



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Departament de Química

**ESTUDIS SINTÈTICS I DE REACTIVITAT VERS LA
PREPARACIÓ ESTEREOSELECTIVA DE FEROMONES
CICLOBUTÀNIQUES**

Montserrat Corbella i Pané
Bellaterra, Juliol 2007

Memòria presentada per aspirar al grau de Doctor en
Química per Montserrat Corbella i Pané.

Montserrat Corbella i Pané

Vist i plau

Dra. Marta Figueredo i Galimany

Dr. Josep Font i Cierco

Bellaterra, Juliol de 2007

La present Tesi Doctoral ha estat realitzada a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la direcció del Prof. Josep Font i la Prof. Marta Figueredo.

Voldria agrair al Dr. Font haver-me donat l'oportunitat de formar part del seu grup de recerca, poder aprendre de la seva experiència durant tot aquest temps, i de l'amabilitat i bon tracte en què m'ha ajudat sempre que ho he necessitat. Agraixo a la Prof. Marta Figueredo la constant dedicació, eficiència i coneixements transmesos, així com l'ajuda a formar-me dins el món de la investigació, i la paciència en aquest camí que no ha estat gens fàcil. Agrair també al Dr. Ramon Alibés les seves aportacions en les discussions químiques d'aquest projecte. Estenc la meva gratitud al Dr. Pere de March per la seva disponibilitat.

També agrair al Dr. Gregory Dake l'oportunitat de formar part del seu grup de recerca durant tres mesos a *The University of British Columbia* (Vancouver), per la seva acollida, amabilitat i atenció durant la meva estada.

Sens dubte, el millor d'aquests anys ha estat la gent que he conegut, als quals agraeixo sincerament l'amistat compartida, a la gent que hi havia quan vaig començar i la que es queda ara, i sobretot als incondicionals que han donat sentit a tot això.

També agrair a tots aquells que m'aguanten quan surto d'aquí, en definitiva, els que formen part del meu món.

Finalment, voldria fer una menció molt especial a la meva família pel seu suport constant sense els quals no seria ningú, gràcies per tot.

A la meva família

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS	3
1. Feromones.....	3
1.1. Feromones ciclobutàniques	5
2. Obtenció de ciclobutans.....	6
3. Precedents sintètics.....	8
3.1. Síntesi de (+)- i (-)-grandisol.....	9
3.2. Síntesi de (+)-lineatina	11
3.3. Feromona sexual de l' <i>Aspidiotus nerii</i>	12
4. Objectius.....	17
II. RESULTATS I DISCUSSIÓ	21
1. SÍNTESI DE LES 2(5 <i>H</i>)-FURANONES INICIALS.....	21
1.1. Síntesi de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 9	21
1.2. Preparació de (5 <i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 76	22
1.3. Preparació de les bis-2(5 <i>H</i>)-furanones 87 i 23	23
2. INTRODUCCIÓ DE LA CADENA ALQUÍLICA EN β	29
2.1. Obtenció d'una pirazolina i posterior piròlisi.....	29
2.1.1. Intent d'obtenció de bispirazolines.....	39
2.2. Addicions conjugades de reactius organometàl·lics a butenolides.....	41
2.2.1. Reactius organomagnesians i organocuprats.....	41
2.2.1.1. Intents d'obtenció del reactiu de Grignard 106	41
2.2.1.2. Síntesi de 4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]tetrahidro-2-furanona, 114	44
2.2.1.3. Síntesi de 4-viniltetrahidro-2-furanona, 122	48
2.2.2. Reactius de Reformatsky.....	49
2.3. Inserció radicalària activada fotoquímicament	51
2.3.1. Inserció de metanol	51
2.3.2. Inserció de dioxolà.....	53
2.3.2.1. Síntesis de les butenolides 140 i 141	55
3. FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(5 <i>H</i>)-FURANONES A DERIVATS DE L'ETILÈ.....	60
3.1. Precedents.....	60
3.1.1. Introducció	60
3.1.2. Fotocicloaddicions [2+2] de 2(5 <i>H</i>)-furanones a alquens.....	63
3.2. Estudi de la fotocicloaddició [2+2] de butenolides a etilè	68

3.2.1. Fotocicloaddició 69 i 101 a etilè.....	69
3.2.1.1. Elucidació estructural dels cicloadductes 70 i 185-187	70
3.2.2. Fotocicloaddició 141 i 140 a etilè.....	74
3.2.2.1. Elucidació estructural dels cicloadductes 188-191	74
3.2.3. Resum	77
3.3. Preparació de derivats ciclobutànics mitjançant la fotocicloaddició [2+2] de butenolides a <i>cis</i> -dicloroetilè.....	78
3.3.1. Precedents	78
3.3.2. Estudi de la fotocicloaddició [2+2] de les butenolides 69 , 101 , 140 i 141 a <i>cis</i> -dicloroetilè	81
3.3.2.1. Fotocicloaddició 69 i 101 a <i>cis</i> -dicloroetilè	82
3.3.2.2. Fotocicloaddició 140 i 141 a <i>cis</i> -dicloroetilè.....	84
3.3.3. Dihidrodeshalogenació dels cicloadductes clorats.....	84
3.3.3.1. Dihidrodeshalogenació de 208-212	84
3.3.3.2. Elucidació estructural del cicloadducte 217	85
3.3.3.3. Desprotecció de 211 i 212	87
3.3.3.4. Dihidrodeshalogenació de 213-216	88
3.3.3.5. Desprotecció de 215 i 216	89
3.3.3.6. Resum	91
4. AVENÇOS SINTÈTICS.....	93
4.1. Introducció.....	93
4.2. Obtenció del triol 218	94
4.3. Obtenció del piran 219	96
III. RESUM	105
1. RESUM.....	105
IV. PART EXPERIMENTAL	111
Observacions generals	111
1. Síntesi de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, 9	114
1.1. Síntesi de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, 74	114
1.2. Síntesi de (S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, 75	114
1.3. Preparació de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, 9	115
1.4. Preparació de (5S)-5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil-2(5H)-furanona, 76	116

2. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-O-isopropiliden-1,2-etanodiil]bis[2(5H)-furanona], 87	117
2.1. Obtenció d'1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropiliden-D-mannitol, 83	117
2.2. Obtenció de 3,4-O-isopropiliden-D-mannitol, 21	117
2.3. Obtenció d'1,6-bis(tert-butildimetilsililoxi)-3,4-O-isopropiliden-D-mannitol, 84	118
2.4. Obtenció d'1,6-bis(tert-butildimetilsililoxi)-2,5-dimetansulfoniloxi-3,4-O-isopropiliden-D-mannitol, 85	119
2.5. Obtenció d'1,2:5,6-dianhidro-3,4-O-isopropiliden-L-iditol, 22	119
2.6. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-O-isopropiliden-1,2-etanodiil]bis(3-fenilseleno-2-oxolanona), 77	121
2.7. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-O-isopropiliden-1,2-etanodiil]bis[2(5H)-furanona], 87	121
2.8. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-1,2-etanodiil]bis[2(5H)-furanona], 23	122
3. Introducció de la cadena alquíllica en β	123
3.1. Síntesi de 2-[(2S)-2-hidroximetil-5-oxo-2,5-dihidro-3-furanil]acetat d'etil, 69	123
3.1.1. Preparació de (4S)-4-hidroximetil-6-oxo-3a,4,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirazole-3-carboxilat d'etil, 90	123
3.1.2. Preparació de (3aR,4S,6aR)-4-(tert-butildimetilsililoxi)metil-6-oxo-3a,4,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirazole-3-carboxilat d'etil, 96	124
3.1.2.1. Obtenció de 96 a partir de la pirazolina 90	124
3.1.2.2. Obtenció de 96 a partir de 76	125
3.1.3. Piròlisi de 90	126
3.1.4. Preparació de 2-[(2S)-2-(tert-butildimetilsililoxi)metil-5-oxo-2,5-dihidro-3-furanil]acetat d'etil, 101	129
3.2. Addicions conjugades de reactius organometàl·lics a butenolides	130
3.2.1. Síntesi de 4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]tetrahidro-2-furanona, 114	130
3.2.2. Síntesi de 4-viniltetrahidro-2-furanona, 122	132
3.2.3. Intent de preparació de 2-(5-oxotetrahidro-3-furanil)acetat d'etil, 124	133
3.3. Insercions radicalàries activades fotoquímicament	134
3.3.1. Síntesi de (4R,5S)-5-(tert-butildimetilsililoxi)metil-4-hidroximetiltetrahidro-2-furanona, 126	134
3.3.2. Síntesi de (4S,5S)-5-(tert-butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)tetrahidro-2-furanona, 132	135

4. Síntesi de (5S)-5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2(5H)-furanona, 140 ...	137
4.1. Obtenció de (3S,4S,5S)-5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(fenilselanil)tetrahidro-2-furanona, 138	137
4.2. Síntesi de (5S)-5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2(5H)-furanona, 140	139
4.3. Síntesi de (5S)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, 141	141
5. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè i 1,2-dicloroetilè.....	142
5.1. Fotocicloaddició [2+2] de 69 a etilè.....	142
5.2. Fotocicloaddició [2+2] de 101 a etilè.....	144
5.3. Preparació de 70	145
5.4. Preparació de 186	147
5.5. Fotocicloaddició [2+2] de 141 a etilè.....	148
5.6. Fotocicloaddició [2+2] de 140 a etilè.....	150
5.7. Preparació de 188	152
5.8. Preparació de 190	153
6. Síntesi de (4S,4aR,6aR)-4a-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1-dimetilperhidrociclobuta[c]piran-4-ol, 219	154
6.1. Obtenció de 2-[(1S,2R)-2-((1S)-2-[1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)hidroxietil]-2-(1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propanol, 222 , (1S)-1-[(1R,2S)-1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(1-hidroxil-1-metiletil)ciclobutil]etan-1,2-diol, 218	154
6.2. Preparació de 218	156
6.3. Síntesi de 219	157
V. APÈNDIX D'ESPECTRES	163
VI. ÍNDEX DE FÓRMULES	221

I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1. FEROMONES

Les feromones, del grec *pherein* (transferir) i *hormon* (excitar), són substàncies químiques odoríferes segregades al medi exterior per un organisme i específicament captades per altres de la mateixa espècie induint en aquests una reacció característica, un comportament determinat o el desenvolupament d'un procés,¹ per exemple l'atracció del sexe oposat i l'estimulació sexual.

Utilitzant aquest fet, els científics han dissenyat mètodes per tal de manipular l'emissió i la recepció de senyals mitjançant feromones com alternativa als insecticides clàssics.

La creixent preocupació per la contaminació ambiental i desequilibri ecològic originat per l'ús indiscriminat d'insecticides convencionals d'ampli espectre ha incentivat el desenvolupament de mètodes alternatius ambientalment menys agressius de control de plagues.

Avui en dia és perfectament factible el control i venciment de plagues mitgant els danys al medi ambient, els riscos per a les persones i els perjudicis pels cultius, la terra o l'entorn mitjançant la utilització de **feromones**,² degut a la seva elevada especificitat i caràcter relativament ecològic.³ És per això que en els últims anys en el camp d'investigació de la Química Orgànica s'han dedicat nombrosos esforços a l'aïllament i la síntesi d'aquestes substàncies. Al principi, les feromones emprades amb aquesta finalitat eren extretes directament de l'insecte o dels seus residus, per tant, es necessitava disposar de grans quantitats d'un mateix organisme per produir petites quantitats de substàncies.

Aquest tipus de gestió de plagues s'inclou dins del què l'Organització Internacional per al control biològic (IOBC)⁴ fundada l'any 1956, defineix com control integrat de plagues (IPM), "integrated pest management", una estratègia que combina eines biològiques, físiques i químiques, per mantenir les plagues per sota de l'umbral econòmic donant prioritat a factors naturals limitants.⁵

Les feromones poden presentar estructures molt diferents i es caracteritzen per la seva estabilitat i volatilitat, perquè en general es desplacen pel medi aeri. Segons el tipus d'informació que transmeten es classifiquen en sexuals, de rastreig, d'alarma, dissuasives, etc., essent les més indicades per seguiment i control biològic de plagues les feromones sexuals, que generalment són emeses per les femelles per atreure els mascles en l'aparellament.

¹ Karlson, P.; Lüscher, M. *Nature* **1959**, *183*, 55.

² Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233 i referències citades.

³ Silverstein, R. M. *Science* **1981**, *213*, 1326 i referències citades.

⁴ www.iobc.agropolis.fr/mission.html (última consulta 28/03/07)

⁵ Pilar Gil Ruiz "Productos Naturales", Universidad Pública de Navarra, p. 207.

Les feromones sexuals sintètiques es generen al laboratori en quantitats suficients pel seu ús en els diferents sistemes de control de plagues. S'impregnen sobre difusors que les van alliberant lentament, aquests difusors es col·loquen en les trampes per atreure els mascles, que queden atrapats i moren enverinats. També s'utilitza el mètode de desorientació, que consisteix en l'emissió de falsos senyals que dificulten l'encontre de la parella d'insectes d'ambdós sexes, garantint que s'interrompi l'aparellament entre els individus i el consegüent augment de la població.

L'aplicació de sistemes basats en feromones ha suposat reduccions considerables en la utilització d'insecticides en la majoria de països desenvolupats. El seu ús presenta nombrosos avantatges, tals com:

- Són totalment innòcues pels homes i animals.
- Serveixen per detectar precoçment les infeccions de les plagues.
- Confirmen el lloc on s'inicia la infecció.
- Respecten l'equilibri biològic dels cultius.
- No incorporen residus tòxics als aliments ni al medi ambient.
- No generen resistència en les plagues (factor d'importància afegida ja que la resistència desenvolupada per l'espècie a combatre sovint requereix l'increment de les quantitats necessàries de pesticida o la substitució per agents més tòxics per aconseguir controls efectius).
- Ajuden a identificar plagues específiques (car l'atac es centra només en els organismes que són objecte de control deixant al marge la resta d'espècies que conviuen amb la plaga), informant de la gravetat de la infecció per poder prendre les mesures de control pertinents.
- Optimitzen l'aplicació de productes fitosanitaris, reduint el cost i estalvi de temps.

L'any 1959, el químic alemany Butenandt, després de dues dècades de treball, va aïllar la primera feromona, a partir de 250000 femelles desaparellades de l'arna de la seda *Bombyx Mori*. Fou anomenada bombicol, **1**, i identificada com un alcohol olefínic aquiral (Figura 1).⁶ Posteriorment, a finals dels anys seixanta, el grup de Silverstein va aïllar diferents feromones quirals d'escarabats, entre les quals l'exo-brevicomina, **2**, feromona d'agregació de l'escarabat del pi *Dendroctonus brevicomis*. Per a la seva obtenció van ésser necessaris 1.6 kg

⁶ a) Butenandt, A.; Beckmann, R.; Stamm, D., Hecker, E. Z. *Naturforsch* **1959**, *14B*, 283. b) Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233.

d'excrements i material detrític de les femelles desaparellades dels escarabats, recollits dels arbres infectats.⁷

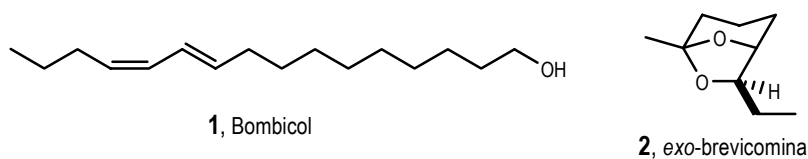


Figura 1. Estructures del bombicol i la exo-brevicomina.

1.1. Feromones ciclobutàniques

Actualment s'han identificat i aïllat més de 100 feromones quirals de les quals molt poques contenen un anell de ciclobutà (Figura 2). La peculiar estructura ciclobutànica i activitat biològica d'aquests compostos els converteix en un important objectiu sintètic. La síntesi unívoca dels seus enantiòmers permet establir la bioactivitat de cadascun d'ells. Els insectes són molt sensibles tant a la composició de les seves emissions com a la puresa òptica de les feromones,⁸ per tant s'han de preparar productes enantiopurs.

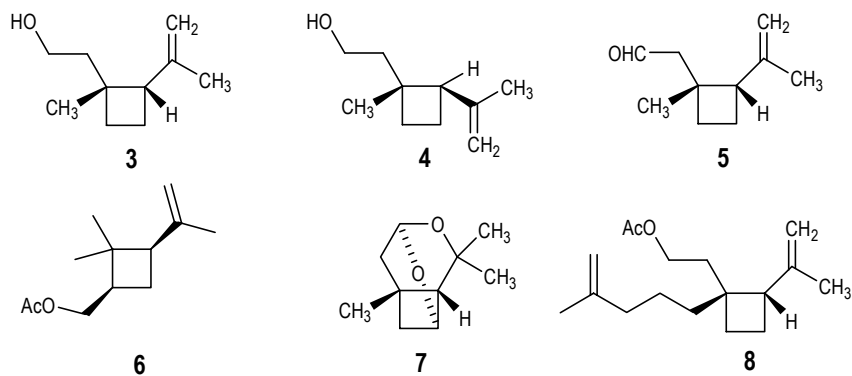


Figura 2. Estructures d'algunes feromones que presenten un anell de ciclobutà.

El monoterpè (+)-grandisol, 2-[(1R,2S)-2-isopropenil-1-metilciclobutil]etanol, **3**, va ser identificat l'any 1969 com el component majoritari de la feromona d'agregació segregada pels mascles del bequerut del cotoner *Anthonomus grandis* Boheman que és una plaga important de

⁷ Silverstein, R. M.; Brownlee, R. G.; Bellas, T. E. *Science*, **1968**, 159, 889.

⁸ Mori, K. *Chem. Commun.* **1997**, 1153.

la collita del cotó.⁹ Aquesta substància també s'ha descrit com a part del complex feromonal dels mascles dels escarabats barrinadors de l'escorça com *Tripodendron signatum*,¹⁰ *Pityophthorus pityographus*,¹¹ *Pityogenes bidentatus*, *Pityogenes quadridens*, *Pityogenes calcaratus*¹² i *Curculio caryae*.¹³ El seu isòmer *trans*, el (+)-fraganol, **4**, fou aïllat d'extractes de la planta *Artemisia fragans*.¹⁴ El grandisol i el seu producte d'oxidació, el grandisal, **5**, també s'han descrit com a components de la feromona d'agregació dels bequeruts dels pins i avets del gènere *Pissodes* (*P. strobi* i *P. nemorensis*).¹⁵ Un anàleg estructural relacionat, l'acetat d'[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetil-3-isopropenilciclobutil]metil, **6**, s'ha descrit com la feromona sexual de l'escarabat dels cítrics *Planococcus citri*.¹⁶ Un altre monoterpè estructuralment relacionat és la (+)-lineatina, **7**, component essencial de la feromona d'agregació segregada per les femelles de l'escarabat de l'ambrosia *Trypodendron lineatum*, plaga que afecta les coníferes.¹⁷ El compost **8**, l'acetat d'[(1*R*,2*S*)-2-isopropenil-1-(4-metilpent-4-enil)ciclobutil]etil, recentment ha estat caracteritzat com a component de la feromona sexual segregada per les femelles del poll blanc *Aspidiotus nerii*,¹⁸ s'ha trobat com a hoste de més d'un centenar de famílies de plantes¹⁹ i és una important plaga que afecta cultius d'olivera, fruits cítrics, garrofers i altres plantes, tant silvestres com cultivades.

2. OBTENCIÓ DE CICLOBUTANS

Tot i que els ciclobutans es coneixen des de fa més d'un segle, el seu ús com a intermedis sintètics ha aflorat en els darrers 30 anys.²⁰ La seva diversa reactivitat resulta de la tensió inherent associada a l'anell de quatre membres, on contribueixen els efectes angulars i de torsió

⁹ Tumilson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010.

¹⁰ Franke, W., in *Advances in Invertebrate Reproduction-4* (Eds.: Porchet, M.; Audries, J. C.; Dhainant, A.), Elsevier, **1986**, p.327.

¹¹ Francke, W.; Pan, M.-L.; Koning, W. A.; Mori, K.; Puapoomchareon, P.; Heuer, H.; Vitè, J. P. *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 98.

¹² Francke, W.; Bartels, J.; Krohn, S.; Schulz, S.; Baader, E.; Tengo, J.; Schneider, D. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 539.

¹³ Hedin, P. A.; Dollar, D. A.; Collins, J. K.; Dubois, J. G.; Mulder, P. G.; Hedger, G. H.; Smith, M. W.; Eikenbary, R. D. *J. Chem. Ecol.* **1997**, *23*, 965.

¹⁴ Bohlman, F.; Zdero, C.; Faas, U. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2904.

¹⁵ a) Booth, D. C.; Phillips, T. W.; Claesson, A.; Silverstein, R. M.; Lanier, G. N.; West, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 1. b) Phillips, T. W.; West, J. R.; Foltz, J.; Silverstein, R. M.; Lanier, G. N. *J. Chem. Ecol.* **1984**, *10*, 1417.

¹⁶ Bierl-Leonhardt, B. A.; Moreno, D.S.; Schwarz, M.; Fargerlund, J.; Plimmer, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 389.

¹⁷ MacConnell, J. G.; Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549.

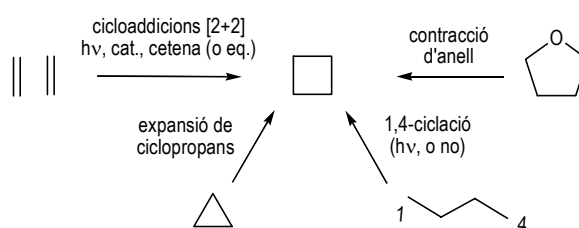
¹⁸ a) Einhorn, J.; Guerrero, A.; Ducrot, P.-H.; Boyer, F.-D.; Gieselmann, M.; Roelofs, W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9867. b) Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1999**, *29*. c) Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1201.

¹⁹ Beardsley, J. W.; González, R. H. *Ann. Rev. Entomol.* **1975**, *20*, 47.

²⁰ a) Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797. b) Wong, H.N.C.; Lau, K.-L.; Tam, K.-F. *Top. Curr. Chem.* **1986**, *133*, 83.

d'aquest. Així, els ciclobutans experimenten reaccions tals com obertura d'anell per donar compostos acíclics, expansió d'anell generant productes cíclics de 5 ó 6 membres i contracció d'anell obtenint ciclopropans.²¹

Les principals estratègies d'obtenció d'anells ciclobutànics impliquen: cicloaddicions [2+2] (activades fotoquímicament,²² utilitzant catalitzadors i amb cetena o equivalents de cetena), ciclacions 1,4 de precursors acíclics, expansió d'anells ciclopropànics i contracció d'anells adequats (Esquema 1).



Esquema 1: Estratègies d'obtenció d'anells ciclobutànics.

La participació de ciclobutans enantiomèricament purs en síntesis enantioselectives esdevé cada cop més popular amb els nous mètodes enantioselectius d'obtenció d'aquests, que a continuació resumim.²³

En la preparació de ciclobutans quirals s'apliquen les mateixes estratègies sintètiques bàsiques utilitzant substrats de partida quirals o catalitzadors que indueixin asimetria. Aquests catalitzadors inclouen no només complexos metàl·lics amb lligands asimètrics sinó també materials rígids asimètrics com zeolites dopades.

Altres mètodes clàssics són la resolució de racemats utilitzant agents quirals enzimàtics (procés selectiu per un del enantiòmers) o no enzimàtics (amb mètodes químics es converteixen els racemats en barreges diastereomèriques separables).

També es poden obtenir ciclobutans òpticament purs mitjançant diverses transformacions selectives de productes naturals del pool quiral que contenen l'anell ciclobutànic (Figura 3).

La cicloaddició [2+2] és un dels mètodes més utilitzats per la preparació de ciclobutans. El procés tèrmic no és selectiu i està prohibit per les regles de conservació de la simetria dels orbitals. En canvi, la cicloaddició [2+2] induïda fotoquímicament sí que està permesa. Aquesta inclou dimeritzacions i reaccions entre dos alquens diferents. En les fotocicloaddicions [2+2]

²¹ Namyslo, J.C.; Kaufmann, D.E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485.

²² a) Pete, J.-P. *Adv. Photochem.* **1996**, *21*, 15. b) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683.

²³ Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449.

s'utilitzen diferents mètodes per induir asimetria: emprar alquens que contenen substituents quirals, substrats aquirals en una matriu cristal·lina quiral, complexant els dos alquens quirals amb un metall, amb connectors quirals que es poden treure fàcilment a posteriori i amb un hoste quiral no enllaçat covalentment als reactius.

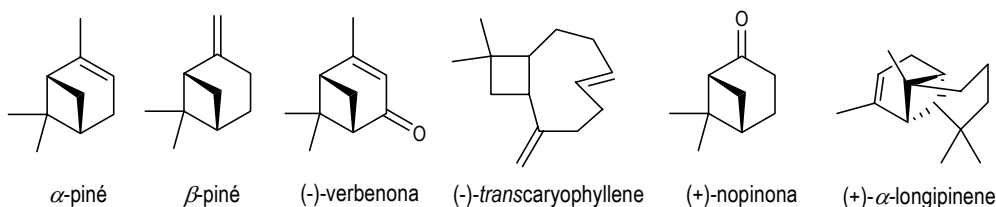


Figura 3. Exemples de productes naturals ciclobutànics comercials.

Els ciclobutans enantiomèricament purs tenen una àmplia aplicació com a intermedis sintètics i àdhuc com a lligands quirals de metalls en reaccions de catàlisi asimètrica (Figura 4).

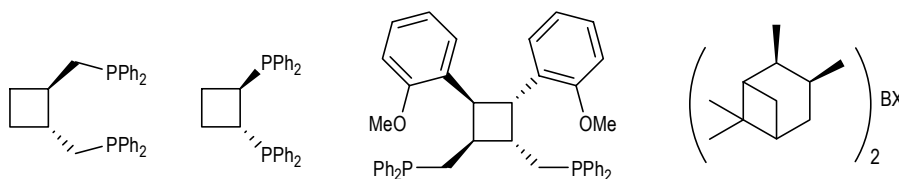


Figura 4. Exemples de lligands ciclobutànics quirals.

3. PRECEDENTS SINTÈTICS

El nostre grup d'investigació ve desenvolupant des de fa uns anys una línia de recerca dirigida a la síntesi asimètrica de feromones ciclobutàniques, basada en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones adientment funcionalitzades a substrats insaturats. Aquests derivats han estat emprats amb èxit en la síntesi enantioselectiva de feromones ciclobutàniques com el (+)-grandisol, **3**,²⁴ i la (+)-lineatina, **7**.²⁵

²⁴ a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1279. b) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 163.

²⁵ Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Parella, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1449.

3.1. Síntesi de (+)- i (-)-grandisol

Des del seu aïllament l'any 1969, la singular estructura del monoterpè (+)-grandisol, **3**, el va convertir en l'objectiu sintètic de diversos grups d'investigació d'arreu del món. S'han publicat nombroses síntesis de les quals cap superava el rendiment global d'un 23%.

El nostre grup de recerca, l'any 1996, va publicar la síntesi d'ambdós enantiòmers del grandisol utilitzant l'(S)-4-metil-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona, **10**, com a únic precursor quiral (Esquema 2).^{24a}

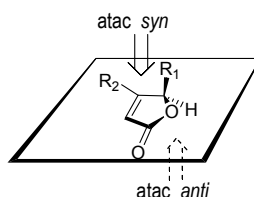
Partint d'un derivat comercial homoquiral del D-mannitol es prepara l'(S)- γ -hidroximetil- α,β -butenolida, **9**,²⁶ de la qual es protegeix l'hidroxil lliure en forma d'èster. Mitjançant una reacció 1,3-dipolar amb diazometà i posterior piròlisi de la pirazolina resultant s'arriba a la butenolida **12**. El pas determinant de la seqüència sintètica és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la butenolida **12** a etilè. S'obtenen dos diastereoisòmers de **5** que es separen fàcilment per cromatografia en columna. El cicloadducte majoritari *anti*-**13** (producte de l'atac en antifacial) es transforma en (+)-grandisol i el minoritari *syn*-**13** en (-)-grandisol.²⁷ Aquesta seqüència consta de 6 passos des de **12** amb un rendiment global del 24% i 13% per cadascun dels enantiòmers, respectivament.

La diastereoselectivitat facial moderada de la reacció de fotocicloaddició (24% e.d. a favor del cicloadducte *anti*)²⁸ va induir la cerca de mètodes alternatius per millorar la selectivitat. La nova estratègia sintètica plantejada consistia en la síntesi bidireccional partint de compostos equivalents a la furanona. Es van utilitzar bis-2(5H)-furanones amb simetria C₂ com a equivalents sintètics de la butenolida **9**.

La metodologia d'obtenció de les bis-2(5H)-furanones amb simetria C₂ utilitzant el D-mannitol com a precursor quiral^{29,30} va ser estudiada pel Dr. Javier Raya en la seva tesi doctoral. Utilitzant les bisfuranones amb simetria C₂ es va aconseguir una diastereoselectivitat facial total

²⁶ Mann, J.; Parlett, N. K.; Thomas, A. *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 369.

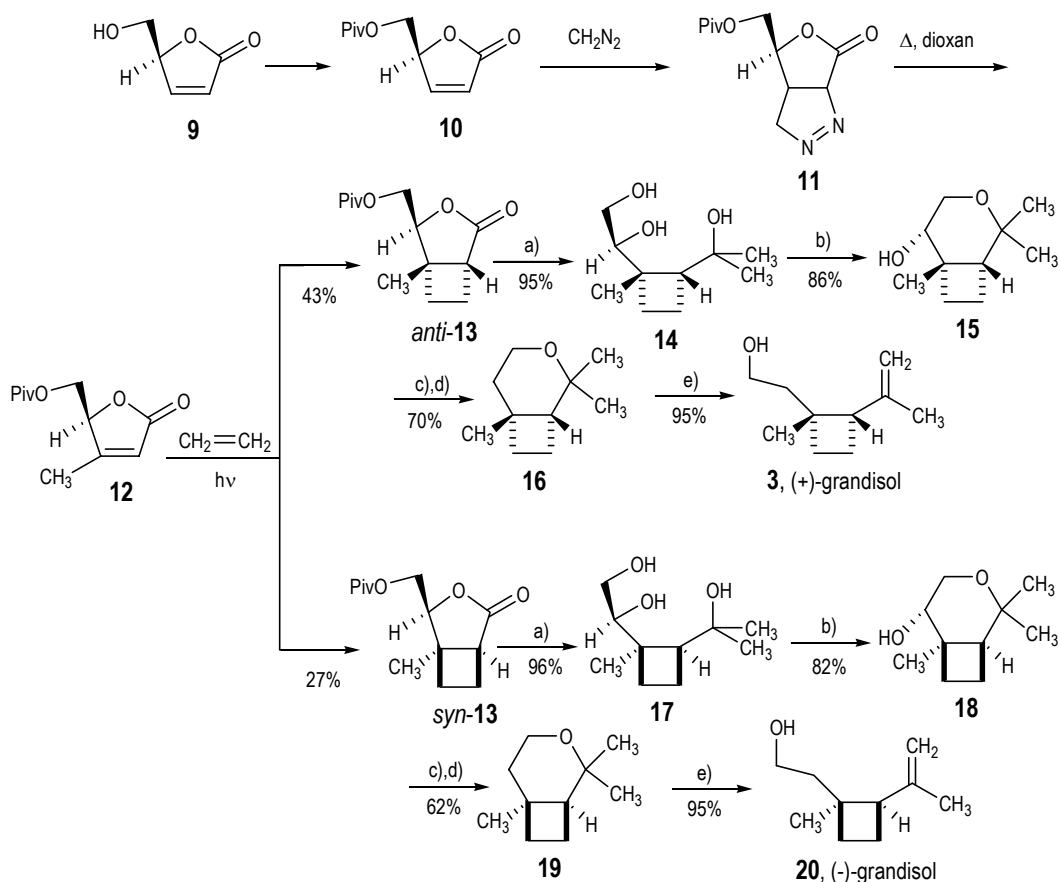
²⁷ S'utilitza la nomenclatura *syn* i *anti* per designar la proquiralitat de les dues cares diastereotòpiques de les 2(5H)-furanones. L'atac *syn* es produeix quan l'alquè s'apropa per la cara de la furanona que presenta el substituent R₁. L'atac *anti* és l'oposat a l'anterior.



²⁸ La proporció dels dos diastereòmers *anti:syn* o l'excés diastereomèric (e.d.) (definit com %e.d. = $(a-s/a+s) \times 100$ on *a* i *s* són les fraccions molars dels diastereòmers *anti* i *syn*, respectivament) són una mesura de la selectivitat facial de la reacció.

²⁹ de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2205.

en la reacció de fotocicloaddició i es va desenvolupar una nova aproximació enantioselectiva del (+)-grandisol (Esquema 3).³⁰

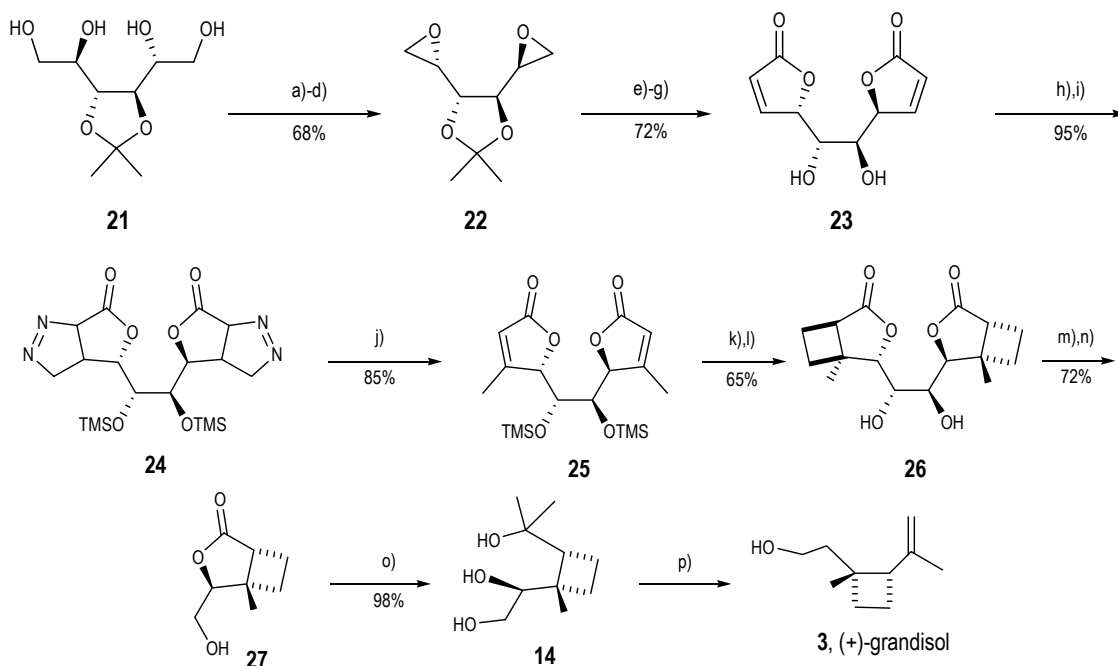


a) MeLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; b) TsCl, DMAP, pir., Δ ; c) TCDI, THF, $55\text{-}60\text{ }^\circ\text{C}$; d) HBu_3Sn , AIBN, toluè, $80\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$; e) LDA, hexà, $75\text{ }^\circ\text{C}$.

Esquema 2: Síntesi dels dos enantiòmers del grandisol, Font i col. (1996).

Partint del derivat del D-mannitol **21**, protegit a les posicions hidroxiliques centrals, s'obté el bisepòxid **22**, formalment derivat de l'L-iditol. Aquest es transforma en la bisbutenolida **23**. El derivat doblement sililat d'aquesta es bismetila mitjançant una reacció 1,3-dipolar amb diazometà i, amb una posterior piròlisi de la bispirazolina **24**, s'arriba a la bisbutenolida **25**. La reacció de fotocicloaddició de la bisbutenolida **25** amb etilè seguida de la desprotecció del diol central condueix al cicloadducte **26**. El trencament de l'enllaç central d'aquest cicloadducte genera el precursor immediat del (+)-grandisol **27**.

³⁰ de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2437.



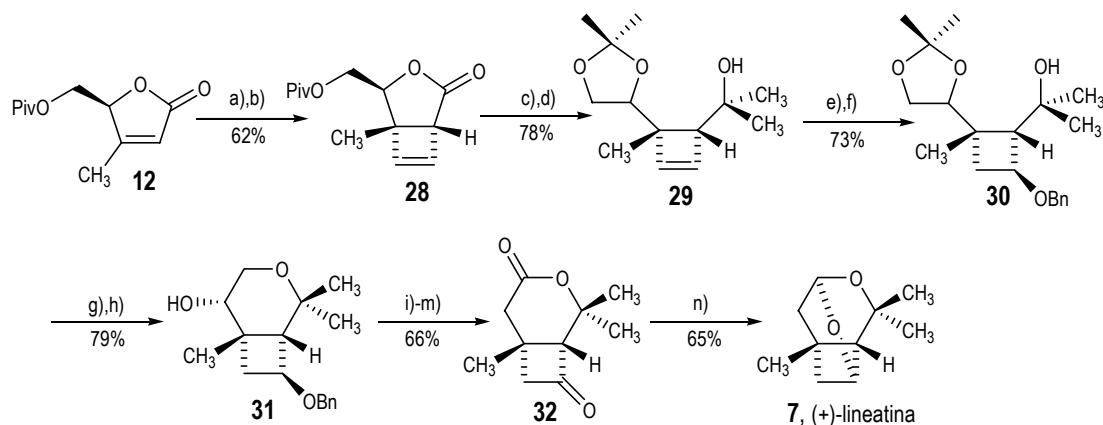
a) TBDMSCl, DMF, imidazole, temp.amb., 1.25 h; b) MsCl, CH₂Cl₂, Et₃N, 0 °C, 30 min; c) n-Bu₄NF, THF, temp.amb., 4 h.; d) NaOH aq., THF/MeOH, 0 °C, 30 min; e) PhSeCHCO₂²⁻; f) AcOH, Δ; g) H₂O₂, AcOH, THF, 0 °C; h) TMSIm, THF, temp.amb., 4 h; i) CH₂N₂, èter/THF, temp.amb., 48 h; j) dioxan, Δ; k) C₂H₄, hv, acetona, -78 °C, 6 h; l) n-Bu₄NF, THF, temp.amb., 16 h; m) Pb(OAc)₄, AcOEt, temp.amb., 2 h; n) NaBH₄, AcOEt, temp.amb., 2.5 h; o) MeLi, THF, -78 °C, temp.amb., 2 h; p) ref. 24a.

Esquema 3: Estratègia sintètica bidireccional desenvolupada per l'obtenció del (+)-grandisol, **3**, com alternativa a la síntesi a partir de la monobutenolida **9**.

3.2. Síntesi de (+)-lineatina

L'any 2004, el nostre grup d'investigació va publicar la síntesi enantioselectiva de la (+)-lineatina, **7**,²⁵ mitjançant una seqüència sintètica semblant a l'emprada ja en els nostres laboratoris per preparar el (+)-grandisol, aprofitant les similituds estructurals entre aquests compostos.

Ambdues síntesis tenen com a pas clau la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la furanona **12** a substrats insaturats per a la construcció del ciclobutà **13** o ciclobutè **28**. Mentre que la síntesi del (+)-grandisol s'inicia amb la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona **12** enantiomèricament pura a etilè, en el cas de la (+)-lineatina s'efectua la fotocicloaddició [2+2] de **12** a *cis*-1,2-dicloroetilè, fotocicloaddició que dona lloc a un major excés diastereoisomèric de l'isòmer *anti*. Una posterior deshalogenació permet arribar al derivat ciclobutènic **28** que es transforma en la feromona objectiu via el bicicle **31** (Esquema 4).



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

Esquema 4: Síntesi de (+)-lineatina, Font i col. (2004).

3.3. Feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii*

El poll blanc *Aspidiotus nerii* (Homòptera, bispidae) (Figures 5 i 6) és una plaga endèmica de moltes regions tropicals i subtropicals i que afecta a tots els països de la conca mediterrània. Es tracta d'un insecte polífrag que ataca cultius d'olivera, fruits cítrics, garrofers i altres plantes, tant silvestres com cultivades. Pel que fa a la Península Ibèrica, aquesta plaga castiga principalment al llimoner, cultiu de gran importància a Alacant, Múrcia, Màlaga i tota la zona de Llevant en general. L'insecte actua xuclant la saba de la planta causant la debilitació de l'arbre, decoloració i caiguda de les fulles i deformació dels fruits (Figura 7).³¹

La femella adulta és immòbil mentre que el mascle disposa de dues ales que li permeten volar, per tant si s'interfereix la comunicació entre ells evitant-ne l'aparellament, es pot controlar la població de la zona infectada. És per això que l'elucidació estructural d'aquesta feromona era d'importància cabdal per combatre'n la plaga.



Figura 5. Poll blanc *Aspidiotus nerii*.

³¹ Lloréns, J. M. *Homoptera I. Cochinillas de los cítricos y su control biológico*, Pisa Ed., Valencia 1990.



Figura 6. Larves de l'*Aspidiotus nerii*.



Figura 7. Danys ocasionats per l'atac de l'*Aspidiotus nerii*: en plantes, llimones i fruits i fulles d'oliveres.

Aquesta feromona **8**, a més de contenir un ciclobutà, presenta altres característiques estructurals comunes amb el (+)-grandisol, com són la configuració relativa dels substituents de l'anell de ciclobutà i bona part de l'esquelet carbonat (Figura 8).

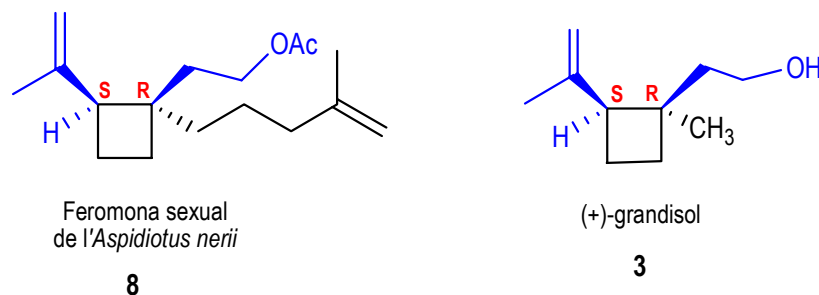


Figura 8

L'estructura de la feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii* es va elucidar amb experiments de RMN de ^1H i ^{13}C i d'espectrometria de masses i fou publicada l'any 1998 per Einhorn i col·laboradors.^{18a} Per poder determinar la configuració absoluta i relativa dels dos centres estereogènics de la molècula es va comparar, mitjançant mètodes físics i/o biològics, la

feromona natural amb els quatre estereoisòmers d'aquesta, preparats per síntesi (Figura 9).^{18b,c}
 Es va determinar la configuració absoluta dels dos centres quirals com a **(1R, 2S)**.

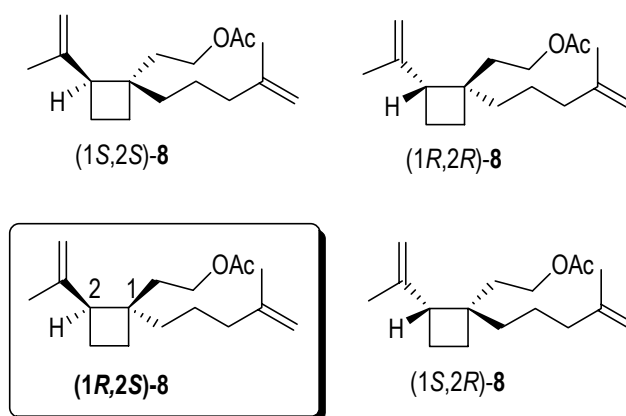
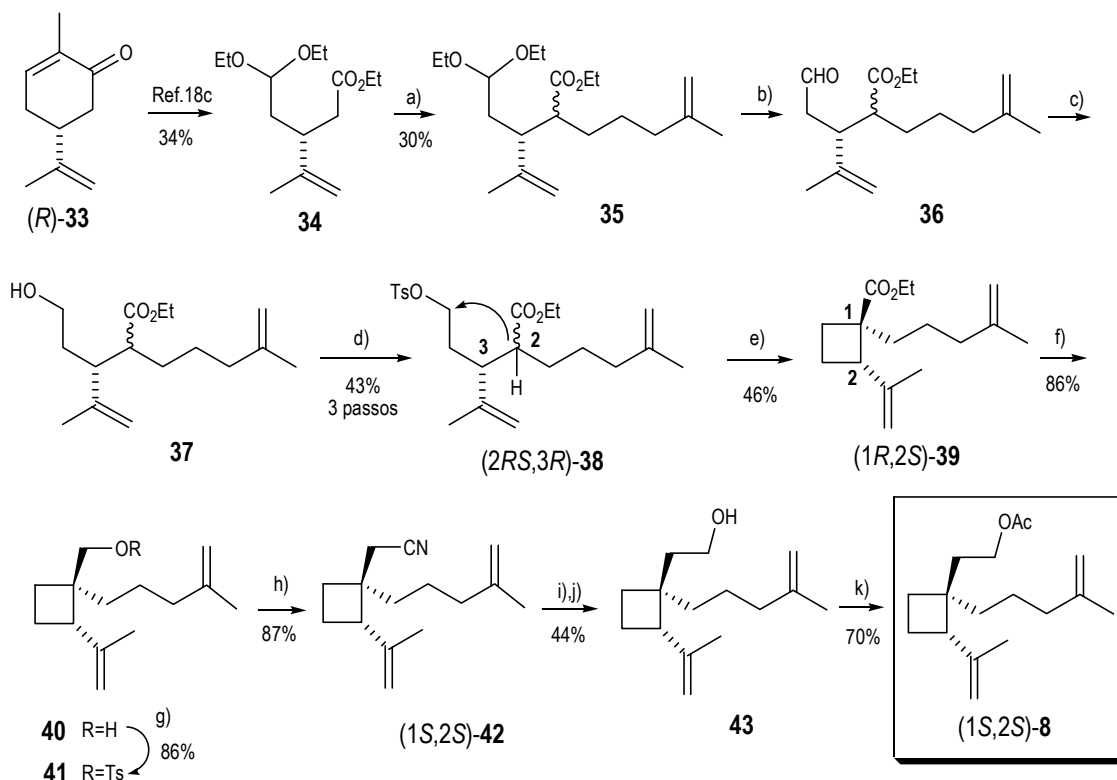
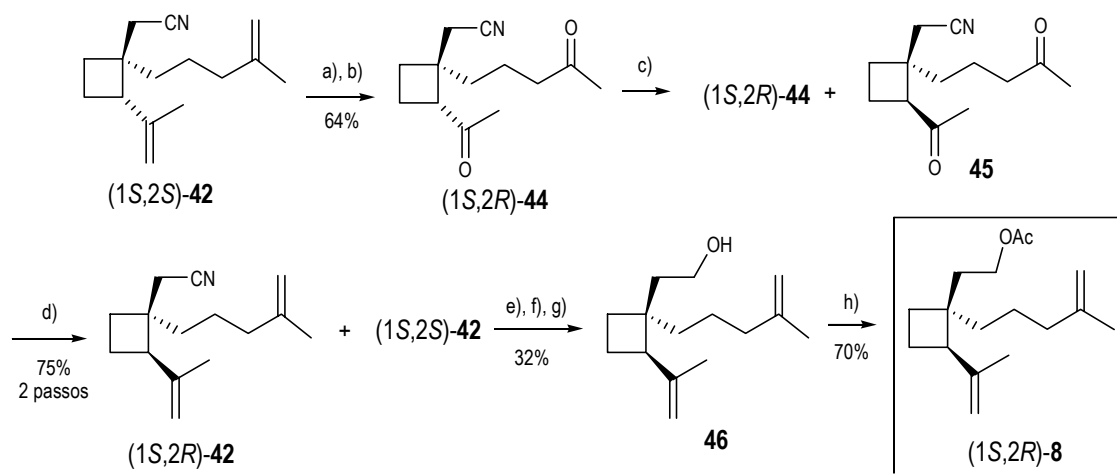


Figura 9. Estereoisòmers possibles de **8**.

L'estratègia sintètica d'obtenció dels quatre estereoisòmers partia d'una matriu quiral, la carvona. Dels dos enantiòmers d'aquesta s'obtenen els 4 possibles estereoisòmers. El pas clau és una alquilació intramolecular amb formació de l'anell ciclobutànic. En l'Esquema 5 es mostra la síntesi partint d'un dels enantiòmers de la carvona, *(R)*-**33**. La ciclació de l'enolat de l'éster **38** dóna una mescla (95:5) dels dos possibles diastereoisòmers del ciclobutà **39**, dels quals el producte majoritari té la configuració requerida per obtenir la configuració relativa correcta de la feromona. Amb tres passos més s'arriba a l'intermedi **42** i, partint d'aquest, es pot arribar als dos diastereoisòmers de **8** d'aquesta sèrie.



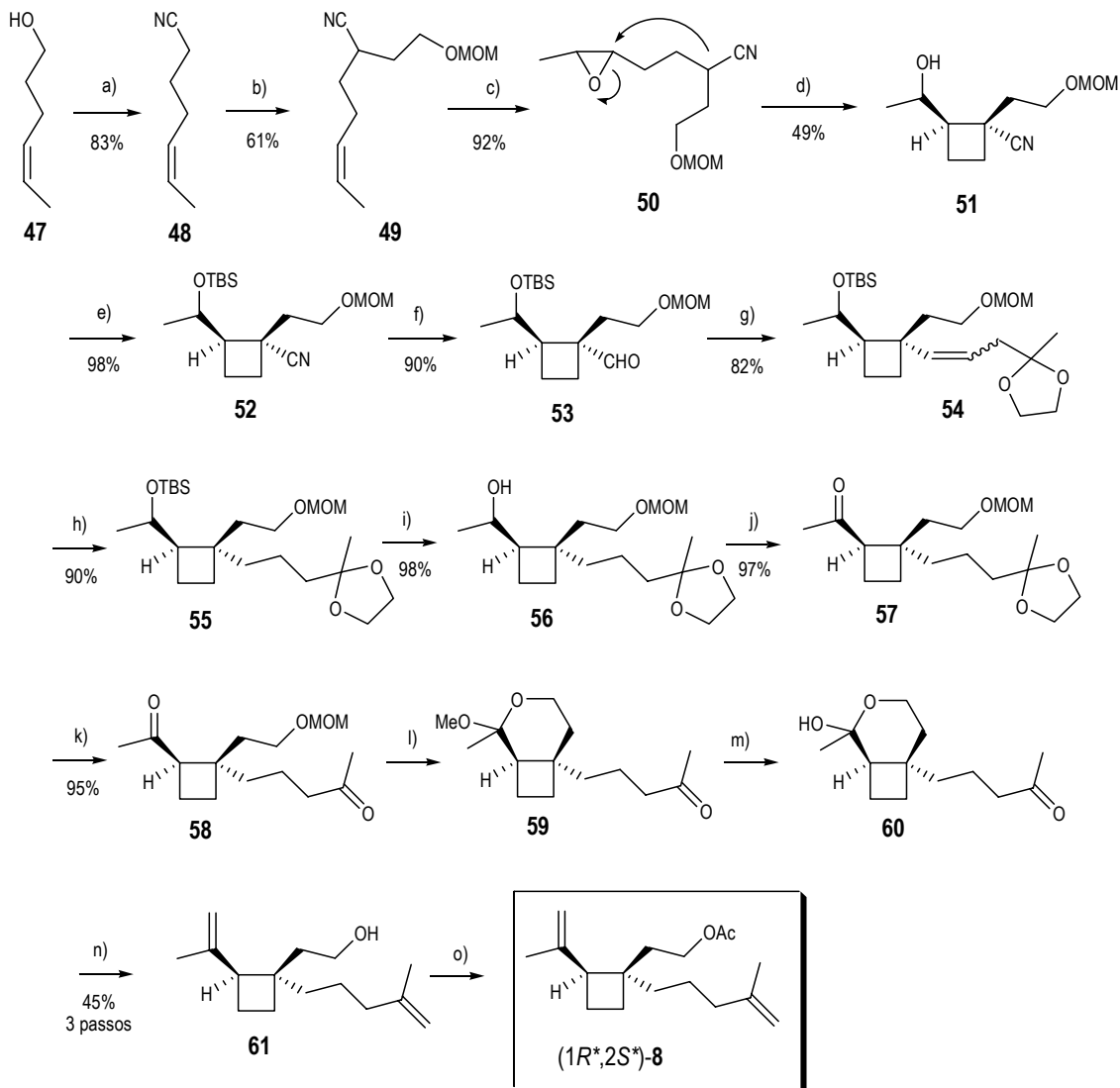
a) KHMDS, THF, HMPA, 5-iodo-2-metil-1-pentè, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) PTSA, CH_3COCH_3 , H_2O , temp. amb., 48 h; c) NaBH_4 , EtOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; d) TsCl, pir., $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h; e) LiHMDS, THF, HMPA, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; f) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temp. amb., 3 h; g) TsCl, 4-DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h; h) NaCN, aq. HMPA; i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$; j) NaBH_4 , EtOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; k) Ac_2O , pir.



a) OsO_4 , NMO, $\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{H}_2\text{O}$, temp. amb., 18 h; b) NaIO_4 , MeOH/ H_2O , temp. amb., 18 h; c) DBU, benzè, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h; d) $\text{PH}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temp. amb.; e) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, després 5% H_2SO_4 , H_2O ; f) NaBH_4 , EtOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; g) cautelosament separació amb sílice gel; h) Ac_2O , pir.

Esquema 5: Síntesi d' (1S,2S)-8 i (1S,2R)-8 de Ducrot i Boyer (1999).

De forma paral·lela, el mateix any, Guerrero i col·laboradors van publicar una síntesi total racèmica alternativa del mateix compost de la que el pas clau era la ciclació estereocontrolada i regioselectiva d'un epoxinitril (Esquemes 6 i 7).³²



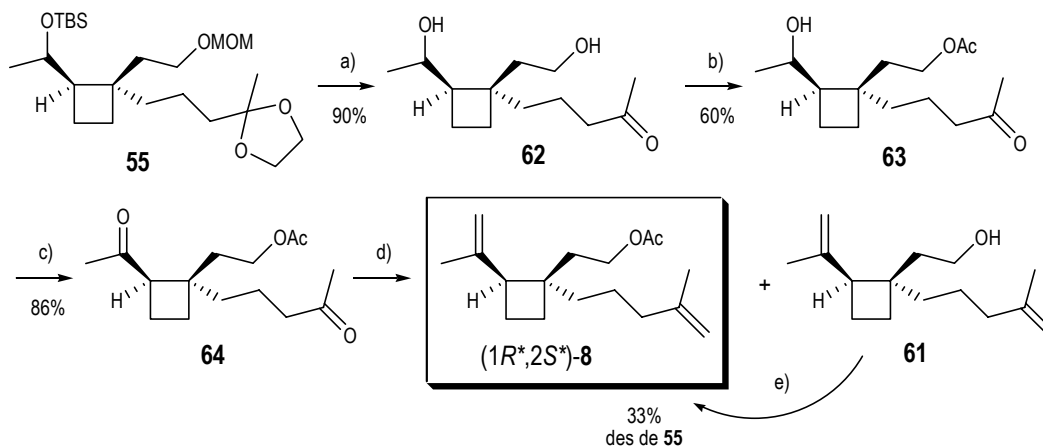
a) 1) MsCl, Et₃N, 2) NaCN/DMSO; b) LDA, Br(CH₂)₂OMOM/THF:HMPA; c) MCPB, CH₂Cl₂, temp. amb., 4.5 h; d) LiHMDS, benzè; e) TBSCl, Im/DMF; f) DIBAH/hexà; g) Ph₃P=CHCH₂C(OCH₂CH₂O)CH₃/THF; h) H₂, Pd/C, EtOH; i) TBAF/THF; j) PDC/DMF; k) resina Amberlyst A15/CH₃COCH₃/ H₂O; l) Dowex 50W-X4/MeOH; m) SiO₂/hexà; n) Ph₃P=CH₂ (30 eq. per carbonil)/THF; o) Ac₂O/Et₃N/DMAP/CH₂Cl₂.

Esquema 6: Síntesi de (1R*,2S*)-8 de Guerrero i col.

Partint de l'alcohol olefínic 47, en tres passos s'arriba a l'epòxid clau 50 que, per tractament amb una base forta, condueix al ciclobutà 51 amb la configuració adequada. El grup nitril serveix

³² Petschen, I.; Parrilla, A.; Bosch, M. P.; Amela, C.; Botar, A.; Camps, F.; Guerrero, A. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3299.

de precursor per l'ancoratge de la cadena carbonada restant, utilitzant metodologies estàndards. Des de l'intermedi **55** es completa la síntesi d'($1R^*$, $2S^*$)-**8** de dues formes alternatives amb 7 i 4 passos i 26.4% i 21.4% de rendiments global des de **51**, respectivament.



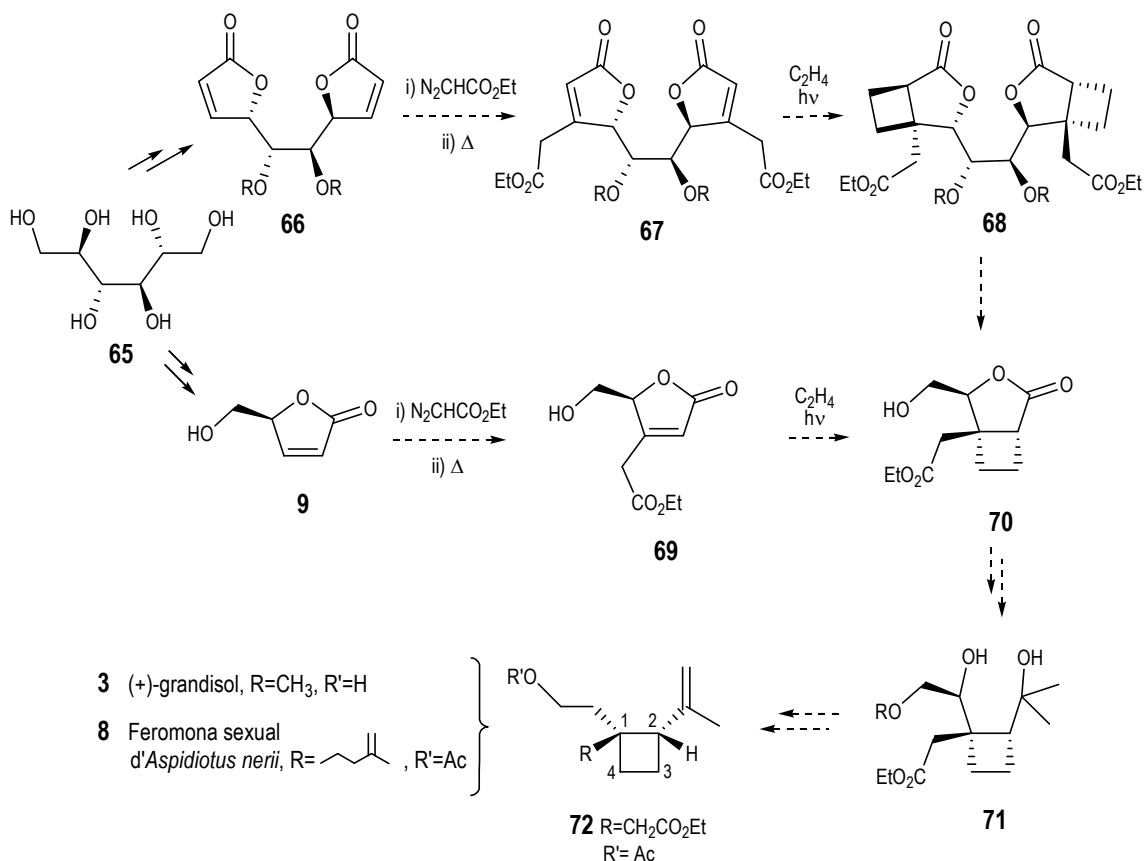
a) HCl/MeOH; b) Al₂O₃ W-200-N/AcOEt; c) PDC/DMF; d) Ph₃P=CH₂; e) Ac₂O/Et₃N/DMAP/CH₂Cl₂.

Esquema 7: Ruta sintètica alternativa per ($1R^*$, $2S^*$)-**8**, Guerrero i col.

4. OBJECTIUS

La similitud estructural entre el grandisol, **3**, i la feromona del poll blanc, **8**, ens va suggerir la possibilitat de dissenyar una aproximació sintètica a la feromona del poll blanc anàloga a l'emprada anteriorment per sintetitzar el grandisol i que fos més directa (menys passos i més rendiment global). En principi aquesta síntesi es podria realitzar mitjançant una estratègia bidireccional o bé unidireccional (Esquema 8), en ambdós casos es partiria del D-mannitol, **65**, com a precursor quiral i, per tant, podríem comparar de manera inequívoca l'eficiència d'ambdues rutes.

La modificació principal respecte la síntesi desenvolupada anteriorment pel grandisol seria la introducció d'un grup etoxicarbonilmetil a la posició β de la mono- o bisbutenolia, en lloc d'un grup metil, per tal de disposar d'un punt reactiu per poder introduir la cadena en C₁ del ciclobutà. Per això s'hauria de realitzar una reacció 1,3-dipolar de la mono- o bisbutenolida inicials amb diazoacetat d'etil en lloc de diazometà. Posteriorment, caldria veure la influència d'aquesta modificació en la reacció de fotocicloaddició, pas clau per a la formació del ciclobutà.



Esquema 8: Estratègies sintètiques bi- i unidireccionals dissenyades per la feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii*.

Tenint en compte tots aquests precedents, a la present tesi es va plantejar estendre la metodologia emprada per la síntesi de (+)-grandisol a partir de D-manitol a altres compostos ciclobutànics i, concretament, a la feromona sexual del poll blanc *Aspidiotus nerii*, d'acord amb el disseny sintètic mostrat a l'Esquema 8. De fet, un dels objectius primordials consistiria en sintetitzar un ciclobutà polifuncionalitzat, que pogués servir com intermedi comú per a l'obtenció d'altres substàncies d'estructura més complexa, components de feromones d'insectes o de productes naturals, que puguin ser descobertes i aïllades d'altres insectes o plantes en un futur.

II. RESULTATS I DISCUSSIÓ

1. SÍNTESIS DE LES 2(5H)-FURANONES INICIALS

1.1. Síntesi de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, **9**

El nostre grup d'investigació té una llarga experiència en la síntesi de 2(5H)-furanones quirals i l'estudi de la seva reactivitat, així com en la utilització d'aquestes furanones com a sintons en la preparació d'altres productes naturals que poden seguir presentant, o no, l'estructura γ -lactònica.³³ D'entre aquestes γ -lactones destaca, pel seu potencial sintètic, la (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, **9** (Esquema 9). Aquesta i els seus derivats O-substituïts han estat molt emprats com intermedis en la síntesi total estereoselectiva de molècules d'interès biològic.³⁴ Existeixen varies rutes d'accés a aquest compost que provenen de productes tan diversos com la γ -D-ribonolactona,^{33a} l'àcid (S)-glutàmic,^{34c,35} el D-mannitol²⁶ i, més recentment, la levoglucosenona.³⁶

Inicialment en aquest treball es va sintetitzar a escala multigram la (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona. Aquesta és més accessible des de productes comercials que les bisbutenolides. Una vegada desenvolupada la metodologia adient amb la monobutenolida s'aplicaria a les bisbutenolides. La preparació de **9** es va dur a terme segons el mètode descrit per Mann i col·laboradors,²⁶ que actualment és el més utilitzat. Aquesta síntesi parteix del diacetònid del D-mannitol, **73**, comercialment assequible, com a precursor quiral i permet treballar a escala multigram amb un rendiment global del 55-61% (Esquema 10).

La síntesi comença amb un trencament oxidatiu de **73**, utilitzant periodat sòdic en una barreja de THF-aigua a temperatura ambient, per obtenir dos fragments idèntics de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **74**. La reacció de Wittig d'aquest amb l'ilur estabilitzat $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ en el si de metanol anhidre a 0 °C rendeix majoritàriament (en una proporció

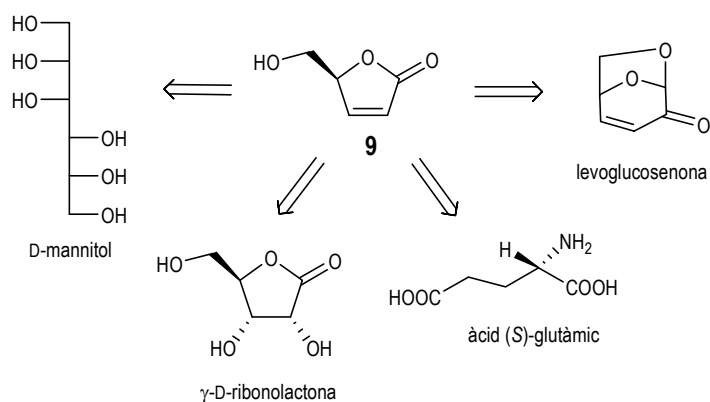
³³ a) Camps, P.; Font, J.; Ponsatí, O. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1471. b) Cardellach, J.; Estopa, C.; Font, J.; Moreno-Mañías, M.; Ortuño, R. M.; Sanchez-Ferrando, F.; Valle, S.; Vilamajo, L. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2377. c) Ortuño, R. M.; Mercé, R.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4497. d) Ortuño, R. M.; Bigorra, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2199. e) Ortuño, R. M.; Ballesteros, M.; Corbera, J.; Sanchez-Ferrando, F.; Font, J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 1711. f) Ariza, J.; Font, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1931. g) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 667. h) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3857. i) De Souza, M. V. N. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2005**, 2, 139.

³⁴ a) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 652. b) Tomioka, K.; Sato, F.; Koga, K. *Heterocycles* **1982**, 17, 311. c) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Iitaka, Y.; Koga, K. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1303. d) Mann, J.; Thomas, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 737. e) Hannesian, S.; Murray, P. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 2231. f) Ferreira, J. T. B.; Marques, J. A.; Marino, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 641.

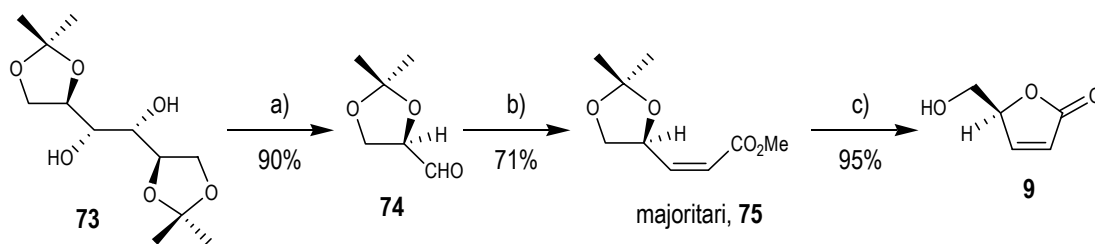
³⁵ Taniguchi, M.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, 30, 3547.

³⁶ Koseki, K.; Ebata, T.; Kawasami, H.; Matsoshita, H.; Naoi, Y.; Itoth, K. *Heterocycles* **1990**, 31, 423.

cis:trans=9:1) l'alquè *cis*-**75**. Posteriorment, amb un tractament àcid en metanol s'obté la 2(5*H*)-furanona **9** amb un rendiment global del 61%, $[\alpha]_D^{20}$: -151.6 (c 2.2, H₂O), p.f.: 40-41 °C.²⁶



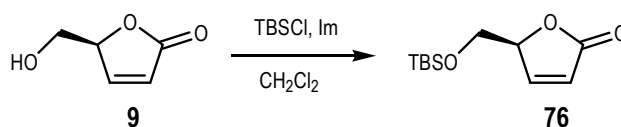
Esquema 9: Precursors quirals utilitzats en la preparació de la (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **9**.



a) NaIO₄, THF/H₂O; b) (C₆H₅)₃P=CHCO₂Me, MeOH; c) H₂SO₄ (30%), MeOH.

Esquema 10: Síntesi de la (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **9**, seguint la metodologia de Mann i col.

1.2. Preparació de (5*S*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-2(5*H*)-furanona, **76**



Esquema 11: Síntesi de **76**.

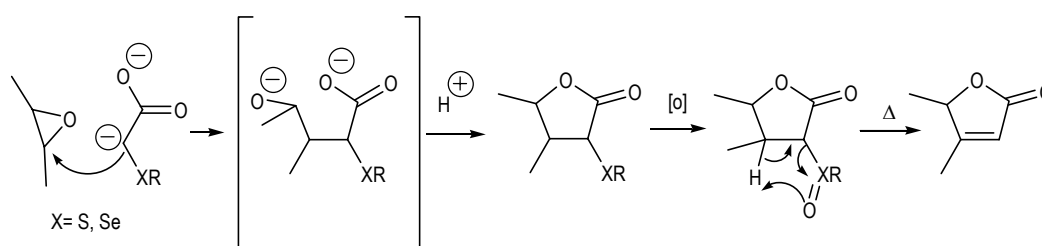
Per tal d'obtenir **76**,³⁷ la furanona **9** s'ha tractat amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole en el si de clorur de metilè (Esquema 11). El derivat sililat s'ha obtingut (10.04 g) amb rendiment quantitatiu.

³⁷ Ghosh, A. K.; Leshchenko, S.; Noetzel, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822.

1.3. Preparació de les bis-2(5H)-furanones 87 i 23

La utilització com a material de partida de productes amb simetria C_2 fàcilment accessibles en la preparació de compostos homoquirals resulta molt atractiu, especialment quan s'empren estratègies de síntesi bidireccional amb homologació simultània. És una estratègia d'àmplia aplicació però no sempre generalitzable. El concepte d'homologació d'una cadena en ambdues direccions simultàniament es coneix des de fa molt temps. L'any 1987, Stuart L. Schreiber va introduir i sistematitzar el concepte de síntesi bidireccional.³⁸

Per a la síntesi de les bisbutenolides, s'utilitza una metodologia d'obtenció de l'anell de lactona en què es parteix de dos fragments: un epòxid convenientment substituït i un sintó derivat de l'àcid acètic (Esquema 12), diferint substancialment de la desenvolupada per Mann i col·laboradors per la monobutenolida **9**.



Esquema 12: Preparació de butenolides mitjançant l'obertura d'epòxids.

L'any 1974 fou publicada la condensació entre el dianió de l'àcid feniltioacètic i epòxids diferentment substituïts per donar l'anell lactònic, la posterior β -eliminació *syn* estereoespecífica de l'àcid fenilsulfènic (a temp. >100 °C) generava la butenolida.³⁹ A finals de la dècada dels 80, el grup de Hanessian⁴⁰ i el nostre⁴¹ van publicar la síntesi de butenolides emprant l'àcid fenilselenoacètic en substitució del derivat de sofre, la β -eliminació del selenòxid intermediari s'acomplia en condicions molt suaus (a temp. ≤ 0 °C). El grup de Hanessian obtenia butenolides homoquirals partint d'epòxids òpticament actius. El nostre grup de recerca desenvolupà una metodologia més generalitzada que permetia obtenir 5-heterometil- α,β -butenolides amb un procés de lactonització notablement més simple respecte el mètode de Hanessian.

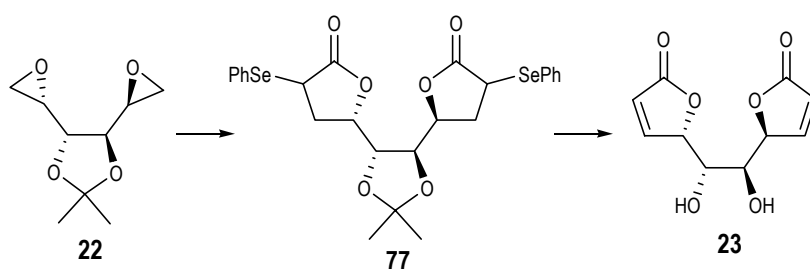
³⁸ Schreiber, S. L. *Chem. Scr.* **1987**, 27, 563.

³⁹ Iwai, K.; Kawai, M.; Kosugi, H.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1974**, 385.

⁴⁰ Hanessian, S.; Hodges, P.J.; Murray, P.J.; Sahoo, S.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 754.

⁴¹ Figueredo, M.; Font, J.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1881.

Quan s'aplica la metodologia de formació de lactones a partir d'àcid fenilselenoacètic i epòxids en una síntesi bidireccional per a l'obtenció de bisbutenolides, cal aconseguir la formació d'un tetranió, la qual cosa requereix unes condicions experimentals molt acurades, ja que, donat que l'obertura dels dos anells oxirànics no serà simultània, després de la primera reacció, cal que dues espècies doblement carregades negativament reaccionin entre si (Esquema 13).



Esquema 13: Síntesi bidireccional d'obtenció de la bisbutenolida **23**.

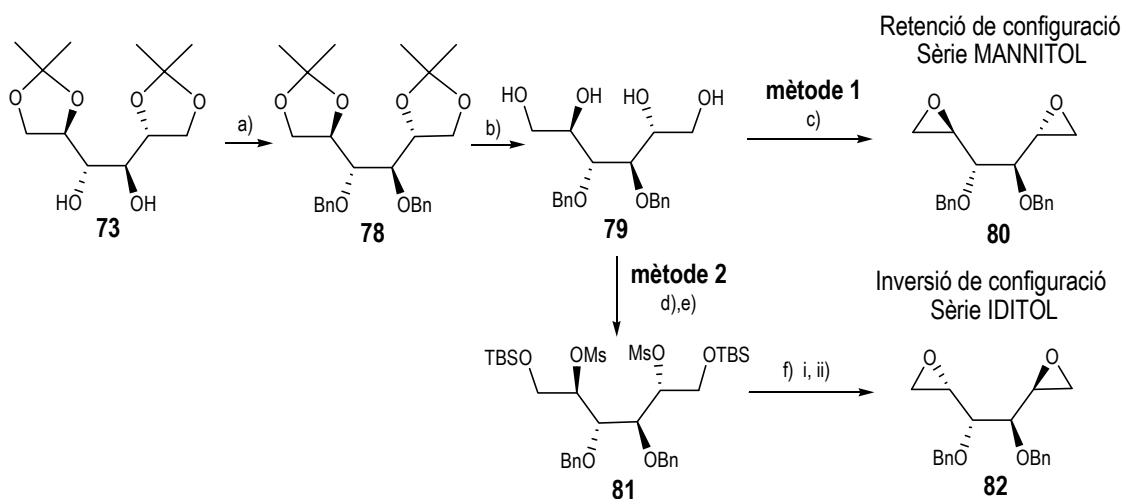
El Dr. Javier Raya, en la seva tesi doctoral, va preparar una sèrie de bisbutenolides utilitzant una síntesi bidireccional amb homologació simultània, partint de bisepòxids derivats del D-mannitol i àcid fenilselenoacètic.

La preparació de derivats bisoxirànics del D-mannitol està descrita en la bibliografia. L'any 1994, Depezay i col·laboradors publicaren l'obtenció de bisepòxids de la sèrie de l'iditol i del mannitol,⁴² protegits en les posicions centrals com a èters benzílics (Esquema 14). El bisepòxid de la sèrie del mannitol s'obté seguint el **mètode 1**, mitjançant una reacció de Mitsunobu⁴³ intramolecular en què es reté la configuració en els carbonis 2 i 5 ja que l'alcohol primari és desplaçat pel secundari. En canvi, per obtenir el derivat de la sèrie de l'iditol s'utilitza el **mètode 2** on els grups hidroxil primaris (menys impedits estèricament) es protegeixen en forma d'èter silílic, a continuació es mesilen els secundaris, per reacció amb fluorur es trenquen els èters silílics i, amb posterior tractament bàsic fort, es produeix la doble reacció SN2 amb inversió de configuració a C₂ i C₅.

En la tesi del Dr. Javier Raya es varen adaptar aquestes dues metodologies per a obtenir bisepòxids simètrics amb diferents proteccions del diol central. En la present tesi doctoral, per obtenir la bisbutenolida **23**, s'ha sintetitzat el bisepòxid **22** a escala multigram d'acord amb el protocol desenvolupat anteriorment (Esquema 15).

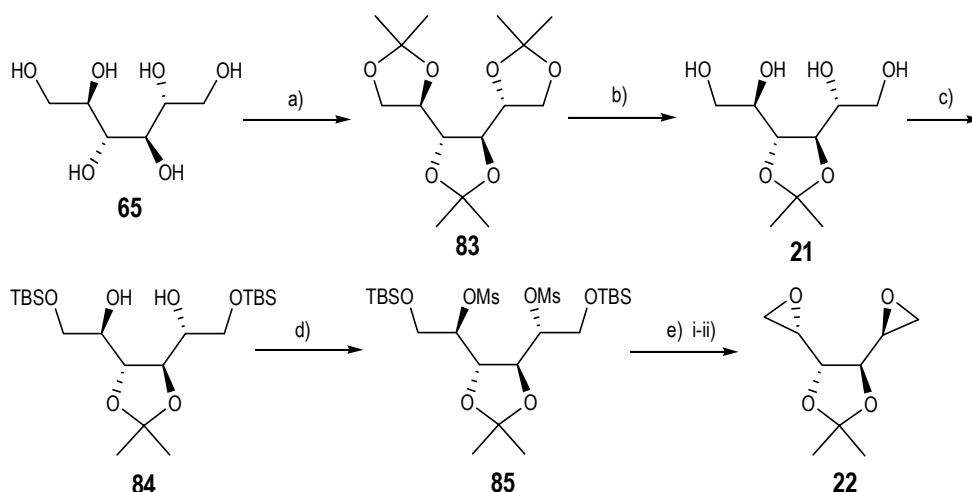
⁴² Poitout, L.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3293.

⁴³ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.



a) NaH, BnBr, *n*-Bu₄NI, THF; b) CH₃CO₂H, H₂O, 40 °C; c) Ph₃P, DIAD, 130 °C; d) TBSCl, Im., DMF, 0 °C; e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; f) i) HCl, MeOH, 20 °C, ii) NaOH, H₂O, 20 °C.

Esquema 14: Estratègia sintètica de Depezay i col. per l'obtenció dels biseòxids.

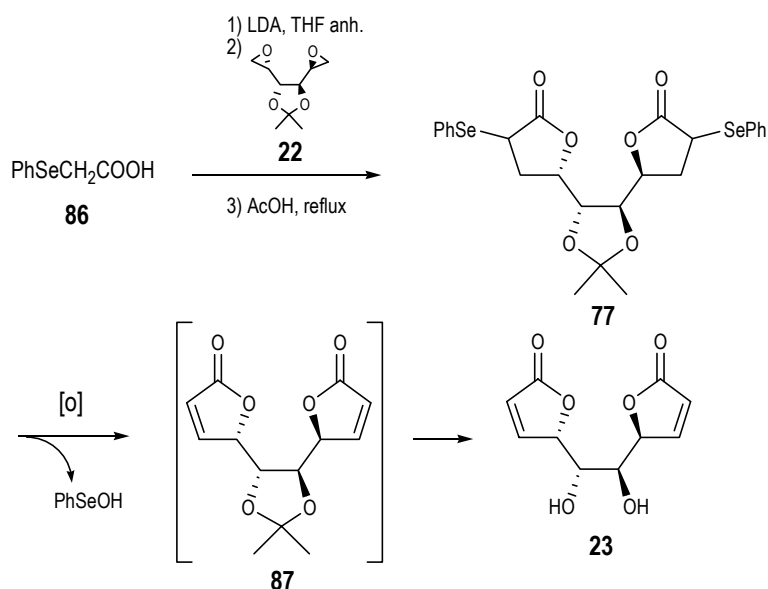


a) H₂SO₄, acetona, temp.amb., 24 h; b) AcOH 70%, 45 °C, 90 min; c) TBSCl, Im., DMF anh., temp.amb., 75 min; d) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min; e) i) Bu₄NF, THF anh., temp.amb., 4.5 h; ii) NaOH aq., THF/MeOH, 0 °C, 30 min.

Esquema 15: Obtenció del biseòxid **22** partint del D-mannitol.

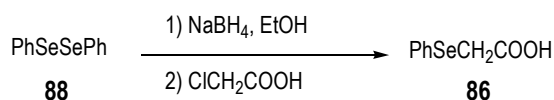
Així doncs, partint del D-mannitol, **65**, es prepara el trisacetònid **83**, que s'hidrolitza selectivament per donar el tetrol **21**, del qual se'n protegeixen els grups hidroxil primaris en forma d'èter silílic, generant **84**. A continuació, es mesilen les posicions hidroxíliques lliures donant **85**. Finalment, tractant amb fluorur de tetrabutilamoni, s'hidrolitza selectivament els èters silílics i, amb un posterior tractament bàsic, es produeix la doble reacció de substitució intramolecular amb inversió de configuració a C₂ i C₅, que condueix al biseòxid **22** amb un rendiment global del 62% des del tetrol **21**.

Un cop obtinguda una quantitat suficient de bisepòxid **22**, es procedí a la síntesi de la bisbutenolida **23** mitjançant la següent seqüència de reaccions: doble condensació de **22** amb el dianió de l'àcid fenilselenoacètic, **86**, lactonització induïda per àcid i oxidació de la funció selenur amb la concomitant eliminació generant el doble enllaç (Esquema 16).



Esquema 16: Síntesi de les bisbutenolides **87** i **23**.

La primera fase és la formació del dianió de l'àcid fenilselenoacètic, **86**. Aquest àcid es va preparar d'acord amb el procediment descrit per Reich i col·laboradors⁴⁴ consistent en fer reaccionar fenilseleniur sòdic, preparat *in situ* per addició d'hidrur de bor i sodi sobre difenildiseleni, **88**, amb àcid cloroacètic (Esquema 17). No obstant, en el nostre grup d'investigació es van introduir algunes modificacions (augment de temps de reacció i efectuar més extraccions) que permeteren elevar-ne el rendiment al 86% treballant a escala multigram.



Esquema 17: Preparació de l'àcid fenilselenoacètic.

En un primer moment, es va intentar seguir la metodologia d'obtenció de la bisbutenolida **23** descrita pel Dr. Javier Raya. La reacció de condensació es duia a terme emprant excés del

⁴⁴ Reich, H. J.; Chow, F.; Shan, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6638.

dianió de **86** respecte el biseòxid **22** (relació molar 9:1) a temperatura ambient durant 6 h; es prosseguia amb el procés de lactonització acidificant (AcOH) i escalfant la mescla resultant a reflux de THF durant tota la nit. La subsegüent oxidació del cru de la reacció conduïa a **23** amb un 72% de rendiment total. El diol **23** resultava de la hidròlisi de l'acetal en el medi àcid durant l'etapa d'oxidació de la bisfenilselenolactona **77**.^{29,30} Donat que es varen trobar problemes de reproduïbilitat dels resultats, es va decidir cercar noves condicions per minimitzar possibles fonts d'error en la repetició dels experiments. Inicialment, es va estudiar la preparació de la bisfenilselenolactona **77**. Els experiments realitzats es resumeixen a la Taula 1.

Taula 1: Resultats dels diversos experiments realitzats per a la preparació de **77**

Exp.	Relació molar 86:22	temp. de condensació (°C)	t de condensació (h)	temp. de lactonització (°C)	Rdt (%)
1	9:1	temp.amb.	6	50	37
2	9:1	50	6	50	29
3	4:1	50	4	50	37
4	3:1	reflux de THF (65)	3.5	reflux	69

Una possible hipòtesi de la variabilitat dels resultats obtinguts era que potser la reacció de condensació entre el biseòxid **22** i el dianió de l'àcid fenilselenoacètic no tenia lloc completament, per tant, calia forçar les condicions de condensació augmentant la temperatura. Es realitzà a 50 °C i a reflux de THF. També es disminuí l'excés d'àcid fenilselenoacètic emprat (de 4.5 a 1.5 eq), consegüentment es requeria volums de dissolvents menors en el tractament ulterior i s'evitava el rentat amb base dels extractes orgànics reunits en l'etapa final, ja que el poc excés d'àcid fenilselenoacètic es podia separar amb una mera purificació per cromatografia en columna. S'obtingueren resultats satisfactoris (Exp.4) disminuint els excessos de reactius utilitzats, tant de LDA com d'àcid fenilselenoacètic.

A continuació, calia assajar la reacció d'oxidació de **77** per obtenir la bisbutenolida **23**. Per dur a terme les diferents proves d'oxidació s'utilitzà bisfenilselenolactona **77** prèviament purificada.

Primerament, es va realitzar l'oxidació amb excés d'H₂O₂ i catàlisi àcida (AcOH) a baixa temperatura (0 °C o inferior) amb un procediment estàndard,⁴⁵ però en aquest cas no s'obtenia totalment el diol lliure **23** com era d'esperar, sinó que també restava en part l'acetònid **87**. La desprotecció parcial del diol central feia disminuir notablement el rendiment de la reacció, donat que no es podia aplicar el mateix tractament a les dues bisbutenolides obtingudes degut a la

⁴⁵ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.

diferència de solubilitat d'aquestes. Així doncs, per garantir la hidròlisi total de l'acetal s'efectuà l'oxidació emprant TFAA com a catalitzador en lloc d'AcOH, però inclús així, es continuava obtenint una petita part de **87**.

Enfront la fallida de l'intent i considerant oportú mantenir la protecció acetàlica per dur a terme els estudis sintètics posteriors, es va canviar la metodologia d'oxidació. S'assajà l'oxidació en heterofase ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}_2$)^{41,45} en què s'utilitza menys excés d'oxidant i no es requereix catàlisi àcida (responsable de la desprotecció acetàlica). S'obtingué així, únicament, la bisbutenolida **87** amb un 97% de rendiment.

Aquesta reacció té lloc a temperatura ambient però l'addició d' H_2O_2 (3 eq⁴⁶ respecte **77**) cal fer-la a 0 °C, en cas contrari es forma una petita quantitat de **89** (Figura 10).

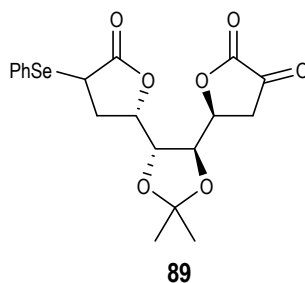


Figura 10

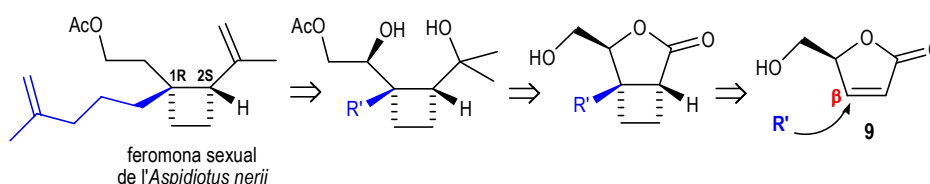
Establerta la metodologia adient d'obtenció de les bisbutenolides **87** i **23** partint del bisepòxid **22**, es plantejà la conveniència de purificar les bisfenilselenolactones prèviament a l'oxidació. Després de diversos assajos, es comprovà que els rendiments obtinguts de les bisbutenolides **87** i **23** no variaven significativament si la bisfenilselenolactona intermèdia havia estat purificada per cromatografia en columna de gel de sílice o s'havia sotmès a oxidació directament el cru de lactonització.

Finalment, s'aconseguí sintetitzar la bisbutenolida **87** amb un 67% de rendiment des del bisepòxid **22** i, mitjançant la hidròlisi de l'acetal en medi àcid (TFA/ H_2O 9:1, <0 °C), s'obtenia **23** amb un 94% de rendiment (63% de rendiment des del bisepòxid **22**).

⁴⁶ S'utilitza 3 eq d' H_2O_2 perquè l'àcid fenilselenènic (PhSeOH) fruit de la β -eliminació pot consumir part de l'oxidant per donar l'àcid fenilselenònic (PhSeO_3H). En absència d'excés d'oxidant el PhSeOH desproporciona generant difenildiseleni (PhSeSePh) i àcid fenilselenínic (PhSeO_2H).

2. INTRODUCCIÓ DE LA CADENA ALQUÍLICA EN β

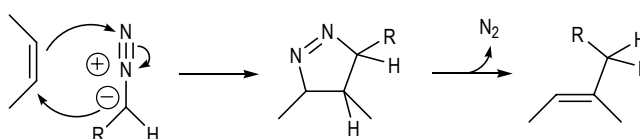
Una vegada sintetitzades a escala multigram les butenolides **9** i **76** i les bisbutenolides **87** i **23**, calia assolir la introducció d'un substituent adequat (R') en la posició β de l'anell de la butenolida **9** que hauria de permetre l'allargament de la cadena requerit per a la síntesi de la feromona sexual del poll blanc o altres compostos relacionats (Esquema 18). Es van assajar diverses alternatives.



Esquema 18: Anàlisi retrosintètica proposada per la síntesi de la feromona objectiu.

2.1. Obtenció d'una pirazolina i posterior piròlisi

La reacció de ciclació 1,3-dipolar és una de les possibles opcions per funcionalitzar compostos amb dobles enllaços. La cicloadició 1,3-dipolar entre un 1,3-dipol amb estructura $N=N-CHR$, anomenat diazo, i una olefina genera una pirazolina. Cal destacar que la pirazolina, si es sotmet a elevades temperatures, pot descompondre alliberant una molècula de nitrogen i recuperant-se el doble enllaç, però substituït amb una nova cadena de carboni (Esquema 19).



Esquema 19: Funcionalització d'olefines amb un diazocompost.

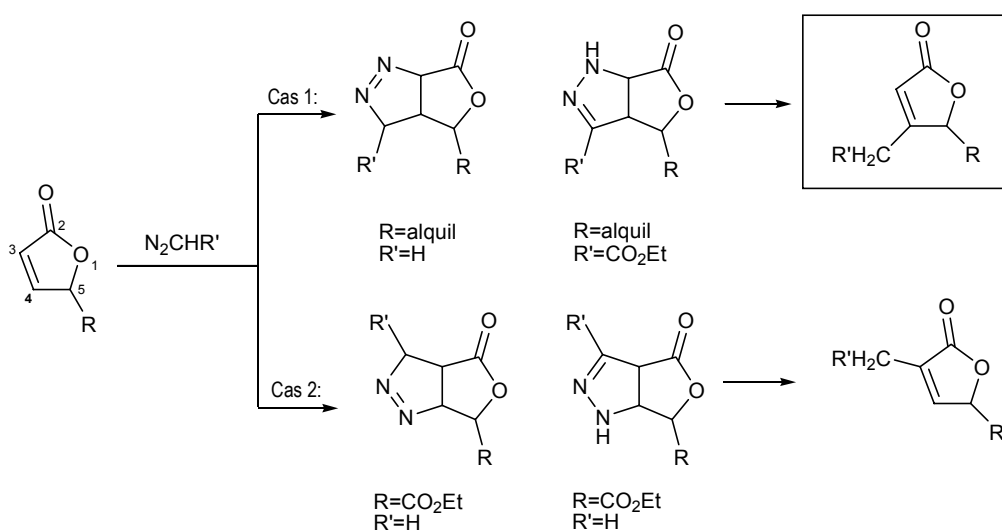
En el nostre cas ens interessava introduir la cadena alquílica mitjançant una reacció regiocontrolada (Esquema 20). La cicloadició de diazoalcans i diazocetones a butenolides, seguida de la descomposició tèrmica dels respectius adductes, és un mètode general per a la preparació d'una gran varietat de butenolides β -alquilades.⁴⁷ En els nostres laboratoris ja s'havia emprat aquest mètode per a l'obtenció dels enantiòmers de la umbelactona.^{33d} Altres autors, com

⁴⁷ Pelletier, S. W.; Djarmati, Z.; Lajsic, S. D.; Micovic, I. V.; Yang, D. T. C. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1659.

Koga,^{34b} Hannesian⁴⁸ i Feringa^{49a,b} l'utilitzen per alquilar diverses butenolides amb excel·lents rendiments.

La cicloaddició entre butenolides i diazocompostos i la posterior piròlisi de la pirazolina formada va ser estudiada per Pelletier i col·laboradors l'any 1975.⁴⁷ La regioselectivitat de la cicloaddició entre diazocompostos i olefines depèn dels substituents d'aquests i dels factors electrònics. Segons el treball realitzat per Pelletier, la regioselectivitat es regeix pel tipus de substituent de la furanona tal i com es mostra en l'Esquema 20.

