



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Química

**Síntesi Enantioselectiva de  
Compostos Ciclohexànics Polioxigenats.  
*trans*-2-Ciclohexen-1,4-diol i Gabosines**

**Georgina Marjanet Artigas  
Bellaterra, juny de 2006**

Memòria presentada per aspirar al grau de Doctor en  
Química per Georgina Marjanet Artigas

Georgina Marjanet Artigas

Vist-i-plau

Dra. Marta Figueredo i Galimany

Dr. Pere de March Centelles

Bellaterra, juny de 2006



---

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

1.	Compostos ciclohexànics biològicament actius.....	3
2.	Ciclohexendiols.....	8
3.	Sintons ciclohexànics.....	9
4.	Objectius.....	11

**II. SÍNTESI DE TRANS-2-CICLOHEXEN-1,4-DIOL**

1.	Introducció i precedents bibliogràfics.....	15
2.	Plantejament sintètic.....	16
3.	Síntesi de 6-feniltio-4-hidroxi-2-ciclohexenona, <b>6</b> .....	17
3.1.	Antecedents en el nostre grup d'investigació.....	17
3.2.	Síntesi de 10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, <b>5</b> , i resolució del racemat	18
3.3.	Obtenció de 6-feniltio-4-hidroxi-2-ciclohexenona, <b>6</b> .....	20
4.	Síntesi de <i>trans</i> -2-ciclohexen-1,4-diol, <b>2</b> .....	21
4.1.	Intents d'obtenció de 5-feniltio-2-ciclohexen-1,4-diol, <b>17</b> .....	21
4.2.	Obtenció de 10-feniltio-8- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1,4-dioxaespiro-[4.5]dec-6-è, <b>27</b> ..	22
4.3.	Obtenció de <i>cis</i> -6-feniltio-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-ciclohexenona, <i>cis</i> - <b>7</b> .....	23
4.4.	Obtenció de (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-, <b>28</b> , i (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenol, <b>29</b> .....	24
4.4.1.	Elucidació estructural de <b>26</b> , <b>27</b> i <b>28</b> .....	25
4.5.	Obtenció de <i>trans</i> -4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-ciclohexenol, <b>31</b> .....	27
4.6.	Obtenció de <i>trans</i> -2-ciclohexen-1,4-diol, <b>2</b> .....	29
4.7.	Síntesi d'(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )- i (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )- <b>2</b> .....	30

**III. SÍNTESI DE GABOSINES I COMPOSTOS RELACIONATS**

1.	Introducció i precedents bibliogràfics.....	35
1.1.	Gabosines.....	35
1.2.	Compostos relacionats.....	44
2.	Plantejament sintètic.....	45
3.	Reaccions d'alquilació.....	46
3.1.	Reacció de metilació.....	46

3.2. Reacció d'hidroximetilació.....	49
3.3. Altres electròfils interessants.....	51
4. Reacció de dihidroxilació.....	52
4.1. Reacció de dihidroxilació dels compostos metilats <b>32</b> i <b>33</b> .....	53
4.1.1. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-, (±)- <b>38</b> , i (2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, (±)- <b>39</b> .....	53
4.1.2. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, (±)- <b>42</b> .....	56
4.2. Reacció de dihidroxilació del compost hidroximetilat <b>34</b> .....	58
5. Reacció d'epoxidació.....	63
5.1. Reacció d'epoxidació dels compostos metilats <b>32</b> i <b>33</b> .....	63
5.1.1. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)- <b>50</b> .....	63
5.1.2. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-, (±)- <b>51</b> , i (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)- <b>52</b> .....	65
5.2. Reacció d'epoxidació del compost hidroximetilat <b>34</b> .....	66
6. Estereoselectivitat de les reaccions de dihidroxilació i epoxidació.....	67
7. Reaccions de reducció de l'enllaç C-S.....	69
7.1. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-, (±)- <b>54</b> , i (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)- <b>55</b> .....	70
7.2. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)- <b>56</b> .....	70
7.3. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metil-5-ciclohexanona, (±)- <b>57</b> .....	71
8. Reaccions de regeneració del doble enllaç.....	71
8.1. Obtenció de (4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona, (±)- <b>58</b> .....	72
8.2. Obtenció de (4 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona, (±)- <b>60</b> .....	73
8.3. Intents de regeneració del doble enllaç a partir del compost hidroximetilat <b>43</b> .....	74
8.4. Assajos preliminars a partir dels intermedis tipus epòxid.....	74
9. Correlació entre els intermedis obtinguts i els objectius sintètics.....	76
10. Obtenció d'intermedis clau de forma enantioselectiva.....	79
10.1. Reducció enantioselectiva de <b>5</b> .....	79

10.2. Acetilació enzimàtica. Obtenció de (8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-8-acetoxi-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-è, (-)- <b>65</b> .....	80
10.3. Obtenció enantioselectiva dels intermedis.....	84
11. Síntesi de les gabosines N i O.....	86
11.1. Obtenció de (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,3,4-trihidroxí-6-metilciclohexanona, (+)-i (-)- <b>9</b> , (+)- i (-)-gabosina O.....	86
11.2. Obtenció de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- i (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)- <b>8</b> , (+)- i (-)-gabosina N.....	87
12. Síntesi de les epigabosines N i O.....	88
12.1. Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- i (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-2,3,4-trihidroxí-6-metilciclohexanona, (+)- i (-)- <b>67</b> , (+)- i (-)-epigabosina O.....	88
12.2. Obtenció de (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- i (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)- <b>66</b> , (+)- i (-)-epigabosina N.....	90
 <b>IV. RESUM</b> .....	 95
 <b>V. PART EXPERIMENTAL</b>	
1. Preparació de 10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, <b>5</b> .....	101
1.1. Obtenció d'1,4,9,12-tetraoxadiespiro[4.2.4.2]tetradeca-6,13-diè, <b>24</b> .....	101
1.2. Obtenció d'1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, <b>25</b> .....	101
1.3. Addició conjugada de tiofenol a <b>25</b> .....	102
1.4. Equilibració d'una mescla de <b>25</b> i dels disulfurs <i>cis</i> - i <i>trans</i> - <b>26</b> .....	103
1.5. Obtenció d'( <i>R</i> )- i ( <i>S</i> )- <b>5</b> .....	104
2. Síntesi de <i>trans</i> -2-ciclohexen-1,4-diol, <b>2</b> .....	105
2.1. Obtenció de 10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ol, (±)- <b>16</b> .....	105
2.1.1. Obtenció de (-)- <b>16</b> .....	106
2.2. Obtenció de <i>cis</i> -6-feniltio-4-hidroxí-2-ciclohexenona, <b>6</b> .....	106
2.3. Intents de reducció del grup carbonil de <b>6</b> .....	107
2.4. Obtenció de <i>cis</i> -8- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-10-feniltio-1,4-dioxaespiro- [4.5]dec-6-è, (±)- <b>27</b> .....	108
2.4.1. Obtenció de (-)- <b>27</b> .....	109
2.5. Obtenció de <i>cis</i> -4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenona, (±)- <i>cis</i> - <b>7</b> .....	110
2.5.1. Obtenció de (4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <b>7</b> i (4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- <b>7</b> .....	112

---

2.6. Obtenció de (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-, (±)- <b>28</b> , i (1 <i>RS</i> 4 <i>SR</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenol, (±)- <b>29</b> .....	112
2.6.1. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <b>28</b> i (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- <b>29</b> .....	115
2.7. Obtenció de <i>trans</i> -4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-ciclohexenol, (±)- <b>31</b> .....	115
2.7.1. Obtenció de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )- <b>31</b> i (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )- <b>31</b> .....	116
2.8. Obtenció de <i>trans</i> -2-ciclohexen-1,4-diol, (±)- <b>2</b> .....	117
2.8.1. Obtenció de (-)- <b>2</b> .....	117
3. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de <b>16</b> .....	118
3.1. Obtenció de (8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-8-acetoxi-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-è, (-)- <b>65</b> .....	118
3.2. Obtenció de (-)- <b>16</b> .....	119
4. Reaccions d'alquilació.....	120
4.1. Obtenció de (4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> )-, (±)- <b>32</b> , i (4 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-metil-2-ciclohexenona, (±)- <b>33</b> .....	120
4.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de <b>32</b> i <b>33</b> .....	123
4.2. Obtenció de (4 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-, (±)- <b>34</b> , i (4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-hidroximetil-2-ciclohexenona, (±)- <b>35</b> .....	123
4.3. Obtenció de 5- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1-feniltio-2-oxociclohex-3-enocarboxilat d'etil, <b>37</b> .....	126
5. Reaccions de dihidroxilació.....	127
5.1. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-, (±)- <b>38</b> , i (2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, (±)- <b>39</b> .....	127
5.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de <b>38</b> i <b>39</b> .....	129
5.2. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, (±)- <b>42</b> .....	130
5.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de <b>42</b> .....	132
5.3. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-, (±)- <b>43</b> , i (2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-hidroximetilciclohexanona, (±)- <b>44</b> .....	133
5.4. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-5,6-diacetoxi-2-acetoximetil-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-feniltiociclohexanona, (±)- <b>45</b> .....	135
5.5. Obtenció de (4 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-6- <i>tert</i> -butildimetilsililoximetil-6-feniltio-2-ciclohexenona, (±)- <b>46</b> .....	136
5.6. Obtenció de (4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-6- <i>tert</i> -butildimetilsililoximetil-6-feniltio-2-ciclohexenona, (±)- <b>47</b> .....	137

5.7. Obtenció de (2RS,4SR,5RS,6SR)-, (±)- <b>48</b> , i (2RS,4SR,5SR,6SR)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2- <i>tert</i> -butildimetilsililoximetil-2-feniltio-5,6-dihidroxiciclohexanona, (±)- <b>49</b> .....	138
<b>6.</b> Reaccions d'epoxidació.....	139
6.1. Obtenció de (2RS,3SR,4RS,6RS)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, <b>50</b> .....	139
6.2. Obtenció de (2RS,3SR,4SR,6RS)-, (±)- <b>51</b> i (2RS,3SR,4RS,6SR)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)- <b>52</b> .....	141
6.3. Obtenció de (2RS,3SR,4RS,6SR)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-hidroximetilciclohexanona, <b>53</b> .....	143
<b>7.</b> Reaccions de reducció de l'enllaç C-S.....	144
7.1. Obtenció de (2RS,3SR,4RS,6SR)-, (±)- <b>54</b> , i (2RS,3SR,4SR,6SR)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-dihidroximetil-6-metilciclohexanona, (±)- <b>56</b> .....	144
7.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de <b>54</b> .....	145
7.2. Obtenció de (2RS,3SR,4SR,6SR)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-dihidroximetil-6-metilciclohexanona, (±)- <b>56</b> .....	145
7.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de <b>56</b> .....	147
7.3. Obtenció de (2RS,3SR,4SR,6RS)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metilciclohexanona, (±)- <b>57</b> .....	147
<b>8.</b> Reaccions de regeneració del doble enllaç.....	148
8.1. Obtenció de (4S,5S,6R)- i (4R,5R,6S)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-5,6-dihidroximetil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)- <b>58</b> .....	148
8.2. Obtenció de (4RS,5SR,6RS)-, (±)- <b>60</b> , i (4RS,5RS,6SR)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-5,6-dihidroximetil-2-ciclohexenona, (±)- <b>58</b> .....	150
8.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de <b>60</b> .....	151
8.3. Obtenció de (2RS,3SR,4SR)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metil-5-ciclohexenona, (±)- <b>63</b> .....	152
8.4. Obtenció de (2RS,3SR,4RS)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-hidroximetil-5-ciclohexenona, (±)- <b>64</b> .....	153
8.5. Intents de regeneració del doble enllaç dels compostos <b>43</b> i <b>48</b> .....	154
<b>9.</b> Síntesi de les gabosines N i O.....	155
9.1. Obtenció de (2RS,3RS,4RS,6SR)-2,3,4-trihidroximetil-6-metilciclohexanona, (±)- <b>9</b> , (±)-gabosina O.....	155
9.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de la gabosina O.....	156



9.2. Obtenció de (4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> )-4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (±)- <b>8</b> , (±)-gabosina N.....	156
9.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de la gabosina N.....	157
10. Síntesi de les epigabosines N i O.....	158
10.1. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,6 <i>SR</i> )-2,3,4-trihidroxí-6-metilciclohexanona, (±)- <b>67</b> , (±)-epigabosina O.....	158
10.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de l'epigabosina O.....	159
10.2. Obtenció de (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- i (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- 4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)- <b>66</b> , (+)- i (-)-epigabosina N.....	159
 <b>VI. APÈNDIX D'ESPECTRES</b> .....	163
 <b>VII. ÍNDEX DE FÓRMULES</b> .....	227

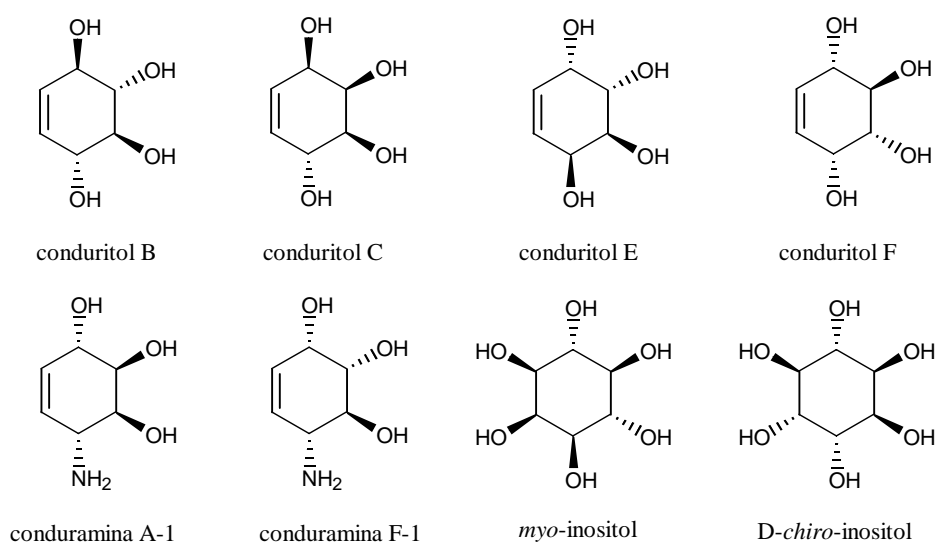
## ***I. Introducció i objectius***

---

## 1. COMPOSTOS CICLOHEXÀNICS BIOLÒGICAMENT ACTIUS

La natura sintetitza una gran varietat de molècules que contenen un anell de ciclohexà molt funcionalitzat amb un o més centres estereogènics i que posseeixen una àmplia gamma d'activitats biològiques.

Un primer exemple d'aquesta família de compostos són els condiritols, l'esquelet carbonat dels quals està format per un únic anell de ciclohexà (Figura 1). Els condiritols van ser aïllats per primera vegada el 1908 de l'escorça de l'enfiladissa *Marsdenia condurango*.<sup>1</sup> Es tracta d'un conjunt de 5-ciclohexen-1,2,3,4-tetrols format per 10 formes estereoisomèriques (dues formes *meso* i quatre parelles d'enantiòmers) que s'han anomenat amb lletres de l'A a la F. Relacionats amb aquests compostos també trobem els inositols i les conduramines, que són intermedis de síntesi amb un elevat interès ja que permeten l'accés als aminoinositols. Tots ells presenten activitat com a inhibidors de les D-glicosidases.<sup>2</sup>

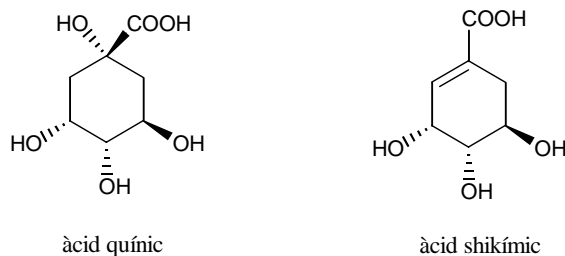


**Figura 1.** Exemples de condiritols, conduramines i inositols.

<sup>1</sup> Kubler, K. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1909**, 246, 620.

<sup>2</sup> (a) Legler, G.; Bause, E.; *Carbohydr. Res.* **1973**, 28, 45. (b) Legler, G.; Lotz, W. *Z. Physiol. Chem.* **1973**, 354, 243. (c) Umezawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, 30, 111. (d) Atsumi, S.; Umezawa, K.; Inuma, H.; Naganawa, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 49.

L'àcid quínic i l'àcid shikímic (Figura 2) es troben molt estesos en el regne vegetal formant part d'intermedis clau en l'anomenada ruta de l'àcid shikímic,<sup>3</sup> que origina una gran varietat de productes naturals aromàtics com ara els aminoàcids tirosina i fenilalanina.



**Figura 2**

Les gabosines (Figura 3) són una família de carba-sucres estructuralment molt relacionats entre si que han estat aïllades de diverses soques de *Streptomyces*.<sup>4-8</sup> Aquests compostos presenten un anell de metilciclohexà com a esquelet carbonat comú i diversos àtoms d'oxigen com a substituents. La seva diversitat estructural es deguda a variacions a la substitució, el grau d'insaturació i/o la configuració relativa i absoluta dels seus centres estereogènics. Entre les activitats biològiques descrites per les gabosines, així com per altres productes naturals estretament relacionats, es troben: efecte regulador en el creixement de plantes,<sup>9</sup> propietats d'anclatge a l'ADN,<sup>8</sup> activitat antibacteriana,<sup>4</sup> inhibició de glicosidases i glioxilasa-I<sup>10</sup> (i, per tant, una potencial acció anticancerosa selectiva en front a determinats tumors), activitat antiprotozoària, etc.

<sup>3</sup> Mann, J. *Secondary Metabolism*, Oxford University Press, Oxford **1987**.

<sup>4</sup> Tatsuta, K.; Tsuchiya, T.; Mikami, N.; Umezawa, S.; Umezawa, H.; Naganawa, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 579 (primer aïllament de la gabosina C, que es va anomenar KD16-U1).

<sup>5</sup> Takeuchi, T.; Chimura, H.; Hamada, M.; Umezawa, H.; Yoshioka, O. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 737.

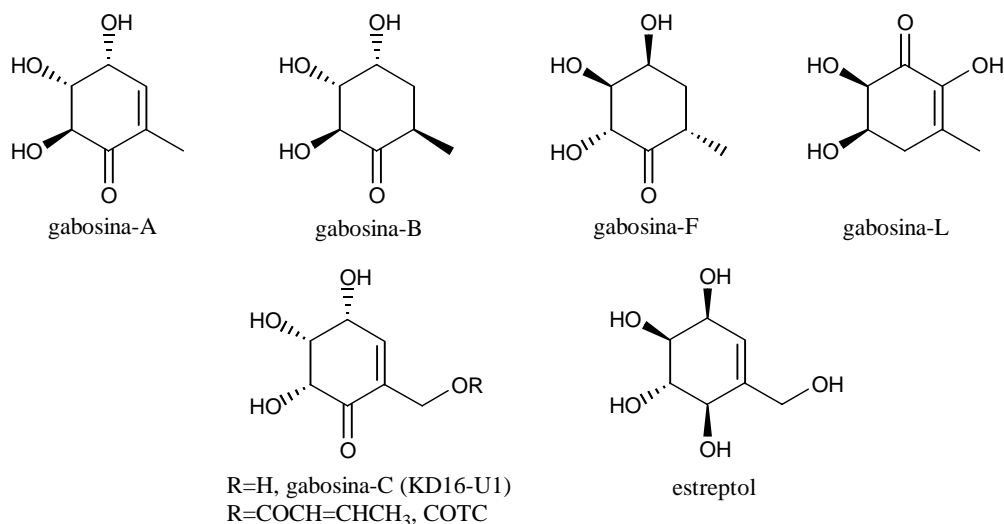
<sup>6</sup> Bach, G.; Breiding-Mack, S.; Grabley, S.; Hamann, P.; Huetter, K.; Thiericke, R.; Uhr, H.; Wink, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 241 (gabosinas A-K).

<sup>7</sup> Estudis sintètics recents indiquen que l'estructura de la gabosina K s'ha de revisar: Metha, G.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3509 (gabosina B racèmica).

<sup>8</sup> Tang, Y.-Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Grabley, S.; Feng, X.-Z.; Zeeck, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 149 (gabosines L, N i O).

<sup>9</sup> Banwell, M. G.; Bray, A. M.; Wong, D. J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1351 (gabosina A).

<sup>10</sup> Chimura, H.; Nakamura, H.; Takita, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Kato, K.; Saito, S.; Tomisawa, T.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 743.



**Figura 3.** Exemples de gabosines i altres productes naturals relacionats.

Existeixen també un gran nombre de productes naturals que tenen en comú una unitat central de ciclohexanona mono- o diepoxidada, molts dels quals presenten activitat antibiòtica i anticancerosa. Aquests compostos han estat aïllats de diversos organismes com fongs, bacteris o cucs. Alguns exemples d'aquestes ciclohexenones oxiràniques (Figura 4) com la filostina, l'epoxidon, l'epoformina, i el teobròxid presenten una estructura estretament relacionada amb les gabosines i un ampli ventall d'activitats biològiques, entre les quals destaquen la fitotoxicitat, propietats antibiòtiques, antibacterianes i inhibidores de diversos enzims.

Els metabòlits fitotòxics filostina<sup>11</sup> i epoxidon<sup>12</sup> van ser aïllats de caldos de cultiu d'espècies de *Phyllostica sp.* L'epoformina és una substància amb activitat antibiòtica i citotòxica aïllada del cultiu del *Penicillium claviforme*<sup>13</sup> i el compost estructuralment relacionat teobròxid del fong *Lasiodiplodia theobromae*.<sup>14</sup>

D'altres compostos com l'harveinona i la tricolomenina A incorporen una cadena lateral acetilènica. La (-)-harveinona va ser aïllada per primera vegada el 1991 de la planta *Curvularia*

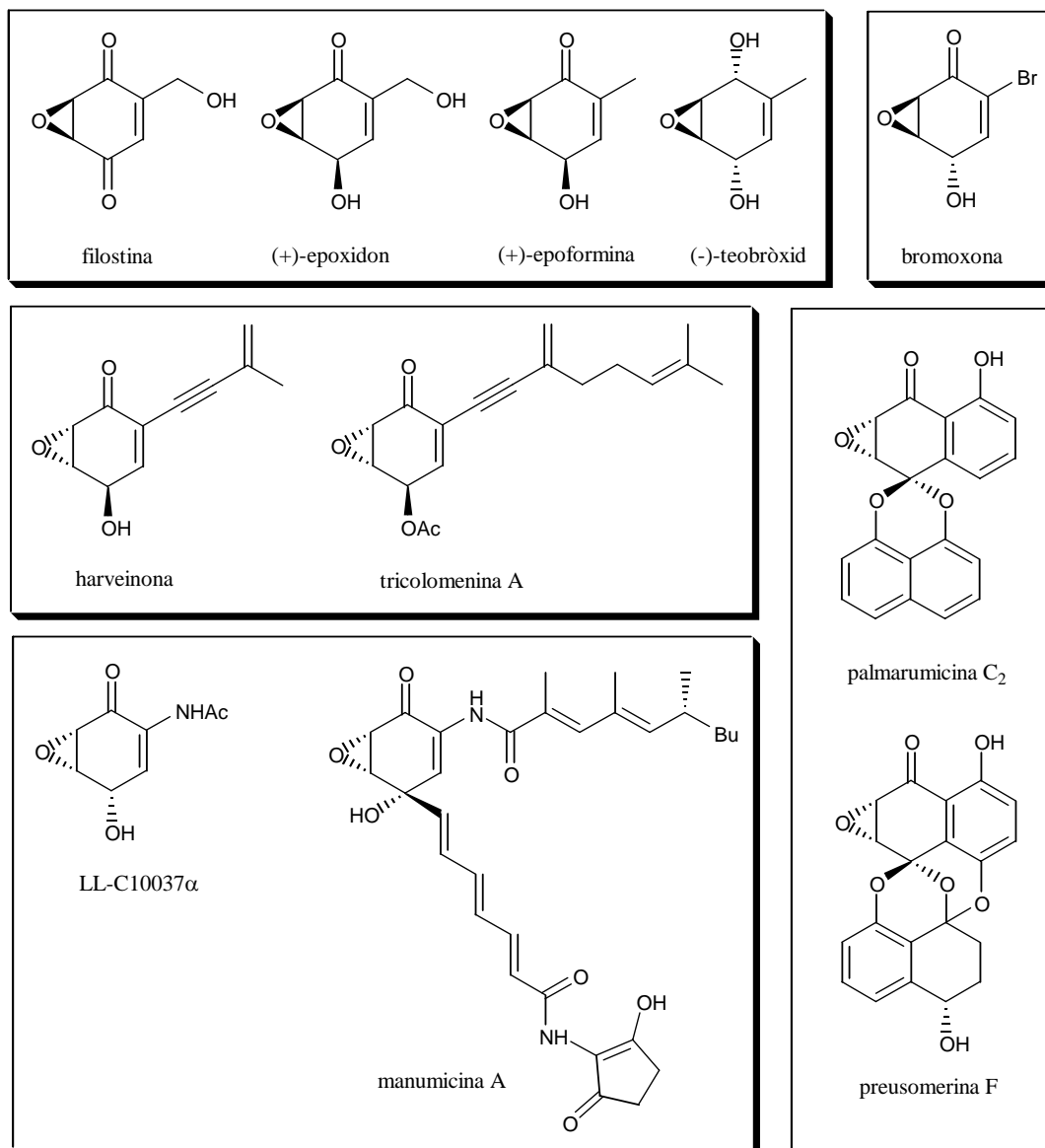
<sup>11</sup> Sakamura, S.; Ito, J.; Sakai, R. *Agric. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 153; *ibid.* **1971**, *35*, 105.

<sup>12</sup> (a) Closse, A.; Mauli, R.; Sigg, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *49*, 204. (b) Sakamura, S.; Niki, H.; Obata, Y.; Sakai, R.; Matsumoto, T. *Agr. Biol. Chem.* **1969**, *33*, 698.

<sup>13</sup> (a) Yamamoto, I.; Mizuta, E.; Henmi, T.; Yamano, T.; Yamatodani, S. *Takeda Kenkyusho Ho* **1973**, *32*, 532; *Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 106812. (b) Venkatasubbaiah, P.; Tisserat, N. A.; Chilton, W. S. *Mycopathologia* **1994**, *128*, 155.

<sup>14</sup> (a) Nakamori, K.; Matsuura, H.; Yoshihara, T.; Ichihara, A.; Koda, Y. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 835. (b) Yoshinara, T.; Ohmori, F.; Nakamori, K.; Amanuma, M.; Tsutsumi, T.; Ichihara, A.; Matsuura, H. *J. Plant. Growth Reg.* **2000**, *19*, 457.

*harvey*<sup>15a</sup> i va mostrar tenir propietats anticanceroses, mentre que el seu enantiòmer va ser aïllat dels fongs del te gris *Pestalotiopsis theae*<sup>15b</sup> i és una fitotoxina. La tricolomenina A va ser aïllada del bolet *Tricholoma acerbum*<sup>16</sup> i presenta activitat antimetabòlica.



**Figura 4.** Exemples d'epoxiciclohexenones d'origen natural.

Finalment, són també exemples representatius d'epoxiciclohexenones la bromoxona, l'antibiòtic LL-C10037α, la manumicina A i els seus més de vint anàlegs coneguts i les famílies de les palmarumícines i les preusomerines.

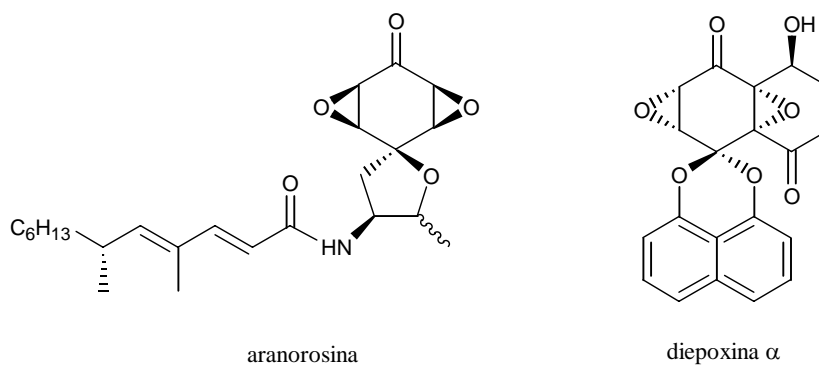
<sup>15</sup> (a) Kawazu, K.; Kobayashi, A.; Oe, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho 03 41,075, 1991*; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 181517k. (b) Nagata, T.; Ando, Y.; Hirrota, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 810.

<sup>16</sup> Garlaschelli, L.; Magistrali, E.; Vidari, G.; Zuffardi, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5633.

La bromoxona i el seu acetat van ser aïllats l'any 1987 del cuc *Ptychodera* trobat a les profunditats marines de l'illa de Maui<sup>17</sup> i l'antibiòtic LL-C10037 $\alpha$  es va aïllar el 1984 d'espècies de *Streptomyces*.<sup>18</sup>

La manumicina A va ser aïllada l'any 1963,<sup>19</sup> però la seva estructura no va ser elucidada fins el 1973<sup>20</sup> i, més recentment, l'any 1998 se n'ha revisat la configuració mitjançant la seva síntesi total.<sup>21</sup> Aquest metabòlit conté un anell d'epoxiciclohexenona i dues cadenes carbonades insaturades connectades a través de les posicions 2 i 4. La seva activitat com a inhibidor potent de la *ras*-farnesiltransferasa és deguda a la unitat central d'epoxiciclohexenona i a la cadena lateral de la zona "est". Aquesta activitat propicia que aquests compostos tinguin una possible aplicació a la quimioteràpia contra el càncer.

De diverses soques de fongs de l'espècie *Coniothyrium* s'han aïllat, des de 1994,<sup>22</sup> els espiroacetals coneguts com la família de les palmarumicines, que presenten fonamentalment activitat herbicida. El 1990 van identificar els metabòlits preusomerines que també són inhibidors de la *ras*-farnesiltransferasa.<sup>23</sup>



**Figura 5**

<sup>17</sup> Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheuer, P. J.; He, C. H.; Changfu, X.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1063.

<sup>18</sup> Lee, M.; Fantini, A. A.; Morton, G. O.; James, J. C.; Borders, D. B. Testa, R. T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1149.

<sup>19</sup> Buzzetti, F.; Gäumann, E.; Hütler, R.; Keller-Schierlein, W.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zähner, H. *Pharm. Acta Helv.* **1963**, *38*, 871.

<sup>20</sup> Schröder, K.; Zeeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4495.

<sup>21</sup> Alcaraz, L.; Macdonald, G.; Ragot, J. P.; Lewis, N.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3526.

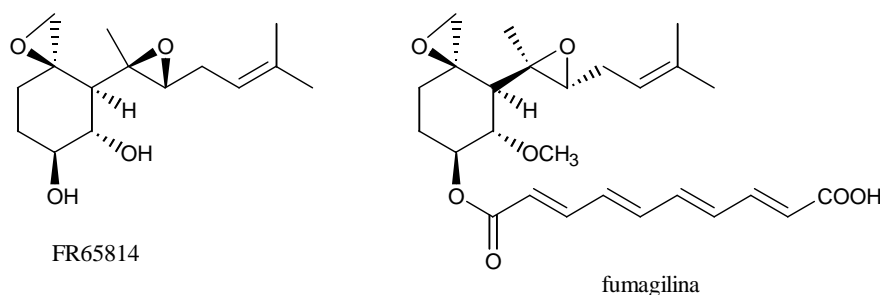
<sup>22</sup> (a) Krohn, K.; Michel, A.; Florke, U.; Aust, H.-J.; Dräger, S.; Schulz, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1099. (b) Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Ball, R. G.; Goetz, M. A.; Bolessa, E. A.; Giacobbe, R. A.; Silverman, K. C.; Bills, G. F.; Pelaez, F.; Cascales, C.; Gibbs, J. B.; Lingham, R. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6296. (c) Krohn, K.; Beckmann, K.; Flörke, U.; Aust, H.-J.; Dräger, S.; Schulz, B.; Busemann, S.; Bringmann, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3101.

<sup>23</sup> (a) Weber, H. A.; Bänziger, N. C.; Gloer, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6718. (b) Weber, H. A.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4355.

Com a exemples representatius de productes naturals amb estructura de diepoxiciclohexenona trobem l'aranorosina i la diepoxina  $\alpha$  (Figura 5).

L'aranorosina, que es va aïllar el 1988 a partir de diverses soques del gènere *Pseudoarachnietus roseus*,<sup>24</sup> presenta activitat antitumoral i la diepoxina  $\alpha$ <sup>25</sup> posseeix el mateix esquelet hidrocarbonat que la família de les palmarumicines i activitats biològiques similars.

Altres productes naturals bioactius i que contenen un anell de ciclohexà molt funcionalitzat són l'immunosupressor FR65814<sup>26</sup> i la fumagilina,<sup>27</sup> un potent anticancerós, presentant ambdós un sistema d'epiroepòxid (Figura 6).



**Figura 6**

## 2. CICLOHEXENDIOLS

La síntesi de macromolècules amb una estructura i propietats específiques és un dels objectius principals en l'actual química de polímers. Això implica control tant del pes molecular com de la estereoquímica de la cadena polimèrica.

El desenvolupament de polímers quirals també centra part de l'interès de la química de polímers, ja que poden tenir aplicacions importants en el camp de la ciència dels materials i de la biomedicina i poden ser utilitzats per a la preparació de columnes quirals per a HPLC i GC, catàlisi asimètrica, membranes selectives, òptica no lineal, etc. Hi ha diferents maneres d'obtenir activitat òptica en els polímers. Una possibilitat és utilitzant un iniciador amb elevada

<sup>24</sup> (a) Fehlhaber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Ganguli, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8242. (b) Roy, T.; Mukhopadhyay, T.; Reddy, G. C. S.; Desikan, K. R.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1780. (c) Fehlhaber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Roy, K.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1785.

<sup>25</sup> Ragot, J. P.; Alcaraz, M.-L.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4921.

<sup>26</sup> Amano, S.; Ogawa, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S.; Chida, N. *Chem. Commun.* **1998**, 1263.

<sup>27</sup> Taber, D. F.; Christos, T. E.; Rheingold, A. L.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5589.



estereoespecificitat i enantioselectivitat per polimeritzar olefines. Una altra manera de construir polímers quirals és la polimerització de monòmers enantiomèricament purs.

Dintre dels polímers trobem la família dels policarbonats, que són copolímers en els que un dels monòmers que els formen és un diol i, més particularment, pot ser un ciclohexendiol. Els policarbonats poden utilitzar-se per a obtenir materials altament resistent amb un potencial cap al desenvolupament d'imatges.<sup>28-30</sup>

Els ciclohexendiols **1** i **2** (Figura 7) són comercials i fàcilment assequibles en la seva forma racèmica, però no es coneix cap procediment d'obtenció de les formes enantiomèricament pures. Per això, la síntesi de (+)- i (-)-**2** té un doble interès, donat que aquests compostos es podrien aprofitar tant des del punt de vista de la síntesi orgànica com a precursors de molècules més complexes, com des del punt de vista de la preparació de policarbonats quirals amb possibles aplicacions ortopèdiques com a materials mèdics degradables.<sup>31</sup>

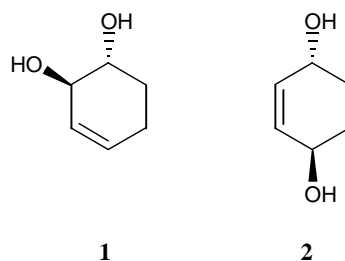


Figura 7

### 3. SINTONS CICLOHEXÀNICS

L'elevat nombre de productes naturals que contenen un sistema ciclohexànic, ja sigui com a únic esquelet carbonat o bé integrat en una estructura més complexa, justifica l'interès dels químics orgànics en l'obtenció de sintons útils per a la preparació d'aquests metabòlits amb interessants activitats biològiques. Per això, en aquesta darrera dècada, són molts els grups de

<sup>28</sup> Fréchet, J. M. J.; Eichler, M.; Stanciulescu, M.; Iizawa, T.; Bouchard, F.; Houlihan, F. M.; Willson, C. G. *ACS Symp. Ser. (Polym. High Technol.: Electron Photonics)* **1987**, 346, 138.

<sup>29</sup> Fréchet, J. M. J.; Bouchard, F.; Eichler, E.; Houlihan, F. M.; Iizawa, T.; Kryczka, B.; Wilson, C. G. *Polym. J. (Tokyo)* **1987**, 19, 31.

<sup>30</sup> a) Gartner, R.; Nuyken, O.; Voit, B.; Van Damme, M. *Des. Monomers Polym.* **1998**, 1, 169; b) Gartner, R.; Nuyken, O.; Voit, B.; Vermeersch, J.; Van Damme, M. *Des. Monomers Polym* **1998**, 1, 409.

<sup>31</sup> a) Pulapura, S.; Kohn, J. *Journal of Biomaterials Applications* **1992**, 6, 216; b) Tangpasuthadol, V.; Shefer, A.; Hooper, K. A.; Kohn, J. *Biomaterials* **1996**, 17, 463; c) Tangpasuthadol, V.; Pendharkar, S. M.; Kohn, J. *Biomaterials* **2000**, 21, 2371.

recerca que han realitzat esforços dirigits a l'obtenció d'aquest tipus de sintons de forma eficaç i a escala multigram.

La 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **3**, (Esquema 1) tant en forma racèmica com òpticament activa, s'ha utilitzat com a precursor químic en la síntesi de diversos compostos bioactius com els agents anti-colesterol compactina i ML-236A,<sup>32</sup> i l'inmunosupressor FK-506.<sup>33</sup> En aquestes síntesis, la configuració relativa dels centres estereogènics de les molècules objectiu és induïda pel centre estereogènic inicial C<sub>4</sub> de la hidroxienona **3**.

Han estat publicades diverses preparacions del racemat **3**, normalment relacionades amb estudis de reactivitat.<sup>34-37</sup> Algunes síntesis d'(*S*)-**3** (o derivats O-protegits d'aquest) utilitzen transformacions enzimàtiques<sup>38-40</sup> o altres tipus de transformacions catalítiques<sup>41</sup> com a pas clau. També s'han utilitzat estratègies basades en l'ús d'auxiliars quirals en la preparació d'ambdós enantiòmers de **3**,<sup>42,43</sup> i dues aproximacions complementàries, que utilitzen l'àcid (-)-quínic com a precursor, porten a (*S*)-**4**<sup>44</sup> i (*R*)-**3**.<sup>45</sup> Moltes d'aquestes síntesis inclouen seqüències de molts passos amb un rendiment global i una enantioselectivitat baixos. A més, cal afegir alguns problemes pràctics a l'hora d'aïllar la cetona **3**, ja que és un compost volàtil i molt soluble en aigua.

En els nostres laboratoris s'han preparat una sèrie de derivats quirals de la *p*-benzoquinona, on s'ha diferenciat una de cada parella de grups funcionals equivalents. En el compost **4** un dels grups carbonil s'ha protegit com a acetal amb un diol amb simetria axial C<sub>2</sub>.<sup>46</sup> Mentre que en el monoacetal **5** un dels dobles enllaços s'ha emmascarat també temporalment

---

<sup>32</sup> Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599.

<sup>33</sup> Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17.

<sup>34</sup> Suzuki, M.; Oda, Y.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4413.

<sup>35</sup> Balci, M.; Akbulut N. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1315.

<sup>36</sup> Bäckvall, J.-E.; Andreasson, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5459.

<sup>37</sup> Marchand, A. P.; Xing, D.; Wang, Y.; Bott, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2709.

<sup>38</sup> Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.

<sup>39</sup> Essig, S.; Scheffold, R. *Chimia* **1991**, *45*, 30.

<sup>40</sup> Witschel M. C.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **1997**, 107.

<sup>41</sup> Chang, S.; Heid, R. M.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 669.

<sup>42</sup> Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Garrido, M.; Ruiz, M. P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6653.

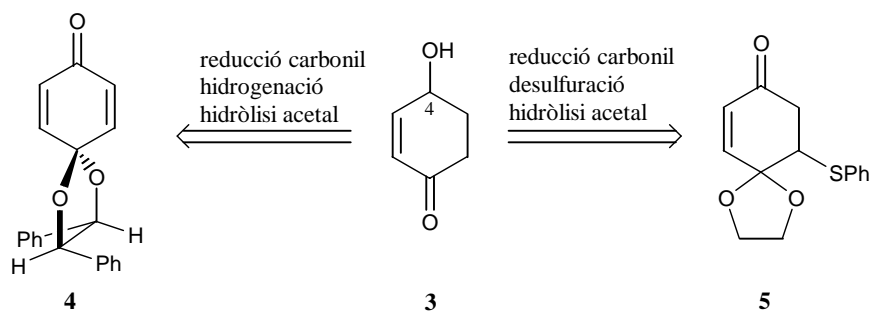
<sup>43</sup> Brünjes, R.; Tilstam, U.; Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1677.

<sup>44</sup> (a) Trost, B. M.; Romero, A. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2332; (b) Audia, J. E.; Boisvert L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738.

<sup>45</sup> Gebauer, O.; Brückner, R. *Liebigs Ann.* **1996**, 1559.

<sup>46</sup> de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895.

mitjançant l'addició conjugada de tiofenol.<sup>47</sup> Aquests derivats s'han utilitzat amb èxit com a equivalents sintètics quirals de la *p*-benzoquinona en reaccions de cicloaddició.<sup>48</sup> Tant (*R,R*)-**4** com el racemat **5** són fàcilment assequibles a escala multigram a partir de materials de baix cost. La resolució del racèmic de **5** es pot dur a terme mitjançant una cromatografia líquida sobre triacetat de cel·lulosa.<sup>47</sup>



**Esquema 1.** Estratègies sintètiques per obtenir **3**.

En treballs previs del nostre grup de recerca es varen desenvolupar dues noves aproximacions sintètiques estereoselectives cap a (*R*)- i (*S*)-**3** molt curtes i simples a partir dels equivalents sintètics quirals de la *p*-benzoquinona **4** i **5**.<sup>49</sup>

Tanmateix aquests compostos podrien ser precursors adequats per abordar la síntesi sistemàtica de les diferents gabosines i d'altres compostos relacionats d'interès biològic. A més, els intermedis d'aquestes síntesis podrien, així mateix, presentar activitats farmacològiques interessants.

#### 4. OBJECTIUS

Tenint en compte els treballs precedents del nostre grup de recerca i considerant les interessants activitats biològiques que presenten molts compostos amb estructura ciclohexànica, en la present Tesi Doctoral ens varem plantejar de continuar explorant les possibilitats que el monoacetal **5** pot oferir com a quiró per accedir a aquest tipus de compostos. Així doncs, els

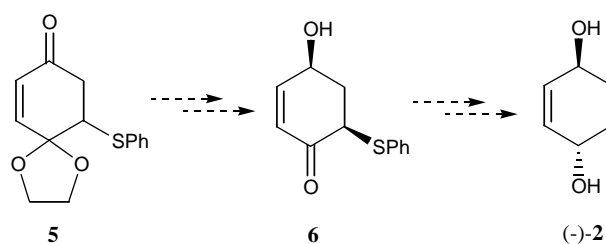
<sup>47</sup> a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8665; (b) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *An. Quím. Int. Ed.* **1997**, *93*, 81.

<sup>48</sup> (a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7781; (b) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3603.

<sup>49</sup> de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473.

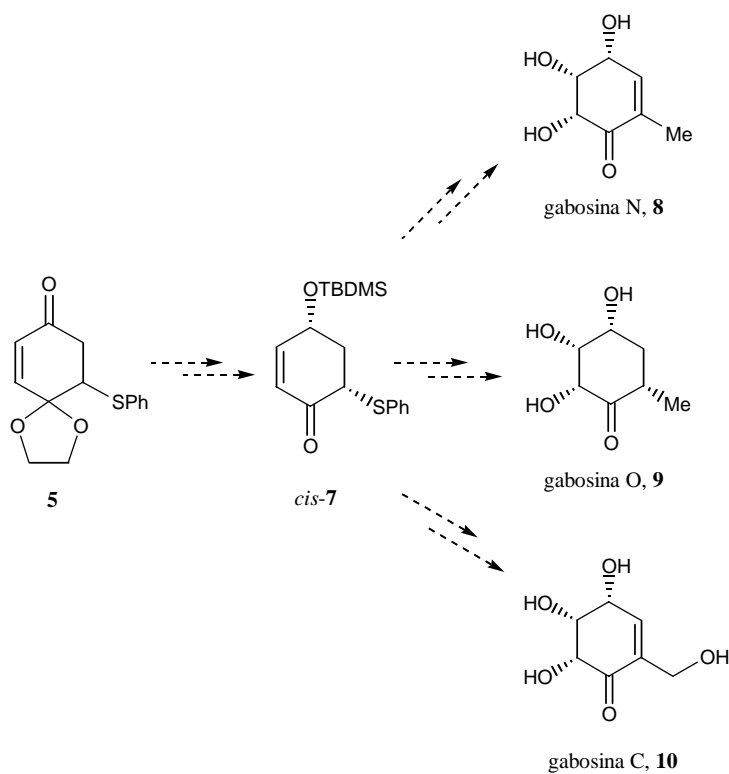
diferents objectius sintètics plantejats per a aquesta Tesi Doctoral presenten com a denominador comú l'ús d'un mateix substrat inicial que ja conté un anell de ciclohexà funcionalitzat, com a via d'accés a diferents molècules objectiu amb una creixent complexitat estructural, presentant totes elles un anell ciclohexànic en el seu esquelet. Concretament, els objectius plantejats foren els següents:

**Objectiu 1:** Sintetitzar el *trans*-2-ciclohexen-1,4-diol, **2**, en forma enantiomèricament pura a partir de **5**. (Esquema 2).



Esquema 2

**Objectiu 2:** Desenvolupar una metodologia sintètica flexible orientada en la diversitat que permetés sintetitzar el major nombre de gabosines naturals i anàlegs a través d'intermedis comuns (Esquema 3).



Esquema 3

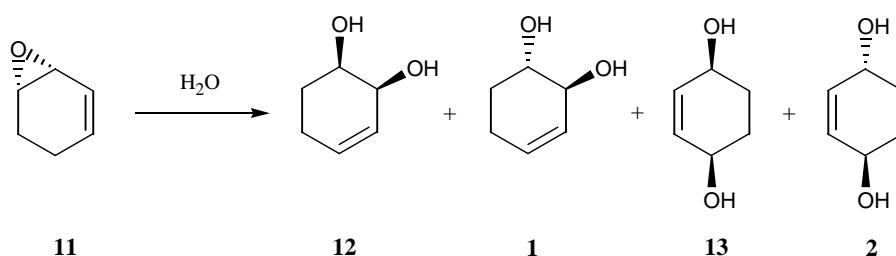
## *II. Síntesi de trans-2-ciclohexen-1,4-diol*

---

## 1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS

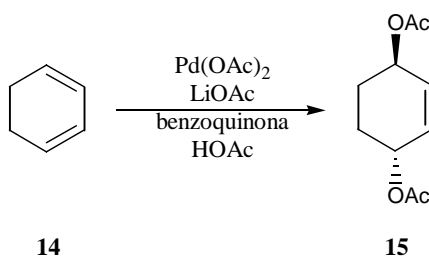
La importància dels ciclohexendiols, tant en la síntesi de molècules orgàniques discretes com en la química de polímers, fa que hi hagi un interès especial per aconseguir rutes sintètiques senzilles i amb bons rendiments d'aquests diols. No obstant, trobem pocs precedents sintètics en els que s'assoleixi la seva síntesi en forma enantiopura.

L'estudi mecanístic d'obertura d'epòxids realitzat per Whalen i col·laboradors<sup>50</sup> és un dels primers treballs on es parla dels ciclohexendiols. En aquest estudi (Esquema 4) s'hidrolitzen diferents epòxids en medi aquós variant el pH, obtenint-se com a productes majoritaris els diols racèmics **1** i **2**.



Esquema 4

Posteriorment, Bäckvall i col·laboradors<sup>51</sup> van estudiar la reacció d'1,4-diacetoxilació d'1,3-diens catalitzada per pal·ladi en la que es sintetitzen de manera regio- i estereoselectiva 1,4-diacetoxi-2-ciclohexens (Esquema 5). Amb aquest treball molts dels 2-ciclohexen-1,4-diols importants des del punt de vista sintètic foren accessibles en forma racèmica.



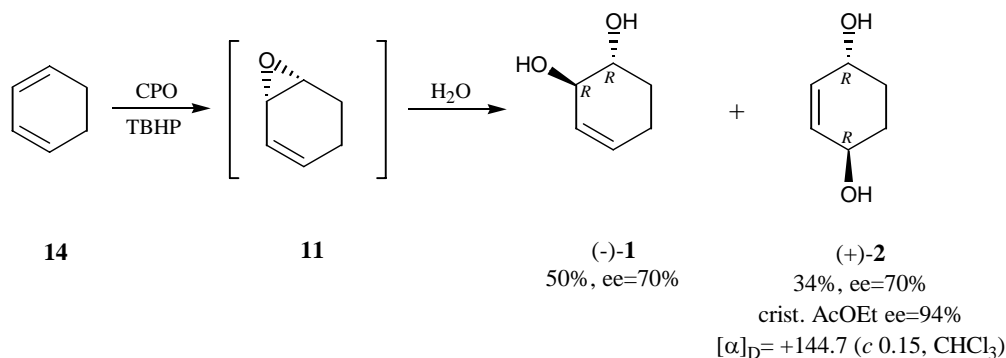
Esquema 5

<sup>50</sup> Ross, A. M.; Pohl, T. M.; Piazza, K.; Thomas, M.; Fox, B.; Whalen, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1658.

<sup>51</sup> Bäckvall, J.-E.; Byström, S. E.; Nordberg, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619.

En la literatura també es descriu l'obtenció del racèmic de **2** per obertura d'un vinil oxirà ciclohexènic amb nucleòfils de silici<sup>52</sup> i per reacció de metàtesi d'un diol doblement al·lílic.<sup>53</sup>

No va ser fins que Nicolosi i col·laboradors a l'any 2000 estudiaren l'oxidació asimètrica d'1,3-ciclohexadiens catalitzada per cloroperoxidasas de *Caldariomyces fumago*<sup>54</sup> que es va obtenir de forma enantioselectiva el diol (+)-**2** juntament amb el seu regioisòmer (-)-**1** (Esquema 6). La configuració absoluta de (+)-**2** s'infereix de considerar que l'intermedi oxirànic que porta a ambdós regioisòmers és únic i que la configuració absoluta de (+)-**1** estava descrita prèviament com a (1*S*,2*S*).



Esquema 6

## 2. PLANTEJAMENT SINTÈTIC

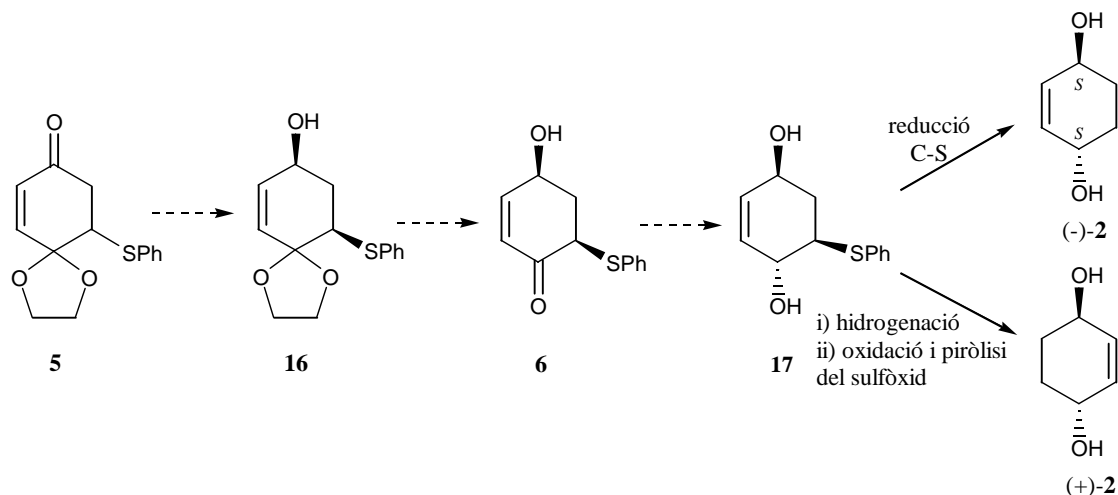
Utilitzant l'experiència i els precedents del nostre grup d'investigació ens vam plantejar sintetitzar les molècules objectiu **2** d'una manera fàcil i assequible a partir del substrat **5** (Esquema 7). Inicialment es reduiria el grup carbonil per donar el compost ciclohexènic **16**,<sup>49</sup> seguit d'hidròlisi de l'acetal fins arribar al compost **6** i, posteriorment, es reduiria de nou el grup carbonil per tal d'obtenir **17**. Així, si partíssim d'(*R*)-**5** per posterior reducció de l'enllaç carboni-sofre del compost **17**, obtindríem l'enantiòmer (1*S*,4*S*)-**2**. Complementàriament, el doble enllaç del diol **17** es podria hidrogenar i després generar un nou doble enllaç mitjançant oxidació i piròlisi del sulfòxid resultant, obtenint-se l'altre enantiòmer, (1*R*,4*R*)-**2**.

Per tal d'assajar l'efectivitat de l'aproximació, primer es va desenvolupar la síntesi utilitzant com a substrat de partida el compost **5** en forma racèmica.

<sup>52</sup> Tamao, K.; Kawachi, A.; Tanaka, Y.; Ohtani, H.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5765.

<sup>53</sup> Davoille, R. J.; Rutherford, D. T.; Christie, S. D. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1255.

<sup>54</sup> Sanfilippo, C.; Patti, A.; Nicolosi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3269.



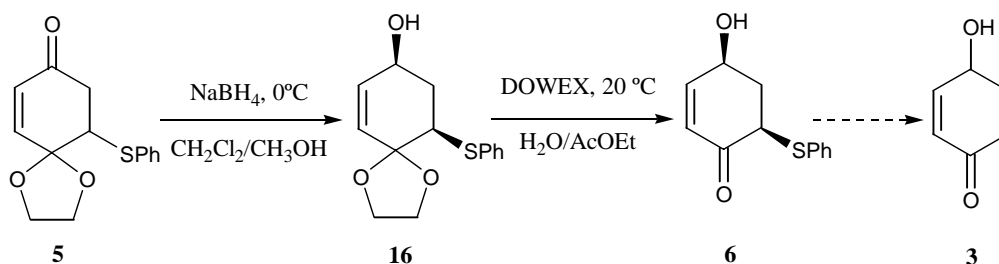
Esquema 7. Estratègia sintètica per obtenir (+)- i (-)-2 a partir de 5.

### 3. SÍNTESI DE *cis*-6-FENILTIO-4-HIDROXI-2-CICLOHEXENONA, 6

#### 3.1. Antecedents en el nostre grup d'investigació

En la seva Tesi Doctoral M. Escoda va desenvolupar una ruta sintètica per a obtenir el compost **3** a partir de 10-feniltio-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona, **5**. Aquest acetal es va aconseguir tenir en forma enantiomèricament pura mitjançant una resolució per cromatografia líquida amb fase estacionària quiral i, per tant, era possible obtenir ambdós enantiòmers de **3** a partir de (+)- i (-)-**5**.

*A priori*, per dur-ho a terme era necessari reduir el grup carbonil a alcohol, després hidrolitzar l'acetal i finalment reduir l'enllaç carboni-sofre (Esquema 8).

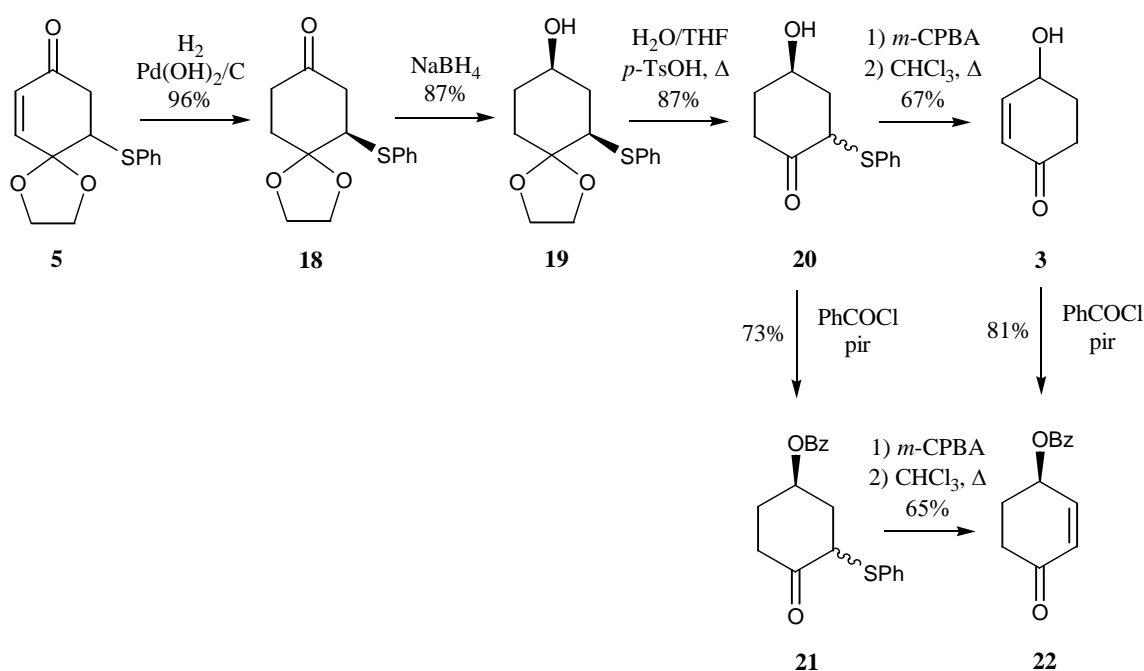


Esquema 8. Estratègia per obtenir **3** a partir de **5**.

La reacció de **5** amb NaBH<sub>4</sub> conduí a l'alcohol **16** amb un rendiment del 88%. El fet d'obtenir l'alcohol de configuració relativa *cis* com únic diastereoisòmer indica que la reacció transcorre de forma estereoselectiva, tenint lloc l'entrada de l'hidrur per la cara contrària al grup



fenilsulfur i demostrant-se la capacitat d'aquest grup per dirigir el curs estèric de la reducció. Posteriorment, es va hidrolitzar l'acetal utilitzant resina àcida DOWEX-50WX8-400 (comercial, Aldrich) en suspensió en aigua i AcOEt, obtenint-se la cetona **6** amb un 70% de rendiment. En aquest producte s'observà per RMN la posterior epimerització parcial d'un dels centres quirals per donar barreges dels isòmers *cis* i *trans*. A continuació, es va intentar dur a terme la reducció de l'enllaç carboni-sofre però no es van obtenir resultats satisfactoris, per això va ser necessari canviar l'estratègia. Per completar la síntesi de **3** es va reduir el doble enllaç del substrat **5**, regenerant-lo posteriorment mitjançant oxidació-piròlisi del sulfur **20** (Esquema 9). Aquesta ruta es va aplicar també a cadascun dels substrats òpticament purs (*R*)- i (*S*)-**5** obtenint-se els compostos (*R*)- i (*S*)-**3** amb rendiments globals del 24% i 21%, respectivament, i excessos enantiomèrics del 98% en ambdós casos.

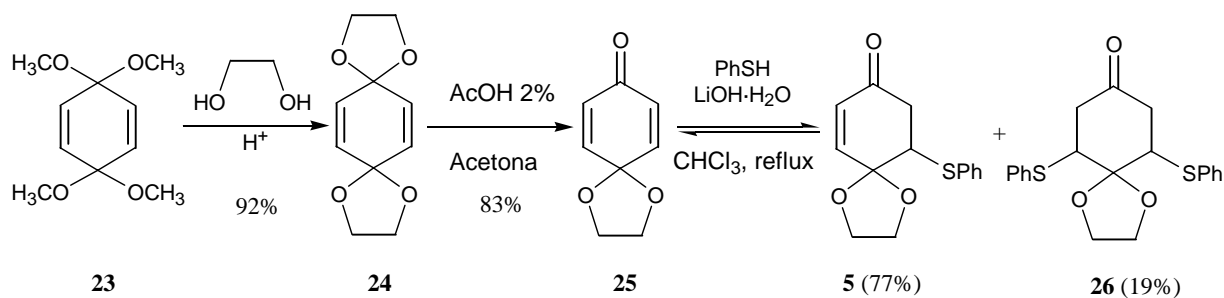


Esquema 9. Síntesi de **3** a partir de **5**.

En el present treball es va preparar la cetona **6** a partir de **5** segons el procediment de l'Esquema 8. Per tant, en primer lloc vàrem dur a terme la preparació de **5**.

### 3.2. Síntesi de 10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, ( $\pm$ )-**5**, i resolució del racemat

La síntesi de **5** es va realitzar seguint el mètode utilitzat anteriorment en els nostres laboratoris (Esquema 10).<sup>47</sup>



**Esquema 10.** Obtenció de la cetona **5**.

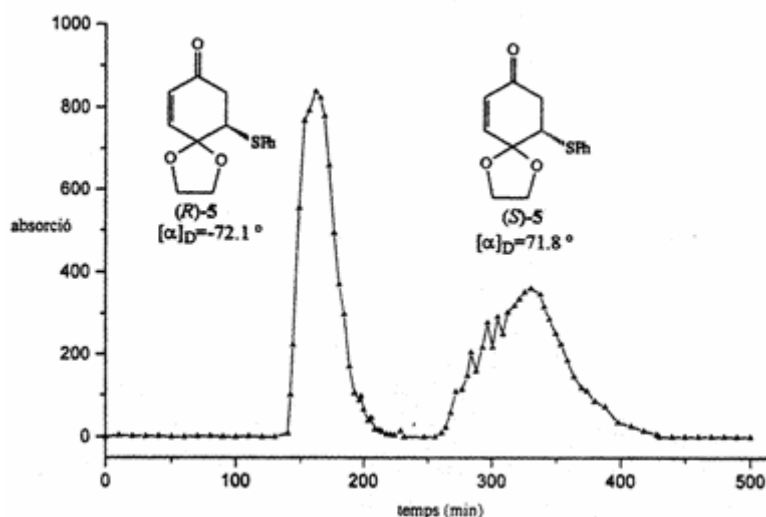
El bisacetal **24** es va preparar per transacetalització de 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadiè, **23**, comercialment assequible, amb etilenglicol i àcid acètic com a catalitzador.<sup>55</sup> En el present treball es va introduir una millora en aquesta transformació que consistia en realitzar la reacció sota atmosfera de nitrogen i utilitzar etilenglicol anhidre. El rendiment de la reacció va augmentar des d'un 88% fins a un 92%. L'obtenció del monoacetal **25** es va fer mitjançant la hidròlisi del bisacetal **24** segons el mètode descrit per Heller<sup>56</sup> amb una solució aquosa d'àcid acètic al 2% i acetona a 50 °C durant 2.5 h amb un rendiment del 83%. En l'addició conjugada es va utilitzar una relació molar del substrat **25** respecte a tiofenol d'1.8:1 per a afavorir així el producte de monoaddició, malgrat recuperar un 20% de substrat de partida. En aquesta reacció es formen, en petita proporció, productes de doble addició, **26**, que poden reequilibrar-se en presència d'un lleuger excés de monoacetal **25** i utilitzant les mateixes condicions de reacció que en l'addició.

La resolució del racèmic de **5** es pot dur a terme mitjançant una cromatografia líquida sobre triacetat de cel·lulosa.<sup>47</sup> Per al primer enantiòmer eluït, (*R*)-**5**, es determinà un poder rotatori de  $[\alpha]_{\text{D}} = -72.1$  (*c* 1.90, CHCl<sub>3</sub>) i per al segon enantiòmer, (*S*)-**5**, es determinà un valor d' $[\alpha]_{\text{D}} = 71.8$  (*c* 1.70, CHCl<sub>3</sub>). Les separacions es realitzaran amb mostres de 100 mg del compost racèmic **5**, recuperant-se els dos enantiòmers amb rendiments al voltant del 84%. La configuració absoluta dels enantiòmers (*R*)- i (*S*)-**5** es determinà per correlació química amb (+)- i (-)-**3**, respectivament.<sup>49</sup>

De la representació gràfica de l'absorció en funció del temps, s'observa que la separació dels dos enantiòmers és molt bona, pràcticament 45 min de diferència entre els dos, demostrant-se amb la similitud dels valors absoluts de poder rotatori de cadascun d'ells (Figura 8).

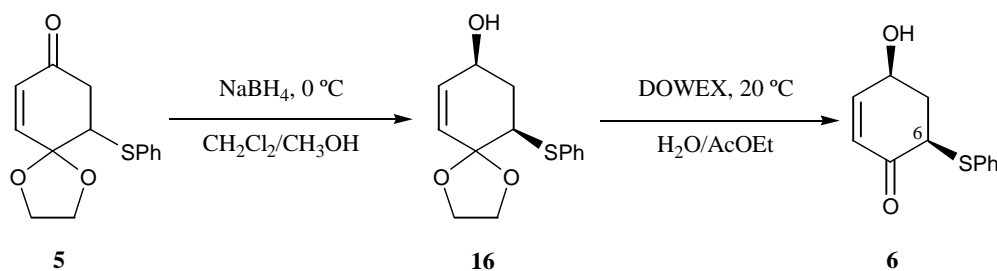
<sup>55</sup> Capparelli, M. P.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5360.

<sup>56</sup> Heller, J. E.; Dreiding, A. S.; O'Connor, B. R.; Simmons, H. E.; Buchanan, G. L.; Raphael, R. A.; Taylor, R. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 272.



**Figura 8.** Representació de l'absorció en funció del temps en la resolució de la mescla racèmica de **5**.

### 3.3. Obtenció de *cis*-6-feniltio-4-hidroxi-2-ciclohexenona, **6**



**Esquema 11.** Obtenció de *cis*-6-feniltio-4-hidroxi-2-ciclohexenona, **6**.

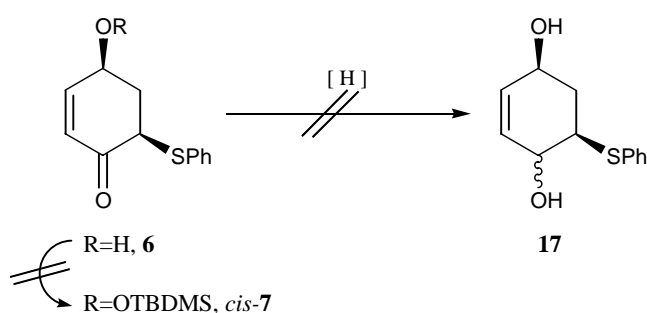
La reacció de **5** amb  $\text{NaBH}_4$  conduí de forma estereocontrolada a l'alcohol 10-feniltio-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol, **16**, amb un 93% de rendiment. Això ens indica que l'addició d'hidrur al grup carbonil es realitza per la cara oposada a la que ocupa el grup fenilsulfur amb elevada diastereoselectivitat. La hidròlisi d'aquest acetal es realitzà segons un mètode descrit a la literatura per a la hidròlisi de molècules semblants,<sup>57</sup> a temperatura ambient, en una suspensió d'aigua, AcOEt i reïna àcida DOWEX-50WX8-400. La purificació del cru de reacció mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice va donar el compost **6** amb un 80% de rendiment. S'observà per RMN, que aquest compost al llarg del temps epimeritzava parcialment en un centre quiral per donar mescles dels isòmers *cis* i *trans*. Es van realitzar proves en tubs de RMN, tant en medi d'àcid trifluoroacètic com en el medi bàsic de piridina. En medi àcid la proporció al

<sup>57</sup> Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3737.

cap d'una setmana a temperatura ambient era *cis:trans* 1:0.18 i en medi bàsic en les mateixes condicions la proporció fou 1:0.32. En l'espectre de la barreja d'isòmers s'observà que, a diferència de l'isòmer *cis* on el senyal del protó H<sub>6</sub> ressona en forma de doble doblet ( $J_{6,5}=11.0$  Hz,  $J_{6,5'}=5.1$  Hz), el senyal del protó H<sub>6</sub> de *trans*-**6** apareix en forma de fals triplet ( $J_{6,5}\approx J_{6,5'}\approx 4.8$  Hz), el que ens indica que es tracta d'un protó pseudo-equatorial i, per tant, el grup fenilsulfur ocupa una posició pseudo-axial.

#### 4. SÍNTESI DE *trans*-2-CICLOHEXEN-1,4-DIOL, 2

##### 4.1. Intents d'obtenció de 5-feniltio-2-ciclohexen-1,4-diol, 17



**Esquema 12.** Intents d'obtenció de **17** a partir de **6**.

En aquest punt es va assajar la reducció del grup carbonil de **6** (Esquema 12) amb dos reductors diferents (Taula 1). En cap cas però, s'obtingueren resultats satisfactoris, ja que no oferien prou diastereoselectivitat i, a més, en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN s'observaven senyals de productes de descomposició juntament amb les del substrat de partida inalterat.

**Taula 1.** Intent de reducció del grup carbonil de **6**.

reductor	condicions	productes
NaBH <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, 0 °C, 4 h	<b>6,17</b> (traces)
DIBAL-H	THF, -78 °C, 2 h	<b>17</b> (traces)*

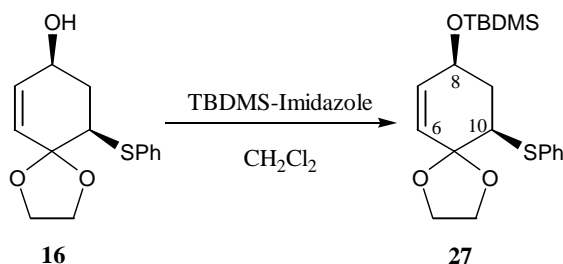
\*presència de productes no identificats

Davant d'aquests resultats negatius es va decidir provar la protecció del compost **6** per tal que l'alcohol no interferís en la reducció. La protecció del grup hidroxil es va assajar amb TBDMS-Cl en presència d'imidazole, en el si de THF anhidre a temperatura ambient. En

aquestes condicions, el substrat de partida es consumeix per donar productes d'estructura no identificable. Tenint en compte aquests resultats es va decidir provar la protecció de l'alcohol **16**.

#### 4.2. Obtenció de 8-*tert*-butildimetilsililoxi-10-feniltio-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-è, **27**

La protecció de l'alcohol **16** per a obtenir **27** (Esquema 13) es va assajar amb un parell d'agents sililants i variant les condicions de reacció. Els resultats obtinguts queden resumits a la Taula 2. Només per al cas en que l'agent sililant tenia la base incorporada, TMDMS-Imidazole (comercial, Aldrich), es va obtenir el producte sililat **27**, identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte, en un 83% de rendiment.



Esquema 13. Obtenció de **27** a partir de **16**.

En el seu espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, els valors de les constants d'acoblament del protó  $\text{H}_{10}$  ( $\delta$  3.40) amb els protons  $\text{H}_9$  (14.0 i 3.2 Hz) indiquen una disposició bàsicament pseudo-axial del protó  $\text{H}_{10}$  i, consegüentment, l'orientació pseudo-equatorial d'ambdós substituents, el grup fenilsulfur i el grup *tert*-butildimetilsililoxi.

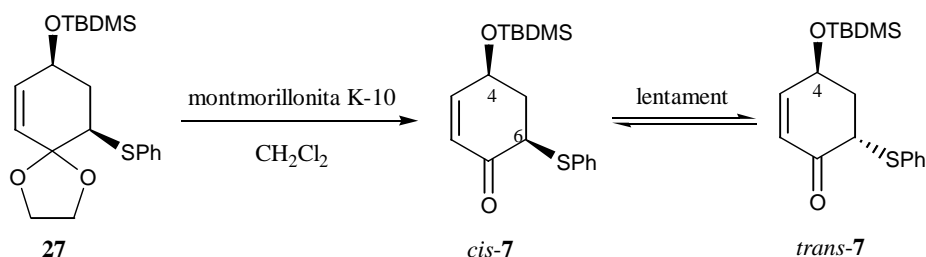
Taula 2. Resultats obtinguts en la protecció del grup hidroxil de **16**.

agent sililant	condicions	productes
TBDMS-Cl	Imidazole, THF, 25 °C, 24 h	<b>27:16</b> (1:2)
	Imidazole, THF, reflux, 12 h	<b>27:16</b> (1:2.5)
	Imidazole, DMF, 25 °C, 18 h	<b>27:16</b> (1:0.3)
TBDMS-Imidazole	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 5 d	<b>27</b> (83%)

#### 4.3. Obtenció de *cis*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenona, *cis*-7

A continuació, es va assajar la hidròlisi de la funció acetal de **27**. El primer assaig es va realitzar seguint el mateix mètode aplicat per la hidròlisi de **16** (Esquema 11) amb reïna àcida DOWEX-50WX8-400, però en aquest cas en l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  del cru de reacció s'observaven només senyals de productes de descomposició no identificats. Seguidament, es van realitzar diferents proves amb AcOH al 80% a 70 °C i a temperatura ambient, com també amb HCl aquós al 5% i HCl diluït/THF a temperatura ambient, però en tots els casos el cru de reacció presentava senyals corresponents a la desprotecció de l'alcohol i de l'acetal.

El grup de Taylor ha descrit un mètode per a la hidròlisi d'acetals, senzill i compatible amb la presència d'un gran nombre de grups funcional làbils, basat en l'ús de montmorillonita K-10 en clorur de metilè a temperatura ambient.<sup>21,58,59</sup> La hidròlisi de l'acetal **27** amb montmorillonita K-10 a 25 °C va donar *cis*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenona, *cis*-7, identificada per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte, en un 75% de rendiment (Esquema 14).



Esquema 14. Obtenció de *cis*-7 a partir de **27**.

L'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  era molt similar al del compost *cis*-6, confirmant-se que es tractava d'un isòmer *cis*. Com en el cas de *cis*-6, el protó  $\text{H}_6$  ( $\delta$  3.79) apareix en forma de doble doblet amb constants d'acoblament amb els protons  $\text{H}_5$  de 13.2 i 4.4 Hz, d'on es dedueix la seva disposició bàsicament pseudo-axial. A més, s'ha confirmat la configuració relativa *cis* amb experiments n.O.e. on la irradiació del protó  $\text{H}_4$  produeix n.O.e sobre  $\text{H}_6$ , de la mateixa manera que amb la presaturació d' $\text{H}_6$  s'observà n.O.e. sobre  $\text{H}_4$ .

Per ressonància magnètica nuclear es va observar una lenta epimerització del centre estereogènic  $\alpha$ -carbonílic com ja havia passat amb el compost **6**. Es va aconseguir una mostra

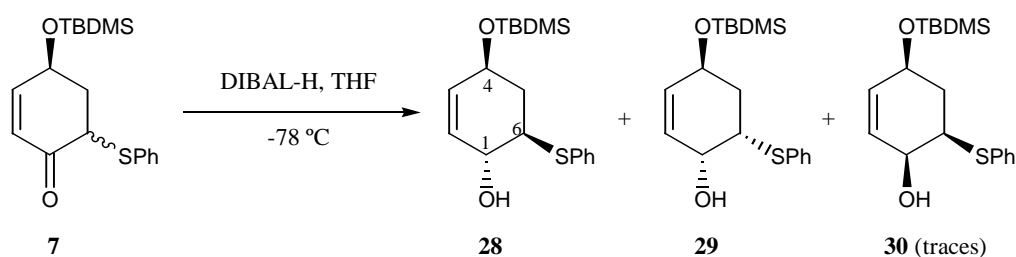
<sup>58</sup> Gautier, E. C. L.; Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8759.

<sup>59</sup> Gautier, E. C. L.; Graham, A. E.; McKillop, A.; Standen, S. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1881.

analítica de *trans*-**7** i en el seu espectre de  $^1\text{H-RMN}$  es va observar que, a diferència de l'isòmer *cis*, el protó  $\text{H}_6$  d'aquest presentava un fals triplet ( $^{cis}J_{6,5} \approx ^{trans}J_{6,5} \approx 4.5 \text{ Hz}$ ), el que ens indica que es tracta d'un protó pseudo-equatorial i, per tant, el grup fenilsulfur es troba en disposició pseudo-axial.

#### 4.4. Obtenció de (1*RS*,4*SR*,6*RS*)-, **28**, i (1*RS*,4*SR*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenol, **29**

La reducció de l'enona **7** per a obtenir **28** (Esquema 15) s'assajà amb dos reductors. Els resultats obtinguts queden resumits a la Taula 3. El reductor DIBAL-H/THF va ser el que donà més diastereoselectivitat. La reducció de **7** amb aquest reductor emprant THF com a dissolvent i a  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  al cap de 2.5 h va rendir un 72% d'un oli identificat com una barreja de diastereoisòmers de 4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenol, **28** i **29**.



Esquema 15. Obtenció **28** i **29** a partir de **7**.

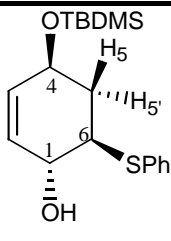
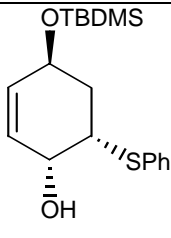
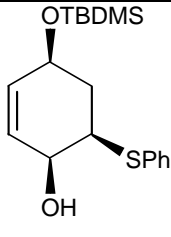
L'obtenció de dos diastereoisòmers és degut a l'epimerització del centre  $\text{C}_6$  de *cis*-**7** en el medi de reacció. Veient aquests resultats semblaria que l'hidrur es coordinés més fortament amb l'oxigen del grup èter silílic dirigint així el curs estèric de la reacció. L'hidrogen entra per la mateixa cara que el grup *tert*-butildimetilsililoxi quedant el grup hidroxil en *trans* respecte d'aquest. La configuració de  $\text{C}_6$  no és important des del punt de vista sintètic, donat que posteriorment es procedirà a la reducció de l'enllaç carboni-sofre. Per això, no és important dur a terme la separació dels dos diastereoisòmers, encara que es va realitzar en algun cas per poder caracteritzar-los individualment per les seves dades espectroscòpiques. Ocasionalment es va poder obtenir també una mostra analítica de l'isòmer **30**.

**Taula 3.** Resultats obtinguts en la reducció de **7**.

reductor	condicions	productes
NaBH <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, 0 °C, 4 h	<b>28:29:30</b> (1:0.13:0.49)
DIBAL-H	THF, -78 °C, 2.5 h	<b>28:29</b> (1:0.44)

#### 4.4.1. Elucidació estructural de **28**, **29** i **30**

**Taula 4.** Dades espectroscòpiques de <sup>1</sup>H-RMN representatives de **28**, **29** i **30**.

	H <sub>1</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>6</sub>
 <p><b>28</b></p>	4.10 m* J <sub>1,2</sub> =1.7 Hz J <sub>1,6</sub> =9.1 Hz J <sub>1,OH</sub> =3.0 Hz	4.38 m* J <sub>4,2</sub> =1.7 Hz J <sub>4,3</sub> =1.8 Hz J <sub>4,5'</sub> =5.5 Hz J <sub>4,5</sub> =9.0 Hz	2.97 ddd J <sub>6,5</sub> =13.6 Hz J <sub>6,1</sub> =9.1 Hz J <sub>6,5'</sub> =2.9 Hz
 <p><b>29</b></p>	4.13 m* J <sub>1,OH</sub> =5.2 Hz	4.34 m* J <sub>4,5'</sub> =4.5 Hz J <sub>4,5</sub> =3.5 Hz	3.79 dt J <sub>6,5'</sub> =11.2 Hz J <sub>6,1</sub> =3.2 Hz J <sub>6,5</sub> =3.2 Hz
 <p><b>30</b></p>	3.95 m* J <sub>1,2</sub> =4.7 Hz J <sub>1,OH</sub> =9.4 Hz J <sub>1,6</sub> =3.0 Hz	4.27 m* J <sub>4,2</sub> =1.7 Hz J <sub>4,3</sub> =0.9 Hz J <sub>4,5'</sub> =6.5 Hz J <sub>4,5</sub> =12.0 Hz	3.28 dt J <sub>6,5</sub> =13.5 Hz J <sub>6,1</sub> =3.0 Hz J <sub>6,5'</sub> =3.0 Hz

Els desplaçaments químics estan expressats en ppm utilitzant normalment TMS com a referència interna. El dissolvent deuterat és CDCl<sub>3</sub>. Abreviatures: ddd (doble doble doblot), dt (doble triplet), m (multiplet).

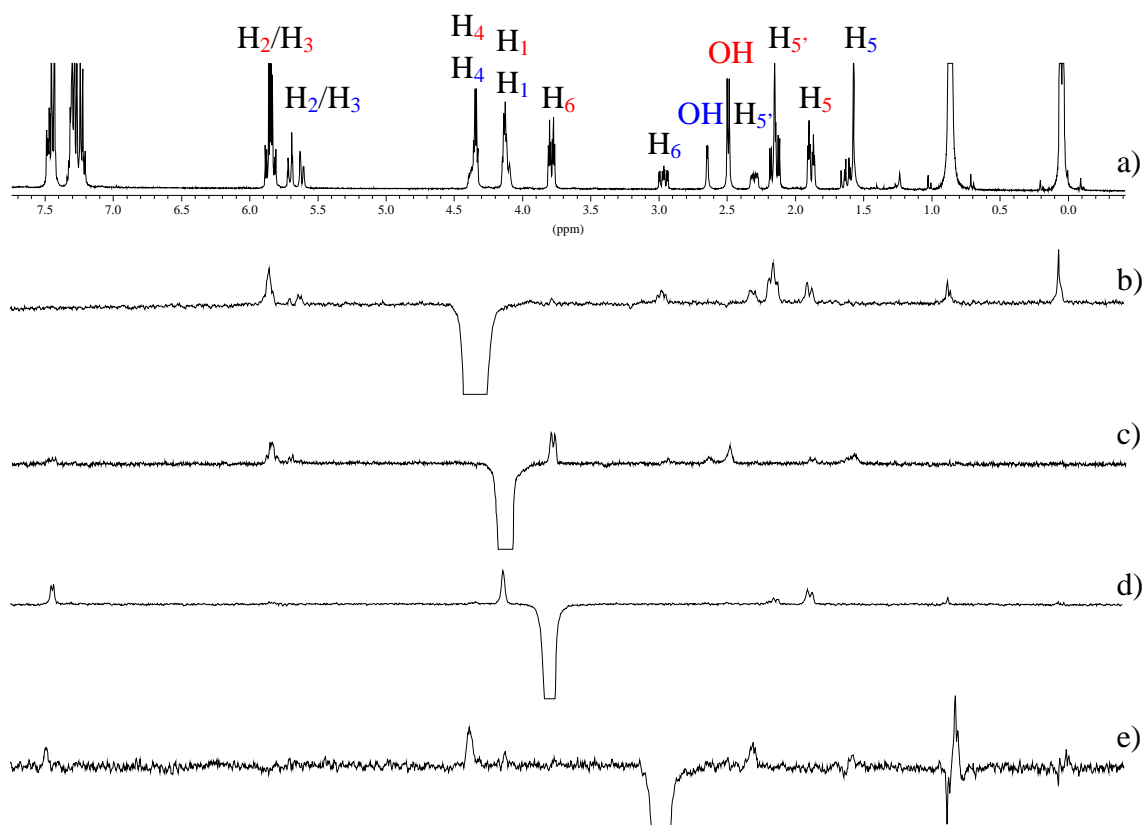
\* Constants d'acoblament llegides en els senyals dels altres protons.

La configuració relativa de tots els centres va ser determinada en base als espectres de <sup>1</sup>H-RMN juntament amb alguns experiments n.O.e (Figura 9 i Figura 10). A la Taula 4 es mostren les dades més representatives per als compostos **28**, **29** i **30**.

La irradiació dels protons H<sub>4</sub> dels dos diastereoisòmers **28** i **29** produeix n.O.e. sobre H<sub>6</sub> de **28** i no sobre H<sub>6</sub> de **29**, de la mateixa manera amb la presaturació de H<sub>6</sub> (**28**) s'observa n.O.e



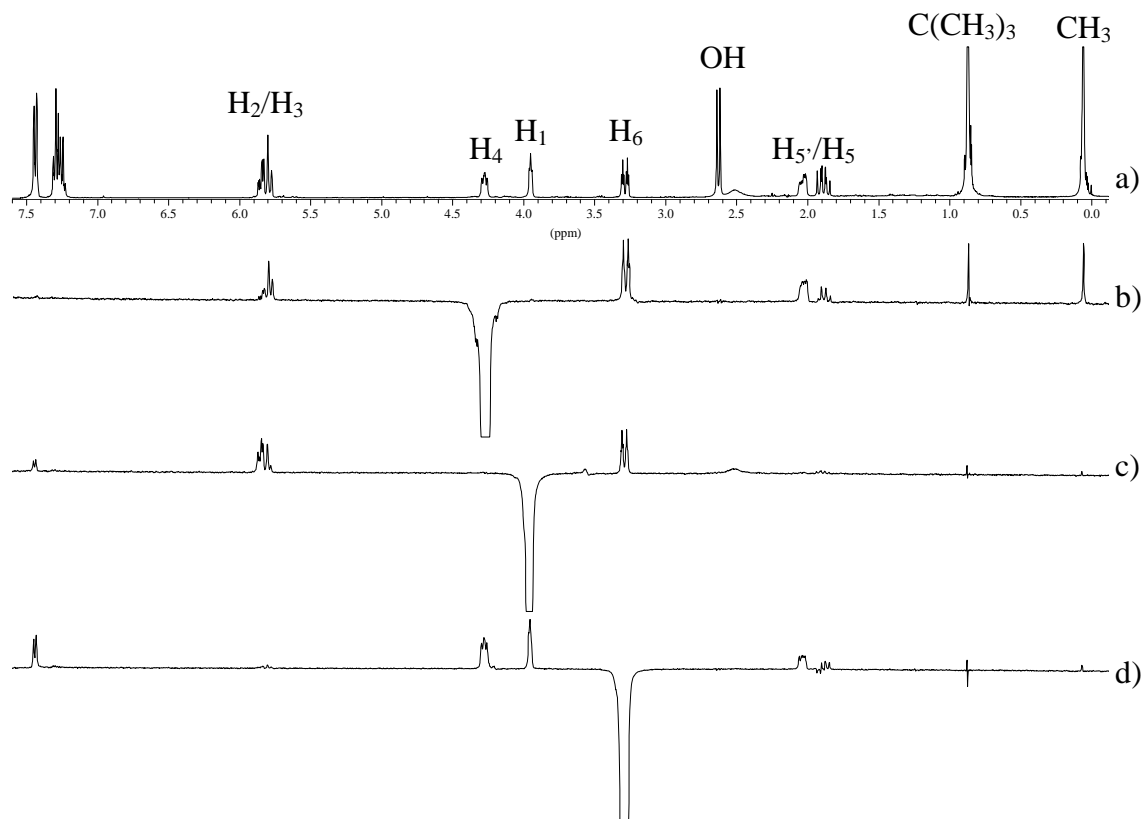
sobre H<sub>4</sub> i, en canvi, amb la presaturació de H<sub>6</sub> (**29**) no. Aquests resultats indiquen que els protons H<sub>4</sub> i H<sub>6</sub> de **28** estan propers a l'espai, sent això només possible si la seva configuració relativa és *cis* i es troben en disposició 1,3-diaxial. Així mateix el valor de les constants d'acoblament d'H<sub>6</sub> i d'H<sub>4</sub> confirmen la preferència de **28** per un confòrmer que situa els grup *tert*-butildimetilsililoxi i fenilsulfur en posició pseudo-equatorial. En canvi, els protons H<sub>4</sub> i H<sub>6</sub> de **29** es troben en disposició relativa *trans* i les seves constants d'acoblament amb els protons de la posició 5 encaixen amb una disposició pseudo-axial del grup fenilsulfur i pseudo-equatorial del grup *tert*-butildimetilsililoxi. D'altra banda, amb la irradiació dels protons H<sub>1</sub> dels dos diastereoisòmers **28** i **29** s'observa n.O.e. sobre H<sub>6</sub> de **29** i no amb H<sub>6</sub> de **28**, de la mateixa manera la presaturació de H<sub>6</sub> (**29**) produeix n.O.e sobre H<sub>1</sub> i, en canvi, amb la presaturació de H<sub>6</sub> (**28**) no. Aquests resultats indiquen que els protons H<sub>1</sub> i H<sub>6</sub> estan més propers a l'espai en l'isòmer **29**, la qual cosa indica que la seva configuració relativa és *cis*.



**Figura 9.** Experiments de n.O.e. diferencial de **28** i **29**, a) espectre de <sup>1</sup>H-RMN de la barreja **28** i **29**, b) irradiació d'H<sub>4</sub>/H<sub>4</sub>, c) irradiació d'H<sub>1</sub>/H<sub>1</sub>, d) irradiació d'H<sub>6</sub> de **29**, e) irradiació d'H<sub>6</sub> de **28**.

Per l'isòmer **30**, en irradiar els protons H<sub>4</sub> i H<sub>1</sub> s'observa n.O.e. sobre H<sub>6</sub>, de la mateixa manera que amb la presaturació d'H<sub>6</sub> s'observa n.O.e. sobre H<sub>1</sub> i H<sub>4</sub>. Aquests resultats indiquen

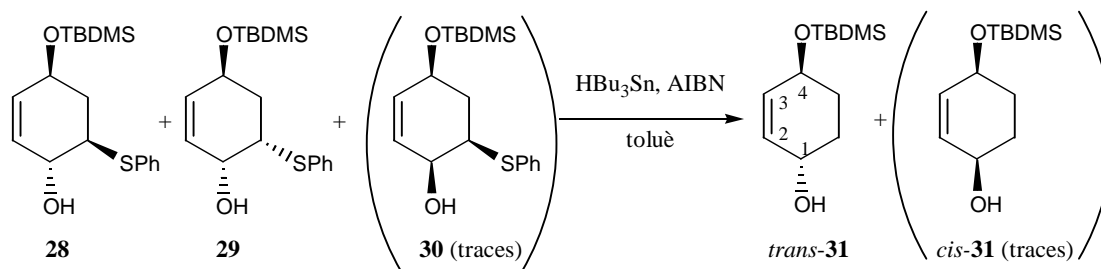
que H<sub>6</sub> està proper en l'espai tant amb H<sub>1</sub> com amb H<sub>4</sub>, la qual cosa només és possible si la seva configuració relativa és *cis*.



**Figura 10.** Experiments de n.O.e. diferencial de **30**, a) espectre de <sup>1</sup>H-RMN, b) irradiació d'H<sub>4</sub>, c) irradiació d'H<sub>1</sub>, d) irradiació d'H<sub>6</sub>.

#### 4.5. Obtenció de *trans*-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2-ciclohexenol, **31**

La reducció de l'enllaç carboni-sofre de la barreja **28/29** per a obtenir **31** (Esquema 16) s'assajà amb un únic reductor però variant les condicions de reacció fins obtenir-se resultats satisfactoris. A la Taula 5 es resumeixen els resultats obtinguts.



**Esquema 16.** Obtenció de **31** a partir de **28/29**.

El reductor que es va fer servir va ser  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  amb AIBN com a iniciador de radicals en solució de toluè i a temperatura de reflux. En arribar a una determinada conversió, la reacció s'aturava. Per això, es va insistir en trobar els equivalents necessaris de l'hidrur i en afegir AIBN contínuament per tal que la reacció continués avançant. Les millors condicions aconseguides van ser amb un excés de 10 eq de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , a reflux de toluè i afegint AIBN cada 5 min fins a un total de 3 equiv. Al cap de 4 h la reacció rendeix un 86% respecte substrat de partida consumit, d'un oli identificat com *trans*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-ciclohexenol, *trans*-**31**, que es va caracteritzar per les seves dades espectroscòpiques. Els protons  $\text{H}_2$  i  $\text{H}_3$  apareixen en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN a la mateixa  $\delta$  (5.71) com també passa pels protons  $\text{H}_1$  i  $\text{H}_4$  ( $\delta$  4.24). A més, s'observen quatre multiplets diferenciats que corresponen als quatre protons metilènics.

Com que en algunes reaccions hi havia traces de l'isòmer **30** en la barreja de sulfurs inicials, es va poder obtenir una mostra analítica de l'isòmer *cis*-**31**. De la mateixa manera que en el seu isòmer *trans* els protons  $\text{H}_2$  i  $\text{H}_3$  ( $\delta$  5.75) i  $\text{H}_1$  i  $\text{H}_4$  ( $\delta$  4.12 i 4.08), respectivament, presenten senyals indistingibles a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, mentre que els quatre protons metilènics s'agrupen dos a dos generant dos multiplets diferenciats ( $\delta$  1.72 i 1.29).

**Taula 5.** Reducció de l'enllaç C-S de **28/29** per a obtenir **31** amb  $\text{HBu}_3\text{Sn}$  en el si de toluè a reflux.

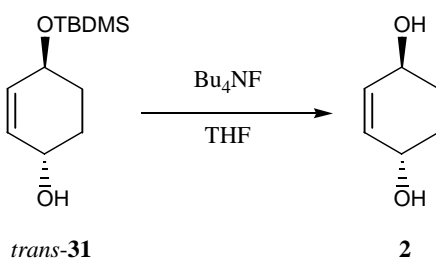
condicions	reductor:substrat	productes
24 h, AIBN cat.	2:1	<b>31:28</b> (1:2)*
5 d, AIBN cat.	2:1	<b>31</b> (traces): <b>28</b> *
5 h, AIBN cada 15 min	2:1	<b>31:28</b> (1:2)
6d, AIBN cada dia	1:1 (+1 eq cada dia)	<b>31:28</b> (1:2)
24 h, AIBN cat.	10:1	<b>31:28</b> (1:2)
6 h, AIBN cada hora	10:1	<b>31:28</b> (1:0.7)
1 h, 5 vegades AIBN tot junt	10:1	<b>31:28</b> (1:2)
5 h, AIBN cada 15 min	10:1	<b>31</b> (55%): <b>28</b> (1:0.7)
5 h, AIBN cada 5 min	10:1	<b>31</b> (86%): <b>28</b> (1:0.5)

\*presència de productes no identificats

El compost *trans*-**31**, preparat amb un rendiment global del 36% des de **5**, és el derivat monoprotegit de la molècula objectiu **2** i es podria obtenir formalment per la diferenciació dels dos grups hidroxil inicialment equivalents en **2**, diferenciació especialment interessant per a usos sintètics.

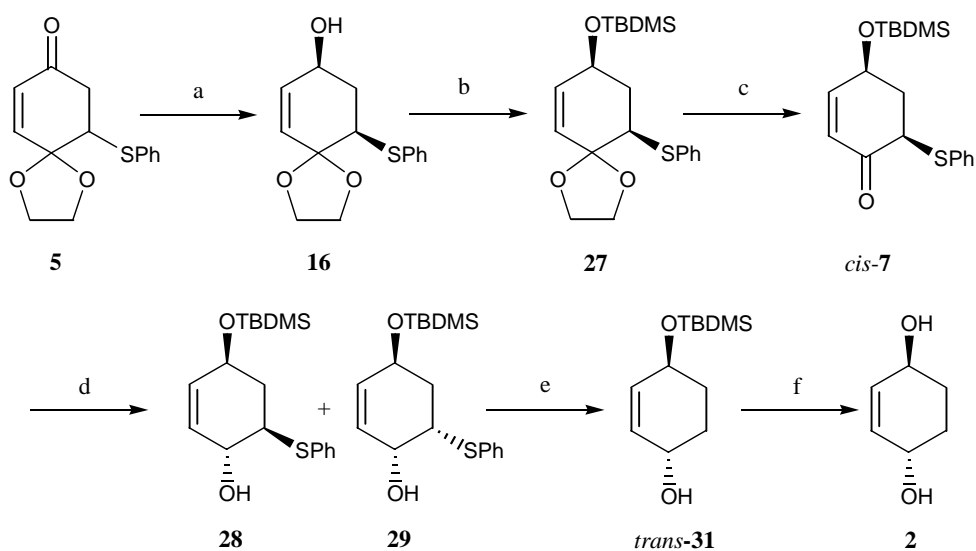
4.6. Obtenció de *trans*-2-ciclohexen-1,4-diol, 2

El tractament de *trans*-**31** amb fluorur de tetrabutilamoni en THF produeix **2** en un 78% de rendiment (Esquema 17). Les seves dades espectroscòpiques concorden amb les descrites a la bibliografia.<sup>54</sup>



**Esquema 17.** Obtenció del diol **2**.

El resum de la síntesi de **2** a partir de **5** es mostra a l'Esquema 18. La ruta sintètica consta de 6 passos i té un rendiment global del 28%. Considerant que **5** és fàcilment assequible, aquesta síntesi és competitiva amb les dels precedents descrits. Ara calia repetir les reaccions amb els derivats òpticament purs (*R*)- i (*S*)-**5** per a poder assolir la síntesi d'(*1S,4S*)- i (*1R,4R*)-**2**.

