

**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona

# SÍNTESI DE DERIVATS CICLOBUTÀNICS ENANTIOMÈRICAMENT PURS. APROXIMACIÓ SINTÈTICA CAP AL DUNNIÀ I EL CUMACRÈ



TESI DOCTORAL

Sònia Parés Franzi

Octubre de 2009

Dirigida per:  
Ramon Alibés Arqués  
Marta Figueredo Galimany

Programa de doctorat de Química  
Departament de Química  
Facultat de Ciències



Memòria presentada per aspirar al grau  
de Doctor en Química per Sònia Parés Franzi

Sònia Parés Franzi

Vist i plau

Dr. Ramon Alibés Arqués

Dra. Marta Figueredo Galimany

Cerdanyola del Vallès, Octubre de 2009



Aquest treball ha estat realitzar a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la direcció del Dr. Ramon Alibés i la Prof. Marta Figueredo.

En primer lloc voldria agrair al Prof. Font el fet d'acceptar la meva incorporació en aquest grup de recerca ara fa 5 anys, així com els seus consells, la seva atenció i la seva amabilitat al llarg de tot aquest temps.

Al Dr. Ramon Alibés, li agraeixo sobretot la seva comprensió i preocupació en els moments més difícils. Evidentment, també li dono les gràcies per tot el suport, ajuda i consell que m'ha donat des del primer dia que vaig entrar al laboratori, així com les extenses correccions, reunions i discussions de resultats que hem patit els darrers mesos. També li agraeixo la plena confiança que ha tingut en mi i que no ha dubtat a mostrar de cara en fora. Crec que la formació i direcció que he rebut han estat excel·lents. Moltes gràcies per la constant atenció tant en les circumstàncies laborals com personals.

A la Prof. Marta Figueredo li vull donar les gràcies per donar-me suport en els moments més crítics de la síntesi, acceptant alternatives i canvis d'estratègia, així com proposant múltiples suggerències per solucionar entrebancs. També voldria agrair-li la confiança que m'ha mostrat aquests darrers mesos, la qual potser no he pogut compensar en no enllestir la síntesi.

Vull agrair també al Dr. Pau Bayón i al Dr. Félix Busqué tots els seus consells i la dedicació en organitzar els *Group meeting*, que han estat molt profitosos tant en el camp formatiu com en la unitat del grup.

Als companys de laboratori, que amb poc temps van esdevenir grans amics, els vull agrair un munt de coses. Crec que ells, entre d'altres que ja he esmentat i esmentaré, m'han donat les forces per tirar endavant, perquè l'ambient que he trobat en aquest grup dubto que es doni en cap altre lloc de treball. Gràcies a tots també per la incondicional ajuda i predisposició en tot moment, i per la paciència escoltant els meus *mocs* i *bronques*. La vostra amistat és la marca que m'haurà deixat aquesta època i que perdurarà durant molts anys. Especialment vull agrair la confiança del Javi, la Gisela, la Laura, el Pau N i el David, que sempre han estat disposats a escoltar els meus problemes i també les meves alegries.

També cal esmentar a la gent de Mataró i al grup d'inorgànics, amb qui he compartit molts sopars, festes i vacances, perquè, tot i ser del 3er pis, són magnífics. Gràcies a tots perquè la vida és molt més que treballar.

Als meus pares i germans els vull donar les gràcies per creure en mi i en les meves possibilitats, per suportar el meu mal humor, que sempre he descarregat amb els de casa, i per estar disposats a donar-ho tot en qualsevol situació.

Per acabar, no tinc paraules per descriure tot el que l'Ori ha fet per mi, tot el que ha aguantat i tot el que m'ha donat. És increïble viure la vida al teu costat. *Maktub*.

*La vida sigue, dicen y repiten las canciones banales, o si no lo dicen por lo menos lo rozan.*

*Y como son las canciones banales las que lo dicen, nosotros los sesudos descartamos radicalmente esa blandenguería. Y, sin embargo, en todo lo cursi hay siempre un carozo de realidad. La vida sigue, por supuesto, pero no tiene un solo modo de seguir. Cada uno tiene su ruta y su rumbo.*

Mario Benedetti

Primavera con una esquina rota





A l' Ori

A la meva família



*Índex*

---



# ÍNDEX

<i>Índex de fórmules</i> .....	1
<i>I. Introducció i objectius</i> .....	9
1. Productes naturals amb estructura ciclobutànica.....	11
1.1. Productes naturals amb estructura ciclobutànica tetrasubstituïda.....	11
1.2. Terpens amb estructura ciclobutànica .....	12
2. Objectius .....	15
<i>II. La reacció de fotocicloaddició [2+2]. Precedents</i> .....	23
1. Reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a substrats insaturats.....	25
1.1. Estudis mecanístics .....	27
1.2. Fotocicloaddicions [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a alquens.....	30
<i>III. Síntesi de productes ciclobutànics tetrasubstituïts</i> .....	37
1. Síntesi de l'esceptrina. Precedents.....	39
2. Estudi de reactivitat. 2(5 <i>H</i> )-furanones i 2-butens 1,4-disubstituïts utilitzats.....	41
3. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-1,4-dicloro-2-butè, ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )- <b>34</b> .....	42
3.1. Fotocicloaddició [2+2] de <b>42</b> a ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-1,4-dicloro-2-butè .....	44
3.2. Fotoisomerització de ( <i>Z</i> )- a ( <i>E</i> )-1,4-dicloro-2-butè .....	45
3.3. Fotocicloaddició [2+2] de <b>27</b> a ( <i>E</i> )-1,4-dicloro-2-butè .....	47
3.4. Fotocicloaddició [2+2] de l'anhidrid maleïc a ( <i>E</i> )- i ( <i>Z</i> )-1,4-dicloro-2-butè .....	48
3.5. Elucidació estructural dels cicloadductes .....	51
3.6. Estereoselectivitat en la reacció de fotocicloaddició [2+2] utilitzant ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-1,4-dicloro-2-butè .....	53
4. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a ( <i>Z</i> )-4,7-dihidro-1,3-dioxepina, <b>43</b> .....	56
4.1. Fotocicloaddició [2+2] de <b>42</b> a ( <i>Z</i> )-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.....	57
4.2. Fotocicloaddició [2+2] de <b>27</b> a ( <i>Z</i> )-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.....	58
4.3. Elucidació estructural dels cicloadductes .....	58
4.4. Estereoselectivitat en la reacció de fotocicloaddició [2+2] utilitzant ( <i>Z</i> )-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.....	61
4.5. Ús dels cicloadductes dioxepànics amb objectius sintètics .....	62
5. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5 <i>H</i> )-furanones a ( <i>Z</i> )-2-buten-1,4-diol, <b>44</b> ..	64
5.1. Fotocicloaddició [2+2] de <b>42</b> a ( <i>Z</i> )-2-buten-1,4-diol .....	64
5.2. Fotocicloaddició [2+2] de <b>27</b> a ( <i>Z</i> )-2-buten-1,4-diol .....	65
5.3. Elucidació estructural dels cicloadductes .....	65

<b>IV. Síntesi del dunnia i el cumacrè. Etapes inicials</b> .....	69
1. Preparació del bicicle <b>17</b> .....	72
1.1. Síntesi de la 2(5 <i>H</i> )-furanona <b>16</b> .....	72
1.2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de <b>16</b> a ( <i>Z</i> )-1,2-dicloroetilè .....	72
1.3. Reacció d'hidrodeshalogenació de <b>89-95</b> .....	73
2. Reacció de reducció de la lactona <b>17</b> .....	74
3. Preparació del bicicle <b>156</b> .....	76
3.1. Síntesi de la 2(5 <i>H</i> )-furanona <b>77</b> .....	76
3.2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de <b>77</b> a ( <i>Z</i> )-1,2-dicloroetilè seguida de reacció d'hidrodeshalogenació .....	76
3.3. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de <b>77</b> a etilè .....	78
3.4. Elucidació estructural dels bicicles <b>156</b> i <b>170</b> .....	79
3.5. Elucidació estructural dels cicloadductes clorats <b>160-164</b> i <b>165-169</b> .....	80
4. Reacció de reducció de la lactona <b>156</b> .....	83
5. Metilació de <b>157</b> i obtenció de l'intermedi comú <b>149</b> .....	83
<b>V. Síntesi del dunnia i el cumacrè. Aproximació A</b> .....	85
1. Introducció.....	87
2. Preparació del benzoat <b>177</b> .....	89
3. Preparació de l'olefina <b>178</b> .....	90
4. La reacció de Diels-Alder. ....	91
4.1. Conceptes generals de la reacció de Diels-Alder .....	91
4.2. Reacció de Diels-Alder assistida per microones.....	94
4.3. Consideracions prèvies sobre les microones.....	95
5. Estudi de la reacció de Diels-Alder utilitzant compostos model .....	98
5.1. Reacció de Diels-Alder utilitzant isoprè, <b>179</b> , com a diè .....	99
5.2. Reacció de Diels-Alder utilitzant 2-metilen-3-butenoat de metil, <b>180</b> , com a diè.....	105
5.3. Reacció de Diels-Alder utilitzant el diè de Danishefsky <b>181</b> .....	106
5.4. Reacció de Diels-Alder utilitzant 2-sililoxi-1,3-butadiens i 2-oxifurans com a diens .....	109
6. Reacció de Diels-Alder de <b>178</b> .....	111
6.1. Reacció de Diels-Alder de <b>178</b> a isoprè.....	111
6.2. Reacció de Diels-Alder de <b>178</b> al diè de Danishefsky .....	112
6.3. Sulfonació de <b>178</b> .....	113
<b>VI. Síntesi del dunnia i el cumacrè. Aproximació B</b> .....	115
1. Introducció.....	117
2. Preparació de l'olefina <b>III</b> .....	117

2.1. Trencament oxidatiu dels productes trihidroxílics <b>149</b> i reacció d'olefinació .....	118
2.2. Preparació de l'acetal <b>XXV</b> .....	120
2.3. Preparació del diol <b>XXVI</b> .....	125
2.4. Trencament oxidatiu de <b>259</b> i reacció de Wittig-Horner .....	127
3. Reacció de Diels-Alder de <b>260</b> .....	128
3.1. Reacció de Diels-Alder de <b>260</b> a isoprè .....	128
3.2. Reacció de Diels-Alder de <b>260</b> al diè de Danishefsky .....	130
 <b>VII. Síntesi del dunnia i el cumacrè. Aproximació C</b> .....	<b>133</b>
1. Introducció .....	135
2. Preparació de l'acetal <b>XXV'</b> .....	136
2.1. Epimerització de C-1' en els acetònids <b>253</b> .....	136
2.2. Determinació del centre C-1' en els intermedis de les rutes A, B i C .....	139
2.3. Preparació dels èters benzílics <b>266</b> .....	142
3. Preparació de l'aldehid <b>XXII'</b> .....	144
3.1. Hidròlisi de l'acetal de <b>266</b> .....	144
3.2. Trencament oxidatiu d'(1''R)- <b>267</b> .....	145
4. Preparació de la metilcetona <b>XXVIII</b> .....	145
5. Estudi per a la preparació de ciclohexadiencarboxilats a partir de metilcetones amb compostos model .....	146
6. Preparació del ciclohexadiencarboxilat <b>XXX</b> .....	150
7. Preparació del ciclohexè <b>XXXI</b> .....	156
7.1. Reacció d'hidrogenació de <b>288</b> .....	156
7.2. Reacció d'hidrogenació de <b>288</b> amb formiat amònic .....	159
7.3. Trencament de l'èter benzílic de <b>300</b> .....	161
8. Oxidació i reacció d'olefinació de l'intermedi <b>289</b> .....	163
 <b>VIII. Resum i conclusions</b> .....	<b>165</b>
 <b>IX. Experimental part</b> .....	<b>171</b>
<b>CHAPTER III</b>	
1. (S)-5-pivaloyloxymethyl-2(5H)-furanone, <b>27</b> .....	176
2. [2+2] photocycloaddition of 2(5H)-furanones to (E)- and (Z)-1,4-dichloro-2-butene, <b>34</b> .....	179
3. [2+2] photocycloaddition of 2(5H)-furanones to (Z)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin, <b>43</b> .....	188
4. [2+2] photocycloaddition of 2(5H)-furanones to (z)-2-buten-1,4-diol, <b>44</b> .....	195
 <b>CHAPTER IV</b>	
5. Synthesis of lactone <b>17</b> .....	199

6. Reduction of lactone <b>17</b> .....	206
7. Synthesis of lactone <b>156</b> .....	207
8. Synthesis of triol <b>149</b> .....	218

#### CHAPTER V

9. Synthesis of olefins <b>178</b> .....	223
10. Diels-Alder reaction (DAR) with models.....	228
11. Diels-Alder reaction of olefins <b>178</b> .....	241
12. Sulfonation of olefin <b>178</b> .....	242

#### CHAPTER VI

13. Synthesis of olefins <b>III</b> .....	244
14. Synthesis of diols <b>259</b> .....	246
15. Synthesis of olefins <b>260</b> .....	255
16. Diels-Alder reaction of olefins <b>260</b> .....	257

#### CHAPTER VII

17. Synthesis of diols <b>267</b> .....	259
18. Synthesis of methylketone <b>270</b> .....	266
19. Synthesis of cyclohexencarboxylates with models.....	270
20. Synthesis of cyclohexencarboxylate <b>288</b> .....	273
21. Hydrogenation of <b>288</b> .....	277
22. Cleavage of the benzyl ether of <b>300</b> .....	280
23. Oxidation and Wittig reaction of <b>289</b> .....	282

<i>X. Bibliografia</i> .....	283
------------------------------	-----

<i>XI. Recull dels espectres <sup>1</sup>H-RMN més significatius</i> .....	289
--	-----

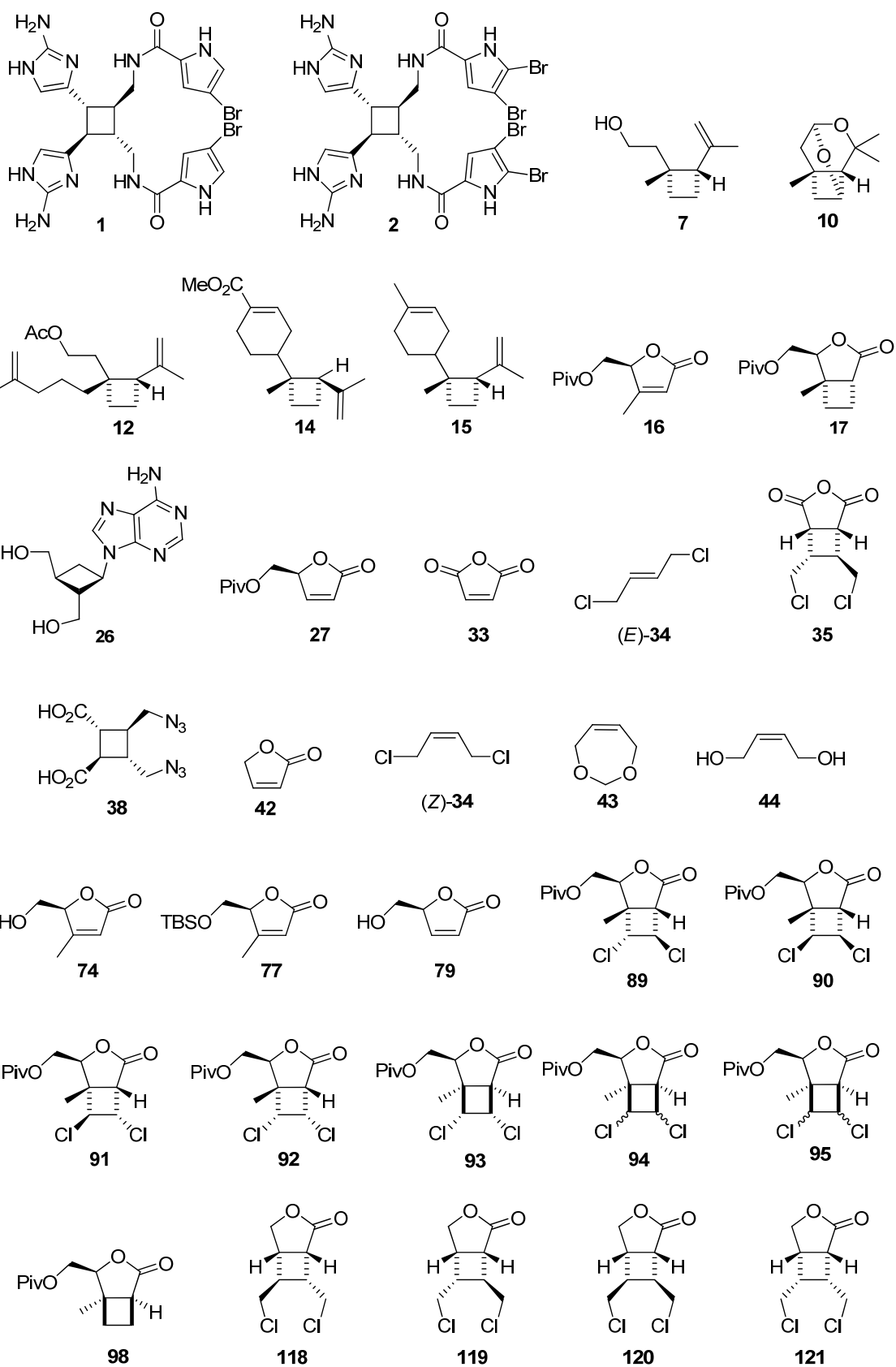
*Apèndix d'espectres – volum a part i CD*

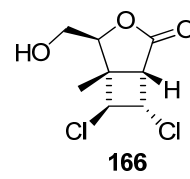
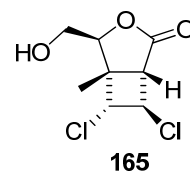
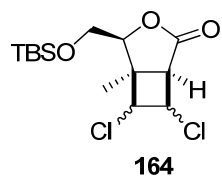
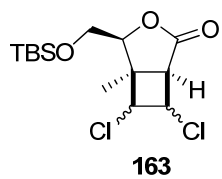
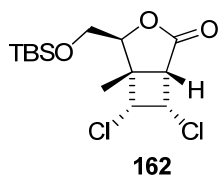
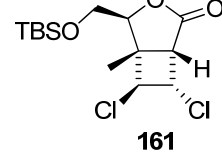
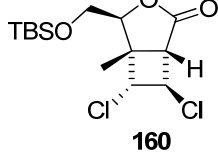
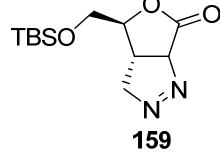
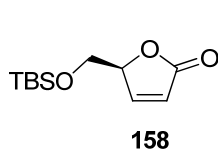
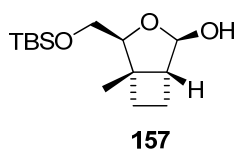
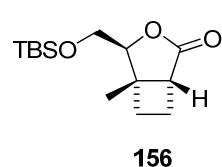
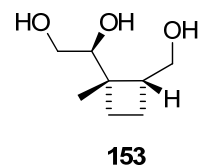
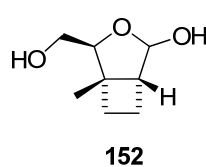
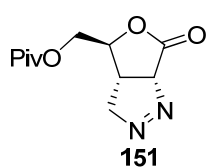
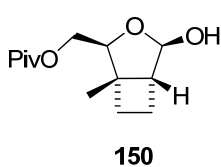
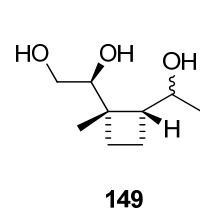
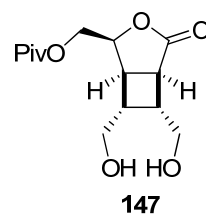
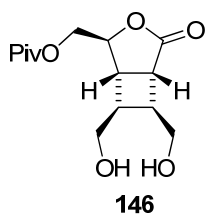
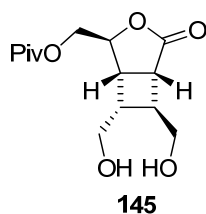
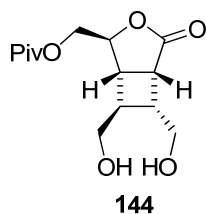
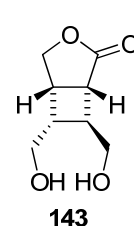
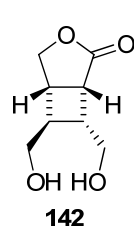
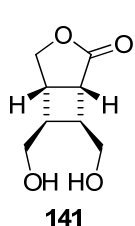
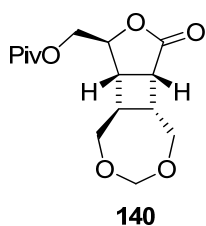
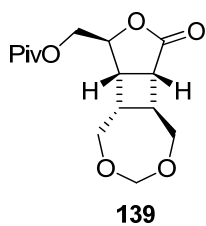
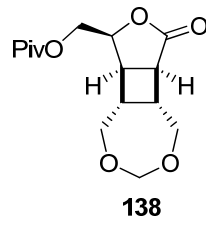
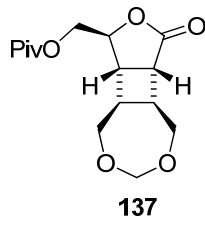
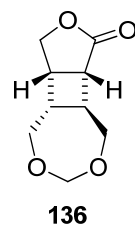
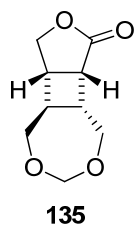
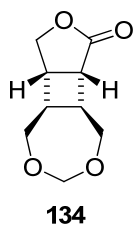
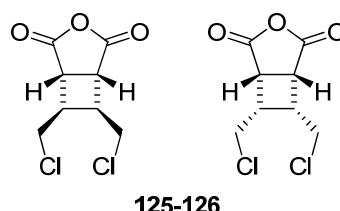
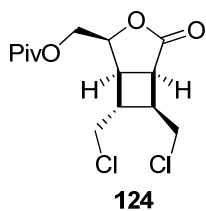
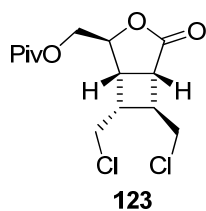
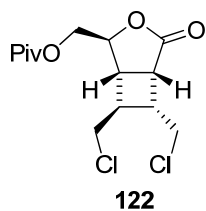


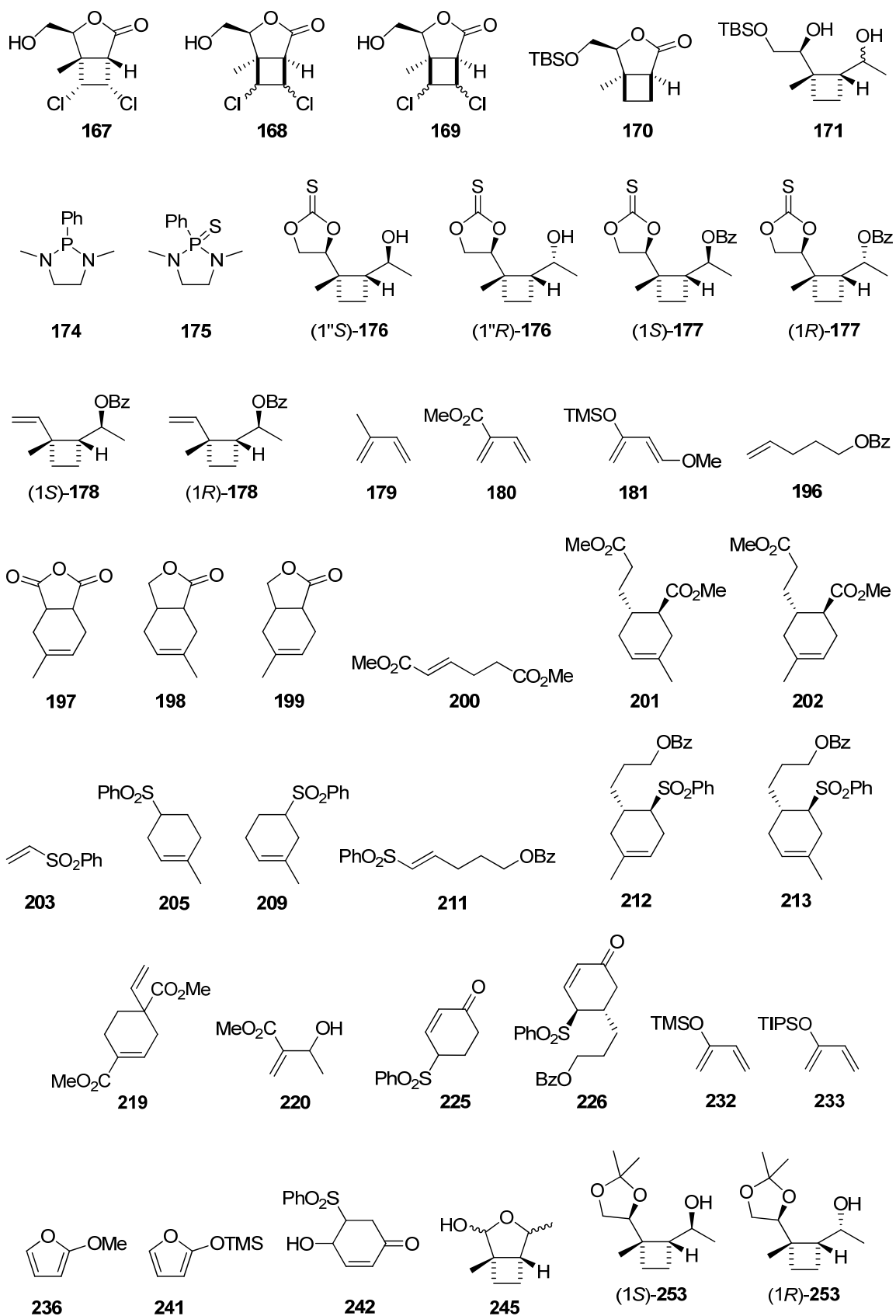
## *Índex de fórmules*

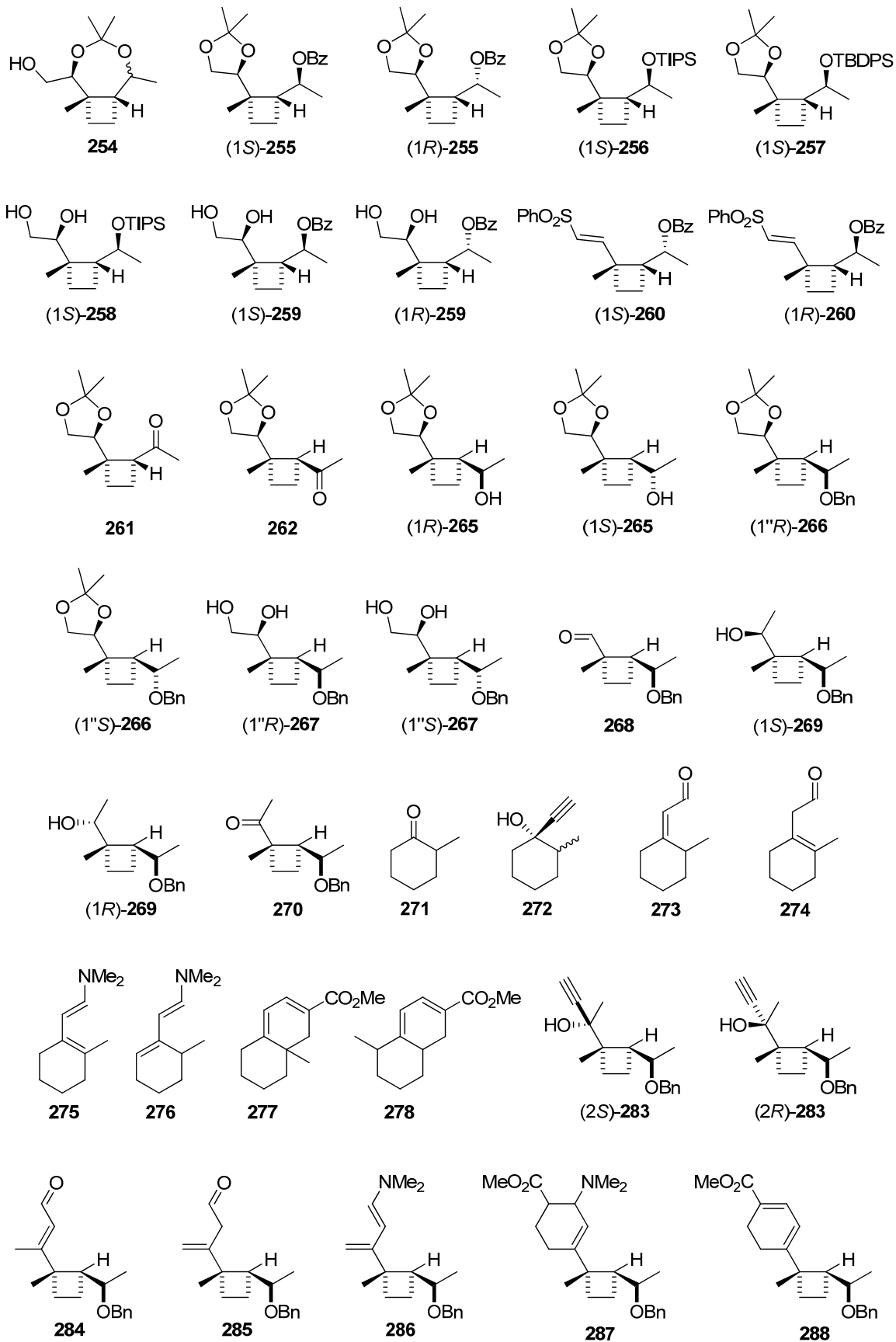
---

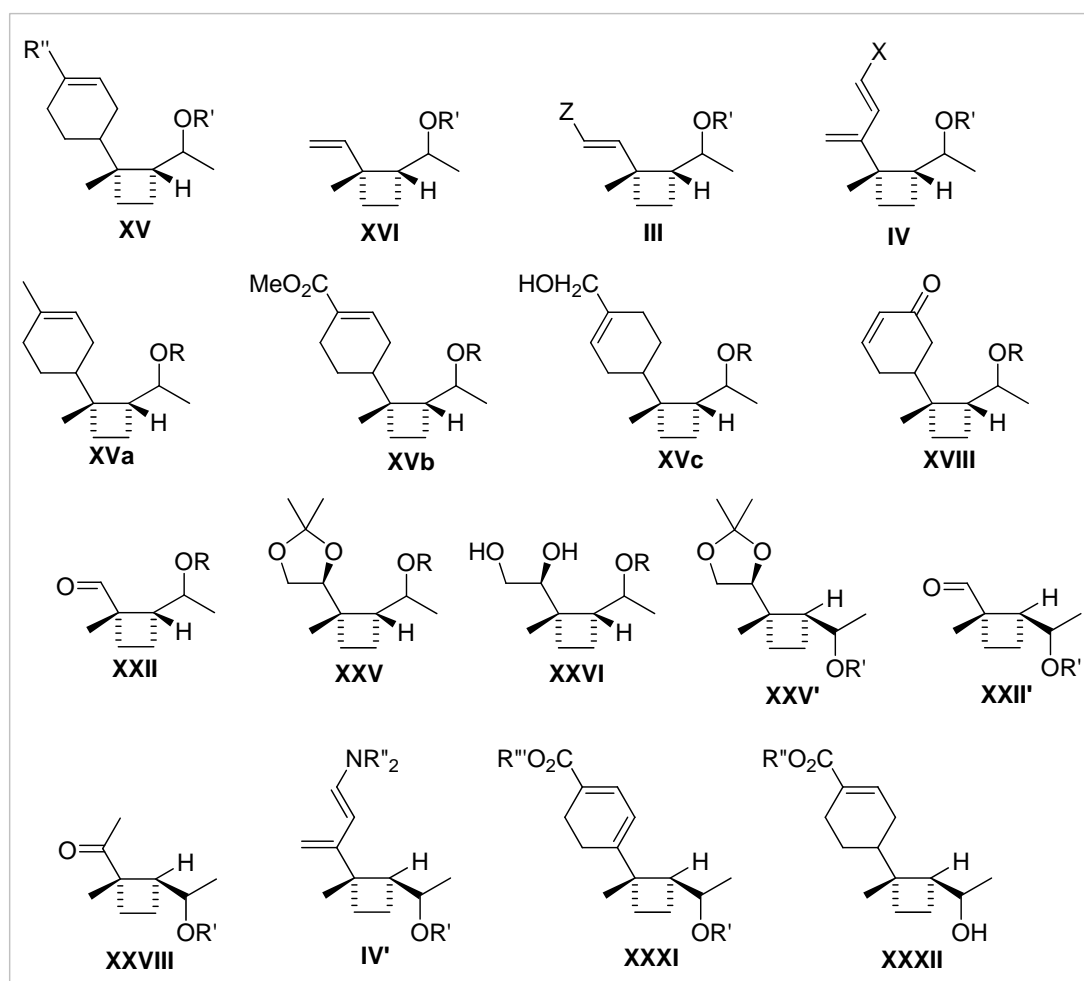
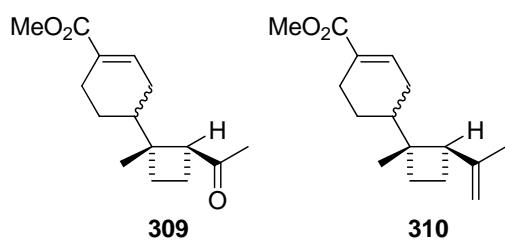
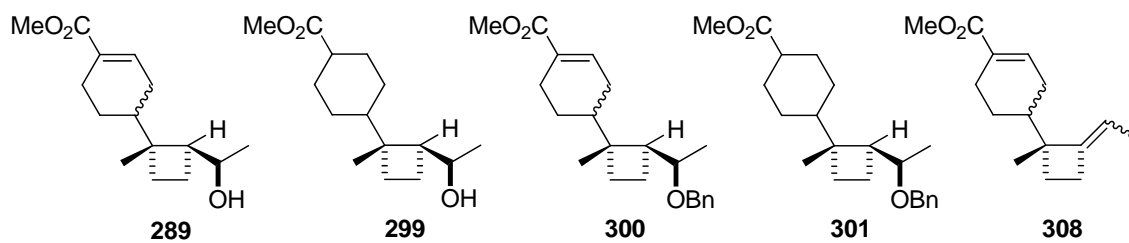
















## *I. Introducció i objectius*

---

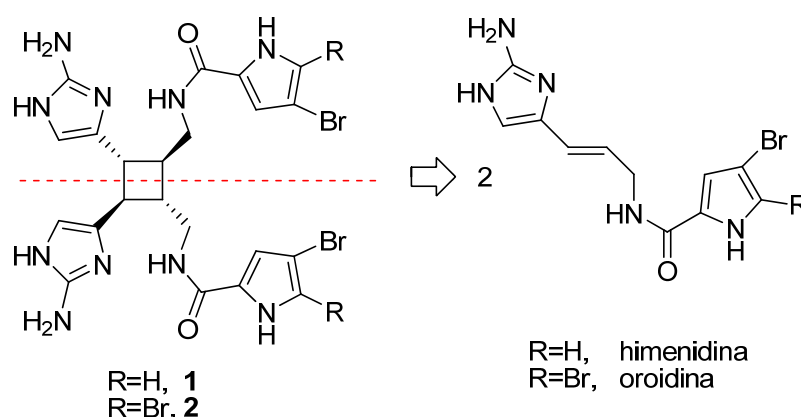


## 1. PRODUCTES NATURALS AMB ESTRUCTURA CICLOBUTÀNICA

La naturalesa sintetitza una gran varietat de productes que contenen en la seva estructura un anell de ciclobutà. Molts d'ells presenten activitat biològica i han estat àmpliament estudiats degut al seu ús en la medicina i en l'agricultura. D'aquests se'n poden destacar els terpens ciclobutànics i els compostos amb estructura ciclobutànica tetrasubstituïda.

### 1.1. Productes naturals amb estructura ciclobutànica tetrasubstituïda

Existeix una família de productes naturals ciclobutànics que provenen, en la seva biogènesi, de la dimerització d'un substrat insaturat<sup>1</sup> (Esquema 1). Aquests compostos presenten un anell de ciclobutà tetrasubstituït amb un elevat grau de simetria. Els més coneguts, i els primers que van ser aïllats, són l'esceptrina, **1**, i la dibromoesceptrina, **2**, (Esquema 1) alcaloides aïllats de l'esponja de mar *Agelas sceptrum* l'any 1981,<sup>2</sup> que mostren una potent activitat antivírica, antimuscarínica, antibacteriana i antihistamínica. També són altament actius en el tractament de la fibrosi cística i de l'Alzheimer.<sup>2,3</sup>



**Esquema 1.** Esponja de mar *Agelas Sceptrum*, estructura d'**1** i **2** i els seus precursors.

<sup>1</sup> a) Dembitzky, V. M. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1-33. b) Sergeiko, A.; Poroikov, V. V.; Hanus, L. O.; Dembitzky, V. M. *Open Med. Chem. J.* **2008**, *2*, 26-37.

<sup>2</sup> Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.

<sup>3</sup> a) Keifer, P. A.; Schwartz, R. E.; Koker, M. E. S.; Hughes, R. G.; Rittschof, D.; Rinehart, K. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965-2975. b) Rosa, R.; Silva, W.; de Motta, E.; Rodríguez, A. D.; Morales, J. J.; Ortiz, M. *Experientia* **1992**, *48*, 885-887. c) Cafieri, F.; Carnuccio, R.; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O.; Vallefucio, T. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2283-2288.

En els darrers anys, s'ha aïllat una àmplia varietat de nous productes naturals d'estructura ciclobutànica tetrasubstituïda, com per exemple el compost **3**, extret de la planta africana *Combretum albopunctatum*,<sup>4</sup> l'àcid sagerínic, **4**, que es troba en la *Salvia officinalis*,<sup>5</sup> la incarvilateïna, **5**, aïllada de la planta medicinal xinesa *Incarvillea sinensis* amb activitat analgèsica<sup>6</sup> i tota una sèrie de dipiperamides, amb activitat inhibidora d'enzims Citocrom P450, aïllades del *Piper nigrum*,<sup>7</sup> com la dipiperamida A, **6** (Figura 1).

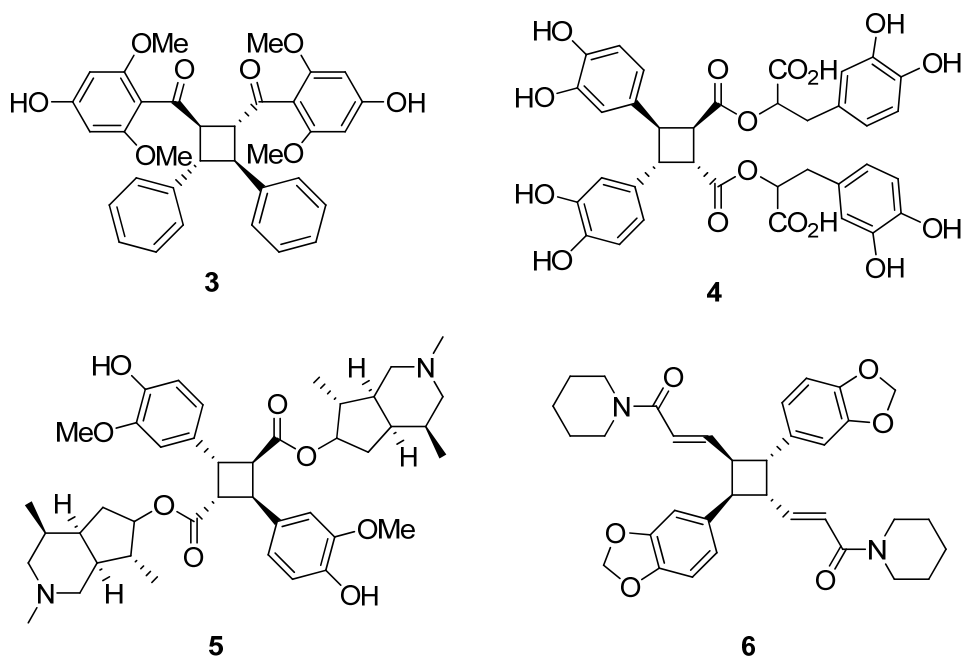


Figura 1. Exemples de productes naturals amb estructura ciclobutànica tetrasubstituïda.

## 1.2. Terpens amb estructura ciclobutànica

El monoterpè (+)-grandisol, **7**, aïllat l'any 1969 com el component majoritari de la feromona d'agregació segregada pels mascles del bequerut del cotoner *Anthonomus grandis*,<sup>8</sup> s'ha utilitzat per combatre les plagues d'aquest insecte en les collites de cotó (Figura 2). Aquest compost també s'ha descrit com a part del complex feromonal de mascles d'escarabats barrinadors de l'escorça com *Pityophthorus pityographus*,<sup>9</sup>

<sup>4</sup> Katerere, D. R.; Gray, A. I.; Kennedy, A. R.; Nash, R. J.; Waigh, R. D. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 433-438.

<sup>5</sup> Lu, Y.; Foo, L. Y. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 91-94.

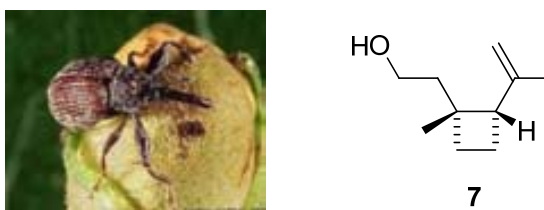
<sup>6</sup> Chi, Y.; Yan, W.; Li, J. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2376-2378.

<sup>7</sup> a) Fujiwara, Y.; Naithou, K.; Miyazaki, T.; Hashimoto, K.; Mori, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2497-2499. b) Tsukamoto, S.; Cha, B.-C.; Ohta, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1667-1671. c) Wei, K.; Li, W.; Koike, K.; Chen, Y.; Nikaido, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1164-1176.

<sup>8</sup> Tumilson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010-1012.

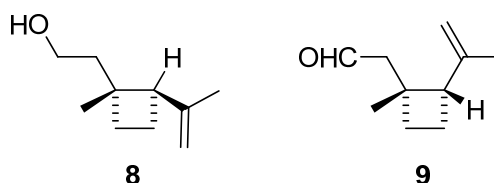
<sup>9</sup> Francke, W.; Pan, M.-L.; Koning, W. A.; Mori, K.; Puapoomchareon, P.; Heuer, H.; Vitè, J. P. *Naturwissenschaften* **1987**, *74*, 343-345.

*Pityogenes bidentatus*, *Pityogenes quadridens*, *Pityogenes calcatarus*<sup>10</sup> i *Curculio caryae*.<sup>11</sup>



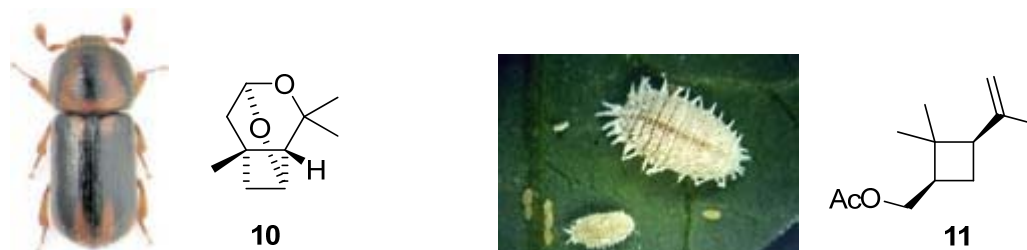
**Figura 2.** Bequerut del cotoner i estructura de 7.

L'isòmer *trans* del (+)-grandisol, el fraganol, **8**, (Figura 3) aïllat d'extractes de la planta *Artemisia fragans*,<sup>12</sup> va resultar ésser de 100 a 200 cops menys actiu que el compost *cis* en assajos d'atracció de les femelles del bequerut del cotoner. El grandisol i el seu producte d'oxidació, el grandisal, **9**, també han estat descrits com a components de la feromona d'agregació dels bequeruts dels pins i avets del gènere *Pissodes* (Figura 3).<sup>13</sup>



**Figura 3.** Estructures de monoterpens ciclobutànics relacionats amb el (+)-grandisol.

La (+)-lineatina, **10**, és un component essencial de la feromona d'agregació segregada per les femelles de l'escarabat de l'ambròsia *Trypodendron lineatum*, un coleòpter que perfora l'albeca de moltes coníferes i es manifesta en forma de plaga forestal dels boscos d'Europa i Amèrica del Nord (Figura 4).<sup>14</sup> Un altre monoterpè, l'acetat de ((1*R*,3*R*)-2,2-dimetil-3-isopropenilciclobutil)metil, **11**, s'ha descrit com la feromona sexual de l'escarabat dels cítrics *Planococcus citri* (Figura 4).<sup>15</sup>



**Figura 4.** Escarabat de l'ambròsia, estructura de **10**, escarabat dels cítrics i estructura d'**11**.

<sup>10</sup> Francke, W.; Bartels, J.; Krohn, S.; Schulz, S.; Baader, E.; Tengo, J.; Schneider, D. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 539-542.