En la síntesi del (+)-grandisol, (+)-**3**, la cicloaddició s'efectua entre una butenolida substituïda a la posició 5 (R=alquil) i diazometà (R'=H).^{24a} Pel que fa la síntesi de la feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii*, el diazocompost que s'hauria d'utilitzar en la cicloaddició és el diazoacetat d'etil (R'=CO₂Et). En ambdós casos la regioquímica resultant ha de ser la mateixa (Cas 1, Esquema 20).



Esquema 20: Reacció entre una butenolida i un diazocompost amb la regioquímica corresponent.

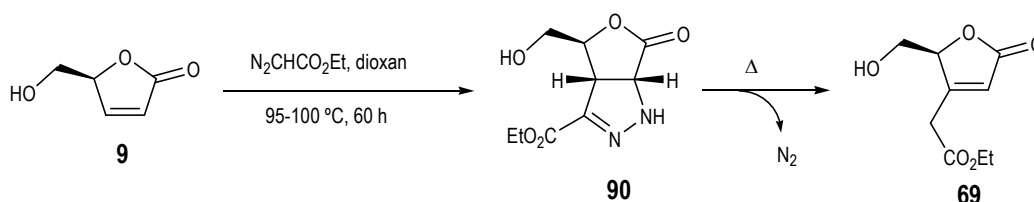
La diastereoselectivitat facial de la cicloaddició d'aquests diazocompostos no és rellevant per la síntesi, ja que en el següent pas de piròlisi els dos centres estereogènics generats es perdran.

Seguint la metodologia descrita per Eduard Peris en el seu treball de recerca, de la reacció 1,3-dipolar entre la butenolida **9** i diazoacetat d'etil, s'obtingueren 3.6 g de pirazolina **90**, amb un 90% de rendiment. En aquest procediment s'utilitzava un gran excés de diazoacetat d'etil

⁴⁸ Hannesian, S.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055.

⁴⁹ a) Feringa, B. L.; de Lange, B.; de Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471. b) Feringa, B. L.; Keller, E.; de Lange, B.; Rispens, M. T.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8899.

(6 eq), tenint en compte la perillositat d'aquest reactiu (toxicitat i caràcter explosiu) es va plantejar modificar la metodologia disminuint-ne l'excés per fer-ne factible el seu escalatge. De manera que es van establir les millors condicions per a l'obtenció de la pirazolina. La cicloaddició s'efectuà utilitzant només 1.2 eq de diazoacetat d'etil respecte la butenolida **9** en el si de dioxan a 95 °C durant 60 h, s'obtingueren 6.0 g de pirazolina **90**, amb un rendiment quantitatiu (Esquema 21). En l'espectre de ressonància de **90** no s'observa la barreja de diastereòmers, com a resultat de l'alta selectivitat facial en el pas de cicloaddició.



Esquema 21: Formació de la pirazolina **90** i piròlisi d'aquesta.

Segons Pelletier, la piròlisi de la majoria de les diazolines formades té lloc *in situ* després de l'etapa de cicloaddició en el si de dioxan. No obstant, en el nostre cas, totes les temptatives de realitzar la piròlisi de **90** en el si d'aquest dissolvent no van reeixir. A la Taula 2 es resumeixen els experiments realitzats.

Taula 2: Resultats dels assajos de piròlisi de la pirazolina **90**

Exp.	dissolvent	observacions	temp. (°C)	t	Rdt (%)	conversió de 90 (%)
1	Dioxan	----	reflux (101)	21 dies	10-20	
2		+traces <i>p</i> -TsOH		6 dies	----	----
3		+traces HCl			----	----
4	èter di- <i>n</i> -butílic	----	reflux (142)	20 h	----	----
5	----	microones	120-160	20 min		81 ^a
6	----	----	175-180	1 h	64 (74) ^b	86
7	----	----	175-180	2 h	30	100
8	----	form de boles giratòries	180 ^c	^d	75	----

^aExperiment no acabat, ^brespecte a **90** consumit, ^ctemp. fom=180 °C a 0.1-0.3 mbar, ^ds'atura el procés quan ja no s'observa residu en el matràs de destil·lació.

Vàrem observar que el cicloadducte inicialment format (adducte primari, **91**) evoluciona cap a la forma tautomèrica **90** que és més estable degut a la conjugació del doble enllaç amb el grup carbonil (Figura 11). La conversió de la pirazolina **90** a la butenolida **69** s'assolia amb un rendiment molt baix (entre 10 i 20%) a reflux de dioxan durant 21 dies. En conseqüència, primerament, es pensà que potser la 2-pirazolina **90** no era capaç d'eliminar nitrogen. Es van

realitzar diversos assajos per intentar evitar la tautomerització posterior a la cicloadició (amb o sense tractament àcid), o bé efectuant la piròlisi en presència de traces d'àcid (àcid *p*-toluensulfònic i HCl) per restablir l'equilibri segons el tautòmer **91** i anés extruint nitrogen. Però en cap cas s'aconseguí obtenir l'olefina **69**. A continuació es va assajar augmentar la velocitat de piròlisi realitzant-la a temperatures superiors; així, es va substituir el dioxan ($T_{eb}=101\text{ }^{\circ}\text{C}$) per l'èter di-*n*-butílic ($T_{eb}=142\text{ }^{\circ}\text{C}$), però no s'aprecià cap indicati de formació del producte **69**. Més endavant, es disposà de la possibilitat d'assajar la piròlisi mitjançant calefacció per microones. La reacció en el si de dioxan no tenia lloc, però sorprenentment sí en absència d'aquest. La piròlisi es dugué a terme en un matràs de microones, a pressió, escalfant a $120\text{-}160\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 20 min. Passat aquest temps, la reacció encara no s'havia completat. A través de la integració dels senyals de l'espectre de RMN de ^1H , podem establir que en 20 min s'assolia un 81% de conversió. Per tant, aquesta tècnica permetia reduir molt significativament el temps de reacció.

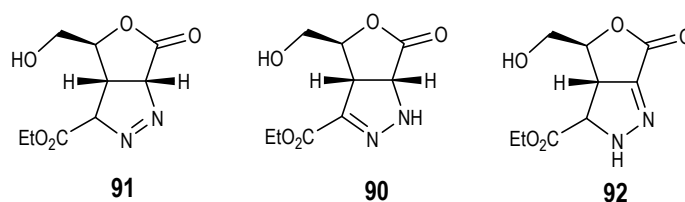


Figura 11. Pirazolina **90** i els seus corresponents tautòmers.⁵⁰

En aquell moment, en el nostre grup de recerca no disposàvem d'un microones, per això, s'intentà millorar el rendiment de la piròlisi prescindint de l'ús d'aquest. Es van realitzar diversos experiments, tots en absència de dissolvent, variant la temperatura i el temps de reacció per determinar-ne la influència en la conversió i el rendiment de la piròlisi. S'ha de controlar la temperatura ja que quan es supera els $175\text{-}180\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'observa la degradació dels productes. Dels resultats obtinguts, podem concloure que les millors condicions de reacció són a $175\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h, recuperant un 14% del substrat de partida que es pot reciclar i pirolitzar posteriorment.

Aquesta reacció funciona satisfactòriament quan es treballa amb uns 250 mg de pirazolina **90**. Quan s'utilitza quantitats superiors (450 mg), no s'observa la formació del producte d'extrusió de N_2 , aquest fet pot ser explicat pels problemes de difusió de la calor a través de la mostra degut a l'absència de dissolvent. El substrat de la superfície del matràs és el primer que pirolitza, però en l'interior d'aquest encara hi ha pirazolina, de manera que coexisteixen la

⁵⁰ En el tautòmer **92**, el doble enllaç estaria conjugat amb el grup carbonil de la lactona, però en l'anàlisi per models moleculars s'observa que tindria una estructura molt tensionada.

pirazolina **90** i la butenolida **69** i, a mesura que va reaccionant el substrat inicial restant, també es degrada el producte prèviament format.

Per solucionar aquest problema, es duagué a terme la piròlisi en un forn de boles giratòries (180 °C, 0.1-0.3 mbar) en què s'anava destil·lant la butenolida **69** a mesura que es formava, evitant-ne així la degradació, tanmateix, també destil·lava part de la pirazolina de partida la qual, posteriorment, es pot introduir al forn de boles de nou per ser pirolitzada. Aquest nou mètode ens permetia obtenir la butenolida **69** amb un rendiment al voltant del 75% partint d'uns 0.5 g de pirazolina **90**. Amb aquest nou procediment s'obté amb un 7% de rendiment un subproducte identificat com a **93**, resultat de la deshidratació de **69** (Figura 12).

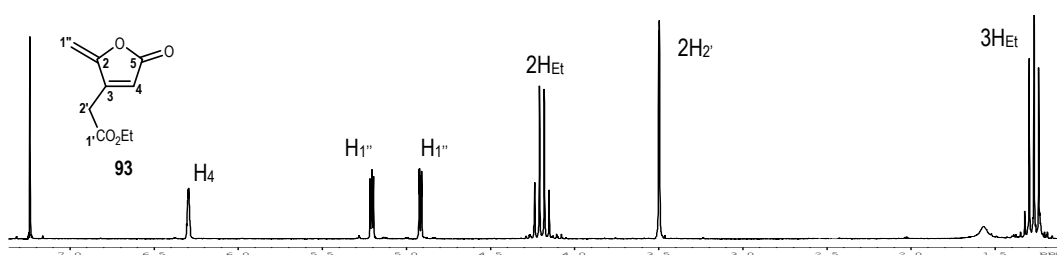


Figura 12. Espectre de ^1H -RMN de **93**.

Malauradament, en escalar la reacció a 1.0 g de substrat de partida, la quantitat de subproductes formats augmentava, disminuint el rendiment de l'èster **69**. A més de **93**, àdhuc s'obtenien altres productes secundaris dels quals es va poder identificar el compost ciclopropànic **94**.

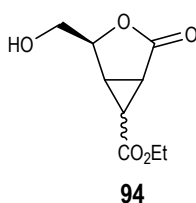


Figura 13

El fet que la metodologia descrita per Pelletier fos reproduïble utilitzant la butenolida **95**, però que no s'aconseguís l'extrusió de nitrogen quan es partia de la butenolida **9**, ens induí a pensar que la presència del grup hidroxil potser influenciava negativament, per als nostres interessos, en l'equilibri tautomèric entre **91** i **90**, per tant es procedí a protegir-lo. Eduard Peris ja havia intentat introduir la cadena etoxicarbonilmetil en β de la crotonolactona, **95**, emprant la mateixa metodologia, però en aquell cas no es formava ni la pirazolina. Nosaltres ho vàrem

assajar amb el grup protector *tert*-butildimetilsilil. La butenolida **76** sí que conduí a la pirazolina corresponent **96**, tot i que en aquest cas tampoc s'obtingué l'adducte primari (Figura 14). La piròlisi de **96** es comentarà més endavant.

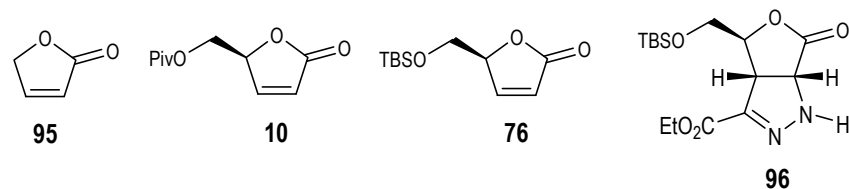


Figura 14

Tenint en compte els resultats anteriors en el procés de piròlisi de **90** mitjançant l'ús de microones, es procedí a l'assaig d'aquest utilitzant un microones domèstic.⁵¹ Malgrat les limitacions que presenten els microones domèstics (manca de predictibilitat i reproductibilitat de les reaccions, control del monitor i perill en cas de deformació o explosió del recipient), hi ha nombroses reaccions descrites que es poden efectuar en aquests satisfactòriament.

L'ús de microones com a alternativa als mètodes d'escalfament tradicionals en síntesi orgànica s'implementà a mitjans dels anys 80⁵² i ha augmentat significativament degut als diversos avantatges que aquest presenta: reaccions més ràpides i més netes ja que l'escalfament és instantani, millora de rendiments, es donen reaccions que per calefacció convencional no tindrien lloc i es disminueix considerablement la quantitat de dissolvent utilitzada.⁵³

Els dos mecanismes fonamentals de transferència d'energia de les microones a la matèria a escalfar són la polarització dipolar i la conducció iònica. La polarització dipolar és una interacció en què les molècules polars s'intenten alinear elles mateixes amb el camp elèctric ràpidament canviant de les microones, de manera que el moviment rotacional de les molècules provoca una transferència d'energia i el conseqüent escalfament intern. La conducció iònica es produeix quan hi ha ions lliures o espècies iòniques en la substància que s'ha d'escalfar. El moviment iònic també es degut a l'orientació de les molècules d'acord amb el camp elèctric canviant produint el sobreescalfament instantani.

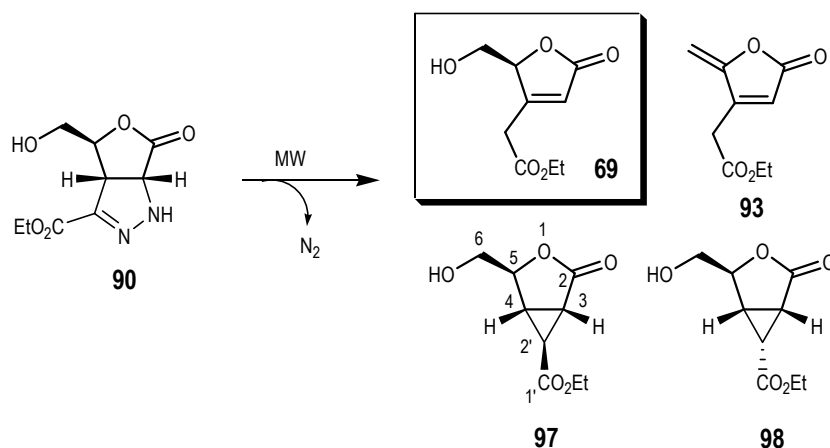
⁵¹ La descomposició de pirazolines promoguda per irradiació amb microones condueix a olefines i ciclopropan. Chhabra, B. R.; Jain, M. *Indian J. Chem.* **2002**, *41B*, 1744.

⁵² a) Bray, T. L.; Duncam, S. M.; Giguere, R. J.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945. b) Ali, H.; Baldisera, L.; Gedye, R.; Laberge, L.; Rousell, J.; Smith, F.; Westaway, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.

⁵³ Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.

Es van realitzar diverses proves per tal de minimitzar l'obtenció de subproductes (Esquema 22). En absència de dissolvent, variant el temps d'irradiació (5-60 min), la potència (360-850 W), la quantitat de substrat de partida (10-300 mg) i en sistemes oberts i tancats. Malauradament, en tots els casos s'obtenien productes secundaris tals com **93** i els compostos ciclopropànics **97** i **98**, entre altres productes de degradació no identificables.

Els compostos **97** i **98** es van identificar per les seves dades espectroscòpiques, en la Figura 15 es mostra els respectius espectres de ^1H -RMN. Per determinar la configuració de C_2 , és necessari analitzar l'espectre NOESY (Figures 16 i 17).⁵⁴ Per ambdós estereoisòmers, els pics creuats entre H_3 i els protons H_6 confirmen la disposició *anti* de l'anell ciclopropànic en relació al grup hidroximetil. El pic creuat que s'observa entre els protons H_5 (δ 4.48) i H_2' (δ 2.59) a l'espectre de **97**, ens permet assegurar la disposició *exo* del grup etoxicarbonil, única disposició possible per poder observar aquest efecte. En el cas de **98**, on el grup etoxicarbonil està en disposició *endo*, no s'observa pic creuat entre els protons H_5 (δ 4.59) i H_2' (δ 2.54).⁵⁵



Esquema 22: Productes obtinguts en la piròlisi amb microones.

⁵⁴ En els espectres NOESY presentats en aquest treball, s'indiquen els pics negatius d'intercanvi de color blau i en negre els pics positius corresponents a l'efecte nOe.

⁵⁵ Aquests compostos ciclopropànics enantiopurs, versàtils gràcies a la seva funcionalització, resulten molt interessants ja que poden conduir a nucleòsids estructuralment rígids de tipus ciclopropànic.

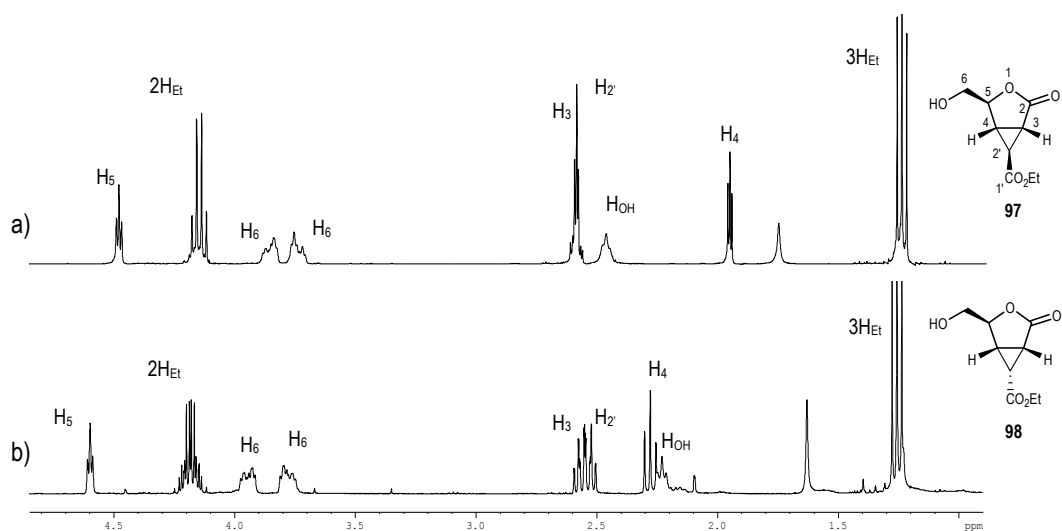


Figura 15. a) Espectre de $^1\text{H-RMN}$ de **97**, b) Espectre de $^1\text{H-RMN}$ de **98**.

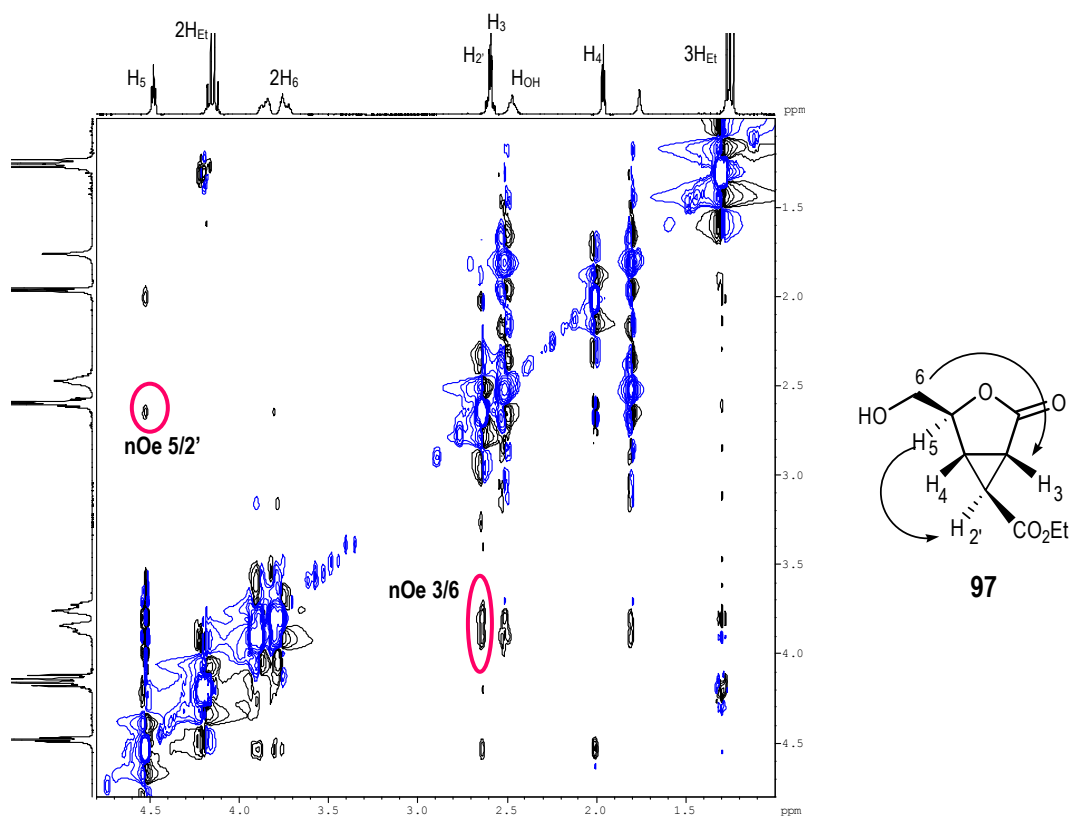


Figura 16. Experiment NOESY de **97**.

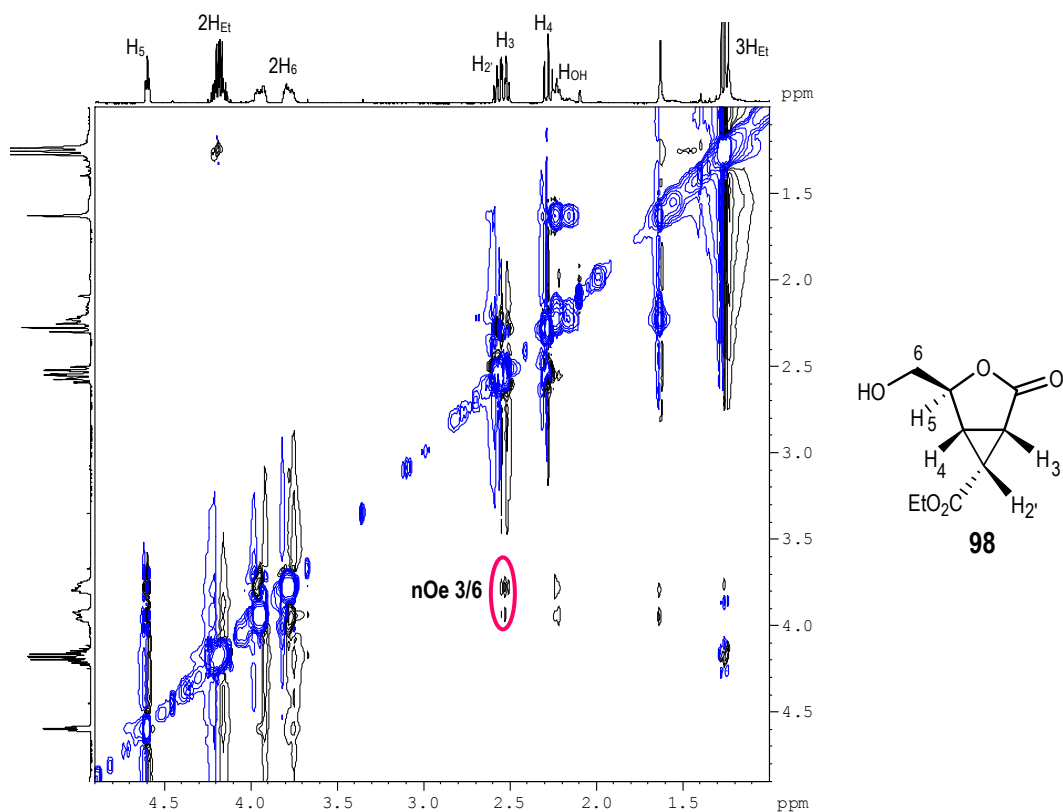


Figura 17. Experiment NOESY de **98**.

Ocasionalment, treballant en reactors oberts, s'han observat senyals molt minoritaris en l'espectre de ^1H -RMN corresponents als compostos **99** i **100**, productes d'isomerització del doble enllaç de **69** i **93**, respectivament (Figura 18).

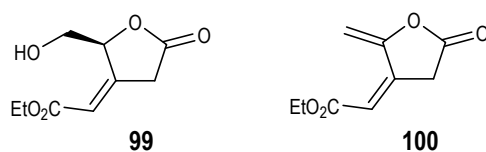


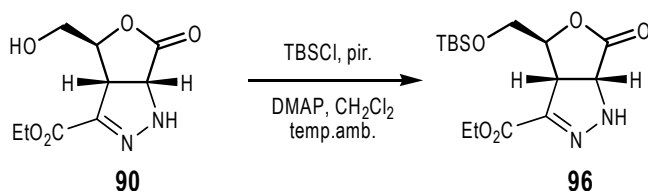
Figura 18

L'elecció del dissolvent és un factor important pel transcurs de la reacció quan s'utilitzen microones. Així doncs, s'intentà la piròlisi en presència de dissolvent en un sistema tancat. Es va assajar amb un dissolvent que no absorbís microones, toluè, però la piròlisi esdevenia més lenta, i un dissolvent que sí absorbís microones, 2-propanol, però en aquest cas el procés s'alentia encara molt més i es recuperava la major part del substrat de partida inalterat.

Quan l'experiment s'acomplí en absència de dissolvent, sistema tancat i el substrat de partida adsorbit sobre sílice gel, s'obtingué exclusivament el producte de deshidratació **93**.

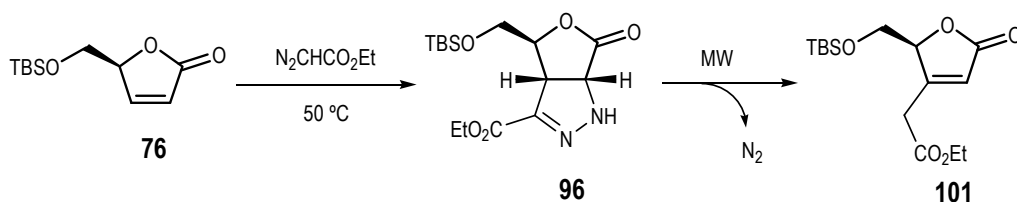
El millor dels casos fou la realització de la piròlisi en un sistema tancat, sense dissolvent, irradiant durant 30 min a 600 W uns 60 mg de pirazolina, on s'obtingué amb un 67% de rendiment (85% de rendiment respecte el substrat de partida consumit) el producte **69**, però en escalar la reacció la degradació del producte augmentava notablement.

A la vista d'aquests resultats, per tal d'evitar la deshidratació de l'alcohol durant el procés de piròlisi es procedí a la protecció d'aquest en forma d'èter *tert*-butildimetilsilílic. En primer lloc s'assajà la protecció del grup hidroxil de la pirazolina **90** emprant TBSCl, piridina, DMAP (cat.) i clorur de metilè com a dissolvent a temperatura ambient. En aquestes condicions es va obtenir, al cap de 4 dies de reacció, la pirazolina **96** amb un 56% de rendiment i es va recuperar un 44% de pirazolina **90** inalterada (Esquema 23).



Esquema 23: Protecció de **90**.

Per això, com ja s'ha comentat anteriorment, es procedí a l'obtenció de la pirazolina **96** partint de la butenolida **76** (Esquema 24). Aplicant la mateixa metodologia d'obtenció de la pirazolina **90**, s'obtingué la pirazolina **96** amb un 76% de rendiment, amb la qual es van realitzar diversos experiments de piròlisi amb microones. Efectivament, no s'obtenia el producte de deshidratació **93**, però sí que es formaven compostos ciclopropànics. Tanmateix el procés de piròlisi era molt lent i es recuperava gran part del substrat de partida inalterat. Les temptatives d'accelerar aquest procés falliren, ja que en augmentar el temps d'irradiació (i per tant la calefacció), o bé la potència, s'afavoria la degradació del producte.

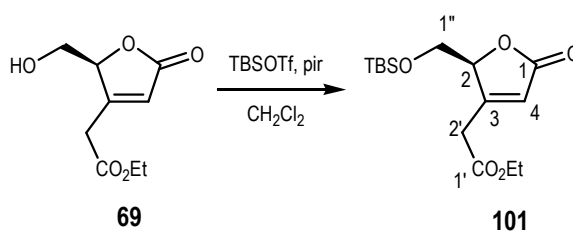


Esquema 24: Formació de la pirazolina **96** i piròlisi d'aquest.

Més endavant es va tenir la possibilitat de provar un microones VERTEX amb control de temperatura, pressió i potència i es va veure que la quantitat de subproductes formats era menor i es podia escalar la reacció. A la vista d'aquesta millora, es va realitzar una breu estada al grup del professor Antonio de la Hoz de la Universidad de Castilla la Mancha, grup pioner a Espanya de la tècnica de calefacció per microones.

Després d'assajar diferents condicions de reacció per reduir l'aparició de subproductes, variant la temperatura de reacció (120-150 °C), el temps (5-60 min), la quantitat de substrat emprada (50 mg-2 g), etc., les millors condicions que es van poder obtenir foren: partint de 500 mg de pirazolina **90**, en un recipient obert, a 150 °C, durant 30 min exposat a la calefacció per microones a una potència de 60 W. En aquestes condicions s'obtingueren: l'olefina **69**, amb un 58% de rendiment, el producte de deshidratació **93**, amb un 10%, i els ciclopropans **97**, amb un 8%, i **98**, amb un 4%.

A partir de **69** es va preparar el derivat silílic **101** (Esquema 25) per reacció amb triflat de *tert*-butildimetilsilil en el si de clorur de metilè anhidre en presència de piridina anhidre a 0 °C, amb un 96% de rendiment.



Esquema 25: Obtenció de **101**.

2.1.1. Intent d'obtenció de bispirazolines

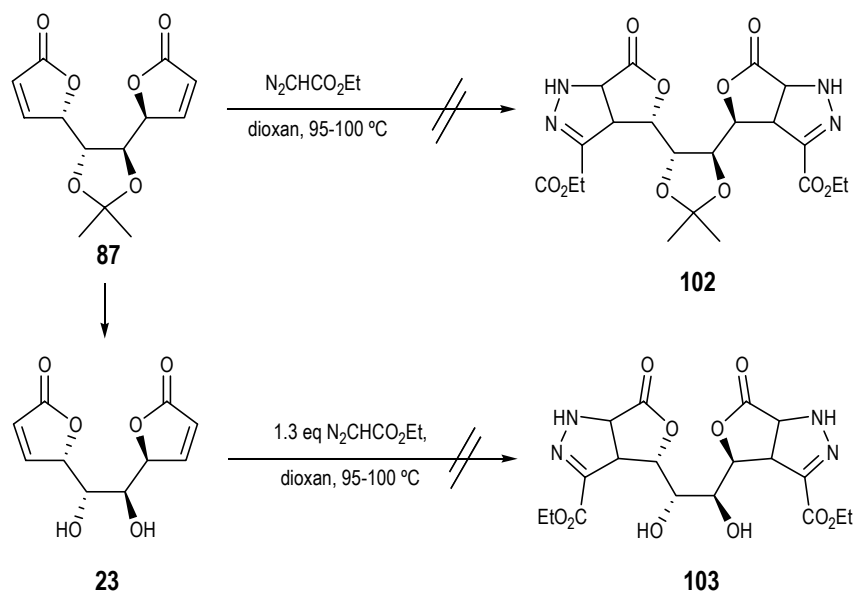
Seguidament es procedí a aplicar la mateixa metodologia de preparació de pirazolines a les bisbutenolides **87** i **23** (Esquema 26). A l'intentar sintetitzar les bispirazolines respectives, en cap cas s'aprecià evolució de la reacció. En ambdós casos es realitzà el seguiment de la reacció mitjançant RMN de ¹H.

Una de les causes de la reacció frustrada entre la bisbutenolida **23** i el diazoacetat d'etil podria ser la insolubilitat de **23** en el si de dioxan a 95-100 °C, llavors la reacció ha de tenir lloc en heterofase, fet que pot alentir el procés.

En la cicloaddició de la bisbutenolida **87** (totalment soluble en el medi de reacció), a mesura que avança el temps (després de 7 dies de calefacció), en les condicions de reacció

s'observa la degradació del diazoacetat d'etil, per això s'efectuà l'addició diària de 2x0.5 eq d'aquest (durant uns 10 dies aproximadament). Nogensmenys, tampoc funcionà.

Aquests resultats negatius conduïren a abandonar la ruta sintètica bidireccional per la síntesi de la feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii* i a intentar avançar amb la síntesi mitjançant la ruta unidireccional.



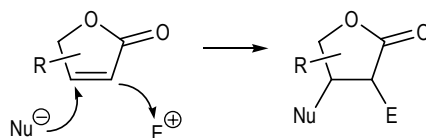
Esquema 26: Intents d'obtenció de les bispirazolines **102** i **103**.

2.2. Addicions conjugades de reactius organometàl·lics a butenolides

Davant les dificultats trobades en la introducció del grup etoxicarbonilmetil en la posició β de les butenolides d'interès mitjançant la metodologia basada en la cicloaddició 1,3-dipolar de diazoderivats, paral·lelament s'assajaren algunes alternatives.

2.2.1. Reactius organomagnesianos i organocuprats

L'addició conjugada de nucleòfils (i en particular reactius organocuprats)⁵⁶ a sistemes carbonílics α,β -insaturats és un mètode sintètic important i molt versàtil de formació de nous enllaços carboni-carboni o carboni-heteroàtom amb elevats rendiments.⁵⁷ En conseqüència, no és sorprenent la utilització de butirolactones α,β -insaturades com a acceptors de Michael i altres butirolactones com a donadors de Michael. Particularment, l'estratègia sintètica d'addició conjugada de diferents nucleòfils a α,β -butenolides, seguida de la captura de l'enolat de la lactona resultant amb variis electròfils, ha estat àmpliament emprada en la síntesi de compostos racèmics i no racèmics (Esquema 27).⁵⁸



Esquema 27

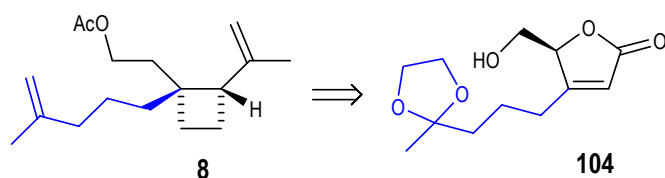
2.2.1.1. Intents d'obtenció del reactiu de Grignard 106

Inicialment, fou plantejada la introducció de la cadena de 2-propil-2-metil-1,3-dioxolà en la posició β de l'anell de butenolida que hauria de permetre accedir fàcilment a la cadena de 2-metilpentè de la molècula objectiu **8** (Esquema 28).

⁵⁶ a) Posner, G. H. *An introduction to synthesis using organocopper reagents*; Wiley: New York, **1980**. b) Kozlowski, J. A.; Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005.

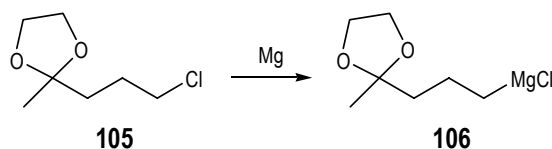
⁵⁷ a) Heathcock, C. H.; Oare, D. A. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227. b) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**. c) d'Angelo, J.; Cave, C.; Desmaele, D.; Dumas, F. *Trends Org. Chem.* **1993**, *4*, 555. d) Balasubramanian, T.; Ghera, E.; Hassner, A.; Kleiman, V.; Ostercamp, D.; Yechezkel, T. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1671. e) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393. f) Manyem, S.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033.

⁵⁸ Exemple: Busqué, F.; De March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; González, Ll. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1492 i referències citades en ell.



Esquema 28

Mitjançant l'addició conjugada del cuprat corresponent introduiríem aquesta nova cadena. Per l'obtenció del reactiu organocuprat calia preparar prèviament el reactiu de Grignard **106** (Esquema 29), el qual ja havia estat descrit per Feugeas i Normant, l'any 1963, en un estudi sobre la formació de compostos organomagnesiens a partir de cetals halogenats.⁵⁹

Esquema 29: Intent d'obtenció del magnesià **106**.

Seguint aquest precedent es procedí a l'intent d'obtenció de **106** partint del compost comercial 2-(3-cloropropil)-2-metil-1,3-dioxolà, **105**, prèviament destil·lat.⁵⁹ Es van assajar diversos experiments en el si de THF anhidre i atmosfera inert variant: els activadors del magnesi⁶⁰ (iode,⁶¹ BrCH₂CH₂Br i BrCH₂CH₂Br+BrCH₂CH₃),⁶² la temperatura d'addició del clorur (temp. amb., 25 °C⁶³, 35 °C, 45 °C i reflux de THF⁶⁴), la temperatura de reacció, el temps de reacció (2 h-1 d), el tipus de magnesi (virutes i llimadures), la procedència comercial del clorur (Aldrich i Panreac), etc. i també es va assajar ultrasonicant la mescla de reacció. Per tal de comprovar la formació del magnesià, s'afegia a la solució d'aquest (prèvia separació del magnesi restant) *p*-metoxibenzaldelhid. Malauradament, en cap cas s'obtingué l'alcohol corresponent que resultaria de la reacció d'ambdós compostos, indicant que el magnesià **106** no es formava.

⁵⁹ Feugeas, C.; Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1441.

⁶⁰ Activadors de magnesi mitjançant una reacció química: Lai, Y-H. *Synthesis* **1981**, 8, 585.

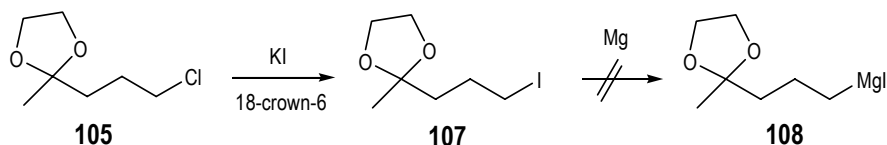
⁶¹ Exemple conegut d'activador químic: catalitzador de Gilman (combinació de magnesi i iode): Gilman, H.; Kirby, R. H. *Rec. Trav. Chim.* **1935**, 54, 577.

⁶² Quantitats catalítiques d'un halur d'alquil més reactiu per iniciar la reacció en la preparació del reactiu de Grignard, com són l'1,2-dibromoetà (BrCH₂CH₂Br) o el bromur d'etil (BrCH₂CH₃) menys efectiu. Emprant Mg/BrCH₂CH₂Br es genera bromur magnèsic i etilè, per tant, l'únic reactiu de Grignard format és el de l'halur "inert" present, barrejat o complexat amb el bromur magnèsic. En canvi, el clar inconvenient d'utilitzar Mg/BrCH₂CH₃ és la formació d'un segon reactiu de Grignard superflu (BrMgCH₂CH₃), que també reaccionarà amb els altres reactius afegits.

⁶³ Graff, M.; Rambaud, M.; Villieras, J. *Syn. Comm.* **1985**, 15, 569.

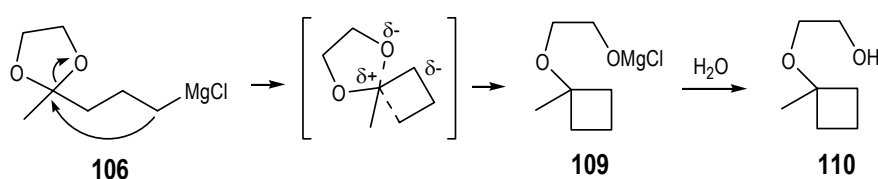
⁶⁴ Sreenivasa Rao, E.; Vidyasagar, V.; Yadav, J. S. *Synn. Comm.* **1989**, 19, 605.

A la vista d'aquests resultats i tenint en compte l'ordre d'activitat dels halurs front certs metalls ($I > Br > Cl$), es pensà en convertir el cloroacetal **105** en el corresponent iodoacetal **107**. Seguint la metodologia descrita per Gebhard i col·laboradors,⁶⁵ emprant KI⁶⁶ a reflux de toluè anhidre junt amb l'èter corona 18-crown-6 catalític, es preparà el 2-(3-iodopropil)-2-metil-1,3-dioxolà, **107** (Esquema 30). A continuació, es va temptar l'obtenció del reactiu organomagnèsic corresponent (no descrit en la bibliografia) infructuosament.



Esquema 30: Preparació de **107** i intent d'obtenció del magnesià corresponent.

Els compostos cetàlics saturats halogenats (sobretot α i β -halogenats) són susceptibles d'experimentar transformacions secundàries durant l'obtenció dels respectius compostos organomagnèsics, tal i com mencionen Feugeas i Normant en el seu treball, en el si d'èter dietílic es produïa el trencament de l'anell dioxolànic generant un òxid d'èter glicòdic. Aquesta ruptura s'evitava emprant THF com a dissolvent, degut al seu caràcter més bàsic i la superior capacitat coordinant, ja que disminueix la polaritat de l'enllaç $\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{O}$ i augmenta l'estabilitat del complex magnèsic solvatat. Per tant, el compost **106** en el si d'èter dietílic conduïa al 2-[(1-metilciclobutil)oxi]-1-etanol, **110** (Esquema 31).⁶⁷



Esquema 31: Obtenció de **110**.

⁶⁵ Courtin, J. M. L.; Gebhard, R.; Shadid, J. B.; Lugtenburg, J.; van Haeringen, C. J.; van Haveren, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 207.

⁶⁶ Prèviament assecat tota la nit al buit i a 100 °C.

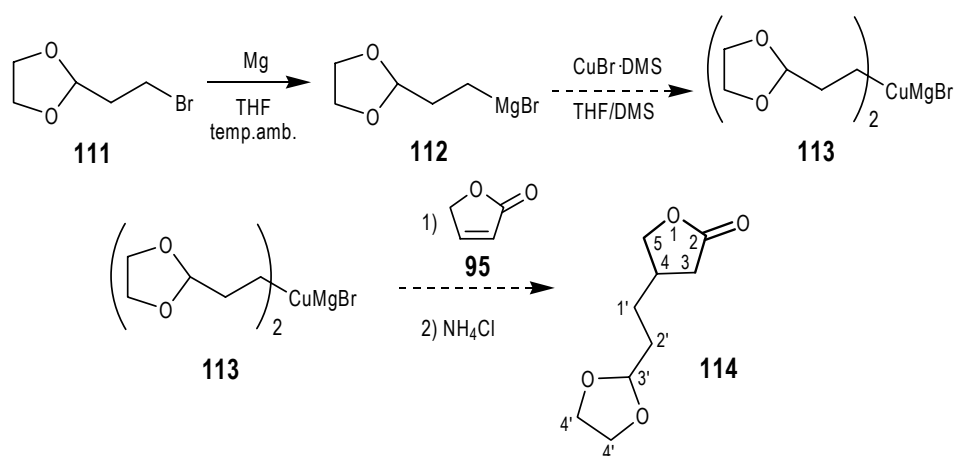
⁶⁷ Aspectes referents a la preparació de reactius de Grignard d'halocompostos que no condueixen als organomagnèsians corresponents en les condicions habituals: a) Beckler, J. D.; Cowan, D.; Pearson, D. E. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 504; b) Normant, H. *Compt. rend.* **1955**, *240*, 1111 i articles precedents; c) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 1444; d) Balint, A. E.; Cserr, R.; Ramsden, H. E.; Walburn, J. J.; Whitford, W. R. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1202; e) Marvel, C. S.; Woolford, R. G. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1658; f) Lewis, R. N.; Wright, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1253; g) Clark, R. D.; Field, L.; Holsten, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2572.

En les nostres temptatives d'obtenció de **106**, en cap cas s'observà la presència del subproducte **110**, com era d'esperar ja que la reacció es realitzava en el si de THF. Inexplicablement en diversos assajos es va recuperar el clorur de partida. Així, davant la impossibilitat de preparació de **106**, es va decidir emprar un altre reactiu de Grignard que també permetria el fàcil allargament de la cadena en β de l'anell de butenolida i ja havia estat preparat anteriorment amb èxit en els nostres laboratoris.

2.2.1.2. Síntesi de 4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]tetrahidro-2-furanona, **114**

Per realitzar els experiments d'addició conjugada s'emprà la crotonolactona, **95**, com a butenolida model (Esquema 32).

En primer lloc es preparà el reactiu de Grignard **112** en el si de THF anhidre,⁶⁸ per reacció de magnesi metàl·lic (1.2 eq) i del reactiu comercial 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolà, **111**. Després d'1 h de reacció a temperatura ambient, s'observa el consum quasi total del magnesi i s'assumeix la conversió completa del bromur en el reactiu organometàl·lic **112**.

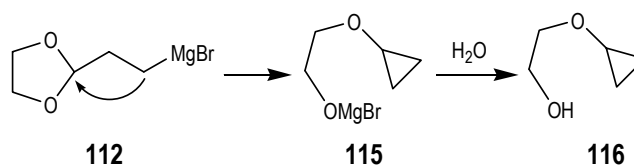


Esquema 32: Síntesi de la butanolida **114**.

Cal remarcar la inestabilitat del magnesià **112**. En alguns casos (en augmentar el temps de reacció) s'ha detectat la formació de 2-ciclopropiloxietanol, **116**, provinent de la transanell·lació del reactiu organometàl·lic (Esquema 33), com ja s'havia vist en estudis anteriors de la

⁶⁸ Büchi, G.; Wüest, H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1122.

bibliografia.^{59,69} Per minimitzar aquesta reacció competitiva, és necessari addicionar l'electròfil immediatament després de generar el reactiu de Grignard.



Esquema 33: Ciclació de 112.

També cal deixar palès que en augmentar la concentració de **111** (1.38-4.8 M) i el nombre d'equivalents de Mg (1.5-3), s'obtenen quantitats significatives del 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)butil]-1,3-dioxolà, **117**, producte d'addició de Wurtz (Figura 19).⁷⁰

Un cop format **112**, calia assajar la reacció d'addició conjugada entre el corresponent organocuprat **113** (generat *in situ*) i la crotonolactona, **95**.

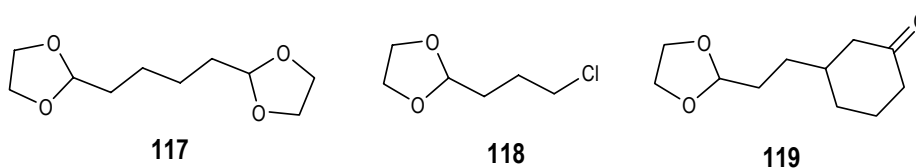


Figura 19

L'any 1982, Helquist i col·laboradors assajaren l'addició conjugada de reactius de Grignard que contenien acetals a cetones α,β -insaturades, catalitzada per coure. Concretament, usaren els magnesians derivats de **111** i de 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolà, **118**, i $\text{CuBr} \cdot (\text{SMe}_2)^{71}$ com a font de Cu(I).⁷²

Inicialment vàrem corroborar la reproduïbilitat del mètode descrit per Helquist i col·laboradors preparant la ciclohexanona **119**⁷³ a partir de ciclohex-2-enona, amb el mateix rendiment descrit en aquest treball.

⁶⁹ Si la reacció es duu a terme a la temperatura de reflux del THF es forma el compost ciclopropànic **116**: Bonjoch, J.; Bosch, J.; Domingo, A.; Linares, A. *Anales de Quimica, Serie C: Quimica Organica y Bioquimica* **1987**, 83, 131.

⁷⁰ El producte d'addició de Wurtz ja es formava, en petites quantitats (5% aprox.), independentment del temps d'addició (pocs minuts o en varies hores) de la solució del bromur sobre el Mg: Helquist, P.; Marfat, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 44, 4217.

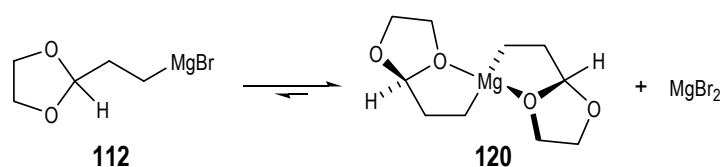
⁷¹ El $\text{CuBr} \cdot (\text{SMe}_2)$ és la forma de coure més convenient per les seves característiques de solubilitat favorables.

⁷² Bal, S. A.; Helquist, P.; Marfat, A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5045.

⁷³ ¹³C-RMN de **118** (90 MHz, CDCl_3) δ : 211.5, 104.3, 64.9, 64.8, 48.0, 41.4, 38.9, 31.2, 31.0, 30.6, 25.1.

Seguidament, s'aplicaren aquestes condicions per a la síntesi de la furanona **114**, utilitzant la butenolida **95** com electròfil, però en el cru de reacció només fou possible identificar el producte d'addició de Wurtz **117**.^{70,74}

Al 1987, Sworin i Neumann publicaren un estudi que qüestionava el treball desenvolupat per Helquist, on es conclou que la sal de coure no influeix en la regioselectivitat de la reacció d'addició, sinó que aquesta depèn de la temperatura de la reacció. Van descriure la preferència del reactiu de Grignard de Büchi **112** per efectuar l'addició conjugada a enones cícliques a -78 °C.⁷⁵ Segons aquests autors, l'espècie organomagnesià activa és el compost dialquilmagnesià **120** (Esquema 34). El seu predomini en l'equilibri d'Schlenk⁷⁶ es deu a la coordinació interna del metall central pels àtoms d'oxigen flanquejant. Aquesta "solvòlisi" intramolecular del magnesi provoca que l'àtom de carboni nucleòfil sigui més tou, mimetitzant la reactivitat dels compostos organocuprats.



Esquema 34: Equilibri d'Schlenk de **112**.

A la vista d'aquest antecedent, es prosseguí amb l'aplicació de la metodologia descrita per Sworin i Neumann per preparar **114**; és a dir, s'assajà la reacció d'addició conjugada del reactiu de Grignard **112** a la butenolida **95** (0.5 eq) a -78 °C en el si THF. No obstant, en l'espectre de ¹H-RMN del cru resultant no s'observaren senyals del producte d'addició conjugada **114**.

Tsantali i Takakis, l'any 2003, presentaren també l'estudi d'addició 1,4 del reactiu de Grignard **112** a α,β -cicloalquenones però utilitzant CuI catalític.⁷⁷ El temps de reacció disminuïa dràsticament comparat amb els treballs anteriors on empraven CuBr·(SMe₂) catalític. Les α,β -cicloalquenones de 6-, 7- i 8-membres conduïen als corresponents cetoacetals sense problemes,

⁷⁴ Preparat el reactiu de Grignard **112**, es refreda la mescla a -78 °C, s'addiciona la solució de CuBr·(SMe₂) (0.5 eq respecte **112**) en DMS en un període de 3 min i la mescla s'agita durant 1 h a aquesta temperatura. A continuació, s'afegeix la butenolida **95**, dissolta en èter dietílic, durant un període de 4 h i després s'agita en les mateixes condicions durant 10 h. Tot seguit, es deixa que la reacció assoleixi progressivament els 0 °C i s'atura amb solució saturada de clorur amònic agitant-ho durant 1.5 h a temp. amb. Després del tractament pertinent no s'obté el producte **114**, simplement es detecta **117**.

⁷⁵ Neumann, W. L.; Sworin, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3217.

⁷⁶ Schlenk, W.; Schlenk, W. *Ber.* **1929**, 62, 920.

⁷⁷ Takakis, I. M.; Tsantali, G. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6455.

però la de 5-membres, cas notòriament difícil en les addicions conjugades,⁷⁸ donava el cetoacetal corresponent amb un rendiment moderat. En aquest treball controvertiren els resultats obtinguts per Sworin i Neumann,⁷⁵ ja que en l'intent de reproduir les condicions descrites per aquests autors obtingueren un rendiment no gens satisfactori (el cru de reacció era complex per la presència del producte resultant de l'addició 1,2 i d'altres més pesants conseqüents de les addicions 1,4 i 1,2 consecutives). Vàrem aplicar també aquesta metodologia a la butenolida model **95**, de nou amb resultats insatisfactoris.

Cal esmentar que els estudis comentats fins ara (Helquist, Sworin i Tsantali) estan referits a enones i no a lactones α,β -insaturades.

Hanessian i col·laboradors, l'any 2000, van descriure l'addició conjugada de bromur d'isobutilmagnesi en presència de CuI a la (5S)-5-(*tert*-butildifenilsililoxi)metil-2(5H)-furanona, **121**,⁷⁹ (Figura 20). Donat que **121** sols divergeix del nostre substrat (**76**) en el tipus de substituent del grup protector silílic i malgrat el reactiu de Grignard emprat és diferent, es temptà l'obtenció de **114** d'acord amb el procediment descrit per aquests autors.⁸⁰ Dissortadament, no s'observà el producte esperat en l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció.

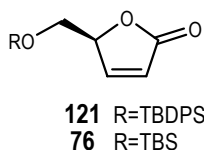


Figura 20

Utilitzant com a substrat la crotonolactona, es va modificar la metodologia de Hanessian aplicant altres condicions: variant la quantitat de l'espècie de Cu(I) emprada i la font d'aquest (CuI o CuBr·(SMe₂)), la temperatura de formació del compost organocuprat, el temps de reacció, la temperatura i el temps d'addició i de reacció de la butenolida, etc. Només en un d'aquests experiments s'obtingué (tot i que amb baix rendiment) el producte resultant d'addició conjugada **114**, identificat mitjançant l'espectre de ¹H-RMN (Figura 21).⁸¹ Els senyals més significatius són

⁷⁸ En el treball realitzat per Helquist i col·laboradors,⁷² la ciclopenten-3-ona ja presentava problemes en la reacció d'addició conjugada, calia emprar-hi 2 eq d'acetal a diferència dels altres casos on 1 eq d'acetal era suficient.

⁷⁹ Hanessian, S.; Moitessier, N.; Wilmouth, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7643.

⁸⁰ Utilitzant CuI (1 eq respecte **112**) en el si de THF/DMS es generaria el reactiu organocuprat **113** i seguidament se'n varià la temperatura de -78 °C a -40 °C i de nou -78 °C (per assegurar-ne la formació). L'addició conjugada a la crotonolactona s'acomplí a 0 °C.

⁸¹ S'addiciona la solució del magnesià sobre una suspensió de CuBr·(SMe₂) (1 eq) en THF i DMS a -20 °C, es deixa reaccionar entre -30-(-20) °C durant 30 min. A aquesta temperatura, s'afegeix la solució de la crotonolactona en THF i s'agita en les mateixes condicions durant 3 h. Després del tractament pertinent s'aïlla el producte **114**.

un multiplet a 2.62 ppm, corresponent als protons α -carbonílics H₃, un multiplet a 2.17 ppm corresponent al H₄, el doble doblet a 4.41 ppm corresponent a un H₅ i el protó acetàtic H_{3'} a 4.82 ppm.

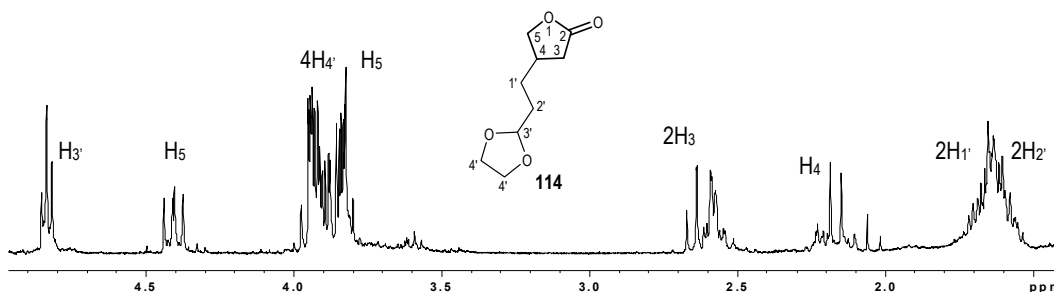
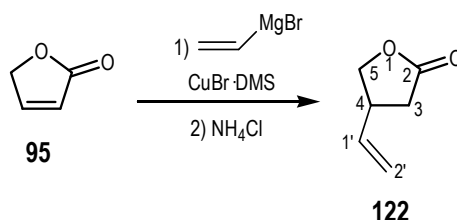


Figura 21. Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **114**.

Donat que no s'aconseguí millorar el rendiment d'obtenció de **114**, s'estudiaren altres alternatives per la introducció de la cadena alquíllica en β .

2.2.1.3. Síntesi de 4-viniltetrahidro-2-furanona, **122**

La introducció d'un grup vinil en la posició β de l'anell de butenolida també ens permetria allargar la cadena. Així doncs, es procedí a la preparació de **122** (Esquema 35).



Esquema 35: Síntesi de la butenolida **122**.

La reacció de la butenolida **95** amb bromur de vinil magnesi en presència de CuBr·(SMe₂) en el si de THF/èter va donar **122** en un 50% de rendiment.⁸² A la Figura 22 es mostra el seu espectre de ¹H-RMN. Són indicatius de **122** la presència dels senyals dels protons vinílics H_{1'} a 5.75 ppm i H_{2'} a 5.18 i 5.15 ppm, els dos doble doblets a 4.42 ppm i 4.00 ppm

⁸² Sahlberg, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (5), 679. El vinilcuprat catalític emprat a -25 °C és suficientment reactiu per donar l'addició 1,4, en canvi a -70 °C la reacció esdevé molt lenta.

corresponen als protons H₅, el multiplet a 3.21 ppm al H₄ i els dos doble doblets a 2.66 i 2.37 ppm corresponen als H₃.

L'intent d'obtenció de la butirolactona **123** (Figura 23) mitjançant el mateix procediment, i utilitzant la butenolida **121** com a substrat inicial, va fallir.

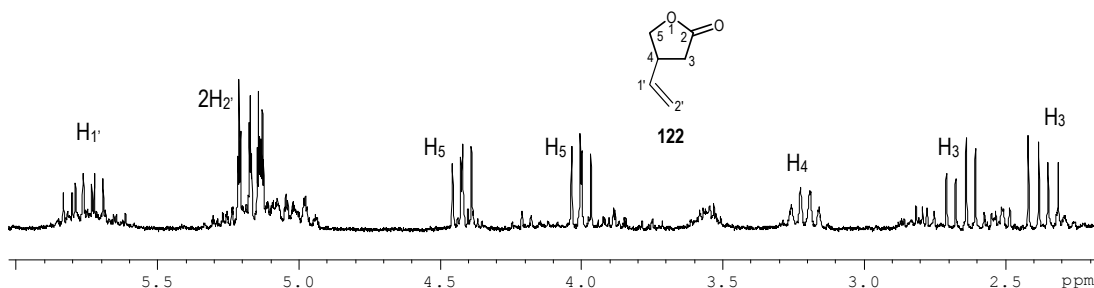


Figura 22. Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **122**.

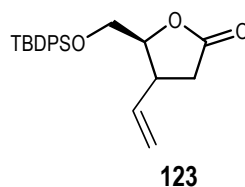


Figura 23

2.2.2. Reactius de Reformatsky

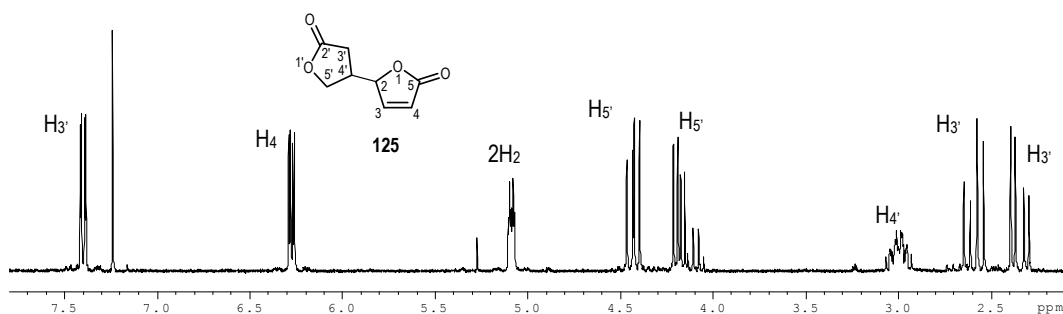
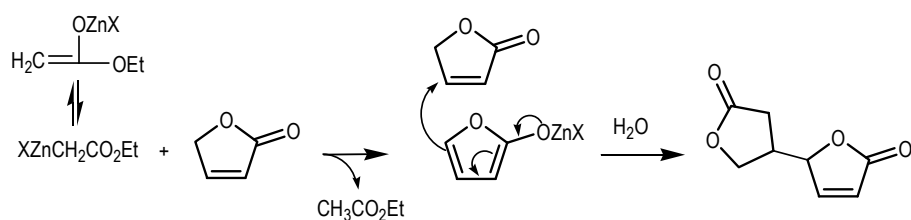
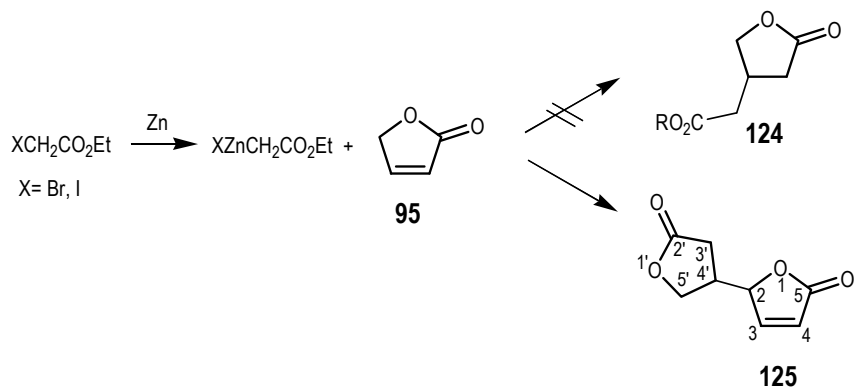
Paral·lelament als estudis citats anteriorment s'assajà l'addició conjugada de reactius de Reformatsky ja que a priori aquests permetrien la introducció directa d'un grup alcoxicarbonilmetil en la posició β de la butenolida. Aquest mètode, malgrat l'existència de reaccions competitives i a vegades baixos rendiments, pot resultar útil ja que no es poden preparar reactius de Grignard d' α -haloèsters.

En aquests assajos també s'ha utilitzat la crotonolactona com a substrat model i s'ha emprat Zn recentment activat i ultrasons per augmentar-ne la reactivitat.⁸³ També s'han realitzat experiments utilitzant l'In com a alternativa al Zn (Esquema 36).

Malauradament, el producte resultant no va ser l'èster esperat **124** sinó **125** resultant de la dimerització de la butenolida de partida via addició de Michael del seu enolat de zinc (Esquema 37). A la Figura 24 es presenta l'espectre de ¹H-RMN de **125**.

⁸³ S'han utilitzat les condicions experimentals descrites per l'addició conjugada de reactius de Reformatsky a lactames en: Dyer, J.; Moloney, M. G.; Keeling, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4573.

Quan s'utilitzà el reactiu de Reformatsky XCH_2CO_2Et/In ($X=Br,I$), la butenolida **95** no va reaccionar i es va recuperar completament. També s'intentà amb $BrCH_2CO_2Et/Zn$ i $BrCH_2CO_2^tBu/Zn$ amb un petit cristall de iode per activar el zinc, en una barreja de THF/DMPU com a dissolvents.



⁸⁴ Senyals assignables a **125**: 7.40 (dd, $J_{3,4}=5.8$ Hz, $J_{3,2}=1.5$ Hz, 1H:H₃), 6.27 (dd, $J_{4,3}=5.8$ Hz, $J_{4,2}=2.1$ Hz, 1H:H₄), 5.09 (dt, $J_{2,3}\approx J_{2,4'}=1.8$ Hz, 1H:H₂), 4.43 (dd, $J_{gem}=9.7$ Hz, $J_{5'a,4'}=7.7$ Hz, 1H:H_{5'a}), 4.18 (dd, $J_{gem}=9.6$ Hz, $J_{5'b,4'}=5.8$ Hz, 1H: H_{5'b}), 3.00 (m, 1H:H_{4'}), 2.59 (dd, $J_{gem}=17.9$ Hz, $J_{3'a,4'}=9.1$ Hz, 1H:H_{3'a}), 2.35 (dd, $J_{gem}=17.9$ Hz, $J_{3'b,4'}=6.6$ Hz, 1H:H_{3'b}).

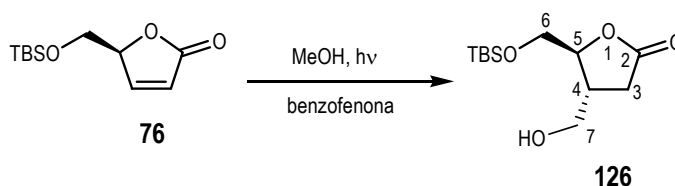
A la vista d'aquests resultats negatius, i tenint en compte l'opció d'aplicar altres estratègies més efectives d'introducció de cadenes en la posició β de l'anell de butenolida, s'abandonà aquesta metodologia sense plantejar-nos protocols alternatius.

2.3. Inserció radicalària activada fotoquímicament

2.3.1. Inserció de metanol

L'addició fotoinduïda d'alcohols a cicloalquenones va ser investigada per Fraser-Reid i col·laboradors⁸⁵ i per Paquette⁸⁶ i s'ha utilitzat com a pas clau en diverses síntesis.⁸⁷ A més d'alcohols, també es poden utilitzar com a reactius acetals i aldehids.^{85d}

Mann i Weymouth-Wilson estudiaren la inserció activada fotoquímicament d'alcohols a 2(5*H*)-furanones substituïdes en la posició 5.⁸⁸ Aquesta reacció sembla ser general i es tracta d'una addició regioespecífica i estereoselectiva. En un dels seus treballs addicionen metanol a la furanona **76** (Esquema 38).^{88c}



Esquema 38: Obtenció de **126**.

La reacció d'addició de metanol a enones conjugades fotoinduïda per la benzofenona es creu que procedeix segons el camí mecanístic resumit en l'Esquema 39.^{85d} En aquest procés, l'estat excitat triplet de la benzofenona, format per l'excitació i l'eficient creuament entre sistemes, abstruïu un àtom d'hidrogen del metanol generant el radical hidroximetil **127** i el radical benzhidril, **128**.⁸⁹ La inserció del radical **127** a l'enona **76** condueix al radical α -carbonílic **129**. Aquest

⁸⁵ a) Fraser-Reid, B.; Holder, N. L.; Yunker, M. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1286, b) Fraser-Reid, B.; Hicks, D. R.; Holder, N. L.; Walter, D. L. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3978, c) Anderson, R. C.; Fraser-Reid, B.; Hicks, D. R.; Walter, D. L. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3986, d) Beckwith, A. L.; Benko, Z.; Fraser-Reid.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2066.

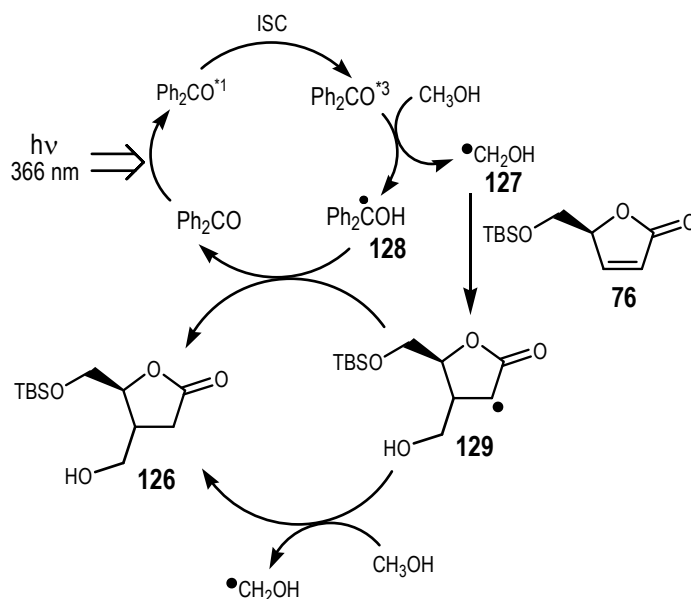
⁸⁶ Pansegrau, P. D.; Paquette, L. A.; Springer, J. P.; Wiedeman, P. E.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1461.

⁸⁷ a) Bundy, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *24*, 1957. b) Buenger, G. S.; Marquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3707.

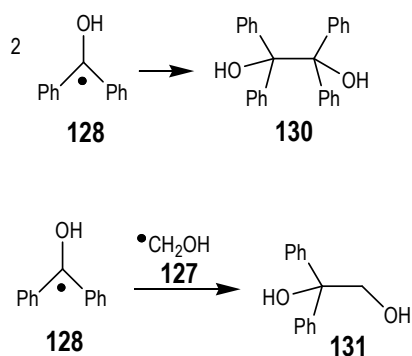
⁸⁸ a) Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 511. b) Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**, 3141. c) Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. C. *Organic Syntheses* **1975**, *75*, 139.

⁸⁹ Topp, M. R. *Chem. Phys. Lett.* **1975**, *32*, 144.

procés d'addició estaria afavorit pel caràcter nucleofílic del radical **127**.⁹⁰ A partir d'aquest punt, són possibles dos camins alternatius: l'abstracció d'un àtom d'hidrogen del radical benzhidril, **128**, regenerant la benzofenona; o bé, l'inici d'una reacció en cadena abstractant un àtom d'hidrogen d'una altra molècula de metanol, obtenint-se l'adducte **126**. La inserció de **127** a l'estat fonamental de l'enona es produiria en competència a la reacció d'acoblament d'obtenció de pinacols (per exemple **130** i **131**, Esquema 40).⁹¹



Esquema 39: Mecanisme de formació de l'adducte **126**.



Esquema 40: Obtenció de pinacols.

⁹⁰ a) Magnin, D. R.; Porter, N. A.; Wright, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2787. b) Cerutti, P.; Goth, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1395.

⁹¹ a) Rubin, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4615. b) Grossmann, H.; Koltzenburg, G.; Schenck, G. L. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 177.

Seguint el procediment descrit per Mann i Weymouth-Wilson, amb alguna modificació d'acord amb la nostra disponibilitat instrumental (emprant una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W), es va preparar **126**. S'irradià la butenolida **76** en el si de metanol en presència d'un equivalent de benzofenona⁹² i, després de 43 h, s'obtingué la butenolida **126** amb un 47% de rendiment (53% de rendiment respecte **76** consumit), recuperant-se un 12% de la butenolida de partida. El rendiment descrit a la bibliografia és 55%.

Els senyals més significatius de l'espectre de ¹H-RMN de **126** (Figura 25) són un multiplet a 3.72-3.59 ppm corresponent als protons α-hidroxílics H₇, els doblets a 2.70 i 2.29 ppm corresponents als protons α-carbonílics H₃ i el multiplet a 2.63 ppm corresponent al protó H₄.

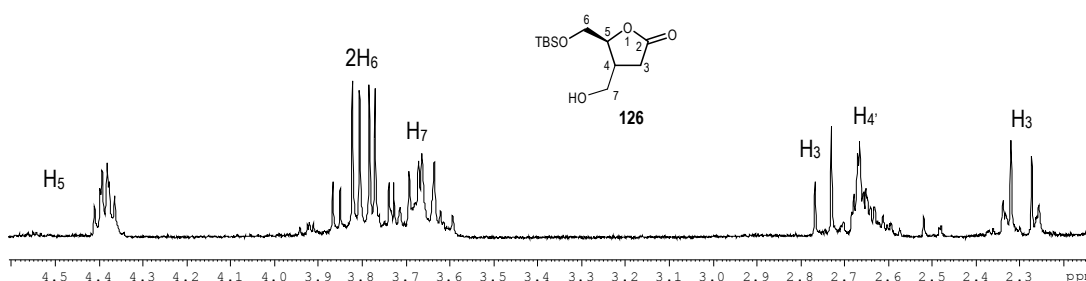


Figura 25. Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **126**.

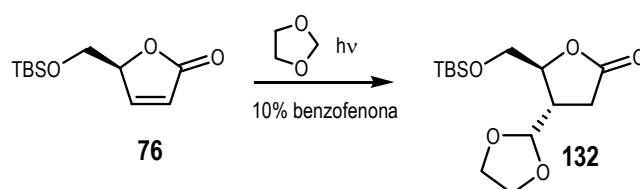
A banda del seu rendiment moderat, la lentitud d'aquesta reacció suposa un inconvenient important pel fet d'haver d'irradiar durant un període de temps tant llarg, amb la perillositat que això comporta. Per tant es va buscar una millor alternativa.

2.3.2. Inserció de dioxolà

Paral·lelament a la inserció de metanol descrita anteriorment, ens vàrem plantejar la inserció del grup dioxolanil a la butenolida **76** (Esquema 41). El grup dioxolanil (grup formil emmascarat) és molt versàtil, ja que endemés de ser un grup protector fàcilment amovible, es pot convertir directament en altres funcionalitats.⁹³ Així doncs, la introducció d'aquest grup funcional resulta molt atractiva ja que permetria assolir la molècula objectiu i àdhuc divergir a altres compostos d'estructura similar.

⁹² L'ús d'una quantitat inferior a un eq de benzofenona incrementa el temps de fotòlisi.

⁹³ a) Ley, S. V.; Baeschlin, D. J.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53. b) Carini, S.; Cerè, V.; Peri, F.; Pollicino, S. *Synthesis* **2000**, 1756.

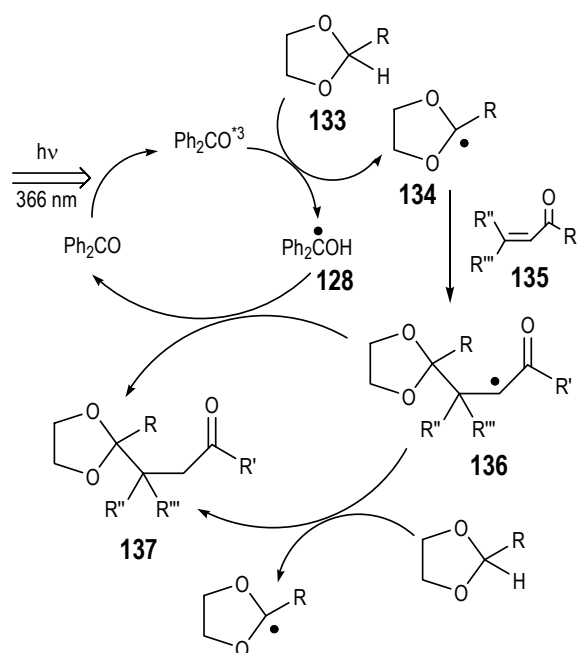
Esquema 41: Preparació de **132**.

A la bibliografia es descriu que la inserció fotoquímica de l'1,3-dioxolà a cetones α,β -insaturades s'acompleix amb bons i excel·lents rendiments.⁹⁴ El mecanisme d'aquesta reacció (Esquema 42) és anàleg al de l'addició conjugada fotoinduída de metanol. En aquest cas, els radicals 1,3-dioxolan-2-íl, **134**, són atrapats per cetones α,β -insaturades, **135**. El rendiment global d'aquest procés d'alquilació depèn primordialment de l'eficiència de captura del radical dioxolanil respecte altres reaccions competitives. Aquesta eficiència és funció de l'estructura de l'enona, essent les enones cícliques les que proporcionen rendiments més elevats. Els compostos d'estructura més rígida són millors capturadors de radicals tant per raons estèriques com electròniques. Un procés anàleg amb butenolides té molts pocs precedents.⁹⁵ Ghosh i col·laboradors, l'any 2004, publicaren un estudi d'addició conjugada de l'1,3-dioxolà a 5-(S)-hidroximetil-2(5H)-furanones diferentment protegides,³⁷ entre les quals s'inclouïa el substrat **76**. La diastereoselectivitat facial d'aquesta reacció no és rellevant per la síntesi ja que en transformacions posteriors el centre estereogènic generat es perdrà.

Per preparar la (5S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-íl)-tetrahidro-2-furanona, **132**, es va seguir el protocol descrit per Ghosh i col·laboradors.³⁷ La temperatura de la reacció i la quantitat de benzofenona emprada són paràmetres crítics en el rendiment de la reacció. La irradiació de la butenolida **76** es va dur a terme en presència benzofenona (10%) en el si de dioxolà desgasat i amb filtre de pyrex. La temperatura de la reacció es va mantenir inferior a 20 °C i la dissolució s'irradià amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W ó de 400 W, segons la quantitat de substrat utilitzat, durant 12 h (Taula 3). La purificació mitjançant cromatografia a través de gel de sílice va permetre aïllar **132** amb un rendiment molt elevat, tal i com es mostra en els resultats de la Taula 3. S'ha escalat considerablement la reacció respecte la descrita en el treball de Ghosh obtenint bons resultats.

⁹⁴ Albini, A.; Fagnoni, M.; Freccero, M.; Manfredi, C.; Mella, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5024.

⁹⁵ a) Schafer, K.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5709. Exemple d'addició diastereoselectiva fotoquímica de l'1,3-dioxolà a 4-metilenoxazolidin-5-ona quiral, té lloc amb bona diastereoselectivitat. b) Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. *Synlett* **1992**, 67. Exemple on l'addició de l'1,3-dioxolà a la 5(S)-hidroximetil-2(5H)-furanones es realitza en absència de benzofenona obtenint el fotoadducte *anti* en un 54% de rendiment, la diastereoselectivitat no és descrita però presumiblement el producte obtingut és un únic diastereòmer.



Esquema 42: Mecanisme de reacció.

Taula 3: Resultats obtinguts en la preparació de 132

Quantitat 76	Làmpada	Bany extern	Bany intern	temp. reacció	132 obtingut	Rdt (%)
1.00 g ^a	125 W	H ₂ O/gel (0 °C)	MeOH (-3 °C)	8 °C	1.32 g	99%
4.00 g ^b	400 W	MeCN/CO ₂ (-40 °C)	MeOH (-10 °C)	10 °C	4.61 g	87%

Capacitat del reactor fotoquímic: ^a300 ml, ^b650 ml.

2.3.2.1. Síntesis de les butenolides 140 i 141

La metodologia emprada en l'obtenció de la butenolida **140** es basa en la química del seleni i consisteix en la preparació del fenilseleno derivat de la furanona **132** amb la subsegüent β -eliminació *syn* del selenòxid.

Aquest mètode es fonamenta en les observacions de Sharpless⁹⁶ i Reich⁹⁷ en què enolats de liti de cetones, aldehids i èsters reaccionen de forma ràpida i neta amb halurs de fenilseleni conduint a compostos α -fenilseleno carbonílics i en l'estudi que els fenilalquilselenòxids experimenten fàcilment eliminació *syn*⁹⁸ formant olefines⁹⁹.

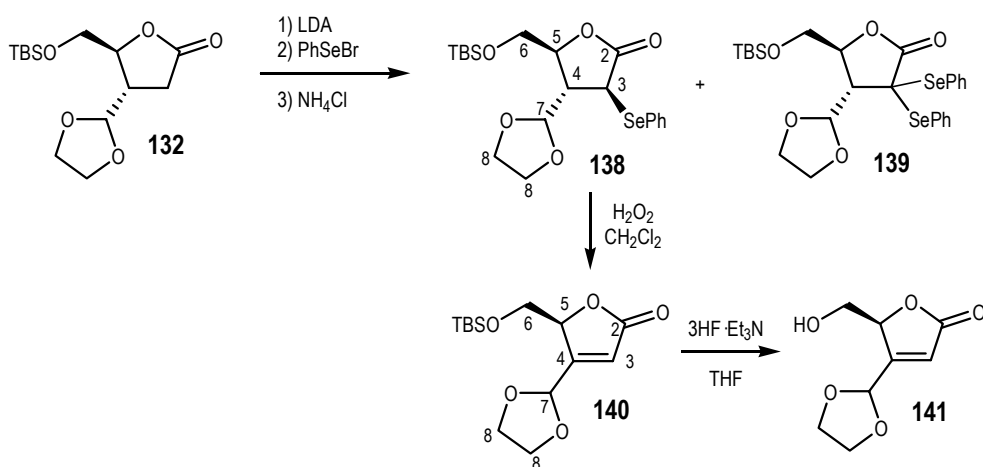
⁹⁶ Lauer, R. F.; Sharpless, K. B.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.

⁹⁷ Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813.

⁹⁸ Lauer, R. F.; Sharpless, K. B.; Young, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1979.

⁹⁹ a) Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Comm.* **1970**, 86; b) Lauer, R. F.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.

En primer lloc, es va assajar la formació del fenilseleno derivat **138** (Esquema 43). En la bibliografia es van trobar exemples de preparació de α -fenilselenolactones.¹⁰⁰ L'enolat de liti es va generar per tractament de la furanona **132** amb LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i seguidament s'atrapà amb difenildiseleni en presència d'HMPA en el si de THF. S'obtingué el producte **138** amb un 77% de rendiment recuperant un 20% del substrat de partida. Per tal de millorar la conversió de la reacció es procedí a modificar el protocol aplicat. S'utilitzà bromur de fenilseleni en lloc del difenildiseleni, ja que és més reactiu, s'evità la utilització d'HMPA,¹⁰¹ i es va variar la temperatura de reacció.



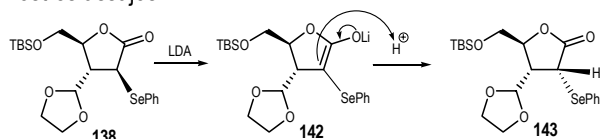
Esquema 43: Obtenció de les butenolides **140** i **141**.

En les noves condicions, juntament amb **138**, es va obtenir el subproducte de diaddició **139**. Per minimitzar la proporció d'aquest, es realitzaren diversos assajos, variant el nombre d'equivalents de LDA i de bromur de fenilseleni i la temperatura de reacció. L'augment de la quantitat de LDA emprada incrementava la proporció de **139**.¹⁰² La relació de bromur de fenilseleni utilitzada pràcticament no alterava el resultat, però la temperatura d'addició d'aquest i la de reacció foren factors determinants. S'observà que en disminuir la temperatura ($<-78\text{ }^{\circ}\text{C}$),

¹⁰⁰ Protocol seguit inicialment: Bermejo, F.; Redero, E.; Sandoval, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9597.

¹⁰¹ Compost de toxicitat elevada.

¹⁰² Emprar un excés de base podria afavorir la formació de l'epímer en C₃ de **138**. Aquest no ha estat detectat en les nostres assajos.



minvava la formació del subproducte. Finalment s'aconseguí preparar la fenilselenolactona **138** amb un 83% de rendiment, però també es formà **139** amb un 10%.

La identificació d'ambdós productes, **138** i **139**, va ser completa en base a les dades espectroscòpiques.

Referent a **138**, en l'EM realitzat s'observa el pic molecular ($m/z=459$) i de l'espectre d'IR destaca la banda corresponent als C-H aromàtics a 2953 cm^{-1} i l'absorció intensa a 1770 cm^{-1} deguda al grup carbonil de la lactona. L'assignació dels senyals de protó i carboni dels espectres de RMN es va fer amb l'ajut dels experiments bidimensionals COSY i la correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç (HMQC). En el seu espectre de ^1H -RMN (Figura 26b), destaca la presència dels senyals del grup fenil (δ 7.71-7.65 i 7.34-7.25) i el desplaçament que sofreix l' H_3 cap a camps més baixos (des de δ 2.70 i 2.44 en **132** a $\delta\approx 3.70$ en **138**). En l'espectre de ^{13}C -RMN s'observa inequívocament el carboni acetàlic (C_7) a δ 102.8 i destaca l'aparició dels nous senyals dels àtoms de carboni aromàtics (δ 135.5, 129.3, 128.8, 127.9) i el desplaçament dels carbonis C_4 i C_3 a δ 46.4 i 38.0, respectivament. La configuració dels centres estereogènics 4 i 5 ve determinada per la del substrat de partida **132**; la del centre 3 és la resultant de l'addició del grup fenilseleni per la cara oposada al grup voluminós dioxolànic, i queda corroborada amb l'obtenció de la butenolida **140**, ja que la disposició en *anti* del grup fenilseleni respecte el grup dioxolanil és l'única que permet l'ulterior β -eliminació *syn* del fenilselenòxid format.

Pel què fa al subproducte **139**, l'anàlisi de massa ens permet assegurar que tenim el producte de diaddició de fenilseleni perquè es detecta el pic molecular a 637 (ió $\text{M}+\text{Na}^+$) i el pic corresponent a la pèrdua d'un grup PhSe ($m/z=480$, ió $[\text{M}+\text{Na}-\text{PhSe}]^+$).¹⁰³ Els senyals de protó i carboni dels espectres de RMN es van assignar tenint en compte els experiments bidimensionals COSY i HMQC i també per comparació amb el seu precursor **138**. A banda del lleuger desplaçament de les senyals, cal destacar la desaparició del senyal corresponent al protó H_3 de **138** i la presència de noves senyals de protons aromàtics (Figura 26c).

A continuació es portà a terme l'oxidació del fenilselenoderivat **138** en heterofase ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}_2$) a $0\text{ }^\circ\text{C}$.^{41,45} Després del tractament adequat, s'obtingué el producte **140** amb un 96% de rendiment, $[\alpha]_{\text{D}}$: +54.5 (*c* 3.91, CH_2Cl_2). En alguns casos s'ha observat un subproducte (5-10% de rendiment) identificat per ^1H -RMN com a **144** (Figura 27). Aquest subproducte és inestable ja que l'èter silílic s'hidrolitza fàcilment donant la butenolida **145** (EM i IR enregistrats).

¹⁰³També s'ha enregistrat EMAR m/z (ESI-TOF)($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Se}_2\text{Si}$): calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$):615.0584, experimental: 615.0583

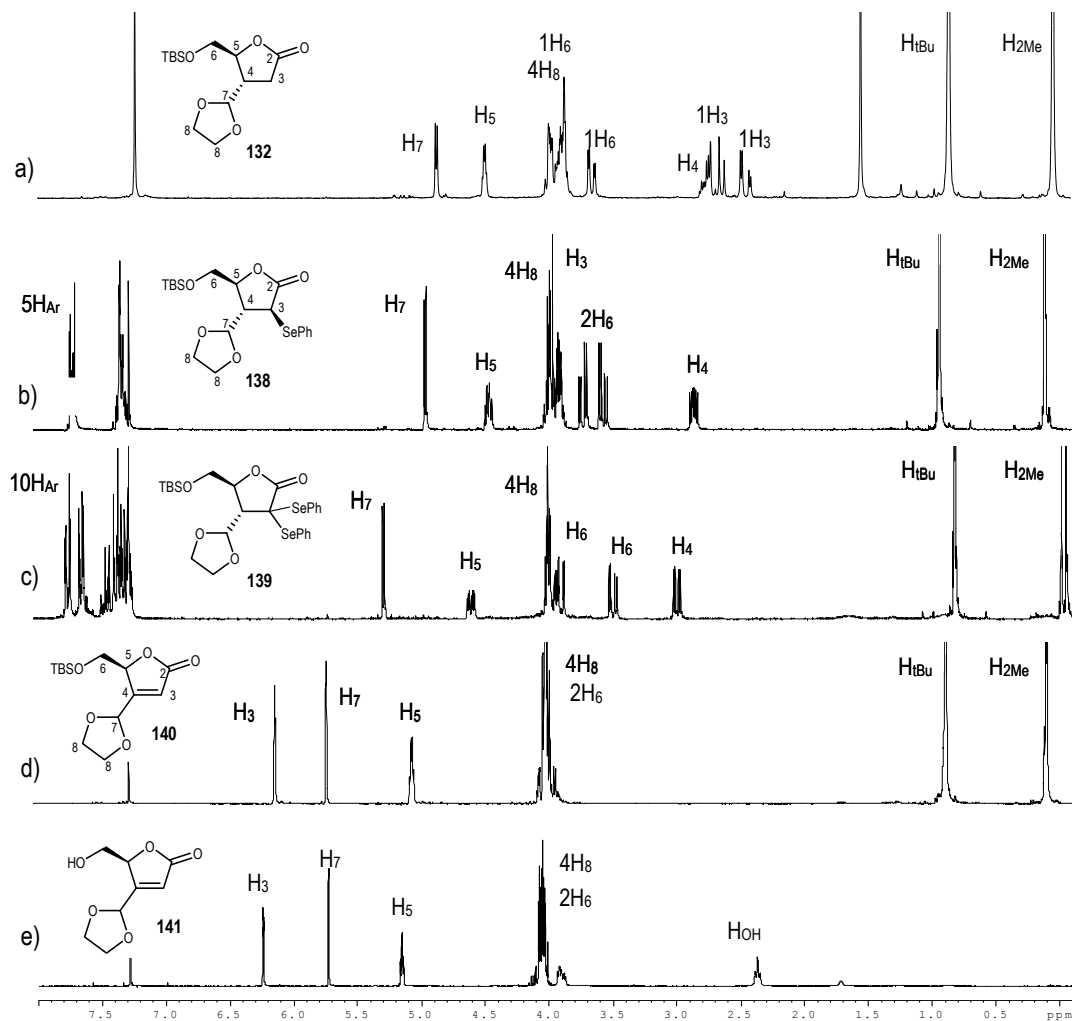
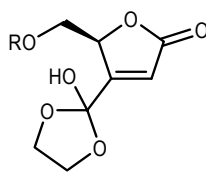


Figura 26. Espectres de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) a) **132**, b) **138**, c) **139**, d) **140** i e) **141**.



144 R=TBS
145 R=H

Figura 27

L'espectre de ^1H -RMN de **140** mostra el senyal corresponent al protó olefínic H_3 a δ 6.09 (Figura 26d). Per altra banda, a l'espectre de ^{13}C -RMN s'observa la presència dels àtoms de carboni olefínics, C_4 a δ 164.9 i C_3 a δ 119.2.

A partir de **140** es va preparar la butenolida **141** (Esquema 43) amb un 87% de rendiment per tractament amb $3\text{HF} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ ¹⁰⁴ en el si de THF i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. En l'EM s'observa el pic molecular $((\text{M}+\text{Na}^+), m/z=209)$. L'espectre d'IR presenta la banda ampla a 3429 cm^{-1} . Els espectres de RMN de protó i carboni, excepte per la desaparició dels senyals corresponents al grup TBS, són pràcticament iguals als del seu precursor **140**, sols presenten una major diferència de desplaçament químic els protons afectats pel grup hidroxil (el protó al·lílic, H₅, i els α -hidroxílics, H₆). Aquesta nova butenolida ens permetrà avaluar la conveniència de la protecció hidroxílica en les etapes posteriors; ja sigui influint en la diastereoselectivitat facial de la reacció fotoquímica que subsegueix, com facilitant la separació dels productes avinguts.

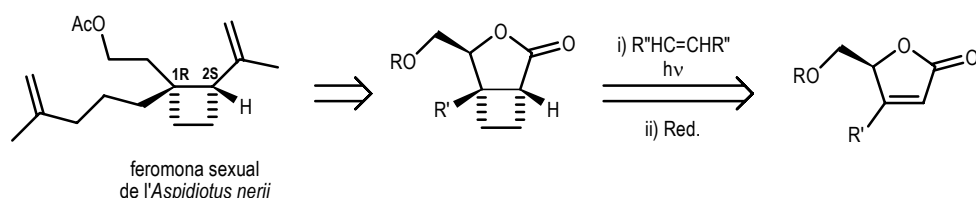
¹⁰⁴ També s'assajà emprant TBAF, però no funcionà satisfactòriament. En l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció no s'identificà cap senyal pertanyent al producte **141** i la presència del senyal corresponent a un protó d'aldehid evidencia l'obertura de l'anell dioxolànic.

3. FOTOCICLOADDICCIONS [2+2] DE 2(5H)-FURANONES A DERIVATS DE L'ETILÈ

3.1. Precedents

3.1.1. Introducció

La ruta sintètica proposada per sintetitzar la feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii* en aquesta tesi inclou com a pas clau la fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5H)-furanona quiral convenientment funcionalitzada a un substrat insaturat (Esquema 44). Les addicions fotoquímiques d'enones a olefines s'han emprat amb resultats molt satisfactoris en la preparació de sintons útils i versàtils^{21,23} que han permès la síntesi de productes naturals¹⁰⁵ i molècules amb estructures força inusuals.



Esquema 44: Anàlisi retrosintètica proposada.

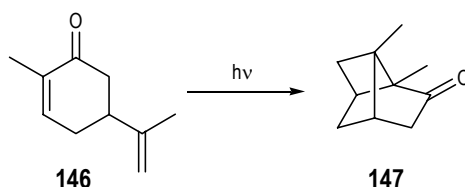
L'any 1908, un grup de químics italians liderats per Ciamician, descobriren la reacció de fotocicloaddició [2+2],¹⁰⁶ utilitzaren la llum solar com a font d'energia per induir la transformació de varis compostos orgànics, entre ells la carvona, tot i que no van poder establir inequívocament les estructures dels fotoproductes.