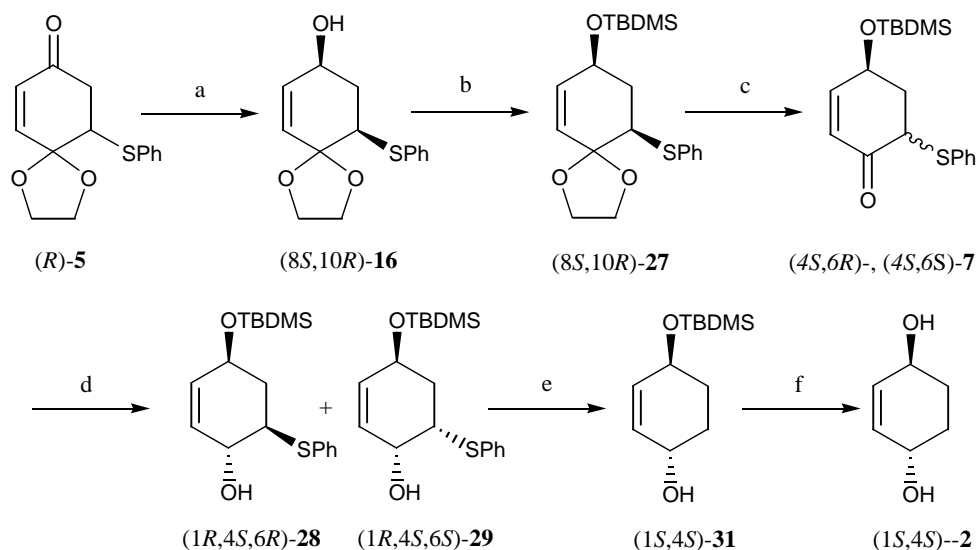


**Reactius:** (a) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0 °C, 4 h, 93%; (b) TBDMS-Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 5 d, 83%; (c) montmorillonita K-10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 18 h, 75%; (d) DIBAL-H, THF, -78 °C, 2.5 h, 72 %; (e) HBU<sub>3</sub>Sn, AIBN, toluè, 5 h, 86%; (f) Bu<sub>4</sub>NF, THF, t. amb., 20 h, 78%.

**Esquema 18.** Síntesi de **2** a partir de **5**.

4.7. Síntesi d'(*1S,4S*)- i (*1R,4R*)-**2**<sup>60</sup>

L'obtenció de cadascun dels enantiòmers de **2** es va fer seguint la mateixa seqüència que pel compost racèmic a partir de cadascun dels enantiòmers de **5**. De (-)-**5** s'obtingué l'enantiòmer levògir de **16** amb un valor de rotació específica  $[\alpha]_D = -15.0$  (*c* 0.95, CHCl<sub>3</sub>) i ee 100% (CHPLC, hexà/2-propanol, 95:5). La protecció del grup hidroxil de (*8S,10R*)-**16** portà a (*8S,10R*)-**27** amb un valor de rotació específica  $[\alpha]_D = -56.5$  (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>) i ee 100% (CHPLC, hexà/2-propanol, 90:10). La hidròlisi de l'acetal de (-)-**27** i posteriors reduccions del grup carbonil i sulfur varen portar a (*1S,4S*)-**31** amb un valor de rotació específica  $[\alpha]_D = -95.0$  (*c* 0.95, CHCl<sub>3</sub>) i ee 94% (CHPLC, hexà/2-propanol, 99:1). Finalment, per desprotecció de l'alcohol s'obtingué (*1S,4S*)-**2** amb un valor de rotació específica  $[\alpha]_D = -112.0$  (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>) i ee 95% (CHPLC, hexà/2-propanol, 98:2) semblant al valor que trobem a la bibliografia  $[\alpha]_D = +144.7$  (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>), ee 94% per (*1R,4R*)-**2**.<sup>54</sup> Donat que la configuració absoluta dels enantiòmers (*R*)- i (*S*)-**5** es va determinar per correlació química amb (+)- i (-)-**3**, respectivament,<sup>49</sup> la configuració absoluta de (-)-**2** també queda determinada sent (*1S,4S*)-**2**. Així mateix, també queda determinada la configuració absoluta de tots els intermedis obtinguts en aquesta seqüència sintètica (Esquema 19).



**Reactius:** (a) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0 °C, 4 h, 85%; (b) TBDMS-Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 5 d, 93%; (c) montmorillonita K-10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 18 h, 70%; (d) DIBAL-H, THF, -78 °C, 2.5 h, 79 %; (e) HBu<sub>3</sub>Sn, AIBN, toluè, 5 h, 71%; (f) Bu<sub>4</sub>NF, THF, t. amb., 20 h, 85%.

**Esquema 19.** Síntesi de (*1S,4S*)-**2** a partir de (*R*)-**5**.

<sup>60</sup> Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1151.

Amb aquest resultat s'havia assolit un dels objectius que ens plantejàvem en iniciar aquest treball, obtenint un bon procediment per a preparar cadascun dels dos enantiòmers (1*S*,4*S*)- i (1*R*,4*R*)-**2**, compostos interessants que es podrien utilitzar com a precursors en la síntesi de molècules més complexes.

### *III. Síntesi de gabosines i compostos relacionats*

---

## 1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS

### 1.1. Gabosines

Les gabosines (Figura 11) són una família de metabòlits secundaris estructuralment molt relacionats entre si. Presenten com a esquelet carbonat comú un metilciclohexà i diversos àtoms d'oxigen com a substituents. La seva diversitat estructural es deguda a variacions a la substitució, el grau d'insaturació i/o la configuració relativa i absoluta dels seus centres estereogènics. Entre les activitats biològiques descrites per les gabosines, així com per altres productes naturals estretament relacionats, es troben: efecte regulador en el creixement de plantes,<sup>9</sup> propietats d'anclatge a l'ADN,<sup>8</sup> activitat antibacteriana,<sup>4</sup> inhibició de glicosidases i glioxilasa-I<sup>10</sup> (i, per tant, una potencial acció anticancerosa selectiva en front a determinats tumors), activitat antiprotozoària, etc. A més, derivats estretament lligats amb les gabosines s'han utilitzat com intermedis per la síntesi de compostos biològicament actius com un inhibidor de la L-fucosiltransferasa, valienamina i derivats, i un "pseudo-sucre C-disacàrid".<sup>61</sup>

La (-)-gabosina C, **1**, idèntica a l'antibiòtic (-)-KD16-U1, va ser aïllada el 1974 del cultiu de *Streptomyces filipensis*.<sup>4</sup> S'ha transformat en (-)-COTC, inhibidor de glioxalasa-I, per tractament amb àcid crotònic i BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O.<sup>62</sup> El crotonat de (4*R*,5*R*,6*R*)-(3,4,5-trihidroxí-6-oxociclohex-1-enil)metil, (-)-COTC, va ser aïllat del cultiu de *Streptomyces griseosporus* per Umezawa i col·laboradors.<sup>5</sup> A part de mostrar activitat citotòxica,<sup>10</sup> el COTC és també un potent anticancerós amb una baixa toxicitat i, a més, s'ha demostrat que actua sinèrgicament amb aclarubicina, un medicament pel tractament del càncer.<sup>63</sup>

---

<sup>61</sup> Lubineau, A.; Billault, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5668.

<sup>62</sup> Umezawa, S.; Tatsuta, K.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Takita, T. *Jpn. Kokai Tokyo Koho 771,448 1975*; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 184080b.

<sup>63</sup> Sugimoto, Y.; Suzuki, H.; Yamaki, H.; Nishimura, T.; Tanaka, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1222.



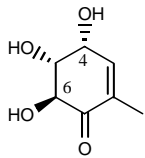
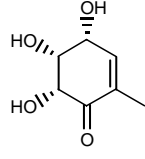
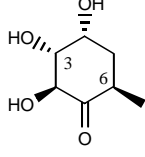
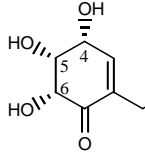
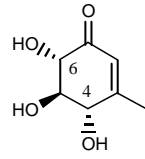
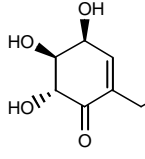
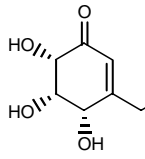
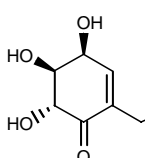
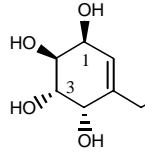
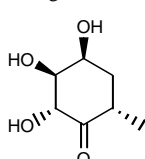
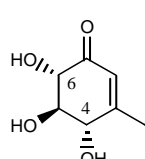
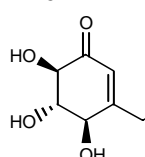
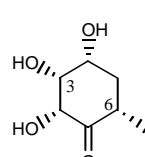
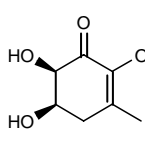
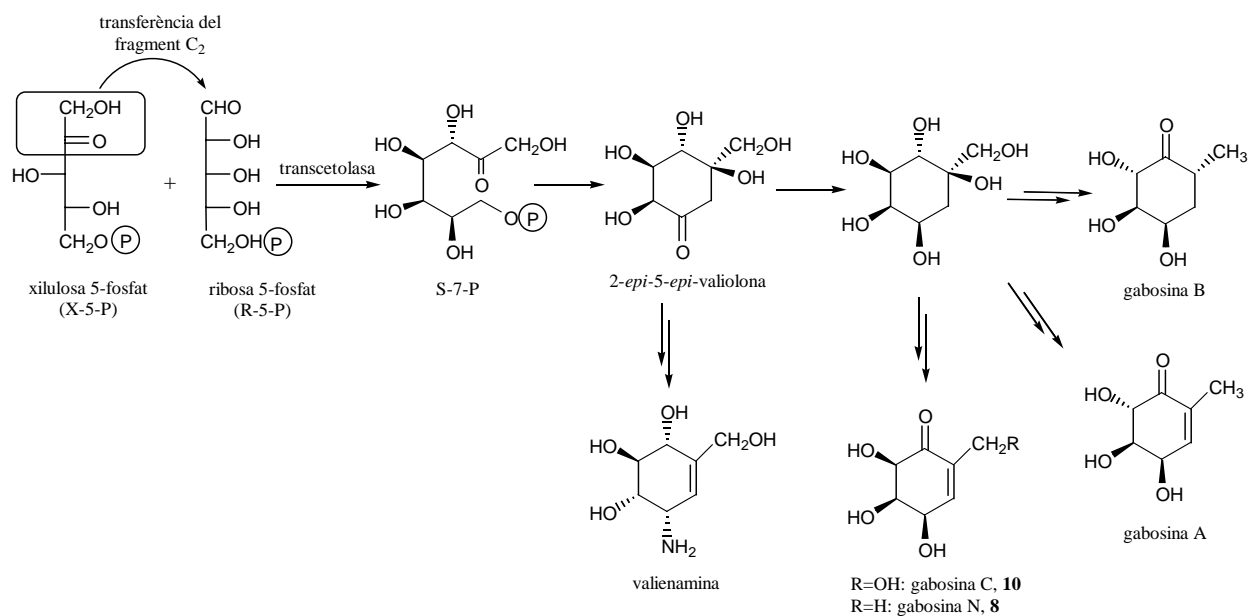
gabosines	configuració/ $[\alpha]$	gabosines	configuració/ $[\alpha]$
 <p>gabosina A</p>	<p>(4<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)</p> <p><math>[\alpha] = -132.0</math> (c 1.0, MeOH)<sup>6</sup></p>	 <p>gabosina N, 8</p>	<p>(4<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)</p> <p><math>[\alpha] = -152.0</math> (c 0.89, H<sub>2</sub>O)<sup>8</sup></p>
 <p>gabosina B</p>	<p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,6<i>R</i>)</p> <p><math>[\alpha] = -91.0</math> (c 1.5, MeOH)<sup>64</sup></p> <p><math>[\alpha] = -106.0</math> (c 1.0, MeOH)<sup>6</sup></p>		
 <p>gabosina C, 10</p>	<p>(4<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)</p> <p><math>[\alpha] = -168.0</math> (c 1.0, H<sub>2</sub>O)<sup>4</sup></p> <p><math>[\alpha] = -166.0</math> (c 0.2, H<sub>2</sub>O)<sup>6</sup></p>	 <p>gabosina H</p>	<p>(4<i>SR</i>,5<i>RS</i>,6<i>SR</i>)</p>
 <p>gabosina D</p>	<p>(4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)</p> <p><math>[\alpha] = +86.2</math> (c 1.0, MeOH)<sup>6</sup></p>	 <p>gabosina J</p>	<p>(4<i>SR</i>,5<i>SR</i>,6<i>SR</i>)</p>
 <p>gabosina E</p>	<p>(4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)</p> <p><math>[\alpha] = +148.0</math> (c 0.95, MeOH)<sup>6</sup></p> <p><math>[\alpha] = +152.0</math> (c 1.0, H<sub>2</sub>O)<sup>6</sup></p>	 <p>gabosina K</p>	<p>(1<i>SR</i>,2<i>SR</i>,3<i>SR</i>,4<i>SR</i>) estructura mal assignada</p>
 <p>gabosina F</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)</p> <p><math>[\alpha] = +94.0</math> (c 1.0, MeOH)<sup>6</sup></p>	 <p>gabosina G</p>	<p>(4<i>SR</i>,5<i>RS</i>,6<i>SR</i>)</p>
 <p>gabosina I</p>	<p>(4<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)</p> <p><math>[\alpha] = -61.4</math> (c 1.0, MeOH)<sup>6</sup></p> <p><math>[\alpha] = -40.0</math> (c 1.0, MeOH)<sup>61</sup></p>	 <p>gabosina O, 9</p>	<p>(2<i>RS</i>,3<i>RS</i>,4<i>RS</i>,6<i>RS</i>)</p>
 <p>gabosina L</p>	<p>(5<i>R</i>,6<i>R</i>)</p> <p><math>[\alpha] = -13.0</math> (c 0.1, MeOH)<sup>8</sup></p>		

Figura 11. Família de les gabosines.

A l'any 1993, Zeeck i col·laboradors van aïllar les gabosines de la A a la K de diferents soques de *Streptomyces*.<sup>6</sup> La configuració de les gabosines (configuració absoluta per les gabosines A, D, E i F i configuració relativa de la resta de metabòlits) va ser determinada per derivatització amb àcids quirals (mètode Helmchen), anàlisis espectroscòpiques de RMN i comparació amb els valors de rotació específica de les gabosines B<sup>64</sup> i C<sup>4</sup> ja conegudes. A part de les activitats biològiques ja descrites en general per les gabosines, es va trobar que la gabosina E mostrava un lleu efecte inhibidor en la biosíntesi del colesterol.

Finalment, a l'any 2000 Zeeck i col·laboradors van detectar tres noves gabosines L, N (**8**) i O (**9**), de diferents soques de *Streptomyces*.<sup>8</sup> La configuració absoluta de les gabosines L i N va ser determinada pel mètode Helmchen i verificada pel cas de la gabosina N per difracció de raigs X. Es va trobar també que aquestes tres gabosines, com algunes de les anteriors, presentaven propietats d'anclatge a l'ADN, fet que podria tenir un paper important en la teràpia contra el càncer.

La biosíntesi de les gabosines A, B i C (Esquema 20)<sup>65</sup> va demostrar que, tot i que aquests carba-sucre tenen una estructura molecular semblant a l'àcid shikímic, els seus orígens són diferents formant-se a través d'una seqüència del tipus fosfat de pentosa per ciclació d'un intermedi de fosfat d'heptulosa.



**Esquema 20.** Biosíntesi proposada per les gabosines des de la sedoheptulosa 7-fosfat (S-7-P).

<sup>64</sup> Müller, A.; Keller-Schierlein, W.; Bielecki, J.; Rak, G.; Stümpfel, J.; Zähner, H. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1829.

<sup>65</sup> Höfs, R.; Schoppe, S.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1883.

A la Figura 12 podem veure que fins ara s'han publicat pocs treballs de síntesi de les gabosines i algunes d'elles encara no han estat sintetitzades mai.

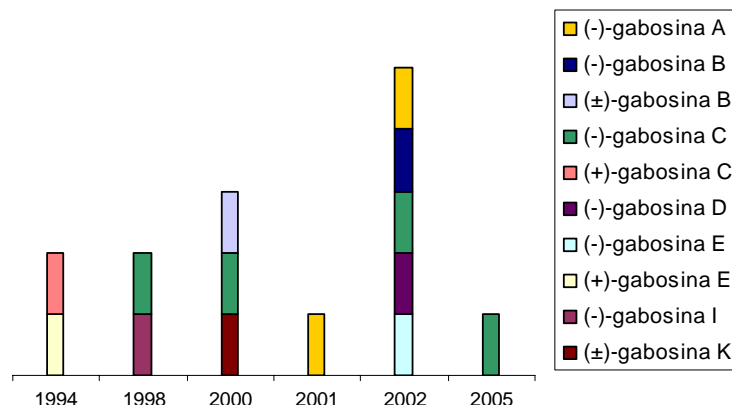
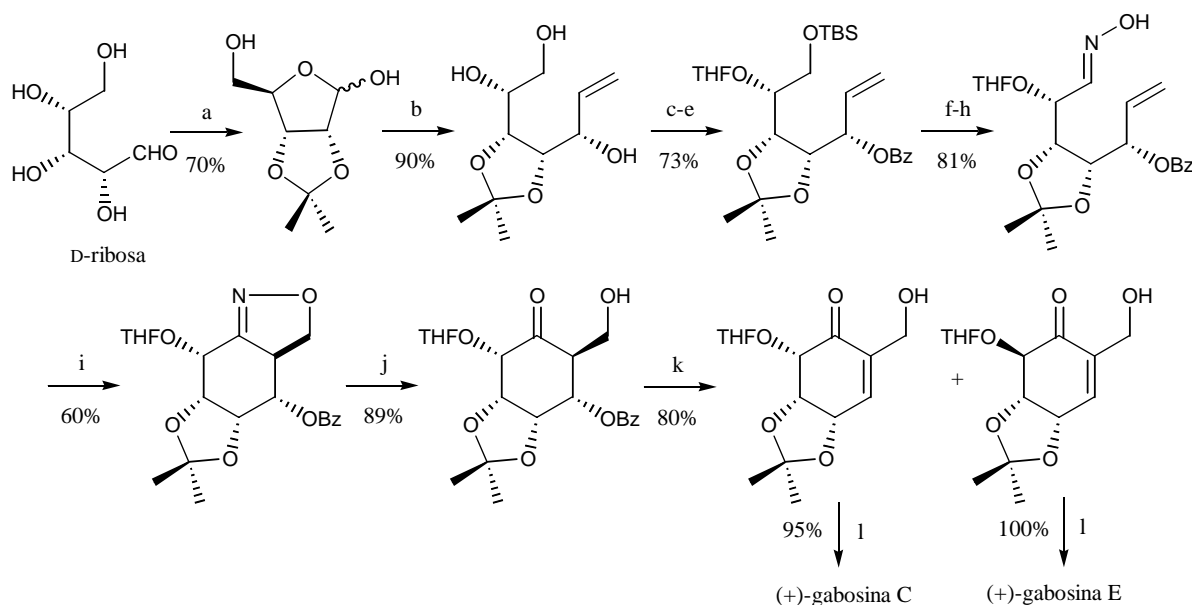


Figura 12. Síntesis de les gabosines descrites a la bibliografia.

La primera síntesi d'una gabosina, la (+)-gabosina C, **10**, es recull en un treball del Prof. Lygo que va aparèixer l'any 1994 en el que s'arriba també a la gabosina E (Esquema 21).<sup>66</sup> La seqüència parteix de la D-ribose i el pas clau és una cicloadició intramolecular d'un òxid de nitril.

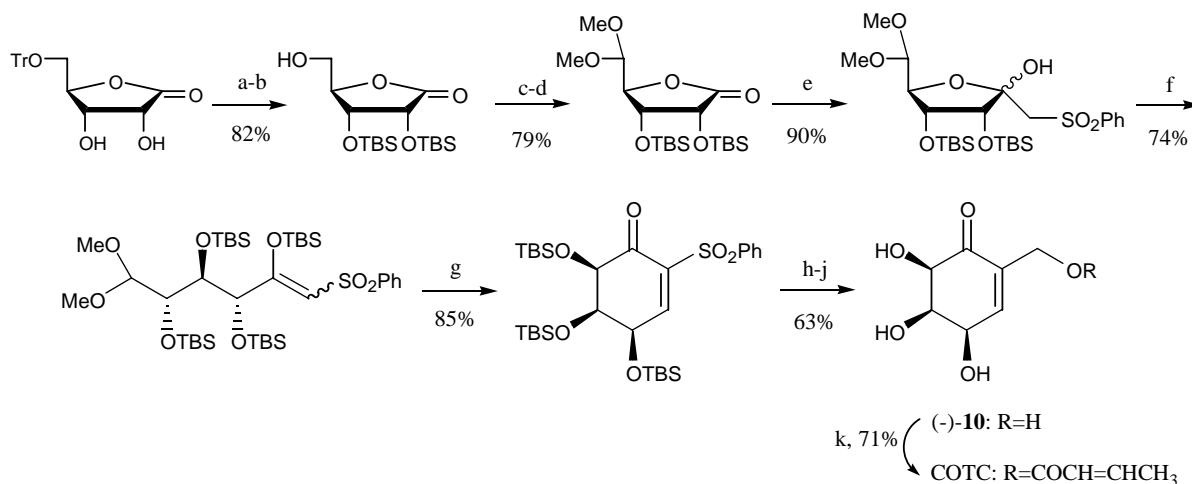


**Reactius:** (a) 2,2-dimetoxipropà, acetona, CSA; (b) bromur de vinilmagnesi, THF, t. amb.; (c) TBS-Cl, pir, DMAP; (d) Bz-Cl, pir; (e) 2,3-dihidrofuran, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) Bu<sub>4</sub>NF, THF, t. amb.; (g) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, THF; (h) HCl·NH<sub>2</sub>OH, pir, MeOH, t. amb.; (i) NaClO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (j) H<sub>2</sub>, Ni (Raney), EtOH, AcOH; (k) DABCO, THF; (l) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Esquema 21. Síntesi de les (+)-gabosines C, (+)-**10**, i E.

<sup>66</sup> Lygo, B.; Swiatyj, M.; Trabsa, H.; Voyle, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4197.

En el 1998 es publicà la síntesi de la (-)-gabosina C, (-)-**10**, i del COTC pel Prof. Tatsuta i col·laboradors (Esquema 22).<sup>67</sup> Un dels passos clau de la síntesi és una ciclació de tipus aldòlica d'un èter silfílic de fenilsulfonil enol de l'enol promoguda per SnCl<sub>4</sub> i en la que s'utilitza un derivat de la D-ribonolactona com a substrat de partida.



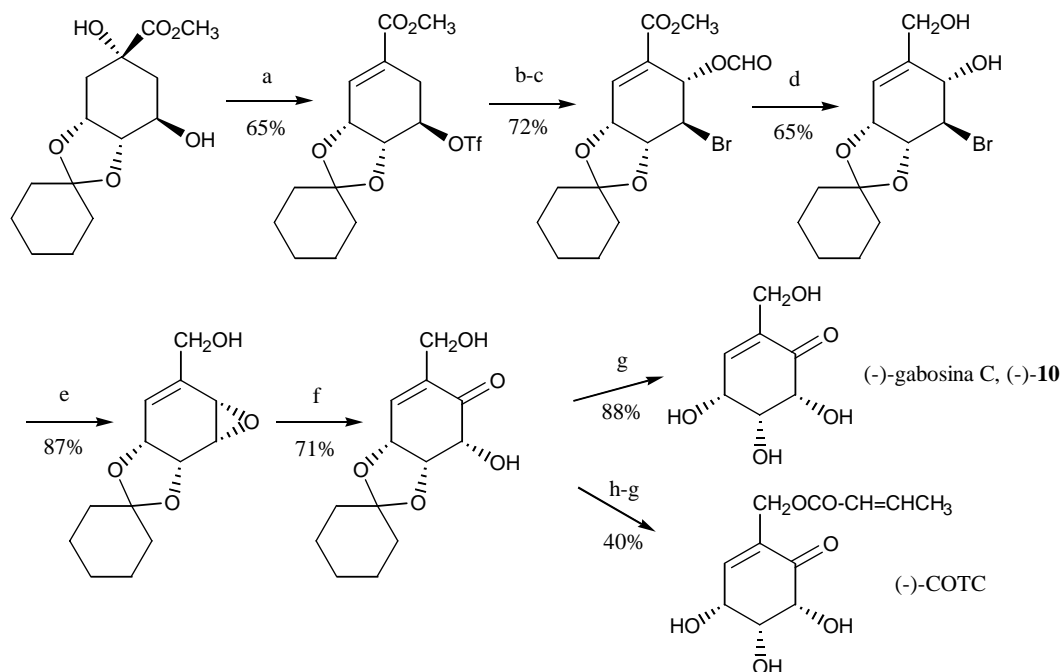
**Reactius:** (a) TBSOTf, 2,6-lutidina; (b) H<sub>2</sub>/Pd/C; (c) DCC, pir, TFA, DMSO-èter; (d) HC(OMe)<sub>3</sub>, CSA/MeOH, (e) MeSO<sub>2</sub>Ph, n-BuLi/THF; (f) TBSOTf, 2,6-lutidina; (g) SnCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (h) Bu<sub>3</sub>SnLi, THF, HCHO gas; (i) SiO<sub>2</sub>/PhH; (j) TFA 90%; (k) MeCH=CHCOOH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, MeCN.

**Esquema 22.** Síntesi de (-)-gabosina C, (-)-**10**, i COTC.

Poc després, Ganem *et al.*<sup>68</sup> publiquen una nova síntesi de la (-)-gabosina C, (-)-**10**, i del COTC partint d'un derivat del (-)-àcid quínic, mitjançant una seqüència de 8 passos, un dels quals consisteix en l'obertura regioselectiva d'un epòxid en condicions oxidatives (Esquema 23).

<sup>67</sup> Tatsuta, K.; Yasuda, S.; Araki, N.; Takahashi, M.; Kamiya, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 401.

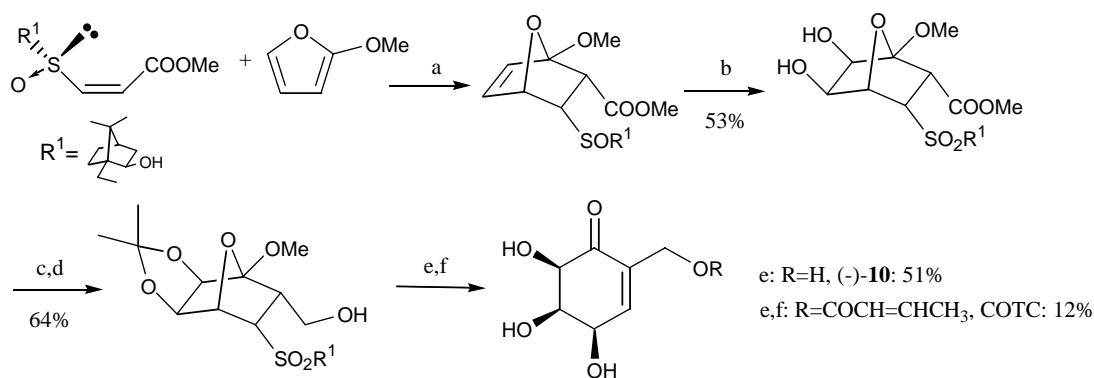
<sup>68</sup> Huntley, C. F. M.; Wood, H. B.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2031.



**Reactius:** (a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , pir,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) CsAc, DMF; (c) NBS- $\text{H}_2\text{O}$ , DMF; (d) DIBAL-H, benzè-toluen; (e)  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (f)  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ , DMSO, t. amb., 1.5 h; després  $\text{Et}_3\text{N}$ , t. amb., 5 min; (g) 1:1 TFA: $\text{H}_2\text{O}$ ; (h) anhidrid crotonic, DCC, DMAP, THF.

**Esquema 23.** Síntesi de (-)-gabosina C, (-)-10, i COTC.

A l'any 2002, Takahashi i col·laboradors<sup>69</sup> van publicar una altra síntesi de la (-)-gabosina C, (-)-10, i del (-)-COTC basada en una Diels-Alder asimètrica entre un *cis*-3-sulfinilacrilat de metil enantiopur i el 2-metoxifuran a pressió elevada (Esquema 24).

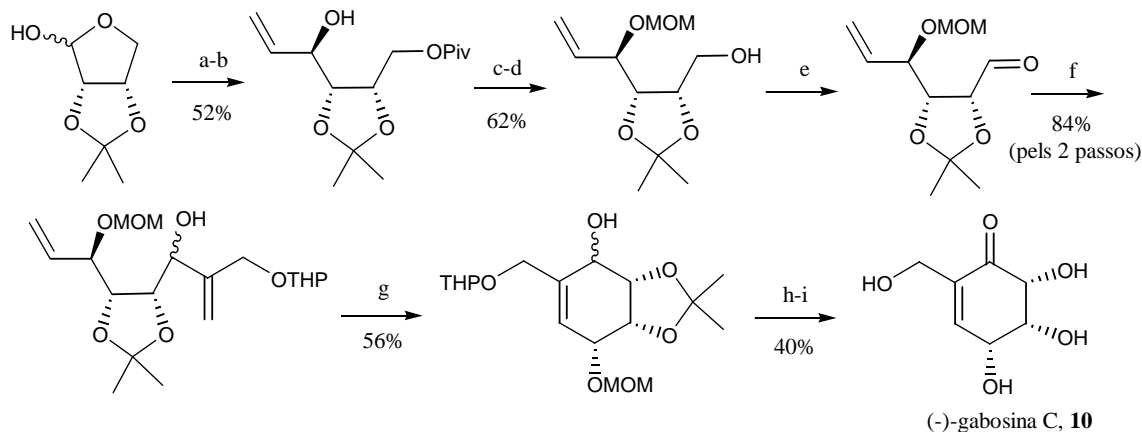


**Reactius:** (a) P elevada,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{Me}_3\text{NO}$ , acetona; (c) 2,2-dimetoxipropà, *p*-TsOH, acetona, reflux; (d)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, t. amb.; (e) TFA 80%,  $-20^\circ\text{C}$ ; (f) anhidrid crotonic, pir, DMAP.

**Esquema 24.** Síntesi de (-)-gabosina C, (-)-10, i (-)-COTC.

<sup>69</sup> Takahashi, T.; Yamakoshi, Y.; Okayama, K.; Yamada, J.; Ge, W.-Y.; Koizumi, T. *Heterocycles* **2002**, 56, 209.

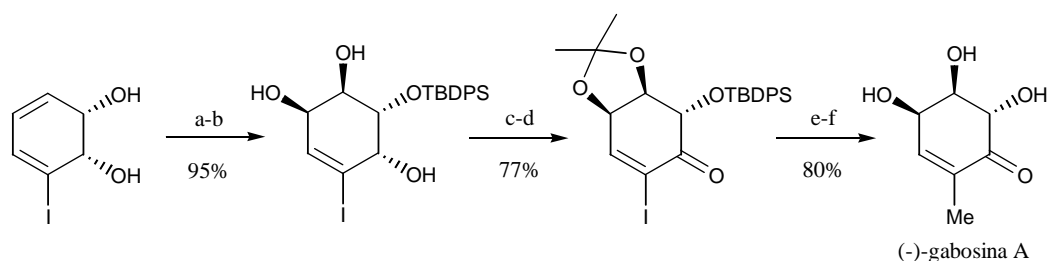
L'última síntesi publicada d'aquesta gabosina és el treball de Rao i Ramana.<sup>70</sup> Aquesta síntesi utilitza la reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi (pas f) i una metàtesi intramolecular com a passos clau i la 2,3-*O*-isopropiliden-D-ribose com a substrat inicial (Esquema 25).



**Reactius:** (a) bromur de vinilmagnesi, THF, -78 °C; (b) Piv-Cl, 2,6-lutidina, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (c) MOM-Cl, DIPEA, TBAI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (d) NaOMe, MeOH, 0 °C; (e) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (f) CH<sub>2</sub>=CHI-CH<sub>2</sub>OTHP, CrCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, DMF, t. amb.; (g) cat. de Grubbs de 2ona generació, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80 °C; (h) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (i) Amberlyst-15, THF:H<sub>2</sub>O.

**Esquema 25.** Síntesi de (-)-gabosina C, **10**, i (-)-COTC.

En el 2001 trobem la primera síntesi de la (-)-gabosina A realitzada per Banwell i col·laboradors partint d'un *cis*-1,2-dihidrocatecol (Esquema 26).<sup>9</sup> El substrat de partida és assequible de forma enantiopura mitjançant la dihidroxilació del iodobenzè amb dioxigenasa de toluè (TDO).

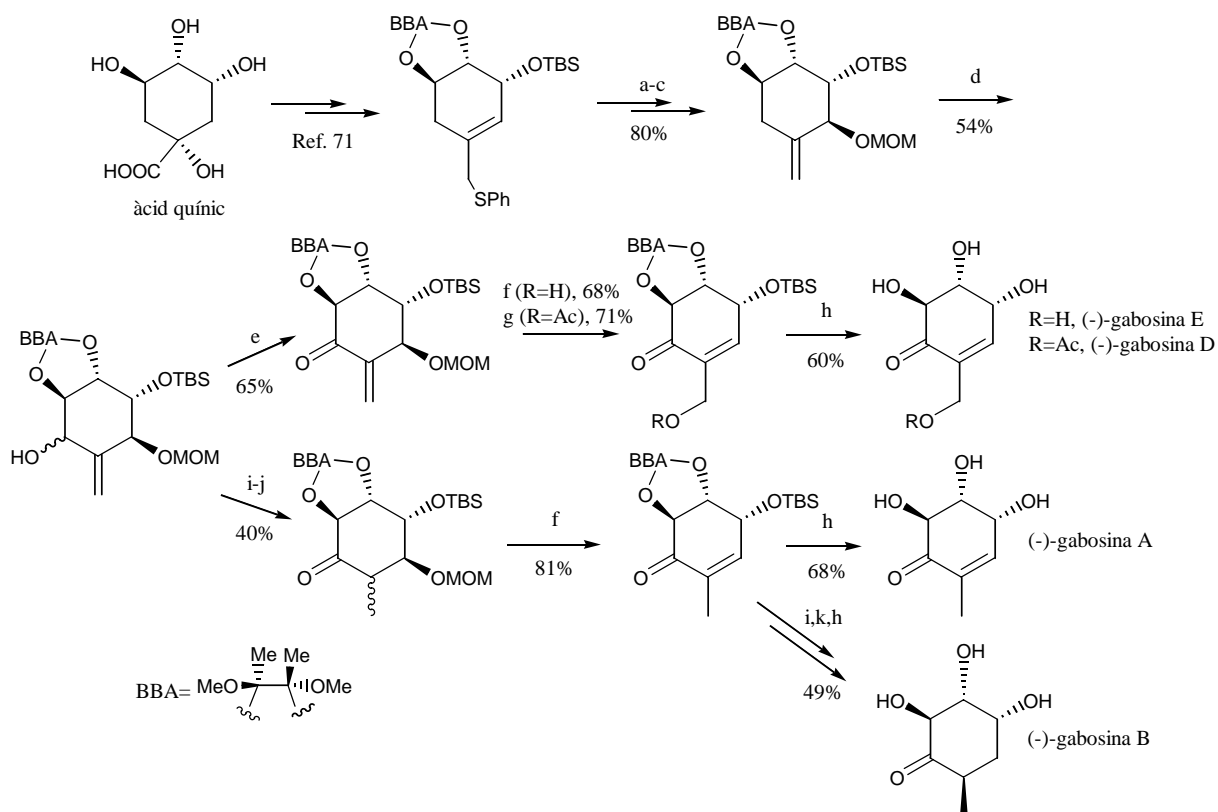


**Reactius:** (a) TBDPSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) OsO<sub>4</sub> cat., NMO, acetona-H<sub>2</sub>O; (c) 2,2-dimetoxipropà, *p*-TsOH cat. després Et<sub>3</sub>N; (d) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO després Et<sub>3</sub>N; (e) MeMgCl, FeCl<sub>3</sub>, NMP, THF; (f) HCl, MeOH després (Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>S<sup>+</sup>F<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, THF.

**Esquema 26.** Síntesi de (-)-gabosina A.

<sup>70</sup> Ramana, G. V.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3049.

Els Profs. Shinada i Ohfune preparen algunes gabosines partint d'un sulfur al·lílic derivat de l'àcid quínic.<sup>71,72</sup> La seqüència consisteix en: (i) una transposició de Mislow-Evans; (ii) una oxidació al·lílica; (iii) una addició conjugada de NaOH o NaAcO; i (iv) l'eliminació del grup metoximetiloxi (Esquema 27).



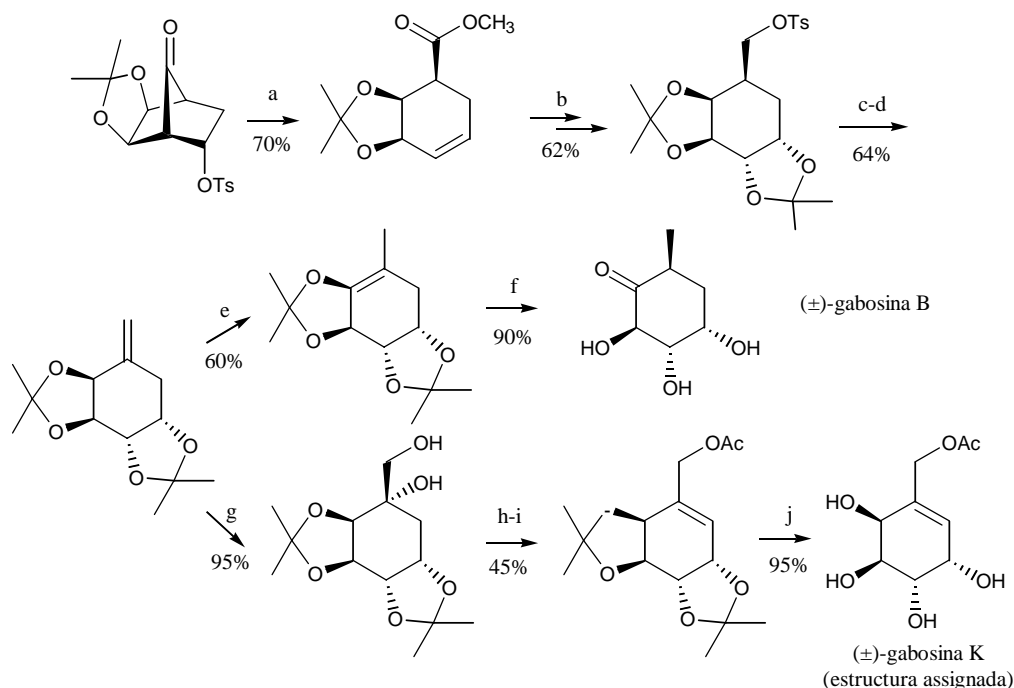
**Reactius:** (a) *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 min; (b)  $(\text{EtO})_3\text{P}$ , EtOH, reflux, 16 h; (c) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16 h; (d)  $\text{SeO}_2$ , N-òxid de piridina, 1,4-dioxan, reflux, 16 h; (e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMSO, 18 h; (f) 0.1 N NaOH, THF, 40 min; (g) AcONa, AcOH, 110 °C, 2.5 h; (h) TFA- $\text{H}_2\text{O}$  (1:20),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2-4 h; (i) 10% Pd-C,  $\text{H}_2$ , MeOH, 6 h; (j) Dess-Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.5 h; (k) DBU,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , reflux, 16 h ( $\alpha\text{-Me} \rightarrow \beta\text{-Me}$ )

**Esquema 27.** Síntesi de (-)-gabosines A, B, D i E.

En un treball de Mehta i Lakshminath de l'any 2000<sup>6</sup> es descriu la preparació de la gabosina B en forma racèmica a partir de l'intermedi format per fragmentació d'un norbornà. En aquest treball també es va sintetitzar un compost amb l'estructura atribuïda a la gabosina K i es va comprovar que calia revisar la seva assignació estructural (Esquema 28).<sup>7</sup>

<sup>71</sup> Shinada, T.; Yoshida, Y.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6027.

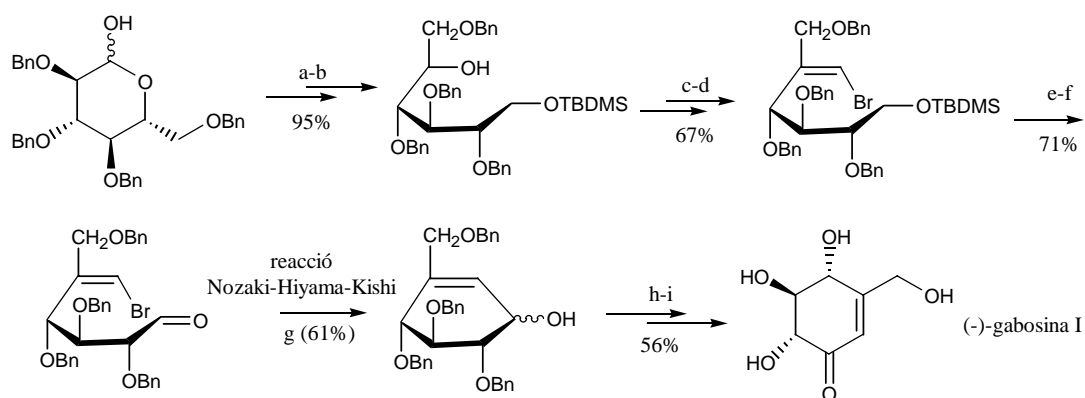
<sup>72</sup> Shinada, T.; Fuji, T.; Ohtani, Y.; Yoshida, Y.; Ohfune, Y. *Synlett* **2002**, 1341.



**Reactius:** (a) NaOMe/MeOH, t. amb., 3 h; (b) i. OsO<sub>4</sub>, NMMO, 30 h; ii. Me<sub>2</sub>CO, Amberlyst-15, 1 h; iii. LAH, THF, 0 °C, 2 h; iv. TsCl, pir, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb.; (c) NaI, Me<sub>2</sub>CO, Δ, 30 h; (d) <sup>t</sup>BuOK, <sup>t</sup>BuOH, Δ, 20 h; (e) RhCl<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, EtOH, Δ, 20 h; (f) 5% HCl, H<sub>2</sub>O:Et<sub>2</sub>O (4:1), t. amb.; (g) OsO<sub>4</sub>, NMMO, Me<sub>2</sub>CO:H<sub>2</sub>O (4:1), t. amb, 2 d; (h) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min; (i) SOCl<sub>2</sub>, pir, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb.; (j) Amberlyst-15, THF:H<sub>2</sub>O (2:3), t. amb., 48 h

**Esquema 28.** Síntesi de (±)-gabosines B i K.

L'única síntesi de la (-)-gabosina I que trobem a la literatura va ser publicada per Lubineau i Billault a l'any 1998.<sup>61</sup> La síntesi consisteix en una seqüència de 9 etapes utilitzant com a substrat de partida la tetra-*O*-benzil-D-glucosa i la reacció intramolecular de Nozaki-Hiyama-Kishi com a pas clau. Aquest treball va permetre assignar la configuració absoluta de la gabosina I (Esquema 29).



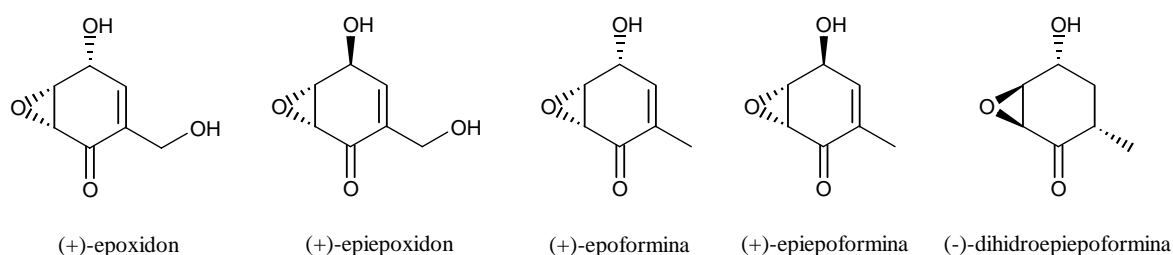
**Reactius:** (a) NaBH<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; (b) TBDMSCl, pir.; (c) PCC, AcONa, MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) Ph<sub>3</sub>PCHBr, THF; (e) NBu<sub>4</sub>F, THF; (f) oxidació Swern; (g) CrCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, DMF; (h) PCC, NaAcO, MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (i) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

**Esquema 29.** Síntesi de la (-)-gabosina I.



## 1.2. Compostos relacionats

Es coneixen una sèrie de productes naturals amb estructura estretament relacionada amb les gabosines que tenen com a esquelet carbonat comú un anell d'epoxiciclohexanona i que han estat aïllats de bacteris, fongs i plantes superiors (Figura 13). Els inhibidors de la germinació de la llavor d'enciam epiepoformina i epiepoxidon van ser aïllats per Nagasawa i col·laboradors el 1978<sup>73</sup> del cultiu d'un fong no identificat separat de les fulles malaltes d'un arbust xinès. El metabòlit fitotòxic epoxidon<sup>12</sup> va ser aïllat del brou de cultiu d'espècies de *Phyllostica sp.* L'epoformina és una substància antibiòtica i citotòxica aïllada del cultiu del *Penicillium claviforme*.<sup>13</sup> Finalment, la dihidroepiepoformina va ser aïllada per Kuo et al.<sup>74</sup> el 1995 per fermentació de *Penicillium patulum* i es va trobar que tenia activitat antagonista per l'interleucina-1.



**Figura 13.** Productes naturals que contenen un anell d'epoxiciclohexanona.

Aquests compostos han estat l'objectiu de molts treballs sintètics degut a les seves activitats biològiques com a fungicides, bactericides, fitotòxics, inhibidors d'enzims i antitumorals.<sup>75-85</sup>

<sup>73</sup> Nagasawa, H.; Suzuki, A.; Tamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 1303.

<sup>74</sup> Kuo, M.-S.; Yurek, D. A.; Mizesak, S. A.; Marshall, V. P.; Liggett, W. F.; Cyaldella, J. I.; Laborde, A. L.; Shelly, J. A.; Truesdell, S. E. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 888.

<sup>75</sup> Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2857.

<sup>76</sup> Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1685.

<sup>77</sup> Shimizu, H.; Okamura, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8649.

<sup>78</sup> Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3991.

<sup>79</sup> Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1773.

<sup>80</sup> Carreño, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1419.

<sup>81</sup> Ichihara, A.; Moriyasu, K.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 2421.

<sup>82</sup> Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3233.

<sup>83</sup> Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5105.

<sup>84</sup> Kamikubo, T.; Hiroya, K.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 499.

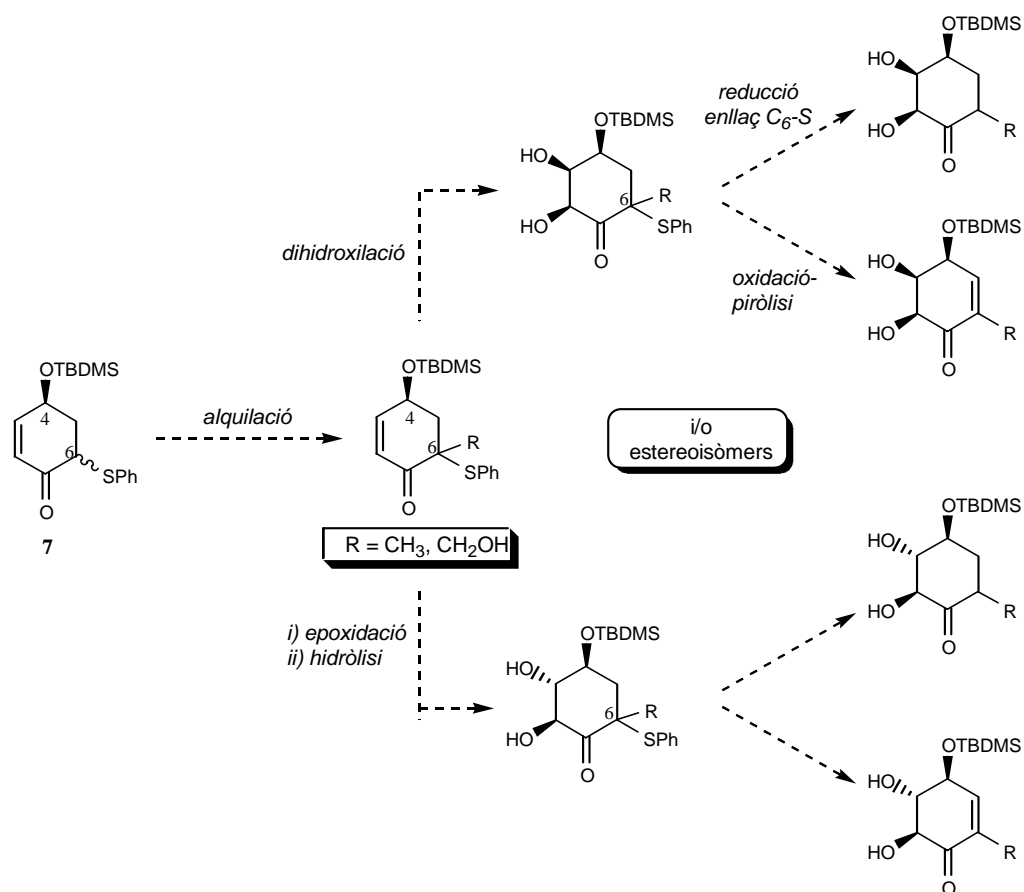
<sup>85</sup> Genski, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3573.

Malgrat els precedents sintètics existents, no s'ha descrit encara una estratègia general basada en una metodologia flexible que permeti accedir al major nombre possible d'aquests compostos utilitzant intermedis comuns. Tenint en compte les interessants activitats biològiques que presenten els ciclohexanoids i epoxiquinols naturals, ens vam proposar com a segon objectiu de la present Tesi Doctoral el disseny d'una estratègia que reunís aquests requisits (veure Esquema 3).

## 2. PLANTEJAMENT SINTÈTIC

En treballs previs en el nostre grup de recerca s'havien preparat una sèrie de derivats quirals de la *p*-benzoquinona. Vam creure que un d'aquests compostos podia ser un bon precursor per abordar una síntesi sistemàtica de les diferents gabosines i alguns compostos relacionats. A més, els productes intermedis d'aquestes síntesis podien també presentar activitats biològiques interessants.

Considerant que totes les gabosines presenten un grup metil o hidroximetil com a substituent de l'anell de ciclohexà, en primer lloc s'assajaria la introducció d'aquests grups a la posició doblement activada del precursor comú **7** (Esquema 30). A continuació, es realitzaria un estudi de les reaccions de dihidroxilació i epoxidació dels compostos alquilats. En aquestes reaccions es generarien diversos intermedis depenent de la diastereoselectivitat de cada procés. La dihidroxilació portaria a compostos amb configuració relativa *cis* dels dos nous centres estereogènics oxigenats, mentre que l'epoxidació permetria accedir, mitjançant l'obertura de l'epòxid, a diastereòmers *trans*. A més, alguns d'aquests epòxids serien interessants *per se* com a precursors d'altres productes naturals amb estructura relacionada. Seguidament, es determinaria quin d'aquests compostos polioxigenats seria el precursor adequat per cada gabosina, en funció de la seva configuració relativa i absoluta. Finalment, es realitzaria la reducció de l'enllaç C<sub>6</sub>-S o bé, l'oxidació del grup fenilsulfur i posterior piròlisi per tal de generar el doble enllaç C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, depenent de la gabosina objectiu.



**Esquema 30.** Estratègia sintètica orientada en la diversitat per la síntesi de gabosines.

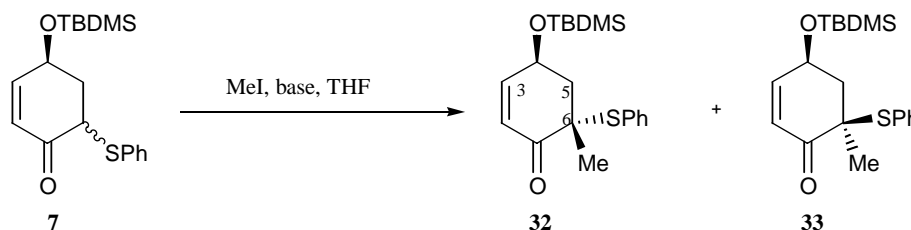
La metodologia a seguir seria: i) realitzar la síntesi del compost racèmic per establir les condicions de les reaccions i disposar dels intermedis i productes racèmics per procedir al seu anàlisi i resolució per HPLC quiral, establint un protocol per la posterior determinació dels excessos enantiomèrics; ii) realitzar la síntesi amb un dels enantiòmers del substrat inicial, comprovant els excessos enantiomèrics dels productes i determinant la configuració absoluta d'aquells pels que encara es desconeix.

### 3. REACCIONS D'ALQUILACIÓ

#### 3.1. Reacció de metilació

En primer lloc s'assajà la introducció de diferents electròfils a la posició doblement activada del precursor comú 7. Donat que algunes de les gabosines tenen un grup metil com a substituent es va estudiar la metilació en primer lloc.

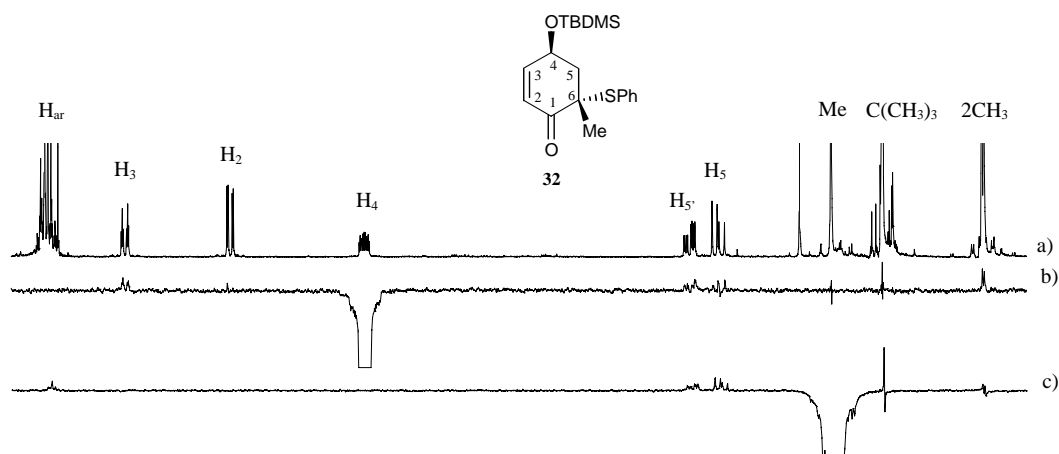
El tractament de la ciclohexenona **7** amb <sup>t</sup>BuOK seguit de l'addició d'un excés de MeI va permetre obtenir una mescla de productes alquilats **32** i **33** amb un 97% de rendiment i una relació 1:2.3 (Esquema 31).



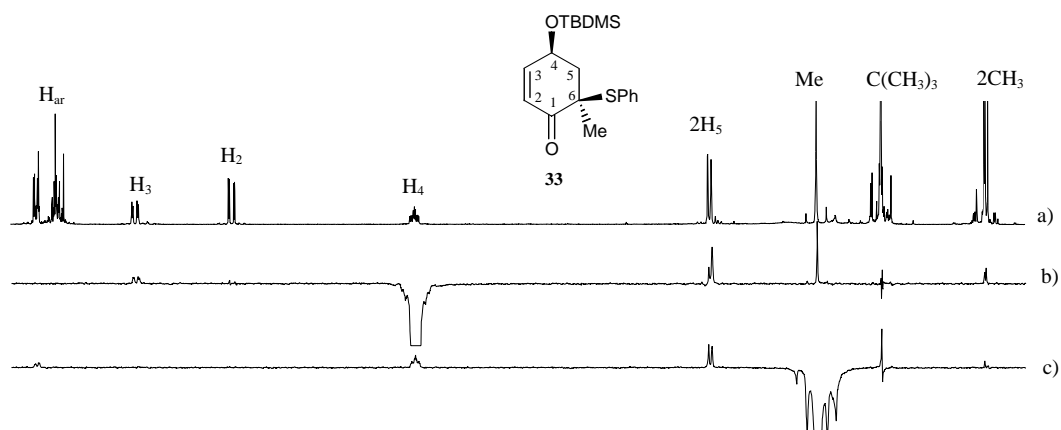
**Esquema 31.**  $\alpha$ -Metilació de la ciclohexenona **7**.

Una cromatografia en columna de gel de sílice va permetre separar cadascun dels diastereòmers, identificats per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte. En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **32** i **33** s'observa un singlet corresponent al grup metil a  $\delta$  1.30 i 1.38, respectivament, i a més, els espectres de cadascun dels diastereòmers presenten clares diferències. Així, per **32** el protó H<sub>5eq</sub> ( $\delta$  2.39) presenta un doble doblet amb constants d'acoblament de 13.8, 5.4 i 2.0 Hz i pel protó H<sub>5ax</sub> ( $\delta$  2.17) les constants que es llegeixen són 13.8 i 10.0 Hz. En canvi, els protons H<sub>5</sub> de **33** s'observen a  $\delta$  2.21 en forma de multiplet. Per altra banda, en els espectres de <sup>13</sup>C-RMN de **32** i **33** destaca el senyal corresponent al carboni tetrasubstituit C<sub>6</sub> a 54.0 i 54.6 ppm, respectivament.

Es va determinar la configuració relativa de cadascun dels diastereòmers en base a experiments n.O.e., on amb la irradiació del protó H<sub>4</sub> de **32** s'observà n.O.e. sobre H<sub>3</sub>, H<sub>5ax</sub> i H<sub>5eq</sub> i per irradiació del grup metil s'observà n.O.e. sobre H<sub>5ax</sub> i H<sub>5eq</sub> però no sobre H<sub>4</sub> (Figura 14). Si s'irradiava el protó H<sub>4</sub> de **33** s'observava n.O.e. sobre H<sub>3</sub>, els dos protons H<sub>5</sub> i el grup metil. Amb la presaturació del grup metil es va observar n.O.e. sobre H<sub>4</sub> i els dos protons H<sub>5</sub>, confirmant així la disposició relativa *cis* dels grups fenilsulfur i *tert*-butildimetilsililoxi en el cas de **33** (Figura 15).



**Figura 14.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **32**; b) irradiació de  $\text{H}_4$ ; c) irradiació del grup metil.



**Figura 15.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **33**; b) irradiació de  $\text{H}_4$ ; c) irradiació del grup metil.

Com que tots dos diastereòmers obtinguts eren interessants com a possibles sintons per obtenir gabosines i altres compostos relacionats, es va estudiar com variava la proporció de diastereòmers utilitzant diferents bases. Els resultats obtinguts queden resumits a la Taula 6. En tots els casos, el diastereòmer majoritari fou **33**, resultant de l'entrada del grup metil per la cara de l'enolat oposada al grup *tert*-butildimetilsililoxi. En utilitzar NaH com a base el rendiment era igualment elevat però la proporció entre els dos productes metilats s'havia igualat. Pel cas d'utilitzar MeLi, tot i que es va realitzar a escala molt petita i per tant no se'n va poder calcular el rendiment, s'observà en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del cru de la reacció la presència de productes metilats **32** i **33** en una proporció d'1:1.6, respectivament.

Taula 6. Resultats obtinguts en la metilació de 7.

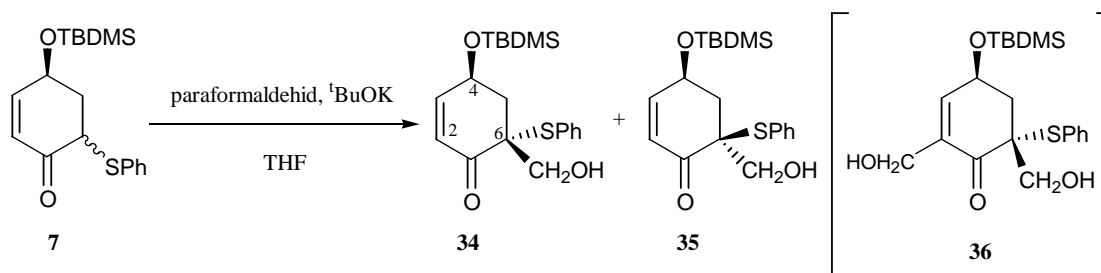
Base	Equiv.	Rendiment	Productes
<sup>t</sup> BuOK	1.1	97%	<b>32:33</b> (1:2.3)
NaH	1.5	80%	<b>32:33</b> (1:1.1)
MeLi	1.3	*	<b>32:33</b> (1:1.6)

\*No s'ha pogut determinar per limitacions de l'escala de treball.

### 3.2. Reacció d'hidroximetilació

Com s'ha vist prèviament, altres dels productes objectiu de la present Tesi presenten un grup hidroximetil com substituent de l'anell ciclohexànic, com per exemple la gabosina C, **10**, (veure Figura 3) i l'epoxidon (veure Figura 4). Aquesta agrupació és també interessant sintèticament, ja que ofereix la possibilitat d'allargar la cadena lateral per obtenir altres productes relacionats. Per això, es va decidir estudiar la reacció d'hidroximetilació de **7**.

Per dur a terme aquesta transformació es va utilitzar paraformaldehyd (1 eq.) a 200 °C com a font de formaldehyd i <sup>t</sup>BuOK en el si de THF a temperatura ambient. S'obtinguè una barreja d'isòmers **34** i **35** en un 66% de rendiment i una proporció 4.4:1, respectivament. En el procés d'optimització de la reacció es va observar que amb un excés de paraformaldehyd s'obtenia el producte de diaddició **36** (Esquema 32).

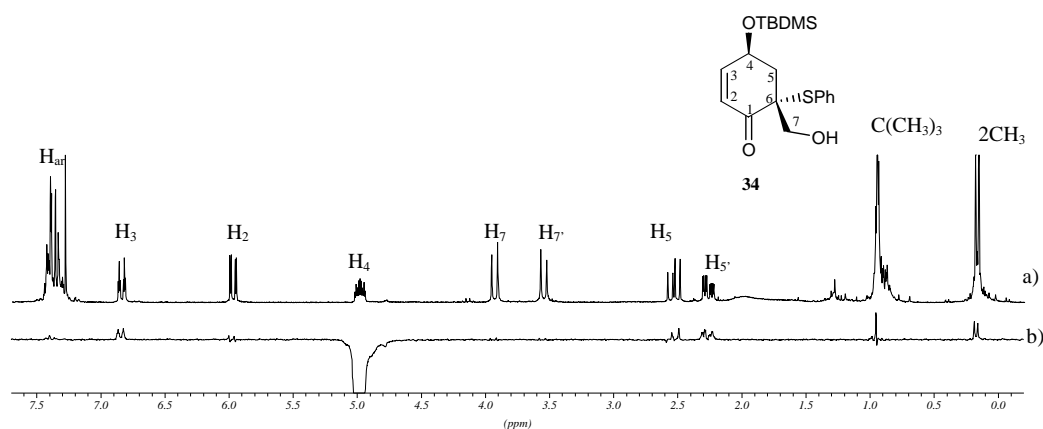


Esquema 32. Reacció d'hidroximetilació de 7.

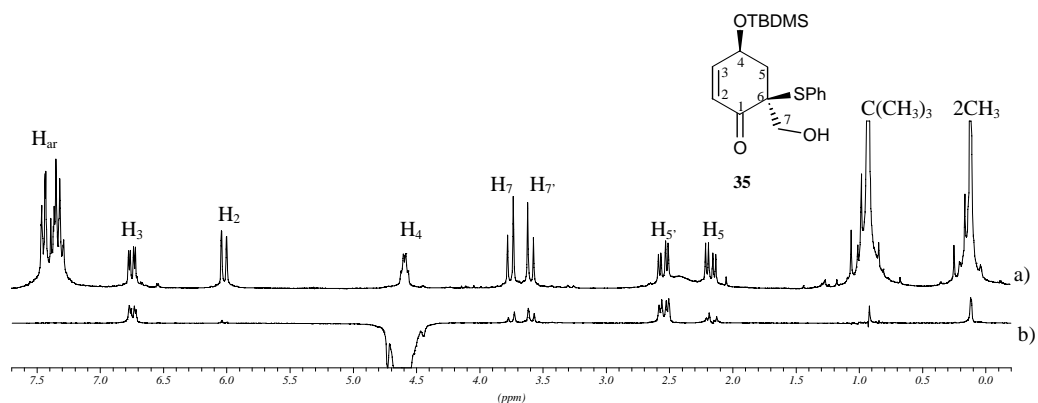
Per cromatografia en columna de gel de sílice es van separar els dos diastereòmers, identificats per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte. El diastereòmer majoritari és sempre **34**, que resulta de l'entrada del formaldehyd per la cara del grup *tert*-butildimetilsililoxi, contràriament al que passava en el cas de la metilació.

Els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de **34** i **35** mostren els senyals corresponents als dos protons del grup hidroximetil, cadascun d'ells com a doblet a 3.89 i 3.51 ppm pel cas de **34** i a 3.71 i 3.55 ppm pel cas de **35**. Per altra banda, els espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **34** i **35** presenten el senyal corresponent al carboni quaternari  $\text{C}_6$  a 57.9 i 58.1 ppm, respectivament.

Es va determinar la configuració relativa de cadascun dels diastereòmers en base a experiments n.O.e., on amb la irradiació del protó  $\text{H}_4$  de **34** no s'observà n.O.e. sobre els protons  $\text{H}_7$  (Figura 16) i, en canvi, si s'irradiava el protó  $\text{H}_4$  de **35** sí s'observava n.O.e. sobre els protons  $\text{H}_7$ , confirmant així la disposició relativa *cis* dels grups fenilsulfur i *tert*-butildimetilsiloxi en el cas de **35** (Figura 17).



**Figura 16.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **34**; b) irradiació de  $\text{H}_4$ .

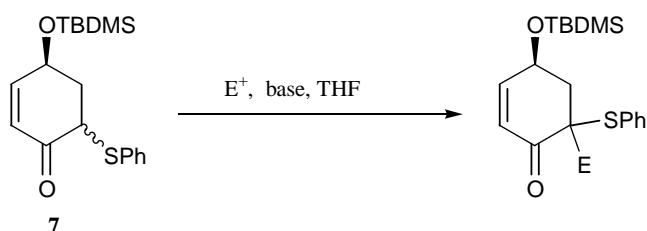


**Figura 17.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **35**; b) irradiació de  $\text{H}_4$ .

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del compost **36** s'observa un únic senyal de protó olefínic ( $\delta$  6.74) corresponen a  $\text{H}_3$ , la presència de dos dobles triplets ( $\delta$  4.29 i 4.18) corresponents al grup hidroximetil unit al doble enllaç i la presència de dos dobles ( $\delta$  3.92 i 3.53) corresponents al grup hidroximetil unit al  $\text{C}_6$ .

Aquesta reacció també es va intentar dur a terme utilitzant formaldehid aquós i KOH en quantitats catalítiques en el si de MeOH, però en tots els casos s'obtenia només el producte de diaddició **36**, juntament amb altres productes no identificats.

### 3.3. Reaccions amb altres electròfils interessants sintèticament



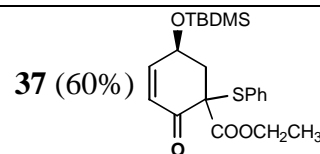
**Esquema 33.** Reacció d'alquilació de **7** amb diferents electròfils.

A la Taula 7 es resumeixen els assajos realitzats en l'estudi de la reacció d'alquilació de la posició doblement activada de **7** (Esquema 33). Els primers assajos es varen fer amb butanal, però mai es va observar el producte esperat i, en alguns casos, s'observava la descomposició del substrat de partida. Tampoc l'acetaldehid va donar resultats positius. Per evitar altres possibles reaccions aldòliques que poguessin interferir en el procés, es varen assajar el benzaldehyd i el 3-metil-2-butenal, mancats d'hidrògens acídics en  $\alpha$ , però en cap cas s'observà el producte objectiu. Només pel cas d'utilitzar el cloroformiat d'etil com electròfil es va poder aïllar el producte d'addició **37** en un 60% de rendiment que va ser identificat per les seves dades espectroscòpiques. L'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de **37** mostra els senyals corresponents al ester etílic en forma de quadruplet a 4.29 ppm pel grup  $\text{OCH}_2$  i en forma de triplet a 1.32 ppm pel grup metil amb constant d'acoblament  $J=7.1$  Hz cadascun d'ells.



**Taula 7.** Intents d'addició electròfila sobre la posició activada de **7**.

Electròfil	Equiv.	Base	T (°C)	Productes
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	2	NaH (2 eq.)	-78	7 i productes no identificats
	2	LDA (1.1 eq.)	-78	7 i productes no identificats
	2	<sup>t</sup> BuOK (2 eq.)	t. amb.	---
	2	<sup>t</sup> BuOK (0.5 eq.)	t. amb.	---
CH <sub>3</sub> CHO	5	<sup>t</sup> BuOK (2 eq.)	t. amb.	---
	5	<sup>t</sup> BuOK (0.5 eq.)	t. amb.	---
PhCHO	2	<sup>t</sup> BuOK (0.5 eq.)	t. amb.	---
	1	<sup>t</sup> BuOK (0.2 eq.)	t. amb.	7 i productes no identificats
	1	<sup>t</sup> BuOK (1.1 eq.)	t. amb.	---
	10	<sup>t</sup> BuOK (0.1 eq.)	t. amb.	---
	10	<sup>t</sup> BuOK (0.1 eq.)	reflux	---
	1.2	<sup>t</sup> BuOK (0.1 eq.)	t. amb.	7 i productes no identificats
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCHO	1.5	<sup>t</sup> BuOK (0.1 eq.)	-78	7 i productes no identificats
	1.1	<sup>t</sup> BuOK (0.1 eq.)	t. amb.	7 i productes no identificats
	1.1	<sup>t</sup> BuOK (0.1 eq.)	reflux	productes no identificats
CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	2	<sup>t</sup> BuOK (1.1 eq.)	t. amb.	7 i productes no identificats
ClCOOEt	1.2	<sup>t</sup> BuOK (1.1 eq.)	t. amb.	



\*Totes les reaccions es van realitzar utilitzant THF com a dissolvent.

#### 4. REACCIONS DE DIHIDROXILACIÓ

Per seguir avançant en la síntesi de gabosines i altres compostos relacionats calia estudiar la reacció de dihidroxilació del doble enllaç dels compostos alquilats (veure Esquema 30), que portaria a derivats amb configuració relativa *cis* del glicol.

#### 4.1. Reacció de dihidroxilació dels compostos metilats **32** i **33**

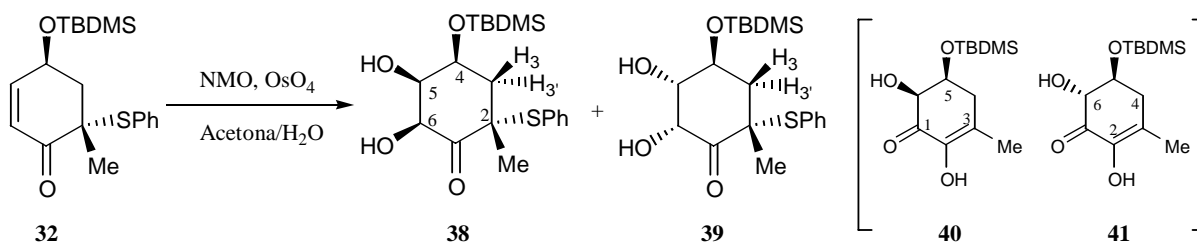
##### 4.1.1. Obtenció de (2*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-, (±)-**38**, i (2*RS*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, (±)-**39**

La reacció de dihidroxilació de **32** es va dur a terme a temperatura ambient en el si d'acetona/aigua utilitzant el sistema OsO<sub>4</sub>/NMO com a oxidant, seguint una metodologia estàndard<sup>86</sup> (Esquema 34). La reacció tenia lloc però els rendiments obtinguts eren molt baixos, degut possiblement a pèrdues per reaccions secundàries i/o a la dificultat per recuperar tot el producte de la fase aquosa. Després d'assajar diferents combinacions d'equivalents d'oxidant i diferents tractaments de la reacció, els millors resultats es varen aconseguir amb 3 eq. d'*N*-òxid de *N*-metilmorfolina (NMO), 0.1 eq. OsO<sub>4</sub>, 4 h de reacció, en atmosfera inert i havent desgasat prèviament la dissolució d'acetona/aigua fent-li passar una corrent de nitrogen. Passat aquest temps s'addicionà una dissolució de NaHSO<sub>3</sub> al 40% i es deixà en agitació durant 20 min per tal d'eliminar l'excés d'oxidant. Seguidament s'acidificà lleugerament amb una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt. S'assecà la fase orgànica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent.

En aquestes condicions, s'obtingué una barreja dels diastereòmers **38** i **39** en un 57% de rendiment i una proporció 1:0.4. Aquests productes van ser identificats per les seves dades espectroscòpiques i van presentar anàlisi elemental correcte. El diastereòmer majoritari **38** és aquell que resulta de l'entrada del OsO<sub>4</sub> per la cara del grup sililoxi i oposada al grup fenilsulfur. En totes les reaccions posteriors s'ha treballat amb la barreja de diastereòmers, ja que la seva separació cromatogràfica va resultar bastant difícil. A més, després de la cromatografia en columna de gel de sílice s'obtingueren dos productes més identificats per les seves dades espectroscòpiques com (5*RS*,6*RS*)- i (5*RS*,6*SR*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,6-dihidroxi-3-metil-2-ciclohexenona, **40** (26%) i **41** (10%). En algun cas però, s'han pogut aïllar mostres analítiques de **38** i **39** i caracteritzar-los individualment.

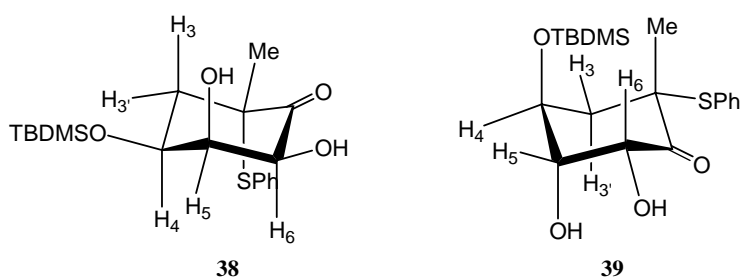
---

<sup>86</sup> (a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem Rev.* **1994**, *94*, 2483; (b) Kwon, Y.-U.; Lee, C.; Chung, S.-K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3327.

Esquema 34. Reacció de dihidroxilació de **32**.

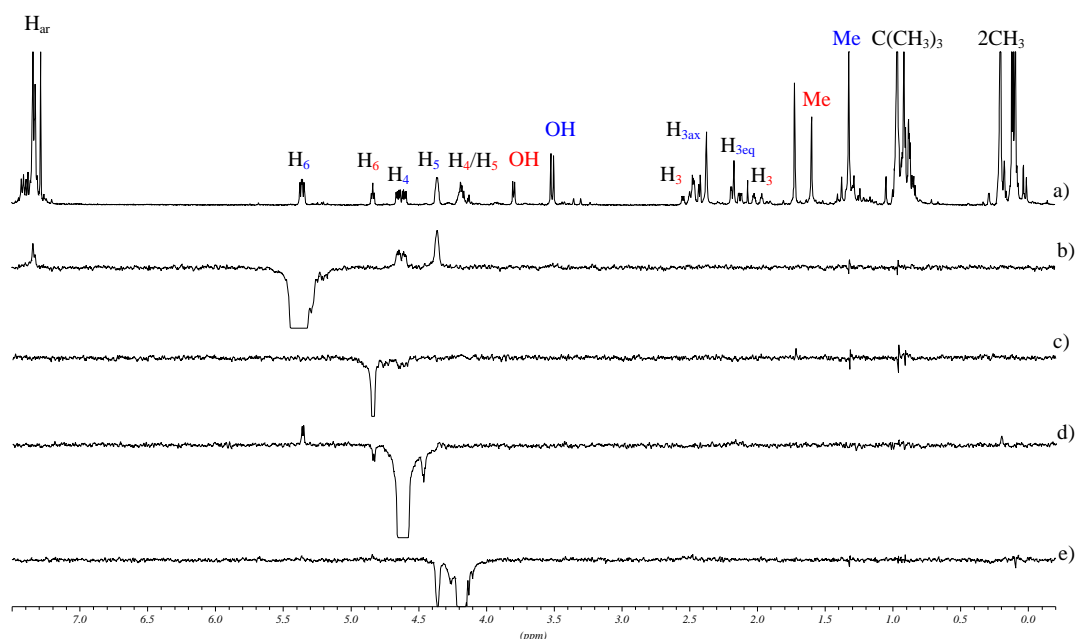
En l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de **38** no s'observen senyals de protons olefínics i apareixen els senyals de dos protons nous  $\alpha$ -hidroxílics a  $\delta$  5.31 ( $\text{H}_6$ ) i 4.31 ( $\text{H}_5$ ). En el cas del protó  $\text{H}_{3'}$  ( $\text{H}_{3\text{eq}}$ ) es pot llegir una constant d'acoblament amb  $\text{H}_5$  d'1.6 Hz, podent determinar així la disposició equatorial d' $\text{H}_5$ , ja que aquesta constant d'acoblament a llarga distància requereix aquesta disposició dels protons en l'espai. A més, la preferència per la disposició axial del protó  $\text{H}_4$  queda també evidenciada per la constant d'acoblament d'11.3 Hz amb el protó  $\text{H}_3$  ( $\text{H}_{3\text{ax}}$ ). Aquest acoblament només és possible si els protons  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_4$  i  $\text{H}_{3'}$  tenen configuració relativa *cis* (Figura 18). Les senyals a  $\delta$  77.2 ( $\text{C}_5$ ) i 71.9 ( $\text{C}_6$ ) en l'espectre de  $^{13}\text{C-RMN}$  de **38** són també coherents amb la seva estructura.

En el cas de l'isòmer **39** en el seu espectre de  $^1\text{H-RMN}$  apareixen igualment els senyals de dos protons nous  $\alpha$ -hidroxílics a  $\delta$  4.79 ( $\text{H}_6$ ) i 4.14 ( $\text{H}_5$ ). Com en el cas anterior, el protó  $\text{H}_5$  mostra una preferència per una disposició equatorial i presenta una constant d'acoblament amb el protó  $\text{H}_3$  de 2.0 Hz. També es confirma la disposició equatorial preferent del protó  $\text{H}_4$  per les seves constants d'acoblament petites amb els protons  $\text{H}_{3'}$  (3.0 Hz) i  $\text{H}_3$  (2.0 Hz). Aquesta situació només és possible si els grups hidroxil es troben en *trans* respecte el grup *tert*-butildimetilsililoxi, el qual es situaria preferentment en posició axial (Figura 18).

Figura 18. Conformació preferida de **38** i **39**.

Per tal de determinar totalment la configuració relativa de cadascun dels diastereòmers s'han fet experiments de n.O.e. diferencial (Figura 19). Així, amb la irradiació del protó  $\text{H}_6$  de **38** s'observa n.O.e. sobre els protons  $\text{H}_5$  i  $\text{H}_4$ , de la mateixa manera que amb la presaturació del

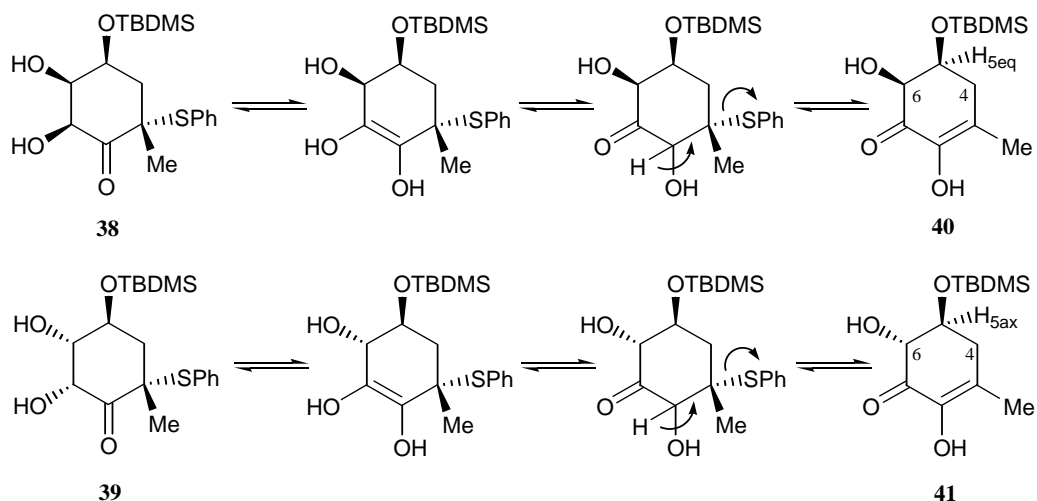
protó H<sub>4</sub> de **38** s'observa n.O.e. amb el protó H<sub>6</sub>. Aquests resultats ens indiquen que en l'isòmer majoritari els grups hidroxil i *tert*-butildimetilsililoxi es troben en disposició relativa *cis*.



**Figura 19.** a) Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de la barreja **38** i **39**; b) irradiació d'H<sub>6</sub> de **38**; c) irradiació d'H<sub>6</sub>' de **39**; d) irradiació d'H<sub>4</sub> de **38**; e) irradiació d'H<sub>4</sub>/H<sub>5</sub> de **39**.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru de la reacció de dihidroxilació no s'observen els senyals corresponents als compostos **40** i **41**, fet que fa pensar que aquests es formen durant la cromatografia en columna en gel de sílice. L'acidesa del gel de sílice pot afavorir equilibris ceto-enòlics (Esquema 35) i propiciar l'eliminació de tiofenol. L'obtenció d'aquests productes és bastant aleatòria i fa disminuir el rendiment en els diols **38** i **39**.

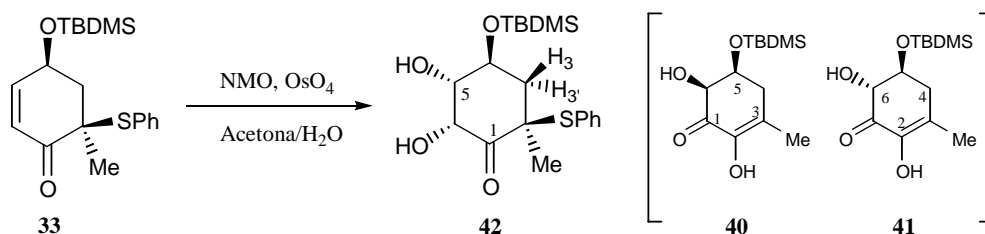
Els espectres de <sup>1</sup>H-RMN de **40** i **41** evidencien l'eliminació de tiofenol; la presència de senyals a δ 5.66 per l'isòmer **40** i δ 5.77 per l'isòmer **41** s'atribueix als protons enòlics. En el senyal del protó H<sub>5</sub> de **41** es poden llegir constants d'acoblament amb H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub> i H<sub>4</sub>' de 10.4, 9.4 i 5.6 Hz, respectivament, indicant la preferència conformacional que porta a una disposició axial d'H<sub>5</sub>. El valor de la J<sub>5,6</sub>, característica d'una disposició *trans*-diaxial, indica la configuració relativa *trans* entre el grup *tert*-butildimetilsililoxi i el grup hidroxil. En canvi, a l'espectre del diastereòmer **40** pel protó H<sub>5</sub> es poden llegir constants d'acoblament amb H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub> i H<sub>4</sub>' molt semblants entre si de valor aproximat a 3.0 Hz, indicant la preferència conformacional que porta a una disposició equatorial d'H<sub>5</sub>, com a conseqüència de la configuració relativa *cis* dels grups *tert*-butildimetilsililoxi i hidroxil.



Esquema 35. Mecanisme proposat per a la formació de **40** i **41** des de **38** i **39**.

#### 4.1.2. Obtenció de (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, ( $\pm$ )-**42**

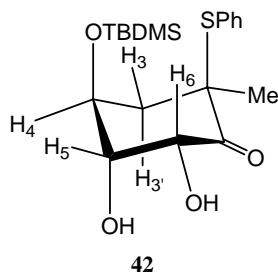
La reacció de dihidroxilació de **33** es va dur a terme a temperatura ambient en el si d'acetona/aigua utilitzant el sistema OsO<sub>4</sub>/NMO com oxidant i seguint la metodologia emprada en el cas anterior (Esquema 36). En aquesta reacció només es va obtenir un diastereòmer del diol en un 70% de rendiment, identificat per les seves dades espectroscòpiques com a **42** i que va presentar anàlisi elemental correcta. A part del producte **42** també s'obtingué una fracció d'un sulfòxid derivat de **42** (14% de rendiment). Això no representa un problema greu, ja que posteriorment es pot eliminar per generar el doble enllaç present en algunes gabosines. S'observaren també els subproductes **40** (2%) i **41** (3%), tot i que en molt menor quantitat que en la reacció anterior.



Esquema 36. Reacció de dihidroxilació de **33**.

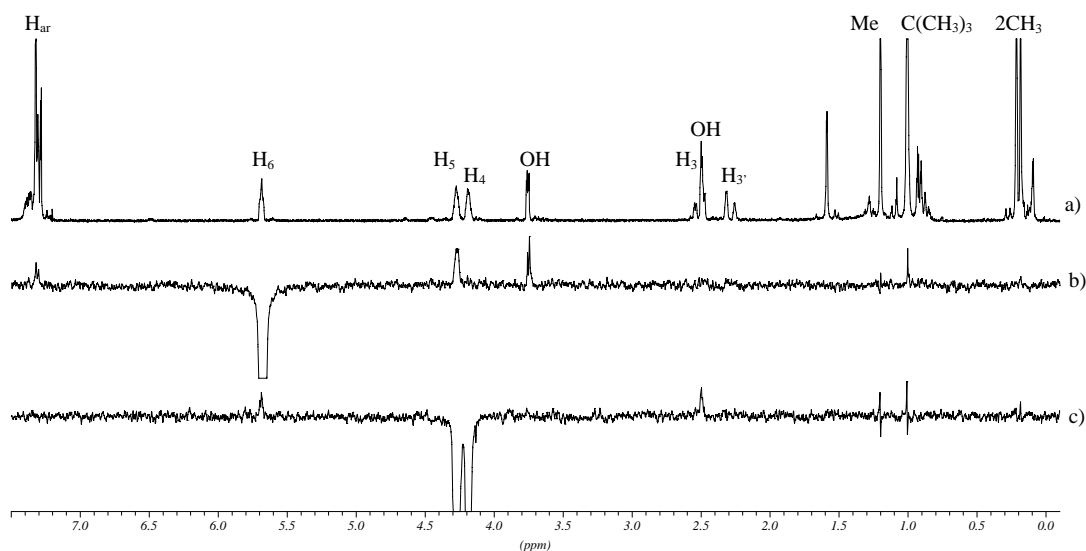
En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **42** s'observen els senyals de dos protons  $\alpha$ -hidroxílics a  $\delta$  5.64 (H<sub>6</sub>) i 4.23 (H<sub>5</sub>). El protó H<sub>5</sub> ara mostra una preferència per una disposició equatorial i es

pot llegir una constant d'acoblament amb  $H_3$  d'1.6 Hz. També es confirma la disposició equatorial preferent del protó  $H_4$  per les constants d'acoblament petites amb els protons  $H_5$  (5.2 Hz),  $H_{3'}$  (3.4 Hz) i  $H_3$  (2.3 Hz). Aquesta situació només és possible si els grups hidroxil es troben en *trans* respecte el grup *tert*-butildimetilsiloxi, el qual es situaria preferentment en posició axial (Figura 20). Els senyals a  $\delta$  76.7 ( $C_5$ ) i 70.6 ( $C_6$ ) en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN són també coherents amb l'estructura de **42**.

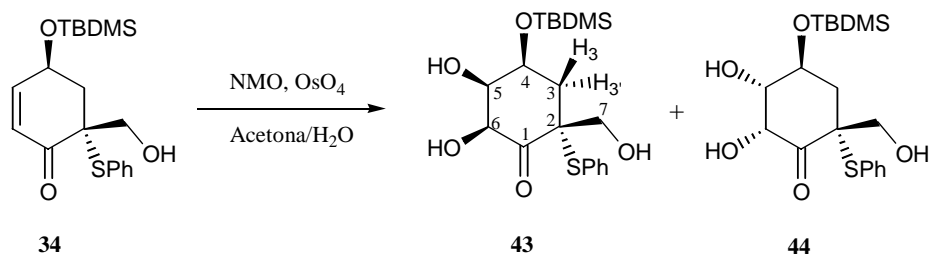


**Figura 20.** Conformació preferida de **42**.

Per tal de confirmar la configuració relativa de **42** s'han fet experiments de n.O.e. diferencial (Figura 21). Així, amb la irradiació del protó  $H_6$  de **42** s'observa n.O.e. sobre el protó  $H_5$  (però no sobre  $H_4$ ) com també sobre els protons aromàtics del grup fenilsulfur i sobre el grup *tert*-butil.



**Figura 21.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **42**; b) irradiació d' $H_6$ ; c) irradiació d' $H_5/H_4$ .

4.2. Reacció de dihidroxilació del compost hidroximetilat **34**Esquema 37. Reacció de dihidroxilació de **34**.

La reacció de dihidroxilació de **34** es va dur a terme en primer lloc a temperatura ambient en el si d'acetona/aigua utilitzant el sistema  $\text{OsO}_4/\text{NMO}$  com oxidant, seguint una metodologia estàndard (Esquema 37). En aquestes condicions, els rendiments obtinguts eren molt baixos, degut possiblement a reaccions secundàries competitives i/o a la dificultat de recuperar tot el producte de la fase aquosa, ja que en aquest cas es tractava d'un triol. Malgrat assajar diferents combinacions d'equivalents de l'oxidant i tractaments de la reacció, i també alguns reactius oxidants alternatius, no es va aconseguir millorar el rendiment (Taula 8).

Taula 8. Resultats obtinguts en la reacció de dihidroxilació de **34**.

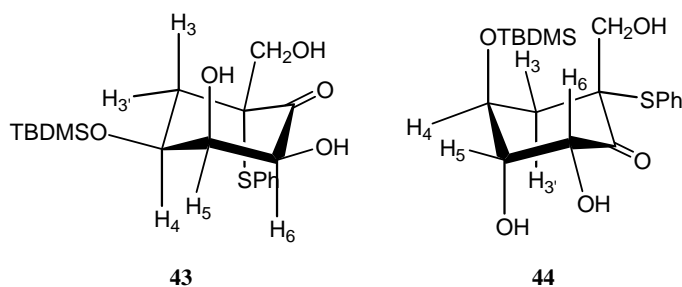
Reactius	Equiv.	Dissolvents	Condicions	Productes (rendiment)	
NMO/ $\text{OsO}_4$ cat.	[ <b>34</b> ]:[NMO]:[ $\text{OsO}_4$ ]	acetona/ $\text{H}_2\text{O}$	1:3:0.05	t. amb., 12 h	<b>43</b> (10%); <b>44</b> (8%)
			1:2:0.1	t. amb., 20 h	<b>43</b> (34%); <b>44</b> (19%)
			1:2.5:0.05	t. amb., 12 h	<b>43</b> (38%); <b>44</b> (18%)
			1:2.5:0.1	t. amb., 12 h	<b>43</b> (32%); <b>44</b> (20%)
			1:2.5:0.05	reflux, 12 h	<b>43</b> (38%); <b>44</b> (17%)
			1:6:0.05	t. amb., 12h	<b>43</b> (35%); <b>44</b> (0.1%)
			1:5:0.1	t. amb, 12h	<b>43</b> (10%); <b>44</b> (11%)
			1:4:0.1	t. amb., 7 h	<b>43</b> (32%); <b>44</b> (12%)
$\text{OsO}_4$	1:1.18	piridina	t. amb., 0.5 h	productes no identificats	
$\text{KMnO}_4/\text{NBu}_4\text{Br}$	1:1:1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1 d	No hi ha reacció	

Quan s'utilitzà el sistema oxidant NMO/OsO<sub>4</sub> en quantitats catalítiques, els resultats eren poc reproduïbles. Es va assajar també la dihidroxilació amb OsO<sub>4</sub> estequiomètric<sup>87</sup> però es recuperà el substrat de partida inalterat juntament amb productes de descomposició. També es va assajar el sistema oxidant KMnO<sub>4</sub>/NBu<sub>4</sub>Br en fase heterogènia,<sup>88</sup> però de nou es va recuperar el substrat de partida inalterat.

Probablement treballant en atmosfera inert i desgasant prèviament la dissolució es podria millorar el rendiment de la dihidroxilació de **34** com en el cas dels substrats metilats **32** i **33**. Aquests experiments però no es van dur a terme en el transcurs d'aquesta Tesi.

Tot i els baixos rendiments, es van poder aïllar dos productes de reacció diastereomèrics identificats per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes correcte com (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)- i (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-hidroximetilciclohexanona, **43** i **44**.

Cal destacar en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **43** la presència de dos senyals corresponents a dos nous protons α-hidroxílics a δ 5.22 (H<sub>6</sub>) i 4.31 (H<sub>5</sub>). Els senyals a δ 77.3 (C<sub>5</sub>) i 72.6 (C<sub>6</sub>) en l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN són també coherents amb l'estructura de **43**. Per el protó H<sub>3</sub>' (H<sub>3eq</sub>) es pot llegir una constant d'acoblament amb el protó H<sub>5</sub> d'1.6 Hz, determinant així la disposició equatorial del protó H<sub>5</sub> i la disposició relativa *cis* entre ambdós protons. A més, la disposició axial del protó H<sub>4</sub> és coherent amb la constant d'acoblament d'11.3 Hz amb el protó H<sub>3</sub> (H<sub>3ax</sub>) i una disposició relativa *trans* entre ambdós protons (Figura 22).



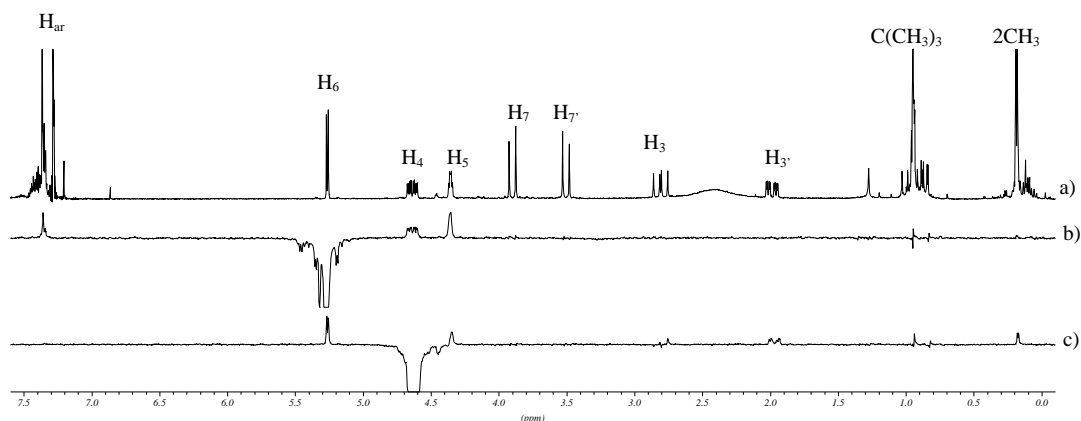
**Figura 22.** Conformació preferida de **43** i **44**.

Per tal de confirmar la disposició relativa *cis* dels grups hidroxil i el grup *tert*-butildimetilsililoxi de **43** s'han fet experiments de n.O.e. diferencial (Figura 23). Així, amb la irradiació del protó H<sub>6</sub> s'observa n.O.e. sobre el protó H<sub>5</sub> i sobre H<sub>4</sub>, de la mateixa manera que amb la presaturació d'H<sub>4</sub> s'observa n.O.e. amb H<sub>6</sub> i H<sub>5</sub>.