<sup>11</sup> 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*, 965-977.

<sup>12</sup> Bohlman, F.; Zdero, C.; Faas, U. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2904-2909.

<sup>13</sup> Booth, D. C.; Phillips, T. W.; Claesson, A.; Silverstein, R. M.; Lanier, G. N.; Wesr, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 1-12.

<sup>14</sup> MacConnell, J. G.; Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549-561.

<sup>15</sup> Bierl-Leonhardt, B. A.; Moreno, D. S.; Schwarz, M.; Fargerlund, J.; Plimmer, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 389-392.

L'acetat d'(1*R*,2*S*)-*cis*-2-isopropenil-1-(4-metilpent-4-en-1-il)ciclobutiletanol, **12**, és un sesquiterpè que s'ha caracteritzat recentment com a component de la feromona sexual segregada per les femelles de poll blanc *Aspidiotus nerii*, important plaga que afecta als llimoners<sup>16</sup> (Figura 5). Un altre sesquiterpè, la pestalotiopsina A, **13**, es troba present en el *Pestalotiopsis* sp., fong endofíllic associat amb l'escorça i les fulles del teix del pacífic *Taxus brevifolia* (Figura 5). Aquest compost ciclobutànic ha presentat activitat immunosupressora i citotoxicitat en assajos preliminars.<sup>17,18</sup>

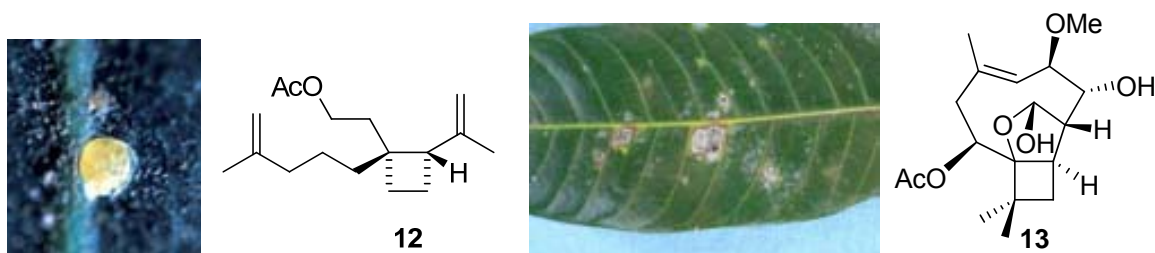


Figura 5. Poll blanc, estructura de **12**, fulla afectada per *Pestalotiopsis* sp. i estructura de **13**.

El sesquiterpè dunnia, **14**, fou aïllat l'any 1998 de la planta *Illicium dunnianum*, que es troba al sud de Xina i s'utilitza en medicina tradicional a Hong Kong.<sup>19</sup> El cumacrè, **15**, que presenta una gran analogia estructural amb **14**, fou aïllat l'any 2005 de les fulles del xiprer californià *Cupressus macrocarpa*<sup>20</sup> (Figura 6). En l'actualitat, encara no s'han fet estudis de l'activitat biològica de cap d'aquests dos compostos.

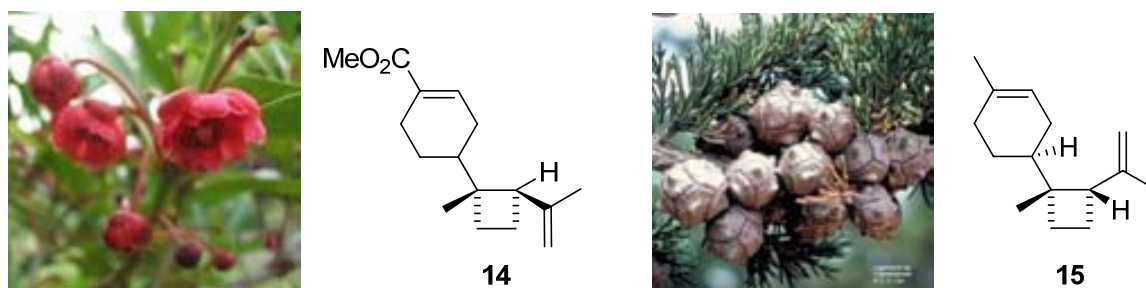


Figura 6. *Illicium dunnianum*, estructura de **14**, *Cupressus macrocarpa* i estructura de **15**.

<sup>16</sup> Einhorn, J.; Guerrero, A.; Ducrot, P.-H.; Boyer, F.-D.; Gielselmann, M.; Roelofs, W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9867-9872.

<sup>17</sup> Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Yoshida, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2122-2124.

<sup>18</sup> Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Okada, G.; Esumi, Y.; Uzawa, J.; Yoshida, S. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 313-319.

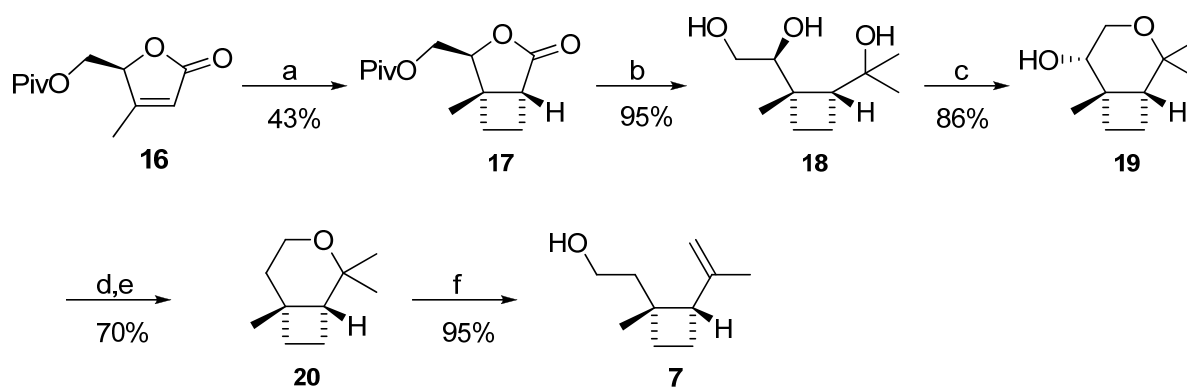
<sup>19</sup> Sy, L.-K.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 301-302.

<sup>20</sup> Cool, L. G. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 249-260.

## 2. OBJECTIUS

El nostre grup de recerca ve desenvolupant des de fa uns anys una línia d'investigació dirigida a la síntesi estereoselectiva de compostos ciclobutànics utilitzant com a pas clau la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones enantiomèricament pures a diferents substrats insaturats.<sup>21</sup> Aquesta metodologia ha estat emprada amb èxit en la síntesi de feromones ciclobutàniques i anàlegs ciclobutànics de nucleòsids.

Així, s'ha preparat el (+)-grandisol, **7**,<sup>22</sup> utilitzant com a precursor quiral la (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **16**. La creació de l'anell ciclobutànic s'ha portat a terme mitjançant la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la lactona **16** a etilè. A partir del cicloadducte **17**, i després de diverses transformacions que transcorren eficientment, s'obté el producte desitjat amb un rendiment global del 24% des de **16** (Esquema 2).



a)  $h\nu$ , etilè, acetona; b) MeLi, THF; c) TsCl, DMAP, pir.; d) TCDI, THF; e)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, toluè; f) LDA, hexà.

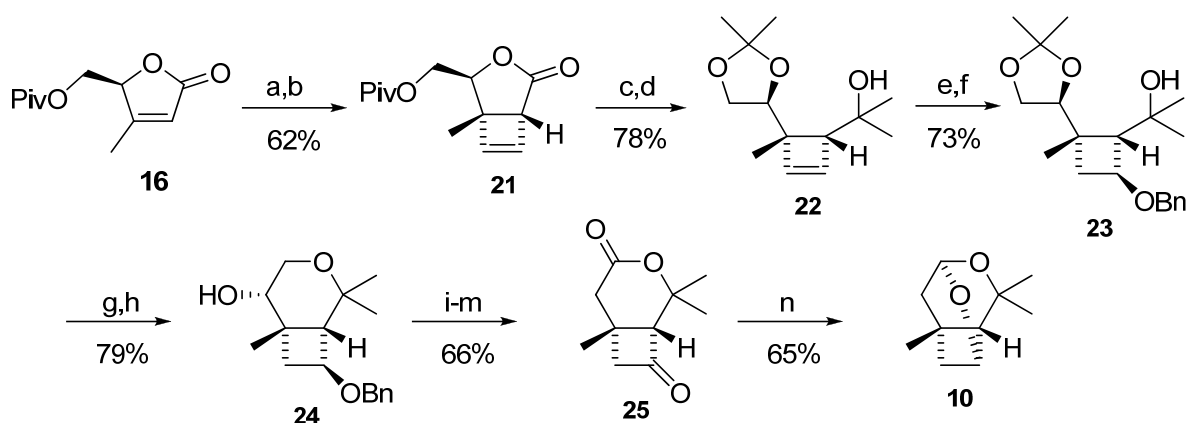
Esquema 2. Síntesi de (+)-grandisol, **7**, Font i col. (1996).

Més recentment, s'ha sintetitzat la (+)-lineatina, **10**.<sup>23</sup> En aquesta seqüència sintètica també es parteix de la 2(5*H*)-furanona quiral **16**, però en aquest cas la reacció fotoquímica es duu a terme amb (*Z*)-1,2-dicloroetilè (Esquema 3). Seguidament, la reacció de deshalogenació mitjançant tractament amb Zn condueix al producte ciclobutènic **21**. Posteriors transformacions permeten l'obtenció del compost objectiu amb un rendiment global del 15% des de **16**.

<sup>21</sup> a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1267-1278. b) Gregori, A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6961-6962. c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 163-165. d) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6695-6697. e) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2437-2447. f) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Fu, X.; Racamonde, M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1283-1289.

<sup>22</sup> Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1279-1292.

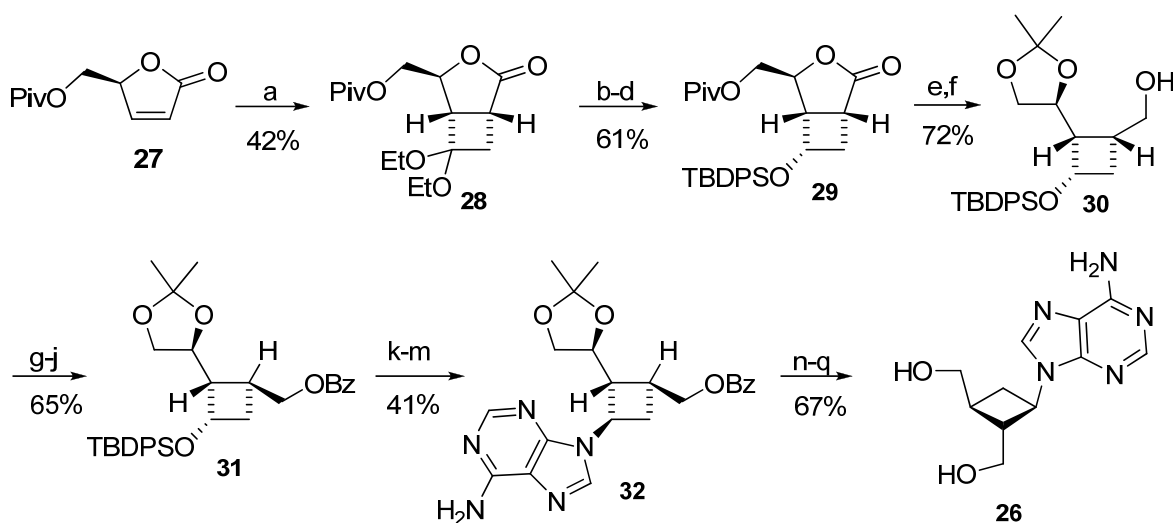
<sup>23</sup> Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Parella, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1449-1452.



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

Esquema 3. Síntesi de (+)-lineatina, **10**, Alibés i col. (2004).

L'any 2007, el nostre grup de recerca va publicar la síntesi del ciclobut-A, **26**,<sup>24</sup> anàleg ciclobutànic de l'Oxetanocina A, que presenta activitat antiviral d'ampli espectre en front el VIH-1 i varis herpes virus (Esquema 4).<sup>25</sup>



a)  $h\nu$ , 1,1-dietoxietilè,  $\text{Et}_2\text{O}$  b) *p*-TsOH, acetona; c) L-Selectride, THF; d) TBDPSCI, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; f) HCl cat.,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.,  $\text{CuSO}_4$  anh., acetona; g) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; h)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH; i)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH; j) BzCl, pir., DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; k) TBAF, THF; l) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; m) adenina,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-C-6; n)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH; o) TFA: $\text{H}_2\text{O}$  (8:1); p)  $\text{NaIO}_4$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; q)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH.

Esquema 4. Síntesi de ciclobut-A, **26**, Alibés i col. (2007).

<sup>24</sup> Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2827-2830.

<sup>25</sup> a) Norbeck, D. W.; Kern, E.; Hayashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hady, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1281-1285. b) Field, A. K.; Tuomari, A. V.; McGeever-Rubin, B.; Terry, B. J.; Mazina, K. E.; Haffey, M. L.; Hagen, M. E.; Clark, J. M.; Braitman, A.; Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Zahler, R. *Antiviral Res.* **1990**, 13, 41-52.

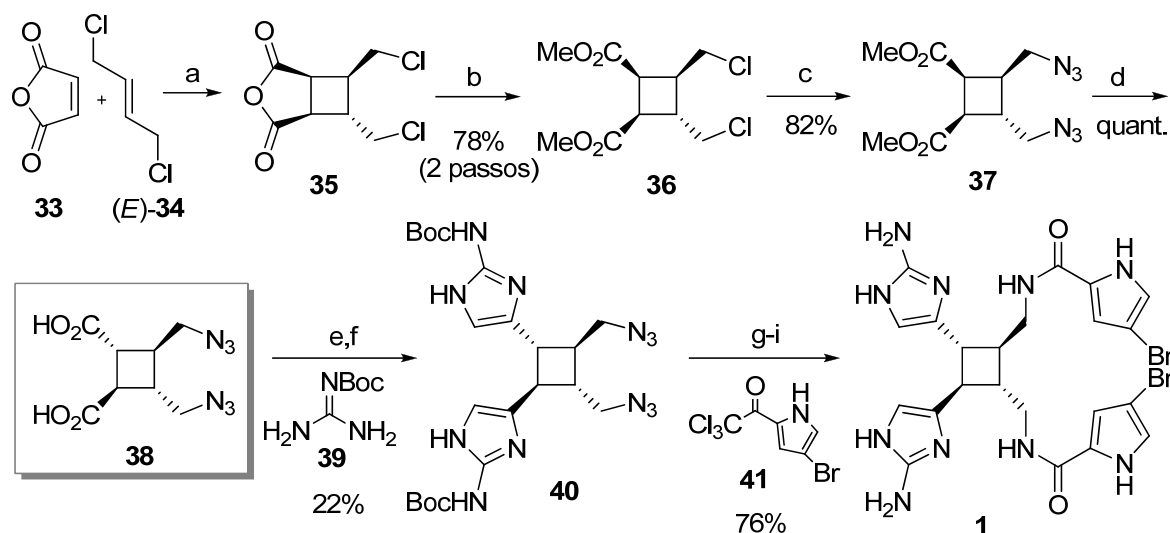


Aquesta ruta sintètica té com a etapa clau la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (S)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona, **27**, al dietilacetal de cetena. Posteriors transformacions condueixen al ciclobut-A, **26**, amb un rendiment global del 8% des de **27** (Esquema 4).

Aprofitant l'àmplia experiència del nostre grup de recerca en la síntesi de productes ciclobutànics utilitzant una reacció de fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5H)-furanona quiral a un substrat insaturat, es van proposar dos projectes que tenien com a nexa comú aquesta reacció. Així doncs, els objectius de la present tesi doctoral van ser:

### Objectiu 1: Preparació de derivats ciclobutànics tetrasubstituïts. Estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a 2-butens 1,4-disubstituïts

L'any 2004 Birman i Jiang<sup>26</sup> van publicar la primera síntesi de l'esceptrina racèmica on l'anell de ciclobutà es forma via una reacció fotoquímica d'anhidrid maleïc amb (*E*)-1,4-dicloro-2-butè, (*E*)-**34**, (Esquema 5). En aquesta reacció només s'obté el diastereòmer **35** en què es manté la configuració relativa *trans* dels substituents de l'alquè. La posterior metanòlisi i formació de l'azida genera el compost **37**. La hidròlisi dels èsters metàlics per a formar el diàcid ve acompanyada d'una epimerització que dóna lloc al derivat tetrasubstituït **38**, termodinàmicament més estable, on tots els substituents veïnals del ciclobutà estan en *trans*. En aquest intermedi clau, els grups carboxil permeten l'elaboració dels anells d'imidazole i els grups azido, la incorporació dels anells de pirrole. La seqüència sintètica té un rendiment global del 10% en 9 passos.

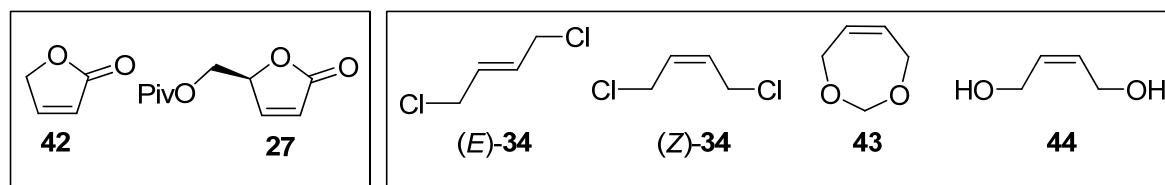


a)  $h\nu$ ,  $\text{Ph}_2\text{CO}$ ; b)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; c)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{KI}$ ,  $\text{DMF}$ ; d)  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ; e) i.  $\text{SOCl}_2$ ; ii.  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; iii.  $\text{HBr}$  aq.; f) **39**,  $\text{DMF}$ ; g) i.  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{THF}$ ; ii.  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; h) **41**,  $\text{DMF}$ ; i)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Esquema 5. Síntesi de la ( $\pm$ )-esceptrina, **1**, Birman i Jiang (2004).

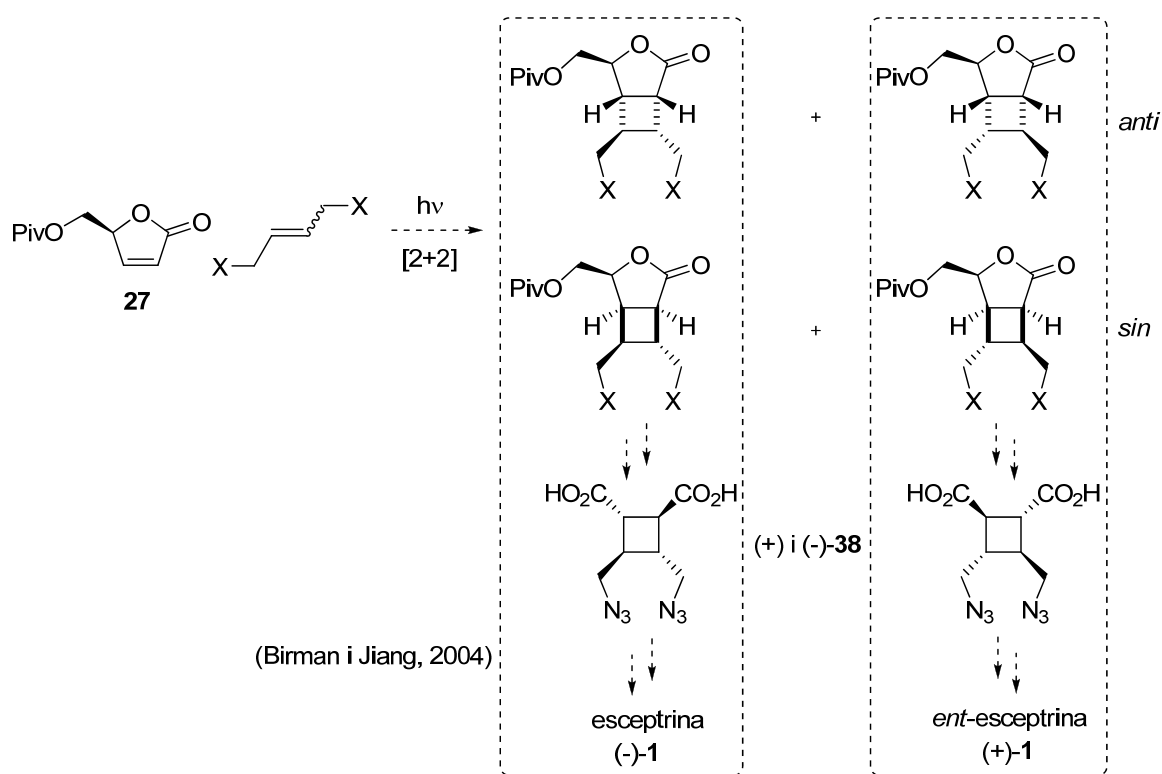
<sup>26</sup> Birman, V. B.; Jiang, X.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2369-2371.

Tenint present l'experiència del grup en la preparació de derivats ciclobutànics i l'exemple de la síntesi racèmica publicada per Birman i Jiang, es va decidir emprendre un estudi de la reacció fotoquímica de les 2(5*H*)-furanones **42** i **27** amb diferents 2-butens 1,4-disubstituïts (Figura 7) que conduiria a la formació de compostos ciclobutànics tetrasubstituïts. En aquest estudi s'avaluarà el rendiment químic i el curs estereoquímic de la reacció en funció de les condicions emprades.



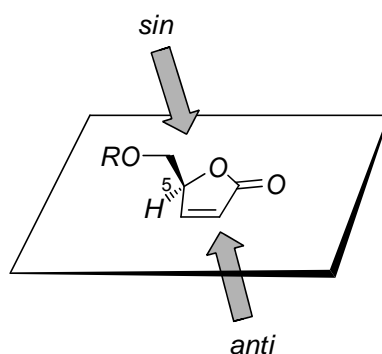
**Figura 7.** 2(5*H*)-furanones i 2-butens utilitzats en l'estudi de reactivitat per a l'obtenció de productes ciclobutànics tetrasubstituïts.

Mitjançant la reacció de la 2(5*H*)-furanona quiral **27** es podrien obtenir derivats ciclobutànics tetrasubstituïts enantiomèricament purs que, en cas d'afavorir una disposició *trans* entre les cadenes provinents de l'alquè, podrien conduir a la formació, en poques etapes, d'ambdós enantiòmers de **38**. Posteriorment, seguint la metodologia descrita per Birman i Jiang, es podria assolir la síntesi de la (+)- i la (-)-esceptrina, (+)- i (-)-**1**, (Esquema 6).



**Esquema 6.** Estratègia sintètica dissenyada per a la síntesi de (+)- i (-)-esceptrina, (+)- i (-)-**1**.

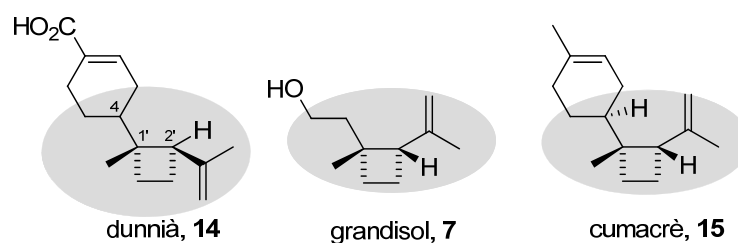
Arribats a aquest punt, cal definir els termes utilitzats al llarg d'aquest treball per a indicar la diastereoselectivitat facial obtinguda en les reaccions de fotocicloaddició [2+2] descrites. Així, s'utilitzarà la nomenclatura *anti* i *sin* per a designar la proquiralitat de les dues cares diastereotòpiques de les 2(5*H*)-furanones substituïdes a la posició C-5 (Figura 8). El cicloadducte *sin* es formarà quan l'alquè s'apropi per la cara de la lactona més impedida, que presenta el substituent de la posició C-5 (cara  $\beta$ ). El diastereòmer *anti* serà l'oposat (cara  $\alpha$ ).



**Figura 8.** Nomenclatura emprada per a designar l'atac d'un alquè a una 2(5*H*)-furanona quiral substituïda a la posició C-5.

## Objectiu 2: Aproximació sintètica cap al dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**.

La similitud estructural entre el grandisol, **7**, i els sesquiterpens dunnia, **14**, i cumacrè, **15**, (Figura 9) va suggerir la possibilitat de dissenyar una aproximació sintètica cap a **14** i **15** anàloga a l'emprada anteriorment en el nostre grup de recerca per a la síntesi del monoterpè **7**.

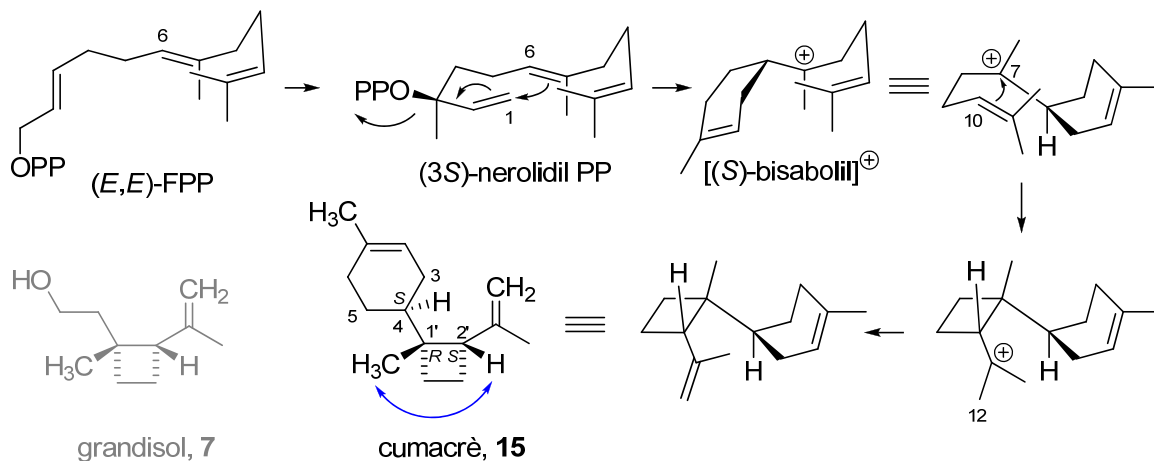


**Figura 9.** Estructura de **14**, **7** i **15**.

Com s'observa en la Figura 9, el dunnia, **14**, presenta la configuració del centre C-2' invertida respecte a la del grandisol, fet que no es dona en el cumacrè, **15**. L'assignació de les configuracions relatives dels centres estereogènics dels sesquiterpens **14** i **15** s'ha realitzat en els treballs on es descriu el seu aïllament.

Cool utilitza dos mètodes per a l'elucidació estructural i estereoquímica del cumacrè.<sup>20</sup> En primer lloc, basant-se en una possible intervenció d'un enzim comú en la formació de tots els compostos que s'aïllen de les fulles del *Cupressus macrocarpa*, postula un mecanisme per a la biosíntesi de **15** (Esquema 7) que en podria justificar la

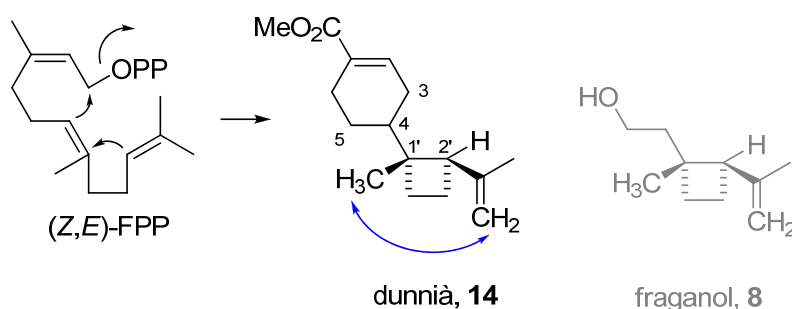
configuració relativa. El primer pas de la ruta biosintètica és la isomerització catalitzada del pirofosfat d'(*E,E*)-farnesil, [(*E,E*)-FPP], cap al pirofosfat de (3*S*)-nerolidil. La ionització d'aquest seguida de la formació de l'enllaç entre C-1 i C-6 (anell ciclohexènic) genera el carbocatió de l'(*S*)-bisabolil. Seguidament, la ciclació entre C-7 i C-10 (anell ciclobutànic) i posterior pèrdua del protó de C-12 condueix al cumacrè, **15**.



**Esquema 7.** Mecanisme proposat per a la biosíntesi de **15** via el carbocatió de l'(*S*)-bisabolil i assignació de la configuració relativa (n.O.e. marcat amb fletxes blaves a l'estructura de **15**), Cool (2005).

En el mateix treball, Cool determina la configuració relativa dels centres estereogènics de **15** utilitzant mètodes espectroscòpics. Amb aquests, s'assigna una disposició relativa *trans* entre el metil unit a C-1' i el grup isopropenil, a partir d'un intens pic creuat entre H-2' i el metil de C-1' en l'espectre de NOESY (Esquema 7). Pel que fa a la disposició relativa entre C-4 i C-1', es determina en base a experiments de NOESY amb l'ajut dels càlculs teòrics de les conformacions de mínima energia MM2 dels dos epímers possibles.

En referència al dunnia, **14**, Sy i Brown<sup>19</sup> postulen una ruta biosintètica que parteix del (*Z,E*)-FPP i que no justifica la configuració dels centres asimètrics (Esquema 8).

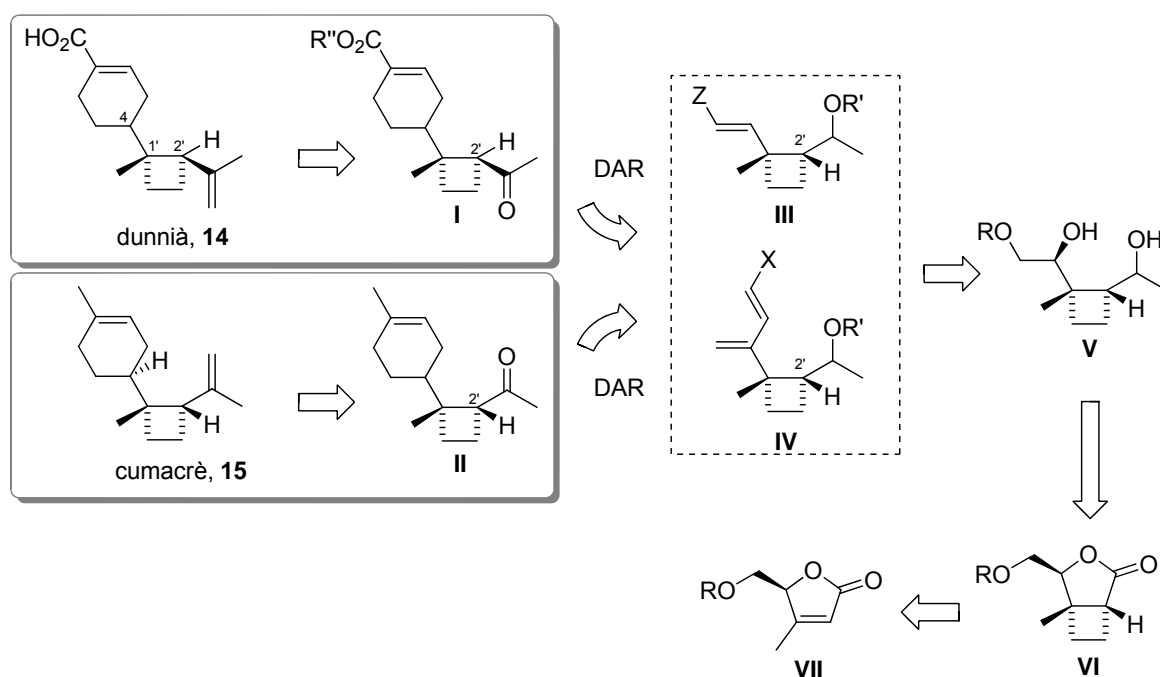


**Esquema 8.** Mecanisme proposat per a la biosíntesi de **14** i assignació de la configuració relativa (n.O.e. marcat amb fletxes blaves a l'estructura de **14**), Sy i Brown (1998).

Mitjançant mètodes espectroscòpics bidimensionals es defineix l'estructura de **14** i la geometria relativa dels substituents del ciclobutà. Així, es suggereix que el metil unit a C-1' i el grup isopropenil es troben en una disposició *cis* ja que en l'espectre de NOESY

s'observa correlació entre un dels protons vinílics i el metil angular. Per tant, la disposició relativa dels grups metil i 2-propenil de **14** coincidiria amb la del monoterpè fraganol, **8**, i no amb la del grandisol. Per altra banda, no s'assigna la configuració relativa entre C-4 i C-1' (Esquema 8).

En l'Esquema 9 es mostra l'anàlisi retrosintètica dissenyada per a la preparació de **14** i **15**, que té com a punts clau, la construcció de l'anell de ciclobutà i de l'anell de ciclohexè. La ruta sintètica prevista conduiria a l'obtenció dels productes objectiu de forma controlada i estereoselectiva permetent així confirmar les assignacions configuracionals dels productes naturals aïllats de les corresponents plantes. Els productes objectiu **14** i **15** provindrien de l'olefinació dels intermedis **I** i **II**, respectivament.



Esquema 9. Anàlisi retrosintètica proposada per a la síntesi de **14** i **15**.

L'anell de 6 membres d'**I** i **II** es podria formar mitjançant una reacció de Diels-Alder a través de dues vies alternatives: a partir d'un dienòfil com **III** o bé d'un diè com **IV**. Ambdós podrien derivar de l'intermediari ciclobutànic **V**. Aquest es pot relacionar amb el bicicle **VI**, que es prepararà, seguint les metodologies ja estudiades en el grup de recerca, mitjançant una reacció de fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5*H*)-furanona quiral convenientment funcionalitzada **VII** a etilè o a un equivalent sintètic d'aquest.

Cal remarcar que per a la preparació del dunnia, en algun punt de la seqüència sintètica caldrà invertir la configuració del centre C-2'.



*II. La reacció de fotocicloaddició [2+2].*

*Precedents*

---





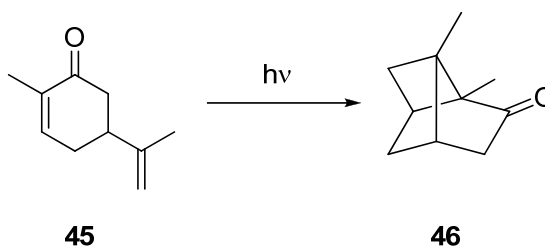
## 1. REACCIÓ DE FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] D'ENONES A SUBSTRATS INSATURATS

Tant l'estudi de reactivitat dissenyat per a la síntesi de productes ciclobutànics tetrasubstituïts (Objectiu 1) com la síntesi dels sesquiterpens dunnia, **14**, i cumacrè, **15**, (Objectiu 2) tenen com a pas clau la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones convenientment funcionalitzades a substrats insaturats.

Les reaccions fotoquímiques d'enones a olefines s'han utilitzat amb resultats molt satisfactoris en la preparació de sintons útils i versàtils<sup>27</sup> que han permès la síntesi de productes naturals.<sup>28</sup>

L'any 1908, Ciamician i Silber van utilitzar el sol com a font d'energia per induir la transformació de varis compostos orgànics, entre ells la carvona, **45**.<sup>29</sup> Malgrat que no van poder establir inequívocament les estructures dels fotoproductes, aquest esdeveniment fou reconegut com el descobriment de la reacció de fotocicloaddició [2+2].

Mig segle després, Büchi i Goldman, van descriure que l'exposició de la carvona a la llum solar proporcionava un producte que van poder caracteritzar com un cicloadducte [2+2] i al qual van anomenar fotocarvona, **46**, demostrant així les teories proposades a inici de segle.<sup>30</sup>



Esquema 10. Fotocicloaddició [2+2] intramolecular de la carvona, **45**.

Durant els anys 60 van aparèixer successives publicacions d'autors com Eaton,<sup>31</sup> de Mayo<sup>32</sup> i Corey<sup>33</sup> tractant la fotocicloaddició d'enones a alquens, essent l'inici de l'interès suscitat per aquest tipus de reacció des del punt de vista mecanístic. Aquests

<sup>27</sup> a) Lee-Ruff, E.; Madenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483. b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1537. c) Iriundo-Alberdi, J.; Greaney, M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801-4815. d) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.

<sup>28</sup> a) Baldwin, S. W. *Organic Photochemistry*, Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker: New York, 1981; capítol 2, p 123. b) Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; The Royal Society of Chemistry; London; 1986, capítol 9, p 163. c) Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145-162. d) Crimmins, M. T. *Comprehensive Organic Synthesis* 1991, Vol. 5, p 123-150. e) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683-703.

<sup>29</sup> Ciamician, G.; Silber, P. *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 1928-1935.

<sup>30</sup> Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4741-4748.

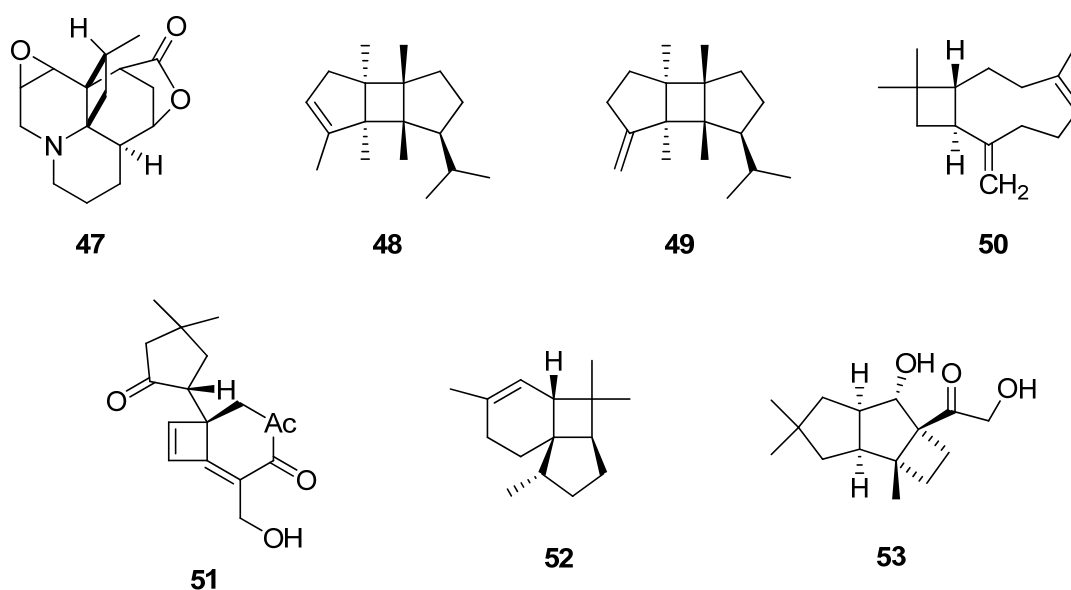
<sup>31</sup> a) Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2344-2348. b) Eaton, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3695-3698. c) Eaton, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 50-57.

<sup>32</sup> de Mayo, P.; Reid, S. T.; Yip, R. W. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2828-2835.

<sup>33</sup> Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570-5583.

treballs també van impulsar la investigació en el camp sintètic, ja que aquesta reacció permet la construcció d'arquitectures moleculars complexes.

La cicloaddició [2+2] fotoquímica d'enones cíclics amb una gran varietat de substàncies insaturades s'ha emprat com a pas clau en la síntesi de productes naturals que contenen un anell de ciclobutà en la seva estructura. Per exemple, s'ha utilitzat en la síntesi de: annotinina, **47**,<sup>34</sup>  $\alpha$  i  $\beta$ -bourbonè, **48** i **49**,<sup>35</sup> cariofilè, **50**,<sup>36</sup> formanosina, **51**,<sup>37</sup> (-)-italicè, **52**,<sup>38</sup> (-)-sulcatina G, **53**,<sup>39</sup> grandisol, **7**,<sup>22,40</sup> lineatina, **10**,<sup>41</sup> i esceptrina, **1**,<sup>26</sup> així com en la preparació d'intermedis sintètics que, per posteriors transformacions químiques, condueixen a productes que no contenen l'estructura ciclobutànica.



**Figura 10.** Productes naturals preparats a partir de fotocicloaddicions [2+2] d'enones a alquens.

Així mateix, s'han fet nombrosos estudis sobre la inducció d'asimetria en aquests sistemes que s'han aprofitat per fer síntesis estereoselectives.<sup>42</sup> En la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a olefines, l'estereoselectivitat pot ésser deguda a un centre estereogènic present en l'enona cíclica o bé a auxiliars quirals ancorats en aquesta. La rigidesa deguda a l'anell limita la llibertat conformacional, això fa que la

<sup>34</sup> Wiesner, K.; Poon, L.; Jirkovsky, I.; Fishman, M. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 433-444.

<sup>35</sup> a) White, J. D.; Gupta, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6171-6177. b) Brown, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 162-166. c) Yoshihava, K.; Ohta, Y.; Sakai, T.; Hirose, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2263-2264.

<sup>36</sup> a) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485-492. b) Corey, E. J.; Nozoe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1652-1653.

<sup>37</sup> Matsumoto, T.; Miyano, K.; Ohfuné, Y.; Azuma, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *26*, 3035-3038.

<sup>38</sup> Faure, S.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 255-259.

<sup>39</sup> Mehta, G.; Sreenivas, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3319-3321.

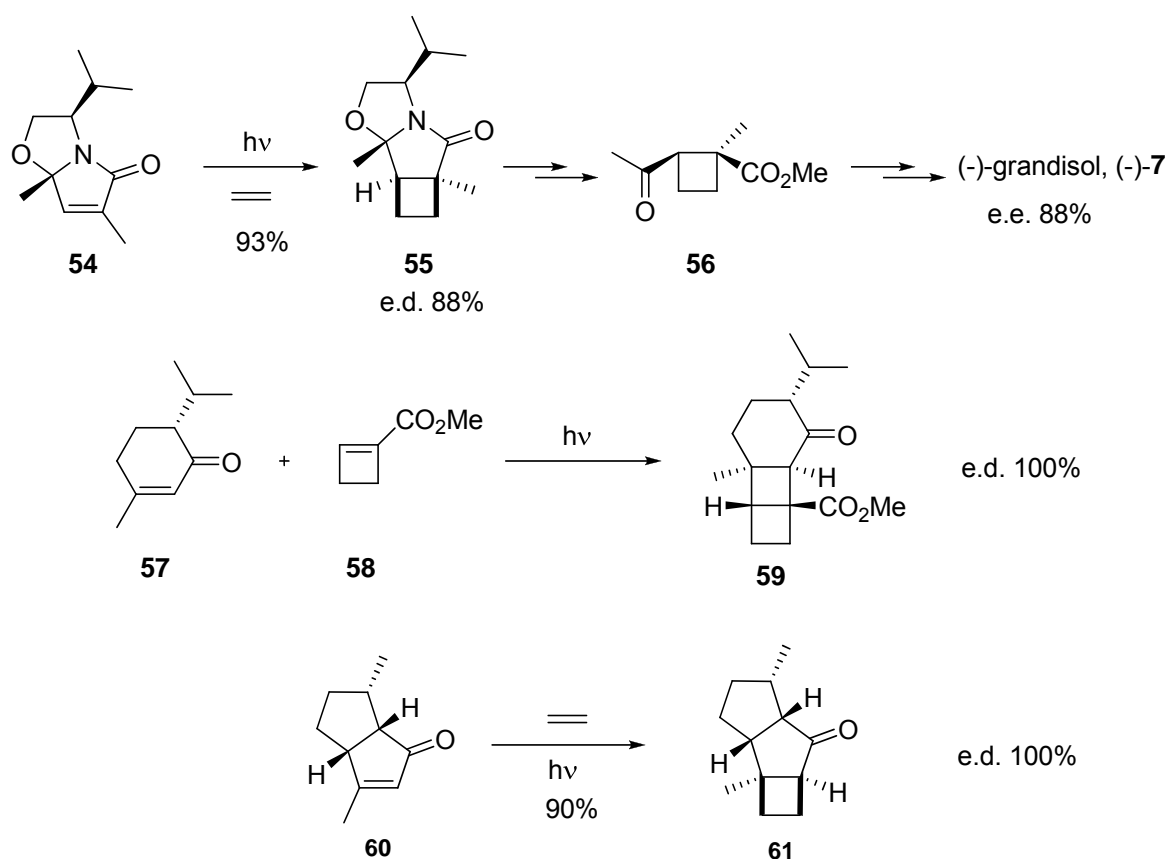
<sup>40</sup> Webster, F. X.; Silverstein, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5226-5231.