Mig segle després, Büchi i Goldman, van descriure que l'exposició de la carvona a la llum solar generava un producte que van poder caracteritzar com un cicloadducte [2+2], que anomenaren fotocarvona, **147** (Esquema 45).¹⁰⁷

¹⁰⁵ a) Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; The Royal Society of Chemistry; London; 1986, capítol 9, p 163. b) Baldwin, S. W. *Organic Photochemistry*; Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker: New York, 1981; capítol 2, p 123. c) Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145. d) Crimmins, M. T. *Comprehensive Organic Synthesis* 1991, Vol. 5, p 123. e) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683.

¹⁰⁶ Ciamician, G.; Silber, P. *Chem. Ber.* **1908**, 41, 1928.

¹⁰⁷ Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4741.



Esquema 45: Fotocicloaddició [2+2] intramolecular de la carvona.

Més endavant, a principis dels anys 60, sorgiren successives publicacions de variats autors com Eaton,¹⁰⁸ de Mayo¹⁰⁹ i Corey¹¹⁰ que tractaven la fotocicloaddició d'enones a alquens. Fou el principi de l'interès suscitat per aquest tipus de reacció des del punt de vista teòric, mecanístic i de les seves aplicacions sintètiques. Conseqüentment, es reconegué la gran aplicabilitat d'aquesta reacció, la qual permetia sintetitzar amb facilitat estructures moleculars complexes.

La fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a alquens s'ha utilitzat com a pas clau en la síntesis de productes naturals que contenen un anell ciclobutànic en la seva estructura (Figura 28) com per exemple: annotinina, **148**,¹¹¹ α i β -bourbonè, **149** i **150**,¹¹² cariofillè, **151**,¹¹³ formanosina, **152**,¹¹⁴ lineatina, **7**,^{25,115} els *spatanes* (stoechospermol, **153**, i spatol, **154**)¹¹⁶ i grandisol, **4**,^{24,117} així com en la preparació d'intermedis sintètics que per posteriors transformacions condueixen a productes que no contenen l'anell de ciclobutà.^{105c}

Nombrosos estudis sobre la inducció d'asimetria en aquests sistemes s'han aprofitat per fer síntesis estereoselectives.¹¹⁸ L'origen de l'estereodiferenciació es pot atribuir a un centre estereogènic present en l'enona cíclica o bé a auxiliars quirals ancorats en aquesta. La rigidesa de l'anell limita la llibertat conformacional i la diastereoselectivitat facial varia depenent de la

¹⁰⁸ a) Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2344. b) Eaton, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3695. c) Eaton, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 50.

¹⁰⁹ De Mayo, P.; Reid, S. T.; Yip, R. W. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2828.

¹¹⁰ Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570.

¹¹¹ Wiesner, K.; Poon, L.; Jirkovsky, I.; Fishman, M. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 433.

¹¹² a) White, J. D.; Gupta, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6171. b) Brown, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 162. c) Yoshihava, K.; Ohta, Y.; Sakai, T.; Hirose, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2263.

¹¹³ a) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485. b) Corey, E. J.; Nozoe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1652.

¹¹⁴ Matsumoto, T.; Miyano, K.; Ohfuné, Y.; Azuma, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *26*, 3035.

¹¹⁵ Mori, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2197.

¹¹⁶ Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3035.

¹¹⁷ Webster, F. X.; Silverstein, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5226.

¹¹⁸ a) Wiesner, K. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1655. b) Marini-Bettolo, G.; Sahoo, S. P.; Poulton, G. A.; Tsay, T. Y. R.; Wiesner, K. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 719. c) Blount, J. F.; Gray, G. D.; Atwal, K. S.; Tsay, T. Y. R.; Wiesner, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4413. d) Williams, J. R.; Callahan, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479. e) Salomon, R. G.; Sachinvala, N. D.; Raychaudhuri, S. R.; Miller, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2211. f) Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306. g) Demuth, M.; Palomer, A.; Sluma, H.-D.; Dey, A. K.; Kruger, C.; Tsay, Y.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1117. h) Lange, G. L.; Organ, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1425.

posició que ocupi el centre estereogènic i de la grandària dels grups situats en ell, així com de la presència d'altres substituents.

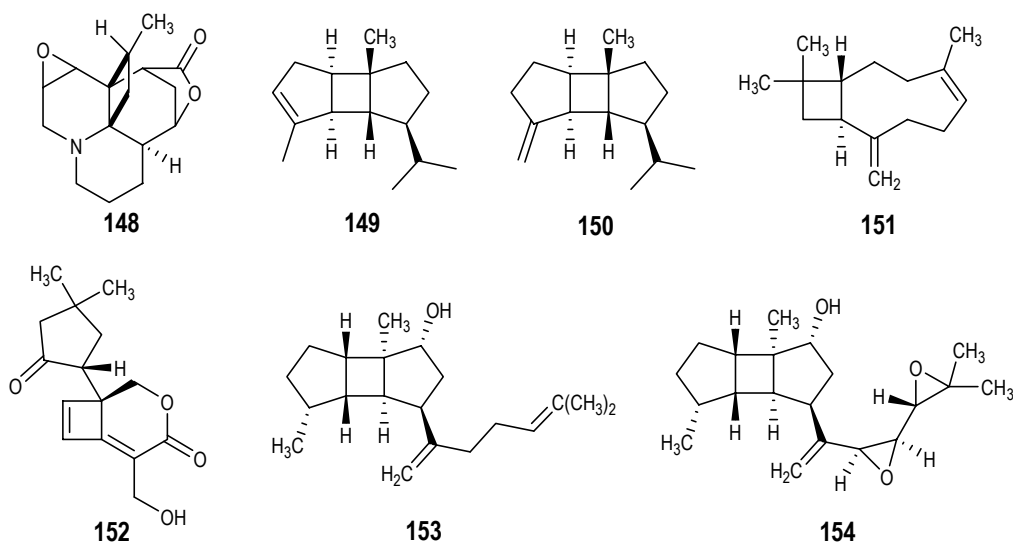
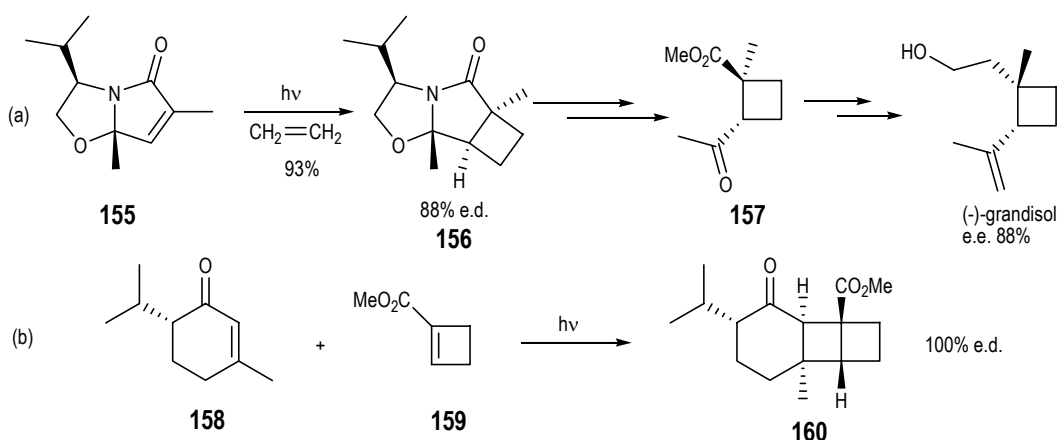


Figura 28. Productes naturals preparats utilitzant una fotocicloaddició [2+2] d'enones a alquens.

En l'Esquema 46 es mostren dos exemples, en (a) es descriu la fotocicloaddició [2+2] de la lactama bicíclica **155** a etilè, on el cromòfor tipus enona està unit a (*S*)-valinol que actua com a auxiliar quiral.^{118f} La posterior eliminació d'aquest condueix amb elevat excés enantiomèric al derivat ciclobutànic **157**, que es transforma posteriorment fins assolir la síntesi del (-)-grandisol. A l'exemple (b)^{118d} la irradiació de la piperitona **158**, que conté un centre estereogènic en la posició α respecte el grup carbonil, en presència del ciclobutè **159** rendeix el producte tricíclic **160** com a únic diastereòmer.

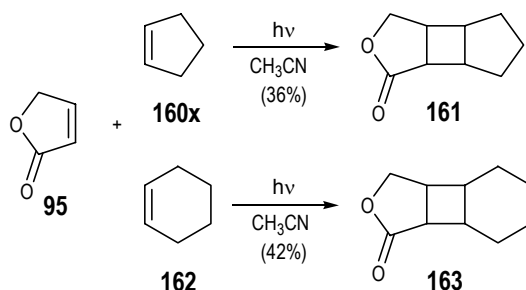


Esquema 46: Exemples d'inducció estereoselectiva.

3.1.2. Fotocicloaddicions [2+2] de 2(5H)-furanones a alquens

Malgrat el seu potencial sintètic, l'estudi de les lactones α,β -insaturades en reaccions de fotocicloaddició [2+2] ha estat molt reduït.^{105c,119} L'interès per aprofundir en el coneixement del comportament fotoquímic de les 2(5H)-furanones va portar a diferents autors a irradiar aquestes lactones en absència d'alquè i analitzar-ne els resultats. Van observar la capacitat que tenen de formar dímers i l'obtenció d'adductes amb el dissolvent i de productes de fotoreducció resultants de l'extracció d'hidrogen.¹²⁰

Tada i col·laboradors, l'any 1972, publicaren el primer treball que estudia la fotoreactivitat de les 2(5H)-furanones front olefines.¹²¹ Aquests autors van descriure que la fotocicloaddició [2+2] de la crotonolactona, **95**, a ciclopentè i ciclohexè transcorre amb un 36% i 42% de rendiment, respectivament (Esquema 47) i suggeriren que la fotocicloaddició té lloc via l'estat excitat triplet de la lactona.



Esquema 47: Fotocicloaddició [2+2] de **95** a ciclopentè i ciclohexè, Tada i col.

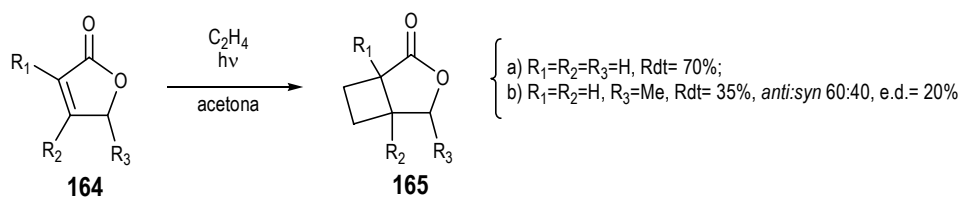
L'article publicat més tard per Kosugi i col·laboradors (1976) s'ha convertit en una obligada referència per l'estudi de reaccions de fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a alquens (Esquema 48).¹²² En aquest treball es generalitzen els efectes dels substituents en la lactona i l'olefina i les condicions de reacció en la distribució dels productes. El millor dels dissolvents emprats per la fotocicloaddició és l'acetona que sembla jugar un paper de sensibilitzador.

¹¹⁹ Fillol, L.; Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Sheikh, H. *Heterocycles*, **1990**, 31, 751.

¹²⁰ Anklam, E.; Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1466.

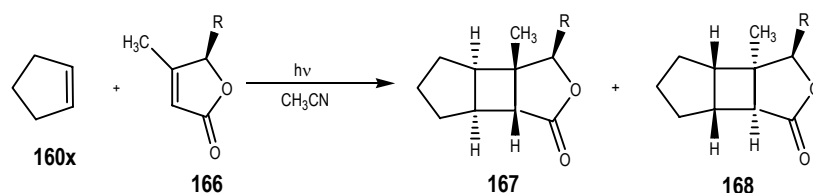
¹²¹ Tada, M.; Kokubo, T.; Sato, T. *Tetrahedron* **1972**, 28, 2121.

¹²² Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 520.



Esquema 48: Estudi de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a etilè, Kosugi i col.

L'any 1982, Koga i col·laboradors en relació a la síntesi total de (-)- β -bourbonè, **150**, publiquen el primer treball utilitzant 2(5*H*)-furanones quirals en la fotocicloaddició [2+2] a alquens.¹²³ En aquest treball àdhuc estudien la diferenciació diastereofacial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a ciclopentè (Esquema 49). Posteriorment, els mateixos autors amplien aquest estudi variant els substituents en la posició 5 de la lactona.¹²⁴ S'evidencia que l'olefina s'apropa majoritàriament per la posició menys impedida de la 2(5*H*)-furanona i que la diastereoselectivitat facial és tant més eficient quant més voluminós és el substituent R. Per tal d'explicar aquest fet es basen en la tendència a ciclar o revertir dels intermedis biradicalaris postulats.



Esquema 49: Fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a ciclopentè, Koga i col.

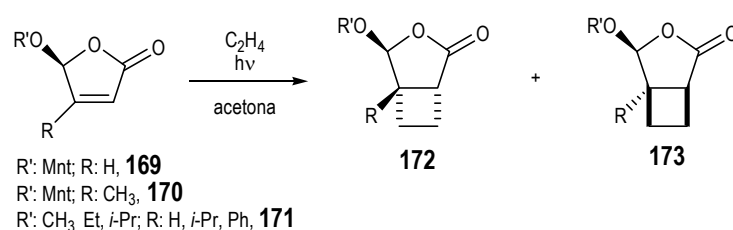
L'any 1989, Sharf i col·laboradors descriuen la síntesi de derivats ciclobutànics quirals de la (+)-(*S*)-5-mentiloxi-2(5*H*)-furanona, **169**, obtinguts mitjançant la fotocicloaddició [2+2] a etilè (Esquema 50).¹²⁵ S'observa l'augment de la diastereoselectivitat facial i disminució del rendiment a mesura que minva la temperatura. La presència d'un grup metil en la posició 4 de la 2(5*H*)-furanona provoca una reducció de la selectivitat facial. Amb l'estudi de diverses 5-alcoxi-2(5*H*)-furanones constaten que la diastereoselectivitat facial depèn bàsicament del substituent R i que la influència d'R' és negligible malgrat que el centre quiral de la posició 5 és l'origen de l'estereoinducció. Per raonar aquests resultats es recolzen en el model suggerit per Wiesner

¹²³ Tomioka, K.; Tanaka, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3401.

¹²⁴ Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1201.

¹²⁵ Hoffman, N.; Scharf, H-D.; Runsink, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2637.

l'any 1975 per compostos carbonílics α,β -insaturats en general.¹²⁶ Aquest model es basa en la piramidalització del C_β (orientació de la densitat d'spin) que es genera com a conseqüència del relaxament vibracional de les enones excitades (${}^3\pi\pi^*$). La densitat d'spin s'orienta en *syn* amb el grup alcoxi degut a la repulsió entre el grup R i el substituent OR' (Figura 29). L'alquè ataca principalment l'enona per la cara que presenta més densitat d'spin, per tant, s'afavoreix l'atac per la cara *syn* malgrat ésser la més impedida, i conseqüentment fa disminuir la proporció d'adducte *anti*.



Esquema 50: Fotocicloaddició [2+2] de oxi-2(5*H*)-furanones a etilè, Sharf i col.

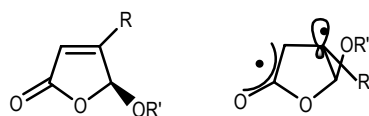


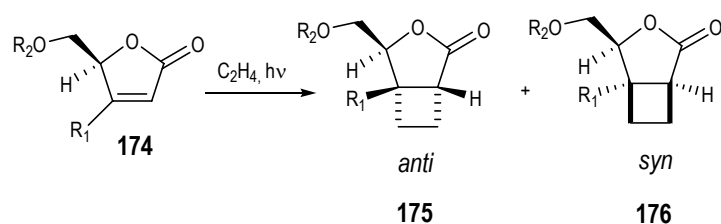
Figura 29. 5-Alcoxi-2(5*H*)-furanones estudiades i model de piramidalització del carboni β proposat, Scharf i col.

Un treball publicat l'any 1991¹²⁷ és l' inici d'una sèrie d'estudis realitzats en el nostre grup d'investigació sobre la fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones quirals a alquens (Esquema 51).¹²⁸ Aquests estudis tenen com objectiu determinar els factors que afecten la diastereoselectivitat facial: la temperatura (efecte mínim en la proporció *anti:syn* de cicloadductes), el dissolvent i filtre emprats (essent l'acetona/pyrex els més adequats per augmentar l'eficiència de les cicloaddicions) i els substituents R_1 (quan $R_1=Me$ disminueix la diastereoselectivitat facial en relació a $R_1=H$, en consonància amb els resultats descrits per Scharf) i R_2 (en augmentar la mida d'aquest s'afavoreix la formació del cicloadducte *anti* ja que l'alquè s'aproxima per la cara menys impedida de la lactona).

¹²⁶ Wiesner, K. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1655.

¹²⁷ Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1391.

¹²⁸ a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7455. b) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, *6*, 119. c) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1267. d) Gregori, A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6961.



Esquema 51: Fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones quirals a alquens, Font i col.

Per entendre aquests resultats, convé considerar el mecanisme de la reacció. Les 2(5*H*)-furanones poden ser excitées electrònicament per absorció directa de fotons o, més comunament, per sensibilització. S'accepta que en l'estat excitat l'enona és una espècie diradicaloide.¹²⁹ Això provoca, per una banda, la piramidalització del carboni β amb una hibridació sp^3 amb el radical ben localitzat i, per l'altra, una deslocalització del radical del carboni α amb el grup carbonil formant un radical acil amb hibridació sp^2 (Figura 30).¹³⁰ La hipòtesi mecanística formulada fou la formació d'un exciplex entre l'enona excitada i l'olefina, aquest pot revertir cap als reactius, evolucionar cap als cicloadductes o sofrir reaccions secundàries (Esquema 52).¹³¹ Posteriors estudis indicaren que l'intermedi 1,4-biradical és qui determina la diastereoselectivitat facial (Figura 31), que depèn de la diferència de velocitat de formació dels biradicals i de l'estabilitat relativa d'aquests segons la naturalesa dels substituents R_1 - R_3 . Quan $R_2=Me$ i $R_1=(CH_2OCOMe$ o $CH_2OCOBu)$, l'etilè s'aproxima per la cara menys impedida de manera que en l'etapa de formació del primer enllaç predomina **177** sobre **178**. Tanmateix, la repulsió entre R_1 i R_2 , en **177**, on estan disposats en *cis*, desestabilitza aquest intermedi i la formació del segon enllaç, facilitant la reversió a la 2(5*H*)-furanona i l'alquè de partida i disminuint la relació de cicloadductes *anti:syn*, com s'observa experimentalment.

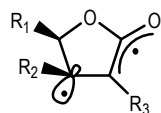
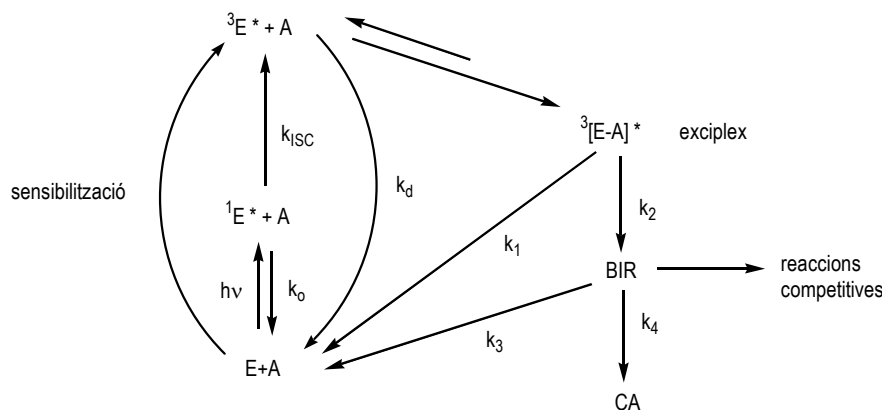


Figura 30. 2(5*H*)-furanona en estat excitat triplet.

¹²⁹ Schuster, D. I. 'The Chemistry of Enones' Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley; Chichester, 1989, pp 623-756.

¹³⁰ Broeker, J. L.; Eksterowicz, J. E.; Belk, A. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1847.

¹³¹ Paul de Mayo. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *4*, 41.



E: enona; A: alquè; BIR: 1,4-biradical, CA: cicloadductes.

Esquema 52: Esquema mecanístic proposat per Corey-de Mayo.

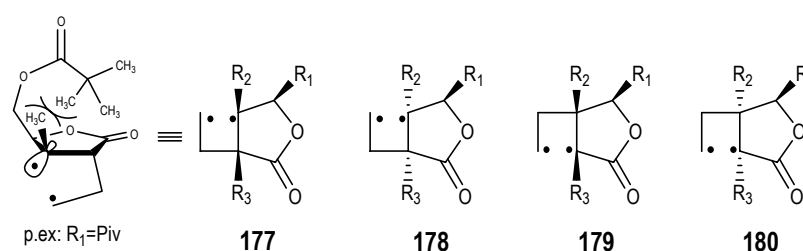
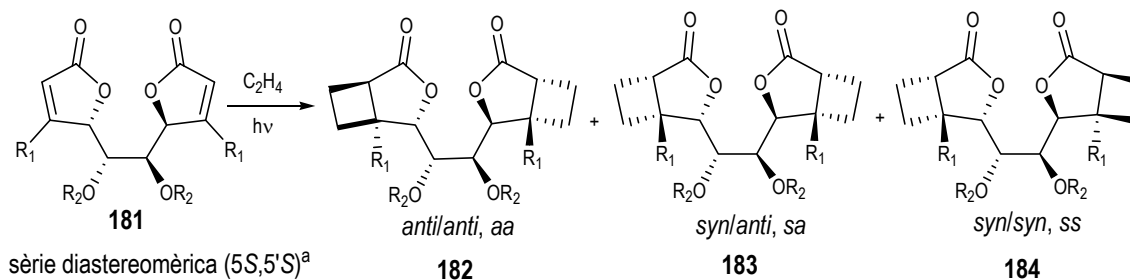


Figura 31. Espècies 1,4-biradicalàries intermèdies postulades.

El valor sintètic de la fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones a etilè es veu així limitat per la baixa diastereoselectivitat assolida. Aquesta es pot millorar emprant bis-2(5*H*)-furanones amb simetria C_2 (sintèticament equivalents) (Esquema 53), ja que la presència dels substituents R_2 i la resta simètrica de la molècula bloquegen la cara *syn* de la 2(5*H*)-furanona, conduint majoritàriament a cicloadductes *anti*. L'estudi de la influència dels grups R_2 en la diastereoselectivitat facial de la fotocicloaddició de bis-2(5*H*)-furanones a etilè fou realitzat pel Dr. Javier Raya en la seva tesi doctoral.³⁰ Aquesta sembla correlacionar amb el volum dels grups R_2 (amb TMS, diastereoselectivitat facial quasi total). En el cas de les bisbutenolides, s'observa que la presència d'un grup metil en l'anell de lactona no afecta l'excés diastereoisomèric, a diferència del que passava en les monobutenolides.



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

^aEn la sèrie diastereoisomèrica (5*R*,5'*R*) s'obtenen cicloadductes anàlegs als indicats.

Esquema 53: Fotocicloaddició [2+2] de diferents bis-2(5*H*)-furanones, **181**, a etilè.

3.2. Estudi de la fotocicloaddició [2+2] de butenolides a etilè

Així doncs, tenint en compte aquests precedents, es va procedir a la síntesi fotoquímica dels derivats ciclobutànics polifuncionalitzats.

Amb l'objectiu de trobar les millors condicions de reacció pel que fa al rendiment i diastereoselectivitat facial es va realitzar un estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les diferents furanones sintetitzades (Figura 32) a etilè o un derivat d'aquest.

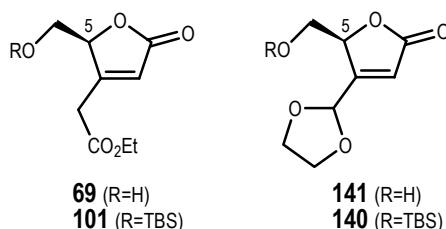


Figura 32. 2(5*H*)-furanones estudiades.

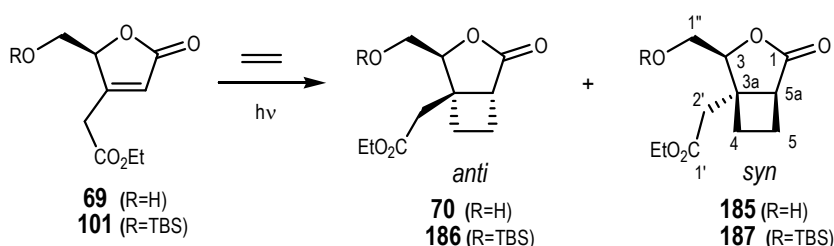
Com s'ha mencionat anteriorment, el substituent del centre estereogènic C₅ influeix en la diferenciació facial en funció del seu volum i la conformació que adopti. En, les butenolides en estudi, l'equilibri conformacional vindrà marcat principalment per les interaccions entre els diferents grups funcionals lligats a C₅ i C₄ de la butenolida. Per tant, davant la possible formació d'un pont d'hidrogen entre el grup hidroxil lliure amb el grup èster en **69** o amb el grup dioxolànic en **141**, generant una estructura més rígida que accentuaria el bloqueig de la cara *syn* augmentant potser d'aquesta manera la diastereoselectivitat *anti*, calia valorar la conveniència de la protecció del grup hidroximetil de la posició 5 de la furanona.

Es va descartar la utilització d'un grup pivaloïl com a protector¹³² ja que, tenint en compte la presència de la lactona, aquest condicionaria les transformacions posteriors de la síntesi. En principi, el grup *tert*-butildimetilsilil no hauria de donar problemes en la reacció fotoquímica ni interferir les reaccions posteriors sobre la lactona.¹³³

Per tots els experiments de fotocicloaddició [2+2] d'etilè a les diferents furanones assajades s'ha utilitzat una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W, filtre de pyrex i acetona com a dissolvent i sensibilitzador, d'acord amb les millors condicions descrites en substrats relacionats.¹²⁸ La reacció es duu a terme refredant externament el reactor fotoquímic a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany de CCl_4/CO_2) i fent circular per la camisa de refrigeració un corrent de metanol a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es satura la dissolució amb etilè, passant-ne un flux a través d'aquesta i, durant la irradiació, el reactor es manté connectat a una bureta de gasos amb etilè. El grau d'avenç de la reacció es segueix per anàlisi de cromatografia de gasos (en condicions del programa 1) i de capa fina. La proporció de productes es determina en base a la integració dels senyals de l'espectre de ^1H -RMN del cru de reacció.

3.2.1. Fotocicloaddició 69 i 101 a etilè

La irradiació de la butenolida **69** durant 4 h en presència d'etilè, utilitzant acetona com a dissolvent dóna, amb un 59% de rendiment, una barreja 46:54 dels cicloadductes **70** i **185**, respectivament, i a la vegada es recupera un 30% del substrat de partida **69** (Esquema 54). Per tant, la diastereoselectivitat facial de la reacció és molt baixa amb un lleuger predomini de l'isòmer *syn* (e.d.=8%).



Esquema 54: Fotocicloaddició [2+2] de **69** i **101** a etilè.

¹³² Els derivats de pivaloïl havien mostrat una bona diferenciació facial en les fotocicloaddicions d'altres furanones a etilè.^{24a}

¹³³ Estudis previs realitzats en el nostre grup de recerca han mostrat que el grup TBDPS dóna reaccions secundàries i de descomposició en les condicions de la reacció fotoquímica: Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Fu, X.; Racamonde, M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1283.

Segons l'anàlisi per cromatografia de gasos, la irradiació perllongada incrementa la quantitat de subproductes, que presumiblement apareixen degut a la fotodescomposició dels cicloadductes.

Amb aquesta reacció s'ha confirmat que la incorporació del grup etoxicarbonilmetil en la posició 4 de l'anell de la butenolida no impossibilita la fotocicloaddició amb etilè.

En la butenolida **69**, suposant que es formi un pont d'hidrogen intramolecular entre els grups hidroxil i carbonil (formant un anell de 8 baules), aquest no afavoreix la diastereoselectivitat facial *anti*, potser perquè s'allunya la cadena C₅ facilitant l'atac indistint de l'etilè per la cara *anti* o *syn*. També és possible que la interacció entre els substituents de les posicions 4 i 5 de l'anell de lactona desfavoreixi la formació del cicloadducte *anti* durant el tancament de l'intermedi 1,4-biradical, disminuint així la diastereoselectivitat facial de la reacció.

Anàlogament es procedí amb la irradiació de la butenolida sililada **101** durant 4.5 h, obtenint-se una barreja 62:38 dels cicloadductes **186** i **187** respectivament, amb un 92% de rendiment, recuperant-se un 3% del substrat inicial **101** (Esquema 54).

Encara que s'ha millorat respecte el substrat no protegit, la diastereoselectivitat facial de la reacció segueix essent baixa (e.d.=24%). Com abans, això es pot explicar en base a les espècies diradicalàries intermèdies i tenint en compte la presència del substituent en la posició 4. La diastereodiferenciació sembla correlacionar amb la grandària del substituent de la posició 5.

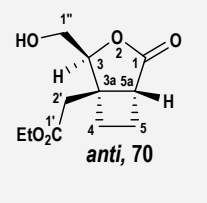
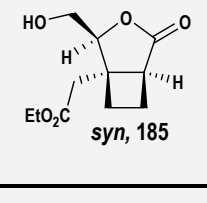
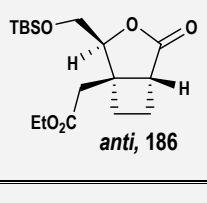
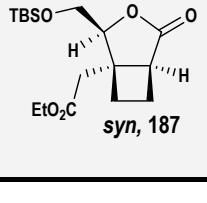
3.2.1.1. Elucidació estructural dels cicloadductes **70** i **185-187**

Tant en el cas dels adductes amb el grup hidroxil lliure com en el dels derivats silílics, els dos diastereoisòmers es separen per cromatografia en columna a través de gel de sílice. L'assignació dels senyals dels espectres de ¹H-RMN i ¹³C-RMN s'ha realitzat en base als seus desplaçaments químics i amb l'ajuda d'experiments COSY, DEPT, HMQC i HMBC. Els senyals de protó i de carboni més significatius estan resumits en les Taules 4 i 5.¹³⁴

A *priori*, la configuració relativa *anti* o *syn* dels cicloadductes es podria determinar basant-nos en l'espectre de ¹³C-RMN on el carboni metilènic angular C₂' del cicloadducte que prové de l'atac per la cara menys impedida, aproximació *anti*, ha d'aparèixer a camps més alts que el respectiu provenint de l'aproximació *syn*, degut a la compressió estèrica que suporta. A la vegada el mateix efecte s'hauria d'observar en C₁' (Figura 33).^{24a,25}

¹³⁴ La numeració d'algunes molècules (també en la part experimental) no és sistemàtica per tal de facilitar la interpretació dels espectres.

Taula 4: Dades de ^1H -RMN (CDCl_3) representatives pels cicloadductes **70** i **185-187**. Les constants d'acoblament (J) estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm.

Cicloadducte	H-3	H-4	H-5	H-5a	H-1''	H-2'
 <p><i>anti</i>, 70</p>	4.55 t $J_{3,1''}$: 2.5	2.55-2.23 abs.complexa (1H) 2.10-1.98 abs.complexa (1H)	2.55-2.23 abs.complexa (1H) 2.10-1.98 abs.complexa (1H)	2.79 m	3.91 d ampla (1H) 3.68 d ampla (1H) J_{gem} : 13.0	3.02 d ampla (1H) 2.92 d (1H) J_{gem} : 17.3
 <p><i>syn</i>, 185</p>	4.39 dd $J_{3,1''b}$: 6.7 $J_{3,1''a}$: 4.8	2.62-2.40 abs.complexa (1H) 2.14-1.86 abs.complexa (1H)	2.62-2.40 abs.complexa (1H) 2.14-1.86 abs.complexa (1H)	3.04 m	3.93 dd (1H) 3.80 dd (1H) J_{gem} : 12.0 $J_{1''b,3}$: 6.7 $J_{1''a,3}$: 4.8	2.72 m (2H)
 <p><i>anti</i>, 186</p>	4.50 m	2.53-2.34 abs.complexa (1H) 2.10-1.98 abs.complexa (1H)	2.53-2.34 abs.complexa (1H) 2.10-1.98 abs.complexa (1H)	2.70 m	3.83 dd (1H) 3.70 dd (1H) J_{gem} : 11.8 $J_{1''a,3}$: 2.2 $J_{1''b,3}$: 1.0	2.99 d ampla (1H) 2.92 d ampla (1H) J_{gem} : 16.9
 <p><i>syn</i>, 187</p>	4.34 dd $J_{3,1''a}$: 7.0 $J_{3,1''b}$: 5.5	2.51-2.41 abs.complexa (1H) 1.83 m (1H)	2.51-2.41 abs.complexa (1H) 2.03 m (1H)	3.12 m	3.94 dd (1H) 3.78 dd (1H) J_{gem} : 10.5 $J_{1''a,3}$: 7.0 $J_{1''b,3}$: 5.5	2.74 d (1H) 2.69 d (1H) J_{gem} : 15.8

Taula 5: Dades espectroscòpiques de ^{13}C -RMN representatives pels cicloadductes **70** i **185-187**. Els desplaçaments químics estan expressats en ppm.

Cicloadducte	C-1 (C=O)	C-1' (C=O)	C-3	C-1''	C-3a	C-5a	C-2'	C-4	C-5
<i>anti</i> , 70	180.3	171.5	86.6	61.8	44.4	43.6	36.9	30.3	21.8
<i>syn</i> , 185	178.8	170.8	85.3	61.6	43.8	43.1	40.2	24.4	20.8
<i>anti</i> , 186	179.6	171.6	85.7	62.5	44.6	44.0	36.8	30.0	22.0
<i>syn</i> , 187	179.0	170.7	83.1	61.5	44.6	42.7	40.1	24.5	20.8



Figura 33. Interaccions estèriques del grup metilè angular C_2 en els cicloadductes **70** i **185-187**.

Com s'aprecia en la Taula 5, en **70**, el senyal de C_2' apareix a camp més alt (δ 36.9) que el corresponent C_2' del cicloadducte **185**, amb menys interacció estèrica (δ 40.2). No obstant, aquest efecte no s'observa en el C_1'' com seria d'esperar, per això aquest criteri no és suficient

per determinar l'estereoquímica dels cicloadductes. Per tant, s'han realitzat també experiments de n.O.e (Figura 34). La irradiació dels protons $H_{2'}$ (δ 2.9) del cicloadducte **70** produeix n.O.e sobre els protons $H_{1''}$ (δ 3.8) i viceversa. Aquests resultats corroboren l'estereoquímica *anti* per aquest compost, ja que és l'única disposició possible per poder observar aquest efecte.

El mateix criteri s'aplica als cicloadductes **186** i **187** i amb l'anàlisi dels experiments NOESY (Figures 35 i 36) se'n confirma l'estereoquímica. En **186**, la presència de pics creuats entre els protons $H_{1''}$ (δ 3.70) i $H_{2'}$ (δ 2.99 i 2.92), entre els protons H_3 (δ 4.50) i H_4 (δ 2.53 i 2.34), i les respectives viceverses, confirmen l'estereoquímica *anti* per aquest compost. En el cas de **187**, on el grup etoxicarbonilmetil està en disposició *anti* respecte el grup metilè de la posició 5, no s'observa pic creuat entre els protons $H_{1''}$ (δ 3.94 i 3.78) i $H_{2'}$ (δ 2.69) ni entre els protons H_3 (δ 4.34) i H_4 (δ 2.51-2.41 i 1.83). La presència dels pics creuats en canvi entre els protons $H_{1''}$ (δ 3.94 i 3.78) i H_4 (δ 2.51-2.41) n'asseguren l'estereoquímica *syn* (Figura 36).

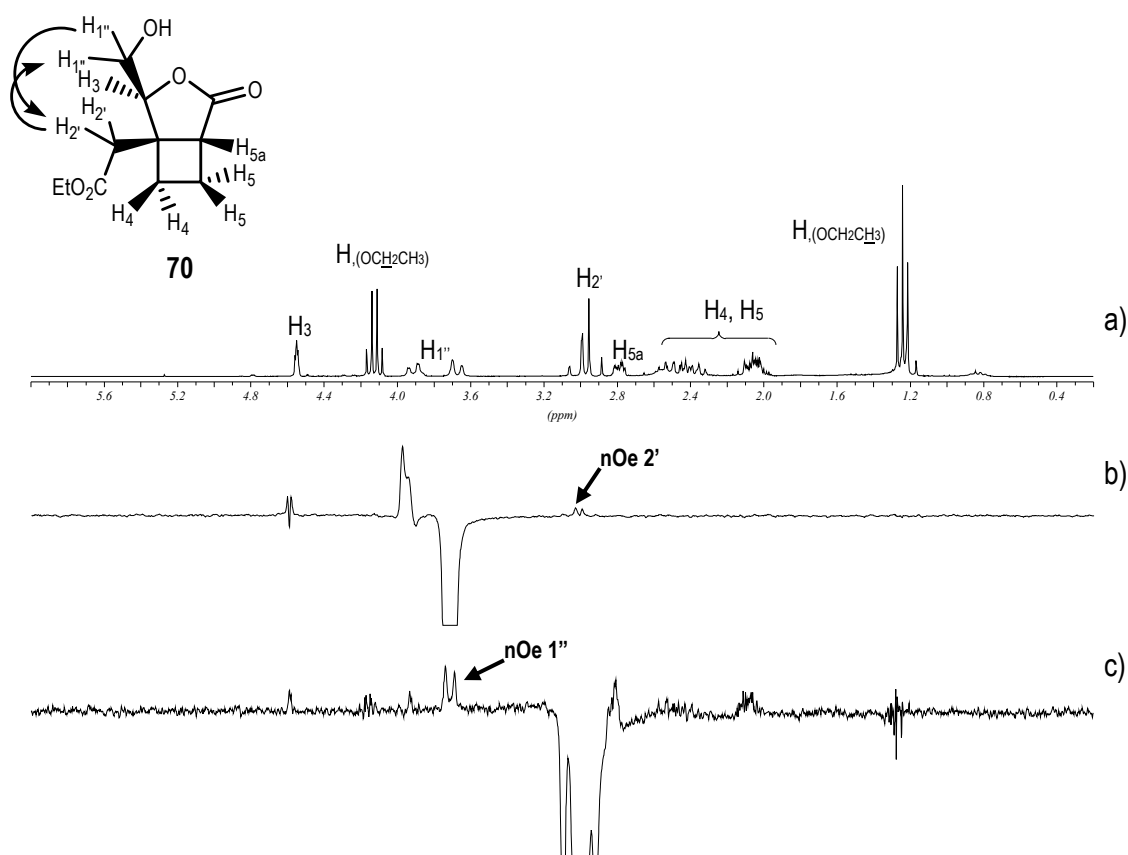


Figura 34. Experiment de n.O.e diferencial de **70**, a) espectre de $^1\text{H-RMN}$; b) irradiació d' $H_{1''}$, c) irradiació d' $H_{2'}$.

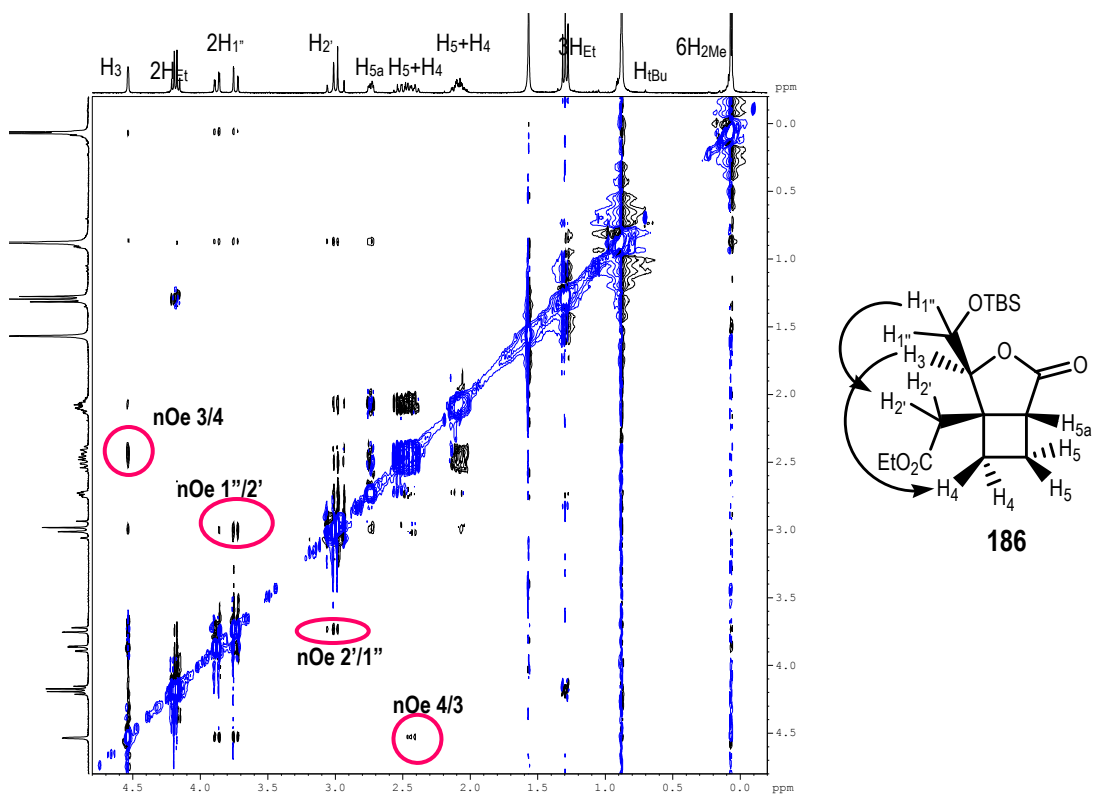


Figura 35. Experiment NOESY de 186.

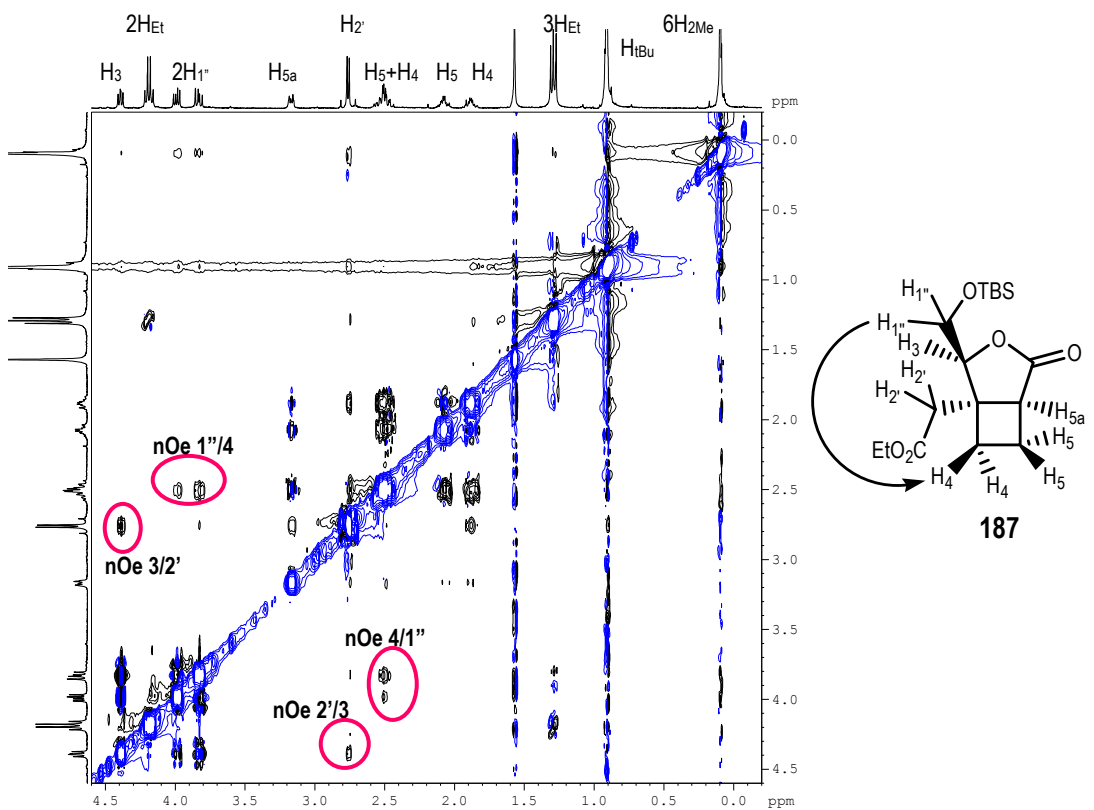
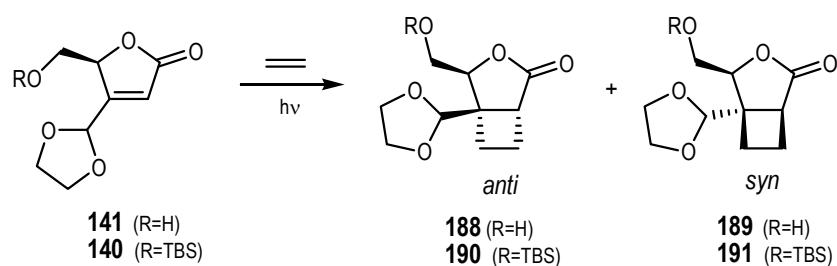


Figura 36. Experiment NOESY de 187.

3.2.2. Fotocicloaddició 141 i 140 a etilè

Els experiments de fotocicloaddició de **141** i **140** a etilè es varen realitzar anàlogament als anteriors (Esquema 55). Per irradiació del compost **141** durant 3 h en atmosfera d'etilè s'obtingué, amb un 79% de rendiment, una mescla 53:47 dels cicloadductes **188** i **189**, recuperant-se un 8% de la butenolida de partida. Així doncs la diastereoselectivitat facial de la reacció és molt baixa, encara que en aquest cas s'observa un lleuger predomini del cicloadducte *anti* (e.d.=6%).



Esquema 55: Fotocicloaddició [2+2] de **141** i **140** a etilè.

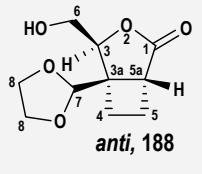
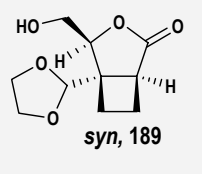
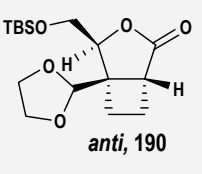
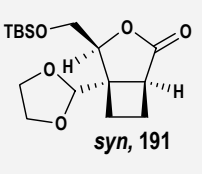
La irradiació de **140** durant 9 h en atmosfera d'etilè condueix amb un 75% de rendiment a una mescla de **190** i **191** en una proporció de 63:37, es recupera un 8% de **140**. Per tant, la diastereoselectivitat antifacial és del 26%, similar a l'assolida a partir de la butenolida anàloga amb el grup èster **101**.

3.2.2.1. Elucidació estructural dels cicloadductes 188-191

L'elucidació estructural dels cicloadductes **188-191** s'ha efectuat mitjançant diferents experiments de RMN. Les Taules 6 i 7 recullen les dades espectroscòpiques més rellevants dels cicloadductes obtinguts. Els valors recollits, juntament amb l'ajuda d'experiments NOESY, han permès realitzar l'assignació estereoquímica.

Una dada fonamental és el valor del desplaçament químic del carboni acetàtic, C₇. En els cicloadductes *syn* aquest ha d'aparèixer a camps més alts que el corresponent als isòmers *anti*, a causa de la compressió estèrica que suporta aquest carboni, com ja s'ha mencionat anteriorment (Figura 37).

Taula 6: Dades de ^1H -RMN (CDCl_3) representatives pels cicloadductes **188-191**. Les constants d'acoblament (J) estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm.

Cicloadducte	H-3	H-4	H-5	H-5a	H-6	H-7
 anti, 188	4.32 t $J_{3,6}$: 2.7	2.34 m (1H) 2.14 m (1H)	2.51 m (1H) 2.03 m (1H)	3.04 t $J_{5a,5}$: 9.6 $J_{5a,5}$: 2.8 $J_{5a,3}$: 2.8 $J_{5a,4}$: 0.9	3.81 m (2H)	5.17 s
 syn, 189	4.49 t $J_{3,6}$: 6.0	2.37 m (1H) 2.14-1.99 abs.complexa (1H)	2.47 m (1H) 2.14-1.99 abs.complexa (1H)	3.10 t $J_{5a,5}$: 9.9 $J_{5a,5}$: 2.9 $J_{5a,3}$: 2.9 $J_{5a,4}$: 1.0	4.11-3.88 abs.complexa (1H) 3.78 dd (1H) J_{gem} : 11.9 $J_{6,3}$: 5.7	5.00 s
 anti, 190	4.24 t $J_{3,6}$: 1.8	2.28 m (1H) 2.07 m (1H)	2.49 m (1H) 1.97 m (1H)	2.96 dddd $J_{5a,5}$: 9.4 $J_{5a,5}$: 3.4 $J_{5a,3}$: 2.3 $J_{5a,4}$: 1.0	3.82 d (2H) $J_{6,3}$: 1.8	5.24 s
 syn, 191	4.46 t $J_{3,6}$: 5.6	2.30 m (1H) 2.10 m (1H)	2.41 m (1H) 2.01 m (1H)	2.96 dt $J_{5a,5}$: 9.9 $J_{5a,5}$: 2.9 $J_{5a,4}$: 2.9	4.02-3.87 abs.complexa (1H) 3.80 dd (1H) J_{gem} : 11.0 $J_{6,3}$: 5.6	4.92 s

Taula 7: Dades de ^{13}C -RMN representatives pels cicloadductes **188-191**. Els desplaçaments químics estan expressats en ppm.

Cicloadducte	C-1 (C=O)	C-7	C-3	C-6	C-3a	C-5a	C-4	C-5
anti, 188	179.7	102.5	85.5	61.8	48.7	41.0	26.4	23.4
syn, 189	178.4	104.3	81.5	61.4	48.9	40.9	21.7	19.9
anti, 190	180.0	102.8	84.8	62.4	49.1	42.1	25.0	23.9
syn, 191	179.1	104.5	81.9	62.4	49.0	39.8	20.3	21.8

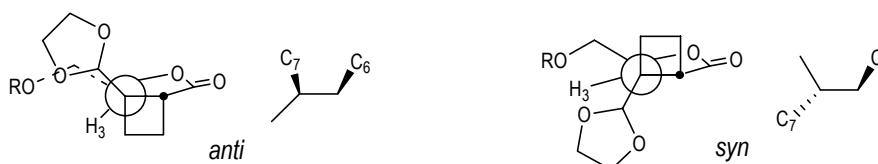


Figura 37. Interaccions estèriques del carboni acetàlic en els cicloadductes **188-191**.

Com s'observa a la Taula 7, els senyals corresponents als carbonis C_7 dels cicloadductes **189** i **191** surten a camps més baixos (δ 104.3 i 104.5, respectivament) que pels adductes **188** i **190** (δ 102.5 i 102.8, respectivament) amb més interacció estèrica. Com abans,

aquest efecte no s'evidencia en el C₆ com seria previsible. Així doncs, per tal de recolzar l'assignació de l'estereoquímica dels cicloadductes es realitzen experiments NOESY. A continuació se n'analitzen dos exemples, un cicloadducte en disposició *anti* (**190**) (Figura 38) i l'altre en *syn* (**191**) (Figura 39).

En el cas de **190**, l'existència de pics creuats entre els protons H₆ (δ 3.82) i H₇ (δ 5.24) i viceversa, i entre els protons H₃ (δ 4.24) i H₄ (δ 2.07) i viceversa, permeten establir l'estereoquímica *anti* per aquest compost. Referent al cicloadducte **191** no es detecten pics creuats entre els protons H₃ (δ 4.46) i H₄ (δ 2.30 i 2.10) i entre H₆ (δ 3.80 i 3.78) i H₇ (δ 4.92) i la seva estereoquímica *syn* queda confirmada per l'observació dels pics creuats entre els protons H₆ (δ 3.80 i 3.78) i H₄ (δ 2.30 i 2.10) i viceversa.

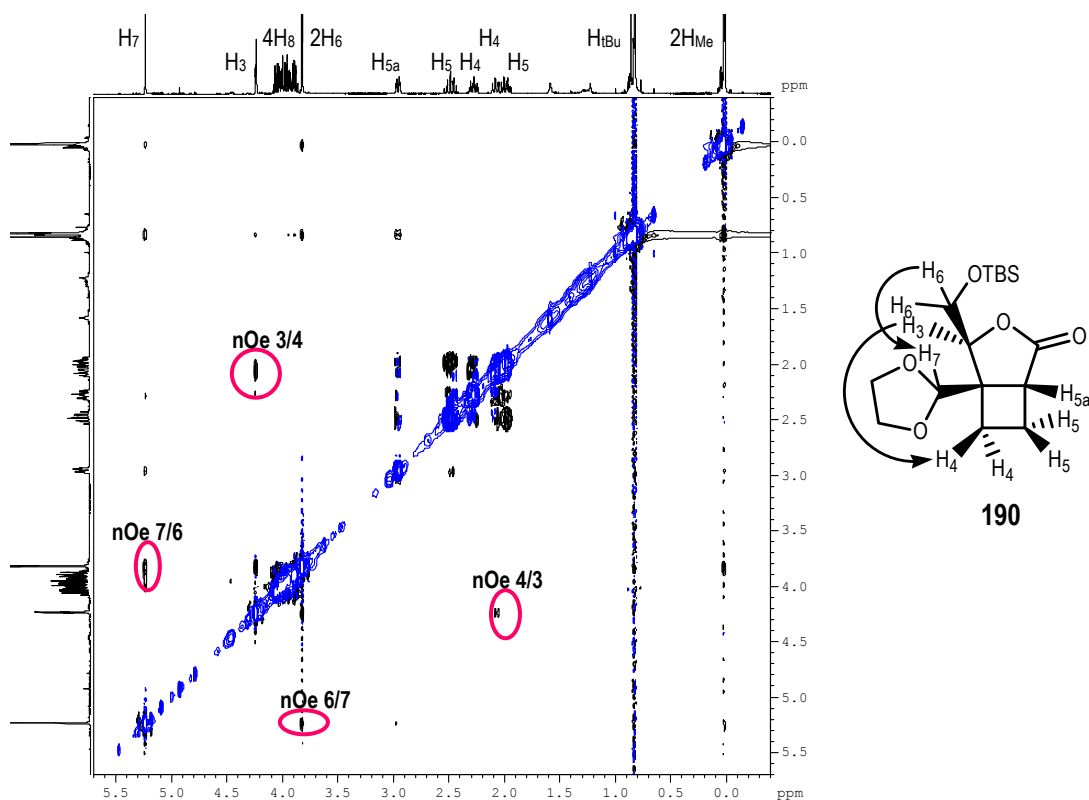


Figura 38. Experiment NOESY de **190**.

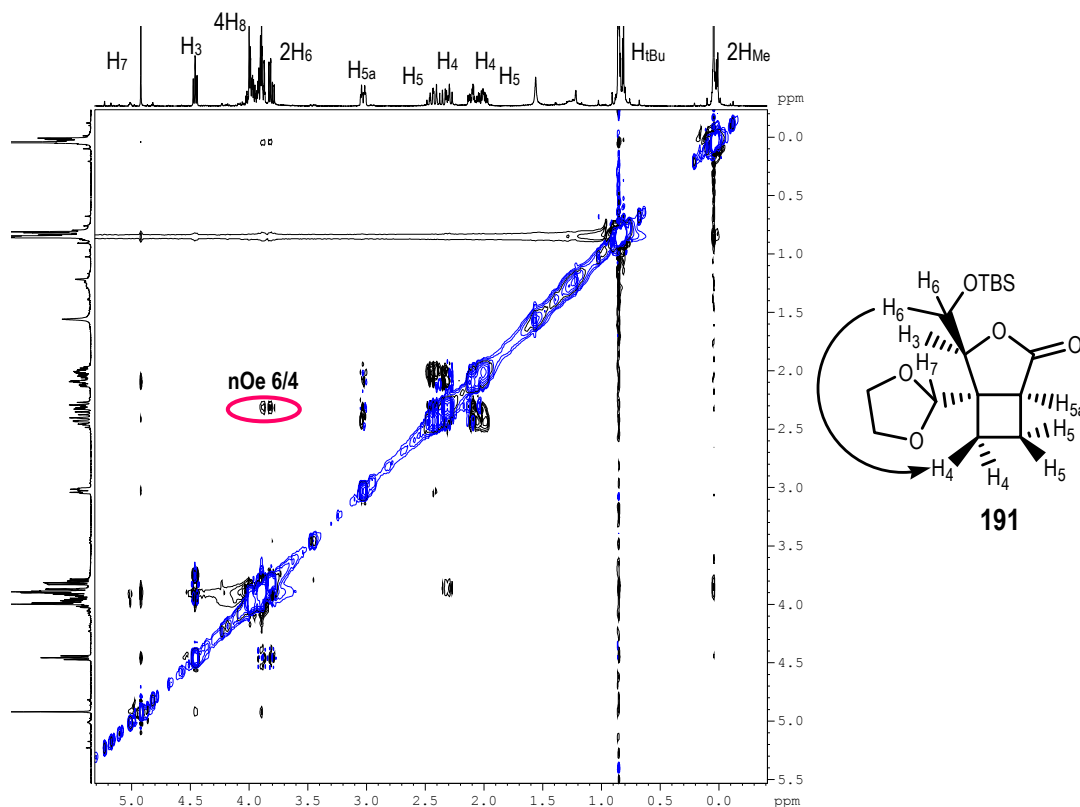
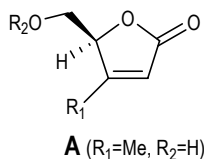


Figura 39. Experiment NOESY de 191.

3.2.3. Resum

A la Taula 8 es resumeixen els resultats obtinguts en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les butenolides **69**, **101**, **141** i **140** a etilè (Exp.6-9). Malgrat els bons rendiments aconseguits en aquestes fotocicloaddicions, la diastereoselectivitat facial assolida és baixa. Aquests resultats estan d'acord amb els obtinguts en estudis precedents del nostre grup (Exp.1-5), on es va veure que en el cas en què hi ha un metil en la posició 4 de la butenolida l'excés diastereoisomèric disminueix respecte l'obtingut emprant la butenolida no substituïda en 4. Això es pot explicar tenint en compte les possibles evolucions de les espècies diradicalàries intermèdies. Per altra banda, l'augment del volum de R_2 provoca una diferenciació més efectiva de les cares diastereotòpiques de la furanona a favor de l'adducte *anti* (comparar Exp.1 i 2; 1 i 3; 6 i 7; 8 i 9). Tanmateix la diastereoselectivitat facial continua essent moderada. Per intentar millorar-la, es va decidir assajar com a procediment alternatiu per a preparar els derivats ciclobutànics, la fotocicloaddició de les mateixes butenolides a *cis*-1,2-dicloroetilè.

Taula 8: Resultats obtinguts en la fotocicloaddició [2+2] de butenolides a etilè.

Exp.	Substrat	R ₁	R ₂	Rdt (%) ^a	anti:syn (%)	e.d. (%)
1	9	H	H	66	66:34	32
2	76	H	TBS	31	73:27	46
3	10	H	Piv	49	78:22	56
4	A	Me	H	65	60:40	20
5	12	Me	Piv	70	62:38	24
6	69	CH ₂ CO ₂ Et	H	59 (83)	46:54	8
7	101	CH ₂ CO ₂ Et	TBS	92 (95)	62:38	24
8	141	dioxolanil	H	79 (85)	53:47	6
9	140	dioxolanil	TBS	75 (81)	63:37	26

^a Entre parèntesis s'indica el rendiment respecte el substrat de partida consumit.

3.3. Preparació de derivats ciclobutànics mitjançant la fotocicloaddició [2+2] de butenolides a *cis*-dicloroetilè

3.3.1. Precedents

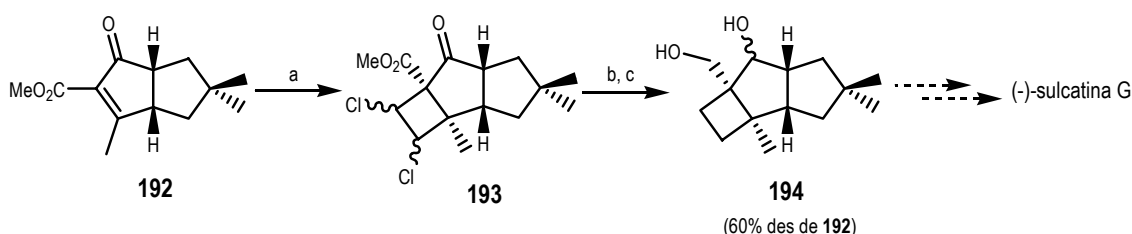
Com ja s'ha mencionat anteriorment, en el nostre grup de recerca s'havien preparat diversos derivats ciclobutànics mitjançant la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a etilè.^{127,128,133} Encara que els rendiments podien arribar a ser elevats, les selectivitats facials aconseguides eren, com en el present treball, entre baixes i moderades. A més, tenint en compte el caràcter perillós de l'etilè és desaconsellable augmentar l'escala de la reacció a nivell multigram. Aquests factors incitaren al desenvolupament d'una estratègia per la síntesi dels derivats ciclobutànics, consistent en la utilització del (*Z*)-1,2-dicloroetilè en lloc d'etilè en la fotocicloaddició [2+2] i el posterior tractament reductiu dels cicloadductes.¹³⁵

Fins llavors, en la bibliografia s'havien trobat diversos exemples de preparació de ciclobutans diclorats que, en condicions d'eliminació reductiva, conduïen als derivats ciclobutènics.¹³⁶ L'obtenció de derivats ciclobutànics a partir d'intermedis diclorats es realitzava passant pels intermedis ciclobutènics amb una posterior hidrogenació catalítica. Aquest era el cas de la síntesi de la (-)-sulcatina G publicada l'any 2002 per Mehta i Sreenivas (Esquema

¹³⁵ Alibés, R.; Alvarez-Larena, A.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Rustullet, A.; Parella, T.; Piniella, J. F. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 69.

¹³⁶ Alguns exemples: Kowalczyk, B. A.; Smith, T. C.; Dauben, W. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1379; Gauvry, N.; Comoy, C.; Lescop, C.; Huet, F. *Synthesis* **1999**, *4*, 574.

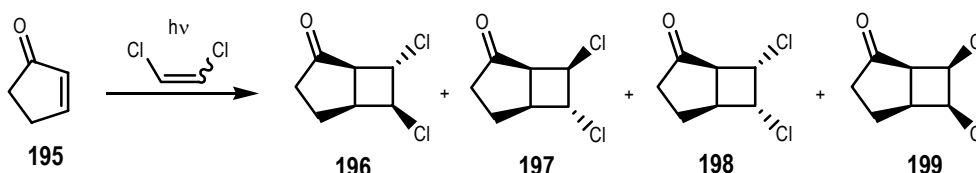
56).¹³⁷ La formació del ciclobutà present en l'estructura d'aquest sesquiterpè s'acompleix mitjançant una fotocicloaddició d'una enona a *trans*-1,2-dicloroetilè, en benzè com a dissolvent i emprant filtre de pyrex, seguida d'una reacció de deshalogenació amb sodi i naftalè, i finalment, una hidrogenació catalítica. Obtenen el producte **194** amb una diastereoselectivitat total i un 60% de rendiment pels tres passos.



a) *trans*-1,2-dicloroetilè, hv, C₆H₆; b) Na, naftalè, DME; c) H₂, PtO₂, AcOEt.

Esquema 56: Formació del ciclobutà intermedi a la síntesi de la (-)-sulcatina G, Mehta i Sreenivas (2002).

Amb força anterioritat ja s'havia publicat el primer exemple de fotocicloaddició [2+2] d'enones a 1,2-dicloroetilè.¹³⁸ L'any 1970 Dilling i col·laboradors estudien les fotocicloaddicions de la 2-ciclopentenona a *cis*- i *trans*-1,2-dicloroetilè obtenint només tres isòmers **197-199** (Esquema 57) i suggereixen la formació inicial de l'enllaç β-carbonílic i que els intermedis biradicalaris generats en el procés s'equilibren rotacionalment abans del tancament de l'anell.



Esquema 57: Fotocicloaddició [2+2] de la ciclopentenona amb 1,2-dicloroetilè a ciclopentenona.

Més endavant, l'any 1972, Loufty i de Mayo van publicar un estudi molt semblant (obtenen els quatre isòmers possibles **196-199**), rectificant algunes de les hipòtesis mecanístiques proposades per Dilling.¹³⁹ Demostren que no es pot saber quin enllaç es forma primer en la fotocicloaddició simplement analitzant els productes formats i, en base als resultats obtinguts, indiquen que, en condicions en què no hi hagi equilibri conformacional, es formen

¹³⁷ Mehta, G.; Sreenivas, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3319.

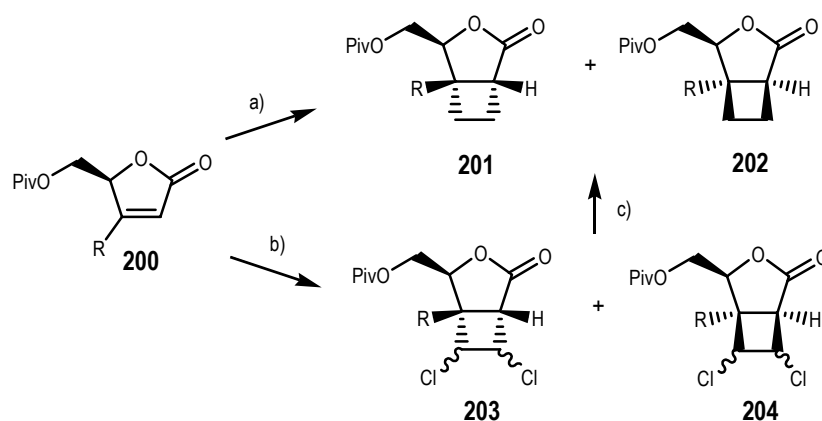
¹³⁸ Dilling, W. L.; Tabor, T. E.; Boer, F. P.; North, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1399.

¹³⁹ Loufty, R. O.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 3465.

preferentment els cicloadductes on la configuració relativa dels substituents clorats és l'oposada a la de l'olefina de partida.

Mondeli i col·laboradors, l'any 1975, presenten un estudi de RMN dels adductes publicats per Dilling i de Mayo.¹⁴⁰ Posteriorment altres autors han utilitzat aquesta reacció en aplicacions sintètiques.

L'any 2003, el nostre grup de recerca va publicar un estudi de la reacció de fotocicloaddició de (*Z*)-1,2-dicloroetilè a 2(5*H*)-furanones,¹³⁵ demostrant que s'aconseguia una síntesi diastereoselectiva eficient de derivats ciclobutànics i ciclobutènics, que a més es pot realitzar a escala multigram. La utilització de (*Z*)-1,2-dicloroetilè millora considerablement la diastereoselectivitat facial de la fotocicloaddició respecte l'obtinguda emprant etilè o acetilè. Pel que fa a l'obtenció dels compostos ciclobutànics, es va assajar la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les lactones **200**, a *cis*- i *trans*-dicloroetilè emprant diversos dissolvents, essent el *cis*-dicloroetilè en acetonitril el que dona millors resultats. En aquestes reaccions s'utilitza una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió, refredant externament el reactor fotoquímic a -20 °C i fent circular per la camisa de refrigeració un corrent de metanol a -15 °C.¹⁴¹ La posterior dihidrodeshalogenació amb hidrur de tributilestany en presència d'AIBN en el si de toluè anhidre a 100 °C condueix als corresponents ciclobutans (Esquema 58, Taula 9).



a) $h\nu$, etilè, acetona, -20 °C; b) $h\nu$, *cis*-dicloroetilè, MeCN, -20 °C; c) *n*-Bu₃SnH, AIBN, toluè, 100 °C.

Esquema 58: Obtenció de **201** i **202** via a) fotocicloaddició a etilè o b,c) a *cis*-dicloroetilè i posterior reducció.

¹⁴⁰ Bongini, A.; Lamartina, L.; Mondelli, R.; Tagliabue, G. *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 320.

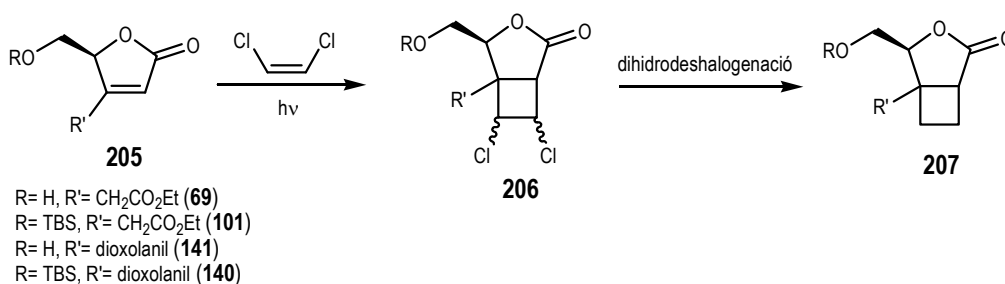
¹⁴¹ En no haver de treballar manipulant un gas com l'etilè s'ha pogut utilitzar reactors de capacitat superior, la qual cosa permet escalar la reacció.

Taula 9: Comparació dels resultats obtinguts en la preparació de **201** i **202** emprant etilè o *cis*-1,2-dicloroetilè.

Reacció	R	Rdt (%)	<i>anti:syn</i> (%)	e.d. (%)
etilè	H	49	78:22	56
	Me	70	62:38	24
i) <i>cis</i> -dicloroetilè ii) Red.	H	77 ^a	95:5	90
	Me	70 ^a	90:10	80

^aRendiment global

Tenint en compte aquests precedents, es va considerar la possibilitat d'aplicar aquesta metodologia partint de les butenolides d'interès per a la síntesi de la feromona objectiu del present treball. Així, després d'un primer pas de fotocicloaddició [2+2] de la butenolida a *cis*-1,2-dicloroetilè, on caldrà valorar la diastereoselectivitat facial assolida, el pas següent suposa una dihidrodeshalogenació d'aquests intermedis per obtenir els corresponents derivats ciclobutànics (Esquema 59). Des d'un punt de vista sintètic no és necessari la separació dels derivats diclorats.

**Esquema 59:** Ruta sintètica alternativa proposada per a la síntesi dels derivats ciclobutànics.

Per tant, es procedí a la realització del primer pas d'aquesta seqüència.

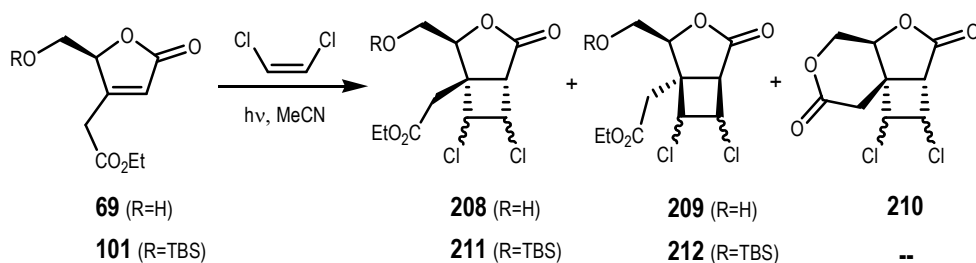
3.3.2. Estudi de la fotocicloaddició [2+2] de les butenolides **69**, **101**, **141** i **140** a *cis*-dicloroetilè

Tots els experiments comentats a continuació s'han realitzat emprant excés de *cis*-dicloroetilè (ca. 5 eq), acetonitril com a dissolvent, una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W, refredant externament el reactor fotoquímic a -40 °C (bany MeCN/CO₂) i fent circular per la camisa de refrigeració un corrent de MeOH a -15 °C. Abans de la irradiació, la dissolució es purga d'oxigen passant un flux d'argó a través d'aquesta durant uns minuts. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos o bé per cromatografia de capa

fina amb AcOEt. El cru de reacció es filtra en columna a través de gel de sílice tipus flash ràpidament (emprant AcOEt com a eluent); s'obté un oli corresponent a la mescla dels diferents cicloadductes clorats, el qual s'utilitza en la següent reacció sense major purificació, evitant així la pèrdua d'algun fotocicloadducte minoritari durant la realització d'aquest procés.

3.3.2.1. Fotocicloaddició **69** i **101** a *cis*-dicloroetilè

Irradiant la butenolida **69** durant 2.25 h en presència de *cis*-dicloroetilè s'obté una mescla de diferents cicloadductes clorats (Esquema 60). En els primers assajos, en vista de la complexitat de l'espectre de ^1H -RMN del cru de la reacció,¹⁴² s'optà per la purificació d'aquest mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice, malgrat que aquest procés no és necessari per acomplir el següent pas. S'aïllaren per ordre d'elució les següents fraccions: una barreja d'adductes primaris *anti*, **208**, i *syn*, **209**, (Figura 40a) un producte tricíclic resultant de la condensació entre el grup hidroxil i el grup èster (Figura 40b) i, finalment, la butenolida de partida que no fou consumida. L'estereoquímica (*anti*) de **210** es determinà a *posteriori* un cop efectuada la reacció de dihidrodeshalogenació dels derivats clorats (veure més endavant).



Esquema 60: Fotocicloaddició [2+2] de **69** i **101** amb *cis*-dicloroetilè.

El fet que la bislactona **210** no s'hagués detectat en els experiments anteriors, on **69** s'irradiava en presència d'etilè en el si d'acetona, suggereix que la transesterificació intramolecular depèn o bé del dissolvent emprat, o de la presència dels àtoms de clor. Per tal d'esbrinar-ne el factor determinant i d'aquesta manera poder inferir en la seva formació, es van dur a terme els següents assajos:

¹⁴² Es poden obtenir vuit diastereòmers clorats possibles, quatre amb conformació *anti* (dels quals 2 tenen els clors en disposició *cis*, i els altres dos en *trans*) i, anàlogament, quatre cicloadductes amb conformació *syn*, sense tenir en compte els diferents diastereòmers del producte de ciclació **210**.

- La irradiació de la butenolida **69** en absència del *cis*-dicloroetilè en acetonitril (controlant l'experiment cada 10 min mitjançant l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN). En aquestes condicions no es dona la ciclació i **69** es va degradant a mesura que augmenta el temps d'irradiació. Per tant, es conclou que són els productes o les espècies biradicalàries les que experimenten la ciclació i no el substrat de partida.

- La irradiació de la butenolida **69** en presència de *cis*-dicloroetilè en el si d'acetona. En aquest cas també s'obtenen els productes ciclats. Així doncs, la condensació no depèn del dissolvent emprat en la reacció. Amb acetona com a dissolvent la cicloaddició s'alenteix i es requereixen més hores d'irradiació. La posterior dihidrodeshalogenació del cru de la reacció fotoquímica confirma la formació d'un 24% de rendiment del derivat ciclobutànic ciclats **210**.

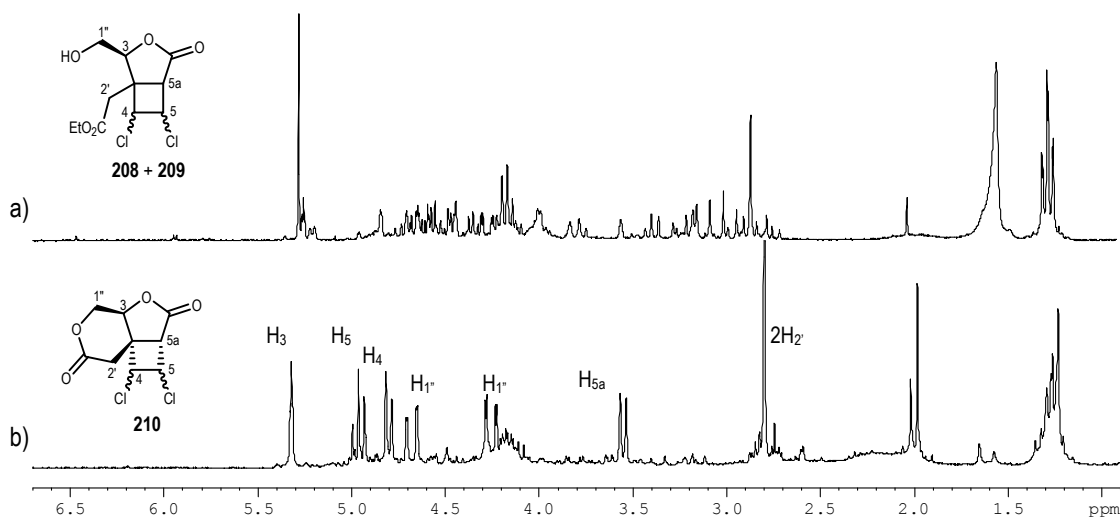


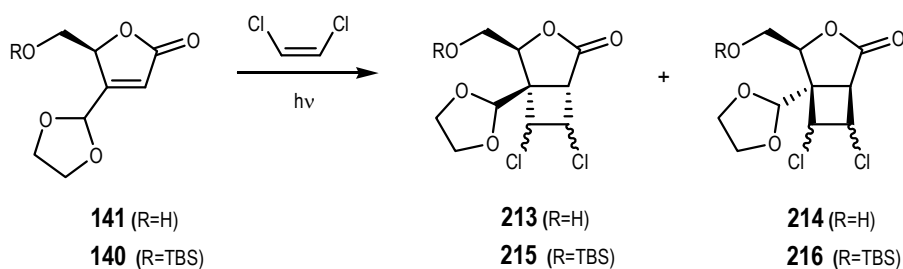
Figura 40. Espectres de ^1H -RMN: a) mescla de **208** i **209**, b) **210**.

La formació de la bislactona **210** no és condecant en la ruta sintètica plantejada, ja que el fet d'haver de distingir químicament entre les dues lactones en transformacions posteriors implicaria incorporar més etapes en la síntesi, inferint negativament en el rendiment global d'aquesta.

Aquest problema s'evitaria utilitzant com a substrat la butenolida sililada **101**. La fotocicloaddició de **101** a *cis*-1,2-dicloroetilè en el si d'acetonitril es completa en 1 h. El cru de la reacció format per una mescla dels cicloadductes **211** i **212** que s'utilitza en la següent transformació sense major purificació.

3.3.2.2. Fotocicloaddició 141 i 140 a *cis*-dicloroetilè

Anàlogament, partint de les butenolides **141** i **140** es varen preparar els cicloadductes clorats **213-216**. En ambdós casos la reacció de fotocicloaddició [2+2] finalitza en 3 h i el cru resultant s'utilitza en el següent pas sense major purificació (Esquema 61).

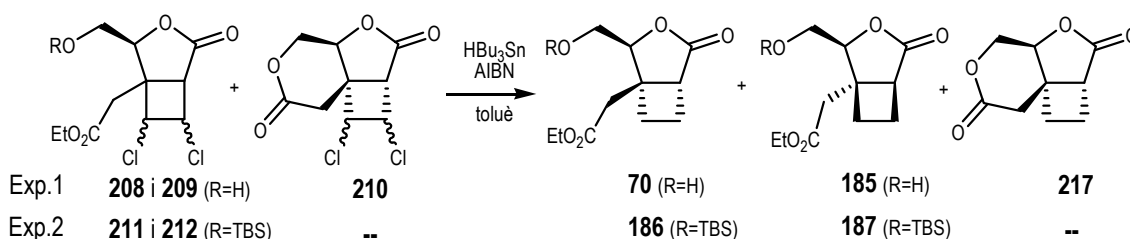


Esquema 61: Fotocicloaddició [2+2] de **141** i **140** amb *cis*-dicloroetilè.

3.3.3. Dihidrodeshalogenació dels cicloadductes clorats

3.3.3.1. Dihidrodeshalogenació de 208-212

La reacció de dihidrodeshalogenació radicalària de la mescla d'isòmers generats en les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de les butenolides **69** i **101** a *cis*-dicloroetilè, es dué a terme amb Bu_3SnH com a font d'hidrur, AIBN com a iniciador de radicals i en el si de toluè a 85-90 °C durant 1 h. En aquestes condicions s'obtenen els derivats ciclobutànics corresponents (Esquema 62). En l'Experiment 1, s'obtenen els productes **70**, **185** i **217** amb un 85% de rendiment (des de **69**) i una proporció 1:9.3:11, respectivament. Per determinar la discriminació facial de la fotocicloaddició cal tenir en compte que **217** deriva del cicloadducte *anti*, per tant la proporció *anti:syn* és de 56:44 (e.d.=12%). En l'Experiment 2, es genera una barreja de **186** i **187** amb un 86% de rendiment (des de **101**) i una relació de 85:15 (e.d.=70%), respectivament, (determinada per cromatografia de gasos). Així doncs la protecció silílica no només evita la ciclació cap a la bislactona sinó que millora considerablement la diastereodiferenciació de la fotocicloaddició amb un predomini important dels cicloadductes *anti*.

Esquema 62: Reacció de dihidrodeshalogenació de **208-212**.

3.3.3.2. Elucidació estructural del cicloadducte **217**

L'elucidació estructural de la bislactona **217** s'ha realitzat utilitzant les tècniques espectroscòpiques habituals. L'assignació dels senyals dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN s'efectuà d'acord amb als seus desplaçaments químics i amb l'ajuda d'experiments de RMN bidimensionals com: COSY, HMQC i HMBC. En les Taules 10 i 11 es mostren els senyals de protó i de carboni més rellevants per aquest compost.

L'espectre de ^1H -RMN de **217**, en comparació amb el del seu precursor **70**, no presenta els senyals indicatius del grup etil, i els senyals dels protons H_2' ja no són isòcrons degut a la rigidesa estructural que li confereix la presència de la nova lactona de 6 membres.

Taula 10: Dades de ^1H -RMN (CDCl_3) representatives per **217**. Les constants d'acoblament (J) estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm.

Producte	H-3	H-4	H-5	H-5a	H-1''	H-2'
<p>217</p>	4.77 dd $J_{\beta,1''}$: 2.7 $J_{3,1''}$: 1.4	2.59-2.51 abs.complexa (1H) 2.35-2.24 abs.complexa (1H)	2.59-2.51 abs.complexa (1H) 2.35-2.24 abs.complexa (1H)	2.92 m	4.70 dd (1H) 4.24 dd (1H) J_{gem} : 13.5 $J_{1'',3}$: 2.7 $J_{1'',5}$: 1.4	2.78 d (1H) 2.61 d (1H) J_{gem} : 15.8

Taula 11: Dades de ^{13}C -RMN de **217**. Els desplaçaments químics estan expressats en ppm.

C-1 (C=O)	C-1' (C=O)	C-3	C-1''	C-5a	C-3a	C-2'	C-4	C-5
176.8	169.6	81.8	68.4	41.9	41.6	37.0	29.9	20.4

Per tal de determinar-ne l'estereoquímica s'han dut a terme experiments de n.O.e. diferencial (Figura 41). Quan s'irradia el protó H_3 (b) apareix n.O.e. sobre un protó H_4 i no se n'observa sobre H_{5a} . Per altra banda, la irradiació del protó H_{5a} (c) dona n.O.e. sobre un protó H_2' , però no sobre el protó H_3 . Aquests resultats són demostratius de l'estereoquímica *anti*.

L'espectre HMBC, correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos o tres enllaços, permet assignar-ne els carbonis C_1 i C_1' (Figura 42). L'existència d'un pic creuat entre el H_2 i el senyal corresponents a un carboni carbonílic permet identificar aquest senyal com el corresponent al C_1' . Anàlogament, assignem el senyal del C_1 , que presenta un pic creuat amb el protó H_{5a} i amb els protons H_5 .

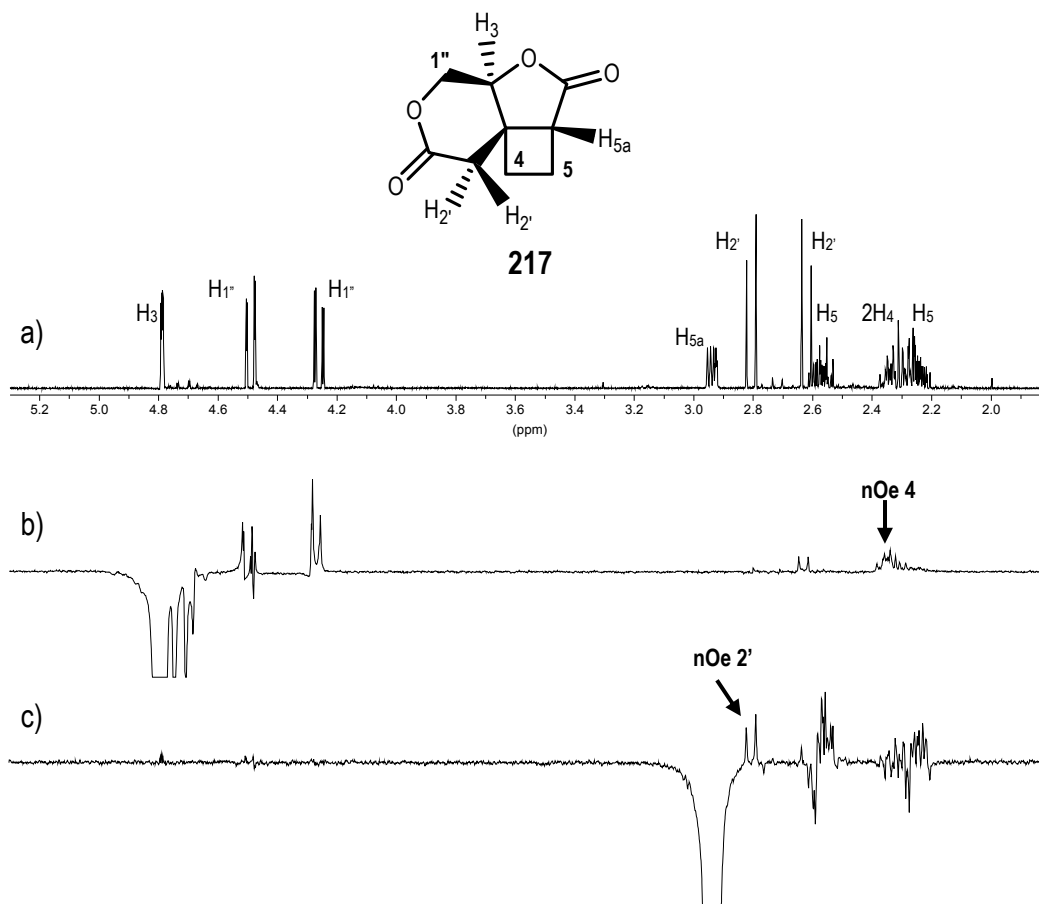


Figura 41. Experiment de n.O.e diferencial de **217**, a) espectre de ^1H -RMN; b) irradiació de H_3 ; c) irradiació de H_{5a} .

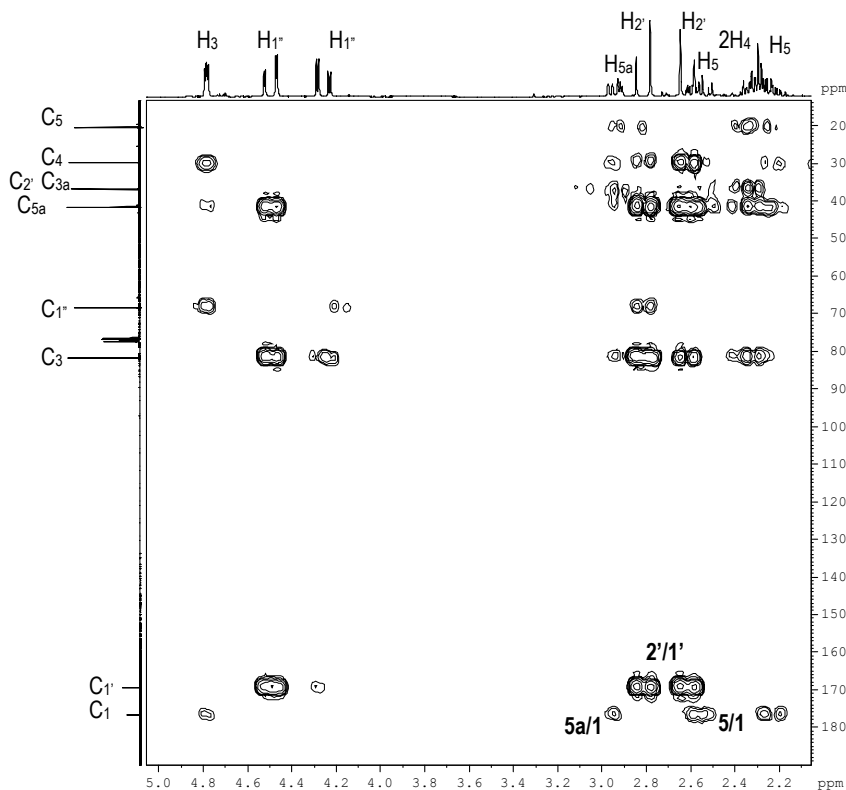
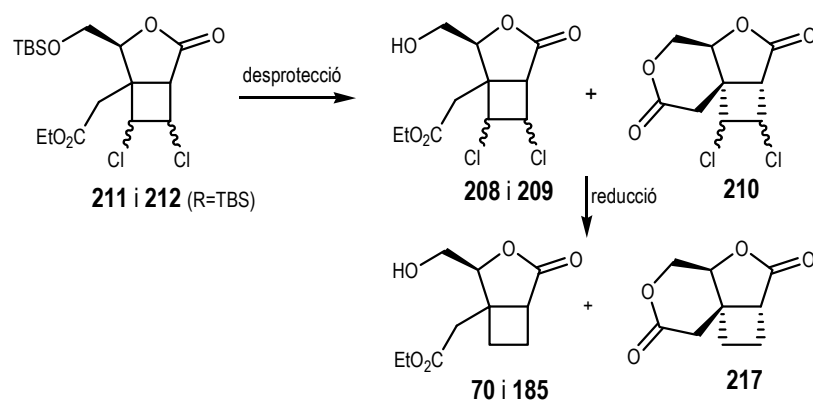


Figura 42. Espectre HMBC de 217.

3.3.3.3. Desprotecció de 211 i 212

Dels experiments realitzats anteriorment utilitzant *cis*-1,2-dicloroetilè a la fotocicloaddició sabem que la separació cromatogràfica completa dels cicloadductes sililats **211** i **212** és un procés difícil i laboriós, ja que els diferents isòmers s'elueixen pràcticament junts i, en contacte perllongat amb la sílice, s'hidrolitza parcialment l'èter silílic. El grau d'instabilitat d'aquest radica en la tensió estructural d'aquesta molècula, consegüent del volum dels seus substituents. Donat que la diferència dels factors de retenció dels corresponents alcohols és superior es va creure que la desililació dels cicloadductes en facilitaria el seu aïllament. Per això, es va decidir efectuar la desprotecció en l'etapa prèvia a la reacció de dihidrodeshalogenació, atès que la presència del grup hidroxil lliure no interfereix en aquesta transformació i, a la vegada, simplificaria la purificació vers les restes d' Bu_3SnH i d'AIBN del cru de reacció (Esquema 63).



Esquema 63: Assajos per l'obtenció de **208 i 209** a partir de **211 i 212**.

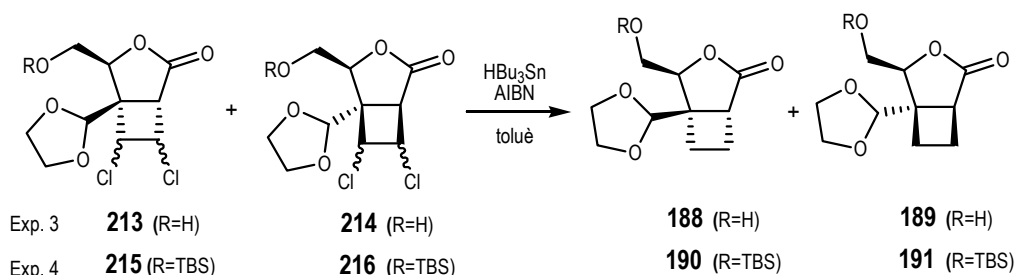
La desililació s'assajà emprant dues fonts diferents de l'ió fluorur: TBAF i $3\text{HF} \cdot \text{Et}_3\text{N}$, en el si de THF a temperatura ambient i, respectivament, se'n purificà el cru de reacció amb un filtrat a través de gel de sílice. En el primer cas (TBAF), després de la purificació, hi va haver una pèrdua considerable de matèria. No obstant, a continuació s'efectuaren les corresponents reaccions de dihidrodeshalogenació d'ambdues mescles. S'assoliren així els derivats ciclobutànics i, malauradament, també la bislactona **217**. Tot i que no es varen poder precisar els rendiments d'aquestes reaccions, degut a la impossibilitat de purificació dels productes, sí que es va observar que la desprotecció no havia estat completa. En el segon cas ($3\text{HF} \cdot \text{Et}_3\text{N}$) es va poder aïllar **217** i determinar-ne el seu rendiment global que fou del 26%. Per tant, el protocol de l'Esquema 63 no sembla viable per aconseguir el ciclobutà objectiu **70** satisfactòriament.