<sup>87</sup> Kumamoto, T.; Tabe, N.; Yamaguchi, K.; Yagishita, H.; Iwasa, H.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2717.

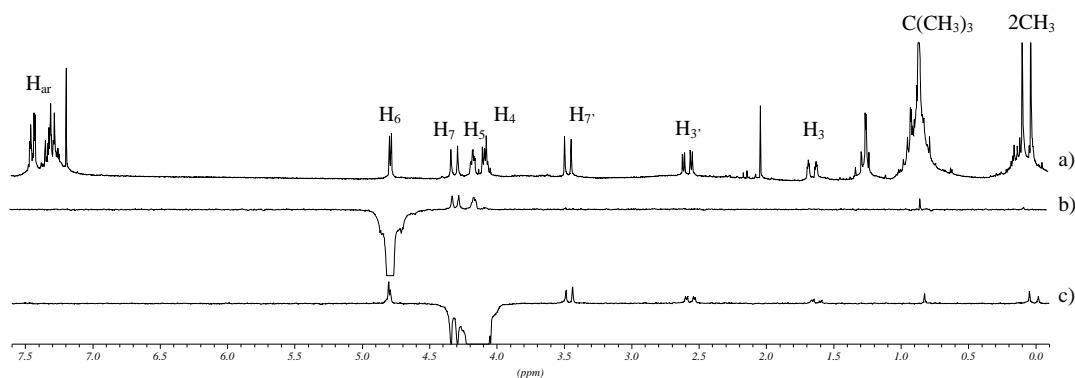
<sup>88</sup> Bhunnoo, R. A.; Hu, Y.; Lainé, D. I.; Brown, R. C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3479.





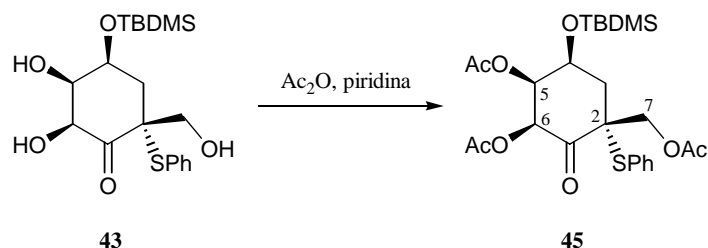
**Figura 23.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **43**; b) irradiació d' $\text{H}_6$ ; c) irradiació d' $\text{H}_4$ .

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del diastereòmer **44** també s'observen els senyals de dos nous protons  $\alpha$ -hidroxílics a  $\delta$  4.80 ( $\text{H}_6$ ) i 4.18 ( $\text{H}_5$ ). Els senyals a  $\delta$  77.2 ( $\text{C}_5$ ) i 73.6 ( $\text{C}_6$ ) en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN són també coherents amb l'estructura de **44**. La configuració relativa de **44** s'ha establert com pel cas de **42** amb l'ajuda de les constants d'acoblament i experiments de n.O.e. diferencial (Figura 24). En aquest cas, la irradiació del protó  $\text{H}_6$  produeix n.O.e. sobre el protó  $\text{H}_5$  (però no sobre el protó  $\text{H}_4$ ), sobre un dels senyals corresponents al grup hidroximetil ( $\text{H}_7$ ) i sobre el grup *tert*-butil.



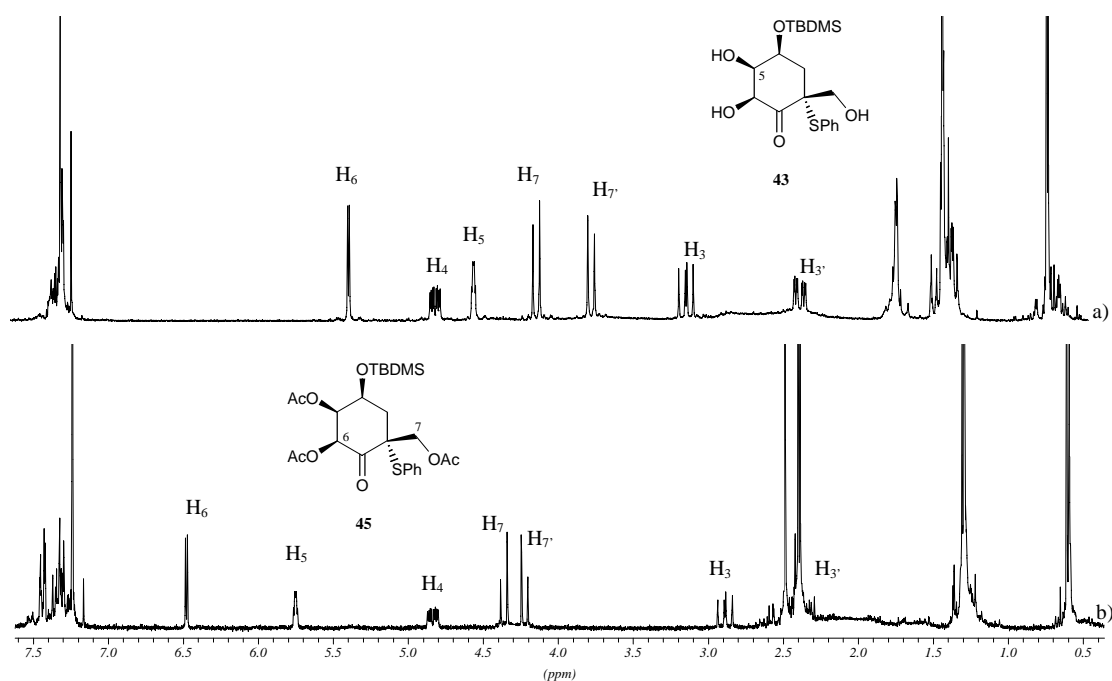
**Figura 24.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **44**; b) irradiació d' $\text{H}_6$ ; c) irradiació d' $\text{H}_4$ .

En un dels intents de millorar el rendiment d'aquesta dihidroxilació es va decidir atrapar el producte en el cru de la reacció per tractament amb piridina anhidre i anhídrid acètic, per tal d'acetilar els grups hidroxil i d'aquesta manera augmentar la solubilitat del producte en dissolvents orgànics (Esquema 38). Es va obtenir el triacetat **45** en un 54% de rendiment, el que no suposava una millora substancial, posant de manifest que la pèrdua de matèria no es podia atribuir a dificultats en l'aïllament del triol sinó al mateix procés de dihidroxilació.



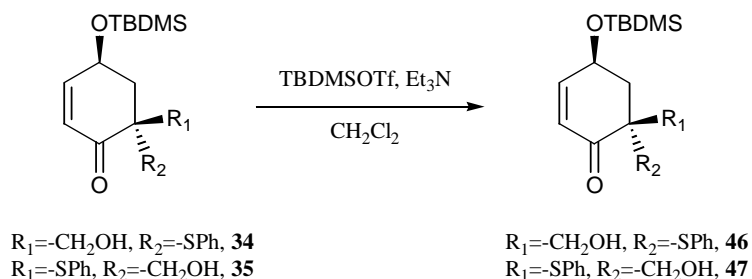
**Esquema 38.** Obtenció del derivat triacetilat de **43**.

Si comparem l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **45** amb el de l'alcohol lliure **43** (Figura 25) s'observa com els senyals dels protons  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_7$  i  $\text{H}_{7'}$  apareixen a valors de  $\delta$  més alts com a conseqüència de l'acetilació.



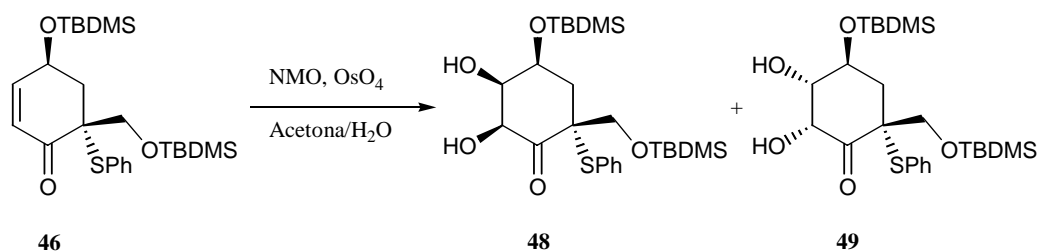
**Figura 25.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **43**; b) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **45**.

En un altre intent de millorar el rendiment de la reacció de dihidroxilació es va pensar en protegir l'alcohol en forma d'èter de silici. La reacció del diastereòmer **34** amb TBDMSOTF i  $\text{Et}_3\text{N}$  en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  va produir un sòlid blanc caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques com **46** en un 80% de rendiment. Mentre que, la protecció del diastereòmer **35** en les mateixes condicions va resultar en un 66% de rendiment d'un sòlid blanc identificat com **47** (Esquema 39). Abans d'intentar millorar els rendiments de la sililació es va assajar la dihidroxilació dels derivats sililats per veure si s'aconsegua una millora significativa en relació als corresponents alcohols lliures.



**Esquema 39.** Reacció de protecció dels alcohols **34** i **35**.

La reacció de dihidroxilació de **46** es va assajar amb diferents reactius oxidants, combinacions d'equivalents d'oxidant i condicions de reacció (Esquema 40). A la Taula 9 es resumeixen els resultats obtinguts. Utilitzant com a oxidant NMO/OsO<sub>4</sub> cat. segons la metodologia estàndard, els rendiments foren molt semblants als obtinguts a partir de l'alcohol lliure. Amb RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O/NaIO<sub>4</sub><sup>89</sup> es recuperava en part el substrat de partida i barreges dels sulfòxids derivats del mateix. També es va intentar la dihidroxilació utilitzant OsO<sub>4</sub> en quantitats estequiomètriques<sup>87</sup> però els rendiments no van millorar. Per últim, es va assajar el sistema oxidant KMnO<sub>4</sub>/NBu<sub>4</sub>Br en fase heterogènia,<sup>88</sup> que sí va portar al producte dihidroxilat, però el rendiment de la reacció no era millor que en el cas de treballar amb l'alcohol **34**. En vista d'aquests resultats es va decidir prosseguir la seqüència sintètica amb el grup hidroxil lliure.



**Esquema 40.** Dihidroxilació de **46**.

<sup>89</sup> Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2179.

**Taula 9.** Resultats obtinguts en la reacció de dihidroxilació de **46**.

Reactius	Equiv.	Dissolvents	Condicions	Productes(rendiment)
NMO/OsO <sub>4</sub> cat.	[ <b>46</b> ]:[NMO]:[OsO <sub>4</sub> ]	acetona/H <sub>2</sub> O		
	4:0.1		t. amb., 12 h	<b>48:49</b> (30%) (1:0.6)
	4:0.1		t. amb., 20 h	<b>48:49</b> (40%) (1:0.5)
	4:0.1		t. amb., 7 h	<b>48:49</b> (51%) (1:0.9)
RuCl <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaIO <sub>4</sub>	[ <b>46</b> ]:[RuCl <sub>3</sub> ]:[NaIO <sub>4</sub> ]	CH <sub>3</sub> CN/EtOAc		
	1:0.25:1.9		0°C, 2 h	<b>46</b> i sulfòxids de <b>46</b>
	1:0.25:2.9		0°C, 2 h	<b>46</b> i sulfòxids de <b>46</b>
	1:0.5:1.9		t. amb., 20 h	sulfòxids de <b>46</b>
	1:0.25:4		t. amb., 20 h	productes no identificats
OsO <sub>4</sub>	1:1.18	piridina	t. amb., 0.5 h	<b>48:49</b> (40%) (1:0.9)
KMnO <sub>4</sub> /(NBu <sub>4</sub> )Br	1:1:1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t. amb., 4 d	<b>48:49</b> (41%) (1:0.2)

## 5. REACCIONS D'EPOXIDACIÓ

Alguns dels productes naturals que contenen un anell de ciclohexà polioxygenat presenten com a unitat estructural comuna una epoxiciclohexenona. Aquests compostos a més de ser interessants *per se*, presenten l'interès addicional que l'obertura de l'èpoxid portaria a diols de configuració relativa *trans*, complementant-se així amb el procés de dihidroxilació anterior.

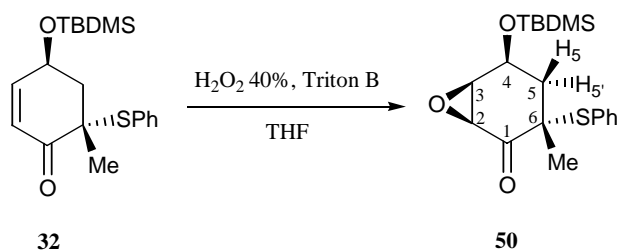
### 5.1. Reacció d'epoxidació dels compostos metilats **32** i **33**

#### 5.1.1. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)-**50**

En els primers assajos d'epoxidació dels compostos metilats es va utilitzar com a agent oxidant l'aigua oxigenada en medi bàsic (NaOH) en el si de MeOH. Al tractar tant **32** com **33** amb 3 equivalents d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en medi bàsic durant temps prolongats es recuperava el substrat de partida inalterat. Es va canviar la base per Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i el dissolvent per acetona, mantenint l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> com agent oxidant,<sup>90</sup> però es va tornar a recuperar el substrat inalterat. Un altre assaig d'epoxidació es va realitzar utilitzant com a agent oxidant el lleixiu en el si d'una dissolució

<sup>90</sup> Mehta, G.; Ramesh, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1985.

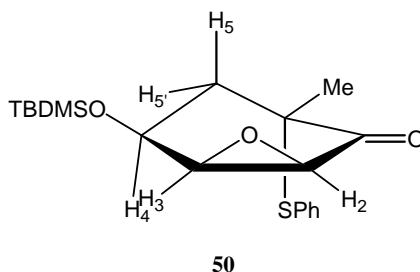
dioxan:H<sub>2</sub>O.<sup>91</sup> El cru de reacció després de 3 dies presentava senyals del substrat de partida **32** o **33** juntament amb altres productes no identificats. Finalment, en assajar l'epoxidació de **32** utilitzant 7.6 equivalents d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presència d'hidròxid de benziltrimetilamoni (Triton<sup>®</sup>B)<sup>92</sup> en el si de THF es va obtenir l'epòxid **50** identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte, en un 71% de rendiment (Esquema 41).



**Esquema 41.** Obtenció de l'epòxid **50** a partir de **32**.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **50** s'observa l'aparició de dos senyals nous de protons oxirànics a δ 3.55 (H<sub>3</sub>) en forma de doble triplet i a δ 3.42 (H<sub>2</sub>) en forma de doblet. En el senyal del protó H<sub>5'</sub> (H<sub>5eq</sub>) es pot llegir una constant d'acoblament amb el protó H<sub>3</sub> d'1.2 Hz, evidenciant la disposició relativa *cis* d'aquests dos protons. La disposició axial del protó H<sub>4</sub> s'evidencia amb la constant d'acoblament de 10.9 Hz amb el protó H<sub>5ax</sub>. Aquesta situació només és possible si els protons H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> i H<sub>5eq</sub> tenen una disposició relativa *cis* i el grup *tert*-butildimetilsililoxi es situa en equatorial (Figura 26). Els senyals a δ 57.7 (C<sub>3</sub>) i 53.7 (C<sub>2</sub>) en l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN corresponents als àtoms de carboni oxirànics s'han pogut assignar mitjançant una correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C.

Així doncs, només s'obté el diastereòmer que prové de l'entrada de l'àtom d'oxigen per la mateixa cara del grup sililoxi i oposada al grup fenilsulfur.



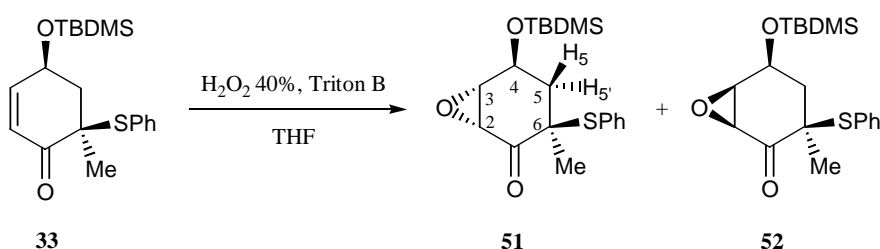
**Figura 26.** Conformació preferida de **50**.

<sup>91</sup> Kaneko, M.; Saitoh, Y.; Akinaga, S.; Okabe, M.; Akasaka, K.; Nakano, H. *PCT Int. Appl. WO 95 08,546*.

<sup>92</sup> Barros, M. T.; Matias, P. M.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4321.

### 5.1.2. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*RS*)-, (±)-**51**, i (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)-**52**

L'epoxidació de **33** es va dur a terme en les mateixes condicions descrites anteriorment obtenint-se una barreja dels diastereòmers **51** i **52** en un 91% de rendiment i en una proporció 4.7:1, respectivament (Esquema 42). Els dos isòmers es van separar per cromatografia en columna de gel de sílice i es van caracteritzar per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte.



**Esquema 42.** Obtenció dels epòxids **51** i **52** a partir de **33**.

Cal destacar en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **51** els senyals corresponents als protons oxirànics a  $\delta$  3.48 ( $\text{H}_2/\text{H}_3$ ) en forma de multiplet. En el senyal del protó  $\text{H}_5$  ( $\text{H}_{5\text{eq}}$ ) es pot llegir una constant d'acoblament amb el protó  $\text{H}_3$  de 2.0 Hz, mentre que les constants d'acoblament petites del protó  $\text{H}_4$  amb  $\text{H}_5$  (2.0 Hz) i  $\text{H}_{5'}$  (4.1 Hz) són coherents amb la disposició equatorial d' $\text{H}_4$  i  $\text{H}_5$ . Aquesta situació només és possible si l'epòxid es troba en *trans* respecte el grup *tert*-butildimetilsililoxi, situant-se en axial a diferència del compost **50** (Figura 27). Els senyals a  $\delta$  56.6 ( $\text{C}_3$ ) i 52.7 ( $\text{C}_2$ ) en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN són també consistents amb l'estructura de **51**.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del diastereòmer **52** també s'observen dos protons oxirànics a  $\delta$  3.51 ( $\text{H}_3$ ) i 3.44 ( $\text{H}_2$ ). En el senyal del  $\text{H}_{5'}$  ( $\text{H}_{5\text{eq}}$ ) es pot llegir una constant d'acoblament amb el protó  $\text{H}_3$  d'1.4 Hz, evidenciant la disposició relativa *cis* d'aquests dos protons. D'altra banda, la disposició axial d' $\text{H}_4$  es manifesta per la constant d'acoblament d'11.3 Hz amb el protó  $\text{H}_5$  ( $\text{H}_{5\text{ax}}$ ). Aquestes dades només són compatibles amb una disposició relativa *cis* dels protons  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{5'}$ , com en el cas de l'epòxid **50**. Els senyals a  $\delta$  60.1 ( $\text{C}_3$ ) i 55.9 ( $\text{C}_2$ ) en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN són també consistents amb l'estructura de **52**.

La diastereoselectivitat facial observada en l'epoxidació de **33** és menor que en el cas de **32** i ara predomina l'epòxid resultant de l'entrada de l'àtom d'oxigen per la cara oposada al grup sililoxi i al grup fenilsulfur.

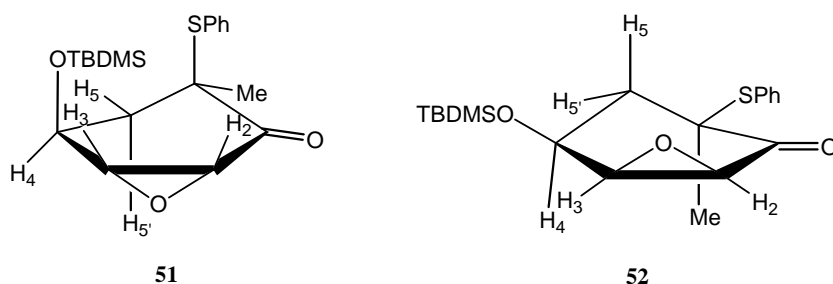


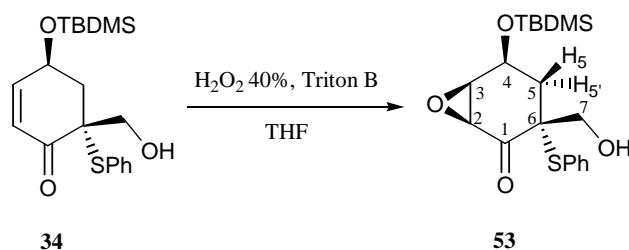
Figura 27. Conformació preferida de **51** i **52**.

## 5.2. Reacció d'epoxidació del compost hidroximetilat **34**

Els primers assajos d'epoxidació del compost hidroximetilat **34** es van realitzar en paral·lel amb els dels compostos metilats **32** i **33** amb els mateixos resultats negatius.

En el cas del substrat hidroximetilat **34** es va assajar també l'oxidació amb hidroperòxid de *tert*-butil en presència de Triton<sup>®</sup>B,<sup>93</sup> però tant en el si de THF a temperatura ambient com a reflux de toluè es recuperà el substrat de partida inalterat. També es va assajar aquest reactiu oxidant en combinació amb DBU<sup>94</sup> amb idèntics resultats.

Finalment, en assajar l'epoxidació de **34** utilitzant 7.6 equivalents d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presència de Triton<sup>®</sup>B<sup>92</sup> es va obtenir l'epòxid **53**, identificat per les seves dades espectroscòpiques, en un 37% de rendiment (Esquema 43).



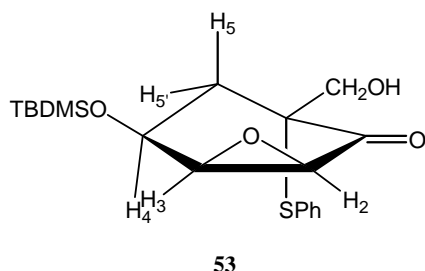
Esquema 43. Obtenció de l'epòxid **53** a partir de **34**.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **53** s'observen els senyals corresponents als protons oxirànics a δ 3.57 (H<sub>3</sub>) i 3.39 (H<sub>2</sub>). En el senyal del protó H<sub>5'</sub> (H<sub>5eq</sub>) es pot llegir una constant d'acoblament amb el protó H<sub>3</sub> d'1.1 Hz. A més, la disposició axial d'H<sub>4</sub> queda evidenciada per la constant d'acoblament de 10.9 Hz que presenta amb el protó H<sub>5</sub> (H<sub>5ax</sub>). Aquests valors només són possibles si els tres protons H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> i H<sub>5'</sub> es troben *cis* (Figura 28).

<sup>93</sup> Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3988.

<sup>94</sup> Yadav, V. K.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8573.

Així doncs, només s'obté el diastereòmer que prové de l'entrada de l'àtom d'oxigen per la mateixa cara del grup sililoxi i oposada al grup fenilsulfur.

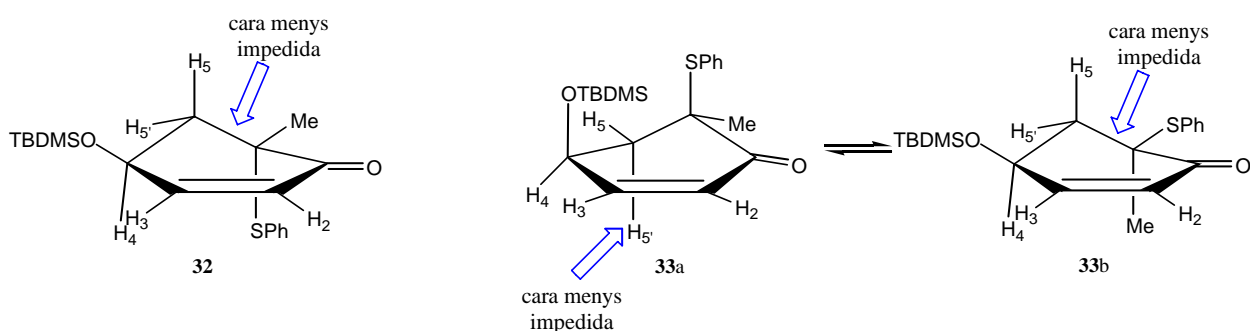


**Figura 28.** Conformació preferida de **53**.

## 6. ESTEREOSELECTIVITAT DE LES REACCIONS DE DIHIDROXILACIÓ I D'EPOXIDACIÓ

En base als valors de les constants d'acoblament s'han establert les conformacions preferides que adopten els substrats metilats i hidroximetilats, per veure si es podria establir una relació entre les conformacions d'aquests i els productes obtinguts a les reaccions de dihidroxilació i d'epoxidació corresponents.

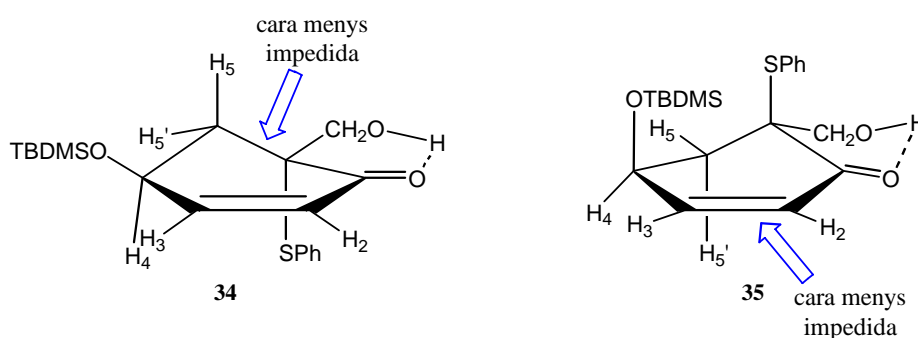
Pel compost metilat **32** la constant d'acoblament entre el protó  $H_{5ax}$  i el protó  $H_4$  de 10.0 Hz evidencia una disposició *trans*-diaxial d'aquests dos protons, situant d'aquesta manera els grups *tert*-butildimetilsililoxi i metil en equatorial. A més, la constant d'acoblament del protó  $H_3$  amb el protó  $H_5'$  de 2.0 Hz ens confirma que la conformació majoritària de **32** és la de la Figura 29. En canvi, en l'espectre de  $^1H$ -RMN del compost metilat **33**, tot i que no s'han pogut mesurar les  $J$ 's del protó  $H_4$  amb els protons  $H_5$ , sí que es poden llegir les constants d'acoblament del protó  $H_3$  amb  $H_5$  i  $H_5'$  de valor aproximat de 0.8 Hz. Aquests valors encaixarien amb un equilibri conformacional amb participació similar dels dos confòrmers **33a** i **33b**.



**Figura 29.** Conformacions majoritàries dels compostos **32** i **33**.



Pel compost hidroximetilat **34** la constant d'acoblament entre el protó  $H_{5ax}$  i el protó  $H_4$  de 10.0 Hz evidencia una disposició *trans*-diaxial d'aquests dos protons, situant d'aquesta manera els grups *tert*-butildimetilsililoxi i hidroximetil en equatorial com ja passava en el compost metilat **32**. La conformació majoritària és la que es presenta a la Figura 30. En canvi, pel compost **35** les constants d'acoblament del protó  $H_4$  amb  $H_5$  i  $H_{5'}$  són 5.5 i 5.0 Hz, respectivament, indicant la disposició equatorial preferent del protó  $H_4$ . A més, la possibilitat de formació de ponts d'hidrogen entre el grup carbonil i l'hidroxil afavoreix probablement la conformació majoritària que es representa a la Figura 30.



**Figura 30.** Conformació majoritària del compost **34** i **35**.

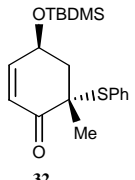
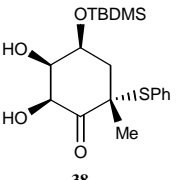
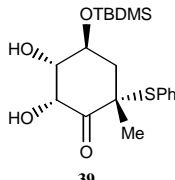
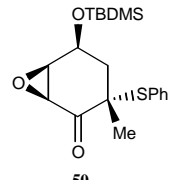
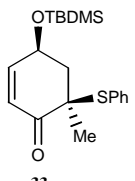
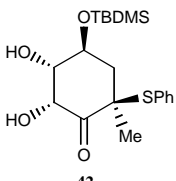
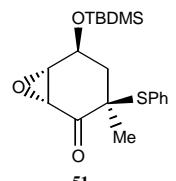
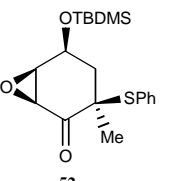
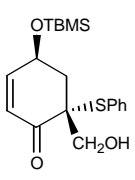
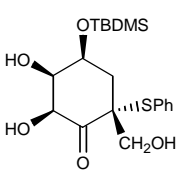
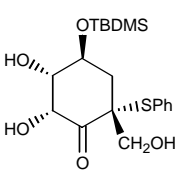
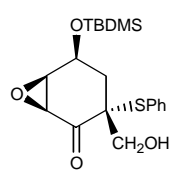
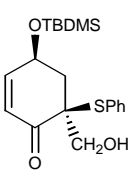
Considerem en primer lloc la reacció d'epoxidació. Tenint en compte les conformacions majoritàries que adopten els compostos metilats i hidroximetilats, i assumint que l'estat de transició s'assembla als reactius, semblaria que el grup fenilsulfur juga un paper determinant en l'estereoselectivitat del procés. Tant a l'epoxidació de **32** com de **34**, s'obté només un epòxid (**50** i **53**, respectivament) (veure Taula 10) resultat de l'aproximació del reactiu oxidant per la cara contrària al grup fenilsulfur, el qual es troba en axial, possiblement establint interaccions dels tipus  $\pi$ -stacking i apantallant estèricament l'aproximació per la seva cara. Aquesta situació seria similar en un dels confòrmers del substrat **33**, **33a**, mentre que a l'altre confòrmer, **33b**, que presenta els grups *tert*-butildimetilsililoxi i fenilsulfur en equatorial, l'apantallament estèric de la cara oposada on es troba el grup metil és superior i, conseqüentment, s'obté menor selectivitat facial, formant-se una barreja d'epòxids que pot respondre a la posició d'equilibri conformacional de **33**.

Paradoxalment, la reacció de dihidroxilació de **32** i **34** dona barreges de glicols i, en canvi, la dihidroxilació de **33** condueix a un únic diastereoisòmer (Taula 10). En tots els casos predomina el compost resultant de l'entrada del reactiu oxidant per la cara oposada al grup

fenilsulfur. És probable que en aquest cas l'estat de transició s'assembli més als productes i s'obtingui majoritàriament el diastereoisòmer més estable.

Per treure conclusions més generals caldria veure també la selectivitat de l'epoxidació i de la dihidroxilació de **35**, reaccions que no s'han dut a terme en la present Tesi Doctoral.

**Taula 10.** Resum dels productes que s'obtenen en les reaccions de dihidroxilació i d'epoxidació.

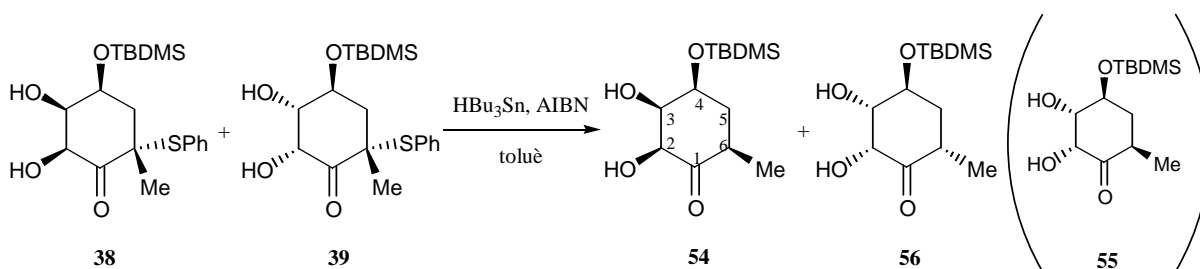
substrats	dihidroxilació		epoxidació	
 <p>32</p>	 <p>38</p>	 <p>39</p>	 <p>50</p>	
 <p>33</p>	 <p>42</p>		 <p>51</p>	 <p>52</p>
 <p>34</p>	 <p>43</p>	 <p>44</p>	 <p>53</p>	
 <p>35</p>	reacció no assajada		reacció no assajada	

## 7. REACCIONS DE REDUCCIÓ DE L'ENLLAÇ C-S

Les gabosines B, F i O tenen estructura d' $\alpha$ -metilciclohexanona i són els únics components d'aquesta família sense la insaturació addicional a l'anell. Per aquest motiu, l'estudi de la reacció de reducció de l'enllaç C-S es va centrar només en els intermedis que tenen un grup metil com a substituent.

### 7.1. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-, (±)-**54**, i (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**56**

Per dur a terme la reducció de l'enllaç C-S de la barreja de diastereòmers **38** i **39** es va utilitzar hidru de tributilestany (2 eq.) com a agent reductor i AIBN com a iniciador de radicals en el si de toluè a reflux. Després de 4 h de reacció s'obtingueren una barreja dels diastereòmers **54** i **56** en un 68% de rendiment i una proporció 1:0.3 (Esquema 44).



Esquema 44. Obtenció de **54** i **56**.

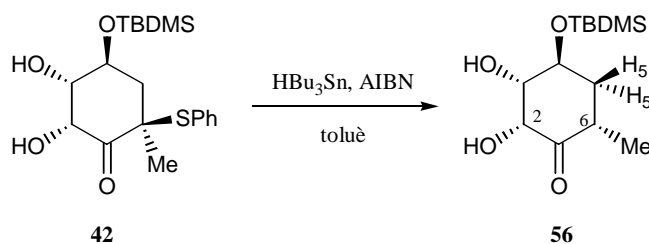
La cromatografia en columna de gel de sílice del cru de reacció va permetre aïllar un dels diastereòmers, identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes com (±)-**54**. En el seu espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa el senyal del protó  $\text{H}_6$   $\alpha$  del grup metil ( $\delta$  2.40) en forma de multiplet. El grup metil ( $\delta$  1.09) presenta un senyal en forma de doblet amb una constant d'acoblament de 6.4 Hz. Per altra banda, l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN presenta el senyal corresponent al carboni  $\text{C}_6$  a 38.5 ppm.

No s'ha pogut obtenir una mostra analítica del diastereòmer minoritari (±)-**55**, que tant en el medi de reacció com en la cromatografia en columna epimeritza en  $\text{C}_6$  per donar el compost **56**, descrit a l'apartat següent.

### 7.2. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**56**

Seguint la mateixa metodologia que a la reacció anterior, en la reducció de l'enllaç C-S de **42** es va obtenir **56**, identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte, en un 83% de rendiment (Esquema 45). En el seu espectre de  $^1\text{H}$ -RMN destaca el senyal del protó  $\text{H}_6$  ( $\delta$  2.88) en forma de multiplet i el del grup metil ( $\delta$  1.04) en forma de doblet

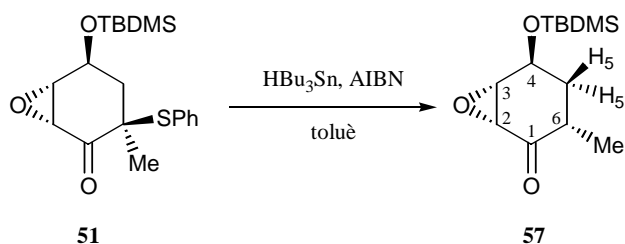
amb una constant d'acoblament de 6.6 Hz. Per altra banda, l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN presenta el senyal corresponent al carboni  $\text{C}_6$  a 37.2 ppm, coherent amb l'estructura de **56**.



**Esquema 45.** Obtenció del compost **56**.

### 7.3. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metil-5-ciclohexanona, ( $\pm$ )-**57**

La reducció de l'enllaç C-S s'ha dut a terme només amb un dels epòxids preparats en aquesta Tesi Doctoral. El tractament de **51** amb  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  i AIBN en el si de toluè a reflux va donar un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com **57** en un 56% de rendiment (Esquema 46). En el seu espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa el senyal del protó  $\text{H}_6$  ( $\delta$  2.65) en forma de multiplet i del grup metil ( $\delta$  1.01) en forma de doblet amb una constant d'acoblament entre ells de 6.8 Hz.



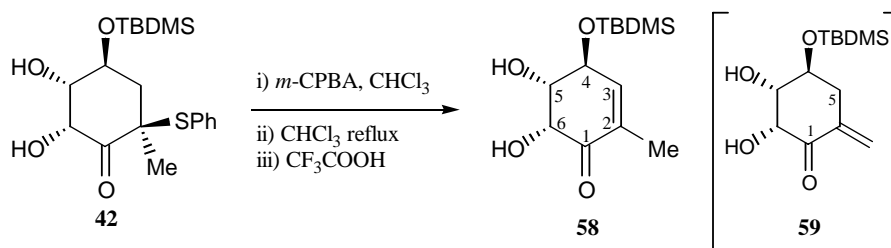
**Esquema 46.** Obtenció del compost **57**.

## 8. REACCIONS DE REGENERACIÓ DEL DOBLE ENLLAÇ

La major part de gabosines tenen estructura d' $\alpha,\beta$ -ciclohexenona, incloent totes les que contenen un grup hidroximetil com a substituent i algunes de les que contenen un grup metil. L'estudi de la reacció de regeneració del doble enllaç es va fer, per tant, a partir de tots els intermedis disponibles.

### 8.1. Obtenció de (4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona, (±)-**58**

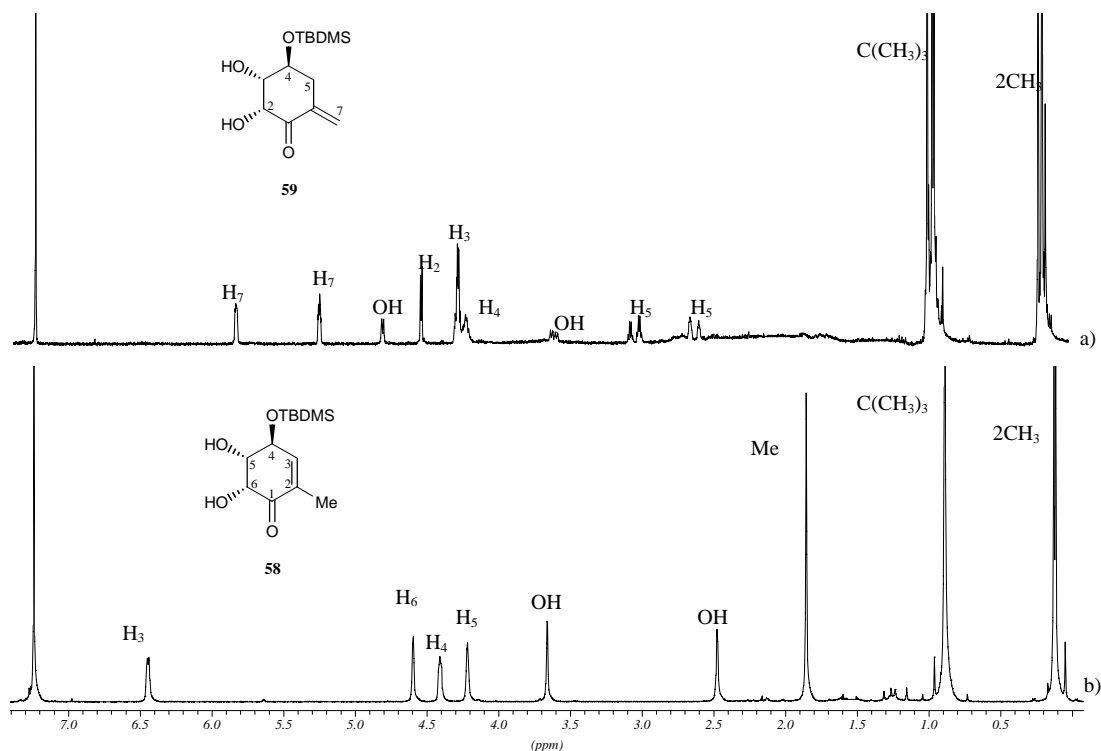
Per assajar la reacció d'oxidació del sulfur de **42** i posterior piròlisi es van utilitzar les condicions prèviament establertes en compostos relacionats,<sup>49</sup> àcid *m*-cloroperbenzoic al 55% (comercial Aldrich) com agent oxidant en dissolució de CHCl<sub>3</sub> a 0 °C, seguit de la piròlisi del sulfòxid resultant en el mateix dissolvent a reflux. L'anàlisi per RMN del producte de piròlisi indicava la presència del compost **58** juntament amb l'isòmer de doble enllaç exocíclic, **59**. Mitjançant un tractament del cru de reacció amb d'àcid trifluoroacètic catalític (0.3 eq.) en CHCl<sub>3</sub> es va aconseguir la migració del doble enllaç exocíclic a l'interior de l'anell, obtenint-se exclusivament el regioisòmer **58**, identificat per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes correcte, en un 79% de rendiment (Esquema 47).



**Esquema 47.** Obtenció de **58** per oxidació de **42** i posterior piròlisi.

L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **58** (Figura 31) presenta el senyal del protó olefínic H<sub>3</sub> (δ 6.44) en forma de doble quintuplet fals, ja que s'acobla amb H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> i el grup metil al·lílic amb constants de 5.1, 1.6 i 1.6 Hz, respectivament. L'espectre de <sup>13</sup>C-RMN d'aquest compost revela la presència dels dos àtoms de carboni del doble enllaç conjugat C<sub>3</sub> i C<sub>2</sub> a 140.9 i 133.7 ppm, respectivament.

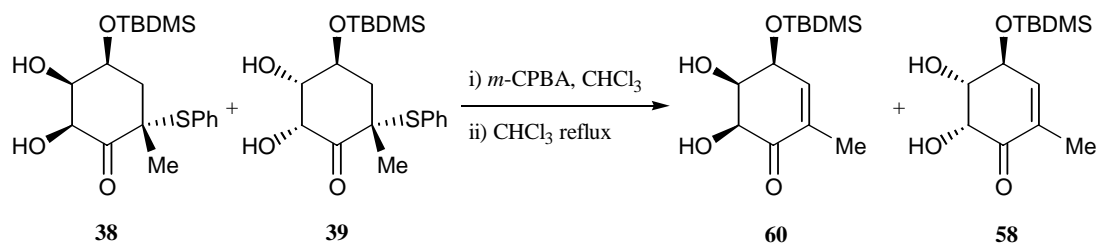
En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **59** s'observen senyals de dos protons olefínics terminals H<sub>7</sub> (δ 5.81 i 5.22), com també la presència de dos protons H<sub>5</sub> (δ 2.98 i 2.56) evidenciant l'existència del doble enllaç exocíclic (Figura 31).



**Figura 31.** a) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **59**; b) espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **58**.

## 8.2. Obtenció de (4*RS*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona, ( $\pm$ )-**60**

Seguint la mateixa metodologia que a la reacció anterior, l'oxidació i posterior piròlisi de la barreja de diastereòmers **38** i **39** va produir **58**, en un 8% de rendiment, i **60**, identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte, en un 60% de rendiment (Esquema 48).



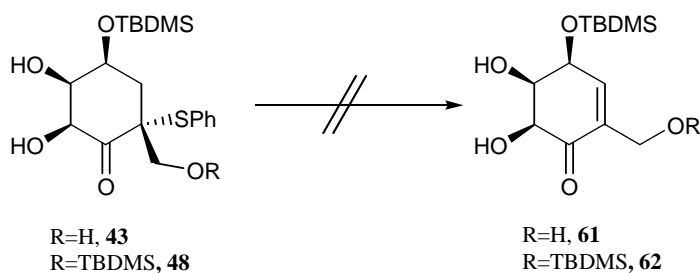
**Esquema 48.** Obtenció de **58** i **60** per oxidació de **38** i **39** i posterior piròlisi.

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **60** presenta un senyal de protó olefínic  $\text{H}_3$  ( $\delta$  6.27) en forma de multiplet per acoblament amb  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  i el grup metil. L'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN d'aquesta

substància revela la presència dels dos àtoms de carboni del doble enllaç conjugat C<sub>3</sub> i C<sub>2</sub> a 143.6 i 133.4 ppm, respectivament.

### 8.3. Intents de regeneració del doble enllaç a partir del compost hidroximetilat 43

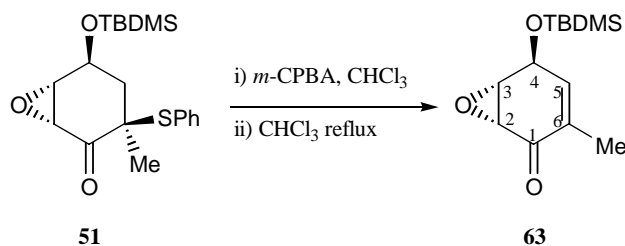
L'oxidació i posterior piròlisi de la hidroximetilciclohexanona **43** es va assajar en primer lloc seguint la mateixa metodologia aplicada als compostos metilats **38/39** i **42**. Es va assajar també la piròlisi a reflux de toluè, per tal de forçar les condicions d'eliminació, però en tots els casos s'observava la presència de barreja de sulfòxids que no evolucionaven cap al producte d'eliminació **61**. També es va assajar la oxidació i posterior piròlisi del substrat **48**, on el grup hidroxil primari ha estat protegit en forma d'èter silílic, amb idèntics resultats negatius (Esquema 49).



Esquema 49. Intents de regeneració del doble enllaç dels compostos **43** i **48**.

### 8.4. Assajos preliminars a partir dels intermedis tipus epòxid

Seguint la mateixa metodologia que s'ha aplicat pels compostos dihidroxilats, es va intentar la regeneració del doble enllaç dels compostos que contenen un epòxid. Per oxidació de l'epòxid **51** utilitzant *m*-CPBA en CHCl<sub>3</sub> a 0 °C i posterior piròlisi a reflux de CHCl<sub>3</sub> s'obtingué **63**, identificat pel seu espectre de <sup>1</sup>H-RMN com (2*RS*,3*SR*,4*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metil-5-ciclohexenona, en un 63% de rendiment (Esquema 50).

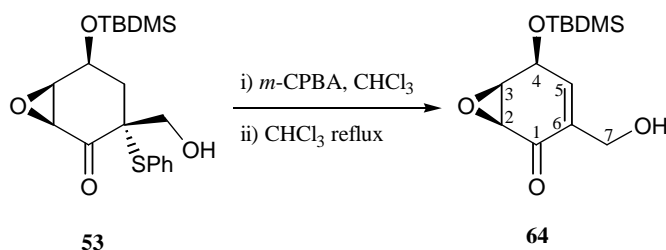


**Esquema 50.** Obtenció de **63** per oxidació de **51** i posterior piròlisi.

En l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de **63** s'observa el senyal del protó olefínic  $\text{H}_5$  ( $\delta$  6.27) en forma de doble quintuplet fals per acoblament amb  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3$  i el grup metil amb constants de 4.7, 1.3 i 1.3, respectivament.

També es va assajar l'oxidació de l'epòxid **53** que té un grup hidroximetil com a substituent i posterior piròlisi. Per tractament de **53** amb *m*-CPBA en el si de  $\text{CHCl}_3$  a  $0^\circ\text{C}$  i posteriorment piròlisi a reflux de  $\text{CHCl}_3$  es va obtenir **64**, identificat com (2*RS*,3*SR*,4*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-hidroximetil-5-ciclohexenona, en un 38% de rendiment (Esquema 51). Atribuïm el baix rendiment d'aquesta transformació al fet d'haver realitzat les reaccions a escala molt petita.

En l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de **64** s'observa el senyal d'un protó de doble enllaç  $\text{H}_5$  ( $\delta$  6.37) en forma de multiplet per acoblament amb  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3$  i el grup metil.



**Esquema 51.** Obtenció de **64** per oxidació de **53** i posterior piròlisi.

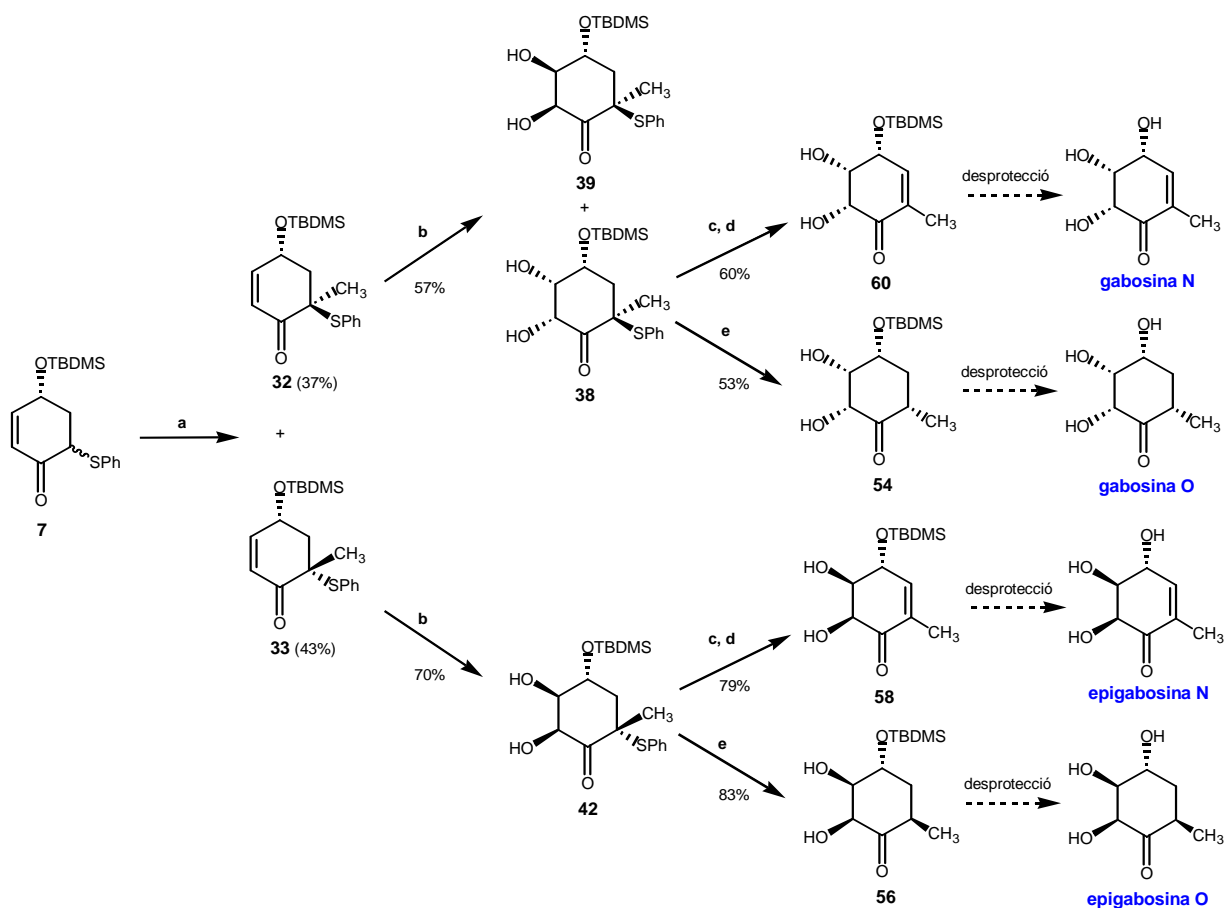
Aquest resultat contrasta amb els resultats negatius obtinguts a la piròlisi dels sulfòxids derivats de **43**, on la possibilitat de formar diversos ponts d'hidrogen intramoleculars deu dificultar l'exigència estereoelectrònica de la reacció d'eliminació.



## 9. CORRELACIÓ ENTRE ELS INTERMEDIS OBTINGUTS I ELS OBJECTIUS SINTÈTICS

Si visualitzem totes les transformacions que hem realitzat agrupant el conjunt d'intermedis segons si el substituent del ciclohexà és un grup metil o hidroximetil, o segons si provenen d'una reacció de dihidroxilació o d'una epoxidació podem obtenir quatre esquemes ben diferenciats.

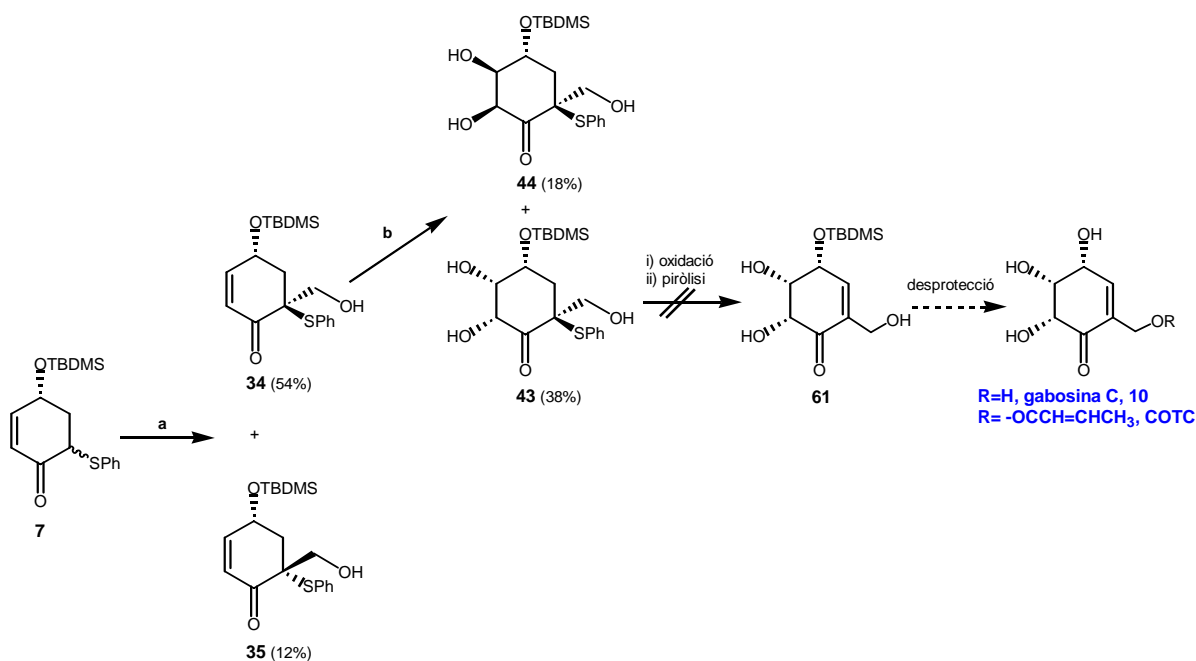
Així a l'Esquema 52 s'observa que a partir dels intermedis sintetitzats **60** i **54**, per desprotecció de l'alcohol s'obtindrien les gabosines N i O, respectivament. De la mateixa manera, es podrien obtenir dos nous compostos, epímers a C<sub>4</sub> de les gabosines N i O, que nosaltres hem anomenat epigabosines N i O, a partir dels intermedis **58** i **56**, respectivament.



**Reactius:** a) MeI, NaH, THF; b) NMO, OsO<sub>4</sub> cat., acetona:H<sub>2</sub>O (8:1); c) *m*-CPBA, CHCl<sub>3</sub>; d) CHCl<sub>3</sub>, Δ; e) HBU<sub>3</sub>Sn, AIBN, toluè

Esquema 52

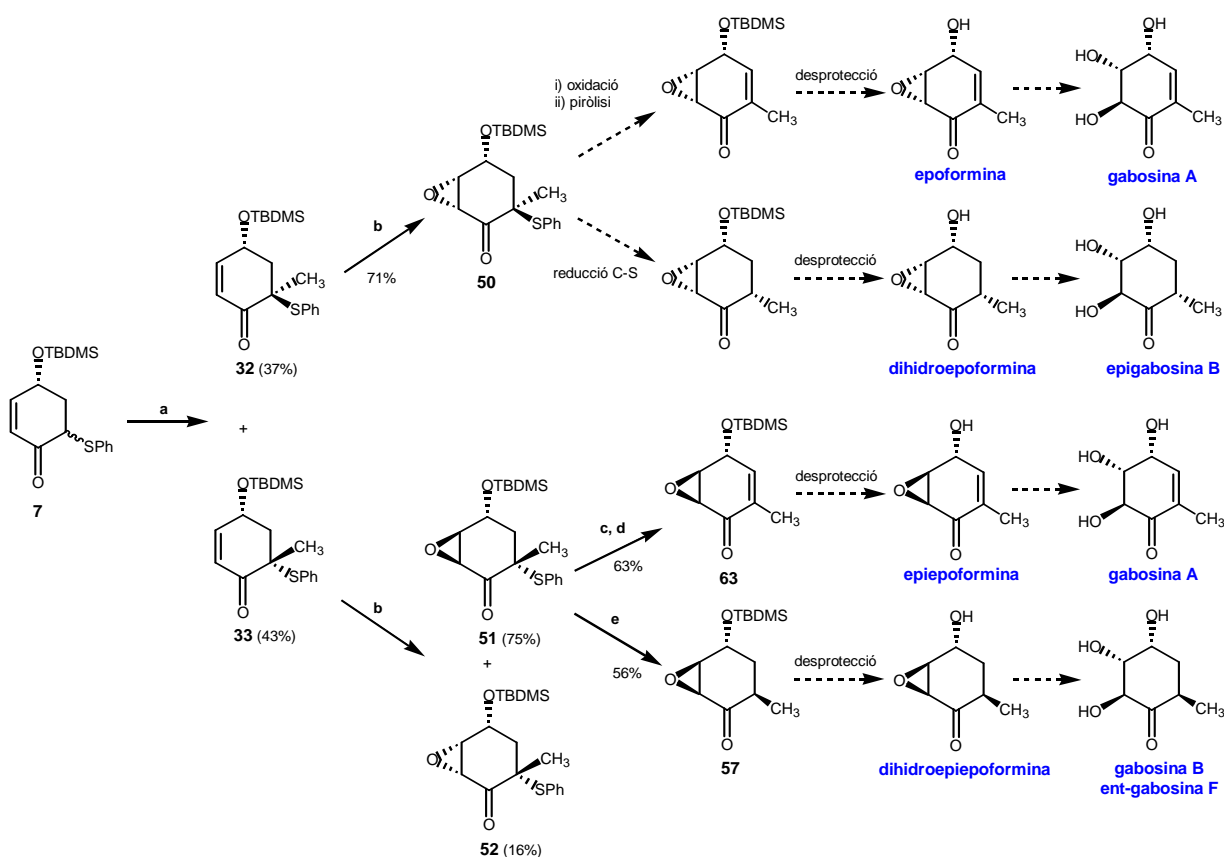
A l'Esquema 53 apareixen els diols que contenen el grup hidroximetil com a substituent. En aquest cas només s'ha assajat la reacció de regeneració del doble enllaç, ja que totes les possibles molècules objectiu presenten una ciclohexenona com a unitat central. S'observa com l'obtenció de l'intermedi **61** seria clau per tal de poder sintetitzar la gabosina C, **10**, i l'inhibidor de glioxalasa-I conegut com COTC. Malauradament, com ja s'ha descrit a l'apartat 8.3, no es va aconseguir obtenir en cap de les reaccions realitzades aquest intermedi, quedant aquest problema pendent per a futurs treballs.



**Reactius:** a) paraformaldehyd, <sup>t</sup>BuOK, THF; b) NMO, OsO<sub>4</sub> cat., acetona:H<sub>2</sub>O (8:1)

**Esquema 53**

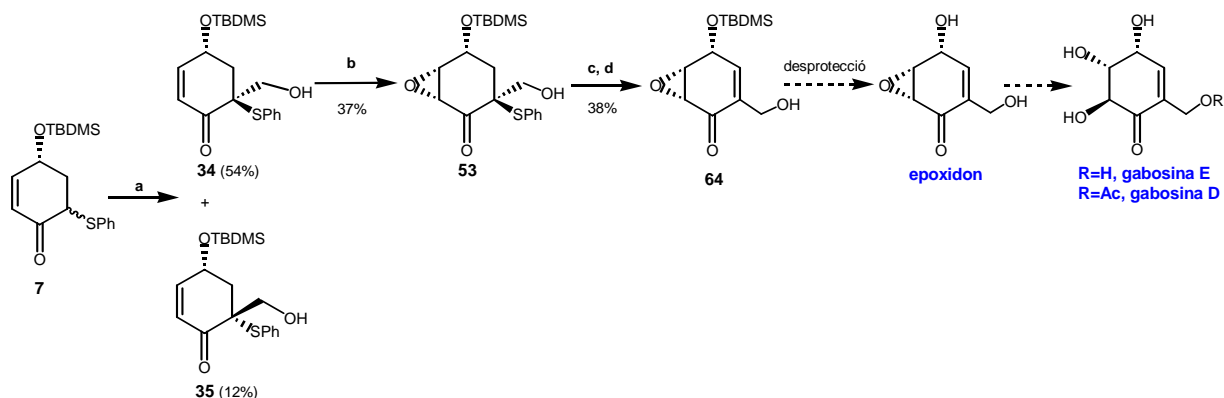
A l'Esquema 54 s'observen tots els possibles intermedis amb un grup metil com a substituent i provinents de la reacció d'epoxidació. El procés d'oxidació del grup sulfur seguit de piròlisi del sulfòxid resultant i de desulfuració només s'han assajat amb l'intermedi **51**. La desprotecció de l'alcohol d'aquest epòxid ens portaria al compost natural epiepopoformina que per obertura de l'epòxid podria portar a la gabosina A. En canvi, si procedíssim a la hidrodesulfuració, per posterior obertura de l'epòxid es podria arribar a les gabosines B i F.



Reactius: a) MeI, NaH, THF; b)  $H_2O_2$  40%, Triton B, THF; c) *m*-CPBA,  $CHCl_3$ ; d)  $CHCl_3$ ,  $\Delta$ ; e)  $HBu_3Sn$ , AIBN, toluè

Esquema 54

Finalment, a l'Esquema 55 apareixen els epòxids que contenen el grup hidroximetil com a substituent. En aquest cas només s'ha assajat la reacció de regeneració del doble enllaç, ja que les possibles molècules objectiu presenten una ciclohexenona com a unitat central. La desprotecció de l'epòxid **64** ens portaria a l'epoxidon i la seva obertura ens permetria obtenir les gabosines E i D.



Reactius: a) paraformaldehyd,  $t$ BuOK, THF; b)  $H_2O_2$  40%, Triton B, THF; c) *m*-CPBA,  $CHCl_3$ ; d)  $CHCl_3$ ,  $\Delta$

Esquema 55

En la present Tesi Doctoral ens vam centrar en completar tota la seqüència sintètica de l'Esquema 52 i sintetitzar tant les gabosines N i O com els seus epímers, les epigabosines N i O, primer en forma racèmica i després en forma enantiopura. Aquesta síntesi tenia un doble interès donat que aquestes gabosines no havien estat sintetitzades abans i es desconeixia la configuració absoluta de la gabosina O natural.

## 10. OBTENCIÓ D'INTERMEDIS CLAU DE FORMA ENANTIOSELECTIVA

En primer lloc calia sintetitzar els intermedis clau en forma enantioselectiva. Com ja s'ha descrit en l'apartat II, es podia procedir a la resolució de la mescla racèmica de **5** mitjançant una cromatografia líquida utilitzant com a rebliment triacetat de cel·lulosa. Aquesta resolució, tot i ser efectiva en quantitats de 100-200 mg, tenia una limitació important en quant a l'escala de treball. Per això, vàrem decidir explorar altres vies per la preparació dels intermedis i productes en forma enantioselectiva.

### 10.1. Reducció enantioselectiva de **5**

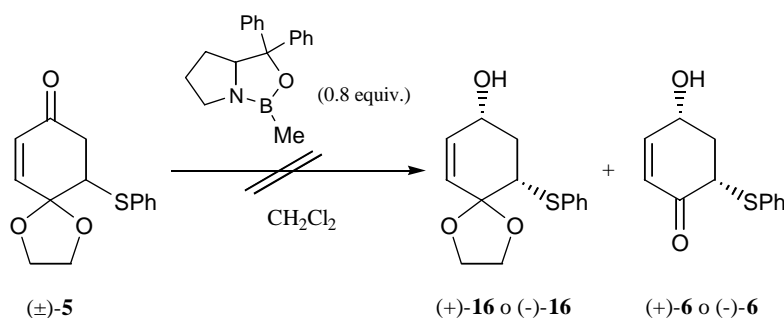
El descobriment de les oxazaborolidines com a catalitzadors quirals per les reduccions enantioselectives d'una àmplia varietat de cetones aquirals amb borans ha esdevingut un mètode molt utilitzat per a la síntesi de productes naturals.<sup>95</sup> En la bibliografia trobem nombrosos exemples de ciclohexenones que s'han pogut reduir enantioselectivament amb aquesta metodologia.<sup>96</sup> Per això es va provar la reducció enantioselectiva del compost **5** utilitzant com a catalitzador quiral l'(*R*)-metil-CBS-oxazaborilidina (3,3-difenil-1-metil-tetrahidropirrolol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborilidina) i utilitzant dos borans diferents (Esquema 56). Els resultats obtinguts queden resumits a la Taula 11. En el cas d'utilitzar 5 equivalents de catecol borà es recuperà part del substrat de partida inalterat juntament amb el producte **6**, provinent de la reducció de la cetona i desprotecció de l'acetal. Quan la reacció es realitzà només amb un equivalent de catecol borà es recuperava substrat de partida inalterat juntament amb l'alcohol **16** en forma racèmica.

---

<sup>95</sup> (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551; (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen C.-P.; Singh, V. K. *J. Am Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925; (c) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.

<sup>96</sup> (a) Corey, E. J.; Kigoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5025; (b) Mori, K.; Amaike, M.; Itou, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1871.

En el cas d'utilitzar el complex  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  s'obtenia només l'alcohol **16** però també racèmic, segons anàlisi per CHPLC.



**Esquema 56.** Intents de reducció enantioselectiva de **5**.

**Taula 11.** Resultats obtinguts en l'intent de reducció enantioselectiva de **5**.

Reactiu de Bor	Equiv.	Condicions	Productes
Catecol borà	5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-78^\circ\text{C}$ , 15 h	(±)- <b>5</b> i (±)- <b>6</b>
Catecol borà	1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-78^\circ\text{C}$ , 15 h	(±)- <b>5</b> i (±)- <b>16</b>
$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$	5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-78^\circ\text{C}$ , 15 h	(±)- <b>16</b>

En vista d'aquests resultats negatius i donat que en la bibliografia la majoria de ciclohexenones assajades en aquest tipus de reduccions estaven substituïdes en  $\alpha$ , semblava imprescindible la presència d'aquest substituent perquè es produís inducció asimètrica en la reducció.

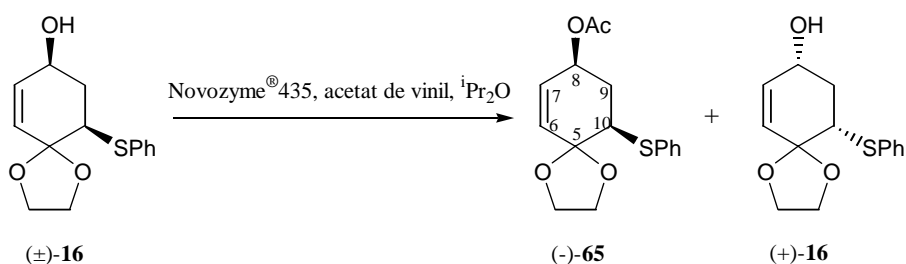
## 10.2. Acetilació enzimàtica. Obtenció de (8*S*,10*R*)-8-acetoxi-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-è, (-)-**65**

Basant-nos en un estudi publicat<sup>97</sup> en el qual s'utilitza el Novozyme<sup>®</sup>435 (*Candida antarctica* Lipasa B) per obtenir alcohols en forma enantioselectiva, mitjançant una acetilació enzimàtica de substrats estructuralment relacionats amb els nostres, vàrem decidir assajar aquesta mena de resolució.

Primer, la reacció es va dur a terme en les mateixes condicions que estaven descrites a la bibliografia utilitzant una relació en pes de **16**:Novozyme<sup>®</sup>435 d'1:2 i sis equivalents d'acetat de

<sup>97</sup> Morgan, B. S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2807.

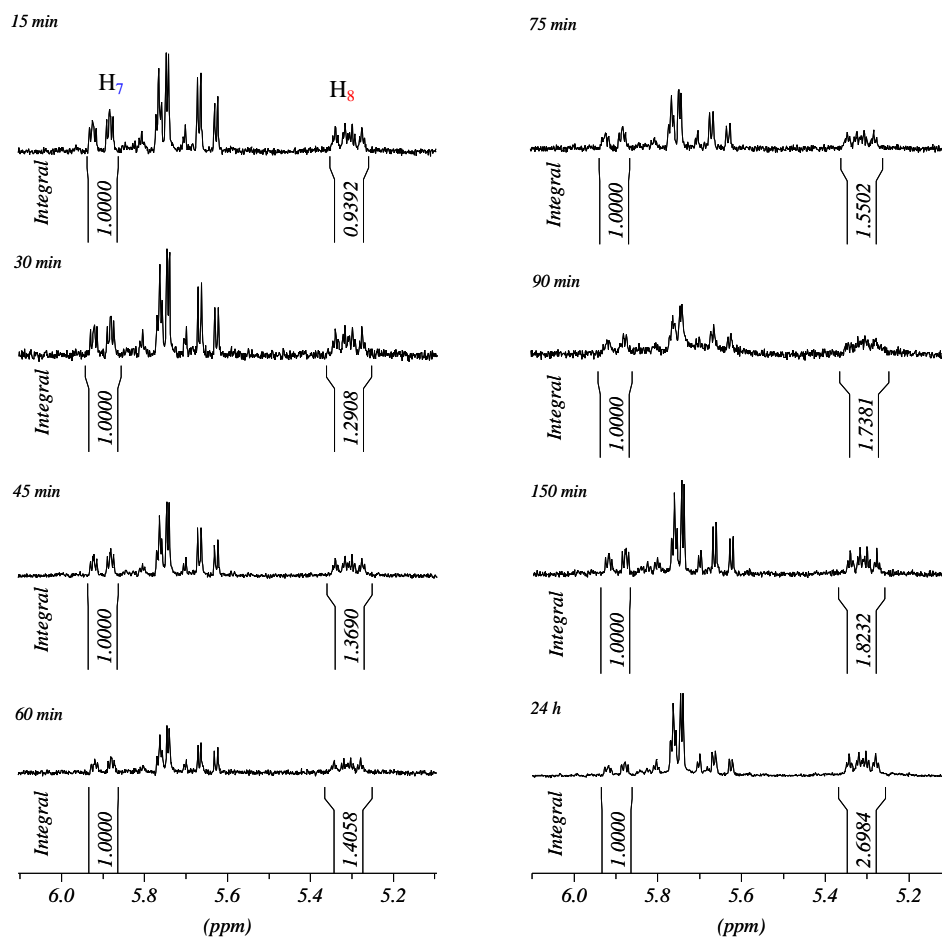
vinil en el si de diisopropil èter (Esquema 57). Per tal de veure com variaven els excessos enantiomèrics dels productes es va fer un escombrat en el temps traient alíquotes cada 15 min i analitzant-les per CHPLC. A més, es va enregistrar un espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de cada mostra per determinar la proporció entre l'alcohol **16** i l'acetat **65** format (Figura 32). Els resultats obtinguts queden resumits a la Taula 12. Es pot veure que transcorreguts 15 min la proporció alcohol:acetat ja és pràcticament 1:1, però que si s'allarga el temps de reacció la proporció d'acetat (-)-**65** segueix augmentant, encara que lentament. Això pot ser degut a que un cop tot l'alcohol (-)-**16** s'ha convertit en l'acetat (-)-**65**, mitjançant un procés de transesterificació es comenci a formar l'acetat derivat de (+)-**16**. Aquest fet concorda amb els valors d'excés enantiomèric de cada compost en funció del temps, ja que mentre que el de l'alcohol (+)-**16** es manté en 99%, el de l'acetat (-)-**65** disminueix progressivament. Per últim, en analitzar el cru de reacció al cap de 24 h, s'observa que el valor d'ee de l'alcohol (+)-**16** també ha disminuït considerablement. Aquest fet es pot explicar per una possible pèrdua d'activitat de l'enzim o bé per un procés de transesterificació entre compostos un cop l'acetat de vinil ja s'ha acabat.



**Esquema 57.** Acetilació enzimàtica de **16**.

**Taula 12.** Variació dels ee de l'acetilació enzimàtica amb el temps.

Temps (min)	%ee (+)- <b>16</b>	%ee (-)- <b>65</b>	(+)- <b>16</b> :(-)- <b>65</b>
15	91	95	1:0.94
30	99	93	1:1.29
45	99	91	1:1.37
60	99	89	1:1.41
75	99	85	1:1.55
90	99	83	1:1.74
150	99	71	1:1.82
1440 (24 h)	40	13	1:2.70



**Figura 32.** Variació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN en el temps; s'indiquen  $\text{H}_7$  de (+)-**16** i  $\text{H}_8$  de (-)-**65**.

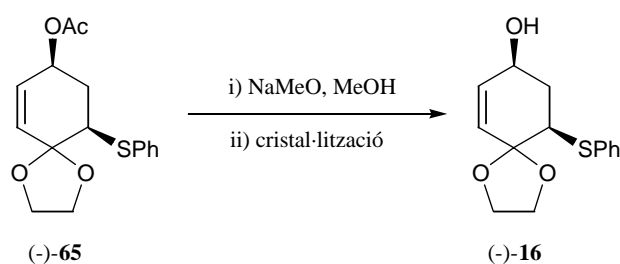
El moment òptim per aturar la reacció és aquell que presenti valors d'ee d'ambdós compostos el més elevats possible. El mètode de CHPLC és eficaç per determinar els ee però no prou ràpid per determinar aquest punt. Analitzant per GC diverses mostres amb diferents valors d'ee i sabent la seva proporció en cadascun dels compostos per  $^1\text{H}$ -RMN, es va veure que el moment òptim per aturar la reacció és quan els dos pics corresponents a l'alcohol **16** i l'acetat **65**, a  $t_R$ : 7.05 i 7.90 respectivament, tenen àrees relatives 1:1.5.

Donat que l'eficàcia de l'enzim permetia fer la reacció en poc temps, es va fer un estudi variant la seva proporció en pes respecte l'alcohol a acetilar. Finalment es va aconseguir reduir molt la quantitat d'enzim a utilitzar. Amb una relació en pes de ( $\pm$ )-**16**:Novozyme<sup>®</sup> 435 d'1:0.25, es va obtenir l'acetat (-)-**65** identificat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcte, en un 48% de rendiment i un 90% ee i l'alcohol (+)-**16** en un 45% de rendiment i un 98% ee.

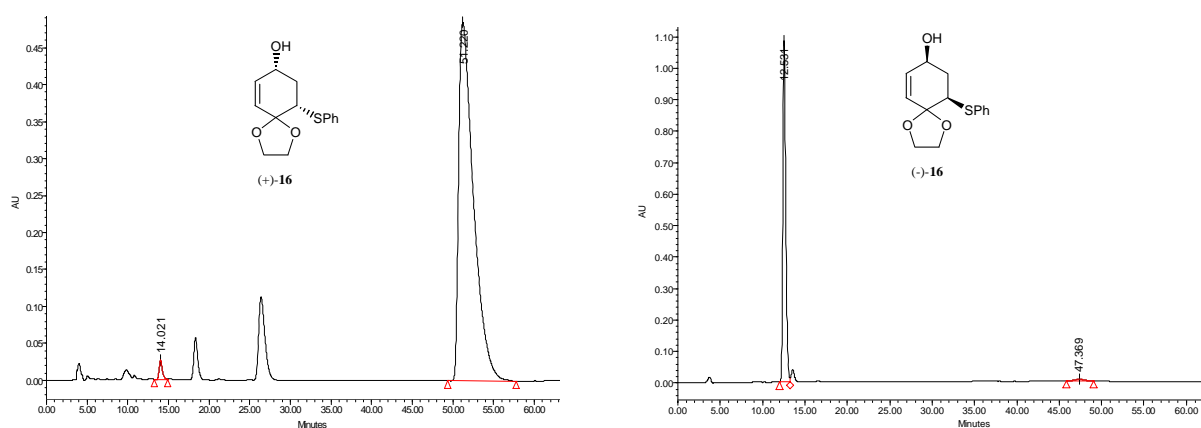
S'ha constatat també l'eficàcia de l'enzim quan aquest es reutilitza per a diferents experiments. En concret, es van realitzar tres experiments consecutius reutilitzant l'enzim i en tots ells es van obtenir excessos enantiomèrics elevats.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de (-)-**65** es pot observar com el protó  $\text{H}_8$ , afectat per la protecció acetat absorbeix a camps més baixos ( $\delta$  5.31) en relació a l'alcohol ( $\delta$  4.25) i apareix en forma de doble doble triplet amb constants d'acoblament amb  $\text{H}_{9\text{ax}}$ ,  $\text{H}_{9\text{eq}}$ ,  $\text{H}_7$  i  $\text{H}_6$  de 10.0, 5.8, 1.5 i 1.5 Hz, respectivament. A més, els senyals dels dos protons del doble enllaç,  $\text{H}_7$  i  $\text{H}_6$ , s'han apropat entre ells fins gairebé solapar-se ( $\delta$  5.78 i 5.72). En l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'observa el senyal a  $\delta$  170.4, corresponent al grup  $-\text{CO}-$  de l'acetat, com també el senyal a  $\delta$  21.1 corresponent al seu grup metil.

El tractament de l'acetat (-)-**65** amb NaMeO en el si de MeOH donà l'alcohol (-)-**16** que després de recristal·lització en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentà, s'obtingué en un 75% de rendiment i un 97% ee (Esquema 58), com es pot observar en el cromatograma de CHPLC de la Figura 33.



**Esquema 58.** Obtenció de l'alcohol (-)-**16**.



	Pic	$t_r$ (min)	%Area
(+)- <b>16</b>	(8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>16</b>	14.021	1.13
	(8 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )- <b>16</b>	51.220	98.87
(-)- <b>16</b>	(8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>16</b>	12.531	98.16
	(8 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )- <b>16</b>	47.369	1.54

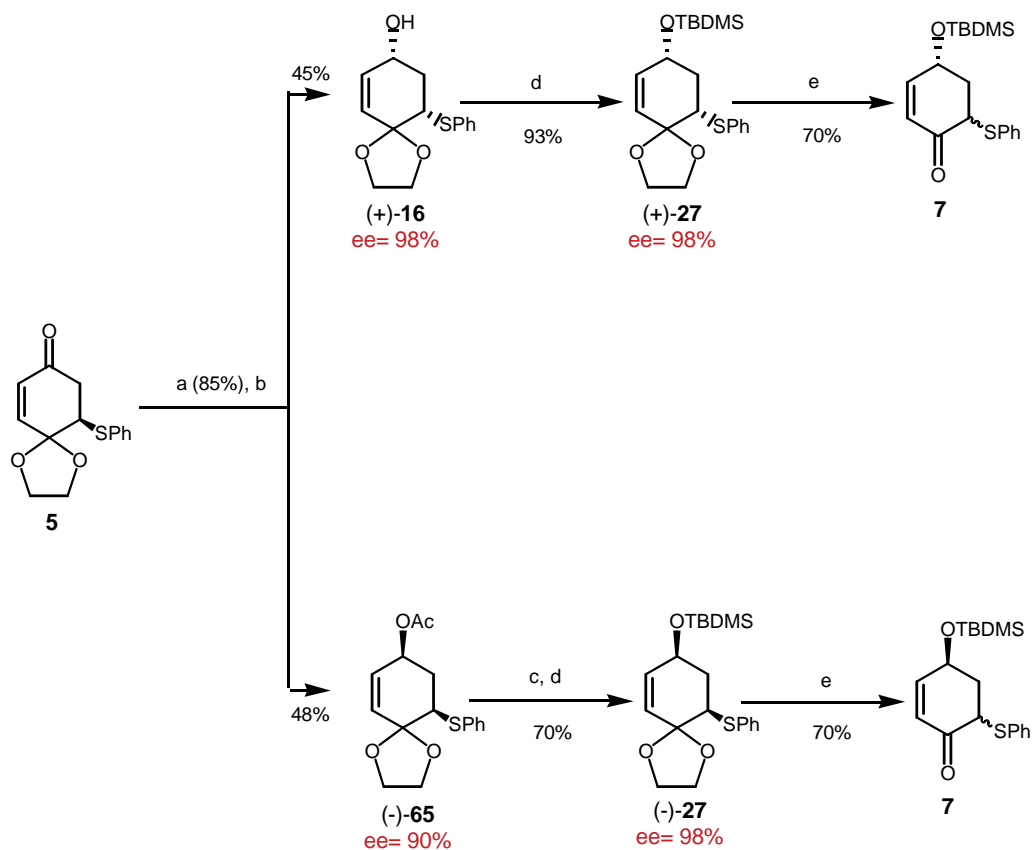
**Figura 33.** Cromatogrames d'CHPLC de (+)- i (-)-**16**.



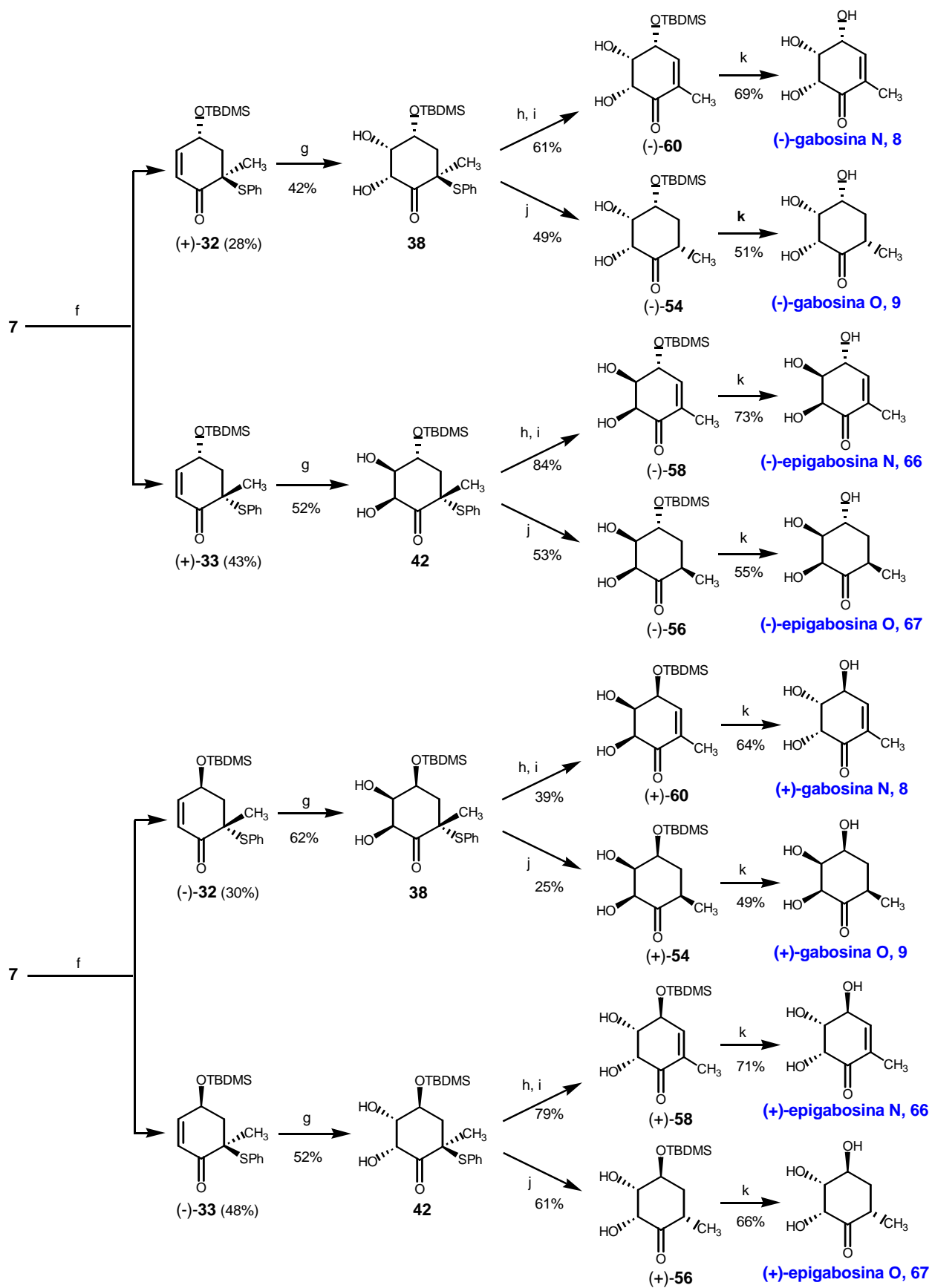
D'aquesta manera, s'havia aconseguit obtenir cadascun dels antípodes de l'alcohol **16** en forma enantiopura i a escala multigram. Aquest fet permetia disposar d'un procediment pràctic per a realitzar la síntesi enantioselectiva de les gabosines i altres compostos relacionats.

### 10.3. Obtenció enantioselectiva dels intermedis

Donat que la seqüència sintètica que estava més avançada per tal de poder arribar a gabosines i altres compostos relacionats era la que queda resumida en Esquema 52, ens vam centrar en la síntesi de les gabosines N i O i les epigabosines N i O. Després d'alguns assajos de desprotecció del grup hidroxil amb els intermedis racèmics, a partir de cadascun dels enantiòmers de l'alcohol **16** obtinguts a la resolució enzimàtica, es va repetir la seqüència i es va completar la síntesi de cadascun dels enantiòmers de les gabosines N i O i de les epigabosines N i O (Esquema 59). Per tal d'assegurar la seva puresa enantiomèrica es van mesurar els excessos enantiomèrics del compostos intermedis (+)- i (-)-**27**, sent 98% en ambdós casos.



**Reactius:** a) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; b) Novozyme<sup>®</sup> 435, acetat de vinil, diisopropil èter; c) NaOMe, MeOH; d) TBDMS-imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) montmorillonita K-10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) MeI, NaH, THF; g) NMO, OsO<sub>4</sub> cat., acetona:H<sub>2</sub>O (8:1); h) *m*-CPBA, CHCl<sub>3</sub>; i) CHCl<sub>3</sub>, Δ; j) HBU<sub>3</sub>Sn, AIBN, toluè; k) Bu<sub>4</sub>NF, THF



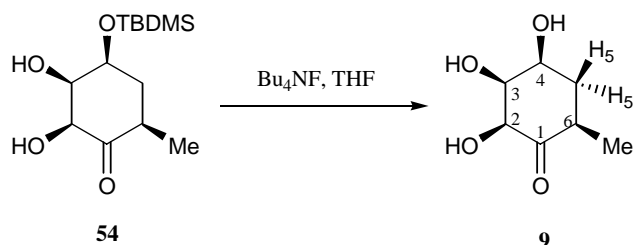
Esquema 59. Síntesi de (+)- i (-)-gabosines N i O i (+)- i (-)-epigabosines N i O.

## 11. SÍNTESI DE LES GABOSINES N I O

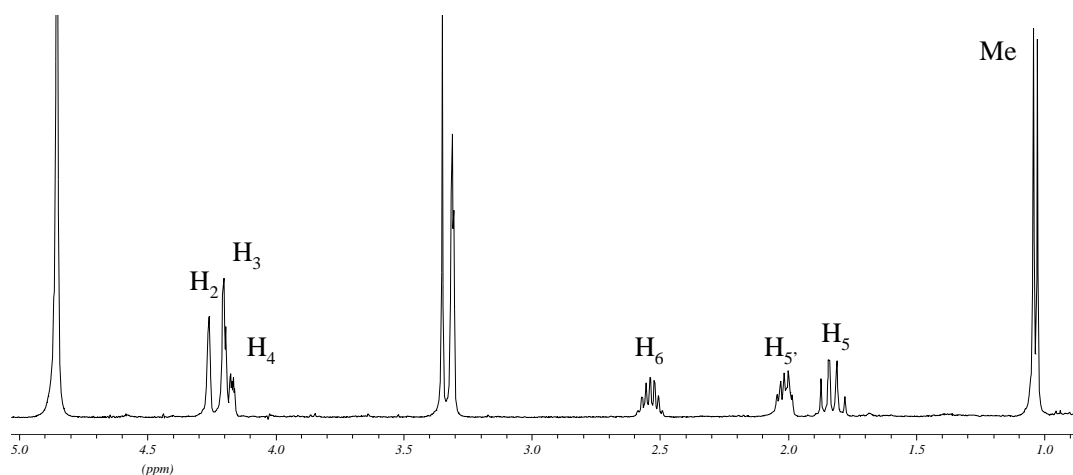
A continuació passarem a comentar l'últim pas per assolir la síntesi de les gabosines N i O i els seus epímers a C<sub>4</sub>, les epigabosines N i O.

### 11.1. Obtenció de (2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)- i (2*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-2,3,4-trihidroxí-6-metilciclohexanona, (+)- i (-)-**9**, (+)- i (-)-gabosina O

La síntesi de la gabosina O, **9**, es va assolir per tractament del compost **54** amb fluorur de tetrabutilamoni 1 M en THF, en un 49-57% de rendiment (Esquema 60). Les dades espectroscòpiques obtingudes concorden amb les descrites a la bibliografia.<sup>8</sup> Els valors de poder rotatori obtinguts varen ser de  $[\alpha]_D = +20.0$  (*c* 0.3, MeOH) i de  $[\alpha]_D = -10.5$  (*c* 0.38, MeOH), mentre que el descrit a la bibliografia és de  $[\alpha]_D = -21.0$  (*c* 0.1, MeOH).<sup>8</sup> Com que la configuració absoluta dels enantiòmers (*R*)- i (*S*)-**5** s'havia determinat per correlació química amb (+)- i (-)-**3**, respectivament,<sup>49</sup> la configuració absoluta de (+)- i (-)-gabosina O també queda determinada, sent (2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)- i (2*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-**9**, respectivament, fet que és rellevant ja que fins ara se'n desconeixia la seva configuració absoluta.



Esquema 60. Obtenció de la gabosina O, **9**.

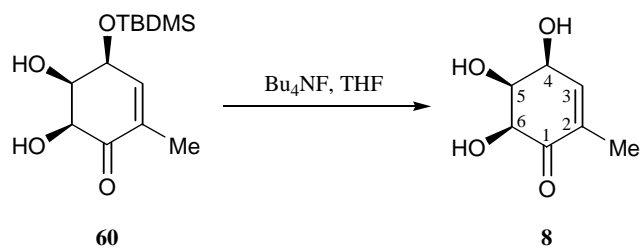
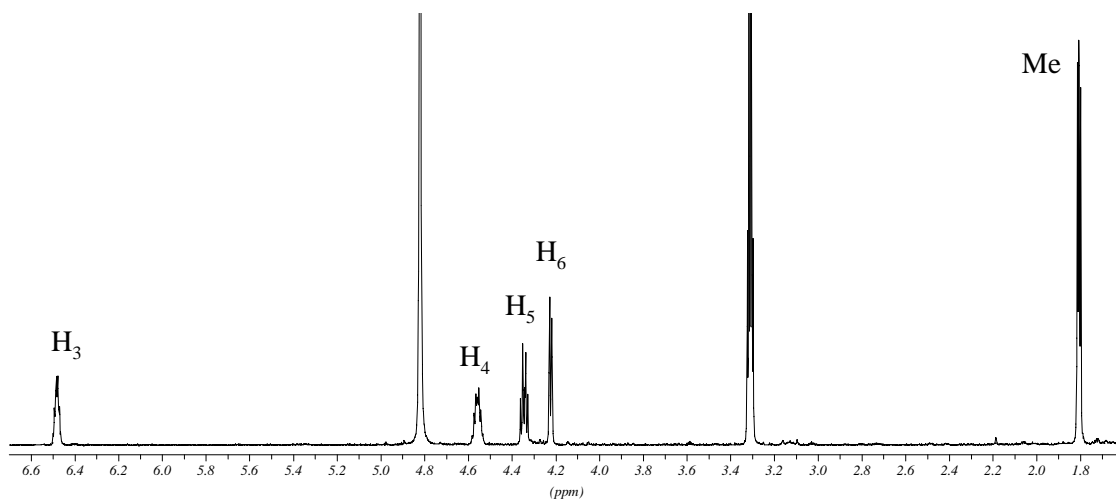


**Figura 34.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de la gabosina O en MeOD.

<b>Gabosina O</b>	
H <sub>2</sub>	4.26 (dd, J=3.1 Hz, J=1.3 Hz)
H <sub>3</sub>	4.20 (m)
H <sub>4</sub>	4.18 (ddd, J=11.4 Hz, J=4.7 Hz, J=2.2 Hz)
H <sub>6</sub>	2.54 (m)
H <sub>5'</sub>	2.01 (m)
H <sub>5</sub>	1.82 (q, J≈12.3 Hz)
Me	1.03 (d, J=6.5 Hz)

### 11.2. Obtenció de (4*S*,5*S*,6*S*)- i (4*R*,5*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)-**8**, (+)- i (-)-gabosina N

El tractament de **60** amb fluorur de tetrabutilamoni en THF produeix la gabosina N, **8**, en un 64-83% de rendiment (Esquema 61). Les seves dades espectroscòpiques concorden amb les descrites a la bibliografia.<sup>8</sup> Els valors de poder rotatori obtinguts són  $[\alpha]_{\text{D}} = +180.0$  (*c* 0.15, MeOH) i  $[\alpha]_{\text{D}} = -142.0$  (*c* 0.16, MeOH), mentre que el es troba descrit a la bibliografia és  $[\alpha]_{\text{D}} = -152.0$  (*c* 0.89, MeOH).<sup>8</sup> S'ha confirmat així l'assignació de la configuració absoluta de la (-)-gabosina N natural, sent (4*R*,5*R*,6*R*)-**8**.

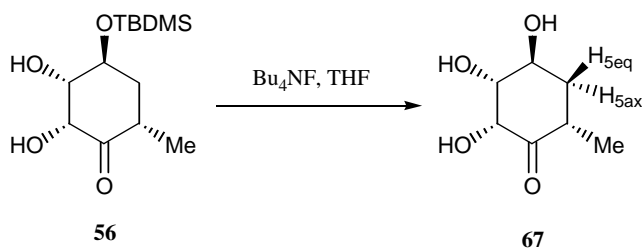
Esquema 61. Obtenció de la gabosina N, **8**.Figura 35. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de la gabosina N en MeOD.

Gabosina N	
H <sub>3</sub>	6.48 (m)
H <sub>4</sub>	4.56 (m)
H <sub>5</sub>	4.34 (dt, J=3.4 Hz, J=2.5 Hz)
H <sub>6</sub>	4.22 (d, J=2.5 Hz)
Me	1.81 (dd, J=2.2 Hz, J=1.5 Hz)

## 12. SÍNTESI DE LES EPIGABOSINES O I N

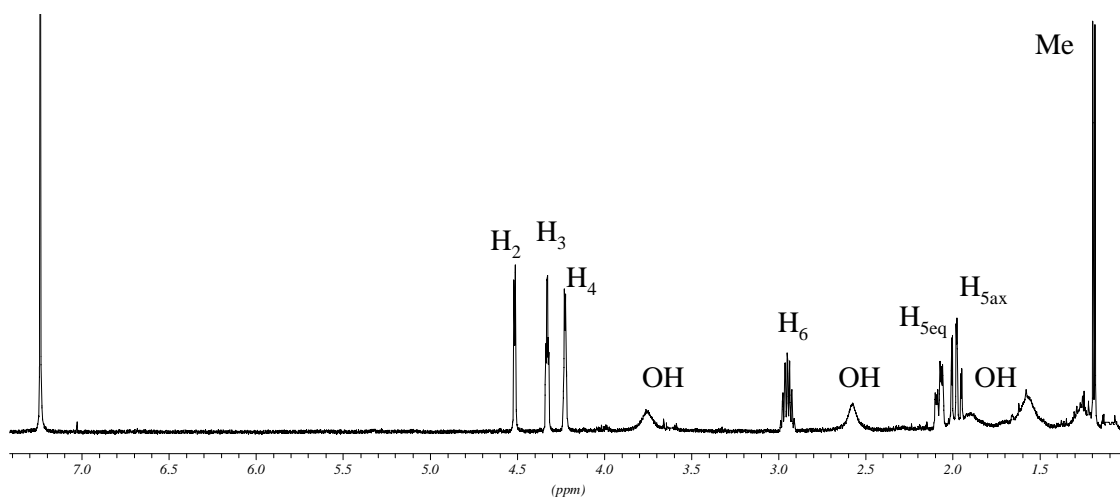
### 12.1. Obtenció de (2*R*,3*R*,4*S*,6*S*)- i (2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-2,3,4-trihidroxí-6-metilciclohexanona, (+)- i (-)-**67**, (+)- i (-)-epigabosina **O**

El tractament de **56** amb fluorur de tetrabutilamoni en THF produeix l'epigabosina **O**, **67**, identificada per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental correcta, en un 55-66% de rendiment (Esquema 62).