<sup>41</sup> Mori, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2197-2208.

<sup>42</sup> a) Ogino, T.; Yamada, K.; Isogai, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2445-2448. b) Williams, J. R.; Callahan, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479-4483. c) Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306-307. d) Lange, G. L.; Organ, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1425-1428. e) Piers, E.; Orellana, A. *Synthesis* **2001**, 2138-2142. f) García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1120-1125.

posició que ocupa el centre estereogènic, la grandària dels grups situats en ell i la presència d'altres substituents determinin la diastereoselectivitat facial.

En el primer exemple de l'Esquema 11, es descriu la fotocicloaddició [2+2] de la lactama bicíclica **54** a etilè, on el cromòfor tipus enona està unit a (*S*)-valinol, que actua com a auxiliar quiral. L'eliminació d'aquest, seguida de posteriors transformacions permeten obtenir el (-)-grandisol, (-)-**7**, amb un bon excés enantiomèric (88%).<sup>42c</sup> En el segon exemple, la irradiació de la piperitona **57**, amb un centre estereogènic en la posició  $\alpha$  carbonílica, en presència del ciclobutè **58** rendeix el producte tricíclic **59** com a únic diastereòmer.<sup>42b</sup> En el tercer cas, Piers i Orellana descriuen la preparació del tricicle **61** amb una estereoselectivitat total, resultat de l'aproximació exclusiva de l'etilè per la cara menys impedida de l'enona **60**.<sup>42e</sup>

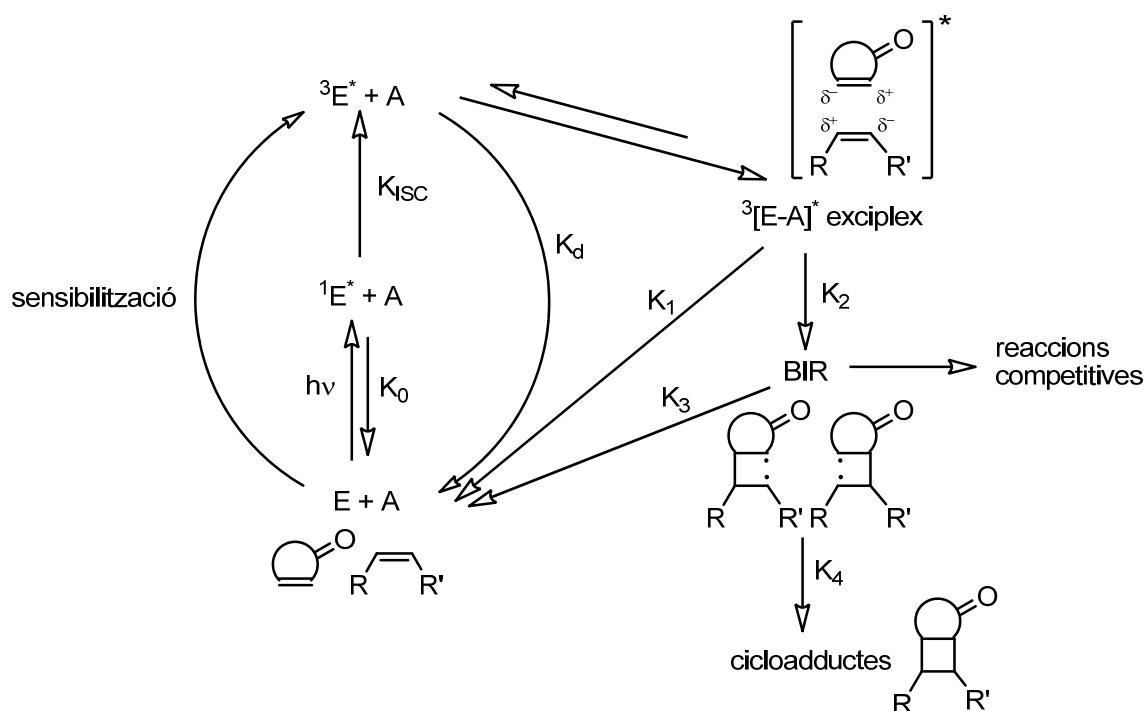


Esquema 11. Exemples d'inducció estereoselectiva.

### 1.1. Estudis mecanístics

Per a estudiar la reactivitat i el curs estereoquímic de les reaccions fotoquímiques d'enones a alquens, cal fer referència als treballs mecanístics publicats fins al moment, que han portat a la proposta de diferents hipòtesis sobre el camí de reacció que segueix l'excitació de l'enona en presència del substrat insaturat. En estudis paral·lels realitzats

per Corey<sup>33</sup> i per de Mayo<sup>32,43</sup> es proposa un mecanisme en què els compostos  $\alpha,\beta$ -insaturats arriben a l'estat singlet  $^1E^*$  per mitjà d'una excitació del tipus  $n\pi^*$  i que l'estat singlet  $^1E^*$ , mitjançant entrecruament entre sistemes, arriba a l'estat triplet excitat  $^3E^*$  (Esquema 12). També és possible promocionar una enona directament al seu estat triplet mitjançant una reacció sensibilitzada, si l'energia del triplet de l'enona és inferior a l'energia del triplet del sensibilitzador. Es postula que l'estat triplet excitat de l'enona  $^3E^*$  i l'estat fonamental del substrat insaturat A formen en primer lloc un exciplex  $^3[E-A]^*$ , també anomenat complex  $\pi$ -orientat. La formació d'aquest exciplex, segons aquest mecanisme, ve governada per les atraccions electrostàtiques entre les càrregues parcials de l'enona en l'estat excitat (que presenta una polarització contrària a l'estat fonamental) i l'alquè (amb la polarització pròpia de l'estat fonamental). En un nou pas es forma un dels nous enllaços carboni-carboni per a donar un intermedi 1,4-biradicalari BIR. Aquest intermedi pot desactivar-se revertint als productes de partida, donar productes secundaris o conduir als fotocicloadductes, mantenint-se la regioquímica de l'exciplex.



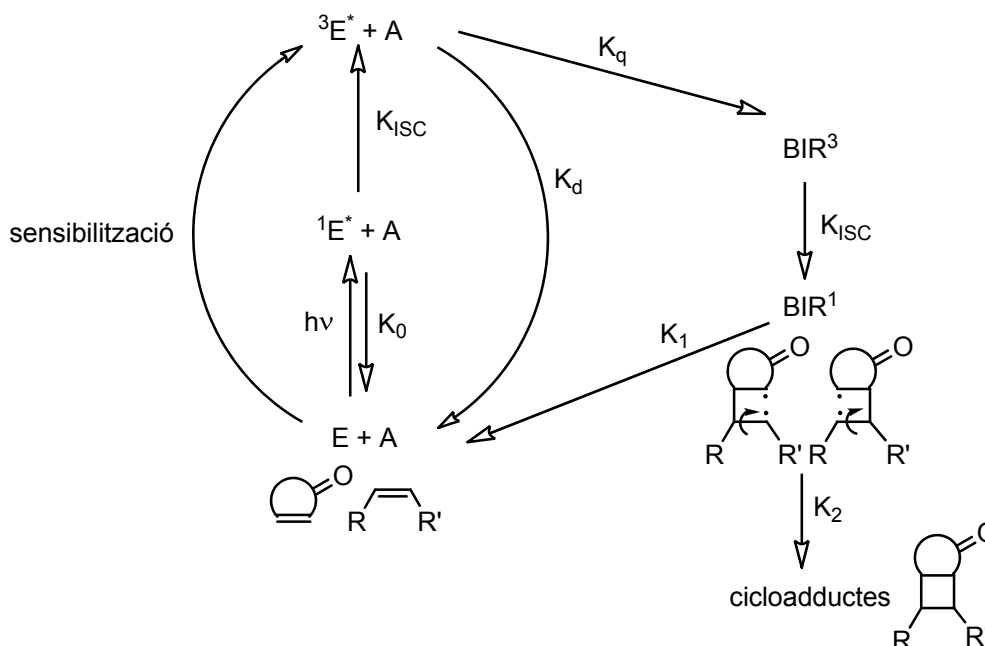
**Esquema 12.** Esquema mecanístic, Corey-de Mayo. E: enona; A: alquè; BIR: 1,4-biradical.

Estudis posteriors a la formulació del mecanisme de Corey i de Mayo discrepen en la formació de l'exciplex, el qual no ha estat mai detectat inequívocament, i postulen la formació directa dels 1,4-biradicals (Esquema 13).<sup>44</sup> Segons aquest mecanisme l'enona arriba a l'estat singlet  $^1E^*$  mitjançant una excitació del tipus  $\pi\pi^*$  o  $n\pi^*$ . Després de

<sup>43</sup> a) de Mayo, P. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41-47. b) Loutfy, R. O.; de Mayo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3559-3565.

<sup>44</sup> Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22.

passar a l'estat triplet excitat  $^3E^*$  i formar els biradicals en estat triplet, aquests poden experimentar la inversió de l'spin donant els biradicals en estat singlet, que poden evolucionar formant els cicloadductes o bé regenerar els substrats de partida. Segons aquest mecanisme és la competència entre el tancament cap als productes ( $K_2$ ) i la reversió cap a substrats de partida ( $K_1$ ) de cadascun dels possibles intermedis 1,4-biradicalaris isomèrics el que marcarà la regioselectivitat final de la reacció (Esquema 13). Aquest mecanisme, anomenat de Bauslaugh-Schuster-Weedon és el més acceptat actualment.



**Esquema 13.** Esquema mecanístic, Bauslaugh-Schuster-Weedon. E: enona; A: alquè; BIR: 1,4-biradical.

Segons ambdós propostes mecanístiques, la disposició relativa entre els substituents (R i R') derivats d'una olefina 1,2-disubstituïda vindrà marcada per una possible rotació del corresponent enllaç en els intermedis 1,4-biradicalaris prèvia al tancament cap als cicloadductes. Així doncs, en funció del temps de vida de les espècies 1,4-biradicalàries, es mantindrà la configuració de l'alquè (quan el temps de vida sigui curt, impedit una lliure rotació) o bé, en cas contrari, s'equilibrarà la relació de cicloadductes mitjançant la rotació de l'enllaç donant lloc a la possibilitat d'obtenir productes amb la geometria contrària a la de l'olefina de partida.

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

Malgrat que la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cícliques a alquens ha estat àmpliament estudiada, la utilització de  $\gamma$ -lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades (2(5H)-furanones) en reaccions fotoquímiques ha estat més reduïda.<sup>45</sup>

En aquest punt cal fer referència a les tècniques utilitzades per tal de portar a terme l'excitació d'una enona. Aquesta es pot realitzar mitjançant una irradiació directa (excitació de l'enona via l'absorció de llum ultraviolada) o bé mitjançant sensibilització (excitació de l'enona via la transferència d'energia d'un sensibilitzador en estat triplet).

Una 2(5H)-furanona necessita una longitud d'ona d'aproximadament 210 nm ( $\pi\pi^*$ ) i 250 nm ( $n\pi^*$ ) per excitar-se (en acetonitril).<sup>46</sup> Per tal de dur a terme una irradiació directa s'acostuma a utilitzar un filtre de quars (que deixa passar tot l'espectre de llum ultraviolada) i un dissolvent que no interfereixi en l'absorció de la 2(5H)-furanona. Quan l'excitació es duu a terme amb sensibilització s'acostuma a utilitzar la benzofenona, que té un màxim d'absorció a 250 nm corresponent a la transició  $\pi\pi^*$  i un a 330 nm per la  $n\pi^*$  (en EtOH)<sup>46</sup> o l'acetona, que té un màxim d'absorció a 290 nm (en acetonitril)<sup>46</sup> i un filtre de pyrex, que deixa passar la llum amb  $\lambda \geq 280$  nm (50% de transmissió a 300 nm), de forma que s'evita l'absorció de la 2(5H)-furanona a favor de la del sensibilitzador.

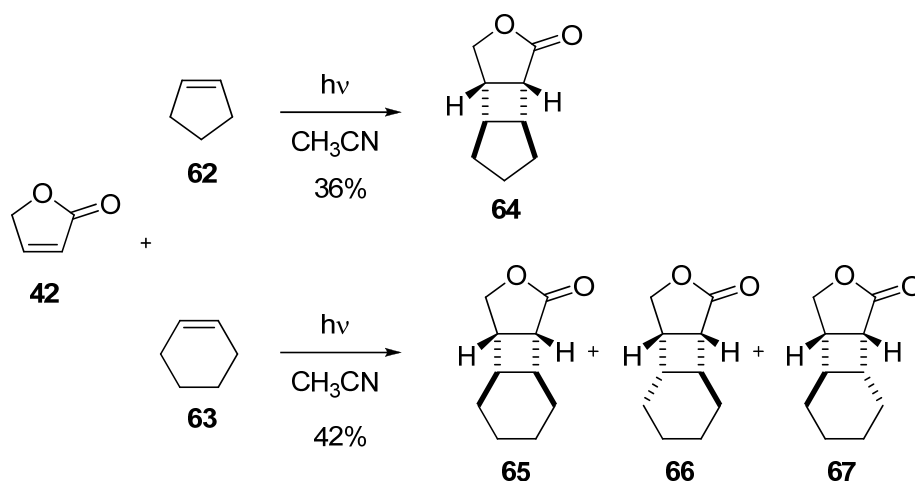
El primer treball que estudia el comportament fotoquímic de 2(5H)-furanones amb olefines fou publicat l'any 1972 per Tada i col.<sup>47</sup> En ell es descriu la fotocicloaddició [2+2] de la crotonolactona, **42**, a ciclopentè i a ciclohexè, que transcorren via irradiació directa amb un 36 i un 42% de rendiment, respectivament (Esquema 14). En el primer cas s'obté un sol diastereòmer i en el segon cas se n'obtenen tres en una proporció de 3:2:1. En aquest estudi també es suggereix que la fotocicloaddició de **42** a olefines té lloc via l'estat excitat triplet de la lactona.

---

<sup>45</sup> Fillol, L.; Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Sheikh, H. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 751-782.

<sup>46</sup> a) Cucarull, J. R. *Tesi doctoral, UAB*. **2009**. b) Turro, N. J. *Molecular Photochemistry*; Benjamin. Inc.; New York, 1965.

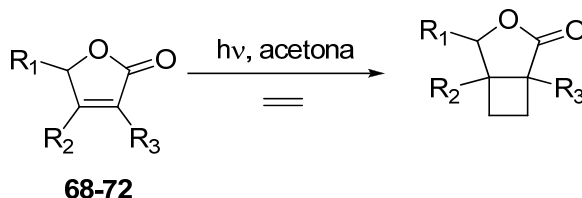
<sup>47</sup> Tada, M.; Kokubo, T.; Sato, T. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2121-2125.



**Esquema 14.** Fotocicloaddició [2+2] de **42** a ciclopentè i ciclohexè, Tada i col. (1972).

L'any 1976 Kosugi i col. van publicar un treball<sup>48</sup> en què s'estudia l'efecte de les condicions de reacció i els substituents en la fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones, diferentment substituïdes en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, a etilè (Taula 1). Els corresponents adductes s'obtenen amb rendiments moderats i es conclou que l'acetona, que també juga el paper de sensibilitzador, és el millor dissolvent. Els cicloadductes derivats de la 5-metil-2(5*H*)-furanona ( $\beta$ -angelica lactona), **72**, s'obtenen com una mescla diastereomèrica 1.5:1 dels cicloadductes *anti* i *sin*.

**Taula 1.** Estudi de la reacció [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a etilè, Kosugi i col. (1976).

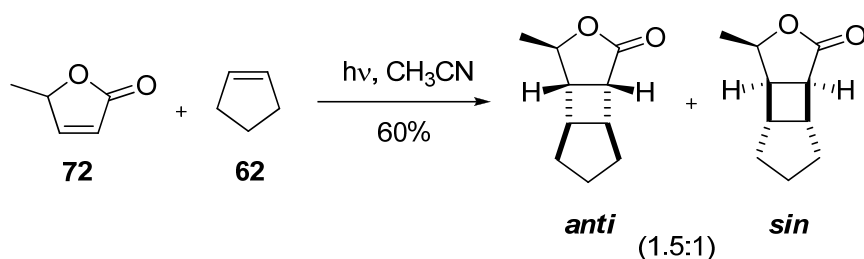


2(5 <i>H</i> )-furanona	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendiment (%)	<i>anti: sin</i>
<b>68</b>	H	H	H	70	-
<b>69</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	44	-
<b>70</b>	H	Ph	H	49	-
<b>71</b>	H	H	Ph	52	-
<b>72</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	35	1.5:1

Simultàniament, Matsuo i Ohga<sup>49</sup> van publicar la fotocicloaddició de la  $\beta$ -angèlica lactona **72** a ciclopentè (Esquema 15), obtenint-se amb un 60% de rendiment, els corresponents cicloadductes *anti* i *sin* en una proporció que també és d'1.5:1.

<sup>48</sup> Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 520-525.

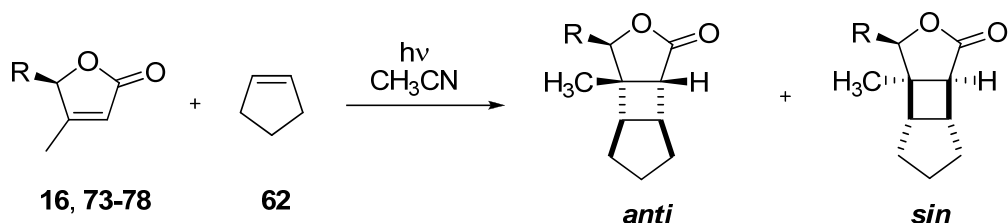
<sup>49</sup> Ohga, K.; Matsuo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1590-1594.



**Esquema 15.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de la lactona **72** a ciclopentè, Matsuo i Ohga (1976).

L'any 1982 va aparèixer a la bibliografia el primer treball en què s'utilitzen 2(5*H*)-furanones enantiopures en una reacció fotoquímica amb alquens. En aquesta publicació,<sup>50</sup> Koga i col. realitzen un ampli estudi de la diferenciació diastereofacial en la fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a ciclopentè. Posteriorment es va ampliar l'estudi variant els substituents en la posició C-5 de la lactona (Taula 2)<sup>51</sup> observant-se que l'alquè s'aproxima majoritàriament per la cara menys impedida de la 2(5*H*)-furanona i que la diastereoselectivitat facial és tant més eficient quan més voluminós és el substituent R. De totes les 2(5*H*)-furanones assajades, cal destacar **16**, que té un grup pivaloïloximetil com a substituent R, ja que proporciona la millor diastereoselectivitat facial amb una relació de cicloadductes *anti:sin* de 2.4:1 i un 81% de rendiment global (Taula 2).

**Taula 2.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a ciclopentè, Koga i col. (1982).



2(5 <i>H</i> )-furanona	R	Rendiment (%)	<i>anti:sin</i>
<b>73</b>	CH <sub>2</sub> OC(Ph) <sub>3</sub>	29	1.5:1
<b>74</b>	CH <sub>2</sub> OH	86	1.3:1
<b>75</b>	CH <sub>2</sub> OMOM	80	1:1
<b>76</b>	CH <sub>2</sub> OCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	62	1.6:1
<b>16</b>	CH <sub>2</sub> OPiv	81	2.4:1
<b>77</b>	CH <sub>2</sub> OTBS	64	2.1:1
<b>78</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	57	1.9:1

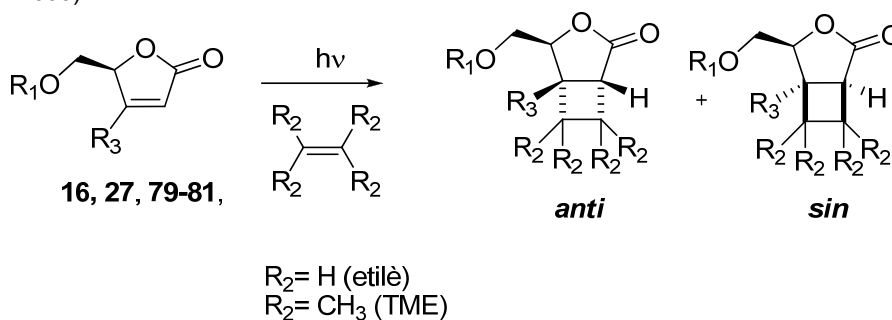
<sup>50</sup> Tomioka, K.; Tanaka, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3401-3404.

<sup>51</sup> Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1201-1207.



Un treball publicat l'any 1991<sup>52</sup> va ser l'inici d'una sèrie d'estudis realitzats en el nostre grup d'investigació sobre la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones homoquirals a etilè i a tetrametiletilè (TME).<sup>21a,53</sup> En aquests estudis s'avaluen variables com la substitució en la 2(5*H*)-furanona, la temperatura, el dissolvent i el filtre (Taula 3), obtenint-se una visió més profunda dels factors que controlen la diastereoselectivitat facial d'aquestes reaccions.

**Taula 3.** Estudi de la diastereoselectivitat facial en la fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a alquens, Font i col. (1991-1995).



Exp.	2(5 <i>H</i> )-furanona	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Alquè	Dissolvent	Filtre	Rendiment (%)	<i>anti:sin</i>
1	<b>79</b>	H	H	TME	èter	quars	41	2.8:1
2	<b>80</b>	Ac	H	TME	èter	quars	54	3.8:1
3	<b>27</b>	Piv	H	TME	èter	quars	60	4.6:1
4	<b>27</b>	Piv	H	TME	acetona	pyrex	18	4.9:1
5	<b>16</b>	Piv	CH <sub>3</sub>	TME	èter	quars	37	3.5:1
6	<b>16</b>	Piv	CH <sub>3</sub>	TME	acetona	pyrex	6	4.9:1
7	<b>79</b>	H	H	etilè	acetona	pyrex	66	1.9:1
8	<b>80</b>	Ac	H	etilè	acetona	pyrex	82	2.8:1
9	<b>80</b>	Ac	H	etilè	èter	quars	-	-:-
10	<b>27</b>	Piv	H	etilè	acetona	pyrex	59	3.5:1
11	<b>27</b>	Piv	H	etilè	èter	quars	-	-:-
12	<b>81</b>	Ac	CH <sub>3</sub>	etilè	acetona	pyrex	65	1.2:1
13	<b>16</b>	Piv	CH <sub>3</sub>	etilè	acetona	pyrex	70	1.6:1

a) Tots els experiments estan realitzats amb una làmpada de vapor de mercuri de 125W d'alta pressió, a -20 °C.

Els rendiments i els excessos diastereomèrics assolits en aquest treball són moderats. L'ús d'irradiació directa (a través d'un filtre de quars, Exp. 1-3, 5, 9 i 11) o mitjançant sensibilitzador (en acetona i a través d'un filtre de pyrex, Exp. 4, 6-8, 10, 12 i

<sup>52</sup> Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1391-1402.

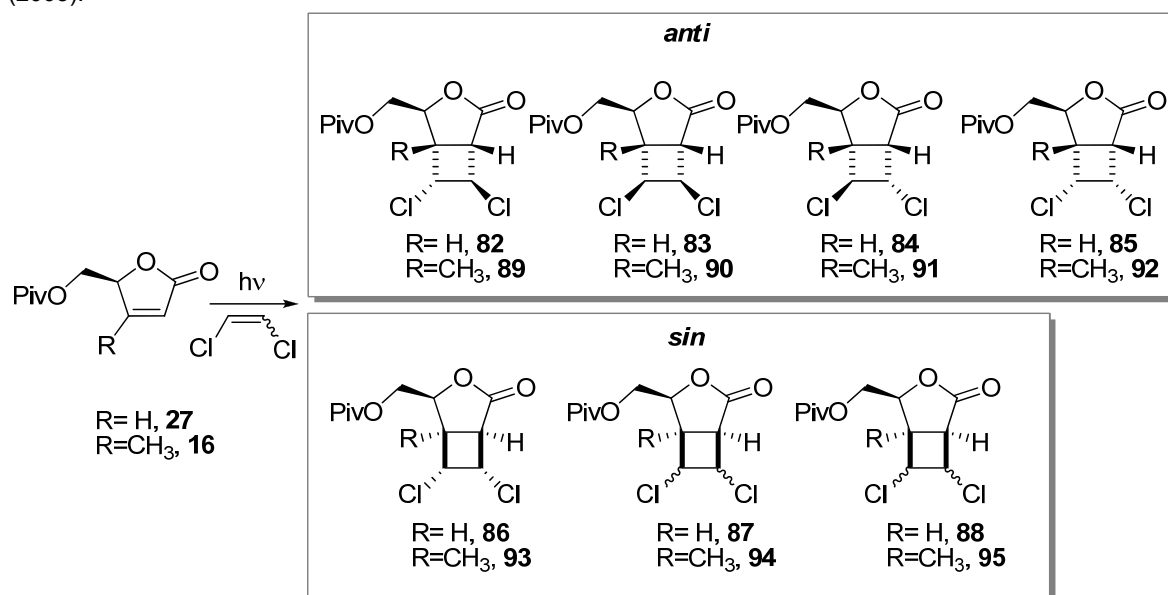
<sup>53</sup> a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7455-7458. b) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2587-2588. c) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, *6*, 119-121.

13) té efectes diferents en funció de l'alquè utilitzat, de forma que amb TME és millor irradiar de forma directa i amb etilè, mitjançant sensibilització.

La major diastereoselectivitat facial s'obté quan R<sub>1</sub> és un grup pivaloïl (Exp. 3 i 10) i la presència d'un grup metil en la posició C-4 (Exp. 5, 6, 12 i 13) fa disminuir la diastereoselectivitat facial (Exp. 5 i 13).

El nostre grup de recerca també ha estudiat la reacció fotoquímica de les 2(5*H*)-furanones **27** i **16** amb (*Z*)- i (*E*)-1,2-dicloroetilè (Taula 4) com a primer pas d'una nova metodologia sintètica per preparar derivats ciclobutànics i ciclobutènics.<sup>54</sup>

**Taula 4.** Estudi de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones quirals a (*Z*)- i (*E*)-1,2-dicloroetilè, Font i col. (2003).



Exp.	2(5 <i>H</i> )-furanona	Alquè	Dissolvent	Filtre	Temps	Rend. (%)	<b>82:83:84:85:89:90:91:92:sin (%)</b>	<i>anti: sin</i>
1	<b>27</b>	<i>Z</i>	acetonitril	quars	4 h	87	34:19:14:23:10	9:1
2	<b>27</b>	<i>E</i>	acetonitril	quars	5 h	71	25:40:14:15:7	13:1
3	<b>27</b>	<i>Z</i>	acetona	pyrex	6 h	77	32:25:14:18:11	8.1:1
4	<b>27</b>	<i>E</i>	acetona	pyrex	3 h	80	30:26:13:19:12	7.3:1
5	<b>16</b>	<i>Z</i>	acetonitril	quars	7 h	89	35:11:28:14:12	7.3:1
6	<b>16</b>	<i>E</i>	acetonitril	quars	12 h	76	25:29:23:7:16	5.3:1
7	<b>16</b>	<i>Z</i>	acetona	pyrex	8 h	45	35:16:25:10:14	6.1:1
8	<b>16</b>	<i>E</i>	acetona	pyrex	10 h	32	33:18:26:10:13	6.7:1

a) Tots els experiments estan realitzats amb una làmpada de vapor de mercuri de 125W d'alta pressió, a -40 °C.

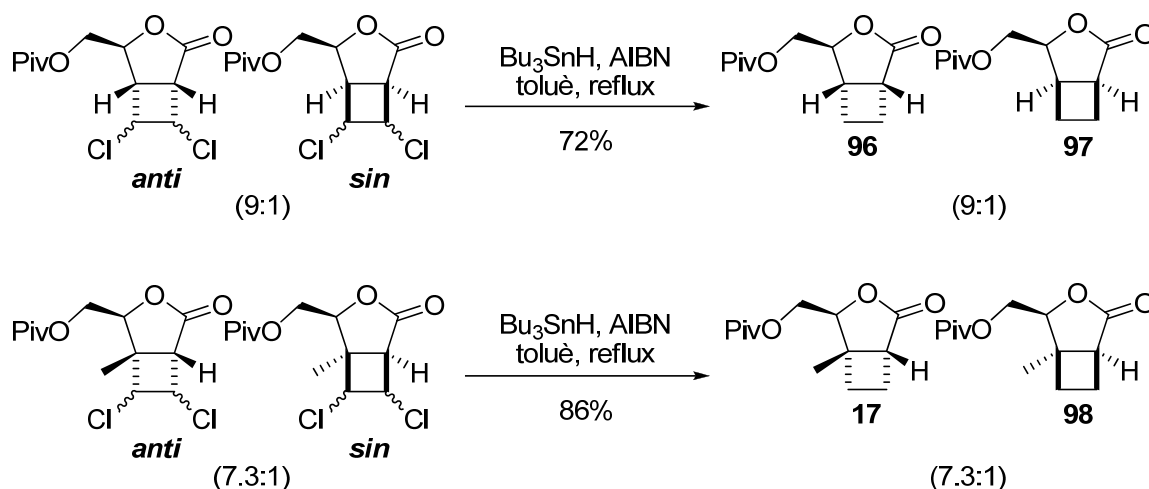
<sup>54</sup> a) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Rustullet, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Parella, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 69-71. b) Racamonde, M.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5944-5952.

En aquesta reacció, la selectivitat facial augmenta considerablement respecte als estudis amb etilè, de forma que en el cas de **27** es passa d'una relació *anti:sin* de 3.5:1 (Taula 3, Exp. 10) a 13:1 (Taula 4, Exp. 2) i en el cas de **16** la proporció *anti:sin* varia de 1.6:1 (Taula 3, Exp. 13) a 7.3:1 (Taula 4, Exp. 5).

L'ús de l'olefina *Z* dona rendiments més elevats mentre que la relació *anti:sin* pràcticament no varia en canviar la geometria de l'alquè. No obstant, si que ho fan les proporcions relatives de cada cicloadducte. Quan s'utilitza l'olefina *Z* s'obté una proporció de cicloadductes amb els clors disposats en *trans* superior a la registrada quan s'utilitza l'alquè *E*, fet que també observa de Mayo en estudiar la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la ciclopentenona a (*Z*)- i (*E*)-1,2-dicloroetilè.<sup>55</sup>

Els millors resultats s'obtenen quan el dissolvent és acetonitril i la irradiació es duu a terme de forma directa (Exp. 1 i 5). Finalment, el fet de tenir un grup metil a la posició β de la lactona pràcticament no influeix en la diastereoselectivitat.

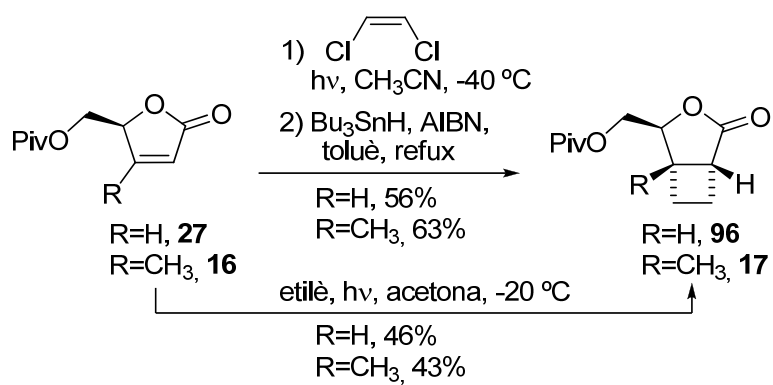
Els fotocicloadductes clorats es redueixen mitjançant una reacció d'hidrodeshalogenació radicalària amb Bu<sub>3</sub>SnH i AIBN a reflux de toluè, obtenint-se els productes ciclobutànics corresponents i mantenint-se la proporció *anti:sin* (Esquema 16).



**Esquema 16.** Reacció d'hidrodeshalogenació per a l'obtenció de productes ciclobutànics, Font i col. (2003).

Amb aquesta mètode, tot i constar de dues etapes, s'obtenen els productes ciclobutànics *anti* **96** i **17** amb millors rendiments i diastereoselectivitats facials respecte als obtinguts per reacció directa de **27** i **16** amb etilè (Esquema 17).

<sup>55</sup> Lotfy, R. O.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3465-3471.



**Esquema 17.** Comparació dels dos mètodes per obtenir els productes ciclobutànics **17** i **96** a partir de **16** i **27**, Font i col.

Tenint present els dos objectius d'aquest treball, s'han considerat tots aquests precedents a l'hora d'estudiar les reaccions de fotocicloaddició [2+2] d'ambdós projectes.

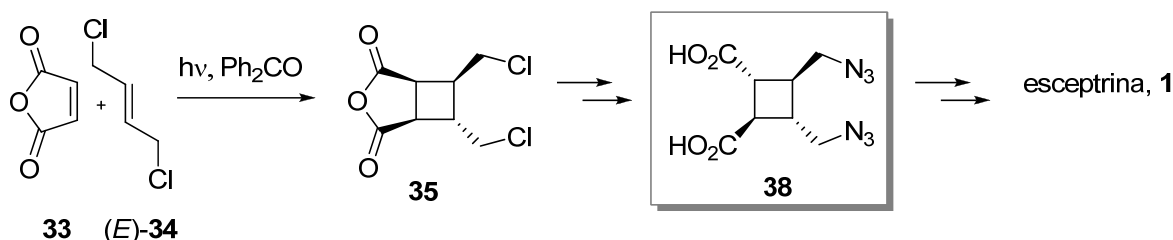
*III. Síntesi de productes ciclobutànics  
tetrasubstituïts*

---



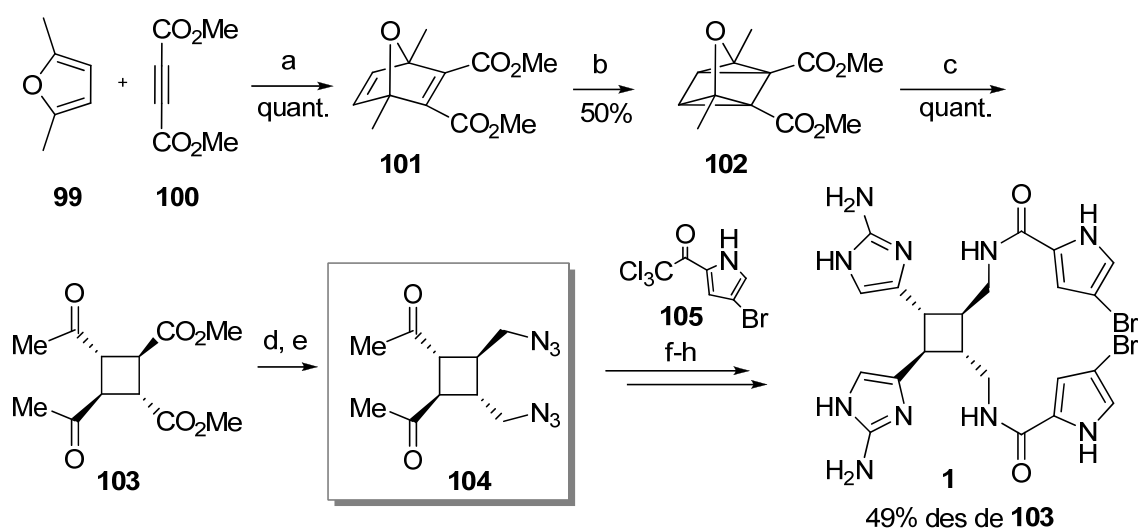
## 1. SÍNTESI DE L'ESCEPTRINA. PRECEDENTS

L'any 2004 es van publicar les dues primeres síntesis racèmiques de l'esceptrina. La primera d'elles és la descrita per Birman i Jiang, la qual ja s'ha analitzat en el Capítol I (Esquema 18).<sup>26</sup>



Esquema 18. Síntesi de la (±)-esceptrina, **1**, Birman i Jiang (2004).

La segona síntesi racèmica, descrita per Baran i col.,<sup>56</sup> utilitza com a primer pas la reacció de Diels-Alder del 2,5-dimetilfuran, **99**, amb l'acetilèndicarboxilat de dimetil, **100**, seguida de la reacció de fotocicloaddició [2+2] intramolecular del cicloadducte **101** que condueix a l'obtenció de l'oxatetracicle **102** amb un 50% de rendiment (Esquema 19). La ruta té com a pas clau la transposició en medi àcid de **102** cap al derivat ciclobutànic **103**, que presenta tots els substituents veïnals en *trans*. La reducció dels grups èster a alcohol i la posterior substitució per azida dóna lloc a l'intermedi **104**, equivalent sintètic de **38**. Posteriors transformacions permeten arribar a la (±)-esceptrina, **1**, amb un total de 13 passos i un rendiment global del 24%.

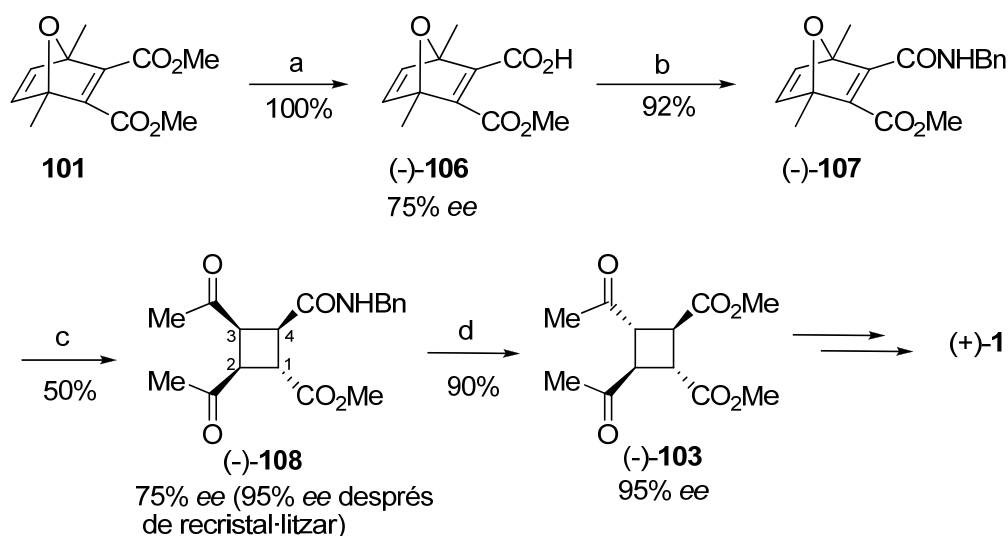


a) dioxà, 100 °C; b)  $h\nu$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; c)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH; d) i.  $(\text{MeO})_3\text{CH}$ , MeOH, *p*-TsOH; ii. DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e) i. MsCl, pir.; ii.  $\text{NaN}_3$ , DMF; f) i.  $(\text{MeO})_3\text{CH}$ , MeOH, *p*-TsOH; ii.  $\text{H}_2$  Lindlar, MeOH; iii. **105**,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; g) dicloriodat de benziltrimetilamoni, THF; h) i.  $(\text{CHO})_2\text{NNA}$ ; ii. HCl, MeOH;  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Esquema 19. Síntesi de la (±)-esceptrina, **1**, Baran i col. (2004).

<sup>56</sup> Baran, P. S.; Zografos, A. L.; O'Malley, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726-3727.

Aquests mateixos autors, van publicar al cap de 2 anys la primera síntesi asimètrica d'ambdós enantiòmers de l'esceptrina<sup>57</sup> mitjançant una dessimetrització de l'adducte provinent de la reacció de Diels-Alder **101** amb l'ús d'esterasa de fetge de porc (PLE) obtenint el monoèster (-)-**106** amb un rendiment quantitatiu i un 75% d'ee (Esquema 20). Seguidament, després de formar-se la monobenzilamida (-)-**107**, aquesta s'irradia i es tracta amb àcid, generant l'isòmer *trans,cis,cis*-ciclobutànic (-)-**108** amb un 95% d'ee després de recristal·lització. El tractament de (-)-**108** amb *p*-TsOH en MeOH permet l'obtenció de l'epímer (-)-**103**, a partir del qual s'assoleix l'enantiòmer no natural de l'esceptrina.



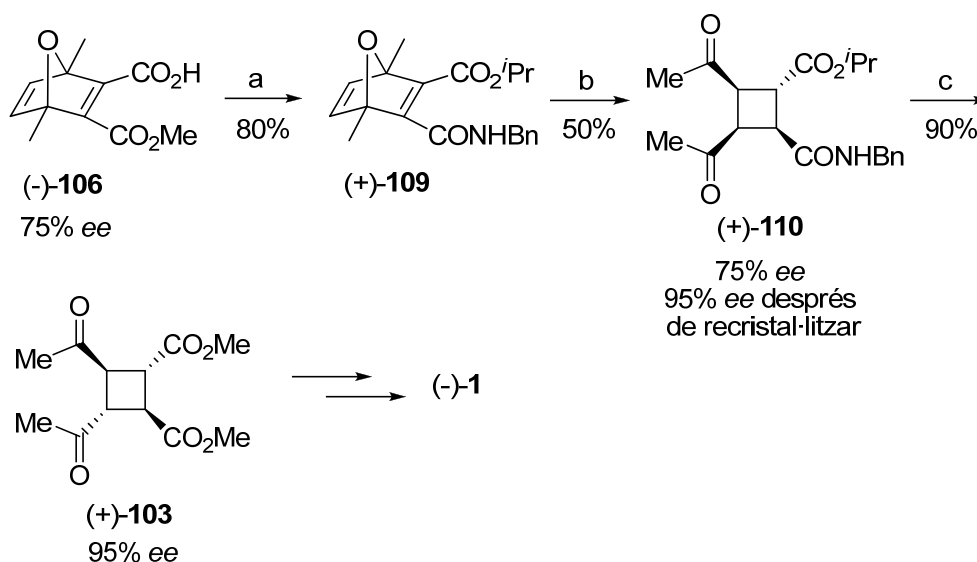
a) PLE, tampó acetona/fosfat ; b) BnNH<sub>2</sub>, DMT-MM, THF; c) i. hv, THF; ii. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF/MeOH; d) *p*-TsOH, MeOH.

**Esquema 20.** Síntesi de la (+)-esceptrina, (+)-1, Baran i col. (2006).

Per a l'obtenció de l'isòmer natural (-)-esceptrina es varia lleugerament la ruta per tal d'intercanviar la posició dels grups èster i benzilamida (Esquema 21). Aquesta variació provoca que, després de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de (+)-**109** seguida de l'obertura de l'oxatetracicle, la disposició de l'èster isopropílic i l'amida en (+)-**110** sigui la contrària al cas anterior.

<sup>57</sup> Baran, P. S.; Li, K.; O'Malley, D. P.; Mitsos, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 249-252.





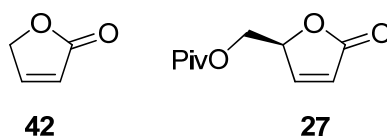
a) DMT-MM, *i*PrOH; ii. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; iii. BnNH<sub>2</sub>, DMT-MM, THF; b) i. hv, THF; ii. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF/MeOH; c) *p*-TsOH, MeOH.

**Esquema 21.** Síntesi de la (-)-escrptina, (-)-1, Baran i col. (2006).

Degut als pocs precedents de treballs encaminats a la síntesi de l'escrptina, i tenint present l'experiència del nostre grup de recerca en la preparació de productes ciclobutànics, s'ha plantejat un estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a diferents 2-butens 1,4-disubstituïts per tal d'obtenir tot un ventall de cicloadductes substituïts a les quatre posicions ciclobutàniques. L'ús d'una 2(5*H*)-furanona quiral permetrà l'obtenció de derivats ciclobutànics tetrasubstituïts enantiopurs que podrien ésser precursors de l'escrptina.