3.3.3.4. Dihidrodeshalogenació de 213-216

Aquesta reacció (Esquema 64) es duu a terme talment als experiments precedents, però a temperatura de reflux de toluè perquè es completi la dihidrodeshalogenació. A temperatures inferiors, ocasionalment s'obtenen els productes de monohidrodeshalogenació, o bé es recupera part del substrat de partida inalterat. El mateix efecte s'observa quan s'utilitza un nombre inferior a tres equivalents d' Bu_3SnH , aquest fet és raonable tenint en compte que la mescla de partida no és totalment pura (prové d'un simple filtrat a través de sílice del cru de la reacció de fotocicloaddició de les butenolides corresponents a *cis*-dicloroetilè) i, en conseqüència, pot contenir restes de residus clorats que consumeixen també part de l' Bu_3SnH addicionat. Per tant, per aconseguir-ne la reducció íntegra cal emprar excés d'aquest hidrur.

Els compostos **213 i 214** es dihidrodeshalogenen (Exp.3) conduint als derivats ciclobutànics **188 i 189** amb un 66% de rendiment global (des de la butenolida **141**), en una

relació 61:39 (e.d.=22%). Es recupera un 4% de la butenolida **141** que no ha reaccionat en l'etapa anterior de fotocicloaddició.



Esquema 64: Reacció de dihidrodeshalogenació de **213-216**.

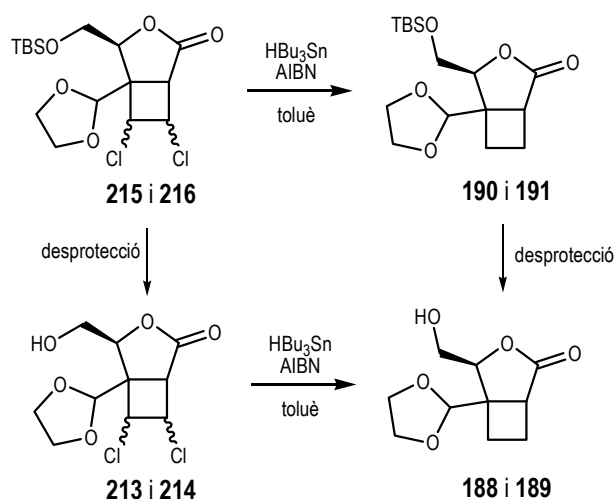
En realitzar la mateixa reacció amb els cicloadductes sililats **215** i **216** (Exp.4), s'obté una mescla dels ciclobutans **190** i **191**; però, dissortadament, resulta impossible de separar-los en la seva totalitat de les restes d' Bu_3SnH i AIBN. Aquesta difícil separació es veu agreujada per la pèrdua parcial del grup TBS de **190** i **191** en contacte perllongat amb la sílice, essent així no determinables el rendiment i l'excés diastereomèric exactes. Per tal de resoldre aquest problema, s'intentà eliminar els residus organoestànics prèvia la purificació cromatogràfica dels ciclobutans, mitjançant rentats amb hexà del cru de reacció dissolt en acetonitril.¹⁴³ Malauradament, en el nostre cas s'ha comprovat que aquest rentat no pot ésser molt exhaustiu perquè implica la pèrdua de una petita part del producte. En conseqüència, amb el procés en qüestió no s'aconsegueix eliminar completament les restes de derivats organoestànics i persisteix el problema de separació d'aquest respecte els productes; per tant, es descartà aquesta metodologia de purificació.

A la vista d'aquests resultats negatius es pensà en desprotegir l'èter silílic i intentar la separació dels diastereòmers després.

3.3.3.5. Desprotecció de **215** i **216**

Tal i com es mostra en l'Esquema 65, la hidròlisi de l'èter silílic dels adductes acetàlics **215** i **216** es podia dur a terme abans de la reacció de dihidrodeshalogenació, o bé després.

¹⁴³ Protocol d'eliminació dels residus d'Sn (Bu_3SnH) de les reaccions d'hidrodeshalogenació d'halurs d'alquil en el si de toluè, mitjançant la partició dels productes i l' Bu_3SnH entre l'acetonitril i dissolvents hidrocarbonats, respectivament: Berge, J. M.; Roberts, S. M. *Synthesis* **1979**, 6, 471.



Esquema 65: Seqüència sintètica alternativa per l'obtenció de **188 i 189**.

S'efectuaren diversos experiments. Inicialment s'assajà la desprotecció de la mescla de **215 i 216** emprant TBAF (1.1 eq) en el si de THF i posteriorment també s'utilitzà 3HF·Et₃N (6 eq) en el si de THF. En ambdós casos s'intentà seguir l'avenç de la reacció mitjançant l'espectre de ¹H-RMN de mostres alíquotes, malgrat la complexitat d'aquest. Després d'unes 20 h de reacció a temperatura ambient i del tractament pertinent de la mescla de reacció semblava que encara restaven senyals en l'espectre identificatives del grup TBS. Tot seguit, es realitzà la reducció dels clorurs per obtenir els ciclobutans corresponents i comprovar el succés de la desprotecció. Inesperadament, la reacció de dihidrodeshalogenació no va tenir lloc de forma completa i es recuperaren part dels cicloadductes clorats inicials, alguns dels quals encara contenien el grup TBS.

Aquests resultats revelen que algun dels diastereòmers clorats presenta dificultats a l'hora d'experimentar la desililació i requereix unes condicions més dràstiques de desprotecció. No obstant, aquest tipus de condicions no es van practicar per tal d'evitar la hidròlisi del dioxolà.

Seguidament es proposà dur a terme la desprotecció del cru resultant de la reacció de dihidrodeshalogenació. En un principi es temptà *in situ* en el medi de reacció on el dissolvent és toluè. Es va tractar, en assajos diferents, amb TBAF (1.1 eq), 3HF·Et₃N (6 eq) i inclús amb una certa quantitat de sílice (car ja s'havia observat la desprotecció dels productes en contacte amb sílice). En aquests experiments, a banda dels baixos rendiments assolits, novament s'obtingueren fraccions de compostos sililats. Es pensà que la presència d'excés d'Bu₃SnH en el medi de reacció i/o emprar toluè com a dissolvent (no coordina els cations i els ions fluorur no estan tant lliures disminuint l'eficiència d'aquests) inferien en la inhibició d'aquesta transformació.

Per tant, es van aplicar modificacions en aquesta metodologia tals com: la separació de la major part de l' Bu_3SnH del cru de reacció prèvia la desililació, l'acompliment de la desililació en el si de THF i l'increment del temps de reacció d'aquest procés. Desafortunadament, en tots els casos es varen obtenir rendiments de baixos a moderats dels ciclobutans **188** i **189** i grans dificultats per a la seva purificació. Per tant, podem concloure que aquest procediment no resulta pràctic per obtenir el derivat ciclobutànic **188**.

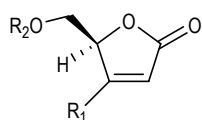
3.3.3.6. Resum

A la Taula 12 es resumeixen els resultats comparativament dels diferents experiments de preparació dels ciclobutans en qüestió ja sigui mitjançant la fotocicloaddició [2+2] de les diverses butenolides estudiades a etilè, o bé a *cis*-dicloroetilè amb posterior eliminació reductiva dels àtoms de clor, junt amb altres resultats del grup d'investigació de substrats anàlegs.

Els resultats obtinguts amb la metodologia sintètica de fotocicloaddició [2+2] de **69** i **101** a *cis*-dicloroetilè amb posterior reducció milloren substancialment la síntesi de ciclobutans en termes de diastereodiferenciació. Tot i que aquesta ruta presenta dues etapes de reacció, el rendiment global pràcticament es manté respecte el de la fotocicloaddició amb etilè i la selectivitat facial s'incrementa de manera notable en el cas d'emprar la butenolida **101**, l'excés diastereoisomèric creix del 24 al 70% (Exp.9 i 11).

En el cas d'utilitzar la butenolida **141**, tot i obtenir un excés diastereoisomèric baix (Exp.14), aquest és superior a l'obtingut emprant etilè que és pràcticament nul (Exp.12). La fotocicloaddició [2+2] de **140** a etilè (Exp.13) condueix al ciclobutà *anti* corresponent amb millor diastereoselectivitat facial, per tant, mitjançant aquesta via ens enfrontarem a la resta de transformacions químiques necessàries per intentar assolir la síntesi de la feromona objectiu.

En l'Exp.15 no s'ha pogut determinar amb exactitud el rendiment global i la diastereoselectivitat facial de la fotocicloaddició (problemàtica de purificació dels productes), no obstant, en l'anàlisi de RMN del cru de reacció s'intueix que la diastereodiferenciació antifacial pot ser elevada. Així, aquesta podria ser la millor alternativa sintètica per abordar la síntesi de la feromona objectiu en futurs treballs i caldria revisar aquest procés per tal de superar les dificultats presentades.

Taula 12: Comparació dels resultats obtinguts en la fotocicloaddició [2+2] de diferents butenolides a etilè i *cis*-dicloroetilè.**A** (R₁=Me, R₂=H)**B** (R₁=Me, R₂=TBS)

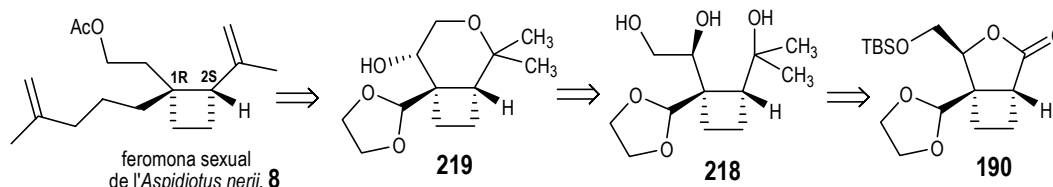
Exp. ^a	Substrat	R ₁	R ₂	Reacció	Rdt (%) ^{b,c}	<i>anti:syn</i> (%)	e.d. (%)
1	9	H	H	etilè	66	66:34	32
2	76	H	TBS		31	73:27	46
3	A	Me	H		65	60:40	20
4	9	H	H	i) <i>cis</i> -dicloroetilè ii) Red.	73	90:10	80
5	76	H	TBS ^d		--	--	--
6	B	Me	TBS		85	81:19	62
7	A	Me	H		68	72:28	44
8	69	CH ₂ CO ₂ Et	H	etilè	59 (83)	46:54	8
9	101	CH ₂ CO ₂ Et	TBS		92 (95)	62:38	24
10	69	CH ₂ CO ₂ Et	H	i) <i>cis</i> -dicloroetilè ii) Red.	85	56:44	12
11	101	CH ₂ CO ₂ Et	TBS		86	85:15	70
12 ^e	141	dioxolanil	H	etilè	79 (85)	53:47	6
13 ^e	140	dioxolanil	TBS		75 (81)	63:37	26
14 ^e	141	dioxolanil	H	i) <i>cis</i> -dicloroetilè ii) Red.	66	61:39	22
15	140	dioxolanil	TBS		--	--	--

^aExp.1-7: realitzats en el nostre grup ^bRendiment global, ^cEntre parèntesis s'indica el rendiment assolit respecte el substrat de partida consumit, ^dNo s'ottingueren resultats car els productes es desililaven parcialment en el medi de reacció, ^e% *anti* aïllat: Exp.12=45%, Exp.13=51%, Exp.14=40%.

4. AVENÇOS SINTÈTICS

4.1. Introducció

A l'Esquema 66 es correlaciona la feromona objectiu amb l'adducte **190** en forma d'anàlisi retrosintètica.

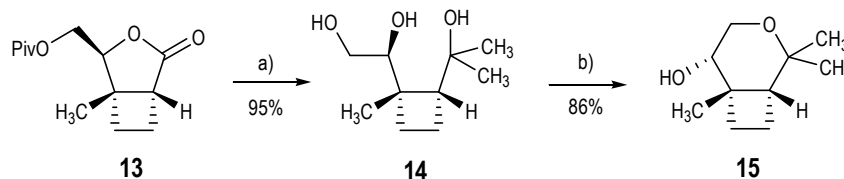


Esquema 66: Anàlisi retrosintètica proposada.

En la ruta proposada es considera el bicicle **219** com a precursor potencial de **8**. Aquest intermedi es generaria per ciclació del triol ciclobutànic **218** derivat del cicloadducte **190**.

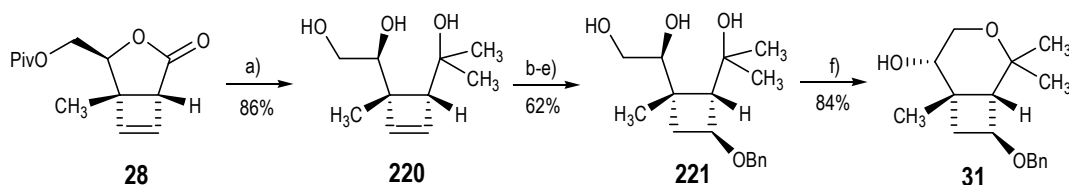
Les dues transformacions suggerides per arribar a l'intermedi bicíclic **219** concorden amb la seqüència realitzada en el nostre grup de recerca en la síntesi del (+)-grandisol, **3**, (Esquema 67). Aquesta metodologia també es va aplicar, posteriorment, a la síntesi de la (+)-lineatina, **7**, (Esquema 68). Així, en la síntesi del (+)-grandisol, en la reacció del cicloadducte **13** amb un excés de MeLi en THF es va aïllar el triol ciclobutànic **14** amb un rendiment del 95%. La tosilació selectiva del grup hidroxil primari i el subseqüent desplaçament del tosilat per l'atac nucleofilic intramolecular de l'hidroxil terciari, va proporcionar l'alcohol bicíclic **15** amb un 86% de rendiment. En la síntesi de la (+)-lineatina, el tractament del cicloadducte **28** amb MeLi en excés generà el triol ciclobutènic **220** amb un 86% de rendiment. El triol **220** es va transformar en el derivat ciclobutànic **221**, a partir del qual s'obtingué l'alcohol bicíclic **31** amb un 84% de rendiment.

Tenint en compte aquests precedents es prosseguí en la seqüència sintètica cap a la feromona del poll blanc partint del cicloadducte **190**.



a) MeLi, THF; b) TsCl, DMAP, pir.

Esquema 67: Estratègia utilitzada per preparar el bicicle **15** en la síntesi del (+)-grandisol.

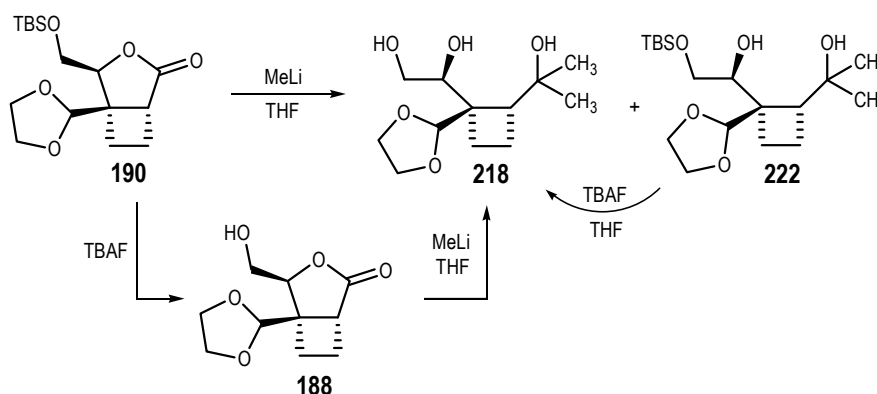


a) MeLi, THF; b) *p*-TsOH, CH₃COCH₃; c) Hg(OAc)₂, THF/H₂O; NaBH₄, NaOH; d) NaH, BnBr, THF; e) TFA, MeOH/H₂O; f) TsCl, pir., DMAP.

Esquema 68: Estratègia utilitzada per preparar el bicicle **31** en la síntesi de la (+)-lineatina.

4.2. Obtenció del triol **218**

És conegut que els èters silícics menys voluminosos es desililen fàcilment en presència de derivats alquil·lics de liti i, per contra, els èters silícics més impeditos són estables front aquests reactius. Així, a priori, s'esperava que l'èter *tert*-butildimetilsilílic fos compatible a l'addició de MeLi a la lactona. Nogensmenys, el tractament del cicloadducte **190** amb un excés de MeLi conduí a una mescla dels productes **222** i **218** amb un 42% i 50% de rendiment, respectivament (Esquema 69), separats per cromatografia de columna de gel de sílice. La desililació de **222** amb TBAF rendeix quantitativament el triol **218**. Així, considerant el producte **218** aconseguit en l'addició de MeLi a **190** i el que es recupera en aquest segon tractament s'assoleix un rendiment global del 92%.



Esquema 69: Obtenció del triol **218**.

Els compostos **218** i **222** han estat caracteritzats per les seves dades espectroscòpiques. La Figura 43 mostra l'espectre de ¹H-RMN d'ambdós compostos i es pot observar que els senyals que presenten són molt semblants, només difereixen els corresponents als protons dels grups hidroxil i els senyals característics del grup TBS presents en el diol **222**. En comparació

amb l'espectre del seu precursor, **190**, cal destacar l'aparició de dos nous senyals singlet (δ 1.26 i 1.09 en **218** i 1.22 i 1.04 en **222**) associades als grups metil incorporats en l'atac del MeLi a la lactona. De l'espectre de ^{13}C -RMN és significativa l'absorció del carboni acetàtic C_7 a δ 104.8 i 104.1 i la presència dels carbonis metílics a δ 29.6 i 27.1, i 29.6 i 26.8 en **218** i **222**, respectivament. En l'espectre d'IR destaca una banda ampla a 3227 i 3353 cm^{-1} en **218** i **222**, respectivament, dels grups hidroxil i l'absència d'absorció a la zona característica del grup carbonil.

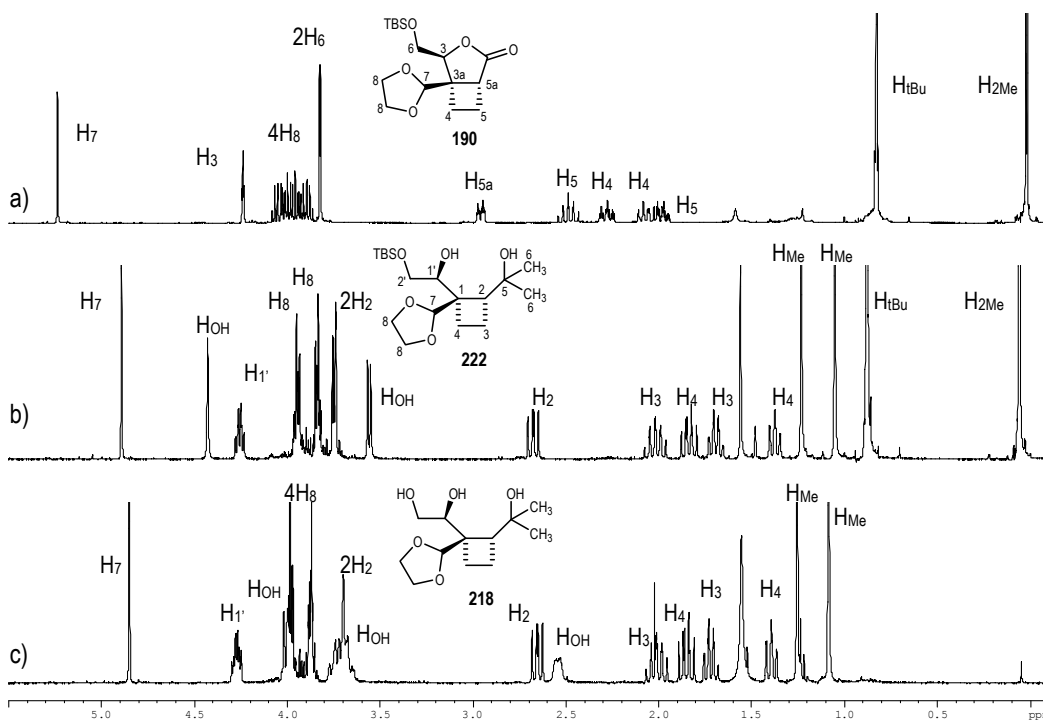


Figura 43. Espectres de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) a) **190**, b) **222** c) **218**.

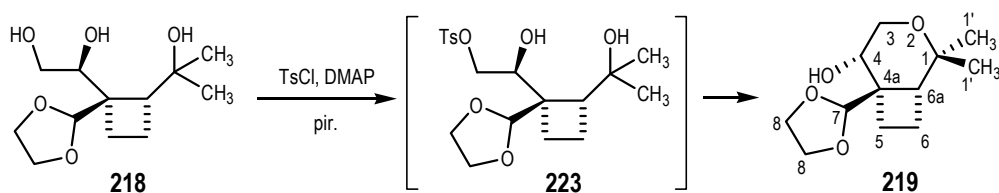
En un intent d'obtenir directament el triol **218** a partir de la lactona **190** en una única etapa s'assajaren algunes modificacions de la reacció amb MeLi. L'augment del temps de la reacció suposa un lleuger increment de la proporció del triol **218**, però sempre es recupera un percentatge considerable de diol **222**. Igualment, l'augment de la quantitat de MeLi addicionat també condueix a la mescla de **218** i **222**.

Es va practicar també la ruta alternativa consistent en realitzar primer la desililació de l'èter silílic i després el tractament amb MeLi. Un assaig qualitatiu de la desililació de **190** (emprant TBAF) indicà que aquesta transformació no és tant ràpida ni tant eficient com la desililació de **222**, en el qual l'èter silílic està més accessible pels fluorurs, tot i que la reacció de metilació de l'alcohol **188** amb excés de MeLi condueix al triol **218** de forma quantitativa.

Tot i que l'alcohol **188** es pot obtenir directament de la reacció de fotocicloaddició de la butenolida **141** a etilè, la síntesi s'abordà a partir de **190**, que s'obté amb millor rendiment per fotocicloaddició de la butenolida **140** a etilè. D'altres avantatges són l'elevat rendiment assolit en la preparació de **218** partint de **190** i el fet que **190** permet emprar una quantitat inferior de MeLi en la reacció de metilació respecte l'utilitzada en **188** (on un equivalent de l'agent metilant és consumit pel protó hidroxílic).

4.3. Obtenció del piran **219**

El següent pas de la seqüència és la tosiliació de **218** amb posterior ciclació de l'intermedi tosilat (Esquema 70). Per analogia amb els precedents sintètics del grandisol i la lineatina, s'assajaren les mateixes condicions de reacció. Primerament es tractà el triol ciclobutànic **218** amb clorur de tosíl (2.3 eq) i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidre a 100 °C. La progressió de la reacció es monitoritzà per cromatografia de capa fina, on s'observà la formació d'una nova taca (alcohol primari tosilat) que posteriorment evoluciona cap a la taca corresponent al producte bicíclic **219**. Davant la presència de substrat de partida després de 3 h de reacció, s'addicionà 0.6 eq més de TsCl i DMAP; passades 2 h no es detectaren ni **218** ni **223** i s'aturà la reacció. El cru de reacció fou cromatografiat en columna de gel de sílice obtenint-se el producte objectiu **219** amb un 37% de rendiment, i els subproductes **224** i **225** amb un 19% i 16%, respectivament (Figura 44).



Esquema 70: Obtenció de **219**.

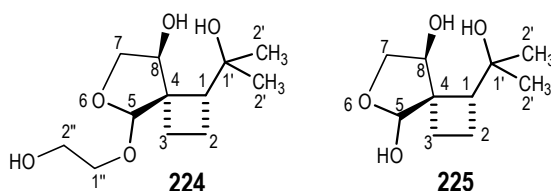
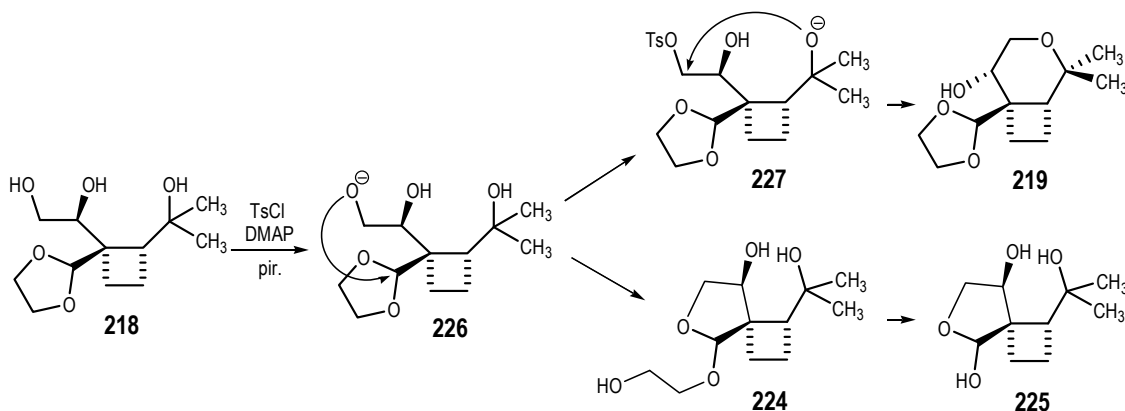


Figura 44

A l'Esquema 71 es mostren les evolucions competitives de les espècies formades en el medi de reacció que justifiquen l'obtenció dels productes aïllats. Per una banda, pot tenir lloc la tosiliació de l'alcohol primari i posterior desplaçament del tosilat per l'alcòxid terciari (**227**) per formar l'anell de piran (**219**); o bé es pot produir l'atac nucleofílic intramolecular de l'alcòxid primari generat *in situ* (**226**) al carboni acetàlic amb la conseqüent apertura de l'anell dioxolànic obtenint el tetrahidrofuran acetàlic **224**, la hidròlisi del qual condueix a l'hemiacetal **225**.



Esquema 71: Evolucions del triol **218** en presència de TsCl, DMAP i pir.

L'obtenció de **224** posa de manifest la lentitud del procés de tosiliació, car durant aquest tenen lloc reaccions secundàries. El fet que la tosiliació sigui lenta a diferència del que succeïa en els precedents, i tenint en compte que la única diferència estructural entre el triols **218** i **14** (corresponent a la síntesi del grandisol, Esquema 67) és la presència del grup dioxolànic, indueix a pensar que és aquest grup el que dificulta el procés de tosiliació; podria ser degut a l'existència de ponts d'hidrogen intramoleculars entre els àtoms d'oxigen del dioxolà i els grups hidroxil de **218**, generant una estructura més rígida i menys accessible pel reactiu tosilitant.

L'alcohol bicíclic **219** s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i EMAR. L'espectre IR presenta absorció a 3409 cm^{-1} , característica del grup hidroxil.

L'estructura de l'alcohol s'ha corroborat mitjançant experiments de RMN, incloent NOESY i HMBC (correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos o tres enllaços), els quals es mostren en les Figures 45 i 46 respectivament. En l'espectre NOESY, la presència de pics creuats entre els grups metil (δ 1.15, i 1.03) i els protons H_3 (δ 3.84 i 3.70), i entre H_4 (δ 4.00-3.93) i un dels grups metil (δ 1.15) asseguren l'estructura cíclica per aquest compost. Per altra banda, en l'espectre HMBC, l'existència de pics creuats entre els protons H_3 (δ 3.84-3.70 i 3.70) i els carbonis quaternaris C_{4a} (δ 45.0) i C_1 (δ 71.8), indica que aquests dos carbonis es troben a tres enllaços dels protons esmentat, només compatible amb una estructura cíclica.

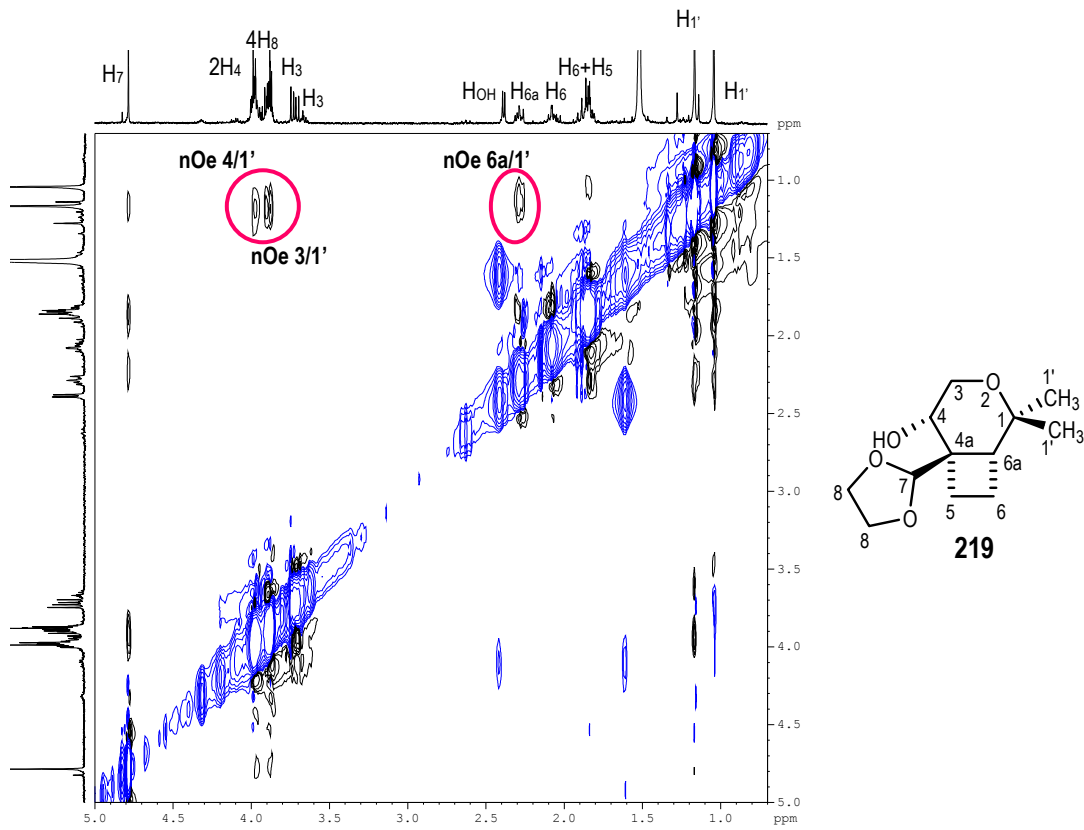


Figura 45. Espectre NOESY de 219.

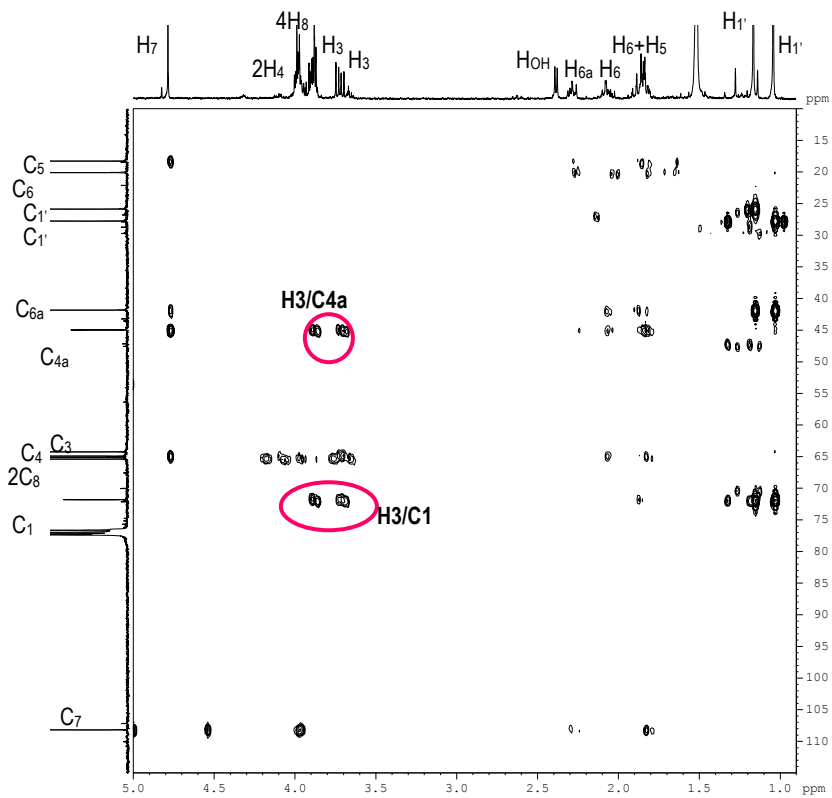


Figura 46. Espectre HMBC de 219.

La identificació de **224** i **225** també va ser completa en base a les dades espectroscòpiques i constatada per l'EMAR. L'assignació dels senyals dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN s'ha realitzat en base als seus desplaçaments químics i amb l'ajuda d'experiments bidimensionals COSY, HMQC i HMBC.

Comparant els espectres de ^1H -RMN de **224** i **225** amb el de **219** (Figura 47), s'observa que **224** i **225** no presenten els protons corresponents a l'anell dioxolànic; per contra, **224** conté els senyals del fragment glicòlic, $\text{H}_{1''}$ (δ 3.74) i $\text{H}_{2''}$ (δ 3.90), resultant de l'apertura del dioxolà. En **225** el protó H_5 (δ 5.02) esdevé un doblet degut a l'acoblament amb el protó hidroxílic vicinal (δ 3.83), en canvi els corresponents protons H_5 (δ 5.06) en **224** i H_7 (δ 4.77) en **219** són singlets. Els protons ciclobutànics mostren desplaçaments químics diferents en cada compost, degut al diferent entorn químic i compressió estèrica estructural.

Tal i com és manifest en la Figura 48, els espectres de ^{13}C -RMN dels tres compostos presenten clares divergències: **225** no presenta els carbonis de l'anell dioxolànic i **224** conté els carbonis del grup glicòlic, entre altres.

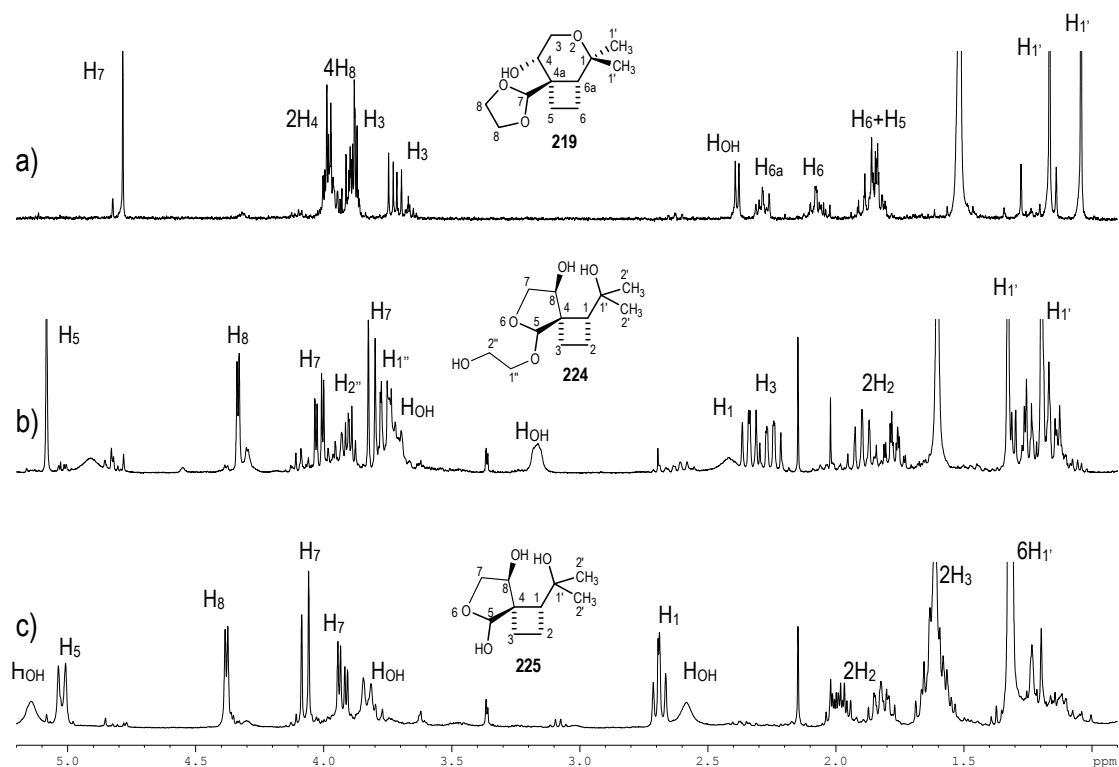


Figura 47. Espectres de ^1H -RMN de a) **219**, b) **224** i c) **225**.

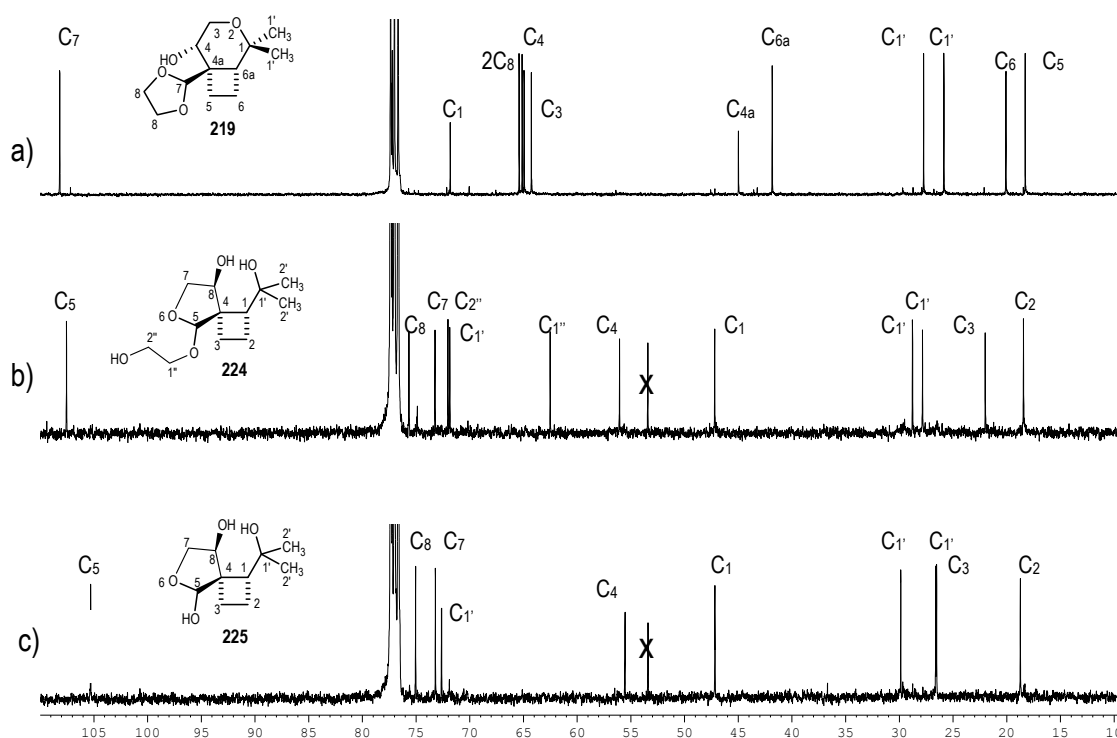


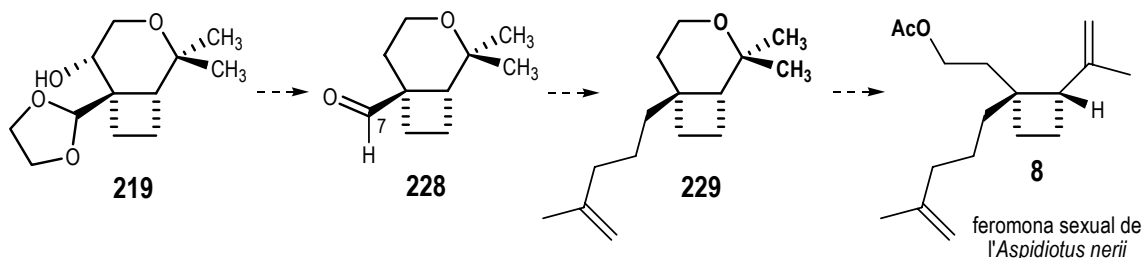
Figura 48. Espectres de ^{13}C -RMN de a) **219**, b) **224** i c) **225**.

Donat que els compostos **224** i **225** no són útils per als nostres interessos sintètics, es van modificar les condicions de reacció per tal d'evitar-ne la seva formació. Per tal d'inhibir la transacetalització davant l'atac nucleofílic intramolecular de l'hidroxil primari en el medi de reacció s'assajaren condicions de tosilació més suaus, treballant a temperatura ambient, emprant 1.2 eq de TsCl, DMAP catalític i piridina anhidre com a dissolvent. En aquestes condicions després de 6 h de reacció, encara restava triol inicial **218** i no s'observava ciclació. S'augmentà la temperatura de la mescla de reacció a 100 °C i, després de 2 h, s'aturà la reacció assolint el piran **219** amb un 40% de rendiment però detectant-se també els subproductes **224** i **225** junt amb altres subproductes no identificats. Per tant, aquesta modificació metodològica no va reportar bons resultats. Es va retornar a les condicions inicials però sense afegir una quantitat addicional de TsCl i DMAP durant el transcurs del procés. La reacció es dugué a terme durant 5 h a 100 °C. En aquest experiment no es detectà el producte secundari **224**. Això no obstant, el rendiment de **219** assolit va ser només moderat (54%) i s'obtingué un 7% de **225**.

No obstant, cal remarcar que a banda del rendiment assolit no s'ha recuperat la matèria, això es pot deure a la pèrdua de producte per volatilitat. En el piran **219** la possible interacció per pont d'hidrogen entre el grup hidroxil i el dioxolanil produiria una estructura tetracíclica conferint-li probablement una elevada volatilitat (compostos d'estructura similar de la síntesi del grandisol ja

presentaven aquesta propietat). Així, tot i ser un rendiment acceptable, clarament cal millorar aquest procés tenint en compte aquest aspecte.

A l'Esquema 72 s'indiquen les transformacions que es requeririen per assolir la feromona objectiu des del piran **219**: desoxigenació de l'alcohol secundari (mètode de Barton i McCombie) i hidròlisi del dioxolà (**219**→**228**), introducció en C₇ de la cadena pertinent (**228**→**229**), obertura de l'anell pirànic amb LDA i posterior acetilació (**229**→**8**).



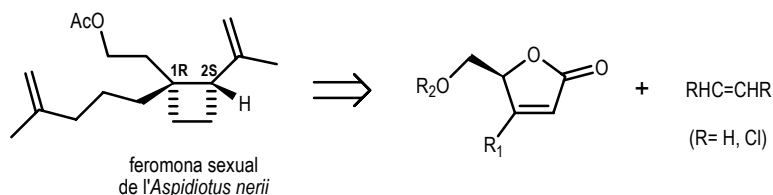
Esquema 72: Ruta sintètica requerida per assolir **8**.

Així doncs, tot i que la síntesi de la feromona sexual de l'*Aspidotus nerii* no s'ha pogut completar en aquesta tesi, cal deixar palès que l'alcohol bicíclic **219** n'és un intermedi molt avançat que conté bona part de l'esquelet carbonat i la mateixa configuració relativa dels centres estereogènics. Degut a la versatilitat dels seus grups funcionals, aquesta aproximació també podria permetre l'accés a nous compostos relacionats amb estructures ciclobutàniques similars.

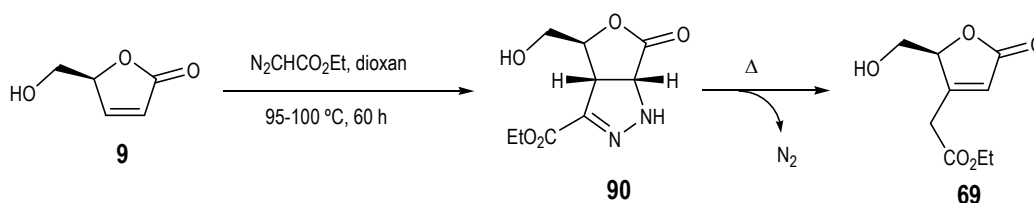
III. RESUM

1. RESUM

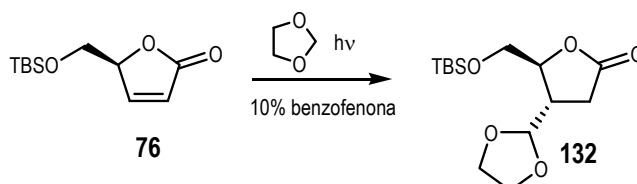
Durant el desenvolupament de la present tesi doctoral s'han acomplert estudis sintètics i de reactivitat amb l'objectiu d'obtenir la feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii* a partir de butenolides enantiopures i utilitzant com a pas clau una fotocicloaddició [2+2] per a la formació de l'anell de ciclobutà.



Amb aquesta finalitat s'han assajat diversos mètodes d'introducció d'una cadena alquíllica (R_1) en la posició β de l'anell de butenolida. D'entre aquests, l'addició conjugada de reactius organometàl·lics i la de reactius de Reformatsky no han reportat resultats satisfactoris. En canvi, l'estratègia sintètica consistent en la preparació d'una pirazolina i posterior piròlisi d'aquesta ha conduït a la butenolida **69**.

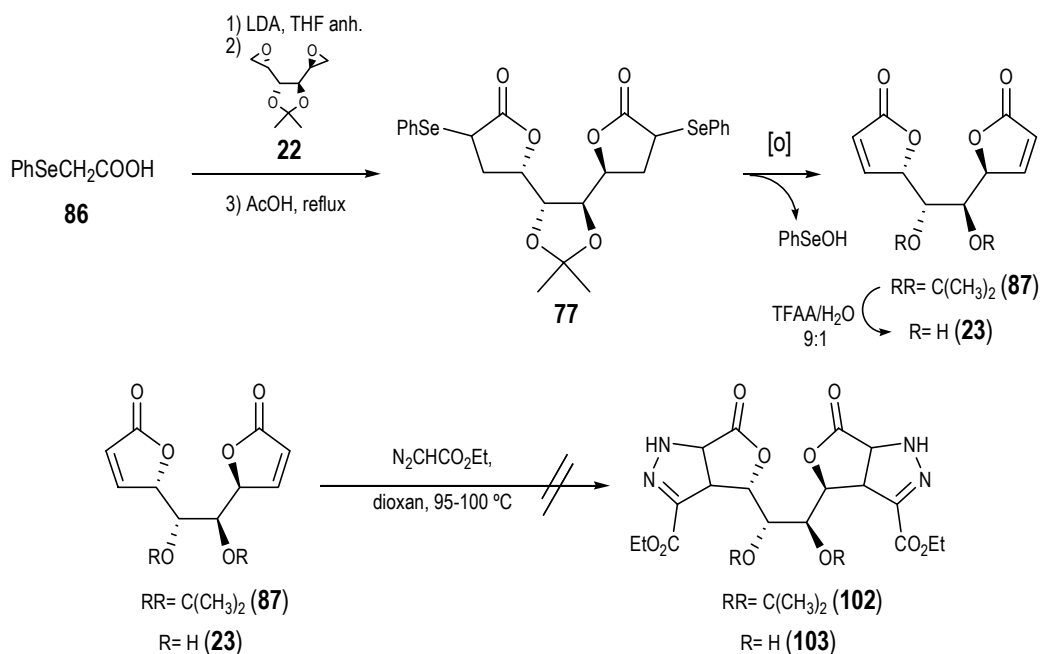


També s'ha preparat a escala multigram la butenolida **132** mitjançant la inserció radicalària activada fotoquímicament de dioxolà a **76**. Aquest procés s'ha escalat considerablement respecte al treball de Ghosh amb bons resultats.

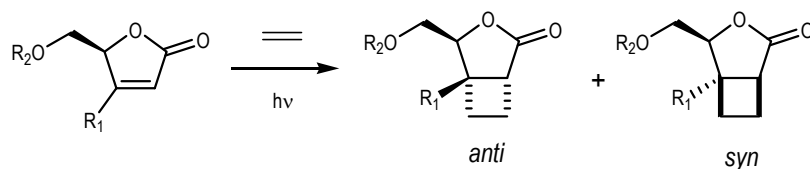


S'ha explorat una ruta bidireccional de síntesi de la feromona objectiu, amb aquesta idea s'han establert les millors condicions d'obtenció de la bisfenilselenolactona **77** i s'ha posat a punt

una nova metodologia per l'oxidació d'aquesta en heterofase per tal d'obtenir la bisbutenolida **87**, a partir de la qual s'ha preparat el seu anàleg **23** amb els grups hidroxil lliures. Les temptatives d'obtenció de les respectives bispirazolines van fallir. Aquesta ruta sintètica bidireccional resta pendent per a treballs posteriors.



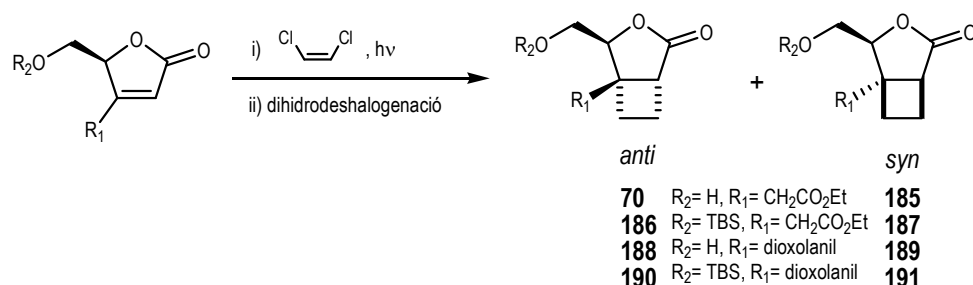
S'ha efectuat un ampli estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanones convenientment substituïdes i els seus derivats *tert*-butildimetilsilílics a etilè. Aquestes reaccions tenen lloc en bons rendiments però la diastereoselectivitat facial assolida és de baixa a moderada.



Substrat	R ₁	R ₂	Rdt (%) ^a	<i>anti:syn</i> (%)	e.d. (%)
69	CH ₂ CO ₂ Et	H	59 (83)	46:54	8
101	CH ₂ CO ₂ Et	TBS	92 (95)	62:38	24
141	dioxolanil	H	79 (85)	53:47	6
140	dioxolanil	TBS	75 (81)	63:37	26

^a Entre parèntesis s'indica el rendiment respecte el substrat de partida consumit.

S'han preparat els ciclobutans **70** i **185-191** mitjançant la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a *cis*-dicloroetilè, seguida de la dihidrodeshalogenació dels adductes clorats amb bons rendiments i diastereoselectivitats facials superiors que en el cas d'emprar etilè en la fotocicloaddició.

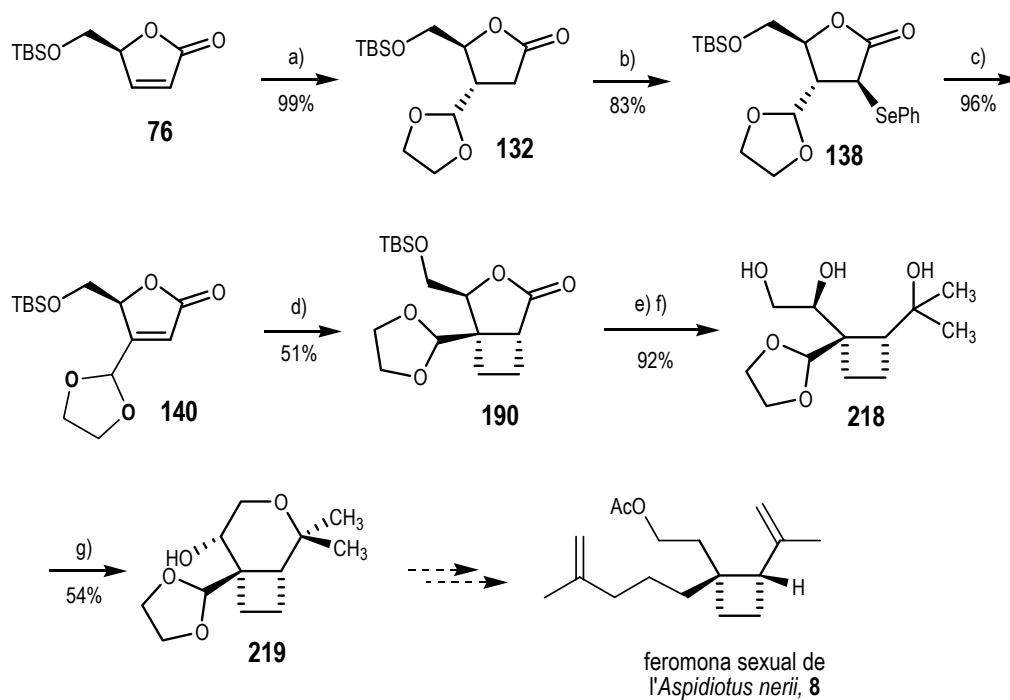


Substrat	R ₁	R ₂	Rdt global (%)	<i>anti:syn</i> (%)	e.d. (%)
69	CH ₂ CO ₂ Et	H	85	56:44	12
101	CH ₂ CO ₂ Et	TBS	86	85:15	70
141	dioxolanil	H	66	61:39	22
140	dioxolanil	TBS	-- ^a	-- ^a	-- ^a

^a No determinat per dificultats en l'aïllament dels productes

Tot i que la fotocicloaddició de *cis*-dicloroetilè a la sililoximetilfuranona **140** sembla que presenta millor rendiment i estereoselectivitat antifacial, les dificultats trobades en la reacció posterior de dihidrodeshalogenació dels fotocicloadductes i en l'aïllament dels seus productes han fet que els estudis sintètics es prosseguissin amb l'adducte *anti* **190** preparat mitjançant la reacció de fotocicloaddició de la furanona **140** a etilè.

Els avenços en la síntesi de la feromona sexual de l'*Aspidiotus nerii* a partir de la butenolida **76** es resumeixen en el següent esquema. El bicicle pirànic **219** ja conté bona part de l'esquelet carbonat i la mateixa configuració dels centres estereogènics de la feromona objectiu. Els diversos experiments efectuats aporten informació rellevant sobre la reactivitat dels intermedis involucrats i permetran introduir modificacions en l'estratègia per concloure amb èxit la síntesi de la feromona en qüestió.



a) dioxolà, 10% benzofenona; b) i) LDA, THF, ii) PhSeBr; c) H₂O₂, CH₂Cl₂; d) etilè, acetona, hv; e) MeLi, THF; f) TBAF, THF; g) TsCl, DMAP, pir.

IV- PART EXPERIMENTAL

OBSERVACIONS GENERALS

Espectroscòpia

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

- Bruker AC 250 pels espectres de protó de 250 MHz i carboni de 62.5 MHz.
- Bruker AVANCE360 pels espectres de protó de 360 MHz i carboni de 90 MHz.
- Bruker ARX 400P pels espectres de protó de 400 MHz i carboni de 100 MHz.
- Bruker ARX 500 pels espectres de protó de 500 MHz i carboni de 125 MHz.
- Bruker AC 250, Bruker AVANCE360, Bruker ARX 400 i Bruker ARX 500 pels espectres

DEPT i de dues dimensions.

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

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

Espectrometria de masses

Els espectres de masses (**EM**) han estat registrats al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona*, amb un espectròmetre Hewlett-Packard model 5989.

Els espectres de masses d'alta resolució (**EMAR**) han estat enregistrats en el *Servicio de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela*, amb un espectròmetre Micromass Autospec pels anàlisis ESI-TOF i un espectròmetre Bruker Microtof pels anàlisis amb Ionització Química. I al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona*, amb un espectròmetre Bruker Microtof (APOLLO II), pels anàlisis amb Electroesprai positiu (ESI+).

Anàlisi Elemental

Les anàlisis elementals han estat realitzades al *Servei de Microanàlisi del Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals de Barcelona (CSIC)*.

Cromatografia

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

El programa utilitzat ha estat:

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

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

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.

Poder rotatori

Els poders rotatoris $[\alpha]_D$ s'han determinat en un polarímetre Propol Automatisches model Dr. Kermchen, a temperatura ambient i utilitzant una cubeta de 0.05 dm de longitud.

Punt de fusió

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

Reaccions fotoquímiques

Les reaccions fotoquímiques s'han realitzat en un matràs del reactor fotoquímic equipat amb camisa de refrigeració de quars o pyrex (Figura 49). S'irradia internament amb una làmpada de 125W de pressió mitjana de la marca Philips (Figura 50).

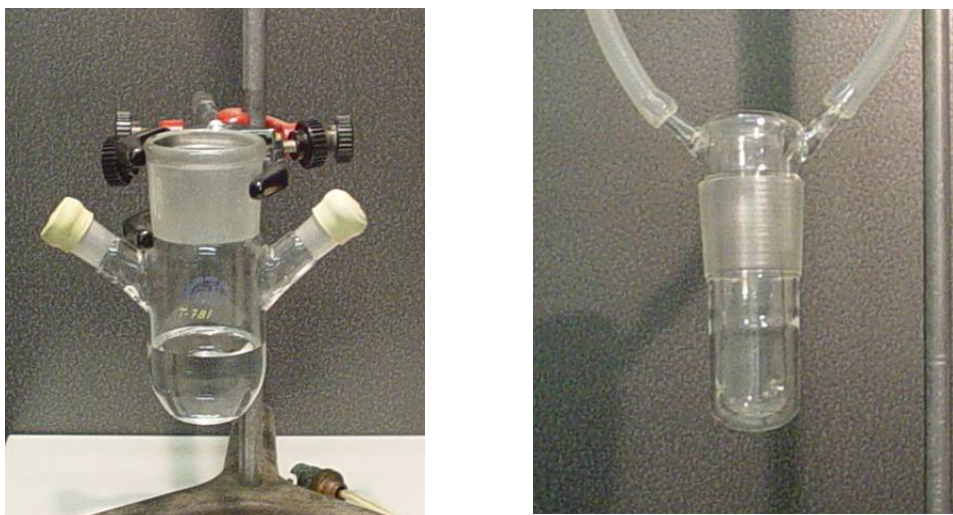


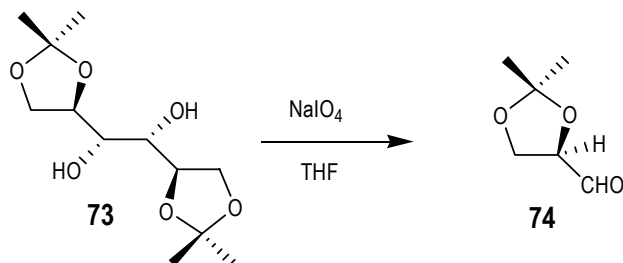
Figura 49. Matràs del reactor fotoquímic i camisa de refrigeració.



Figura 50. Làmpada d'irradiació.

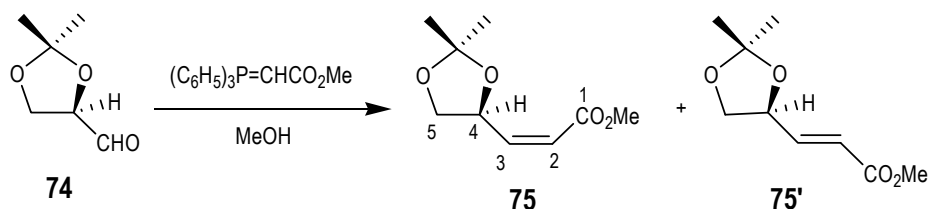
1. SÍNTESI DE (-)-(S)-5-HIDROXIMETIL-2(5H)-FURANONA, 9²⁶

1.1. Síntesi de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, 74



En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 12.01 g (45.8 mmol) de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-mannitol, **73**, en 100 ml de THF. Es prepara una suspensió amb 10.80 g (50.5 mmol) de NaIO₄ en 17 ml d'aigua i 37 ml de THF i s'addiciona lentament, formant-se un precipitat blanc gelatinós. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient durant 2 h. A continuació, s'addicionen 170 ml d'èter etílic i s'agita la mescla durant 15 min. Es filtra i es concentra a pressió reduïda fins a sequedat. El residu obtingut, de coloració rosada, s'extreu amb clorur de metilè i s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre. S'evapora el dissolvent al buit amb precaució, lentament i sense escalfar, ja que el producte pot ser arrossegat fàcilment amb els components volàtils. S'obtenen 10.73 g (82.5 mmol, 90% de rendiment) d'un oli dens identificat com a **74**: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9.70 (d, *J*_{1,2}=1.8 Hz, 1H: CHO), 4.37 (ddd, *J*_{2,3a}=7.4 Hz, *J*_{2,3b}=4.8 Hz, *J*_{2,1}=1.8 Hz, 1H: H₂), 4.15 (dd, *J*_{gem}=8.9 Hz, *J*_{3a,2}=7.4 Hz, 1H: H_{3a}), 4.08 (dd, *J*_{gem}=8.9 Hz, *J*_{3b,2}=4.8 Hz, 1H: H_{3b}), 1.46 (s, 3H: CH₃) i 1.39 (s, 3H: CH₃).

1.2. Síntesi d'(-)-(S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, 75



En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10.63 g (81.7 mmol) d'aldehid **74** en 76 ml de metanol. Es refreda a 0 °C i s'hi afegixen en petites

porcions 27.27 g (81.6 mmol) de metoxycarbonilmetilen(trifenil)fosforà. La mescla s'agita durant 2 h. S'evapora el dissolvent i el residu sòlid s'extreu amb hexà calent. Es refreda la solució obtinguda, es filtra l'òxid de trifenilfosfina i es concentra a pressió reduïda fins a sequedat, obtenint-se un oli de color groc que conté una mescla d'alquens *cis* i *trans*. Aquest oli es cromatografia a través d'una columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=3$ cm, $h=30$ cm) eluint amb una mescla d'hexà-èter, 4:1. D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

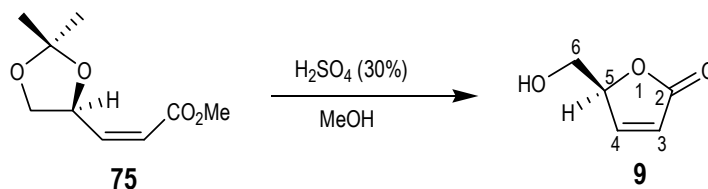
-10.75 g (57.8 mmol, 71% de rendiment) d'(S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, **75**, i

-2.24 g (12.0 mmol, 15% de rendiment) d'(S)-(E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, **75'**.

75: $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.35 (dd, $J_{3,2}=11.7$ Hz, $J_{3,4}=6.9$ Hz, 1H: H₃), 5.84 (dd, $J_{2,3}=11.7$ Hz, $J_{2,4}=1.5$ Hz, 1H: H₂), 5.48 (qd, $J_{4,5a}=6.9$ Hz, $J_{4,5b}=6.9$ Hz, $J_{4,3}=6.9$ Hz, $J_{4,2}=1.5$ Hz, 1H: H₄), 4.36 (dd, $J_{\text{gem}}=8.4$ Hz, $J_{5b,4}=6.9$ Hz, 1H: H_{5b}), 3.70 (s, 3H: OCH₃), 3.60 (dd, $J_{\text{gem}}=8.4$ Hz, $J_{5a,4}=6.9$ Hz, 1H: H_{5a}), 1.44 (s, 3H: CH₃), 1.39 (s, 3H: CH₃).

75': $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.87 (dd, $J_{3,2}=15.9$ Hz, $J_{3,4}=5.3$ Hz, 1H: H₃), 6.09 (dd, $J_{2,3}=15.9$ Hz, $J_{2,4}=1.5$ Hz, 1H: H₂), 4.65 (dddd, $J_{4,5a}=7.0$ Hz, $J_{4,5b}=6.6$ Hz, $J_{4,3}=5.3$ Hz, $J_{4,2}=1.5$ Hz, 1H: H₄), 4.16 (dd, $J_{\text{gem}}=8.5$ Hz, $J_{5b,4}=6.6$ Hz, 1H: H_{5b}), 3.73 (s, 3H: OCH₃), 3.66 (dd, $J_{\text{gem}}=8.5$ Hz, $J_{5a,4}=7.0$ Hz, 1H: H_{5a}), 1.43 (s, 3H: CH₃), 1.40 (s, 3H: CH₃).

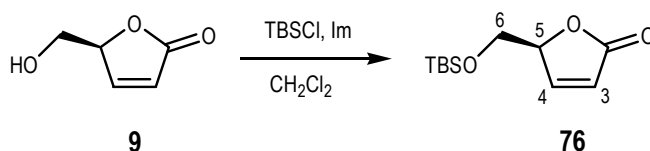
1.3. Preparació de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, **9**



En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10.75 g (57.8 mmol) d'olefina **75**, en 30 ml de metanol a temperatura ambient. S'hi addicionen 260 μl d'àcid sulfúric aquós del 30% i s'agita durant 3 h. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Es concentra a pressió reduïda fins a sequedat i el residu obtingut es cromatografia a través d'una columna de gel de sílice tipus flash, emprant com eluent AcOEt. S'obtenen, així, 6.25 g (54.8 mmol, 95% de rendiment) d'un sòlid blanc cristal·lí identificat com **9**: p.f.: 40-41 °C (lit.,²⁶ 40-41 °C); $[\alpha]^{20}_D$: -151.6 (c 2.2, H₂O) (lit.,²⁶ $[\alpha]^{20}_D$: -151.3 (c 1.42, H₂O)); **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (dd, $J_{4,3}$ =5.8 Hz, $J_{4,5}$ =1.5 Hz, 1H: H₄), 6.19 (dd, $J_{3,4}$ =5.8 Hz, $J_{3,5}$ =2.2 Hz, 1H: H₃), 5.13 (dddd, $J_{5,6a}$ =5.1 Hz, $J_{5,6b}$ =3.6 Hz, $J_{5,4}$ =2.2 Hz, $J_{5,3}$ =1.5 Hz, 1H: H₅), 3.98 (ddd, J_{gem} =12.4 Hz, $J_{6b,OH}$ =6.9 Hz, $J_{6b,5}$ =3.6 Hz, 1H: H_{6b}), 3.77 (ddd, J_{gem} =12.4 Hz, $J_{6a,OH}$ =6.9 Hz, $J_{6a,5}$ =5.1 Hz, 1H: H_{6a}), 2.13 (t, $J_{OH,6b}$ =6.9 Hz, $J_{OH,6a}$ =6.9 Hz, 1H: OH).

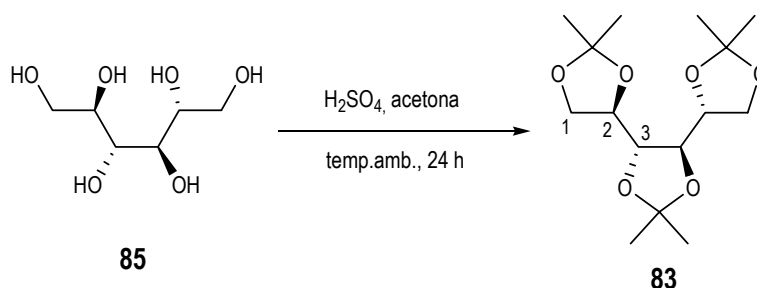
1.4. Preparació de (5S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-2(5H)-furanona, **76**³⁷



En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 5.04 g (0.04 mmol) de la furanona **9** en 130 ml de clorur de metilè. A continuació s'addicionen 4.64 g (0.07 mmol) d'imidazole. La mescla de reacció es refreda a 0 °C i s'hi addicionen, 8.99 g (0.06 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil. La mescla s'agita durant 30 min a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt). Després d'addicionar 500 ml d'aigua, es separa la fase orgànica. La fase aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash (ϕ =5 cm, h=25 cm), emprant inicialment com a eluent AcOEt:hexà (de 1:10 fins a AcOEt pur). S'obtenen 10.04 g (0.04 mmol, rendiment quantitatiu) d'un sòlid blanquinós identificat com **76**: $[\alpha]^{23}_D$: -137.4 (c 0.9, CHCl₃) (lit.,³⁷ $[\alpha]^{23}_D$: -137 (c 0.9, CHCl₃)); **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.49 (dd, $J_{4,5}$ =5.5 Hz, $J_{4,3}$ =1.2 Hz, 1H: 1H₄), 6.16 (dd, $J_{3,5}$ =5.5 Hz, $J_{3,4}$ =1.2 Hz, 1H: 1H₃), 5.05 (m, 1H: 1H₅), 3.92 (dd, $J_{6b,5}$ =4.5 Hz, J_{gem} =10.8 Hz, 1H: 1H_{6b}), 3.79 (dd, $J_{6a,5}$ =5.5 Hz, J_{gem} =10.8 Hz, 1H: 1H_{6a}), 0.87 (s, 9H: ^tBu), 0.06 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.05 (s, 3H: CH₃ del TBS). **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 173.4 (C=O: C₂), 154.8 (CH: C₄), 122.9 (CH: C₃), 83.8 (CH: C₅), 63.3 (CH₂: C₆), 26.1 (3CH₃: ^tBu), 18.6 (C: ^tBu), -5.1 (2CH₃ del TBS).

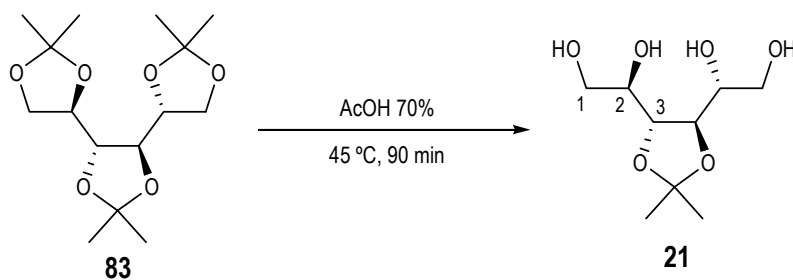
2. SÍNTESI DE (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-O-ISOPROPILIDEN-1,2-ETANODIÏL]BIS[2(5H)-FURANONA], 87

2.1. Obtenció d'1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropiliden-D-mannitol, 83¹⁴⁴



En un matràs d'1 l de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es col·loquen 50.0 g (274 mmol) de D-mannitol, **85**, i 500 ml d'acetona. Sobre la suspensió resultant s'afegeixen 12.5 ml de H₂SO₄ concentrat i la mescla s'agita a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps, es neutralitza la mescla de reacció amb una solució d'amoniac aquós al 30%. Es concentra la dissolució a pressió reduïda fins a sequedat obtenint-se un sòlid blanc cristal·lí, que es dissol en 300 ml d'aigua amb agitació. Es filtra el sòlid que resta en suspensió, i es renta un cop més amb aigua. Finalment, es deixa assecar el sòlid obtenint-se 63.2 g (216 mmol, 79% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com **83**: **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.14 (m, 1H: H₂), 4.04 (t, $J_{gem} \approx J_{1,2} \approx 7.3$ Hz, 1H: H₁), 3.93 (abs. complexa, 2H: H₁ i H₃), 1.38 (s, 3H: CH₃), 1.35 (s, 3H: CH₃), 1.31 (s, 3H: CH₃).

2.2. Obtenció de 3,4-O-isopropiliden-D-mannitol, 21¹⁴⁵

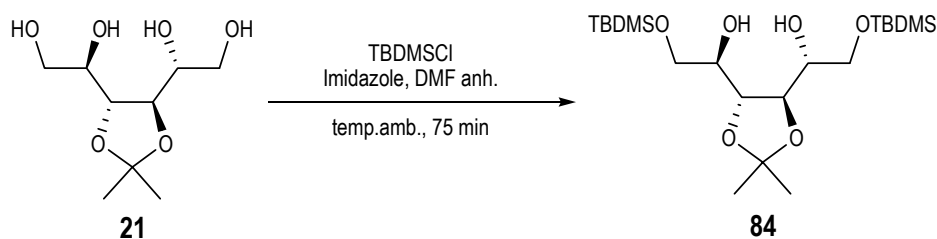


¹⁴⁴ Le Merrer, Y.; Duréault, A.; Greck, C.; Micas-Languin, D.; Gravier, C.; Depezay, J.C. *Heterocycles* **1987**, 25, 541.

¹⁴⁵ Wiggins, L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 384.

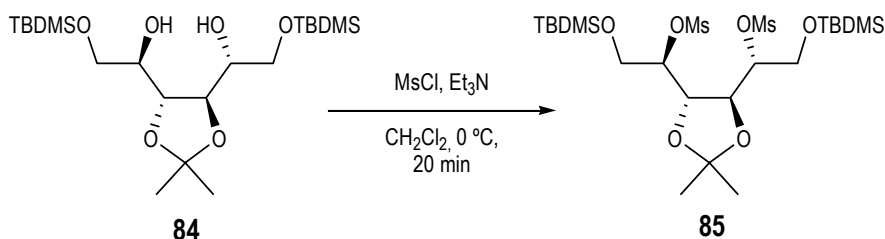
En un matràs d'1 l de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant reflux, es dissolen 25.08 g (82.9 mmol) de **83** en 500 ml d'àcid acètic al 70%. S'escalfa en un bany de silicona a 40 °C durant 90 min i a continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins a sequedat obtenint-se un residu pastós de color blanc. Es dissol aquest residu en 500 ml d'acetona sota una forta agitació, resultant un sòlid blanc cristal·lí en suspensió (D-mannitol). Es filtra la dissolució i es concentra el filtrat a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc. Es redissol aquest oli en el mínim volum de toluè bullint i es deixa refredar lentament, precipitant un sòlid blanc cristal·lí que es filtra i s'asseca obtenint 13.96 g (62.9 mmol, 76% de rendiment) del tetrol **21**: ¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.10 (d, *J*=4.0 Hz, 1H: OH), 4.48 (t, *J*=5.5 Hz, 1H: OH), 3.90 (m, 1H: H₃), 3.62-3.38 (abs. complexa, 3H: 2H₁ i H₂), 1.33 (s, 3H: CH₃).

2.3. Obtenció d'1,6-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,4-*O*-isopropiliden-D-mannitol, **84**



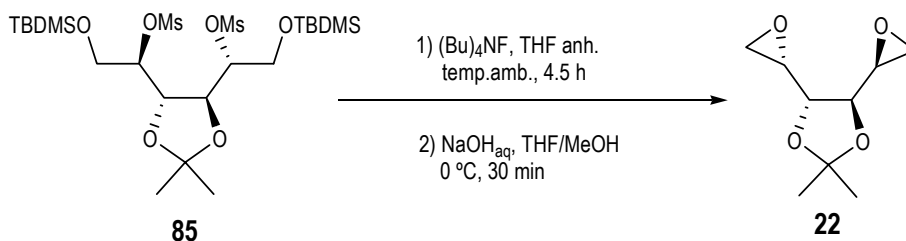
En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 15.01 g (67.6 mmol) de **21** en 20 ml de DMF anhidre. En un matràs de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 18.41 g (270.4 mmol) d'imidazole en 30 ml de DMF anhidre. Es procedeix de la mateixa manera amb 24.61 g (163.3 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil i sobre aquesta dissolució s'afegeix la d'imidazole. La dissolució resultant s'addiciona sobre la del tetrol **21** i s'agita la mescla a temperatura ambient durant 75 min. A continuació es dilueix la mescla en 500 ml d'èter dietílic i es renta amb aigua (2x250 ml). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es concentra a pressió reduïda fins a sequedat, obtenint-se 33.13 g d'un oli quasi incolor que s'identifica com el bisilà **84** i s'utilitza sense major purificació en el pas posterior: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 3.90-3.60 (abs.complexa, 4H: 2H₁, H₂ i H₃), 1.32 (s, 3H: CH₃), 0.88 (s, 9H: ^tBu), 0.06 (s, 6H: 2CH₃ del TBS).

2.4. Obtenció d'1,6-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,5-dimetansulfoniloxi-3,4-*O*-isopropiliden-D-mannitol, **85**



En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen els 33.13 g (73.5 mmol) de **84** obtinguts en la reacció anterior corresponent en 90 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Seguidament s'addicionen 41 ml (294 mmol) de trietilamina destil.lada. Es refreda la dissolució a 0°C amb un bany d'H₂O/gel. S'addicionen lentament 17.5 ml (226 mmol) de clorur de mesil. Un cop finalitzada l'addició s'agita la mescla durant 20 min a 0 °C. Tot seguit es dilueix en 500 ml d'èter dietílic i es renta amb aigua (2x250 ml). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es concentra a pressió reduïda fins a sequedat, obtenint-se 41.43 g d'un cru oliós de color ataronjat que s'identifica com el bismesilat **85** i que s'utilitza en la següent reacció sense major purificació: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.66 (m, 1H: H₂), 4.31 (m, 1H: H₃), 3.99 (dd, *J*_{gem}=11.7 Hz, *J*_{1,2}=3.7 Hz, 1H: H₁), 3.81 (dd, *J*_{gem}=11.7 Hz, *J*_{1,2}=6.6 Hz, 1H: H₁), 3.10 (s, 3H: OMs), 1.40 (s, 3H: CH₃), 0.88 (s, 9H: ^tBu), 0.07 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.06 (s, 3H: CH₃ del TBS).

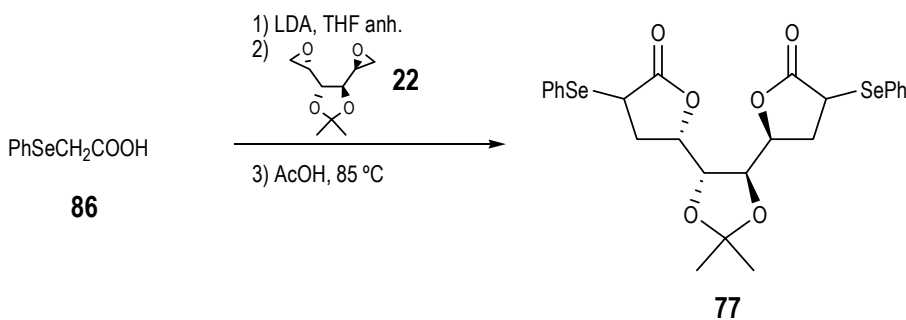
2.5. Obtenció d'1,2:5,6-dianhidro-3,4-*O*-isopropiliden-L-iditol, **22**



En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 25.45 g (41.9 mmol) de bismesilat **85** en 191 ml de THF anhidre. S'addicionen 168 ml (168 mmol) de dissolució de fluorur de tetrabutilamoni 1 M en THF. S'agita

durant 4.5 h a temperatura ambient. S'aboca la mescla de reacció sobre 380 ml d'aigua i s'extreu aquesta mescla amb acetat d'etil (760 ml + 2x475 ml). Es reuneixen els extractes orgànics, s'assequen amb Na₂SO₄ anhidre i es concentren a pressió reduïda, obtenint-se 17.71 g d'un oli espès de color mel. A continuació es dissol aquest residu en un matràs d'1 l de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, en 442 ml d'una barreja 1:1 de THF-metanol. Es refreda la dissolució a 0 °C i s'addicionen gota a gota 30 ml de NaOH al 40%. S'agita durant 30 min a aquesta temperatura i després es dilueix amb 442 ml d'aigua, s'evaporen el THF i metanol a pressió reduïda i la dissolució residual s'extreu amb èter dietílic. Els extractes orgànics s'assequen amb Na₂SO₄ anhidre i es concentren a pressió reduïda, obtenint-se un oli de color mel que es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=3$ cm, $h=20$ cm) eluint amb una mescla d'AcOEt-CH₂Cl₂ 1:6. De reunir les fraccions amb $R_f=0.65$ (AcOEt) s'obté 7.80 g (41.9 mmol, 62% de rendiment des del tetrol **21**) d'un oli que solidifica lentament i s'identifica com el bisepòxid **22**: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.79 (d, $J_{3,2}=2.9$ Hz, 1H: H₃), 3.02 (m, 1H: H₂), 2.78 (dd, $J_{gem}=5.1$ Hz, $J_{1,2}=4.7$ Hz, 1H: H₁), 2.68 (dd, $J_{gem}=5.1$ Hz, $J_{1,2}=2.2$ Hz, 1H: H₁), 1.34 (s, 3H: CH₃).

2.6. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-O-isopropiliden-1,2-etanodiül]bis(3-fenilseleno-2-oxolanona), **77**



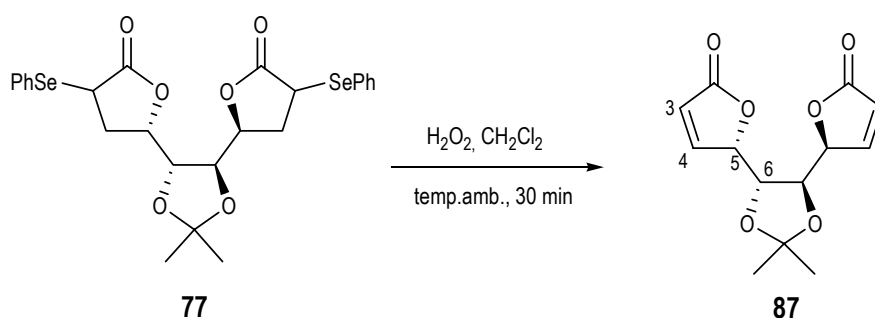
En un matràs de dues boques de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, prèviament flamejat, s'afegeix 8 ml (16 mmol) d'una dissolució de diisopropilamidur de liti (LDA) 2 M en THF-heptà-etilbenzol. En un matràs de fons rodó tipus Schlenk de 100 ml de capacitat, es dissolen 1.62 g (7.5 mmol) d'àcid fenilselenoacètic, **86**, en 20 ml de THF anhidre. La solució de LDA es refreda en un bany d'H₂O/gel i s'hi addiciona lentament la solució d'àcid fenilselenoacètic. Durant l'addició comença a formar-se un precipitat

blanquinós corresponent al dianió d'aquest àcid. En un matràs de fons rodó tipus Schlenk de 50 ml de capacitat es dissolen 0.51 g (2.7 mmol) del bisepòxid **22** en 10 ml de THF anhidre. Aquesta solució s'addiciona, gota a gota via xeringa, sobre la solució del dianió. Seguidament es retira el bany de gel i s'escalfa a reflux de THF durant 3.5 h. Passat aquest temps, mantenint l'atmosfera de nitrogen, s'acidifica la mescla de reacció amb àcid acètic glacial fins que es redissol tot el precipitat format (aprox. 5.5 ml) i després s'escalfa a 85 °C durant tota la nit. La mescla de reacció freda es neutralitza amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i s'extreu amb èter dietílic. Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i es concentren a pressió reduïda obtenint-se 2.42 g d'un oli de color marró. Aquest cru es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=3$ cm, $h=25$ cm) emprant com a eluent una barreja d'AcOEt-hexà 1:1. S'analitzen les fraccions recollides per cromatografia de capa prima amb el mateix eluent. Es reuneixen les fraccions amb R_f entre 0.58 i 0.33, corresponents a la sèrie de diastereoisòmers possibles de les selenolactones **77** i es concentren a pressió reduïda fins a sequedat obtenint-se 1.08 g (1.86 mmol, 69% de rendiment) d'un oli de color ocre corresponent a **77**.

Per recuperar l'excés d'àcid fenilselenoacètic, la fase aquosa s'acidifica amb una solució d'àcid clorhídric 2 M fins a pH aproximadament 1 i es realitzen extraccions amb èter dietílic.

2.7. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-O-isopropiliden-1,2-etanodiil]bis[2(5H)-furanona],

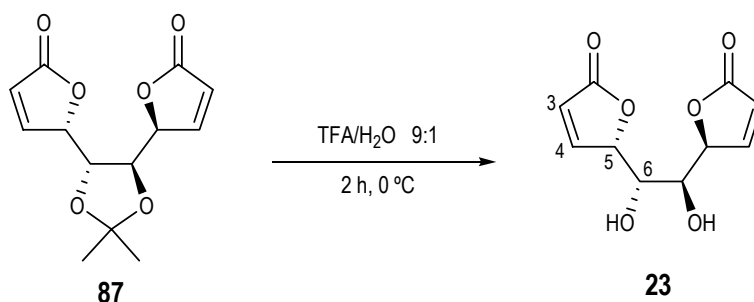
87



Es dissolen 684 mg (1.18 mmol) de bislactona **77** en 7 ml de CH₂Cl₂ en un matràs de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i bany d'H₂O/gel. A aquesta temperatura s'addiciona lentament 645 μ l (7.3 mmol) d'una dissolució de peròxid d'hidrogen al 35%. Un cop finalitzada l'addició, es retira el bany i es deixa reaccionant a temperatura ambient durant 30 min

amb agitació vigorosa. Passat aquest temps, es renta la mescla de reacció amb 4 ml d'aigua. Es separen les fases i l'aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂ (2x2 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i es concentren a pressió reduïda fins a sequedat obtenint-se 492 mg d'un sòlid de color blanquinós. El cru es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm, $h=20$ cm) emprant com a eluent una mescla d' AcOEt-CH₂Cl₂ 1:1 i analitzant les fraccions recollides per cromatografia de capa prima amb el mateix eluent. Les fraccions amb $R_f=0.37$ es concentren a pressió reduïda fins a sequedat obtenint-se 305 mg (1.15 mmol, 97% de rendiment, 67% de rendiment des del bisepòxid **22**) d'un sòlid blanc identificat com a la bisbutenolida **87**: **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.51 (dd, $J_{4,3}=5.7$ Hz, $J_{4,5}=1.7$ Hz, 1H: H₄), 6.24 (dd, $J_{3,4}=5.7$ Hz, $J_{3,5}=3.2$ Hz, 1H: H₃), 5.21 (m, 1H: H₅), 4.44 (m, 1H: H₆), 1.25 (s, 3H: CH₃).¹⁴⁶

2.8. Síntesi de (5S,5'S)-5,5'-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-1,2-etanodiil]bis[2(5H)-furanona], **23**



En un matràs de 10 ml de capacitat, es dissolen 85 mg (0.32 mmol) de bisbutenolida **87** en 3 ml d'una dissolució d'àcid trifluoroacètic-aigua 9:1 a 0 °C. S'agita la mescla durant 2 h a 0 °C controlant l'avanç de la reacció per cromatografia de capa fina, utilitzant com a eluent AcOEt. Es concentra la dissolució a pressió reduïda obtenint-se un sòlid blanc que, recristallitzat en EtOH dona 68 mg (0.30 mmol, 94% de rendiment) de la bisbutenolida **23**:³⁰ **¹H-RMN** (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.77 (dd, $J_{4,3}=5.7$ Hz, $J_{4,5}=2.0$ Hz, 1H: H₄), 6.25 (dd, $J_{3,4}=5.7$ Hz, $J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H: H₃), 5.61 (d, $J=5.9$ Hz, 1H: OH), 5.28 (m, 1H: H₅), 3.68 (m, 1H: H₆).

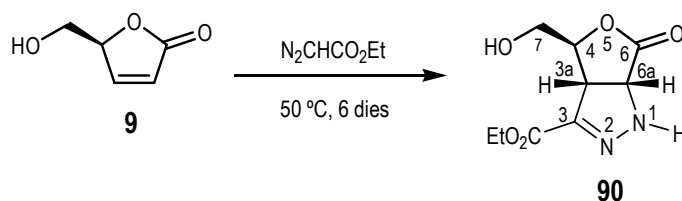
¹⁴⁶ Peris, E. Treball de recerca, UAB, 2002.

3. INTRODUCCIÓ DE LA CADENA ALQUÍLICA EN β

3.1. Síntesi de 2-[(2S)-2-hidroximetil-5-oxo-2,5-dihidro-3-furanil]acetat d'etil, **69**.

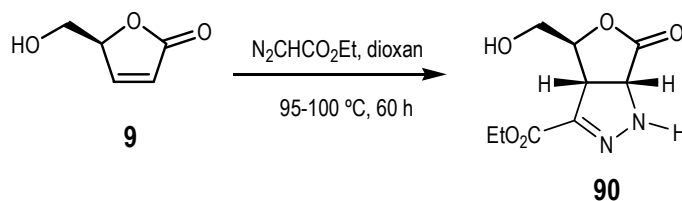
3.1.1. Preparació de (4S)-4-hidroximetil-6-oxo-3a,4,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirazole-3-carboxilat d'etil, **90**

- Mètode 1:



En un matràs de dues boques i 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 2.00 g (17.8 mmol) de la butenolida **9** en 10 ml (95.1 mmol) de diazoacetat d'etil. S'escalfa a 50 °C durant 6 dies, seguint l'evolució per CCF utilitzant com a eluent AcOEt. Passat aquest temps, s'atura la reacció i s'evapora amb corrent de nitrogen l'excés de diazoacetat d'etil obtenint-se 4.43 g d'un oli de color ocre que es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice tipus flash, utilitzant com a eluent una mescla d'AcOEt-hexà 1:3. S'obtenen 3.61 g (15.8 mmol, 90% de rendiment) d'un oli ataronjat molt dens identificat com la diazolina **90**.¹⁴⁶ $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.96 (s, 1H: NH), 4.95 (m, 1H: H_4), 4.75 (d, $J_{6a,3a}=11.2$ Hz, 1H: H_{6a}), 4.36 (q, $J=6.9$ Hz, 2H: $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 4.11 (m, 1H: H_{3a}), 4.06 (m, 1H: H_7), 3.89 (m, 1H: H_7), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3).

- Mètode 2:

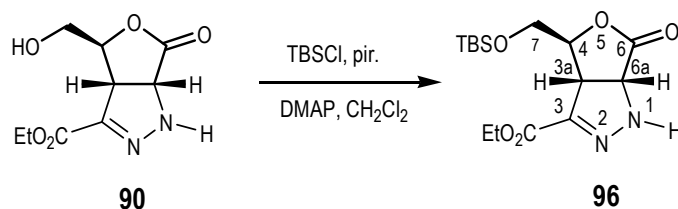


En un matràs de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 3.02 g (26.5 mmol) de la butenolida **9** en 15 ml de dioxan destil·lat i s'addicionen 3.3 ml (31.4 mmol) de diazoacetat d'etil. S'escalfa entre 95-100 °C durant

60 h, controlant que el volum de dissolvent es mantingui aproximadament constant. Passat aquest temps, s'evapora a pressió reduïda fins a sequedat la mescla de reacció i s'obtenen 6.90 g d'un oli de color ocre que es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice tipus flash, utilitzant com a eluent una mescla d'AcOEt-hexà 1:3 i augmentant-ne la polaritat fins a AcOEt pur. S'obtenen 6.04 g (26.5 mmol, rendiment quantitatiu) de la diazolina **90**.^{146,147}

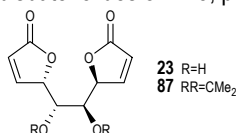
3.1.2. Preparació de (3a*R*,4*S*,6a*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-6-oxo-3a,4,6,6a-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirazole-3-carboxilat d'etil, **96**

3.1.2.1. Obtenció de **96** a partir de la pirazolina **90**



En un matràs de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 154 mg (0.68 mmol) de la pirazolina **90** en 2 ml de clorur de metilè anhidre i s'addicionen 17 mg (0.14 mmol) de DMAP. A continuació, s'addiciona 158 mg (1.02 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil dissolts en 2 ml de clorur de metilè anhidre i s'agita a temperatura ambient, seguint la seva evolució per cromatografia de capa fina (hexà:AcOEt 1:1). Passats 4 dies, la suspensió resultant es renta amb H₂O. Es separa la fase orgànica i s'extreu la fase aquosa amb clorur de metilè. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=1$ cm, $h=30$ cm) emprant com a eluent una barreja d'hexà:AcOEt 1:1 i analitzant les fraccions per cromatografia de capa fina amb d'hexà:AcOEt 1:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

¹⁴⁷ Seguint el protocol establert per l'obtenció de la pirazolina **90**, s'ha assajat la mateixa transformació desde les bisbutenolides **87** i **23**, però en cap cas s'ha obtingut la bispirazolina corresponent.