**Esquema 62.** Obtenció de l'epigabosina O, **67**.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de l'epigabosina O s'observa el senyal del protó  $\alpha$ -hidroxílic  $\text{H}_4$ , en forma de multiplet, a  $\delta$  4.23. El protó  $\text{H}_6$  apareix en forma de doble doble quadruplet a  $\delta$  2.95 amb constants d'acoblament 13.1, 6.5 i 6.1 Hz. L'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN és coherent amb l'estructura de **67**.



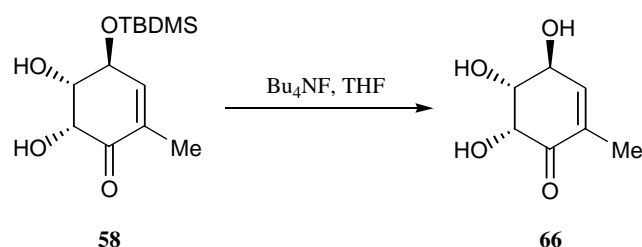
**Figura 36.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de l'epigabosina O.

Epigabosina O	
$\text{H}_2$	4.51 (d, $J=3.7$ Hz)
$\text{H}_3$	4.33 (td, $J\approx 3.7$ Hz, $J=1.5$ Hz)
$\text{H}_4$	4.23 (m)
$\text{H}_6$	2.95 (ddq, $J=13.1$ Hz, $J=6.5$ Hz $J=6.1$ Hz)
$\text{H}_{5\text{eq}}$	2.08 (dddd, $J=14.0$ Hz, $J=6.5$ Hz, $J=2.5$ Hz, $J=1.5$ Hz)
$\text{H}_{5\text{ax}}$	1.98 (ddd, $J=14.0$ Hz, $J=13.1$ Hz, $J=2.5$ Hz)
Me	1.19 (d, $J=6.1$ Hz)

Els valors de poder rotatori obtinguts són  $[\alpha]_{D=20}^{25} +12.2$  ( $c$  0.49, MeOH) i  $[\alpha]_{D=20}^{25} -8.2$  ( $c$  0.49, MeOH). La configuració absoluta de la (+)- i (-)-epigabosina O també queda determinada, sent (2*R*,3*R*,4*S*,6*S*)- i (2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-**67**, respectivament.

### 12.2. Obtenció de (4*S*,5*R*,6*R*)- i (4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)-**66**, (+)- i (-)-epigabosina N

El tractament de **58** amb fluorur de tetrabutilamoni en THF produeix l'epigabosina N, **65**, identificada per les seves dades espectroscòpiques i masses exactes correcte, en un 71-73% de rendiment (Esquema 63).



Esquema 63. Obtenció de l'epigabosina N, **66**.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de l'epigabosina N s'observa el senyal del protó  $\alpha$ -hidroxílic  $\text{H}_4$ , en forma de doble doble quadruplet a  $\delta$  4.32 amb constants d'acoblament 4.8, 3.7 i 1.1 Hz. El protó  $\text{H}_6$  apareix en forma de doblet a  $\delta$  4.50 amb una constant d'acoblament de 2.9 Hz. L'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN és coherent amb l'estructura de **66**.

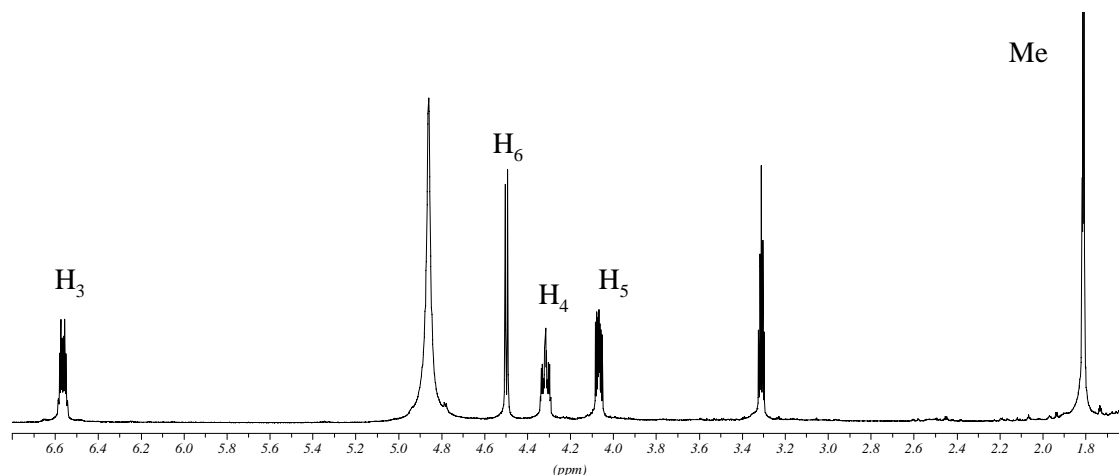


Figura 37. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de l'epigabosina N en MeOD.

---

Epigabosina N	
H <sub>3</sub>	6.55 (dq, J=4.8 Hz, J=1.5 Hz)
H <sub>6</sub>	4.50 (d, J=2.9 Hz)
H <sub>4</sub>	4.32 (ddq, J=4.8 Hz, J=3.7 Hz, J=1.1 Hz)
H <sub>5</sub>	4.07 (ddd, J=3.7 Hz, J=2.9 Hz, J=1.6 Hz)
Me	1.81 (t, J=1.3 Hz)

---

Els valors de poder rotatori obtinguts són  $[\alpha]_{\text{D}} = +120.0$  (*c* 0.4, MeOH) i  $[\alpha]_{\text{D}} = -92.3$  (*c* 0.26, MeOH). La configuració absoluta de la (+)- i (-)-epigabosina N també queda determinada, sent (4*S*,5*R*,6*R*)- i (4*R*,5*S*,6*S*)-**66**, respectivament.

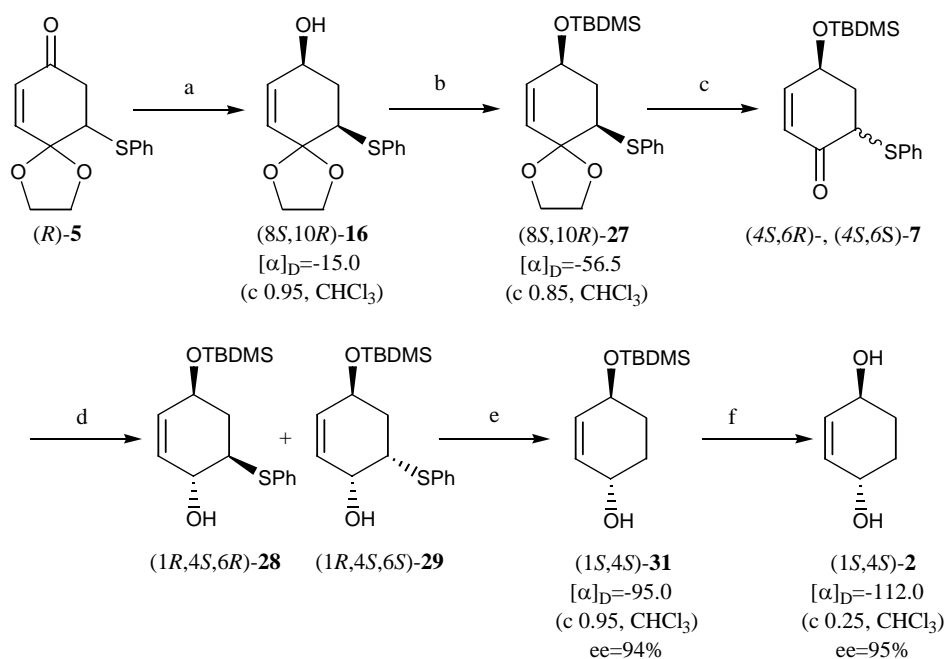


#### *IV. Resum*

---

En la present Tesi Doctoral s'ha emprat el monoacetal enantiopur de la *p*-benzoquinona, **5** com a substrat de partida per assajar la síntesi de diversos productes d'interès biològic.

En primer lloc, s'ha abordat la síntesi de cadascun dels enantiòmers de *trans*-2-ciclohexen-1,4-diol, **2**. L'aplicació de la seqüència sintètica de l'Esquema 64 partint de (*R*)-**5** porta a l'enantiòmer levorotatori (*1S,4S*)-**2** confirmant així, la configuració (*1R,4R*) assignada a l'enantiòmer majoritari obtingut en l'oxidació catalitzada per cloroperoxidases de l'1,3-ciclohexadiè.<sup>54</sup> La seva obtenció en els nostres laboratoris amb un elevat excés enantiomèric i bon rendiment suposa un nou mètode de preparació d'aquest compost, que competeix favorablement amb els descrits prèviament a la bibliografia.

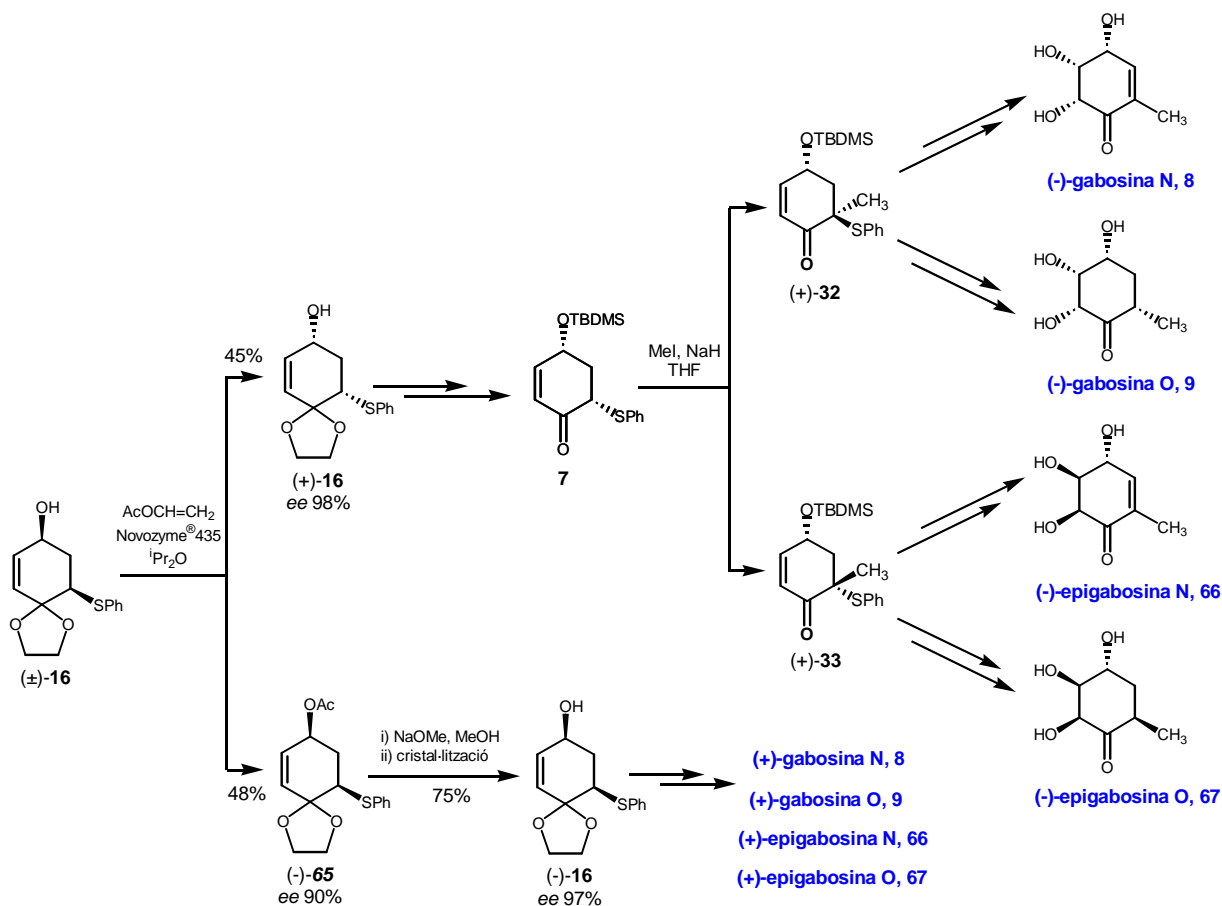


**Reactius:** (a) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0 °C, 4 h, 85%; (b) TBDMS-Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 5 d, 93%; (c) montmorillonita K-10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 18 h, 70%; (d) DIBAL-H, THF, -78 °C, 2.5 h, 79 %; (e) HBu<sub>3</sub>Sn, AIBN, toluè, 5 h, 71%; (f) Bu<sub>4</sub>NF, THF, t. amb., 20 h, 85%.

#### Esquema 64. Síntesi de (*1S,4S*)-**2**.<sup>60</sup>

Per una altra banda, s'ha dissenyat una aproximació sintètica a la família de les gabosines i compostos relacionats a partir del mateix quiró **5**. Per tal d'evitar separacions cromatogràfiques tedioses s'ha posat a punt una nova metodologia per obtenir cadascun dels enantiòmers de **5**. L'acetilació enantioselectiva de l'hidroxiacetal **16** amb acetat de vinil i una quantitat catalítica de Novozyme<sup>®</sup> 435 en diisopropil èter ha permès obtenir cadascun dels enantiòmers de les molècules objectiu d'una manera pràctica. L'estratègia s'ha aplicat per la síntesi de les (+)- i (-)-gabosines N i O i les (+)- i (-)-epigabosines N i O, que han estat sintetitzades per primera

vegada (Esquema 65) i, a més, s'ha establert la configuració absoluta de la gabosina O natural com a  $2R,3R,4R,6S$ .<sup>98</sup>



**Esquema 65.** Síntesi de les (+) i (-) gabosines N i O i (+) i (-) epigabosines N i O.<sup>98</sup>

Seguint aquesta estratègia sintètica orientada en la diversitat també s'han sintetitzat intermedis que contenen la funció epòxid, així com altres que tenen el substituent hidroximetil en la posició C<sub>6</sub>. Actualment en el grup de recerca ja s'està treballant per completar la síntesis d'altres molècules objectiu a partir d'aquests intermedis clau.

<sup>98</sup> Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1617.

## *V. Part experimental*

---

## **OBSERVACIONS GENERALS**

### Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (**RMN**) han estat enregistrats al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó de 250 MHz i de carboni-13 de 62.5 MHz han estat enregistrats en un aparell Bruker AC 250. Els espectres de protó de 400 MHz i de carboni-13 de 100 MHz s'han enregistrat en un aparell Bruker ARX 400. Els espectres de protó de 500 MHz i de carboni de 125 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker ARX 500.

Els espectres DEPT, COSY, n.O.e. i de correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , han estat enregistrats en una aparell Bruker AC 250 o bé en un aparell Bruker ARX 400.

Els desplaçaments es donen en  $\delta$  (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblat), ddd (doble doblat doblat), dddd (doble doblat doblat doblat), t (triplet), dt (doble triplet), td (triple doblat), q (quadruplet), qd (quàdruple doblat), qt (quàdruple triplet) i m (multiplet).

Els espectres d'infraroig (**IR**) s'han enregistrat 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. O bé, en un espectrofotòmetre model IR-FT Perkin Elmer 2000. 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".

### Espectrometria de masses

Els espectres de masses (**EM**) s'han realitzat en el *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, amb un espectròmetre Hewlett-Packard model 5989A utilitzant la tècnica d'ionització per impacte electrònic a 70 eV quan no s'indica res o per ionització química amb  $\text{NH}_3$ , ambdues amb sonda d'introducció directa (DIP).

### Cromatografia

Les cromatografies en 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 sota una làmpada de llum ultraviolada de 254 nm i/o amb una solució saturada de  $\text{KMnO}_4$  i  $\text{NaOH}$ .

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.

Les cromatografies a mitja pressió (10-20 Bar) s'han efectuat a través d'un rebliment quiral de triacetat de cel·lulosa de 15-25 mm, utilitzant una columna de 20 cm x 2.5 cm. La fase mòbil sempre ha estat etanol al 96%. La bomba emprada correspon al model Büchi 680 i el detector d'ultraviolat al model 8452A de Hewlett-Packard.

En les anàlisis realitzades per cromatografia de gasos (**GC**) 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 12m x 0.2 mm x 0.22 µm. La columna quiral emprada és del tipus Lipodex B. El programa utilitzat ha estat:  $T_{\text{injector}}$ : 240 °C,  $T_{\text{detector}}$ : 300 °C,  $T_1$ : 200 °C,  $t_1$ : 1 min, gradient 6 °C/min  $T_2$ : 260 °C (programa 1).

En les anàlisis realitzades per cromatografia líquida d'alta resolució (**CHPLC**) s'ha utilitzat un cromatògraf Waters 2690, amb detector ultraviolat-visible Waters 2487, connectat a un ordinador proveït de software Millennium. S'ha emprat una columna analítica quiral Daicel Chiralcel OD 4.6 x 250 nm, amb rebliment de dimetilfenilcarbamat lligat a sílica amb cel·lulosa, amb una pressió de treball entre 270 i 295 psi i un flux de 0.7 ml/min. Les absorcions han estat detectades a una longitud d'ona de 210 nm. La fase mòbil emprada s'indica en cada cas.

#### Utilitatge de laboratori

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

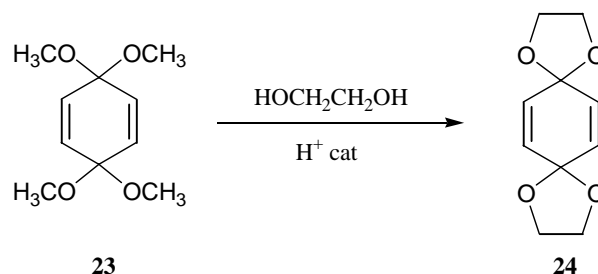
Les rotacions específiques  $[\alpha]_D$  s'han mesurat amb un polarímetre Propol Automatisches model Dr. Kermchen, utilitzant una cubeta de quars de 0.05 dm de longitud. O bé, en un espectropolarímetre model J-715 (Jasco) amb regulador de la temperatura i utilitzant una cubeta de 0.1 dm de longitud.

#### Anàlisi elemental

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.

## 1. PREPARACIÓ DE 10-FENILTIO-1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DEC-6-EN-8-ONA, 5

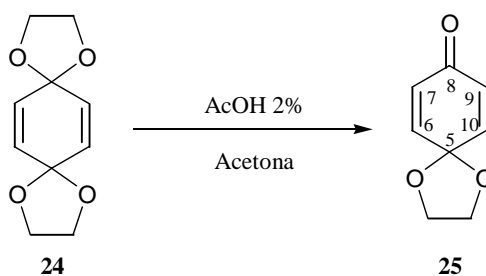
### 1.1. Obtenció d'1,4,9,12-tetraoxadiespiro[4.2.4.2]tetradeca-6,13-diè, 24



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica s'afegeixen 10.27 g (51.3 mmol) d'3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadiè, **23**, i es proveeix d'un sèptum de goma. En atmosfera inert de nitrogen s'afegeixen 26 ml (466 mmol) d'etilenglicol anhidre i una gota d'àcid acètic com a catalitzador. La mescla s'agita durant 36 h a temperatura ambient. A continuació, es filtra el sòlid blanc que ha aparegut amb un embut de placa fritada i es renta amb petites porcions d'aigua freda. El sòlid un cop deixat assecar durant 24 h al buit, rendeix 9.29 g (47.4 mmol) de **24**.<sup>55</sup> El rendiment de la reacció és del 92%.

<sup>1</sup>H-RMN de **24** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.90 (s, 1H: H<sub>etilènic</sub>), 4.03 (s, 2H: OCH<sub>2</sub>).

### 1.2. Obtenció d'1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, 25

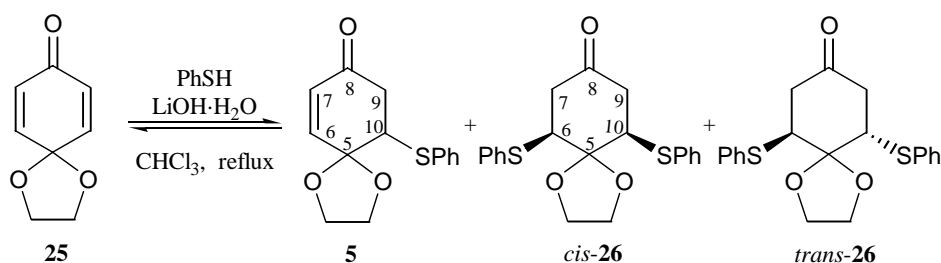


En un matràs de fons rodó d'1 l de capacitat proveït de refrigerant de reflux i d'agitació magnètica, es dissolen 4.61 g (23.5 mmol) de **24** en 205 ml d'acetona i 205 ml d'una solució aquosa d'àcid acètic al 2%. La mescla s'agita a 50 °C durant 2.5 h. Seguidament, s'evapora la major part del dissolvent a pressió reduïda, el cru resultant s'extreu amb cinc porcions de 50 ml d'èter. S'ajunten els extractes orgànics i es renten amb dues porcions de 50 ml d'aigua. A

continuació, s'ajunten les fases aquoses i es munta un sistema d'extracció continuada, durant 24 h, emprant èter com a dissolvent orgànic. Després de reunir tots els extractes etèrics, aquests s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins a obtenir 3.22 g d'un sòlid groguenc, que un cop recristal·litzat en èter/ciclohexà rendeix 3.00 g (19.6 mmol) d'un sòlid blanquinós que és identificat com a **25**.<sup>56</sup> El rendiment de la reacció és del 83%.

<sup>1</sup>H-RMN de **25** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.60 (d,  $J_{7,6}=10.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ), 6.15 (d,  $J_{6,7}=10.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.12 (s, 2H:  $\text{OCH}_2$ ).

### 1.3. Addició conjugada de tiofenol a **25**<sup>47</sup>



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 2.32 g (15.3 mmol) de monoacetal **25** en 20 ml de cloroform. Seguidament s'hi addicionen 870  $\mu\text{l}$  (8.5 mmol) de tiofenol i 142 mg (3.4 mmol) de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . La mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 4.5 h. Després es neutralitza amb una solució aquosa d'àcid acètic al 2%. La fase orgànica es renta amb aigua i s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre. A continuació, el dissolvent és evaporat a pressió reduïda obtenint-se 2.94 g d'un cru oliós el qual és purificat per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice, emprant com a eluent toluè/èter 10:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-123 mg (0.33 mmol, 7% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com a (6*RS*, 10*SR*)-6,10-difeniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, *cis*-**26**.<sup>47</sup>

-182 mg (0.49 mmol, 12% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com a (6*RS*, 10*RS*)-6,10-difeniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, *trans*-**26**.<sup>47</sup>

-1.7 g (6.5 mmol, 77% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com a 10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, **5**.<sup>47</sup>

-470 mg (3.1 mmol, 20%) de monoacetal, **25**.

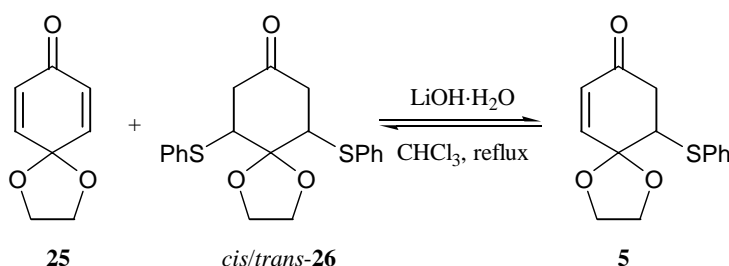


$^1\text{H-RMN}$  de *cis*-**26** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (m, 2H: H-aromàtics), 7.25 (m, 3H: H-aromàtics), 4.40 (abs. comp., 2H:  $\text{OCH}_2$ ), 3.53 (dd,  $J_{6,7_{\text{ax}}}=13.9$  Hz,  $J_{6,7_{\text{eq}}}=3.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 2.85 (dd,  $J_{7_{\text{ax}},7_{\text{eq}}}=14.6$  Hz,  $J_{7_{\text{ax}},6}=13.9$  Hz, 1H:  $\text{H}_{7_{\text{ax}}}$ ), 2.68 (dd,  $J_{7_{\text{eq}},7_{\text{ax}}}=14.6$  Hz,  $J_{7_{\text{eq}},6}=3.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_{7_{\text{eq}}}$ ).

$^1\text{H-RMN}$  de *trans*-**26** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (m, 2H: H-aromàtics), 7.25 (m, 3H: H-aromàtics), 4.18 (s, 2H:  $\text{OCH}_2$ ), 3.86 (dd,  $J_{6,7}=8.0$  Hz,  $J_{6,7}=5.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 2.88 (ddd,  $J_{7,7}=14.6$  Hz,  $J_{7,6}=5.1$  Hz,  $J_{7,9}=1.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ), 2.58 (ddd,  $J_{7,7}=14.6$  Hz,  $J_{7,6}=8.0$  Hz,  $J_{7,9}=1.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ).

$^1\text{H-RMN}$  de **5** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (dd,  $J=8.1$  Hz,  $J=2.2$  Hz, 2H: H-aromàtics), 7.26 (abs. comp., 3H: H-aromàtics), 6.64 (d,  $J_{6,7}=10.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 6.00 (d,  $J_{7,6}=10.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ), 4.17 (abs. comp., 4H:  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.77 (dd,  $J_{10,9}=9.5$  Hz,  $J_{10,9}=6.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_{10}$ ), 2.84 (d,  $J_{9,10}=6.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_9$ ), 2.84 (d,  $J_{9,10}=9.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_9$ ).

#### 1.4 Equilibració d'una mescla de **25** i dels disulfurs *cis*- i *trans*-**26**



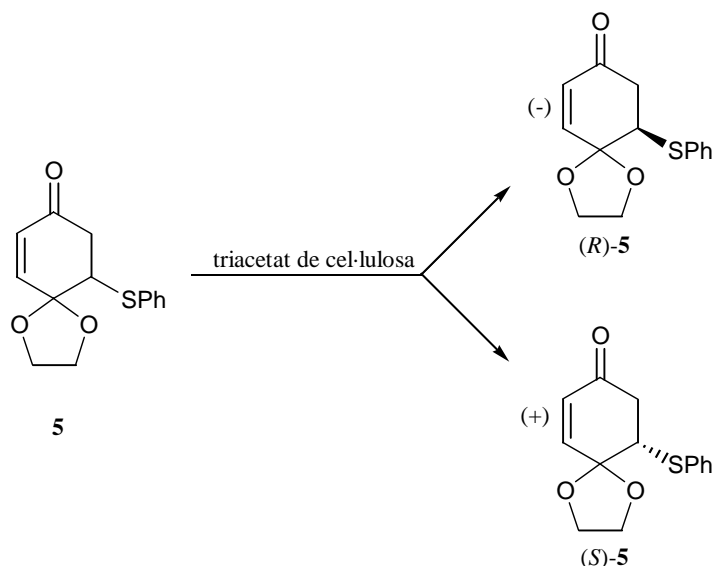
En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 878 mg (2.3 mmol) d'una mescla dels disulfurs *cis*- i *trans*-**26** i 446 mg (2.9 mmol) de **25** en 15 ml de  $\text{CHCl}_3$ . A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.24 mmol) de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  i s'escalfa a reflux durant 24 h. Seguidament, la mescla de reacció es neutralitza amb una solució aquosa d'àcid acètic al 2%. La fase orgànica es renta amb aigua i s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre. El dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins a obtenir-se 1.22 g d'un cru oliós el qual és purificat per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice, utilitzant com a eluent toluè/èter 10:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-90 mg (0.24 mmol, 10% de recuperació) d'un sòlid blanc identificat com a la mescla de disulfurs *cis*- i *trans*-**26**.

-693 mg (2.6 mmol, 56% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com **5**.

-191 mg (1.3 mmol, 43% de recuperació) d'una sòlid groguenc identificat com al monoacetal **25**.

### 1.5. Obtenció d'(*R*)- i (*S*)-**5**<sup>47</sup>



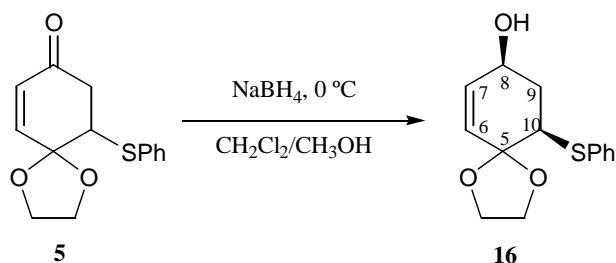
Els enantiòmers (*R*)- i (*S*)-**5**, s'obtenen per resolució directa de **5**. Per cada seqüència preparativa el procediment experimental seguit és el següent:

Es dissolen 100 mg (0.38 mmol) de **5** en 5 ml d'etanol al 96%. A continuació, la mostra és injectada en una columna líquida preparativa de mitja pressió, farcida de triacetat de cel·lulosa com a fase quiral estacionària (15-25 mm de la casa Merck), i s'empra com a eluent etanol/aigua 96:4, amb un cabal de 2.5 ml/min.

Del primer enantiòmer (*R*)-**5** se s'obtenen 41 mg (0.16 mmol, 84%), elueix amb un factor de capacitat de  $K_1=1.93$  (temps de retenció  $t_1=162$  min) i té una rotació específica  $[\alpha]_D=-72.1$  ( $c$  1.9,  $\text{CHCl}_3$ ). Del segon enantiòmer (*S*)-**5** se n'obtenen 43 mg (0.16 mmol, 84%), elueix amb un factor de capacitat de  $K_2=4.99$  (temps de retenció  $t_2=331$  min) i té una rotació específica  $[\alpha]_D=+71.8$  ( $c$  1.7,  $\text{CHCl}_3$ ). L'enantioselecció de la resolució realitzada té un valor d' $\alpha=2.59$ .

## 2. SÍNTESI DE *trans*-2-CICLOHEXEN-1,4-DIOL, 2

### 2.1. Obtenció de 10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ol, (±)-16



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 2.505 g (9.55 mmol) de **5** en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 25 ml de CH<sub>3</sub>OH. El matràs es col·loca en un bany d'aigua-gel a 0 °C i, en petites porcions, s'hi afegeixen 106 mg (2.80 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. La mescla de reacció es manté a 0 °C durant 1 h i després a temperatura ambient fins que, per seguiment amb cromatografia de capa prima (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/èter 9:1), s'observa la completa desaparició del substrat de partida. A continuació, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'hi afegeixen 30 ml d'aigua, s'acidifica amb una solució aquosa d'HCl al 4% i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). S'asseca la fase orgànica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora a pressió reduïda fins a obtenir 2.639 g d'un cru oliós. Aquest es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice, emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/èter 9:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-58 mg d'una mescla de productes no identificats provinents d'una possible reducció del doble enllaç del substrat de partida.

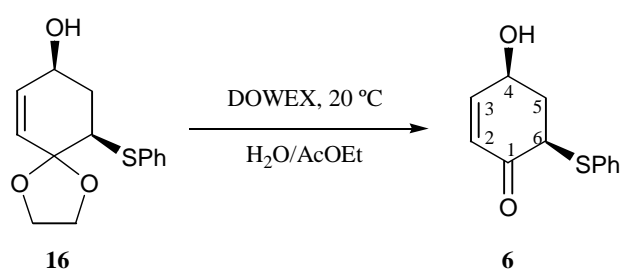
-2.351 g (8.89 mmol, 93% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a **16**.

<sup>1</sup>H-RMN de **16** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (m, 2H: H-aromàtics), 7.30 (abs. comp., 3H: H-aromàtics), 5.91 (dt, J<sub>7,6</sub>=10.2 Hz, J<sub>7,8</sub>≈J<sub>7,9eq</sub>≈1.8 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 5.66 (dd, J<sub>6,7</sub>=10.2 Hz, J<sub>6,8</sub>=2.2 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 4.25 (abs. comp., 5H: OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, H<sub>8</sub>), 3.43 (dd, J<sub>10,9ax</sub>=13.2 Hz, J<sub>10,9eq</sub>=2.9 Hz, 1H: H<sub>10</sub>), 2.46 (m, 1H: H<sub>9eq</sub>), 2.00 (ddd, J<sub>9ax,9eq</sub>=12.4 Hz, J<sub>9ax,10</sub>=13.2 Hz, J<sub>9ax,8</sub>=9.5 Hz, 1H: H<sub>9ax</sub>), 1.80 (d ample, J≈7.3 Hz, 1H: OH).

### 2.1.1. Obtenció de (-)-16

La mateixa reacció feta a partir de 516 mg (1.97 mmol) d'(*R*)-**5** en 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6 ml CH<sub>3</sub>OH i 22 mg (0.58 mmol) de NaBH<sub>4</sub> rendeix 440 mg (1.66 mmol, 85%) d'un sòlid blanc identificat com a (8*S*,10*R*)-**16**. **Punt de fusió:** 87-88 °C. **Rotació específica:** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -15.0 (*c* 0.95, CHCl<sub>3</sub>), ee 100% (CHPLC, hexà/2-propanol 95:5).

### 2.2. Obtenció de *cis*-6-feniltio-4-hidroxi-2-ciclohexenona, **6**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es disposen 135 mg (0.51 mmol) de **16**. A continuació, s'hi afegeixen 7 ml d'aigua destil·lada i 0.5 ml d'AcOEt per fer més homogènia la suspensió. Seguidament, s'hi afegeixen també 150 mg de reïna àcida DOWEX-50WX8-400 (prèviament activada fent un rentat amb una solució aquosa d'HCl al 2% i amb aigua) i s'agita a temperatura ambient durant 2.5 h. A continuació, es filtra la reïna i es renta amb AcOEt (4 x 4 ml). La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins a obtenir 108 mg d'un cru oliós que és purificat per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice, emprant com a eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/èter 9:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-9 mg d'un oli corresponent a productes que presenten a l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN majoritàriament senyals a la zona aromàtica.

-90 mg (0.41 mmol, 80% de rendiment) d'un oli identificat com a **6**.

-5 mg (0.02 mmol, 4% de recuperació) d'un producte identificat com, **16**.

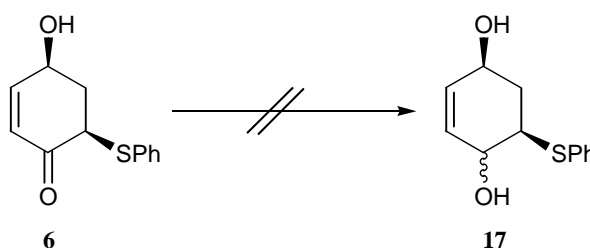
<sup>1</sup>H-RMN de *cis*-**6** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.45 (m, 2H: H-aromàtics), 7.30 (abs. comp., 3H: H-aromàtics), 6.90 (ddd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.9$  Hz,  $J_{3,5eq}=1.5$  Hz 1H: H<sub>3</sub>), 6.04 (dd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=2.2$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.56 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 3.87 (dd,  $J_{6,5ax}=11.0$  Hz,  $J_{6,5eq}=5.1$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.57

(dddd,  $J_{5_{\text{eq}},5_{\text{ax}}}=13.2$  Hz,  $J_{5_{\text{eq}},6}=5.1$  Hz,  $J_{5_{\text{eq}},4}=4.4$  Hz,  $J_{5_{\text{eq}},3}=1.5$  Hz, 1H:  $H_{5_{\text{eq}}}$ ), 2.10 (m, 2H: OH,  $H_{5_{\text{ax}}}$ ).

Aquest producte epimeritza molt lentament cap al seu isòmer *trans* degut a l'acidesa de  $H_6$ . Encara que no es va obtenir una mostra analítica d'aquest isòmer, dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de la barreja es van poder determinar algunes dades espectroscòpiques significatives.

$^1\text{H}$ -RMN de *trans*-**6** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.82 (m, 1H:  $H_3$ ), 5.91 (d ample,  $J_{2,3}=10.2$  Hz, 1H:  $H_2$ ), 4.78 (m, 1H:  $H_4$ ), 3.89 (t ample,  $J_{6,5}\approx J_{5,6}\approx 4.8$  Hz, 1H:  $H_6$ ), 2.35-2.22 (abs. comp., 2H:  $2H_5$ ).

### 2.3. Intents de reducció del grup carbonil de **6**

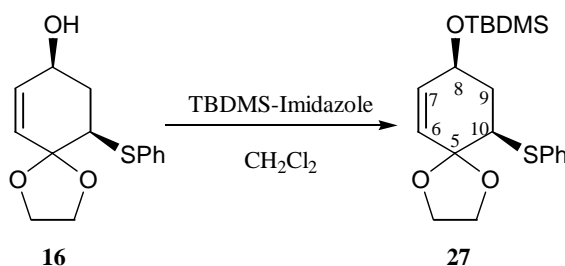


#### $\text{NaBH}_4$ com a reductor

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 107 mg (0.48 mmol) de **6** en 1.2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 1.2 ml de MeOH. El matràs es col·loca en un bany d'aigua-gel a 0 °C i en petites porcions s'hi afegeixen 4 mg (0.11 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . La mescla de reacció es manté a 0 °C durant 1 h i després a temperatura ambient fins que un control per cromatografia de capa prima ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /èter 9:1) indica la completa desaparició del substrat de partida. A continuació, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'hi afegeixen 2 ml d'aigua, s'acidifica amb una solució aquosa d'HCl al 4% i la fase aquosa s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 1 ml). S'asseca la fase orgànica sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora a pressió reduïda fins a obtenir 51 mg d'un cru oliós. A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa que encara queden restes de material de partida inalterat juntament amb senyals del producte de reducció esperat i altres senyals de productes no identificats.

DIBAL-H en THF com a reductor

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 103 mg (0.15 mmol) de **6** en 6.5 ml de THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. La dissolució es refreda a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i s'afegeixen 1.8 ml d'una dissolució 1 M de DIBAL-H en THF. La barreja es deixa reaccionar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i sota atmosfera de nitrogen durant 2 h. S'afegeixen 6.2 ml de MeOH i s'agita durant 1 h deixant que el sistema s'escalfi fins a temperatura ambient. Es filtra a través de *celite* i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 65 mg d'un cru oliós el qual presenta senyals del producte esperat, conjuntament amb senyals de la cetona de partida i altres productes no identificats.

**2.4. Obtenció de *cis*-8-*tert*-butildimetilsililoxi-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-è, ( $\pm$ )-27**

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica s'afegeixen 2.000 g (7.56 mmol) de **16** i es proveeix d'un sèptum de goma. En atmosfera de nitrogen s'afegeixen 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i es col·loca el matràs en un bany d'aigua-gel a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Seguidament s'afegeixen 2.35 ml de TBDMS-Imidazole durant 5 min. La mescla s'agita durant 5 dies a temperatura ambient. A continuació, s'afegeixen 5 ml d'aigua i s'acidifica amb HCl 2M. Es separen les fases i s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 ml). S'ajunten els extractes orgànics es renten amb aigua, s'asseca la fase orgànica sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins obtenir 2.822 g d'un residu oliós. Aquest es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice, utilitzant com eluent hexà/èter 5:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-2.381 g (6.29 mmol, 83% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com *cis*-10-feniltio-8-*tert*-butildimetilsililoxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-è, ( $\pm$ )-**27**.

-0.046 g d'una mescla de productes no identificats possiblement provinents de la reducció del doble enllaç del substrat de partida.

Dades físiques i espectroscòpiques de (±)-27

**Punt de fusió:** 35-37 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.22 (m, 3H: 3H-aromàtics), 5.76 (dt,  $J_{7,6}=10.2$  Hz,  $J_{7,8}\approx J_{7,9}\approx 1.9$  Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 5.57 (dd,  $J_{6,7}=10.2$  Hz,  $J_{6,8}=2.0$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 4.25 (m, 1H: H<sub>8</sub>), 4.10 (m, 4H: OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.40 (dd,  $J_{10,9ax}=14.0$  Hz,  $J_{10,9eq}=3.2$ , 1H: H<sub>10</sub>), 2.28 (dddd,  $J_{9eq,9ax}=12.5$  Hz,  $J_{9eq,8}=5.7$  Hz,  $J_{9eq,10}=3.2$  Hz,  $J_{9eq,7}=1.8$  Hz, 1H: H<sub>9eq</sub>), 2.05 (ddd,  $J_{9ax,10}=14.0$  Hz,  $J_{9ax,9eq}=12.5$  Hz,  $J_{9ax,8}=9.8$  Hz, 1H: H<sub>9ax</sub>), 0.83 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.02 (s, 3H: CH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H: CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136.1 (C<sub>ar-S</sub>), 135.6 (C<sub>6</sub>), 130.9/128.8/127.7/126.5 (C<sub>7</sub>/C-aromàtics), 106.1 (C<sub>5</sub>), 68.0 (C<sub>8</sub>), 66.4/66.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 52.7 (C<sub>10</sub>), 39.7 (C<sub>9</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.5/-4.7 (2CH<sub>3</sub>).

**DEPT** enregistrat.

**IR** (KBr): ν 3069, 2955, 2884, 1584, 1472, 1386, 1248, 1154, 1086 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z** (%): 377 (M<sup>+</sup>, 0.5), 269 (M<sup>+</sup>-PhSH, 7), 242 (100), 75 (63), 73 (52).

Anàlisi elemental:

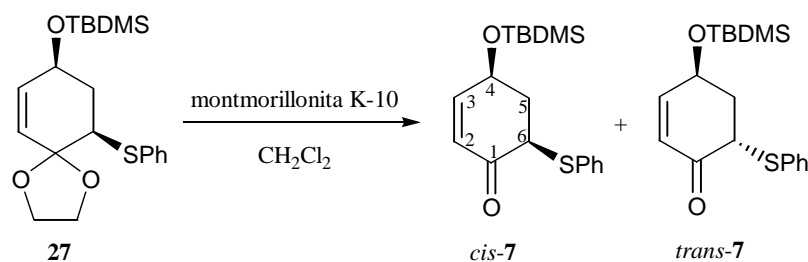
*Calculada per a* C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>SSi: C, 63.45; H, 7.99; S, 8.47.

*Experimental:* C, 63.42; H, 7.99; S, 8.14.

#### 2.4.1. Obtenció de (-)-27

La mateixa reacció feta a partir de 440 mg (1.66 mmol) d'(8*S*,10*R*)-16 en 13 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 0.52 ml (2.66 mmol) de TBDMS-Imidazole rendeix 584 mg (1.54 mmol, 93%) d'un sòlid blanc (8*S*,10*R*)-27. **Punt de fusió:** 49-51 °C (CHCl<sub>3</sub>). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -56.5$  (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>), ee 100% (CHPLC, hexà/2-propanol 90:10).

## 2.5. Obtenció de *cis*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenona, ( $\pm$ )-*cis*-7



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es disposen 914 mg (2.41 mmol) de **27**, 28 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 3.2 g de montmorillonita K-10. La barreja s'agita a temperatura ambient durant 18 h. A continuació, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 759 mg d'un cru oliós. Aquest es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice, utilitzant com eluent hexà/èter 10:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-41 mg d'un producte que en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN presenta senyals majoritàriament a la zona aromàtica.

-601 mg (1.80 mmol, 75% de rendiment) d'un oli identificat com *cis*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-2-ciclohexenona, *cis*-7.

### Dades físiques i espectroscòpiques de *cis*-7

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.27 (m, 3H: 3H-aromàtics), 6.76 (dt, J<sub>3,2</sub>=10.2 Hz, J<sub>3,4</sub>≈J<sub>3,5</sub>≈1.9 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.98 (dd, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, J<sub>2,4</sub>=2.0 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.52 (dddd, J<sub>4,5ax</sub>=9.6 Hz, J<sub>4,5eq</sub>=4.7 Hz, J<sub>4,3</sub>≈J<sub>4,2</sub>≈2.0 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 3.79 (dd, J<sub>6,5ax</sub>=13.2 Hz, J<sub>6,5eq</sub>=4.4 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.42 (dddd, J<sub>5eq,5ax</sub>=12.9 Hz, J<sub>5eq,4</sub>=4.7 Hz, J<sub>5eq,6</sub>=4.4 Hz, J<sub>5eq,3</sub>=1.7 Hz, 1H: H<sub>5eq</sub>), 2.06 (ddd, J<sub>5ax,6</sub>=13.2 Hz, J<sub>5ax,5eq</sub>=12.9 Hz, J<sub>5ax,4</sub>=9.6 Hz, 1H: H<sub>5ax</sub>), 0.84 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.04 (s, 3: CH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H: CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.5 (C<sub>1</sub>), 153.7 (C<sub>3</sub>), 132.9/128.9/127.7 (C<sub>2</sub>/C-aromàtics), 67.6 (C<sub>4</sub>), 52.3 (C<sub>6</sub>), 40.4 (C<sub>5</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6/-4.8 (2CH<sub>3</sub>).



**DEPT, COSY** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia en el senyal a  $\delta$  4.52 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  3.79, 2.42 i 2.06. De la mateixa manera si s'irradia el senyal a  $\delta$  3.79 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  4.52, 2.42 i 2.06.

**IR** (film):  $\nu$  3059, 2954, 2929, 2857, 1685 ( $\nu$  C=O), 1472, 1253, 1097  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/z** (%): 333 ( $M^+$ , 1), 225 (20), 224 (22), 168 (35), 167 (100), 75 (31), 73 (36).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{18}H_{26}O_2SSi$ : C, 64.42; H, 7.83; S, 9.58.

Experimental: C, 64.66; H, 7.73; S, 9.13.

Aquest producte epimeritza molt lentament cap al seu isòmer *trans*-7 degut a l'acidesa del protó  $H_6$ . Això s'accentua quan la reacció es realitza en quantitats més elevades. Es va poder obtenir una mostra analítica i de l'espectre de  $^1H$ -RMN es van poder determinar algunes dades espectroscòpiques significatives. L'espectre de  $^{13}C$ -RMN és el de la barreja.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de *trans*-7

**$^1H$ -RMN** (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.42 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.29 (m, 3H: 3H-aromàtics), 6.76 (ddd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.7$  Hz,  $J_{3,5}=1.2$  Hz, 1H:  $H_3$ ), 5.91 (ddd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=1.8$  Hz,  $J_{2,6}=1.0$  Hz 1H:  $H_2$ ), 4.73 (dddd,  $J_{4,5}=10.0$  Hz,  $J_{4,5}=3.2$  Hz,  $J_{4,3}=2.7$  Hz,  $J_{4,2}=1.8$  Hz, 1H:  $H_4$ ), 3.97 (ddd,  $J_{6,5}\approx J_{6,5'}\approx 4.5$  Hz,  $J_{6,2}=1.0$  Hz, 1H:  $H_6$ ), 2.35 (abs. comp., 2H: 2- $H_5$ ), 0.88 (s, 9H:  $tBu$ ), 0.08 (t, 6H: 2 $\underline{CH}_3$ ).

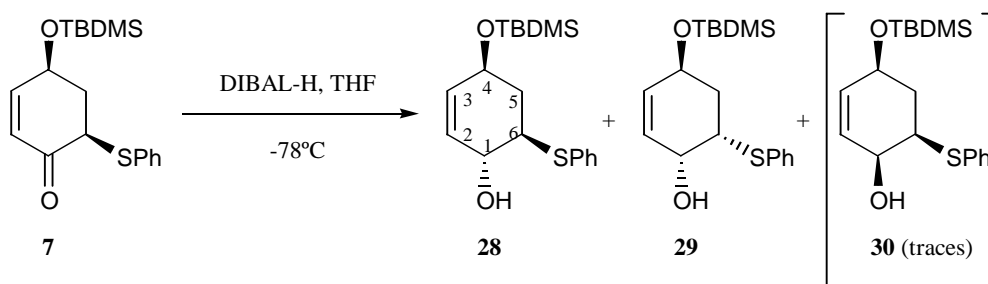
**$^{13}C$ -RMN** (62.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  193.8 ( $C_1$ ), 152.1 ( $C_3$ ), 133.4/127.8/126.9 ( $C_2/C$ -aromàtics), 64.5 ( $C_4$ ), 50.7 ( $C_6$ ), 38.7 ( $C_5$ ), 25.7 ( $C(\underline{CH}_3)_3$ ), 18.0 ( $\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$ ), -4.6/-4.8 (2 $\underline{CH}_3$ ).

### 2.5.1. Obtenció de (4*S*,6*R*)-7 i (4*S*,6*S*)-7

La mateixa reacció feta a partir de 595 mg (1.57 mmol) d' (8*S*,10*R*)-27 en 19 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 2.1 g de montmorillonita rendeix 370 mg (1.11 mmol, 70%) d'un oli incolor identificat com una barreja de (4*S*,6*R*)-7 i (4*S*,6*S*)-7.

No s'ha calculat la **rotació específica** perquè no ha estat possible aïllar els diastereoisòmers purs.

### 2.6. Obtenció de (1*R**S*,4*S**R*,6*R**S*)-, (±)-28, i (1*R**S*4*S**R*,6*S**R*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-6-feniltio-2-ciclohexenol, (±)-29



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 1.54 g (4.6 mmol) de *cis*-7 en 62 ml de THF anhidre en atmosfera de nitrogen. La dissolució es refreda a -78 °C i s'afegeixen 18.4 ml (18.4 mmol) d'una dissolució 1 M de DIBAL-H en THF. La barreja s'agita a -78 °C i en atmosfera de nitrogen durant 2.5 hores. S'afegeixen 62 ml de MeOH i s'agita durant 1 h deixant que la mescla s'escalfi fins a temperatura ambient. Es filtra a través de *celite* i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.118 g (3.34 mmol) d'un cru oliós que s'identifica com una barreja dels isòmers obtinguts, **28** i **29** en una proporció 1:0.44, que s'utilitzen per la següent reacció sense més purificació. El rendiment de la reacció és del 72%.

Per cromatografia en columna de gel de sílice (toluè/èter 10:1) s'obté una mostra analítica de **28**.

Dades físiques i espectroscòpiques de (±)-28

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.31 (m, 3H: 3H-aromàtics), 5.71 (dt, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, J<sub>2,1</sub>≈J<sub>2,4</sub>≈1.7 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 5.62 (dq, J<sub>3,2</sub>=10.2 Hz, J<sub>3,4</sub>≈J<sub>3,1</sub>≈J<sub>3,5</sub>≈1.8 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 4.38 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 4.10 (m, 1H: H<sub>1</sub>), 2.97 (ddd, J<sub>6,5</sub>=13.6 Hz, J<sub>6,1</sub>=9.1 Hz, J<sub>6,5'</sub>=2.9 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.68 (abs. ampla, 1H: OH), 2.28 (dddd, J<sub>5',5</sub>=12.7 Hz, J<sub>5',4</sub>=5.5 Hz, J<sub>5',6</sub>=2.9 Hz, J<sub>5',3</sub>=1.8 Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 1.67 (ddd, J<sub>5,6</sub>=13.6 Hz, J<sub>5,5'</sub>=12.7 Hz, J<sub>5,4</sub>=9.0 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 0.85 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.04 (s, 3H: CH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H: CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 134.3/133.4 (C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>), 129.5/128.1 (C-aromàtics), 70.0 (C<sub>1</sub>), 68.2 (C<sub>4</sub>), 51.6 (C<sub>6</sub>), 39.4 (C<sub>5</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6/-4.7 (2CH<sub>3</sub>).

**COSY**, correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C i experiment **NOEDIFF** enregistrats. La irradiació del protó a δ 4.38 genera efecte n.O.e. sobre els senyals a δ 5.71, 5.62, 2.97 i 2.28. Irradiant el protó a δ 4.10 s'observa n.O.e. sobre els senyals a δ 5.71, 2.68 i 1.67. Finalment, la irradiació del protó a δ 2.97 dona n.O.e. sobre els senyals a δ 4.38 i 2.68.

**IR** (film): ν 3401 (OH), 3033, 2954, 2856, 1472, 1253, 1087 (ν C-O) cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z** (%): 335 (M<sup>+</sup>, 0.1), 209 (65), 151 (45), 95 (20), 75 (100), 73 (41).

Anàlisi elemental:

*Calculada per a* C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>SSi: C, 64.33; H, 8.39; S, 9.53.

*Experimental*: C, 64.35; H, 8.57; S, 9.13.

Es va poder obtenir una mostra analítica de **29** i de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN es van poder determinar algunes dades espectroscòpiques significatives. Els senyals de l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN s'han extret de la barreja.

Dades espectroscòpiques de (±)-29

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.25 (m, 3H: 3H-aromàtics), 5.79 (abs. comp., 2H: H<sub>2</sub> i H<sub>3</sub>), 4.34 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 4.13 (m, 1H: H<sub>1</sub>), 3.79 (dt, J<sub>6,5</sub>=11.2 Hz,

$J_{6,1} \approx J_{6,5} \approx 3.2$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.47 (d,  $J_{OH,1} = 5.2$  Hz, 1H: OH), 2.15 (ddd,  $J_{5',5} = 13.4$  Hz,  $J_{5',6} = 11.2$  Hz,  $J_{5',4} = 4.5$  Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 1.88 (dt,  $J_{5,5'} = 13.4$  Hz,  $J_{5,4} \approx J_{5,6} \approx 3.5$  Hz, , 1H: H<sub>5</sub>), 0.87 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu ), 0.06 (s, 6H: 2CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  133.9/132.3 (C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>), 129.7/129.1/127.1 (C-aromàtics), 64.9 (C<sub>4</sub>), 64.3 (C<sub>1</sub>), 48.3 (C<sub>6</sub>), 33.9 (C<sub>5</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6/-4.7 (2CH<sub>3</sub>).

Experiment **NOEDIFF** enregistrat. La irradiació del protó a  $\delta$  4.34 dona n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  5.79, 2.15 i 1.88. Irradiant el protó a  $\delta$  4.13 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  5.79, 3.79, 2.47 i 1.88. Finalment, la irradiació del protó a  $\delta$  3.79 genera efecte n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  4.13, 2.15 i 1.88.

Ocasionalment es va poder obtenir també una mostra analítica de l'isòmer **30**, del qual es van poder determinar les seves dades espectroscòpiques.

#### Dades espectroscòpiques de ( $\pm$ )-**30**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 (d, 2H: 2H-aromàtics), 7.33 (m, 3H: 3H-aromàtics), 5.85 (ddd,  $J_{2,3} = 10.0$  Hz,  $J_{2,1} = 4.7$  Hz,  $J_{2,4} = 1.7$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 5.78 (dt,  $J_{3,2} = 10.0$  Hz,  $J_{3,4} \approx J_{3,5} \approx 0.9$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 4.27 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 3.95 (m, 1H: H<sub>1</sub>), 3.28 (dt,  $J_{6,5} = 13.5$  Hz,  $J_{6,1} \approx J_{6,5'} \approx 3.0$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.62 (d,  $J_{OH,1} = 9.4$  Hz, 1H: OH), 2.00 (m, 1H: H<sub>5'</sub>), 1.87 (ddd,  $J_{5,6} = 13.5$  Hz,  $J_{5,4} = 12.0$  Hz,  $J_{5,5'} = 10.0$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 0.87 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu ), 0.06 (s, 6H: 2CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  136.2/132.1 (C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>), 129.3/127.5/127.1 (C-aromàtics), 68.4 (C<sub>4</sub>), 63.1 (C<sub>1</sub>), 49.1 (C<sub>6</sub>), 32.8 (C<sub>5</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.5/-4.7 (2CH<sub>3</sub>).

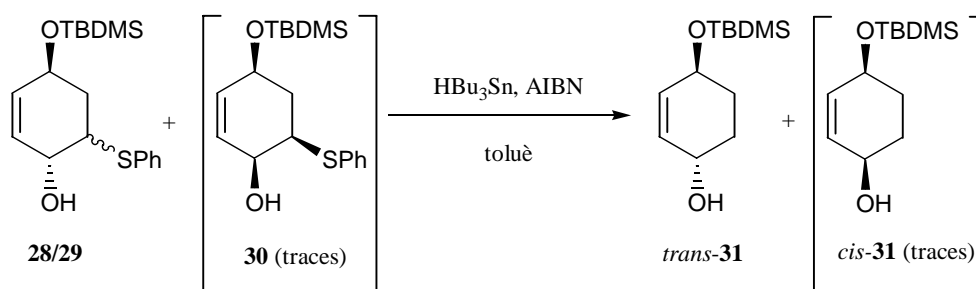
Experiment **NOEDIFF** enregistrat. La irradiació del protó a  $\delta$  4.27 dona n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  5.85, 5.78, 3.28, 2.00 i 1.87. La irradiació del protó a  $\delta$  3.95 genera efecte n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  5.85, 5.78, 3.79, 2.47 i 1.88. Finalment, irradiant el protó a  $\delta$  3.79 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  4.13, 2.15 i 1.88.

### 2.6.1. Obtenció de (1*R*,4*S*,6*R*)-**28** i (1*R*,4*S*,6*S*)-**29**

La mateixa reacció feta a partir de 370 mg (1.11 mmol) d'una barreja de (4*S*,6*R*)-**7** i (4*S*,6*S*)-**7** en 15 ml de THF i 4.5 ml (4.43 mmol) d'una dissolució 1 M de DIBAL-H en THF rendeix 295 mg (0.88 mmol, 79%) d'un oli incolor identificat com a (1*R*,4*S*,6*R*)-**28** i (1*R*,4*S*,6*S*)-**29**.

No s'ha calculat la **rotació específica** perquè no ha estat possible aïllar els diastereoisòmers purs.

### 2.7. Obtenció del *trans*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-ciclohexenol, (±)-**31**



En un matràs de fons rodó de dues boques i 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 200 mg (0.59 mmol) de **28/29** en 6 ml de toluè anhidre i s'hi afegeix 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN. A continuació, el matràs de reacció es col·loca en un bany termostatitzat a 120 °C i gota a gota s'hi addicionen 1.46 ml (5.94 mmol) d' $\text{HBu}_3\text{Sn}$ . Cada 5 minuts addicionem 0.25 ml d'una dissolució preparada prèviament amb 300 mg d'AIBN en 12 ml de toluè anhidre, fins a un total de 4 h de reacció. Seguidament, el dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins a obtenir 250 mg d'un cru oliós. Aquest es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice, emprant com eluent hexà/AcOEt 12:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

- 50 mg de derivats d'alquil d'estany i derivats de tiofenol.
- 45 mg (0.13 mmol, 22% recuperat) d'un oli identificat com **28/29**.
- 14 mg (0.06 mmol) d'un oli identificat com *cis*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-ciclohexenol, *cis*-**31**.

-91mg (0.40 mmol, 67% de rendiment, 86 % sobre substrat consumit) d'un oli identificat com *trans*-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-ciclohexenol, *trans*-**31**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de ( $\pm$ )-*trans*-**31**

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.71 (m, 2H:  $\text{H}_2$  i  $\text{H}_3$ ), 4.24 (m, 2H:  $\text{H}_1$  i  $\text{H}_4$ ), 2.10 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.87 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.06 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ ), 0.05 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  133.8/131.7 ( $\text{C}_2/\text{C}_3$ ), 67.0/66.6 ( $\text{C}_1/\text{C}_4$ ), 30.9 ( $\text{C}_5/\text{C}_6$ ), 30.4 ( $\text{C}_5/\text{C}_6$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.5/-4.6 ( $2\text{CH}_3$ ).

**IR** (film):  $\nu$  3338 ( $\nu$  OH), 3029, 2952, 2929, 2857, 1472, 1388, 1257, 1084  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Dades físiques i espectroscòpiques de ( $\pm$ )-*cis*-**31**

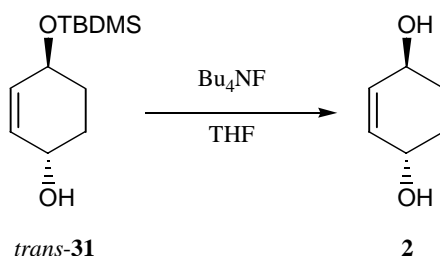
$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.75 (m, 2H:  $\text{H}_2$  i  $\text{H}_3$ ), 4.12 (m, 1H:  $\text{H}_4$ ), 4.08 (m, 1H:  $\text{H}_1$ ), 1.72 (m, 2H), 1.47 (d,  $J_{\text{OH},1}=7.6$  Hz, 1H:OH), 1.29 (m, 2H), 0.87 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.06 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ ), 0.05 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  134.3 ( $\text{C}_2$ ), 130.6 ( $\text{C}_3$ ), 66.3/64.9 ( $\text{C}_1/\text{C}_4$ ), 28.5/28.3 ( $\text{C}_5/\text{C}_6$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.6/-4.7 ( $2\text{CH}_3$ ).

#### **2.7.1. Obtenció de (1*S*,4*S*)-**31** i (1*R*,4*S*)-**31****

La mateixa reacció feta a partir de 295 mg (0.88 mmol) d'(1*R*,4*S*,6*R*)-**28** i (1*R*,4*S*,6*S*)-**29** en 10 ml de toluè, 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN, 2.61 ml (10.61 mmol) d' $\text{HBu}_3\text{Sn}$  rendeix 142 mg (0.62 mmol, 71%) d'un oli incolor identificat com a (1*S*,4*S*)-**31**. **Rotació específica** d'(1*S*,4*S*)-**31**:  $[\alpha]_{\text{D}}=-95.0$  ( $c$  0.95,  $\text{CHCl}_3$ ), ee 94% (CHPLC, hexà/2-propanol 99:1). També s'obtenen 11 mg (0.05 mmol) d'un oli incolor identificat com a (1*R*,4*S*)-**31**. **Rotació específica** d'(1*R*,4*S*)-**31**:  $[\alpha]_{\text{D}}=-22.5$  ( $c$  0.26,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 2.8. Obtenció de *trans*-2-ciclohexen-1,4-diol, ( $\pm$ )-**2**



En un matràs de fons rodó de 5ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es disposen 54 mg (0.24 mmol) de *trans*-**31**, 0.5 ml (0.47 mmol) d'una dissolució 1M de Bu<sub>4</sub>NF en THF i es dilueix amb 0.5 ml de THF. La barreja s'agita a temperatura ambient durant 20 h. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins obtenir 95 mg d'un cru oliós. Aquest es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice utilitzant com eluent CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-70 mg de derivats de Bu<sub>4</sub>NF.

-21 mg (0.18 mmol, 78% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com *trans*-2-ciclohexen-1,4-diol, **2**.

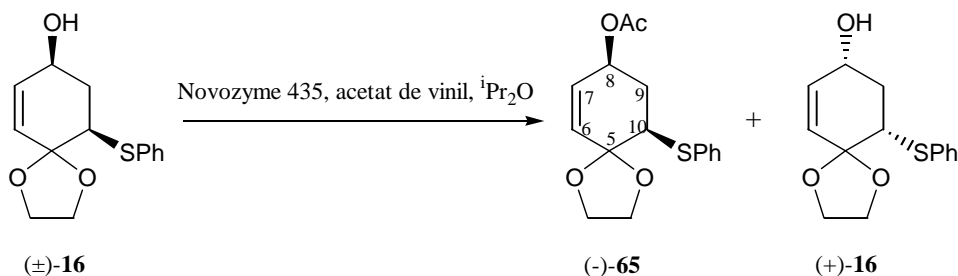
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.80 (s, 2H: H<sub>2</sub> i H<sub>3</sub>), 4.26 (bt, 2H: H<sub>1</sub> i H<sub>4</sub>), 2.13 (m, 2H), 1.50 (ddd, J=10.2, 8.2, 2.2 HZ, 2H).

### 2.8.1 Obtenció de (-)-**2**

La mateixa reacció feta a partir de 90 mg (0.39 mmol) d'(1*S*,4*S*)-**31** en 0.8 ml de THF i 0.8 ml (0.79 mmol) d'una dissolució 1M de Bu<sub>4</sub>NF en THF rendeix 38 mg (0.33 mmol, 85%) d'un sòlid blanquinós identificat com (1*S*,4*S*)-**2**. **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -112.0$  (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>), ee 95% (CHPLC, hexà/2-propanol 98:2); lit.<sup>53</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} = +144.7$  (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>), ee 94% per (1*R*,4*R*)-**2**.

### 3. OBTENCIÓ DE CADASCUN DELS ENANTIÒMERS DE 16

#### 3.1. Obtenció de (8*S*,10*R*)-8-acetoxi-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-è, (-)-65<sup>101</sup>



En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.167 g (4.41 mmol) de (±)-**16** en 245 ml d'*i*Pr<sub>2</sub>O. La dissolució s'escalfa a 32 °C i s'afegeixen 250 mg de Novozyme<sup>®</sup>435 (*Candida antarctica* Lipasa B) i 2.45 ml (26.58 mmol) d'acetat de vinil. La barreja s'agita 32 °C durant 3 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/èter 9:1) i per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. La reacció s'atura quan els dos pics majoritaris corresponents a l'alcohol **16** i l'acetat **65** a *t*<sub>R</sub>: 7.05 i 7.90 tenen àrees relatives 1:1.5.

Es filtra la solució en un embut de placa filtrant per tal de recuperar l'enzim, s'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i augmentant gradualment la polaritat amb èter fins a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/èter 90:10. D'aquesta manera s'obtenen 654 mg (2.13 mmol, 48% de rendiment) d'un oli identificat com (8*S*,10*R*)-8-acetoxi-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-è, (-)-**65**, ee 90% (CHPLC, hexà/2-propanol 80:20) i 520 mg (1.97 mmol, 45% de rendiment) de (8*R*,10*S*)-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ol, (+)-**16**, ee 98% (CHPLC, hexà:2-propanol 80:20), les seves dades espectroscòpiques ja s'han descrit a l'apartat 2.1.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (8*S*,10*R*)-65

**Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -7.7$  (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>), ee 90% (CHPLC, hexà/2-propanol, 80:20)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.22 (m, 3H: 3H-aromàtics), 5.78 (dt, *J*<sub>7,6</sub>=10.2 Hz, *J*<sub>7,8</sub>≈*J*<sub>7,9eq</sub>≈1.5 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 5.72 (dd, *J*<sub>6,7</sub>=10.2 Hz, *J*<sub>6,8</sub>=1.4 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 5.31 (ddt, *J*<sub>8,9ax</sub>=10.0 Hz, *J*<sub>8,9eq</sub>=5.8 Hz, *J*<sub>8,7</sub>≈*J*<sub>8,6</sub>≈1.5 Hz, 1H: H<sub>8</sub>), 4.13 (m, 4H: OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.45



(dd,  $J_{10,9ax}=13.8$  Hz,  $J_{10,9eq}=3.2$  Hz, 1H:  $H_{10}$ ), 2.46 (dddd,  $J_{9eq,9ax}=12.7$  Hz,  $J_{9eq,8}=5.8$  Hz,  $J_{9eq,10}=3.2$  Hz,  $J_{9eq,7}=1.4$  Hz, 1H:  $H_{9eq}$ ), 2.11 (ddd,  $J_{9ax,10}=13.8$  Hz,  $J_{9ax,9eq}=12.7$  Hz,  $J_{9ax,8}=10.0$  Hz, 1H:  $H_{9ax}$ ), 2.01 (s, 3H:  $OCOCH_3$ ).

$^{13}C$ -RMN (62.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.4 ( $OCOCH_3$ ), 135.3/131.5/131.4 (C-aromàtics), 130.6/130.2 ( $C_6/C_7$ ), 128.9/126.9 (C-aromàtics), 105.5 ( $C_5$ ), 68.9 ( $C_8$ ), 66.4/66.2 ( $OCH_2CH_2O$ ), 52.6 ( $C_{10}$ ), 35.2 ( $C_9$ ), 21.1 ( $OCOCH_3$ ).

DEPT, COSY i HMQC enregistrats.

IR (ATR)  $\nu$ : 2962, 2889, 1734 ( $\nu$  C=O), 1233, 1151, 1041, 1016  $cm^{-1}$ .

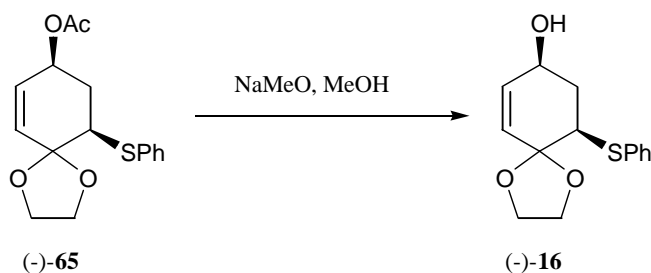
EM  $m/z$  (ESI+): 329.1 ( $M+Na^+$ , 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{16}H_{18}O_4S$ : C, 62.72; H, 5.92; S, 10.47.

Experimental: C, 62.51; H, 5.94; S, 10.36.

### 3.2. Obtenció de (-)-16



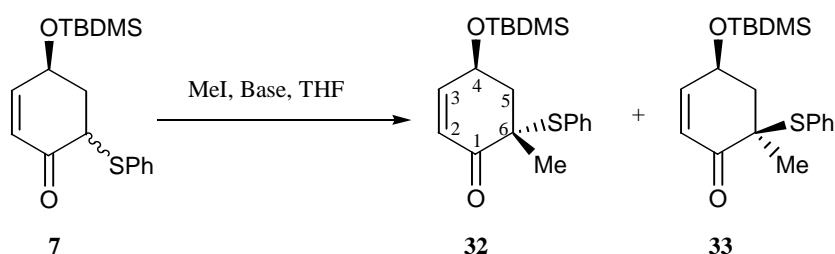
En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 630 mg (2.06 mmol) de (-)-65 en 7 ml de MeOH. A continuació s'hi addicionen 111 mg (2.06 mmol) de NaMeO. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina ( $CH_2Cl_2$ /èter 9:1), als 30 minuts ja no s'observa substrat de partida.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el cru de reacció es dilueix amb 25 ml d'aigua, s'acidifica lleugerament amb HCl 2% i la fase aquosa s'extreu amb  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 ml). S'asseca la fase orgànica sobre  $MgSO_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru aïllat es

cromatografia en columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{èter}$  90:10). S'obtenen 446 mg (1.69 mmol, 82% de rendiment) d'un sòlid que per recristal·lització ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pentà}$ ) donen 406 mg (1.54 mmol, 75% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (8*S*,10*R*)-10-feniltio-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ol, (-)-**16**, ee 97% (CHPLC, hexà:2-propanol, 80:20), les seves dades espectroscòpiques ja s'han descrit a l'apartat 2.1.

#### 4. REACCIONS D'ALQUILACIÓ

##### 4.1. Obtenció de (4*RS*,6*RS*)-, (±)-**32**, i (4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-metil-2-ciclohexenona, (±)-**33**



##### i) NaH com a base

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït amb agitació magnètica es dissolen 372 mg (9.32 mmol) de NaH en 8 ml de THF anhidre en atmosfera de nitrogen. La dissolució es refreda a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  i s'afegeixen 2.078 g (6.21 mmol) de (±)-**7** dissolts en 30 ml de THF anhidre. La barreja s'agita a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  i sota atmosfera de nitrogen durant 15 min. S'afegeixen 3.9 ml (62.5 mmol) de MeI i es deixa que evolucioni fins arribar a temperatura ambient. Es controla la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 10:1).

Després de 2 hores ja no s'observa substrat de partida, s'acidifica lleugerament amb una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i la fase aquosa s'extreu amb AcOEt (3 x 10 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins obtenir 2.04 g d'un residu oliós. Aquest es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com eluent hexà/èter 10:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-798 mg (2.29 mmol, 37% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-metil-2-ciclohexenona, (±)-**32**.

-931 mg (2.67 mmol, 43% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-metil-2-ciclohexenona, (±)-**33**.

ii) <sup>t</sup>BuOK com a base

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 90 mg (0.76 mmol) de <sup>t</sup>BuOK en 2 ml de THF anhidre en atmosfera de nitrogen. La dissolució es refreda a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i s'afegeixen 232 mg (0.69 mmol) de ( $\pm$ )-**7** dissolts en 3 ml de THF anhidre. La barreja s'agita a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i sota atmosfera de nitrogen durant 15 min. S'afegeixen 436  $\mu\text{l}$  (6.94 mmol) de MeI i es deixa que evolucioni fins arribar a temperatura ambient. Es monotoritza la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 10:1).

Després de 2 hores ja no s'observa substrat de partida, s'acidifica lleugerament amb una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i la fase aquosa s'extreu amb AcOEt (3 x 10 ml). S'ajunten els extractes orgànics s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins obtenir 315 mg d'un residu oliós. Aquest es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com eluent hexà/èter 10:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-90 mg (0.26 mmol, 30% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com ( $\pm$ )-**32**.

-205 mg (0.60 mmol, 67% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com ( $\pm$ )-**33**.

Dades físiques i espectroscòpiques de (4*RS*,6*RS*)-**32**

**Punt de fusió:** 69-71  $^{\circ}\text{C}$  (Hexà/AcOEt).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (m, 5H: 5H-aromàtics), 6.73 (dt,  $J_{3,2}=10.4\text{ Hz}$ ,  $J_{3,4}\approx J_{3,5\text{eq}}\approx 2.0\text{ Hz}$ , 1H:  $\text{H}_3$ ), 5.92 (dd,  $J_{2,3}=10.4\text{ Hz}$ ,  $J_{2,4}=2.3\text{ Hz}$ , 1H:  $\text{H}_2$ ), 4.90 (ddt,  $J_{4,5\text{ax}}=10.0\text{ Hz}$ ,  $J_{4,5\text{eq}}=5.4\text{ Hz}$ ,  $J_{4,2}\approx J_{4,3}\approx 2.1\text{ Hz}$ , 1H:  $\text{H}_4$ ), 2.39 (ddd,  $J_{5\text{eq},5\text{ax}}=13.8\text{ Hz}$ ,  $J_{5\text{eq},4}=5.4\text{ Hz}$ ,  $J_{5\text{eq},3}=2.0\text{ Hz}$ , 1H:  $\text{H}_{5\text{eq}}$ ), 2.17 (dd,  $J_{5\text{ax},5\text{eq}}=13.8\text{ Hz}$ ,  $J_{5\text{ax},4}=10.0\text{ Hz}$ , 1H:  $\text{H}_{5\text{ax}}$ ), 1.30 (s, 3H: Me), 0.91 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.14 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.13 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.3 ( $\text{C}_1$ ), 151.9 ( $\text{C}_3$ ), 137.3/129.7/129.1/128.7 (C-aromàtics), 126.4 ( $\text{C}_2$ ), 65.5 ( $\text{C}_4$ ), 54.0 ( $\text{C}_6$ ), 46.3 ( $\text{C}_5$ ), 25.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 24.1 (Me), 18.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**DEPT** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  4.90 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  6.73, 2.39, 2.17 i no sobre 1.30. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  1.30 s'observa

n.O.e. sobre els senyals 2.39 i 2.17 i no sobre 4.90. Confirmant, així, la disposició relativa del metil.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2958, 2926, 2855, 1674 ( $\nu$  C=O), 1465, 1253, 1093, 1057  $\text{cm}^{-1}$ .

Dades físiques i espectroscòpiques de (4RS,6SR)-**33**

**Punt de fusió:** 52-53 °C (Hexà/AcOEt).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.47 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.30 (m, 3H: 3H-aromàtics), 6.68 (ddt,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.5$  Hz,  $J_{3,5}\approx J_{3,5'}\approx 0.8$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.93 (dd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=1.8$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.51 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 2.21 (m, 2H: 2H<sub>5</sub>), 1.38 (s, 3H: Me), 0.88 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.08 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  197.0 (C<sub>1</sub>), 150.7 (C<sub>3</sub>), 137.0/131.1/129.1/128.6 (C-aromàtics), 127.2 (C<sub>2</sub>), 65.3 (C<sub>4</sub>), 54.6 (C<sub>6</sub>), 45.3 (C<sub>5</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.5 (Me), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>).

**DEPT, COSY, HMQC** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  4.51 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  6.68, 2.21 i 1.38. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  1.38 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  4.51, 2.21.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2952, 2930, 2851, 1670 ( $\nu$  C=O), 1248, 1215, 1070, 1033  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/z** (ESI+) de la barreja de **32** i **33**: 371.2 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

Anàlisi elemental (de la barreja de **32** i **33**):

*Calculada per a* C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>SSi: C, 65.47; H, 8.10; S, 9.20.

*Experimental:* C, 65.13; H, 8.23; S, 8.85.

#### 4.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de 32 i 33

La mateixa reacció feta a partir de 1.93 g (5.76 mmol) de (4*S*,6*R*)-**7** en 36 ml de THF, 346 mg (8.64 mmol) de NaH i 3.62 ml (57.6 mmol) de MeI rendeix 598 mg (1.72 mmol, 30%) de (4*S*,6*S*)-**32**. i 957 mg (2.74 mmol, 48%) de (4*S*,6*R*)-**33**.

(4*S*,6*S*)-**32**: sòlid blanc. **Punt de fusió**: 92-94 °C (hexà). **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -127.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

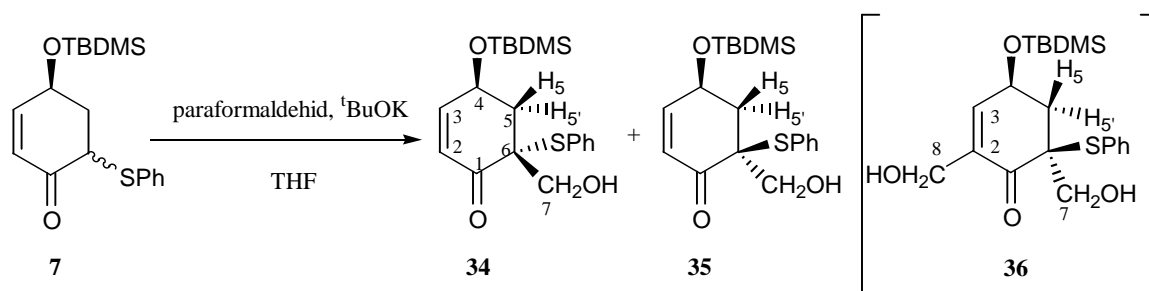
(4*S*,6*R*)-**33**: oli. **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -20.0$  (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

La mateixa reacció feta a partir de 2.00 g (5.98 mmol) de (4*R*,6*S*)-**7** en 37 ml de THF, 360 mg (8.99 mmol) de NaH i 3.77 ml (59.9 mmol) de MeI rendeix 579 mg (1.66 mmol, 28%) de (4*R*,6*R*)-**32** i 893 mg (2.56 mmol, 43%) de (4*R*,6*S*)-**33**.

(4*R*,6*R*)-**32**: sòlid blanc. **Punt de fusió**: 94-96 °C (hexà). **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = +127.5$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

(4*R*,6*S*)-**33**: oli. **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = +19.0$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

#### 4.2. Obtenció de (4*RS*,6*SR*)-, (±)-**34**, i (4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-hidroxi-2-ciclohexenona, (±)-**35**



En un matràs de fons rodó de dues boques i 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i connectat a través d'un tub de tefló a un altre matràs de fons rodó de 2 ml, que conté paraformaldehyd en atmosfera de nitrogen, s'hi disposen 12 mg (0.10 mmol) de <sup>t</sup>BuOK. A continuació, s'hi afegeix una dissolució de 324 mg (0.97 mmol) de (±)-**7** en 4 ml de THF anhidre. Mantenint una forta agitació es fa passar un corrent de formaldehyd a través del tub de tefló connectat a una de les boques del baló de reacció, sense que la punta del tub arribi a tocar la superfície de la dissolució i sigui prou ample per evitar la seva obturació.

Aquest corrent es genera escalfant el baló que conté 29 mg (0.97 mmol) de paraformaldehyd a 200 °C, utilitzant el corrent de nitrogen per regular el pas del formaldehyd a la dissolució.

Acabada l'addició, s'afegeix una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl per tal d'acidificar lleugerament la mescla de reacció i la fase aquosa s'extreu amb AcOEt (3 x 5 ml). S'asseca la fase orgànica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre. S'evapora el dissolvent i el cru aïllat es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 10:1). S'obtenen per ordre d'elució:

-191 mg (0.52 mmol, 54% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-hidroximetil-2-ciclohexenona, (±)-**34**.

-43 mg (0.12 mmol, 12% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-6-hidroximetil-2-ciclohexenona, (±)-**35**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (4*RS*,6*SR*)-**34**

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (m, 5H: 5H-aromàtics), 6.80 (dt, J<sub>3,2</sub>=10.2 Hz, J<sub>3,4</sub>≈J<sub>3,5</sub>≈2.0 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.93 (dd, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, J<sub>2,4</sub>=2.3 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.94 (ddt, J<sub>4,5</sub>=10.0 Hz, J<sub>4,5'</sub>=5.5 Hz, J<sub>4,2</sub>≈J<sub>4,3</sub>≈2.1 Hz 1H: H<sub>4</sub>), 3.89 (d, J<sub>7,7'</sub>=11.7 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 3.51 (d, J<sub>7,7'</sub>=11.7 Hz, 1H: H<sub>7'</sub>), 2.49 (dd, J<sub>5,5'</sub>=14.0 Hz, J<sub>5,4</sub>=10.0 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 2.22 (ddd, J<sub>5,5'</sub>=14.0 Hz, J<sub>5',4</sub>=5.5 Hz, J<sub>5',3</sub>=2.0 Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 0.90 (s, 9H: 'Bu), 0.14 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.9 (C<sub>1</sub>), 153.1 (C<sub>3</sub>), 137.3/129.9/128.9/128.1 (C-aromàtics), 127.0 (C<sub>2</sub>), 65.8 (C<sub>7</sub>), 65.5 (C<sub>4</sub>), 57.9 (C<sub>6</sub>), 40.3 (C<sub>5</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>).

**DEPT** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia en el senyal a δ 4.94 no s'observa n.O.e. sobre els senyals a δ 3.89 i 3.51. Si s'irradia el senyal a δ 3.89 no s'observa n.O.e. sobre el senyal a δ 4.94.

**IR** (ATR) ν: 3513, 2955, 2926, 2852, 1670 (ν C=O), 1254, 1065 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z** (ESI<sup>+</sup>): 387 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{19}H_{28}O_3SSi$ : C, 62.59; H, 7.74; S, 8.80.

Experimental: C, 62.54; H, 7.75; S, 8.43.

#### Dades espectroscòpiques de (4*RS*,6*RS*)-35

$^1H$ -RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.32 (m, 5H: 5H-aromàtics), 6.70 (dd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=3.4$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.98 (dd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=1.3$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.54 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 3.71 (d,  $J_{7,7'}=11.6$  Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 3.55 (d,  $J_{7',7}=11.6$  Hz, 1H: H<sub>7'</sub>), 2.50 (dd,  $J_{5',5}=14.3$  Hz,  $J_{5',4}=5.0$  Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 2.13 (dd,  $J_{5,5'}=14.3$  Hz,  $J_{5,4}=5.5$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 0.88 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.02 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

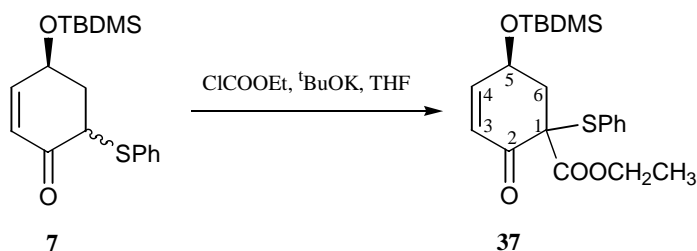
$^{13}C$ -RMN (62.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  195.9 (C<sub>1</sub>), 149.5 (C<sub>3</sub>), 137.2/129.6/129.5/128.7 (C-aromàtics), 127.4 (C<sub>2</sub>), 65.1 (C<sub>7</sub>), 64.0 (C<sub>4</sub>), 58.1 (C<sub>6</sub>), 39.7 (C<sub>5</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.7 (2 SiCH<sub>3</sub>).

HMQC i experiment NOEDIFF enregistrat. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  4.54 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  3.71 i 3.55.

En realitzar la reacció amb un excés de formaldehid, s'ha pogut aïllar el producte de diadició (4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-feniltio-2,6-dihidroximetil-2-ciclohexenona, ( $\pm$ )-**36**.

$^1H$ -RMN de ( $\pm$ )-**36** (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.34 (m, 5H: 5H-aromàtics), 6.74 (m, 1H: H<sub>3</sub>), 4.98 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 4.29 (dt,  $J_{8,8'}=13.6$  Hz,  $J_{8,3}\approx J_{8,4}\approx 1.4$  Hz, 1H: H<sub>8</sub>), 4.18 (dt,  $J_{8',8}=13.6$  Hz,  $J_{8',3}\approx J_{8',4}\approx 1.3$  Hz, 1H: H<sub>8'</sub>), 3.92 (d,  $J_{7,7'}=11.7$  Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 3.53 (d,  $J_{7',7}=11.7$  Hz, 1H: H<sub>7'</sub>), 2.50 (dd,  $J_{5,5'}=14.0$  Hz,  $J_{5,4}=10.0$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 2.24 (ddd,  $J_{5',5}=14.0$  Hz,  $J_{5',4}=5.5$  Hz,  $J_{5',3}=2.0$  Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 0.91 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.14 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

### 4.3. Obtenció de 5-*tert*-butildimetilsililoxi-1-feniltio-2-oxociclohex-3-enocarboxilat d'etil, **37**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 19 mg (0.16 mmol) de  $t\text{BuOK}$  en 0.5 ml de THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. La dissolució es refreda a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i s'afegeixen 48 mg (0.14 mmol) de **7** dissolts en 0.5 ml de THF anhidre. La barreja s'agita a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i en atmosfera de nitrogen durant 15 min. S'afegeixen 17  $\mu\text{l}$  (0.17 mmol) de  $\text{ClCOOEt}$  i s'agita durant 2 h deixant que la mescla s'escalfi fins a temperatura ambient.

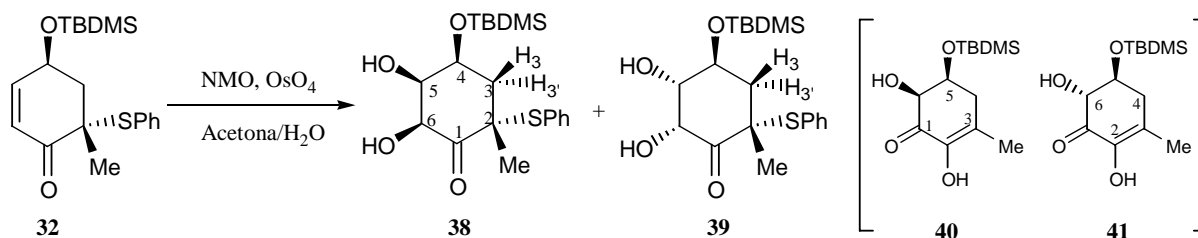
A continuació, s'acidifica lleugerament amb una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i la fase aquosa s'extreu amb  $\text{AcOEt}$  (3 x 3 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins obtenir 45 mg d'un residu oliós. Aquest es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com eluent hexà/èter 10:1. S'obtenen 34 mg (0.08 mmol, 60% de rendiment) d'un oli identificat com 5-*tert*-butildimetilsililoxi-1-feniltio-2-oxociclohex-3-enocarboxilat d'etil, **37**.

$^1\text{H-RMN}$  de **37** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (m, 5H: 5H-aromàtics), 5.89 (m, 2H:  $\text{H}_3$  i  $\text{H}_4$ ), 4.42 (td,  $J_{5,6} \approx J_{5,6'} = 7.7$  Hz,  $J_{5,4} = 2.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_5$ ), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H:  $\text{OCH}_2$ ), 2.53 (dd,  $J_{6,6'} = 17.2$  Hz,  $J_{6,5} = 8.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 2.43 (dd,  $J_{6',6} = 17.2$  Hz,  $J_{6',5} = 7.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_{6'}$ ), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H:  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.82 (s, 9H:  $t\text{Bu}$ ), -0.02 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), -0.05 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).



## 5. REACCIONS DE DIHIDROXILACIÓ

### 5.1. Obtenció de (2*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-, (±)-**38**, i (2*RS*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, (±)-**39**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 536 mg (1.54 mmol) de (±)-**32** en 13 ml d'una dissolució d'acetona/aigua 8:1, que prèviament ha estat desgasada fent-li passar una corrent de nitrogen durant 1 h. A continuació, s'hi afegeixen 541 mg (4.62 mmol) d'*N*-òxid de *N*-metilmorfolina (NMO) i 1.93 ml (0.15 mmol) d'una dissolució al 2.5% de OsO<sub>4</sub> en <sup>t</sup>BuOH. La mescla s'agita a temperatura ambient i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Després de 4 h de reacció, s'addiciona 1.0 ml d'una dissolució de NaHSO<sub>3</sub> al 40% i es deixa en agitació durant 20 min, per tal d'eliminar l'excés d'oxidant. S'acidifica lleugerament amb una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl, es separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb AcOEt. S'asseca la fase orgànica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 10:1 i augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-43 mg (0.16 mmol, 10% de rendiment) d'un sòlid identificat com (5*RS*,6*SR*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,6-dihidroxi-3-metil-2-ciclohexenona, **41**.

-107 mg (0.39 mmol, 26% de rendiment) d'un sòlid identificat com (5*RS*,6*RS*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,6-dihidroxi-3-metil-2-ciclohexenona, **40**.

-335 mg (0.88 mmol, 57% de rendiment) d'un oli identificat com una barreja d'isòmers **38** i **39** en una proporció 1:0.4.

-14 mg d'una mescla de productes no identificats possiblement provinents de la oxidació del sofre a sulfòxid.

Per cromatografia en columna s'obté una mostra analítica de ( $\pm$ )-**38**.

Dades físiques i espectroscòpiques de ( $\pm$ )-**40**

**Punt de fusió:** 113-115 °C (MeOH).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.66 (m, 1H: OH<sub>enol</sub>), 4.35 (q,  $J_{5,6}\approx J_{5,4}\approx J_{5,4}\approx 3.0$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 4.25 (m, 1H: H<sub>6</sub>), 3.17 (d,  $J_{OH,6}=3.8$  Hz, 1H: OH), 2.69 (ddq,  $J_{4,4}=18.0$  Hz,  $J_{4,5}=3.5$  Hz,  $J_{4,Me}=1.8$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 2.37 (ddq,  $J_{4,4}=18.0$  Hz,  $J_{4,5}=3.2$  Hz,  $J_{4,Me}=0.9$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 1.88 (s, 3H: Me), 0.79 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.03 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  193.7 (C<sub>1</sub>), 141.7 (C<sub>3</sub>), 126.8 (C<sub>2</sub>), 75.6 (C<sub>6</sub>), 71.7 (C<sub>5</sub>), 37.3 (C<sub>4</sub>), 25.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.0 (Me), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (SiCH<sub>3</sub>).

**DEPT i HMQC** enregistrats.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3390 (b.a.), 2927, 2853, 1684, 1652, 1251, 1105, 1051 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z** (ESI<sup>+</sup>): 295 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

Dades físiques i espectroscòpiques de ( $\pm$ )-**41**

**Punt de fusió:** 127-139 °C (AcOEt/Hexà).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.77 (m, 1H: OH<sub>enol</sub>), 4.05 (d,  $J_{6,5}=10.4$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 3.83 (ddd,  $J_{5,6}=10.4$  Hz,  $J_{5,4}=9.4$  Hz,  $J_{5,4'}=5.6$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 3.24 (m, 1H: OH), 2.50 (ddq,  $J_{4,4'}=17.5$  Hz,  $J_{4,5}=9.4$  Hz,  $J_{4,Me}=1.7$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 2.42 (ddq,  $J_{4',4}=17.5$  Hz,  $J_{4',5}=5.6$  Hz,  $J_{4,Me}=0.7$  Hz, 1H: H<sub>4'</sub>), 1.91 (m, 3H: Me), 0.89 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.11 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  193.4 (C<sub>1</sub>), 142.4 (C<sub>3</sub>), 129.6 (C<sub>2</sub>), 77.9 (C<sub>6</sub>), 72.9 (C<sub>5</sub>), 38.2 (C<sub>4</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.0 (Me), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>).

**DEPT i HMQC** enregistrats.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3467, 3390, 2924, 2853, 1661, 1625, 1112, 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/z** (ESI+): 295 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100).

### Dades físiques i espectroscòpiques de ( $\pm$ )-**38**

**$^1\text{H}$ -RMN** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (m, 1H: 1H-aromàtics), 7.29 (m, 4H: 4H-aromàtics), 5.31 (dd,  $J_{6,\text{OH}}=5.0$  Hz,  $J_{6,5}=3.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.58 (ddd,  $J_{4,3\text{ax}}=11.3$  Hz,  $J_{4,3\text{eq}}=4.8$  Hz,  $J_{4,5}=2.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_4$ ), 4.31 (m, 1H:  $\text{H}_5$ ), 3.47 (d,  $J_{\text{OH},6}=5.0$  Hz, 1H: OH), 2.38 (dd,  $J_{3,3'}=14.1$  Hz,  $J_{3,4}=11.3$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ), 2.11 (ddd,  $J_{3',3}=14.1$  Hz,  $J_{3',4}=4.8$  Hz,  $J_{3',5}=1.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_{3'}$ ), 1.27 (m, 3H: Me), 0.92 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.16 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.15 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.4 ( $\text{C}_1$ ), 136.2/129.9/129.1/128.8 (C-aromàtics), 77.2 ( $\text{C}_5$ ), 71.9 ( $\text{C}_6$ ), 66.7 ( $\text{C}_4$ ), 53.9 ( $\text{C}_2$ ), 41.9 ( $\text{C}_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 23.2 (Me), 18.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**DEPT** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  5.31 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  4.58, 4.31 i no sobre el senyal a  $\delta$  1.27. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  4.58 s'observa n.O.e. sobre el senyal a  $\delta$  5.31.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3426 (b.a.), 2957, 2926, 2890, 2854, 1717 ( $\nu$  C=O), 1255, 1115, 1077  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/z** (ESI+) de la barreja de **38** i **39**: 405 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100).

Anàlisi elemental: (de la barreja de **38** i **39**):

*Calculada per a*  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SSi}$ : C, 59.65; H, 7.90; S, 8.38.

*Experimental*: C, 59.21; H, 8.25; S, 7.94.

#### **5.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de **38** i **39****

La mateixa reacció feta a partir de 600 mg (1.72 mmol) de (4*S*,6*S*)-**32** en 15 ml d'acetona/aigua 8:1, 605 mg (5.17 mmol) de NMO i 2.16 ml (0.17 mmol) d'una solució de

OsO<sub>4</sub> al 2.5% en <sup>t</sup>BuOH, rendeix 408 mg (1.07 mmol, 62% de rendiment) d'una barreja d'isòmers identificats com (2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-**38** i (2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**39**. Per cristal·lització en hexà s'ha pogut obtenir una mostra analítica d'ambdós isòmers.

(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-**38**: oli. **Rotació específica**:  $[\alpha]_D = +60.0$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

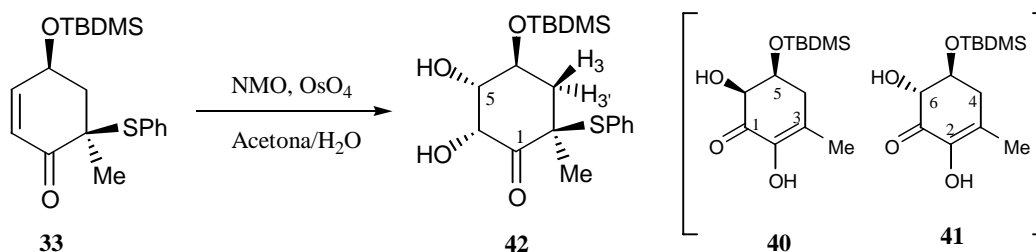
(2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**39**: sòlid blanc. **Punt de fusió**: 128-130 °C (AcOEt/Hexà). **Rotació específica**:  $[\alpha]_D = +17.1$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

La mateixa reacció feta a partir de 581 mg (1.67 mmol) de (4*R*,6*R*)-**32** en 15 ml d'acetona/aigua 8:1, 586 mg (5.00 mmol) de NMO i 2.09 ml (0.17 mmol) d'una solució de OsO<sub>4</sub> al 2.5% en <sup>t</sup>BuOH, rendeix 270 mg (0.71 mmol, 42%) d'una barreja d'isòmers identificats com (2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-**38** i (2*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-**39**. Per cristal·lització en hexà s'ha pogut obtenir una mostra analítica de (2*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-**39**: sòlid blanc. **Rotació específica**:  $[\alpha]_D = -20.0$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN de (2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**39** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.28 (m, 3H: 3H-aromàtics), 4.79 (t,  $J_{6,5} \approx J_{6,OH} \approx 2.8$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 4.14 (m, 2H: H<sub>4</sub> i H<sub>5</sub>), 3.74 (d,  $J_{OH,6} = 2.7$  Hz, 1H: OH), 2.47 (dd,  $J_{3',3} = 14.2$  Hz,  $J_{3',4} = 3.0$  Hz, 1H: H<sub>3'</sub>), 2.39 (d,  $J_{OH,5} = 1.6$  Hz, 1H: OH), 1.95 (ddd,  $J_{3,3'} = 14.2$  Hz,  $J_{3,4} \approx J_{3,5} \approx 2.0$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 1.53 (s, 3H: Me), 0.87 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.07 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

Experiments **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia en el senyal a 4.79 s'observa n.O.e. sobre el senyal a δ 1.53.