## 2. ESTUDI DE REACTIVITAT. 2(5*H*)-FURANONES I 2-BUTENS 1,4-DISUBSTITUÏTS UTILITZATS

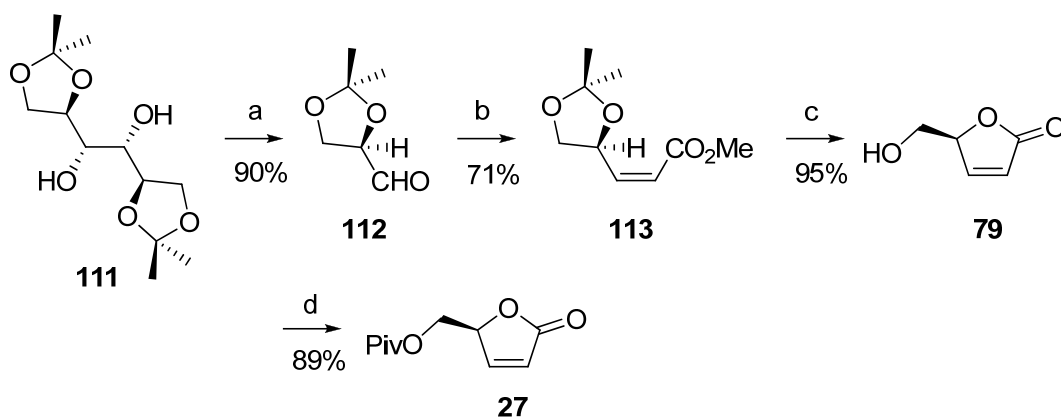
La crotonolactona, **42**, (Figura 11) és la 2(5*H*)-furanona més senzilla i és assequible comercialment. S'ha escollit aquesta 2(5*H*)-furanona per a fer un estudi preliminar ja que, en ser aquiral, redueix el nombre de diastereòmers possibles en la reacció fotoquímica. Amb aquest estudi, es pretén trobar les millors condicions que després s'aplicaran a la (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **27**. La lactona quiral **27** ha estat escollida degut als bons resultats d'estereoselectivitat que ha proporcionat en estudis anteriors.<sup>21a,52,53,54</sup>



**Figura 11.** Estructura de les 2(5*H*)-furanones escollides per a dur a terme l'estudi de reactivitat fotoquímica a 2-butens 1,4-disubstituïts.

La preparació de **27** s'ha dut a terme seguint la seqüència sintètica mostrada en l'Esquema 22, en escala de multigram, utilitzant com a precursor quiral el diacetònid del D-mannitol **111**, producte comercialment assequible. Cal indicar que **79** també es troba disponible al mercat, tot i que amb un cost molt elevat.

Aquesta ruta s'inicia amb el trencament oxidatiu de **111** per a donar el 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **112**. La reacció d'aquest amb l'ilur estabilitzat  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$  en el si de MeOH a 0 °C dóna majoritàriament (en una proporció 9:1) l'alquè *Z* **113**. El tractament posterior en medi àcid i MeOH produeix la (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona, **79**, amb un rendiment global del 61%.<sup>58</sup> Finalment, la reacció de **79** amb clorur de pivaloïl en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i en presència de piridina, condueix a l'obtenció de la lactona **27** amb un 89% de rendiment.



a)  $\text{NaIO}_4$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ , MeOH; c)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH; d)  $^t\text{BuCOCl}$ , pir.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Esquema 22. Síntesi de la (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona, **27**.

Els 2-butens 1,4-disubstituíts escollits per a fer l'estudi de reactivitat són: l'(*E*)- i el (*Z*)-1,4-dicloro-2-butè, (*E*)- i (*Z*)-**34**; la (*Z*)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina, **43**, i el (*Z*)-2-buten-1,4-diol, **44**, tots quatre assequibles comercialment.

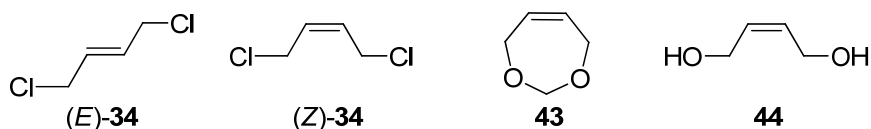


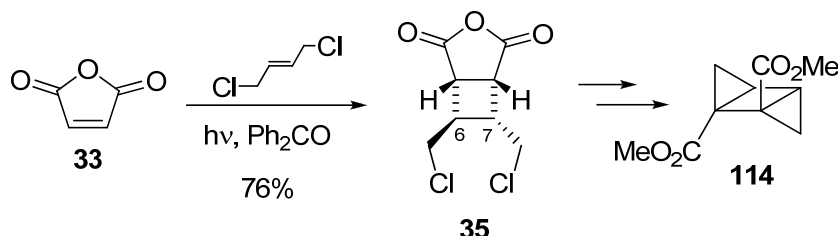
Figura 12. 2-Butens 1,4-disubstituíts escollits per a dur a terme l'estudi de reactivitat fotoquímica.

### 3. REACCIÓ DE FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(*5H*)-FURANONES A (*Z*)- I (*E*)-1,4-DICLORO-2-BUTÈ, (*Z*)- I (*E*)-**34**

En la bibliografia, només es troben dos exemples de reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè i cap d'ells involucra una 2(*5H*)-furanona.

<sup>58</sup> Mann, J.; Parlett, N. K.; Thomas, A. *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 369.

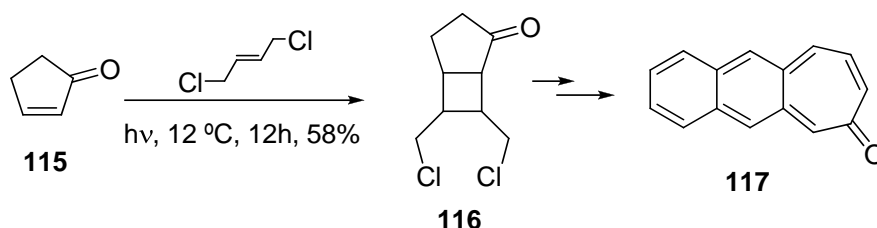
El primer és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'anhídrid maleic a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè, publicada per Wissner i Meinwald l'any 1973 com a primer pas en la síntesi de triciclo[3.1.0.0<sup>2,4</sup>]hexans (Esquema 23).<sup>59</sup> En aquest cas s'obté únicament el cicloadducte **35** on els substituents de les posicions ciclobutàniques C-6 i C-7 es troben en disposició *trans*. La reacció, que es porta a terme en presència de benzofenona com a sensibilitzador i amb el propi alquè com a dissolvent, té un rendiment del 76%.



**Esquema 23.** Fotocicloaddició de l'anhídrid maleic a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè, Wissner i Meinwald (1973).<sup>59</sup>

Com s'ha mencionat, Birman i Jiang van utilitzar aquesta reacció, en les mateixes condicions, en la síntesi dels alcaloides ( $\pm$ )-esceptrina, **1**, i ( $\pm$ )-dibromoesceptrina, **2**.<sup>26</sup>

L'altre precedent, s'emmarca en la síntesi de la nafto[2,3-*c*]tropona, **117**, publicada per Tsuji i col. l'any 2001.<sup>60</sup> El primer pas d'aquesta seqüència sintètica és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2-ciclopentenona a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè (que també fa el paper de dissolvent), en què no s'especifica ni el nombre de productes formats ni la seva configuració relativa (Esquema 24). La reacció té lloc per irradiació directa i el rendiment és del 58%.

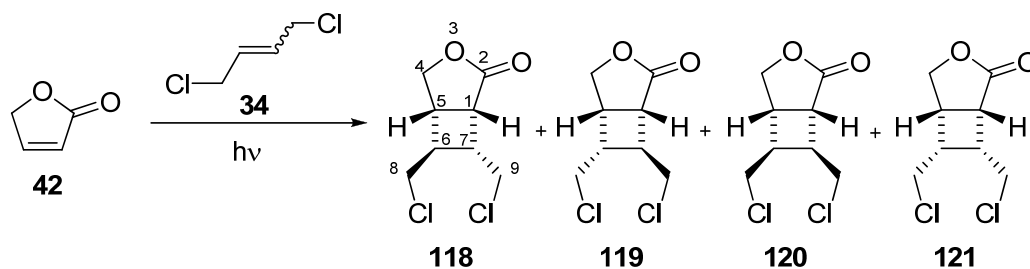


**Esquema 24.** Fotocicloaddició [2+2] de la 2-ciclopentenona a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè, Tsuji i col. (2001).

A continuació es presenten els resultats de l'estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones **42** i **27** i de l'anhídrid maleic, **33**, a (*E*)- i (*Z*)-1,4-dicloro-2-butè. Les reaccions fotoquímiques descrites en aquest capítol s'han realitzat amb una làmpada de vapor de mercuri de 125W d'alta pressió, desoxigenant prèviament el dissolvent mitjançant el bombolleig d'un flux de nitrogen, refredant externament el reactor a 0 °C i fent circular per la camisa de refrigeració un corrent de MeOH a -15 °C. L'evolució de la reacció s'ha controlat per cromatografia de gasos i de capa fina. L'excés diastereomèric s'ha determinat per cromatografia de gasos i per RMN.

<sup>59</sup> Wissner, A.; Meinwald, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1697-1702.

<sup>60</sup> Ohkita, M.; Sano, K.; Suzuki, T.; Tsuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7295-7297.

3.1. Fotocicloaddició [2+2] de 42 a (Z)- i (E)-1,4-dicloro-2-butèTaula 5. Fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona **42** a (Z)- i (E)-1,4-dicloro-2-butè.

Exp.	Alquè	Filtre	Dissolvent	Temps	Rend. (%) <sup>a</sup>	% productes <sup>b</sup> <b>118:119:120:121</b>	Relació <i>trans:cis</i> <sup>d</sup>
1	<i>E</i>	quars	acetonitril	9 h	58 (83) <sup>c</sup>	34:30:23:13	1.8:1
2		pyrex	acetona	11 h	45 (75) <sup>c</sup>	37:28:23:12	1.9:1
3	<i>Z</i>	quars	acetonitril	10 h	45 (87) <sup>c</sup>	35:25:29:11	1.5:1
4		pyrex	acetona	10 h	Traces	-	-

a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos. c) Rendiment considerant el substrat de partida recuperat. d) configuració relativa dels centres 6 i 7.

La irradiació a través d'un filtre de quars de la 2(5H)-furanona **42** amb 9 equivalents d'(E)-1,4-dicloro-2-butè, **34**, (Exp. 1) utilitzant acetonitril com a dissolvent, dona una barreja dels quatre cicloadductes **118-121** en una proporció de 34:30:23:13, determinada per cromatografia de gasos, i amb un rendiment global del 58% (sense considerar el substrat de partida recuperat). Mitjançant successives cromatografies en columna de gel de sílice s'aconsegueix la separació del producte majoritari que s'identifica per espectroscòpia de RMN com a **118**, així com de mesclades enriquides que permeten identificar el cicloadducte **119**. Els altres dos cicloadductes **120** i **121** s'obtenen barrejats amb **118** i **119** i no se'n pot determinar la configuració per espectroscòpia de <sup>1</sup>H-RMN. L'anàlisi per GC-MS dels productes **120** i **121** presenta el mateix patró que la dels isòmers 6,7-*trans* **118** i **119** i, per tant, s'assigna la seva estructura com a 6,7-*cis*. En tots ells queda palesa la presència de dos àtoms de Cl. D'aquesta manera la relació 6,7-*trans*:6,7-*cis* obtinguda en la reacció fotoquímica és d'1.8:1.

Quan la reacció es realitza en el si d'acetona i amb un filtre de pyrex (Exp. 2), el rendiment aïllat disminueix fins a un 45% essent la proporció de productes **118-121** pràcticament la mateixa 37:28:23:12, que equival a una relació 6,7-*trans*:6,7-*cis* d'1.9:1.

En irradiar la 2(5H)-furanona **42** amb (Z)-**34**, a través d'un filtre de quars i en el si d'acetonitril (Exp. 3) s'obté, amb un rendiment global del 45%, una barreja 35:25:29:11 dels quatre cicloadductes **118-121** que correspon a una relació 6,7-*trans*:6,7-*cis* d'1.5:1. En aquest cas, s'observa en l'1,4-dicloro-2-butè una lleu isomerització de l'alquè Z cap a

l'alquè *E*, de forma que la proporció final *Z:E*, determinada per cromatografia de gasos, és de 3.5:1. Cal remarcar que aquest procés no s'observa quan la reacció es porta a terme amb l'olefina (*E*)-**34**.

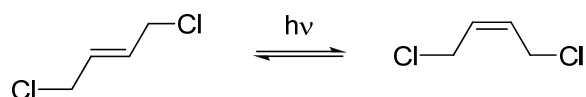
Quan aquesta reacció fotoquímica es realitza mitjançant sensibilització amb acetona i amb un filtre de pyrex (Exp. 4), tan sols s'observa la formació de traces dels cicloadductes per cromatografia de gasos, recuperant pràcticament tot el substrat de partida, i a més té lloc una fotoisomerització de l'alquè *Z* cap a l'alquè *E* fins a arribar a una proporció *Z:E* de l'alquè d'1:1.4 a les 10 h d'irradiació.

Cal remarcar que en els quatre experiments es recupera part del substrat de partida de forma que els rendiments que consideren la 2(5*H*)-furanona recuperada oscil·len entre un 75 i un 87% (Taula 5). El temps de les reaccions fotoquímiques assajades ve determinat per l'evolució d'aquestes, aturant-se la irradiació quan la conversió observada pràcticament no varia. La disminució de la formació de cicloadductes en el temps és deguda a la pèrdua de nitidesa en les parets del filtre i en la solució que impedeix el pas de la llum ultraviolada.

### 3.2. Fotoisomerització de (*Z*)- a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè

En observar-se fotoisomerització de l'alquè en algunes de les reaccions fotoquímiques estudiades, s'ha decidit portar a terme una sèrie d'experiments de referència, assajant la irradiació d'ambdós isòmers olefínics durant 2 h considerant la influència de la 2(5*H*)-furanona **42** i del tipus d'irradiació (Taula 6). Cal tenir present que l'olefina comercial (*E*)-**34** està impurificada amb un 3% d'olefina *Z* (relació *Z:E* d'1:32) i l'olefina comercial (*Z*)-**34** està impurificada amb un 5% d'olefina *E* (relació *Z:E* de 19:1).

En irradiar l'olefina (*E*)-**34** no s'observa fotoisomerització en cap dels casos estudiats (Exp. 1-4). En canvi, per a (*Z*)-**34**, s'observa la fotoisomerització d'aquest quan la reacció va via sensibilització amb acetona, donant una relació *Z:E* d'1:2.3 a les dues h d'irradiació (Exp. 6). També s'observa fotoisomerització en presència de la 2(5*H*)-furanona **42** (Exp. 7-8), obtenint-se una relació *Z:E* de 4.9:1 en acetonitril i una relació de 2.1:1 en acetona.

**Taula 6.** Fotoisomerització de (*Z*) i (*E*)-1,4-dicloro-2-butè en presència i en absència de **42**.


Alquè	Exp.	Filtre	Dissolvent	Temps	2(5 <i>H</i> )-furanona	Formació de cicloadductes	<i>Z</i> : <i>E</i> <sup>a</sup>
<i>E</i>	1	quars	acetonitril	2 h	-	-	1:32
	2	pyrex	acetona	2 h	-	-	1:32
	3	quars	acetonitril	2 h	<b>42</b> (0.1 equiv)	√	1:32
	4	pyrex	acetona	2 h	<b>42</b> (0.1 equiv)	√	1:32
<i>Z</i>	5	quars	acetonitril	2 h	-	-	19:1
	6	pyrex	acetona	2 h	-	-	1:2.3
	7	quars	acetonitril	2 h	<b>42</b> (0.1 equiv)	√	4.9:1
	8	pyrex	acetona	2 h	<b>42</b> (0.1 equiv)	X	2.1:1

a) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

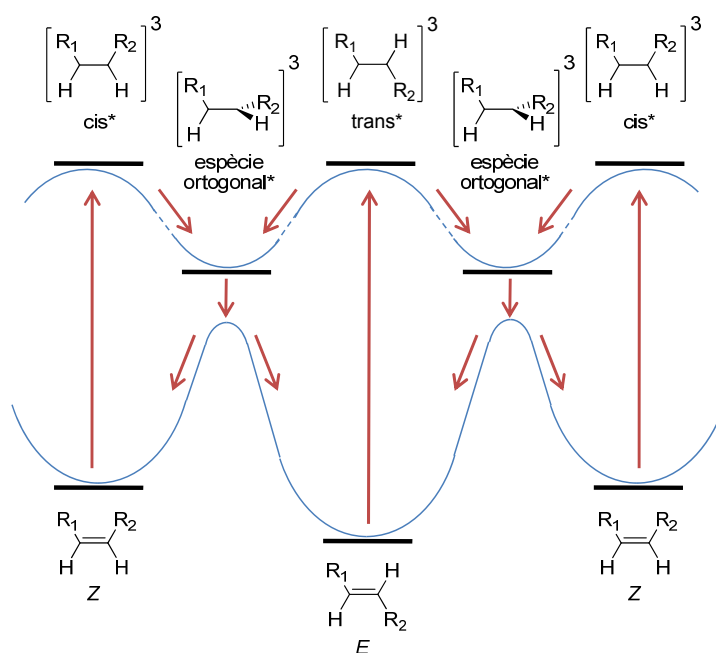
Mitjançant estudis experimentals i teòrics s'ha postulat una hipòtesi del camí de reacció de les fotoisomeritzacions d'alquens. Així, es considera que la isomerització té lloc a través d'una transferència d'energia en un procés fotosensibilitzat.<sup>61</sup> Generalment s'accepta que l'estat excitat triplet de més baixa energia de l'etilè i els seus alquil derivats més senzills és el  $\pi\pi^*$ ,<sup>62</sup> el qual té lliure rotació.<sup>63</sup> S'assumeix que, en la isomerització *Z/E* fotosensibilitzada, es produeix en primer lloc un estat excitat amb la configuració *cis* o *trans* segons l'olefina de partida (Esquema 25). Seguidament aquestes espècies excitades planes es relaxen mitjançant la pèrdua d'energia vibracional per donar una espècie intermèdia triplet i ortogonal (comuna als dos isòmers) i, finalment, aquesta espècie es desactiva ràpidament per a donar l'isòmer *Z* o *E* en l'estat fonamental. La relació *Z/E* en l'equilibri fotoestacionari vindrà definida per les velocitats relatives tant d'excitació de cadascun dels isòmers com de desactivació de l'intermedi ortogonal per a donar cadascuna de les olefines.<sup>64</sup>

<sup>61</sup> a) Hammond, G. S.; Saltiel, J.; Lamola, A. A.; Turro, H. J.; Bradshaw, J. S.; Cowan, D. O.; Counsell, R. C.; Vogt, V.; Dalton, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3197-3217. b) Lee, E. K.; Denschlag, H. O.; Haninger, G. A. *J. Chem. Phys.* **1968**, *48*, 4547-4555. c) Saltiel, J.; Neuberger, K. R.; Wrighton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3658-3659.

<sup>62</sup> Merer, A. J.; Mulliken, R. S. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 639-656.

<sup>63</sup> Horspool, W. M. *Photochemistry* **2001**, *32*, 117-148.

<sup>64</sup> García-Expósito, E.; González, R.; Martín, M.; Muray, E.; Rifé, J.; Bourdelande, J. L.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6958-6965.



**Esquema 25.** Diagrama d'energies proposat per a la fotoisomerització *Z/E* d'alquil derivats de l'etilè. Les energies de les espècies *cis* i *trans* en estat triplet no tenen perquè ser iguals.

En l'estudi realitzat, només s'observa fotoisomerització en l'isòmer *Z*. L'espectre d'UV-visible d'aquesta espècie no mostra absorció en la zona d'irradiació estudiada (a partir de 210 nm), així que es corrobora la hipòtesi de la isomerització per transferència d'energia d'un sensibilitzador. En els casos en què la reacció es duu a terme en acetona i filtre de pyrex, l'acetona és qui transfereix l'energia a l'alquè. En absència d'acetona, només s'observa isomerització quan en el medi hi és present la 2(5*H*)-furanona **42**, així, es podria postular que l'estat triplet de la furanona excitada és qui transfereix l'energia a l'olefina. Una altra possibilitat seria que la isomerització tingués lloc en el procés de reversió dels 1,4-biradicals cap als productes de partida,<sup>65</sup> tot i que la comparació dels Experiments 3, 4, 6, 7 i 8 suggereix que es tracta d'un procés poc significatiu.

La isomerització de l'alquè observada no influeix en la distribució de cicloadductes formats, ja que s'obté pràcticament els mateixos resultats amb l'alquè *E* que amb l'alquè *Z*, fet que fa pensar en l'equilibració de les espècies 1,4-biradicalàries. Si que influeix però, en la velocitat de la reacció, ja que es perd l'energia de la irradiació en aquest procés secundari.

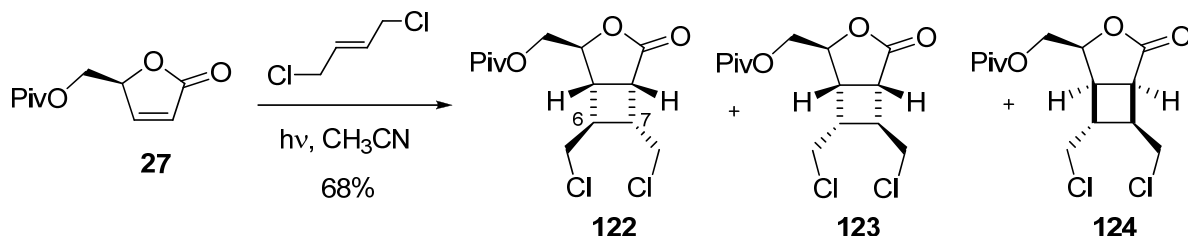
### 3.3. Fotocicloaddició [2+2] de 27 a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè

Considerant els resultats obtinguts amb la lactona **42** i tenint present l'estudi d'isomerització del (*Z*)-1,4-dicloro-2-butè, la reacció fotoquímica de la 2(5*H*)-furanona **27** s'ha portat a terme amb l'(*E*)-1,4-dicloro-2-butè (9 equivalents) utilitzant acetonitril com a dissolvent i amb un filtre de quars. D'aquesta manera s'obté una barreja 40:33:27 de

<sup>65</sup> Kelly, J. F. D.; Kelly, J. M.; McMurry, T. B. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1933-1941.

només 3 cicloadductes **122-124**, amb un rendiment del 68% (sense considerar el substrat de partida recuperat). Mitjançant successives cromatografies en columna a través de gel de sílice s'aconsegueix la separació del producte majoritari **122** així com de mescles enriquides que permeten la identificació dels productes **123** i **124**.

Taula 7. Fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona **27** a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè.



Filtre	Dissolvent	Temps	Rend. <sup>a</sup> (%)	% productes <sup>b</sup> <b>122:123:124</b>	Relació <i>anti:sin</i>	Relació <i>trans:cis</i> <sup>d</sup>
quars	acetonitril	4 h	68 (91) <sup>c</sup>	40:33:27	2.7:1	1:-

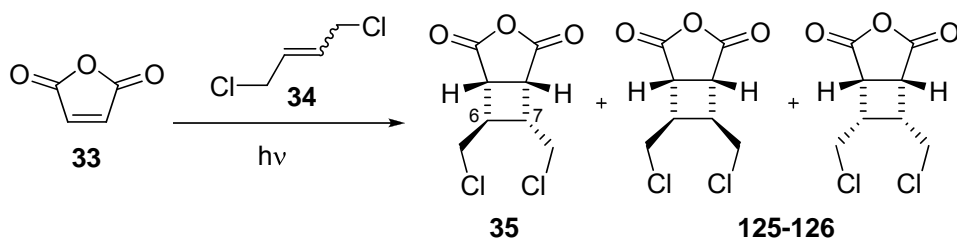
a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos. c) Rendiment considerant el substrat de partida recuperat. d) Configuració relativa dels centres 6 i 7.

Considerant la 2(5H)-furanona **27** recuperada, el rendiment és del 91%. De la mateixa manera que en el cas anterior, la reacció s'atura quan no s'observa més evolució cap als cicloadductes.

### 3.4. Fotocicloaddició [2+2] de l'anhídrid maleïc a (*E*)- i (*Z*)-1,4-dicloro-2-butè

La reacció de fotocicloaddició de l'anhídrid maleïc a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè ha estat estudiada amb la finalitat de comparar-ne els resultats amb els descrits a la bibliografia. La reacció amb l'alquè *Z* també s'ha assajat (Taula 8).

Taula 8. Fotocicloaddició de l'anhídrid maleïc a (*E*) i (*Z*)-1,4-dicloro-2-butè.



Exp.	Alquè	Filtre	Dissolvent	Temps	Conversió	Relació <i>trans:cis</i> <sup>a</sup>
1	<i>E</i>	quars	acetonitril	1.5 h	100%	7.3:1
2	<i>E</i>	pyrex	acetona	4 h	100%	6.1:1
3	<i>Z</i>	quars	acetonitril	4 h	100%	4.9:1
4	<i>Z</i>	pyrex	acetona	4 h	-	-:-

a) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos.



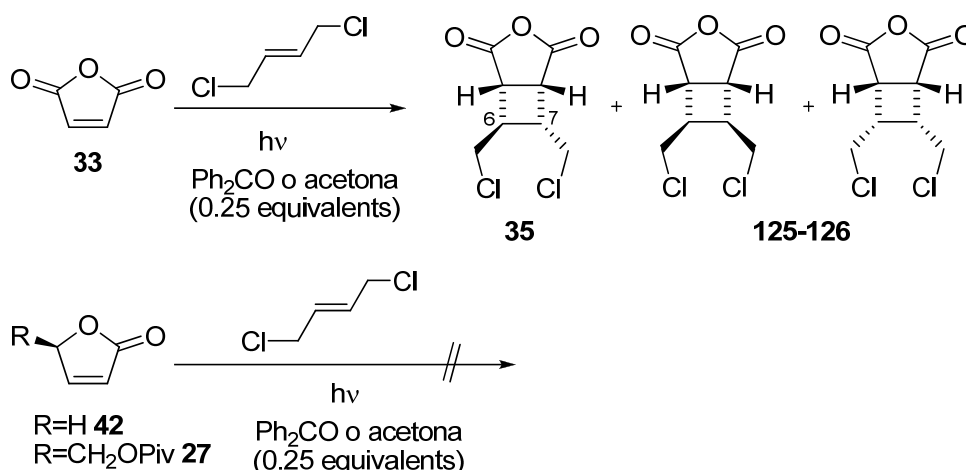
La irradiació, a través de quars, de l'anhídrid maleic amb (*E*)-1,4-dicloro-2-butè (9 equivalents), utilitzant acetonitril com a dissolvent, dóna majoritàriament el cicloadducte **35** amb una disposició relativa *trans* dels protons H-6 i H-7 (Exp. 1). S'observa també, per cromatografia de gasos i per <sup>13</sup>C-RMN, una petita proporció de dos cicloadductes que s'han assignat, per cromatografia de gasos acoblada a espectrometria de masses, com a **125** i **126**, en què els substituents en 6 i 7 presenten una disposició *cis*. La relació *trans:cis* és doncs de 7.3:1. En l'espectrometria de masses de cadascun dels cicloadductes s'observa la presència de dos àtoms de Cl, i la pèrdua dels fragments neutres [CO<sub>2</sub>], [CO], [Cl]<sup>•</sup> i [CH<sub>2</sub>Cl]<sup>•</sup>. El rendiment de la reacció no s'ha pogut determinar degut a la descomposició dels productes en intentar-los purificar per cromatografia en columna a través de gel de sílice. Mitjançant una destil·lació a pressió reduïda, s'aconsegueix eliminar l'alquè de partida, obtenint-se la mescla dels tres productes en què s'identifica clarament el majoritari **35** i on s'observa la presència dels altres dos cicloadductes per <sup>13</sup>C-RMN.

Quan la reacció es duu a terme a través d'un filtre de pyrex i utilitzant acetona com a dissolvent i com a sensibilitzador s'obtenen pràcticament els mateixos resultats essent necessari un temps d'irradiació més prolongat.

La fotoreacció de l'anhídrid maleic amb (*Z*)-1,4-dicloro-2-butè s'ha realitzat sense sensibilitzador, a través de quars i amb acetonitril com a solvent, obtenint-se una relació *trans:cis* de 4.9:1. En acetona i filtre de pyrex s'observa majoritàriament la fotoisomerització del (*Z*)-1,4-dicloro-2-butè.

En la reacció descrita per Wissner i Meinwald,<sup>59</sup> utilitzant benzofenona com a sensibilitzador (0.25 equivalents), filtre de pyrex i el propi (*E*)-1,4-dicloro-2-butè com a dissolvent (10 equivalents), s'obté tan sols el cicloadducte **35** al cap de 72 h d'irradiació. Per tal de poder contrastar aquests resultats amb els obtinguts en el present treball s'ha reproduït exactament la metodologia descrita en la bibliografia i s'ha ampliat l'estudi utilitzant també les 2(5*H*)-furanones **27** i **42** i acetona com a sensibilitzador (0.25 equivalents).

Com s'observa a la Taula 9, utilitzant aquestes condicions, en la reacció de **33** amb (*E*)-1,4-dicloro-2-butè (Exp. 1 i 2) també s'observa la formació d'una part de cicloadductes *cis*, la qual no era descrita en els treballs de la bibliografia.<sup>26,59</sup> Quan es duu a terme la reacció amb **42** i **27** s'observen només traces de cicloadductes al cap de 60 h d'irradiació (Exp. 3-6).

**Taula 9.** Fotocicloaddició de **33**, **42** i **27** a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè, utilitzant les condicions descrites per Wissner i Meinwald amb benzofenona i acetona com a sensibilitzadors.


Exp.	Enona	Sensibilitzador	Temps	Conversió	Relació <i>trans:cis</i> <sup>a</sup>
1	<b>33</b>	Ph <sub>2</sub> CO	60 h	100%	5.7:1
2	<b>33</b>	acetona	60 h	38%	5.3:1
3	<b>42</b>	Ph <sub>2</sub> CO	60 h	traces	-
4	<b>42</b>	acetona	60 h	traces	-
5	<b>27</b>	Ph <sub>2</sub> CO	60 h	traces	-
6	<b>27</b>	acetona	60 h	-	-

a) Conversió i relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

Els resultats dels experiments 1, 3 i 5, on s'utilitza benzofenona com a sensibilitzador, semblen indicar que l'energia del triplet de la benzofenona és superior a la de **33** però és inferior a la de les 2(5*H*)-furanones **42** i **27** (Els valors de les energies del triplet de la benzofenona<sup>66</sup> i de **33**,<sup>67</sup> **42**<sup>46a</sup> i **27**<sup>46a</sup> presents en la bibliografia no són comparables entre ells pel fet de provenir de fonts i metodologies diferents).

Per altra banda, el triplet de l'acetona<sup>66</sup> sí que permet l'excitació de **42** i **27** per transferència d'energia. No obstant, en aquest cas pràcticament no s'observa fotocicloaddició (Exp. 4 i 6), fet que suggereix la necessitat d'utilitzar un excés del sensibilitzador acetona perquè la reacció tingui lloc, és a dir, que l'eficiència en la transferència d'energia de triplet a triplet és major per a la benzofenona que per a l'acetona.

<sup>66</sup> a) Birks, J. *Photophysics of Aromatic molecules*, Wiley Interscience, 1970. b) Wilkinson, F. *Organic Molecular Photophysics*, Birks J. Ed., Wiley, 1975.

<sup>67</sup> Gaylord, N. G. *J. Macromolecular Science, Part A* **1972**, 1521-1532.

### 3.5. Elucidació estructural dels cicloadductes

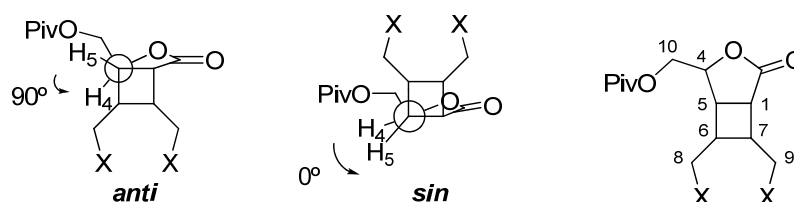
L'elucidació estructural dels productes s'ha realitzat mitjançant tècniques espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear de protó,  $^1\text{H}$ -RMN i de carboni,  $^{13}\text{C}$ -RMN. En la majoria dels casos, l'assignació dels senyals en els espectres s'ha recolzat en experiments DEPT, COSY, HMQC i HMBC. L'estereoquímica dels productes s'ha assignat en base als espectres de  $^1\text{H}$ -RMN, utilitzant l'anàlisi de les constants d'acoblament i els desplaçaments químics, i d'experiments NOESY i n.O.e. selectius.

A la Taula 10 es mostren les dades espectroscòpiques i els n.O.e. observats determinants per a l'assignació de la configuració dels cicloadductes clorats **118-124**.

La disposició relativa dels protons ciclobutànics H-6 i H-7, s'ha determinat mitjançant experiments de n.O.e. i a través dels valors de les constants d'acoblament  $J_{1,7}$  i  $J_{5,6}$ . Així, s'espera que quan l'angle dièdric sigui proper a  $0^\circ$  o a  $180^\circ$  la constant d'acoblament tingui un valor gran i que, quan l'angle es trobi al voltant de  $90^\circ$ , tingui un valor petit.

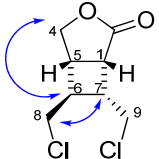
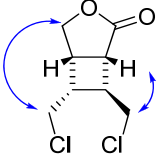
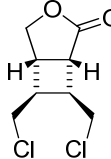
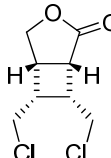
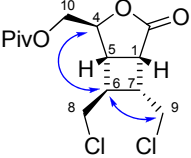
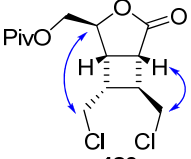
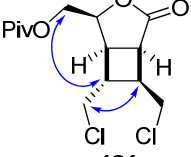
El desplaçament químic de C-4 en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN dóna informació sobre la compressió estèrica entre C-4 i el grup  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  enllaçat a C-6: el senyal de C-4 es desplaça cap a camps més alts quan la compressió estèrica és més important. D'aquesta manera, els cicloadductes **119**, **121** i **123**, que presenten una disposició *cis* entre H-5 i H-6, fet que representa una major compressió estèrica entre C-4 i  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ , tenen desplaçats els senyals de C-4 en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN cap a camps majors que els cicloadductes **118**, **120**, **122** i **124**, que presenten una disposició *trans* entre H-5 i H-6.

Per a determinar la configuració *anti* o *sin* dels cicloadductes s'ha utilitzat la constant d'acoblament veïnal entre el protó metínic H-4 i el protó H-5. Així doncs, es preveuen constants d'acoblament petites per a protons veïnals amb relació *trans* (o *anti*), en aquest cas corresponent als cicloadductes de configuració *anti* i constants d'acoblament grans per a protons en *cis* (o *sin*), corresponents a cicloadductes *sin* (Taula 10, Figura 13).



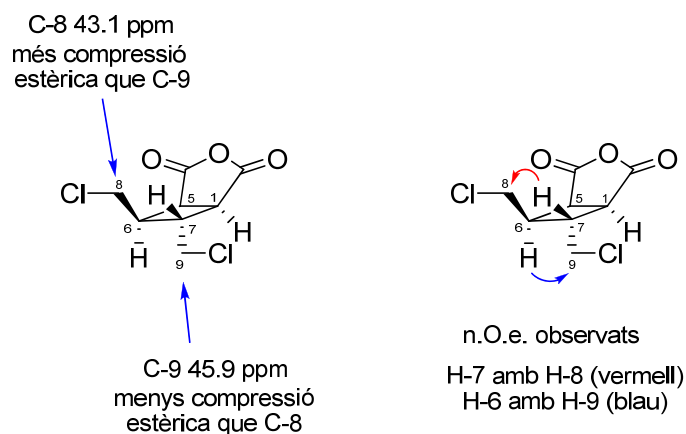
**Figura 13.** Projeccions de Newmann per a representar la configuració *anti* i *sin* dels cicloadductes.

**Taula 10.** Dades espectroscòpiques dels cicloadductes obtinguts en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones **42** i **27** a (*Z*)- i (*E*)-1,4-dicloro-2-butè.

Cicloadducte	Constants d'acoblament	n.O.e. <sup>a</sup>	δ (C-4)
 <b>118</b>	$J_{1,7}=9.4$ Hz ( $J_{5,6}$ no es pot determinar)	H <sub>4</sub> -H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>	73.0 ppm
 <b>119</b>	$J_{1,7}=4.7$ Hz ( $J_{5,6}$ no es pot determinar)	H <sub>4</sub> -H <sub>8</sub> H <sub>1</sub> -H <sub>9</sub>	67.9 ppm
 <b>120</b>	-	-	72.8 ppm
 <b>121</b>	-	-	63.5 ppm
 <b>122</b>	$J_{1,7}=9.5$ Hz $J_{5,6}=5.4$ Hz $J_{4,5}=0$ Hz	<i>anti</i> H <sub>4</sub> -H <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -H <sub>9</sub>	81.8 ppm
 <b>123</b>	$J_{4,5}=1.7$ Hz	<i>anti</i> H <sub>1</sub> -H <sub>9</sub> H <sub>4</sub> -H <sub>8</sub>	76.7 ppm
 <b>124</b>	$J_{1,7}=8.1$ Hz $J_{5,6}=5.3$ Hz $J_{4,5}=5.2$ Hz	<i>sin</i> H <sub>10</sub> -H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>	78.6 ppm

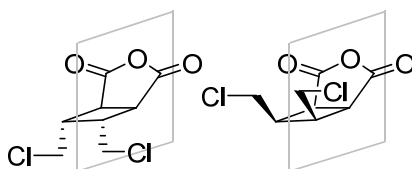
a) n.O.e. marcat també amb fletxes blaves a l'estructura del cicloadducte.

La disposició relativa entre H-6 i H-7 en el cicloadducte **35** s'ha determinat mitjançant els desplaçaments químics en els espectres de <sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN i a través dels senyals observats en l'experiment de NOESY (Figura 14).



**Figura 14.** Determinació de l'estereoquímica de **35** mitjançant els desplaçaments químics i l'experiment de NOESY.

A més, quan aquests cicloadductes són *cis*, el nombre de senyals en els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN es redueix a la meitat degut al pla de simetria que presenten aquestes molècules (Figura 15).




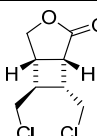
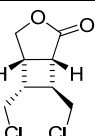
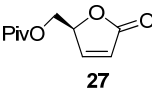
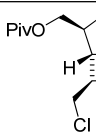
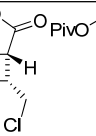
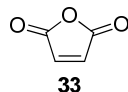
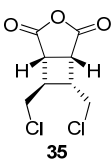
**Figura 15.** Pla de simetria present en els cicloadductes *cis* **125-126**.

### 3.6. Estereoselectivitat en la reacció de fotocicloaddició [2+2] utilitzant (*Z*)- i (*E*)-1,4-dicloro-2-butè

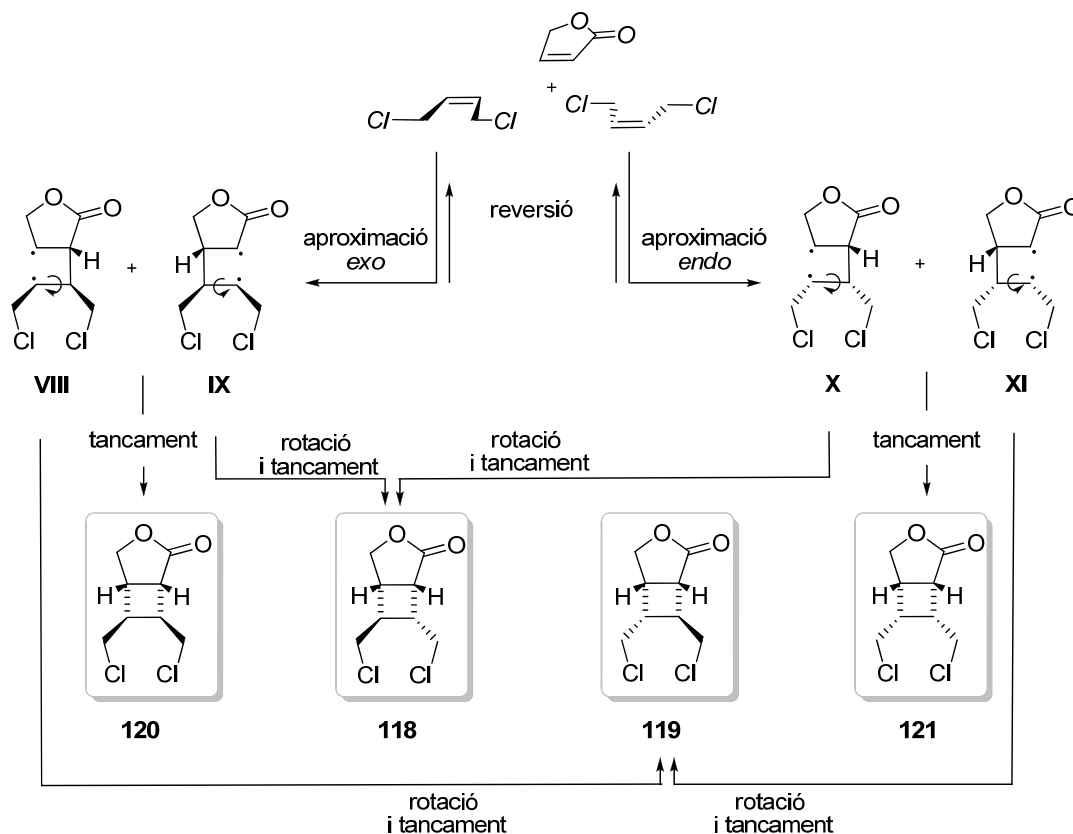
El present estudi fotoquímic s'ha realitzat amb la finalitat d'analitzar quin paper juguen la geometria de l'olefina utilitzada i la substitució en la posició C-5 de la 2(5*H*)-furanona en l'estereoselectivitat 6,7-*cis/trans* de la reacció (Taula 11).

En el cas de la furanona **42** i de l'anhídrid maleic, en què s'han assajat les fotocicloaddicions amb els dos isòmers de l'1,4-dicloro-2-butè, s'ha obtingut la mateixa distribució de productes independentment de la geometria de l'alquè de partida, demostrant que les espècies 1,4-biradicalàries tenen un temps de vida suficientment llarg com per permetre la lliure rotació de l'enllaç de C-6 amb C-7 i que és possible l'equilibració dels intermedis 1,4-biradicalaris. Aquests resultats coincideixen amb els descrits per Corey<sup>33</sup> en els seus estudis en la reacció de fotocicloaddició de la ciclohexenona a (*Z*)- i (*E*)-2-butè, on s'obté la mateixa distribució de productes amb ambdues olefines. En canvi, són contraris als resultats obtinguts per de Mayo<sup>55</sup> i pel nostre grup de recerca,<sup>54</sup> en què s'observa la preferència per formar adductes on la configuració relativa dels substituents és l'oposada a la de l'olefina de partida (*Z*)- o (*E*)-dicloroetilè.

**Taula 11.** Resum dels resultats obtinguts en les reaccions de fotocicloaddició [2+2] a (Z)- i (E)-1,4-dicloro-2-butè.

Enona	Alquè	Dissolvent	Rend. (%)	Núm. Prod.	<i>trans:cis</i>	<i>anti:sin</i>	Productes majoritaris
 42	E	acetonitril	58	4	1.8:1		 118  119
		acetona	45	4	1.9:1		
	Z	acetonitril	45	4	1.5:1		
		acetona	-	-	-:-		
 27	E	acetonitril	68	3	1:-	2.7:1	 122  123
 33	E	acetonitril	-	3	7.3:1		 35
	E	acetona	-	3	6.1:1		
	Z	acetonitril	-	3	4.9:1		
	Z	acetona	-	-	-:-		

En l'Esquema 26 es mostren els diferents processos que poden tenir lloc en la fotocicloaddició [2+2] de la 2(5H)-furanona **42** a (Z)-1,4-dicloro-2-butè, considerant els intermedis 1,4-biradicalaris amb lliure rotació i exclouent el procés de fotoisomerització de l'alquè.

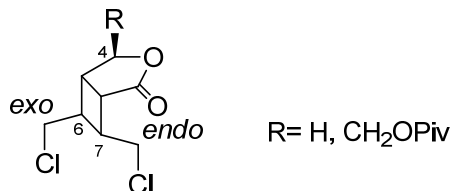

**Esquema 26.** Intermedis 1,4-biradicalaris, tancament d'aquests per a donar els cicloadductes o reversió als reactius de partida.

Quan l'aproximació de l'olefina és *exo* es formen els intermedis 1,4-biradicalaris **VIII** i **IX**. La ciclació d'aquests dona el cicloadducte *cis* **120**. Per altra banda, si el temps de vida dels biradicals permet que hi hagi una lliure rotació de l'enllaç prèvia a la ciclació, l'intermedi **VIII** pot donar lloc al cicloadducte *trans* **119** i l'intermedi **IX**, al producte *trans* **118**.

Quan l'aproximació és *endo* es formen els intermedis **X** i **XI**. La ciclació d'aquests dona el cicloadducte *cis* **121**. Si hi ha rotació de l'enllaç abans de la ciclació, l'intermedi **X** pot donar lloc a **118** i l'intermedi **XI**, a **119**.