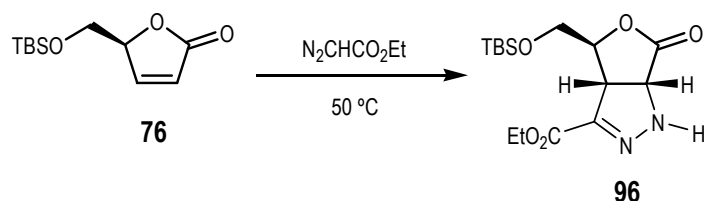


-128 mg (0.38 mmol, 56% de rendiment, rdt. quantitatiu respecte **90** consumit) d'un sòlid blanquinós que s'identifica com a **96**, i

-68 mg (0.30 mmol, 44% de recuperació) d'un oli ocre identificat com la pirazolina de partida **90**.

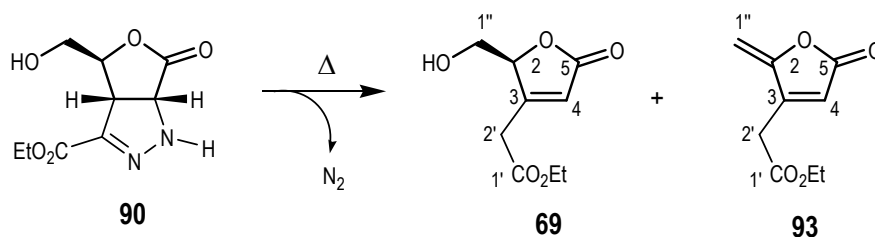
96: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.95 (s, 1H: NH), 4.90 (m, 1H: 1H₄), 4.59 (d, *J*_{6a,3a} = 10.8 Hz, 1H: 1H_{6a}), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H: O-CH₂CH₃), 3.96 (dt, *J*_{3a,6a} = 10.8 Hz, *J*_{3a,4} = 1.0 Hz, 1H: 1H_{3a}), 3.94 (dd, *J*_{gem} = 11.4 Hz, *J*_{7,4} = 2.0 Hz, 1H: 1H₇), 3.81 (dd, *J*_{gem} = 11.4 Hz, *J*_{7,4} = 2.0 Hz, 1H: 1H₇), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H: O-CH₂CH₃), 0.85 (s, 9H: ^tBu), 0.05 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.04 (s, 3H: CH₃ del TBS).

3.1.2.2. Obtenció de **96** a partir de **76**



En un matràs de dues boques de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 200 mg (0.88 mmol) de la butenolida **76** en 0.6 ml (5.71 mmol) de diazoacetat d'etil. S'escalfa a 50 °C durant 8 dies, seguint l'evolució per cromatografia de capa fina utilitzant com a eluent hexà:AcOEt 1:1. Passat aquest temps, s'evapora a sequedat l'excés de diazoacetat d'etil obtenint-se 294 mg d'un residu sòlid blanc-groguenc que es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=1$ cm, $h=30$ cm), utilitzant com a eluent inicialment una mescla d'hexà:AcOEt 1:4 i augmentant-ne la polaritat amb AcOEt. S'obtenen 227 mg (0.67 mmol, 76% de rendiment) de **96**.

3.1.3. Piròlisi de 90

• Mètode 1:

En un forn de boles giratòries s'escalfen 494 mg (2.17 mmol) de la pirazolina **90**, continguts en un matràs de destil·lació de 25 ml de capacitat (temperatura del forn: 180 °C, 0.1-0.3 mbar). En la primera bola es recullen 47 mg d'un oli de color ocre identificat com a mescla de la pirazolina **90** de partida i la butenolida **69**. Posteriorment, aquesta barreja es pot tornar a introduir en el forn de boles realitzant el mateix procediment de manera que la butenolida **69** es destil·larà i la pirazolina **90** restant es pirolitza.

En la segona bola es recullen 334 mg d'un oli de color groc pàl·lid que es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=1$ cm, $h=30$ cm) emprant com a eluent AcOEt. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-25 mg (0.14 mmol, 6%, 7% respecte **90** consumit) d'un subproducte identificat com a 2-(2-metilen-5-oxo-2,5-dihidro-3-furanil)acetat d'etil, **93**.

-265 mg (1.32 mmol, 61%, 64% respecte **90** consumit) d'un oli groc pàl·lid que s'identifica com 2-[(2S)-2-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-3-furanil]acetat d'etil, **69**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 69:

$[\alpha]^{20}_D$: -14.9 (c 1.1, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.09 (m, 1H: 1H_4), 5.15 (m, 1H: 1H_2), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H: $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 4.04 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, $J_{1'',\text{OH}}=6.4$ Hz, $J_{1'',2}=3.4$ Hz, 1H: $1\text{H}_{1''}$), 3.84 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, $J_{1'',\text{OH}}=6.4$ Hz, $J_{1'',2}=3.4$ Hz, 1H: $1\text{H}_{1''}$), 3.55 (d ampla, $J_{\text{gem}}=17.3$ Hz, 1H: 1H_2), 3.42 (dd, $J_{\text{gem}}=17.3$ Hz, $J_{2',4}=1.5$ Hz, 1H: 1H_2), 2.36 (t, $J_{\text{OH}, 1''}=6.4$ Hz, 1H: OH), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H: CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 172.6 (C: C_5), 168.3 (C: C_1), 161.6 (C: C_3), 120.54 (CH: C_4), 84.5 (CH: C_2), 61.9 (CH_2 : $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 60.7 (CH_2 : $\text{C}_{1''}$), 33.9 (CH_2 : C_2), 14.0 (CH_3).

DEPT, COSY, HMQC i HMBC enregistrats.

IR (ATR) ν : 3429, 2982, 2937, 1731, 1643, 1333, 1166 cm^{-1} .

EM m/z (%) (ESI+ KCl) (C₉H₁₂O₅): 223 (M+Na⁺), 239 (M+K⁺).

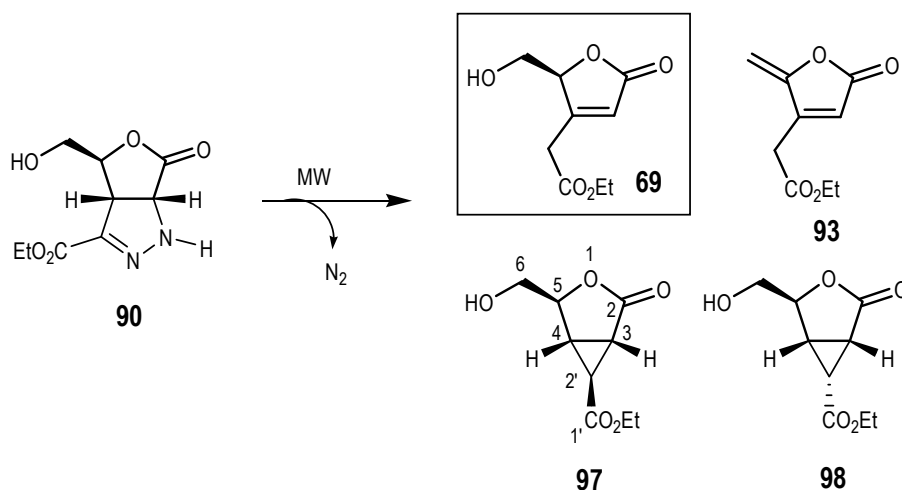
EMAR m/z (Cl ⁺ /CH ₄) (C ₉ H ₁₂ O ₅):	Calculat ([M+H] ⁺):	201.0763
	Experimental:	201.0761

Dades espectroscòpiques de 93:

93: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.30 (m, 1H: 1H₄), 5.20 (dd, $J_{gem}=3.1$ Hz, $J_{1'',4}=1.9$ Hz, 1H: 1H_{1''}), 4.92 (dd, $J_{gem}=3.1$ Hz, $J_{1'',4}=0.8$ Hz, 1H: 1H_{1''}), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H: O-CH₂CH₃), 3.50 (d, $J=1.3$ Hz, 2H: 2H_{2'}), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H: O-CH₂CH₃).

IR (ATR) ν: 2959, 2920, 2850, 1761, 1729, 1636, 1372, 1259, 1157, 1021 cm⁻¹.

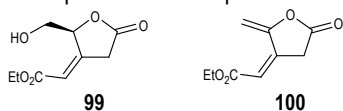
• **Mètode 2:**



En un matràs de microones, es disposen 500 mg (2.20 mmol) de la pirazolina **90**. Tot seguit, s'escalfa el forn microones a 150 °C amb una potència d'irradiació de 60 W durant 30 min. Es deixa refredar el reactor.¹⁴⁸ S'obtenen 498 mg d'un residu oliós de color marró que es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=3$ cm, $h=10$ cm) emprant com a eluent una barreja d'Et₂O:CH₂Cl₂ 1:3. Les fraccions s'analitzen per cromatografia de capa fina eluint amb Et₂O:CH₂Cl₂ 1:2.¹⁴⁹

¹⁴⁸ S'han provat diferents condicions de reacció: variant la temperatura de la reacció (120 °C-150 °C), el temps (5-60 min), la quantitat de substrat de partida emprada (50 mg-2 g), en un sistema obert o tancat, sense dissolvent, amb dissolvent (que absorbeix MW o no), amb el substrat de partida adsorbit sobre sílice gel, etc. No obstant, en cap cas s'ha pogut disminuir notablement l'obtenció dels subproductes indesitjats per tal de millorar el rendiment de **69**.

¹⁴⁹ Quan s'augmenta el temps d'irradiació (i per tant de calefacció), la degradació del producte és major i s'obtenen altres subproductes. S'ha pogut observar en els espectres de ¹H-RMN d'aquests crus, a nivells de traça, senyals que correspondrien als subproductes **99** i **100**.



S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-40 mg (0.22 mmol, 10% de rendiment) de **93**.

-37 mg (0.18 mmol, 8% de rendiment) de **97**.

-253 mg (1.26 mmol, 58% de rendiment) de **69**.

-16 mg (0.08 mmol, 4% de rendiment) de **98**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **97**:

p.f.: 46-48 °C

[α]²⁰_D: +81 (c 1.01, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ : 4.48 (t, $J_{5,6}$ =3.9 Hz, m, 1H: 1H₅), 4.14 (q, J =7.2 Hz, 2H: O-CH₂CH₃), 3.85 (m, 1H: H₆), 3.74 (m, 1H: H₆), 2.59 (abs. complexa, 2H: 1H₃, 1H₂), 2.48 (t ampla, 1H: OH), 1.95 (t, J =3.0 Hz, 1H: 1H₄), 1.24 (t, J =7.2 Hz, 3H: O-CH₂CH₃).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ : 173.2 (C: C₂), 169.3 (C: C_{1'}), 80.6 (C: C₅), 64.0 (CH₂: C₆), 61.8 (CH₂: O-CH₂CH₃), 27.2 (CH: C₃), 25.7 (CH: C_{2'}), 24.7 (CH: C₄), 14.1 (CH₃: O-CH₂CH₃).

HMQC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν : 3468, 2984, 1778, 1727, 1424, 1282, 1190 cm⁻¹.

EM m/z (%) (ESI) (C₉H₁₂O₅): 223.0 (M+Na⁺).

EMAR m/z (Cl ⁻ /CH ₄) (C ₉ H ₁₂ O ₅):	Calculat ([M+H] ⁺):	201.0757
	Experimental:	201.0752

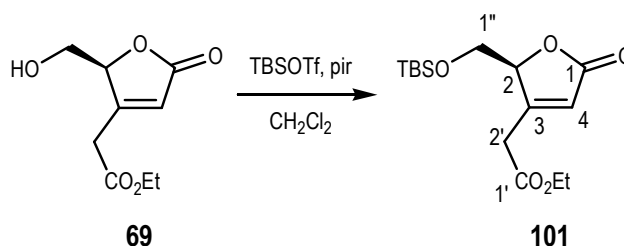
Dades físiques i espectroscòpiques de **98**:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ : 4.59 (t, $J_{5,6}$ =3.8 Hz, 1H: 1H₅), 4.17 (m, 2H: O-CH₂CH₃), 3.94 (m, 1H: H₆), 3.76 (m, 1H: H₆), 2.54 (abs. complexa, 2H: 1H₃, 1H₂), 2.25 (t, J =8.5 Hz, 1H: 1H₄), 2.23 (t ampla, $J_{OH,6}$ =6.0 Hz, 1H: OH), 1.25 (t, J =7.2 Hz, 3H: O-CH₂CH₃).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ : 172.4 (C: C₂), 167.8 (C: C_{1'}), 83.8 (CH: C₅), 64.2 (CH₂: C₆), 61.7 (CH₂: O-CH₂CH₃), 27.7 (CH: C₃), 25.2 (CH: C_{2'}), 24.3 (CH: C₄), 14.0 (CH₃: O-CH₂CH₃).

NOESY enregistrat.

3.1.4. Preparació de 2-[(2S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-5-oxo-2,5-dihidro-3-furanil]acetat d'etil, **101**



En un matràs de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 1.52 g (7.59 mmol) de lactona **69** en 25 ml de clorur de metilè anhidre. S'addiciona 1.5 ml (18.55 mmol) de piridina anhidre. A continuació, es refreda la solució a 0 °C i s'hi addicionen, gota a gota, 1.8 ml (7.68 mmol) de triflat de *tert*-butildimetilsilil. La mescla s'agita a aquesta temperatura durant uns 15 min i la seva evolució es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

La suspensió resultant es renta amb 10 ml d'H₂O. Es separa la fase orgànica. S'extreu la fase aquosa amb clorur de metilè. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=5$ cm, $h=10$ cm) emprant com a eluent una barreja d'hexà:AcOEt 1:1 i analitzant les fraccions per cromatografia de capa fina amb d'hexà:AcOEt 2:1. S'obtenen 2.28 g (7.26 mmol, 96% de rendiment) d'un oli incolor que s'identifica com a **101**.

Dades espectroscòpiques de **101**:

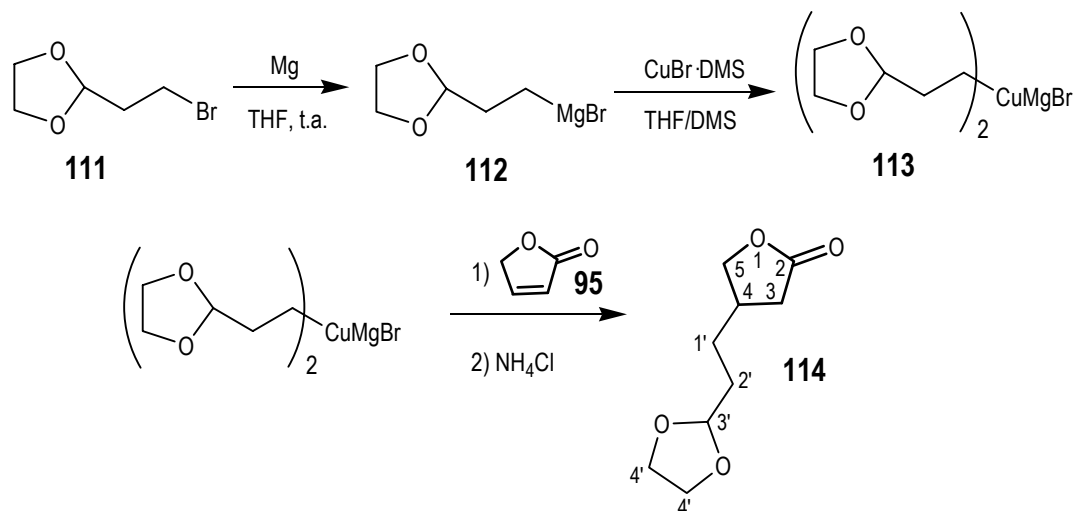
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.03 (m, 1H: H₄), 5.09 (m, 1H: H₂), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H: O-CH₂CH₃), 3.95 (dd, $J_{\text{gem}}=11.3$ Hz, $J_{1',2}=3.5$ Hz, 1H: H_{1'}), 3.87 (dd, $J_{\text{gem}}=11.3$ Hz, $J_{1',2}=4.1$ Hz, 1H: H_{1'}), 3.57 (d ampla, $J_{\text{gem}}=17.4$ Hz, 1H: H_{2'}), 3.38 (d ampla, $J_{\text{gem}}=17.4$ Hz, 1H: H_{2'}), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H: CH₃), 0.82 (s, 9H: ^tBu), 0.04 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.03 (s, 3H: CH₃ del TBS).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (C: C₅), 168.2 (C: C_{1'}), 162.3 (C: C₃), 119.9 (CH: C₄), 83.5 (CH: C₂), 61.8 (CH₂: C_{1'}), 61.6 (CH₂: O-CH₂CH₃), 34.2 (CH₂: C₂), 25.6 (CH₃: ^tBu), 18.1 (C: ^tBu), 14.1 (CH₃: O-CH₂CH₃), -5.6 (CH₃: del TBS), -5.7 (CH₃: del TBS).

COSY i **HMQC** enregistrats.

IR (ATR) ν : 2953, 2930, 2857, 1734, 1644, 1333, 1253, 1131 cm⁻¹.

EMAR m/z (ESI-TOF) (C ₁₅ H ₂₆ N ₅ Si):	Calculat ([M+H] ⁺):	315.1622
	Experimental:	315.1622

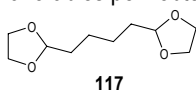
3.2. Addicions conjugades de reactius organometàl·lics a butenolides¹⁵⁰3.2.1. Síntesi de 4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]tetrahidro-2-furanona, **114**

En un matràs de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 191 mg (7.86 mmol) de Mg i un petit cristall de iode. A continuació, s'hi addiciona lentament una dissolució de 0.81 ml (6.62 mmol) de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolà, **111**, en 15 ml de THF anhidre, la mescla s'agita durant aproximadament 1.5 h a temperatura ambient, escalfant-la lleugerament a l'inici per tal d'afavorir la formació del magnesià **112**. Durant aquest temps s'observa el consum progressiu del Mg i el canvi de coloració de la solució.^{68,151}

En un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 1.36 g (6.55 mmol) de CuBr·DMS, 20 ml de THF anhidre i 15 ml de sulfur de dimetil. Resta una solució de color marró que seguidament, es refreda a -20 °C i s'hi addiciona gota a gota la dissolució del magnesià **112**. A mesura que s'afegeix la dissolució del magnesià, la mescla de reacció es torna primer incolora, després de color ocre i finalment adquireix una tonalitat marró-roig fosc. Es deixa reaccionar entre -30 °C i -20 °C durant 30 min

¹⁵⁰ Tots els experiments realitzats en aquest apartat, s'han dut a terme en atmosfera inert i condicions anhidres.

¹⁵¹ S'han realitzat diverses proves variant la concentració de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolà, **111**, (1.38-4.8 M) i el nombre d'equivalents de Mg (1.5-3 eq.) emprats, però en tots els casos esmentats s'obté 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)butil]-1,3-dioxolà (producte d'addició de Wurtz), **117**, en lloc del magnesià **112** desitjat. Les condicions més favorables per l'obtenció del magnesià **112** es descriuen en aquest apartat.



per tal que es formi el compost cuprat corresponent. A mesura que avança la reacció s'observa la variació del color de la solució, passant de marró a verd fosc.

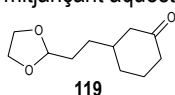
A la mateixa temperatura, s'addiciona gota a gota una dissolució de 0.3 ml (4.14 mmol) de la 2(5H)-furanona **95** i 7 ml de THF anhidre. La solució esdevé de color blau marí. S'agita en les mateixes condicions durant 3 h.

La mescla de reacció es tracta amb 15 ml de solució saturada de clorur amònic, un cop ha assolit la temperatura ambient, el THF s'evapora a pressió reduïda i la fase aquosa resultant s'extreu amb acetal d'etil. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent fins a sequedat, obtenint-se un cru oliós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=3$ cm, $h=30$ cm), emprant com a eluent AcOEt:hexà 1:1. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina amb AcOEt.

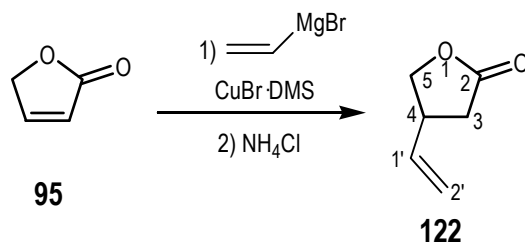
D'aquesta manera s'obté una fracció de la qual l'anàlisi mitjançant ¹H-RMN permet identificar, tot i que amb molt baixa proporció respecte altres subproductes formats, senyals que corresponen a **114**. El rendiment de la reacció, molt baix, no s'ha pogut determinar.¹⁵²

114: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.83 (t, $J_{3',2'}=4.2$ Hz, 1H: H_{3'}), 4.41 (dd, $J_{5,4}=7.6$ Hz, $J_{gem}=8.9$ Hz, 1H: H₅), 3.98-3.78 (abs.complexa, 5H: H₅, 4H_{4'}), 2.62 (m, 2H: H₃), 2.17 (m, 1H: H₄), 1.64 (abs.complexa, 4H: 2H₁, 2H₂).

¹⁵² Es van provar altres condicions de reacció, variant la quantitat de l'espècie de Cu (I) emprada (CuI o CuBr·DMS), la temperatura de formació del cuprat (-78 °C, -40 °C, -20 °C...), temps de reacció, i la temperatura i el temps d'addició de la butenolida (-78 °C \rightarrow 0 °C...), però en cap dels casos esmentats no s'ha observat a l'espectre de ¹H-RMN del cru senyals corresponents al producte **114**. S'ha preparat 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-ciclohexanona, **119**, seguint el procediment descrit per Helquist i col·laboradors.⁷² No obstant, totes les temptatives d'obtenció de **114** mitjançant aquest procediment han estat infructuoses.



¹³C-RMN de **119** (90 MHz, CDCl₃) δ : 211.5, 104.3, 64.9, 64.8, 48.0, 41.4, 38.9, 31.2, 31.0, 30.6, 25.1.

3.2.2. Síntesi de 4-viniltetrahidro-2-furanona, **122**

En un matràs de dues boques de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, termòmetre de baixa temperatura i atmosfera de nitrogen, s'afegeixen 57 mg (0.28 mmol) de CuBr·DMS, 8 ml de THF anhidre i 3 ml d'èter anhidre, restant una suspensió blanquinosa. Es refreda la mescla a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ i es desgasa cautelosament amb N_2 .

Seguidament, a aquesta temperatura, s'addiciona gota a gota 2.8 ml (2.80 mmol) de bromur de vinilmagnesi. La suspensió esdevé de color marró fosc. S'agita i es controla la temperatura de la mescla de reacció per tal d'assolir $-25\text{ }^\circ\text{C}$ en un interval de 30 min.

Lavors, s'addiciona gota a gota 0.1 ml (1.38 mmol) de **95** dissolts en 1.5 ml de THF anhidre. Es prossegueix l'agitació deixant que la temperatura de reacció augmenti lentament i l'evolució es segueix per cromatografia de capa fina (hexà:AcOEt 1:1).

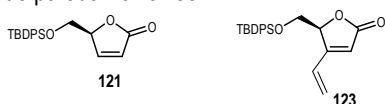
S'atura la reacció després de 3 h quan la temperatura és aproximadament $0\text{ }^\circ\text{C}$. S'afegeixen 4 ml de solució saturada de clorur amònic i s'extreu amb acetat d'etil, s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na_2SO_4 anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent.

S'obtenen 262 mg d'un oli grogós molt dens, que es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=3\text{ cm}$, $h=20\text{ cm}$), emprant inicialment com a eluent hexà:AcOEt 5:1 i augmentant la polaritat del dissolvent amb AcOEt.

S'obtenen per ordre d'elució: 78 mg (0.70 mmol, 50% de rendiment, 55% de rendiment respecte x consumit) de **122** i 10 mg (9% de recuperació) de la butenolida de partida **95**.^{82,153}

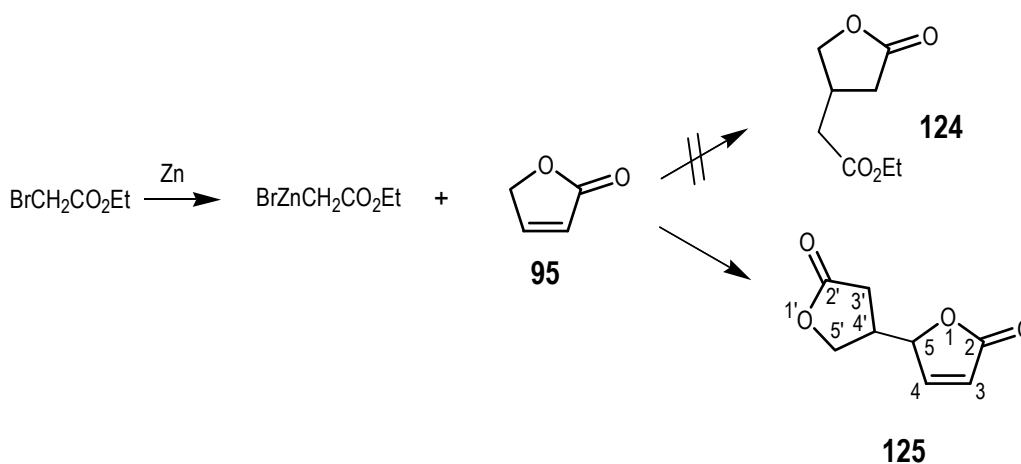
122: $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (ddd, $J_{1',2'}\text{trans}=17.5\text{ Hz}$, $J_{1',2'}\text{cis}=10.3\text{ Hz}$, $J_{1',4}=7.5\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$), 5.18 (dt, $J_{2',1'}\text{trans}=17.5\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}}\approx J_{2',4}\approx 1.0\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{2'}$), 5.15 (dt, $J_{2',1'}\text{cis}=10.3\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}}\approx J_{2',4}\approx 1.0\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{2'}$), 4.42 (dd, $J_{\text{gem}}=9.0\text{ Hz}$, $J_{5,4}=7.8\text{ Hz}$, 1H: H_5), 4.00 (dd, $J_{\text{gem}}=9.0\text{ Hz}$, $J_{5,4}=7.8\text{ Hz}$, 1H:

¹⁵³ L'intent d'obtenció de la furanona **123** mitjançant el mateix procediment, utilitzant la furanona **121** com a substrat de partida no va reeixir.



H₅), 3.21 (m, 1H: H₄), 2.66 (dd, $J_{\text{gem}}=17.4$ Hz, $J_{3,4}=8.4$ Hz, 1H: H₃), 2.37 (dd, $J_{\text{gem}}=17.4$ Hz, $J_{3,4}=9.0$ Hz, 1H: H₃).

3.2.3. Intent de preparació de 2-(5-oxotetrahidro-3-furanil)acetat d'etil, **124**



En un matràs de 2 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂ que conté 31 mg (0.47 mmol) de zinc en pols recentment activat¹⁵⁴, s'afegeix 1 ml de THF¹⁵⁵ anhidre i 61 μl (0.55 mmol) de bromoacetat d'etil gota a gota. La mescla es deixa reaccionant a temperatura ambient durant 15 min, i després en un bany d'ultrasons fins que es consumeix tot el zinc, aproximadament 10 min, (temp. del bany ≈ 35 °C).¹⁵⁶

Tot seguit, s'addicionen 20 μl (0.28 mmol) de 2(5H)-furanona i s'agita en el bany d'ultrasons a la mateixa temperatura fins que es consumeix tota la butenolida de partida.⁸³ L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Al cap de 2 h s'atura la reacció, s'afegeix 1 ml d'H₂O i 0.5 ml de solució saturada de clorur amònic. S'extreu amb clorur de metilè, s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na₂SO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent.

S'obté un residu oliós de color groc pàl·lid, del qual l'anàlisi mitjançant ¹H-RMN permet identificar principalment a **125** i la butenolida de partida **95**.

¹⁵⁴ Activació del Zn en pols: afegim una solució d'HCl 2N sobre el Zn en pols, s'agita durant 10 min, seguidament es filtra, es renta amb H₂O, després amb etanol, i finalment amb èter dietílic. S'asseca a l'estufa tota la nit.

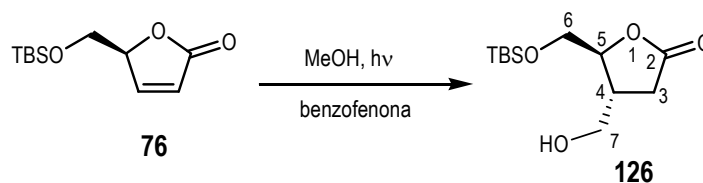
¹⁵⁵ El rendiment d'aquest tipus de reaccions depèn del dissolvent emprat, essent el THF un dels millors.

¹⁵⁶ Realitzant el mateix procediment però utilitzant el iodoacetat d'etil, també s'obté el producte **125** resultant de la dimerització de la butenolida de partida.

125: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.40 (dd, $J_{4,3}=5.8$ Hz, $J_{4,5}=1.5$ Hz, 1H: H₄), 6.27 (dd, $J_{3,4}=5.8$ Hz, $J_{3,5}=2.1$ Hz, 1H: H₃), 5.09 (dt, $J_{5,4'}=5.1$ Hz, $J_{5,4}\approx J_{5,3}=1.8$ Hz, 1H: H₅), 4.43 (dd, $J_{\text{gem}}=9.7$ Hz, $J_{5'a,4'}=7.7$ Hz, 1H: H_{5'a}), 4.18 (dd, $J_{\text{gem}}=9.6$ Hz, $J_{5'b,4'}=5.8$ Hz, 1H: H_{5'b}), 3.00 (m, 1H: H_{4'}), 2.59 (dd, $J_{\text{gem}}=17.9$ Hz, $J_{3'a,4'}=9.1$ Hz, 1H: H_{3'a}), 2.35 (dd, $J_{\text{gem}}=17.9$ Hz, $J_{3'b,4'}=6.6$ Hz, 1H: H_{3'b}).

3.3. Insercions radicalàries activades fotoquímicament

3.3.1. Síntesi de (4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-4-hidroximetiltetrahidro-2-furanona **126**^{88c}



En un matràs de reactor fotoquímic de 75 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 100 mg (0.44 mmol) de **76** i 81 mg (0.44 mmol) de benzofenona en el si de metanol. Es satura la solució amb nitrogen bombollejant una corrent d'aquest durant 1 h. El reactor es submergeix en un bany d' H₂O/gel a 0 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a -15 °C. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 43 h.

L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa l'evolució del pic a t_R 4.87 min corresponent a la butenolida de partida **76** i un altre a t_R 6.05 min corresponent la benzofenona.

S'evapora el dissolvent obtenint-se uns 230 mg d'un residu que es cromatografia a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm, $h=25$ cm), eluint amb una mescla d'hexà:AcOEt 4:1 i augmentant la polaritat del dissolvent fins a AcOEt pur. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina (AcOEt:hexà 1:1).

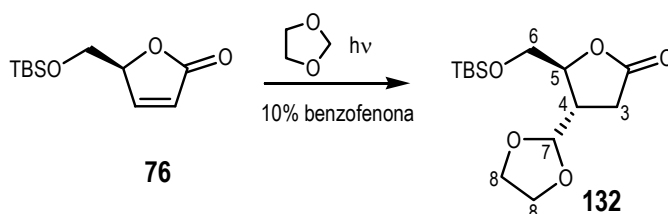
S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-22 mg d'una barreja 1.2:1 de la butenolida de partida **76** (0.05 mmol, 12% de recuperació) i benzofenona (0.05 mmol, 12% de recuperació) (relació per ¹H-RMN).

-54 mg (0.21 mmol, 47% de rendiment, 53% de rendiment respecte **76** consumit) d'un oli identificat com a **126**.

126: ¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.39 (td, $J_{5,6a} \approx J_{5,4} = 3.7$ Hz, $J_{5,6b} = 3.2$ Hz, 1H: H₅), 3.83 (dd, $J_{gem} = 11.2$ Hz, $J_{6a,5} = 3.7$ Hz, 1H: H_{6a}), 3.76 (dd, $J_{gem} = 11.2$ Hz, $J_{5,6b} = 2.9$ Hz, 1H: H_{6b}), 3.67 (m, 2H: H₇), 2.70 (dd, $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{3a,4} = 9.4$ Hz, 1H: H_{3a}), 2.63 (m, 1H: H₄), 2.29 (dd, $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{3b,4} = 4.6$ Hz, 1H: H_{3b}), 0.86 (s, 9H: ^tBu), 0.06 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.05 (s, 3H: CH₃ del TBS).

3.3.2. Síntesi de (4S,5S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)tetrahidro-2-furanona, **132**^{37,157}



En un matràs de reactor fotoquímic de 300 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 1.00 g (4.38 mmol) de **76** i 0.10 g (0.55 mmol) de benzofenona en el si de dioxolà. Es satura la solució amb argó bombollejant una corrent d'aquest durant uns 15 min. El reactor es submergeix en un bany d' H₂O/gel a 0 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a -3 °C. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 12 h. La temperatura de reacció és aproximadament 8 °C.

L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa, en acabar la irradiació, la desaparició de la butenolida **76** de partida (t_R 4.87 min) i l'aparició d'un pic majoritari a t_R 9.65 min corresponent al producte **132**. S'evapora el dissolvent obtenint-se uns 2.04 g d'un oli grogós que es cromatografia a través de gel de sílice tipus flash ($\phi = 5$ cm, $h = 12$ cm), eluint amb una mescla d'hexà:AcOEt, 7:3 i augmentant la polaritat del dissolvent amb AcOEt. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina (AcOEt:hexà 1:1). S'obtenen 1.32 g (4.29 mmol, 99% de rendiment) d'un oli de color groguenc ($R_f = 0.57$) del producte **132**.

¹⁵⁷ Ghosh i col·laboradors obtingueren els millors resultats irradiant la butenolida en el si d'1,3-dioxolà en presència d'una quantitat catalítica de benzofenona (15% o menys) i a una temperatura de reacció inferior a 20 °C.

S'ha escalat la reacció utilitzant el mateix procediment però emprant:

- Reactor fotoquímic de 650 ml de capacitat.
- Substrat de partida, **76**: 4.00 g (17.5 mmol).
- Benzofenona: 380 mg (2.09 mmol).
- Bany extern: acetonitril/CO₂ a -40 °C.
- Temperatura del flux de metanol (camisa de refrigeració): -10 °C.
- Làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 400 W.
- Temperatura de reacció aproximada: 10 °C.
- Temps d'irradiació: 12 h.
- S'obtenen 6.86 g d'un cru oliós grogós.
- Cromatografia: (ϕ =5 cm, h=35 cm de gel de sílice). Eluent: mescla d'hexà:AcOEt 4:1 i augmentant la polaritat del dissolvent amb AcOEt.
- S'obtenen 4.61 g (15.02 mmol, 87% de rendiment) del producte **132**.

Dades espectroscòpiques de **132**:

$[\alpha]^{23}_D$: +18.0 (c 1.3, CHCl₃) (lit.,³⁷ $[\alpha]^{23}_D$: +18.3 (c 1.3, CHCl₃))

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.86 (d, $J_{7,4}$ =3.7 Hz, 1H: H₇), 4.48 (m, 1H: H₅), 3.99-3.84 (abs. complexa, 5H: 4H₈, H₆), 3.65 (dd, J_{gem} =11.3 Hz, $J_{6,5}$ =2.6 Hz, 1H: H₆), 2.80-2.60 (abs. complexa, 2H: H₄, H₃), 2.44 (dd, J_{gem} =17.0 Hz, $J_{3,4}$ =3.8 Hz, 1H: 1H₃), 0.85 (s, 9H: ^tBu), 0.04 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.03 (s, 3H: CH₃ del TBS).

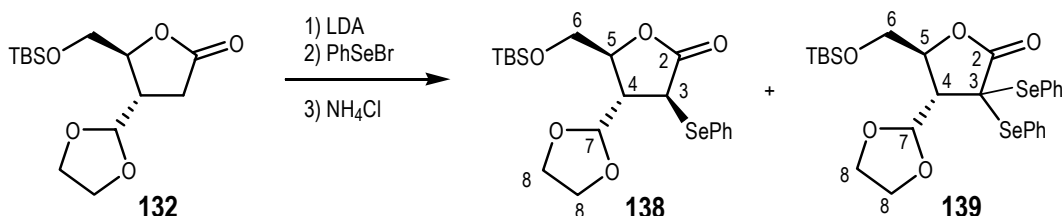
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 176.5 (C: C₂), 103.8 (CH: C₇), 80.3 (CH: C₅), 65.4 (CH₂: C_{8a}), 65.3 (CH₂: C_{8b}), 64.7 (CH₂: C₆), 39.7 (CH: C₄), 30.1 (CH₂: C₃), 25.7 (CH₃: ^tBu), 18.1 (C: ^tBu), -5.6 (CH₃: del TBS), -5.7 (CH₃: del TBS).

NOESY enregistrat.

IR (ATR) ν : 2953, 2929, 2857, 1777, 1121 cm⁻¹.

4. SÍNTESI DE (5S)-5-(*tert*-BUTILDIMETILSILILOXI)METIL-4-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2(5H)-FURANONA, 140

4.1. Obtenció de (3S,4S,5S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(fenilselanil)tetrahidro-2-furanona, 138



En un matràs de fons rodó de tipus Schlenk de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen i prèviament flamejat, es dissolen 1.9 ml (13.49 mmol) de diisopropilamina en 28 ml de THF anhidre. La dissolució es refreda en un bany acetona/CO₂ (-78 °C). Un cop freda, s'addicionen 8.5 ml (13.60 mmol) d'una solució de *n*-BuLi 1.6 M en hexà. Es deixa reaccionar durant 20 min a la mateixa temperatura.

En un matràs de fons rodó de tipus Schlenk de 50 ml de capacitat, prèviament flamejat i en atmosfera de nitrogen, es dissolen 3.73 g (12.34 mmol) de **132** en 38 ml de THF anhidre. Aquesta dissolució s'addiciona, gota a gota via xeringa, sobre la d'LDA i es deixa reaccionar durant 1 h a la mateixa temperatura. S'obté una suspensió de color blau verdós fosc.

En un altre matràs de fons rodó de tipus Schlenk de 50 ml de capacitat, prèviament flamejat i en atmosfera de nitrogen, es dissolen 4.20 g (17.44 mmol) de bromur de fenilseleni en 45 ml de THF anhidre. La dissolució es refreda en un bany MeOH/N₂ (-100 °C) i s'addiciona, ràpidament via cànula,¹⁵⁸ sobre la dissolució de l'anió també prèviament refredada a -100 °C. S'obté una suspensió de color taronja marronós. Es deixa reaccionar a temperatura -100-(-78) °C durant 30 min, la suspensió esdevé de color groc. Seguidament, s'afegeix 30 ml de solució saturada de clorur amònic i es deixa que la dissolució assoleixi la temperatura ambient.

S'evapora el THF a pressió reduïda i s'extreu amb clorur de metilè. S'ajunten els extractes orgànics i s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i es concentren a pressió reduïda fins a sequedat. S'obtenen 6.95 g d'un oli marronós que es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash (φ=5 cm, h=30 cm), emprant inicialment una barreja d'hexà:AcOEt 8:1 i augmentant

¹⁵⁸ L'addició lenta d'aquesta dissolució afavoreix l'obtenció de **139**.

gradualment la polaritat amb AcOEt fins arribar a una mescla d'hexà:AcOEt 2:1. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina (hexà:AcOEt 2:1).

S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-0.54 g (1.17 mmol, 9% de rendiment, 10% de rendiment respecte **132** consumit) d'un oli grogós identificat com a (4*S*,5*S*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-3,3-di(fenilselanil)tetrahidro-2-furanona, **139**.

-4.45 g (9.73 mmol, 79% de rendiment, 83% de rendiment respecte **132** consumit) d'un oli grogós identificat com a **138**.

-0.19 g (0.62 mmol, 5% de recuperació) d'un oli d'un oli de color groguenc identificat com al substrat de partida **132**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **138**:

$[\alpha]^{20}_D$: -19.5 (*c* 1.13, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.68 (m, 2H: H_{Ar}), 7.30 (m, 2H: H_{Ar}), 4.91 (d, $J_{7,4}$ = 3.2 Hz, 1H: H₇), 4.40 (q, $J_{5,6a} \approx J_{5,6b} \approx J_{5,4}$ = 4.7 Hz, 1H: H₅), 3.95-3.81 (abs. complexa, 5H: H₃, 4H₈), 3.66 (dd, J_{gem} = 11.3 Hz, $J_{6b,5}$ = 4.0 Hz, 1H: H_{6b}), 3.50 (dd, J_{gem} = 11.3 Hz, $J_{6a,5}$ = 4.7 Hz, 1H: H_{6a}), 2.79 (ddd, $J_{4,3}$ = 6.6 Hz, $J_{4,5}$ = 5.5 Hz, $J_{4,7}$ = 3.2 Hz, 1H: H₄), 0.86 (s, 9H: ^tBu), 0.04 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.03 (s, 3H: CH₃ del TBS).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 175.4 (C: C₂), 135.5 (CH: C_{Ar}), 129.3 (CH: C_{Ar}), 128.8 (CH: C_{Ar}), 127.9 (CH: C_{Ar}), 102.8 (CH: C₇), 78.9 (CH: C₅), 65.5 (CH₂: C_{8a}), 65.3 (CH₂: C_{8b}), 64.3 (CH₂: C₆), 46.4 (CH: C₄), 38.0 (CH: C₃), 25.9 (CH₃: ^tBu), 18.4 (C: ^tBu), -5.3 (CH₃: del TBS).

COSY, HMQC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν : 2953, 2857, 1770, 1473, 1254, 1131 cm⁻¹.

EMAR <i>m/z</i> (ESI-TOF) (C ₂₀ H ₃₀ O ₅ SeSi):	Calculat ([M+H] ⁺):	459.1102
	Experimental:	459.1100

Dades físiques i espectroscòpiques de **139**:

$[\alpha]^{20}_D$: +54.9 (*c* 1.33, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (m, 2H: H_{Ar}), 7.61 (m, 2H: H_{Ar}), 7.20-7.42 (abs. complexa, 6H: H_{Ar}), 5.22 (d, $J_{7,4}$ = 3.3 Hz, 1H: H₇), 4.54 (ddd, $J_{5,4}$ = 9.7 Hz, $J_{5,6b}$ = 4.1 Hz, $J_{5,6a}$ = 2.0 Hz, 1H: H₅), 3.94-3.81 (abs. complexa, 5H: 4H₈, H_{6a}), 3.42 (dd, J_{gem} = 11.9 Hz, $J_{6b,5}$ = 4.1 Hz, 1H: H_{6b}), 2.92 (dd,

$J_{4,5}=9.8$ Hz, $J_{4,7}=3.3$ Hz, 1H: H₄), 0.74 (s, 9H: ^tBu), -0.10 (s, 3H: CH₃ del TBS), -0.15 (s, 3H: CH₃ del TBS).

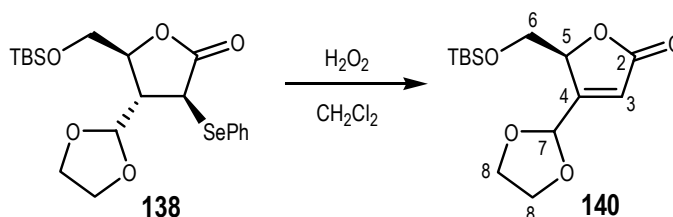
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 171.0 (C: C₂), 138.3 (CH: C_{Ar}), 137.5 (CH: C_{Ar}), 130.2 (CH: C_{Ar}), 129.7 (CH: C_{Ar}), 129.3 (CH: C_{Ar}), 128.9 (CH: C_{Ar}), 127.7 (C: C_{Ar}), 126.0 (C: C_{Ar}), 102.0 (CH: C₇), 77.9 (CH: C₅), 65.3 (CH₂: C_{8a}), 64.6 (CH₂: C_{8b}), 62.7 (CH₂: C₆), 48.8 (C: C₃), 47.7 (CH: C₄), 25.8 (CH₃: ^tBu), 18.4 (C: ^tBu), -5.4 (CH₃: del TBS), -5.5 (CH₃: del TBS).

COSY, HMQC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν: 2927, 2855, 1767, 1473, 1252, 1167 cm⁻¹.

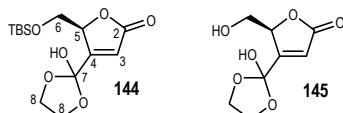
EMAR <i>m/z</i> (ESI-TOF) (C ₂₆ H ₃₄ O ₅ Se ₂ Si):	Calculat ([M+H] ⁺):	615.0584
	Experimental:	615.0583

4.2. Síntesi de (5S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2(5H)-furanona, **140**



Es dissolen 3.27 g (7.15 mmol) de lactona **138** en 80 ml de clorur de metilè en un matràs de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i un bany d'H₂O/gel. S'addiciona lentament 3.5 ml (30.89 mmol) d'una dissolució de peròxid d'hidrogen al 30%,¹⁵⁹ 15 min després de finalitzar l'addició, es retira el bany i es deixa reaccionant a temperatura ambient durant 25 min amb agitació vigorosa. Passat aquest temps, es renta la mescla de reacció amb 50 ml d'aigua. Es separen les fases i l'aquosa s'extreu amb clorur de metilè. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i es concentren a pressió reduïda fins a sequedat

¹⁵⁹ Un cop addicionat el peròxid d'hidrogen (lentament i a 0 °C) es manté la temperatura de la mescla de reacció a 0 °C durant uns 15 min per evitar que es produeixin reaccions secundàries indesitjades. Per contra, en alguns casos s'ha observat l'obtenció d'un subproducte (5-10% de rendiment) identificat com a 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-4-(2-hidroxil-1,3-dioxolan-2-il)-2(5H)-furanona, **144** (¹H-RMN enregistrat). Aquest subproducte és inestable ja que l'èter silílic s'hidrolitza fàcilment donant la butenolida **145** (EM i IR enregistrats).



obtenint-se 2.32 g d'un oli grogós. El cru es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=3$ cm, $h=15$ cm) emprant com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt 4:1 i analitzant les fraccions recollides per cromatografia de capa prima (hexà:AcOEt 1:1). Les fraccions amb $R_f=0.58$ es concentren a pressió reduïda fins a sequedat obtenint-se 2.07 g (6.89 mmol, 96% de rendiment) d'un oli groc identificat com la furanona **140**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **140**:

$[\alpha]^{20}_D$: +54.5 (c 3.91, CH_2Cl_2)

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.09 (t, $J_{3,7}\approx J_{3,5}\approx 0.7$ Hz, 1H: H_3), 5.69 (s ampla, 1H: H_7), 5.01 (m, 1H: H_5), 4.03-3.88 (abs. complexa, 6H: 2H_6 , 4H_8), 0.81 (s, 9H: ^tBu), 0.02 (s, 3H: CH_3 del TBS), 0.01 (s, 3H: CH_3 del TBS).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 172.0 (C: C_2), 164.9 (C: C_4), 119.2 (CH: C_3), 98.4 (CH: C_7), 82.7 (CH: C_5), 65.1 (CH_2 : C_{8a}), 65.0 (CH_2 : C_{8b}), 61.8 (CH_2 : C_6), 25.6 (CH_3 : ^tBu), 18.4 (C: ^tBu), -5.7 (CH_3 : del TBS).

COSY i **HMQC** enregistrats.

IR (ATR) ν : 2954, 2930, 2857, 1759, 1472, 1255, 1132 cm^{-1} .

EM m/z (%) (ESI) ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Si}$): 323.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Si}$): C: 55.97 %, H: 8.05 %

Experimental: C: 56.00 %, H: 8.27 %

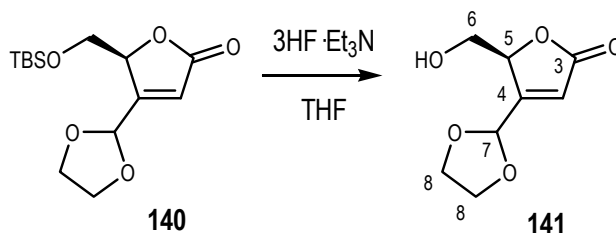
Dades espectroscòpiques de **144** i **145**:

144: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.72 (d, $J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H: H_3), 5.23 (q, $J_{5,6a}\approx J_{5,6b}\approx J_{5,3}\approx 2.3$ Hz, 1H: 1H_5), 4.41(dt, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J\approx 4.6$ Hz, 1H: H_8), 4.36 (dt, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J\approx 4.6$ Hz, 1H: H_8), 4.10 (d, $J_{5,6}=2.5$ Hz, 2H: H_6), 3.90 (t, $J\approx 4.6$ Hz, 2H: H_8), 0.80 (s, 9H: ^tBu), -0.01 (s, 3H: CH_3 del TBS), -0.02 (s, 3H: CH_3 del TBS).

145: IR (ATR) ν : 3383 (b.a.), 2951, 2884, 2850, 1753, 1722, 1636, 1392, 1283, 1230, 1165 cm^{-1} .

145: EM m/z (%) (ESI) ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_6\text{Si}$): 225.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

4.3. Síntesi de (5S)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, **141**



Es dissolen 250 mg (0.83 mmol) de lactona **140** en 6 ml de THF en un matràs de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i bany d'H₂O/gel. S'addiciona lentament 0.55 ml (3.31 mmol) de 3HF·Et₃N i, després d'una hora d'haver finalitzat l'addició, es retira el bany i s'agita a temperatura ambient tota la nit. L'evolució de la reacció es monitoritza per cromatografia de capa fina (hexà:AcOEt 1:1).

S'evapora el dissolvent i el residu es redissol amb clorur de metilè. Es renta amb una solució saturada de bicarbonat sòdic, es separa la fase orgànica i s'extreu la fase aquosa amb clorur de metilè. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i es concentren a pressió reduïda fins a sequedat obtenint-se 174 mg d'un residu oliós, que es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash (φ=1 cm, h=10 cm) emprant AcOEt com a eluent i analitzant les fraccions recollides per cromatografia de capa prima (AcOEt). S'obtenen 134 mg (0.72 mmol, 87% de rendiment) de **141**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **141**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.18 (m, 1H: H₃), 5.67 (s ampla, 1H: H₇), 5.09 (m, 1H: H₅), 4.03-3.96 (abs. complexa, 5H: H₆, 4H₈), 3.84 (ddd, *J*≈13.3 Hz, *J*≈6.0 Hz, *J*≈3.9 Hz, 1H: H₆), 2.31 (t, *J*_{OH,6}=6.9 Hz, 1H: OH).

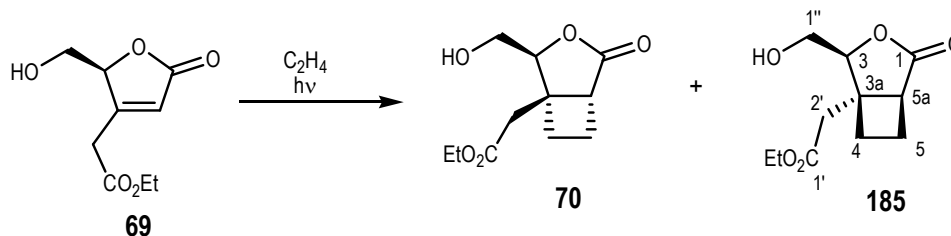
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 171.6 (C: C₂), 163.6 (C: C₄), 120.6 (CH: C₃), 98.1 (CH: C₇), 82.8 (CH: C₅), 65.5 (CH₂: C_{8a}), 65.4 (CH₂: C_{8b}), 61.7 (CH₂: C₆).

COSY i HMQC enregistrats.

IR (ATR) ν: 3429, 2896, 1752, 1151, 1097 cm⁻¹.

EM *m/z* (%) (ESI) (C₈H₁₀O₅): 208.9 (M+Na⁺).

EMAR <i>m/z</i> (ESI-TOF) (C ₈ H ₁₀ O ₅):	Calculat ([M+Na] ⁺):	209.0420
	Experimental:	209.0420

5. FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES A ETILÈ I 1,2-DICLOROETILÈ5.1. Fotocicloaddició [2+2] de **69** a etilè

En un matràs de reactor fotoquímic de 75 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 107 mg (0.53 mmol) de **69** en 60 ml d'acetona. El reactor es submergeix en un bany de CCl_4/CO_2 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Es satura la solució amb etilè bombollejant un corrent d'aquest durant 7 min i mantenint després el reactor connectat a una bureta de gasos que conté etilè. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 4 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació la presència de tres pics majoritaris a t_R 5.87, 6.28 i 7.38 min en una relació (39:28:33).

La mescla de reacció s'evapora a pressió reduïda fins a sequedat quedant 124 mg d'un oli de color groc marronós, que es cromatografia en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=1\text{ cm}$, $h=25\text{ cm}$), emprant com a eluent una barreja d'hexà:AcOEt 2:1 i analitzant les fraccions per cromatografia de capa fina amb el mateix eluent. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-23 mg (0.1 mmol, 19% de rendiment, 27% de rendiment respecte **69** consumit) d'un sòlid blanc identificat com a 2-(3*S*,3*aR*,5*aR*)-3-hidroximetil-1-oxoperhidrociclobuta[*c*]furan-3*a*-il]acetat d'etil, **70** (t_R 6.28 min).

-16 mg (0.07 mmol, 13% de rendiment, 18% de rendiment respecte **69** consumit) d'una mescla dels cicloadductes **70**, majoritari i el seu isòmer (3*S*,3*aS*,5*aS*) **185**, a t_R 7.38 min.

-33 mg (0.14 mmol, 27% de rendiment, 38% de rendiment respecte **69** consumit) d'un oli transparent identificat com a **185**.

-31 mg (0.15 mmol, 30% de recuperació) d'un oli groc pàl·lid que s'identifica com la butenolida **69** de partida (t_R 5.87 min).

Dades espectroscòpiques de 70:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.55 (t, $J_{3,1''}$ = 2.5 Hz, 1H: H₃), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H: O-CH₂CH₃), 3.91 (d ampla, J_{gem} = 13.0 Hz, 1H: H_{1''}), 3.68 (d ampla, J_{gem} = 13.0 Hz, 1H: H_{1''}), 3.02 (d ampla, J_{gem} = 17.3 Hz, 1H: H_{2'}), 2.92 (d, J_{gem} = 17.3 Hz, 1H: H_{2'}), 2.79 (m, 1H: H_{5a}), 2.55-2.33 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅), 2.10-1.98 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H: CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 180.3 (C: C₁), 171.5 (C: C_{1'}), 86.6 (CH: C₃), 61.8 (CH₂: C_{1''}), 60.8 (O-CH₂CH₃), 44.4 (C: C_{3a}), 43.6 (CH: C_{5a}), 36.9 (CH₂: C_{2'}), 30.3 (CH₂: C₄), 21.8 (CH₂: C₅), 14.2 (O-CH₂CH₃).

COSY, HMQC i HMBC enregistrats.

IR (ATR) ν: 3435, 2948, 2874, 1760, 1727, 1307, 1194, 1025 cm⁻¹.

EM *m/z* (%) (ESI) (C₁₁H₁₆O₅): 251.0 (M+Na⁺).

Dades espectroscòpiques de 185:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.39 (dd, $J_{3,1''b}$ = 6.7 Hz, $J_{3,1''a}$ = 4.8 Hz, 1H: H₃), 4.12 (m, 2H: O-CH₂CH₃), 3.93 (dd, J_{gem} = 12.0 Hz, $J_{1''b,3}$ = 6.7 Hz, 1H: H_{1''b}), 3.80 (dd, J_{gem} = 12.0 Hz, $J_{1''a,3}$ = 4.8 Hz, 1H: H_{1''a}), 3.04 (m, 1H: H_{5a}), 2.72 (m, 2H: H_{2'}), 2.62-2.40 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅), 2.14-1.86 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H: CH₃).

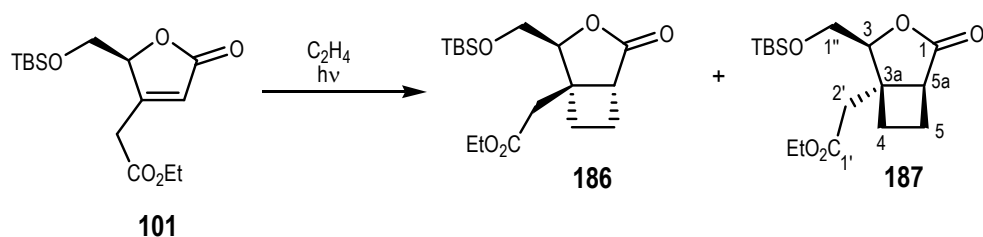
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 178.8 (C: C₁), 170.8 (C: C_{1'}), 85.3 (CH: C₃), 61.6 (CH₂: C_{1''}), 61.1 (O-CH₂CH₃), 43.8 (C: C_{3a}), 43.1 (CH: C_{5a}), 40.2 (CH₂: C_{2'}), 24.4 (CH₂: C₄), 20.8 (CH₂: C₅), 14.1 (O-CH₂CH₃).

DEPT, COSY i HMQC enregistrats.

IR (ATR) ν: 3432, 2943, 2875, 1756, 1723, 1185, 1022 cm⁻¹.

EM *m/z* (%) (ESI+ KCl) (C₁₁H₁₆O₅): 251.0 (M+Na⁺), 267.0 (M+K⁺).

EMAR <i>m/z</i> (Cl ⁻ /CH ₄) (C ₁₁ H ₁₆ O ₅):	Calculat ([M+H] ⁺):	229.1076
(Barreja de 70 i 185)	Experimental:	229.1079

5.2. Fotocicloaddició [2+2] de **101** a etilè

En un matràs de reactor fotoquímic de 75 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 97 mg (0.31 mmol) de **101** en 60 ml d'acetona. El reactor es submergeix en un bany de CCl_4/CO_2 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Es satura la solució amb etilè bombollejant un corrent d'aquest durant 7 min i mantenint després el reactor connectat a una bureta de gasos que conté etilè. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 4.5 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació la presència de dos pics majoritaris a t_R 10.67 i 11.24 min en una relació (1.6:1).

La mescla de reacció s'evapora a pressió reduïda fins a sequedat quedant 164 mg d'un oli de color groguenc que es cromatografia en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=1\text{ cm}$, $h=25\text{ cm}$), emprant com a eluent una barreja d'hexà:AcOEt 2:1 i analitzant les fraccions per cromatografia de capa fina amb hexà:AcOEt 1:1. S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-90 mg (0.26 mmol, 85% de rendiment, 88% de rendiment respecte **101** consumit) d'una mescla 1.6:1 dels cicloadductes 2-[(3*S*,3*aR*,5*aR*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-1-oxoperhidrociclobuta[c]furan-3*a*-il]acetat d'etil, **186**, a t_R 10.67 min i el seu isòmer (3*S*,3*aS*,5*aS*) **187**, a t_R 11.24 min.

-10 mg d'una mescla 2.3:1 de **187** (0.02 mmol, 7% de rendiment, 7% de rendiment respecte **101** consumit) i la butenolida **101** de partida (t_R 9.83 min) (0.01 mmol, 3% de recuperació).

Dades espectroscòpiques de **186**:

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) δ : 4.50 (m, 1H: H_3), 4.14 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H: $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 3.83 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8\text{ Hz}$, $J_{1''\text{b},3}=2.2\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1''\text{b}}$), 3.70 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8\text{ Hz}$, $J_{1''\text{a},3}=1.0\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1''\text{a}}$), 2.99 (d

ampla, $J_{\text{gem}}=16.9$ Hz, 1H: H₂), 2.92 (d ampla, $J_{\text{gem}}=16.9$ Hz, 1H: H₂), 2.70 (m, 1H: H_{5a}), 2.53-2.34 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅), 2.10-1.98 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H: CH₃), 0.84 (s, 9H: ^tBu), 0.03 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.02 (s, 3H: CH₃ del TBS).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ : 179.6 (C: C₁), 171.6 (C: C_{1'}), 85.7 (CH: C₃), 62.5 (CH₂: C_{1''}), 60.7 (O-CH₂CH₃), 44.6 (C: C_{3a}), 44.0 (CH: C_{5a}), 36.8 (CH₂: C_{2'}), 30.0 (CH₂: C₄), 25.8 (CH₃: ^tBu), 22.0 (CH₂: C₅), 18.0 (C: ^tBu), 14.3 (O-CH₂CH₃), -5.7 (CH₃: del TBS), -5.9 (CH₃: del TBS).

COSY, HMQC, HMBC i NOESY enregistrats.

Dades espectroscòpiques de 187:

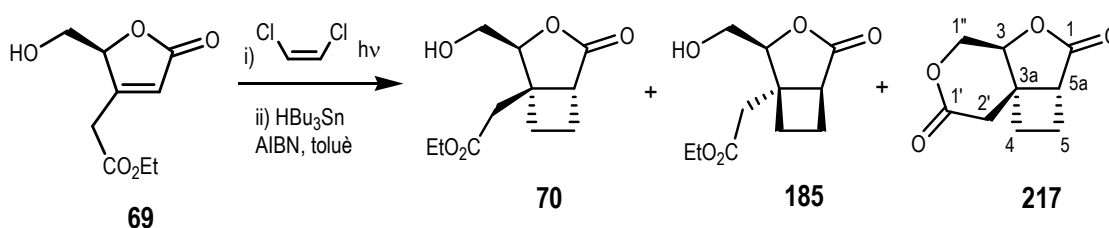
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.34 (dd, $J_{3,1''a}=7.0$ Hz, $J_{3,1''b}=5.5$ Hz, 1H: H₃), 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H: O-CH₂CH₃), 3.94 (dd, $J_{\text{gem}}=10.5$ Hz, $J_{1''b,3}=5.5$ Hz, 1H: H_{1''b}), 3.78 (dd, $J_{\text{gem}}=10.5$ Hz, $J_{1''a,3}=7.0$ Hz, 1H: H_{1''a}), 3.12 (m, 1H: H_{5a}), 2.74 (d, $J_{\text{gem}}=15.8$ Hz, 1H: H₂), 2.69 (d, $J_{\text{gem}}=15.8$ Hz, 1H: H₂), 2.51-2.41 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅), 2.03 (m, 1H: H₅), 1.83 (m, 1H: H₄), 1.25 (t, $J=6.9$ Hz, 3H: CH₃), 0.87 (s, 9H: ^tBu), 0.05 (s, 6H: 2CH₃ del TBS).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.0 (C: C₁), 170.7 (C: C_{1'}), 83.1 (CH: C₃), 61.5 (CH₂: C_{1''}), 60.8 (O-CH₂CH₃), 44.6 (C: C_{3a}), 42.7 (CH: C_{5a}), 40.1 (CH₂: C_{2'}), 25.8 (CH₃: ^tBu), 24.5 (CH₂: C₄), 20.8 (CH₂: C₅), 18.1 (C: ^tBu), 14.4 (O-CH₂CH₃), -5.5 (CH₃: del TBS), -5.6 (CH₃: del TBS).

HSQCed i NOESY enregistrats.

EMAR m/z (Cl ⁺ /CH ₄) (C ₁₇ H ₃₀ O ₅ Si):	Calculat ([M+H] ⁺):	343.1941
(Barreja de 186 i 187)	Experimental:	343.1944

5.3. Preparació de 70



i) En un matràs de reactor fotoquímic de 75 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 100 mg (0.50 mmol) de **69** i 195 μ l (2.50 mmol) de *cis*-1,2-dicloretilè en 60 ml d'acetonitril. Es satura la solució amb argó

bombollejant un corrent d'aquest durant uns 8 min. El reactor es submergeix en un bany d'acetonitril/CO₂ a -40 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a -15 °C. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 2.25 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina amb AcOEt.

Es concentra la mescla de reacció a pressió reduïda fins a sequedat quedant 188 mg d'un oli de color groc marronós que es filtra en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm, $h=15$ cm), emprant com a eluent AcOEt. S'obtenen 150 mg d'un cru oliós de color ocre que s'utilitza en la següent reacció sense major purificació.

ii) En un matràs de dues boques de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inert, es dissolen 50 mg (0.30 mmol) d'AIBN en 1.5 ml de toluè anhidre a 85-90 °C. A continuació, s'addicionen lentament 0.69 ml (2.50 mmol) d'hidrur de tributilestany. La mescla s'agita durant uns minuts a aquesta temperatura. Seguidament, s'addicionen, gota a gota, 148 mg de la mescla de cicloadductes clorats anterior dissolts en 2.5 ml de toluè anhidre. Després d'una hora de reacció, es refreda la barreja i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm, $h=20$ cm), emprant inicialment hexà i augmentant la polaritat del dissolvent amb AcOEt una vegada eluïdes les restes d'hidrur de tributilestany i AIBN. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina amb hexà:AcOEt 1:1. D'aquesta manera s'obtenen, per ordre d'elució: 4 mg (0.02 mmol, 4% de rendiment) d'un oli incolor identificat com al cicloadducte **70**; 42 mg (0.18 mmol, 37% de rendiment) d'un oli identificat com a **185** i 40 mg (0.22 mmol, 44% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (4a*R*,6a*R*,8a*S*)-perhidrociclobuta[3,4]furo[2,3-*c*]piran-3,7-diona, **217**, en una relació **70:185:217** de 1:9:11 (segons les fraccions aïllades).

Dades físiques i espectroscòpiques de **217**:

p.f.: 75-76 °C

[α]²⁰_D: -67.3 (c 1.03, CHCl₃)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.77 (dd, $J_{3,1''a}=2.7$ Hz, $J_{3,1''b}=1.4$ Hz, 1H: H₃), 4.70 (dd, $J_{gem}=13.5$ Hz, $J_{1''b,3}=1.4$ Hz, 1H: H_{1''b}), 4.24 (dd, $J_{gem}=13.5$ Hz, $J_{1''a,3}=2.7$ Hz, 1H: H_{1''a}), 2.92 (m, 1H: H_{5a}), 2.78 (d, $J_{gem}=15.8$ Hz, 1H: H_{2'}), 2.61 (d, $J_{gem}=15.8$ Hz, 1H: H_{2''}), 2.59-2.51 (abs. complexa, 2H: 1H₄, H₅), 2.35-2.24 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅).

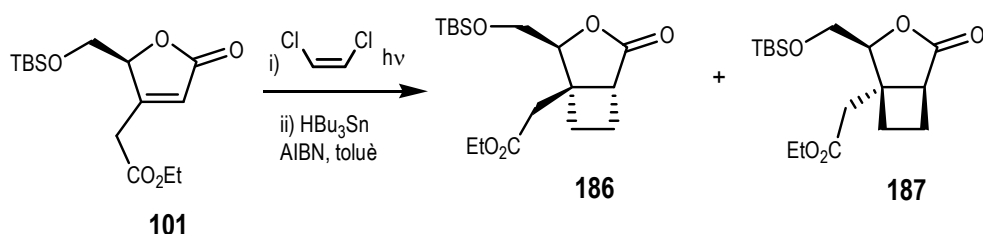
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 176.8 (C: C_1), 169.6 (C: $\text{C}_{1'}$), 81.8 (CH: C_3), 68.4 (CH_2 : $\text{C}_{1''}$), 41.9 (C: C_{5a}), 41.6 (CH: C_{3a}), 37.0 (CH_2 : C_2'), 29.9 (CH_2 : C_4), 20.4 (CH_2 : C_5).

COSY, **HMQC**, **HMBC** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR) ν : 2950, 1747 a, 1727, 1306, 1186, 1049 cm^{-1} .

EMAR m/z (ESI-TOF) ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$):	Calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$):	183.0652
	Experimental:	183.0653

5.4. Preparació de 186



i) En un matràs de reactor fotoquímic de 75 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 107 mg (0.34 mmol) de **101** i 0.13 ml (1.67 mmol) de *cis*-1,2-dicloretilè en 60 ml d'acetonitril. La solució resultant es purga d'oxigen passant un flux d'argó a través d'aquesta durant 8 min. El reactor es submergeix en un bany de $\text{Cl}_4\text{C}/\text{CO}_2$ a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 1 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa, en acabar la irradiació, la desaparició de la butenolida **101** de partida (t_R 9.92 min).

Es concentra la mescla de reacció a pressió reduïda fins a sequedat quedant un oli de color groc marronós que es cromatografia en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=1$ cm, $h=25$ cm), emprant com a eluent $\text{AcOEt}:\text{hexà}$ 1:1. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina amb el mateix eluent. D'aquesta manera s'obtenen 119 mg d'un oli marronós que s'utilitza en la següent reacció sense major purificació.

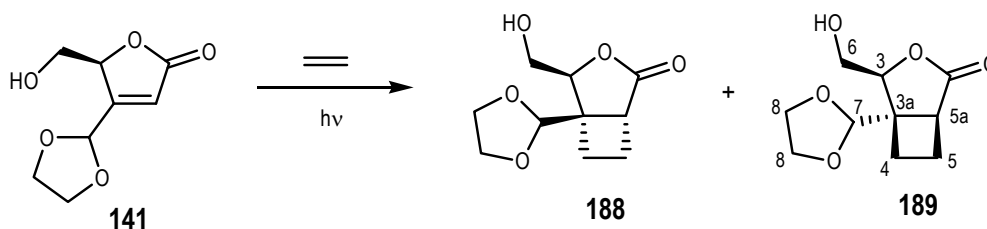
ii) En un matràs de dues boques de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inert, es dissolen 23 mg (0.14 mmol) d'AIBN en 1 ml de toluè anhidre. A continuació, s'addicionen lentament 0.37 ml (1.33 mmol) d'hidrur de tributilestany.

S'escalfa la mescla a 80-90 °C i s'addicionen, gota a gota, 119 mg de la mescla de cicloadductes clorats anterior dissolts en 1 ml de toluè anhidre. Després d'una hora de reacció, es refreda la dissolució i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=1$ cm, $h=25$ cm) emprant inicialment hexà i augmentant gradualment la polaritat del dissolvent amb AcOEt una vegada eluïdes les restes d'hidrur de tributilestany i AIBN. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina amb hexà:AcOEt 1:2. D'aquesta manera s'elueixen conjuntament **186** i **187**. S'obtenen així 100 mg (0.29 mmol, 86% de rendiment global des de **101**) de una mescla dels dos diastereòmers en una proporció de 85:15 segons cromatografia de gasos (t_R 10.67 i 11.24 min).

Per tal de separar els adductes **186** i **187** es duu a terme una altra cromatografia en columna de la mescla obtinguda, les fraccions s'identifiquen mitjançant tècniques espectroscòpiques.

5.5. Fotocicloaddició [2+2] de **141** a etilè



En un matràs de reactor fotoquímic de 75 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 102 mg (0.55 mmol) de **141** en 60 ml d'acetona. El reactor es submergeix en un bany de CCl_4/CO_2 a -20 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a -15 °C. Es satura la solució amb etilè bombollejant un corrent d'aquest durant 10 min i mantenint després el reactor connectat a una bureta de gasos que conté etilè. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 3 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (AcOEt) i cromatografia de gasos en les condicions del programa 1, on s'observa en acabar la irradiació la desaparició del substrat de partida a t_R 4.19 min.

La mescla de reacció es concentra a pressió reduïda fins a sequedat quedant 150 mg d'un oli incolor que es cromatografia en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm,

h=15 cm), emprant inicialment com a eluent una barreja d'hexà:AcOEt 4:1 i augmentant la polaritat amb AcOEt fins una mescla d'hexà:AcOEt 1:2. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina amb AcOEt.

S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-49 mg (0.23 mmol, 42% de rendiment, 45% de rendiment respecte **141** consumit) d'un sòlid blanc identificat com a (3*S*,3*aR*,5*aR*)-3*a*-(1,3-dioxolan-2-il)-3-hidroximetilperhidrociclobuta[c]furan-1-one, **188**.

-43 mg (0.23 mmol, 37% de rendiment, 40% de rendiment respecte **141** consumit) d'un sòlid blanc identificat com a (3*S*,3*aS*,5*aS*)-3*a*-(1,3-dioxolan-2-il)-3-hidroximetilperhidrociclobuta[c]furan-1-one, **189**.

-8 mg (0.04 mmol, 8% de recuperació) d'un sòlid blanc que s'identifica com la butenolida **141** de partida.

Dades físiques i espectroscòpiques de **188**:

p.f.: 102-103 °C

[α]²⁰_D: -27.6 (c 1.23, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ : 5.17 (s, 1H: H₇), 4.32 (t, $J_{3,6}$ =2.7 Hz, 1H: H₃), 4.08-3.89 (abs. complexa, 4H: H₈), 3.81 (m, 2H: H₆), 3.04 (t, $J_{5a,5}$ =9.6 Hz, $J_{5a,5}$ ≈2.8 Hz, $J_{5a,3}$ ≈2.8 Hz, $J_{5a,4}$ =0.9 Hz, 1H: H_{5a}), 2.59 (t ampla, 1H: OH), 2.51 (m, 1H: H₅), 2.34 (m, 1H: H₄), 2.14 (m, 1H: H₄), 2.03 (m, 1H: H₅).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ : 179.7 (C: C₁), 102.5 (CH: C₇), 85.5 (CH: C₃), 65.5 (CH₂: C₈), 61.8 (CH₂: C₆), 48.7 (C: C_{3a}), 41.0 (CH: C_{5a}), 26.4 (CH₂: C₄), 23.4 (CH₂: C₅).

COSY, HSQCed, HMBC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν : 3452, 2949, 2893, 1754, 1728, 1345, 1165, 1071, 1029 cm⁻¹.

EM m/z (%) (ESI) (C₁₀H₁₄O₅): 237.0 (M+Na⁺).

EMAR m/z (ESI-TOF) (C ₁₀ H ₁₄ O ₅):	Calculat ([M+Na] ⁺):	237.0733
	Experimental:	237.0738

Dades físiques i espectroscòpiques de **189**:

p.f.: 101-103 °C

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 5.00 (s, 1H: H₇), 4.49 (t, $J_{3,6}=6.0$ Hz, 1H: H₃), 4.11-3.88 (abs. complexa, 5H: 1H₆, 4H₈), 3.78 (dd, $J_{gem}=11.9$ Hz, $J_{6,3}=5.7$ Hz, 1H: H₆), 3.10 (t, $J_{5a,5}=9.9$ Hz, $J_{5a,5'}\approx J_{5a,3}\approx 2.9$ Hz, $J_{5a,4}=1.0$ Hz, 1H: H_{5a}), 2.47 (m, 1H: H₅), 2.37 (m, 1H: H₄), 2.14-1.99 (abs. complexa, 2H: H₄, H₅).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 178.4 (C: C₁), 104.3 (CH: C₇), 81.5 (CH: C₃), 65.7 (CH₂: 2C₈), 61.4 (CH₂: C₆), 48.9 (C: C_{3a}), 40.9 (CH: C_{5a}), 21.7 (CH₂: C₄), 19.9 (CH₂: C₅).

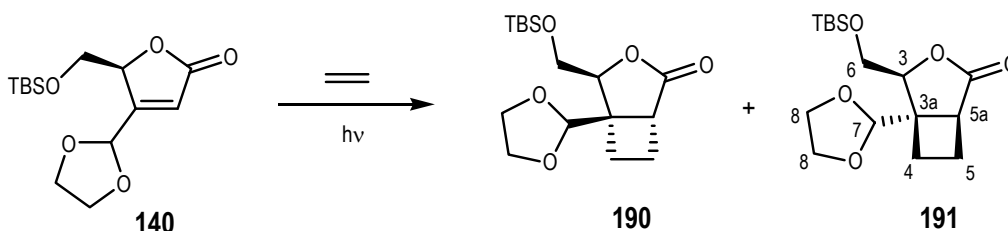
COSY, HSQCed, HMBC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν : 3449, 2922, 2853, 1748, 1722, 1343, 1345, 1165, 1069, 1022 cm⁻¹.

EM m/z (%) (ESI) (C₁₀H₁₄O₅): 237.0 (M+Na⁺).

EMAR m/z (ESI-TOF) (C ₁₀ H ₁₄ O ₅):	Calculat ([M+Na] ⁺):	237.0733
	Experimental:	237.0738

5.6. Fotocicloaddició [2+2] de **140** a etilè



En un matràs de reactor fotoquímic de 300 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 505 mg (1.68 mmol) de **140** en 300 ml d'acetona. El reactor es submergeix en un bany de CCl₄/CO₂ a -20 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a -15 °C. Es satura la solució amb etilè bombollejant una corrent d'aquest durant 10 min i mantenint després el reactor connectat a una bureta de gasos que conté etilè. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 9 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1. Amb aquesta tècnica s'observa en acabar la irradiació la presència d'un pic minoritari corresponent a la butenolida de partida (t_R 9.65 min) i dos pics majoritaris a temps de retenció 10.67 i 11.40 min en una relació (0.4:1.7:1).

La mescla de reacció es concentra a pressió reduïda fins a sequedat quedant 765 mg d'un oli de color groc que es cromatografia en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=3$ cm, $h=25$ cm), emprant com a eluent una barreja d'hexà:èter 1:2 i analitzant les fraccions per

cromatografia de capa fina amb una barreja d'hexà:èter 1:1 (agent revelador: solució de *p*-anisaldehid/EtOH/H₂SO₄/AcOH) . S'obtenen per ordre d'elució les següents fraccions:

-261 mg (0.79 mmol, 47% de rendiment, 51% de rendiment respecte **140** consumit) d'un sòlid blanc identificat com a (3*S*,3*aR*,5*aR*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-3*a*-(1,3-dioxolan-2-il)perhidrociclobuta[*c*]furan-1-one, **190** (*t*_R 10.67 min).

-153 mg (0.47 mmol, 28% de rendiment, 30% de rendiment respecte **140** consumit) d'un sòlid blanc identificat com a (3*S*,3*aS*,5*aR*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-3*a*-(1,3-dioxolan-2-il)perhidrociclobuta[*c*]furan-1-one, **191** (*t*_R 11.40 min).

-41 mg (0.17 mmol, 8% de recuperació) d'un oli groc pàl·lid que s'identifica com la butenolida **140** de partida (*t*_R 9.65 min).

Dades físiques i espectroscòpiques de **190**:

p.f.: 64-65 °C

[α]²⁰_D: -16.2 (c 1.05, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 5.24 (s, 1H: H₇), 4.24 (t, *J*_{3,6} = 1.8 Hz, 1H: H₃), 4.08-3.86 (abs. complexa, 4H: H₈), 3.82 (d, *J*_{6,3} = 1.8 Hz, 2H: H₆), 2.96 (dddd, *J*_{5*a*,5} = 9.4 Hz, *J*_{5*a*,5} = 3.4 Hz, *J*_{5*a*,3} = 2.3 Hz, *J*_{5*a*,4} = 1.0 Hz, 1H: H_{5*a*}), 2.49 (m, 1H: H₅), 2.28 (m, 1H: H₄), 2.07 (m, 1H: H₄), 1.97 (m, 1H: H₅), 0.83 (s, 9H: ^{*t*}Bu), 0.023 (s, 3H: CH₃ del TBS), 0.016 (s, 3H: CH₃ del TBS).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 180.0 (C: C₁), 102.8 (CH: C₇), 84.8 (CH: C₃), 65.7 (CH₂: C_{8*a*}), 65.4 (CH₂: C_{8*b*}), 62.4 (CH₂: C₆), 49.1 (C: C_{3*a*}), 42.1 (CH: C_{5*a*}), 25.7 (CH₃: ^{*t*}Bu), 25.0 (CH₂: C₄), 23.9 (CH₂: C₅), 18.0 (C: ^{*t*}Bu), -5.7 (CH₃: del TBS), -5.9 (CH₃: del TBS).

COSY, HSQCed, HMBC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν: 2952, 2885, 2858, 1779, 1471, 1255, 1160, 1093 cm⁻¹.

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₆H₂₈O₅Si): C: 58.50 %, H: 8.59 %

Experimental: C: 58.59 %, H: 8.85 %

Dades físiques i espectroscòpiques de **191**:

[α]²⁰_D: +40.9 (c 1.3, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.92 (s, 1H: H₇), 4.46 (t, *J*_{3,6} = 5.6 Hz, 1H: H₃), 4.02-3.87 (abs. complexa, 5H: H₆, 4H₈), 3.80 (dd, *J*_{gem} = 11.0 Hz, *J*_{6,3} = 5.6 Hz, 1H: H₆), 2.96 (dt, *J*_{5*a*,5} = 9.9 Hz, *J*_{5*a*,5} ≈

$J_{5a,4} \approx 2.9$ Hz, 1H: H_{5a}), 2.41 (m, 1H: H₅), 2.30 (m, 1H: H₄), 2.10 (m, 1H: H₄), 2.01 (m, 1H: H₅), 0.85 (s, 9H: ^tBu), 0.05 (s, 6H: CH₃ del TBS).

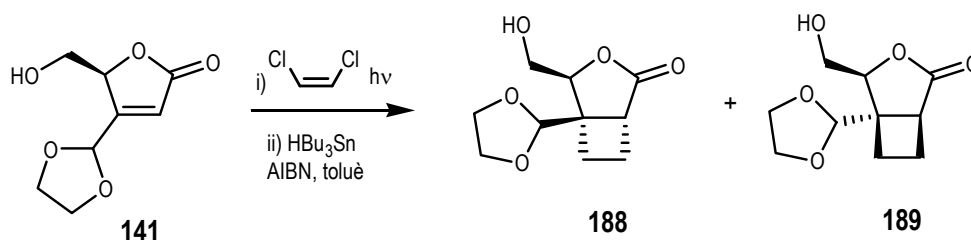
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ : 179.1 (C: C₁), 104.5 (CH: C₇), 81.9 (CH: C₃), 65.6 (CH₂: 2C₈), 62.4 (CH₂: C₆), 49.0 (C: C_{3a}), 39.8 (CH: C_{5a}), 25.8 (CH₃: ^tBu), 21.8 (CH₂: C₅), 20.3 (CH₂: C₄), 18.2 (C: ^tBu), -5.4 (CH₃: del TBS), -5.5 (CH₃: del TBS).

COSY, **HSQCed**, **HMBC** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR) ν : 2954, 2885, 2858, 1774, 1472, 1256, 1130, 1098 cm⁻¹.

EMAR m/z (ESI-TOF) (C ₁₆ H ₂₈ O ₅ Si):	Calculat ([M+H] ⁺):	329.1779
	Experimental:	329.1773

5.7. Preparació de 188



i) En un matràs de reactor fotoquímic de 75 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 134 mg (0.72 mmol) de **141** i 0.3 ml (3.85 mmol) de *cis*-1,2-dicloretilè en 60 ml d'acetonitril. La solució resultant es purga d'oxigen passant un flux d'argó a través d'aquesta durant 8 min. El reactor es submergeix en un bany d'acetonitril/CO₂ a -40 °C i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a -15 °C. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 3 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1, observant la desaparició de la butenolida **141** de partida a t_R 4.18 min. La mescla de reacció es concentra a pressió reduïda fins a sequedat quedant un oli de color groc marronós que es filtra en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm, $h=5$ cm), emprant com a eluent AcOEt. S'obtenen 215 mg d'un oli de color ocre, corresponent a la mescla dels diferents cicloadductes clorats, que s'utilitza en la següent reacció sense major purificació.

ii) En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inert, es dissolen 53 mg (0.32 mmol) d'AIBN en 3 ml de toluè anhidre. S'escalfa la dissolució a reflux 2 min i s'addicionen lentament 1.4 ml (5.05 mmol) d'hidrur de tributilestany. Després de 10 min s'addicionen, gota a gota, 204 mg (0.72 mmol) de la mescla de cicloadductes clorats dissolts en 2 ml de toluè anhidre. Després d'una hora de reacció, es refreda la mescla i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna emprant inicialment hexà i augmentant la polaritat del dissolvent amb AcOEt una vegada eluides les restes d'hidrur de tributilestany. S'analitzen les fraccions per cromatografia de capa fina amb AcOEt.

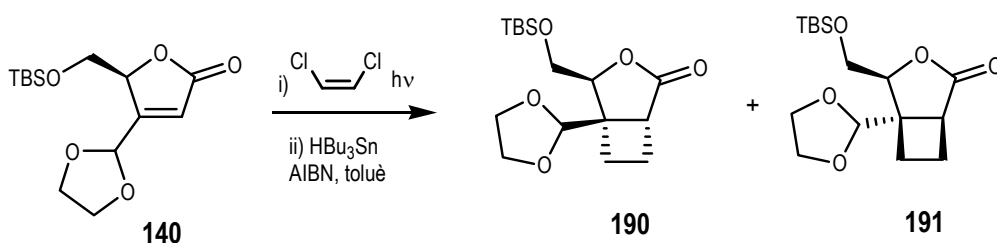
D'aquesta manera s'obtenen, per ordre d'elució:

-59 mg (0.28 mmol, 38% de rendiment, 40% de rendiment respecte **141** consumit) d'un sòlid blanc identificat com a **188**.

-38 mg (0.18 mmol, 25% de rendiment, 26% de rendiment respecte **141** consumit) d'un sòlid blanc identificat com a **189**.

-4 mg (0.02 mmol, 4% de recuperació) d'un oli icolor que s'identifica com la butenolida **141** de partida.

5.8. Preparació de 190



ii) En un matràs de reactor fotoquímic de 210 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 253 mg (0.84 mmol) de **140** i 0.35 ml (4.63 mmol) de *cis*-1,2-dicloretilè en 200 ml d'acetonitril. La solució resultant es purga d'oxigen passant un flux d'argó a través d'aquesta durant 8 min. El reactor es submergeix en un bany d'acetonitril/ CO_2 a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ i per la camisa de refrigeració es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Finalment, s'irradia amb una làmpada de vapor de mercuri de mitja pressió de 125 W durant 3 h. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos en les condicions del programa 1, observant la desaparició de la butenolida **140** de partida a t_R 9.65 min. La mescla de reacció es

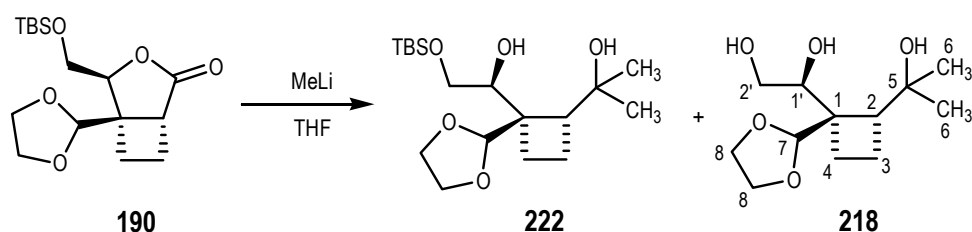
concentra a pressió reduïda fins a sequedat quedant un oli de color groc marronós que es filtra en columna a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm, $h=5$ cm), emprant com a eluent AcOEt. S'obtenen 300 mg d'un oli de color ocre corresponent a la mescla dels diferents cicloadductes clorats que s'utilitza en la següent reacció sense major purificació.

ii) En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inert, es dissolen 73 mg (0.45 mmol) d'AIBN en 3.5 ml de toluè anhidre (prèviament desgasat). S'escalfa la dissolució a reflux 2 min i s'addicionen lentament 1.9 ml (6.85 mmol) d'hidrur de tributilestany. Després de 10 min s'addicionen, gota a gota, 280 mg (0.71 mmol) de la mescla de cicloadductes clorats dissolts en 3.5 ml de toluè anhidre. Després d'una hora de reacció, es refreda la mescla i s'evapora el dissolvent. S'intenta purificar el cru de reacció mitjançant cromatografia en columna emprant inicialment com a eluent hexà per tal d'eluir les restes d'hidrur de tributilestany i d'AIBN i, tot seguit, augmentant la polaritat de la mescla emprant AcOEt. No obstant, totes les temptatives de separar-los completament del producte han estat infructuoses i no s'ha pogut determinar el rendiment i l'excés diastereoisomèric exacte de la reacció.

Les fraccions pures obtingudes dels dos adductes s'analitzen mitjançant tècniques espectroscòpiques. S'identifica l'adducte majoritari com a **190** i **191**.

6. SÍNTESI DE (4*S*,4*aR*,6*aR*)-4*a*-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-1,1-DIMETILPERHIDROCICLOBUTA [c]PIRAN-4-OL, **219**

6.1. Obtenció de 2-[(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-2-[1-(*tert*-butildimetilsililoxi)hidroxietil]-2-(1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propanol, **222**, i (1*S*)-1-[(1*R*,2*S*)-1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(1-hidroxietil)ciclobutil]etan-1,2-diol, **218**



En un matràs de fons rodó de tipus Schlenk de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó es dissolen 568 mg (1.73 mmol) de **190** en 15 ml de THF anhidre.

La solució es refreda a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un bany d'acetona/ CO_2 i, gota a gota, s'addicionen 4.4 ml (7.04 mmol) de MeLi 1.6 M en èter dietílic. La mescla s'agita 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2 h a temperatura ambient. Passat aquest temps s'hi addiciona lentament 8 ml d'una solució saturada de clorur amònic. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb clorur de metilè i després amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de clorur sòdic, s'asseca amb MgSO_4 , es filtra i s'evapora el dissolvent.

El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=2\text{ cm}$, $h=10\text{ cm}$), emprant inicialment com a eluent hexà:AcOEt 15:1 i augmentant-ne la polaritat fins a AcOEt pur. S'obtenen d'aquesta manera per ordre d'elució: 259 mg (0.72 mmol, 42% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí blanquinós identificat per les seves dades espectroscòpiques com a **222**, i 215 mg (0.87 mmol, 50% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com a **218**.

Dades espectroscòpiques de **218**:

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) δ : 4.85 (s, 1H: H_7), 4.27 (td, $J_{1,2}=7.3\text{ Hz}$, $J_{1,2}=3.7\text{ Hz}$, 1H: H_1), 4.04-3.83 (abs. complexa, 4H: H_8), 3.78-3.65 (abs. complexa, 2H: H_2), 2.65 (dd, $J_{2,3}=11.7\text{ Hz}$, $J_{2,3}=8.5\text{ Hz}$, 1H: H_2), 2.54 (dd, $J=9.3\text{ Hz}$, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H: OH), 2.01 (m, 1H: H_3), 1.85 (m, 1H: H_4), 1.72 (m, 1H: H_3), 1.39 (m, 1H: H_4), 1.26 (s, 3H: Me), 1.09 (s, 3H: Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 104.8 (C: C_7), 72.8 (CH: C_1), 70.6 (C: C_5), 65.0 (CH₂: C_8), 64.8 (CH₂: C_8), 62.8 (CH₂: C_2), 51.4 (C: C_1), 47.8 (CH: C_2), 29.6 (CH₃: Me), 27.1 (CH₃: Me), 21.5 (CH₂: C_4), 18.1 (CH₂: C_3).

COSY, HSQCed, HMBC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν : 3227 (b.a.), 2970, 2882, 1363, 1162, 1097 cm^{-1} .

EM m/z (%) (ESI) ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$): 269.0 (M+Na⁺).

EMAR m/z (ESI-TOF) ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$):	Calculat ([M+Na] ⁺):	269.1359
	Experimental:	269.1363

Dades físiques i espectroscòpiques de **222**:

p.f.: 70-71 $^{\circ}\text{C}$ (pentà)

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +5.9 (c 1.01, CHCl_3)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.88 (s, 1H: H₇), 4.41 (s ampla, 1H: OH), 4.24 (m, 1H: 1H₁), 3.94-3.78 (abs. complexa, 4H: H₈), 3.75-3.73 (abs. complexa, 2H: H₂), 3.54 (d, *J*=6.2 Hz, 1H: OH), 2.66 (dd, *J*_{2,3b}=11.5 Hz, *J*_{2,3a}=8.6 Hz, 1H: H₂), 2.00 (m, 1H: H₃), 1.82 (m, 1H: H₄), 1.68 (m, 1H: H₃), 1.37 (m, 1H: H₄), 1.22 (s, 3H: Me), 1.04 (s, 3H: Me), 0.87 (s, 9H: ^tBu), 0.05 (s, 6H: 2CH₃ del TBS).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 104.1 (C: C₇), 72.8 (CH: C₁), 70.0 (C: C₅), 64.8 (CH₂: 2C₈), 63.8 (CH₂: C₂), 51.3 (C: C₁), 47.4 (CH: C₂), 29.6 (CH₃: Me), 26.8 (CH₃: Me), 25.8 (CH₃: ^tBu), 21.4 (CH₂: C₄), 18.2 (C: ^tBu), 18.0 (CH₂: C₃), -5.2 (CH₃: del TBS).

COSY, HSQCed, HMBC i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν: 3353 (b.a.), 2955, 2884, 1255, 1091 cm⁻¹.

