.22 min, i

-23 mg (0.08 mmol) d'un oli groguenc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*S*,6*RS*)-6-hidroxi-6-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **131** a  $t_R$ : 8.68 min.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **130**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.29 (dd,  $J_{gem}=11.8$  Hz,  $J_{6,5}=2.9$  Hz, 1H, H-6), 4.25 (m, 1H, H-5), 4.11 (dd,  $J_{gem}=11.8$  Hz,  $J_{6,5}=4.8$  Hz, 1H, H-6), 2.73 (dd,  $J_{gem}=17.1$  Hz,  $J_{3,4}=8.2$  Hz, 1H, H-3), 2.36 (m, 1H, H-4), 2.19 (dd,  $J_{gem}=17.1$  Hz,  $J_{3,4}=8.4$  Hz, 1H, H-3), 1.17 (s, 12H,  $\underline{\text{CH}_3}$ ,  $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 178.1 (C=O), 175.7 (C=O), 84.0 (CH, C-5), 64.0 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.8 (C,  $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$ ), 36.6 (CH<sub>2</sub>, C-3), 32.2 (CH, C-4), 27.0 (CH<sub>3</sub>,  $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$ ), 18.0 ( $\underline{\text{CH}_3}$ ).

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **131**:

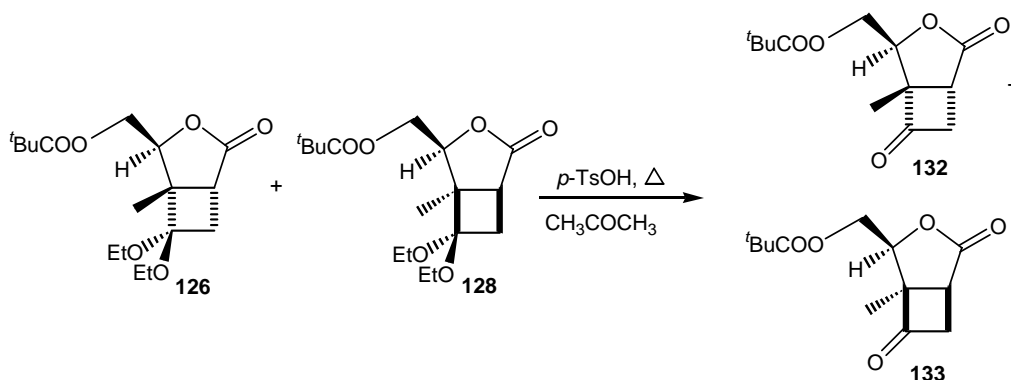
**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.13 (dd,  $J_{4,8}=5.0$  Hz,  $J_{4,8}=3.5$  Hz, 1H, H-4), 4.33 (dd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=3.5$  Hz, 1H, H-8), 4.10 (dd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{8,4}=5.0$  Hz, 1H, H-8), 2.51 (m, 2H, H-1, H-7), 2.26 (m, 1H, H-7), 1.32 (s, 3H,  $\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.16 (s, 12H,  $\underline{\text{CH}_3}$ ,  $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.5 (C=O), 178.1 (C=O), 78.7 (CH, C-4), 73.8 (C, C-6), 63.5 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 50.9 (C, C-5), 39.5 (CH, C-1), 38.7 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (KBr)  $\nu$ : 3454 (b.a.), 2995, 2960, 2890, 1780, 1750, 1500, 1140  $\text{cm}^{-1}$ .

S'han enregistrat els espectres de correlació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  i DEPT.

### 6.9. Obtenció de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **132** i (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona, **133**



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 140 mg (0.43 mmol) de la barreja dels cicloadductes (1*R*,4*S*,5*S*)-6,6-dietoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **126** i (1*S*,4*S*,5*R*)-6,6-dietoxi-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **128** en 7 ml d'una solució 0.01M d'àcid  $p\text{-TsOH}$  en acetona. S'escalfa el sistema fins a una temperatura de 75-80  $^\circ\text{C}$  i la mescla es deixa evolucionar tota la nit.

El seguiment de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa fina (2hexà:1AcOEt) i cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa l'aparició de 2 pics majoritaris a  $t_R$  6.41 i 6.50 min en una relació 67:33.

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

-64 mg (0.25 mmol, 60 % de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona **132**, a  $t_R$ : 6.41 min, i

-32 mg (0.13 mmol, 30 % de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,6-diona **133**, a  $t_R$ : 6.50 min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **132**:

p.f.: 92-93 °C (pentà-AcOEt)

$[\alpha]_D$ : -148.6 ( $c$  1.40, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.78 (dd,  $J_{4,8}=2.6$  Hz,  $J_{4,8}=1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.41 (dd,  $J_{gem}=12.5$  Hz,  $J_{8,4}=2.6$  Hz, 1H, H-8), 4.05 (dd,  $J_{gem}=12.5$  Hz,  $J_{8,4}=1.9$  Hz, 1H, H-8), 3.80 (dd,  $J_{gem}=18.4$  Hz,  $J_{7exo,1}=10.2$  Hz, 1H, H-7<sub>exo</sub>), 3.28 (dd,  $J_{gem}=18.4$  Hz,  $J_{7endo,1}=3.4$  Hz, 1H, H-7<sub>endo</sub>), 3.10 (dd,  $J_{1,7exo}=10.2$  Hz,  $J_{1,7endo}=3.4$  Hz, 1H, H-1), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 206.5 (C=O), 177.4 (C=O), 176.2 (C=O), 78.0 (CH, C-4), 68.0 (C, C-5), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C-8), 51.9 (CH<sub>2</sub>, C-7), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 37.0 (CH, C-1), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 12.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2975, 1769, 1714, 1480, 1276, 1208, 1150, 1049 cm<sup>-1</sup>.

**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 272 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>): C: 61.40 %, H: 7.14 %

Experimental: C: 61.57 %, H: 7.14 %

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



**Dades físiques i espectroscòpiques de 133:**

p.f.: 138-140 °C (pentà-AcOEt)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +202.8 (*c* 0.48, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.45 (m, 2H, H-8, H-4), 4.14 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.6$  Hz,  $J_{8,4}=4.8$  Hz, 1H, H-8), 3.67 (dd,  $J_{\text{gem}}=18.8$  Hz,  $J_{7\text{endo},1}=10.2$  Hz, 1H, H-7endo), 3.38 (dd,  $J_{\text{gem}}=18.8$  Hz,  $J_{7\text{exo},1}=4.7$  Hz, 1H, H-7exo), 3.16 (dd,  $J_{1,7\text{endo}}=10.2$  Hz,  $J_{1,7\text{exo}}=4.7$  Hz, 1H, H-1), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 204.1 (C=O), 177.7 (C=O), 175.8 (C=O), 82.8 (CH, C-4), 68.3 (C, C-5), 62.0 (CH<sub>2</sub>, C-8), 51.8 (CH<sub>2</sub>, C-7), 38.8 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 37.1 (CH, C-1), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 17.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 2975, 2940, 1770, 1715, 1479, 1358, 1150, 1051 cm<sup>-1</sup>.

**EM**  $m/z$  (IQ/NH<sub>3</sub>) (%): 272 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Anàlisi elemental:**Calculada per (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>): C: 61.40 %, H: 7.14 %

Experimental: C: 61.43 %, H: 7.15 %

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