Com es mostra a la Taula 11, en aquest cas s'obtenen majoritàriament els cicloadductes *trans* **118** i **119**, quedant palesa l'existència de lliure rotació en les espècies 1,4-biradicalàries.

En tots els casos assajats s'obtenen com a cicloadductes majoritaris aquells que tenen una disposició *trans* dels protons H-6 i H-7, això és degut, possiblement, a l'impediment estèric que suposa la disposició en *cis* dels grups clorometil. Més concretament, s'obtenen amb una proporció lleugerament superior aquells cicloadductes *trans* que tenen la cadena lateral unida a C-6 orientada en *exo* (Figura 16). La presència d'un carboni  $sp^3$  en la posició C-4, a diferència del carboni pla  $sp^2$  a la posició C-2, en podria ser l'explicació.



**Figura 16.** Cicloadductes majoritaris en les reaccions de fotoquímiques de 2(5*H*)-furanones amb 1,4-dicloro-2-butè estudiades.

Cal destacar, tenint presents els objectius sintètics d'aquesta reacció, l'obtenció exclusiva de productes amb configuració 6,7-*trans* en el cas de la fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona quiral **27** a (*E*)-1,4-dicloro-2-butè, a diferència dels resultats obtinguts amb la 2(5*H*)-furanona **42**, en què s'obtenia una relació de productes *trans:cis* d'1.8:1. També cal fer referència als resultats obtinguts amb l'anhidrid maleic, en què, a diferència del descrit per Wissner i Meinwald,<sup>59</sup> la formació del cicloadducte *trans* majoritari ve acompanyada de petites quantitats de cicloadductes *cis*, tant si s'utilitza la metodologia d'irradiació habitual en el nostre grup de recerca com si es reproduïx el procediment descrit a la bibliografia.

La diastereoselectivitat facial en l'aproximació de l'(*E*)-1,4-dicloro-2-butè a **27** és moderada, amb una relació *anti:sin* de 2.7:1, fet que no influiria en la proposta sintètica

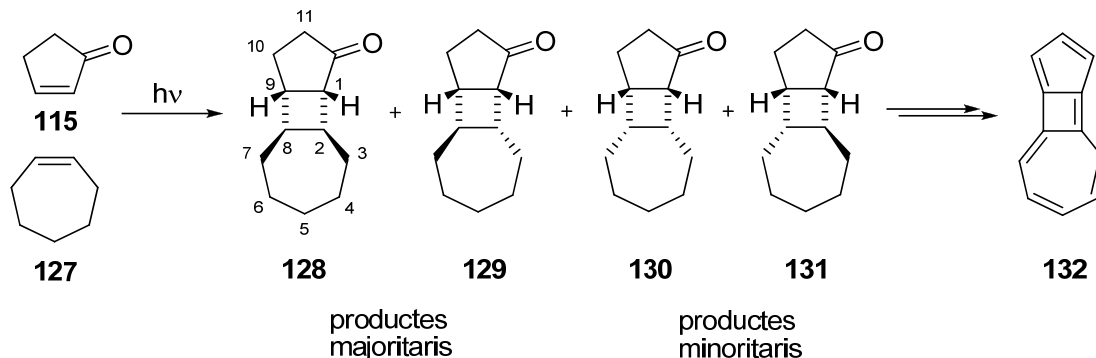
cap a als dos enantiòmers de l'esceptrina, **1**, ja que ambdues configuracions (*anti* i *sin*) són vàlides per a l'obtenció d'aquests productes.

#### 4. REACCIÓ DE FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(5*H*)-FURANONES A (Z)-4,7-DIHIDRO-1,3-DIOXEPINA, **43**

S'ha assajat la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones **42** i **27** a la (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina, **43**, amb la finalitat d'estudiar l'efecte de l'anell en l'estereoselectivitat del procés.

No s'han trobat exemples de cap tipus de reacció de fotocicloaddició [2+2] en què hi participi la (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina. Si que s'han trobat, però, exemples de fotocicloaddicions d'enones a cicloheptè, les quals podrien ser representatives pel que fa al curs estereoquímic de la cicloaddició.

El primer exemple descrit en la bibliografia correspon a la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2-ciclopentenona a cicloheptè publicada per Griffin i col. l'any 1968<sup>68</sup> en què els cicloadductes formats s'utilitzen com a precursors del triciclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecahexaè, **132**, (zurlè). En aquest exemple no es manté la configuració de l'olefina de partida ja que un dels productes majoritaris, **131**, té una disposició *trans* entre les cadenes de C-2 i C-8 (Esquema 27).



Esquema 27. Fotocicloaddició de la 2-ciclopentenona a cicloheptè, Griffin i col. (1968).

El següent exemple s'emmarca en un estudi de l'expansió de l'anell en ciclobutan-1,2-dicarboxilats publicat per Shinohara i Nagaoka l'any 2004.<sup>69</sup> Els precursors d'aquest estudi es sintetitzen mitjançant la fotocicloaddició [2+2] de l'anhídrid maleic a diferents cicloalquens, entre ells el cicloheptè. En aquest cas, seguint una metodologia descrita per Robson i col.<sup>70</sup> es porta a terme la reacció fotoquímica utilitzant acetona com a sensibilitzador. Després de realitzar la hidròlisi de l'anhídrid seguida de la formació dels

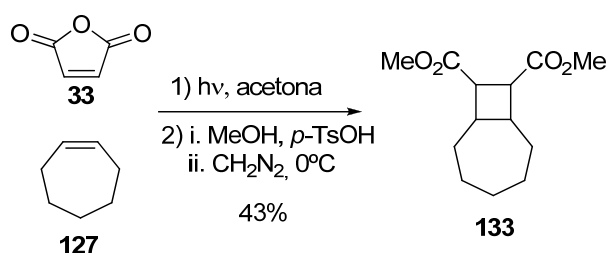
<sup>68</sup> Duc, L.; Mateer, R. A.; Brassier, L.; Griffin, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 6173-6178.

<sup>69</sup> Shinohara, I.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1495-1498.

<sup>70</sup> Robson, R.; Grubb, P. W.; Barltrop, J. A. *J. Chem. Soc.* **1964**, 21, 2153-2164.



èsters metílics, s'obtenen tres productes **133**, dels quals no se n'especifica la configuració (Esquema 28).

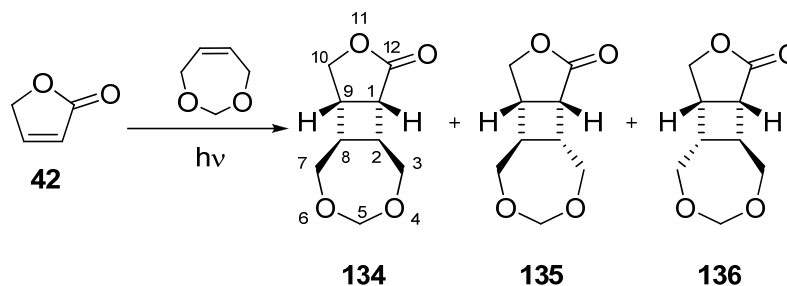


**Esquema 28.** Preparació del precursor per a la síntesi de biciclo[6.3.0]decans, Shinohara i Nagaoka (2004).

#### 4.1. Fotocicloaddició [2+2] de 42 a (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina

La irradiació a través d'un filtre de quars de la 2(5H)-furanona **42** amb 9 equivalents de (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina, utilitzant acetonitril com a dissolvent, dona una barreja 70:15:15 de tres cicloadductes **134-136**, amb un rendiment global del 70% (sense considerar el substrat de partida recuperat). Mitjançant successives cromatografies en columna de gel de sílice s'aconsegueix la separació del producte majoritari **134** així com d'una mescla dels altres dos productes que es poden identificar com a **135** i **136**. D'aquesta manera, s'observa una relació 2,8-*trans*:2,8-*cis* d'1:2.3. En aquest cas també es recupera part del substrat de partida que no ha reaccionat, essent així el rendiment del 84%.

**Taula 12.** Fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona **42** a (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.



Filtre	Dissolvent	Temps	Rendiment (%) <sup>a</sup>	% productes <sup>b</sup> <b>134:135:136</b>	Relació <i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>d</sup>
quars	acetonitril	3.5 h	70 (84) <sup>c</sup>	70:15:15	1:2.3
pyrex	acetona	6 h	-	-	-

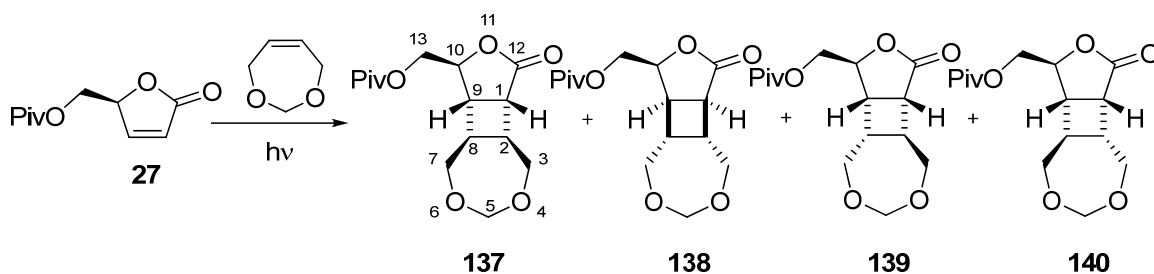
a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos. c) Rendiment considerant el substrat de partida recuperat. d) configuració relativa dels centres 2 i 8.

Aquesta reacció no té lloc quan s'assaja en el si d'acetona, amb un filtre de pyrex i es recupera el substrat de partida.

#### 4.2. Fotocicloaddició [2+2] de 27 a (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina

Considerant els resultats obtinguts amb **42**, la irradiació de la 2(5*H*)-furanona **27** s'ha dut a terme amb 9 equivalents de (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina, utilitzant acetonitril com a dissolvent i a través d'un filtre de quars, donant lloc així a la formació d'una barreja 54:15:14:17 de quatre cicloadductes **137-140**, amb un rendiment global del 70% (sense considerar el substrat de partida recuperat).

**Taula 13.** Fotocicloaddició de la 2(5*H*)-furanona **27** a (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.



Filtre	Dissolvent	Temps	Rendiment <sup>a</sup> (%)	% productes <sup>b</sup> <b>137:138:139:140</b>	Relació <i>anti:sin</i>	Relació <i>trans:cis</i> <sup>d</sup>
quars	acetonitril	4 h	70 (77) <sup>c</sup>	54:15:14:17	5.7:1	1:2.2

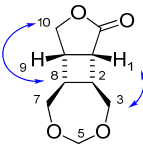
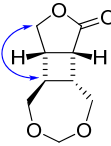
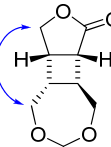
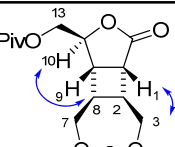
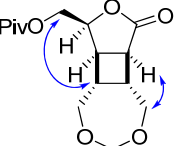
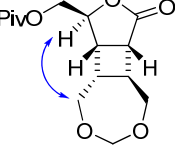
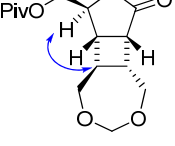
a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos. c) Rendiment considerant el substrat de partida recuperat. d) Configuració relativa dels centres 2 i 8.

Mitjançant successives cromatografies en columna a través de gel de sílice s'aconsegueix la separació de l'isòmer majoritari **137** i del producte **138**, així com de mescles enriquides dels altres dos cicloadductes que permeten la seva identificació com **139** i **140**. D'aquesta manera s'observa una relació 2,8-*trans*:2,8-*cis* d'1:2.2 i una relació *anti:sin* de 5.7:1. En aquesta reacció també es recupera part del substrat de partida.

#### 4.3. Elucidació estructural dels cicloadductes

A la Taula 14 es mostren les dades espectroscòpiques determinants per a la caracterització dels cicloadductes dioxepànics **134-140**. Per a determinar la disposició dels substituents ciclobutànics s'han usat experiments de n.O.e., les constants d'acoblament  $J_{1,2}$  i  $J_{8,9}$  i el desplaçament químic de C-10 i per a determinar la configuració *anti* o *sin* dels cicloadductes s'ha utilitzat la constant d'acoblament  $J_{9,10}$ .

**Taula 14.** Dades espectroscòpiques dels cicloadductes obtinguts en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones **40** i **27** a (*Z*)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.

Cicloadductes	Const. d'acobl.	H-5	$\delta$ (C-5)	$\delta$ (C-10)	n.O.e. <sup>a</sup>
 <b>134</b>	$J_{1,2}=3.5$ Hz $J_{8,9}=5.6$ Hz	2 doblets separats per 0.9 ppm	100.5 ppm	73.2 ppm	H <sub>8</sub> -H <sub>10</sub> H <sub>1</sub> -H <sub>3</sub>
 <b>135</b>	$J_{1,2}=4.7$ Hz	1 singlet per als dos protons	92.8 ppm	69.8 ppm	H <sub>8</sub> -H <sub>10</sub>
 <b>136</b>	-	1 singlet per als dos protons	93.1 ppm	68.0 ppm	H <sub>7</sub> -H <sub>10</sub>
 <b>137</b>	<i>anti</i> $J_{1,2}=2.8$ Hz $J_{8,9}=4.9$ Hz $J_{9,10}=0.8$ Hz	2 doblets separats per 0.9 ppm	100.6 ppm	82.0 ppm	H <sub>8</sub> -H <sub>10</sub> H <sub>1</sub> -H <sub>3</sub>
 <b>138</b>	<i>sin</i> $J_{1,2}=3.3$ Hz $J_{8,9}=6.0$ Hz $J_{9,10}=6.0$ Hz	2 doblets separats per 0.9 ppm	100.6 ppm	78.1 ppm	H <sub>13</sub> -H <sub>8</sub> H <sub>1</sub> -H <sub>3</sub>
 <b>139</b>	<i>anti</i> $J_{9,10}=4.2$ Hz	2 doblets separats per 0.1 ppm	93.3 ppm	76.9 ppm	H <sub>7</sub> -H <sub>10</sub>
 <b>140</b>	<i>anti</i> $J_{9,10}=0$ Hz	1 singlet per als dos protons	93.0 ppm	80.8 ppm	H <sub>8</sub> -H <sub>10</sub>

a) n.O.e. marcat també amb fletxes blaves a l'estructura del cicloadducte.

S'ha observat que quan l'anell dioxepànic es troba fusionat en *trans* amb l'anell ciclobutànic, el senyal de carboni acetàlic C-5 es desplaça cap a camps més alts (92.8, 93.1, 93.0 i 93.3 ppm per **135**, **136**, **139** i **140**) respecte als cicloadductes *cis* (100.5, 100.6 i 100.6 ppm per **134**, **137** i **138**, Taula 14). També s'ha observat, en els

cicloadductes estudiats i en la bibliografia,<sup>71</sup> que quan l'anell de 7 baules es troba fusionat en *cis*, els dos protons H-5 no són isocrons i apareixen com a dos doblets ( $J_{gem} \approx 7$  Hz) separats per 1 ppm en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 17). En canvi, quan l'anell es troba fusionat en *trans*, aquests dos protons són isocrons i apareixen en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN com a un singlet (Figura 18).

Aquesta diferència en els senyals dels protons acetàtics s'explica perquè en el primer cas (*cis*), els protons H-5 queden disposats de tal manera que tenen entorns diferents. Així, un dels dos protons H-5 es veu més influenciat pels parells no enllaçants dels àtoms d'oxigen veïnals que l'altre. En canvi, en el segon cas, els protons H-5 queden disposats de tal forma que tenen un mateix entorn, de manera que la influència dels parells no enllaçants de l'àtom d'oxigen és pràcticament la mateixa en els dos protons (Figura 19).

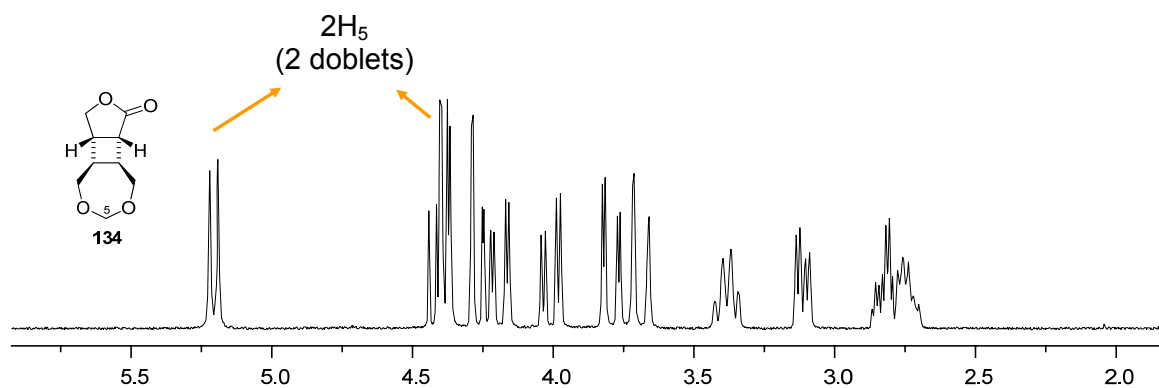


Figura 17. Espectre  $^1\text{H}$ -RMN de **134**.

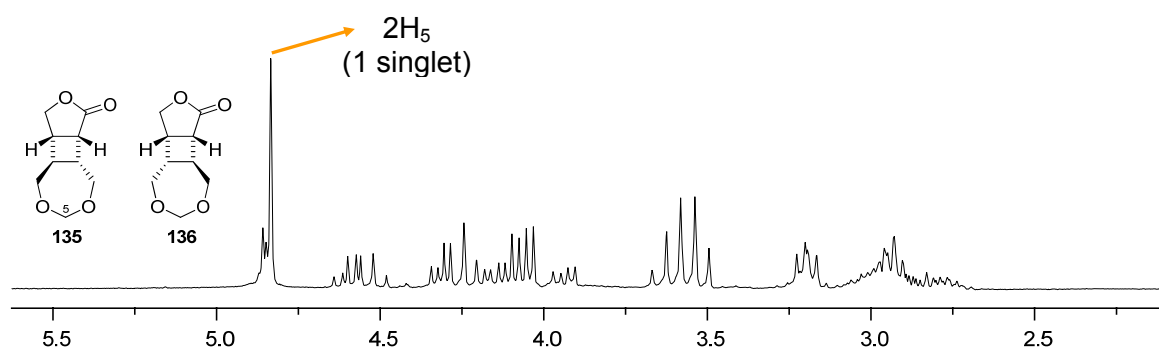
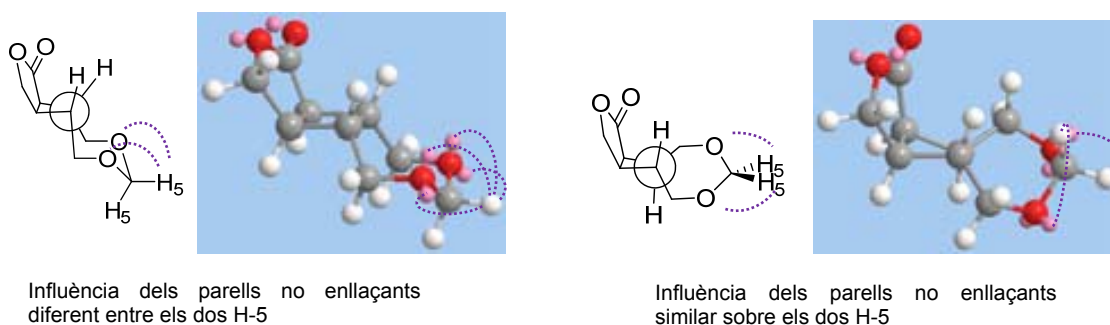


Figura 18. Espectre  $^1\text{H}$ -RMN de la mescla de **135** i **136**.

<sup>71</sup> a) Soulier, J.; Farines, M.; Bonafos-Bastouill, A.; Laguerre, A. *Bull. Soc. Chim. France* **1975**, 2, 1763-1766. b) Bell, T. W.; Vargas, J. R.; Crispido, G. E. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1978-1987. c) Barrero, A. F.; Cortés, M.; Manzaneda, E. A.; Cabrera, E.; Chahboun, R.; Lara, M.; Rivas, A. R. *J. Nat. Prod* **1999**, 62, 1488-1491.


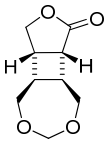
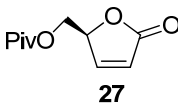
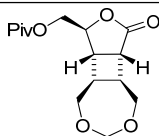
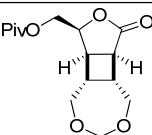


**Figura 19.** Projeccions de Newmann del cicloadducte *cis* **134** i del cicloadducte *trans* **136**.

#### 4.4. Estereoselectivitat en la reacció de fotocicloaddició [2+2] utilitzant (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina

L'estudi fotoquímic realitzat en aquest apartat s'ha portat a terme amb la finalitat d'estudiar l'efecte de l'anell en la rotació de les espècies 1,4-biradicalàries. S'ha avaluat també, la diastereoselectivitat facial de la fotocicloaddició de la furanona **27** a (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.

**Taula 15.** Resum dels resultats obtinguts en les fotocicloaddicions [2+2] de **42** i **27** a (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina.

Enona	Dissolvent	Rend. (%)	Núm. productes	<i>cis:trans</i>	<i>anti:sin</i>	Productes majoritaris
 <b>42</b>	acetonitril	70	3	2.3:1	-	 <b>134</b>
	acetona	-	-	-	-	
 <b>27</b>	acetonitril	70	4	2.2:1	5.7:1	 <b>137</b>  <b>138</b>

És ben conegut que en la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cícliques a alguns, els substrats cíclics, ja sigui l'enona<sup>33</sup> o bé l'alquè,<sup>68,69,70</sup> només conserven la configuració *cis* quan el cicle és de cinc o menys membres. A partir de cicles de sis baules s'obtenen també anells fusionats amb configuració relativa *trans*. En irradiar la 2(5*H*)-furanona **42** en presència de (Z)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina s'obté el diastereòmer *cis* **134** amb una proporció de 2.3:1 respecte els isòmers *trans* (Taula 15). De la mateixa manera, en fer reaccionar la 2(5*H*)-furanona quiral **27**, s'obté una relació de cicloadductes *cis:trans* de 2.2:1. Així doncs, en ambdós casos s'obté un 30% dels cicloadductes amb la geometria contrària a l'alquè de partida. El fet que sigui

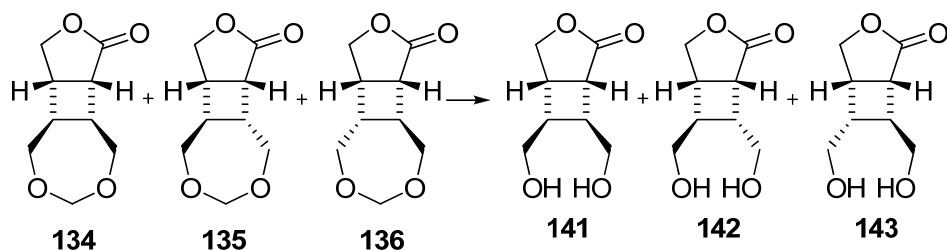
conformacionalment poc probable la formació de l'isòmer *E* de l'alquè de partida ens indica que l'únic procés que dóna lloc a cicloadductes *trans* en aquesta reacció és la rotació de l'enllaç en els intermedis 1,4-biradicalaris.

En la fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona **27** a (*Z*)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina s'obté una relació *anti:sin* de 5.7:1, superior a la que s'obtenia amb l'(*E*)-1,4-dicloro-2-butè. Probablement, la reduïda llibertat conformacional de la (*Z*)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina per ser cíclica, fa que l'aproximació d'aquesta per la cara β de la 2(5*H*)-furanona **27** sigui més difícil respecte a l'alquè de cadena oberta (2.7:1).

#### 4.5. Ús dels cicloadductes dioxepànics amb objectius sintètics

Per tal de poder funcionalitzar els cicloadductes dioxepànics i així utilitzar-los com a intermedis en una ruta sintètica cap a productes ciclobutànics tetrasubstituíts s'ha assajat la hidròlisi de l'acetal cap als corresponents diols (Taula 16).

Taula 16. Hidròlisi de l'acetal de **134-136**.



Exp.	Metodologia	% productes <sup>a</sup> inicial ( <b>134:135:136</b> )	Rendiment <sup>c</sup>	% productes <sup>b</sup> final ( <b>141:142:143</b> )
1	TFA/H <sub>2</sub> O	70:15:15	-	-
2	clorur d'acetil, MeOH	70:15:15	-	-
3	<i>p</i> -TsOH, THF, reflux	70:15:15	-	-
4	<i>p</i> -TsOH, MeOH	70:15:15	76%	70:15:15

a) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos. b) Relació de productes determinada per <sup>13</sup>C-RMN. c) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna.

En tractar la mescla de **134-136** amb una mescla (9:1) d'àcid trifluoroacètic i aigua no s'observa reacció per cromatografia de capa fina (Exp. 1). Passades 48 h s'evapora el dissolvent i s'analitza el cru per <sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN, on només s'observa substrat de partida.

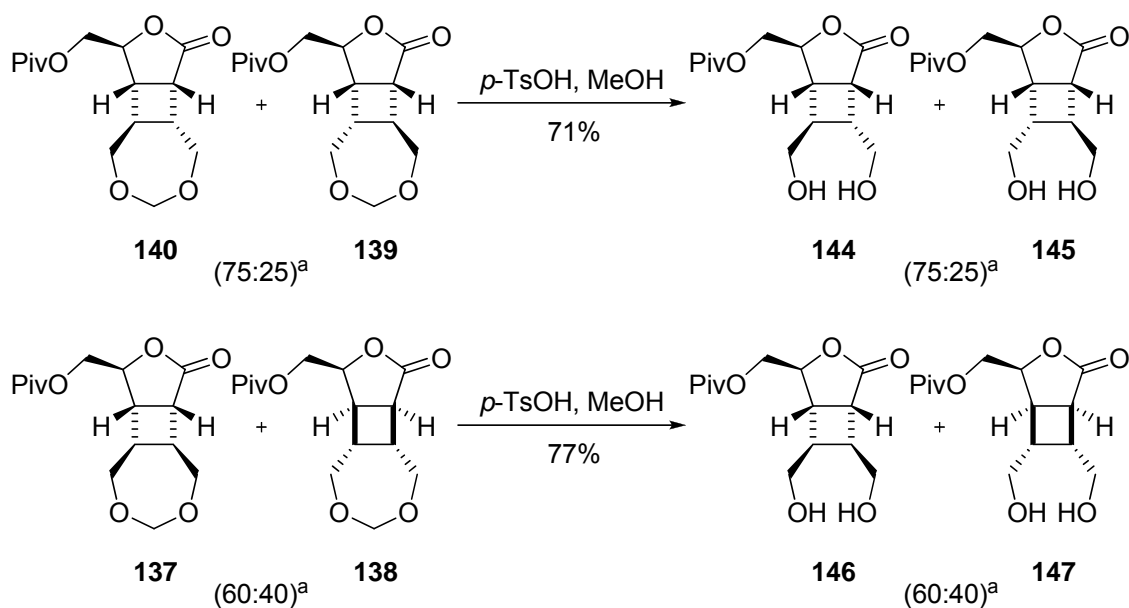
En el segon intent (Exp. 2), la mescla de **134-136** es sotmet a les condicions àcides generades per l'addició de clorur d'acetil en el si de MeOH i es deixa agitant fins a la desaparició total del substrat de partida. L'anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN no mostra la

presència ni de substrat de partida ni de producte desprotegit. S'observa la presència de productes de descomposició que no es poden identificar per RMN.

En tractar la mescla de cicloadductes **134-136** amb 0.5 equivalents de *p*-TsOH en el si de THF a reflux durant 48 h no s'observa reacció mitjançant anàlisi de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN, en què només apareix substrat de partida.

Finalment, en utilitzar *p*-TsOH en el si de MeOH a temperatura ambient durant 48 h s'observa la formació dels diols **141**, **142** i **143** en una relació 70:15:15. Mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice s'aconsegueix aïllar el producte majoritari així com una mescla dels productes **142** i **143**, amb un 76% de rendiment global.

Considerant aquests resultats, també s'ha hidrolitzat l'acetal dels productes dioxepànics **137-140** (Esquema 29), no podent-se separar les mescles de diastereòmers.



a) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

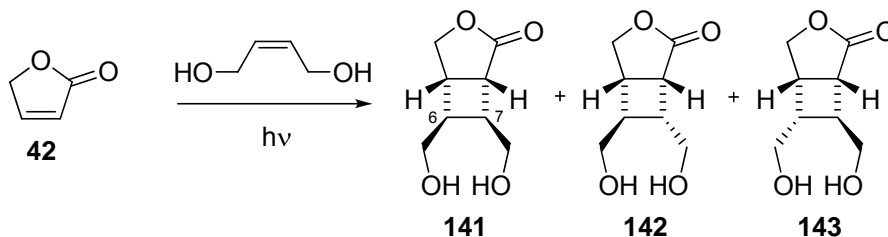
**Esquema 29.** Hidròlisi de l'acetal de **137-140**.

## 5. REACCIÓ DE FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(5H)-FURANONES A (Z)-2-BUTEN-1,4-DIOL, 44

S'ha realitzat també un estudi fotoquímic utilitzant el (Z)-2-buten-1,4-diol, **44**. Cal indicar que l'isòmer *E* d'aquesta olefina no és comercial.

### 5.1. Fotocicloaddició [2+2] de **42** a (Z)-2-buten-1,4-diol

Taula 17 Fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona **42** a (Z)-2-buten-1,4-diol.



Filtre	Dissolvent	Temps	Rendiment (%) <sup>a</sup>	% productes <sup>b</sup> <b>141:142:143</b>	Relació <i>trans:cis</i> <sup>d</sup>
quars	acetonitril	3 h	69 (81) <sup>c</sup>	46:35:19	1.2:1
pyrex	acetona	4 h	35 (78) <sup>c</sup>	43:37:20	1.3:1

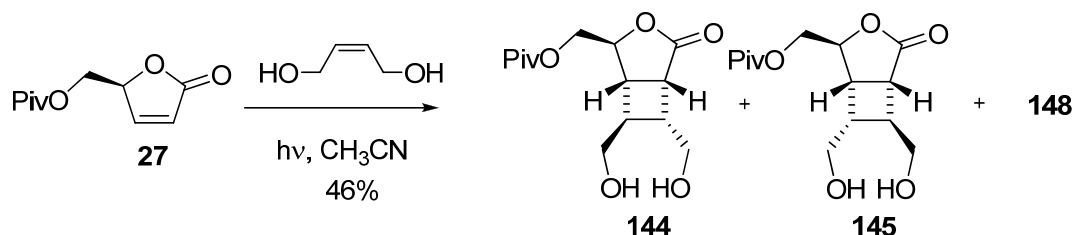
a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per <sup>13</sup>C-RMN. c) Rendiment considerant el substrat de partida recuperat. d) configuració relativa dels centres 6 i 7.

La irradiació a través d'un filtre de quars de la 2(5H)-furanona **42** amb 9 equivalents de (Z)-2-buten-1,4-diol, utilitzant acetonitril com a dissolvent, dona una barreja 46:35:19 de tres cicloadductes **141-143**, amb un rendiment global del 69% (81% considerant el substrat de partida recuperat). En aquest cas, l'evolució de la reacció es controla només per cromatografia de capa fina i la proporció de productes es determina per <sup>13</sup>C-RMN, degut a la inestabilitat dels cicloadductes en les condicions del cromatògraf de gasos.

Quan l'evolució de la reacció s'atura, l'excés de (Z)-2-buten-1,4-diol s'elimina mitjançant destil·lació a pressió reduïda, ja que no es pot separar dels cicloadductes per cromatografia en columna de gel de sílice. Mitjançant successives cromatografies en columna s'aconsegueix la separació del producte majoritari **141** així com de mesclades enriquides de **142** i **143** que no permeten assignar l'estereoquímica de cadascun d'ells mitjançant mètodes espectroscòpics, però sí per correlació amb els productes de la reacció d'hidròlisi dels acetals **134-136** (Taula 16, Apartat 4.5). Així, la relació 6,7-*trans*:6,7-*cis* en els cicloadductes obtinguts és d'1.2:1.

Quan aquesta reacció es porta a terme en el si d'acetona i amb un filtre de pyrex, el rendiment disminueix fins a un 35% i la relació isomèrica no varia significativament donant una barreja 43:37:20, que correspon a una relació 6,7-*trans*:6,7-*cis* d'1.3:1.



5.2. Fotocicloaddició [2+2] de 27 a (Z)-2-buten-1,4-diolTaula 18. Fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona **27** a (Z)-2-buten-1,4-diol.

Filtre	Dissolvent	Temps	Rendiment <sup>a</sup> (%)	% productes <sup>b</sup> <b>144:145:148</b>	Relació <i>anti:sin</i>	Relació <i>trans:cis</i>
quars	acetonitril	4 h	46 (69)	46:38:16	-:-	-:-

a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

Considerant els resultats obtinguts amb la 2(5H)-furanona **42**, la irradiació de la 2(5H)-furanona **27** s'ha portat a terme amb 9 equivalents de (Z)-2-buten-1,4-diol, utilitzant acetonitril com a dissolvent i a través d'un filtre de quars, donant lloc a la formació d'una barreja 46:38:16, determinada per cromatografia de gasos, de tres productes, amb un rendiment del 46% (69% si es considera el substrat de partida recuperat). Un cop destil·lat l'excés d'alquè, successives cromatografies en columna a través de gel de sílice no permeten la separació de cap producte pur, però s'obtenen fraccions enriquides que permeten identificar els dos productes majoritaris com a **144** i **145**. En cap de les fraccions recollides s'observa la presència del tercer cicloadducte **148**, no podent-se assignar l'estructura d'aquest.

5.3. Elucidació estructural dels cicloadductes

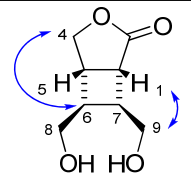
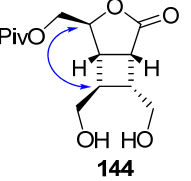
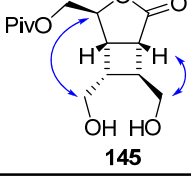
A la Taula 19 es mostren les dades espectroscòpiques determinants per a la caracterització dels cicloadductes dihidroxílics **141**, **144** i **145**.

En els cicloadductes **141** i **144** el n.O.e. observat entre H-4 i H-6 indica que H-5 i H-6 es troben en una disposició relativa *trans*. En el cicloadducte **145**, el n.O.e. observat entre H-4 i H-8 determina que H-5 i H-6 es troben en *cis*.

Per altra banda, en **141** i **145**, el n.O.e. entre H-1 i H-9 indica que H-1 i H-7 es troben en una disposició *trans*. En el cicloadducte **144** es determina una configuració relativa *cis* entre H-1 i H-7 per la constant d'acoblament  $J_{1,7}$  de 9.2 Hz.

Finalment, s'assigna a **144** i **145** una geometria *anti* pel valor nul de la constant d'acoblament  $J_{4,5}$ .

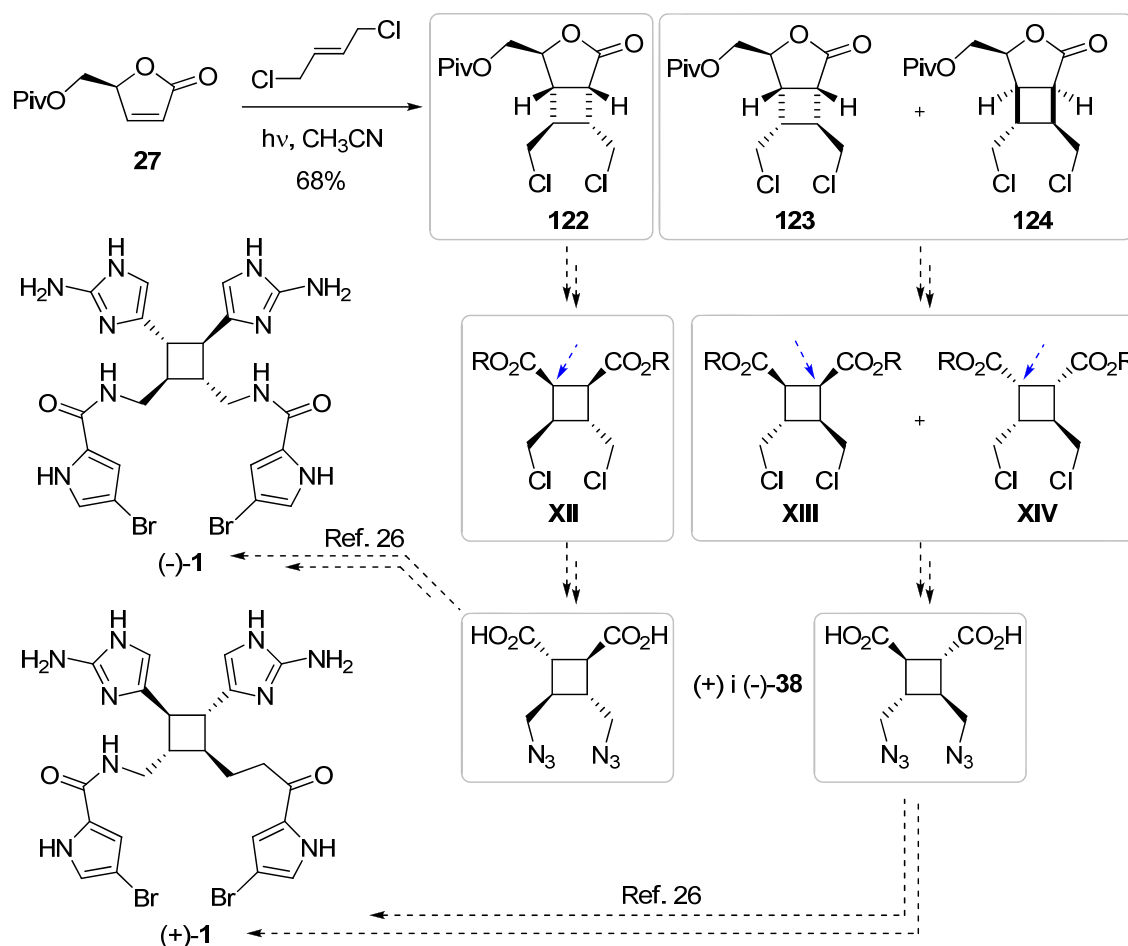
**Taula 19.** Dades espectroscòpiques dels cicloadductes obtinguts en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones **42** i **27** a (*Z*)-2-buten-1,4-diol.

Cicloadducte	Constants d'acoblament	$\delta$ (C-4)	n.O.e. <sup>a</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>141</b></p>	$J_{1,7}=2.6$ Hz	72.8 ppm	H <sub>4</sub> -H <sub>6</sub> H <sub>1</sub> -H <sub>9</sub>
 <p style="text-align: center;"><b>144</b></p>	<i>anti</i> $J_{1,7}=9.2$ Hz $J_{5,6}=6.4$ Hz $J_{4,5}=0$ Hz	82.4 ppm	H <sub>4</sub> -H <sub>6</sub>
 <p style="text-align: center;"><b>145</b></p>	<i>anti</i> $J_{4,5}=0$ Hz	77.8 ppm	H <sub>4</sub> -H <sub>8</sub> H <sub>1</sub> -H <sub>9</sub>

a) n.O.e. marcat també amb fletxes blaves a l'estructura del cicloadducte.

Degut a la dificultat trobada en la separació dels productes mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice i la complexitat dels espectres de <sup>1</sup>H-RMN en diferents dissolvents (acetona, DMSO i cloroform deuterats) no s'ha pogut determinar directament la configuració dels cicloadductes **142** i **143**, la qual s'ha deduït comparant els seus espectres de <sup>1</sup>H-RMN i de <sup>13</sup>C-RMN amb els obtinguts a partir dels productes dioxepànics, establint una configuració *trans* entre H-6 i H-7 en tots dos casos.

Un cop acabat l'estudi de reactivitat fotoquímica de 2(5*H*)-furanones a 2-butens 1,4-disubstituíts, cal remarcar, en primer lloc, els bons resultats obtinguts amb la 2(5*H*)-furanona **27** i l'(*E*)-1,4-dicloro-2-butè, en què el rendiment és del 68% (91% considerant la lactona de partida recuperada) i tots els productes obtinguts tenen una disposició relativa *trans* entre H-6 i H-7, és a dir que tots són aprofitables per a la síntesi de productes ciclobutànics tetrasubstituíts amb tots els substituents en *trans*, com l'esceptrina, **1**.



**Esquema 30.** Aproximació sintètica proposada per a l'obtenció de (-)-1 i (+)-1 a partir dels cicloadductes **122-124**.

Tenint present la síntesi descrita per Birman i Jiang, caldria realitzar l'obertura de la lactona per arribar, en poques etapes, als intermedis **XII**, **XIII** i **XIV** (Esquema 30). D'aquesta manera, el cicloadducte **122** (que es troba en una proporció del 40%), donaria lloc a **XII**, on després d'hidrolitzar els grups èster (amb la conseqüent epimerització d'un dels centres ciclobutànics) i formar l'azida, conduiria a l'intermedi clau enantiopur **38** que permetria la síntesi de l'alcaloide natural (-)-esceptrina, (-)-1. Per altra banda, la mescla de **123** i **124** (que es troba en una proporció del 60%), conduiria a l'obtenció del producte no natural (+)-esceptrina, (+)-1.

Així doncs, amb el present estudi, un cop construït de forma diastereoselectiva l'anell ciclobutànic tetrasubstituit, es deixa la porta oberta per continuar la ruta sintètica cap a (+)-1 i (-)-1 en un futur.

En segon lloc cal destacar el resultat obtingut en utilitzar la (*Z*)-4,7-dihidro-1,3-dioxepina, en què s'aconsegueix reduir significativament la formació dels cicloadductes amb configuració contrària a l'alquè de partida pel fet d'utilitzar una olefina cíclica.

El baix rendiment obtingut en utilitzar l'olefina dihidroxílica **44** (46%) i la dificultat per separar els cicloadductes fa que aquesta reacció fotoquímica tingui poca utilitat sintètica.

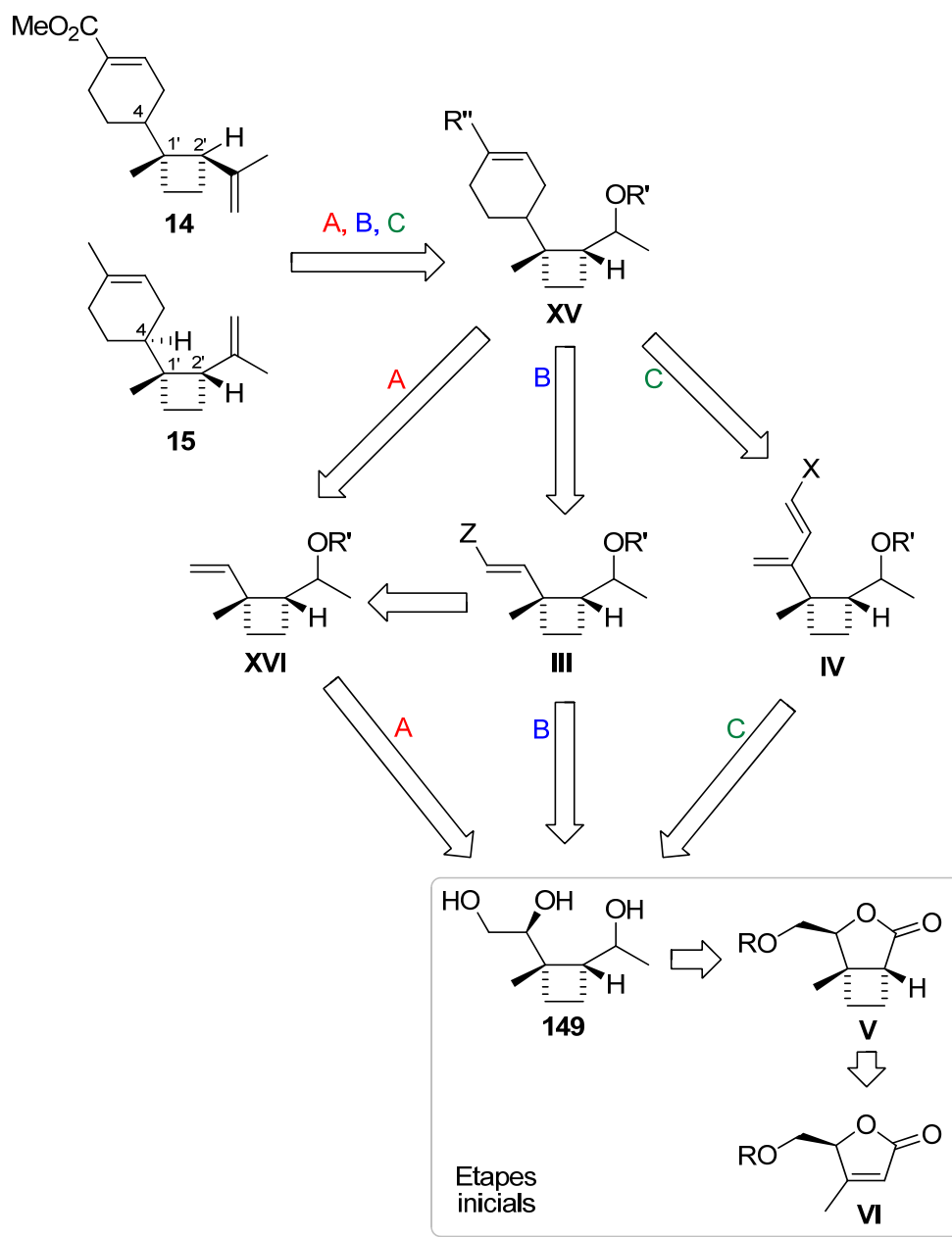
*IV. Síntesi del dunnià i el cumacrè.*

*Etapas inicials*

---



A l'Esquema 31 es descriuen les diferents aproximacions (A, B i C) dissenyades cap als productes naturals dunnia, **14**, i cumacrè, **15**.