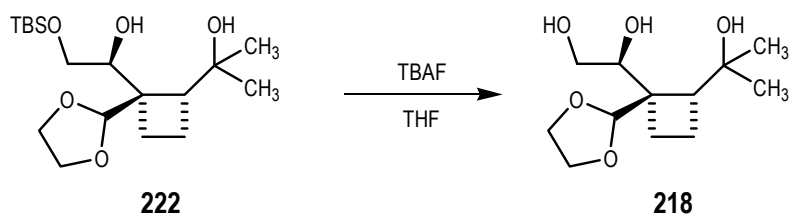
EM *m/z* (%) (ESI) (C₁₈H₃₆O₅Si): 383.2 (M+Na⁺).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₈H₃₆O₅Si): C: 59.96 %, H: 10.06 %

Experimental: C: 59.77 %, H: 10.36 %

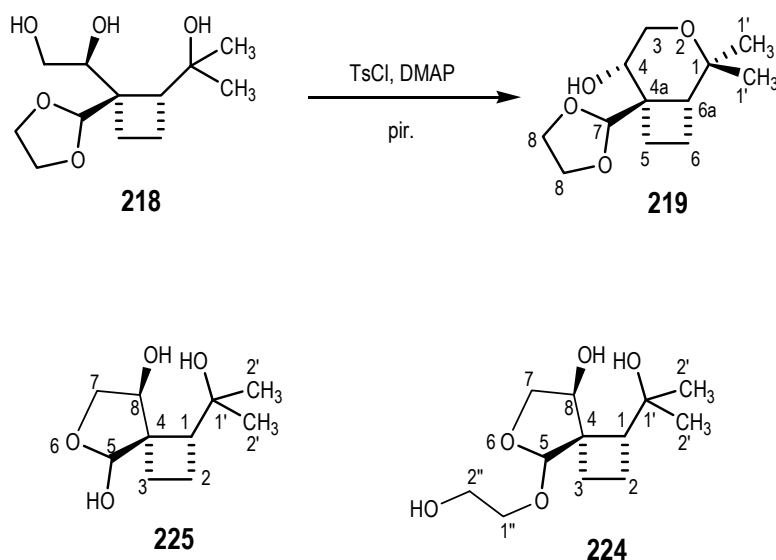
6.2. Preparació de 218



En un matràs de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 53 mg (0.15 mmol) del ciclobutà **222** en 0.7 ml de THF anhidre. A continuació, es refreda la solució a 0 °C i s'hi addicionen, gota a gota, 0.3 ml (0.30 mmol) de fluorur de tetrabutilamoni. La mescla s'agita a aquesta temperatura durant un minut i després ho deixem agitant a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt). Al cap de 10 min s'atura la reacció. S'evapora el dissolvent fins a sequedat i s'obté un oli de color ocre que es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice tipus flash ($\phi=1$ cm, $h=15$ cm), emprant inicialment com a eluent hexà: AcOEt 2:1 i augmentant-ne la polaritat fins a AcOEt pur.

S'obtenen d'aquesta manera 36 mg (0.15 mmol, rendiment quantitatiu) d'un oli identificant per les seves dades espectroscòpiques com a **218**.

6.3. Síntesi de 219



En un matràs de fons rodó de tipus Schlenk de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera d'argó i refrigerant de reflux, es dissolen 50 mg (0.20 mmol) de en 1.5 ml de piridina anhidra. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 80 mg (0.42 mmol) de clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP. La mescla de reacció s'escalfa a 100 °C durant 5 hores. L'evolució de la reacció es monitoritza per cromatografia de capa fina (AcOEt).

La solució es refreda a temperatura ambient, es dilueix amb clorur de metilè i es renta successivament amb una solució de clorur amònic i una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es cromatografia a través de gel de sílice tipus flash ($\phi=2$ cm, $h=10$ cm), utilitzant inicialment com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt 6:1 i augmentant gradualment la polaritat fins a AcEt pur. S'obté per ordre d'elució les següents fraccions:

-25 mg (0.11 mmol, 54% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com a **219**.

-4 mg (0.02 mmol, 7% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves dades espectroscòpiques com a (1*R*,4*R*,5*R*,8*S*)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-oxaspiro[3.4]octan-5,8-diol, **225**.

En altres experiments assajats, on s'aplicaven condicions diferents, s'ha aïllat un altre subproducte minoritari identificat per les seves dades espectroscòpiques com a (1*R*,4*R*,5*R*,8*S*)-5-(2-hidroxietoxi)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-oxaspiro[3.4]octan-8-ol, **224**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **219**:

$[\alpha]^{20}_D$: -17.4 (c 1.07, CHCl₃)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 4.77 (s, 1H: H₇), 4.00-3.93 (abs. complexa, 3H: H₄, 2H₈), 3.91-3.84 (abs. complexa, 2H: H₃, 2H₈), 3.70 (dd, $J_{gem}=11.5$ Hz, $J_{3,4}=6.5$ Hz, 1H: H₃), 2.39 (d ampla, $J=4.7$ Hz, 1H: OH), 2.27 (m, 1H: H_{6a}), 2.06 (m, 1H: H₆), 1.95-1.76 (abs. complexa, 3H: 2H₅, H₆), 1.15 (s, 3H: Me), 1.03 (s, 3H: Me).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 108.2 (CH: C₇), 71.8 (C: C₁), 65.4 (CH₂: C₈), 65.1 (CH₂: C₈), 64.9 (CH: C₄), 64.2 (CH₂: C₃), 45.0 (C: C_{4a}), 41.8 (CH: C_{6a}), 27.7 (CH₃), 25.9 (CH₃), 20.0 (CH₂: C₆), 18.3 (CH₂: C₅).

COSY, HSQCed, HMBC, DEPT i NOESY enregistrats.

IR (ATR) ν: 3409 (b.a.), 2942, 2879, 1380, 1363, 1219, 1133, 1073 cm⁻¹.

EMAR <i>m/z</i> (ESI-TOF) (C ₁₂ H ₂₀ O ₄):	Calculat ([M+Na] ⁺):	251.1254
	Experimental:	251.1263

Dades espectroscòpiques de **224**:

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 5.06 (s, 1H: H₅), 4.33 (d, $J_{8,7b}=3.0$ Hz, 1H: H₈), 4.02 (dd, $J_{gem}=9.5$ Hz, $J_{7b,8}=3.0$ Hz, 1H: H_{7b}), 3.90 (m, 1H: H_{2''}), 3.81 (d, $J_{gem}=9.5$ Hz, 1H: H_{7a}), 3.74 (m, 1H: H_{1''}), 3.17 (b.a., 1H: OH), 2.34 (dd, $J_{1,2b}=10.7$ Hz, $J_{1,2a}=8.6$ Hz, 1H: H₁), 2.22 (m, 1H: H₃), 1.90 (m, 1H: H₂), 1.77 (m, 1H: H₂), 1.33 (s, 3H: Me), 1.20 (s, 3H: Me), 1.13 (m, 1H: H₃).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 107.5 (CH: C₅), 75.6 (CH: C₈), 73.2 (CH₂: C₇), 72.0 (CH₂: C_{2''}), 71.8 (C: C_{1'}), 62.5 (CH₂: C_{1''}), 56.0 (C: C₄), 47.1 (CH: C₁), 28.7 (CH₃), 27.8 (CH₃), 22.0 (CH₂: C₃), 18.4 (CH₂: C₂).

COSY, HSQCed i HMBC enregistrats.

EMAR <i>m/z</i> (ESI-TOF) (C ₁₂ H ₂₂ O ₅):	Calculat ([M+Na] ⁺):	269.1350
	Experimental:	269.1359

Dades espectroscòpiques de 225:

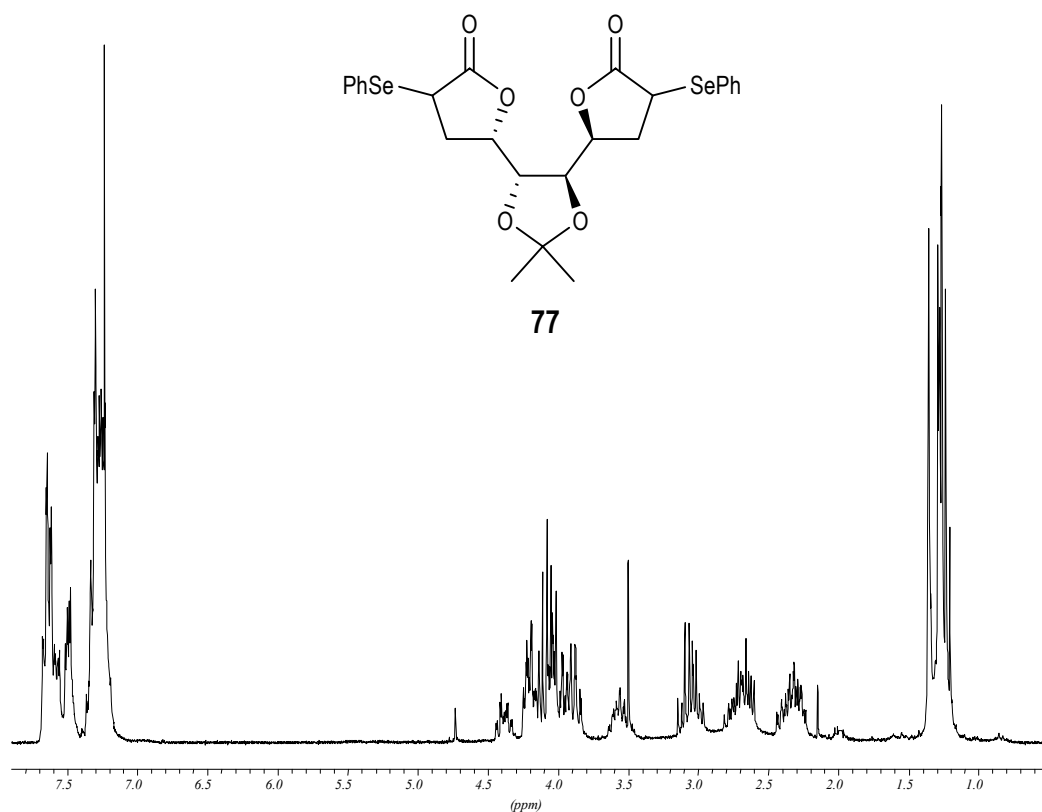
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 5.14 (b.a., 1H: OH), 5.02 (d ampla, $J_{5,\text{OH}}=10.1$ Hz, 1H: H₅), 4.38 (d, $J_{8,7b}=3.8$ Hz, 1H: H₈), 4.07 (d, $J_{\text{gem}}=9.9$ Hz, 1H: H_{7a}), 3.93 (dd, $J_{\text{gem}}=9.9$ Hz, $J_{7b,8}=3.8$ Hz, 1H: H_{7b}), 3.83 (d ampla, $J_{\text{OH},5}=10.1$ Hz, 1H: OH), 2.69 (t ampla, $J_{1,2}=8.7$ Hz, 1H: H₁), 2.58 (b.a., 1H: OH), 1.99 (m, 1H: H₂), 1.81 (m, 1H: H₂), 1.70-1.52 (m, 2H: H₃), 1.33 (s, 3H: Me), 1.31 (s, 3H: Me).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 105.4 (CH: C₅), 75.0 (CH: C₈), 73.2 (CH₂: C₇), 72.6 (C: C₁), 55.6 (C: C₄), 47.3 (CH: C₁), 29.9 (CH₃), 26.6 (CH₃), 26.5 (CH₂: C₃), 18.2 (CH₂: C₂).

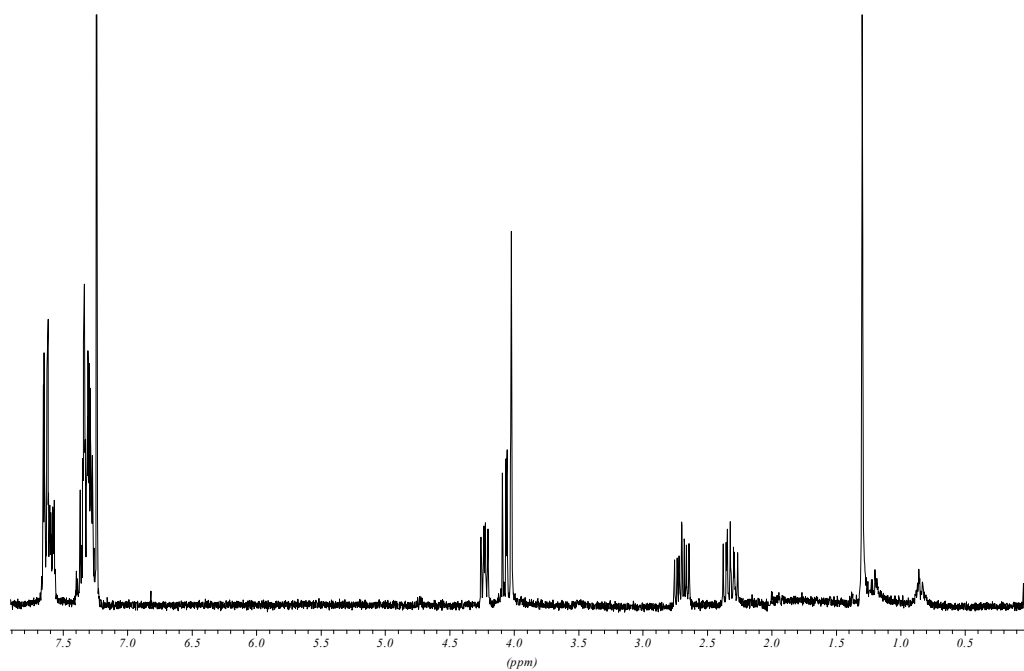
COSY, HSQCed i HMBC enregistrats.

EMAR m/z (ESI-TOF) (C ₁₀ H ₁₈ O ₄):	Calculat ([M+Na] ⁺):	225.1097
	Experimental:	225.1091

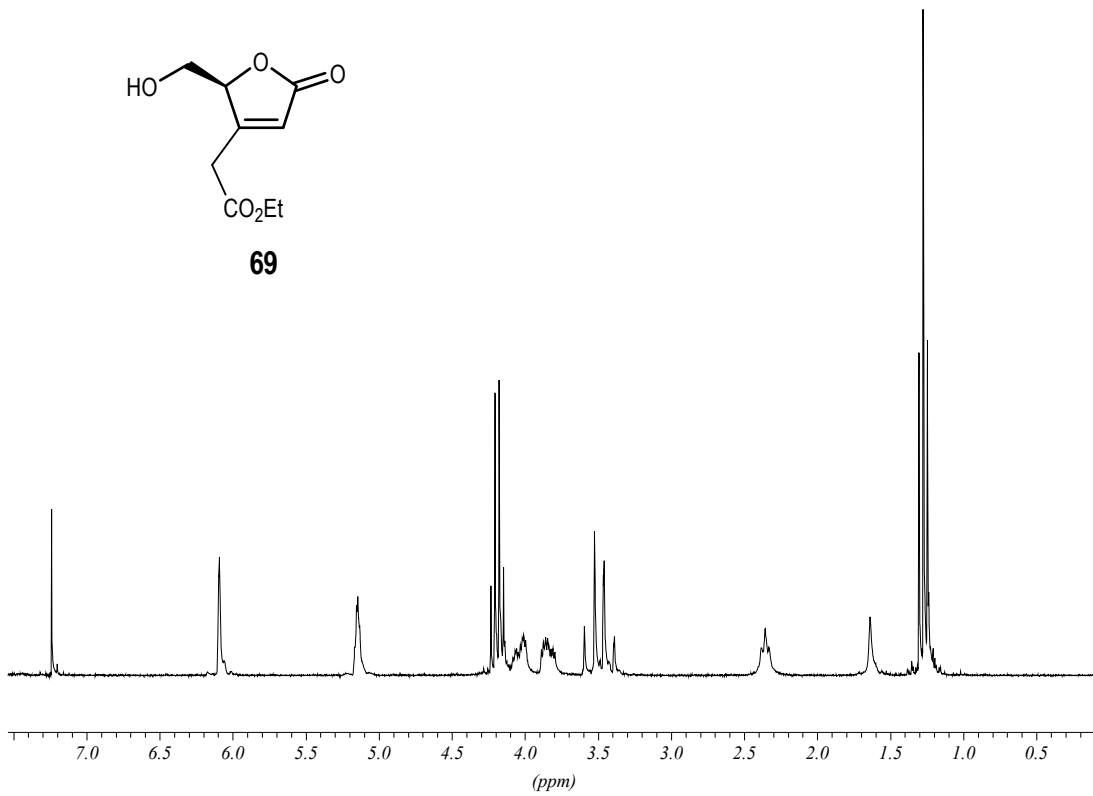
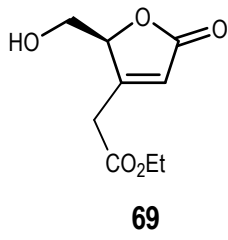
V- APÈNDIX D'ESPECTRES



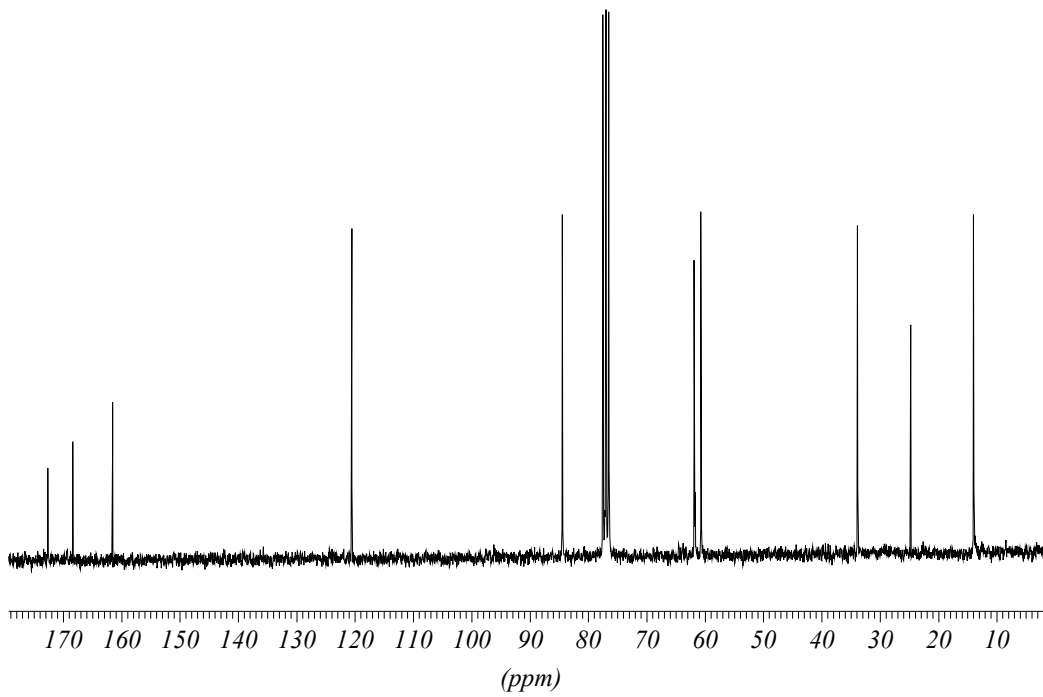
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), (barreja diastereoisomèrica de **77**)



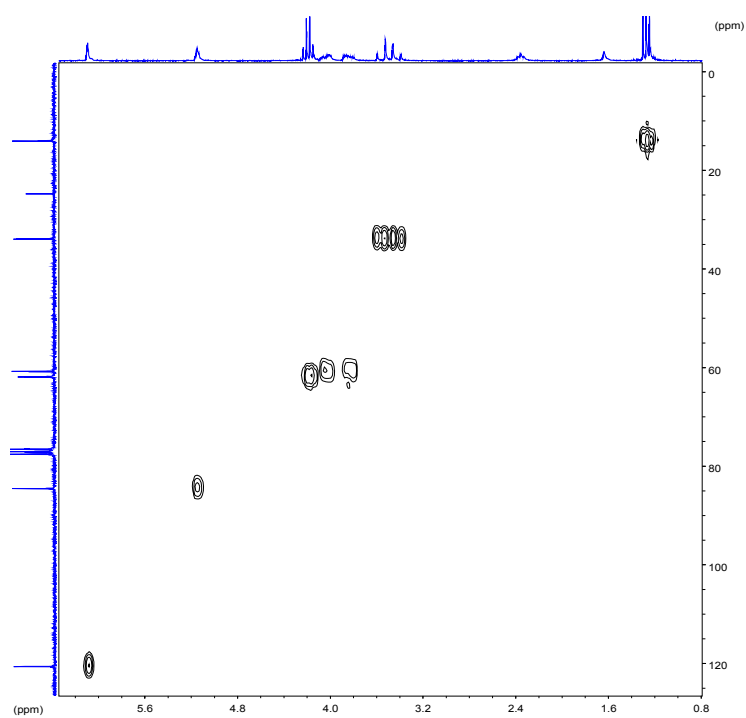
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), (un dels diastereoisòmers de **77**)



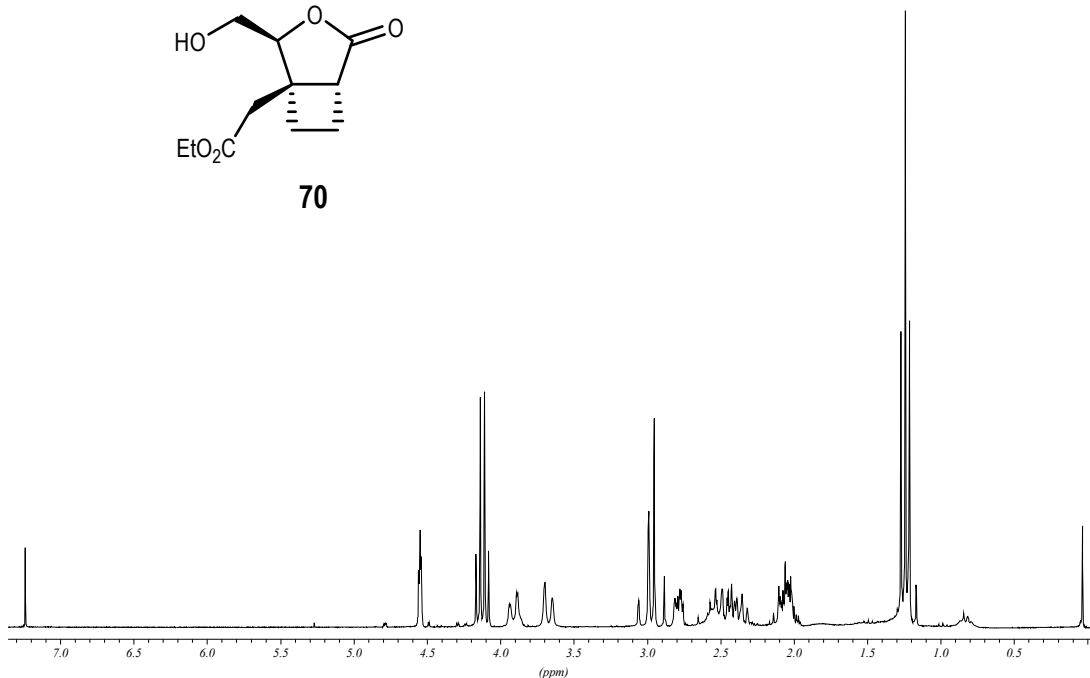
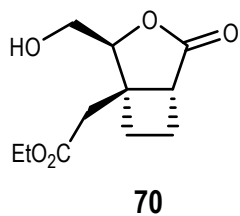
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



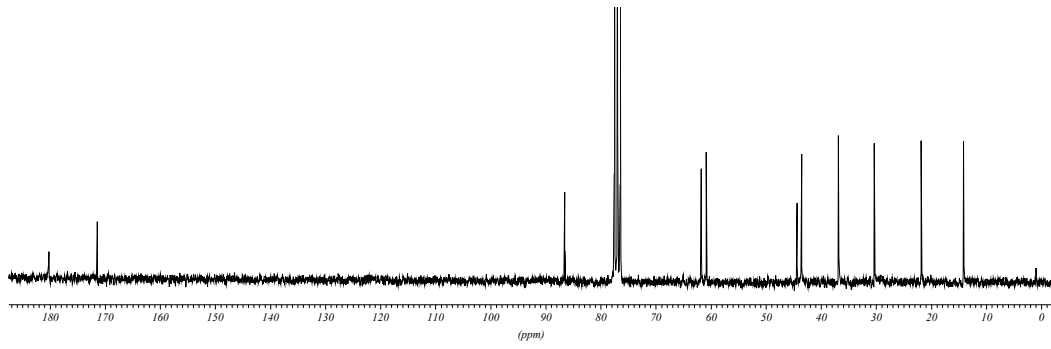
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)



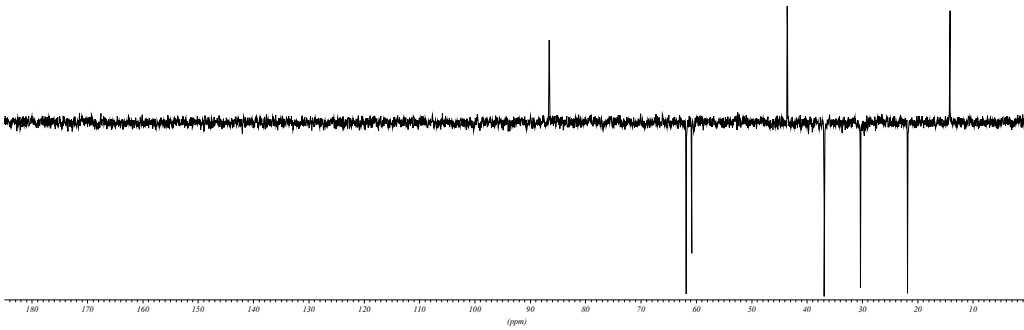
HMQC (250 MHz, CDCl_3)



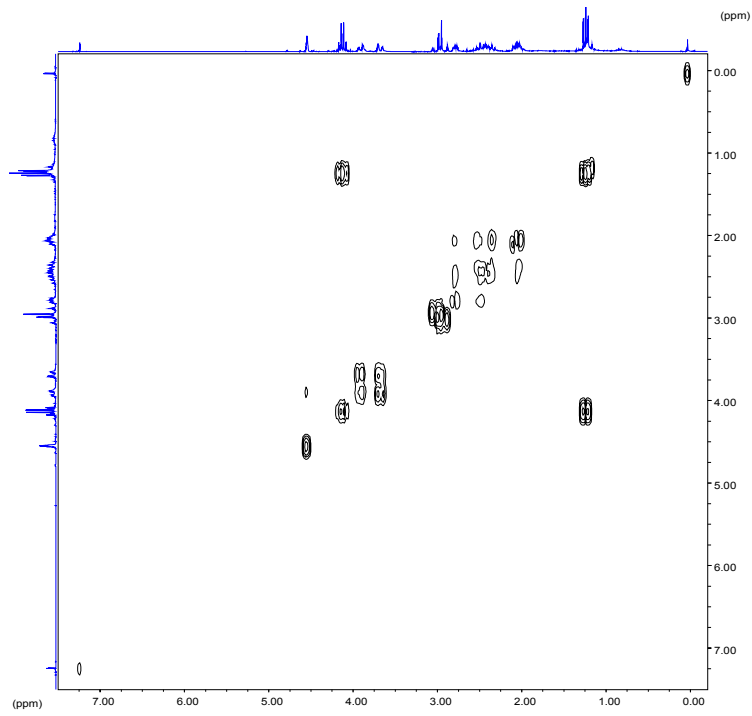
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)



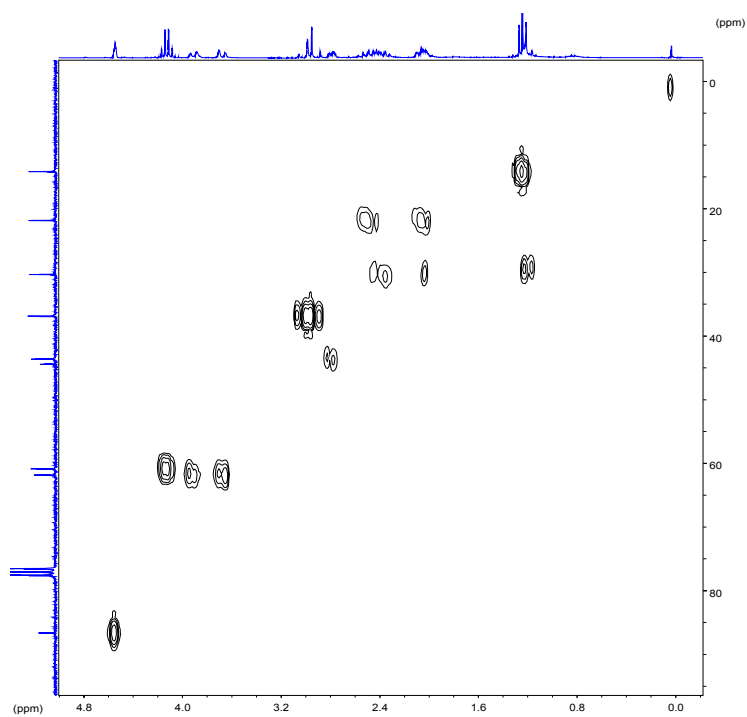
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)



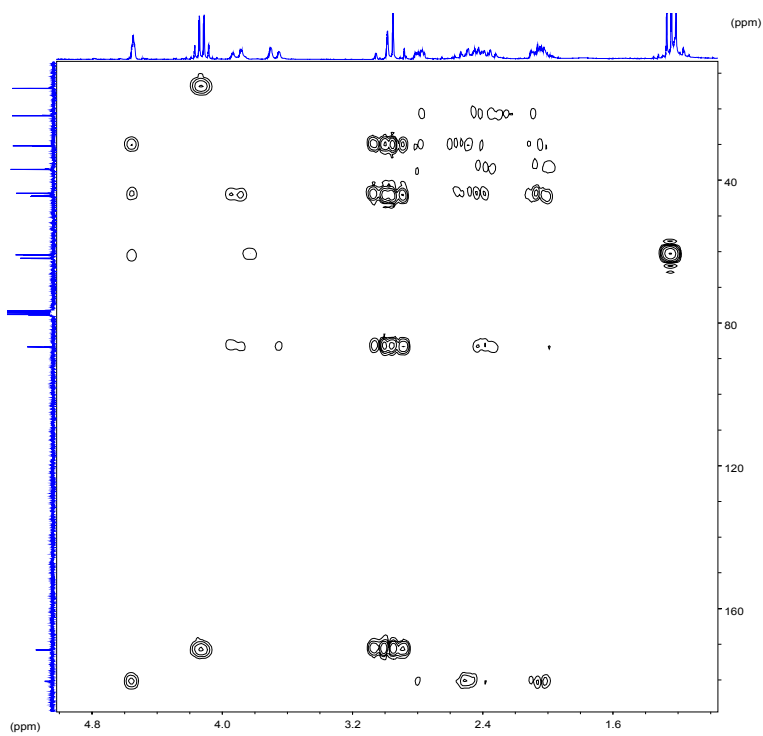
DEPT (62.5 MHz, CDCl₃)



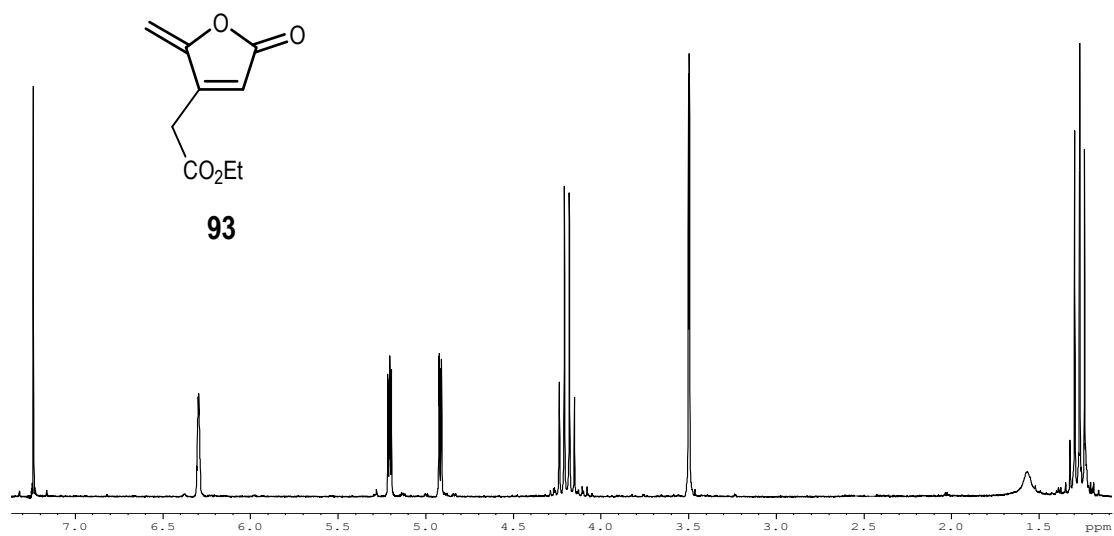
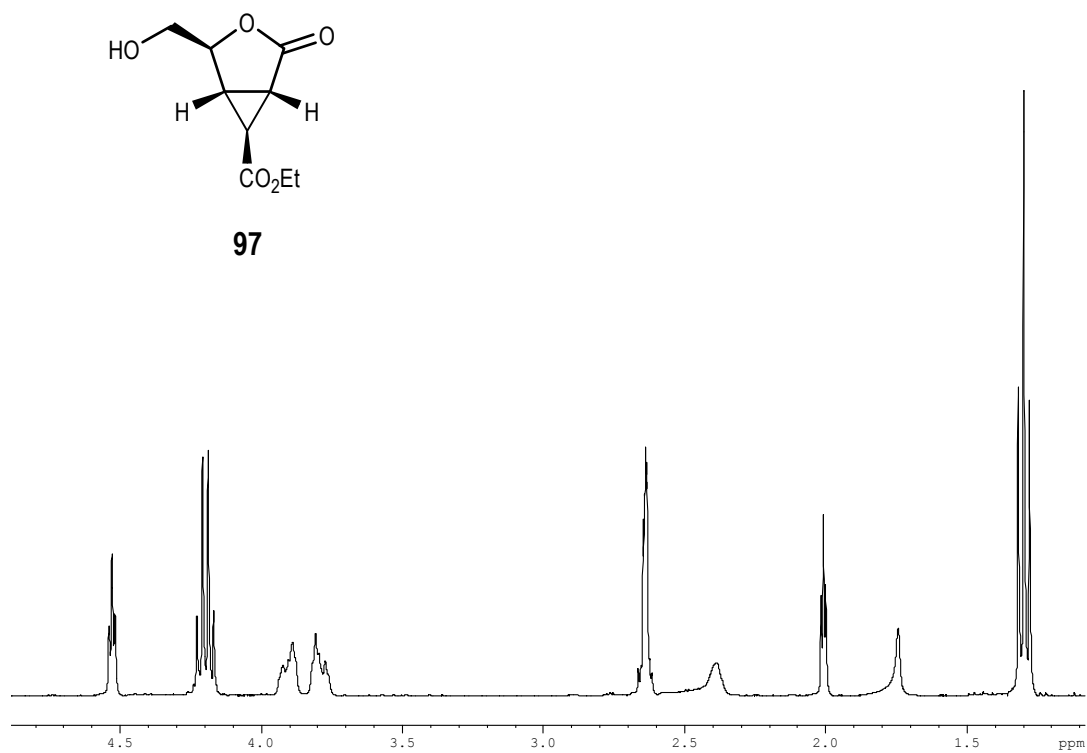
COSY (250 MHz, CDCl₃)

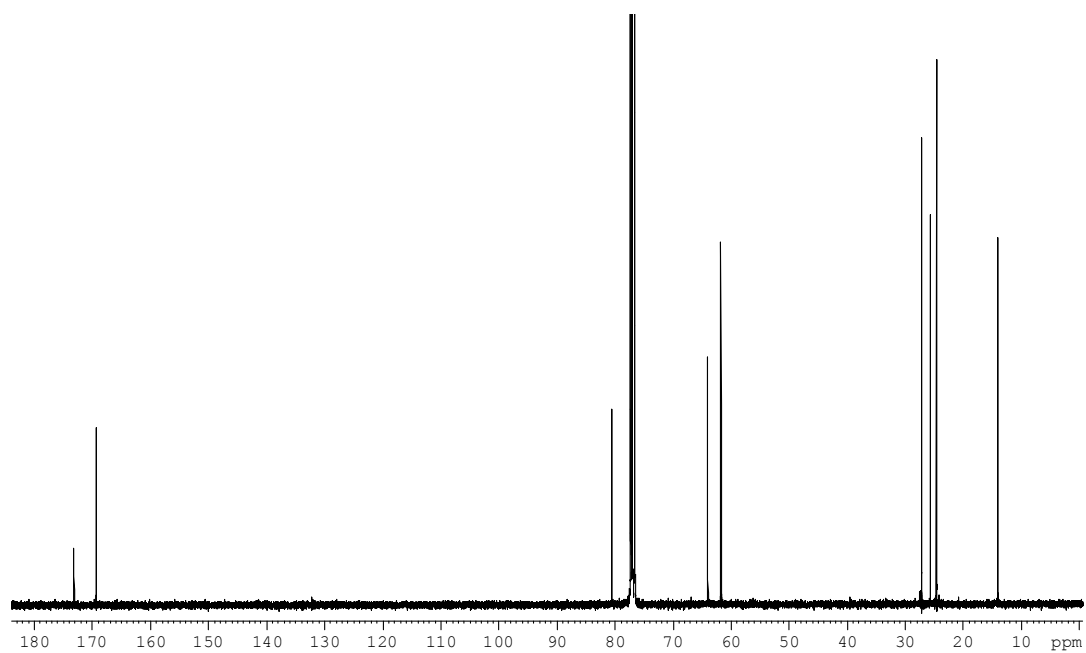


HMQC (250 MHz, CDCl_3)

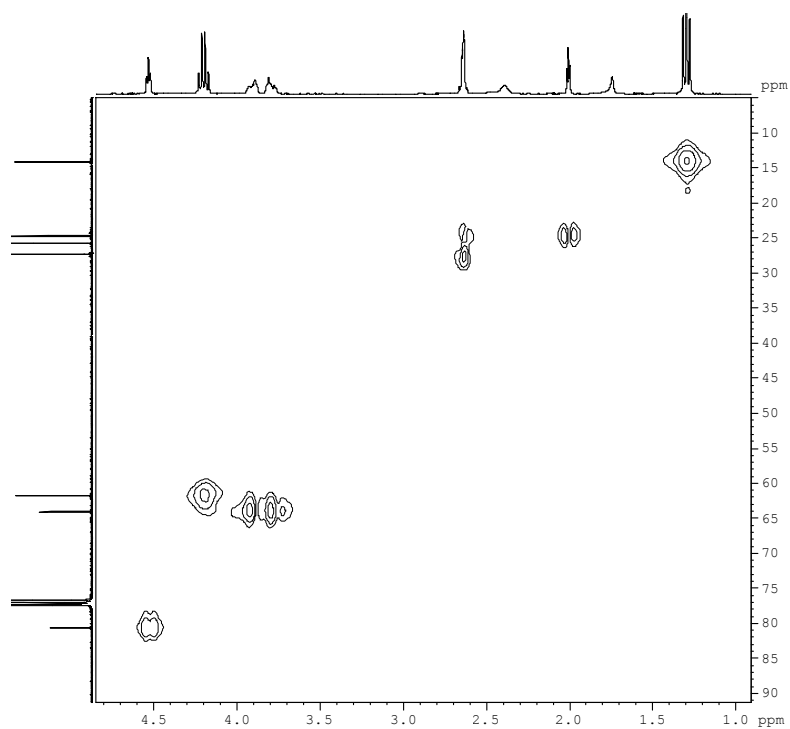


HMBC (250 MHz, CDCl_3)

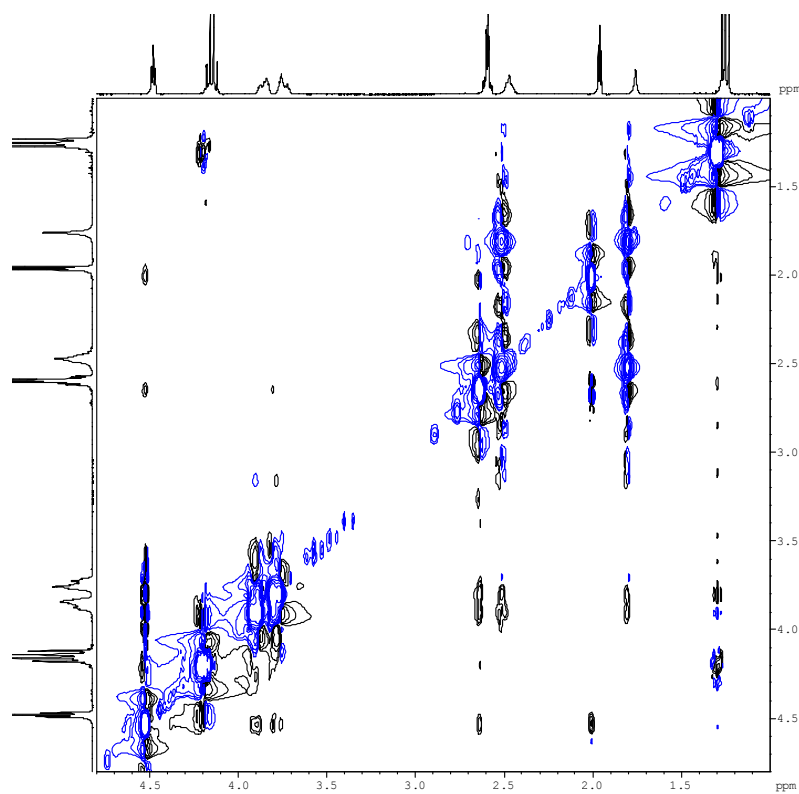
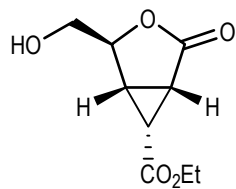
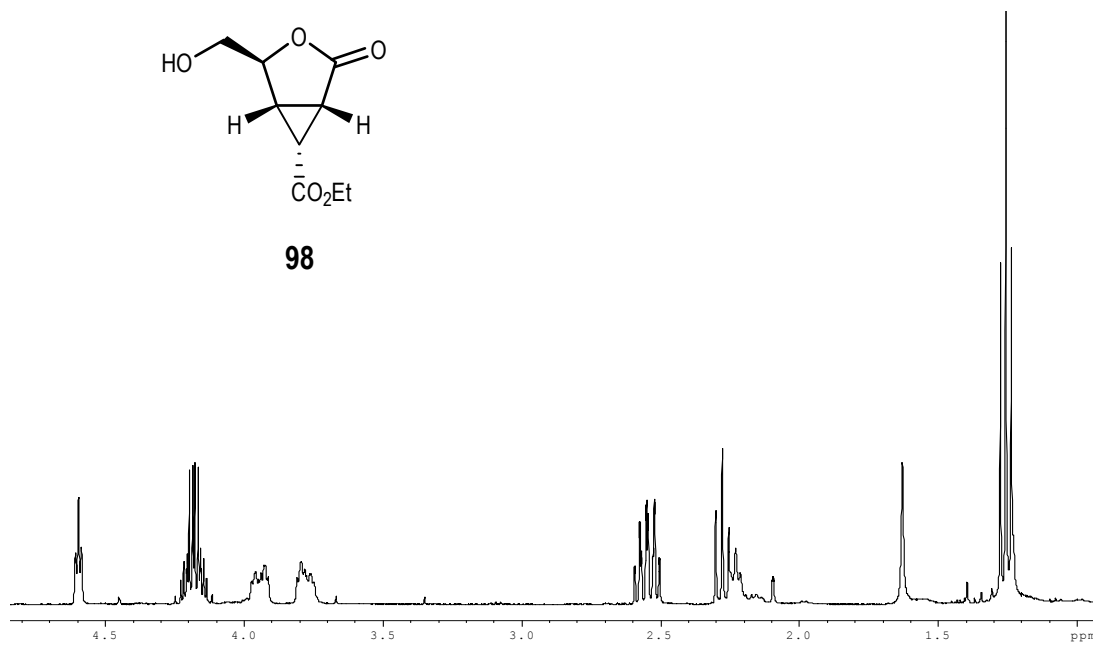
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3)

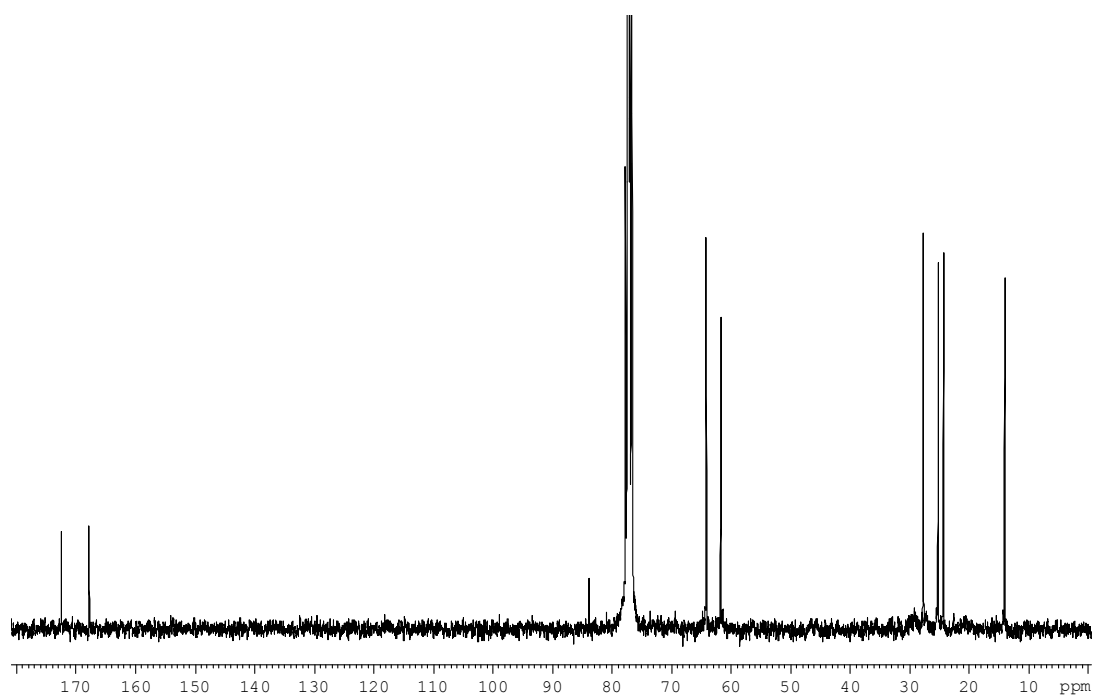


¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)

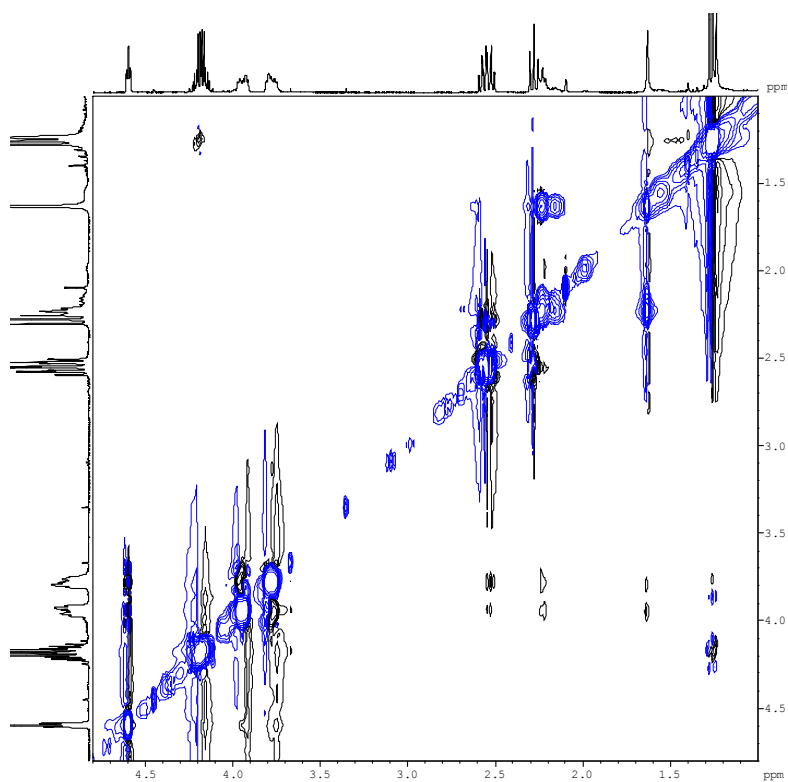


HMQC (360 MHz, CDCl₃)

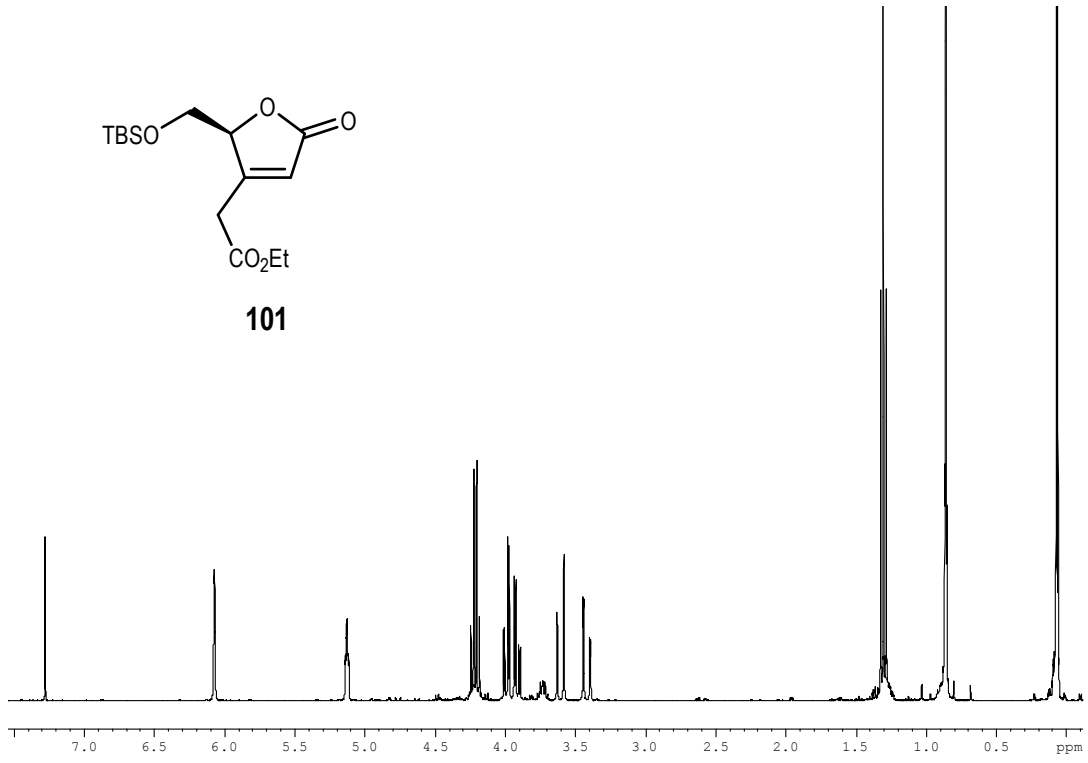
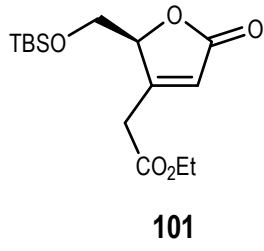
NOESY (360 MHz, CDCl₃)**98**¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



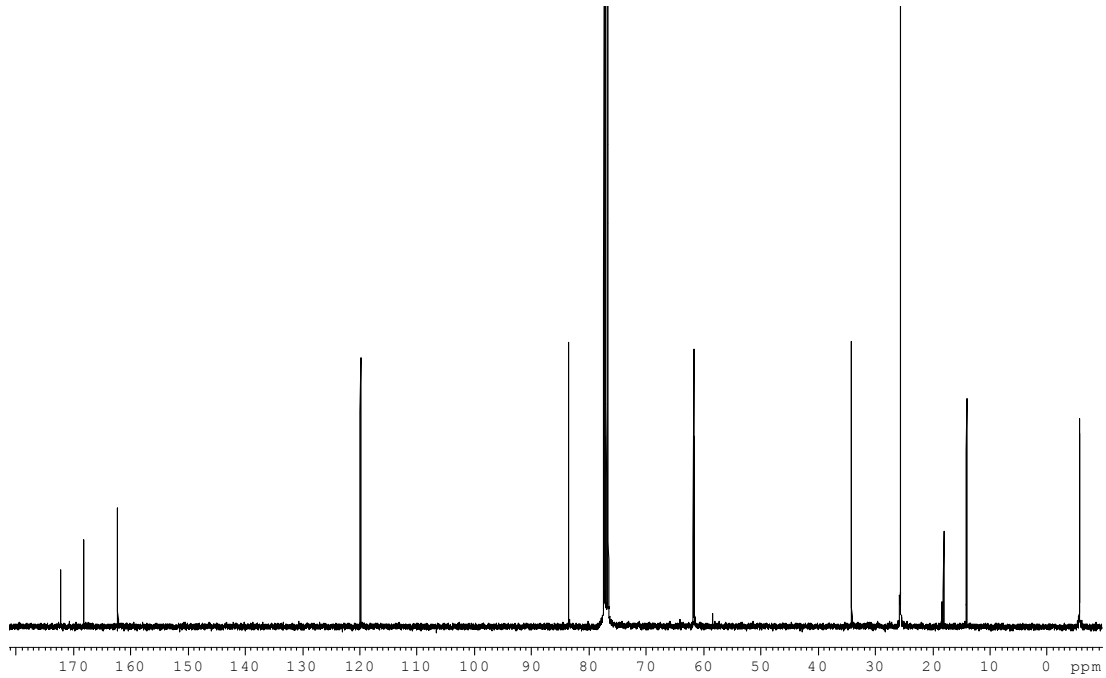
^{13}C -RMN (90 MHz, CDCl_3)



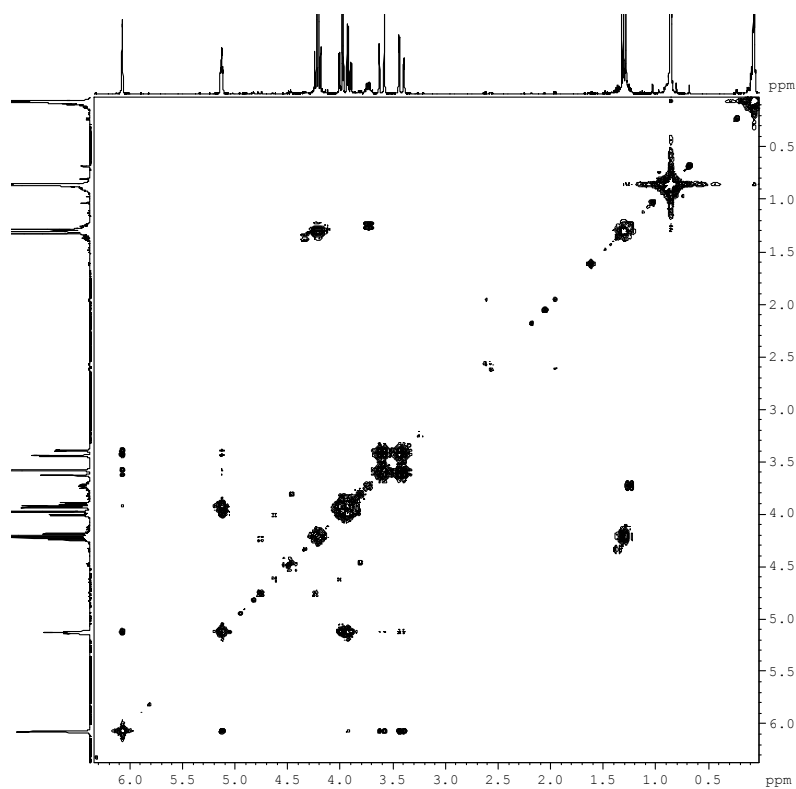
NOESY (360 MHz, CDCl_3)



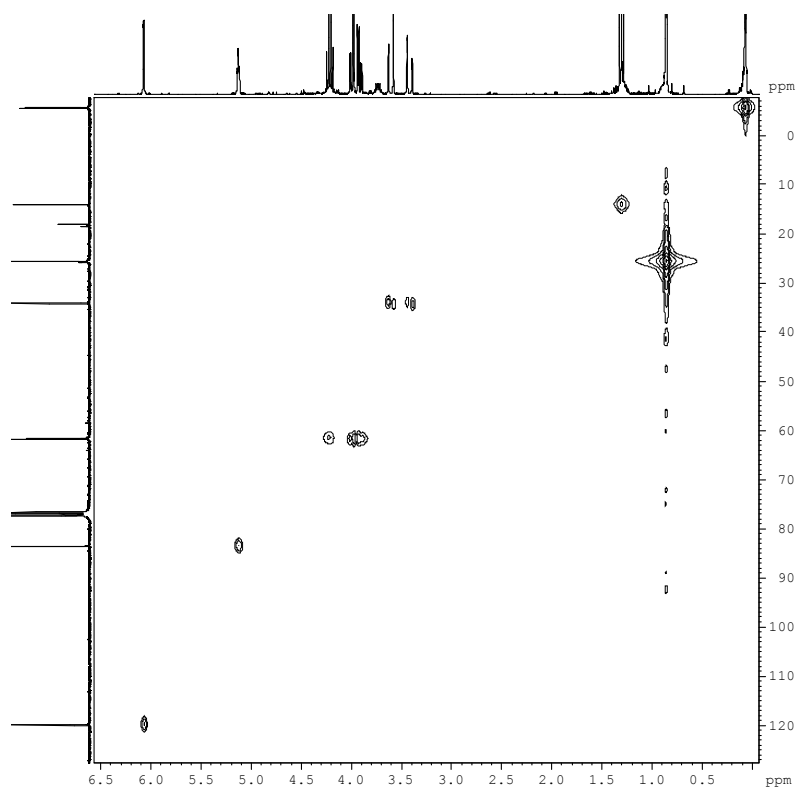
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



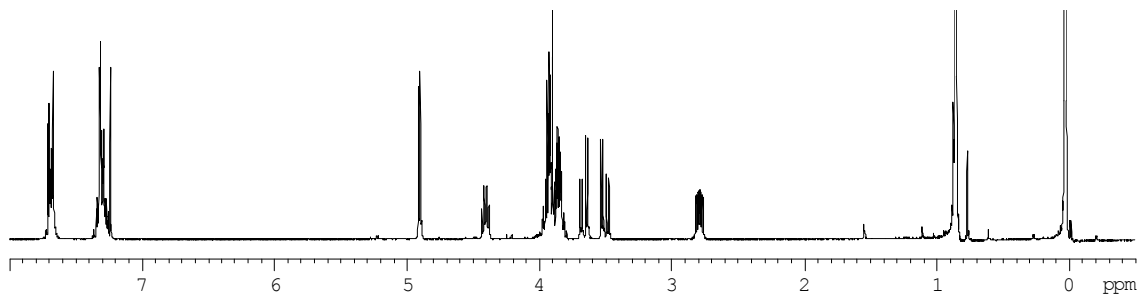
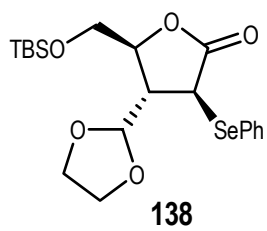
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)



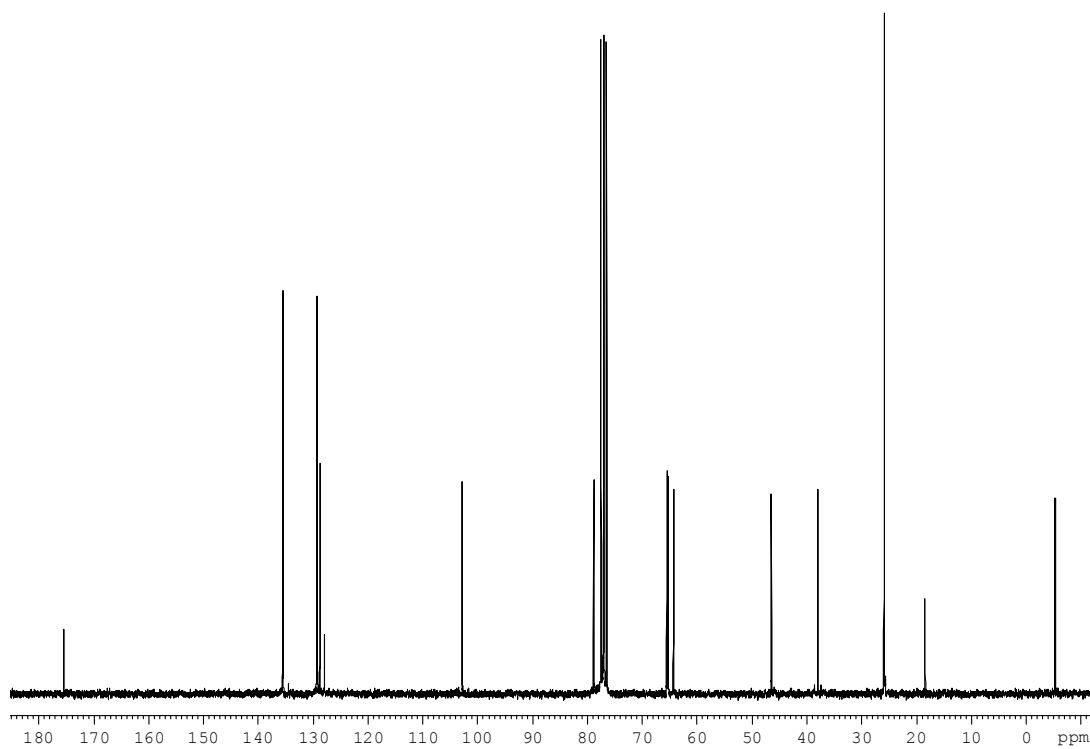
COSY (360 MHz, CDCl₃)



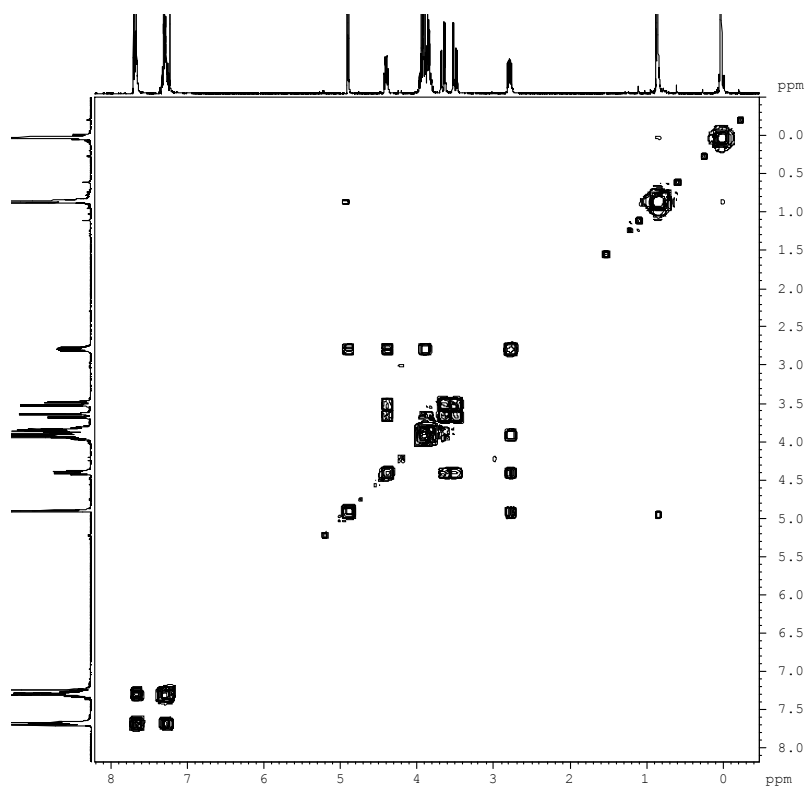
HMQC (360 MHz, CDCl₃)



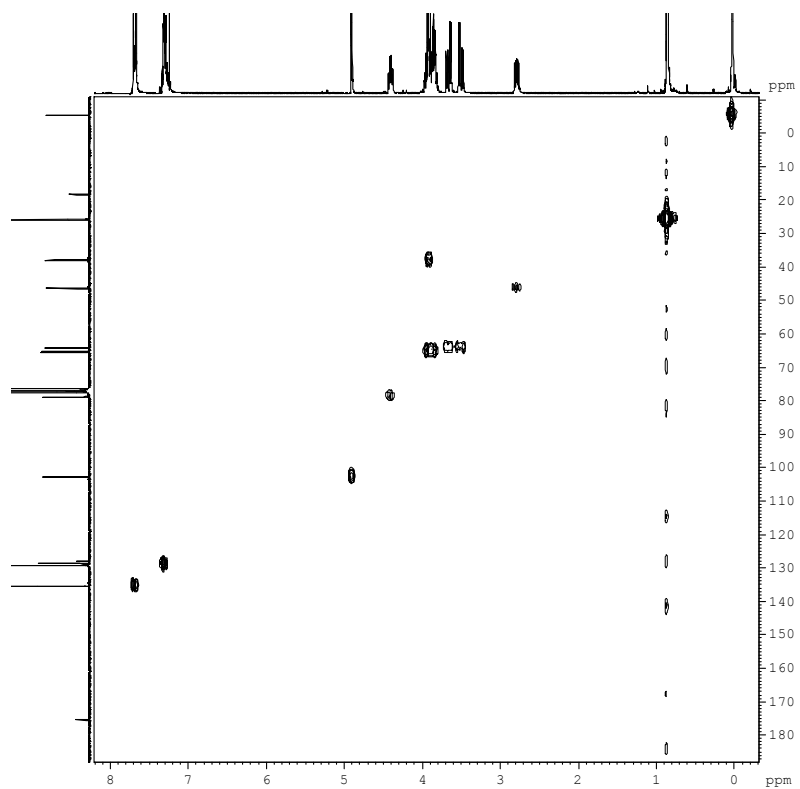
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)



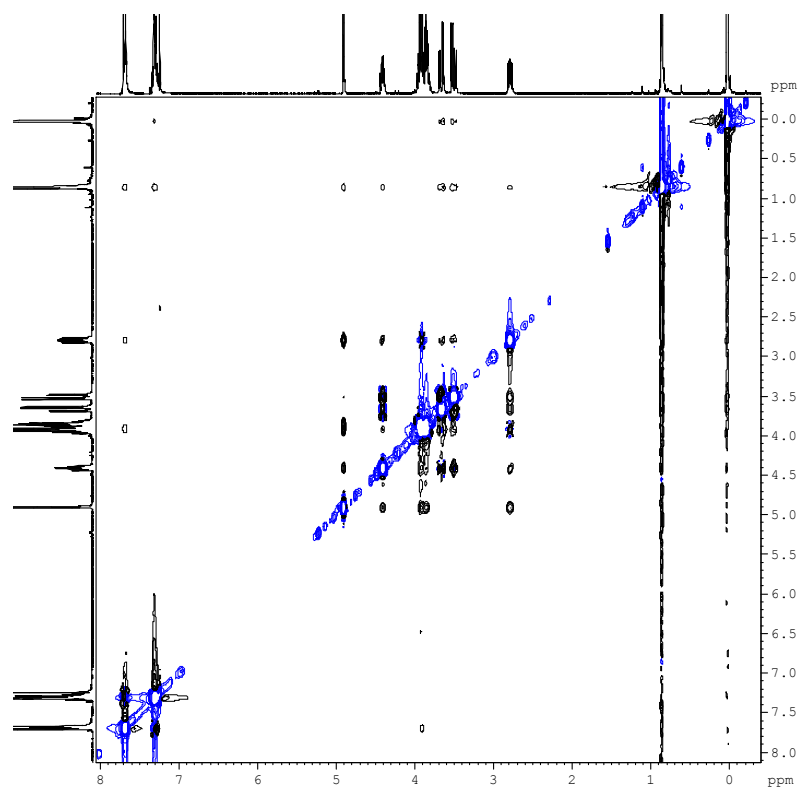
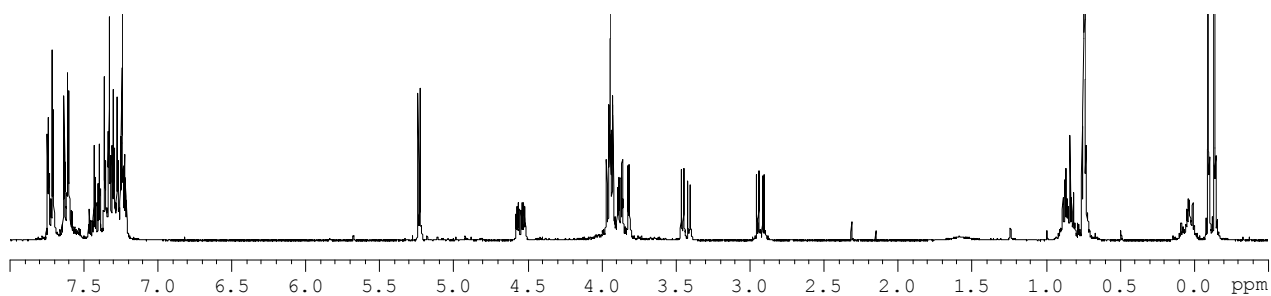
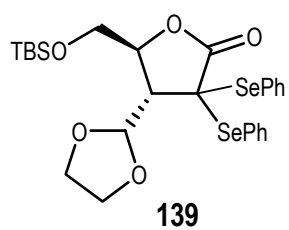
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3)

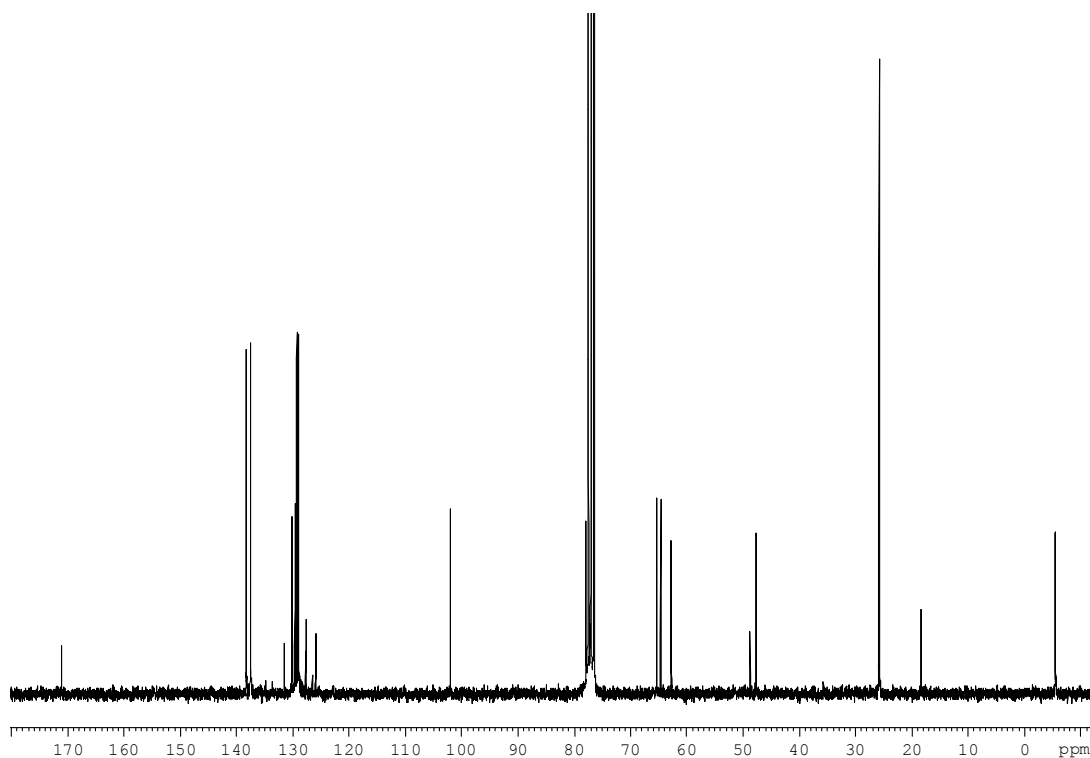


COSY (250 MHz, CDCl₃)

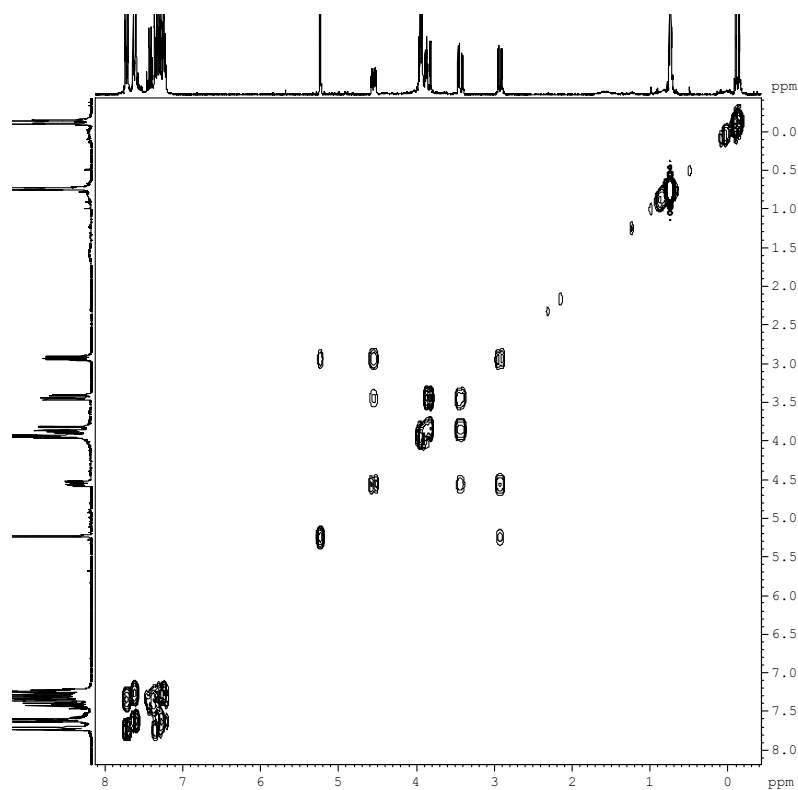


HMQC (250 MHz, CDCl₃)

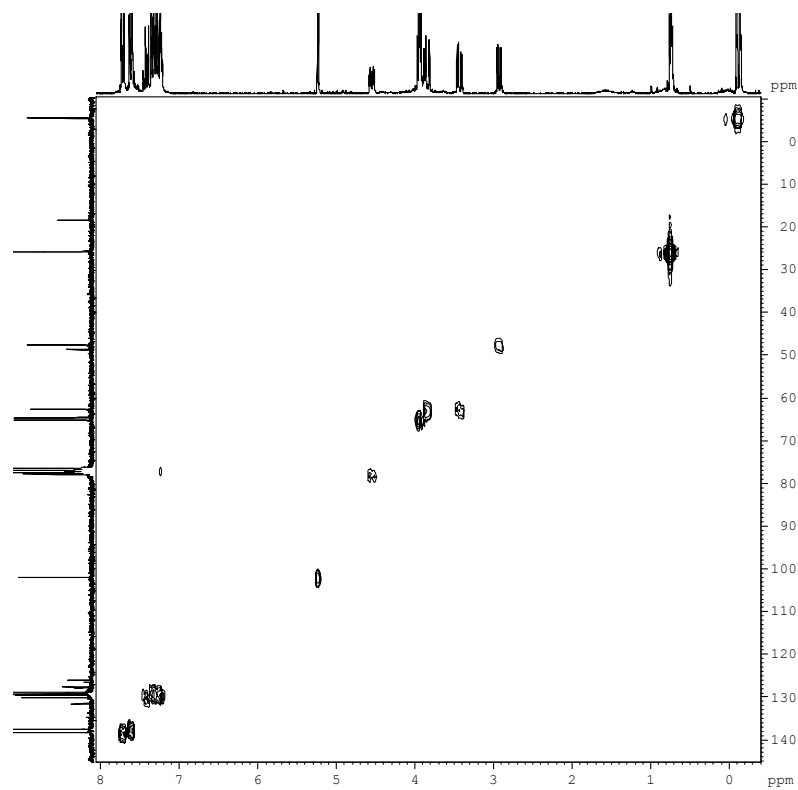
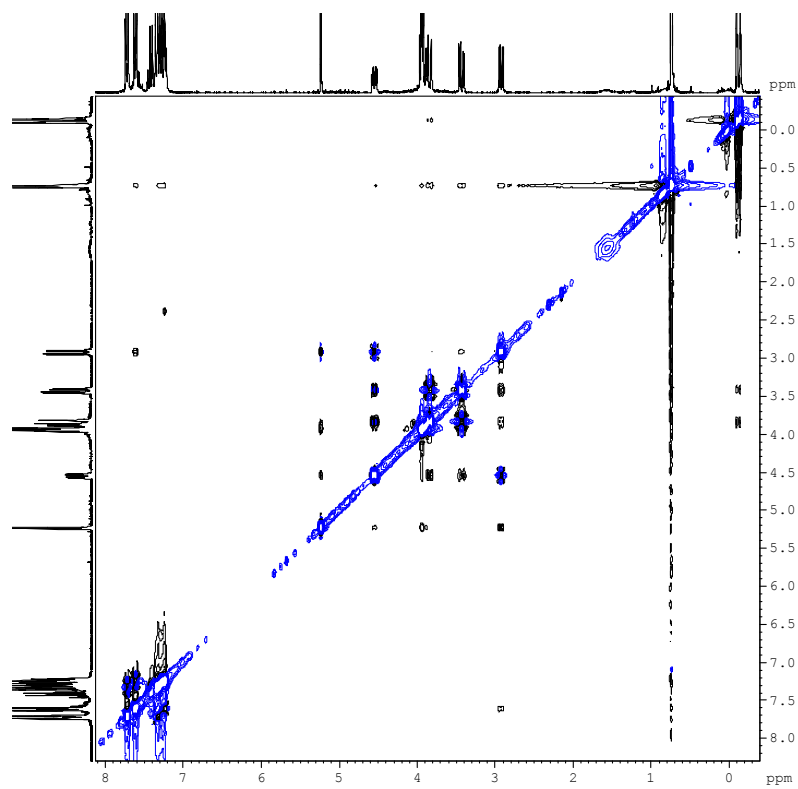
NOESY (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

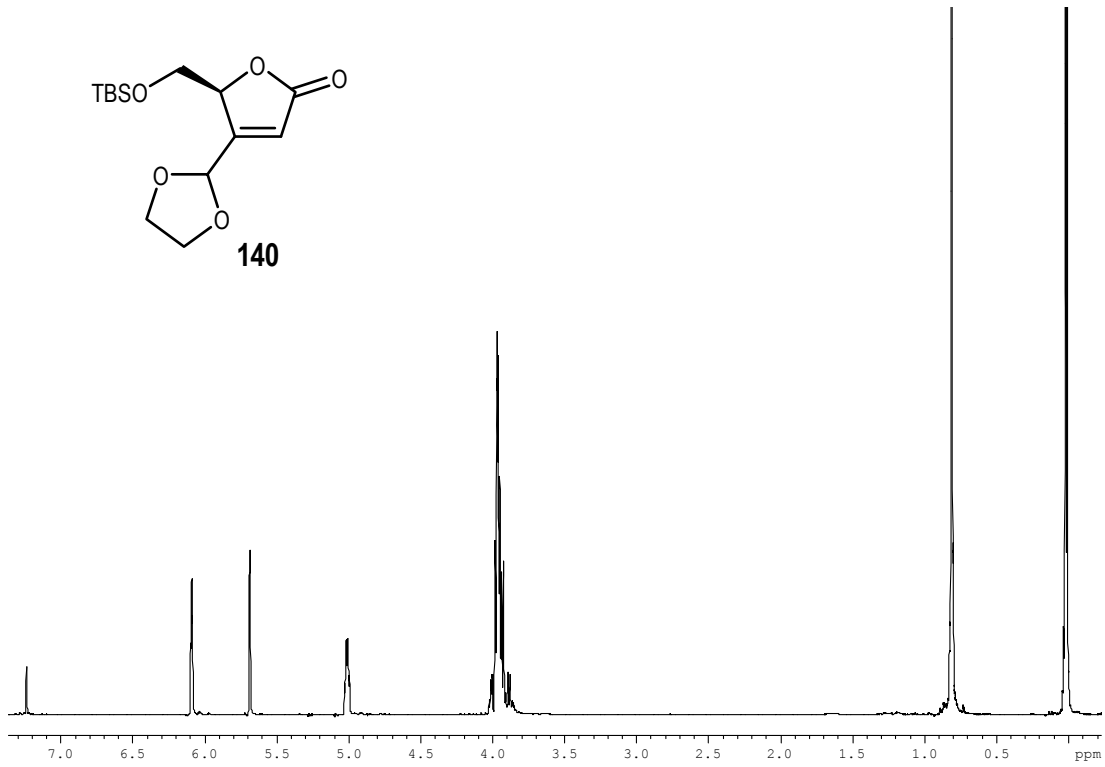
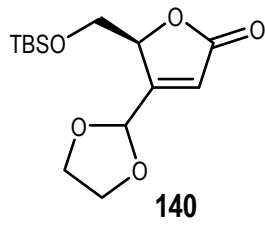


^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

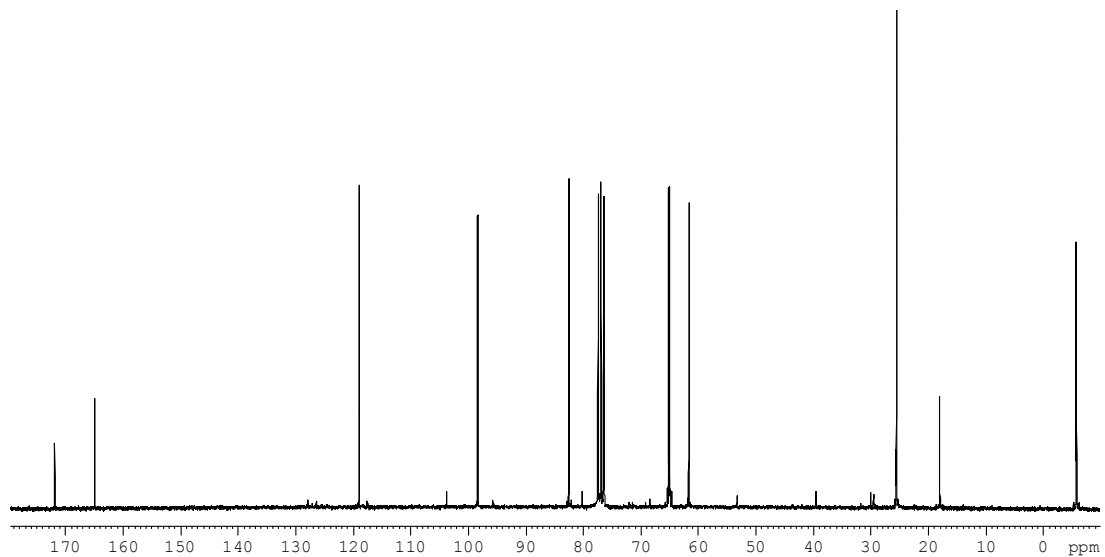


COSY (250 MHz, CDCl_3)

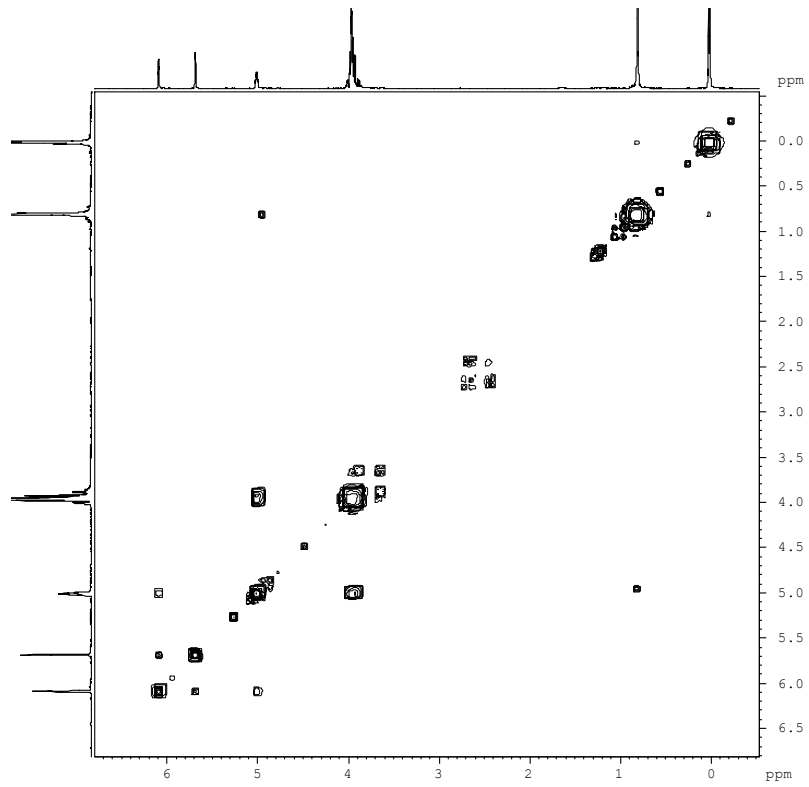
HMQC (250 MHz, CDCl_3)NOESY (250 MHz, CDCl_3)



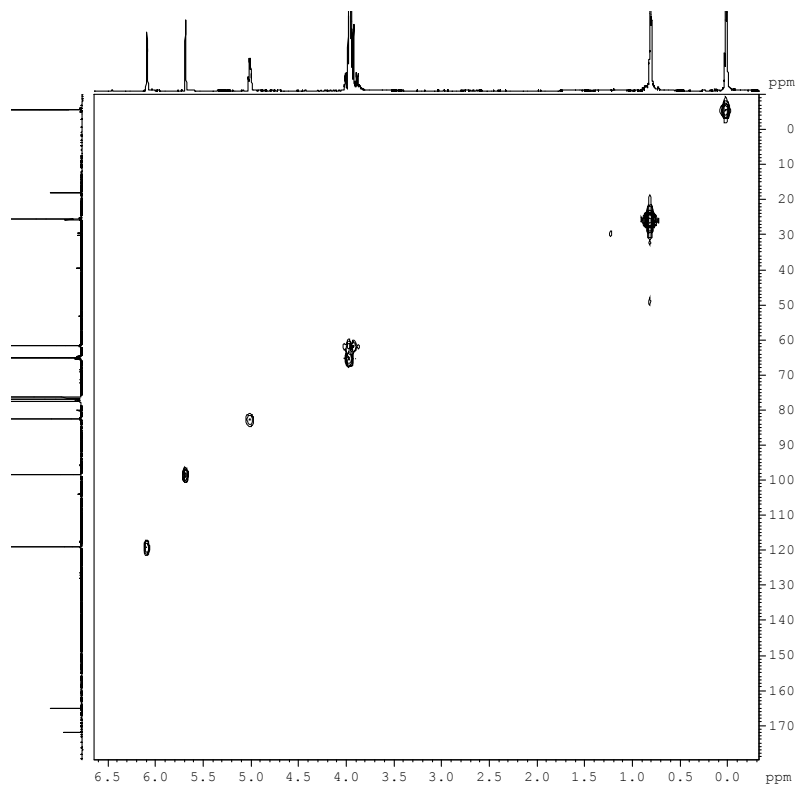
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3)



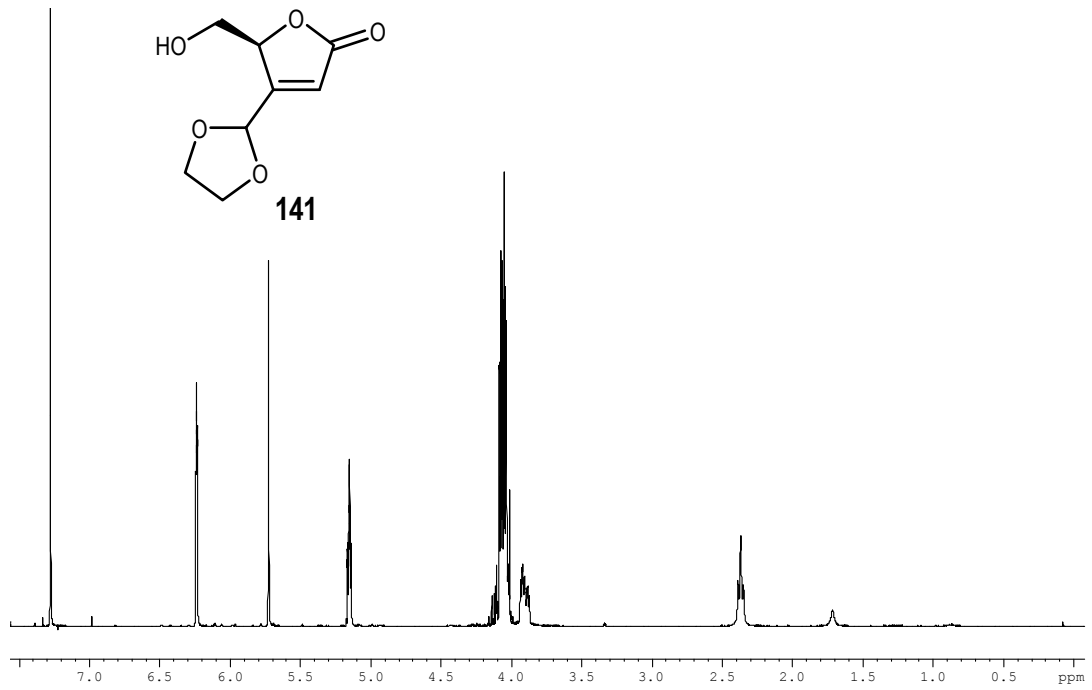
$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3)



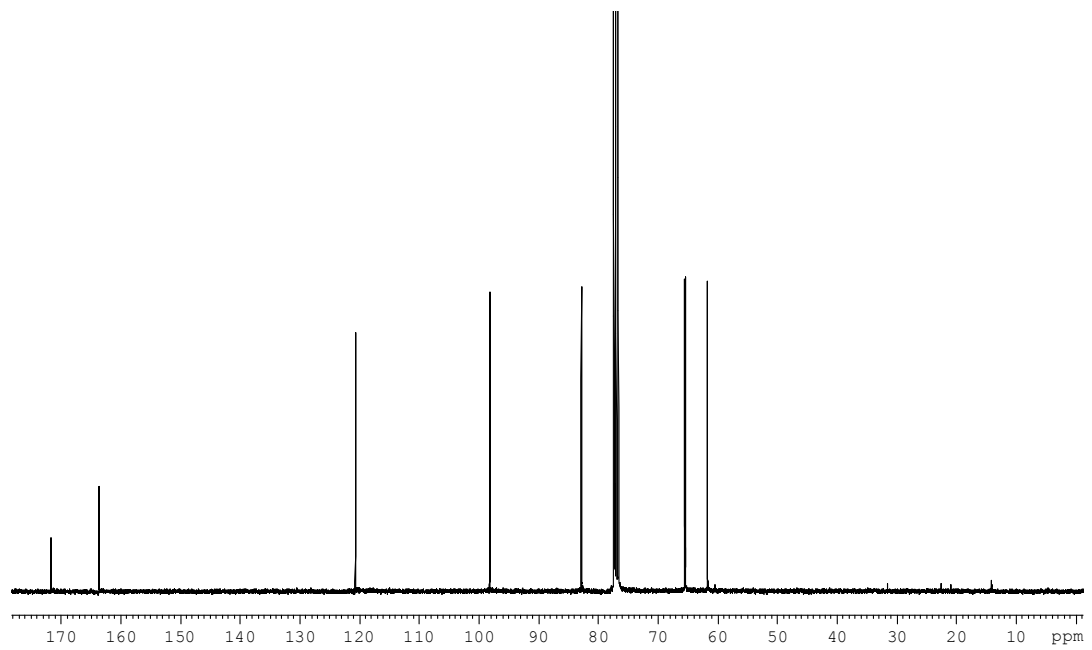
COSY (360 MHz, CDCl₃)