## 5.2. Obtenció de (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-metilciclohexanona, (±)-**42**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 510 mg (1.46 mmol) de ( $\pm$ )-**33** en 13 ml d'una dissolució d'acetona/aigua 8:1, que prèviament ha estat desgasada fent-li passar una corrent de nitrogen durant 1 h. A continuació, s'hi afegeixen 514 mg (4.39 mmol) d'*N*-òxid de metilmorfolina (NMO) i 1.84 ml (0.15 mmol) d'una dissolució al 2.5% de OsO<sub>4</sub> en <sup>t</sup>BuOH. La mescla s'agita a temperatura ambient i es monitoritza la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Després de 4 h de reacció, s'addiciona 1.0 ml d'una dissolució de NaHSO<sub>3</sub> al 40% i es deixa en agitació durant 20 minuts, per tal d'eliminar l'excés d'oxidant. S'acidifica lleugerament amb una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl, es separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb AcOEt. S'asseca la fase orgànica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 10:1 i augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-11 mg (0.04 mmol, 3% de rendiment) d'un sòlid identificat com (5*RS*,6*SR*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,6-dihidroxí-3-metil-2-ciclohexenona, **41**, les seves dades físiques i espectroscòpiques ja s'han descrit en l'apartat 5.1.

-7 mg (0.03 mmol, 2% de rendiment) d'un sòlid identificat com (5*RS*,6*RS*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,6-dihidroxí-3-metil-2-ciclohexenona, **40**, les seves dades físiques i espectroscòpiques ja s'han descrit en l'apartat 5.1.

-388 mg (1.01 mmol, 70% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxí-2-metil-ciclohexenona, ( $\pm$ )-**42**

-80 mg (0.20 mmol, 14% de rendiment) d'un oli identificat com el producte de l'oxidació del sofre a sulfòxid.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-**42**

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28 (m, 5H: 5H-aromàtics), 5.64 (t,  $J_{6,5} \approx J_{6,OH} \approx 3.1$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 4.23 (ddd,  $J_{5,4} = 5.2$  Hz,  $J_{5,6} = 3.2$  Hz,  $J_{5,3} = 1.6$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 4.14 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 3.71 (d,  $J_{OH,6} = 3.0$  Hz, 1H: OH), 2.47 (dd,  $J_{3',3} = 15.2$  Hz,  $J_{3',4} = 3.4$  Hz, 1H: H<sub>3'</sub>), 2.47 (d,  $J_{OH,6} = 1.6$  Hz, 1H: OH), 2.24 (ddd,  $J_{3,3'} = 15.2$  Hz,  $J_{3,4} = 2.3$  Hz,  $J_{3,5} = 1.6$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 1.15 (s, 3H: Me), 0.96 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.17 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.6 ( $\text{C}_1$ ), 136.5/131.0/129.2/128.5 (C-aromàtics), 76.7 ( $\text{C}_5$ ), 70.6 ( $\text{C}_6$ ), 68.2 ( $\text{C}_4$ ), 53.0 ( $\text{C}_2$ ), 42.9 ( $\text{C}_3$ ), 25.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 23.3 (Me), 17.8 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.3 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**DEPT, COSY, HMQC, NOESY** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  5.64 s'observa n.O.e. sobre el senyals a  $\delta$  4.23. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  4.23 només s'observa n.O.e. sobre el senyal a  $\delta$  5.64.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3392 (b.a.), 2958, 2926, 2890, 2855, 1710 ( $\nu$  C=O), 1253, 1111, 1067  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/z** (ESI+): 405 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100 ).

Anàlisi elemental:

*Calculada per a*  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SSi}$ : C, 59.65; H, 7.90; S, 8.38.

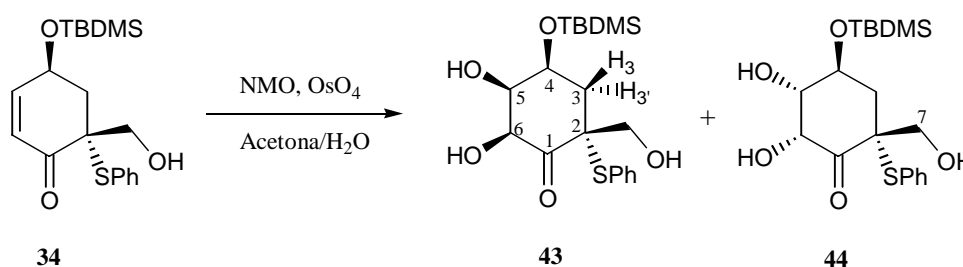
*Experimental*: C, 59.75; H, 8.24; S, 8.03.

### 5.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de 42

La mateixa reacció feta a partir de 602 mg (1.73 mmol) de (4*S*,6*R*)-**33** en 15 ml d'acetona/aigua 8:1, 607 mg (5.17 mmol) de NMO i 2.16 ml (0.17 mmol) d'una solució de  $\text{OsO}_4$  al 2.5% en  $^t\text{BuOH}$ , rendeix 343 mg (0.90 mmol, 52% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**42**. **Punt de fusió**: 109-111 °C (hexà). **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -98$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ ).

La mateixa reacció feta a partir de 602 mg (1.73 mmol) de (4*R*,6*S*)-**33** en 15 ml d'acetona/aigua 8:1, 607 mg (5.17 mmol) de NMO i 2.16 ml (0.17 mmol) d'una solució de  $\text{OsO}_4$  al 2.5% en  $^t\text{BuOH}$ , rendeix 337 mg (0.90 mmol, 52% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**42**. **Punt de fusió**: 108-110 °C (hexà). **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = +104.2$  ( $c$  1.19,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.3. Obtenció de (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-, (±)-**43**, i (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-hidroximetilciclohexanona, (±)-**44**



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 150 mg (0.41 mmol) de **34** en 4 ml d'una dissolució d'acetona/aigua 8:1. A continuació, s'hi afegeixen 121 mg (1.03 mmol) d'*N*-òxid de *N*-metilmorfolina (NMO) i 258 µl (0.02 mmol) d'una dissolució al 2.5% de OsO<sub>4</sub> en <sup>t</sup>BuOH. La mescla s'agita a temperatura ambient i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Després de 15 h de reacció, s'addicionen 0.2 ml d'una dissolució de NaHSO<sub>3</sub> al 40% i es deixa agitant durant 20 minuts, per tal d'eliminar l'excés d'oxidant. S'acidifica lleugerament amb una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl, es separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb AcOEt. S'asseca la fase orgànica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 10:1 i augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-10 mg (0.03 mmol, 7% recuperat) d'un sòlid blanc identificat com **34**.

-30 mg (0.07 mmol, 18% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-hidroximetilciclohexenona, **44**.

-62 mg (0.16 mmol, 38% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltio-5,6-dihidroxi-2-hidroximetilciclohexenona, **43**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-**43**

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (m, 5H: 5H-aromàtics), 5.22 (d, J<sub>6,5</sub>=3.1 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 4.59 (ddd, J<sub>4,3</sub>=11.3 Hz, J<sub>4,3'</sub>=5.1 Hz, J<sub>4,5</sub>=2.2 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 4.31 (m, 1H: H<sub>5</sub>), 3.86 (d, J<sub>7,7'</sub>=11.9 Hz,

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.34 (m, 3H: 3H-aromàtics), 4.80 (d,  $J_{6,5}=3.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.32 (d,  $J_{7,7'}=12.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ), 4.18 (td,  $J_{5,6}\approx J_{5,4}\approx 3.2$  Hz,  $J_{5,3}=2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_5$ ), 4.09 (m, 1H:  $\text{H}_4$ ), 3.47 (d,  $J_{7,7'}=12.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_7'$ ), 2.57 (dd,  $J_{3,3'}=14.7$  Hz,  $J_{3,4}=3.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_3'$ ), 1.63 (dt,  $J_{3,3'}=14.7$  Hz,  $J_{3,4}\approx J_{3,5}=2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ), 0.83 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.05 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.1 ( $\text{C}_1$ ), 137.5/129.7/129.0/128.5 (C-aromàtics), 77.2 ( $\text{C}_5$ ), 73.6 ( $\text{C}_6$ ), 69.0 ( $\text{C}_4$ ), 66.5 ( $\text{C}_7$ ), 65.4 ( $\text{C}_2$ ), 39.7 ( $\text{C}_3$ ), 25.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 17.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**DEPT** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  5.22 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  4.59 i 4.31. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  4.59 s'observa n.O.e. sobre el senyal a  $\delta$  5.22, 4.31 i 1.94.

**EM m/z** (ESI+): 437 ( $\text{M}+\text{K}^+$ , 13), 421 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100).

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (2RS,4SR,5SR,6RS)-44

$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.34 (m, 3H: 3H-aromàtics), 4.80 (d,  $J_{6,5}=3.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.32 (d,  $J_{7,7'}=12.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ), 4.18 (td,  $J_{5,6}\approx J_{5,4}\approx 3.2$  Hz,  $J_{5,3}=2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_5$ ), 4.09 (m, 1H:  $\text{H}_4$ ), 3.47 (d,  $J_{7,7'}=12.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_7'$ ), 2.57 (dd,  $J_{3,3'}=14.7$  Hz,  $J_{3,4}=3.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_3'$ ), 1.63 (dt,  $J_{3,3'}=14.7$  Hz,  $J_{3,4}\approx J_{3,5}=2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ), 0.83 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.05 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.1 ( $\text{C}_1$ ), 137.5/129.7/129.0/128.5 (C-aromàtics), 77.2 ( $\text{C}_5$ ), 73.6 ( $\text{C}_6$ ), 69.0 ( $\text{C}_4$ ), 66.5 ( $\text{C}_7$ ), 65.4 ( $\text{C}_2$ ), 39.7 ( $\text{C}_3$ ), 25.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 17.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HMQC** i experiment **NOEDIFF** enregistrat. Si s'irradia el senyal a  $\delta$  4.80 s'observa n.O.e. sobre els senyals a  $\delta$  4.32 i 4.18.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3495, 3426 (b.a.), 2956, 2925, 2853, 1715 ( $\nu$  C=O), 1253, 1079, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

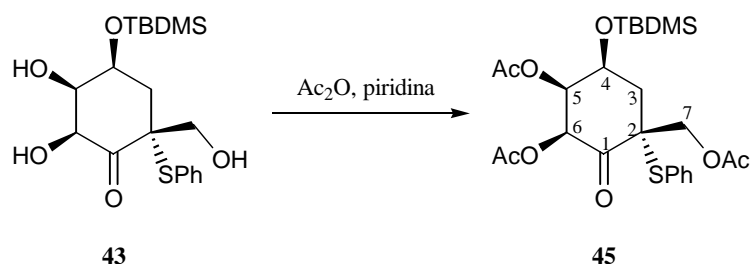
**EM m/z** (ESI+): 421 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100).



EM (Masses exactes) (ESI+) (C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>SSi): Calculat [M+Na]<sup>+</sup>: 421.1481

Experimental: 421.1475

#### 5.4. Obtenció de (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-5,6-diacetoxi-2-acetoximetil-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltiociclohexanona, (±)-45



En un baló de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 35 mg (0.09 mmol) de (±)-**43** en 0.5 ml de piridina anhidra. La solució es refreda en una bany de gel a 0 °C i s'hi addicionen lentament 43 µl (0.45 mmol) d'anhídrid acètic. S'agita durant una hora a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

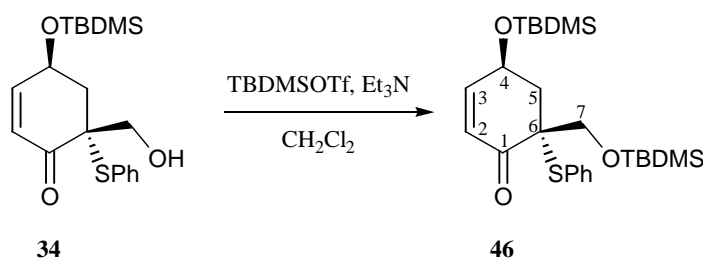
Després d'addicionar unes gotes d'aigua, es dilueix amb AcOEt i la fase orgànica es renta amb HCl al 5%, seguit de dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i finalment amb dissolució saturada de NaCl. L'extracte orgànic s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 26 mg (0.05 mmol, 54% de rendiment) d'un oli identificat com (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-5,6-diacetoxi-2-acetoximetil-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-feniltiociclohexanona, (±)-**45**.

<sup>1</sup>H-RMN de (±)-**45** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (m, 5H: 5H-aromàtics), 6.48 (d, J<sub>6,5</sub>=3.2 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 5.75 (m, 1H: H<sub>5</sub>), 4.84 (ddd, J<sub>4,3</sub>=11.6 Hz, J<sub>4,3'</sub>=5.2 Hz, J<sub>4,5</sub>=2.2 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 4.36 (d, J<sub>7,7'</sub>=10.7 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 4.22 (d, J<sub>7,7'</sub>=10.7 Hz, 1H: H<sub>7'</sub>), 2.88 (dd, J<sub>3,3'</sub>=14.1 Hz, J<sub>3,4</sub>=11.6 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3H: -OCOCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H: -OCOCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H: -OCOCH<sub>3</sub>), 2.33 (m, 1H: H<sub>3</sub>), 1.29 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.61 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.59 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

Experiment **NOEDIFF**. Si s'irradia el senyal a δ 6.48 s'observa n.O.e. sobre els senyals a δ 5.75 i 4.84. De la mateixa manera si s'irradia el senyal a δ 5.75 s'observa n.O.e. sobre el senyal a δ

6.48 i 4.84. Finalment, si s'irradia el senyal a 4.84 s'observa n.O.e. sobre els senyals a 6.48 i 5.75.

### 5.5. Obtenció de (4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-6-*tert*-butildimetilsiloximetil-6-feniltio-2-ciclohexenona, (±)-**46**

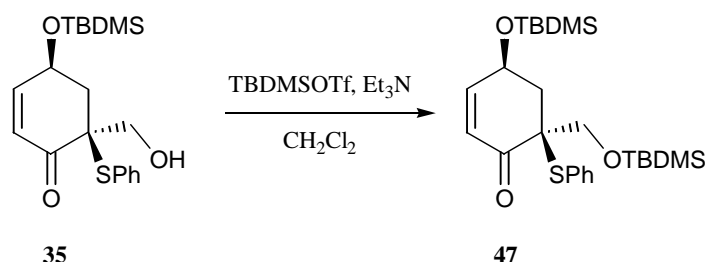


En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 216 mg (0.59 mmol) de (±)-**34** en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen al mateix temps 164 µl (0.71 mmol) TBDMSOTf i 99 µl (0.71 mmol) de Et<sub>3</sub>N anhidra. La mescla s'agita 0 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap de 15 min ja no s'observa producte de partida. Si es deixa més temps el producte es fa malbé.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 5 ml d'aigua i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 226 mg (0.47 mmol, 80% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-6-*tert*-butildimetilsiloximetil-6-feniltio-2-ciclohexenona, (±)-**46**.

<sup>1</sup>H-RMN de (±)-**46** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 (m, 5H: 5H-aromàtics), 6.75 (dt, J<sub>3,2</sub>=10.2 Hz, J<sub>3,4</sub>≈J<sub>3,5</sub>≈2.0 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.88 (dd, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, J<sub>2,4</sub>=2.3 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.89 (ddt, J<sub>4,5</sub>=10.2 Hz, J<sub>4,5</sub>'=5.4 Hz, J<sub>4,2</sub>≈J<sub>4,3</sub>'≈2.1 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 3.89 (d, J<sub>7,7</sub>'=10.0 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 3.51 (d, J<sub>7,7</sub>'=10.0 Hz, 1H: H<sub>7</sub>'), 2.44 (dd, J<sub>5,5</sub>'=13.8 Hz, J<sub>5,4</sub>=10.2 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 2.25 (ddd, J<sub>5,5</sub>'=13.8 Hz, J<sub>5,4</sub>'=5.4 Hz, J<sub>5,3</sub>'=2.0 Hz, 1H: H<sub>5</sub>'), 0.91 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.84 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.12 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.00 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), -0.03 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

### 5.6. Obtenció de (4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-*tert*-butildimetilsililoximetil-6-feniltio-2-ciclohexenona, (±)-47

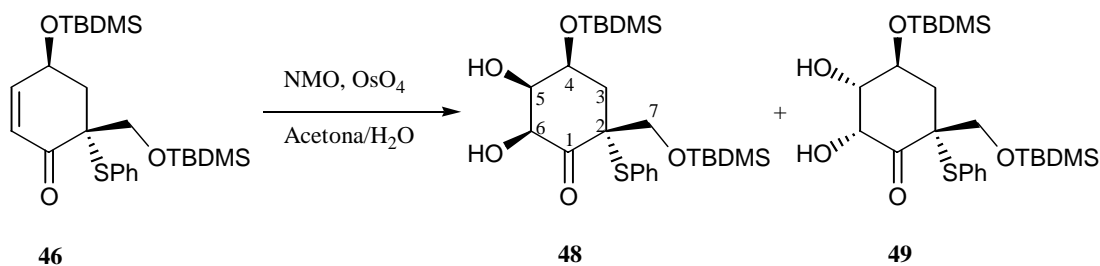


En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 93 mg (0.25 mmol) de (±)-**35** en 2.1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen al mateix temps 70 µl (0.31 mmol) de TBDMSOTf i 43 µl (0.31 mmol) de Et<sub>3</sub>N anhidra. La mescla s'agita a 0 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap de 15 minuts ja no s'observa substrat de partida. Si es deixa més temps el producte es fa malbé.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 2 ml d'aigua i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 81 mg (0.17 mmol, 66% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-6-*tert*-butildimetilsililoximetil-6-feniltio-2-ciclohexenona, (±)-**47**.

<sup>1</sup>H-RMN de (±)-**47** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 (m, 2H: 2H-aromàtics), 7.30 (m, 3H: 3H-aromàtics), 6.73 (d ample, J<sub>3,2</sub>=10.2 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.95 (dd ample, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, J<sub>2,4</sub>=1.8 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.82 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 3.94 (d, J<sub>7,7'</sub>=9.7 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 3.66 (d, J<sub>7,7'</sub>=9.7 Hz, 1H: H<sub>7'</sub>), 2.35 (dd ample, J<sub>5',5</sub>=13.4 Hz, J<sub>5',4</sub>=5.6 Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 2.16 (dd, J<sub>5,5'</sub>=13.4 Hz, J<sub>5,4</sub>=8.4 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 0.86 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.81 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.06 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), -0.01 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), -0.03 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

**5.7. Obtenció de (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-, (±)-48, i (2*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2-*tert*-butildimetilsiloximetil-2-feniltio-5,6-dihidroxiciclohexanona, (±)-49**



i) OsO<sub>4</sub>/NMO/Acetona/H<sub>2</sub>O

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 42 mg (0.09 mmol) de **46** en 1 ml d'una dissolució d'acetona/aigua 8:1. A continuació, s'hi afegeixen 41 mg (0.35 mmol) d'*N*-òxid de *N*-metilmorfolina (NMO) i 110 µl (9·10<sup>-3</sup> mmol) d'una dissolució al 2.5% de OsO<sub>4</sub> en <sup>t</sup>BuOH. La mescla s'agita a temperatura ambient i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Després de 7 h de reacció, s'addicionen 0.1 ml d'una dissolució de NaHSO<sub>3</sub> al 40% i es deixa agitant durant 20 min, per tal d'eliminar l'excés d'oxidant. S'acidifica lleugerament amb una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl, es separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb AcOEt. S'asseca la fase orgànica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 10:1 i augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-23 mg (0.04 mmol, 51% de rendiment) d'un oli identificat com una barreja d'isòmers (±)-**48** i (±)-**49** en una proporció 1:0.9.

-14 mg d'una mescla de productes no identificats possiblement provinents de la oxidació del sofre a sulfòxid.

ii) KMnO<sub>4</sub>/NBu<sub>4</sub>Br/H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 72 mg (0.15 mmol) de **46** en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La dissolució es refreda a 0 °C i, amb forta agitació,

s'hi afegeix una dissolució de 24 mg (0.15 mmol) de  $\text{KMnO}_4$  i 49 mg (0.15 mmol) de  $\text{NBu}_4\text{Br}$  en 1 ml d'aigua. La mescla s'agita a temperatura ambient i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/ $\text{AcOEt}$  5:1).

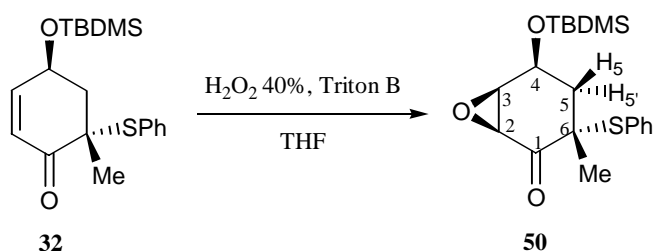
Després de 4 dies de reacció, s'addicionen 0.1 ml d'una dissolució de  $\text{NaHSO}_3$  al 40% i es deixa agitant durant 20 min, per tal d'eliminar l'excés d'oxidant. S'acidifica lleugerament amb una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , es separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . S'asseca la fase orgànica sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/ $\text{AcOEt}$  10:1 i augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/ $\text{AcOEt}$  5:1. S'obtenen 32 mg (0.06 mmol, 41% de rendiment) d'un oli identificat com una barreja d'isòmers ( $\pm$ )-**48** i ( $\pm$ )-**49** en una proporció 1:0.2.

Per cromatografia en columna s'obté una mostra molt enriquida en ( $\pm$ )-**48**.

$^1\text{H-RMN}$  de (2*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-**48** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (m, 5H: 5H-aromàtics), 5.21 (d,  $J_{6,5}=3.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.55 (ddd,  $J_{4,3}=11.4$  Hz,  $J_{4,3'}=4.9$  Hz,  $J_{4,5}=2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_4$ ), 4.31 (m, 1H:  $\text{H}_5$ ), 3.65 (d,  $J_{7,7'}=10.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ), 3.52 (d,  $J_{7,7'}=10.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_{7'}$ ), 2.50 (dd,  $J_{3,3'}=14.3$  Hz,  $J_{3,4}=11.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ), 2.10 (ddd,  $J_{3',3}=14.3$  Hz,  $J_{3',4}=4.9$  Hz,  $J_{3',5}=1.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_{3'}$ ), 0.91 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.88 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.15 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.14 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

## 6. REACCIONS D'EPOXIDACIÓ

### 6.1. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, **50**



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 140 mg (0.40 mmol) de ( $\pm$ )-**32** en 3 ml de THF. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen

315  $\mu\text{l}$  (3.05 mmol) d'una dissolució d' $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% i 18  $\mu\text{l}$  (0.04 mmol) d'una dissolució d'hidròxid de benziltrimetilamoni (Triton<sup>®</sup>B) en MeOH al 40 %. La mescla s'agita a temperatura ambient i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Al cap de 4 h ja no s'observa substrat de partida. S'afegeixen 3 ml AcOEt, el contingut del matràs de fons rodó es renta amb una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i s'extreu amb AcOEt (3 x 3 ml) la fase aquosa. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 103 mg (0.28 mmol, 71% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, ( $\pm$ )-**50**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (4*RS*,5*RS*,6*RS*)-**50**

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (m, 5H: 5H-aromàtics), 4.57 (ddd,  $J_{4,5}=10.9$  Hz,  $J_{4,5'}=5.3$  Hz,  $J_{4,3}=1.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_4$ ), 3.55 (dt,  $J_{3,2}=3.8$  Hz,  $J_{3,4}\approx J_{3,5'}\approx 1.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ), 3.42 (d,  $J_{2,3}=3.8$  Hz, 1H:  $\text{H}_2$ ), 2.18 (dd,  $J_{5,5'}=13.9$  Hz,  $J_{5,4}=10.9$  Hz, 1H:  $\text{H}_5$ ), 1.97 (ddd,  $J_{5',5}=13.9$  Hz,  $J_{5',4}=5.3$  Hz,  $J_{5',3}=1.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_{5'}$ ), 1.22 (s, 3H: Me), 0.93 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.16 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.14 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.5 ( $\text{C}_1$ ), 137.6/130.1/128.9 (C-aromàtics), 64.9 ( $\text{C}_4$ ), 57.7 ( $\text{C}_3$ ), 54.6 ( $\text{C}_6$ ), 53.7 ( $\text{C}_2$ ), 37.1 ( $\text{C}_5$ ), 25.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 22.8 (Me), 18.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.6 (2  $\text{SiCH}_3$ ).

**HMQC** enregistrat.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2955, 2928, 2855, 1702 ( $\nu$  C=O), 1467, 1435, 1253, 1100, 832, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

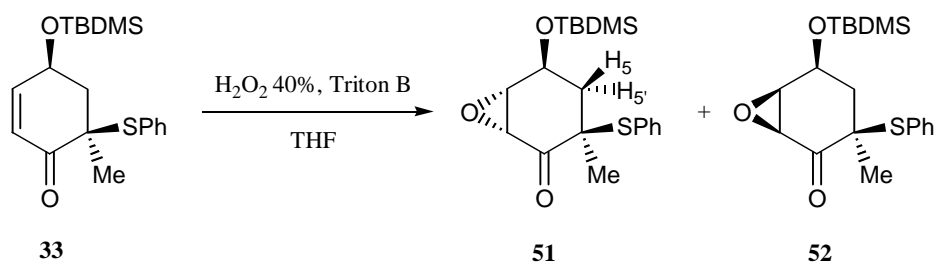
**EM m/z** (ESI+): 387.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SSi}$ : C, 62.59; H, 7.74; S, 8.80.

Experimental: C, 62.54; H, 7.70; S, 8.50.

## 6.2. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*RS*)-, (±)-**51** i (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)-**52**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 351 mg (1.01 mmol) de (±)-**33** en 6 ml de THF. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 789 µl (7.65 mmol) d'una dissolució d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% i 46 µl (0.10 mmol) d'una dissolució d'hidròxid de benziltrimetilamoni (Triton<sup>®</sup>B) en MeOH al 40%. La mescla s'agita a temperatura ambient i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Al cap de 2 h ja no s'observa substrat de partida. S'afegeixen 4 ml AcOEt, el contingut del matràs es renta amb una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i s'extreu amb AcOEt (3 x 4 ml) la fase aquosa. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-274 mg (0.75 mmol, 75% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)-**51**.

-57 mg (0.16 mmol, 16% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, (±)-**52**.

### Dades físiques i espectroscòpiques (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*RS*)-**51**

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (m, 5H: 5H-aromàtics), 4.43 (dt, J<sub>4,5'</sub>=4.1 Hz, J<sub>4,3</sub>≈J<sub>4,5</sub>≈2.0 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 3.48 (m, 2H: H<sub>2</sub> i H<sub>3</sub>), 2.23 (dd, J<sub>5',5</sub>=15.2 Hz, J<sub>5',4</sub>= 4.1 Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 2.06 (dt, J<sub>5,5'</sub>=15.2 Hz, J<sub>5,4</sub>≈J<sub>5,3</sub>≈1.5 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 1.14 (s, 3H: Me), 0.96 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.16 (s, 6H: 2 SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.0 (C<sub>1</sub>), 137.7/130.8/129.6/128.5 (C-aromàtics), 64.2 (C<sub>4</sub>), 56.6 (C<sub>3</sub>), 52.7 (C<sub>2</sub>), 51.9 (C<sub>6</sub>), 38.6 (C<sub>5</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.7 (Me), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.8 (2 SiCH<sub>3</sub>).

**DEPT** enregistrat.

**IR** (ATR) ν: 2957, 2926, 2855, 1703 (ν C=O), 1248, 1107, 1080 cm<sup>-1</sup>.

Dades físiques i espectroscòpiques de (2RS,3SR,4RS,6SR)-52

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (m, 5H: 5H-aromàtics), 4.20 (dd, J<sub>4,5</sub>=11.3 Hz, J<sub>4,5'</sub>=4.8 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 3.51 (dd, J<sub>3,2</sub>=4.3 Hz, J<sub>3,5'</sub>=1.4 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 3.44 (d, J<sub>2,3</sub>=4.3 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 2.34 (dd, J<sub>5,5'</sub>=13.3 Hz, J<sub>5,4</sub>=11.3 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 1.85 (ddd, J<sub>5',5</sub>=13.3 Hz, J<sub>5',4</sub>=4.8 Hz, J<sub>5',3</sub>=1.4 Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 1.25 (s, 3H: Me), 0.89 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.08 (s, 6H: 2 SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.1 (C<sub>1</sub>), 137.2/130.2/129.6/128.5 (C-aromàtics), 65.9 (C<sub>4</sub>), 60.1 (C<sub>3</sub>), 55.9 (C<sub>2</sub>), 50.6 (C<sub>6</sub>), 38.6 (C<sub>5</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.0 (Me), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.7 (2 SiCH<sub>3</sub>).

**HMQC** enregistrat.

**IR** (ATR) ν: 2959, 2928, 2855, 1699 (ν C=O), 1255, 1092, 1059 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z** (ESI+) de la barreja de **51** i **52**: 387 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

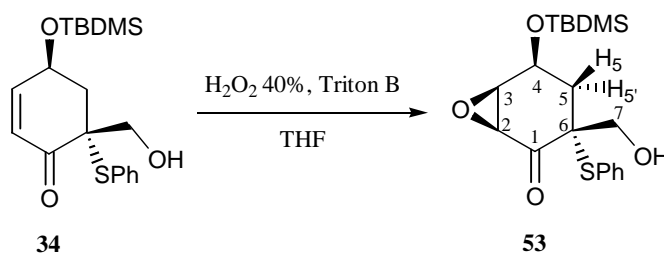
Anàlisi elemental (de la barreja de **51** i **52**):

*Calculada per a* C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>SSi: C, 62.59; H, 7.74; S, 8.80.

*Experimental*: C, 62.36; H, 7.90; S, 8.62.



### 6.3. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-hidroximetilciclohexanona, 53



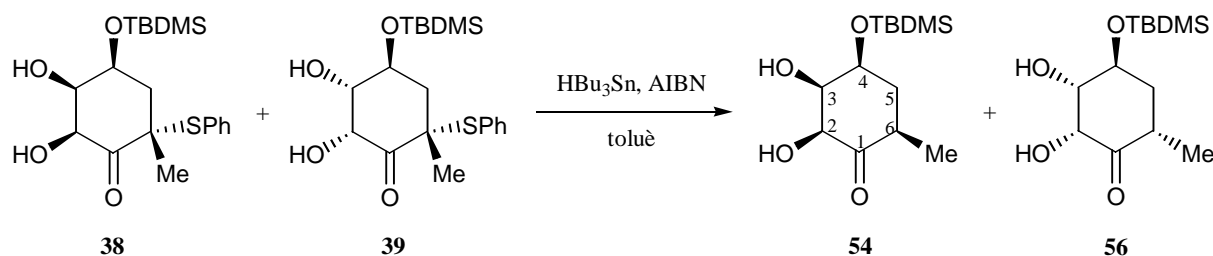
En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 68 mg (0.19 mmol) de ( $\pm$ )-**34** en 1 ml de THF. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 146  $\mu$ l (1.41 mmol) d'una dissolució d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% i 8  $\mu$ l (0.02 mmol) d'una dissolució d'hidròxid de benziltrimetilamoni (Triton<sup>®</sup>B) en MeOH al 40%. La mescla s'agita a temperatura ambient i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Al cap de 3 dies ja no s'observa substrat de partida. S'afegeix 2 ml AcOEt, el contingut del matràs es renta amb una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i s'extreu amb AcOEt (3 x 2ml) la fase aquosa. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 26 mg (0.07 mmol, 37% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-feniltio-6-metilciclohexanona, ( $\pm$ )-**53**.

<sup>1</sup>H-RMN de (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-**53** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (m, 5H: 5H-aromàtics), 4.61 (ddd, J<sub>4,5</sub>=10.9 Hz, J<sub>4,5'</sub>=5.4 Hz, J<sub>4,3</sub>=1.3 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 3.73 (d, J<sub>7,7'</sub>=11.6 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 3.57 (dt, J<sub>3,2</sub>=3.7 Hz, J<sub>3,4</sub>≈J<sub>3,5'</sub>≈1.2 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 3.48 (d, J<sub>7,7'</sub>=11.6 Hz, 1H: H<sub>7'</sub>), 3.39 (d, J<sub>2,3</sub>=3.7 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 2.43 (dd, J<sub>5,5'</sub>=14.1 Hz, J<sub>5,4</sub>=10.9 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 1.86 (ddd, J<sub>5',5</sub>=14.1 Hz, J<sub>5',4</sub>=5.4 Hz, J<sub>5',3</sub>=1.1 Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 0.92 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.15 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

## 7. REACCIONS DE REDUCCIÓ DE L'ENLLAÇ C-S

### 7.1. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-, (±)-**54**, i (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**56**



En un matràs de fons rodó de dues boques i 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 63 mg (0.16 mmol) d'una barreja 1:0.35 de **38** i **39** en 3 ml de toluè anhidre i s'hi afegeix 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN. A continuació, el matràs de reacció es col·loca en un bany termostatitzat a 120 °C i s'hi addicionen 82 µl (0.32 mmol) de  $\text{HBu}_3\text{Sn}$ . La mescla s'agita a 120 °C i es monotoritza la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Després de 4 h de reacció, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà 100% i, augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen per ordre d'elució, les següents fraccions:

-7 mg (0.03 mmol, 15% de rendiment) d'un producte identificat com (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**56**. Les seves dades físiques i espectroscòpiques estan descrites a l'apartat 7.2.

-24 mg (0.09 mmol, 53% de rendiment) d'un oli identificat com (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**54**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-**54**

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.26 (m, 1H:  $\text{H}_3$ ), 4.21 (m, 1H:  $\text{H}_4$ ), 4.15 (dd,  $J_{2,3}=3.2$  Hz,  $J_{2,4}=1.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_2$ ), 2.40 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ), 1.90 (m, 2H: 2  $\text{H}_5$ ), 1.09 (d,  $J_{\text{Me},6}=6.4$  Hz, 3H: Me), 0.89 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.11 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.10 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209.8 ( $\text{C}_1$ ), 76.9 ( $\text{C}_3$ ), 75.1 ( $\text{C}_2$ ), 69.2 ( $\text{C}_4$ ), 38.5 ( $\text{C}_6$ ), 37.4 ( $\text{C}_5$ ), 25.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 18.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.4 (Me), -4.7 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ).

COSY i HMQC enregistrats.

IR (ATR)  $\nu$ : 3490 (b.a.), 2959, 2931, 2892, 2856, 1727 ( $\nu$  C=O), 1254, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

EM  $m/z$  (ESI+): 297.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100 ).

EM (Masses exactes) (CI+) ( $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$ ): Calculat  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 275.167863

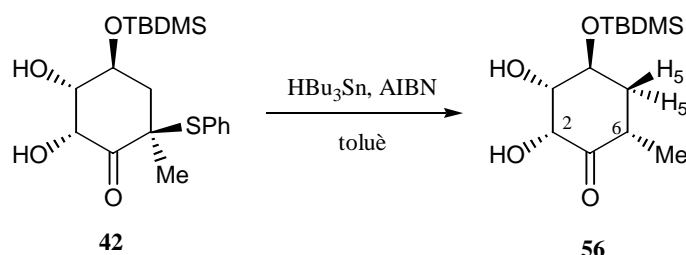
Experimental: 275.167777

### 7.1.1 Obtenció de cadascun dels enantiòmers de **54** i **56**

La mateixa reacció feta a partir de 230 mg (0.60 mmol) d'una barreja 1:0.4 de (2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-**XI** i (2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**39** en 8 ml toluè, 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN i 296  $\mu\text{l}$  (1.20 mmol) de  $\text{HBu}_3\text{Sn}$  rendeix 15 mg (0.04 mmol, 7% de rendiment) de (2*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-**56** i 55 mg (0.20 mmol, 25% de rendiment) d'un oli identificat com (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-**54**. **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +36.0$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

La mateixa reacció feta a partir de 132 mg (0.35 mmol) d'una barreja 1:0.3 de (2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-**XI** i (2*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-**39** en 5 ml toluè, 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN i 340  $\mu\text{l}$  (1.38 mmol) de  $\text{HBu}_3\text{Sn}$  rendeix 14 mg (0.05 mmol, 15% de rendiment) de (2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-**56** i 46 mg (0.17 mmol, 49% de rendiment) d'un oli identificat com (2*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-**54**. **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -25.0$  ( $c$  0.48,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 7.2. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**56**



En un matràs de fons rodó de dues boques i 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 182 mg (0.48 mmol) de (±)-**42** en 6 ml de toluè anhidre i s'hi afegeix 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN. A continuació, el matràs de reacció es col·loca en un bany termostatitzat a 120 °C i s'hi addicionen 237 µl (0.96 mmol) de HBu<sub>3</sub>Sn. La mescla s'agita a 120 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Després de 4 hores de reacció, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà 100% i, augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen 108 mg (0.08 mmol, 83% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*SR*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2,3-dihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**56**.

### Dades físiques i espectroscòpiques de (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*SR*)-**56**

**Punt de fusió:** 68-69 °C (Hexà/AcOEt).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.47 (d,  $J_{2,3}=3.2$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.19 (t,  $J_{3,2}\approx J_{3,4}\approx 3.7$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 4.09 (t,  $J_{4,3}\approx J_{4,5}\approx J_{4,5'}\approx 2.7$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 3.86 (s ample, 1H: OH), 2.93 (s ample, 1H: OH), 2.88 (m, 1H: H<sub>6</sub>), 1.91 (m, 2H: 2 H<sub>5</sub>), 1.04 (d,  $J_{\text{Me},6}=6.6$  Hz, 3H: Me), 0.88 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.09 (s, 6H: 2 SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 212.0 (C<sub>1</sub>), 77.0 (C<sub>3</sub>), 74.6 (C<sub>2</sub>), 68.7 (C<sub>4</sub>), 38.3 (C<sub>5</sub>), 37.2 (C<sub>6</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.2 (Me), -5.0 (2CH<sub>3</sub>).

DEPT, COSY i HMQC enregistrats.

IR (ATR)  $\nu$ : 3393 (b.a.), 2928, 2854, 1714 ( $\nu$  C=O), 1251, 1088, 1066  $\text{cm}^{-1}$ .

EM  $m/z$  (ESI+): 297.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100 ).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 56.90; H, 9.55.

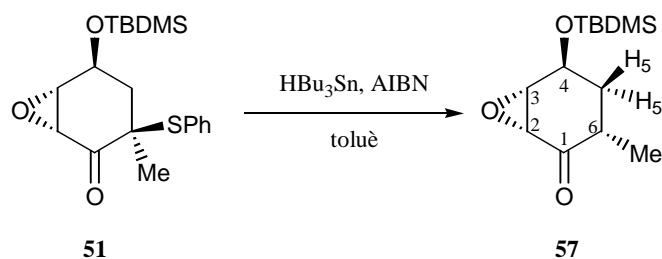
Experimental: C, 56.85; H, 9.53.

### 7.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de 56

La mateixa reacció feta a partir de 193 mg (0.50 mmol) de (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**42** en 7 ml toluè, 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN i 249  $\mu\text{l}$  (1.01 mmol) de  $\text{HBu}_3\text{Sn}$  rendeix 85 mg (0.31 mmol, 61% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-**56**. **Punt de fusió:** 62-64 °C (hexà/AcOEt). **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +23.8$  ( $c$  0.84,  $\text{CHCl}_3$ ).

La mateixa reacció feta a partir de 188 mg (0.49 mmol) de (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**42** en 7 ml toluè, 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN i 242  $\mu\text{l}$  (0.98 mmol) de  $\text{HBu}_3\text{Sn}$  rendeix 72 mg (0.26 mmol, 53% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-**56**. **Punt de fusió:** 61-63 °C **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -21.0$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 7.3. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*SR*,6*RS*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2,3-epoxi-6-metilciclohexanona, ( $\pm$ )-**57**



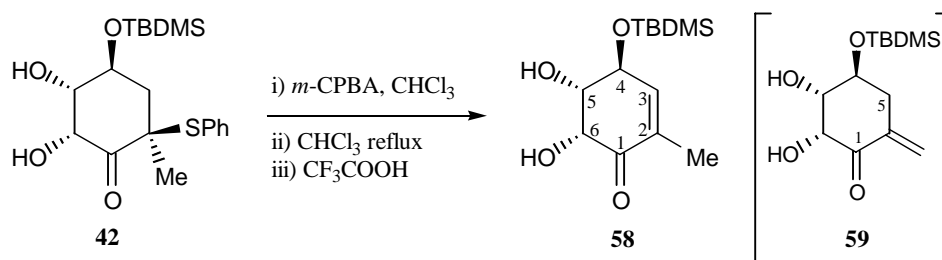
En un matràs de fons rodó de dues boques i 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 23 mg (0.06 mmol) de ( $\pm$ )-**51** en 1 ml de toluè anhidre i s'hi afegeix 1 mg ( $6 \cdot 10^{-3}$  mmol) d'AIBN. A continuació, el matràs de reacció es col·loca en un bany termostatitzat a 120 °C i s'hi addicionen 31  $\mu$ l (0.13 mmol) de  $\text{HBu}_3\text{Sn}$ . La mescla s'agita a 120 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1).

Després d'una hora de reacció, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà 100% i augmentant gradualment la polaritat fins a una mescla hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen 9 mg (0.03 mmol, 56% de rendiment) d'un oli identificat com (*2RS,3SR,4SR,6RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metilciclohexanona, ( $\pm$ )-**57**.

$^1\text{H-RMN}$  de ( $\pm$ )-**57** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.34 (m, 1H:  $\text{H}_4$ ), 3.45 (dt,  $J_{3,2}=3.8$  Hz,  $J_{3,5} \approx J_{3,4} \approx 1.3$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ), 3.29 (d,  $J_{2,3}=3.8$  Hz, 1H:  $\text{H}_2$ ), 2.65 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ), 2.17 (dtd,  $J_{5,5'}=13.6$  Hz,  $J_{5,4} \approx J_{5,6} \approx 5.6$  Hz,  $J_{5,3}=1.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_5$ ), 1.55 (m, 1H:  $\text{H}_{5'}$ ), 1.01 (d,  $J_{\text{Me},6}=6.8$  Hz, 3H: Me), 0.88 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.09 (s, 6H: 2  $\text{SiCH}_3$ ).

## 8. REACCIONS DE REGENERACIÓ DEL DOBLE ENLLAÇ

### 8.1. Obtenció de (*4S,5S,6R*)- i (*4R,5R,6S*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)-**58**



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 150 mg (0.39 mmol) de (*2R,4S,5S,6R*)-**42** en 5 ml de  $\text{CHCl}_3$ . La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 68 mg (0.39 mmol) de *m*-CPBA 100% que prèviament s'ha extret amb  $\text{CHCl}_3$  i assecat amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre. La mescla s'agita a 0 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap d'una hora ja no s'observa substrat de

partida. El contingut del matràs es renta amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 4 ml de  $\text{CHCl}_3$ , s'hi acobla un refrigerant i s'escalfa a  $65\text{ }^\circ\text{C}$  durant 2 h. Passat aquest temps s'evapora el dissolvent i es fa un control del cru obtingut per RMN. En l'espectre s'observa la presència de l'olefina **58** i de l'isòmer amb el doble enllaç exocíclic, **59**. El cru obtingut es dilueix amb 4 ml de  $\text{CHCl}_3$ , s'hi addiciona 10  $\mu\text{l}$  (0.13 mmol) d'àcid trifluoroacètic i s'agita a temperatura ambient durant 3 h. S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 84 mg (0.31 mmol, 79% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*S*,5*S*,6*R*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona, (+)-**58**. **Punt de fusió:** 115-116  $^\circ\text{C}$  (hexà/AcOEt). **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +158.3$  (*c* 0.48,  $\text{CHCl}_3$ ).

La mateixa reacció feta a partir de 153 mg (0.40 mmol) de (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**42** en 5 ml de  $\text{CHCl}_3$  i 69 mg (0.40 mmol) de *m*-CPBA rendeix 91 mg (0.33 mmol, 84%) d'un sòlid blanc identificat com (4*R*,5*R*,6*S*)-**58**. **Punt de fusió:** 114-116  $^\circ\text{C}$  (hexà/AcOEt). **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -134.3$  (*c* 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (4*R*,5*R*,6*S*)-**58**

**Punt de fusió:** 80-82  $^\circ\text{C}$  (hexà/AcOEt).

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.44 (dq,  $J_{3,4}=5.1$  Hz,  $J_{3,5}\approx J_{3,\text{Me}}\approx 1.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ), 4.60 (dd,  $J_{6,5}=2.9$  Hz,  $J_{6,\text{OH}}=1.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.41 (m, 1H:  $\text{H}_4$ ), 4.22 (m, 1H:  $\text{H}_5$ ), 3.66 (d,  $J_{\text{OH},6}=1.6$  Hz, 1H: OH), 2.47 (d,  $J_{\text{OH},5}=1.6$  Hz, 1H: OH), 1.85 (t,  $J=1.3$  Hz, 3H: Me), 0.89 (s, 9H:  $^t\text{Bu}$ ), 0.13 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ), 0.11 (s, 3H:  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.1 ( $\text{C}_1$ ), 140.9 ( $\text{C}_3$ ), 133.7 ( $\text{C}_2$ ), 74.4 ( $\text{C}_5$ ), 72.4 ( $\text{C}_6$ ), 67.6 ( $\text{C}_4$ ), 25.7 ( $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 18.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 15.3 (Me), -4.7 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.0 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**DEPT, COSY i HMQC** enregistrats.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3462, 3348 (b.a.), 2959, 2855, 2927, 1684 ( $\nu$  C=O), 1253, 1067, 1006  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/z** (ESI+): 295.1 ( $[M+Na]^+$ , 100 ).

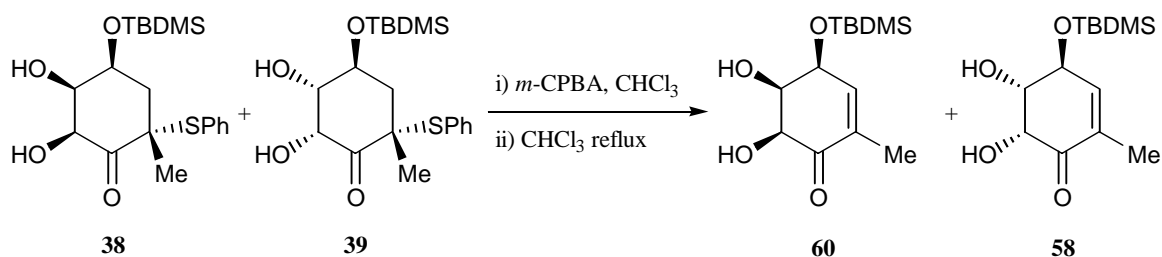
**EM** (Masses exactes) (CI+) ( $C_{13}H_{24}O_4Si$ ): Calculat  $[M+H]^+$ : 273.152213

Experimental: 273.152309

### Dades físiques i espectroscòpiques de (2SR,3RS,4RS)- 59

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.81 (m, 1H: H<sub>7</sub>), 5.22 (m, 1H: H<sub>7</sub>), 4.77 (d, J=3.2 Hz, 1H: OH) 4.50 (d, J<sub>2,3</sub>=2.7 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.24 (m, 1H: H<sub>3</sub>), 4.19 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 3.56 (m, 1H: OH), 2.98 (dq, J<sub>5',5</sub>=15.6 Hz, J=2.5 Hz, 1H: H<sub>5'</sub>), 2.56 (m, 1H: H<sub>5</sub>), 0.86 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu ), 0.09 (s, 6H: SiCH<sub>3</sub>).

### 8.2. Obtenció de (4RS,5SR,6RS)-, (±)-60, i (4RS,5RS,6SR)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona, (±)-58



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 137 mg (0.36 mmol) d'una barreja 1:0.3 de **38** i **39** en 4 ml de  $CHCl_3$ . La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 62 mg (0.36 mmol) de *m*-CPBA 100% que prèviament s'ha extret amb  $CHCl_3$  i assecat amb  $MgSO_4$  anhidre. La mescla s'agita a 0 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap d'una hora ja no s'observa producte de partida. El contingut del matràs es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb  $MgSO_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 4 ml de  $CHCl_3$ , s'hi acobla un refrigerant i s'escalfa a reflux durant 2 h. Passat aquest temps s'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 8 mg (0.03 mmol, 8% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com **58**, les seves dades físiques i espectroscòpiques ja s'han descrit en l'apartat 8.1, i 58 mg (0.21 mmol, 60% de rendiment) d'un oli identificat com (4RS,5SR,6RS)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-5,6-dihidroxi-2-metil-2-ciclohexenona, (±)-**60**.



Dades físiques i espectroscòpiques de (4*RS*,5*SR*,6*RS*)-60

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.27 (m, 1H: H<sub>3</sub>), 4.59 (dq, J<sub>4,5</sub>=3.4 Hz, J<sub>4,3</sub>≈J<sub>4,Me</sub>≈2.1 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 4.29 (dt, J<sub>5,4</sub>=3.4 Hz, J<sub>5,6</sub>≈J<sub>5,3</sub>≈2.6 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 4.15 (d, J<sub>6,5</sub>=2.5 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 1.84 (dd, J<sub>Me,4</sub>=2.0 Hz, J<sub>Me,3</sub>=1.4 Hz, 3H: Me), 0.91 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.16 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.9 (C<sub>1</sub>), 143.6 (C<sub>3</sub>), 133.4 (C<sub>2</sub>), 75.7 (C<sub>5</sub>), 74.8 (C<sub>6</sub>), 68.6 (C<sub>4</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.0 (Me), -4.7 (2 SiCH<sub>3</sub>).

DEPT, COSY i HMQC enregistrats.

IR (ATR) ν: 3430 (b.a.), 2957, 2927, 2854, 1687 (ν C=O), 1253, 1067, 1006 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (ESI<sup>+</sup>): 295 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Si: C, 57.32; H, 8.88.

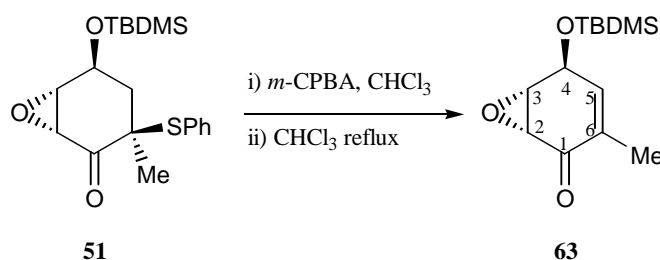
Experimental: C, 57.57; H, 8.86.

**8.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de 60**

La mateixa reacció feta a partir de 209 mg (0.55 mmol) d'una barreja 1:0.4 de (2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-**38** i (2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**39** en 6 ml de CHCl<sub>3</sub> i 94 mg (0.55 mmol) de *m*-CPBA rendeix 5 mg (0.02 mmol, 3%) de (4*S*,5*S*,6*R*)-**58** i 58 mg (0.21 mmol, 39% de rendiment) de (4*S*,5*R*,6*S*)-**60**. **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub> = +114.0 (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>).

La mateixa reacció feta a partir de 109 mg (0.28 mmol) d'una barreja 1:0.3 de (2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-**38** i (2*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-**39** en 3 ml de CHCl<sub>3</sub> i 49 mg (0.28 mmol) de *m*-CPBA rendeix 4 mg (0.01 mmol, 5%) de (4*R*,5*R*,6*S*)-**58** i 47 mg (0.17 mmol, 61%) de (4*R*,5*S*,6*R*)-**60**. **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub> = -122.2 (*c* 0.78, CHCl<sub>3</sub>).

### 8.3. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metil-5-ciclohexenona, (±)-**63**



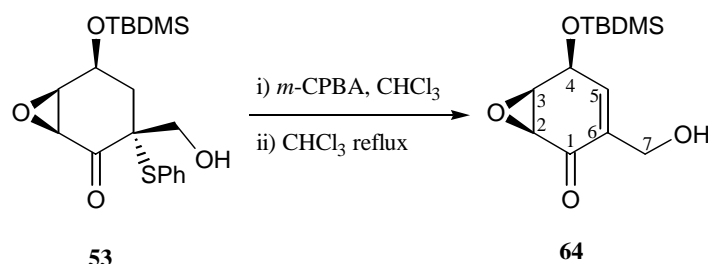
En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 25 mg (0.07 mmol) de (±)-**51** en 1.1 ml de CHCl<sub>3</sub>. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 12 mg (0.07 mmol) de *m*-CPBA 100% que prèviament s'ha extret amb CHCl<sub>3</sub> i assecat amb MgSO<sub>4</sub> anhidre. La mescla s'agita a 0 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap de 30 min ja no s'observa substrat de partida. El contingut del matràs es renta amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 1 ml de CHCl<sub>3</sub>, s'hi acobla un refrigerant i s'escalfa a reflux durant 2 h. Passat aquest temps s'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 11 mg (0.04 mmol, 63% de rendiment) d'un oli identificat com (2*RS*,3*SR*,4*SR*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-metil-5-ciclohexenona, (±)-**63**.

<sup>1</sup>H-RMN de (±)-**63** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.27 (dqn, J<sub>5,4</sub>=4.7 Hz, J<sub>5,3</sub>≈J<sub>5,Me</sub>≈1.3 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 4.62 (ddd, J<sub>4,5</sub>=4.7 Hz, J<sub>4,3</sub>=2.5 Hz, J<sub>4,2</sub>=1.1 Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 3.62 (ddd, J<sub>3,2</sub>=3.8 Hz, J<sub>3,4</sub>=2.5 Hz, J<sub>3,5</sub>=1.3 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 3.47 (dd, J<sub>2,3</sub>=3.8 Hz, J<sub>2,4</sub>=1.1 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 1.82 (t, J<sub>Me,5</sub>≈J≈1.3 Hz, 3H: Me), 0.91 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.05 (s, 6H: SiCH<sub>3</sub>).

Experiment **NOEDIFF** enregistrat. Si s'irradia el senyal a 4.62 no s'observa n.O.e sobre els senyals a δ 3.62 i 3.47.

#### 8.4. Obtenció de (2*RS*,3*SR*,4*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-hidroximetil-5-ciclohexenona, (±)-**64**

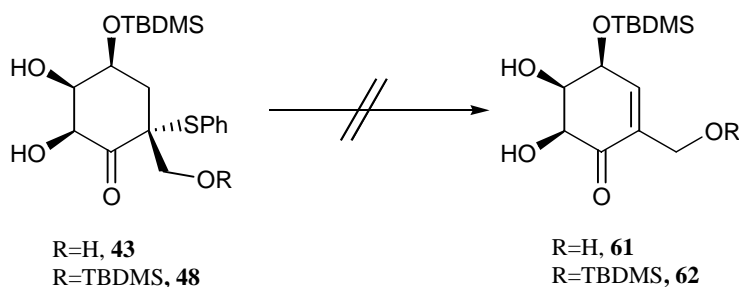


En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 15 mg (0.04 mmol) de (±)-**53** en 0.8 ml de CHCl<sub>3</sub>. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegixen 7 mg (0.04 mmol) de *m*-CPBA 100%. La mescla s'agita a 0 °C i es segueix la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap de una hora ja no s'observa substrat de partida. El contingut del matràs es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 1 ml de CHCl<sub>3</sub>, s'hi acobla un refrigerant i s'escalfa a reflux durant 2 h. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 4 mg (0.01 mmol, 38% de rendiment) d'un oli identificat com (2*RS*,3*SR*,4*RS*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-6-hidroximetil-5-ciclohexenona, (±)-**64**.

<sup>1</sup>H-RMN de (±)-**64** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.37 (m, 1H: H<sub>5</sub>), 4.80 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 4.37 (d ample, J<sub>7,7'</sub>=13.9 Hz, 1H: H<sub>7</sub>), 4.14 (dd ample, J<sub>7,7'</sub>=13.9 Hz, J<sub>7',OH</sub>=6.9 Hz, 1H: OH), 3.68 (dt, J<sub>3,2</sub>=4.0 Hz, J<sub>3,4</sub>≈J<sub>3,5</sub>≈2.7 Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 3.42 (dd, J<sub>2,3</sub>=4.0 Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 2.04 (m, 1H: OH), 0.94 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.18 (s, 6H: SiCH<sub>3</sub>).

## 8.5. Intents de regeneració del doble enllaç dels compostos 43 i 48

*m*-CPBA/CHCl<sub>3</sub>/reflux CHCl<sub>3</sub>

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 62 mg (0.15 mmol) de (±)-**43** en 1.7 ml de CHCl<sub>3</sub>. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 27 mg (0.15 mmol) de *m*-CPBA. La mescla es deixa reaccionar a 0 °C i es controla la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap de 30 min ja no s'observa substrat de partida. El contingut del baló es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 2 ml de CHCl<sub>3</sub>, s'hi acobla un refrigerant reflux i s'escalfa a 70 °C durant 4 h. Passat aquest temps s'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna (hexà/AcOEt 5:1). S'obtenen 24 mg d'una fracció, s'analitza per RMN i només s'observen senyals corresponents a una barreja de sulfòxids del substrat de partida.

*m*-CPBA/CHCl<sub>3</sub>/reflux toluè

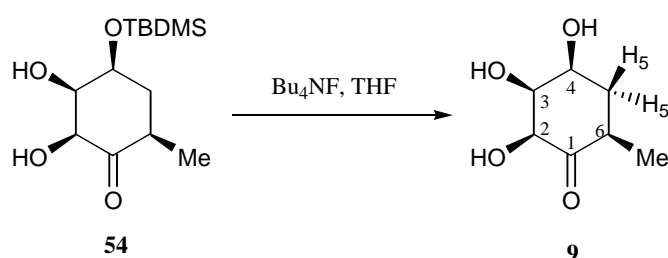
En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 15 mg (0.04 mmol) de (±)-**43** en 0.5 ml de CHCl<sub>3</sub>. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 6 mg (0.04 mmol) de *m*-CPBA. La mescla es deixa reaccionar a 0 °C i es controla la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà/AcOEt 5:1). Al cap de 30 min ja no s'observa producte de partida. El contingut del baló es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent.

A continuació, el cru de reacció es dilueix en 1 ml de toluè, s'hi acobla un refrigerant reflux i s'escalfa a 120 °C durant 3 h. Passat aquest temps s'evapora el dissolvent i el cru

obtingut s'analitza per RMN. Només s'observen senyals corresponents a una barreja de sulfòxids del substrat de partida i presència de productes de descomposició.

## 9. SÍNTESI DE LES GABOSINES O I N

### 9.1. Obtenció de (2*RS*,3*RS*,4*RS*,6*SR*)-2,3,4-trihidroxí-6-metilciclohexanona, (±)-**9**, (±)-gabosina **O**<sup>8</sup>



En un baló de 2 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 6 mg (0.02 mmol) de (±)-**54** en 0.2 ml de THF. A continuació, s'hi addicionen 44 µl (0.04 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoní 1M en THF. La mescla s'agita durant 30 minuts a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 5:1 i augmentant gradualment la polaritat fins AcOEt 100%. S'obtenen 2 mg (0.01 mmol, 57% de rendiment) d'un oli identificat com (2*RS*,3*RS*,4*RS*,6*SR*)-2,3,4-trihidroxí-6-metilciclohexanona, (±)-**9**.

<sup>1</sup>H-RMN de (±)-**9** (400 MHz, MeOD): δ 4.26 (dd,  $J_{2,3}=3.1$  Hz,  $J_{2,6}=1.3$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.20 (m, 1H: H<sub>3</sub>), 4.18 (ddd,  $J_{4,5}=11.4$  Hz,  $J_{4,5'}=4.7$  Hz,  $J_{4,3}=2.2$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 2.54 (m, 1H: H<sub>6</sub>), 2.01 (m, 1H: H<sub>5'</sub>), 1.82 (q,  $J_{5,6}\approx J_{5,5'}\approx J_{5,4}\approx 12.3$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 1.03 (d,  $J_{Me,6}=6.5$  Hz, 3H: Me).

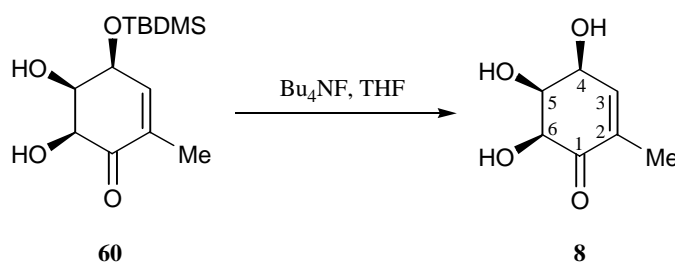
<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, MeOD): δ 212.1 (C<sub>1</sub>), 78.1 (C<sub>3</sub>), 76.9 (C<sub>2</sub>), 69.4 (C<sub>4</sub>), 39.7 (C<sub>6</sub>), 37.8 (C<sub>5</sub>), 14.0 (Me).

### 9.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de la gabosina O

La mateixa reacció feta a partir de 21 mg (0.08 mmol) de (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-**54** en 0.3 ml de THF i 153 µl (0.15 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF rendeix 6 mg (0.04 mmol, 49%) de (2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-**9**, (+)-gabosina O. **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +20.0$  (*c* 0.3, MeOH).

La mateixa reacció feta a partir de 20 mg (0.07 mmol) de (2*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-**54** en 0.3 ml de THF i 146 µl (0.14 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF rendeix 6 mg (0.04 mmol, 51%) de (2*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-**9**, (-)-gabosina O. **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -10.5$  (*c* 0.38, MeOH). Lit.:  $[\alpha]_{\text{D}} = -21.0$  (*c* 0.1, MeOH).<sup>8</sup>

### 9.2. Obtenció de (4*RS*,5*RS*,6*RS*)-4,5,6-trihidroxil-2-metil-2-ciclohexenona, (±)-**8**, (±)-gabosina N<sup>8</sup>



En un baló de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 25 mg (0.09 mmol) de (±)-**60** en 0.4 ml de THF. A continuació, s'hi addicionen 183 µl (0.18 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF. La mescla s'agita durant 30 min a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 5:1 i augmentant gradualment la polaritat fins AcOEt 100%. S'obtenen 12 mg (0.08 mmol, 83% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com (4*RS*,5*RS*,6*RS*)-4,5,6-trihidroxil-2-metil-2-ciclohexenona, (±)-**8**, (±)-gabosina N.

Dades físiques i espectroscòpiques de (4*RS*,5*RS*,6*RS*)-8

**Punt de fusió:** : 174-175 °C (MeOH).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, MeOD): δ 6.48 (m, 1H: H<sub>3</sub>), 4.56 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 4.34 (dt, J<sub>5,4</sub>=3.4 Hz, J<sub>5,6</sub>≈J<sub>5,3</sub>≈2.5 Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 4.22 (d, J<sub>6,5</sub>=2.5 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 1.81 (dd, J<sub>Me,4</sub>=2.2 Hz, J<sub>Me,3</sub>=1.5 Hz, 3H: Me).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, MeOD): δ 200.3 (C<sub>1</sub>), 145.9 (C<sub>3</sub>), 134.5 (C<sub>2</sub>), 77.7 (C<sub>4</sub>), 76.6 (C<sub>6</sub>), 69.2 (C<sub>5</sub>), 15.2 (Me).

**DEPT** enregistrat.

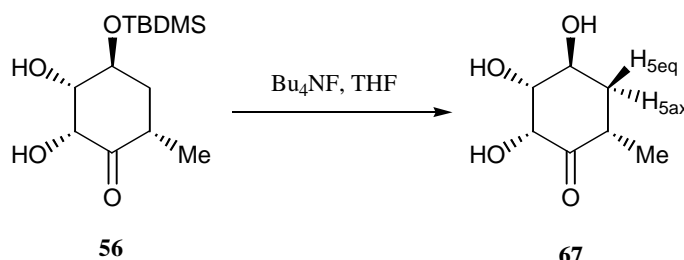
### 9.2.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de la gabosina N

La mateixa reacció feta a partir de 27 mg (0.10 mmol) de (4*S*,5*R*,6*S*)-**60** en 0.4 ml de THF i 200 µl (0.20 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF rendeix 10 mg (0.06 mmol, 64%) d'un sòlid blanc identificat com (4*S*,5*S*,6*S*)-**8**, (+)-gabosina N. **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>= +180.0 (c 0.15, MeOH).

La mateixa reacció feta a partir de 15 mg (0.05 mmol) de (4*R*,5*S*,6*R*)-**60** en 0.3 ml de THF i 110 µl (0.11 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF rendeix 6 mg (0.04 mmol, 69%) d'un sòlid blanc identificat com (4*R*,5*R*,6*R*)-**8**, (-)-gabosina N. **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>= -142.0 (c 0.16, MeOH). Lit.: [α]<sub>D</sub>= -152.0 (c 0.89, MeOH).<sup>8</sup>

## 10. SINTESI DE LES EPIGABOSINES O I N

### 10.1. Obtenció de (2*RS*,3*RS*,4*SR*,6*SR*)-2,3,4-trihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**67**, (±)-epigabosina O



En un baló de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 60 mg (0.22 mmol) de (±)-**56** en 0.9 ml de THF. A continuació, s'hi addicionen 437 µl (0.44 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoní 1M en THF. La mescla s'agita durant 3 dies a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 5:1 i augmentant gradualment la polaritat fins AcOEt 100%. S'obtenen 23 mg (0.14 mmol, 66% de rendiment) d'un oli identificat com (2*RS*,3*RS*,4*SR*,6*SR*)-2,3,4-trihidroxi-6-metilciclohexanona, (±)-**67**, (±)-epigabosina O.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (2*RS*,3*RS*,4*SR*,6*SR*)-**67**

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.51 (d,  $J_{2,3}=3.7$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.33 (td,  $J_{3,2}\approx J_{3,4}\approx 3.7$  Hz,  $J_{3,5eq}=1.5$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 4.23 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 2.95 (ddq,  $J_{6,5ax}=13.1$  Hz,  $J_{6,5eq}=6.5$  Hz,  $J_{6,Me}=6.1$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.08 (dddd,  $J_{5eq,5ax}=14.0$  Hz,  $J_{5eq,6}=6.5$  Hz,  $J_{5eq,4}=2.5$  Hz,  $J_{5eq,3}=1.5$  Hz, 1H: H<sub>5eq</sub>), 1.98 (ddd,  $J_{5ax,5eq}=14.0$  Hz,  $J_{5ax,6}=13.1$  Hz,  $J_{5ax,4}=2.5$  Hz, 1H: H<sub>5ax</sub>), 1.19 (d,  $J_{Me,6}=6.1$  Hz, 3H: Me).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, MeOD): δ 213.2 (C<sub>1</sub>), 79.0 (C<sub>3</sub>), 75.9 (C<sub>2</sub>), 69.9 (C<sub>4</sub>), 38.9 (C<sub>6</sub>), 38.7 (C<sub>5</sub>), 13.8 (Me).

**DEPT**, **COSY**, **NOESY** i experiment **NOEDIFF** enregistrats. Si s'irradia el senyal a δ 2.95 s'observa n.O.e. sobre els senyals a δ 4.51, 2.08, 1.98 i 1.19 confirmant així l'estereoquímica relativa.



**IR** (ATR)  $\nu$ : 3424 (b.a.), 2974, 2932, 1718 ( $\nu$  C=O), 1123, 1056, 1002  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/z** (ESI<sup>+</sup>): 183.0 ( $M+\text{Na}^+$ , 100).

Anàlisi elemental:

*Calculada per a*  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ : C, 52.49; H, 7.55.

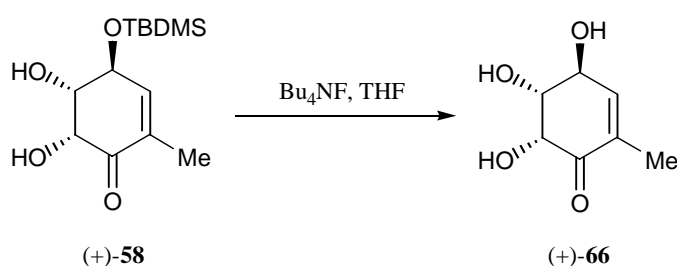
*Experimental*: C, 52.49; H, 7.61.

### 10.1.1. Obtenció de cadascun dels enantiòmers de l'epigabosina O

La mateixa reacció feta a partir de 31 mg (0.11 mmol) de (2*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-**56** en 0.5 ml de THF i 226  $\mu\text{l}$  (0.23 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF rendeix 12 mg (0.07 mmol, 66%) de (2*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-**67**, (+)-epigabosina O: oli, **rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = +12.2$  ( $c$  0.49, MeOH).

La mateixa reacció feta a partir de 47 mg (0.17 mmol) de (2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-**56** en 0.7 ml de THF i 343  $\mu\text{l}$  (0.34 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF rendeix 15 mg (0.09 mmol, 55%) de (2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-**67**, (-)-epigabosina O. **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -8.2$  ( $c$  0.49, MeOH).

### 10.2. Obtenció de (4*S*,5*R*,6*R*)- i (4*R*,5*S*,6*S*)- 4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)- i (-)-**66**, (+)- i (-)-epigabosina N



En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 68 mg (0.25 mmol) de (+)-**58** en 1.0 ml de THF. A continuació, s'hi addicionen 500  $\mu\text{l}$  (0.50 mmol) d'una

dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF. La mescla s'agita durant una hora a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, emprant inicialment una barreja hexà/AcOEt 5:1 i augmentant gradualment la polaritat fins AcOEt 100%. S'obtenen 28 mg (0.18 mmol, 71% de rendiment) d'un oli identificat com (4*S*,5*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxí-2-metil-2-ciclohexenona, (+)-**66**, (+)-epigabosina N. **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +120.0$  (*c* 0.4, MeOH).

La mateixa reacció feta a partir de 63 mg (0.23 mmol) de (-)-**58** en 1 ml de THF i 463  $\mu\text{l}$  (0.46 mmol) d'una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1M en THF rendeix 27 mg (0.17 mmol, 73%) de (4*R*,5*S*,6*S*)-**66**, (-)-epigabosina N. **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -92.3$  (*c* 0.26, MeOH).

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (4*S*,5*R*,6*R*)-**66**

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, MeOD):  $\delta$  6.55 (dqn,  $J_{3,4}=4.8$  Hz,  $J_{3,5}\approx J_{3,\text{Me}}\approx 1.5$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 4.50 (d,  $J_{6,5}=2.9$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 4.32 (ddq,  $J_{4,3}=4.8$  Hz,  $J_{4,5}=3.7$  Hz,  $J_{4,\text{Me}}=1.1$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 4.07 (ddd,  $J_{5,4}=3.7$  Hz,  $J_{5,6}=2.9$  Hz,  $J_{5,3}=1.6$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>), 1.81 (t,  $J_{\text{Me},3}\approx J_{\text{Me},4}\approx 1.3$  Hz, 3H: Me).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, MeOD):  $\delta$  200.4 (C<sub>1</sub>), 142.1 (C<sub>3</sub>), 136.0 (C<sub>2</sub>), 76.5 (C<sub>5</sub>), 74.2 (C<sub>6</sub>), 69.5 (C<sub>4</sub>), 15.5 (Me).

**DEPT, COSY i HMQC** enregistrats.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3368 (b.a.), 1687 ( $\nu$  C=O), 1039, 1005  $\text{cm}^{-1}$ .

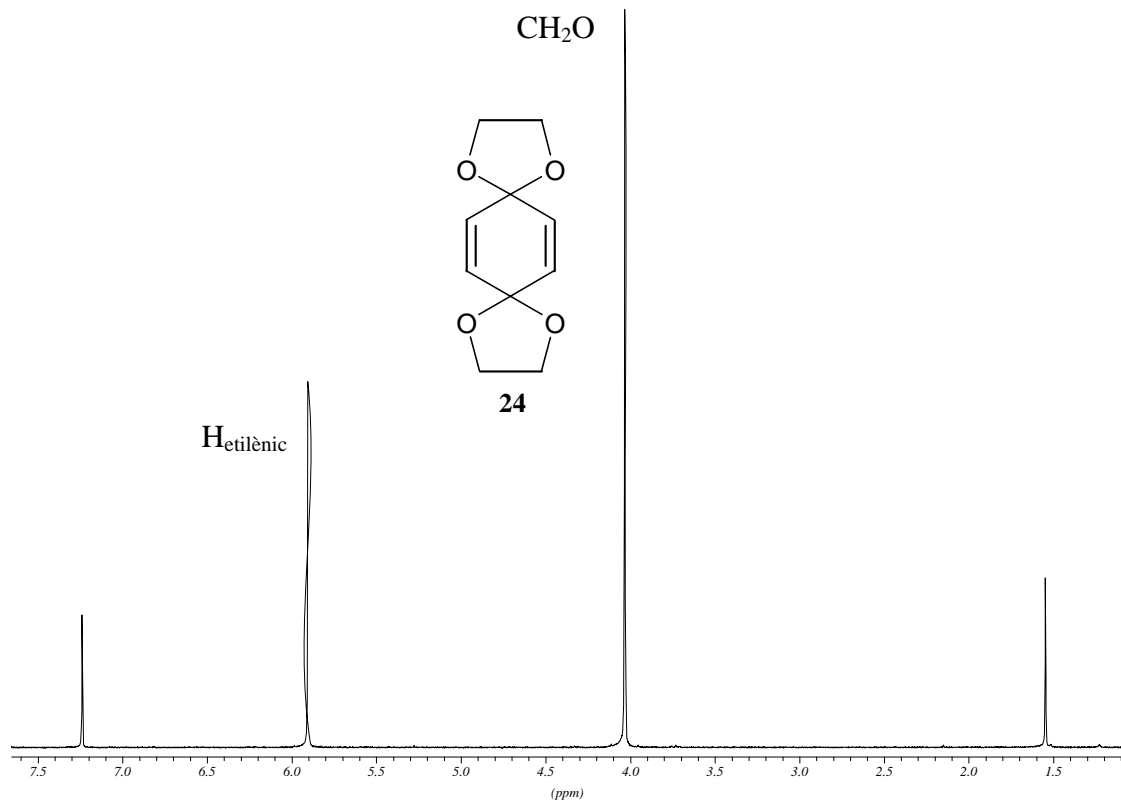
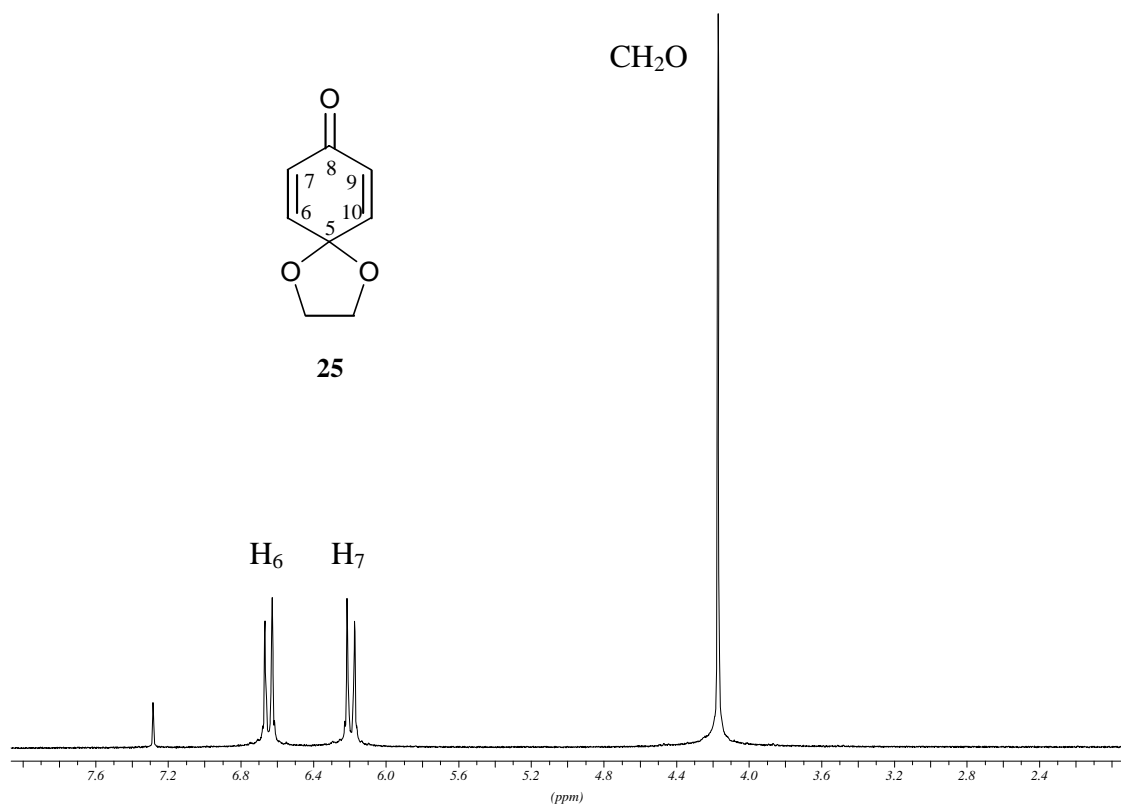
**EM m/z** (ESI+): 180.9 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

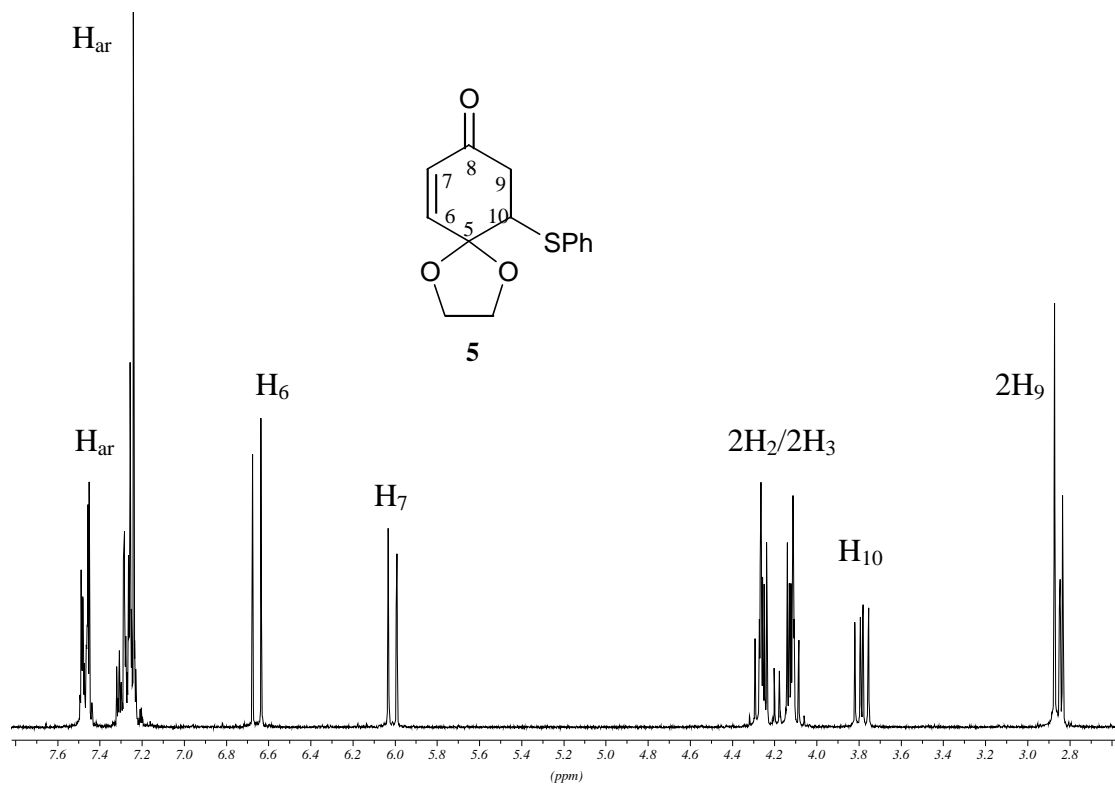
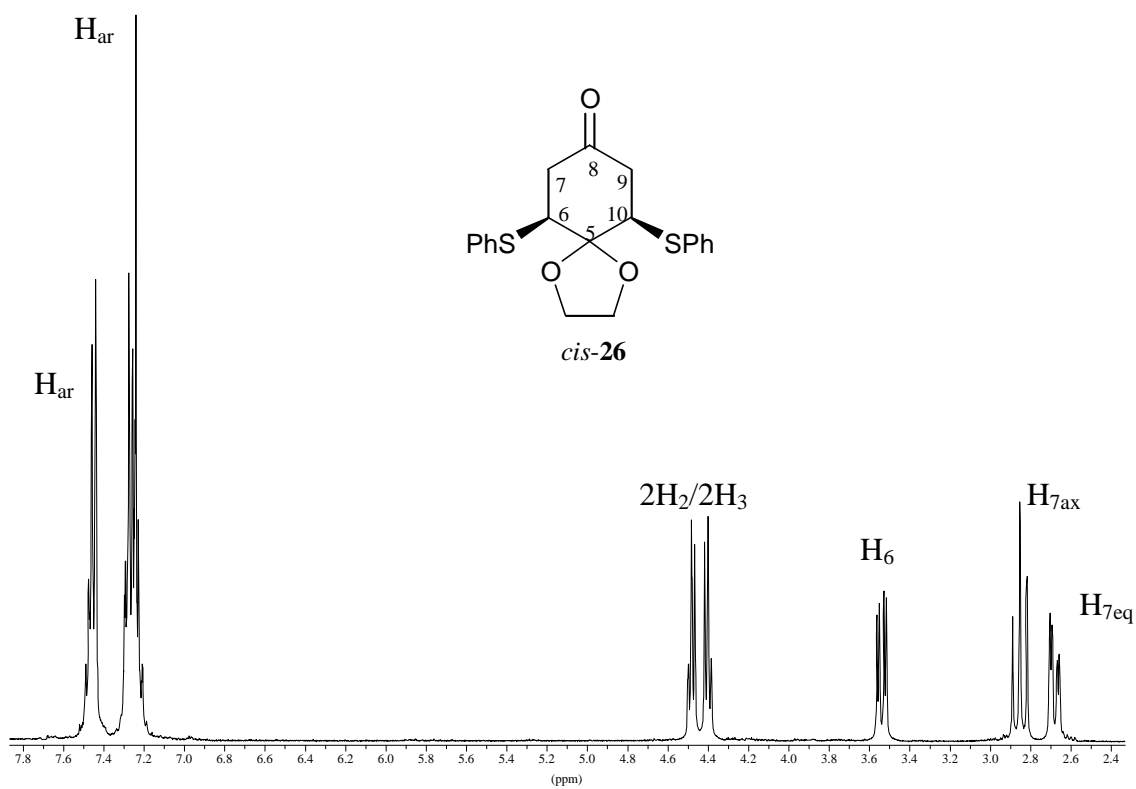
**EM** (Masses exactes) (CI+) (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>): Calculat [M+H]<sup>+</sup>: 159.065734

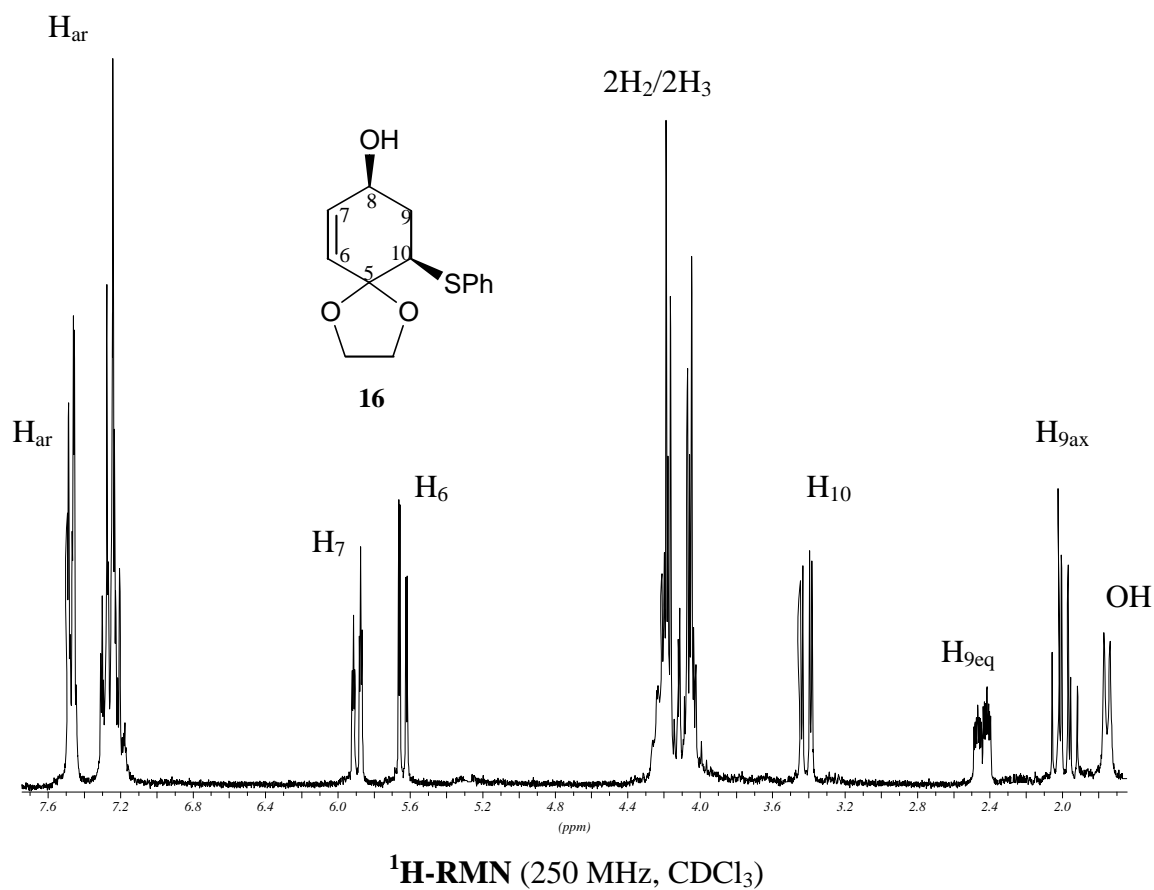
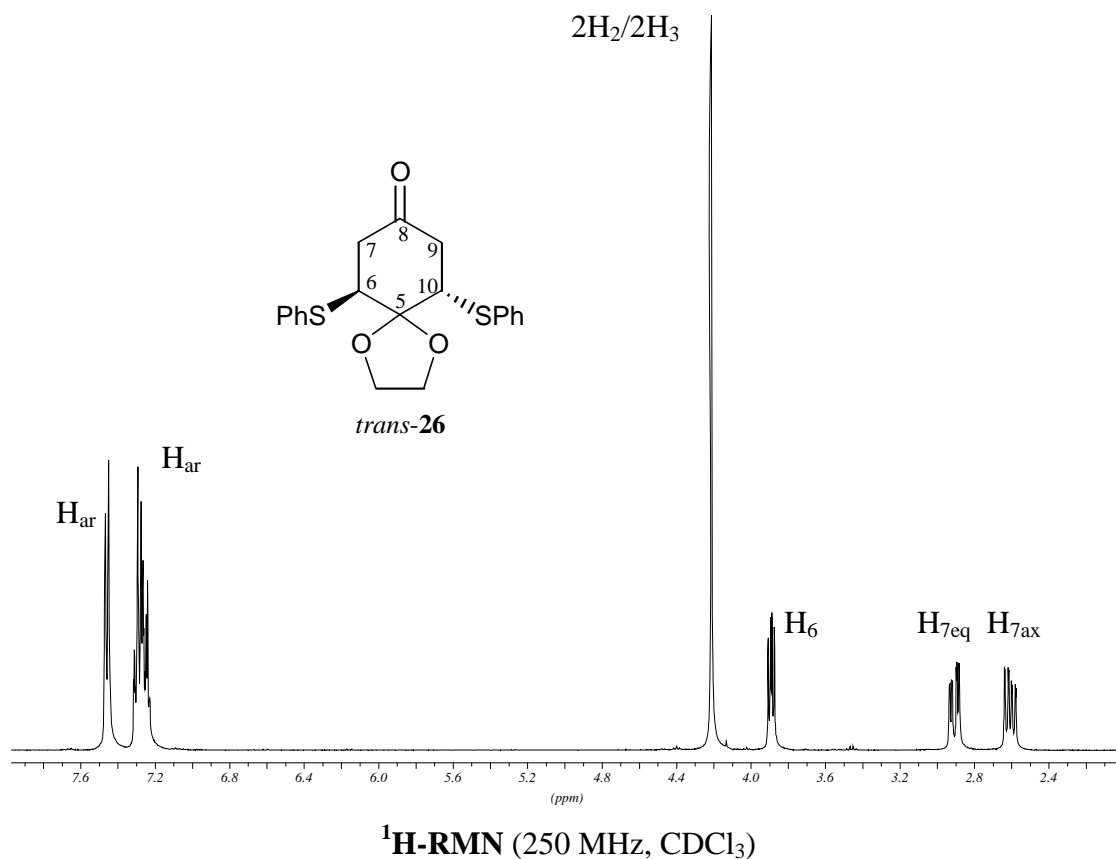
Experimental: 159.065832

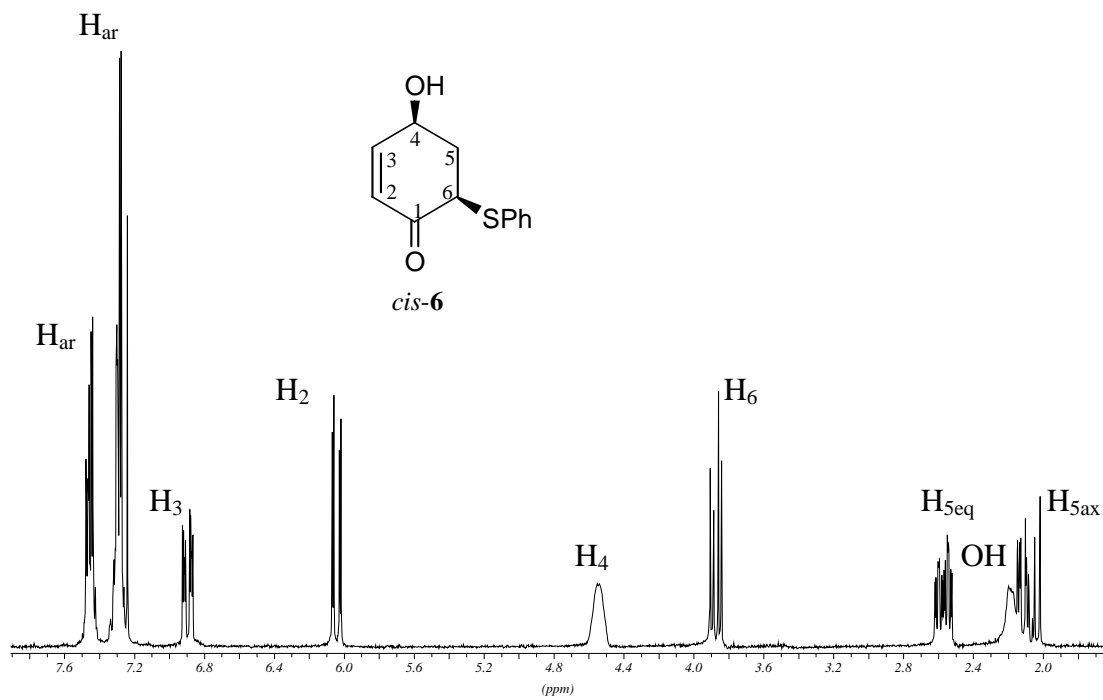
## ***VI. Apèndix d'espectres***

---

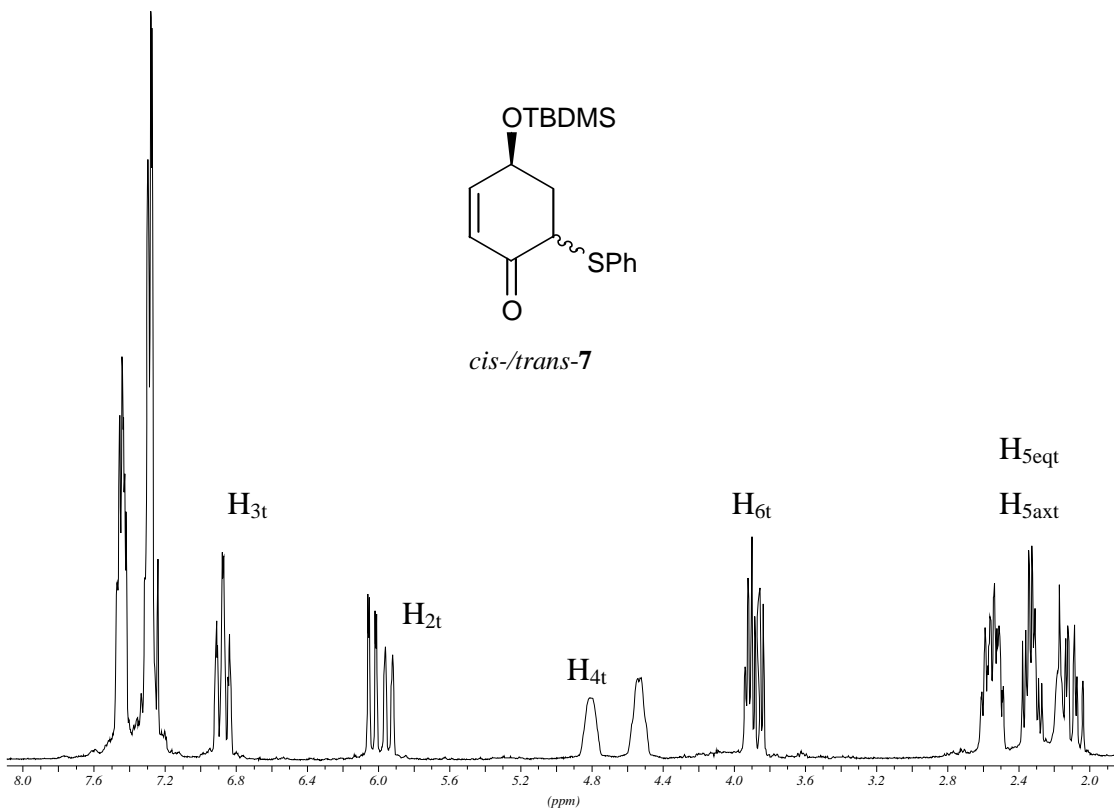
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