**Esquema 31.** Anàlisi retrosintètica proposada cap al dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**.

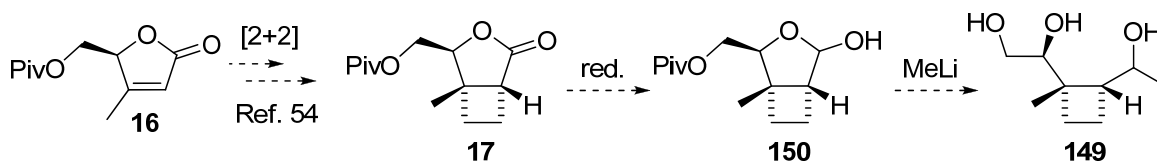
L'anàlisi retrosintètica dissenyada ha permès relacionar els productes objectiu **14** i **15** amb l'intermedi **XV**. La construcció de l'anell de **XV** es pretén realitzar mitjançant una reacció de Diels-Alder dels dienòfils **XVI** o **III** amb un diè convenientment funcionalitzat (Rutes A i B) o del diè **IV** amb un dienòfil adequat (Ruta C).

En tots els casos, la corresponent funcionalització olefínica es construirà a partir de l'intermedi trihidroxílic **149** que pot derivar del bicicle **V**. Aquest es prepararà mitjançant una reacció de fotocicloaddició [2+2] d'una 2(5*H*)-furanona enantiopura **VI** a etilè o a un equivalent sintètic d'aquest.

En aquest capítol es descriu la preparació de l'intermedi **149**, comú a les diferents rutes sintètiques.

Considerant els precedents descrits al Capítol II, la preparació de l'intermedi **V** es portarà a terme mitjançant la metodologia, posada a punt en el nostre grup de recerca, que implica la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona **16** a (*Z*)-1,2-dicloroetilè, seguida de la reacció d'hidrodeshalogenació amb Bu<sub>3</sub>SnH dels cicloadductes per tal d'obtenir **17**.<sup>54</sup>

Posteriorment, es reduirà la lactona de **17** per donar el lactol **150**, el qual es metilarà per tal d'obtenir l'intermedi trihidroxílic **149** (Esquema 32).

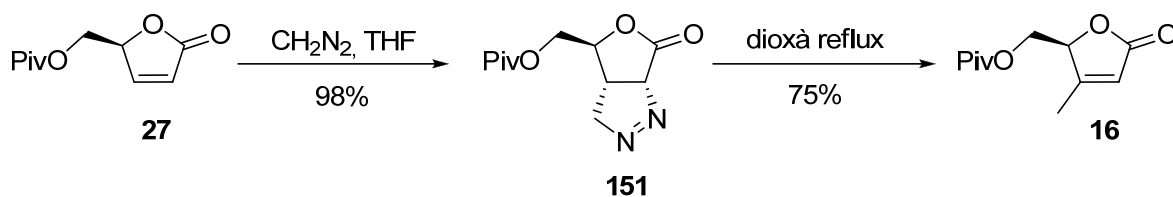


Esquema 32. Aproximació sintètica proposada cap a l'intermedi **149**.

## 1. PREPARACIÓ DEL BICICLE 17

### 1.1. Síntesi de la 2(5*H*)-furanona 16

La (*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **16**, s'ha preparat mitjançant la reacció de cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà a **27** seguida de la descomposició tèrmica de la pirazolina **151**. D'aquesta manera s'obté **16** amb un 74% de rendiment global.



Esquema 33. Obtenció de la 2(5*H*)-furanona **16**.

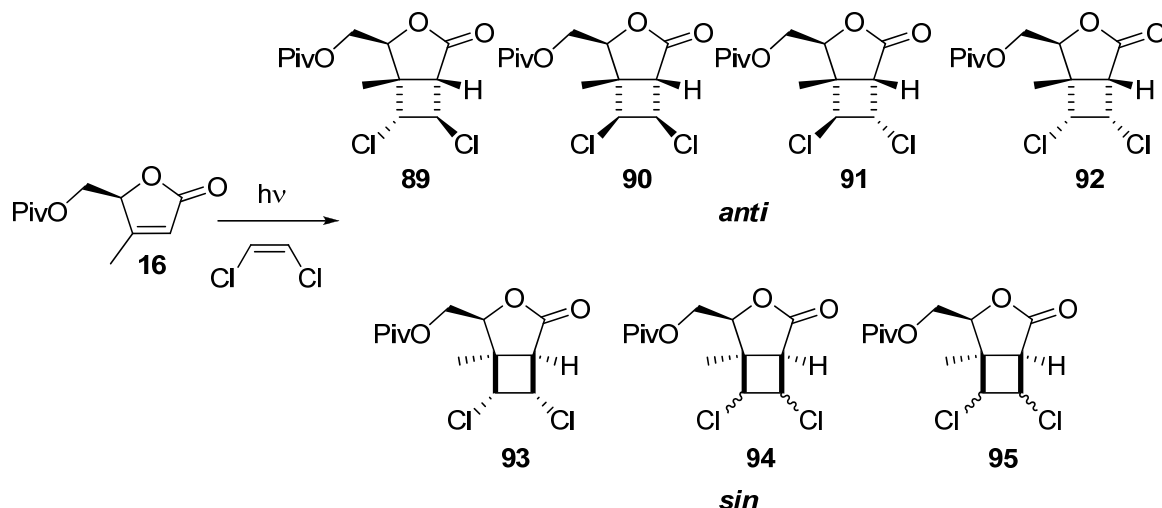
### 1.2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de 16 a (*Z*)-1,2-dicloroetilè

La reacció fotoquímica de **16** a (*Z*)-1,2-dicloroetilè s'ha realitzat en el si d'acetonitril, utilitzant una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W, desoxigenant prèviament el dissolvent mitjançant el bombolleig d'un flux de nitrogen, refredant externament el reactor fotoquímic a -40 °C i fent circular per la camisa de refrigeració d'aquest un corrent de MeOH a -15 °C. L'evolució de la reacció s'ha controlat per cromatografia de gasos i de capa fina. L'excés diastereomèric s'ha determinat per



cromatografia de gasos i per RMN. En aquestes condicions s'obté, després de 8 h d'irradiació, una mescla 34:11:29:15:11 dels cicloadductes **89-95** amb un 89% de rendiment (Taula 20), resultats comparables als ja descrits pel nostre grup de recerca.<sup>54</sup>

Taula 20. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de **16** a (Z)-1,2-dicloroetilè.

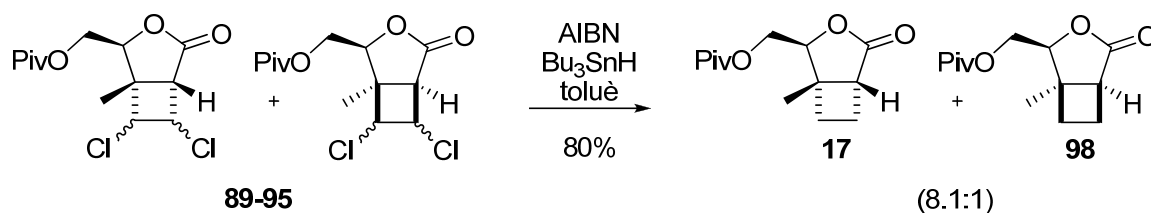


Exp.	Alquè	Filtre	Dissolvent	Temps	Rend. <sup>a</sup> (%)	Proporció <sup>b</sup> <b>89:90:91:92:sin</b>	<i>anti:sin</i> (%)
1	Z	quars	acetonitril	8 h	89	34:11:29:15:11	8.1:1

a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos. c) *sin* és la suma dels cicloadductes **93**, **94** i **95**.

Per realitzar el següent pas no és necessària la separació dels cicloadductes obtinguts, però sí que cal purificar el cru de reacció per a eliminar els subproductes derivats del (Z)-1,2-dicloroetilè que es formen al llarg del procés d'irradiació.

### 1.3. Reacció d'hidrodeshalogenació de **89-95**



Esquema 34. Reacció d'hidrodeshalogenació de **89-95**.

La reacció d'hidrodeshalogenació radicalària de la mescla **89-95**, s'ha realitzat amb  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  com a font del radical hidrogen i AIBN com a iniciador de radicals, a reflux de toluè. En aquestes condicions s'obtenen els derivats ciclobutànics **17** i **98** amb un 80% de rendiment global, mantenint-se la relació *anti:sin* original. Els dos productes són

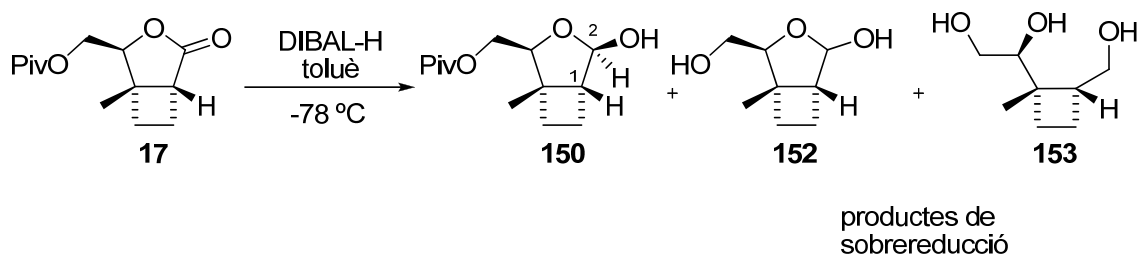
separables per cromatografia en columna de gel de sílice, de forma que es continua la ruta sintètica amb el derivat majoritari *anti* **17**.

## 2. REACCIÓ DE REDUCCIÓ DE LA LACTONA **17**

El reactiu més utilitzat a la bibliografia per reduir lactones a lactols és l'hidrur de diisobutilalumini (DIBAL-H). En el nostre substrat **17** la presència d'un grup pivaloïl requereix una bona quimioselectivitat per evitar la reducció del grup èster.

En tractar la lactona **17** amb 1.2 equivalents de DIBAL-H en el si de toluè i a -78 °C s'observa tan sols un 15% de conversió cap al lactol **150** (Exp. 1). Si s'incrementa la quantitat de reductor fins a 1.6 equivalents i es deixa reaccionar durant 5 h a -78 °C s'observa una conversió cap al lactol **150** del 62% (Exp.2). Quan la reacció es duu a terme amb 2 equivalents de DIBAL-H, té lloc la formació d'un 8% de subproductes de sobreredució amb pèrdua del grup èster (**152**) o del lactol (**153**) (Exp.3). Temps de reacció llargs també donen lloc a la formació de productes sobrereducits (Exp. 4). Finalment, en canviar el dissolvent per THF, no s'observa reacció (Exp. 5).

Taula 21. Obtenció del lactol **150**.

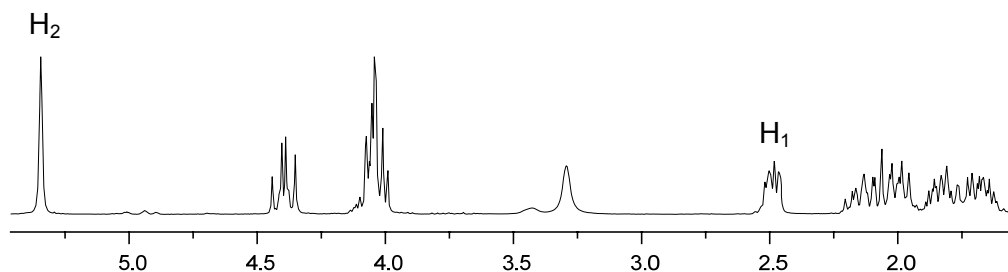


Exp.	Equivalents DIBAL-H	Dissolvent	Temps	Conversió (%) <sup>a</sup>	<b>150</b> :sobrered. (%) <sup>a</sup>
1	1.2	toluè	3 h	15	1:-
2	1.6	toluè	5 h	62	30:1
3	2	toluè	4 h	52	11.5:1
4	1.5 + 0.6	toluè	5+2 h	65	2.2:1
5	1.5	THF	5 h	0	-:-

a) Conversió i relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

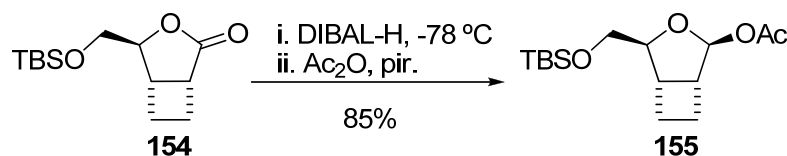
L'Experiment 2 és el que resulta més efectiu, obtenint-se el lactol **150** amb un 47% de rendiment. Aquests resultats són insatisfactoris degut a la poca conversió i la baixa reproductibilitat. A més, és molt difícil separar per cromatografia en columna de gel de sílice el producte **150** del substrat que no ha reaccionat **17**.

La configuració del centre anomèric C-2 de **150** s'ha determinat mitjançant la constant d'acoblament veïnal entre H-1 i H-2, que és de 0 Hz. Segons l'equació de Karplus, aquests dos protons es trobarien en un angle de 90°, és a dir en una disposició relativa *trans*.



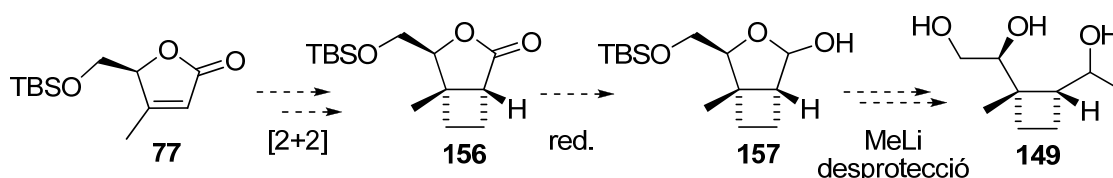
**Figura 20.** Ampliació de l'espectre  $^1\text{H}$ -RMN de **150**.

Simultàniament a aquests assajos, el Dr. Albert Rustullet va utilitzar aquesta metodologia en la síntesi d'una sèrie d'anàlegs de nucleòsids fusionats a un anell ciclobutànic.<sup>72</sup> En aquest treball es porta a terme un estudi de la reducció de sistemes lactònics similars a **17**, en què s'optimitzen les condicions variant el grup protector i el dissolvent. Els millors resultats s'obtenen utilitzant el *tert*-butildimetilsilil com a grup protector, 2 equivalents de DIBAL-H i toluè com a dissolvent. Aquesta reducció es porta a terme seguida de la formació d'un acetat i per tant, el rendiment descrit a l'Esquema 35 fa referència a ambdues etapes.



**Esquema 35.** Reducció i acetilació de la lactona **154**, Alibés i col. (2006).<sup>72</sup>

Considerant aquest treball, s'ha decidit realitzar la ruta sintètica a partir de la 2(5*H*)-furanona **77**, protegida en forma d'èter *tert*-butildimetilsilílic (Esquema 36).

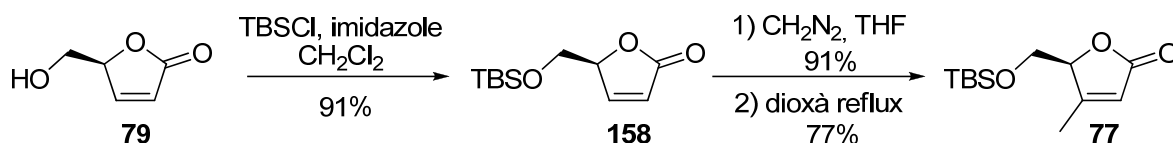


**Esquema 36.** Aproximació sintètica modificada cap a **149**.

<sup>72</sup> a) Alibés, R.; Álvarez-Larena, A.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T.; Rustullet, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 491-494. b) Rustullet, A. *Tesi doctoral, UAB.* **2006**.

### 3. PREPARACIÓ DEL BICICLE 156

#### 3.1. Síntesi de la 2(5H)-furanona 77



Esquema 37. Obtenció de la 2(5H)-furanona 77.

El tractament de la lactona **79** amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole dona lloc a **158** amb un 91% de rendiment.<sup>73</sup> Per a la síntesi de l'(*S*)-5-*tert*-butildimetilsililoximetil-4-metil-2(5H)-furanona, **77**, es duu a terme la cicloaddició 1,3-dipolar a diazometà seguida d'extrusió de nitrogen partint de **158**. D'aquesta manera, s'obté **77** amb un 70% de rendiment pels dos passos.

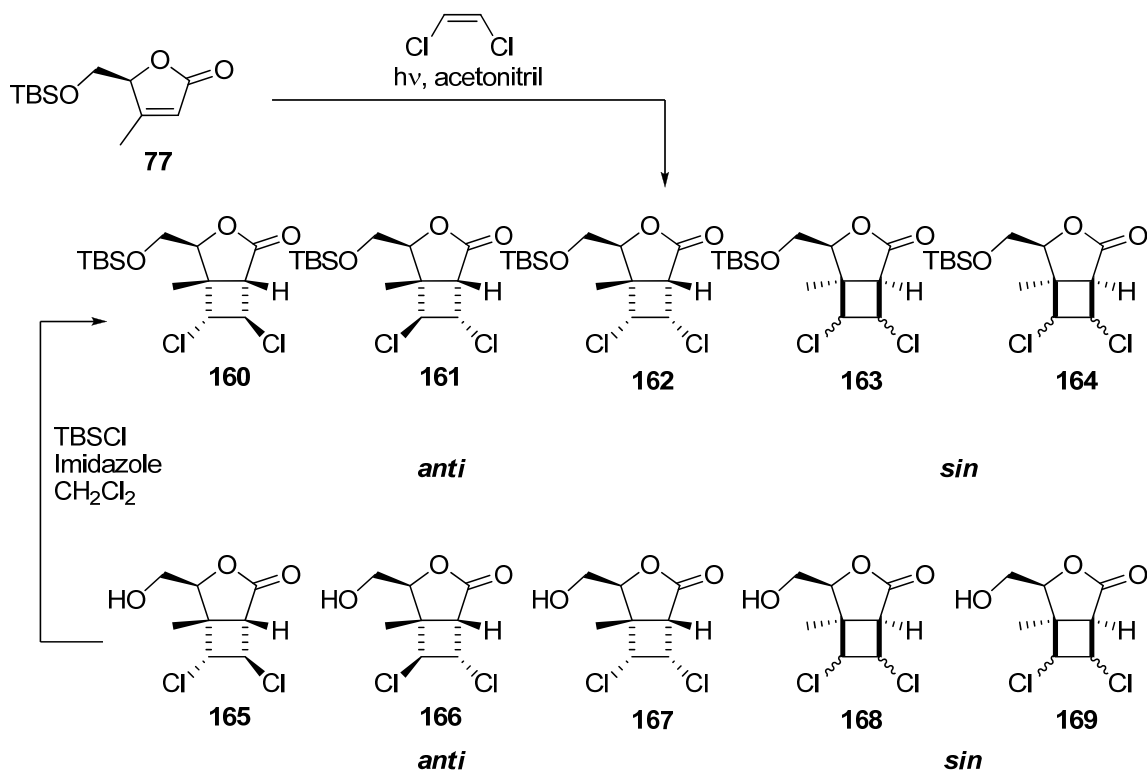
Tenint presents els bons resultats obtinguts amb la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5H)-furanona **16** a (*Z*)-1,2-dicloroetilè seguida de la reacció d'hidrodeshalogenació, s'ha decidit assajar inicialment aquesta metodologia per a l'obtenció del bicicle **156** a partir de la 2(5H)-furanona **77**.

#### 3.2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de 77 a (*Z*)-1,2-dicloroetilè seguida de reacció d'hidrodeshalogenació

Per a l'obtenció dels cicloadductes clorats derivats de la 2(5H)-furanona **77** s'ha assajat inicialment la reacció a una escala de 600 mg de lactona amb 6 equivalents de (*Z*)-1,2-dicloroetilè, en el si d'acetonitril, utilitzant una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W i desoxigenant prèviament el dissolvent mitjançant el bombolleig d'un flux de nitrogen.

En aquestes condicions s'obtenen 5 fotocicloadductes **160-164** (23% de rendiment) i 5 productes derivats del trencament de l'èter silílic dels cicloadductes **165-169** (64% de rendiment) (Taula 22, Exp. 1). Variacions en el temps de reacció i en la temperatura no han pogut evitar aquesta desprotecció del grup hidroxil. Mitjançant el seguiment per cromatografia de gasos i de capa fina queda palès que el trencament de l'èter silílic té lloc durant la reacció i només en els cicloadductes i no en la 2(5H)-furanona de partida **77** (la desprotecció de **77** donaria lloc a la umbelactona **74**, referenciada amb ambdues tècniques cromatogràfiques).

<sup>73</sup> Ghosh, A. K.; Leshchenko, S.; Noetzel, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822-7829.

Taula 22. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de **77** a (*Z*)-1,2-dicloroetilè.

Exp.	Filtre	Dissolvent	Làmpada	Temps	Rend. (%) 2 passos <sup>a</sup>	Proporció <b>160:161:162:163:164</b> 2 passos <sup>b</sup>	<i>anti:sin</i> 2 passos
1	quars	acetonitril	125W	15 h	80	38:30:13:8:11	4.3:1
2	quars	acetonitril	400W	8 h	87	40:30:12:7:11	4.6:1

a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

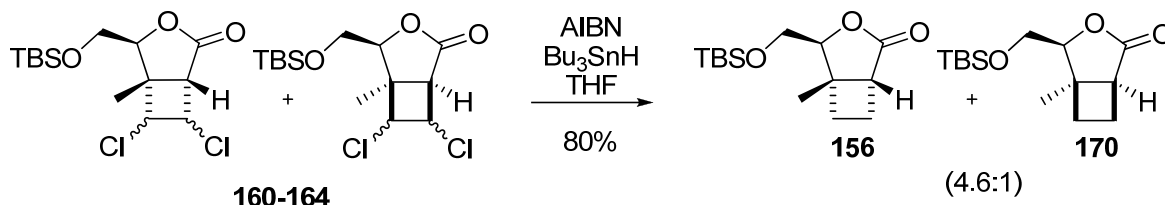
Després de separar per cromatografia en columna de gel de sílice els productes obtinguts en la reacció, es duu a terme la protecció de **165-169** amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , donant els derivats **160-164** amb un 93% de rendiment. D'aquesta manera, tenint en compte la segona etapa de protecció, el rendiment global per a l'obtenció de **160-164** des de **77** és del 80% i la relació *anti:sin* de 4.3:1.

Posteriorment s'ha escalat la reacció fins a 2.00 g de lactona, utilitzant una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 400W, observant-se també el trencament de l'èter silílic i obtenint la mescla **160-164** amb millor rendiment, del 89% des de **77** (2 etapes) i amb una proporció *anti:sin* de 4.6:1. Cal remarcar la reducció del temps d'irradiació sota aquestes condicions (Taula 22, Exp.2).

Malgrat que no és necessària la separació dels productes obtinguts en la reacció fotoquímica per portar a terme el següent pas, aquests s'han separat mitjançant successives cromatografies en columna a través de gel de sílice, que han permès

l'obtenció de fraccions pures dels cicloadductes majoritaris, protegits i desprotegits, tots ells amb configuració *anti*, i mescles dels minoritaris, amb configuració *sin* (Apartat 3.5).

La reacció de la mescla de cicloadductes **160-164** amb  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  i AIBN en toluè a reflux dona lloc als productes desitjats **156** i **170** amb un 70% de rendiment. Aquesta reacció d'hidrodeshalogenació també s'ha portat a terme a reflux de THF, millorant el rendiment fins a un valor del 80%.



**Esquema 38.** Reacció d'hidrodeshalogenació de **160-164**.

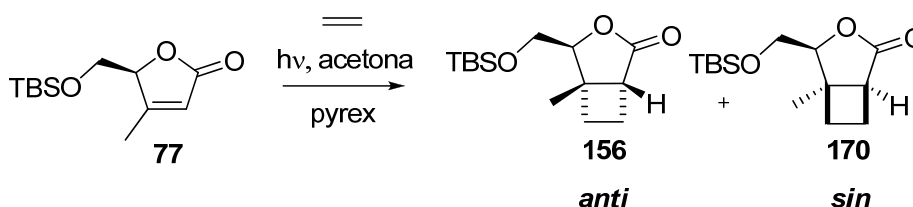
Els dos productes també són separables per cromatografia en columna de gel de sílice, de forma que es pot continuar la ruta sintètica amb el derivat majoritari *anti* **156**. El rendiment global per a l'obtenció del bicicle **156** des de la 2(5*H*)-furanona **77** és del 57%.

### 3.3. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de 77 a etilè

Degut als problemes de trencament de l'èter silílic utilitzant el (*Z*)-1,2-dicloroetilè, també s'ha assajat la reacció de fotocicloaddició [2+2] de **77** a etilè, per obtenir en un sol pas el bicicle **156**.

La reacció s'ha dut a terme irradiant a través d'un filtre de pyrex en el si d'acetona. En aquest cas també s'ha assajat la reacció amb 600 mg de lactona i una làmpada de 125W i amb 2.00 g de lactona i una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 400W.

**Taula 23.** Reacció de fotocicloaddició [2+2] de **77** a etilè.



Exp.	Filtre	Dissolvent	Làmpada	Temps	Rendiment (%) <sup>a</sup>	<i>anti</i> : <i>sin</i> <sup>b</sup>
1	pyrex	acetona	125W	14 h	75	2.3:1
2	pyrex	acetona	400W	8 h	89	2.3:1

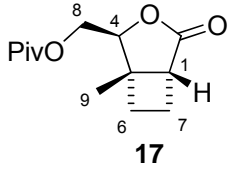
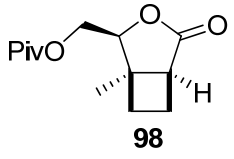
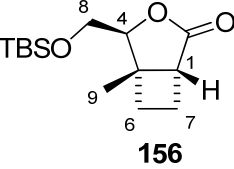
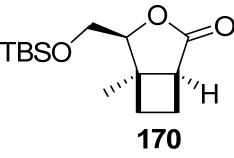
a) Productes aïllats després de purificació per cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

Com s'observa a la taula, els resultats són millors quan la reacció es realitza a escala superior i amb una làmpada de 400W. Així, s'obtenen els cicloadductes **156** i **170** amb un 89% de rendiment i una relació *anti:sin* de 2.3:1, inferior a la que s'obtenia en la reacció amb el (*Z*)-1,2-dicloroetilè (4.3:1). En cap dels casos té lloc el trencament de l'èter silílic dels cicloadductes. El rendiment global per a l'obtenció del bicicle **156** des de **77**, és del 63%, lleugerament superior a la metodologia anterior (que era del 57%).

### 3.4. Elucidació estructural dels bicicles 156 i 170

En la Taula 24 es mostren les dades espectroscòpiques de **156** i **170**, tot comparant-les amb les de **17** i **98**.

Taula 24. Dades espectroscòpiques representatives de **17**, **98**, **156** i **170** (CDCl<sub>3</sub>).

Cicloadducte <sup>a</sup>	H <sub>1</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>
 <p><b>17</b></p>	2.66 ddd <i>J</i> <sub>1,7</sub> :9.6 <i>J</i> <sub>1,6</sub> :3.3 <i>J</i> <sub>1,7</sub> :2.1	4.34 dd <i>J</i> <sub>4,8</sub> :3.0 <i>J</i> <sub>4,8</sub> :2.3	4.23 dd <i>J</i> <sub>gem</sub> :12.4 <i>J</i> <sub>8,4</sub> :3.0	3.96 dd <i>J</i> <sub>gem</sub> :12.4 <i>J</i> <sub>8,4</sub> :2.3	17.8
 <p><b>98</b></p>	2.70 ddd <i>J</i> <sub>1,7</sub> :9.1 <i>J</i> <sub>1,6</sub> :3.1 <i>J</i> <sub>1,7</sub> :2.7	4.20 m	4.20 m	4.20 m	21.3
 <p><b>156</b></p>	2.63 d <i>J</i> <sub>1,7</sub> :9.2	4.13 dd <i>J</i> <sub>4,8</sub> :2.7 <i>J</i> <sub>4,8</sub> :1.5	3.80 dd <i>J</i> <sub>gem</sub> :11.5 <i>J</i> <sub>8,4</sub> :2.7	3.69 dd <i>J</i> <sub>gem</sub> :11.5 <i>J</i> <sub>8,4</sub> :1.5	17.7
 <p><b>170</b></p>	2.67 m	4.11 dd <i>J</i> <sub>4,8</sub> :6.4 <i>J</i> <sub>4,8</sub> :6.0	3.90 dd <i>J</i> <sub>gem</sub> :10.9 <i>J</i> <sub>8,4</sub> :6.0	3.72 dd <i>J</i> <sub>gem</sub> :10.9 <i>J</i> <sub>8,4</sub> :6.4	22.3

a) Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm.

A diferència dels cicloadductes descrits en el Capítol III, en aquest cas no es pot determinar la configuració relativa *anti:sin* mitjançant el tipus d'acoblament entre H-4 i H-5 ja que en aquests cicloadductes el centre C-5 és quaternari. Aquesta s'assigna en base al desplaçament químic del carboni del metil angular C-9, que depèn de la compressió estèrica en què es troba (efecte  $\gamma$ -gauche) (Figura 21).

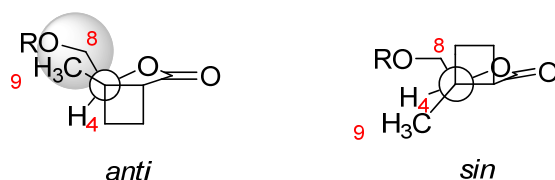


Figura 21. Interaccions estèriques del metil angular C-9 en els cicloadductes.

Així en el cas dels cicloadductes que provenen de l'aproximació *anti*, el C-9 està sotmès a una interacció estèrica més elevada que en el cas dels cicloadductes derivats de l'aproximació *sin*, deguda a la disposició del C-8 i, en conseqüència, el senyal del carboni C-9 dels cicloadductes *anti* **17** i **156** apareix a camps més alts, 17.8 i 17.7 ppm, respectivament, que el carboni C-9 corresponent als adductes *sin* **98** i **170**, 21.3 i 22.3 ppm, respectivament.

### 3.5. Elucidació estructural dels cicloadductes clorats 160-164 i 165-169

Un cop caracteritzats **156** i **170**, la configuració *anti/sin* dels cicloadductes sililats clorats **160-164** s'ha assignat mitjançant la reacció d'hidrodeshalogenació de cadascun d'ells per separat (o en mescles enriquides) cap al bicicle *anti* **156** o el *sin* **170**. Així, s'assigna una estereoquímica *anti* als cicloadductes **160**, **161** i **162** i *sin* als cicloadductes **163** i **164**.

El fet d'haver separat per cromatografia en columna la majoria dels productes diclorats, protegits i desprotegits, ha permès realitzar la reacció de protecció dels productes amb l'hidroxil lliure, per separat (o en mescles enriquides), cap als corresponents èters silílics, podent determinar així les parelles de productes protegit-desprotegit d'identica configuració, demostrant que: **165** té la mateixa configuració relativa que **160**; **166** que **161**; **167** que **162** i la mescla **168-169** que **163-164**.

A la Taula 25 es mostren les dades espectroscòpiques més rellevants dels productes majoritaris i a la Figura 23, els espectres de  $^1\text{H-RMN}$  i els n.O.e observats més significatius.

La configuració relativa entre el metil C-9 i l'àtom de Cl unit a C-6, en els cicloadductes *anti*, s'ha determinat pel desplaçament de C-9, ja que quan estan en *cis*, aquest es desplaça clarament a camps més alts (per efecte  $\gamma$ -gauche amb l'àtom de Cl) (Figura 22).

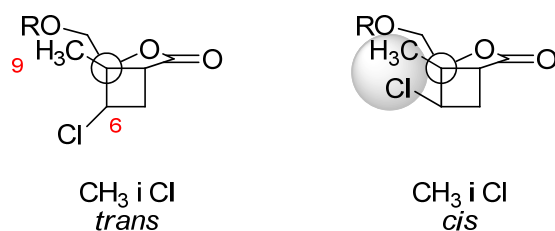


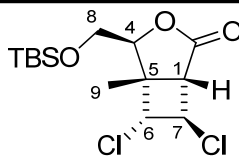
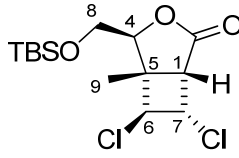
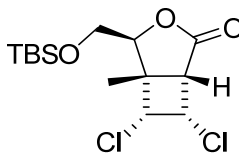
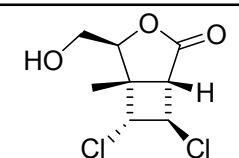
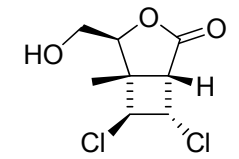
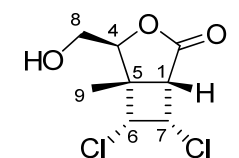
Figura 22. Interaccions estèriques del metil angular C-9 en els cicloadductes clorats.



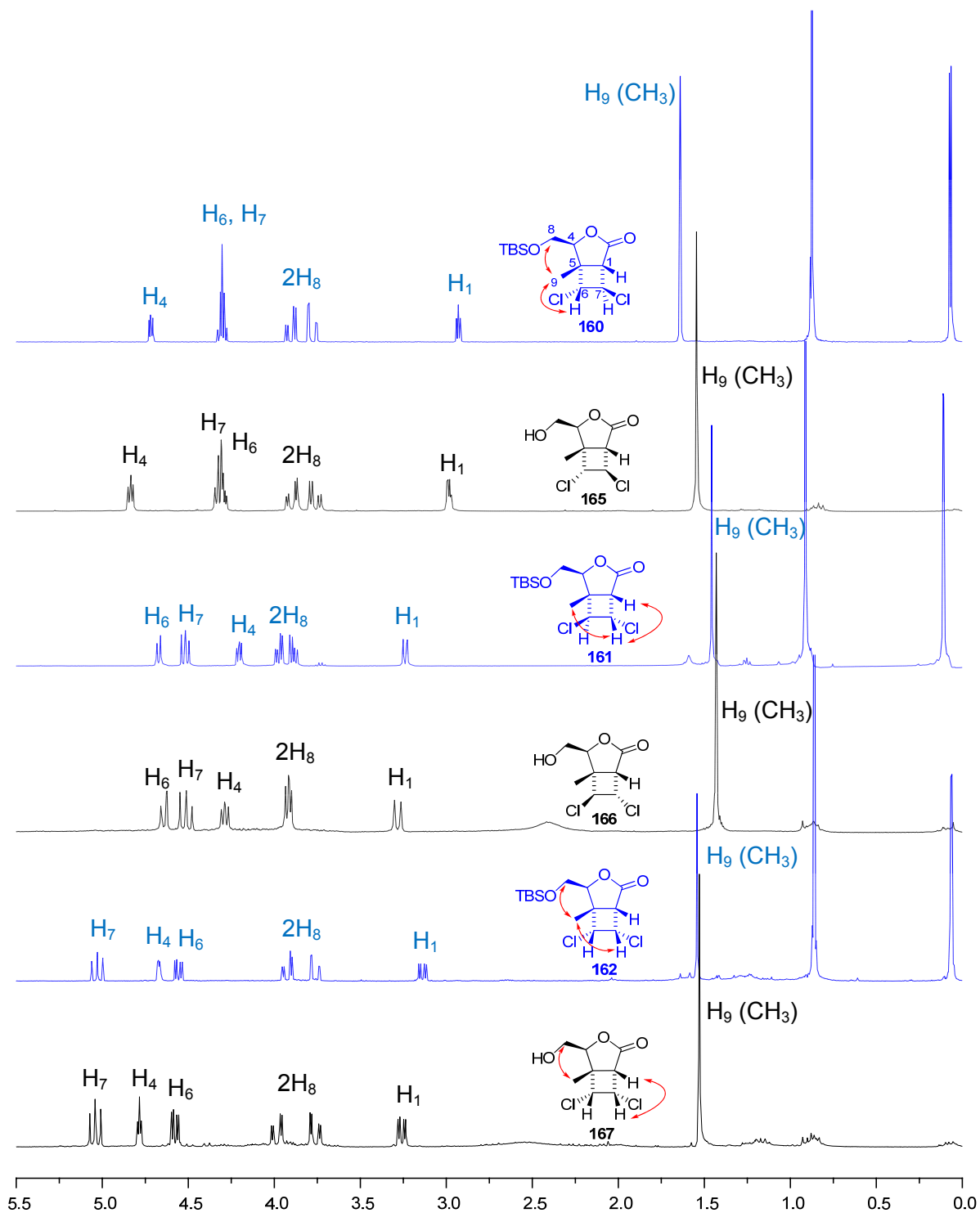
Així, els cicloadductes **160**, **162**, **165** i **167**, amb un desplaçament químic de C-9 a 19.9, 18.0, 19.4 i 18.6 ppm respectivament, tenen una disposició *trans* entre el metil C-9 i el grup Cl, i els cicloadductes **161** i **166**, amb un desplaçament químic de 16.7 i 15.9 ppm, tenen una disposició *cis* (Taula 25).

La configuració relativa entre C-1 i C-7 s'ha assignat a través d'experiments n.O.e., tenint en compte que la presència de n.O.e. sobre H-7 en irradiar H-9, indica una configuració *cis* entre H-1 i H-7. També s'ha utilitzat el valor de la constant d'acoblament entre H-1 i H-7. D'aquesta manera s'ha determinat que en **161**, **162**, **166** i **167** la configuració relativa entre H-1 i H-7 és *cis*, i en **160** i **165** és *trans* (Taula 25, Figura 23).

Taula 25. Dades espectroscòpiques representatives de **160**, **161**, **162**, **165**, **166** i **167** (CDCl<sub>3</sub>).

Cicloadducte	<i>anti/sin</i>	n.O.e.	H <sub>1</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	C <sub>9</sub>
 <p><b>160</b></p>	<i>anti</i>	H <sub>9</sub> -H <sub>8</sub> H <sub>9</sub> -H <sub>6</sub>	2.93 dd $J_{1,7}:3.0$ $J_{1,6}:2.7$	4.31 dd $J_{6,7}:3.8$ $J_{6,1}:2.7$	4.29 dd $J_{7,6}:3.8$ $J_{7,1}:3.0$	19.9
 <p><b>161</b></p>	<i>anti</i>	H <sub>9</sub> -H <sub>7</sub> H <sub>7</sub> -H <sub>1</sub>	3.24 dd $J_{1,7}:9.5$ $J_{1,6}:1.1$	4.67 dd $J_{6,7}:8.2$ $J_{6,1}:1.1$	4.52 dd $J_{7,6}:8.2$ $J_{7,1}:9.5$	16.7
 <p><b>162</b></p>	<i>anti</i>	H <sub>9</sub> -H <sub>6</sub> H <sub>9</sub> -H <sub>8</sub> H <sub>9</sub> -H <sub>7</sub>	3.14 dd $J_{1,7}:8.2$ $J_{1,6}:3.1$	4.56 dd $J_{6,7}:7.7$ $J_{6,1}:3.1$	5.04 dd $J_{7,6}:7.7$ $J_{7,1}:8.2$	18.0
 <p><b>165</b></p>	<i>anti</i>	-	2.98 dd $J_{1,7}:4.0$ $J_{1,6}:2.0$	4.29 dd $J_{6,7}:4.9$ $J_{6,1}:2.0$	4.33 dd $J_{7,6}:4.9$ $J_{7,1}:4.0$	19.4
 <p><b>166</b></p>	<i>anti</i>	-	3.28 dd $J_{1,7}:9.4$ $J_{1,6}:0.8$	4.64 dd $J_{6,7}:8.3$ $J_{6,1}:0.8$	4.51 dd $J_{7,6}:8.3$ $J_{7,1}:9.4$	15.9
 <p><b>167</b></p>	<i>anti</i>	H <sub>9</sub> -H <sub>6</sub> H <sub>9</sub> -H <sub>8</sub> H <sub>1</sub> -H <sub>7</sub>	3.26 dd $J_{1,7}:8.2$ $J_{1,6}:2.7$	4.57 dd $J_{6,7}:7.7$ $J_{6,1}:2.7$	5.03 dd $J_{7,6}:7.7$ $J_{7,1}:8.2$	18.6

a) Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químic en ppm.



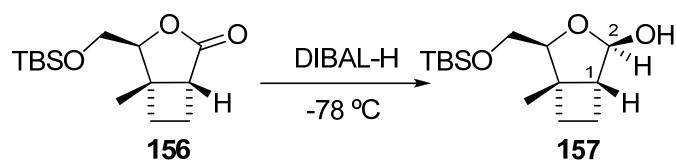
**Figura 23.** Espectres de <sup>1</sup>H-RMN dels cicloadductes clorats majoritaris **160-162** i **165-167** i n.O.e. observats en alguns d'ells.

#### 4. REACCIÓ DE REDUCCIÓ DE LA LACTONA 156

El següent pas de la ruta sintètica és la reducció de la lactona **156**.

El tractament de **156** amb 2.5 equivalents de DIBAL-H en el si de toluè i a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dóna lloc, al cap de tan sols 45 minuts, a la formació del lactol **157** amb conversió total. Un cop realitzada la cromatografia en columna, el rendiment és del 80%.

Taula 26. Obtenció del lactol **157**.



Exp.	Dissolvent	Temps	Rendiment (%)
1	toluè	45 min	80
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2 h	77

Aquesta reacció també s'ha provat en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, però no s'ha aconseguit millorar el rendiment. En ambdós casos s'obté únicament un producte hemiacetàlic. La configuració del carboni C-2 s'ha determinat mitjançant la nul·litat de la constant d'acoblament entre H-1 i H-2, que ens indica una disposició relativa *trans* entre aquests dos protons (Figura 24).

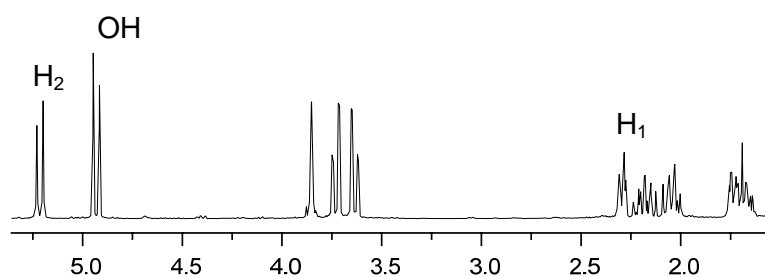


Figura 24. Ampliació de l'espectre <sup>1</sup>H-NMR de **157**.

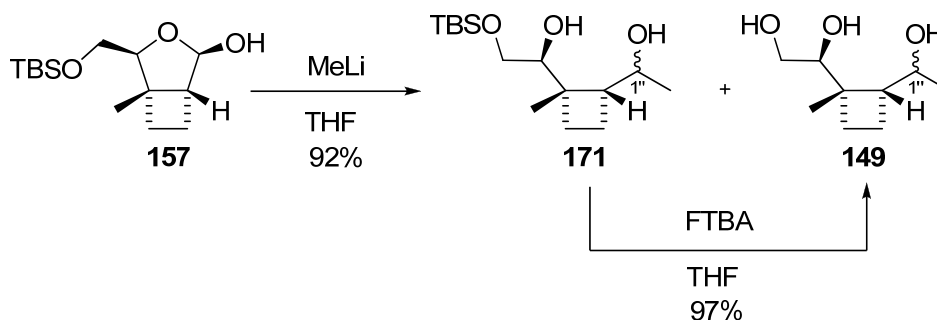
Així doncs, utilitzant la lactona **156** en lloc de la lactona **17** s'evita la formació de subproductes de sobreredució i s'incrementa marcadament la velocitat de la reacció fins a consumir-se tot el substrat de partida en menys d'una hora.