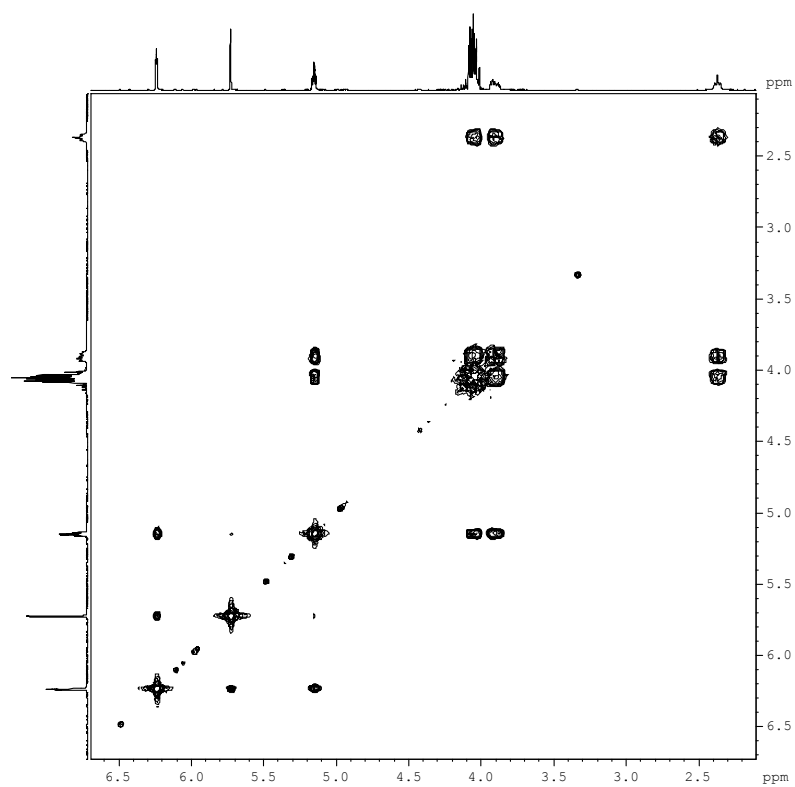
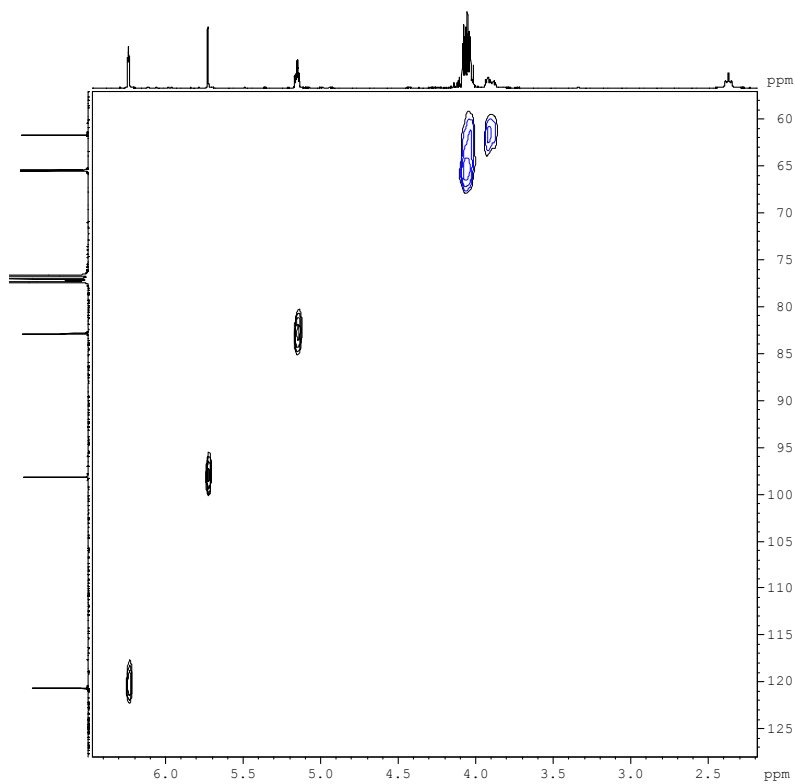
HMQC (360 MHz, CDCl₃)

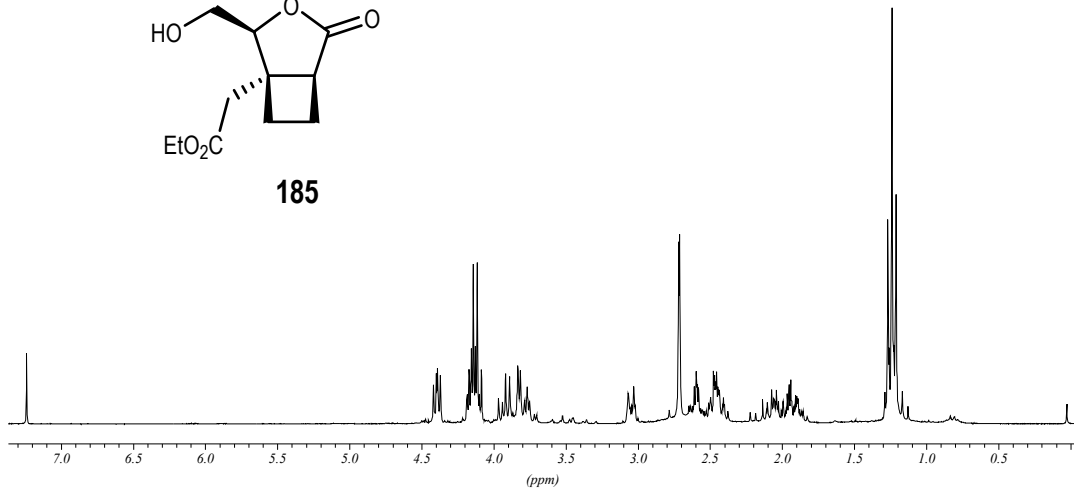
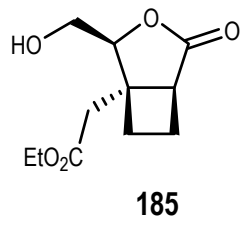


$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3)

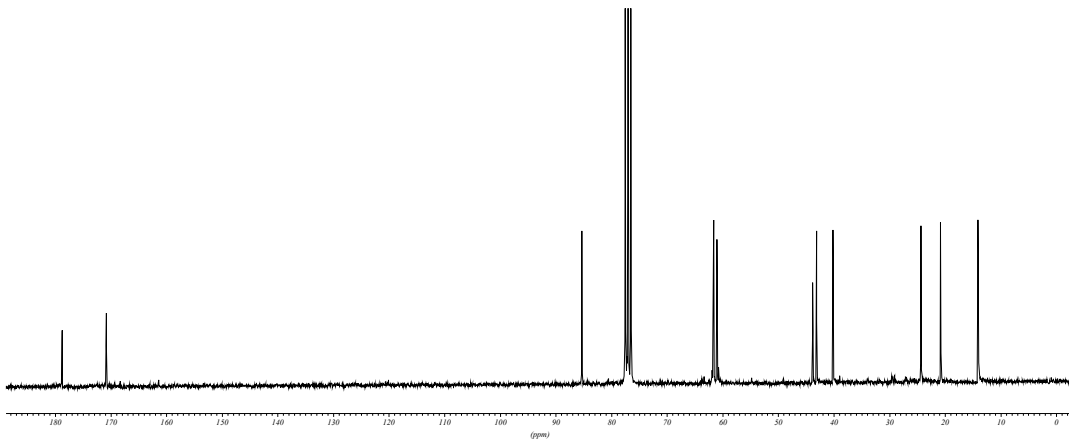


$^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3)

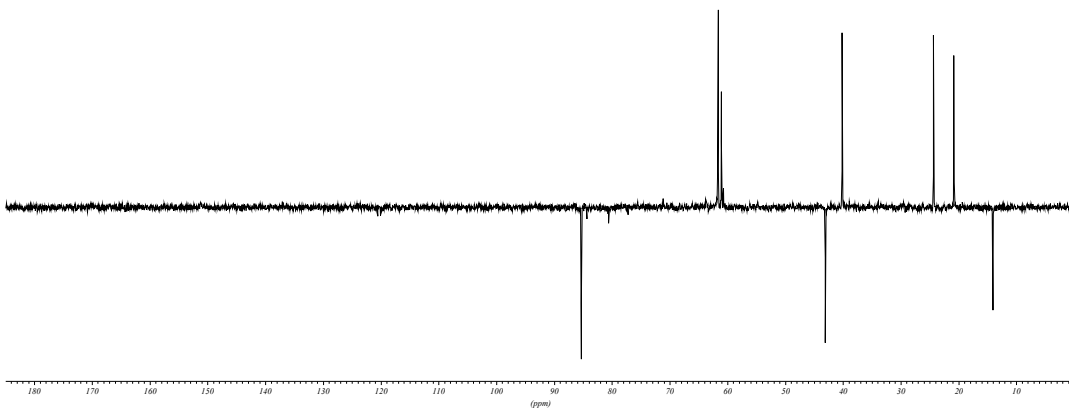
COSY (360 MHz, CDCl₃)HMQC (360 MHz, CDCl₃)



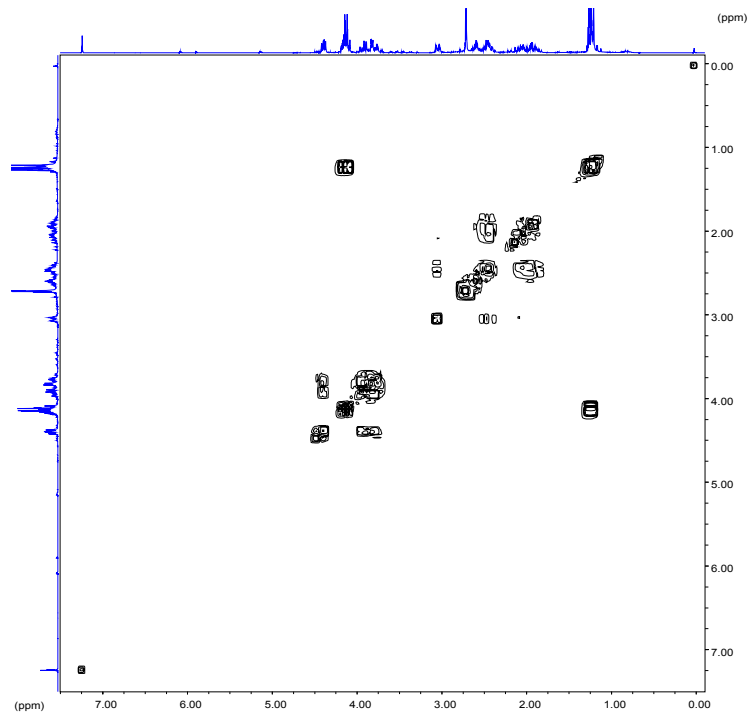
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



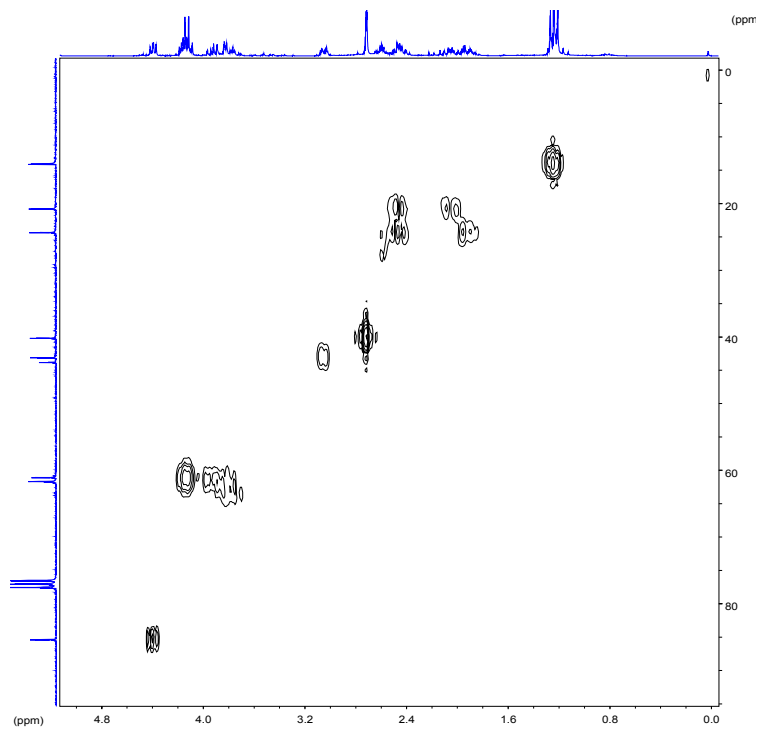
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)



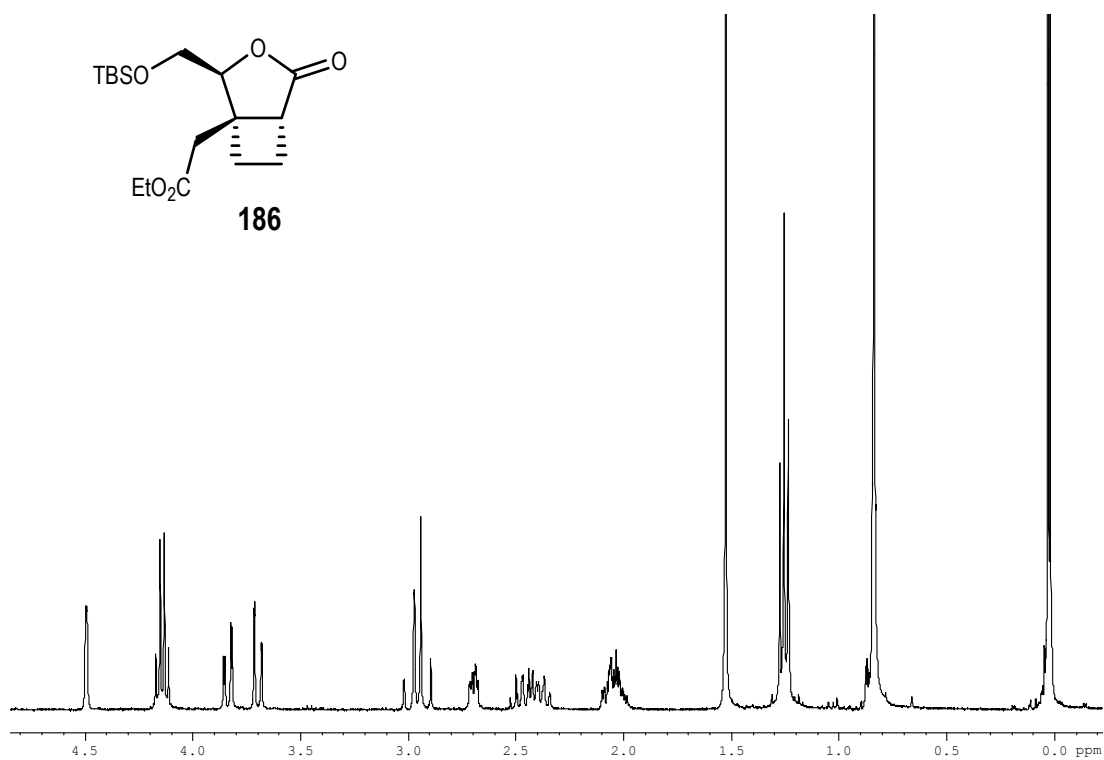
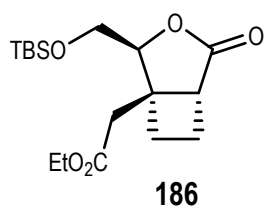
DEPT (62.5 MHz, CDCl₃)



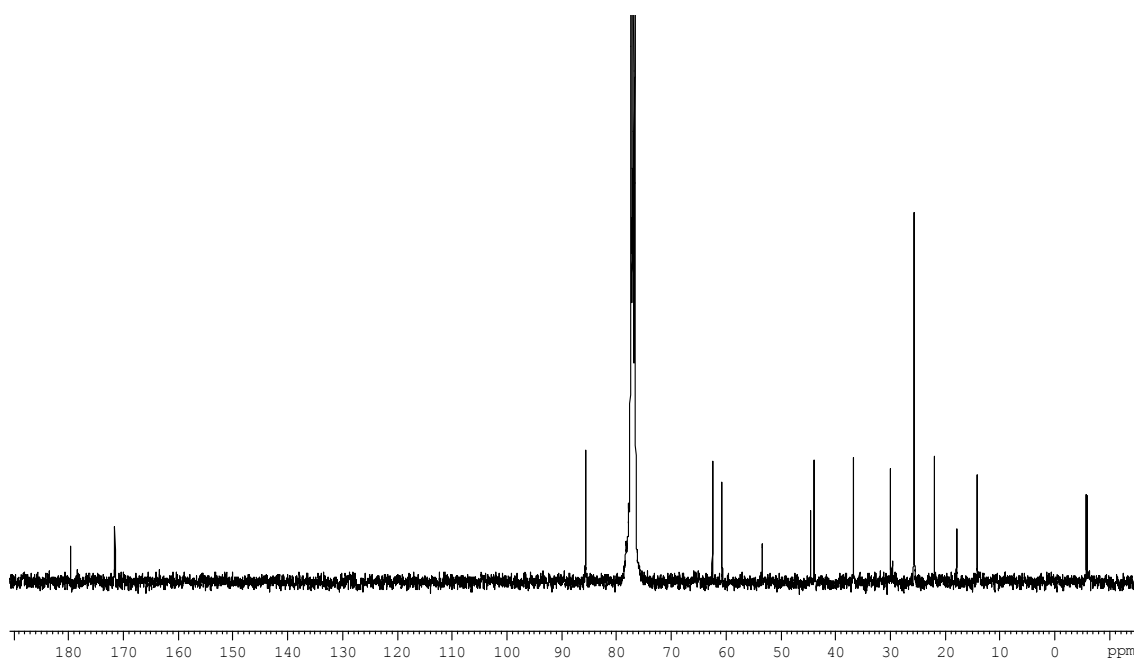
COSY (250 MHz, CDCl₃)



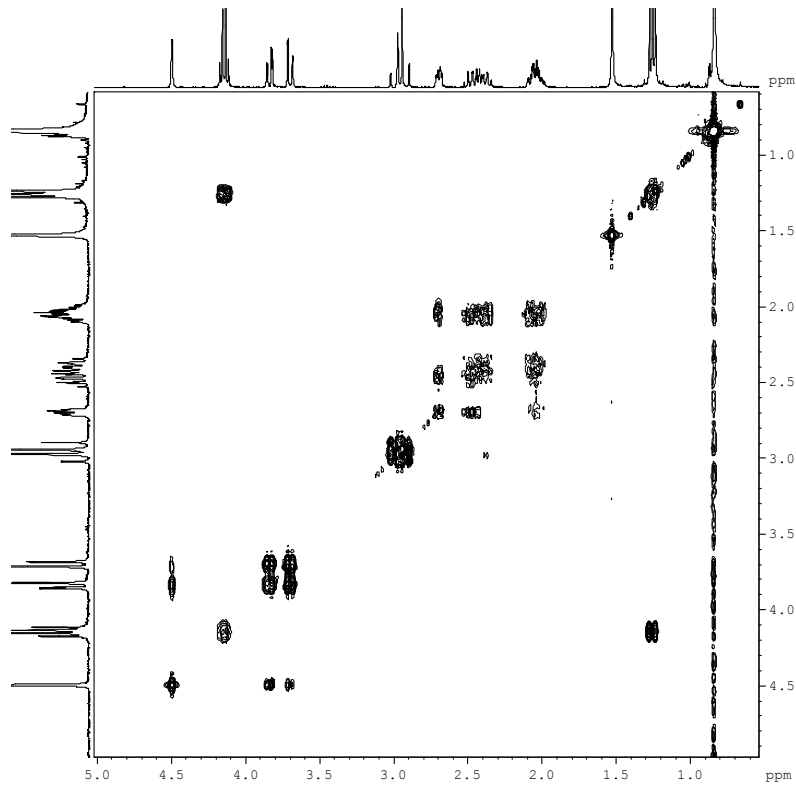
HMQC (250 MHz, CDCl₃)



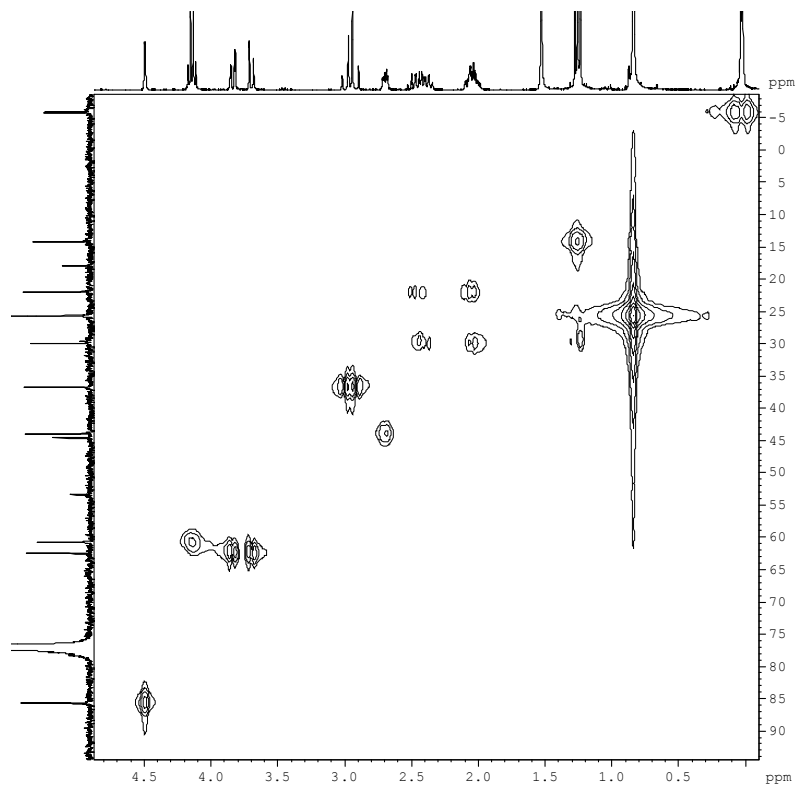
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



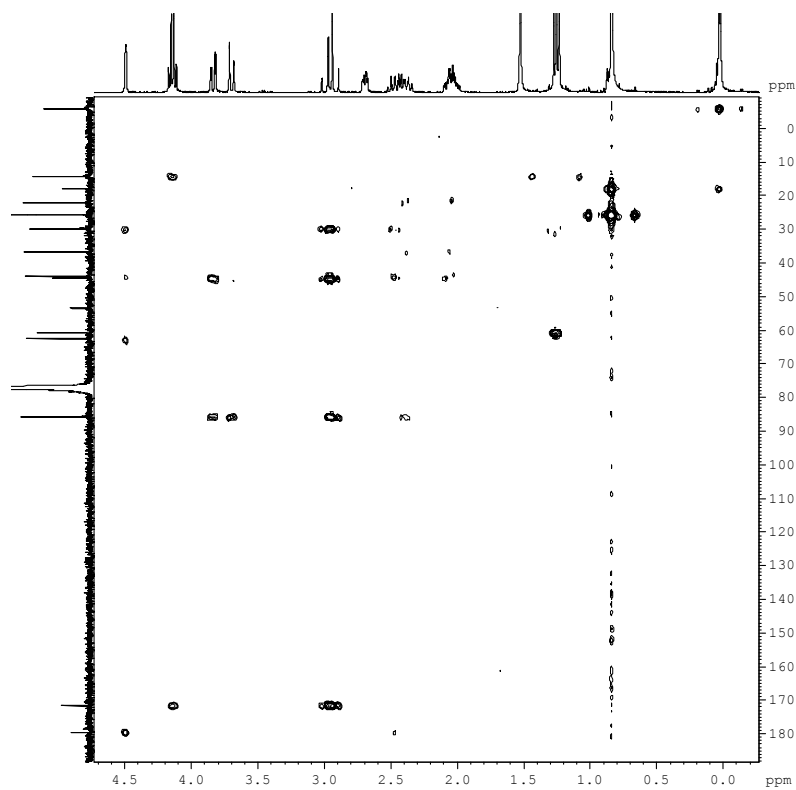
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)



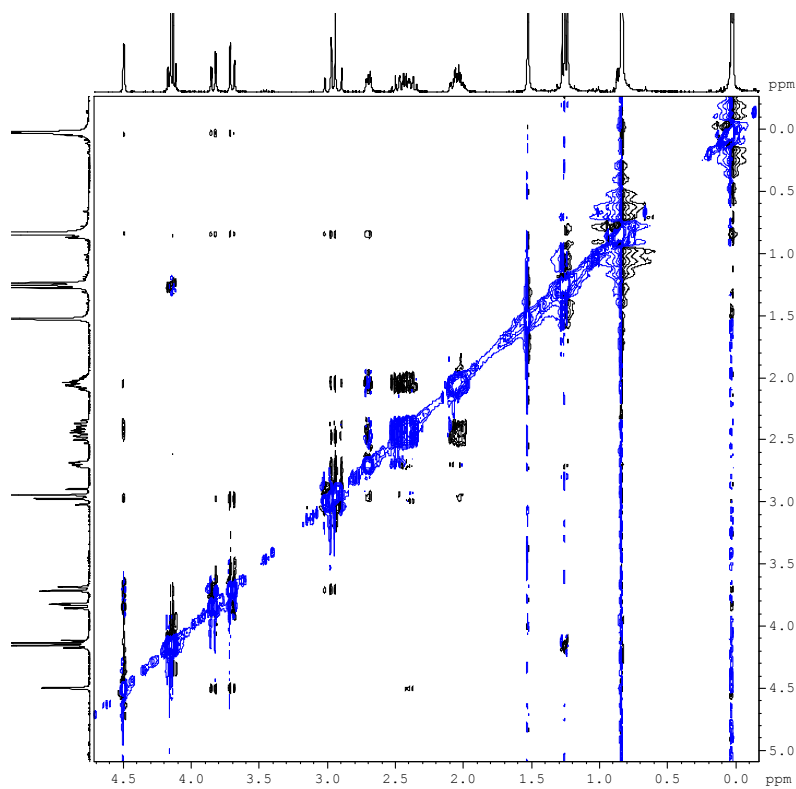
COSY (360 MHz, CDCl₃)



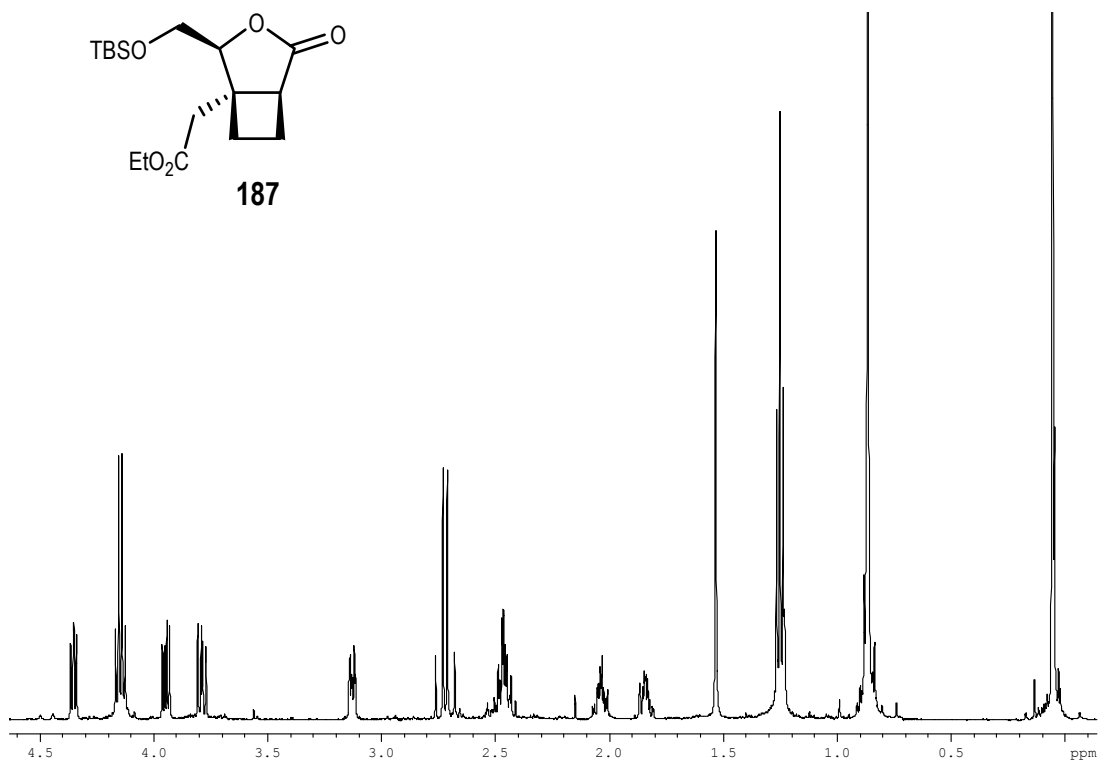
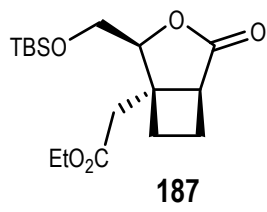
HMQC (360 MHz, CDCl₃)



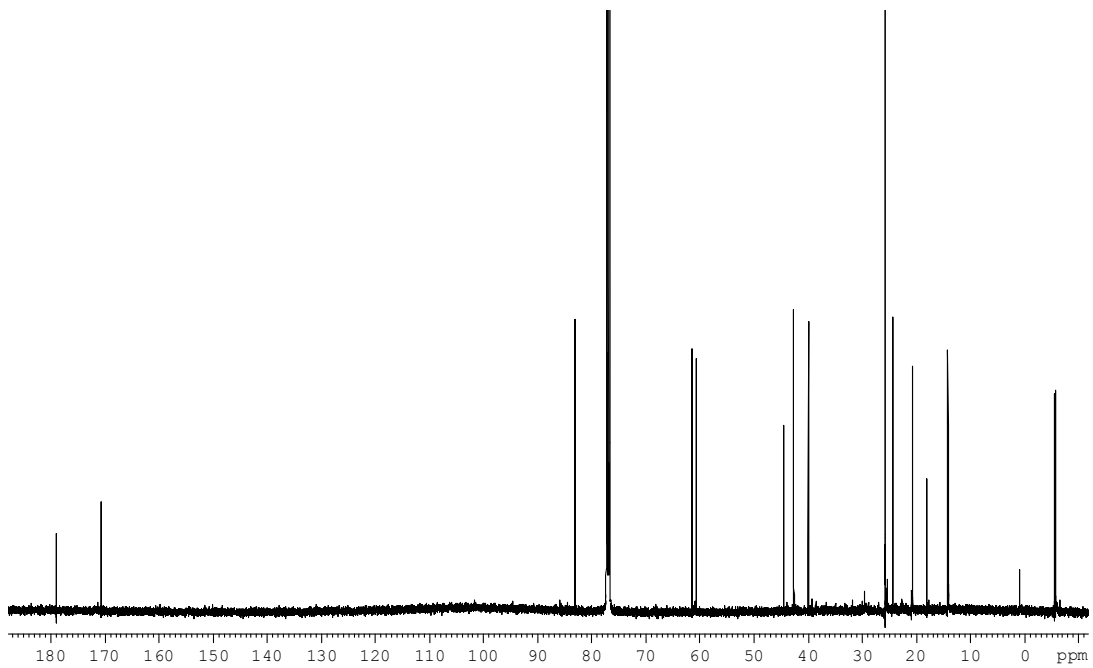
HMBC (360 MHz, CDCl₃)



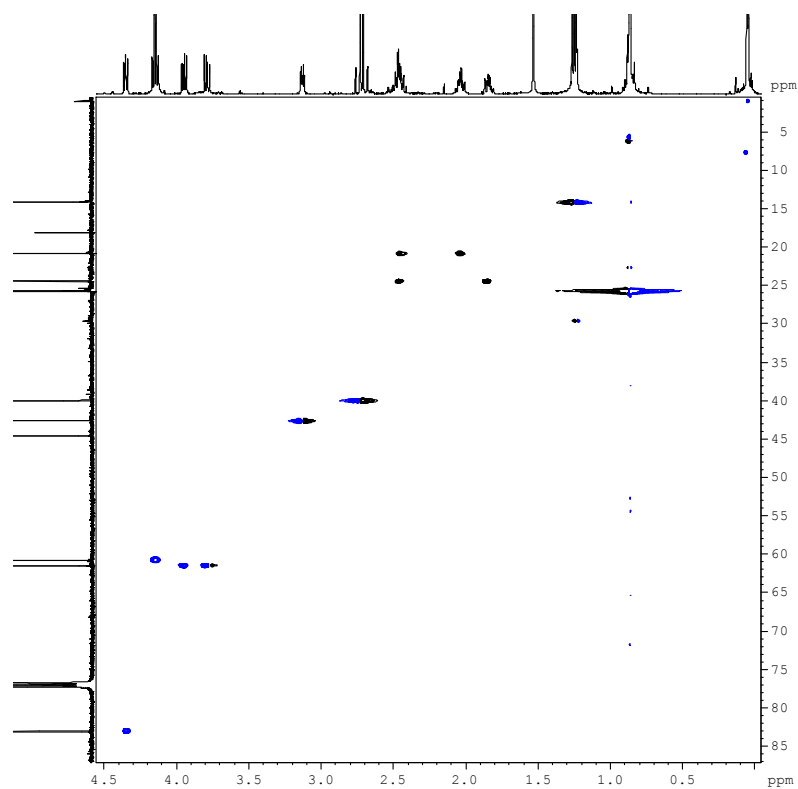
NOESY (360 MHz, CDCl₃)



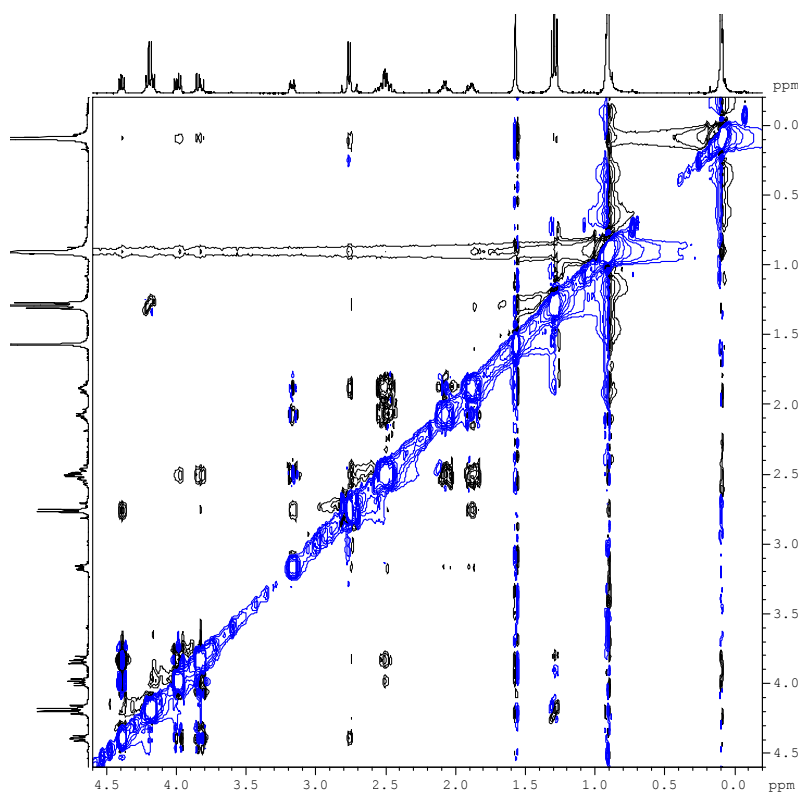
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



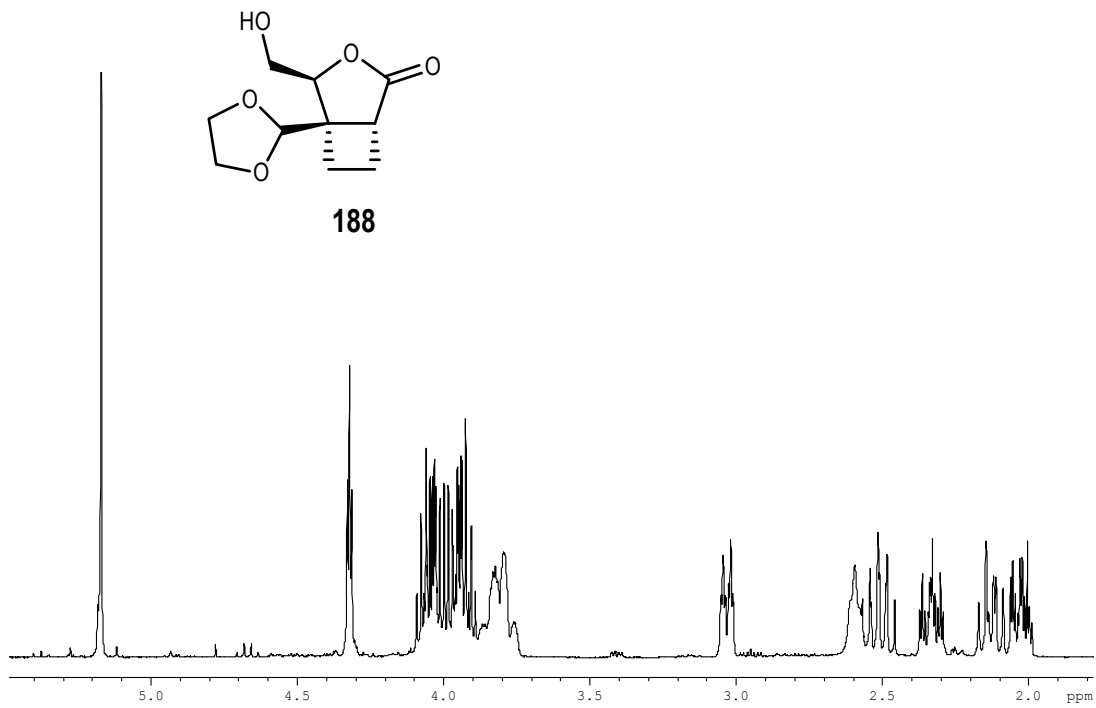
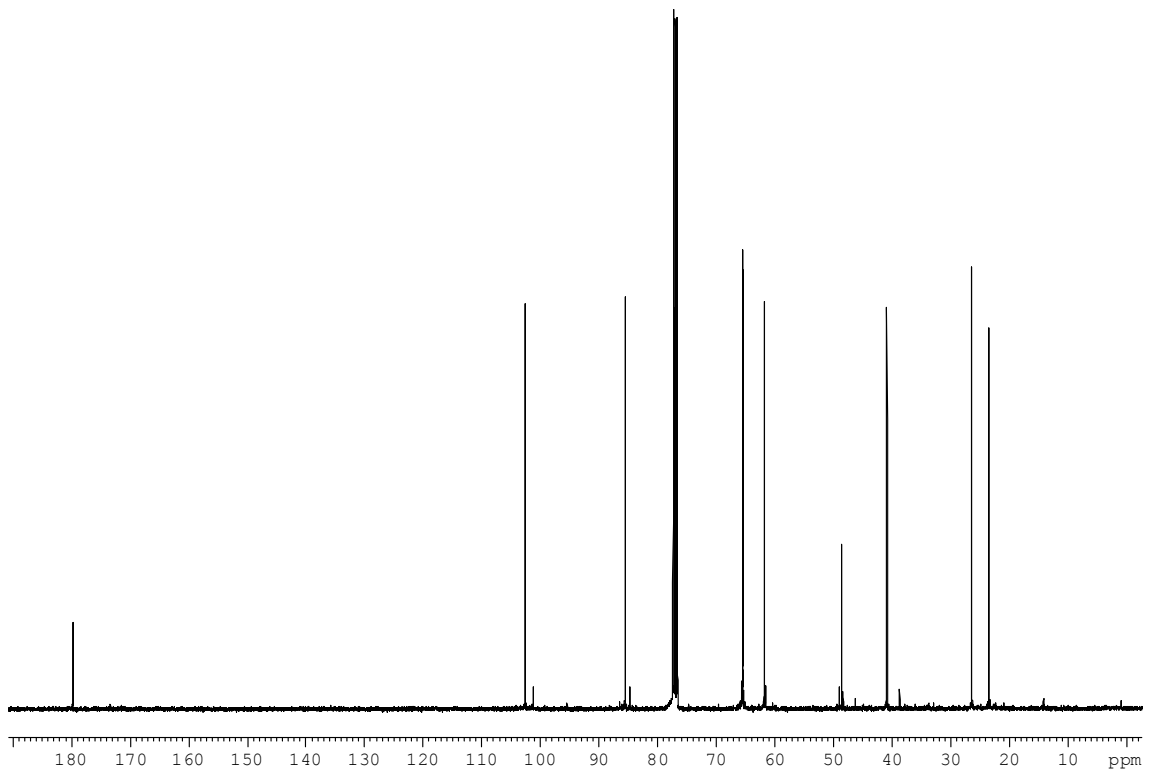
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)

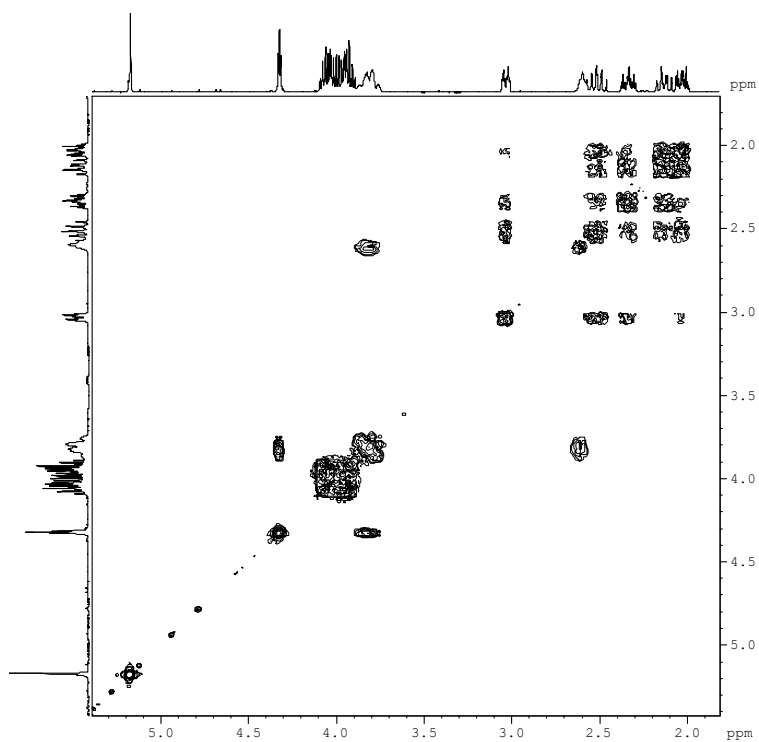


HSQCed (360 MHz, CDCl_3)

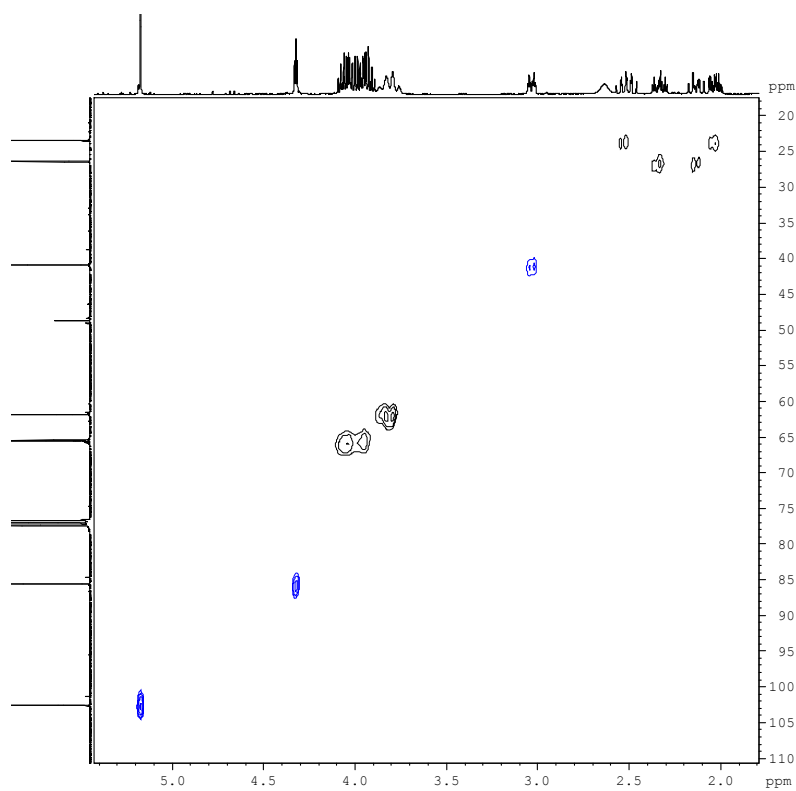


NOESY (360 MHz, CDCl_3)

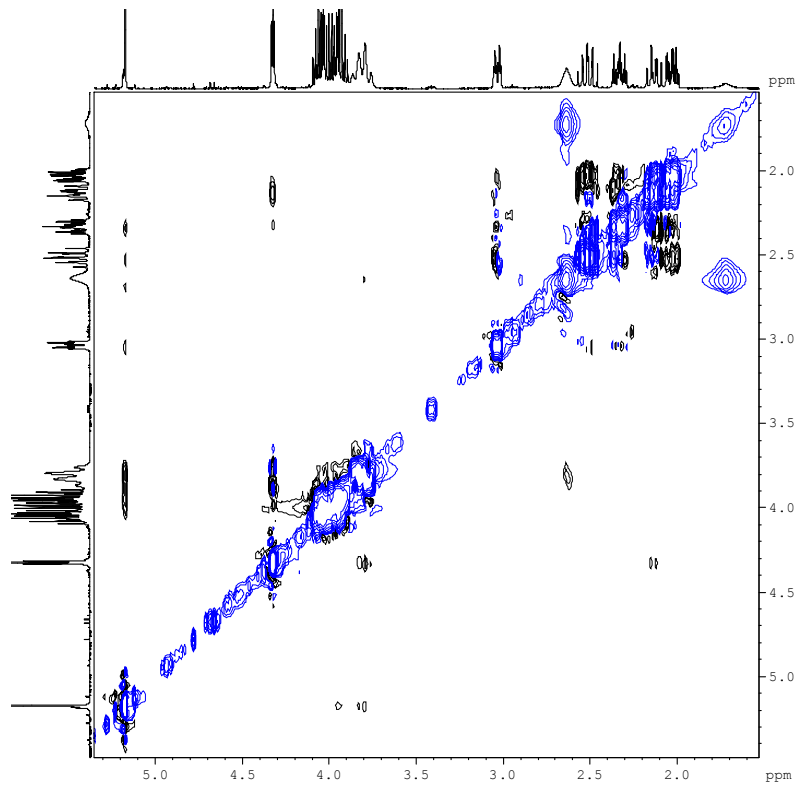
 $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3)



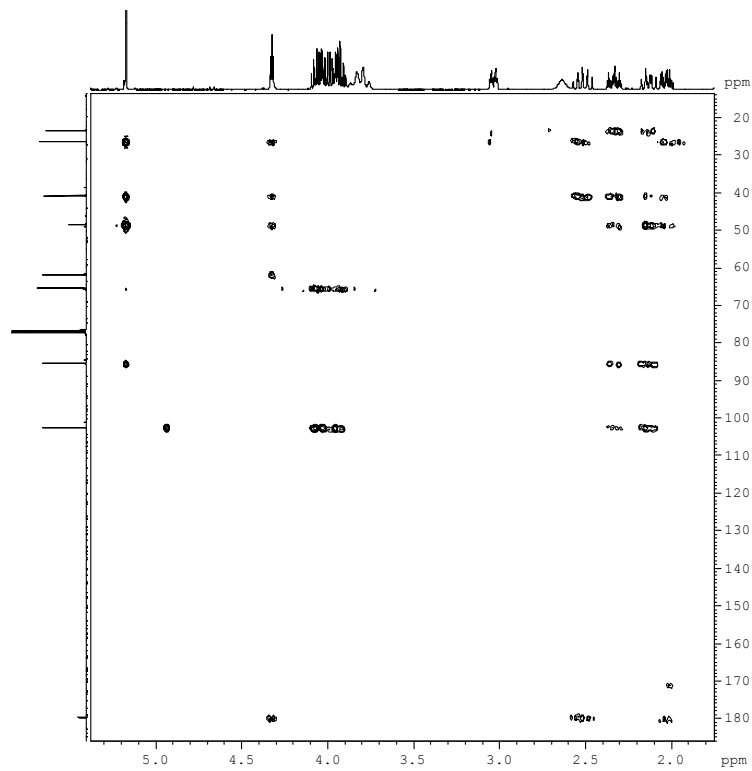
COSY (360 MHz, CDCl₃)



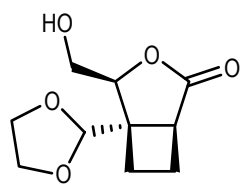
HSQCed (360 MHz, CDCl₃)



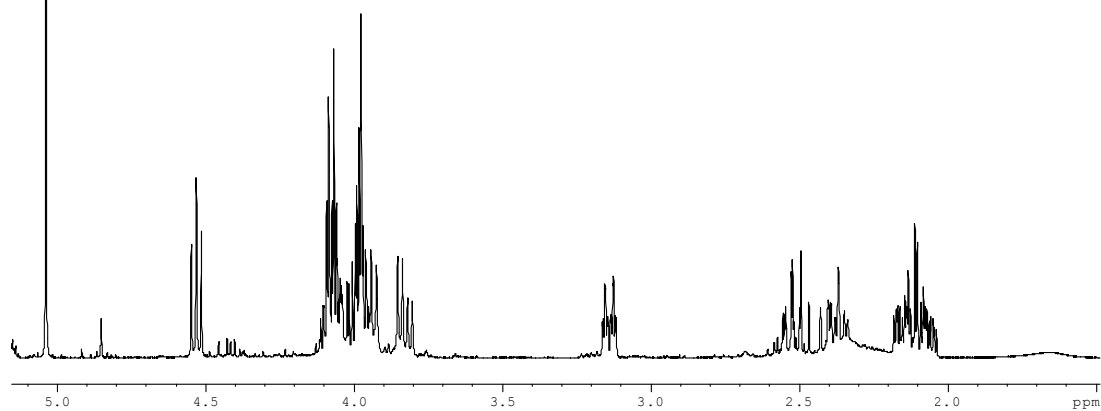
NOESY (360 MHz, CDCl_3)



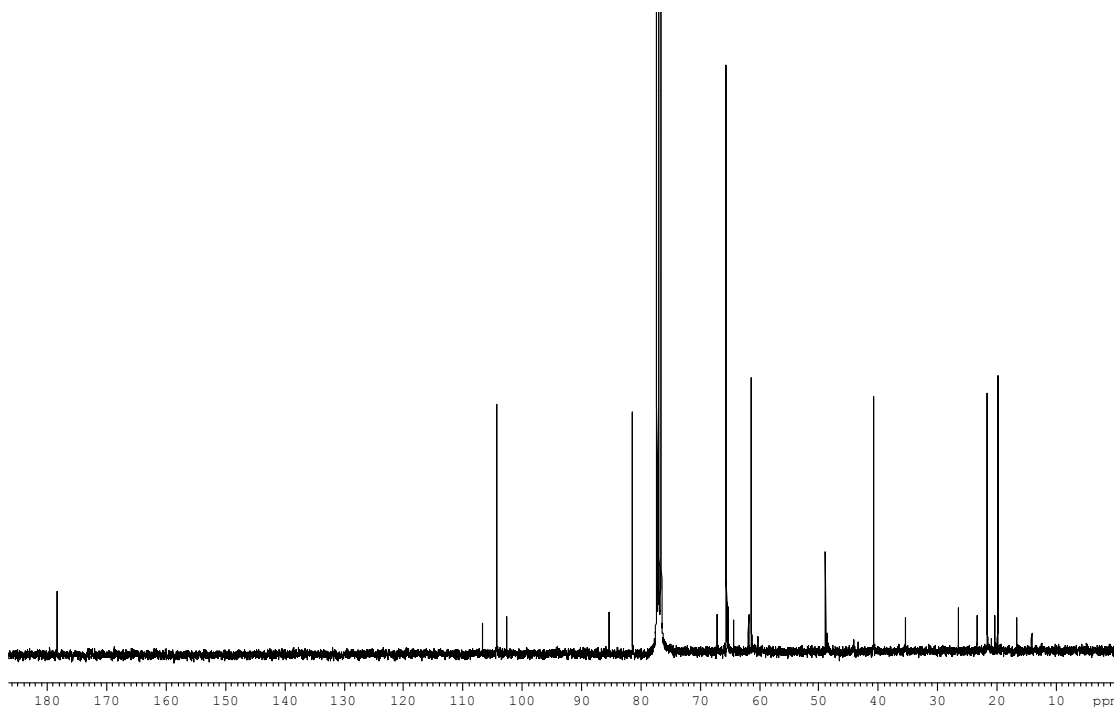
HMBC (360 MHz, CDCl_3)



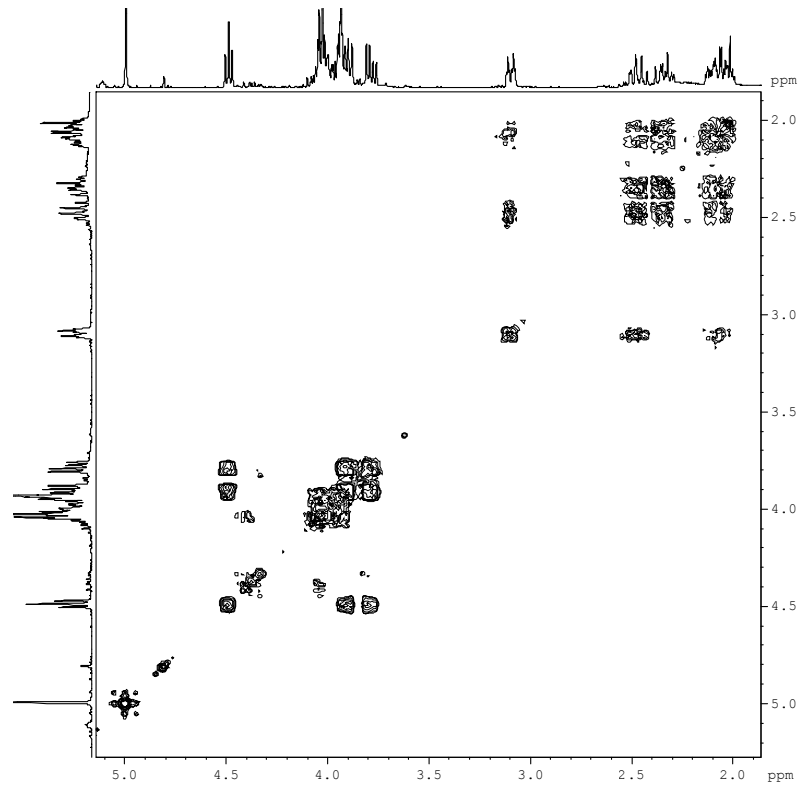
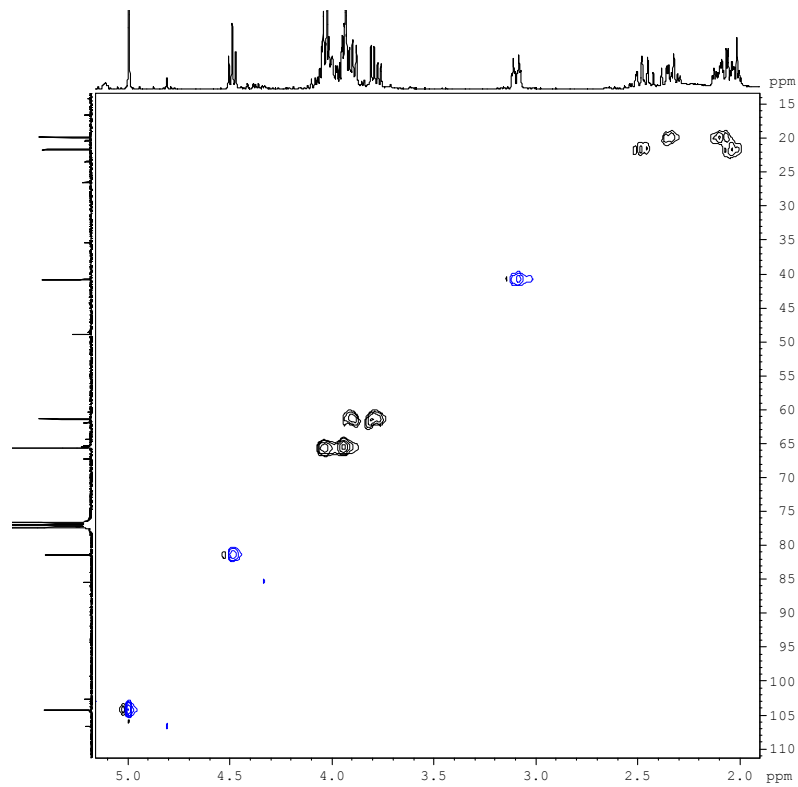
189

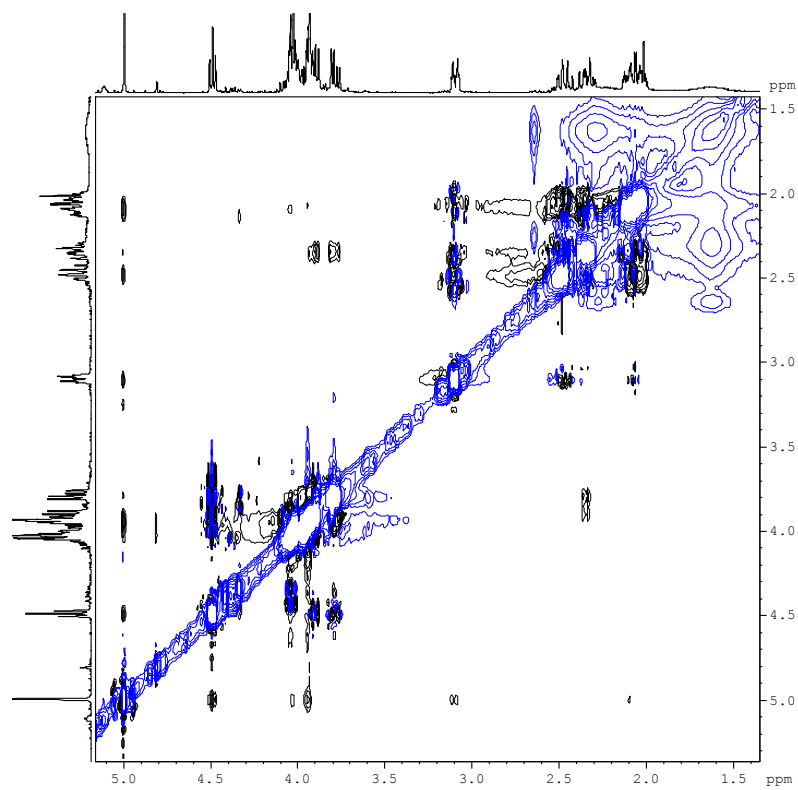


$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3)

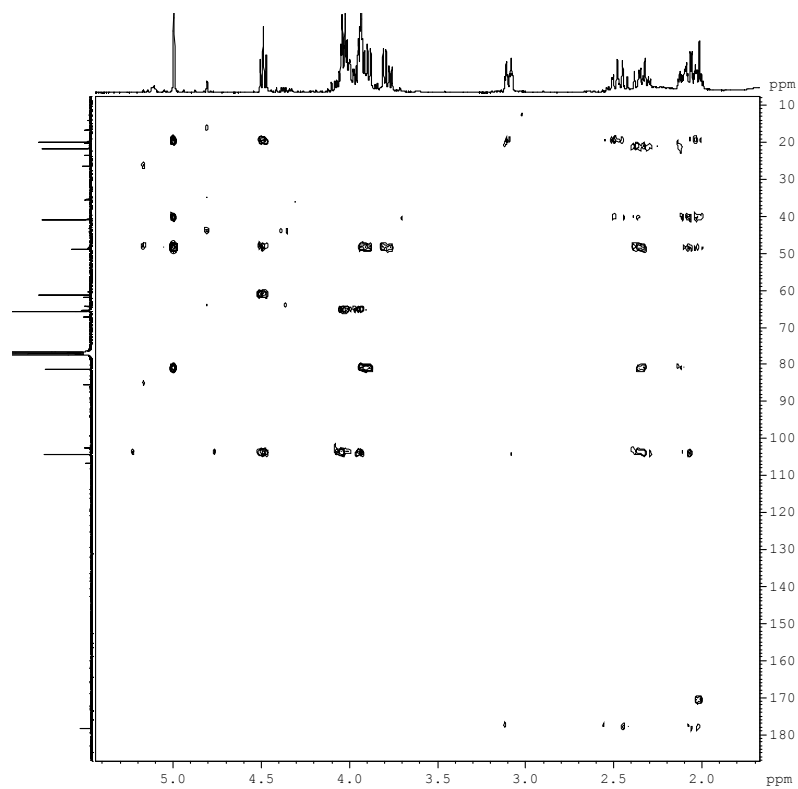


$^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3)

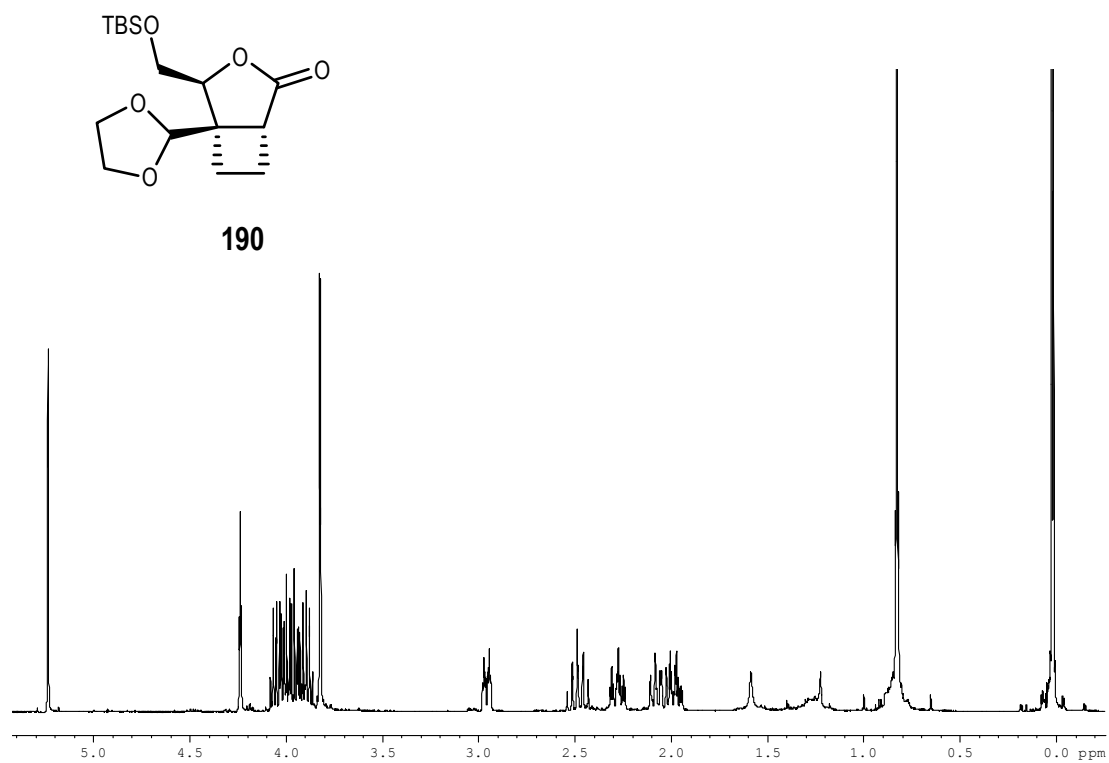
COSY (360 MHz, CDCl₃)HSQCed (360 MHz, CDCl₃)



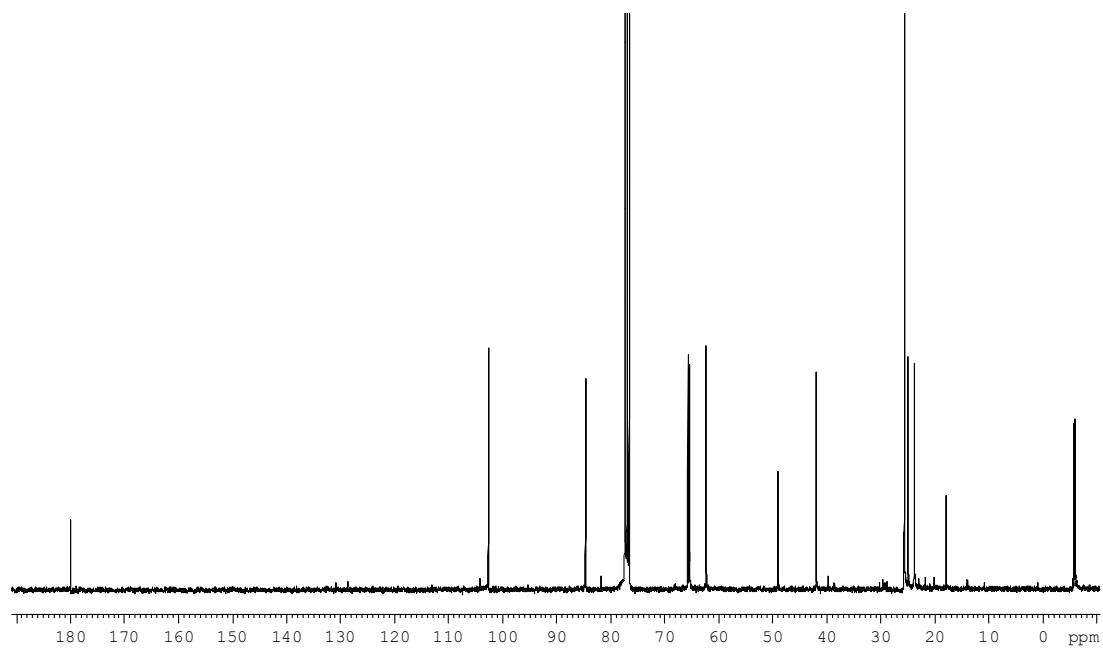
NOESY (360 MHz, CDCl₃)



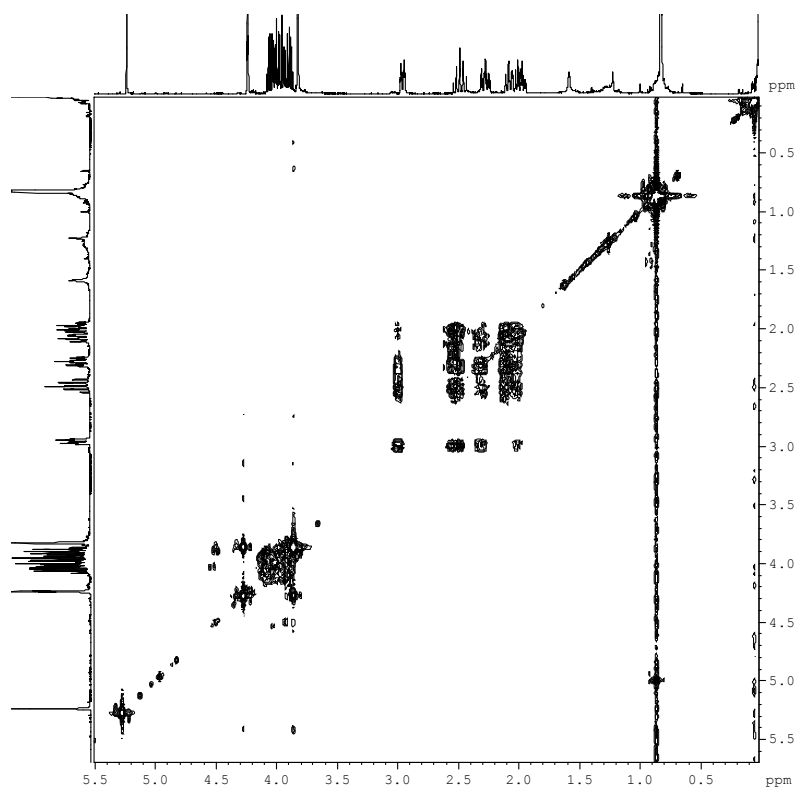
HMBC (360 MHz, CDCl₃)



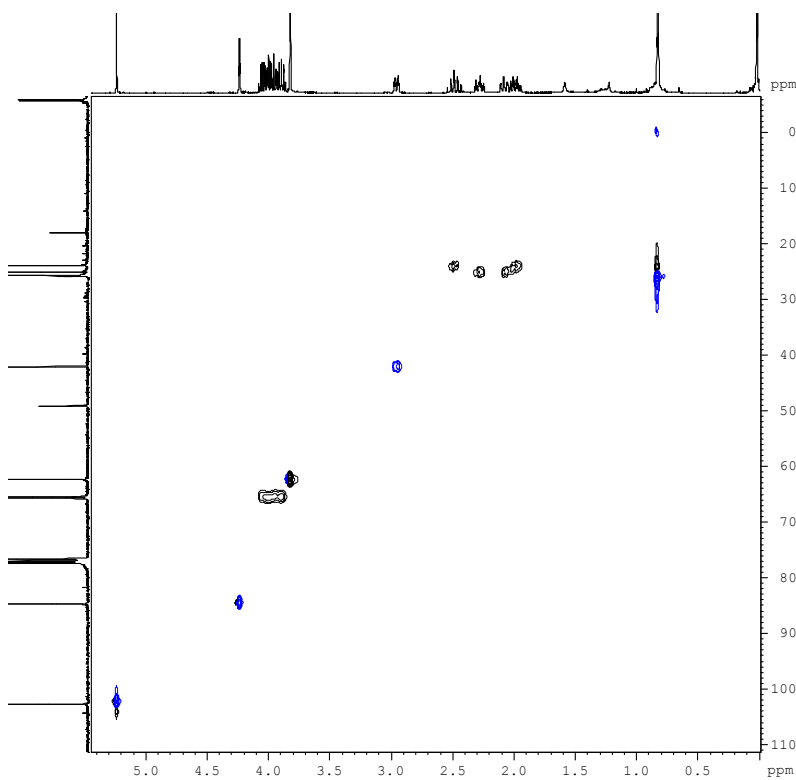
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



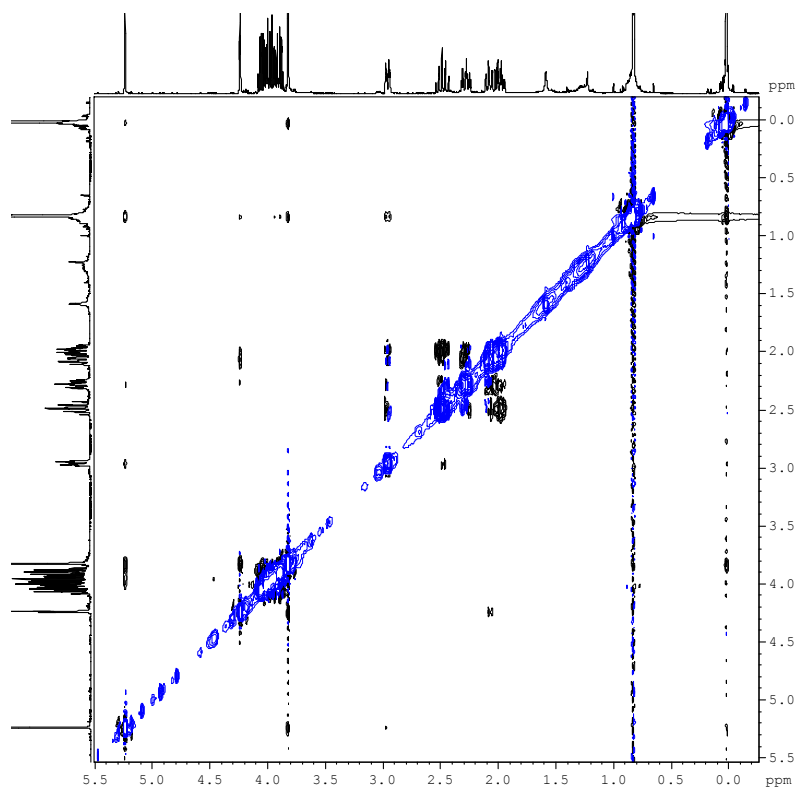
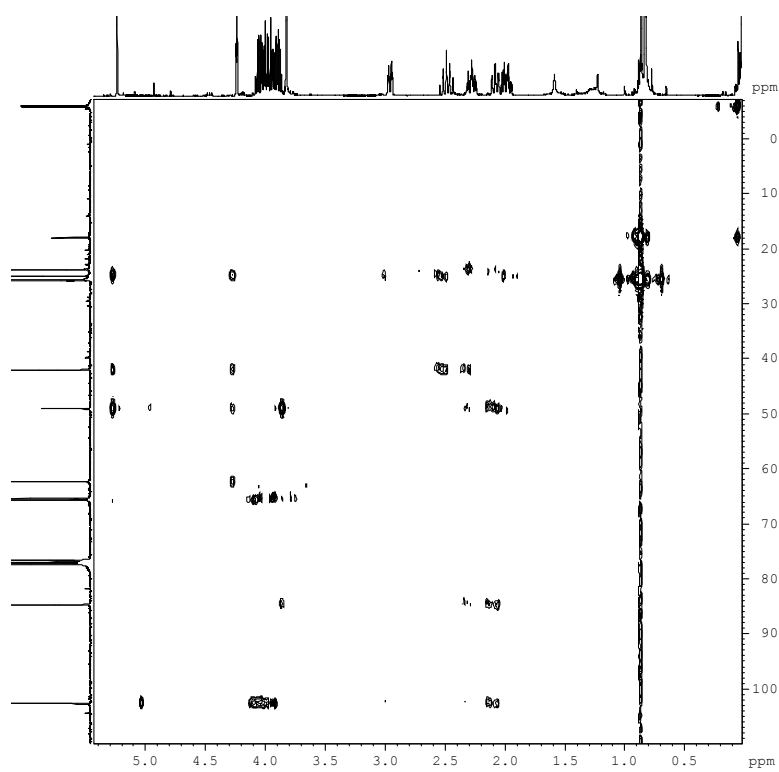
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)

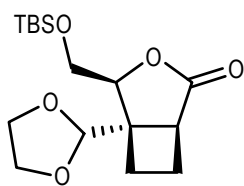


COSY (360 MHz, CDCl₃)

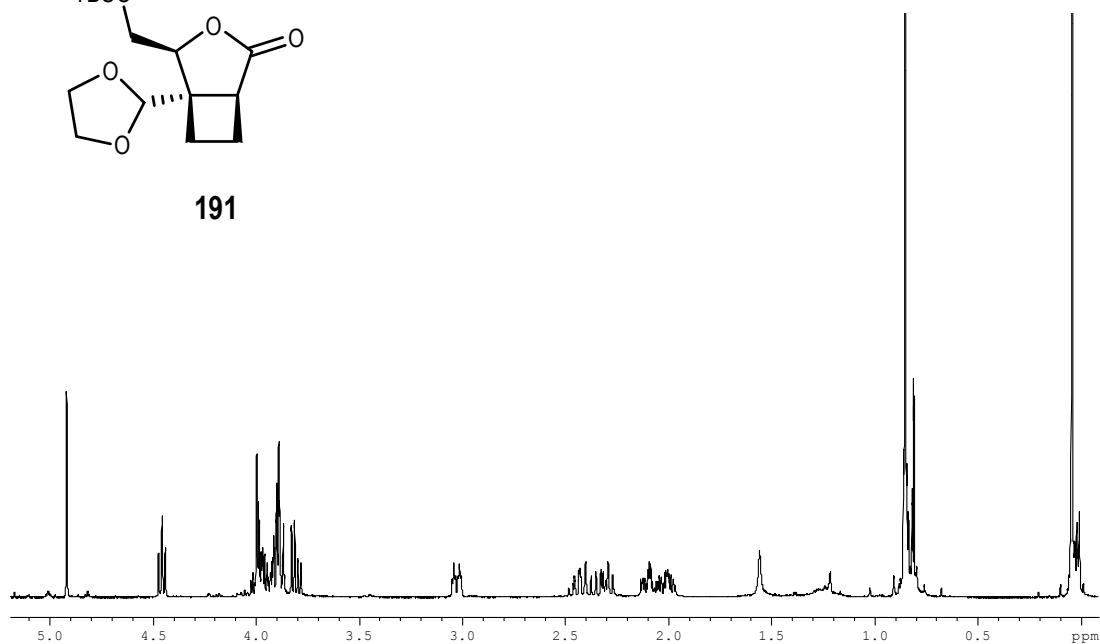


HSQCed (360 MHz, CDCl₃)

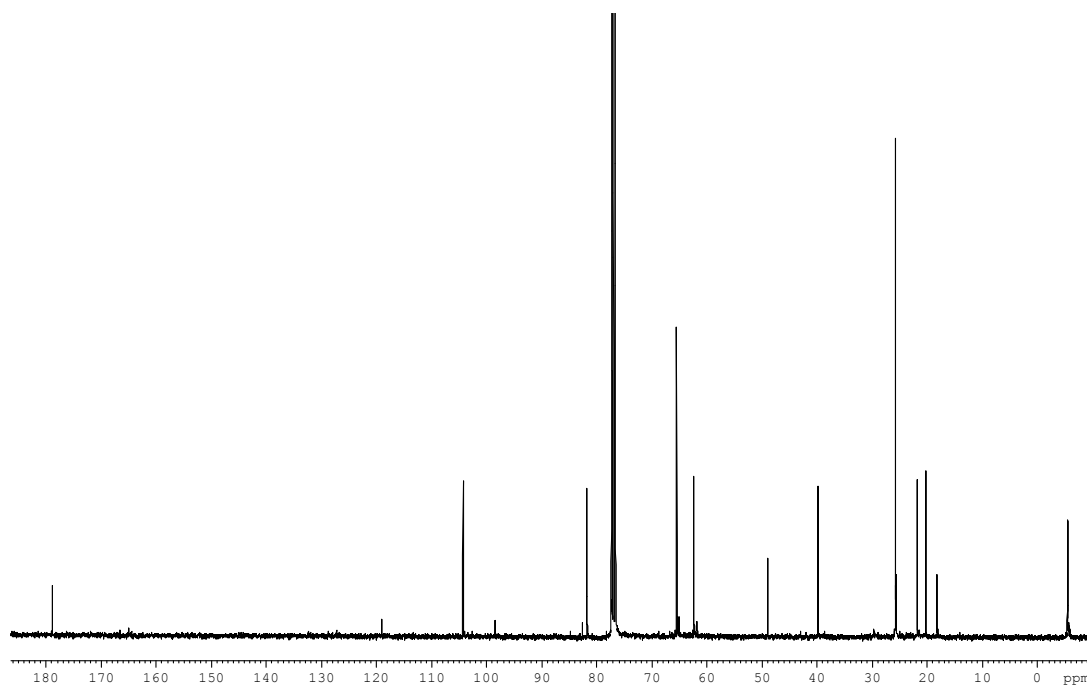
NOESY (360 MHz, CDCl₃)HMBC (360 MHz, CDCl₃)



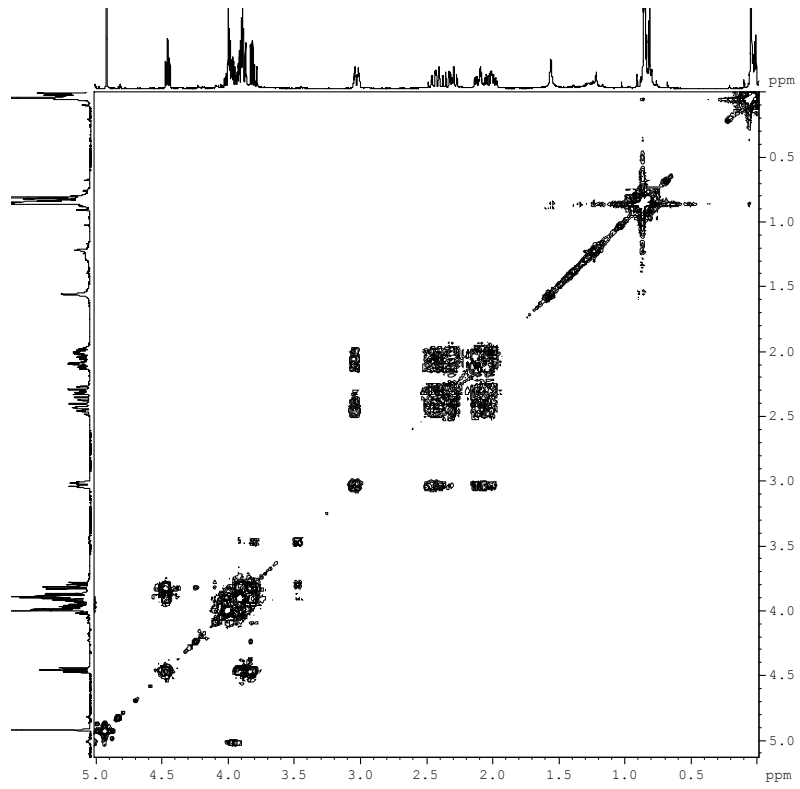
191



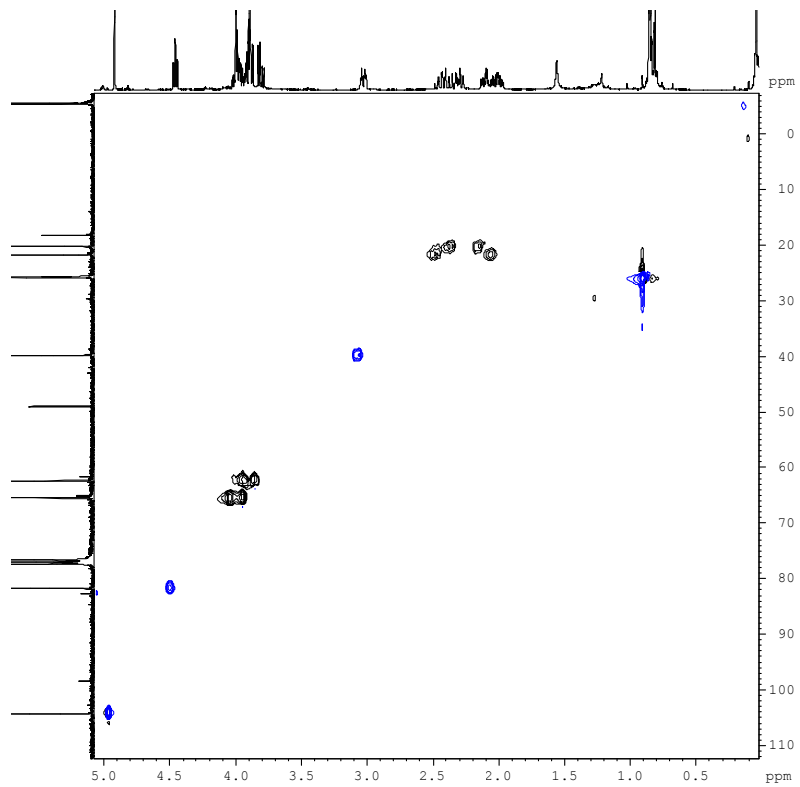
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



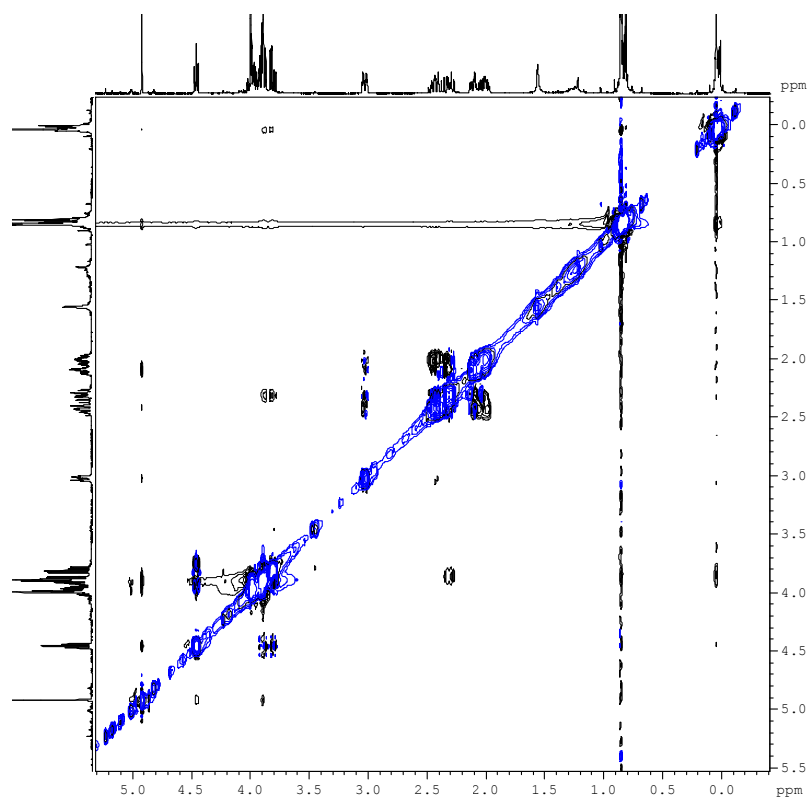
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)



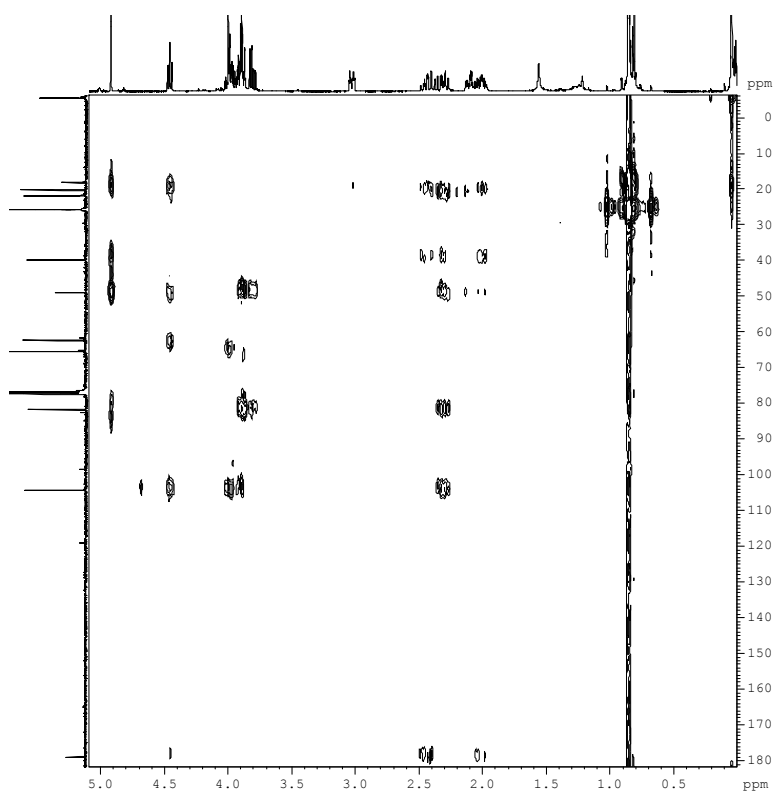
COSY (360 MHz, CDCl₃)



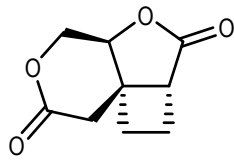
HSQCed (360 MHz, CDCl₃)



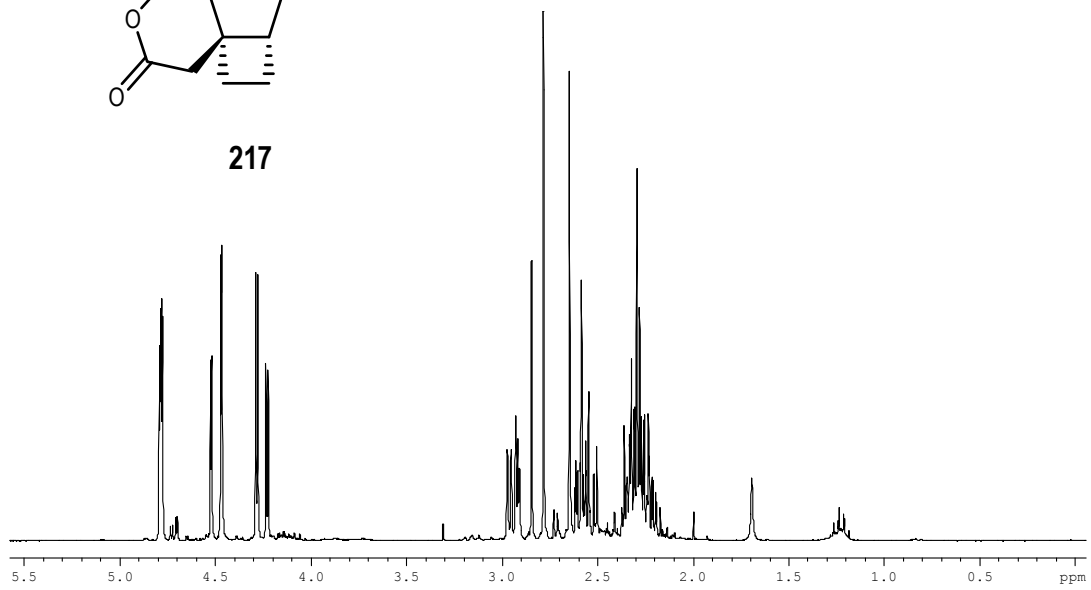
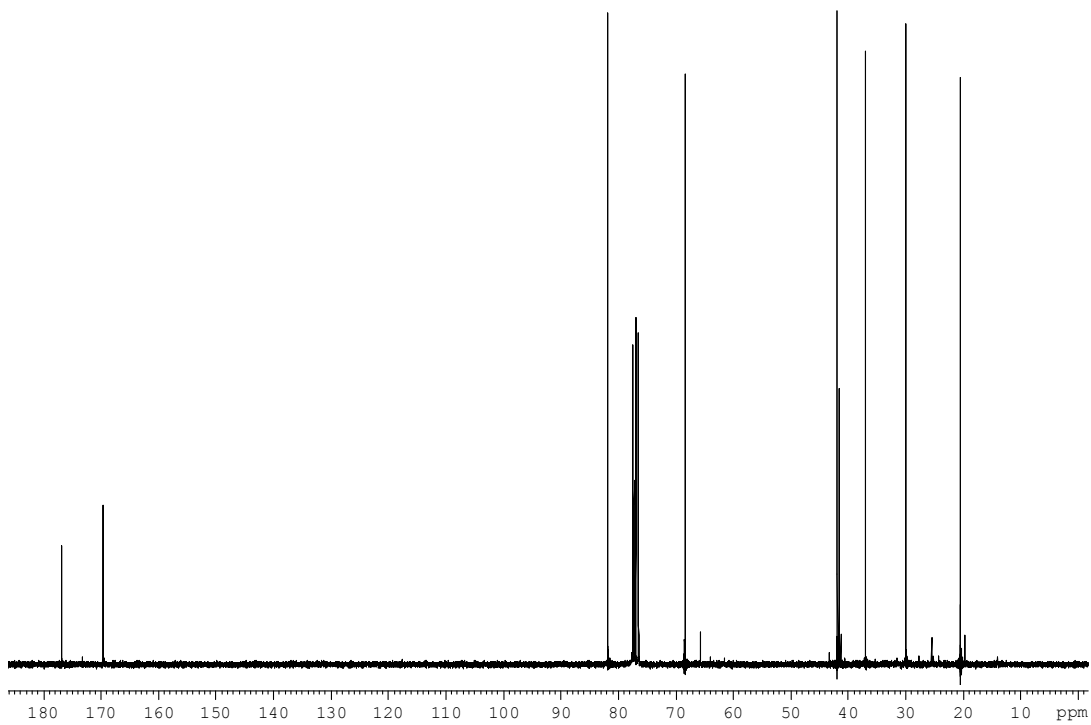
NOESY (360 MHz, CDCl₃)