 $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

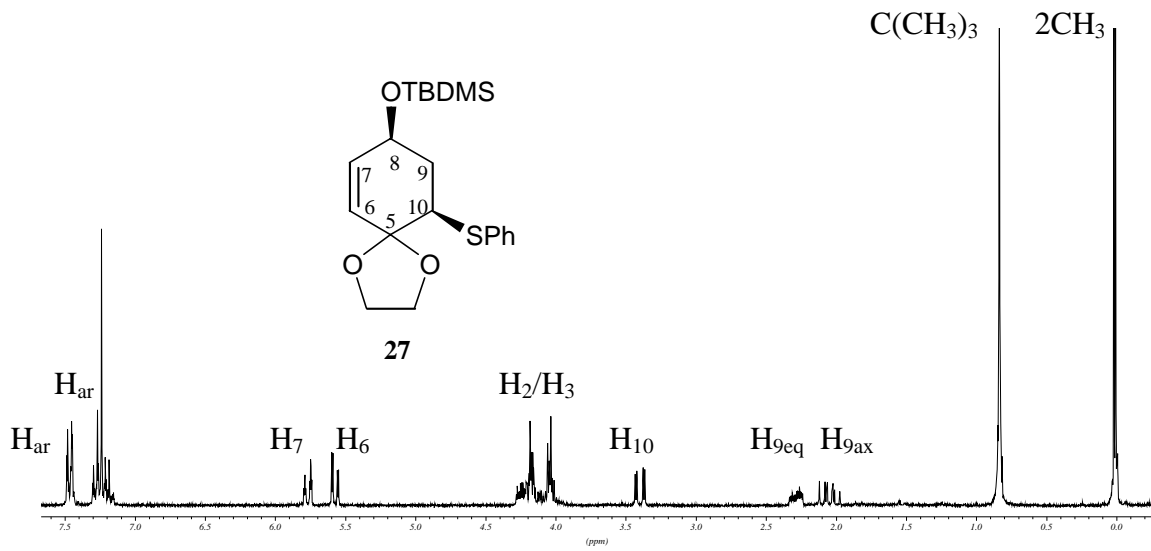
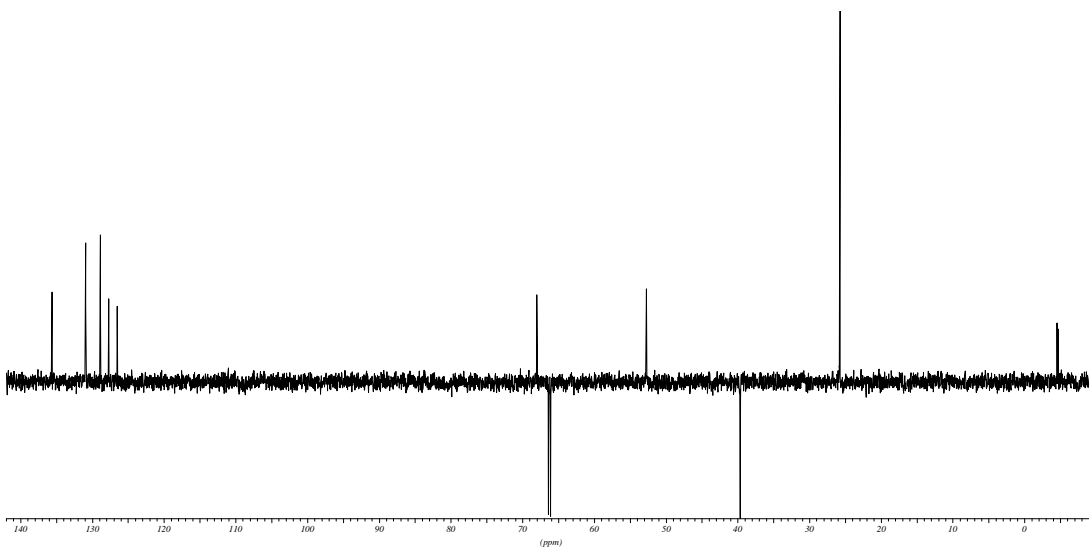
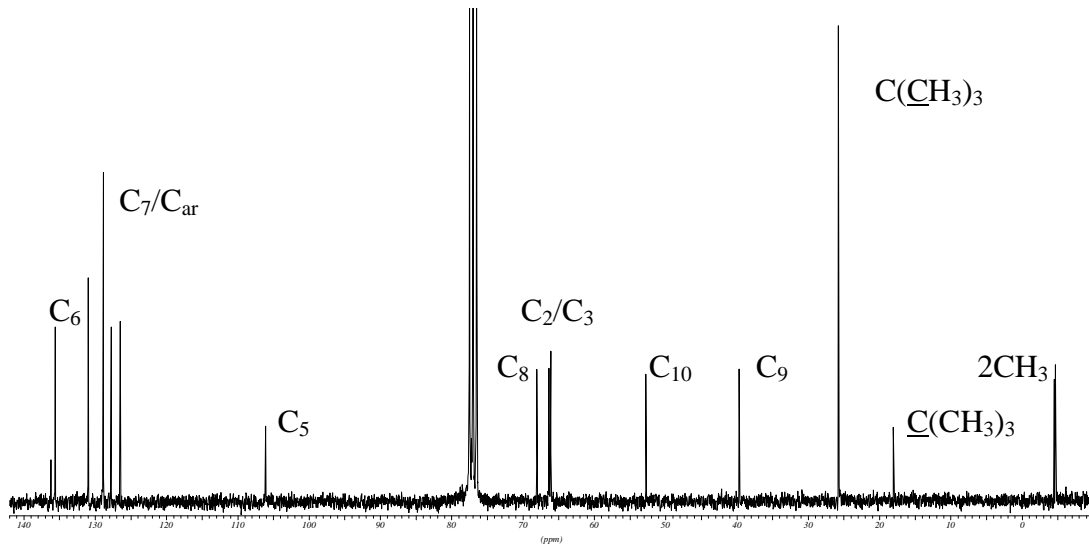




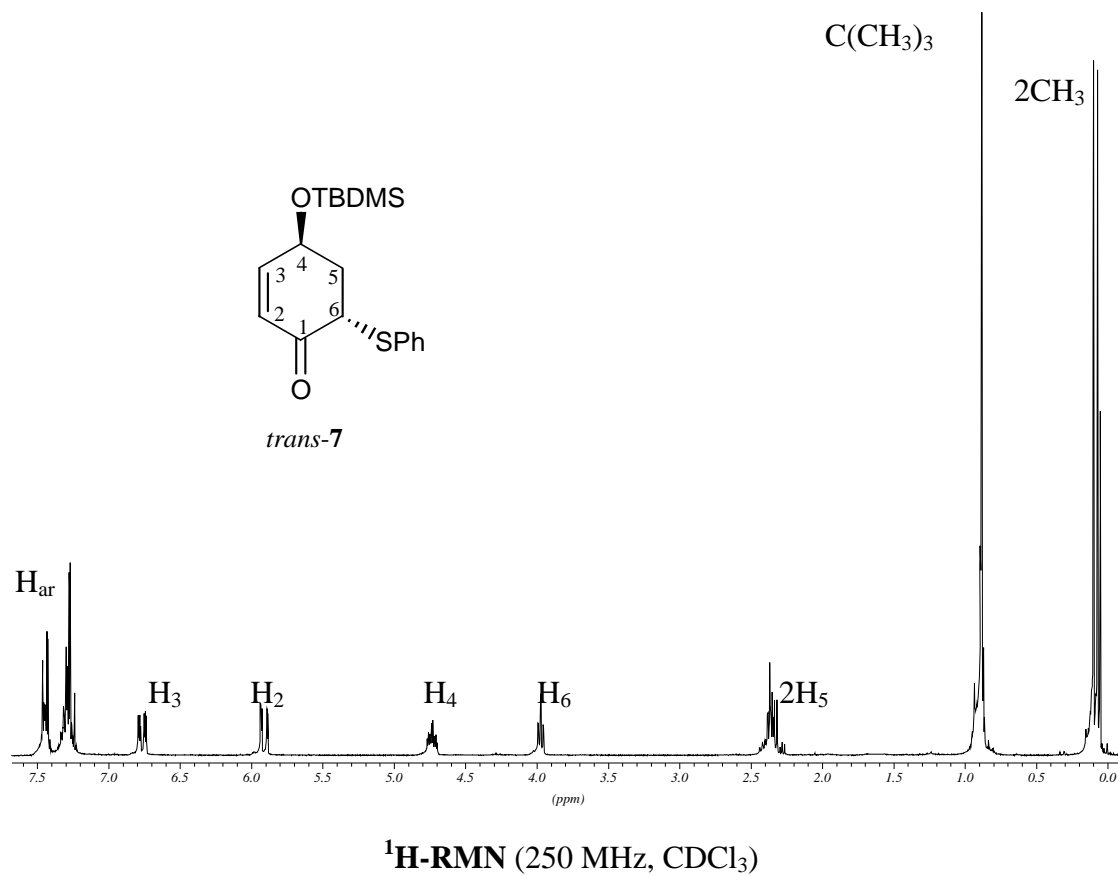
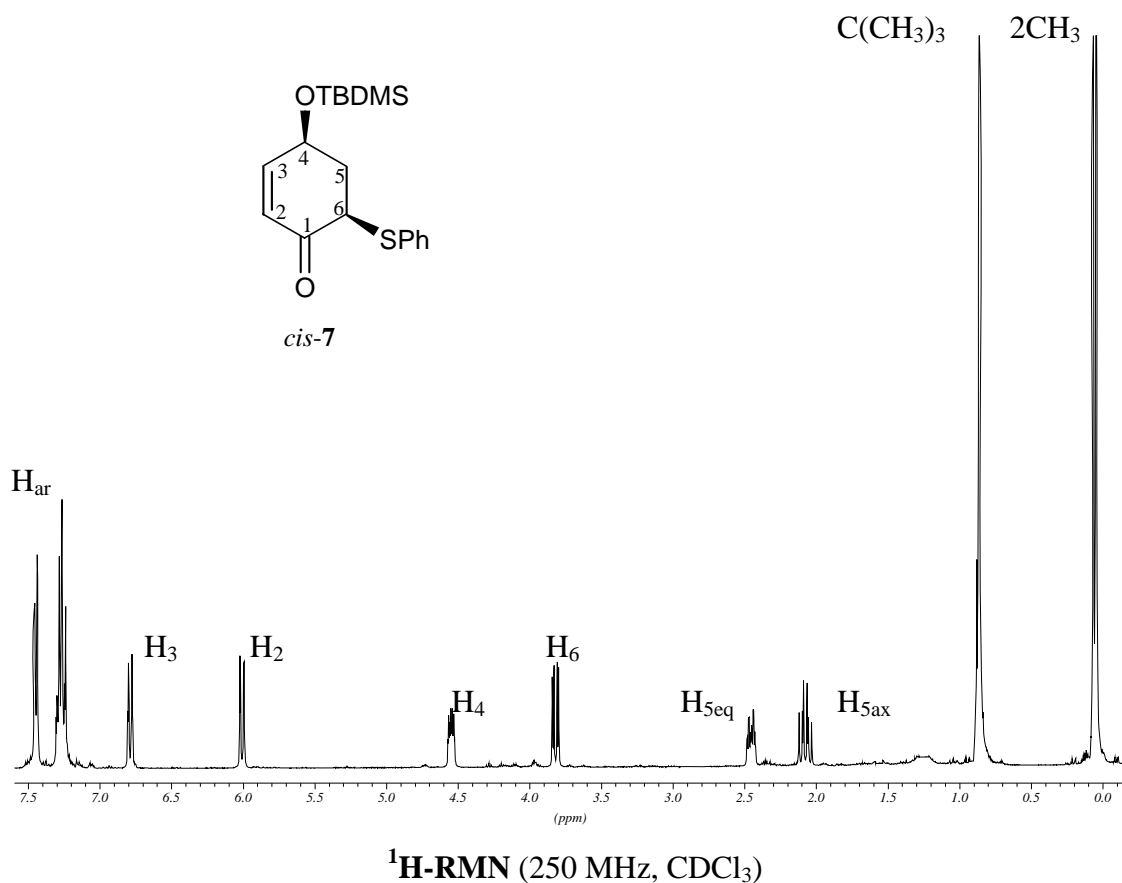
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

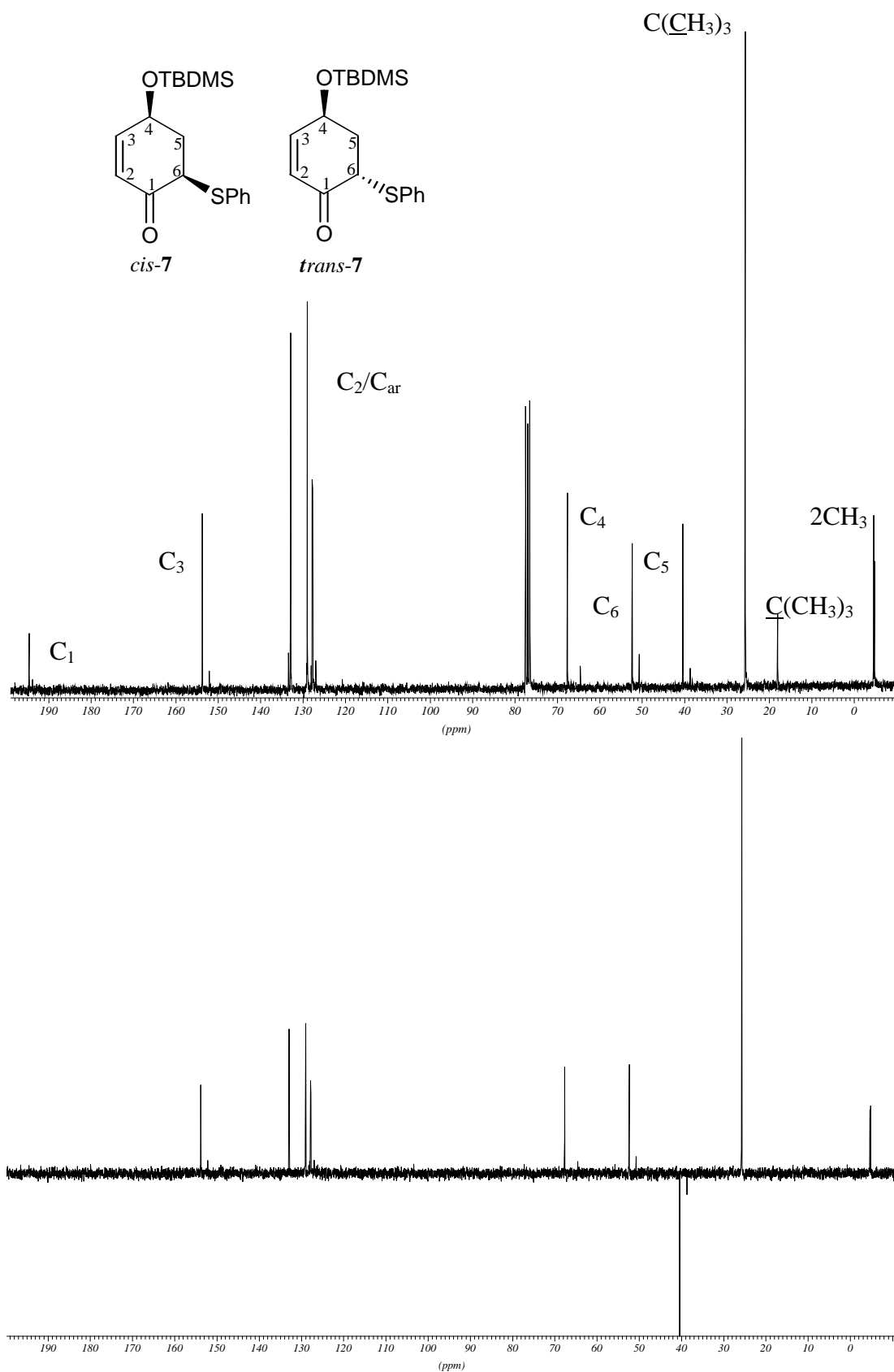


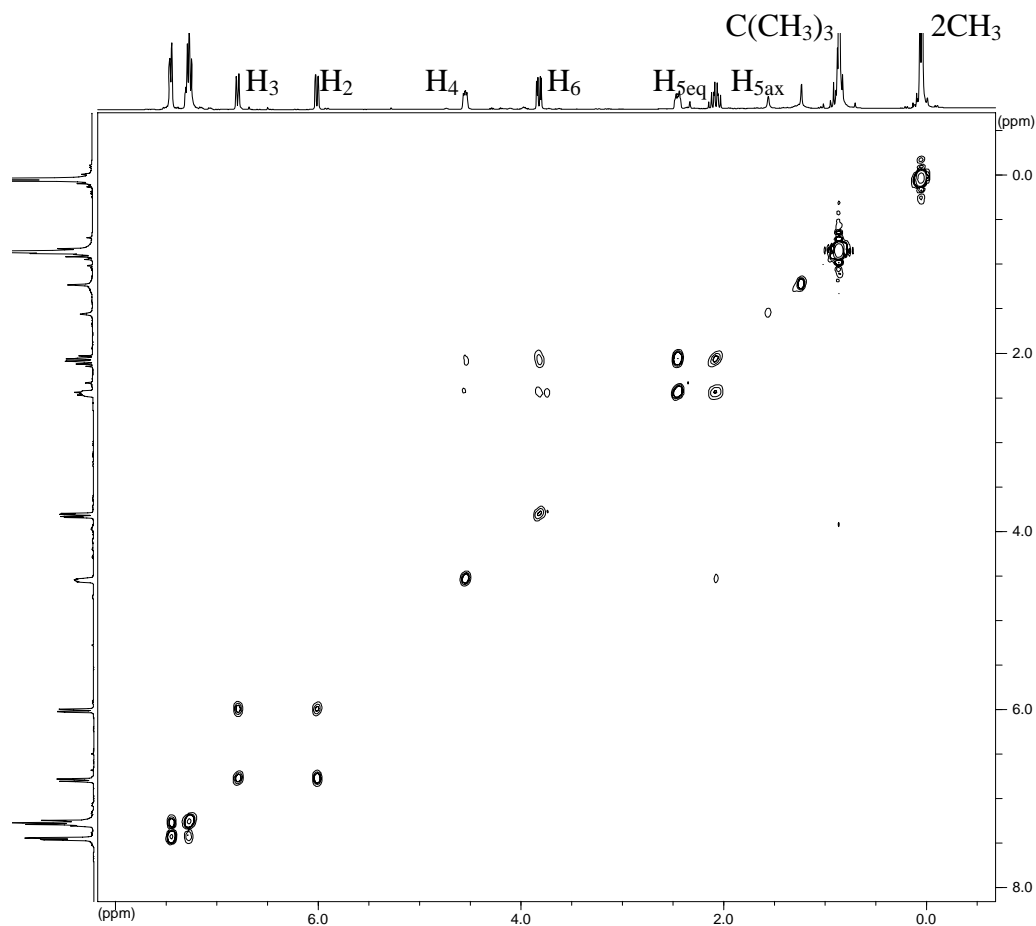
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

 $^1H$ -RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ) $^{13}C$ -RMN i DEPT (62.5 MHz,  $CDCl_3$ )

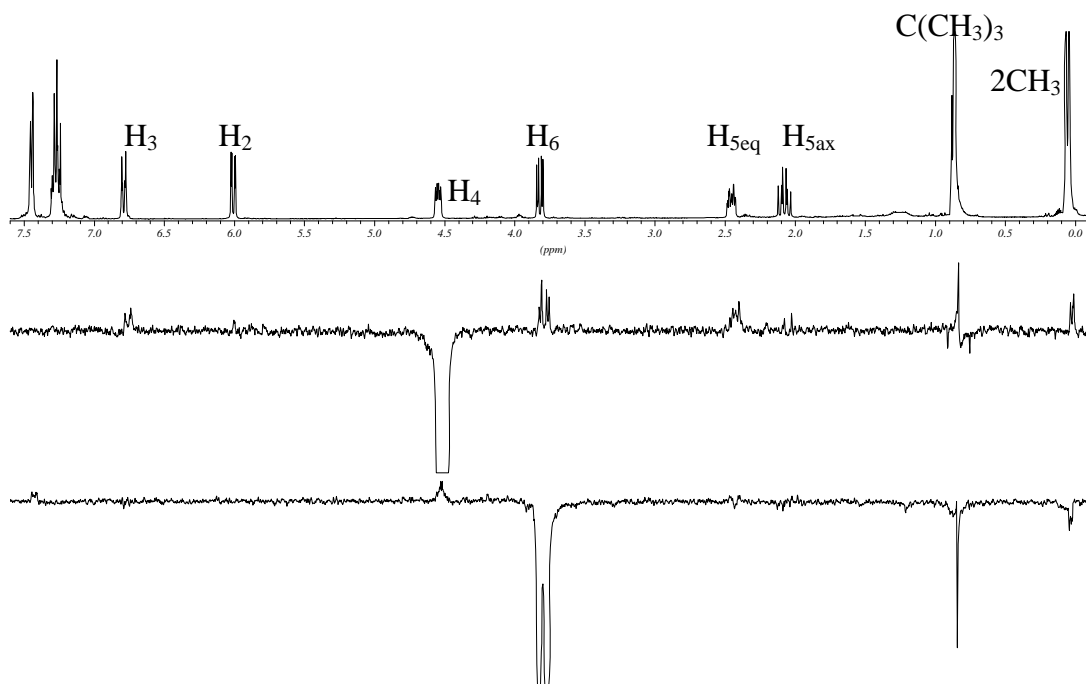




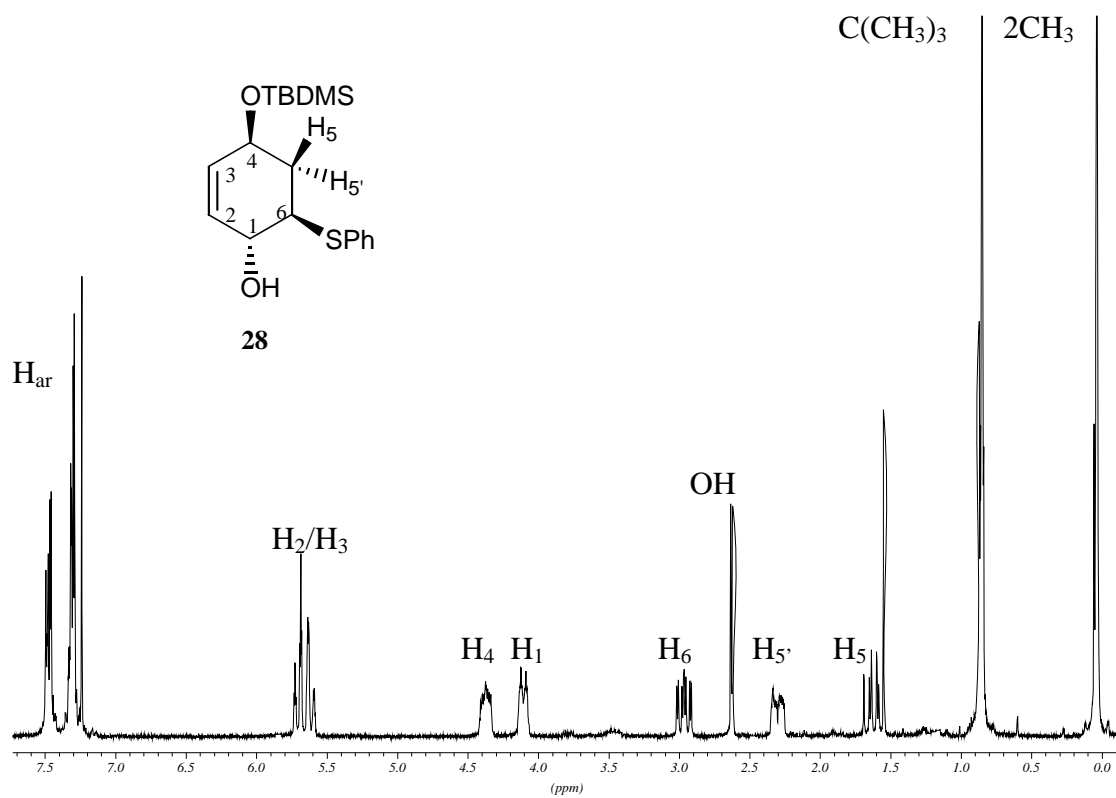
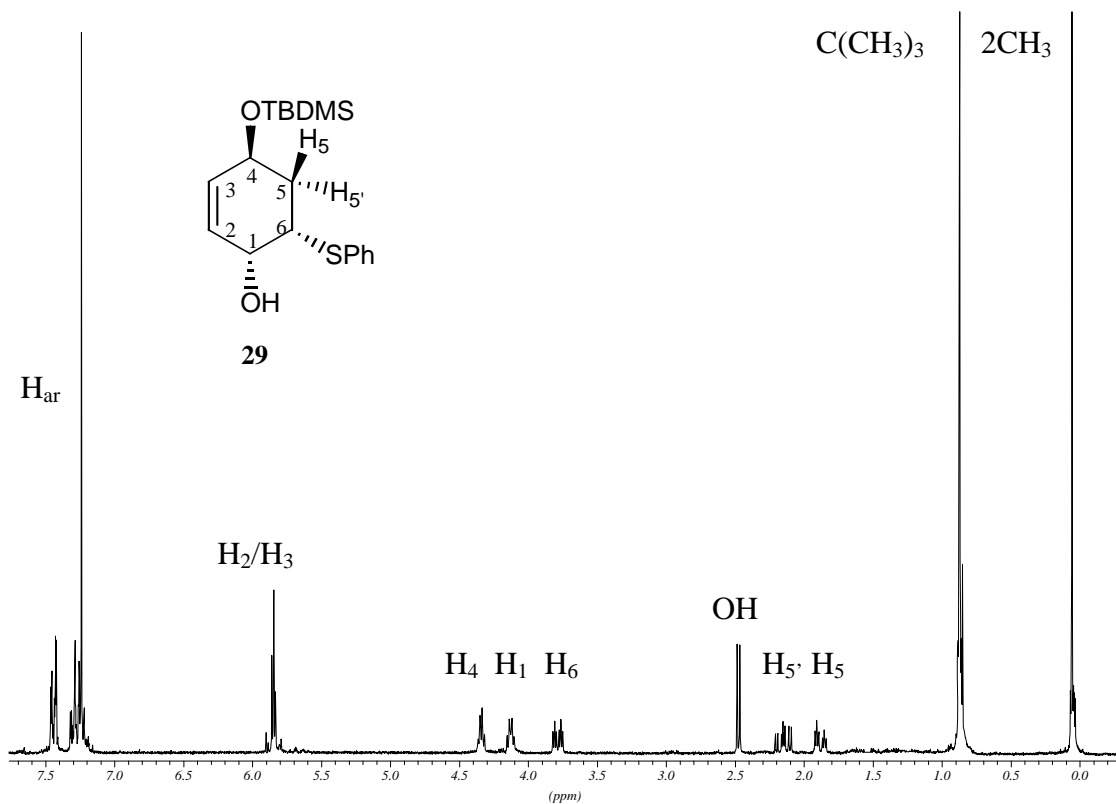
 $^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

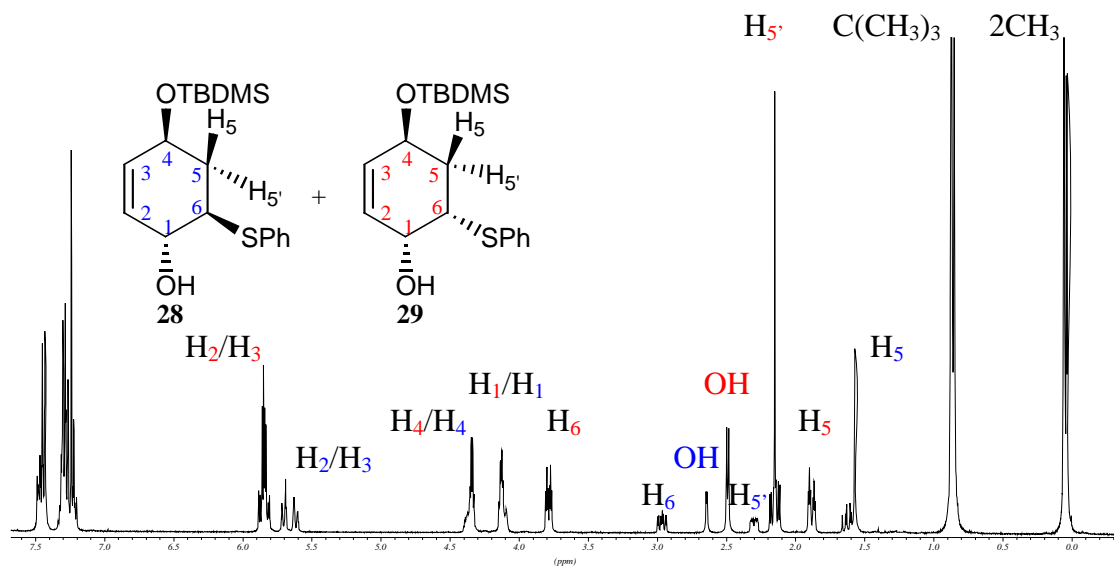


COSY (250 MHz,  $CDCl_3$ )

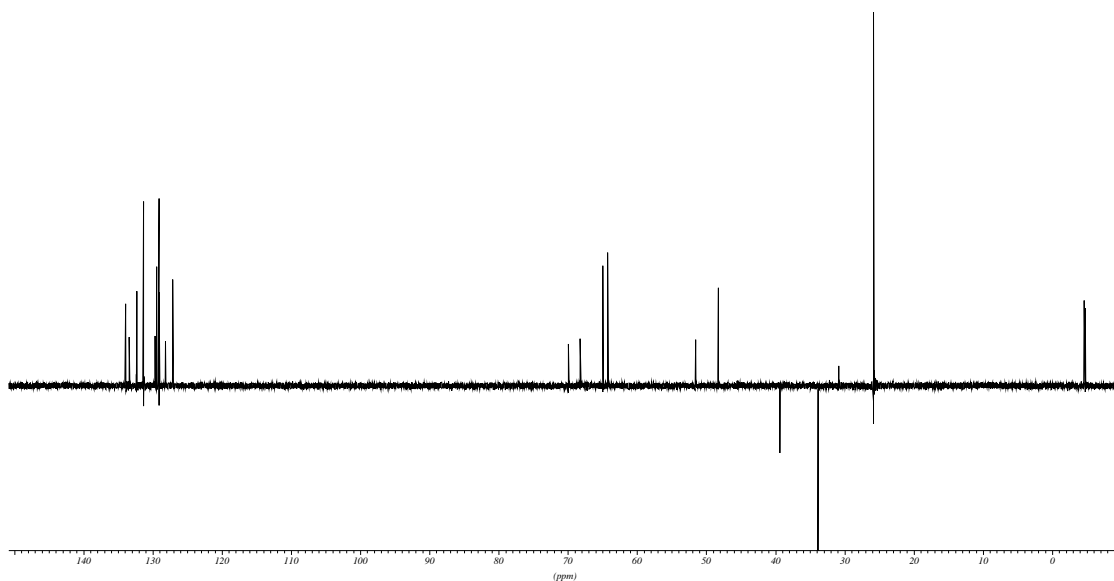
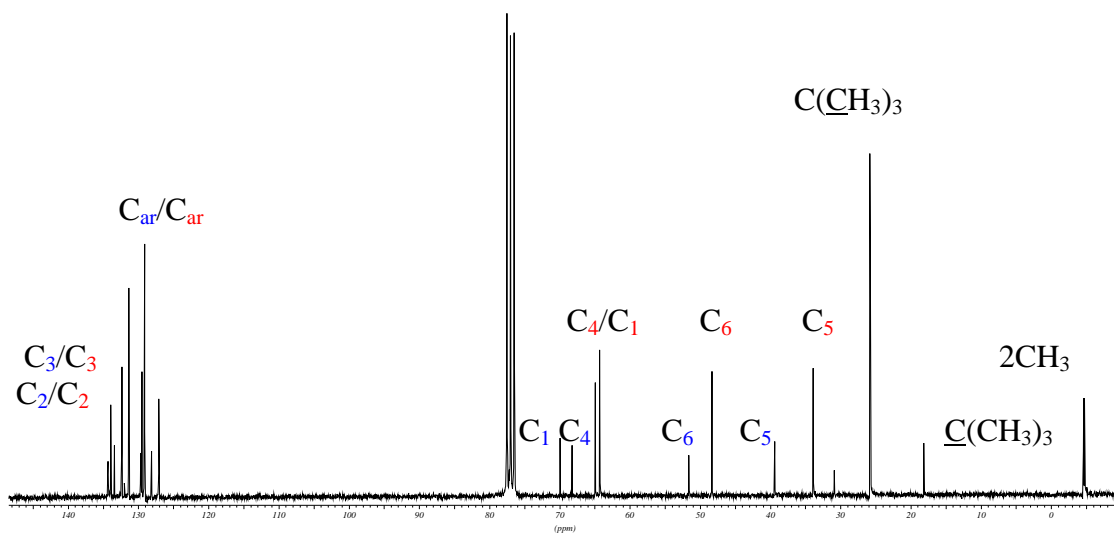


n.O.e. diferencial de *cis-7*

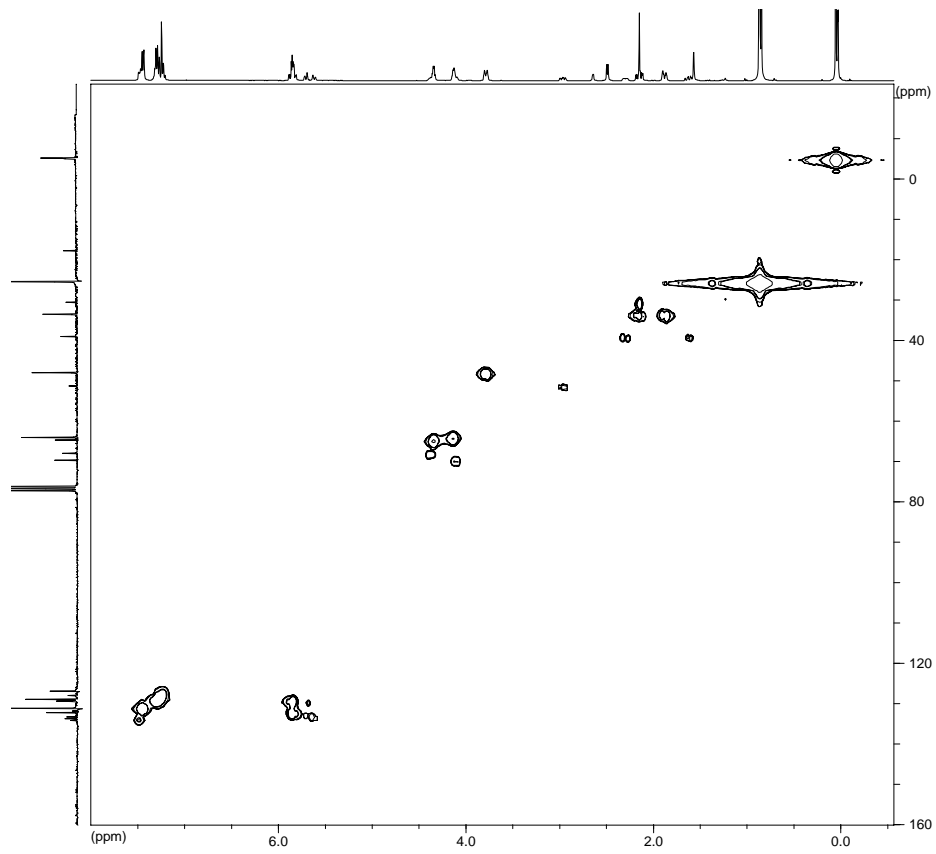
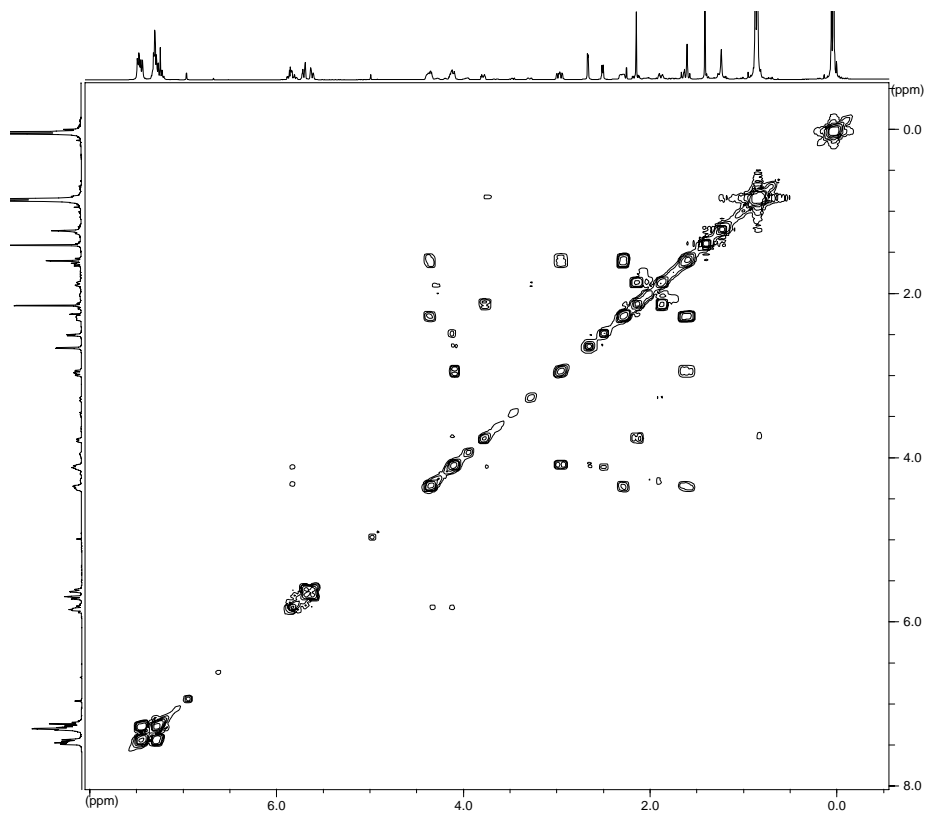
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

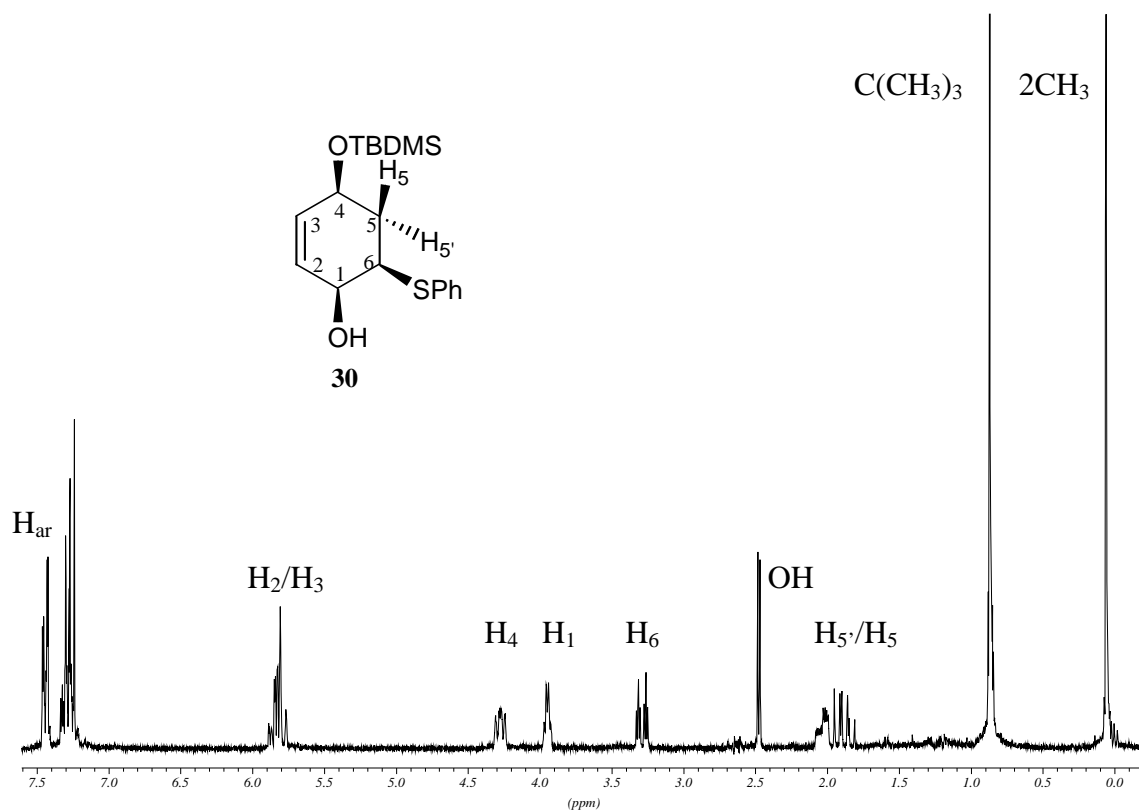


$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

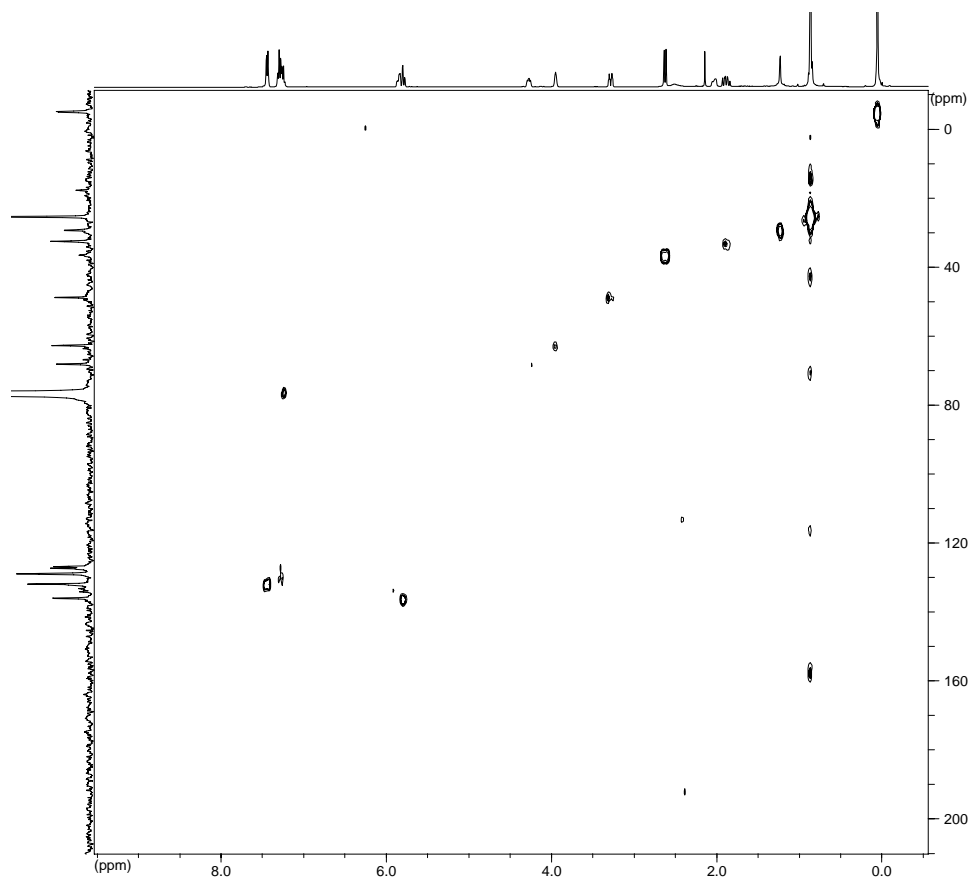


$^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

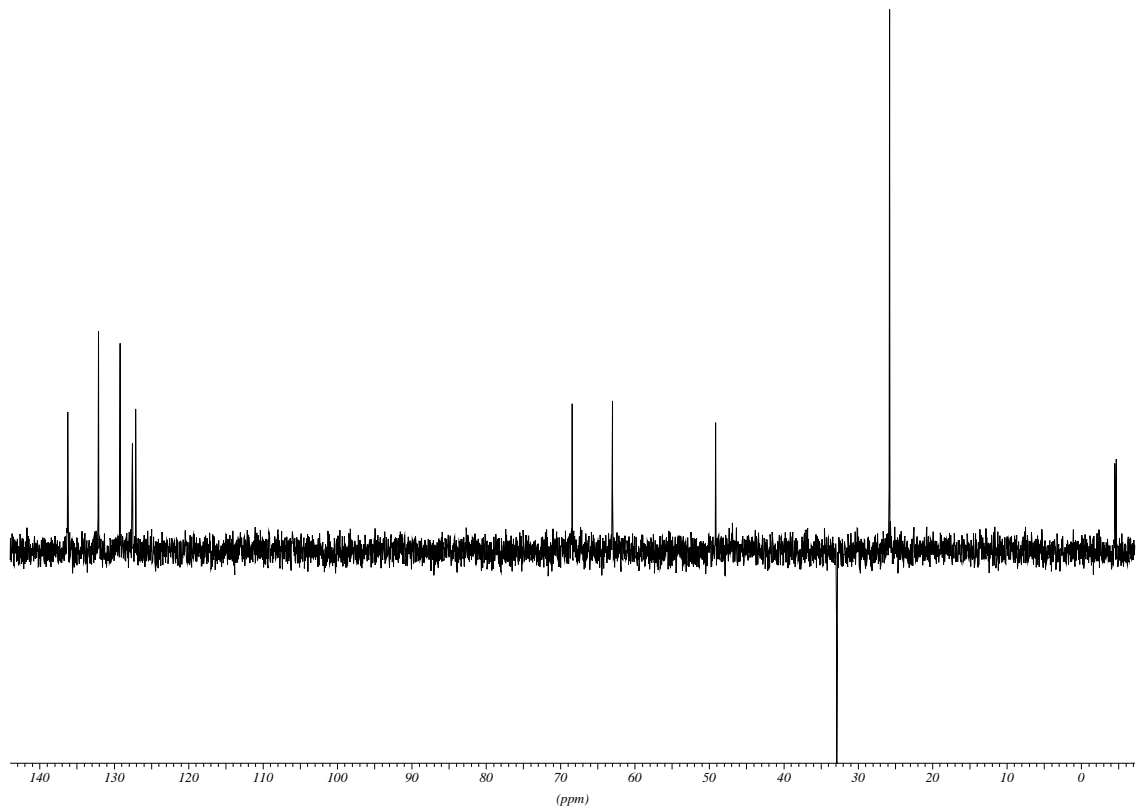
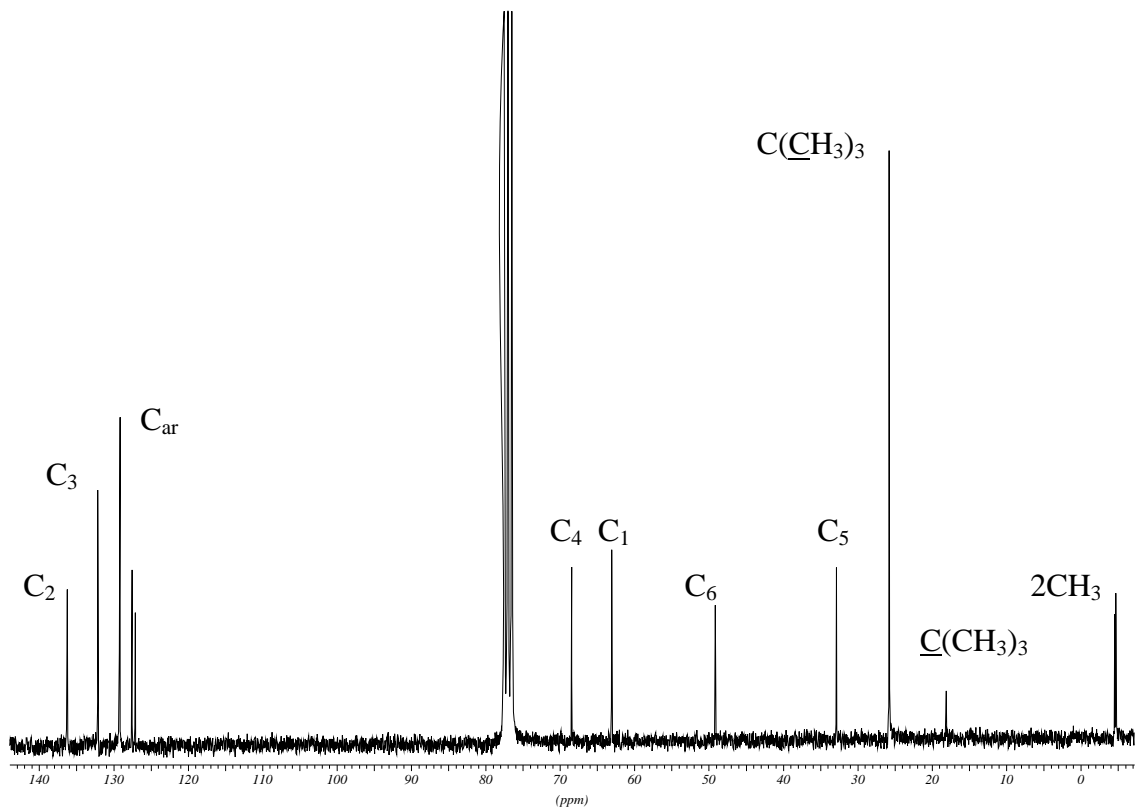
HMQC (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )COSY (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

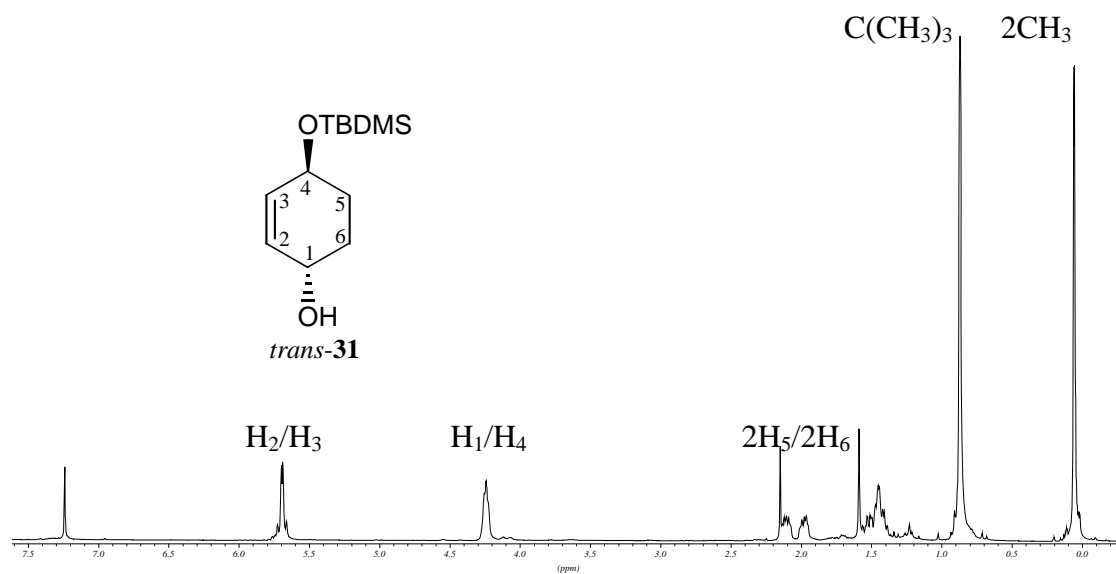
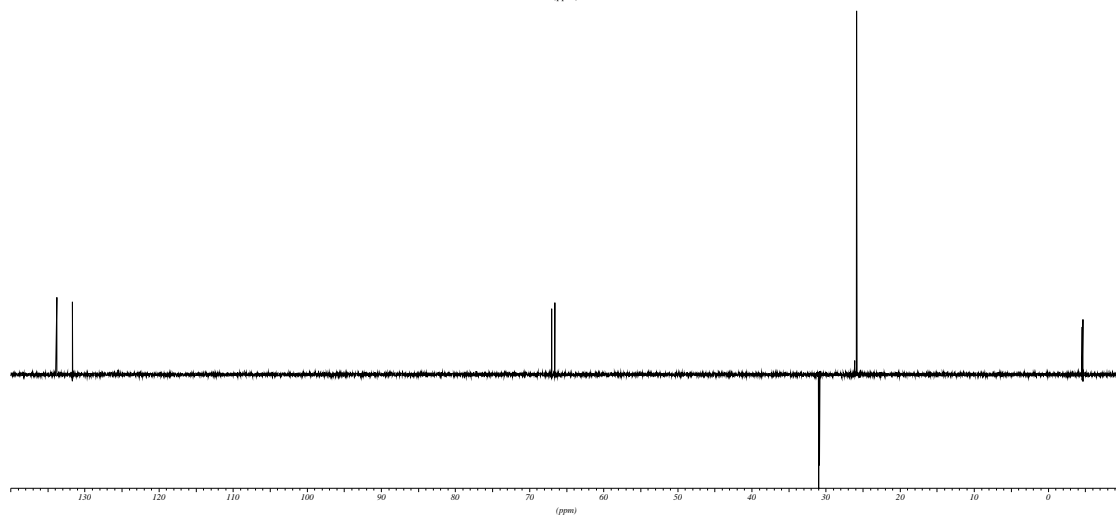
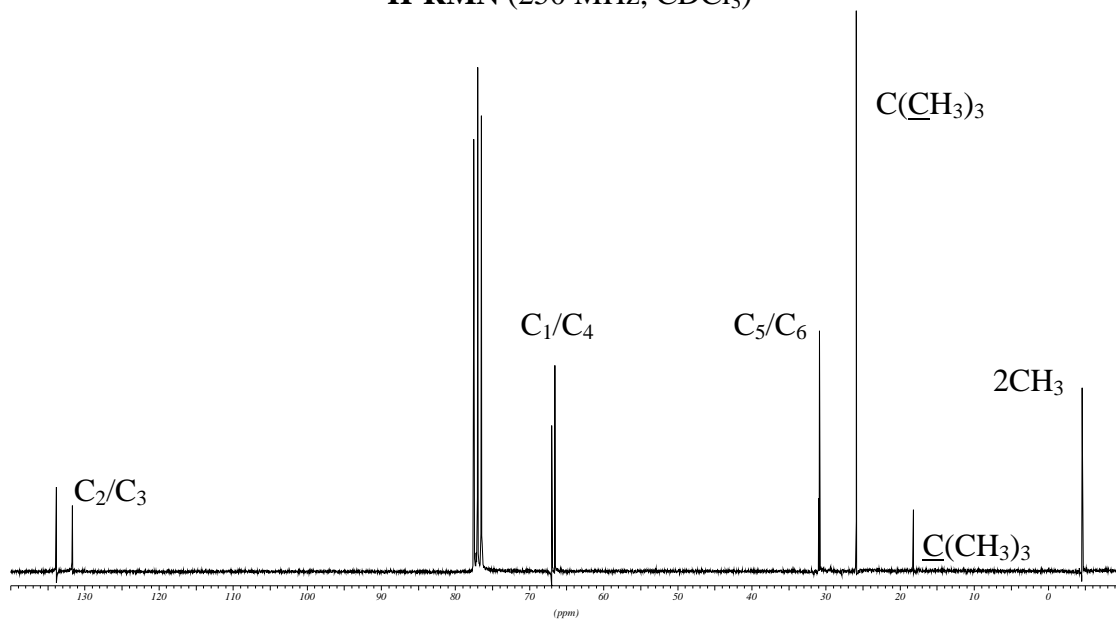


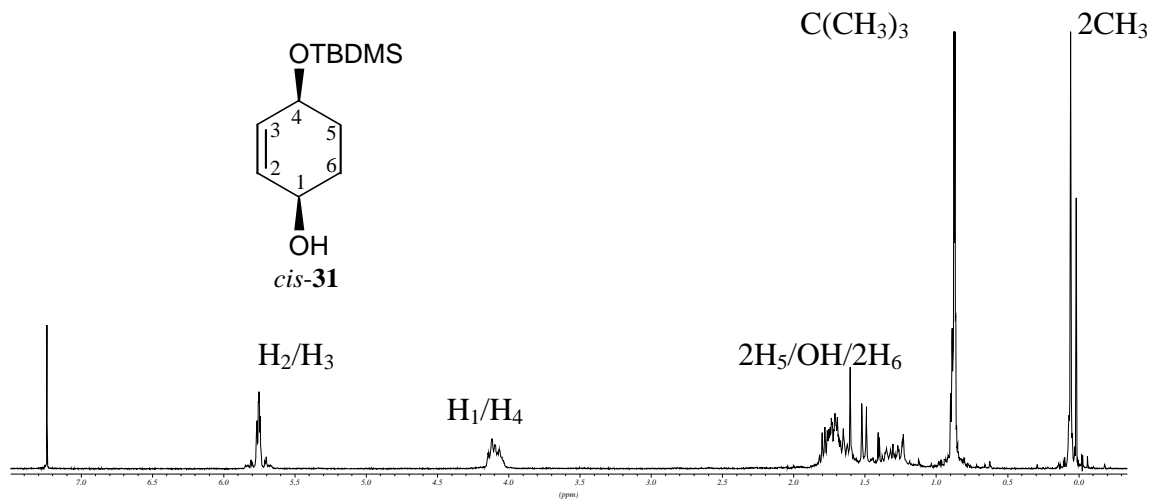
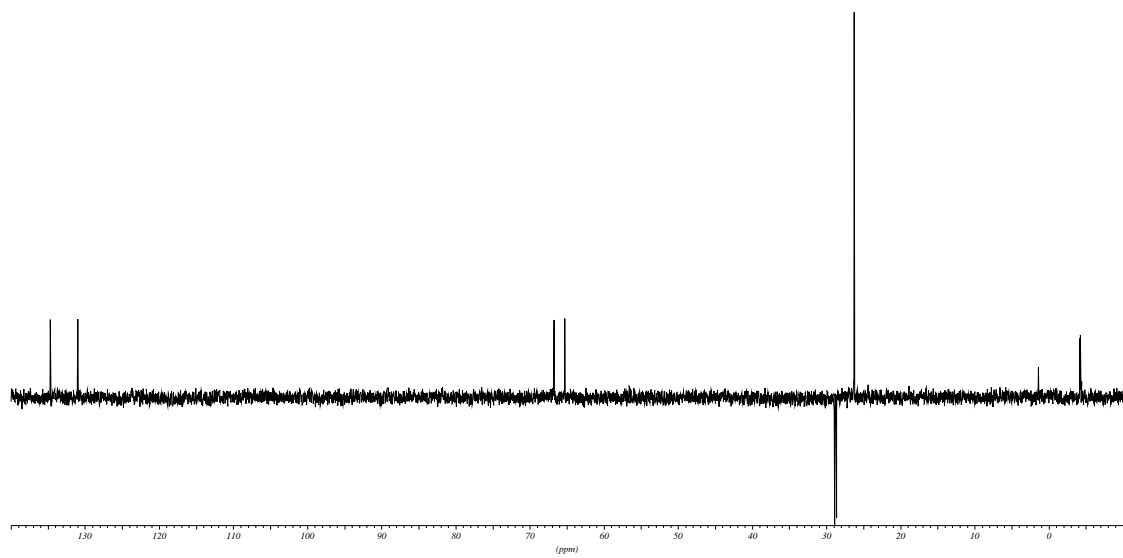
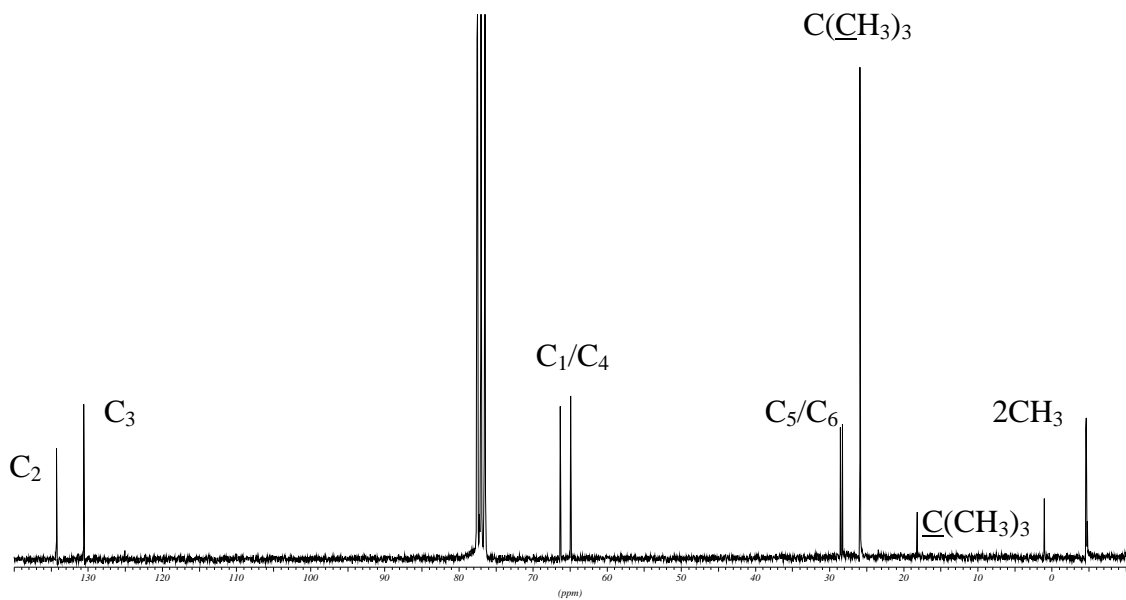
HMQC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

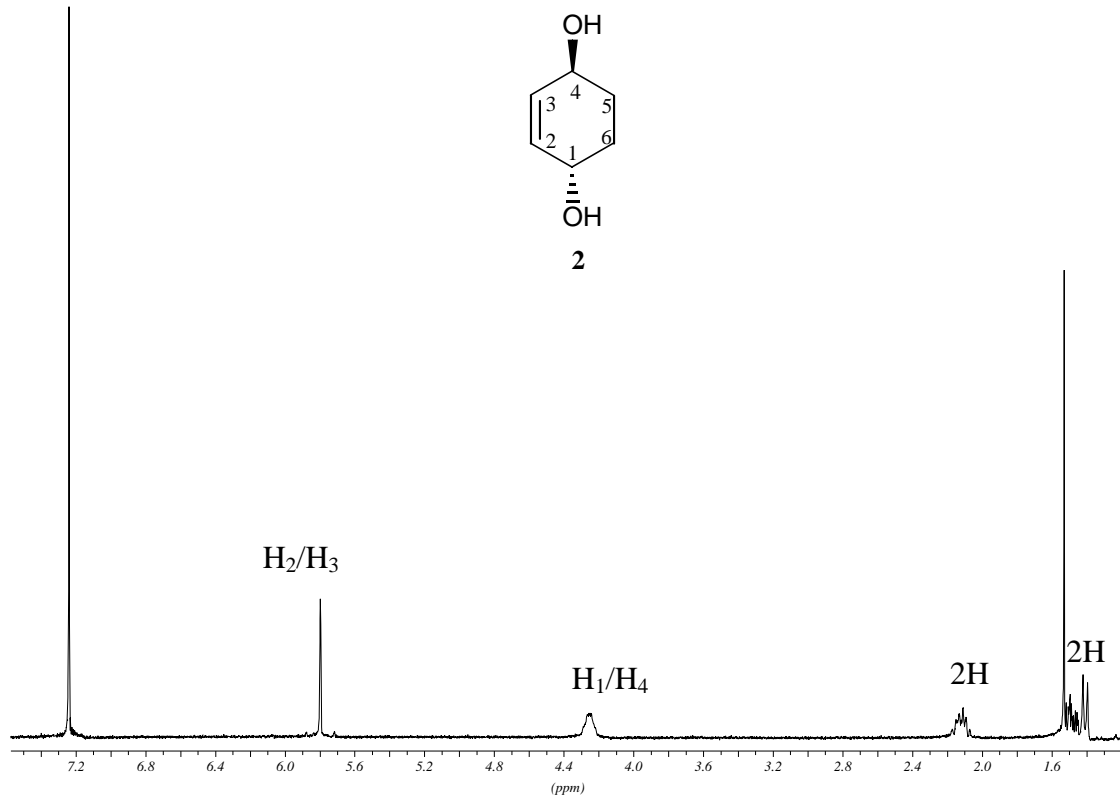


$^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

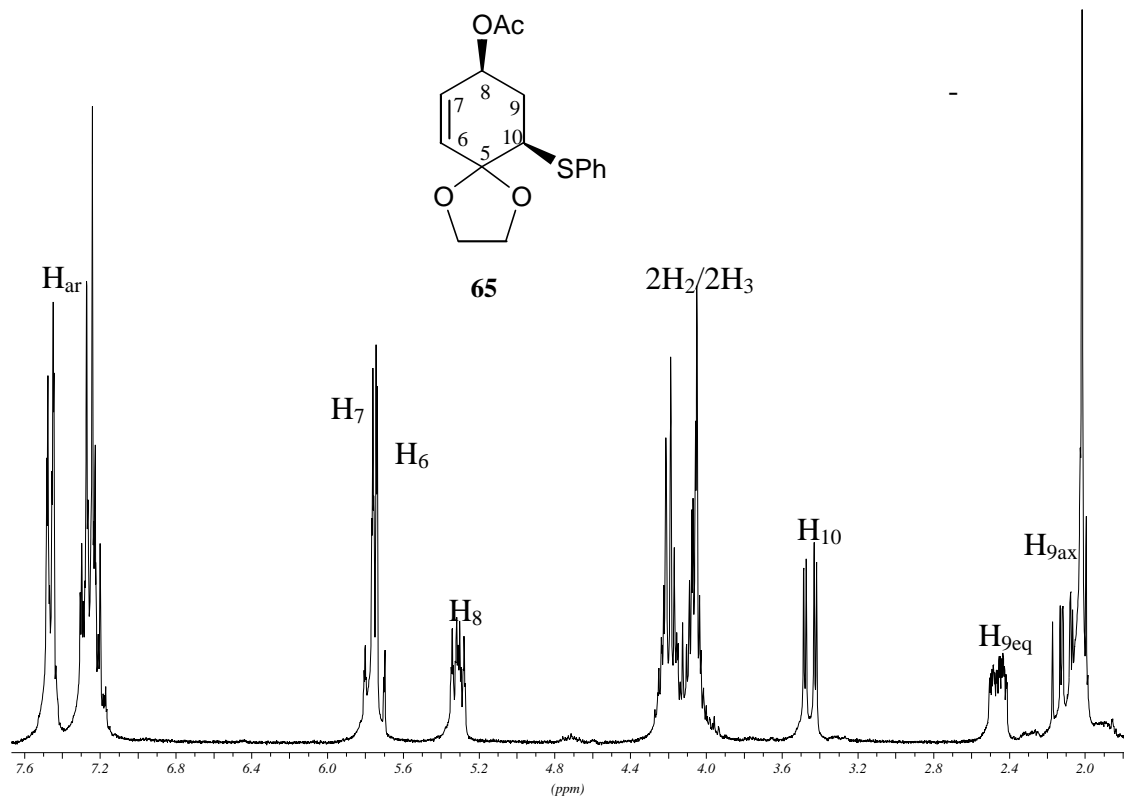


 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

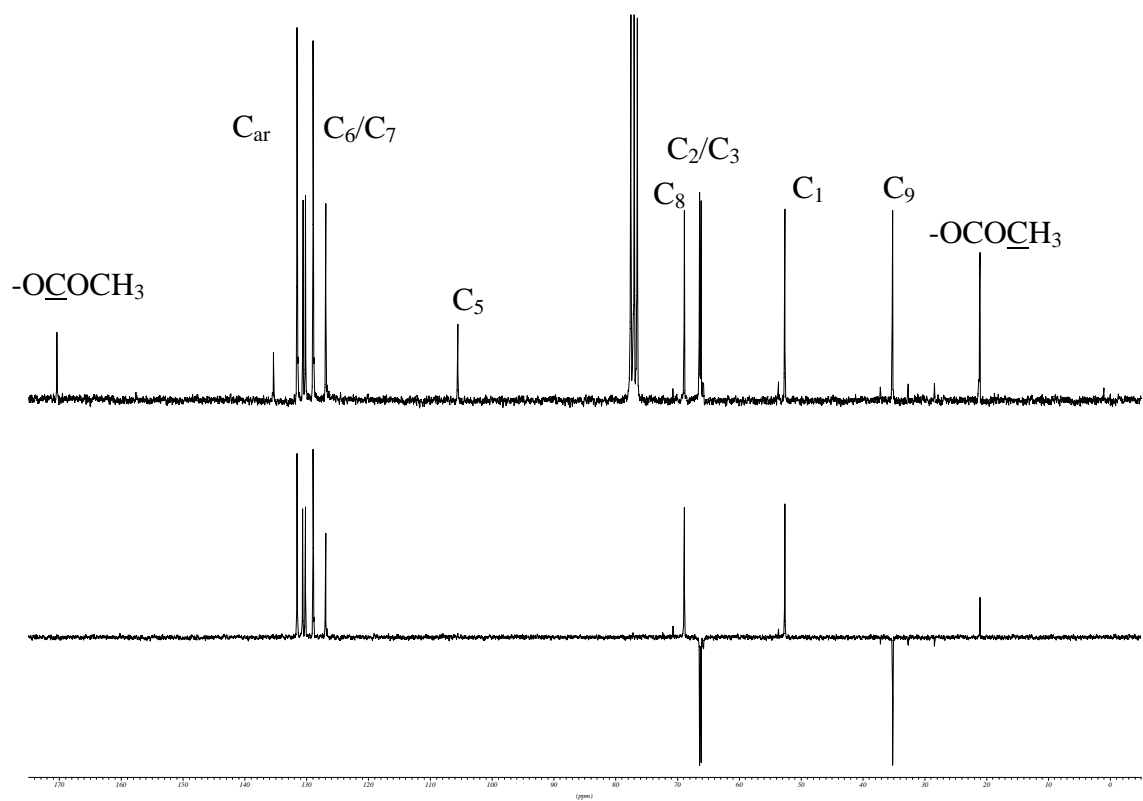
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



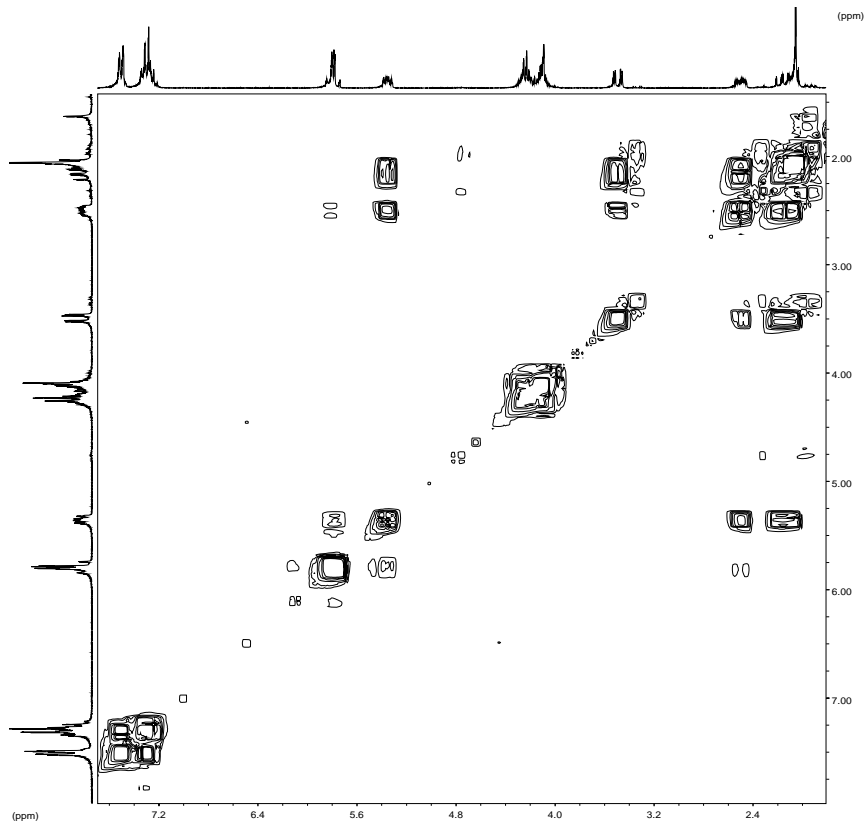
$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



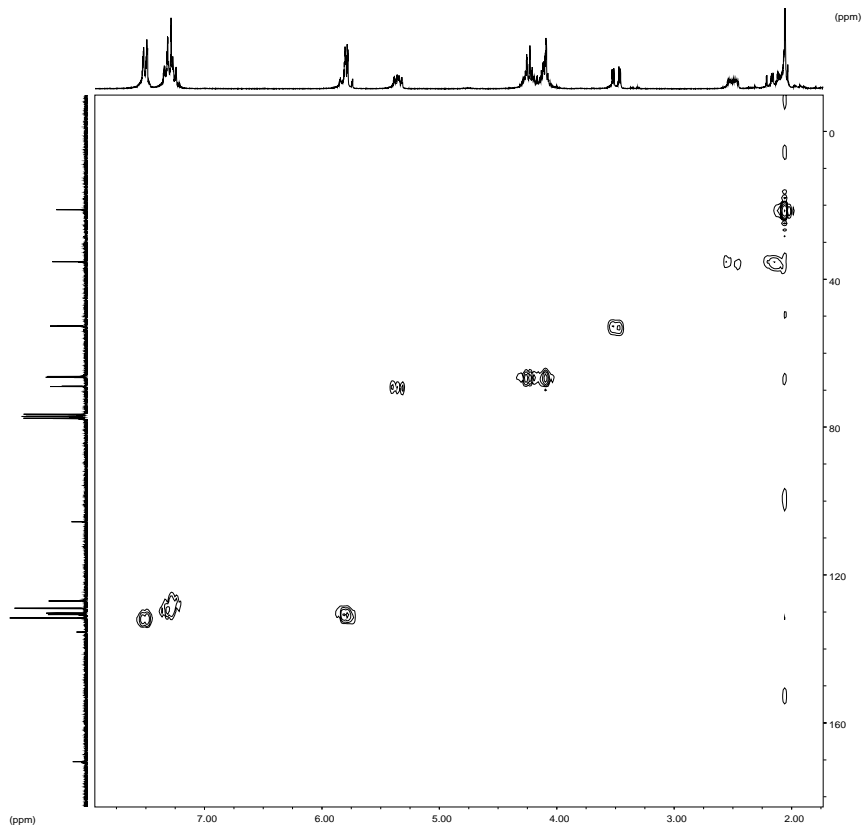
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



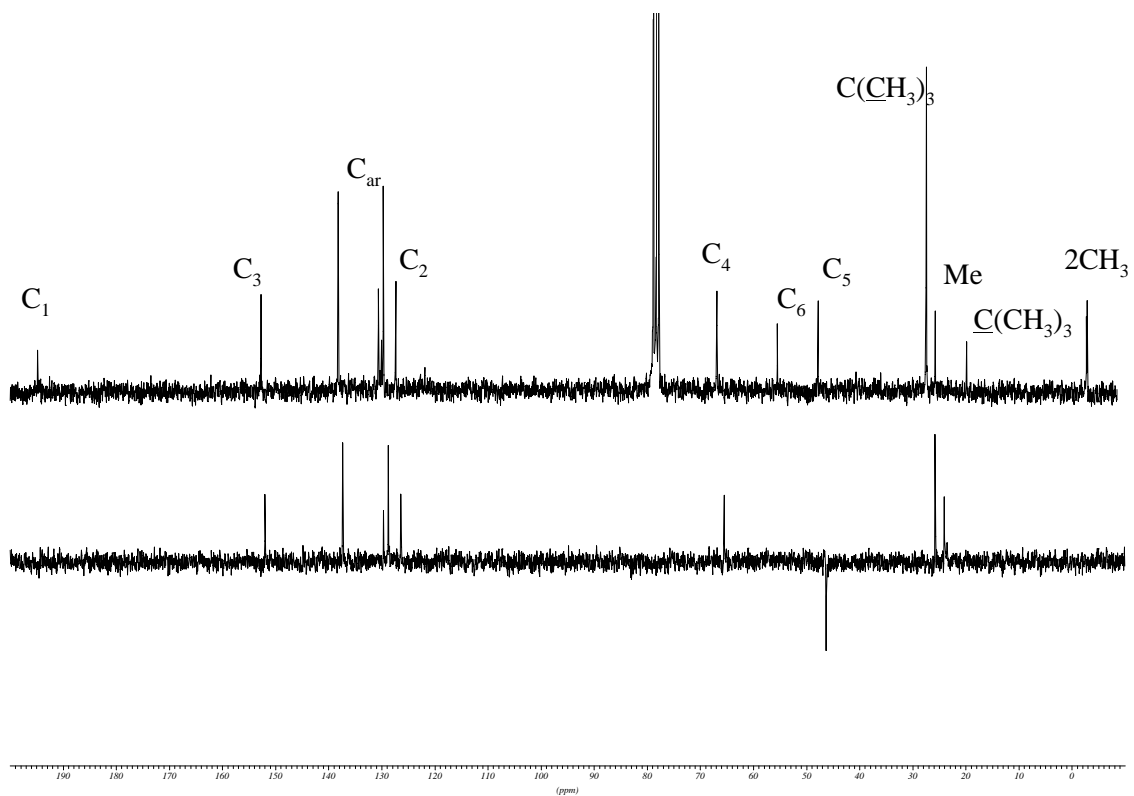
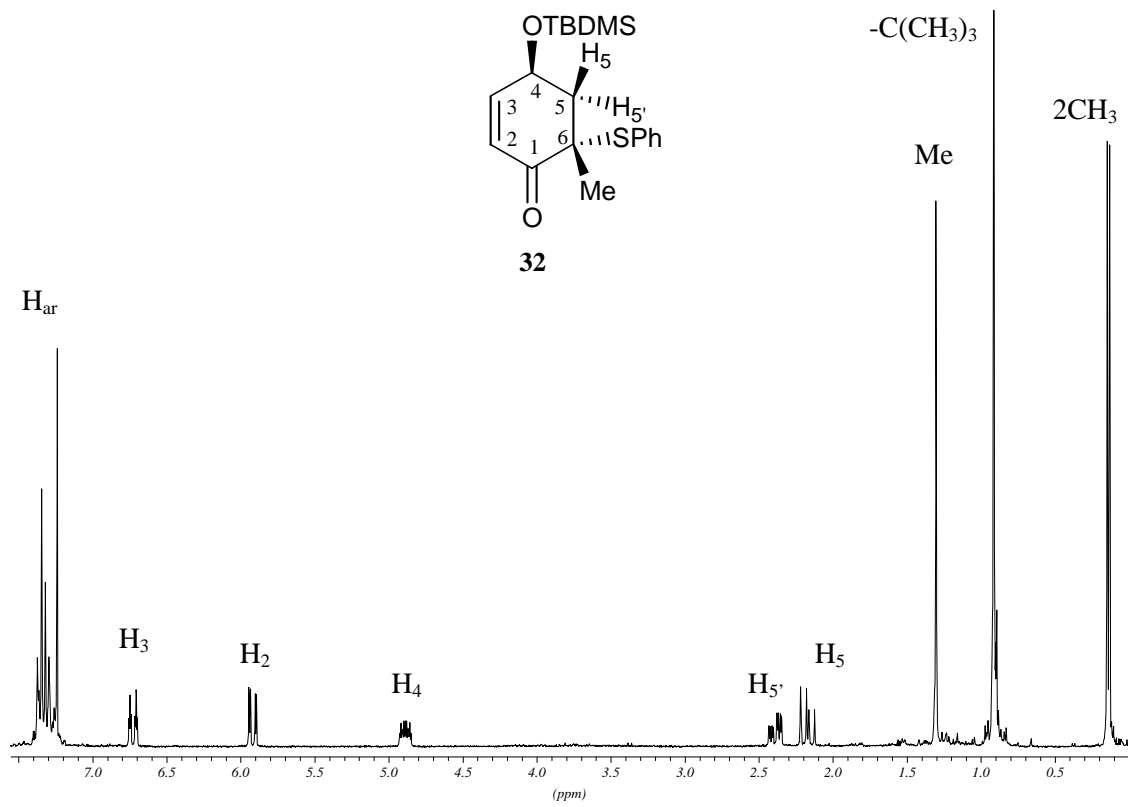
<sup>13</sup>C-RMN i DEPT (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

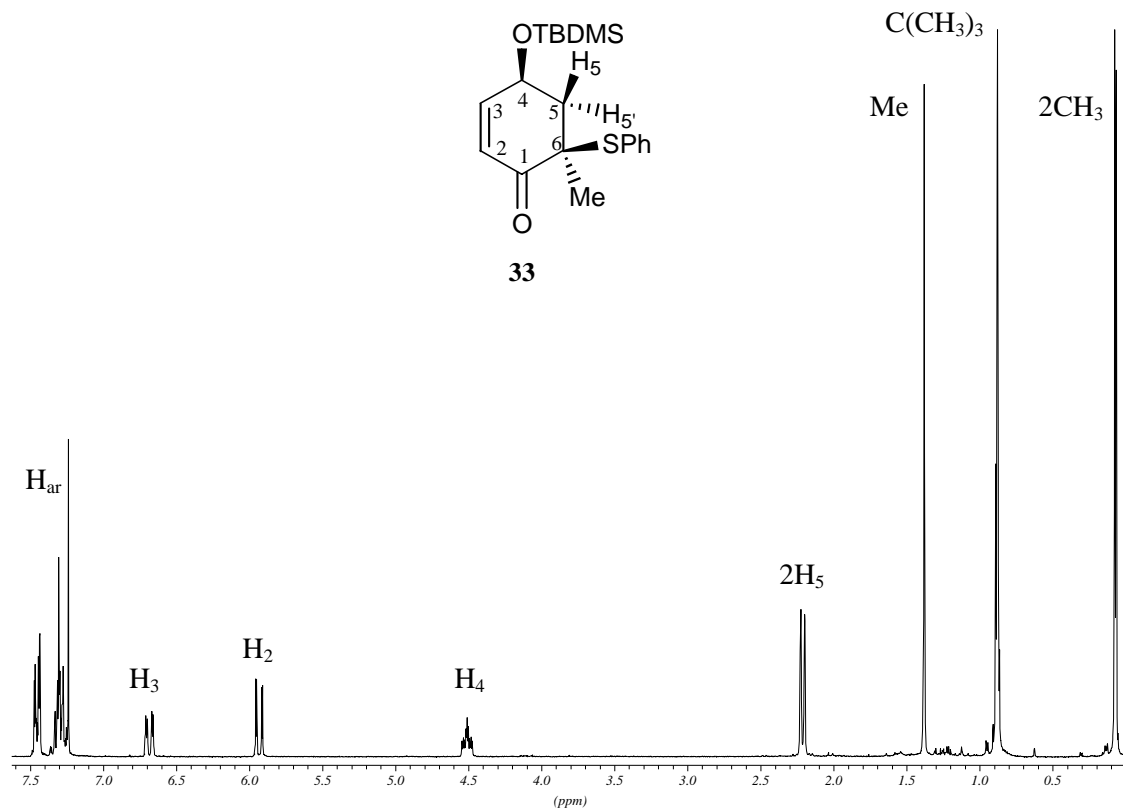


**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

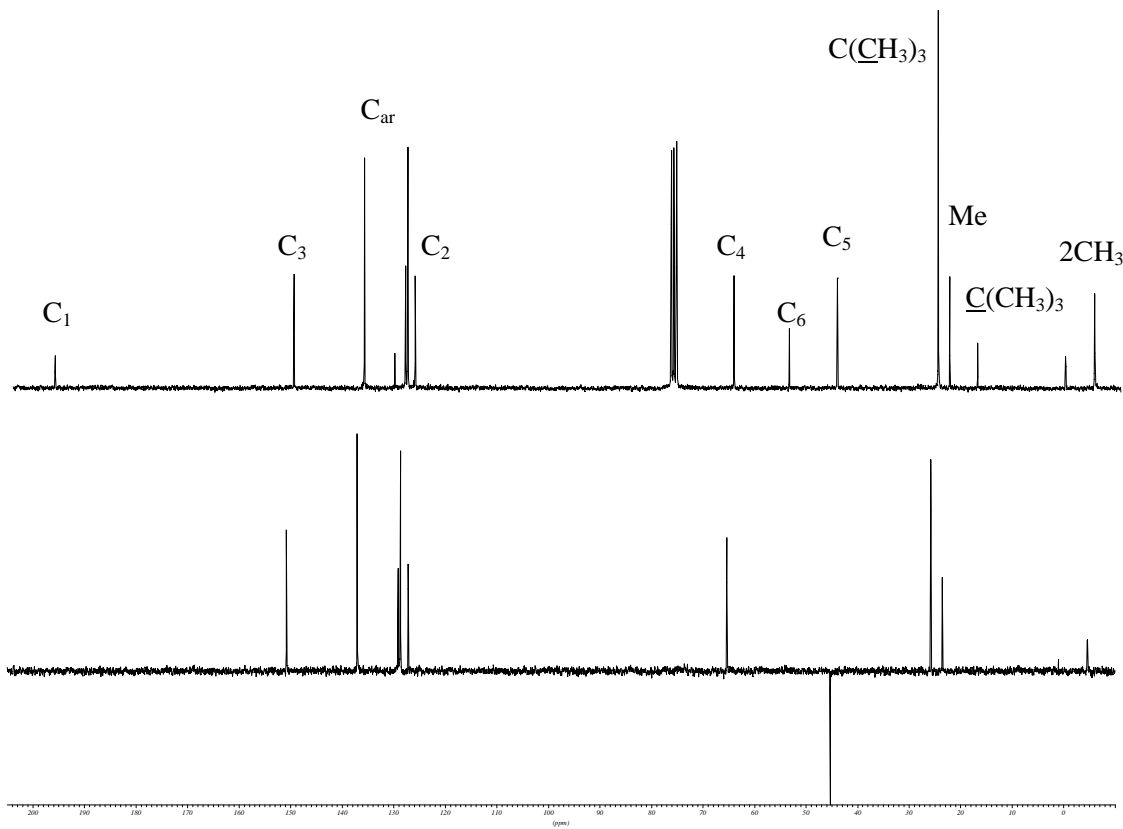


**HMBC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

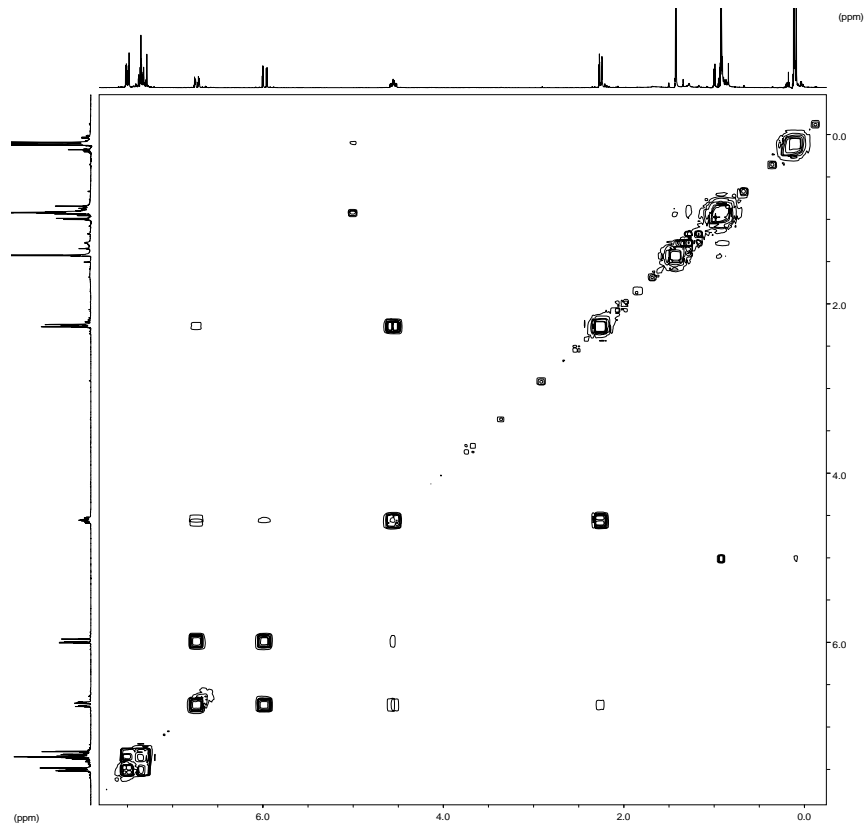
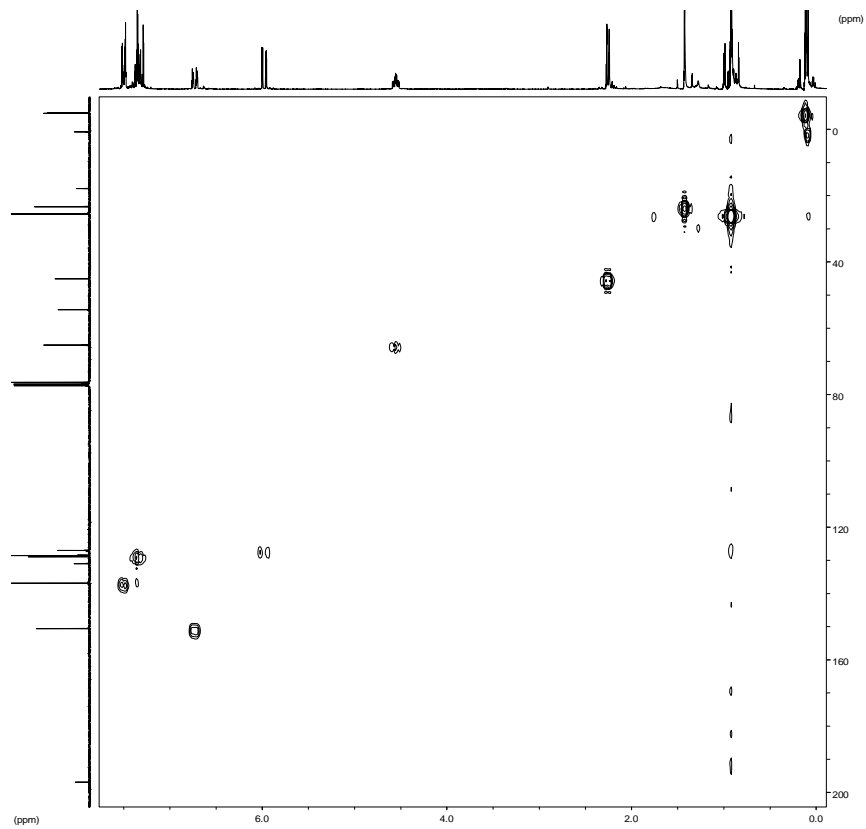




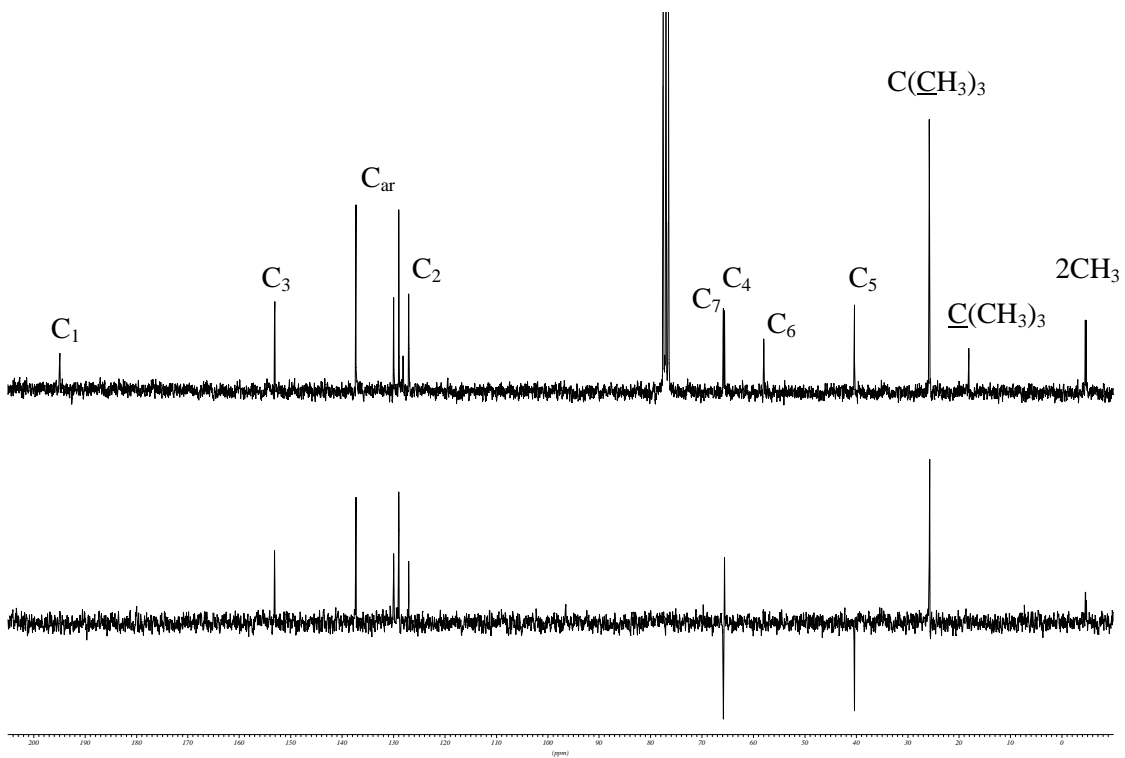
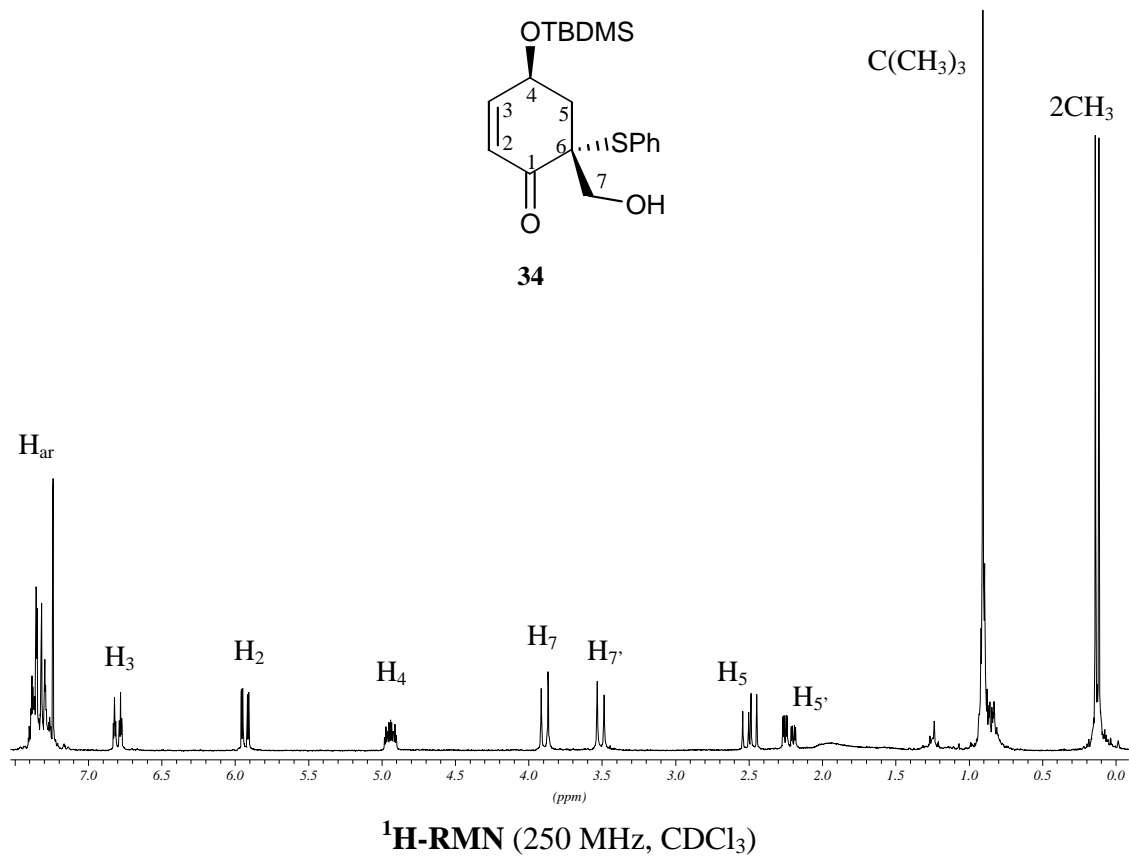
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