#### 5. METILACIÓ DE 157 I OBTENCIÓ DE L'INTERMEDI COMÚ 149

El tractament del lactol **157** amb un excés de MeLi permet obtenir amb un 24% de rendiment la mescla 1:1 diastereomèrica dels diols (1''*R*)- i (1''*S*)-**171** i, amb un 68% de rendiment, la mescla 1:1 diastereomèrica dels triols (1''*R*)- i (1''*S*)-**149** (Esquema 39).

Després de realitzar una cromatografia en columna de gel de sílice, es separen els productes trihidroxílics **149** dels productes dihidroxílics **171**, sense poder aïllar cadascun dels diastereòmers d'aquestes mescles.

Ja que el següent pas a realitzar és la desprotecció, s'ha volgut evitar aquesta etapa estudiant les condicions de reacció, tot variant el nombre d'equivalents de MeLi, la temperatura i el temps per tal d'obtenir només la mescla de productes trihidroxílics **149**. Malgrat tots els intents, en tots els assajos apareixen quantitats variables dels productes protegits **171**, de forma que s'ha decidit realitzar la desprotecció en una nova etapa.



Esquema 39. Obtenció de la mescla de productes trihidroxílics **149**.

Finalment, el tractament de la mescla d'(1''R)- i (1''S)-**171** amb fluorur de tetrabutilamoni en THF a temperatura ambient dóna lloc, en només 5 minuts, a la mescla 1:1 dels productes trihidroxílics (1''R)- i (1''S)-**149** amb un 97% de rendiment (Esquema 39). D'aquesta manera, el rendiment dels dos passos és del 91%.

Així, un cop assolida la preparació de **149**, objectiu d'aquest capítol, ja es pot passar a estudiar cadascuna de les aproximacions sintètiques proposades.

*V. Síntesi del dunnia i el cumacrè.*

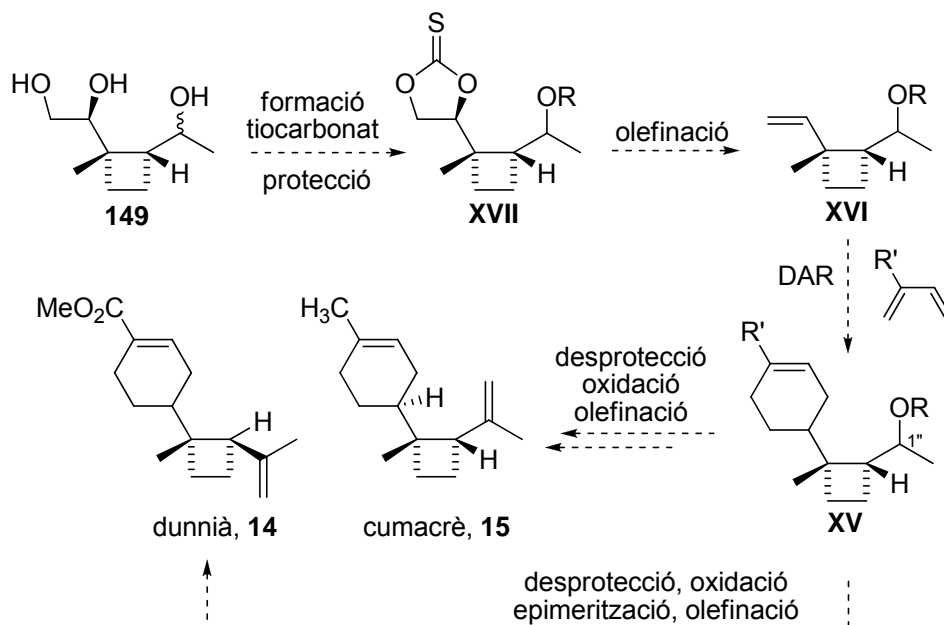
*Aproximació A*

---



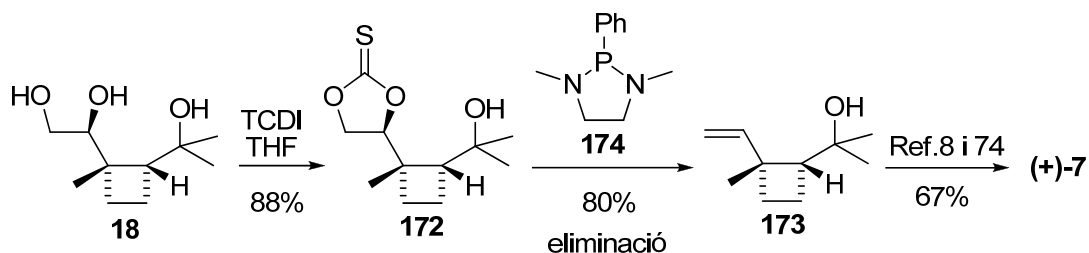
## 1. INTRODUCCIÓ

L'aproximació A té com a intermedi clau el producte olefínic **XVI**, el qual és el dienòfil de la reacció de Diels-Alder per a construir l'anell ciclohexènic utilitzant el diè adequat ( $R'=Me$  o  $R'=CO_2Me$ ) (Esquema 40). A partir de **XV**, caldrà oxidar la posició C-1" per tal d'incloure el darrer carboni de l'estructura del dunnia i el cumacrè, mitjançant una reacció d'olefinació.



Esquema 40. Aproximació A cap al dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**.

Per a preparar l'intermedi clau **XVI**, s'utilitzarà la reacció de Corey-Winter, que ja va ésser emprada en el nostre grup de recerca per a la síntesi del (+)-grandisol, **7** (Esquema 41).<sup>21,22</sup>



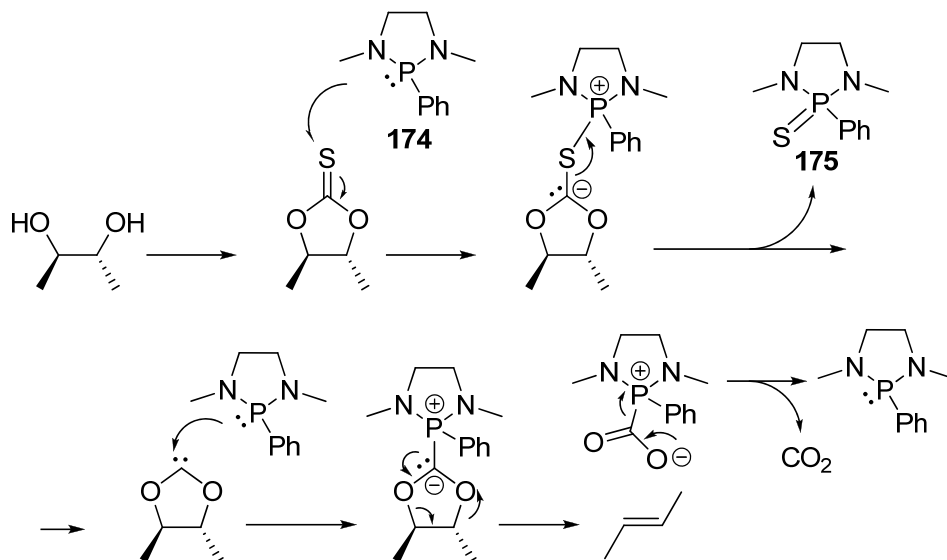
Esquema 41. Síntesi del (+)-grandisol, Font i col. (1996).

La reacció d'olefinació de Corey-Winter és un mètode d'olefinació d'1,2-diols descrit l'any 1963.<sup>75</sup> L'any 1982, Corey i Hopkins van millorar les condicions d'aquesta reacció, essent aquestes més suaus, utilitzant la 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, **174**, en

<sup>74</sup> Hoffmann, N.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1273-1277.

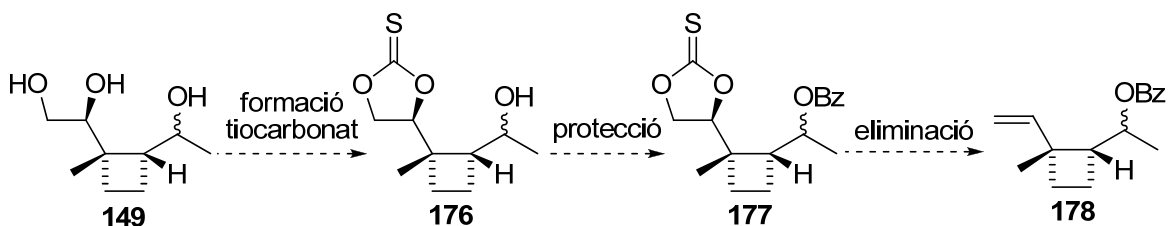
<sup>75</sup> Corey, E. J.; Winter, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677-2678.

comptes d'un trialquilfosfit.<sup>76</sup> Per portar a terme aquesta reacció, en primer lloc s'ha de formar un tiocarbonat, el qual es tracta posteriorment amb **174**, que ataca l'àtom de sofre alliberant 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-diazafosfolan-2-tiona, **175**, i formant un carbè (Esquema 42). Una segona molècula de reactiu reacciona amb el carbè per afavorir el moviment cíclic d'electrons que dóna lloc al doble enllaç, l'alliberació de CO<sub>2</sub> i la recuperació d'aquest segon equivalent.<sup>77</sup>



Esquema 42. Mecanisme proposat de la reacció de Corey-Winter amb el reactiu de Corey-Hopkins.

En la ruta sintètica realitzada pel nostre grup de recerca cap a (+)-**7**, l'intermedi olefínic **173** (Esquema 41) resulta ésser extremadament volàtil. És per això, que per tal d'evitar problemes de volatilitat del producte olefínic **XVI**, intermedi clau en l'aproximació cap al dunnia i al cumacrè, es protegirà l'alcohol secundari (que no pertany al diol veïnal) en forma de benzoat (Esquema 43).



Esquema 43. Aproximació sintètica proposada cap a **178**.

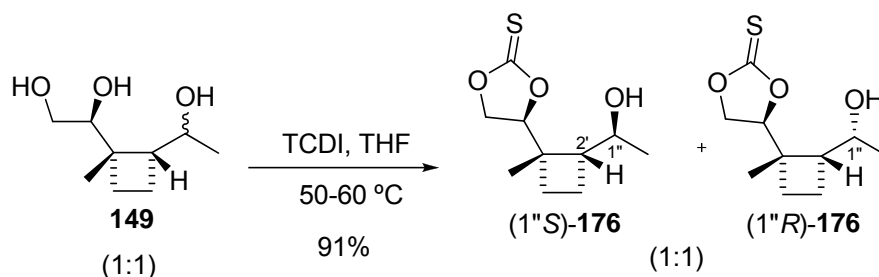
<sup>76</sup> Corey, E. J.; Hopkins, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1979-1982.

<sup>77</sup> a) Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 934-935. b) Corey, E. J.; Winter, R. A. *Chem. Comm.* **1965**, 208-209. c) Horton, D.; Tindall, C. G. Jr. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3558-3559. d) Borden, W. T.; Concannon, P. W.; Phillips, D. I. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3161-3164.



## 2. PREPARACIÓ DEL BENZOAT 177

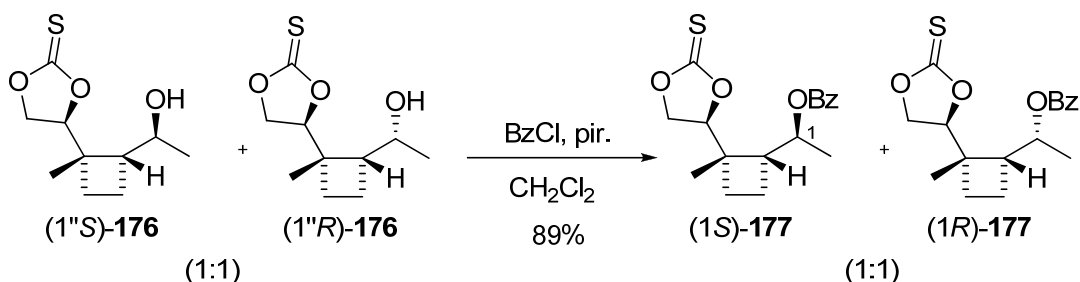
El tractament de la mescla 1:1 dels triols (1<sup>°</sup>S)- i (1<sup>°</sup>R)-**149** amb tiocarbonildiimidazole (TCDI) en THF a 50-60 °C permet l'obtenció de la mescla de tiocarbonats (1<sup>°</sup>S)- i (1<sup>°</sup>R)-**176**, amb una relació 1:1, separables per cromatografia en columna de gel de sílice, i un 91% de rendiment (Esquema 44).



Esquema 44. Obtenció dels tiocarbonats (1<sup>°</sup>R)- i (1<sup>°</sup>S)-**176**.

La formació de l'anell de tiocarbonat s'observa, en l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN, pel senyal a  $\delta$  191.4 per (1<sup>°</sup>S)-**176** i a  $\delta$  191.6 per (1<sup>°</sup>R)-**176**. En l'espectre d'IR, s'observa l'aparició d'un senyal a 1784 cm<sup>-1</sup> per (1<sup>°</sup>S)-**176** i a 1793 cm<sup>-1</sup> per (1<sup>°</sup>R)-**176**, corresponents al tiocarbonat. No s'ha pogut determinar per mètodes espectroscòpics la configuració del centre C-1<sup>°</sup> de cadascun dels isòmers degut a la lliure rotació de l'enllaç entre C-2' i C-1<sup>°</sup>. No obstant, la configuració de C-1<sup>°</sup> es pot determinar a partir d'intermedis més avançats de la síntesi.

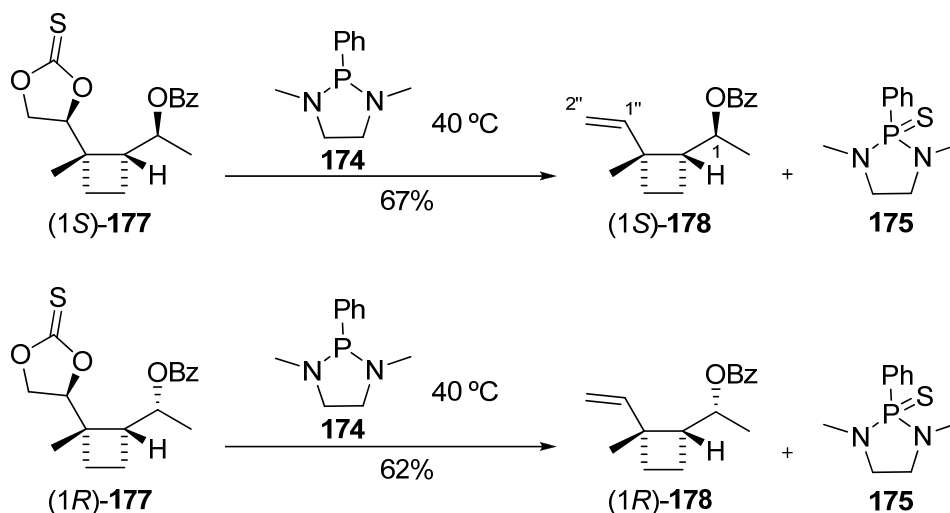
La protecció de l'alcohol de **176** s'ha realitzat tractant la mescla amb clorur de benzoil i piridina, obtenint-se amb un 89% de rendiment els èsters (1S)- i (1R)-**177**. La formació del benzoat s'observa en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN pels senyals aromàtics entre 8.05 i 7.45 ppm. Els diastereòmers es poden separar per cromatografia en columna i, de la mateixa manera que en el cas anterior, tampoc es pot determinar l'estereoquímica del centre C-1<sup>°</sup> de cadascun d'ells per mètodes espectroscòpics. Aquesta reacció també s'ha dut a terme amb (1<sup>°</sup>S)-**176** i (1<sup>°</sup>R)-**176** per separat, amb un 79% i un 95% de rendiment respectivament, per correlacionar clarament cadascuna de les sèries diastereomèriques.



Esquema 45. Obtenció dels benzoats (1S)- i (1R)-**177**.

### 3. PREPARACIÓ DE L'OLEFINA 178

El tractament del tiocarbonat (1*S*)-**177** en el si de la diazafosfolidina **174** a 40 °C, permet l'obtenció d'(1*S*)-**178** amb un 67% de rendiment després de la purificació per cromatografia en columna de gel de sílice. En dur a terme la reacció amb el tiocarbonat (1*R*)-**177**, s'obté l'olefina (1*R*)-**178** amb un 62% de rendiment.



Esquema 46. Obtenció de les olefines (1*S*)- i (1*R*)-**178**.

Les olefines (1*S*)- i (1*R*)-**178** resulten ser força volàtils. Això fa que la seva purificació hagi estat més laboriosa, ja que els dissolvents emprats en la cromatografia en columna, pentà i èter, s'han eliminat mitjançant destil·lació a pressió atmosfèrica.

Aquesta reacció també s'ha assajat amb la mescla 1:1 de diastereòmers **177**, obtenint-se la mescla diastereomèrica **178** amb un 63% de rendiment aïllat.

Les dades espectroscòpiques permeten assegurar l'obtenció de les olefines desitjades pels senyals del doble enllaç C-C en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN. El senyal corresponent a H-1'', apareix a δ 5.98 per (1*S*)-**178** i a δ 6.17 per (1*R*)-**178**, i el senyal dels protons H-2'', a δ 5.00 per (1*S*)-**178** i a δ 5.05 per (1*R*)-**178** (Figura 25).

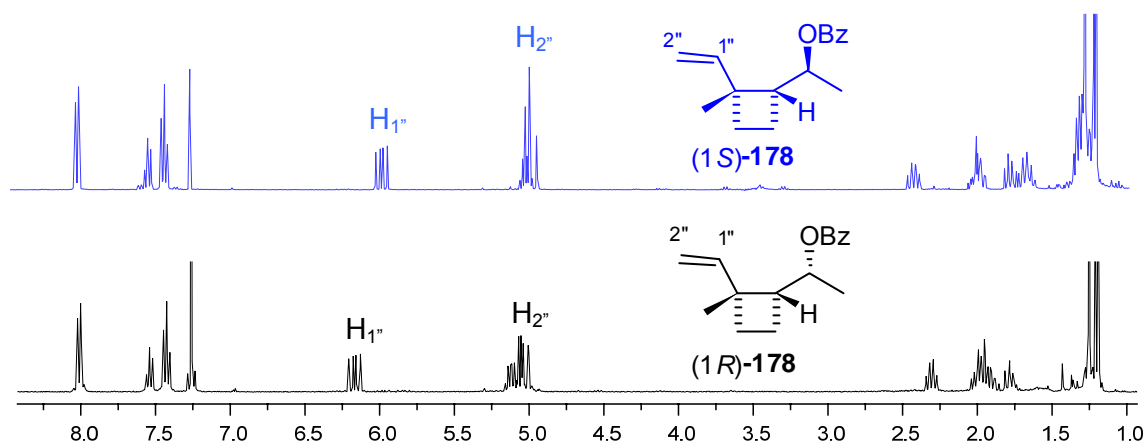


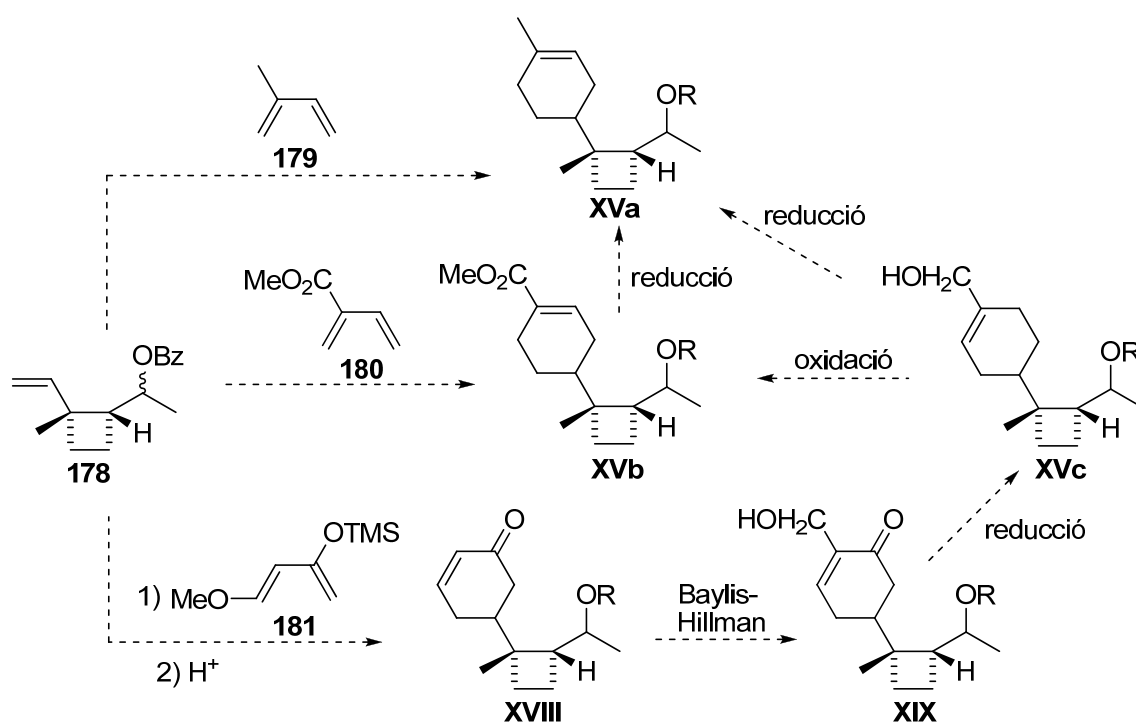
Figura 25. Espectre <sup>1</sup>H-RMN d'(1*S*)- i (1*R*)-**178**.

#### 4. LA REACCIÓ DE DIELS-ALDER.

Per a construir l'anell de ciclohexè necessari per a l'obtenció del dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**, cal utilitzar un diè que incorpori un grup àcid (o èster), en el primer cas, i un grup metil, en el segon.

L'ús d'isoprè, **179**, conduiria directament al ciclohexè substituït amb un metil, requerit per a l'obtenció del cumacrè (Esquema 47). Per altra banda, per construir l'anell ciclohexènic del dunnia, caldria utilitzar un diè substituït en 2 amb un grup èster, com el 2-metilen-3-butenoiat de metil, **180**.

Alternativament, es podria utilitzar el diè de Danishefsky, **181**, que després d'un tractament àcid, donaria lloc a la ciclohexenona **XVIII** que presenta diferents possibilitats de transformació<sup>78</sup>.



Esquema 47. Aproximació cap a XV.

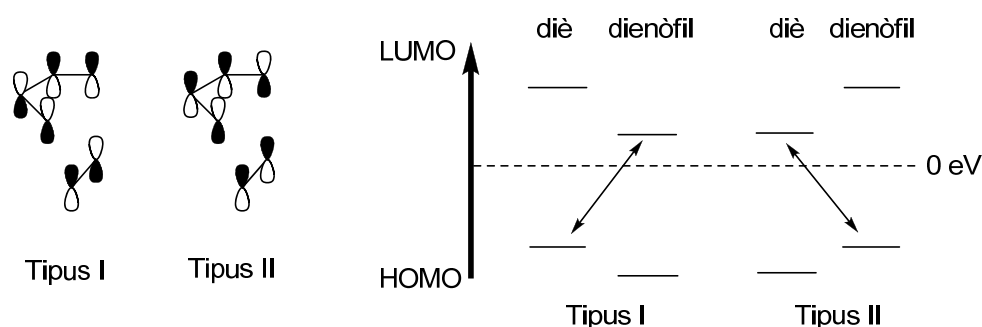
##### 4.1. Conceptes generals de la reacció de Diels-Alder

En una reacció de cicloaddició de Diels-Alder, l'aproximació dienòfil-diè té lloc en dos plans paral·lels de forma que la interacció  $\pi$ - $\pi$  es dona segons un procés [s+s] (s:suprafacial, regles de simetria de Woodward i Hoffmann).<sup>79</sup> La regio i l'estereoselectivitat del procés es poden predir mitjançant la teoria d'Orbitals Moleculars

<sup>78</sup> Baylis-Hillman: a) You, J.; Xu, J.; Verkade, J. G. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5208-5210. b) Luo, S.; Wang P. G.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 555-558. Reducció: c) Wüst, M.; Croteau, R. B. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1820-1827.

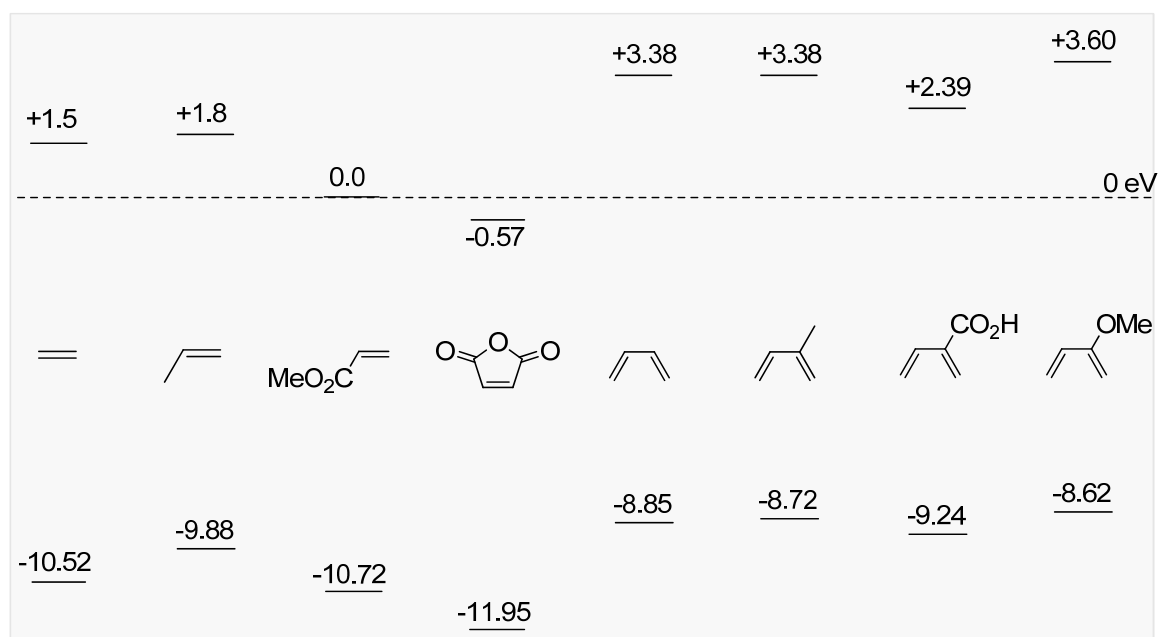
<sup>79</sup> Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389.

Frontera (OMF). Basant-se en aquesta teoria, les cicloaddicions es poden classificar en funció de la interacció HOMO-LUMO dominant (Figura 26).



**Figura 26.** Interaccions dels orbitals dienòfil-diè i classificació basada en la teoria OMF.

El cas I, on la interacció dominant és entre l'HOMO del diè i el LUMO del dienòfil, es defineix com una reacció de Diels-Alder de demanda electrònica normal. El cas II, on interaccionen els orbitals HOMO del dienòfil i LUMO del diè, es defineix com de demanda electrònica inversa. En la Figura 27 es mostren les energies dels HOMO i els LUMO d'alguns diens i dienòfils.<sup>80</sup>



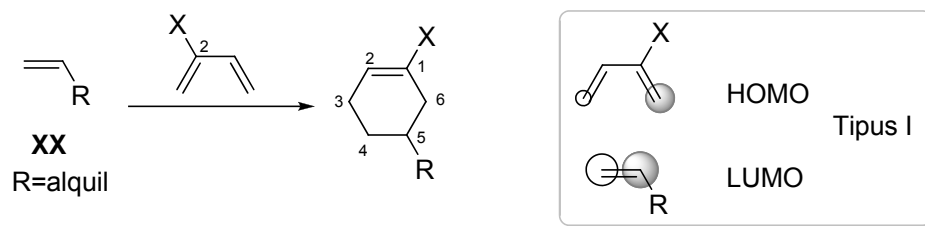
**Figura 27.** Energies en eV d'alguns diens i dienòfils.

La teoria OMF també explica la regioselectivitat de la reacció de Diels-Alder, basant-se en la mida dels coeficients atòmics dels orbitals moleculars frontera en la interacció principal.

Quan el diè escollit té un grup electrodonador X a la posició C-2, tant el seu HOMO com el seu LUMO augmenten d'energia, de forma que, si es treballa amb un dienòfil com

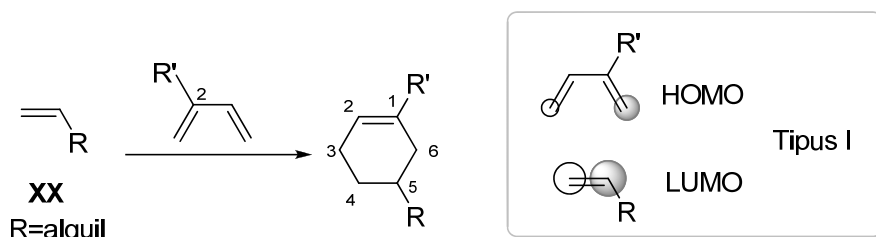
<sup>80</sup> a) Sustmann, R.; Shubert, R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2739-2742. b) Dougherty, D.; Brint, P.; McGlynn, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5597-5603. c) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Overman, L. E.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7381-7396. d) Smith, M. B. *Organic Synthesis*; Mc Graw Hill, 2002, capítol 11, p 920-925.

**XX**, està afavorida la reacció de tipus I (Esquema 48). Segons la teoria OMF, en aquesta cicloadició s'afavoriria la formació d'un ciclohexè substituït en C-1 i en C-5



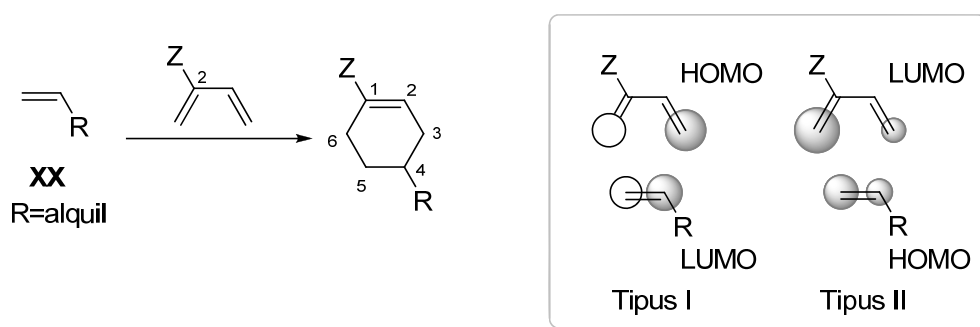
**Esquema 48.** Regioselectivitat prevista segons la teoria OMF en la reacció de **XX** i un diè amb un grup X a C-2.

Si el diè escollit té un grup alquil R' en la posició C-2 (com l'isoprè, **179**), l'HOMO i el LUMO pràcticament no varien d'energia respecte al butadiè. Si el dienòfil és del tipus **XX**, es preveu que la interacció predominant sigui del tipus I. Així, considerant la mida dels coeficients atòmics, es formaria majoritàriament el cicloadducte substituït en C-1 i C-5 (Esquema 49).



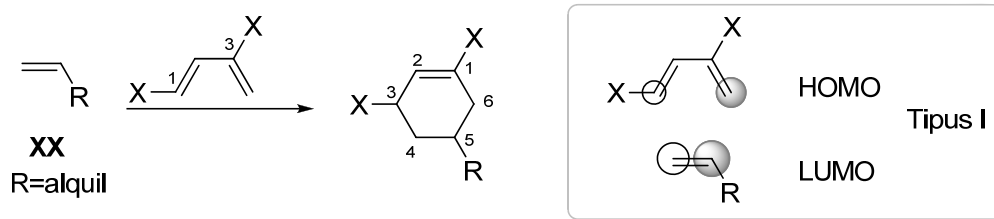
**Esquema 49.** Regioselectivitat prevista segons la teoria OMF en la reacció de **XX** i un diè amb un grup R' a C-2.

Quan el diè escollit té un grup electroatraient Z (com és el cas de **180**), tant l'HOMO com el LUMO disminueixen d'energia i la interacció més afavorida dependrà de cada cas concret. Tant si la interacció és de tipus I com si és de tipus II s'afavorirà la substitució en C-1 i en C-4 (Esquema 50).



**Esquema 50.** Regioselectivitat prevista segons la teoria OMF en la reacció de **XX** i un diè amb un grup Z a C-2.

Si el diè escollit té un grup X a C-1 i a C-3 (com el diè de Danishefsky, **181**), la interacció seria de tipus I i s'afavoriria la substitució del ciclohexè a C-1, C-3 i C-5 (Esquema 51).



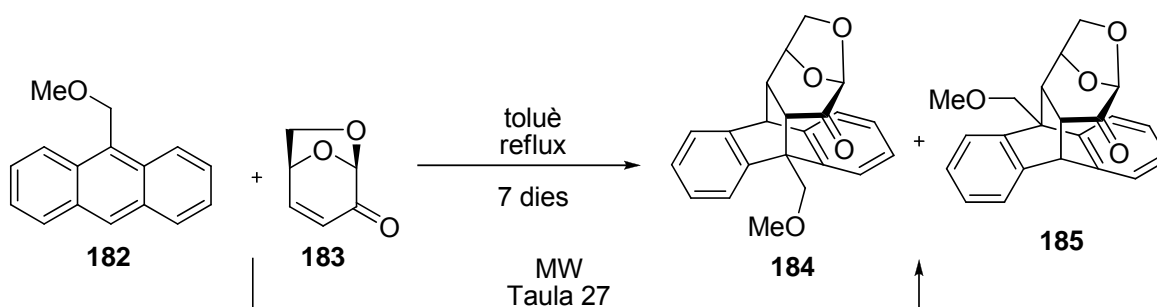
**Esquema 51.** Regioselectivitat prevista segons la teoria OMF en la reacció de **XX** i un diè amb un grup X a C-1 i a C-3.

Per tant, tenint en compte les reaccions de Diels-Alder que es volen assajar per a l'obtenció del dunnia i el cumacrè (Esquema 47), tant si s'utilitzés el diè **180** com el diè de Danishefsky **181** s'obtidrien els regioisòmers desitjats, **XVb** i **XVIII**. En canvi, en utilitzar l'isoprè, **179**, no s'obtidria com a regioisòmer majoritari el ciclohexè **XVa**.

#### 4.2. Reacció de Diels-Alder assistida per microones

La cicloaddició de Diels-Alder va ser la primera reacció estudiada en conjunció amb la irradiació per microones, reduint significativament els temps de reacció en comparació amb els mètodes de calefacció convencionals.<sup>81</sup> Per exemple, Suárez i col. en un treball d'investigació sobre la cicloaddició d'antracens del tipus **182** a levoglucosenona, **183**, comparen ambdós mètodes.<sup>82</sup> Quan la reacció es porta a terme a reflux de toluè, el temps de reacció és de 7 dies amb un 100% de rendiment i una relació 7.3:1 dels productes **184** i **185**. En canvi, quan la reacció es realitza amb irradiació per microones amb potència constant, els temps de reacció disminueixen considerablement (Taula 27).

**Taula 27.** Reacció de Diels-Alder de **182** i **183** assistida per microones, Suárez i col. (2006).



Potència	Dissolvent	Temps	Rendiment	184:185
150W	THF	10 min	62%	2.7:1
100W	THF	30 min	44%	5.7:1
50W	THF	3 h	70%	5.7:1
50W	THF	4 h	80%	3.8:1

<sup>81</sup> a) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing: Matthews, NC, 2002. b) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH, 2005. c) Martínez Palau, R. *Química en Microondas*; CEM Publishing: Matthews, NC, 2006.

<sup>82</sup> Sarotti, A. M.; Joullie, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5561-5564.

Quan la potència aplicada és de 150W, en 10 min ja s'obté un rendiment del 62%, no obstant, si s'allarga el temps d'irradiació, la reacció cada cop avança menys fins a aturar-se. Els millors resultats s'obtenen quan la reacció es porta a terme amb una potència de 50W durant 4 h, obtenint els cicloadductes amb un 80% de rendiment. Com es pot observar a la Taula 27, la proporció de productes varia en funció del temps i de la potència. Segons aquest treball, això és degut a què el cicloadducte **184** experimenta una reacció de retro Diels-Alder quan la potència és elevada i el temps de reacció, prolongat, augmentant d'aquesta manera la quantitat del cicloadducte termodinàmicament més estable **185**. En l'estudi també es conclou que, perquè les reaccions tinguin lloc en les condicions de microones, la concentració ha de ser d'1.5 M, és a dir, 8 cops més concentrat que en condicions convencionals.

#### 4.3. Consideracions prèvies sobre les microones

Les microones són radiació electromagnètica d'entre 1 cm i 1 m de longitud d'ona, entre l'infraroig i les ones de ràdio. Aquest interval de freqüència no permet trencar enllaços moleculars i, per tant, les microones no poden induir reaccions químiques per absorció directa, a diferència de l'ultraviolat i la radiació visible (fotoquímica).

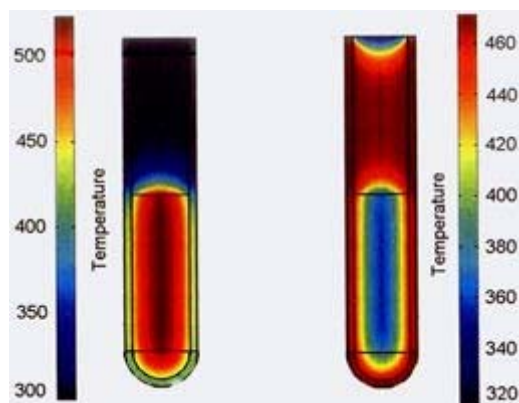
La química assistida per microones es basa en l'eficiència de l'escalfament dielèctric per microones, que depèn de la capacitat d'un material (per exemple, dissolvent o reactiu) d'absorbir l'energia de microones i convertir-la en calor, és a dir, de les propietats dielèctriques del material. Quan més bona és aquesta capacitat, més ràpid és l'escalfament. Aquest factor es quantifica amb el paràmetre anomenat tangent de pèrdua ( $\tan\delta$ )<sup>81b</sup> que és el quocient entre el factor de pèrdua dielèctrica ( $\epsilon''$ ) i la constant dielèctrica ( $\epsilon'$ ). La pèrdua dielèctrica ( $\epsilon''$ ) es defineix com la quantitat d'energia de microones absorbida que és dissipada en forma de calor. La constant dielèctrica ( $\epsilon'$ ) fa referència a la capacitat d'un material per emmagatzemar càrregues elèctriques. A la Taula 28 es mostren els factors tangent de pèrdua ( $\tan\delta$ ) d'alguns dissolvents, comparats amb els punts d'ebullició, les constants dielèctriques i la pèrdua dielèctrica.<sup>83,81a</sup>

<sup>83</sup> Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213-223.

**Taula 28.** Factor  $\tan\delta$  d'alguns dissolvents a 2450 MHz de freqüència i temperatura ambient.

Dissolvent	p. eb. (° C)	$\tan\delta$	$\epsilon'$	$\epsilon''$
etilenglicol	197	1.35	37.0	49.950
etanol	78	0.941	24.3	22.866
DCB	180	0.280	9.9	2.772
DMF	153	0.161	37.7	6.070
aigua	100	0.123	80.4	9.889
clorobenzè	132	0.101	2.6	0.263
toluè	111	0.040	2.4	0.096
hexà	69	0.020	1.9	0.038

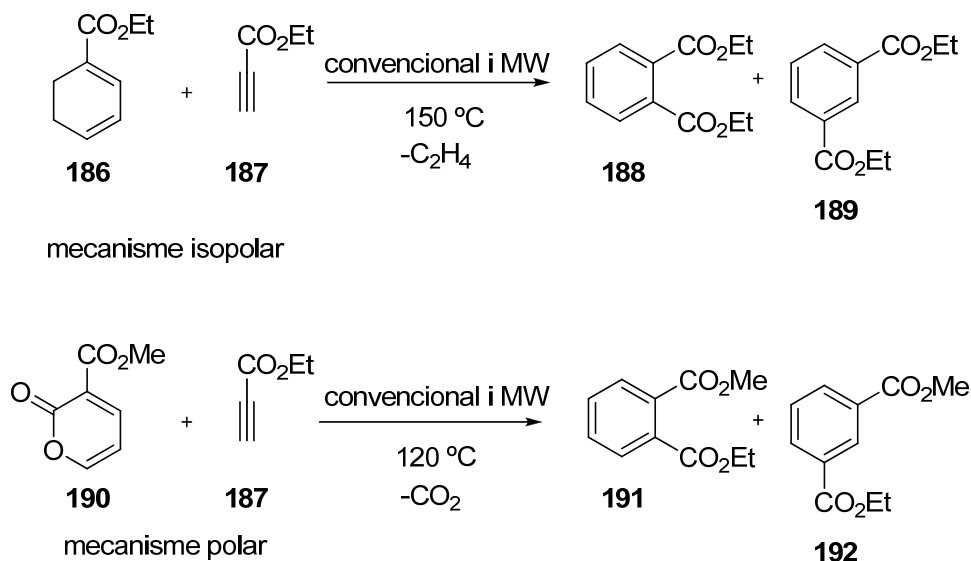
Les diferències més significatives entre l'escalfament per microones i l'escalfament tèrmic convencional són la velocitat d'escalfament i l'homogeneïtat de la temperatura dins el recipient. A la Figura 28 es mostren els gradients de temperatura al cap d'un minut d'irradiació per microones (a l'esquerra) i en un bany d'oli (a la dreta). Com es pot observar, la irradiació per microones augmenta la temperatura de tot el volum simultàniament, mentre que en el bany d'oli les parets del recipient són el primer que s'escalfa.

**Figura 28.** Gradient tèrmic en un recipient irradiat amb microones i en un recipient submergit en un bany d'oli.

Hi ha autors que defensen que, a més d'un efecte tèrmic en l'acceleració de les reaccions per microones, hi ha una interacció directa dels camps elèctrics amb algunes molècules específiques del medi de reacció.<sup>84</sup> Aquest fet podria influenciar, per exemple, en casos de reaccions on l'estat de transició és més polar que l'estat fonamental i interacciona amb els camps magnètics disminuint l'energia d'activació. Loupy i col. utilitzen aquest argument per justificar els seus resultats de la reacció de Diels-Alder dels diens **186** i **190** a propiolat d'etil (Taula 29).<sup>84c</sup>

<sup>84</sup> a) Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefeuvre, S.; Marchand, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2363-2366. b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223. c) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabatié-Gogová, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1683-1691.



**Taula 29.** Reacció de Diels-Alder amb calefacció convencional i assistida per microones, Loupy i col (2004).

Diè	Calefacció	Temperatura	Temps	Rendiment	orto:meta
<b>186</b>	convencional	150	2.5 h	36%	1.1:1
	MW	150	2.5 h	37%	1.1:1
<b>190</b>	convencional	120	24 h	19%	1:1.4
	MW	120	2 h	80%	1:2.2

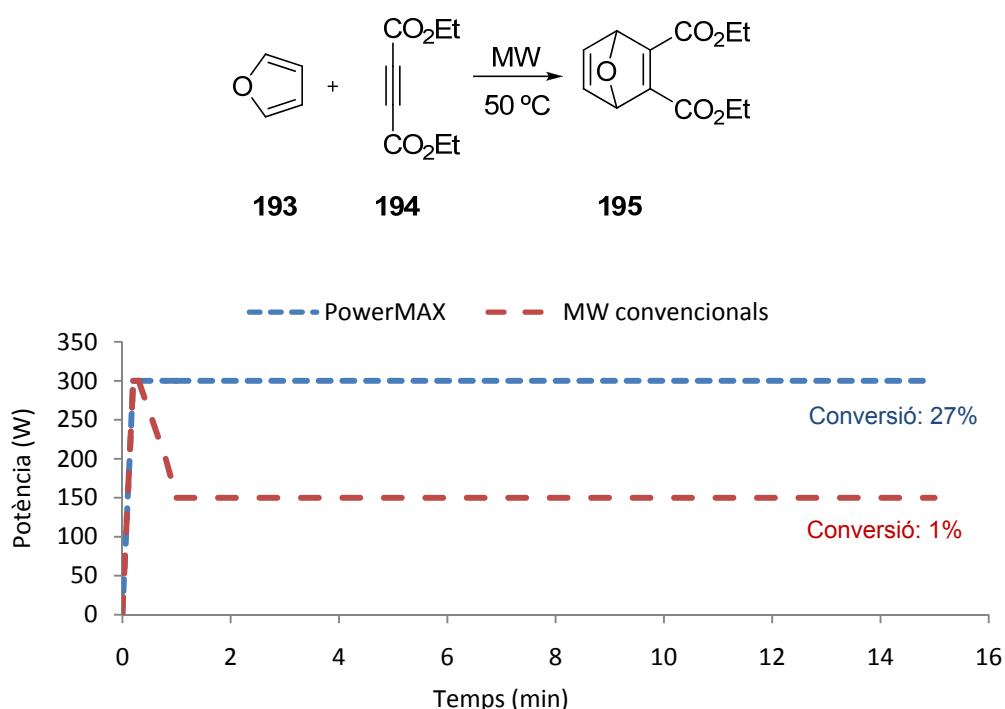
En aquest treball, recolzant-se amb càlculs teòrics (Ab initio), es postula que l'efecte de les microones que s'observa en la reacció del diè **190** amb propiolat d'etil, ve donat per un increment del moment dipolar en passar de l'estat fonamental a l'estat de transició (mecanisme polar). Fet que no es dona en la reacció del diè **186** amb propiolat d'etil (mecanisme isopolar). Cal indicar que una part de la comunitat científica no aprova aquestes teories.