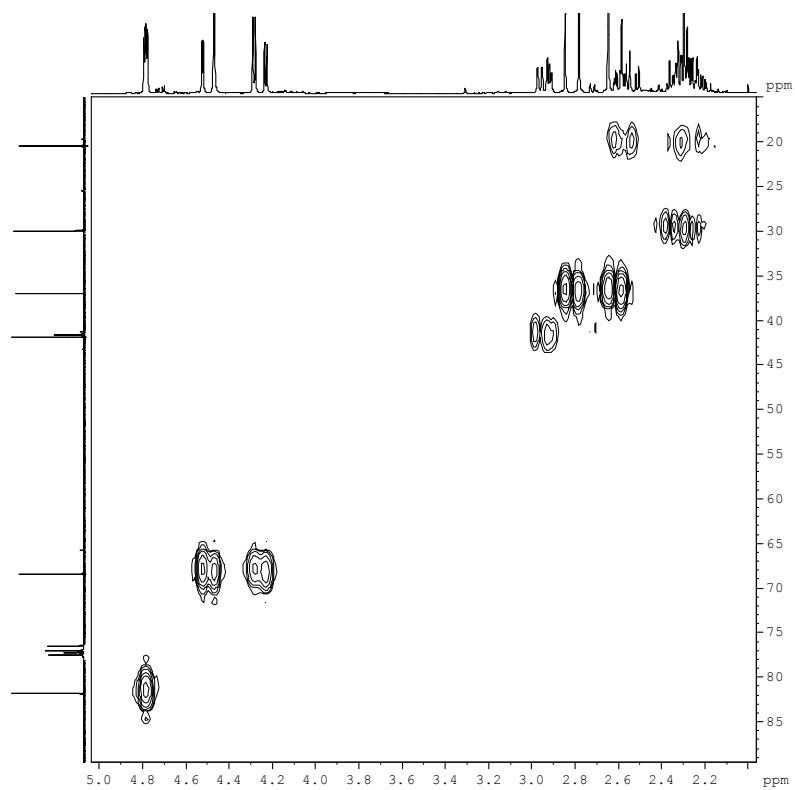


HMBC (360 MHz, CDCl₃)

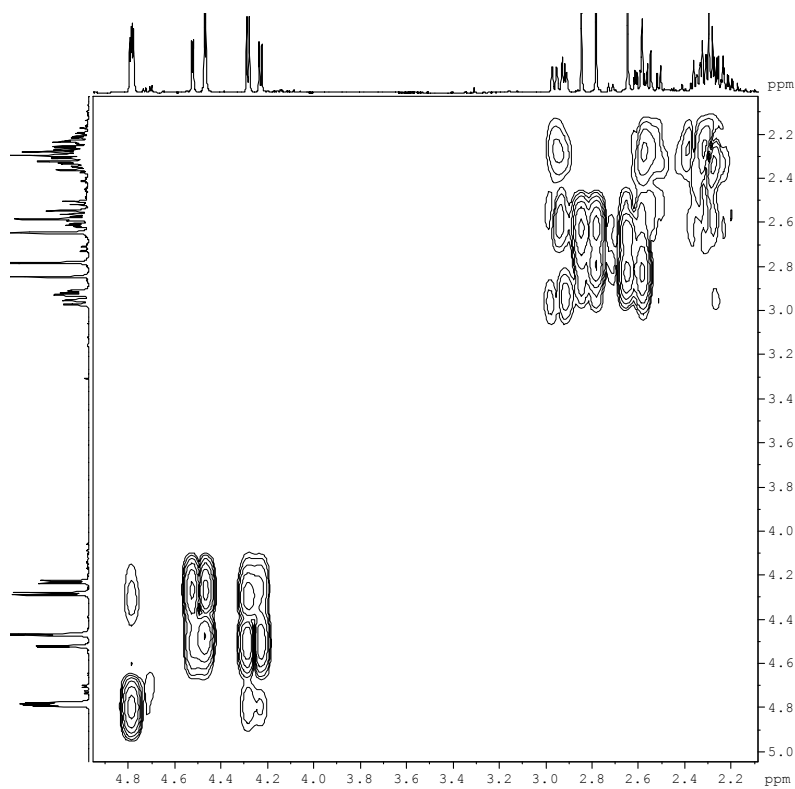


217

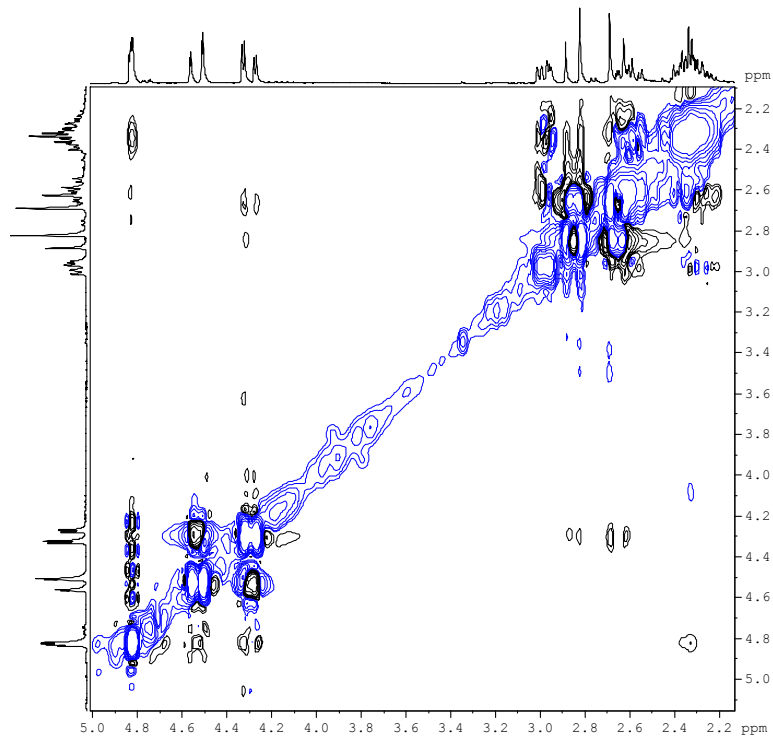
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3)



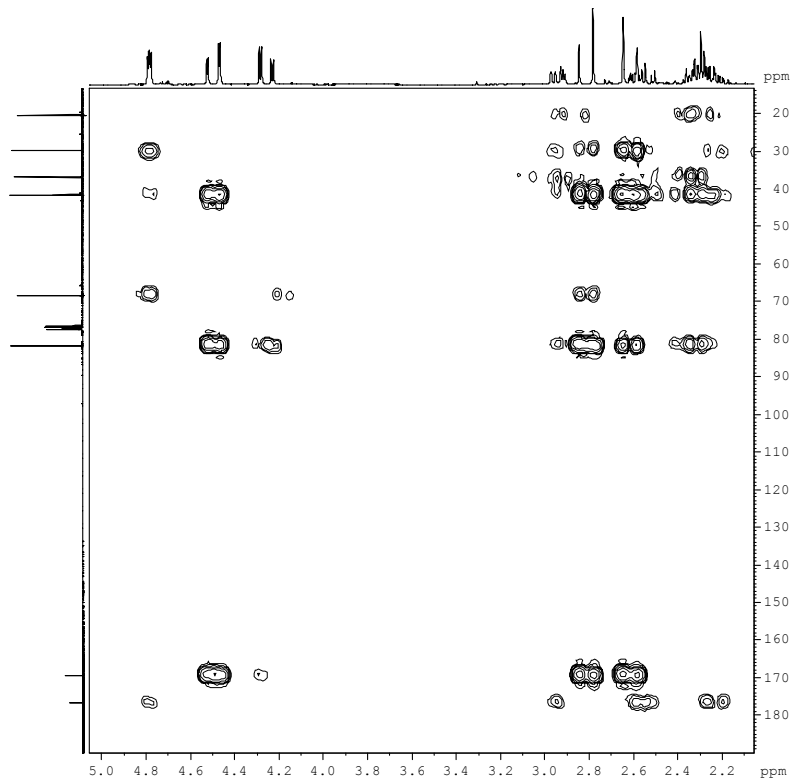
HMQC (250 MHz, CDCl_3)



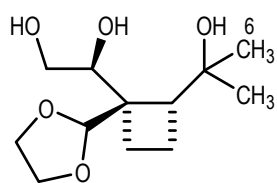
COSY (250 MHz, CDCl_3)



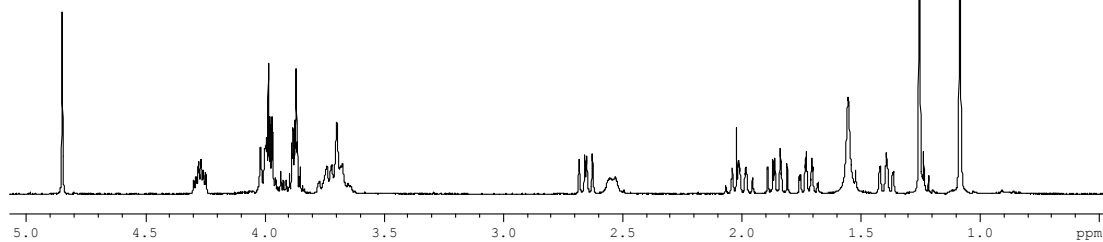
NOESY (250 MHz, CDCl₃)



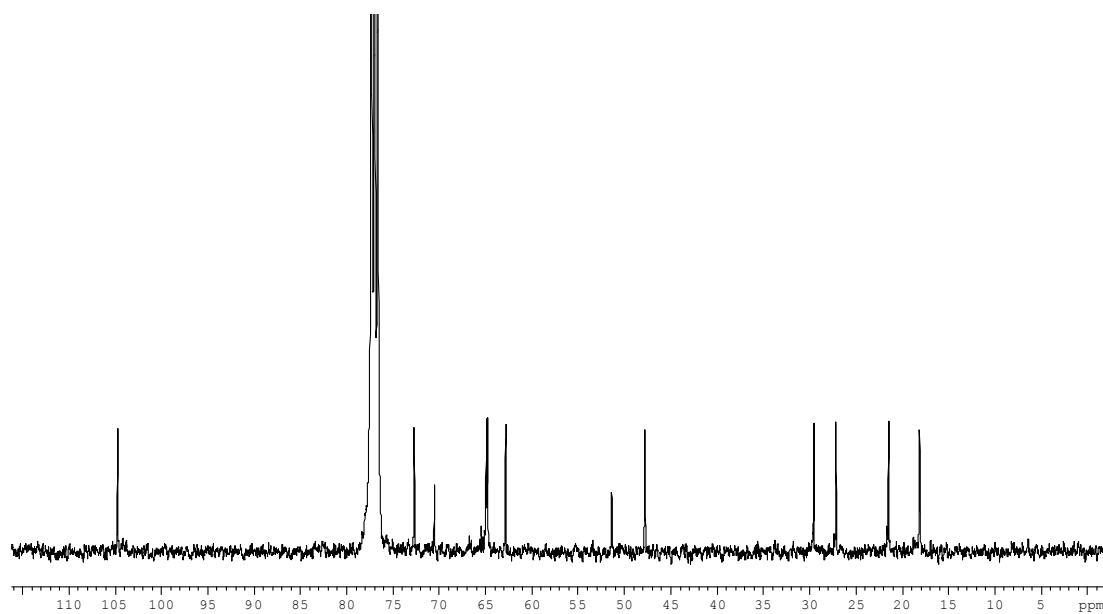
HMBC (250 MHz, CDCl₃)



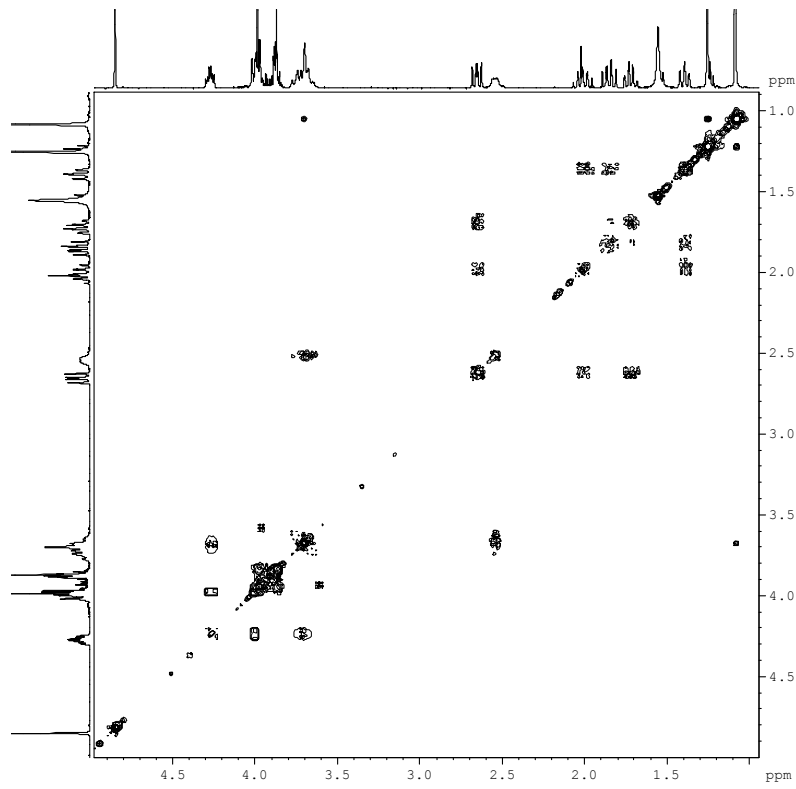
218



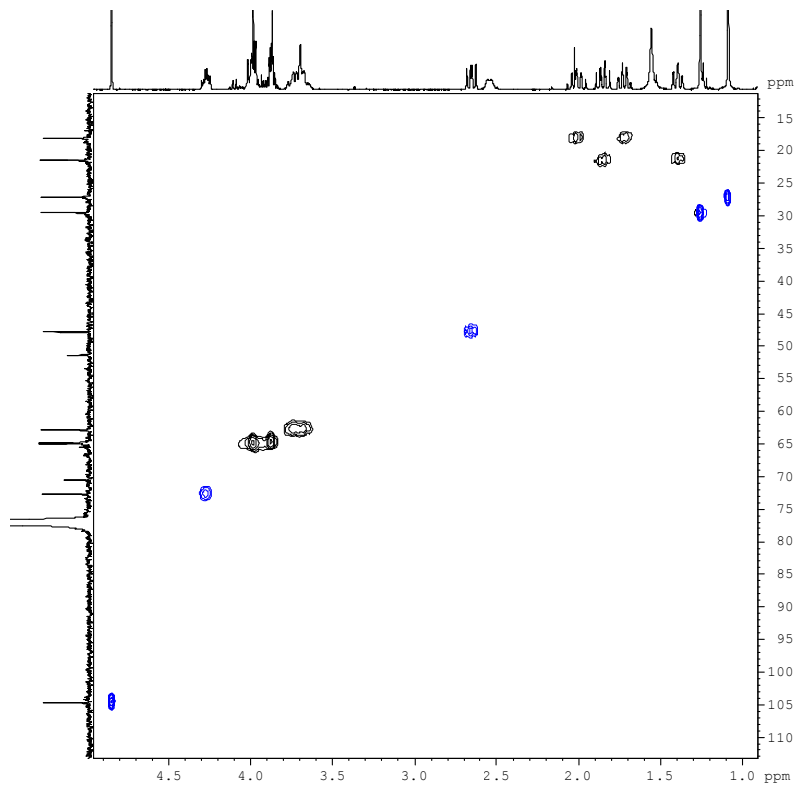
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



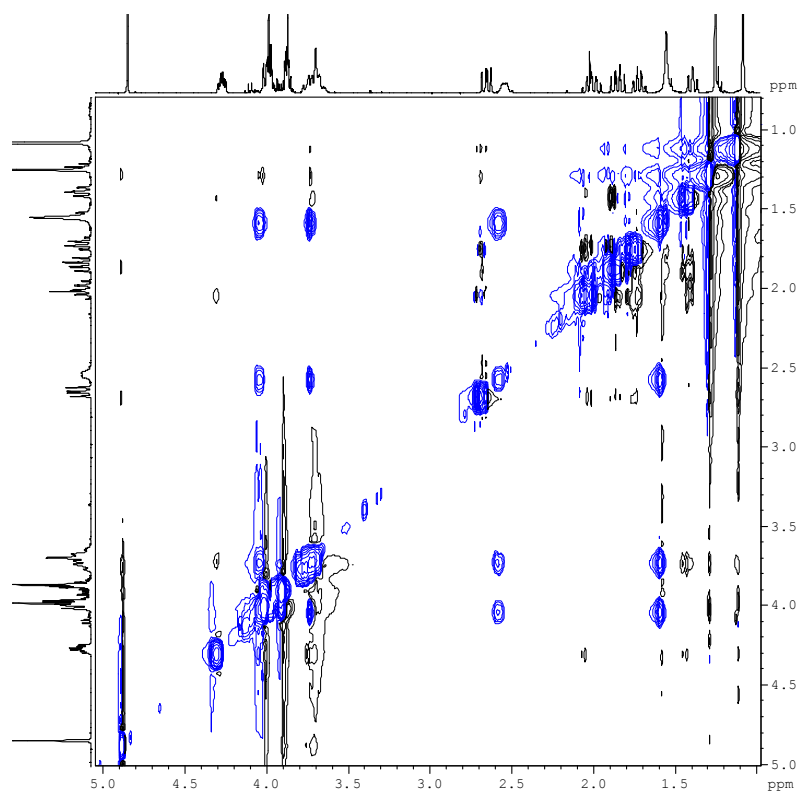
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)



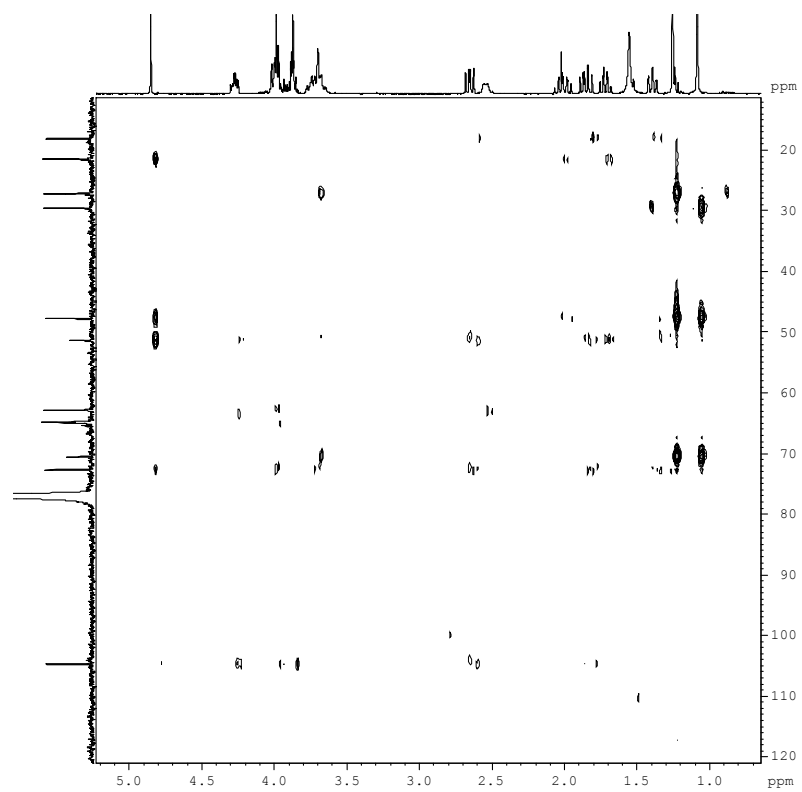
COSY (360 MHz, CDCl₃)



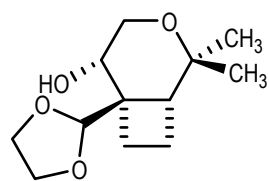
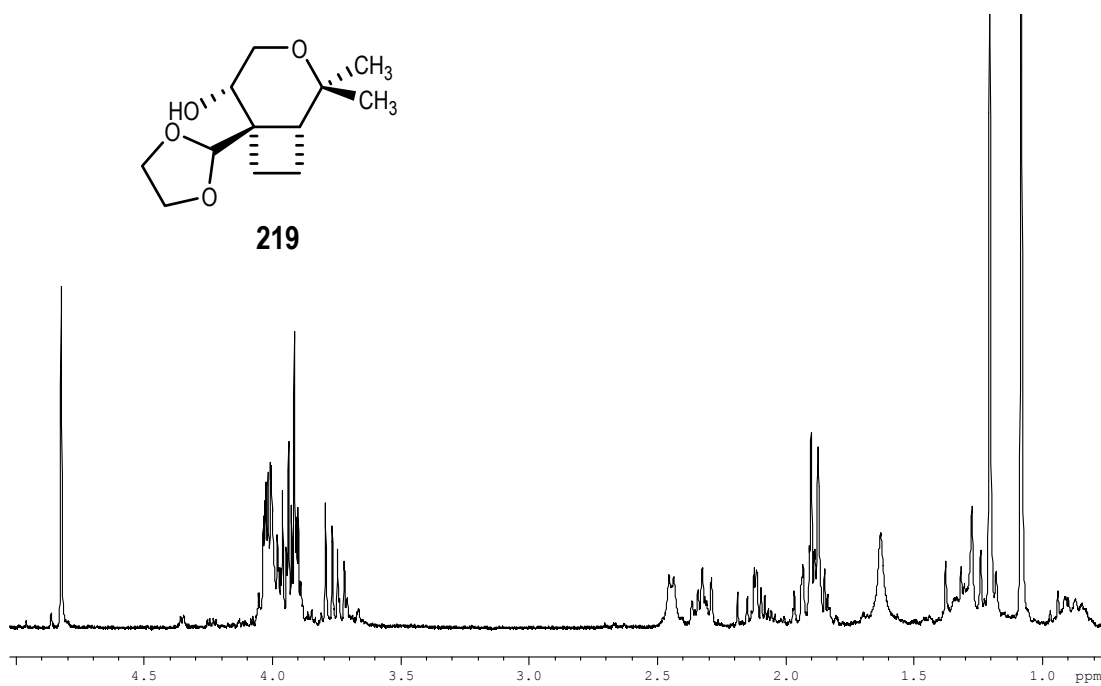
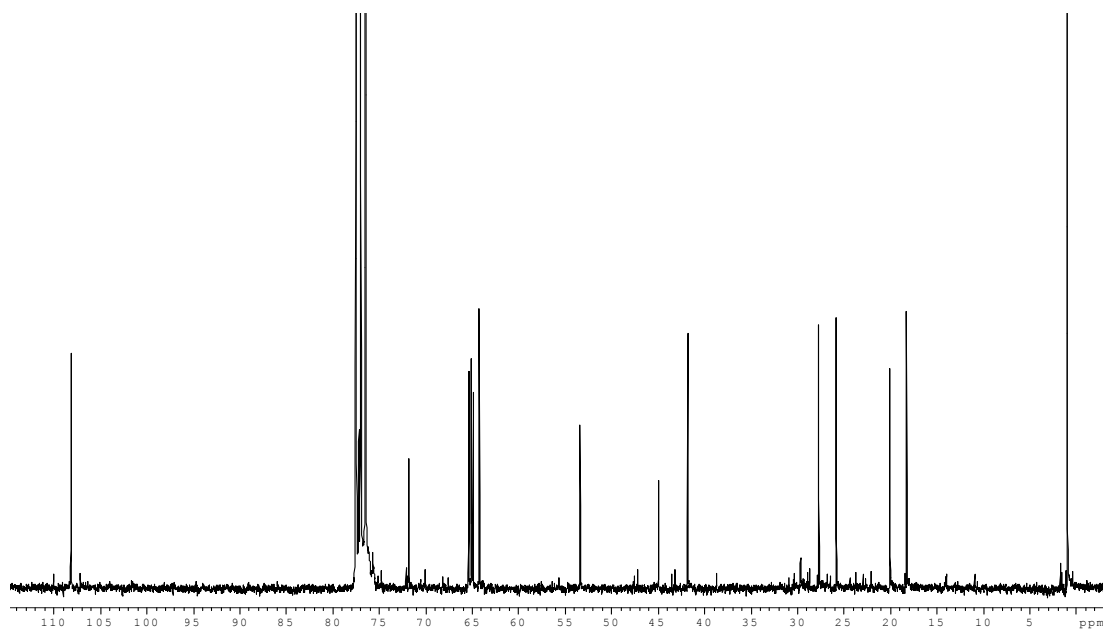
HSQCed (360 MHz, CDCl₃)

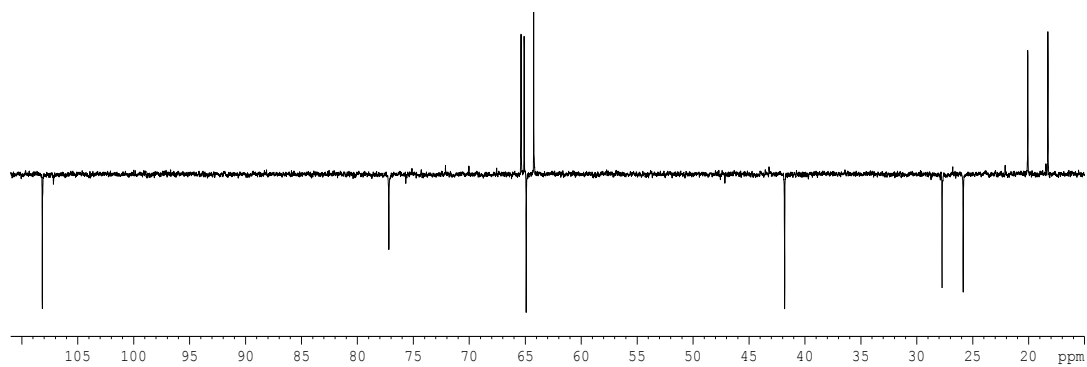


NOESY (360 MHz, CDCl₃)

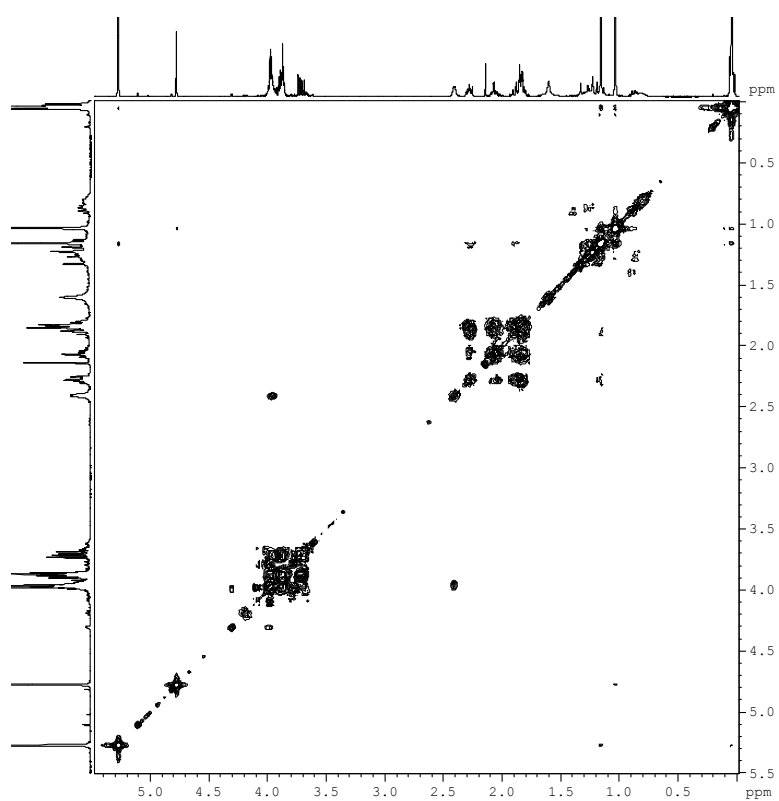


HMBC (360 MHz, CDCl₃)

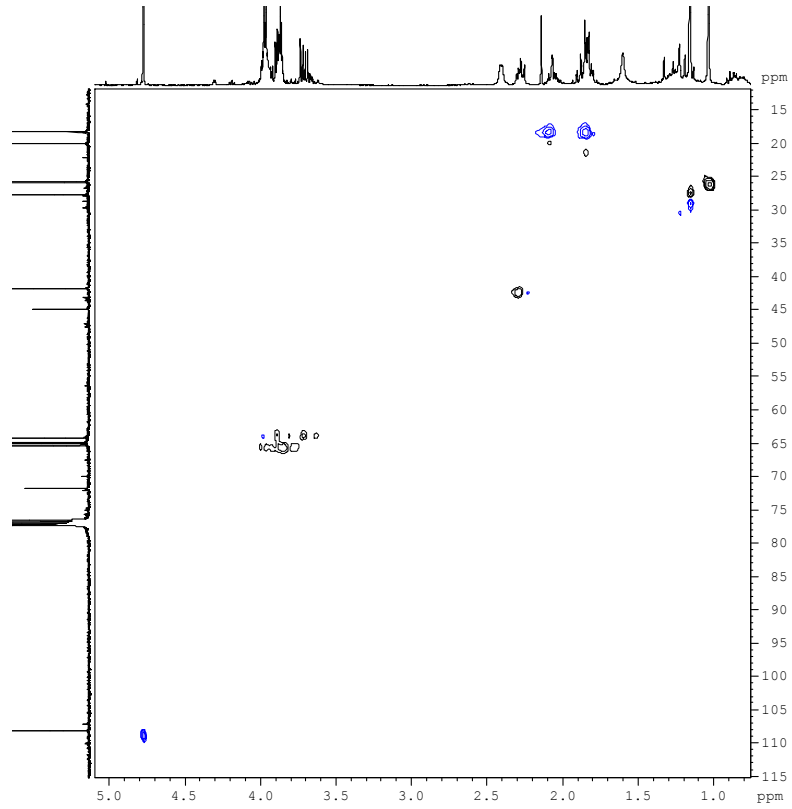
**219****¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)**



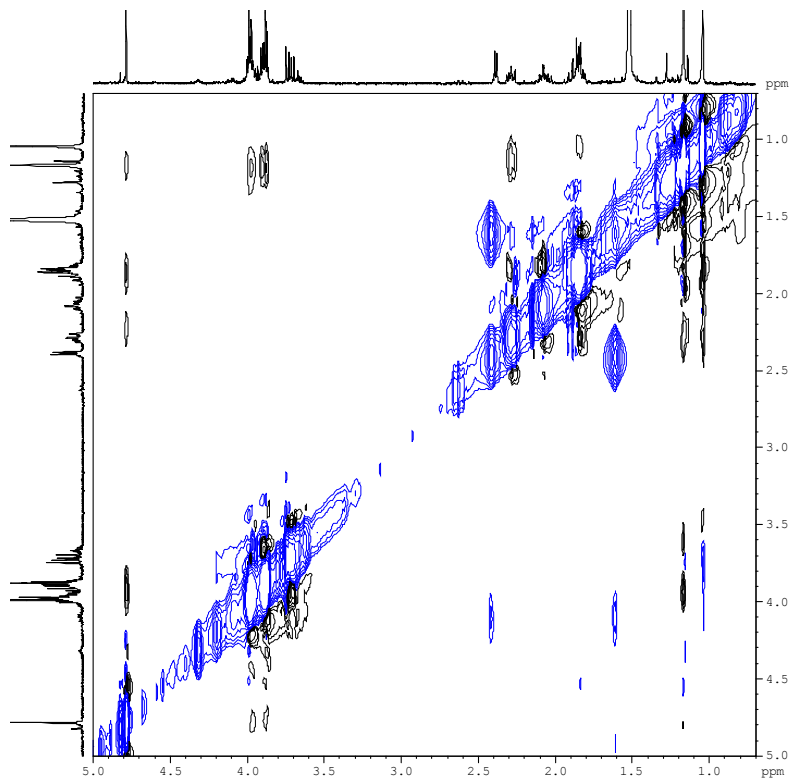
DEPT (90 MHz, CDCl_3)



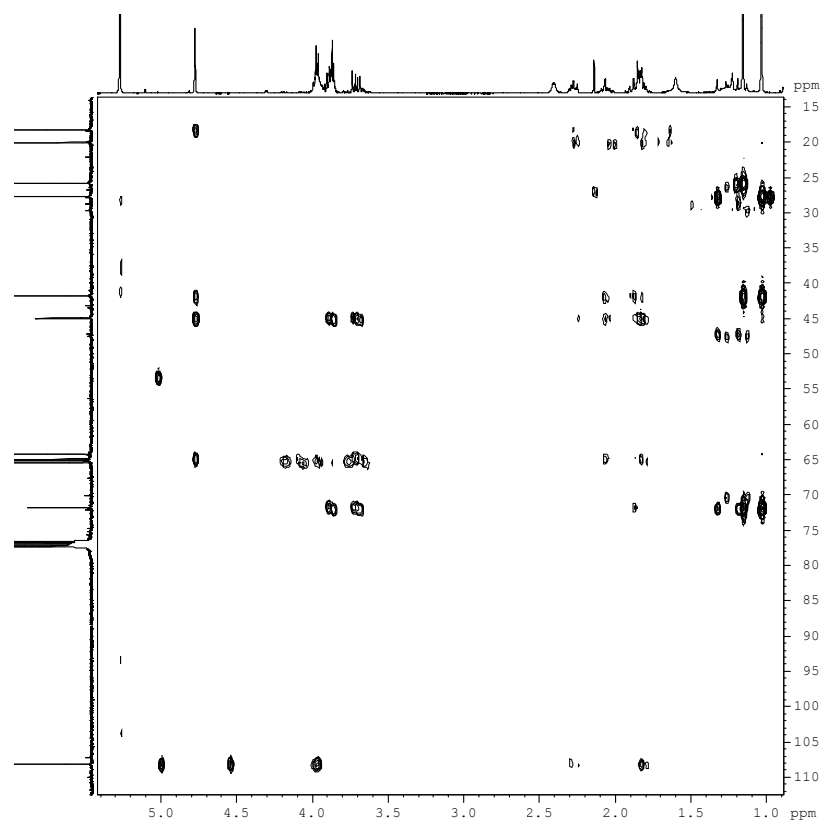
COSY (360 MHz, CDCl_3)



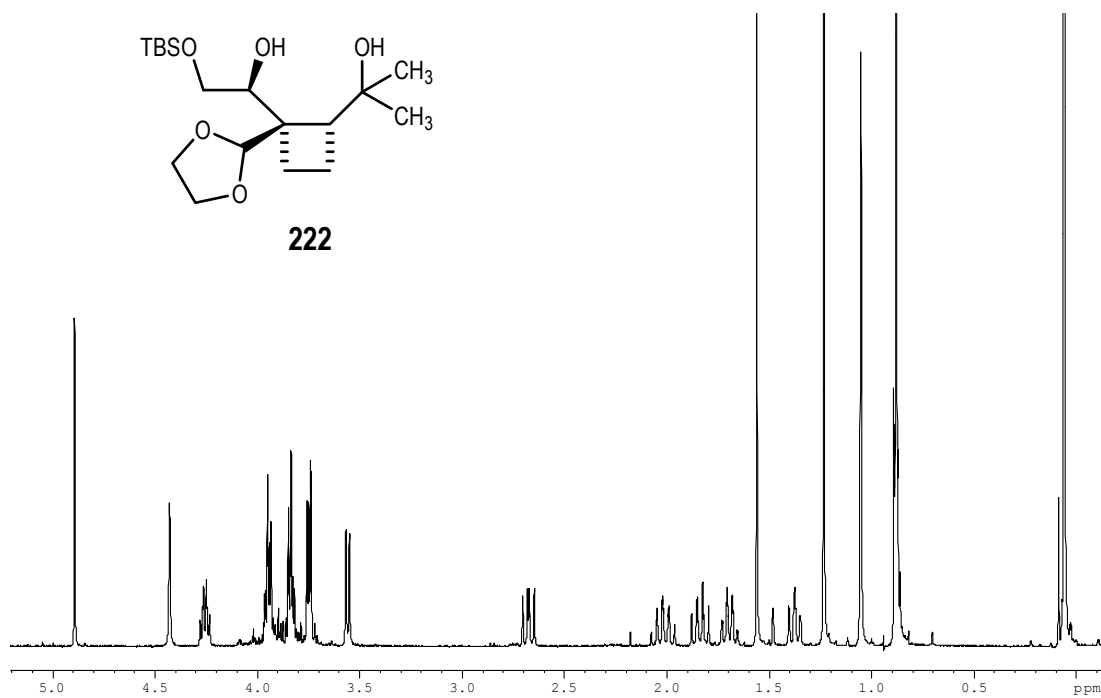
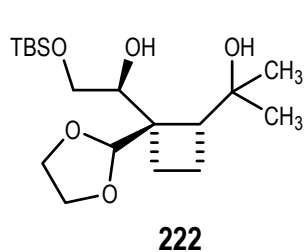
HSQCed (360 MHz, CDCl_3)



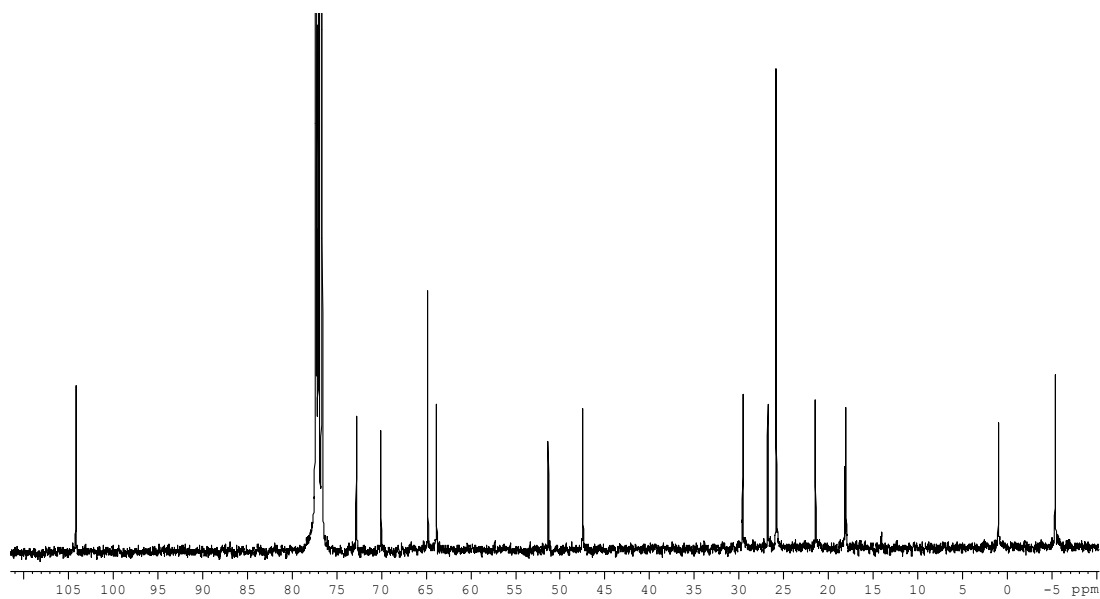
NOESY (360 MHz, CDCl_3)



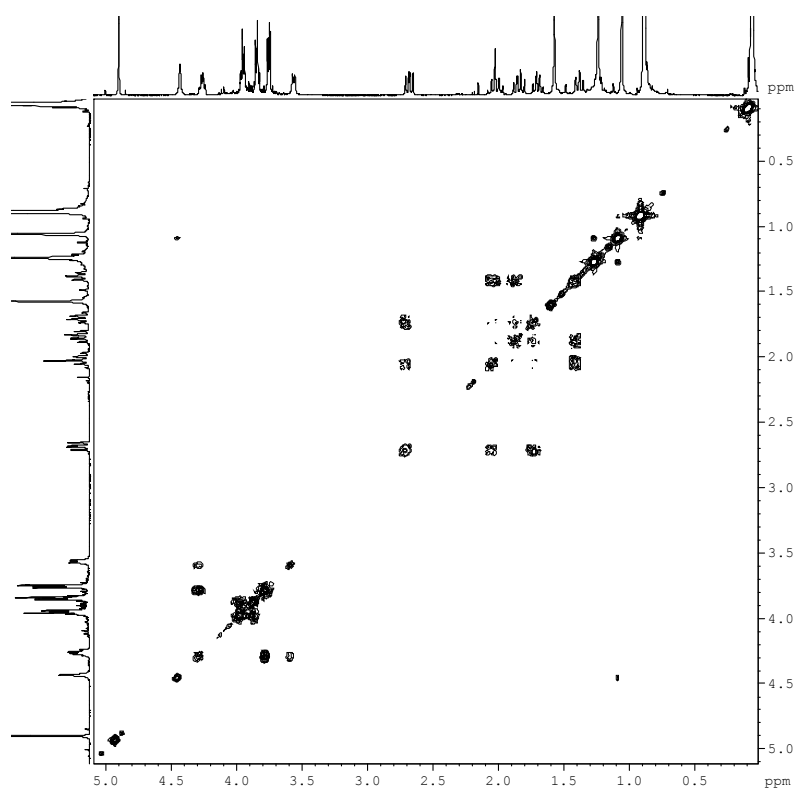
HMBC (360 MHz, CDCl₃)



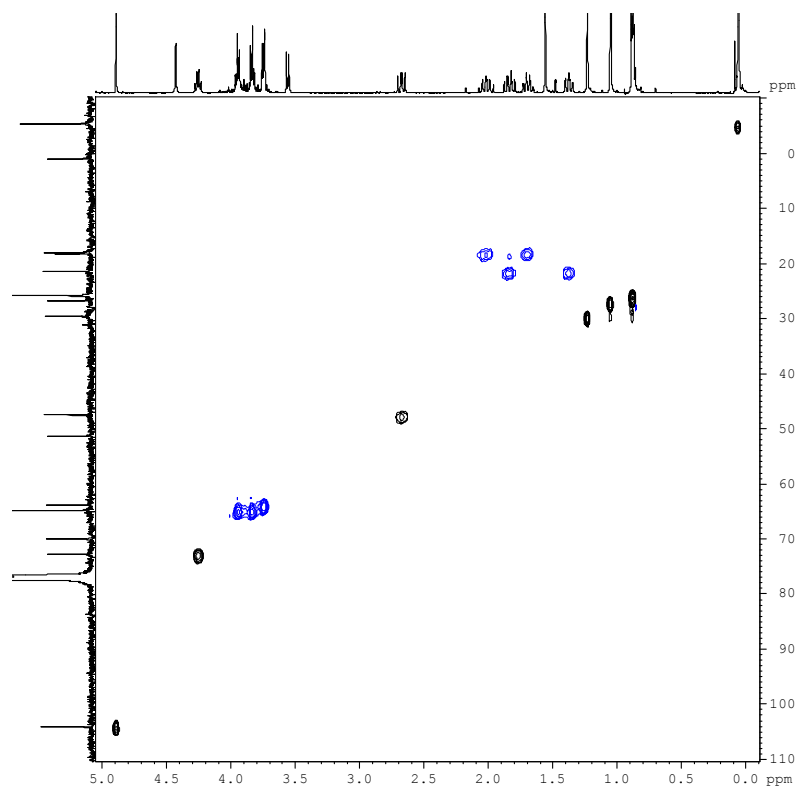
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



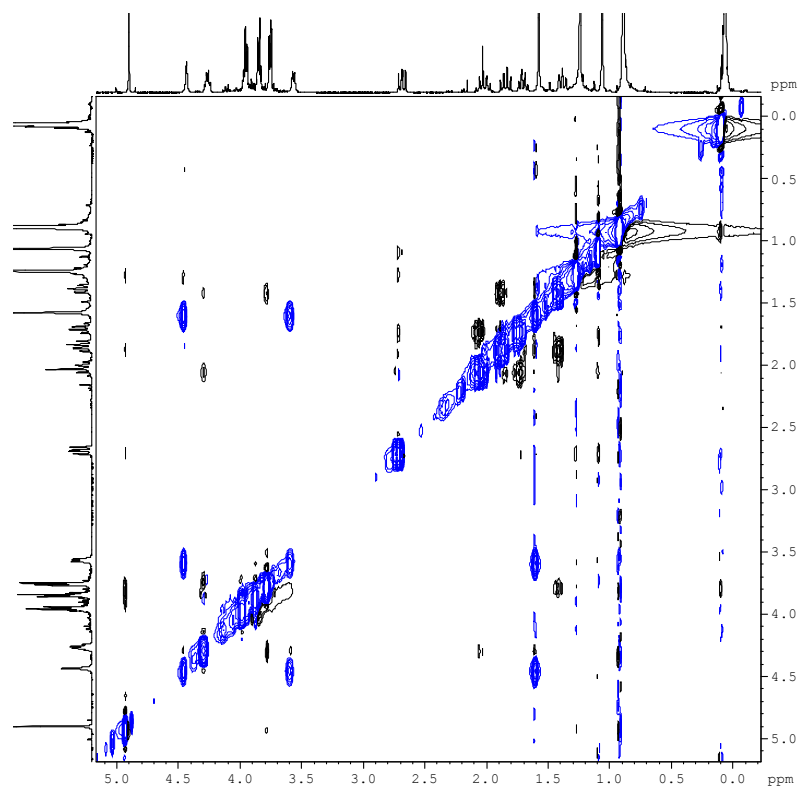
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)



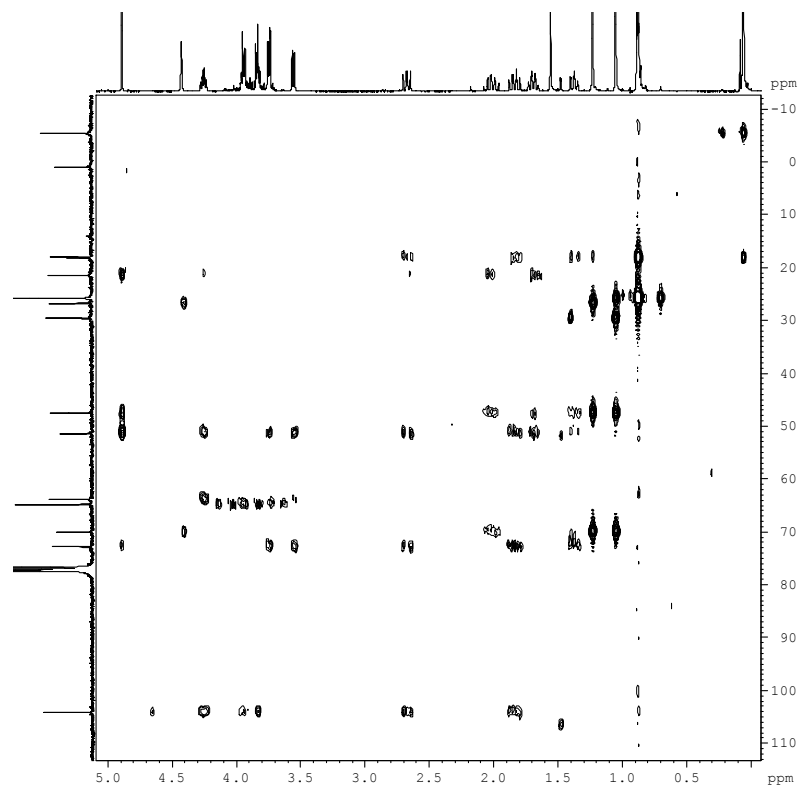
COSY (360 MHz, CDCl₃)



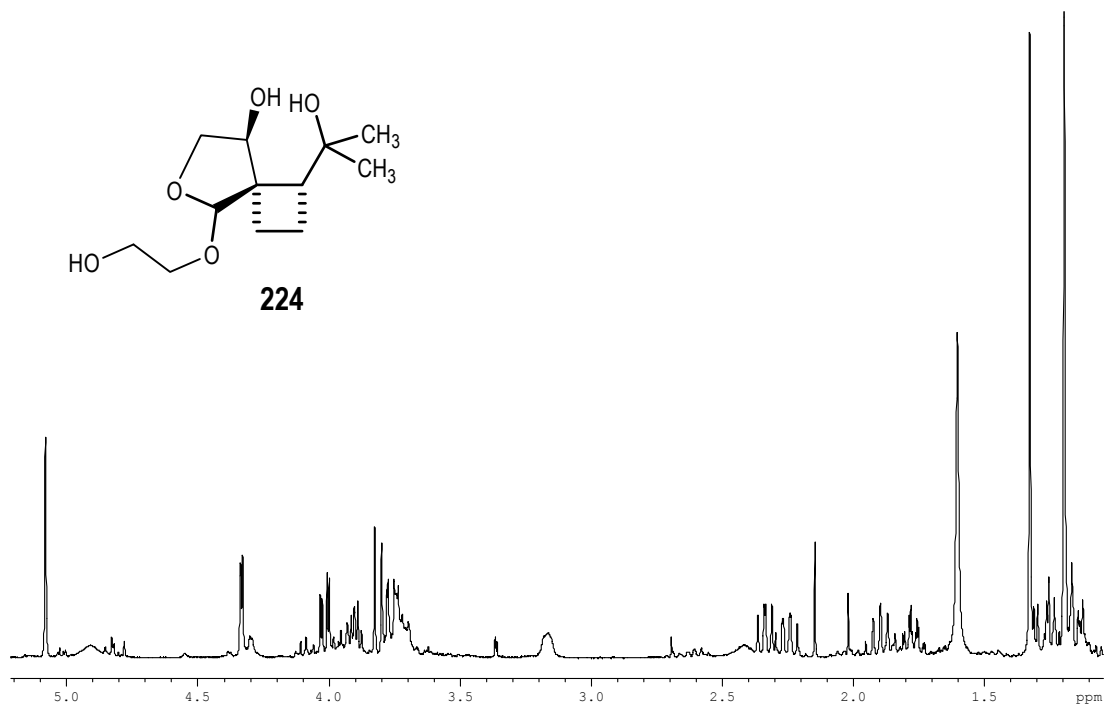
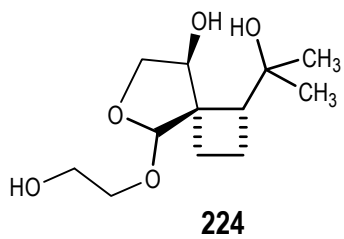
HSQCed (360 MHz, CDCl_3)



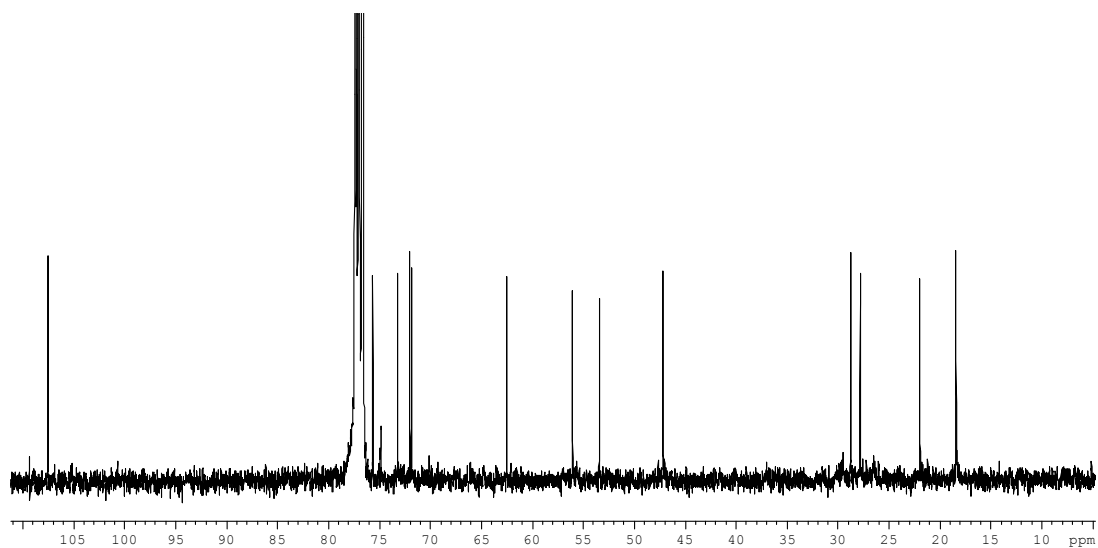
NOESY (360 MHz, CDCl_3)



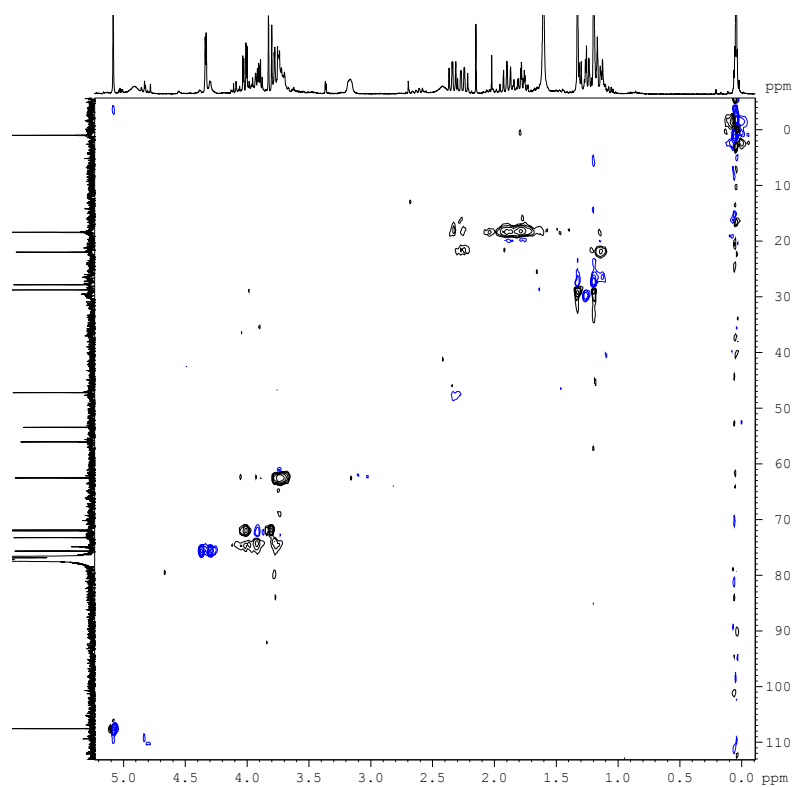
HMBC (360 MHz, CDCl₃)



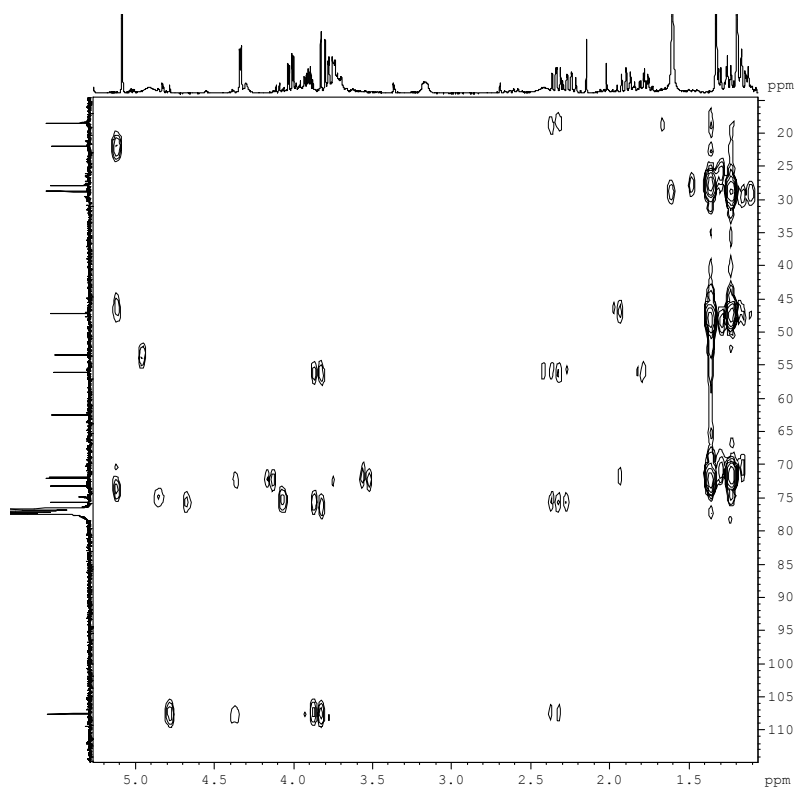
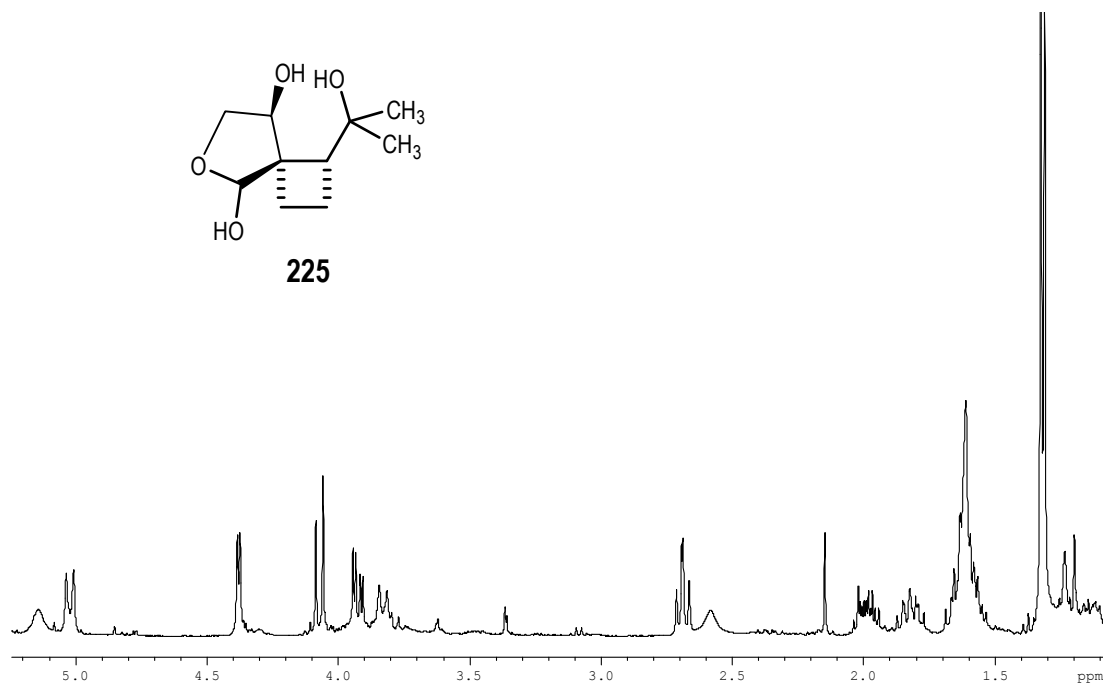
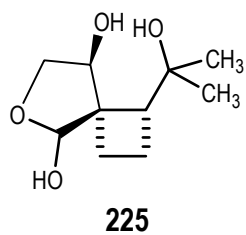
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)

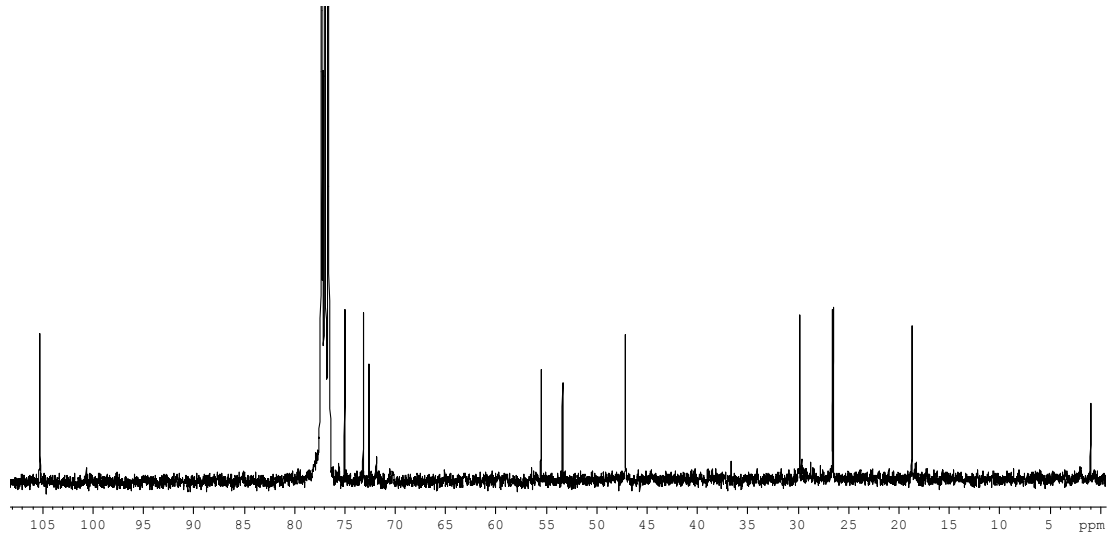


¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)

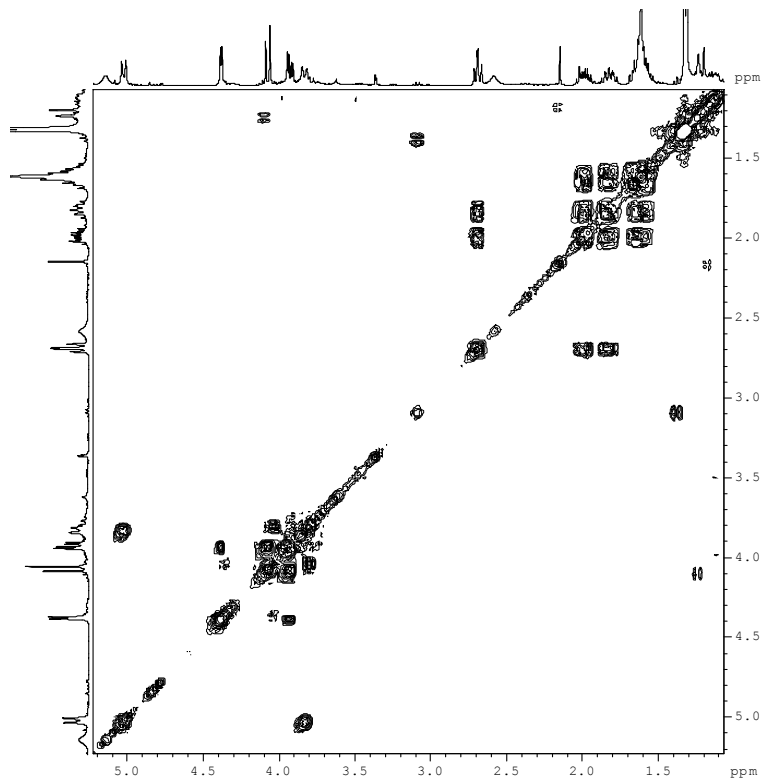


HSQCed (360 MHz, CDCl₃)

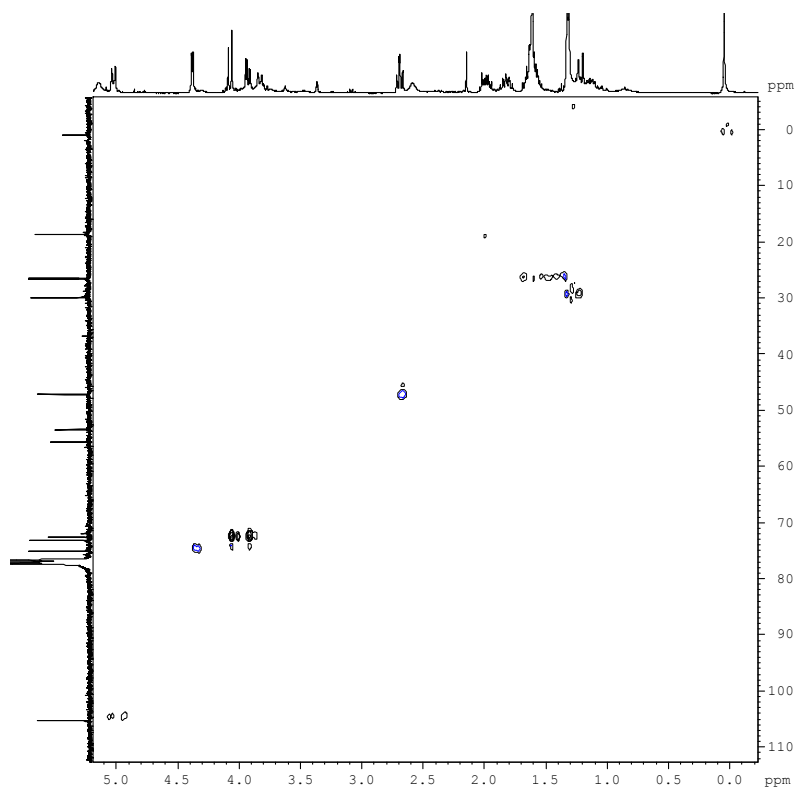
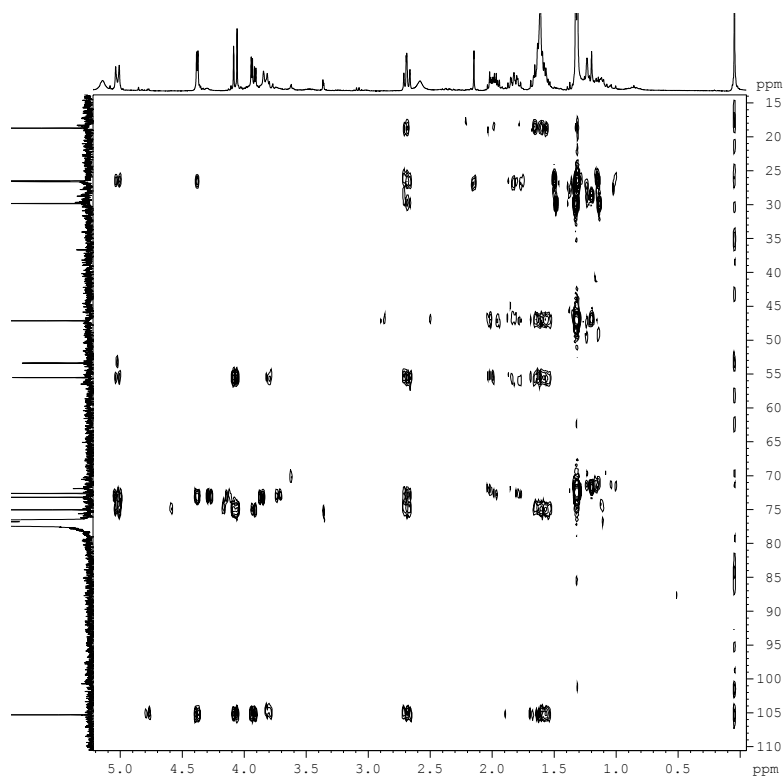
HMBC (360 MHz, CDCl₃)¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)



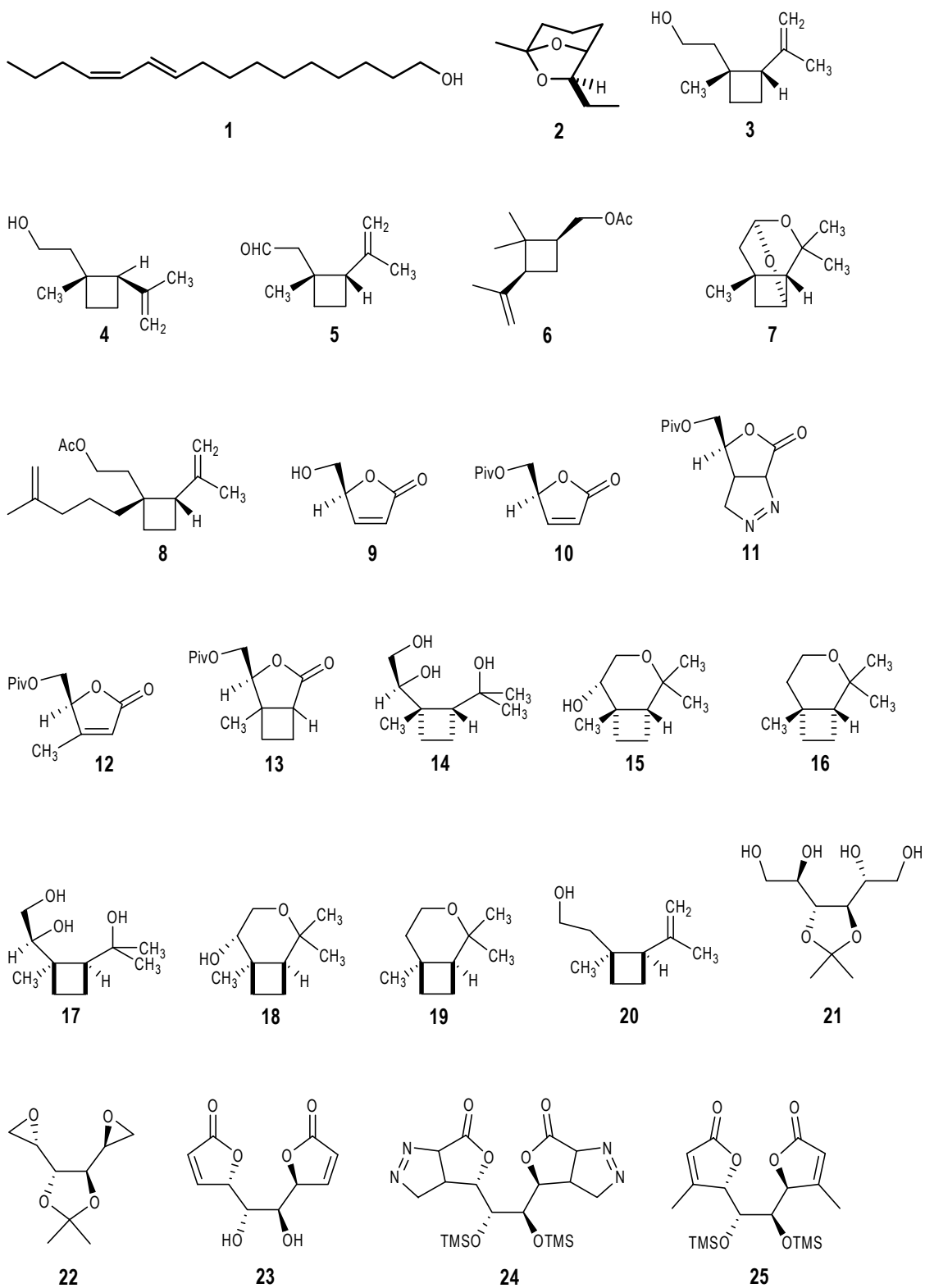
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃)

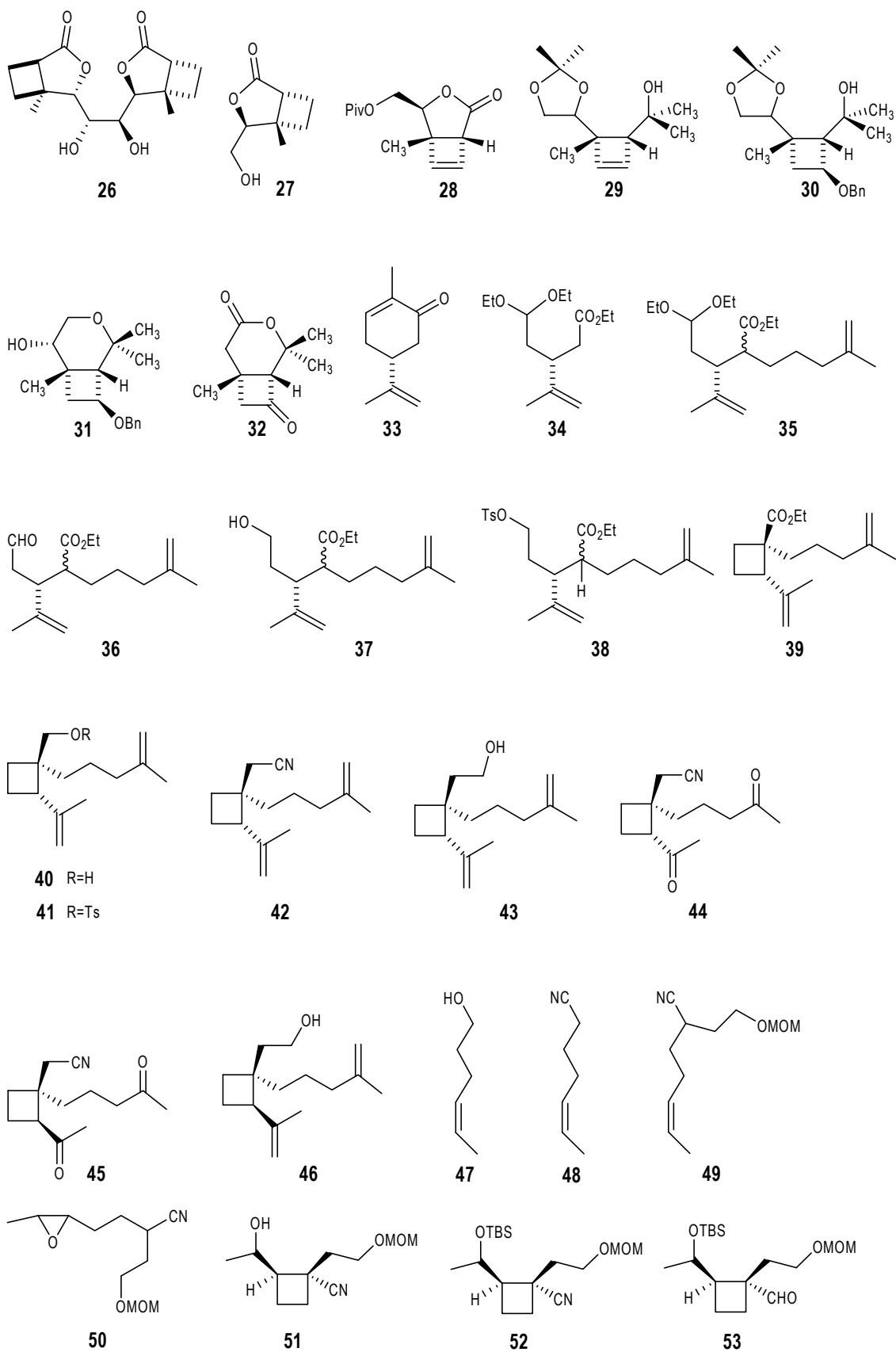


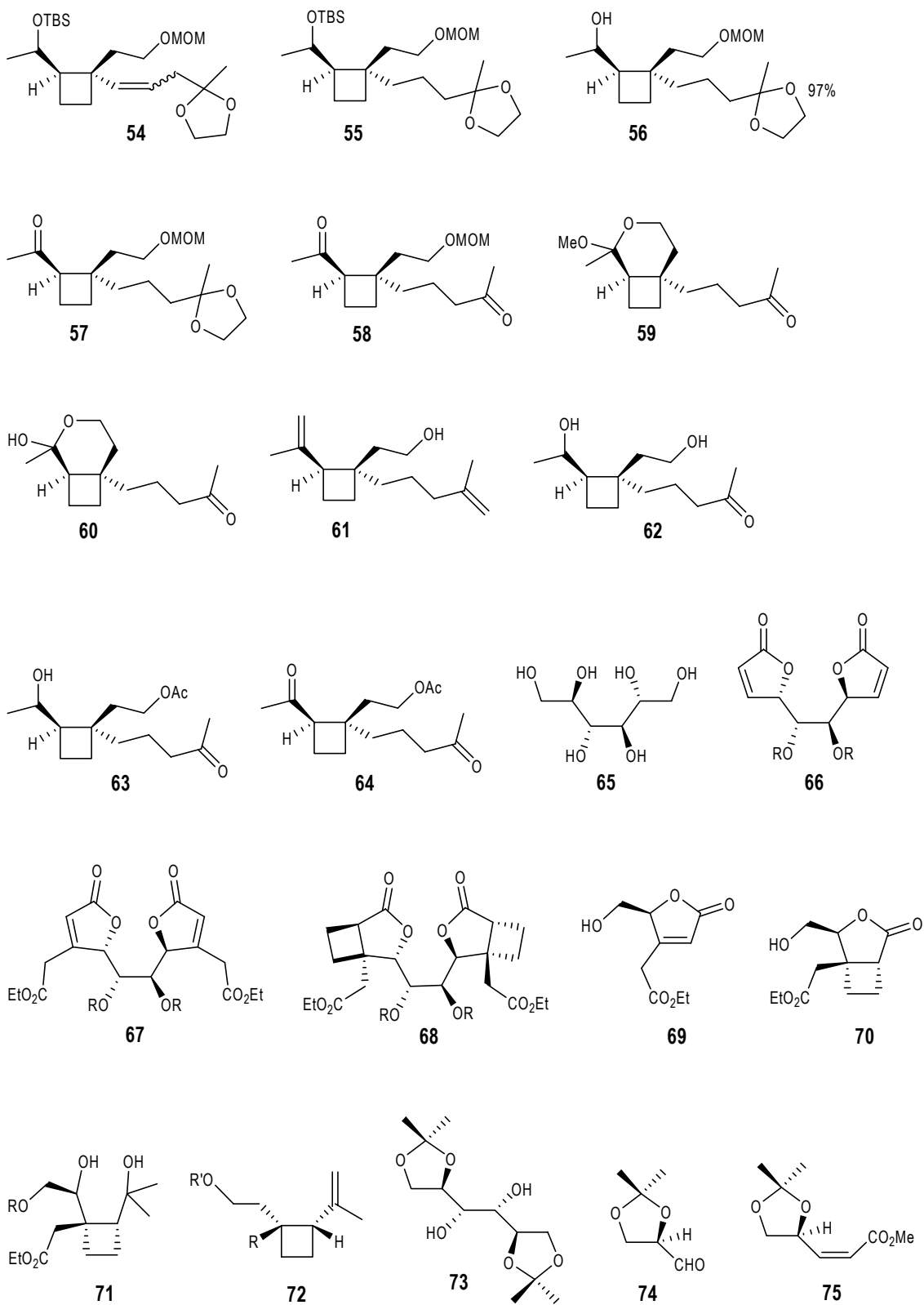
COSY (360 MHz, CDCl₃)

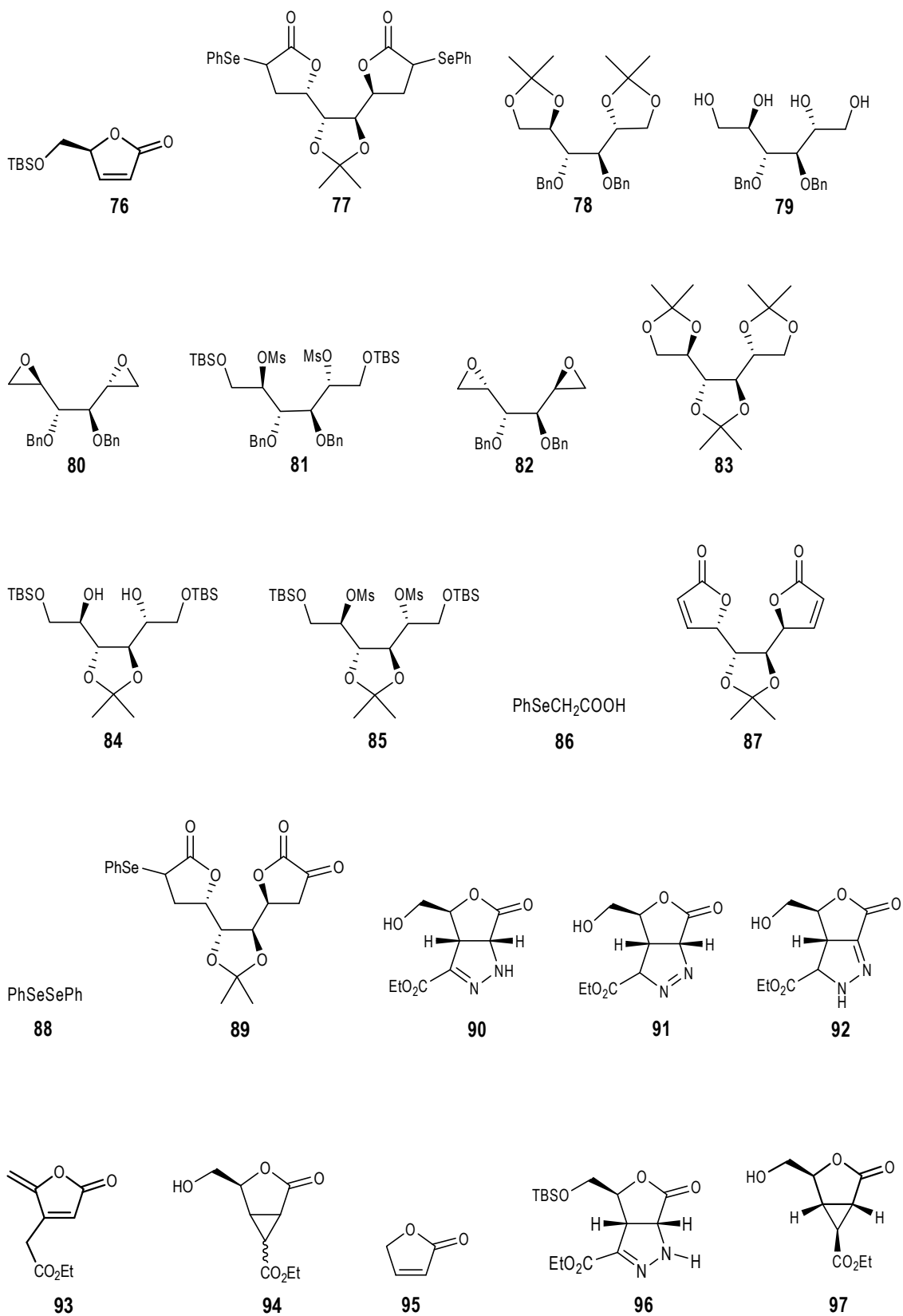
HSQCed (360 MHz, CDCl₃)HMBC (360 MHz, CDCl₃)

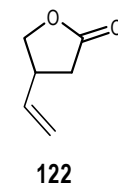
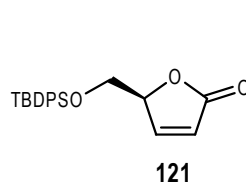
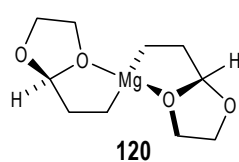
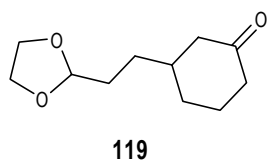
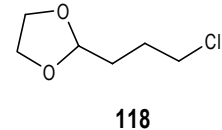
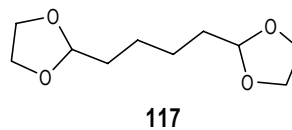
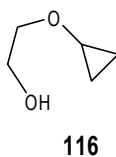
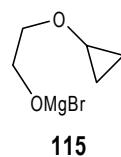
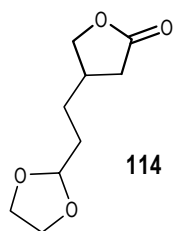
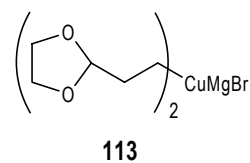
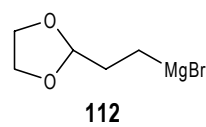
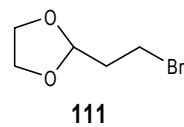
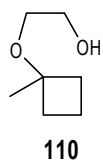
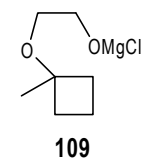
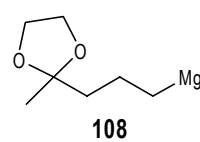
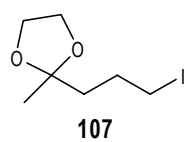
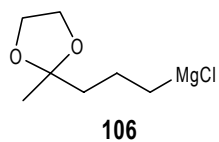
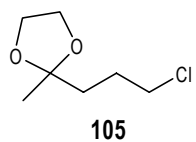
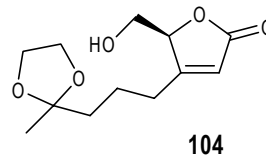
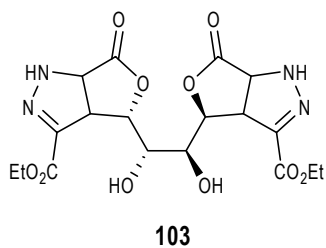
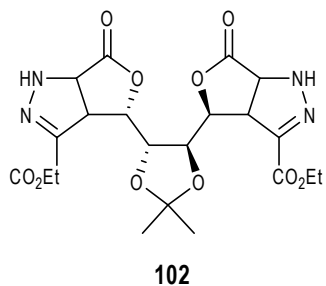
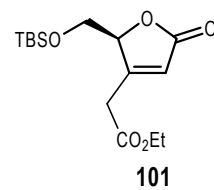
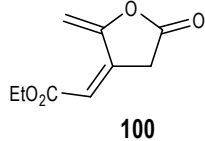
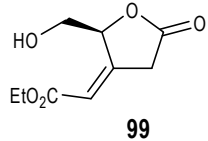
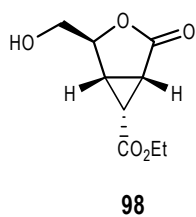
VI- ÍNDEX DE FÓRMULES

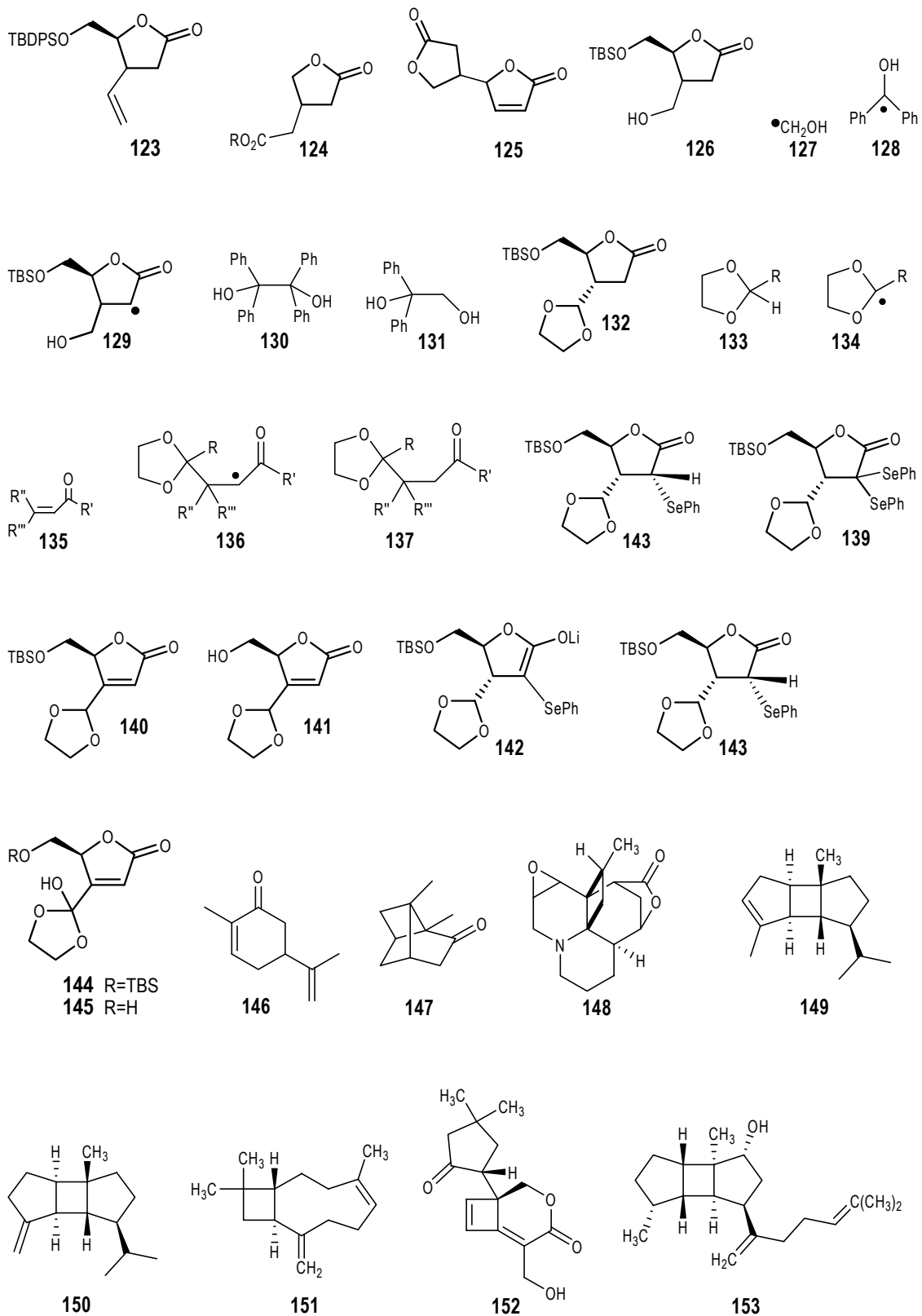


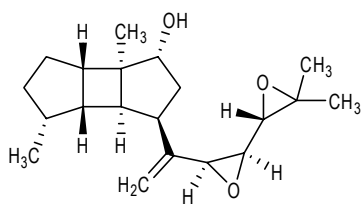




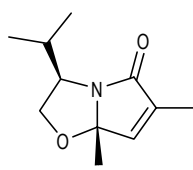




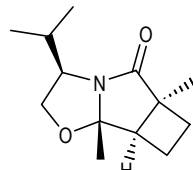




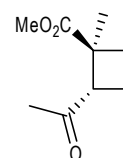
154



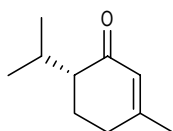
155



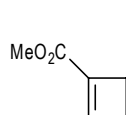
156



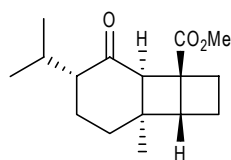
157



158



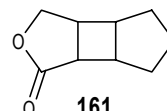
159



160



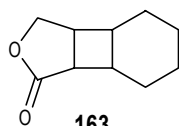
160x



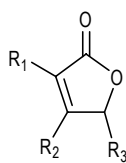
161



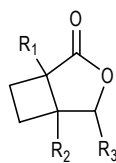
162



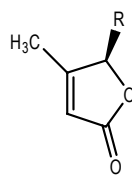
163



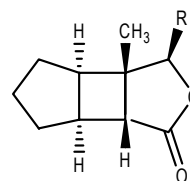
164



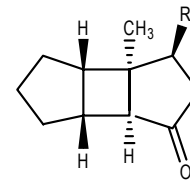
165



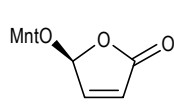
166



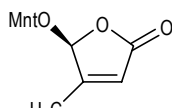
167



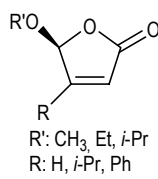
168



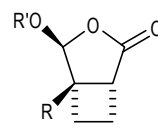
169



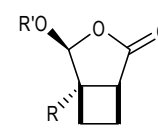
170



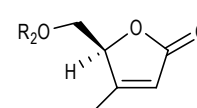
171



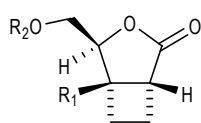
172



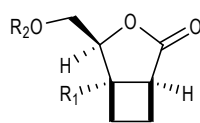
173



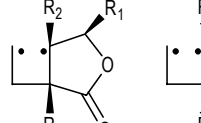
174



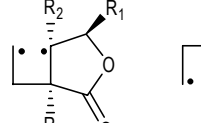
175



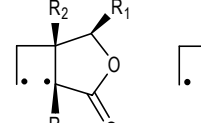
176



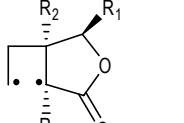
177



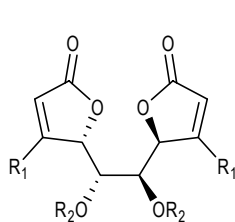
178



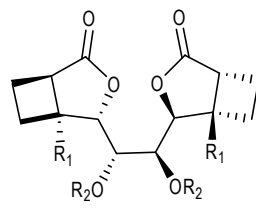
179



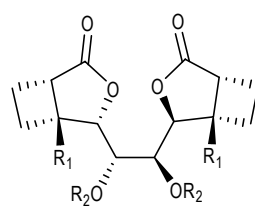
180



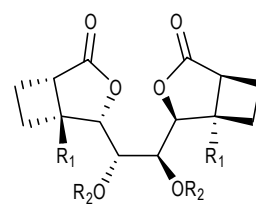
181



182



183



184