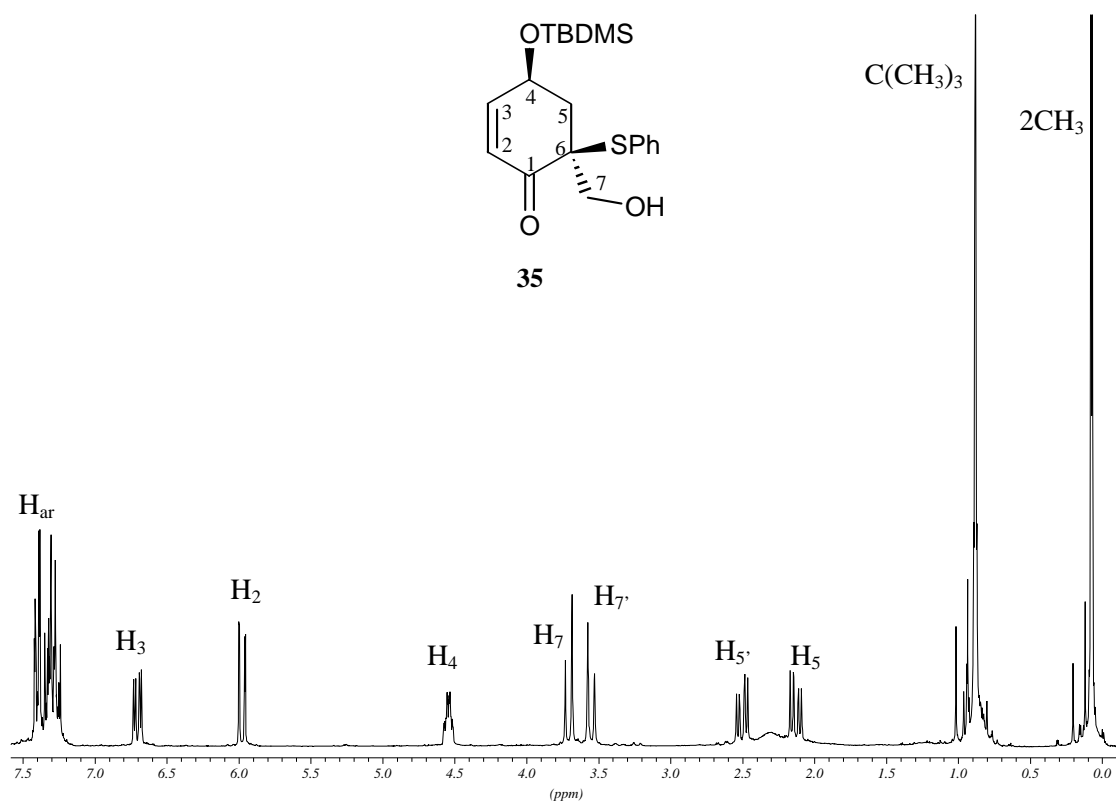
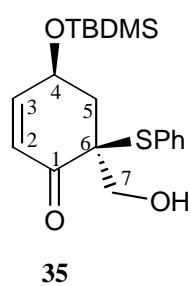
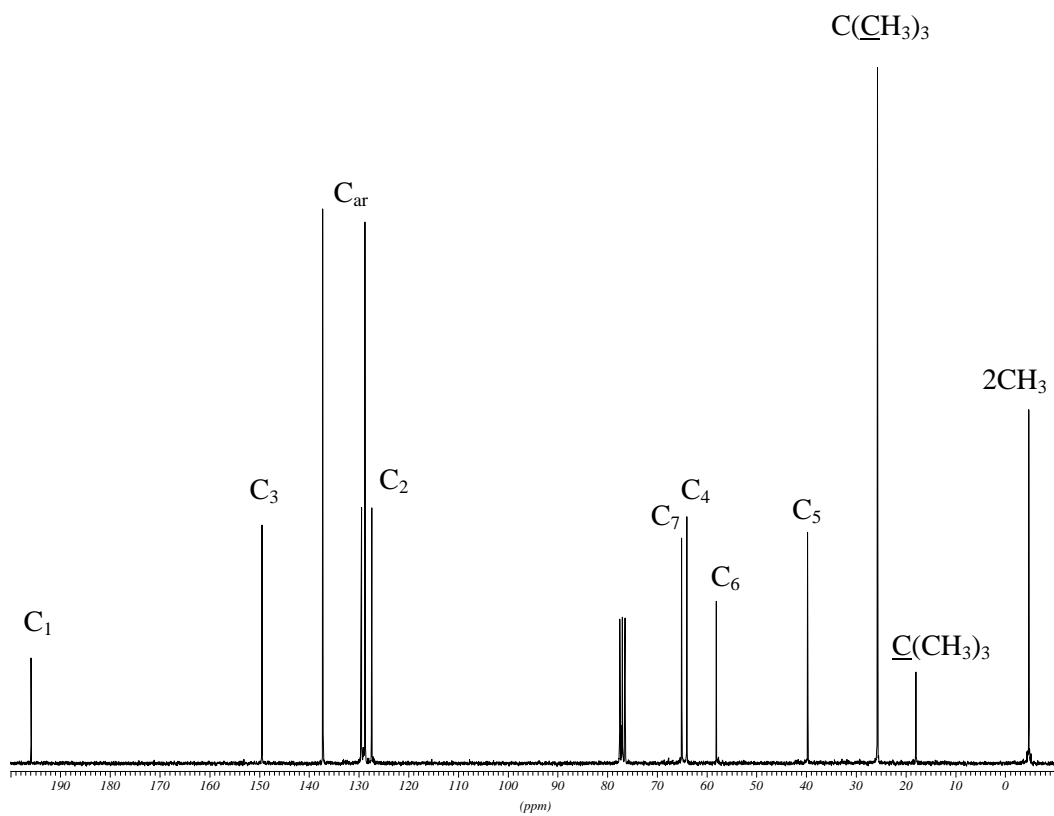


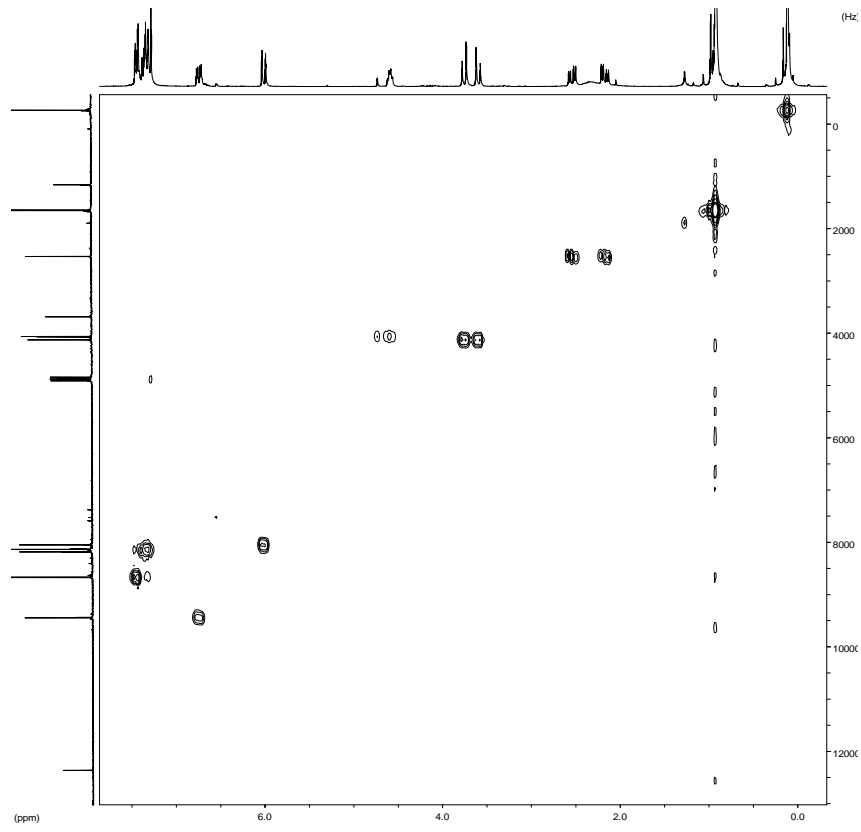
$^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)HMQC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

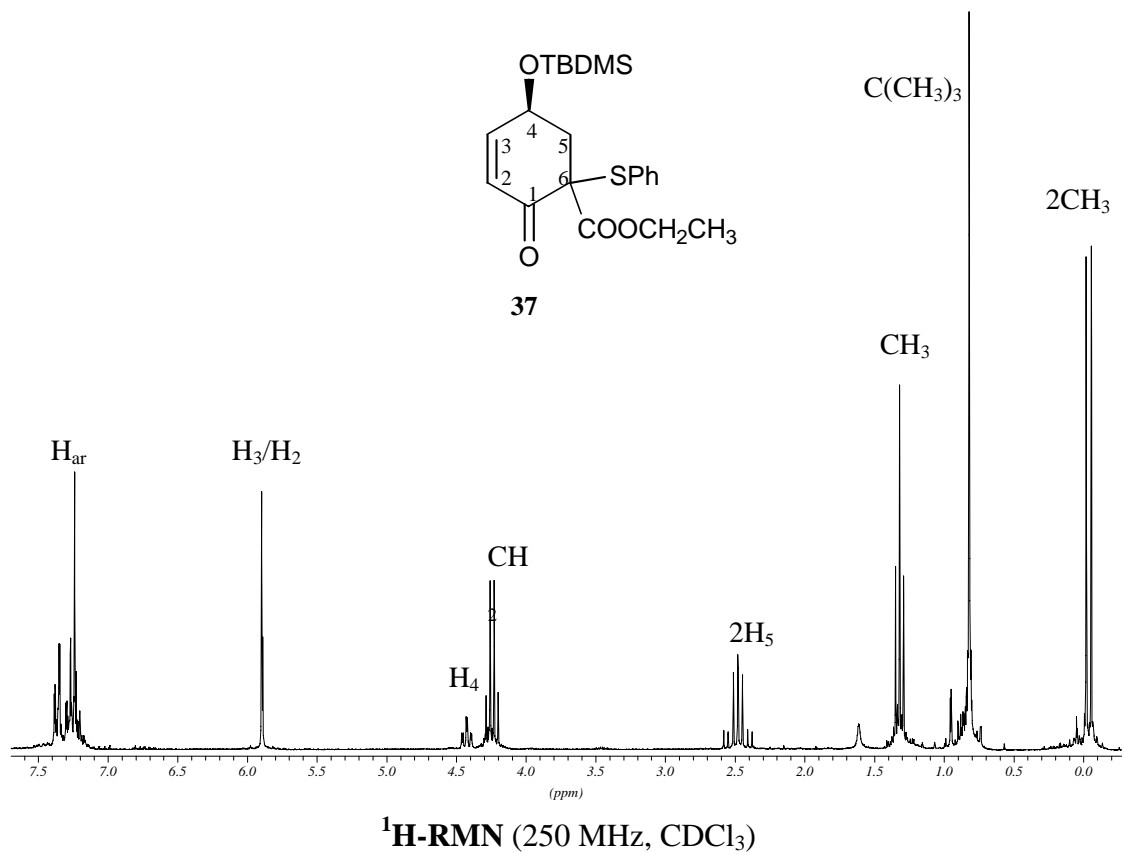
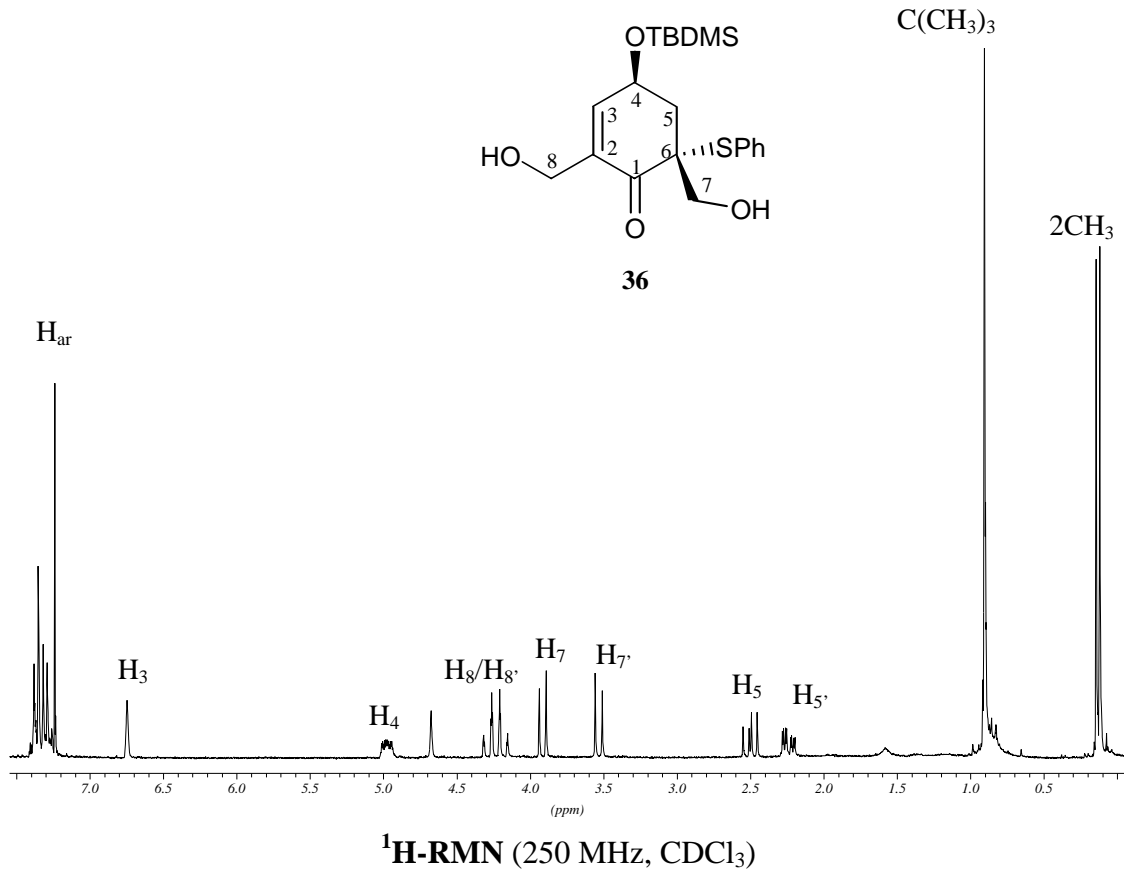


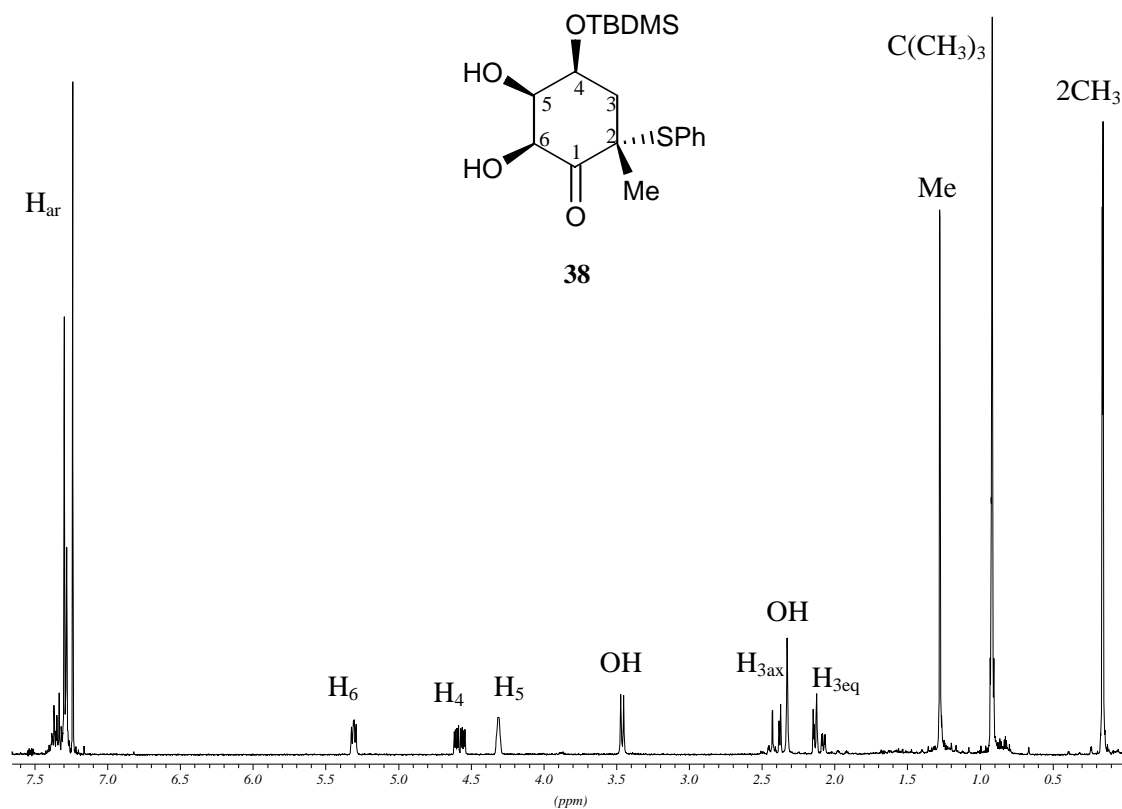
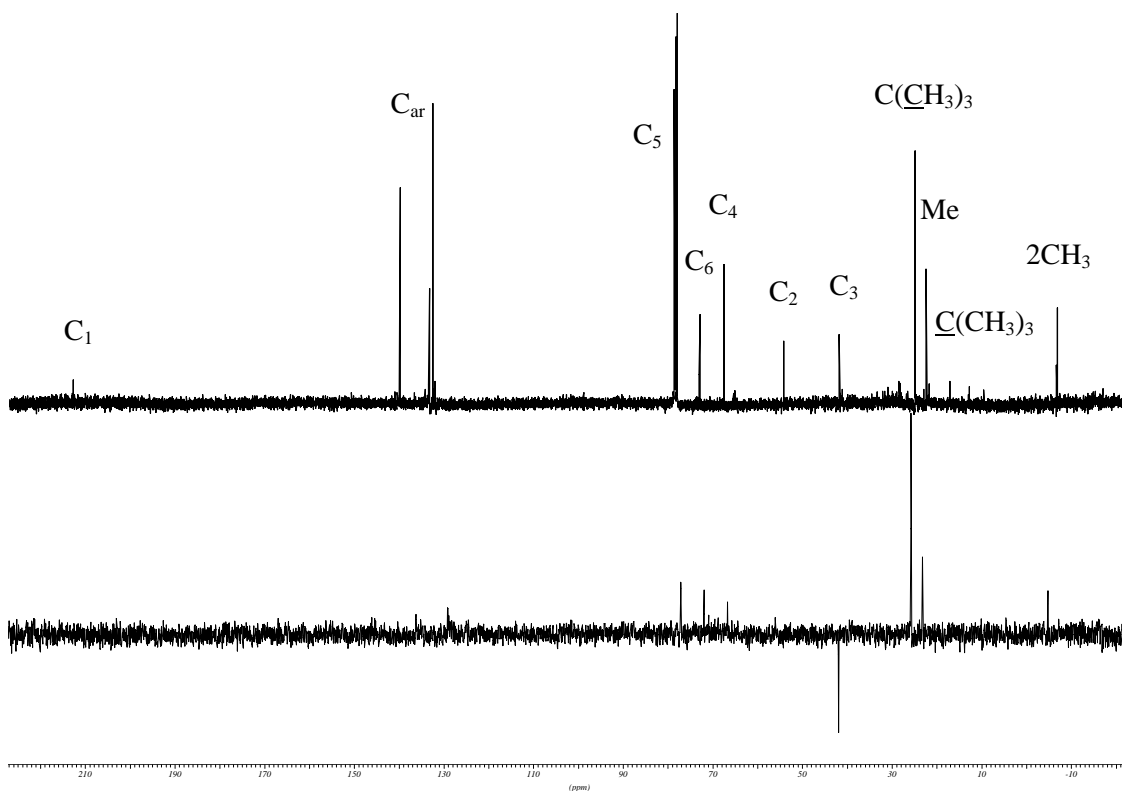


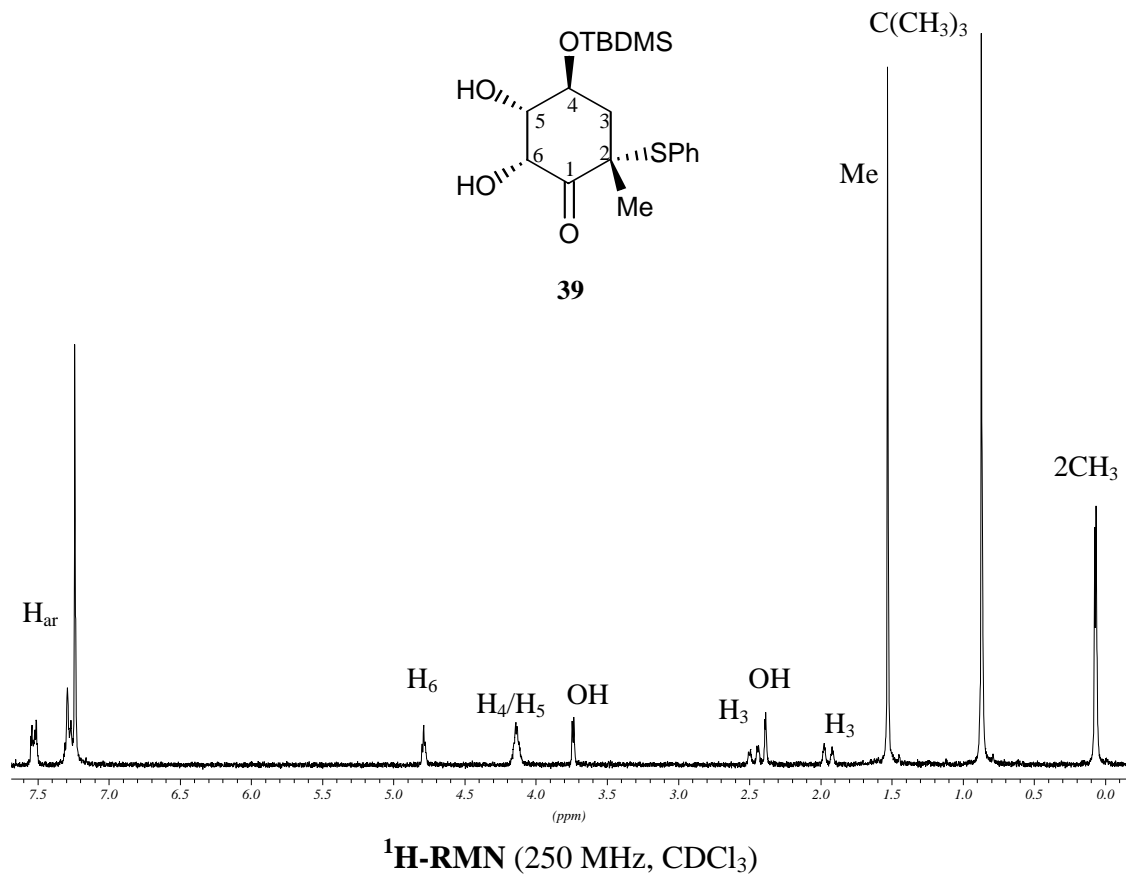
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN i DEPT}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

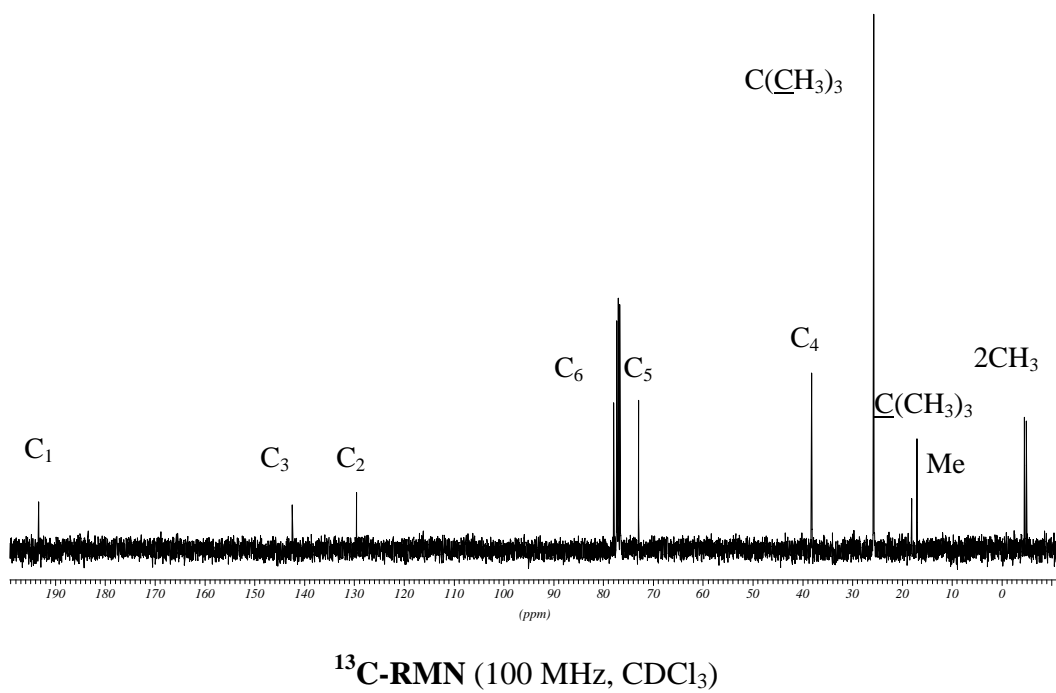
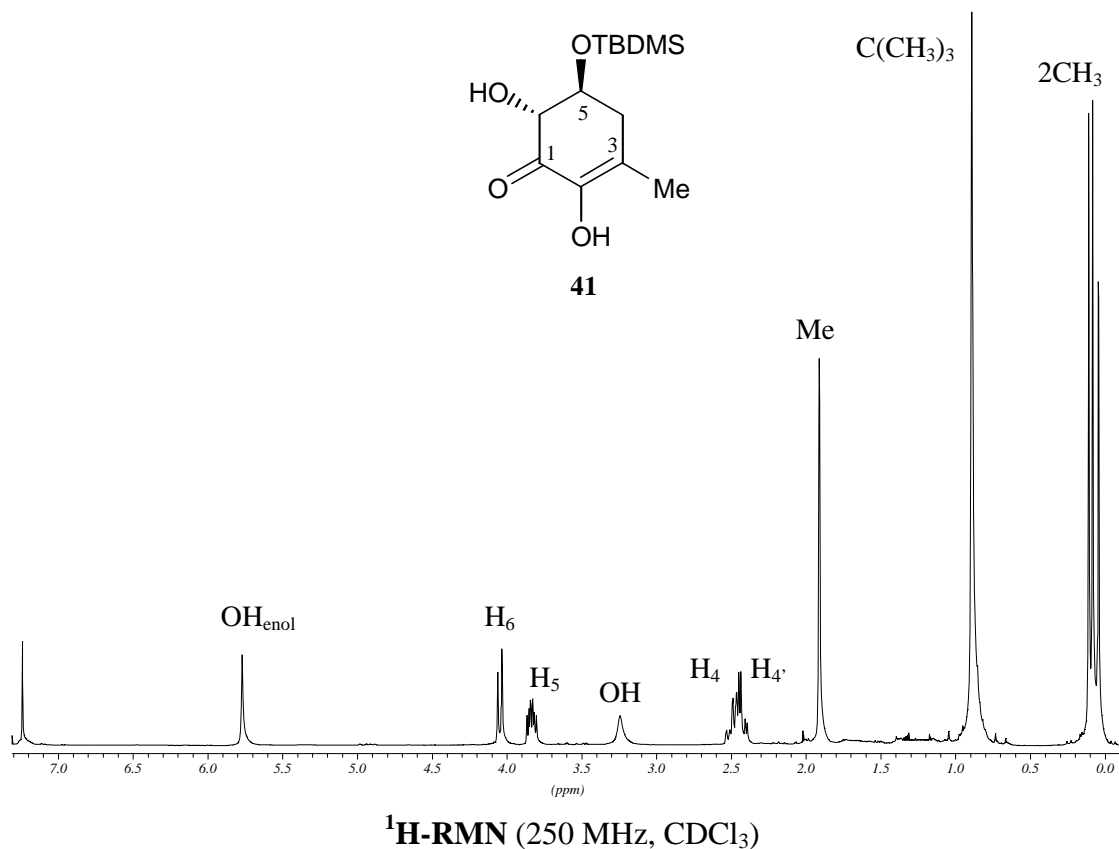


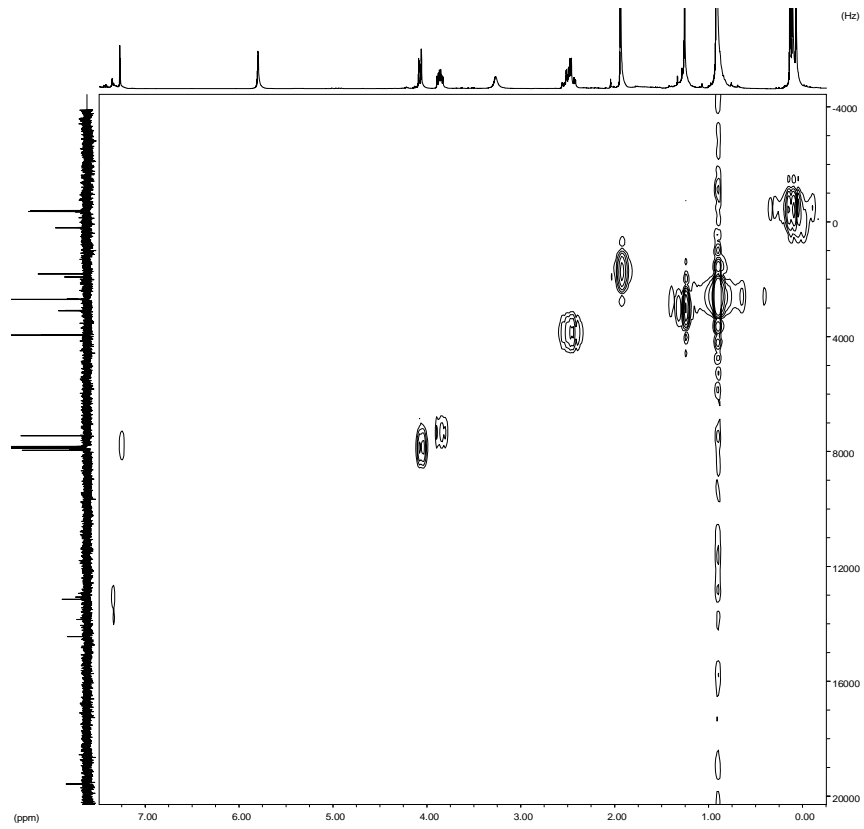
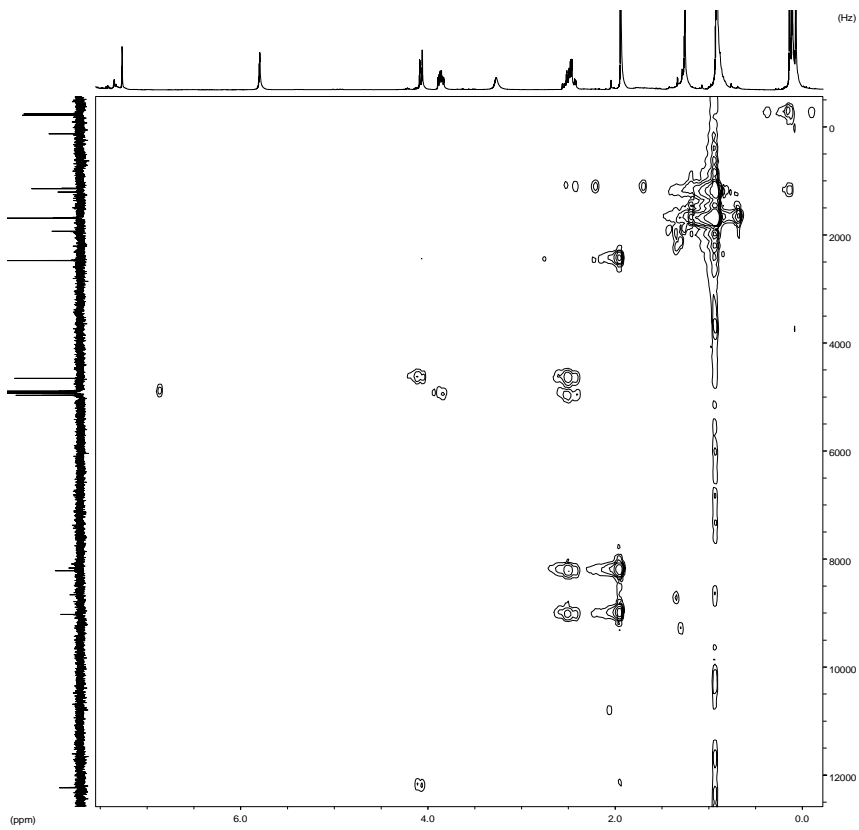
**HMQC (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



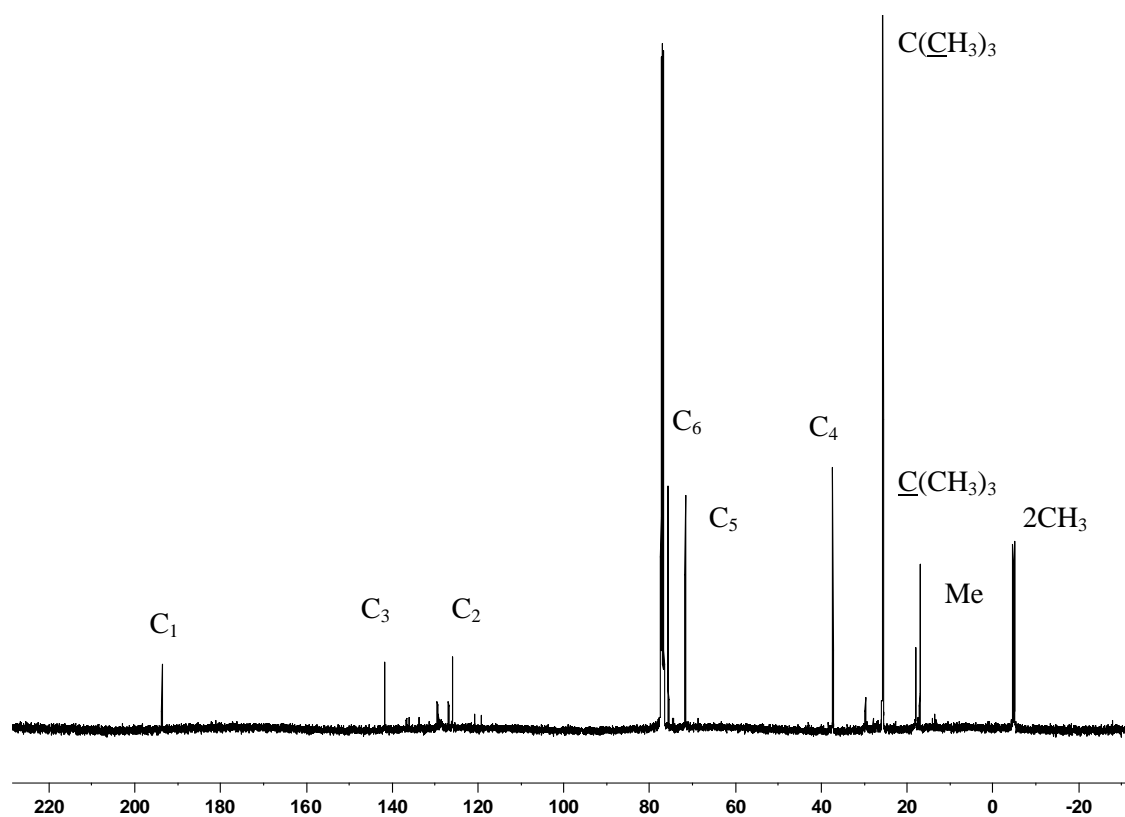
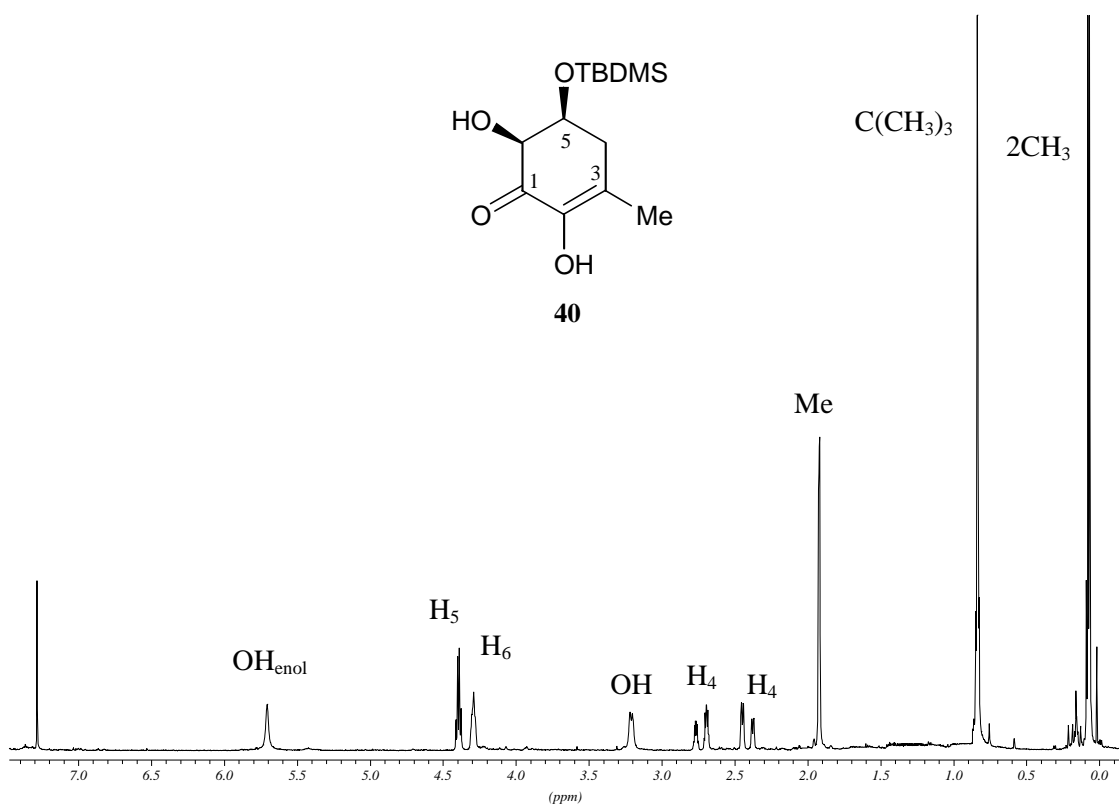
 $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

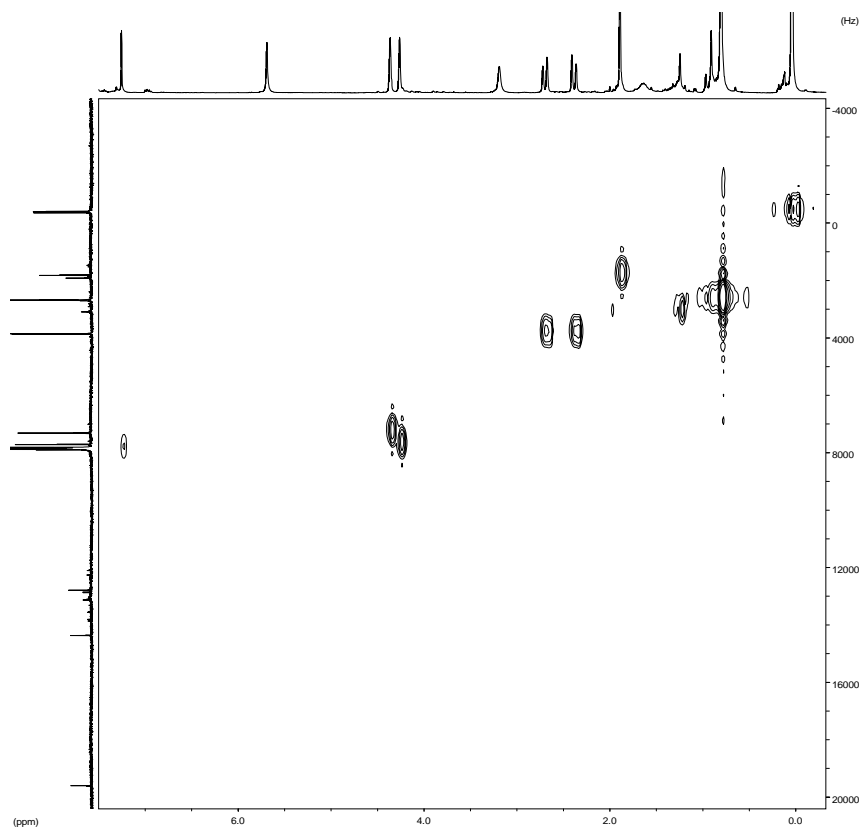




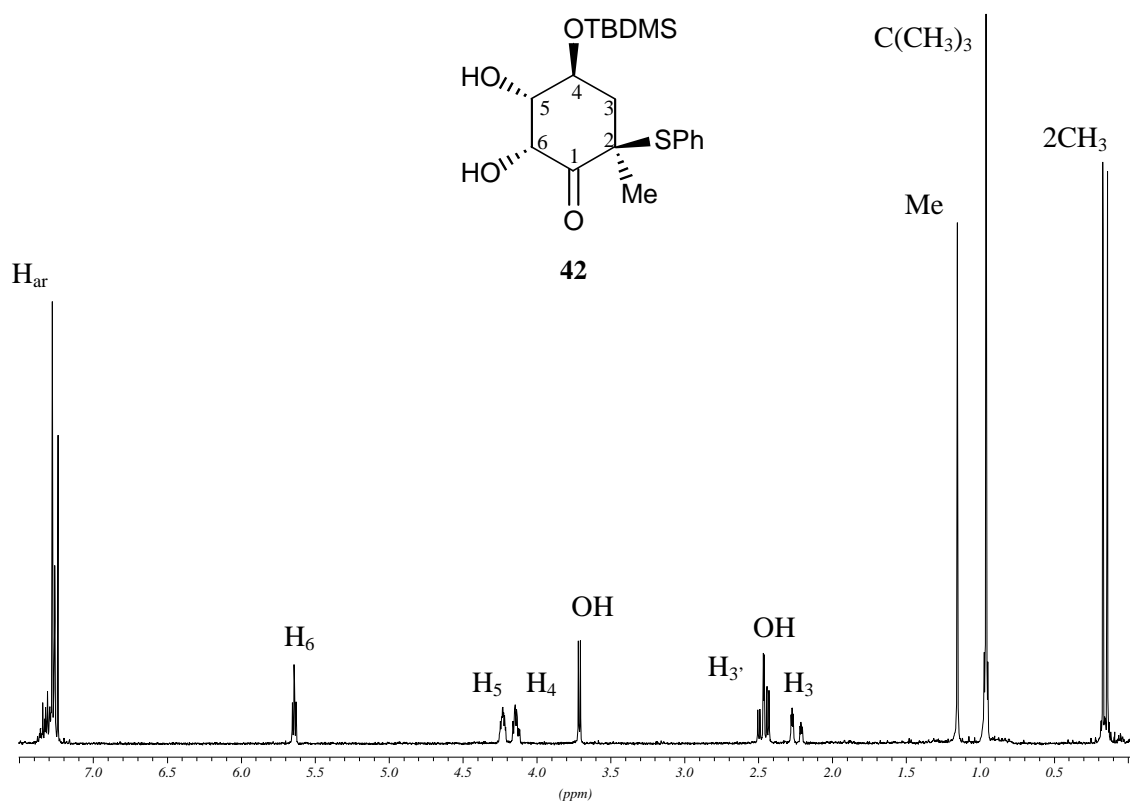
HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



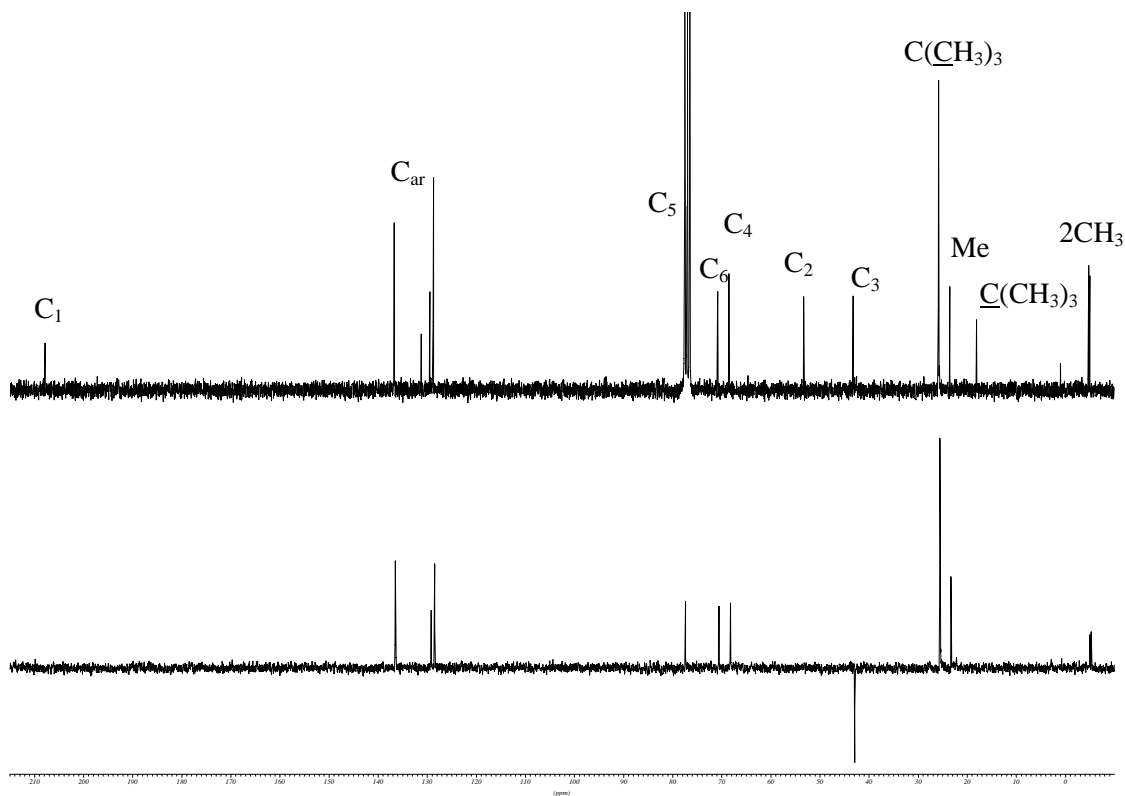




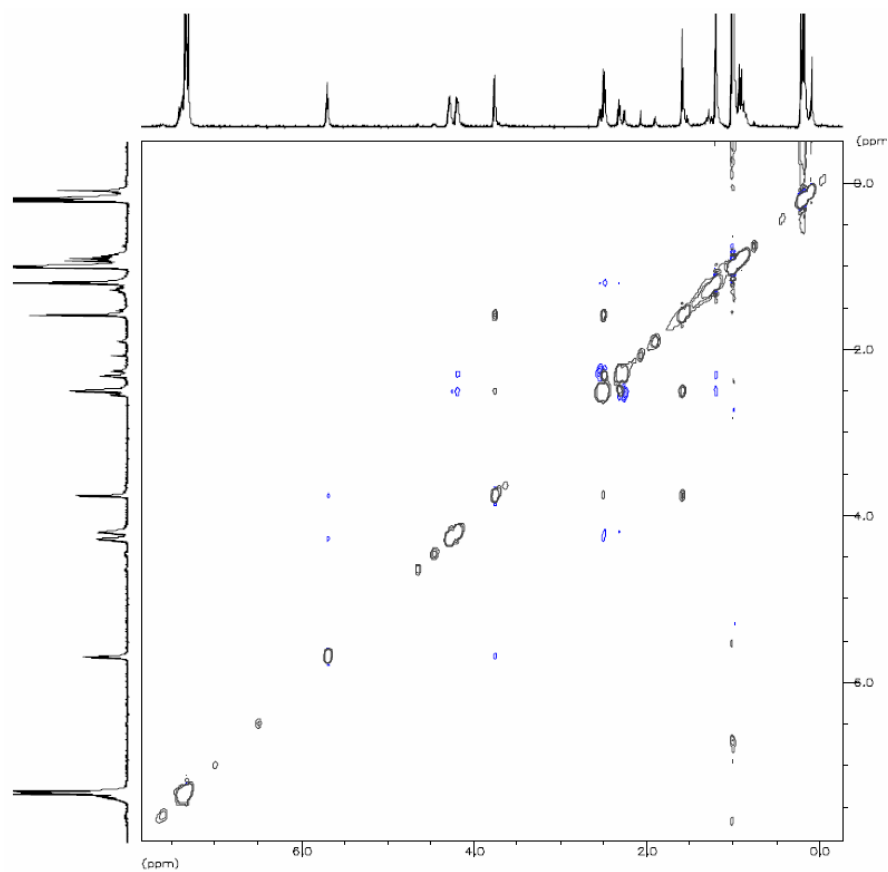
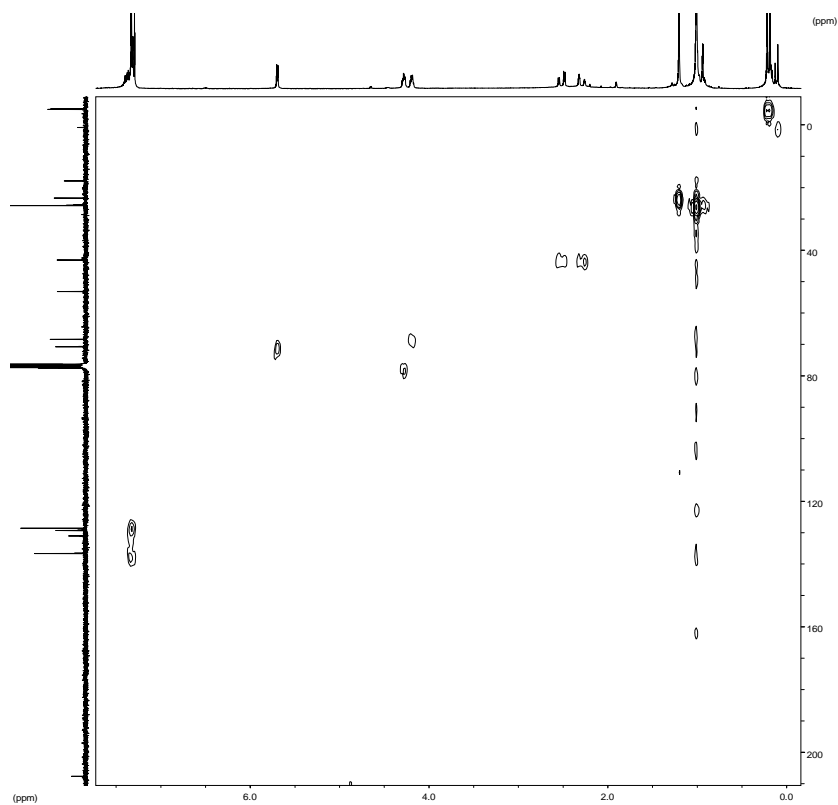
HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

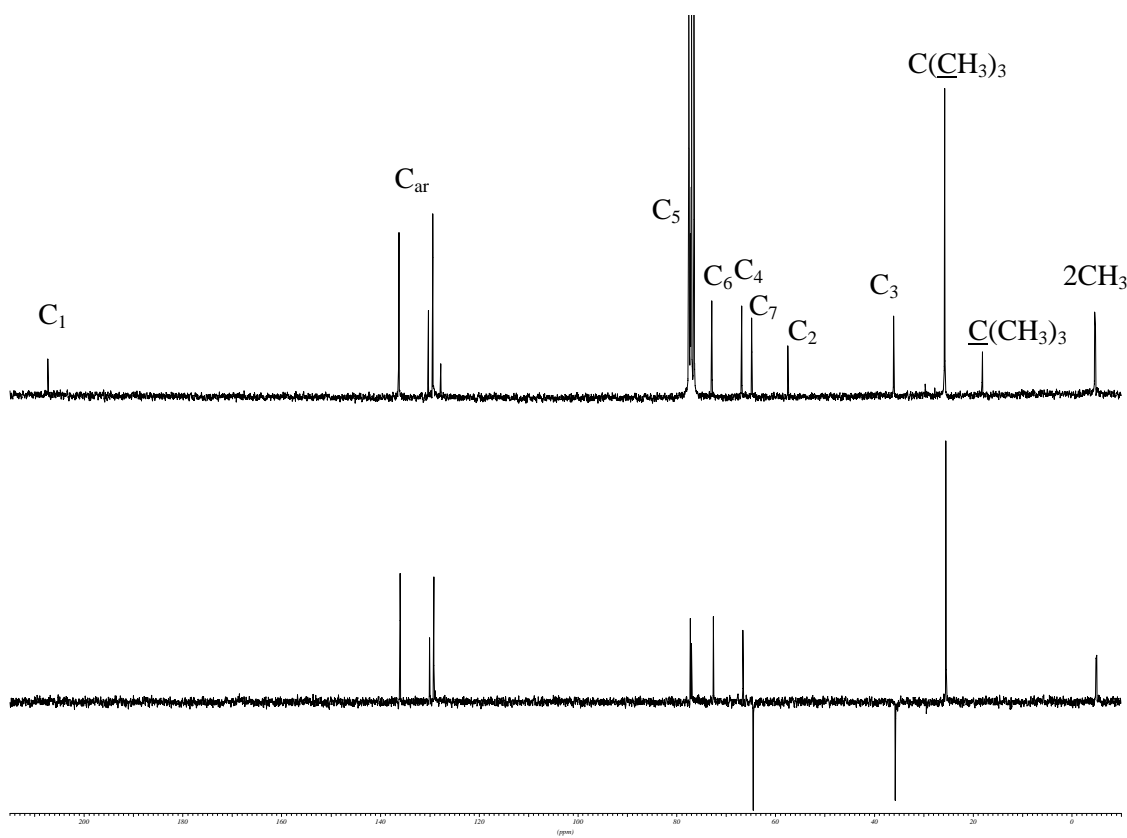
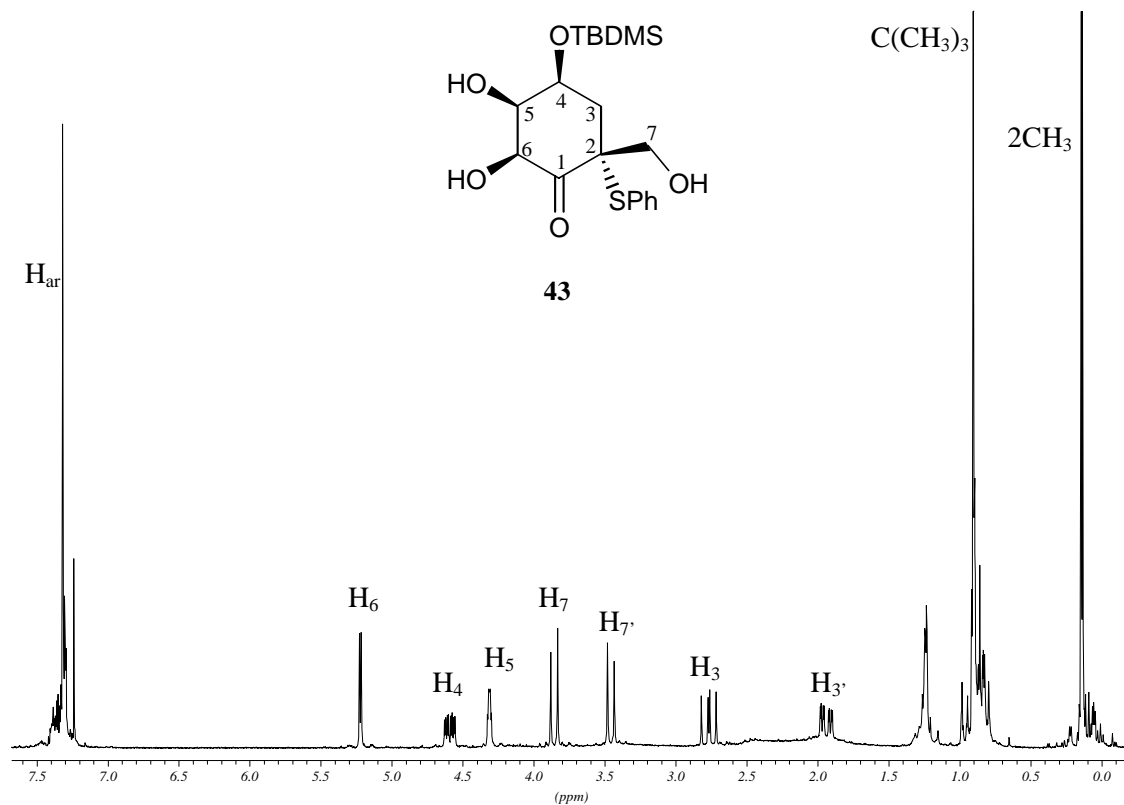


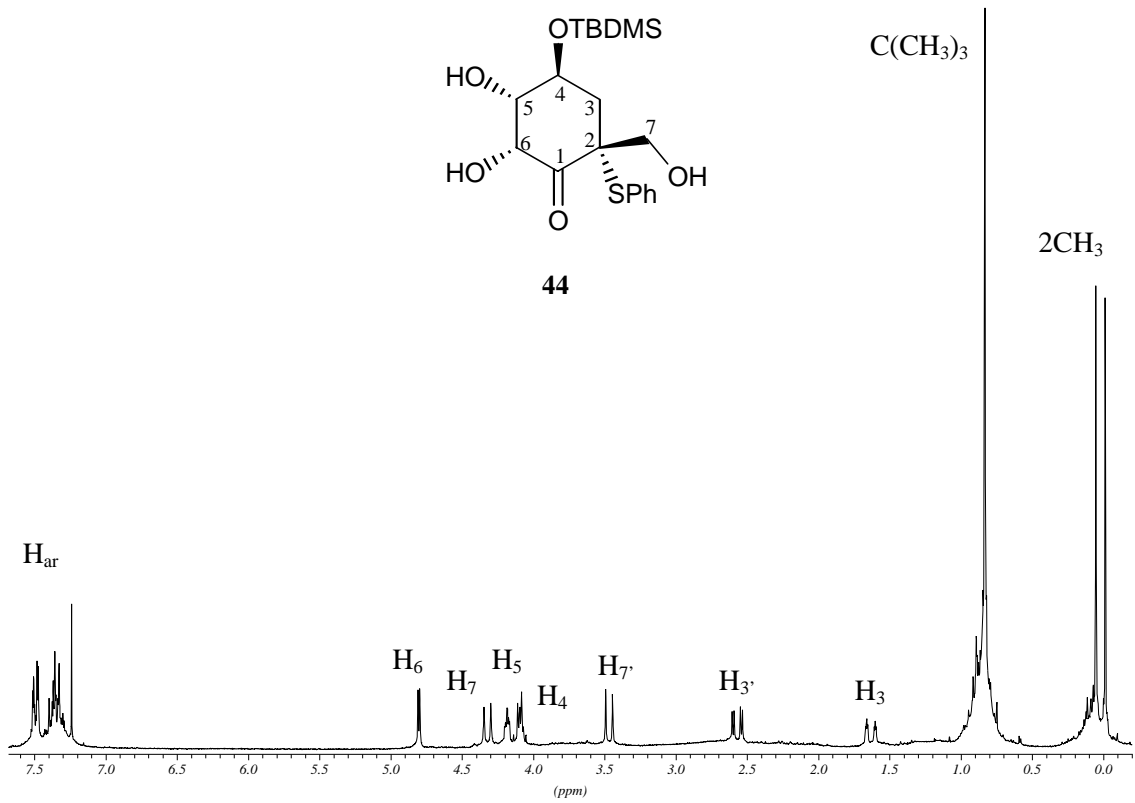
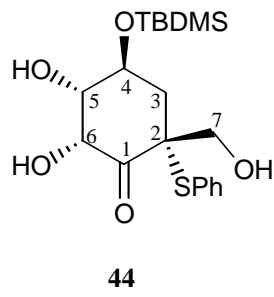
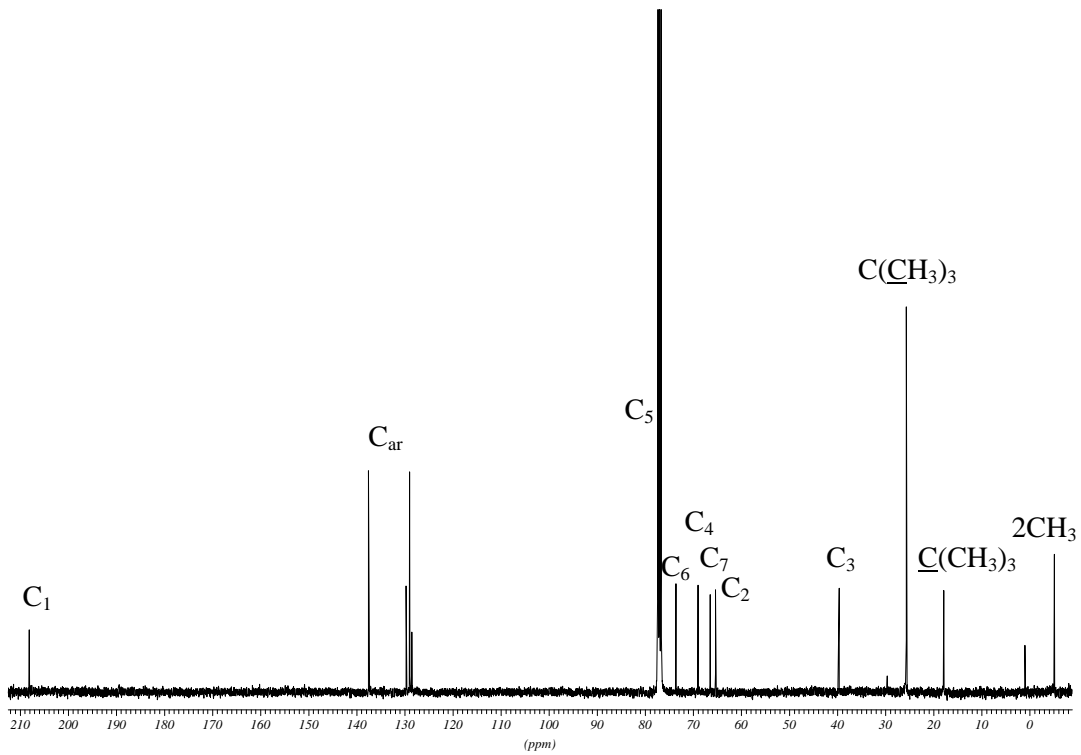
$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

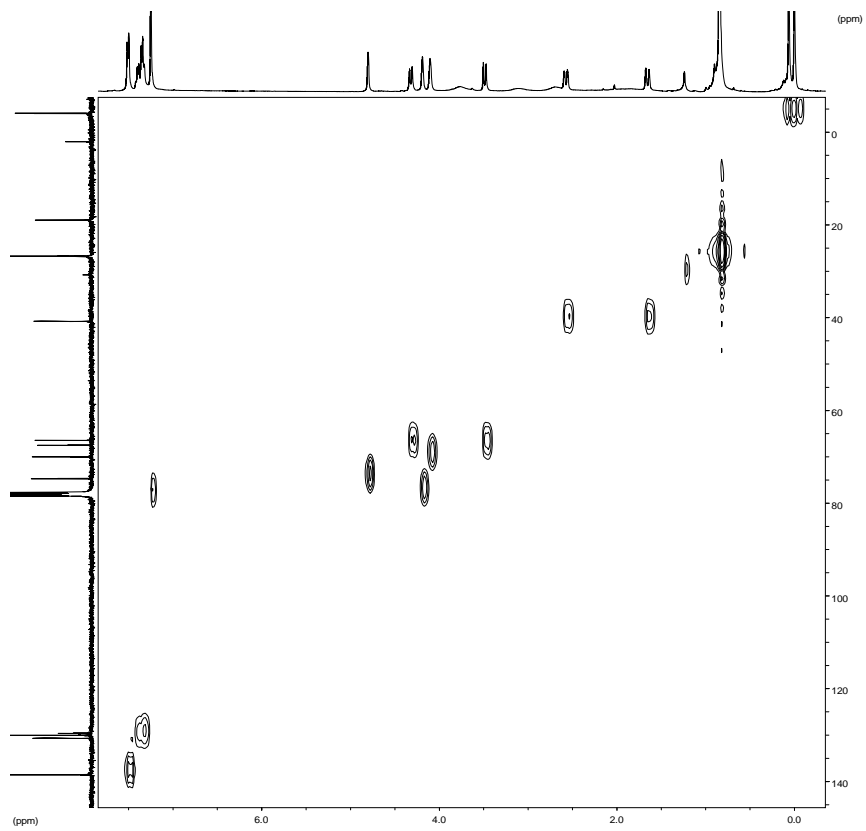


$^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

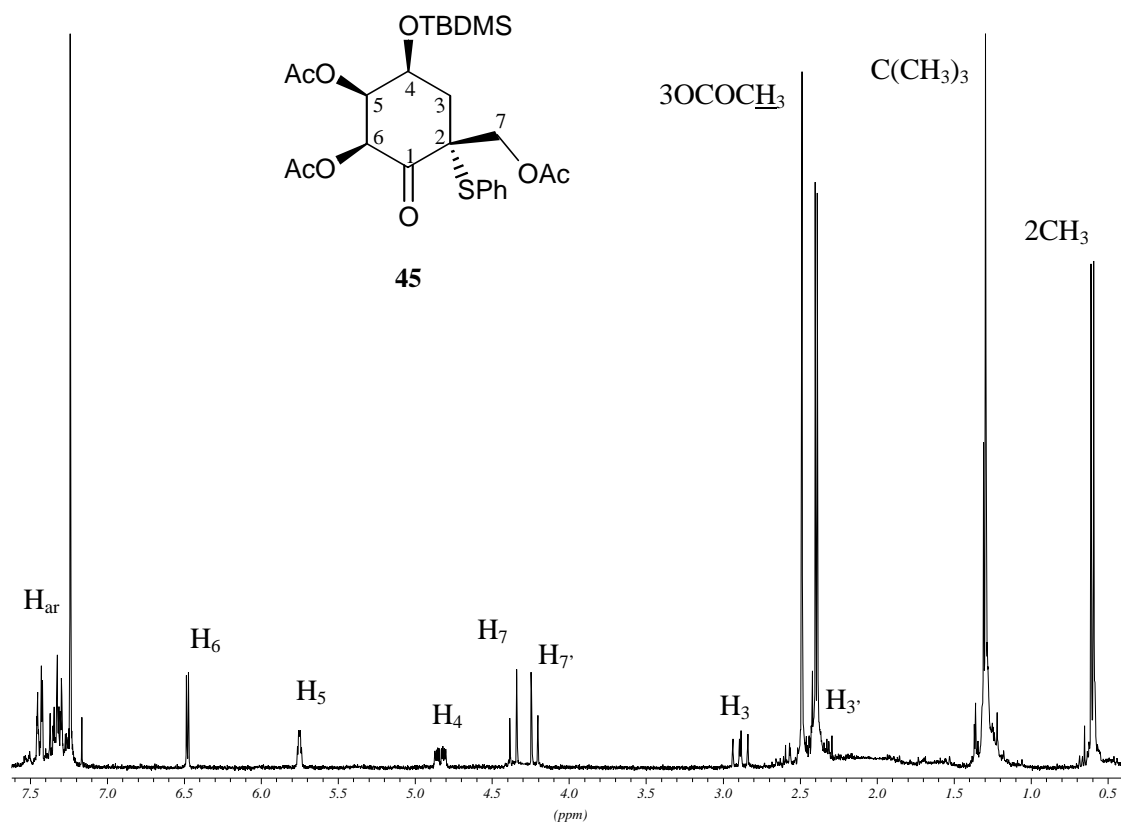
NOESY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)HMQC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



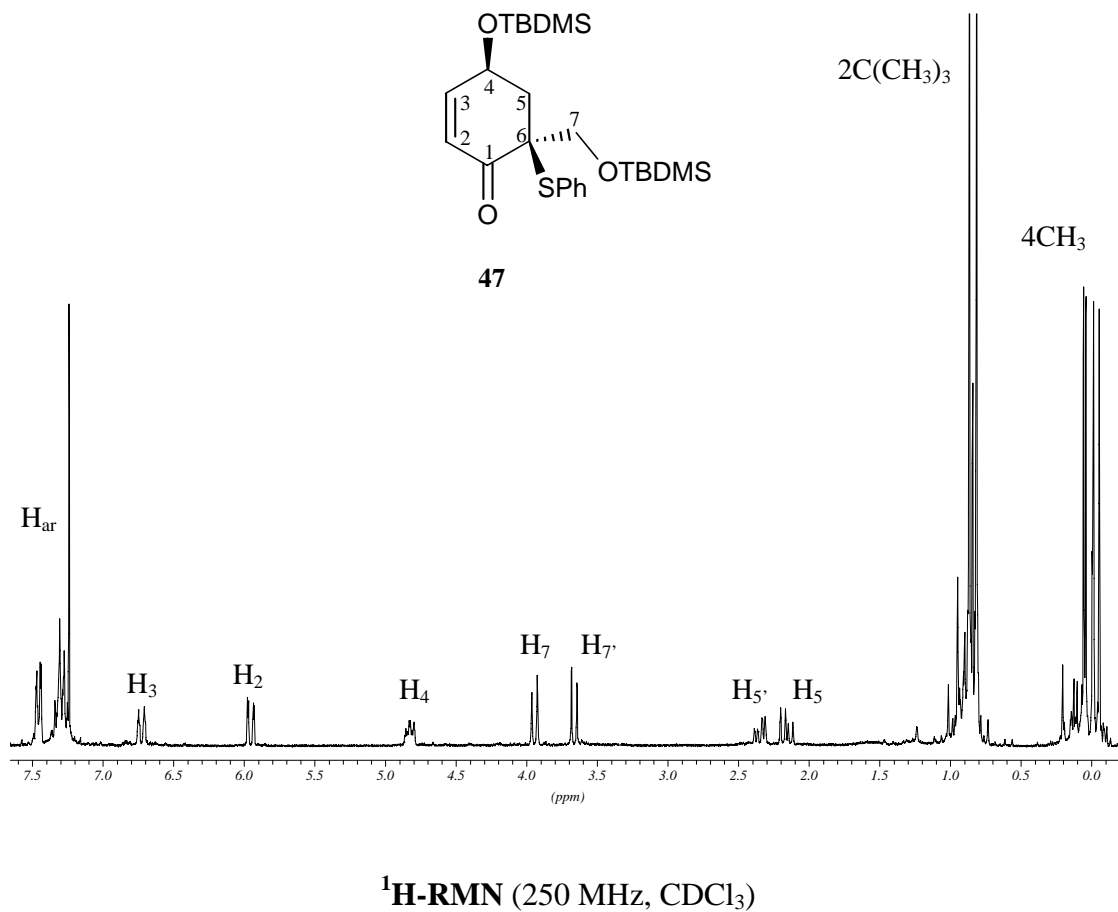
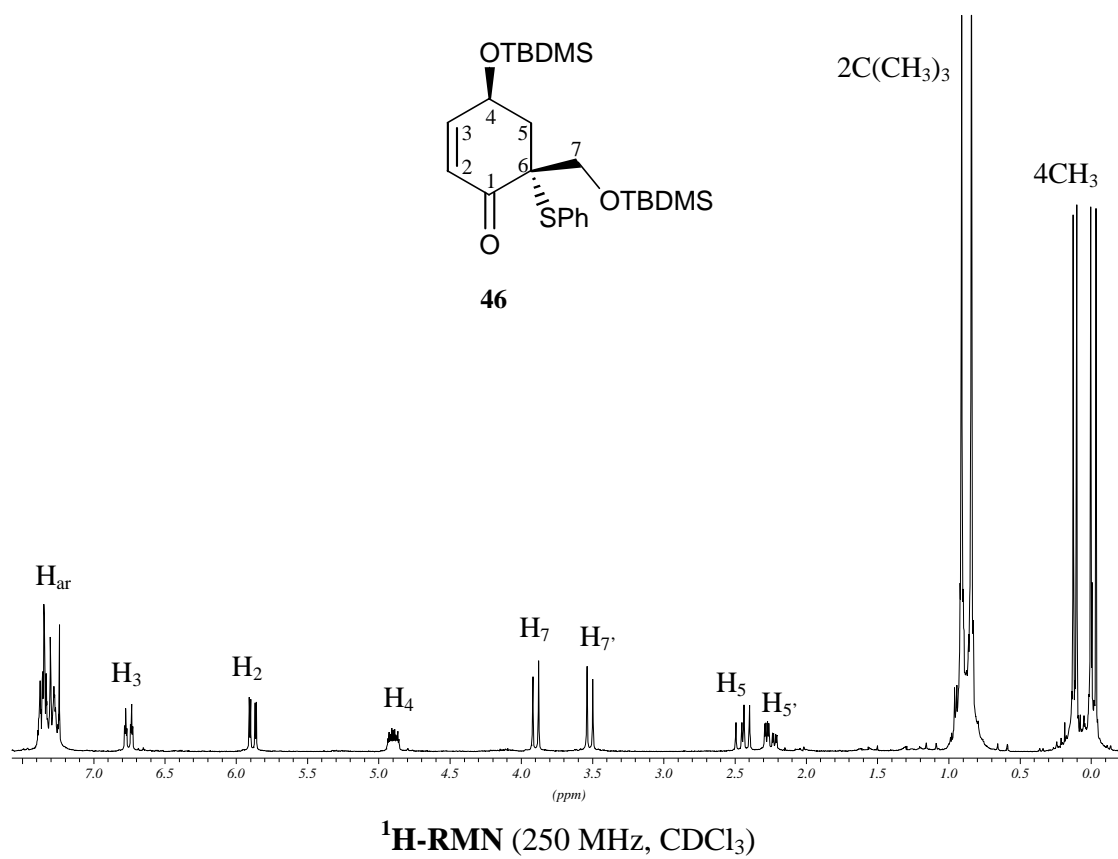
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

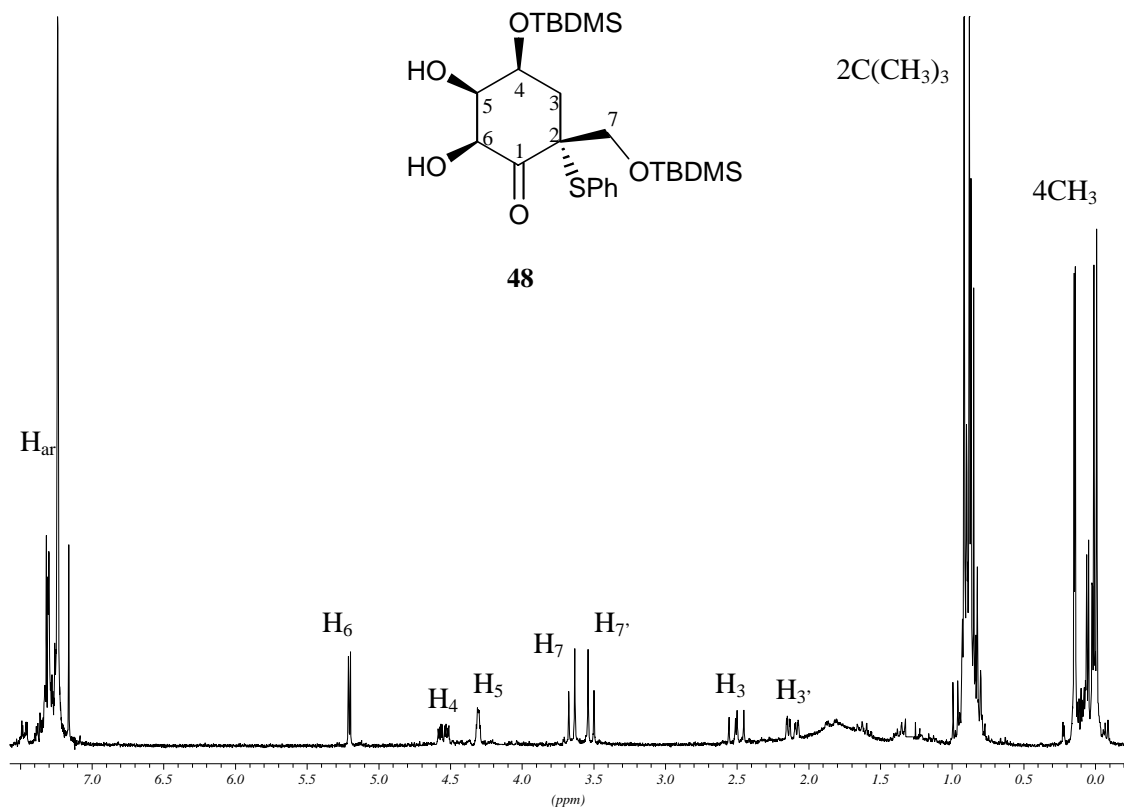


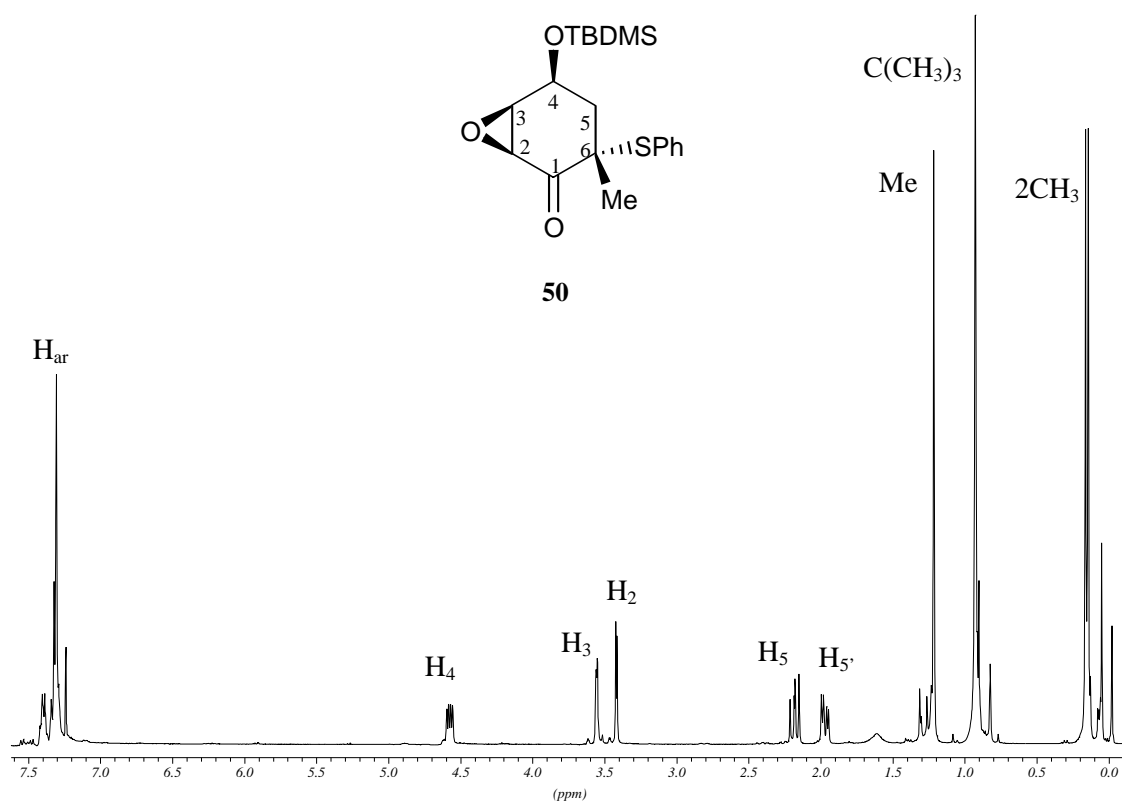
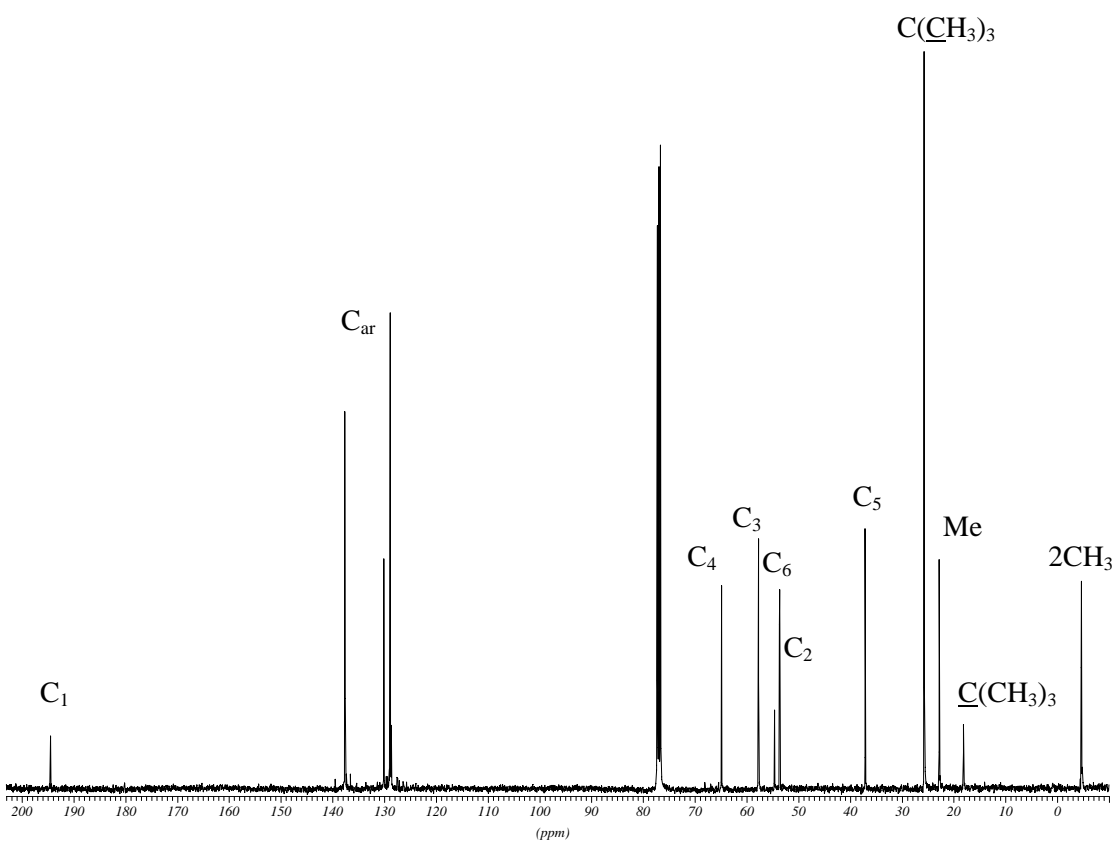
**HMQC (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

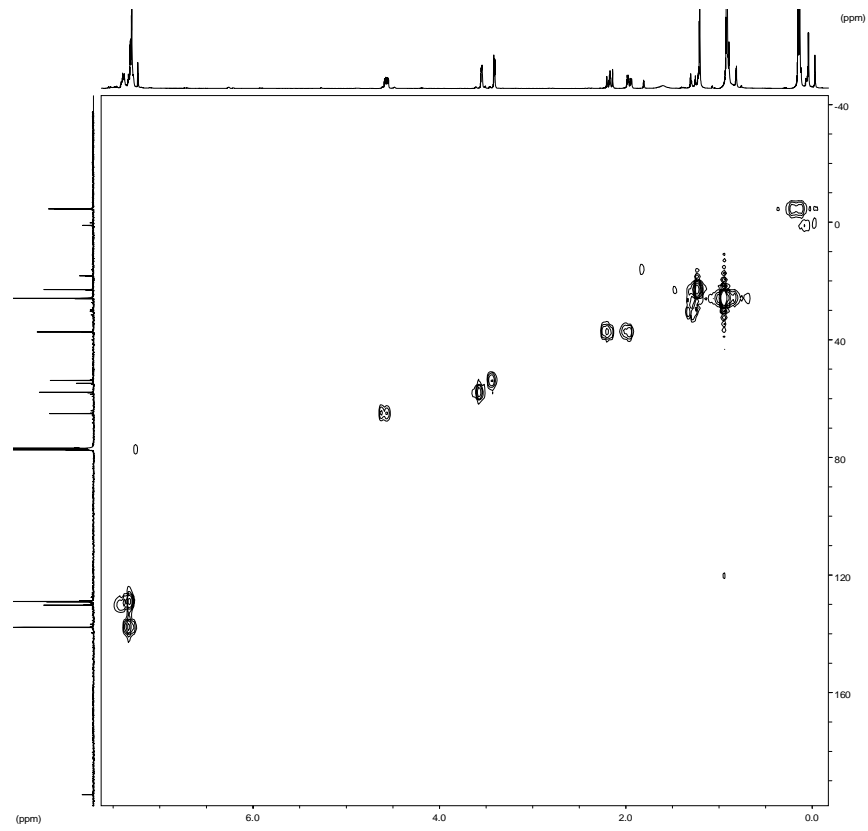
 $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

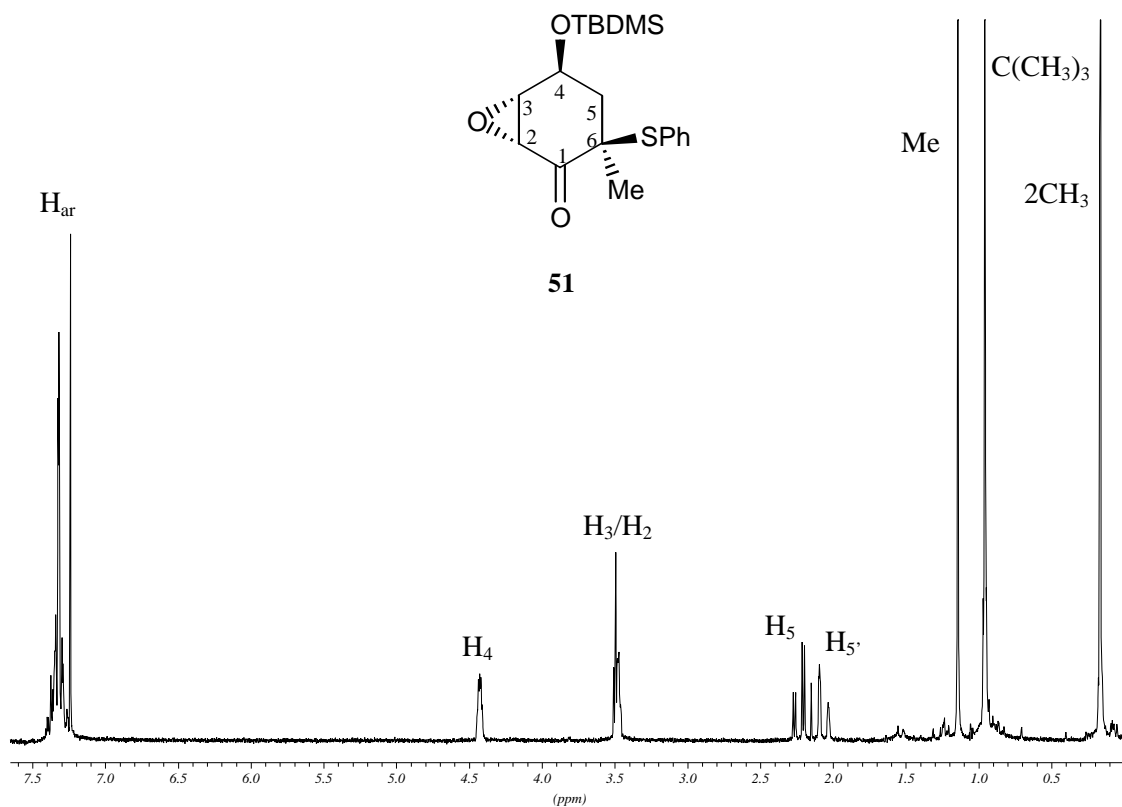




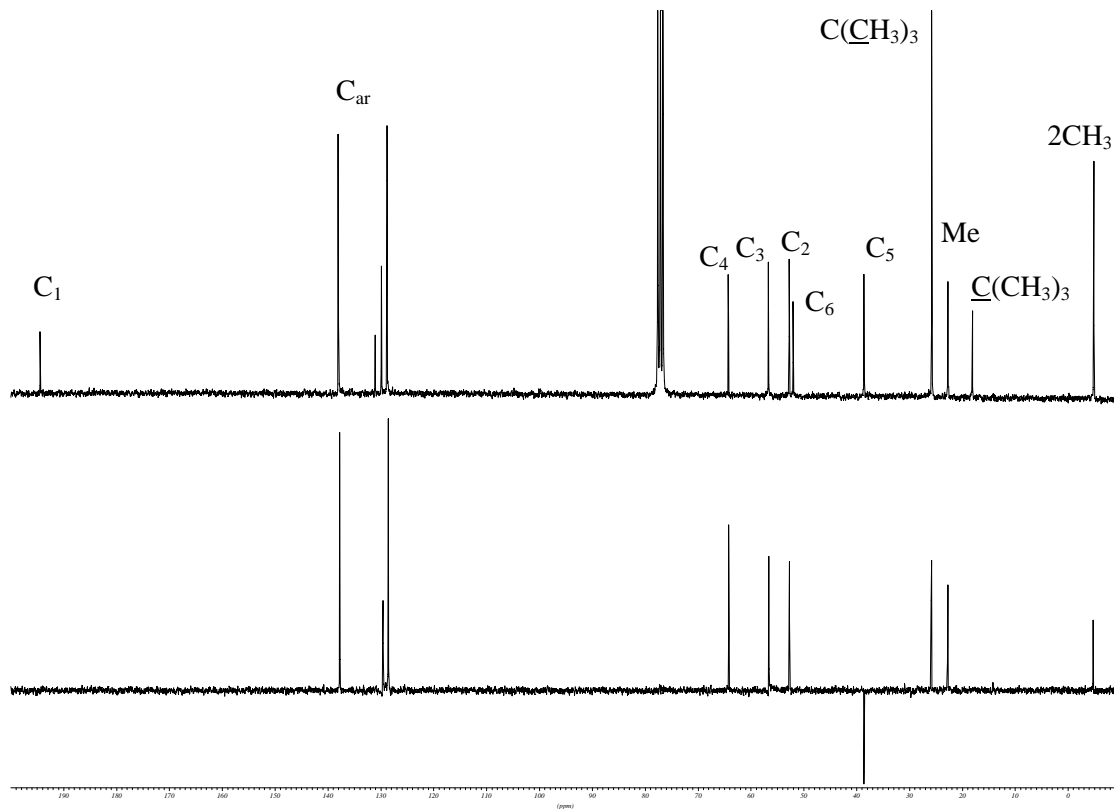
 $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

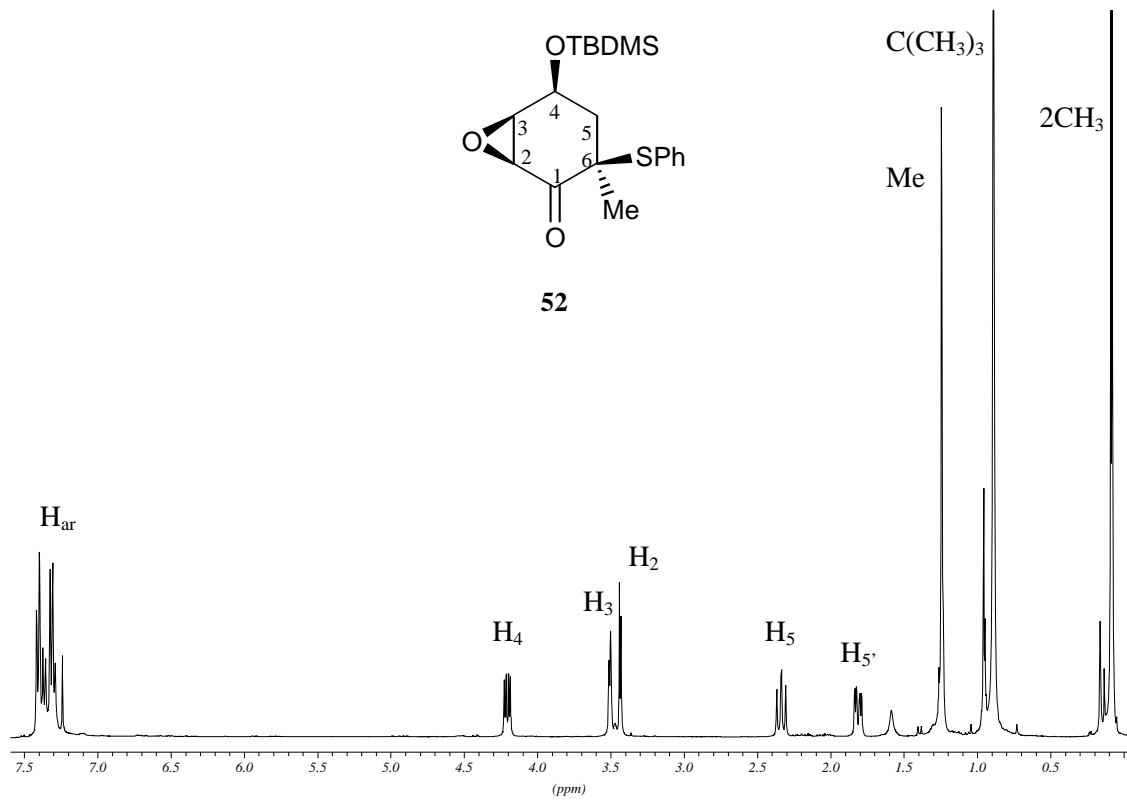
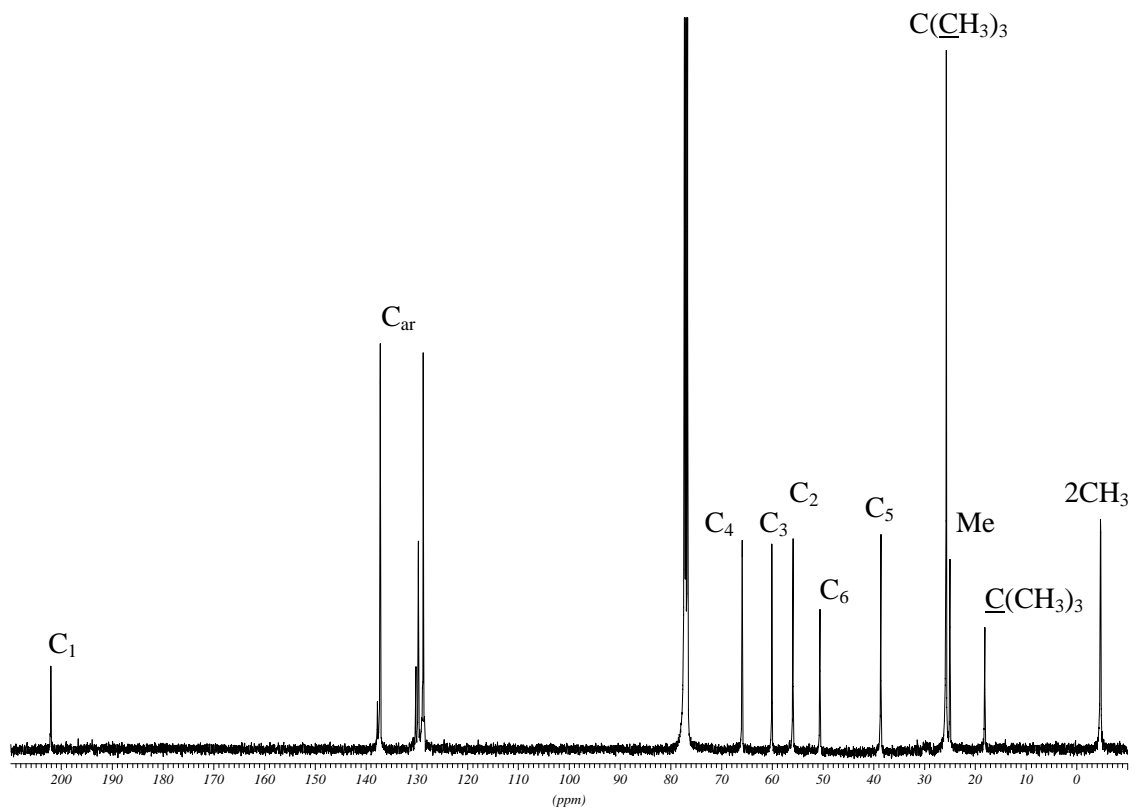
**HMQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

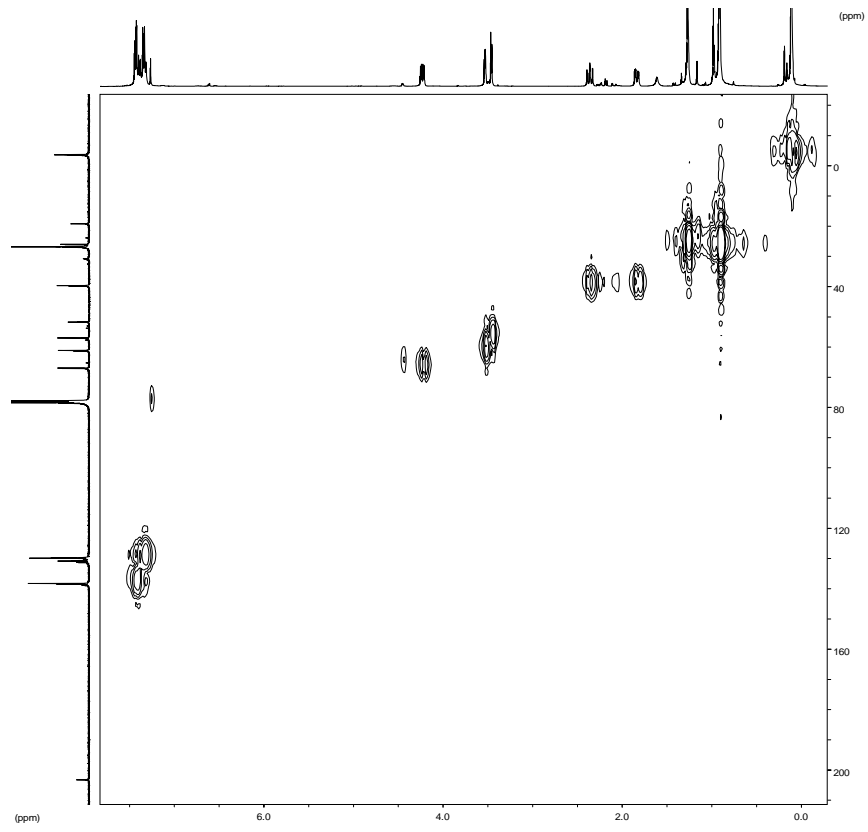


$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

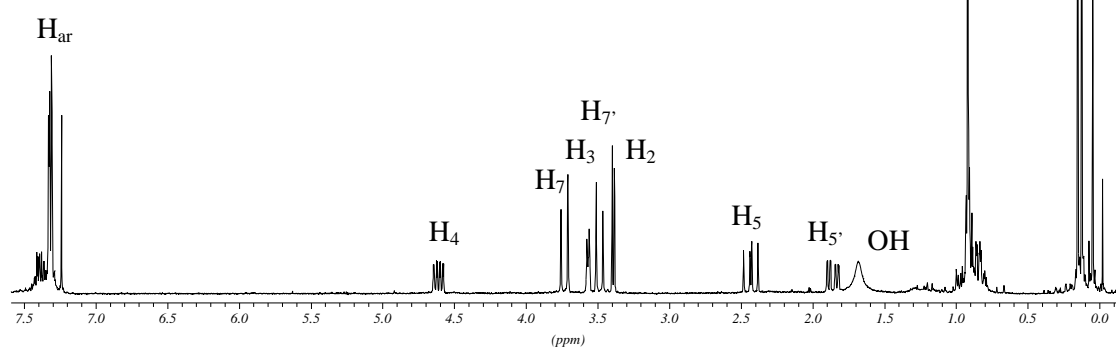
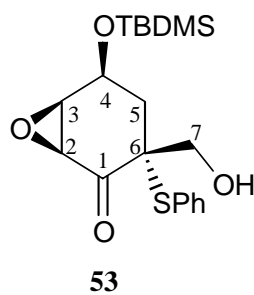


$^{13}\text{C-RMN}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

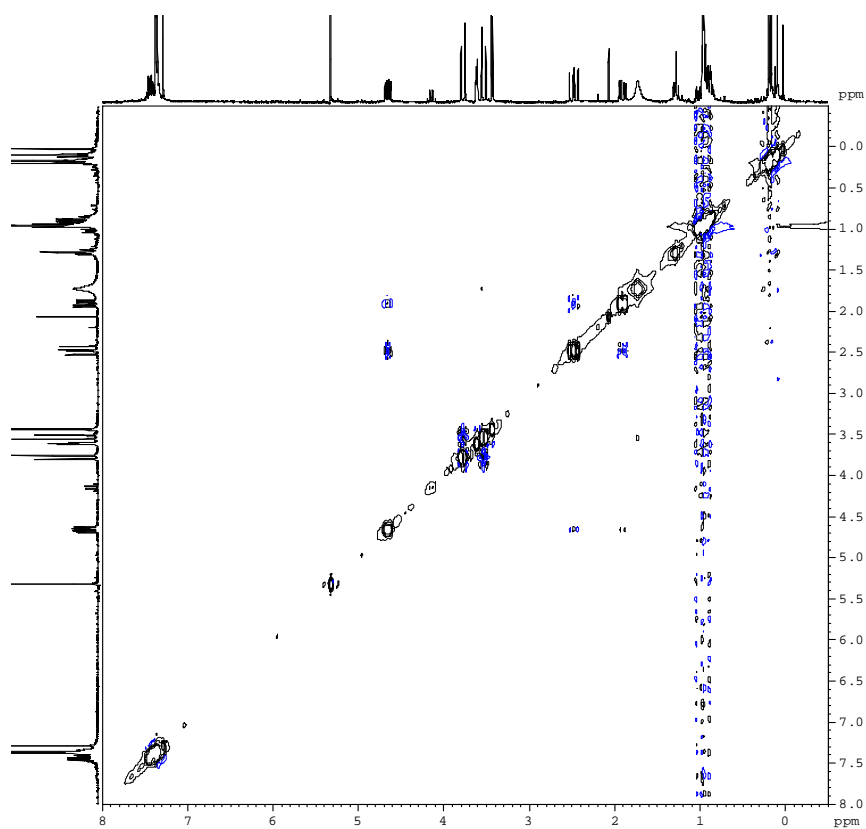
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

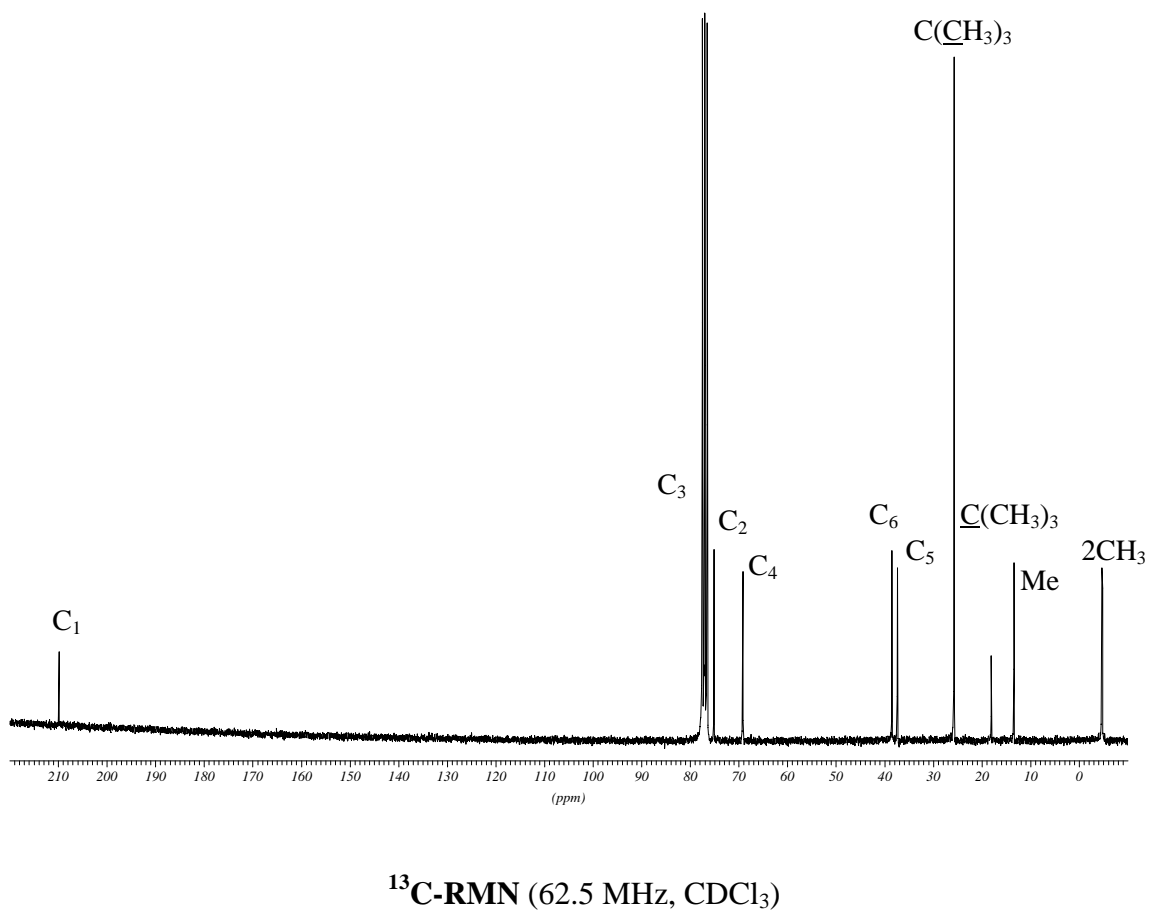
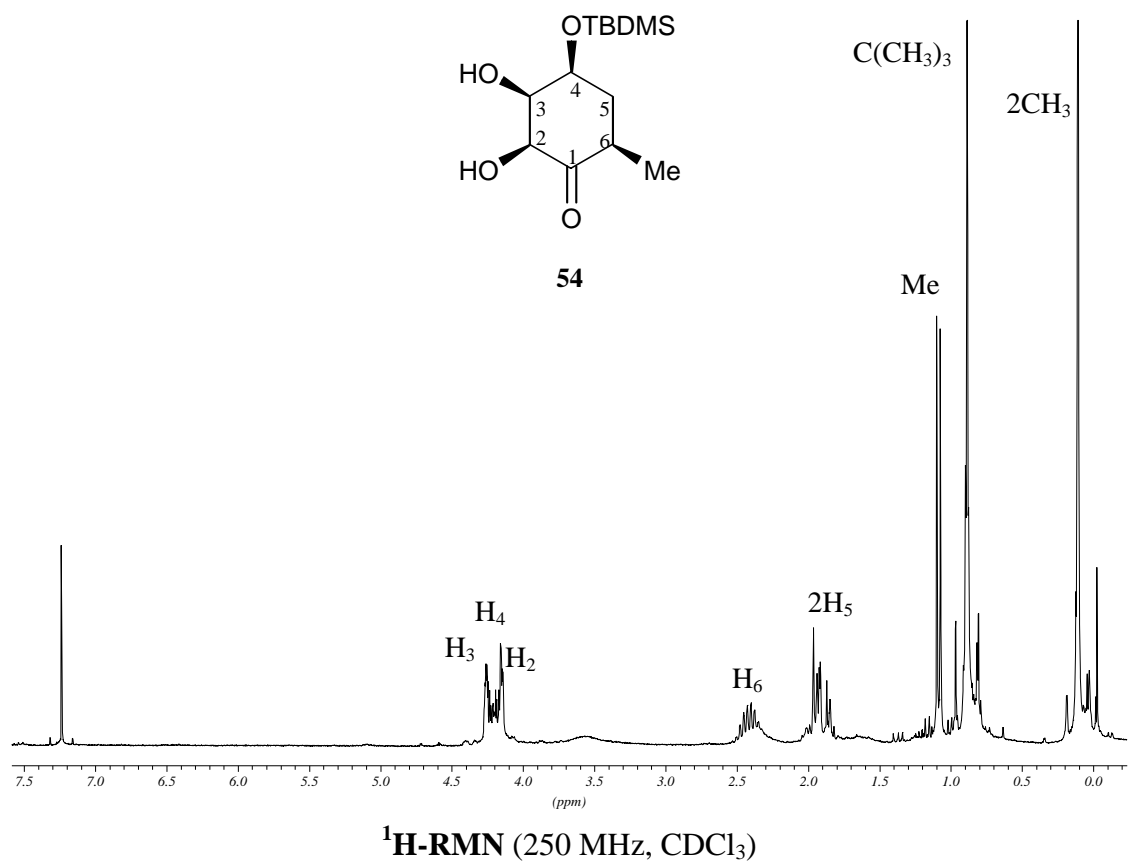


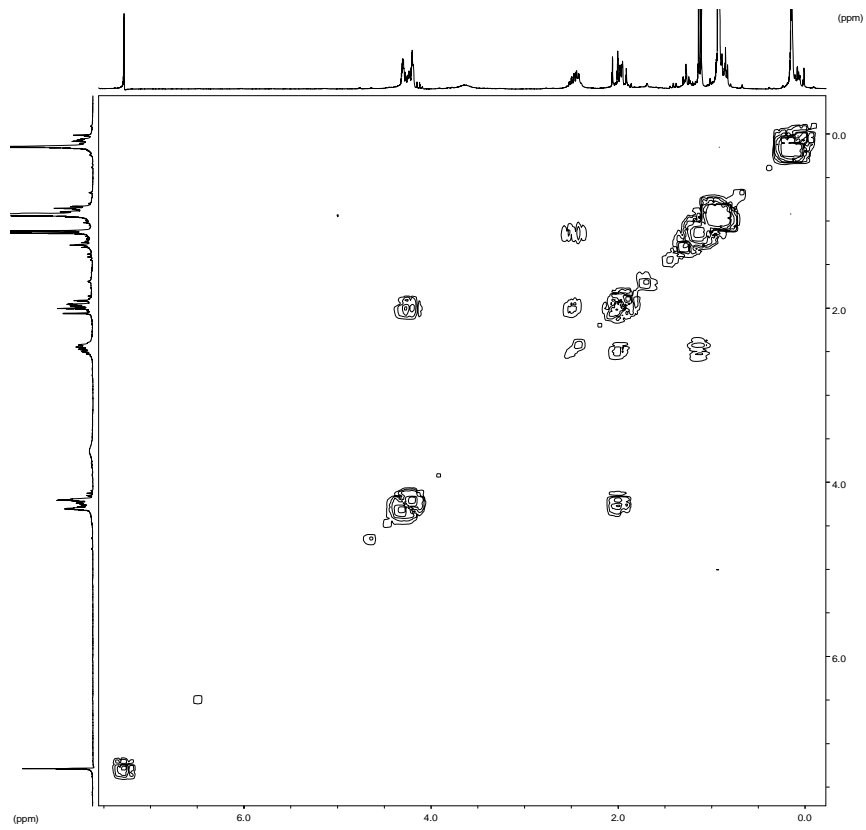
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



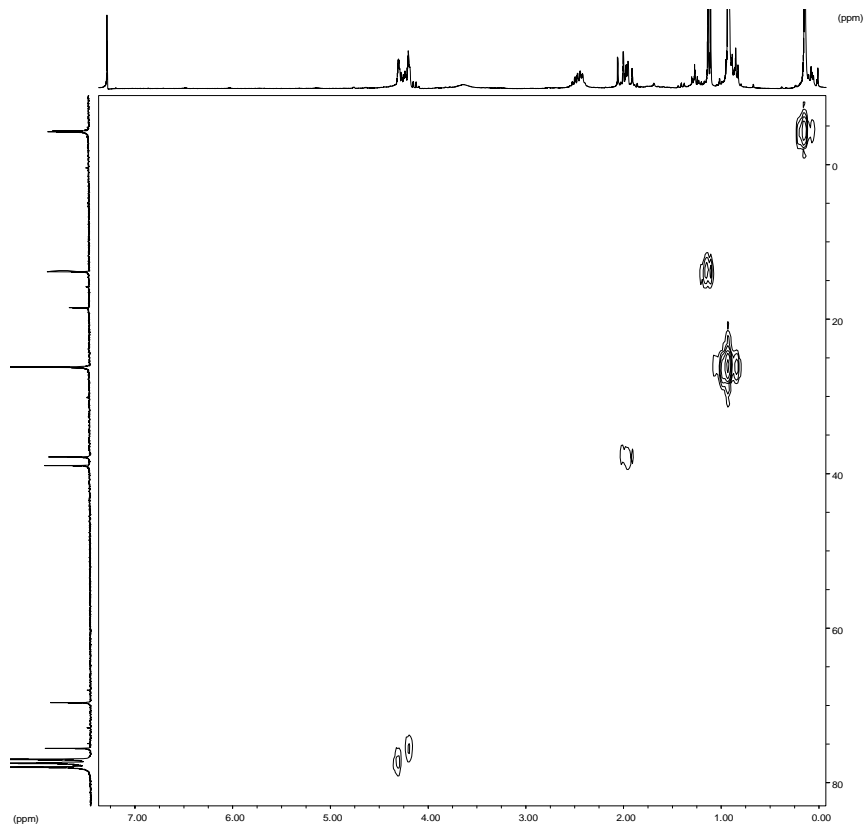
NOESY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



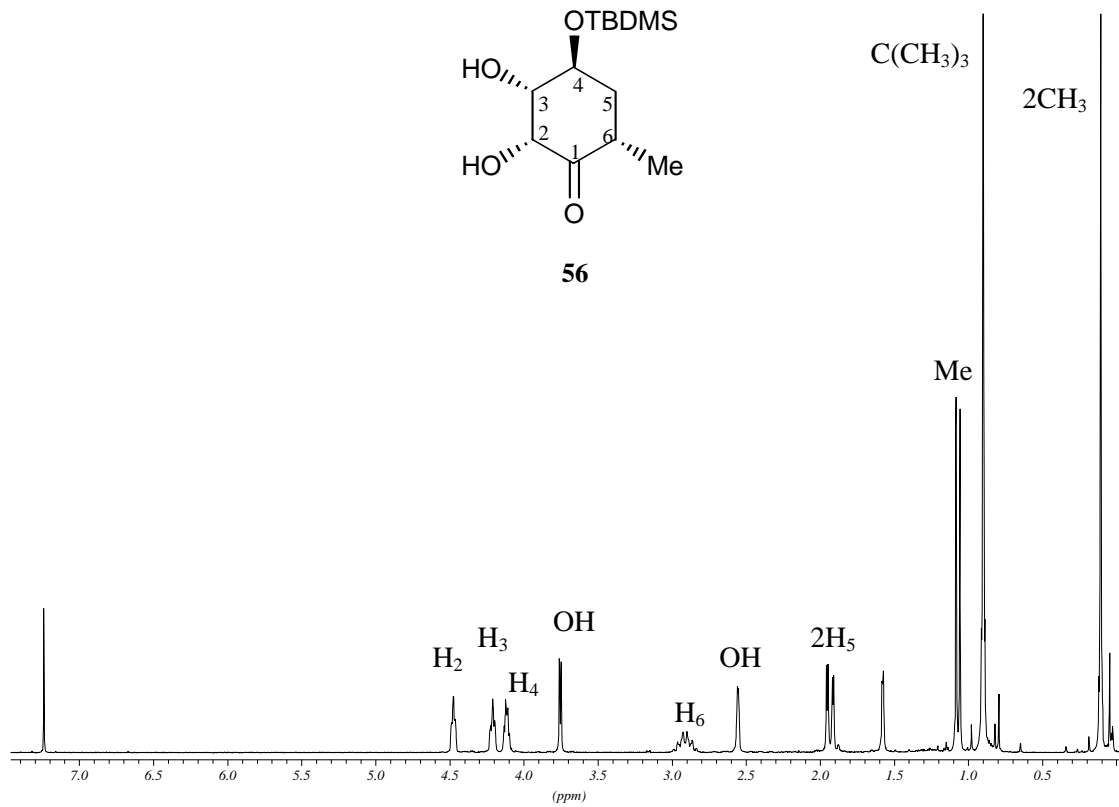




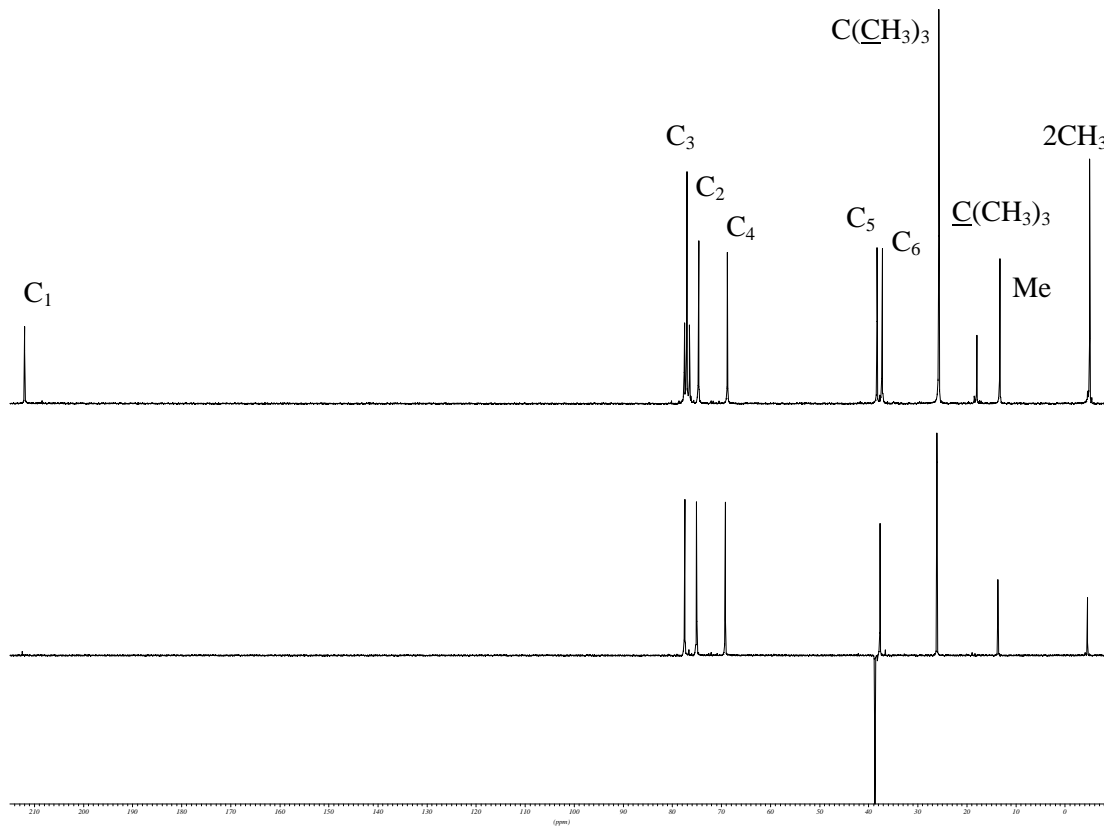
**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



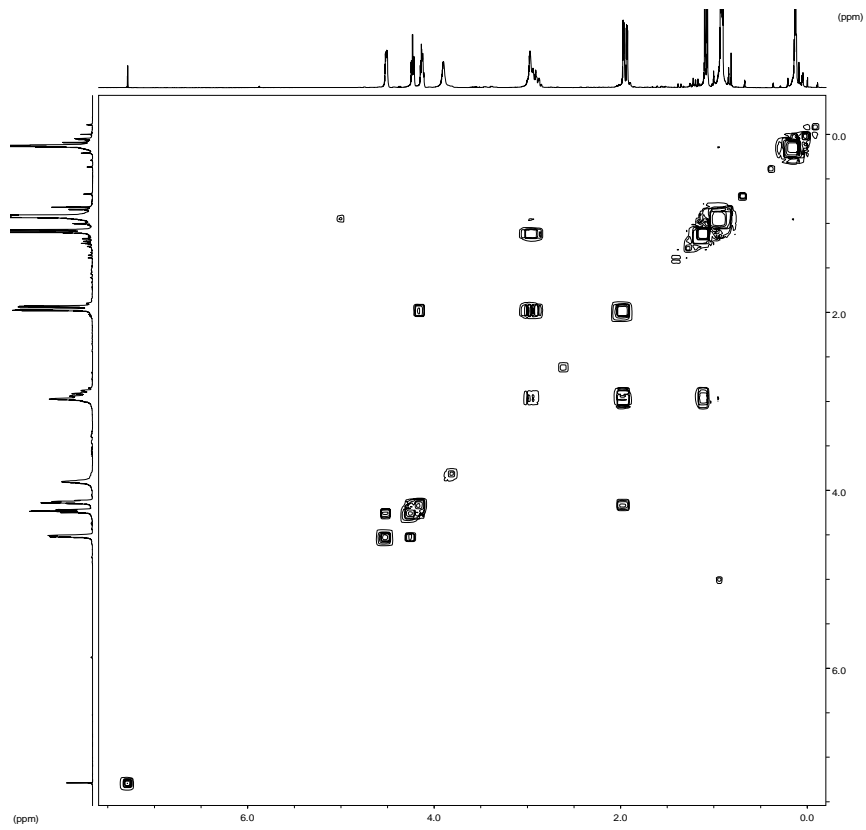
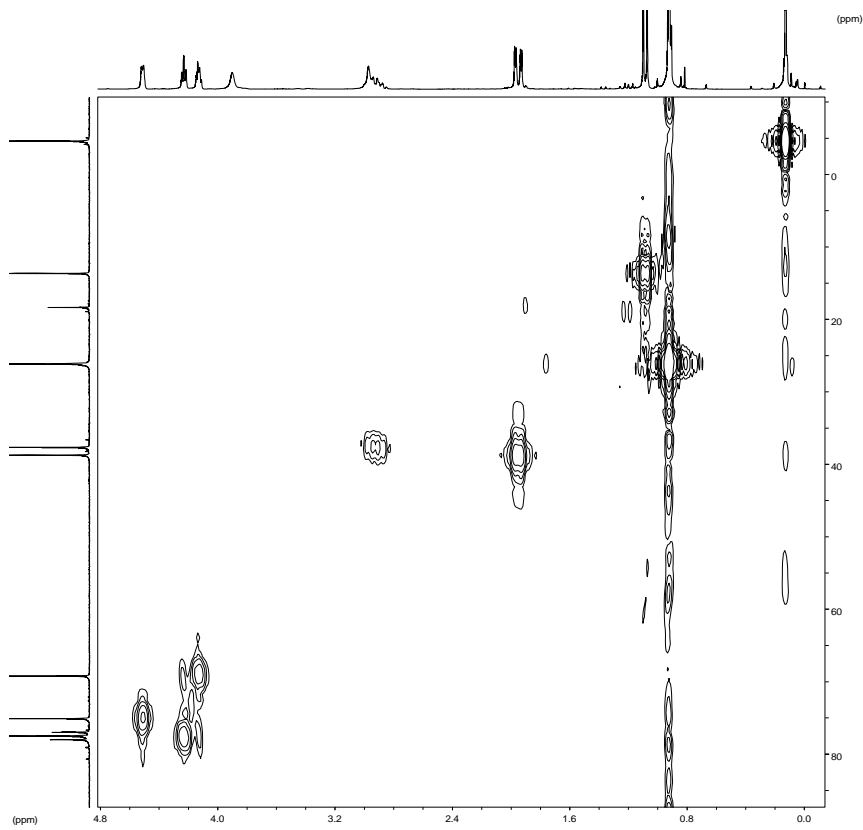
**HMQC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

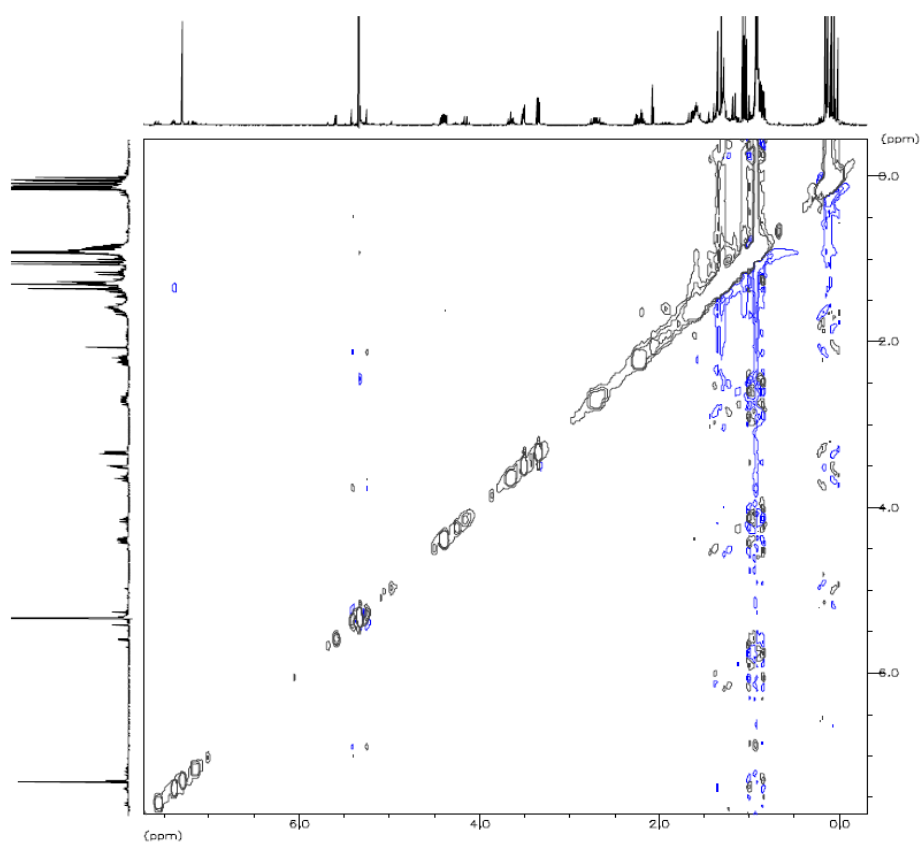
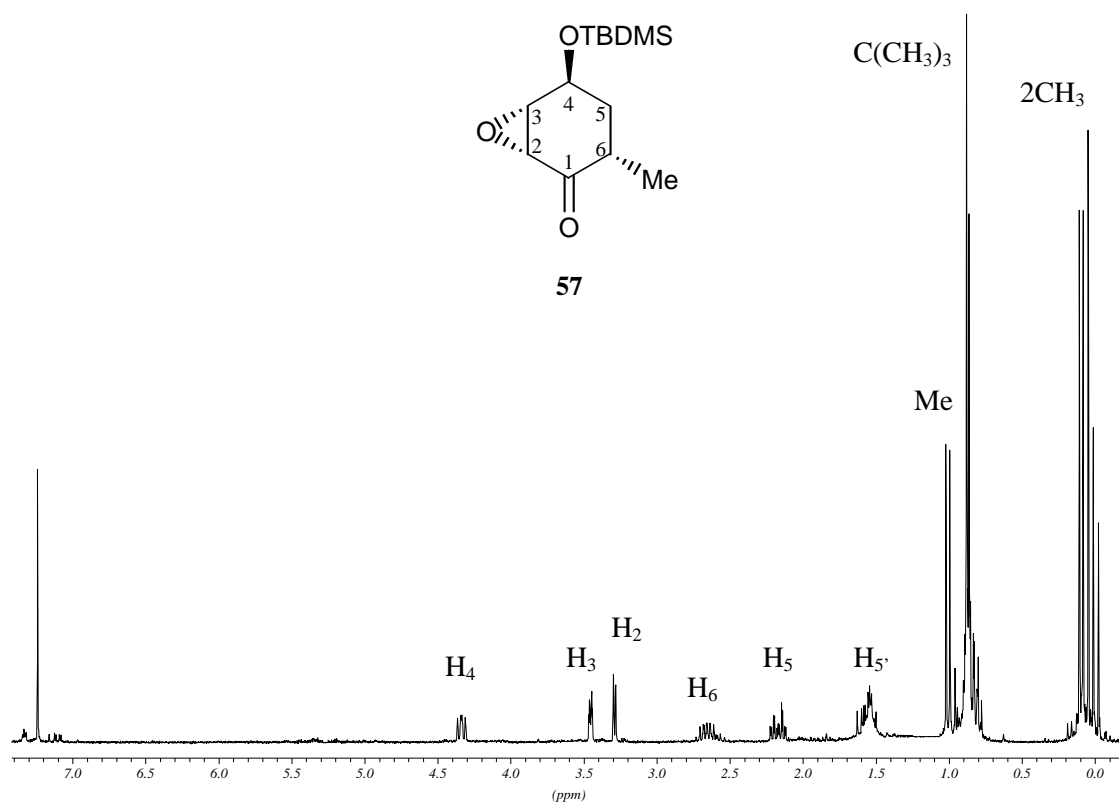


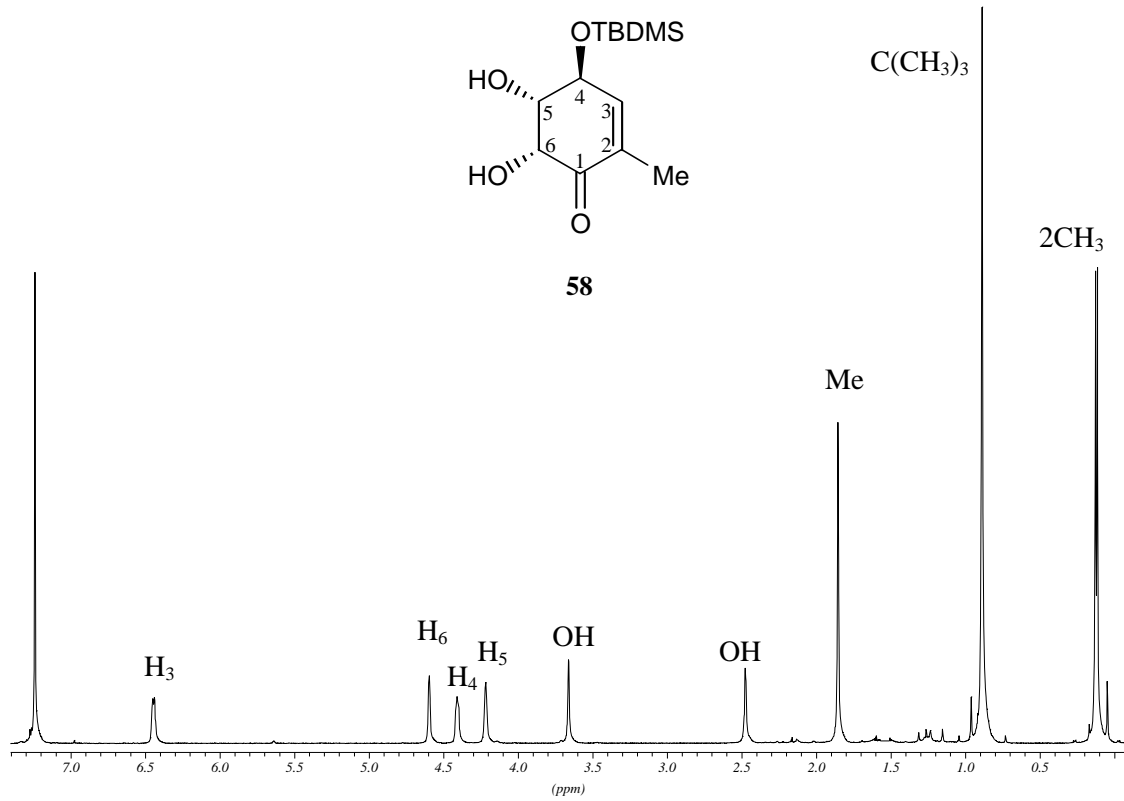
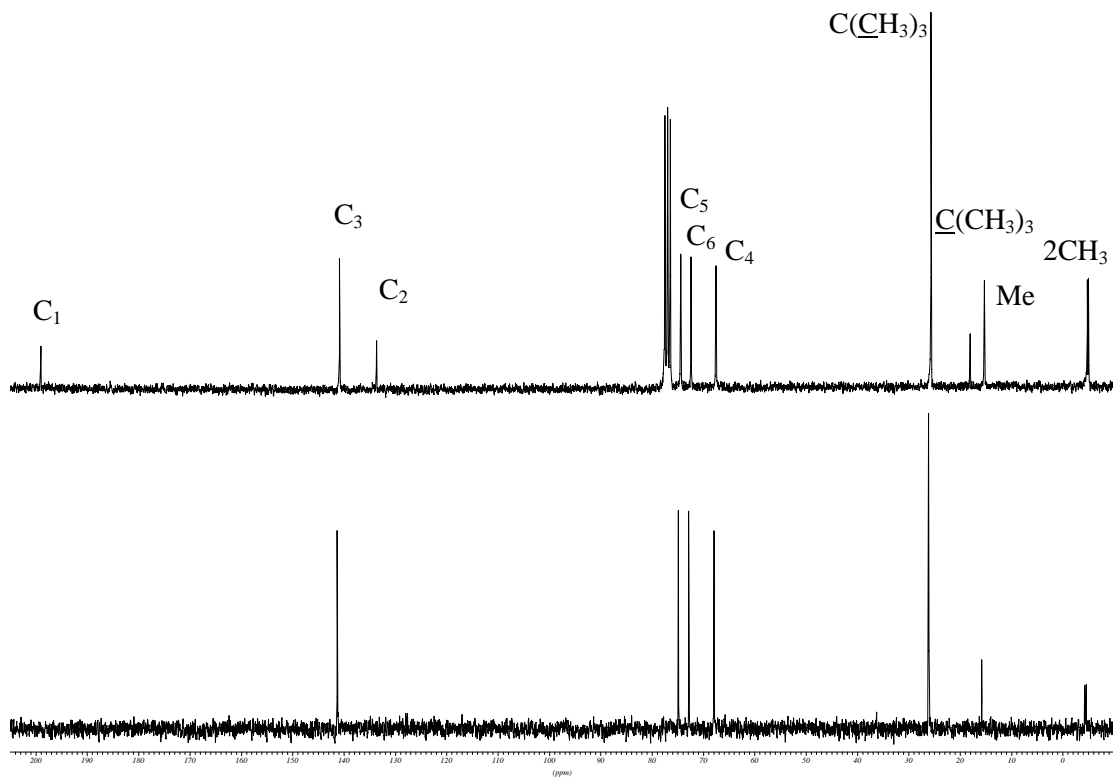
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

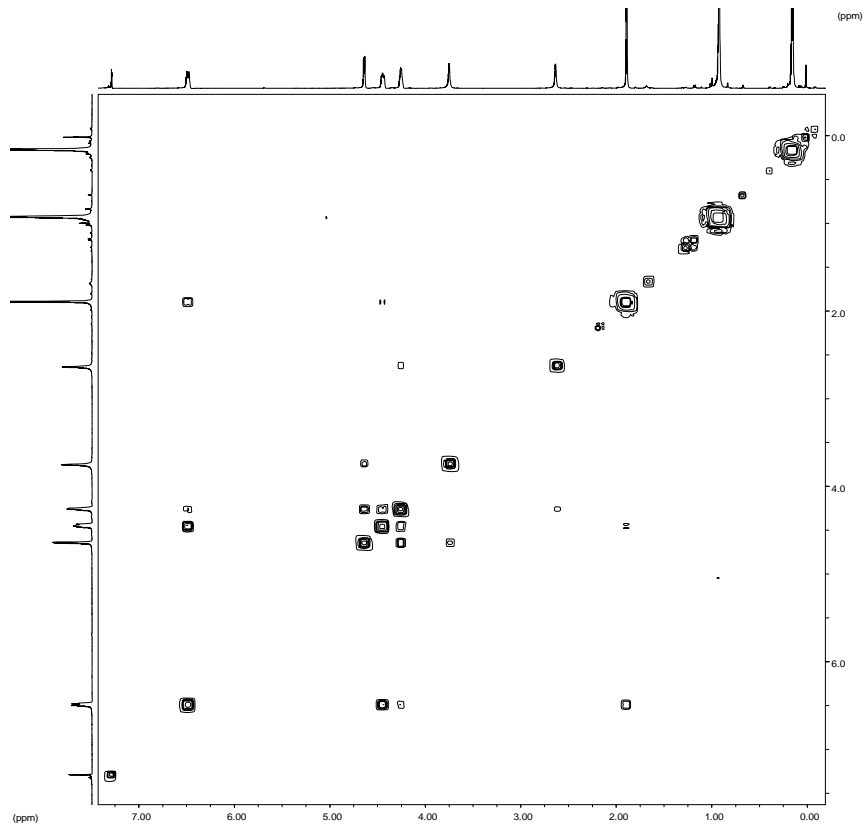


$^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

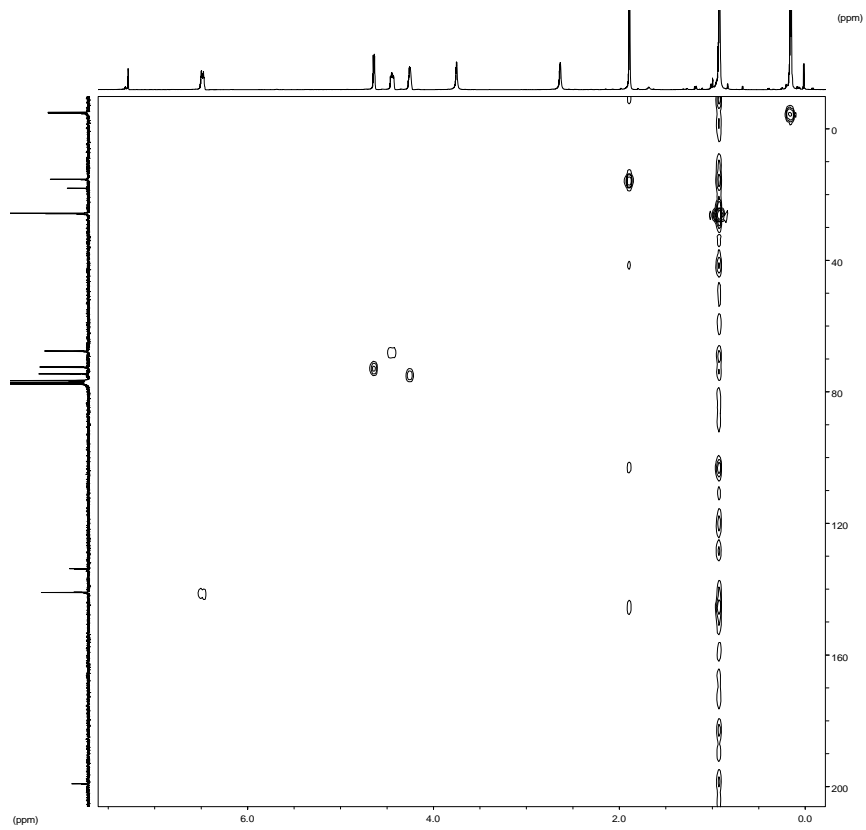
**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)****HMQC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



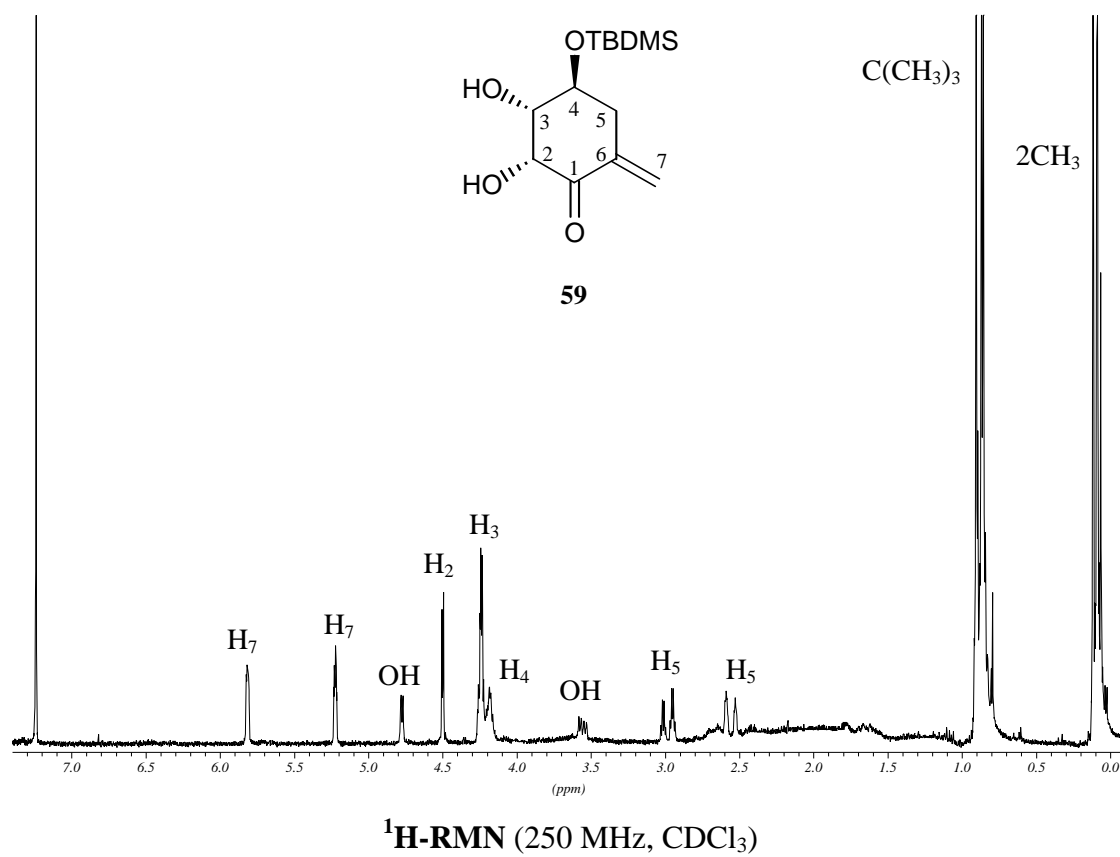
 $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



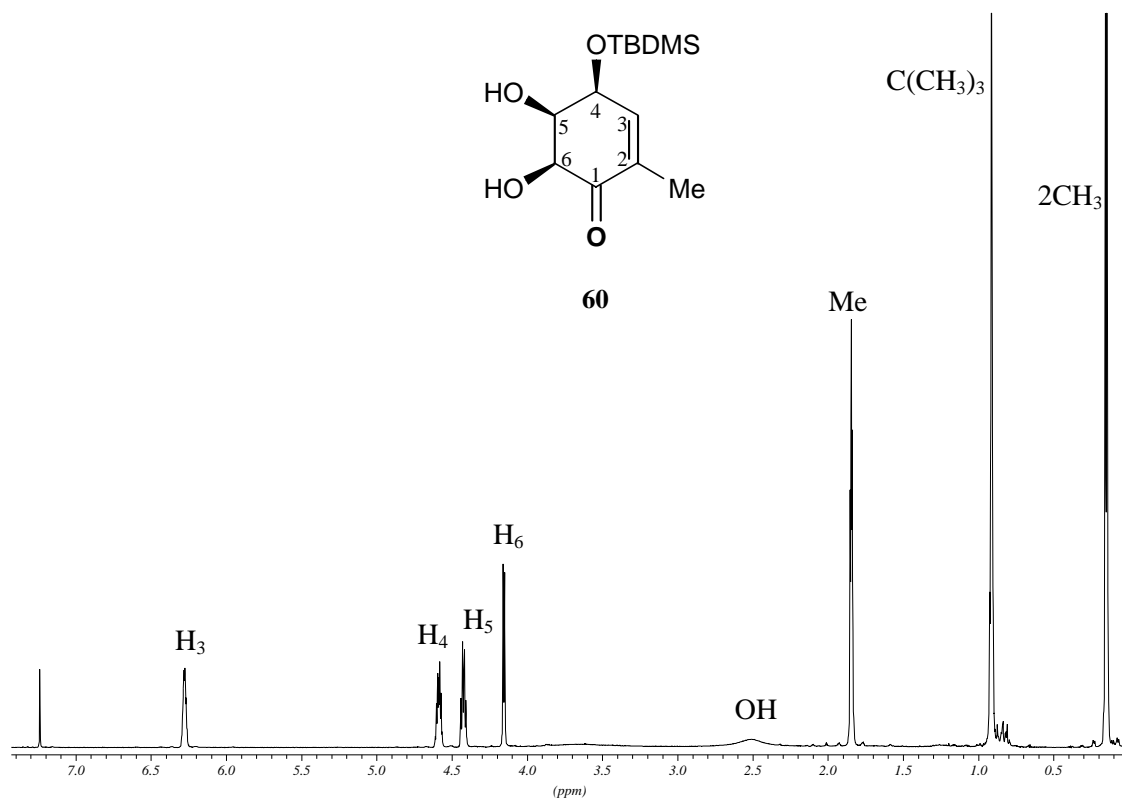
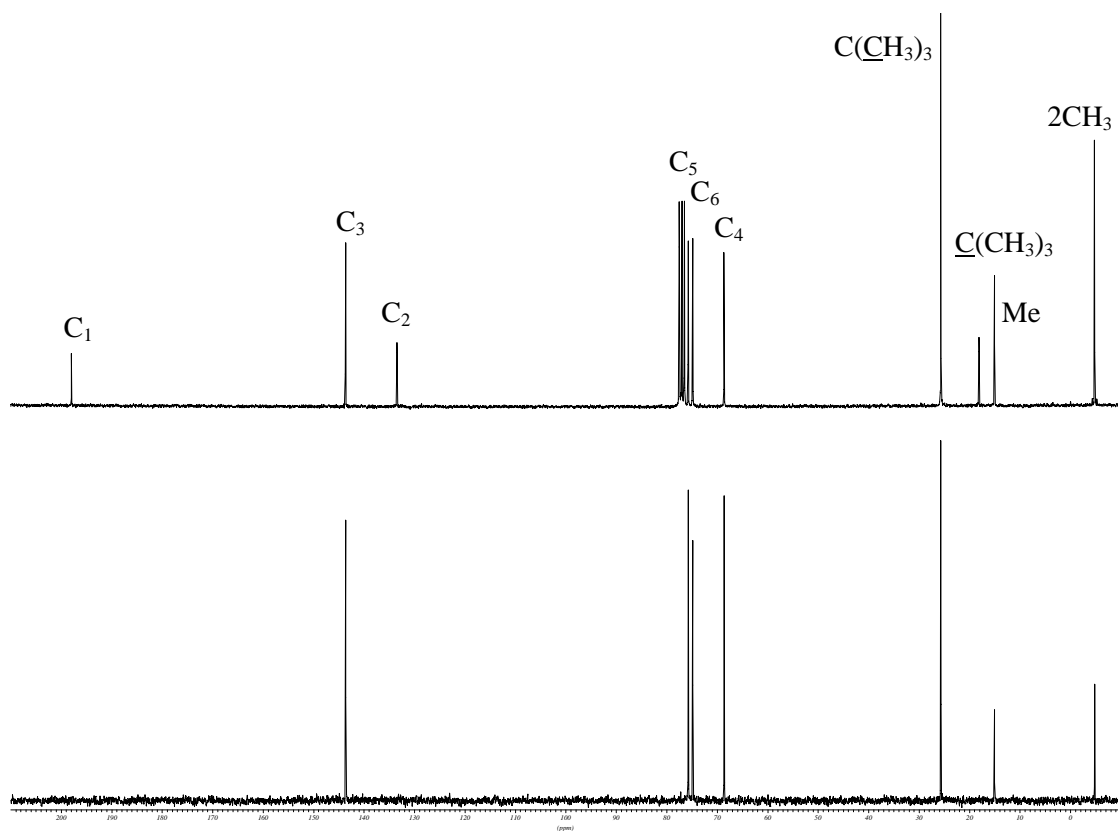
**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

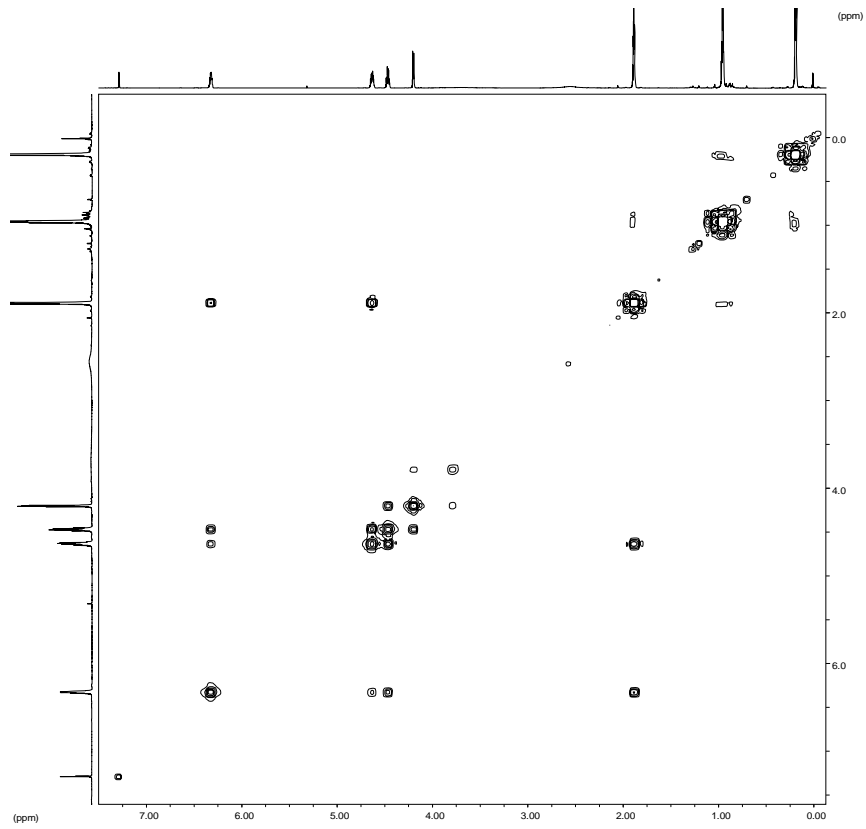
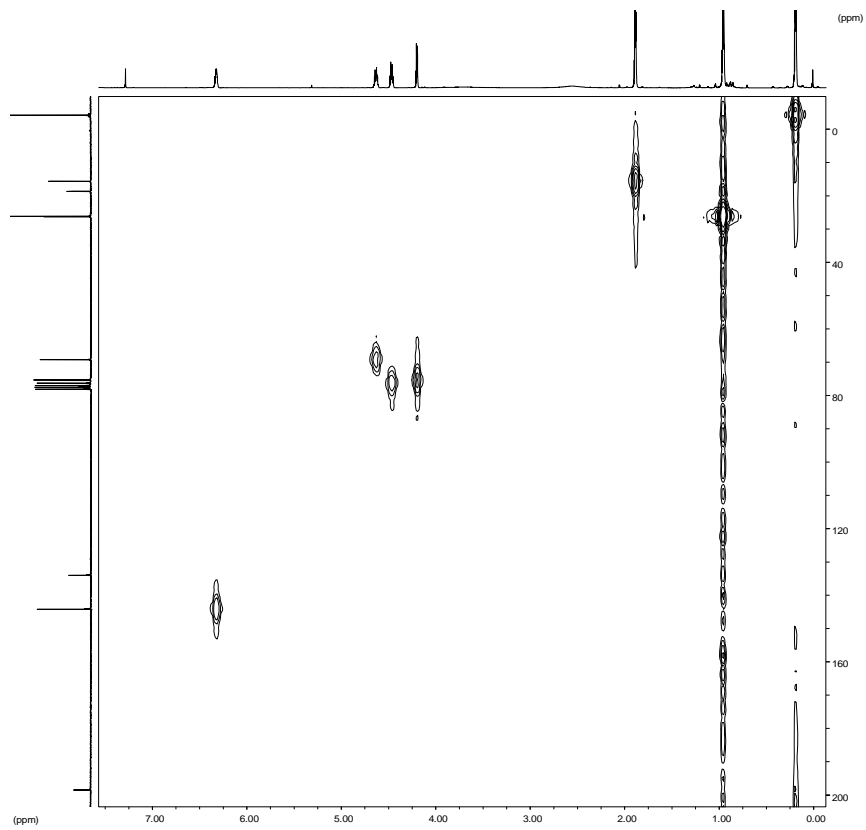


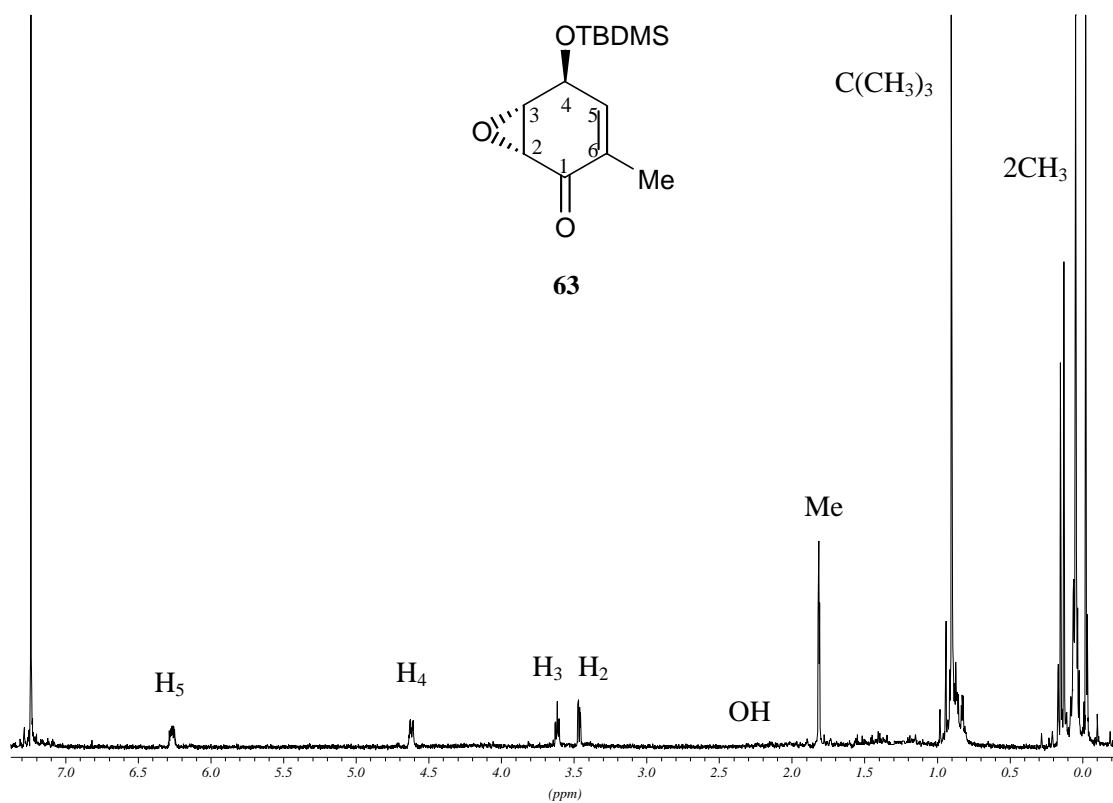
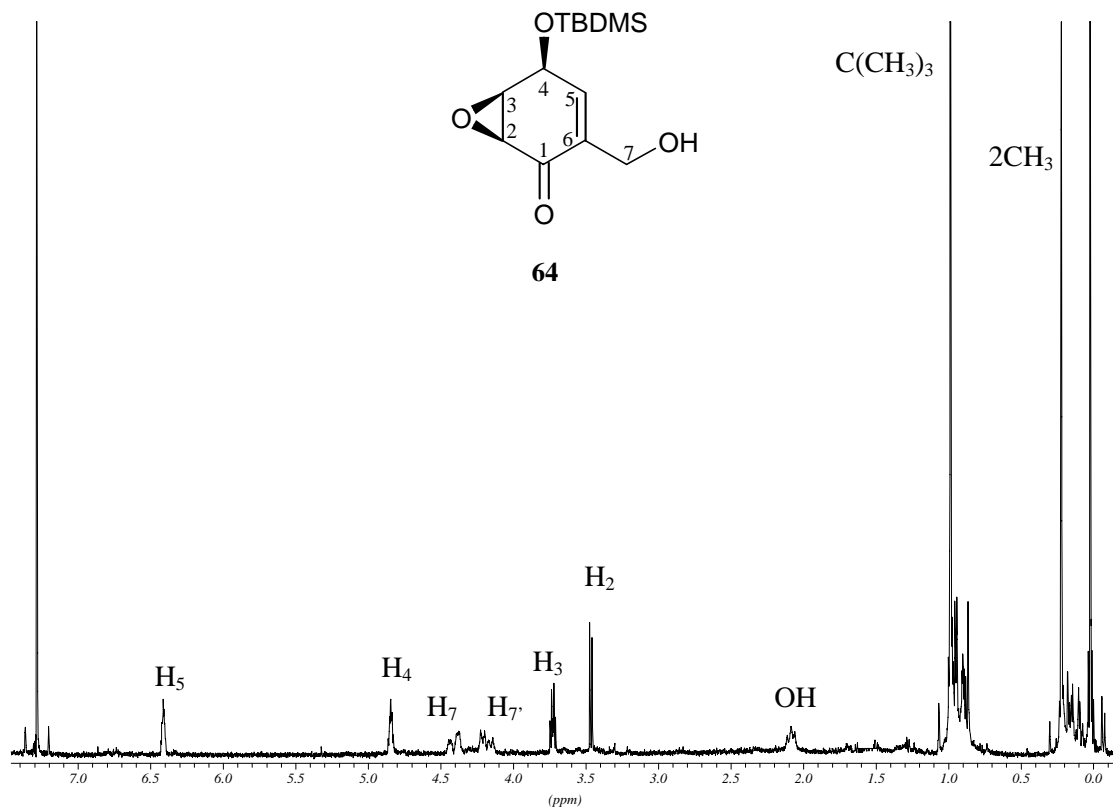
**HMBC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

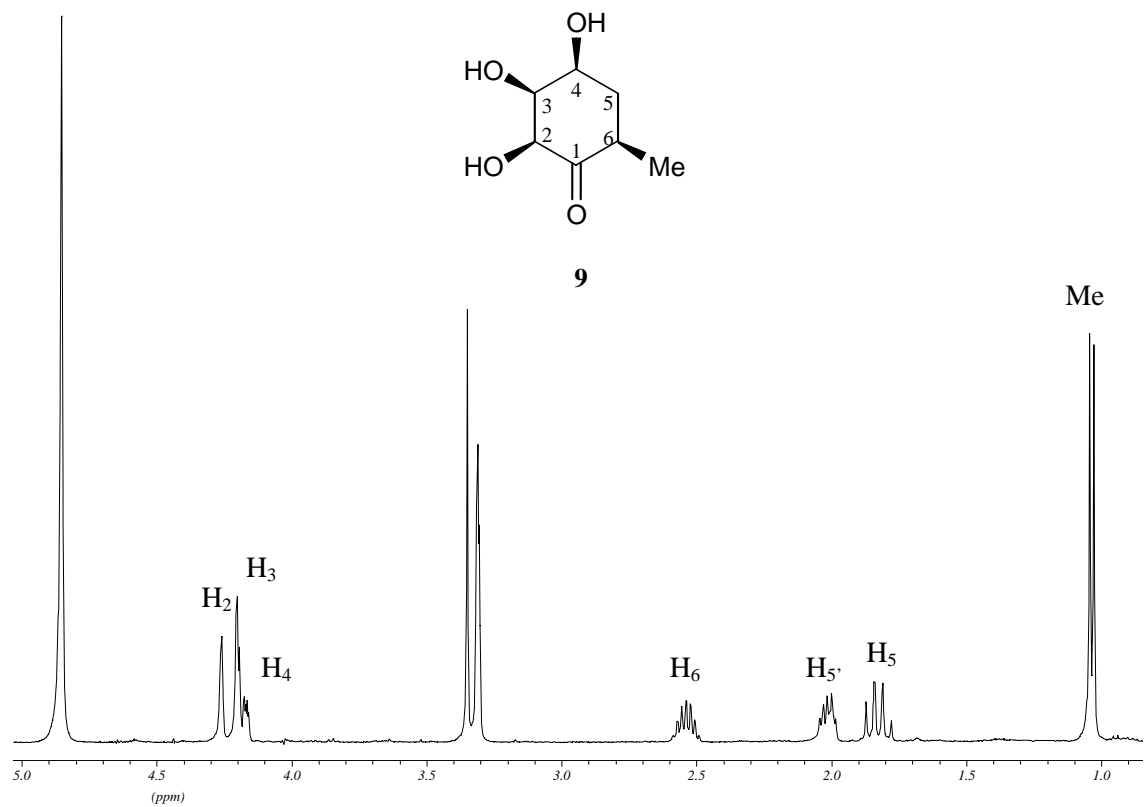
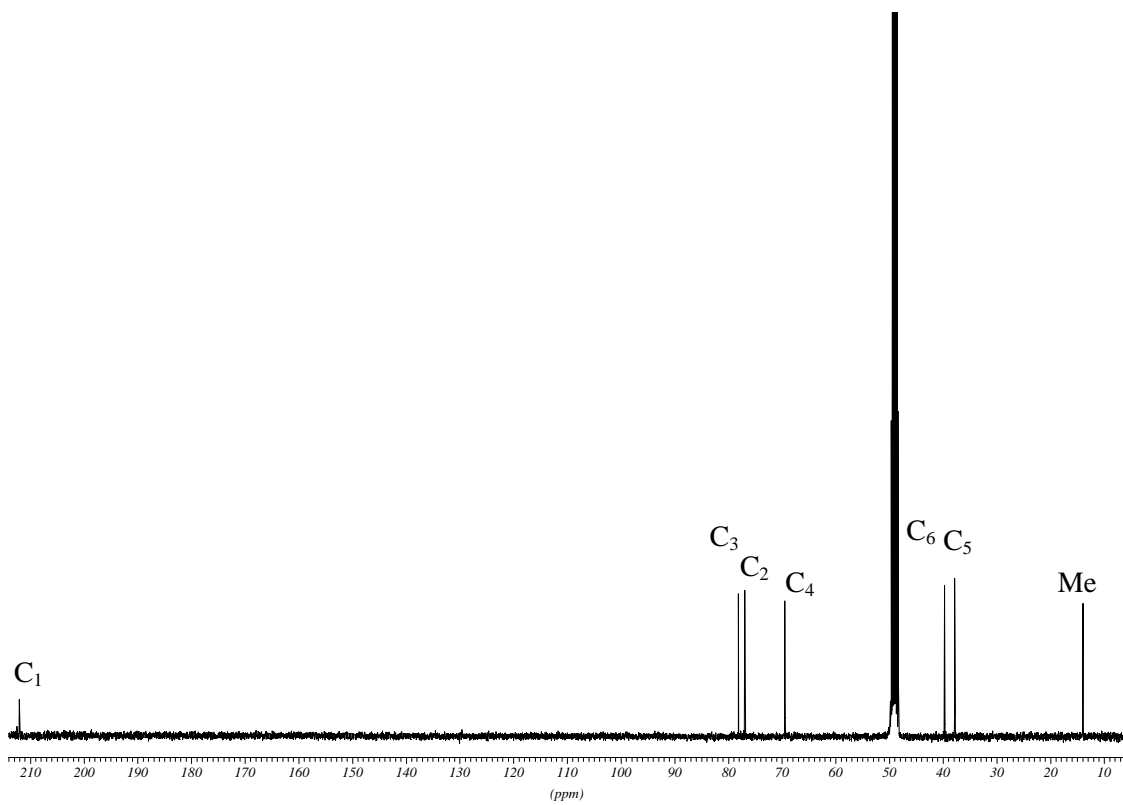


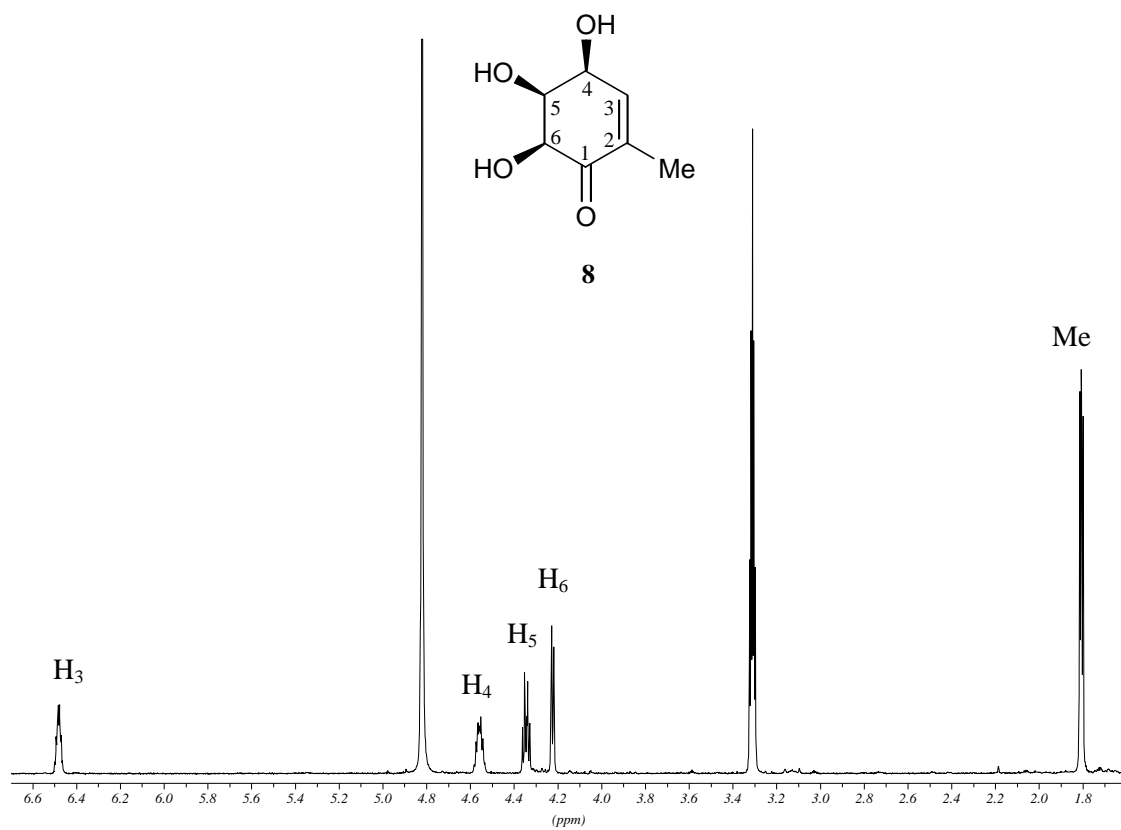
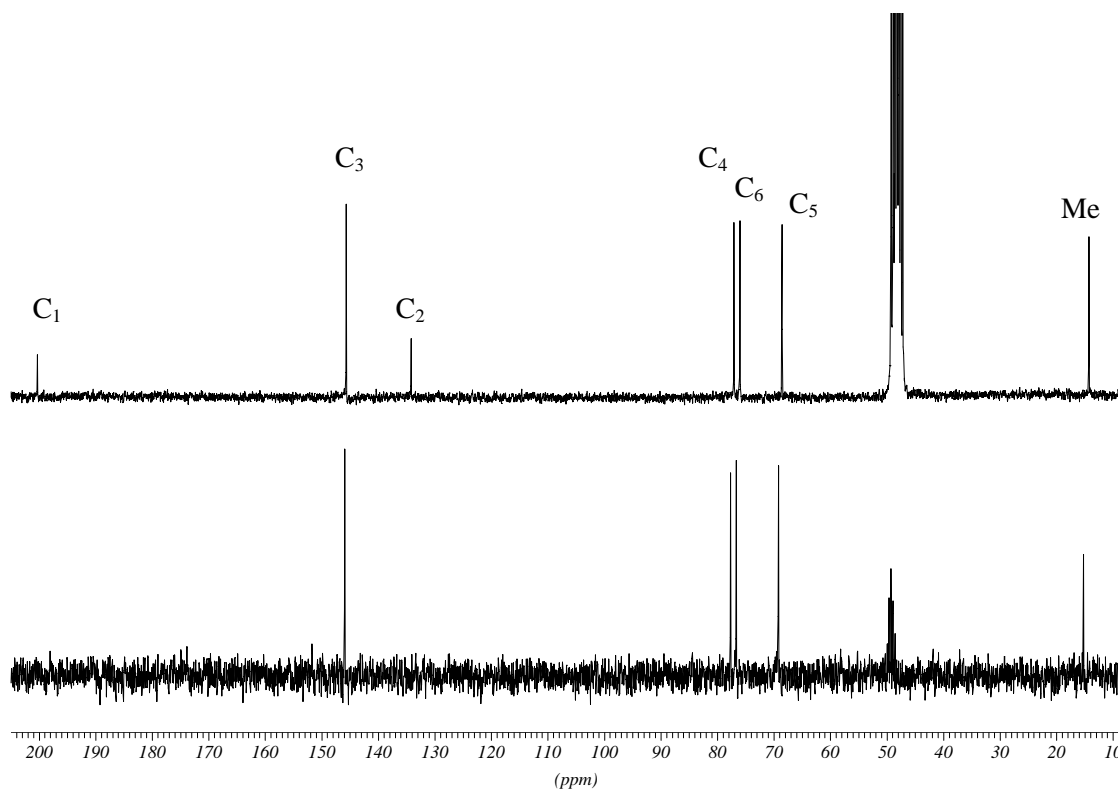


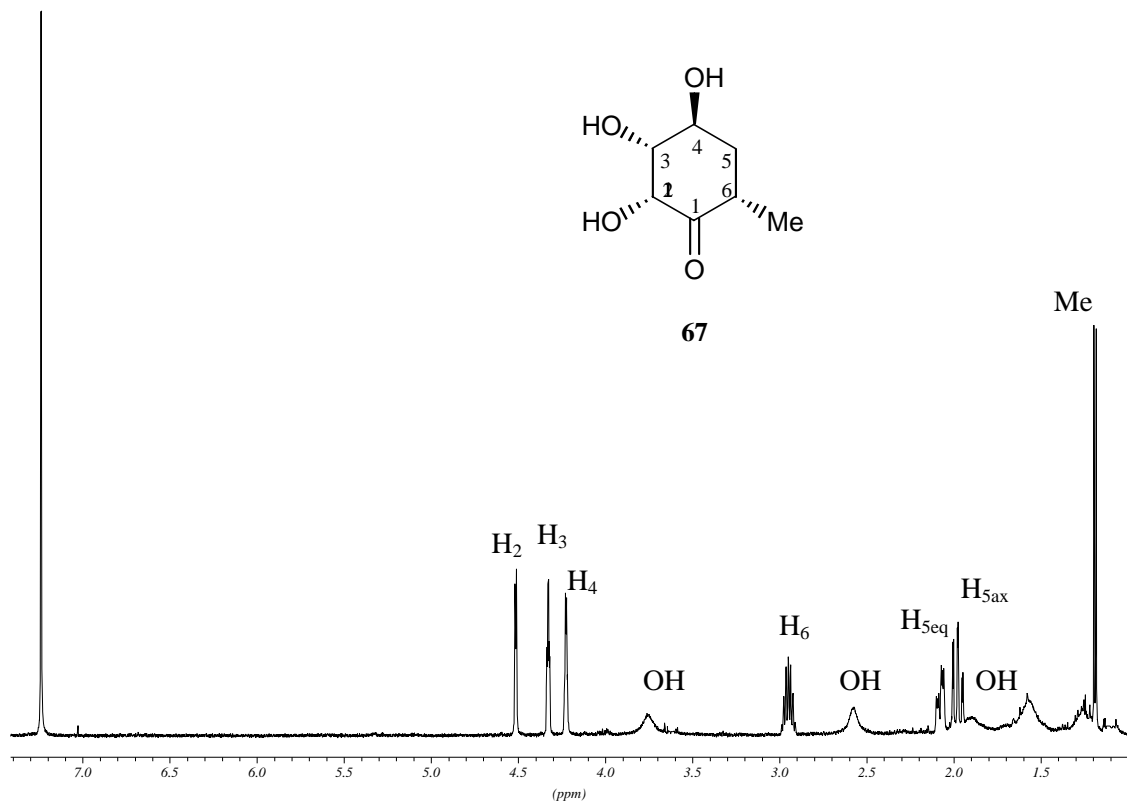
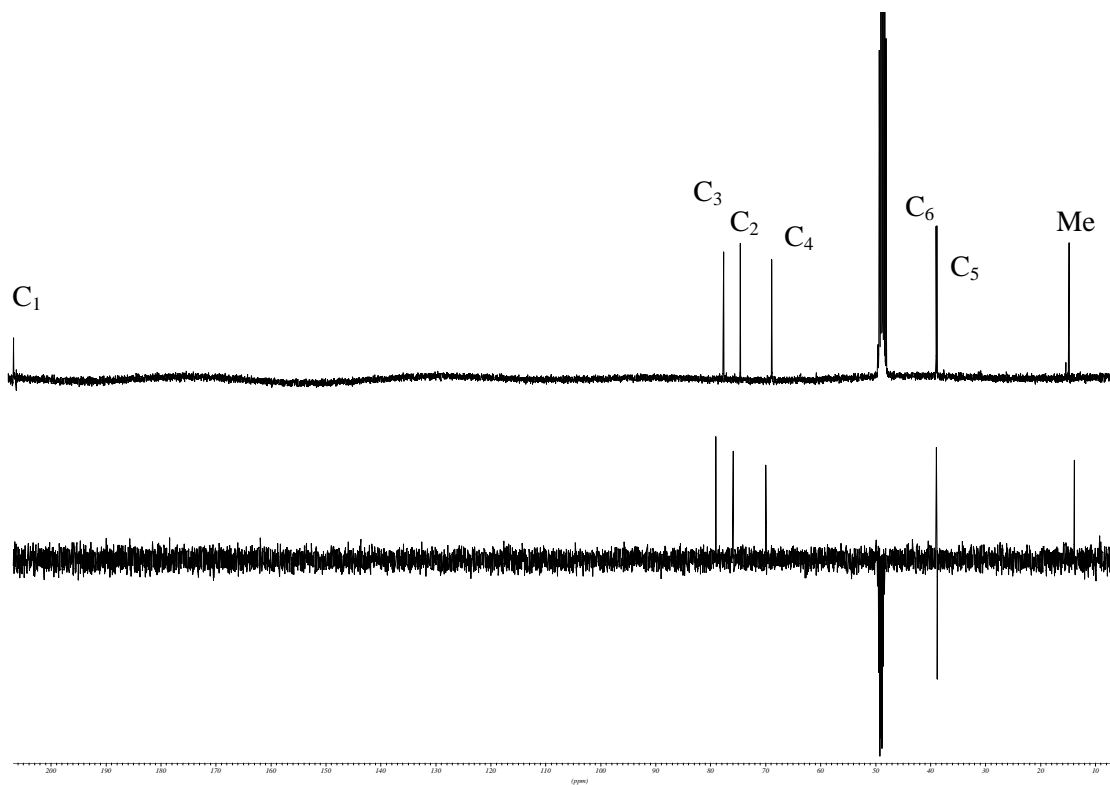
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

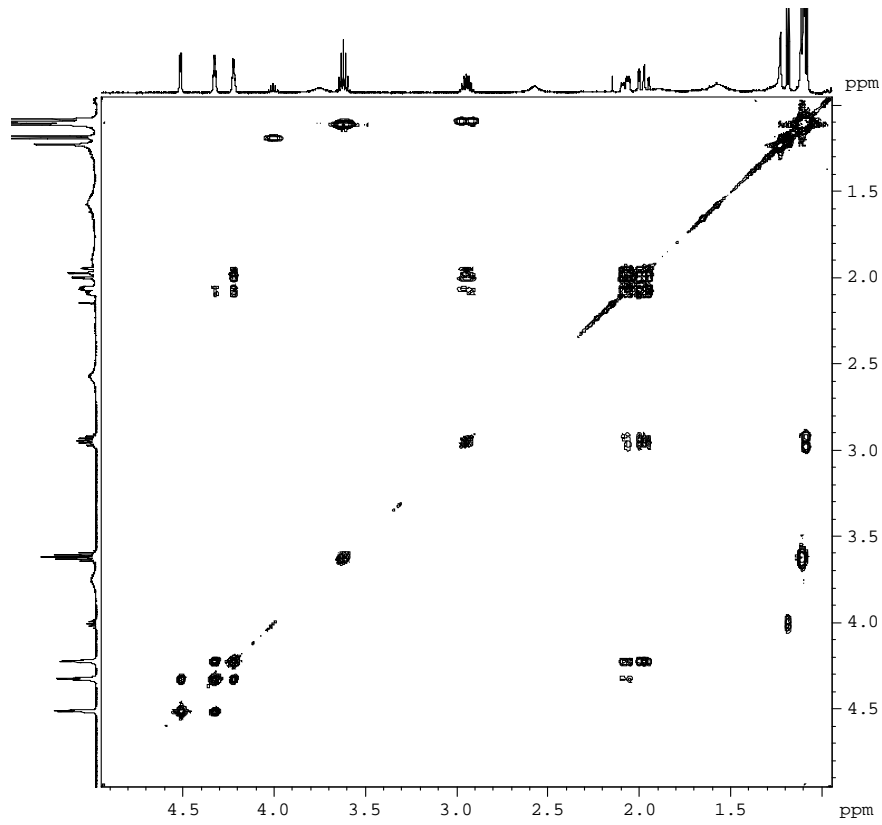
**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)****HMQC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

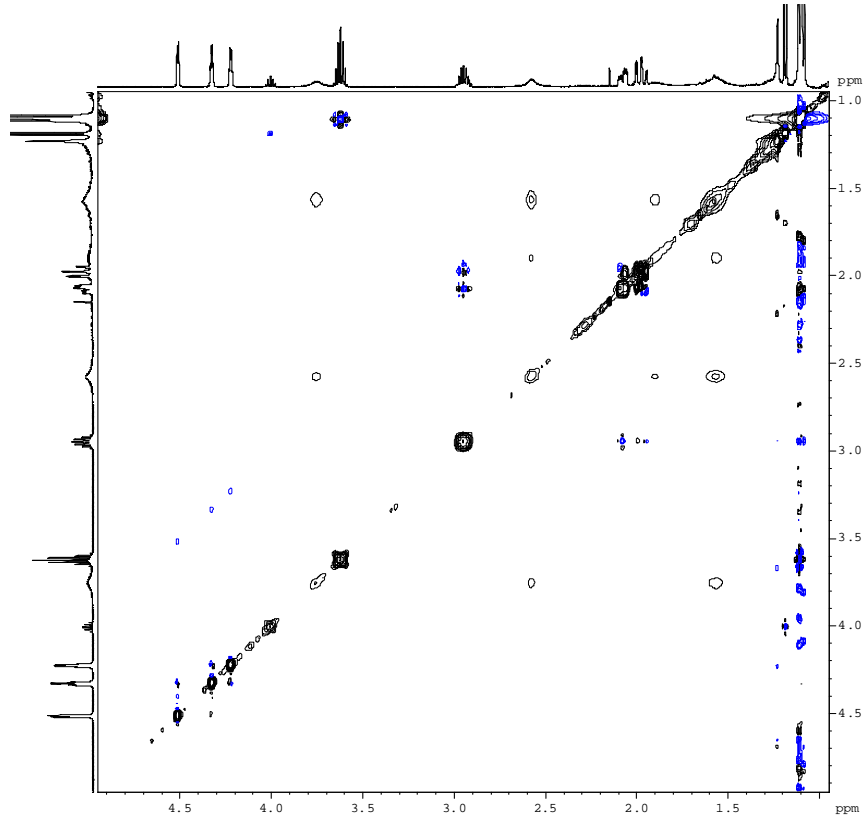
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD)<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, MeOD)

 $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz, MeOD) $^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT (62.5 MHz, MeOD)

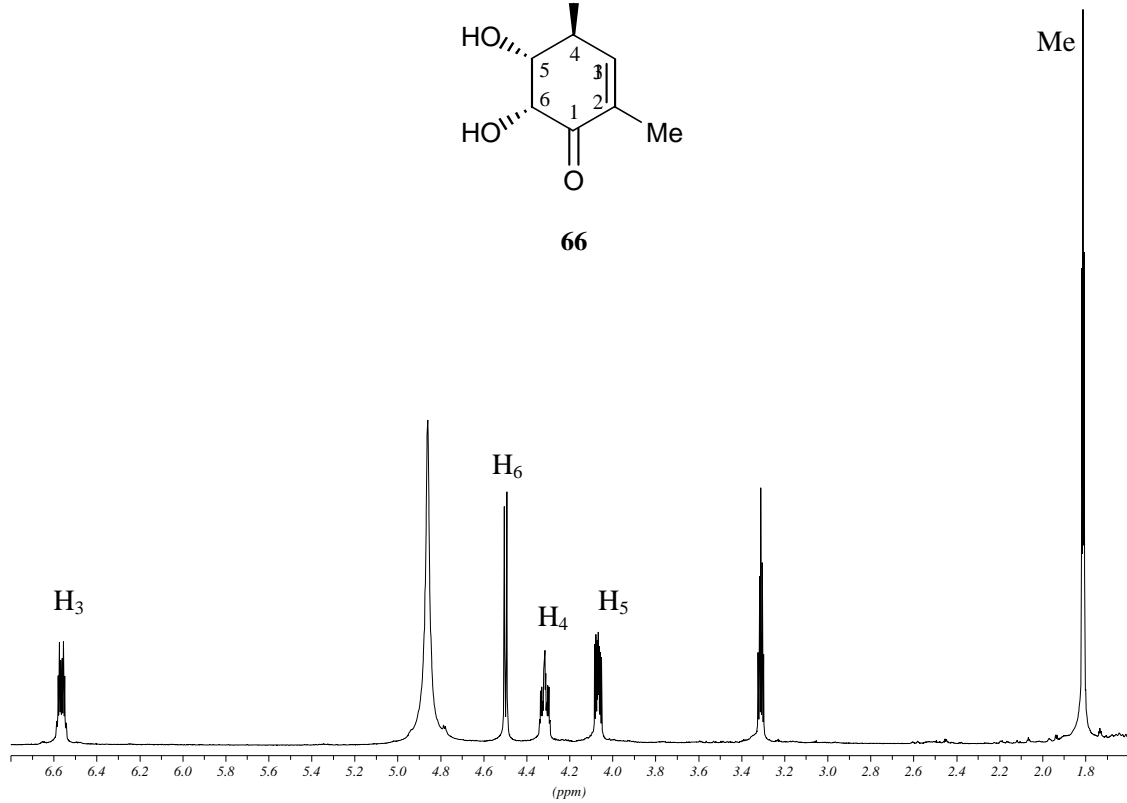
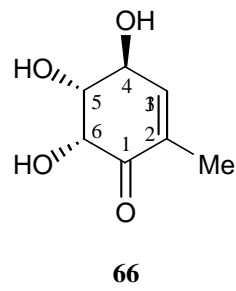
 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (100 MHz, MeOD)



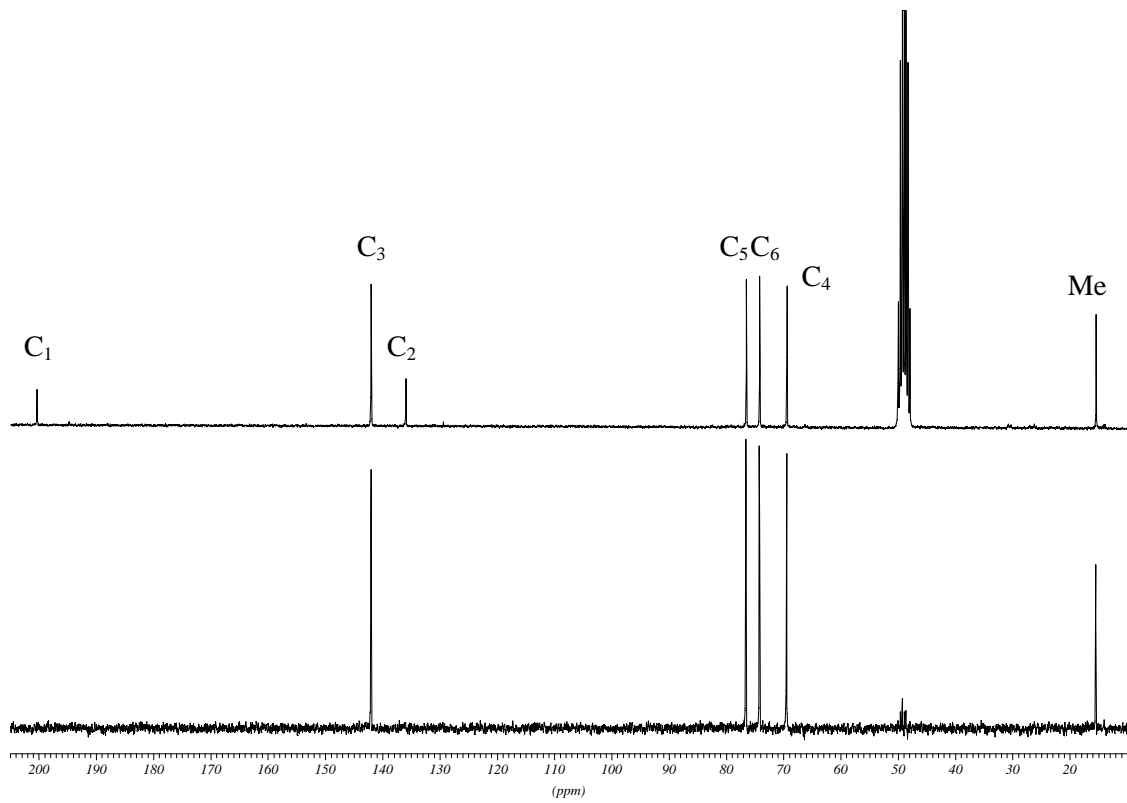
COSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



NOESY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

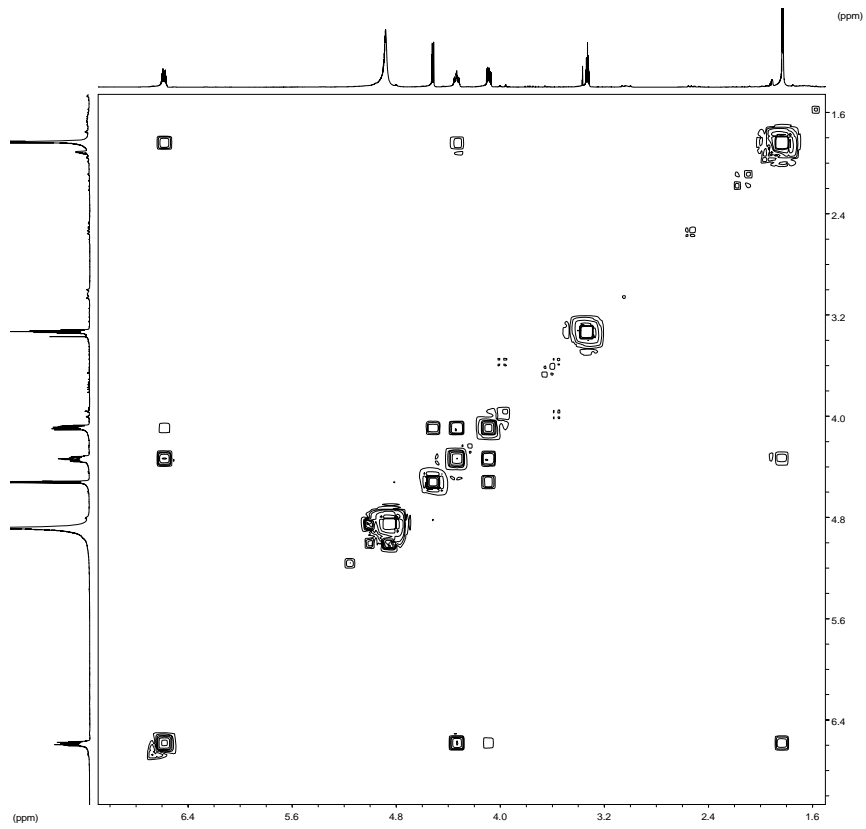


**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz, MeOD)**

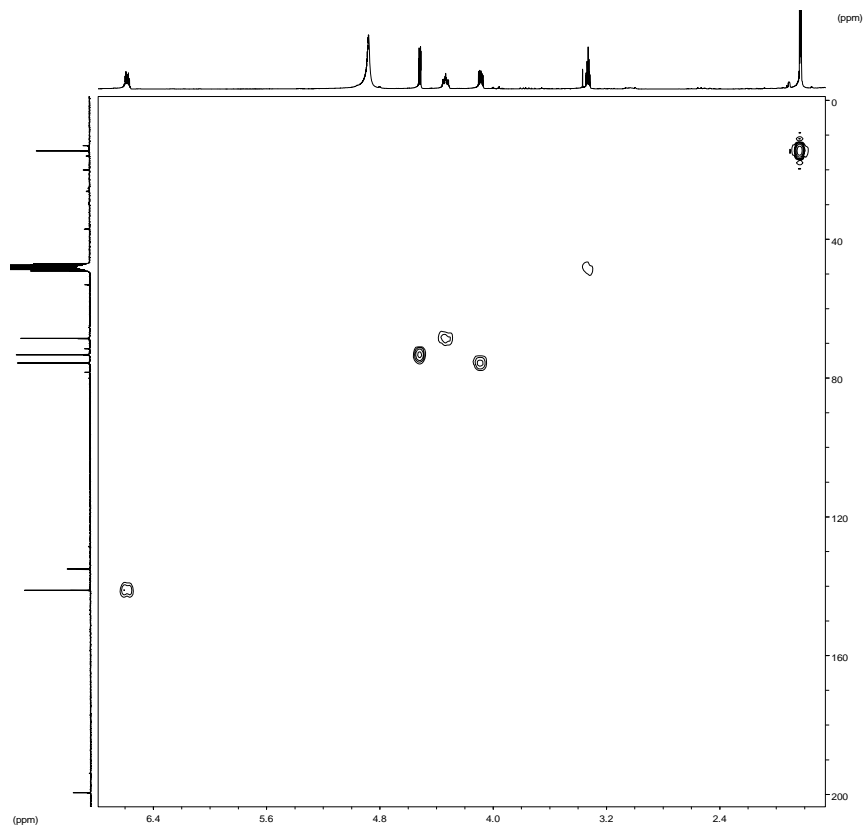


**$^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT (62.5 MHz, MeOD)**





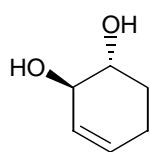
**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



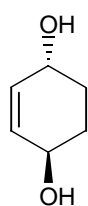
**HMQC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

## ***VII. Índice de fórmulas***

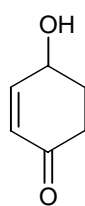
---



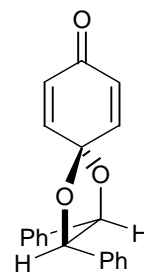
1



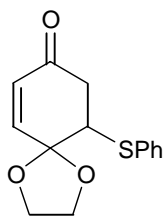
2



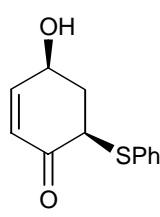
3



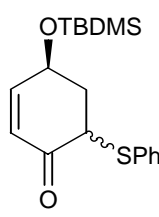
4



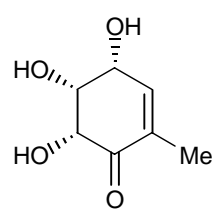
5



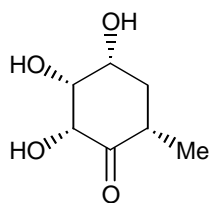
6



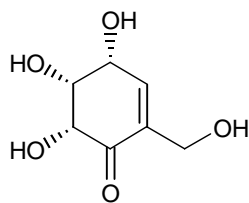
7



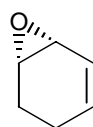
gabosina N, 8



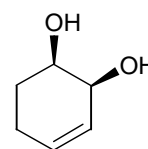
gabosina O, 9



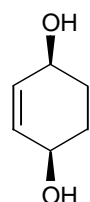
gabosina C, 10



11



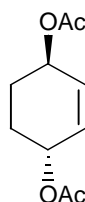
12



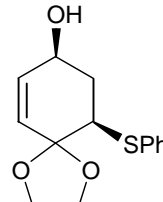
13



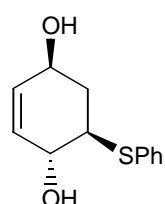
14



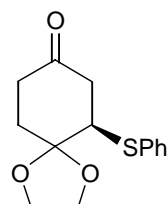
15



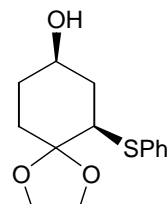
16



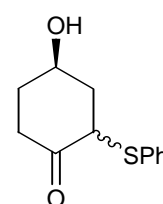
17



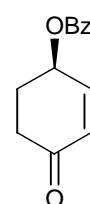
18



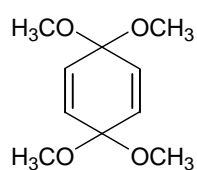
19



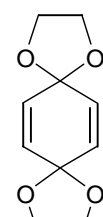
20



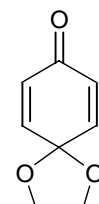
22



23



24



25