L'aparell de microones utilitzat en la present memòria és el CEM Discover® que permet seleccionar els paràmetres *temperatura*, *temps de reacció*, *pressió màxima*, *potència* i funció *PowerMax*.

El paràmetre *temperatura* fa referència a la temperatura objectiu a la qual es vol dur a terme la reacció, que es mantindrà durant tot el temps seleccionat si la potència triada és suficient.

El paràmetre *potència* fa referència a la potència màxima a la que s'irradiarà la mostra, fet que no implica que aquesta sigui la potència aplicada durant tota la reacció. Així doncs, el paràmetre *potència* que s'indica a les taules fa referència només a la potència màxima. En l'estudi realitzat, aquest factor és important pels primers minuts d'irradiació en què la temperatura augmenta fins a assolir la temperatura objectiu.

La funció *PowerMax* consisteix en un refredament continu per l'exterior del recipient, mitjançant N<sub>2</sub> comprimit, que permet un nivell major de potència de microones alhora que es manté la temperatura objectiu. Per exemple, a l'Esquema 52 es mostra el gràfic corresponent a la irradiació per microones a 50 °C, en un recipient obert, de la reacció de Diels-Alder entre **193** i **194**, amb i sense *PowerMAX*.<sup>85</sup> Quan el refredament continu està activat, s'irradia a una potència de 300W per mantenir la temperatura de 50 °C. En canvi, quan aquest està desactivat, la potència és de 150W. En alguns casos, l'augment de potència afavoreix la conversió de la reacció, com és el cas de l'exemple exposat. Quan la reacció es duu a terme amb microones convencionals la conversió és de l'1% al cap de 15 min, en canvi, quan la funció *PowerMAX* està activada la conversió és del 27%.



Esquema 52. Comparació entre microones convencionals i *PowerMAX*, CEM Corporation.

## 5. ESTUDI DE LA REACCIÓ DE DIELS-ALDER UTILITZANT COMPOSTOS MODEL

La reducció considerable dels temps de reacció per irradiació per microones ha plantejat la possibilitat d'utilitzar aquest tipus de calefacció en la reacció de Diels-Alder per a la construcció de l'anell de ciclohexè dels compostos objectiu **14** i **15**.

Per tal d'optimitzar les condicions de reacció i estudiar el comportament de tot un ventall de diens en condicions de microones, s'ha realitzat un estudi extensiu de la reacció de Diels-Alder utilitzant compostos model, assequibles comercialment o de fàcil

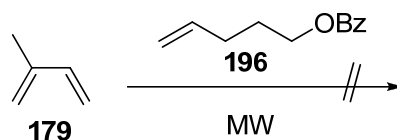
<sup>85</sup> <http://cem.com> (CEM Corporation).

preparació. Totes les reaccions estudiades per irradiació de microones en la present tesi doctoral s'han dut a terme en un recipient tancat a pressió. En alguns dels casos d'aquest estudi no s'ha calculat el rendiment aïllat dels productes, utilitzant la conversió de la reacció com a paràmetre indicador del comportament de les espècies.

### 5.1. Reacció de Diels-Alder utilitzant isoprè, **179**, com a diè

S'ha decidit realitzar un primer estudi de la reactivitat de l'isoprè en front de diferents dienòfils. El primer dienòfil estudiat és el compost model **196**, que s'assembla electrònicament a les olefines de la ruta A (1*S*)- i (1*R*)-**178**. Tots els experiments assajats s'han portat a terme amb una concentració 1.0 M de **196**.

Taula 30. Estudi de reactivitat de l'isoprè en la reacció de Diels-Alder amb **196**.



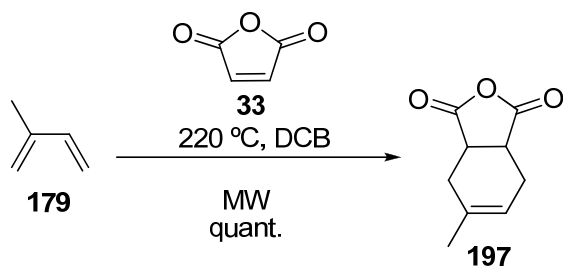
Exp.	Diss.	Potència màxima (W)	Temp. (°C)	Equivalent de <b>179</b>	Temps (min)	PowerMAX	Additiu	Conversió <sup>a</sup>
1	toluè	150	130	1	2x30	-	-	-
2	toluè	150	150	1	2x30	-	-	-
3	toluè	150	150	1	2x30	-	AlCl <sub>3</sub>	-
4	isoprè	150	60	10	2x30	-	-	-
5	isoprè	150	80	10	2x30	-	-	-
6	isoprè	150	80	10	2x30	-	AlCl <sub>3</sub>	-
7	isoprè	150	120	10	2x30	-	-	-
8	isoprè	150	120	10	2x30	-	AlCl <sub>3</sub>	-
9	DCB	220	230	1	2x30	-	-	-
10	DCB	220	230	1	2x30	√	-	-

a) Conversió determinada per cromatografia de gasos.

Inicialment s'assaja la reacció a 130 °C, en toluè i sota condicions d'irradiació per microones (Taula 30). Seguint aquesta metodologia l'olefina de partida resta inalterada després d'una hora de reacció (Exp. 1). A partir d'aquí es prova d'augmentar la temperatura a 150 °C (Exp. 2), d'afegir AlCl<sub>3</sub> (Exp. 3, 6 i 8), de dur a terme la reacció amb isoprè com a dissolvent (Exp. 4-8), d'utilitzar 1,2-diclorobenzè (DCB) com a dissolvent a 230 °C (Exp. 9) i d'activar la funció PowerMAX (Exp. 10). Cap d'aquests intents dona lloc a la reacció, obtenint-se una conversió nul·la en tots els experiments.

Considerant aquests resultats, s'ha plantejat provar el mètode de microones amb l'anhidrid maleic, **33**, (olefina molt empobrida que sol ser molt activa en front de diens) i

l'isoprè (Esquema 53). Duent a terme la reacció a 220 °C en DCB, amb una concentració 1.0 M de **33** i amb un equivalent de diè s'obté el cicloadducte desitjat **197** amb un rendiment quantitatiu en 20 minuts.

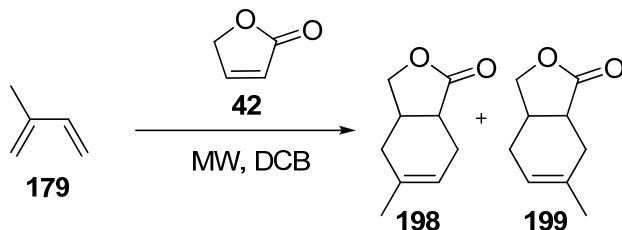


**Esquema 53.** Estudi de reactivitat de **179** en la reacció de Diels-Alder amb anhidrid maleïc.

Els bons resultats obtinguts confirmen que és necessari empobrir el dienòfil perquè la reacció funcioni.

A continuació s'ha estudiat la reactivitat de l'isoprè en front de la crotonolactona, **42** (Taula 31). En tots els experiments la concentració de **42** és 1.0 M. Inicialment s'assaja la reacció a 150W de potència màxima i 200 °C durant 2 h de reacció (4 fraccions de 30 min), formant-se així una mescla 1:1 dels cicloadductes **198** i **199** amb una conversió del 60% (Exp. 1).

**Taula 31.** Estudi de reactivitat de **179** en la reacció de Diels-Alder amb la crotonolactona.



Exp.	Potència màxima (W)	Temp. (°C)	Equivalents de <b>179</b>	Temps (min)	PowerMAX	Conversió <sup>a</sup>	<b>198:199</b> <sup>a</sup>
1	150	200	1	4x30	-	60%	1:1
2	220	220	1	4x30	-	83%	1:1
3	250	240	1	4x30	√	84%	1:1

a) Conversió i relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

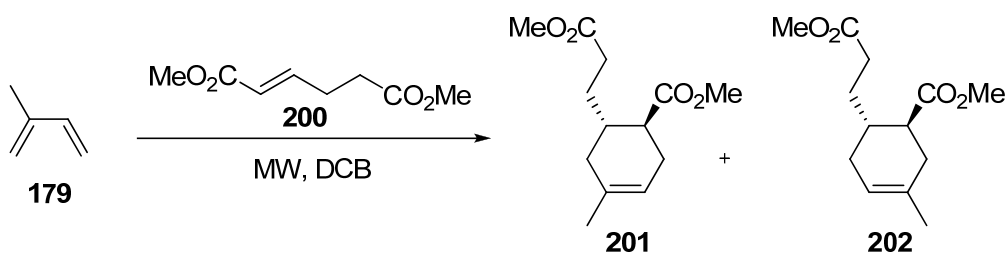
En augmentar la potència a 220W i la temperatura a 220 °C, la conversió en el mateix temps és del 83% (Exp. 2). Finalment, en el darrer experiment s'observa que un major increment de la potència màxima (250W) i de la temperatura (240 °C), amb la funció PowerMAX activada, no fa variar la conversió ni la proporció de productes.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN dels cicloadductes s'observa el senyal del protó olefínic a 5.35 ppm per **198** i a 5.05 ppm per **199**.

Seguint en la mateixa línia, també s'ha assajat la reacció amb l'èster acíclic **200** (Taula 32), amb una concentració 1.0 M de **200** en DCB durant 5 h de reacció. Quan la reacció es realitza a 200 °C i 220W, la conversió és del 67% i la relació de regioisòmers d'1.5:1 (Exp. 1). En augmentar la temperatura fins a 240 °C, la potència màxima, fins a 250W i activant la funció PowerMAX, s'aconsegueix incrementar la conversió fins a un 85% (Exp. 2). Com es pot observar, en augmentar la potència i la temperatura s'aconsegueix incrementar la proporció de cicloadductes fins a 4:1.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN dels cicloadductes s'observa el senyal del protó olefínic a 5.31 ppm tant per **201** com per **202**.

Taula 32. Estudi de reactivitat de **179** en la reacció de Diels-Alder amb **200**.



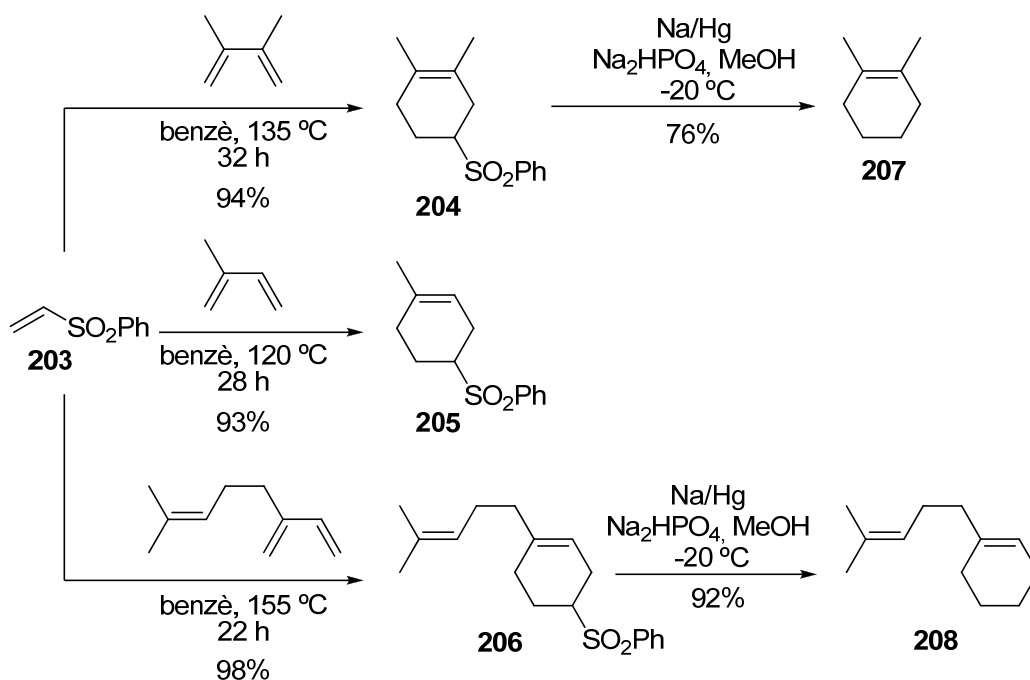
Exp.	Potència màxima (W)	Temp. (°C)	Equivalents de <b>179</b>	Temps (h)	PowerMAX	Conversió <sup>a</sup>	<b>201:202<sup>a</sup></b>
1	220	200	1	5x1	-	67%	1.5:1
2	250	240	1	5x1	√	85%	4:1

a) Conversió i relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

Una altra opció descrita a la bibliografia per a empobrir un dienòfil és introduir un grup sulfona,<sup>86</sup> el qual es pot treure fàcilment en posteriors etapes de la síntesi.<sup>87</sup> Un dels grups que més ha treballat en la reacció de Diels-Alder utilitzant vinilsulfones és el grup de Paquette. En un treball publicat l'any 1980,<sup>86a</sup> assagen la cicloaddició de la fenilvinilsulfona, **203**, seguida de la dessulfonació reductiva dels cicloadductes amb amalgama de sodi, amb tot un ventall de diens, com per exemple els de l'Esquema 54.

<sup>86</sup>a) Paquette, L. A.; Carr, R. V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 853-855. b) Paquette, L. A.; Kinney, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *49*, 5127-5130. c) Paquette, L. A.; Crouse, G. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 141-142. d) Paquette, L. A.; Carr, R. V. C.; Williams, R. V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4976-4986. e) Kinney, W.; Crouse, G. D.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4986-5000. f) Paquette, L. A.; Lin, H.-S.; Gunn, B. P.; Coghlan, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5818-5826. g) Martin, S. F.; Anderson, B. G.; Daniel, D.; Gaucher, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8997-9006.

<sup>87</sup> Carretero, J. C.; Mauleon, P.; Núñez, A. A.; Alonso, I. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511-1520.

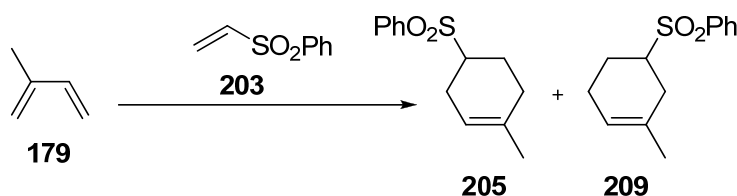


**Esquema 54.** Reacció de **203** amb diferents diens, seguida de dessulfonació, Paquette i col. (1980).

En el cas del cicloadducte **205**, no es publiquen els resultats de la segona etapa del procés degut a l'alta volatilitat del producte. D'aquests estudis cal remarcar l'elevada regioselectivitat que proporciona aquest dienòfil, orientant les cadenes alquíliques presents en la posició C-2 del diè en *para* amb el grup sulfona. També és important destacar l'eficiència de la dessulfonació reductiva amb amalgama de sodi.

Com a model inicial de dienòfils sulfonats s'ha decidit realitzar la reacció de **179** amb la fenilvinilsulfona, **203**, descrita per Paquette i col., però utilitzant irradiació per microones (Taula 33).

**Taula 33.** Estudi de reactivitat de **179** en la reacció de Diels-Alder amb **203**.



Exp. <sup>d</sup>	Diss.	Potència màxima (W)	Temp. (°C)	Equivalents de <b>179</b>	Temps (min)	PowerMAX	Rend. <sup>a</sup>	<b>205:209</b> <sup>b</sup>
1	toluè	250	160	1	5x30	-	46%	2.3:1
2	DCB	150	200	1	3x30	-	100%	2.3:1
3	DCB	200	200	1	3x30	√	99%	4:1
4	DCB	250	200	1	3x30	√	97%	4.9:1
5 <sup>c</sup>	DCB	200	200	1	3x30	√	95%	4:1
6 <sup>d</sup>	DCB	200	200	1	2x30	√	90%	4:1

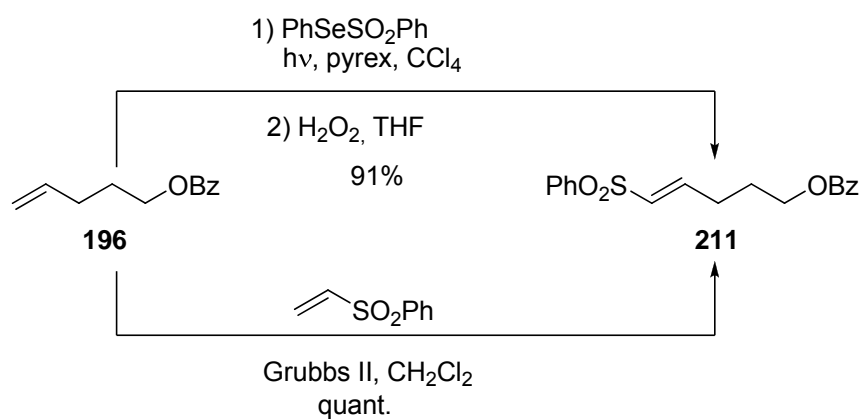
a) Rendiment calculat després de cromatografia en columna. b) Relació de productes determinada per cromatografia de gasos. c) Addició de cristalls d'hydroquinona. d) Addició d'aigua. d) La concentració de **203** és 1.0 M en tots els experiments.

Sorprenentment, a diferència dels resultats obtinguts per Paquette i col., en tots els experiments s'obté la mescla dels dos regioisòmers **205** i **209**. Els rendiments obtinguts en DCB són excel·lents i les regioselectivitats són elevades i varien en funció de la potència de microones aplicada. Com es pot veure a la Taula 33, en augmentar la potència millora marcadament la selectivitat (Exp. 2, 3 i 4). També s'ha estudiat l'efecte d'afegir cristalls d'hydroquinona<sup>86d</sup> al medi de reacció (Exp. 5), sense observar canvis en la conversió o la regioselectivitat. En afegir aigua al medi, s'observa una lleugera acceleració de la reacció (Exp. 6).

Tot i que no s'han pogut separar els dos regioisòmers per cromatografia en columna de gel de sílice, aquests s'han identificat per espectroscòpia de <sup>1</sup>H-RMN, amb l'ajuda de les dades espectroscòpiques de **205** descrites per Paquette i col.

El fet de no obtenir un únic diastereòmer **205** ha portat a assajar la reacció per calefacció convencional, en el si de toluè a reflux durant 48 h, per tal de determinar si la calefacció per microones provoca una caiguda en la regioselectivitat. Sota aquestes condicions també s'obté una mescla de **205** i **209** amb una proporció de 3.8:1 i un 63% de rendiment. Així doncs, es conclou que els resultats obtinguts en aquest estudi discrepen amb els de Paquette i col. en quant a la regioselectivitat. Cal remarcar que Paquette i col. duen a terme la reacció en el si de benzè.

Considerant la capacitat com a dienòfil observada de la fenilvinilsulfona, s'ha preparat la sulfona **211** derivada de l'olefina **196**. També s'ha estudiat el seu comportament en la reacció de Diels-Alder.



**Esquema 55.** Reacció de sulfonació de **196**.

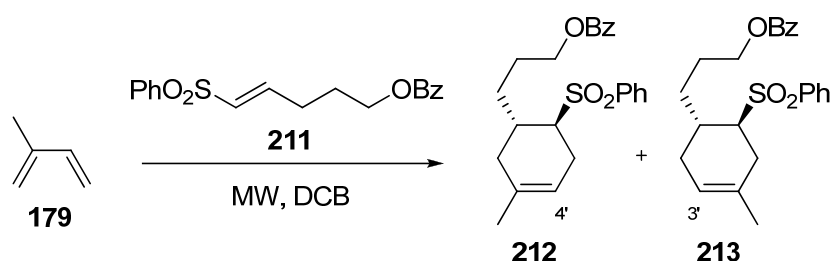
S'han estudiat dos mètodes per preparar l'olefina sulfonada **211** (Esquema 55). El primer d'ells, consisteix en una reacció de selenosulfonació fotoquímica, en què el grup fenilsulfona s'addiciona al carboni menys substituït i el grup fenilseleni, al més substituït, seguida d'eliminació de fenilseleni per oxidació amb aigua oxigenada,<sup>88,86c,e</sup> donant lloc a

<sup>88</sup> a) Kice, J. L.; Gancarz, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4155-4158. b) Kice, J. L.; Kang, Y.-H. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1507-1511.

l'olefina *E*. Amb aquest mètode s'obté l'alquè (*E*)-**211** amb un 91% de rendiment. El segon mètode consisteix en una reacció de metàtesi creuada amb fenilvinilsulfona, utilitzant el catalitzador de Grubbs de segona generació en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>89</sup> Amb aquest procediment s'obté l'olefina (*E*)-**211** amb un rendiment quantitatiu.

A la Taula 34 es mostren els resultats de la reacció de **211** amb isoprè, en el si de DCB i amb una concentració 1.0 M de **211**. Com es pot observar, la doble substitució de l'olefina suposa una disminució significativa en les conversions, observant tan sols un 65% de conversió al cap de 5 h en les condicions més severes d'irradiació (250W i 240 °C, Exp. 4).

Taula 34. Estudi de reactivitat de **179** en la reacció de Diels-Alder amb **211**.



Exp.	Potència màxima (W)	Temp. (°C)	Equivalents de <b>179</b>	Temps (h)	PowerMAX	Conversió <sup>a</sup>	<b>212:213</b> <sup>a</sup>
1	150	200	1	5x1	-	33%	2:1
2	220	200	1	5x1	√	48%	2:1
3	220	230	1	5x1	√	55%	2:1
4	250	240	1	5x1	√	65%	2:1

a) Conversió i relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

En tots els experiments s'obté una mescla 2:1 de **212** i **213**, determinant que en aquesta reacció la potència de microones no influeix en la regioselectivitat.

En l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN de **212** s'observa el senyal corresponent a C-4' a 122.3 ppm i en l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN de **213** s'observa el senyal de C-3' a 116.1 ppm.

De l'estudi de la reacció de Diels-Alder amb calefacció per microones utilitzant isoprè com a diè es conclou:

- que calen dienòfils empobrits perquè les reaccions de Diels-Alder amb isoprè tinguin lloc, i
- que la regioselectivitat en la majoria de les reaccions de Diels-Alder utilitzant isoprè com a diè són moderades.

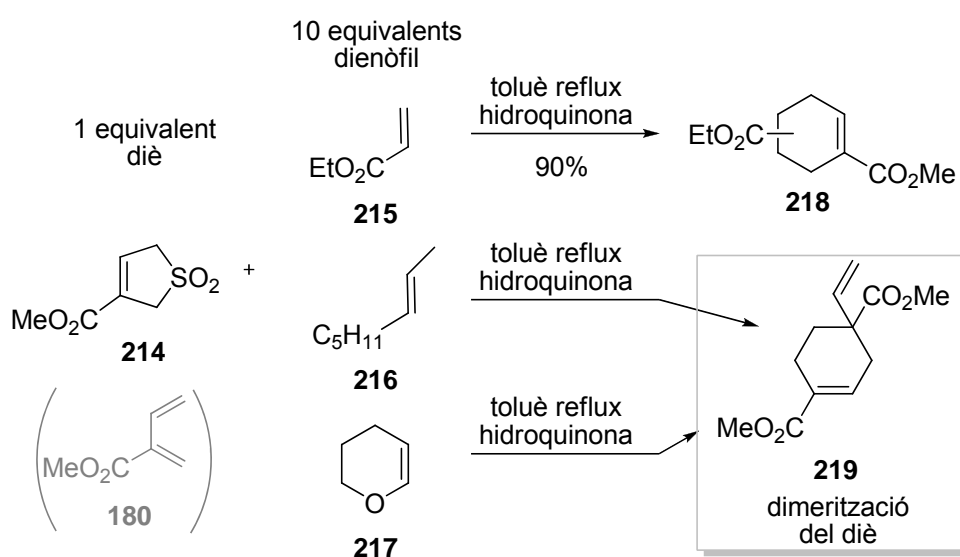
<sup>89</sup> a) Grela, K.; Bieniek, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6425-6428. b) Grela, K.; Klajn, R.; Kim, M.; Bieniek, M.; Michrowska, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4525-4531. c) Meadows, D. C.; Gervay-Hague, J. *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793-814. d) Grela, K.; Bieniek, M.; Koloda, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5689-5692.



## 5.2. Reacció de Diels-Alder utilitzant 2-metilen-3-butenoiat de metil, **180**, com a diè

El segon diè utilitzat en aquest estudi és el 2-metilen-3-butenoiat de metil, **180**, ja que aquest permetria la construcció de l'anell ciclohexènic present en el dunnia, **14**.

Un estudi realitzat per McIntosh i Sieler conclou que les reaccions de Diels-Alder utilitzant **180**, generat en el medi de reacció a partir del tiofè **214**, només funcionen bé amb electròfils pobres en electrons, com l'acrilat d'etil (Esquema 56), i que en aquests casos el procés no és regioselectiu.<sup>90</sup> Quan el dienòfil no està empobrit només s'observa la dimerització del diè donant lloc a **219**.<sup>91</sup> En aquest estudi es treballa amb un excés de dienòfil (10 equivalents).



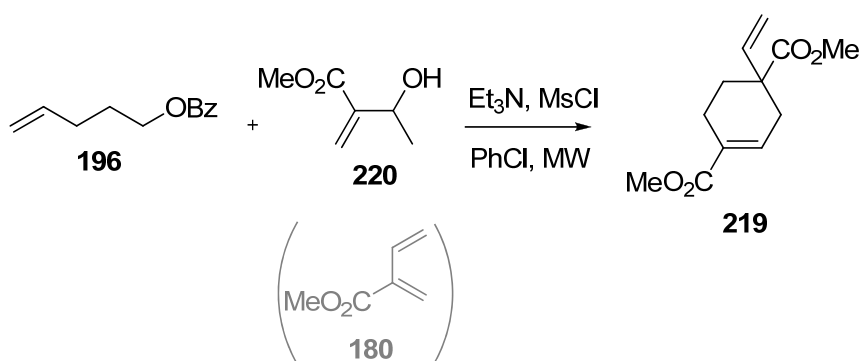
Esquema 56. Exemples de reacció de Diels-Alder amb **180**, McIntosh i Sieler (1978).

Tot i les previsions negatives, s'ha decidit assajar la reacció amb el diè **180**, el qual també es pot generar in situ a partir de 2-(1-hidroxietil)acrilat de metil, **220**, Et<sub>3</sub>N i clorur de mesil.<sup>92</sup> En el nostre cas s'aplica aquesta metodologia amb el dienòfil **196**, amb 3.4 equivalents de **220**, en clorobenzè, a 160 °C i amb irradiació de microones durant 2 h, de forma que no s'obté el cicloadducte desitjat sinó que s'observa la formació del dímer **219** (Esquema 57).

<sup>90</sup> McIntosh, J. M.; Sieler, R. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4431-4433.

<sup>91</sup> Spino, C.; Crawford, J.; Cui, Y.; Gugelchuk, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Physical Organic Chemistry* **1998**, *6*, 1499-1506.

<sup>92</sup> An, Y. -Z.; Viado, A. L.; Arce, M. J.; Rubin, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8330-8331.



**Esquema 57.** Intent de reacció de Diels-Alder de **196** a 2-metilen-3-butenoiat de metil, **180**.

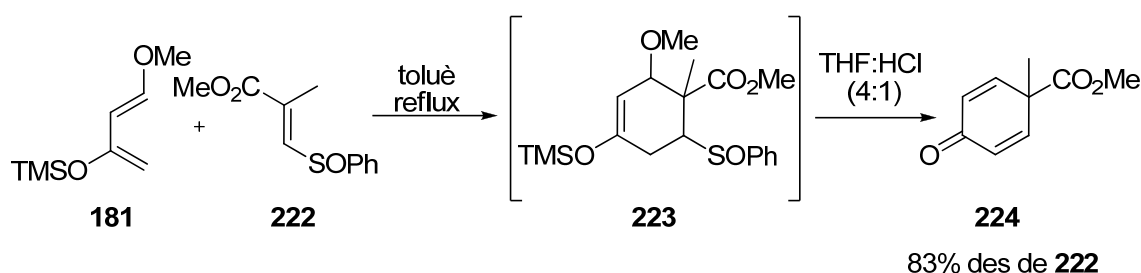
En l'estudi que s'està realitzant en aquest apartat es treballa amb un excés de diè **180**, fet que suggereix que la dimerització d'aquest estarà més afavorida en la majoria dels casos.

Per tal d'estudiar la velocitat de formació del dímer en front de la reacció amb **196**, s'ha irradiat la mescla de reacció durant tan sols un minut, observant-se la dimerització pràcticament completa del diè cap a **219** per cromatografia de gasos i espectroscòpia de  $^1\text{H}$ -RMN.

Degut a la major velocitat de dimerització observada d'aquest substrat en front de la reacció de Diels-Alder amb un altre dienòfil, s'ha decidit descartar l'ús de **180** com a diè en les reaccions de Diels-Alder d'aquest treball.

### 5.3. Reacció de Diels-Alder utilitzant el diè de Danishefsky **181**

El tercer substrat diènic assajat és el diè de Danishefsky **181** conegut per la seva alta efectivitat en la reacció de Diels-Alder. Per exemple, l'any 1977, en un treball dedicat a la formació de ciclohexadienones,<sup>93</sup> el grup de Danishefsky realitza la reacció de l'olefina **222** a **181** seguida de tractament àcid del cicloadducte (Esquema 58).

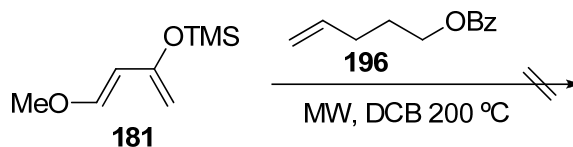


**Esquema 58.** Exemple de reacció de Diels-Alder utilitzant **181** com a diè i posterior tractament àcid, Danishefsky i col. (1977).

En la primera reacció que s'ha assajat, s'utilitza el compost model **196**, on el doble enllaç no es troba empobrit, amb una concentració 1.0 M en DCB, amb irradiació de

<sup>93</sup> Danishefsky, S.; Singh, R. K.; Harayama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5810-5812.

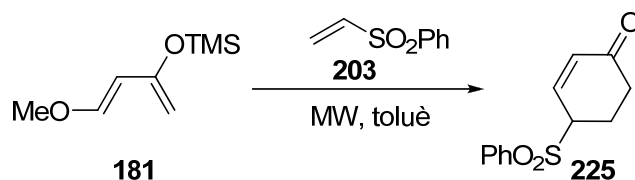
microones a 150 °C i amb 1.5 equivalents de diè **181** (Esquema 59). Altre cop, aquesta olefina resulta ser inactiva, confirmant-se la importància d'empobrir el doble enllaç perquè tingui lloc la cicloaddició. En incrementar la temperatura fins a 200 °C, el diè **181** resulta ser inestable.



**Esquema 59.** Estudi de reactivitat del diè de Danishefsky en la reacció de Diels-Alder amb **196**.

Com a dienòfil empobrit s'ha escollit inicialment dur a terme la reacció amb la fenilvinilsulfona, **203**, en condicions més suaus que en casos anteriors, degut a la inestabilitat del diè de Danishefsky. Utilitzant una temperatura de tan sols 120 °C, amb una concentració 1.0 M en toluè s'obté amb un 90% de rendiment, i sense necessitat d'afegir àcid, la ciclohexenona **225** com a únic producte de la reacció (Taula 35). És important destacar la regioselectivitat total obtinguda, situant-se el grup carbonil en *para* al grup sulfona. En augmentar la temperatura a 150 °C no s'aconsegueix millorar el rendiment però es redueix el temps de reacció.

**Taula 35.** Estudi de reactivitat del diè de Danishefsky en la reacció de Diels-Alder amb fenilvinilsulfona.

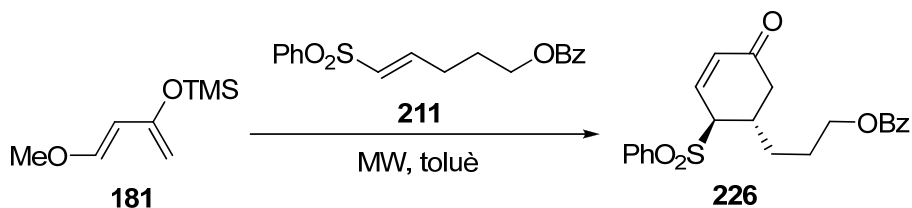


Exp.	Potència màxima (W)	Temp. (°C)	Equivalents de <b>181</b>	Temps (h)	Rend. <sup>a</sup>
1	150	120	1.5	4x1	90%
2	150	150	1.5	2x1	92%

a) Rendiment calculat després de cromatografia en columna.

Per tal de poder comparar l'efecte de les microones amb l'escalfament convencional, també s'ha assajat la reacció a reflux<sup>86e</sup> de toluè, obtenint-se al cap de 24 h, i després de tractament amb *p*-TsOH, el cicloadducte **225** amb un 85% de rendiment.

Finalment s'ha assajat la reacció de Diels-Alder entre el compost model **211**, en una concentració 1.0 M en toluè, i **181** (Taula 36).

Taula 36. Estudi de reactivitat del diè de Danishefsky en la reacció de Diels-Alder amb **211**.

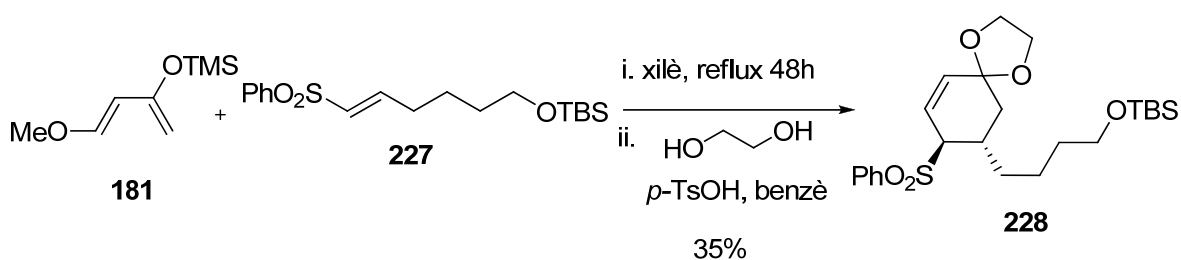
Exp.	Diss.	Potència màxima (W)	Temp. (°C)	Temps (h)	PowerMAX	Conversió <sup>a</sup>
1	toluè	150	150	4x1	-	25%
2	toluè	150	150	6x1	√	52%
3	DCB	200	220	4x1	√	-

a) Conversió i relació de productes determinada per cromatografia de gasos.

Quan la reacció es porta a terme a 150 °C durant 4 h només té lloc un 25% de conversió cap a un únic regioisòmer **226** (Exp. 1). Si s'activa la funció PowerMAX, la conversió s'incrementa fins a un 52%. Si es canvia el dissolvent per DCB a 220 °C i s'augmenta la potència a 200W, la reacció no funciona degut a la inestabilitat del diè de Danishefsky en aquestes condicions severes.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **226** s'observen els senyals corresponents als protons olefínics a 6.53 i 6.10 ppm.

Com es pot observar, el fet d'utilitzar una olefina 1,2-disubstituída com **211**, fa disminuir les conversions en la reacció de Diels-Alder amb el diè **181**. Aquest fet també es mostra en el treball de Paquette i col.<sup>86d</sup> en què assagen la cicloadició de **181** a l'olefina **227** (Esquema 60). En aquesta reacció, després de la formació de l'acetal, el rendiment és només del 35%.



Esquema 60. Reacció de Diels-Alder de **181** a **227** en condicions convencionals, Paquette i col. (1983).

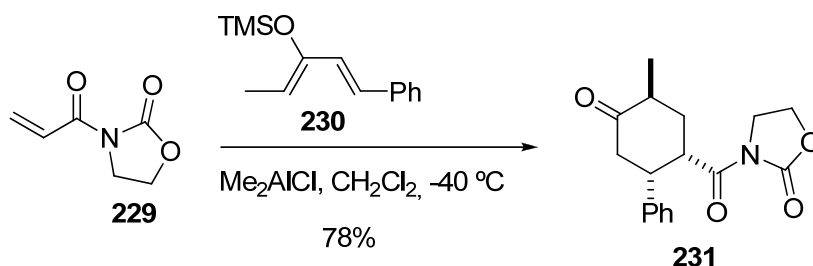
De l'estudi de la reacció de Diels-Alder amb calefacció per microones utilitzant el diè de Danishefsky **181** com a diè es conclou:

- que calen dienòfils empobrits perquè les reaccions de Diels-Alder amb **181** funcionin efectivament,
- que en les reaccions de Diels-Alder entre olefines sulfonades i **181** s'obté únicament la ciclohexenona amb el grup sulfona en *para*.

- que el diè de Danishefsky **181** no és estable sota condicions molt severes de microones (potència  $\geq 200\text{W}$  i temperatura  $\geq 200\text{ }^\circ\text{C}$ ).

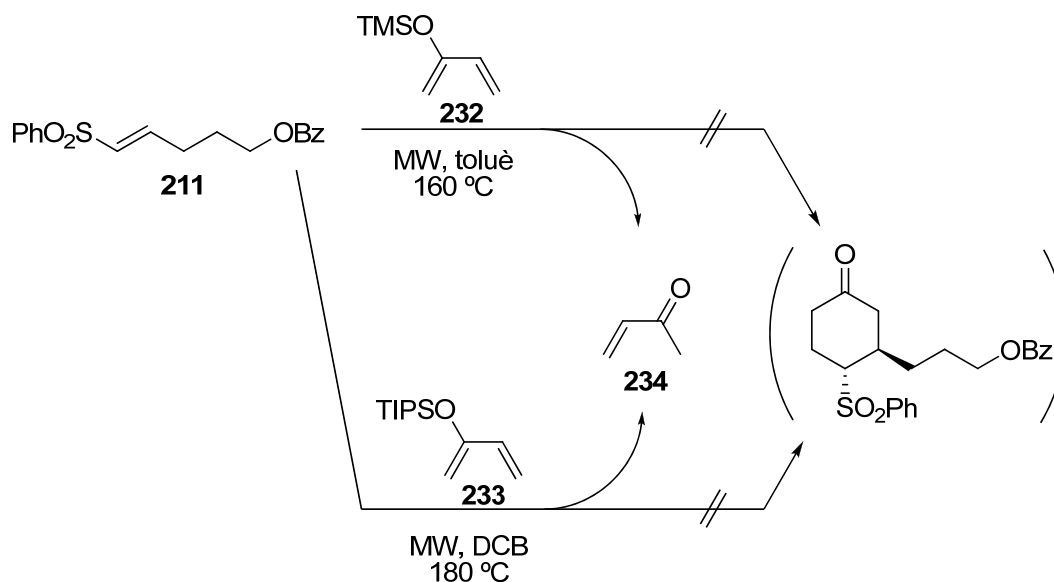
#### 5.4. Reacció de Diels-Alder utilitzant 2-sililoxi-1,3-butadiens i 2-oxifurans com a diens

L'ús de 2-sililoxi-1,3-butadiens en la reacció de Diels-Alder dóna lloc a una ciclohexanona. En l'exemple mostrat a l'Esquema 65, Houk i col.<sup>94</sup> realitzen la cicloaddició de l'alquè **229** al 2-sililoxi-1,3-butadiè **230**, obtenint amb un 78% de rendiment la ciclohexanona **231** com a únic producte.



Esquema 61. Reacció de Diels-Alder de **229** a **230**, Houk i col. (2009).

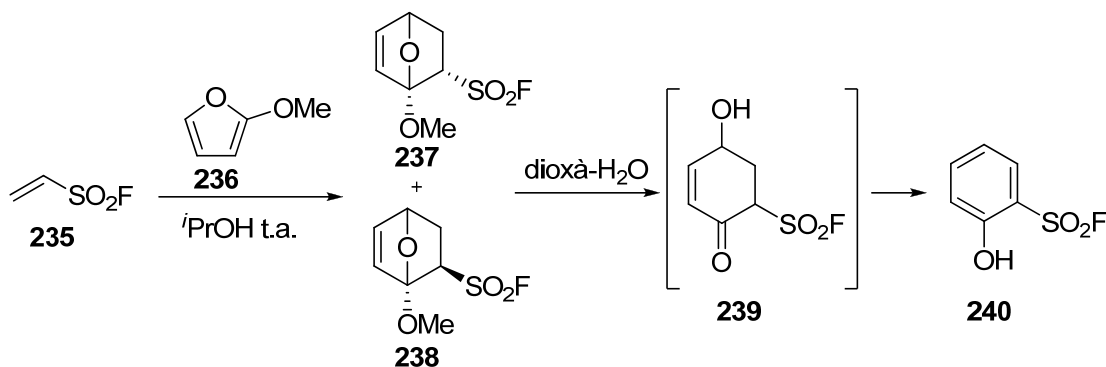
Quan s'ha assajat la reacció de Diels-Alder de **211** a 2-trimetilsililoxi-1,3-butadiè, **232**, i a 2-triisopropilsililoxi-1,3-butadiè, **233**, a temperatura ambient no s'ha observat reacció en cap dels casos. Quan aquests experiments s'han dut a terme per irradiació de microones a  $160\text{ }^\circ\text{C}$  i a  $180\text{ }^\circ\text{C}$ , respectivament, només s'ha observat la descomposició d'aquests diens cap a la metilvinilcetona (Esquema 62).



Esquema 62. Estudi de reactivitat de 2-sililoxi-1,3-butadiens en la reacció de Diels-Alder a **211**.

<sup>94</sup> Lam, Y.; Cheong, P. A.; Blasco Mata, J. M.; Stanway, S. J.; Gouverneur, V.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1947-1957.

L'ús d'oxifurans com a diens dona lloc a la formació de cicloadductes que poden derivar en ciclohexenones o, en el cas de deshidratar-se, en fenols. Per exemple, Krutak i col. descriuen la reacció del fluorur d'etensulfonil, **235**, a 2-metoxifuran, **236**, generant així una mescla de 2 cicloadductes **237** i **238** (Esquema 63).<sup>95</sup> El tractament d'aquests amb aigua en dioxà durant 8 h genera el producte fenòlic **240**.

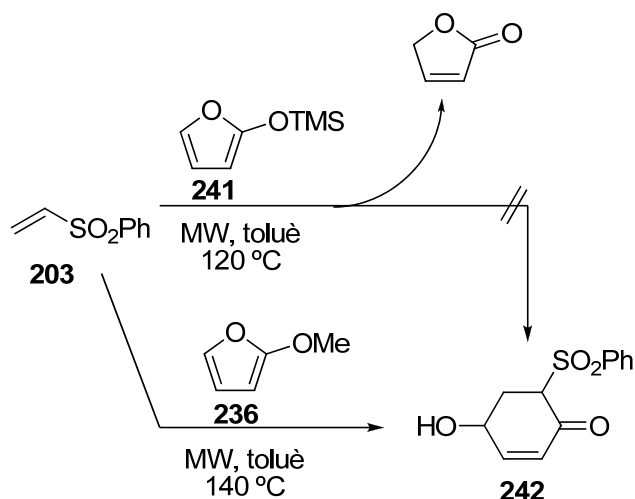


Esquema 63. Reacció de Diels-Alder de **235** a 2-metoxifuran, Krutak i col (1979).

Quan es porta a terme la reacció de Diels-Alder de la fenilvinilsulfona, **203**, a 2-trimetilsililoxifuran, **241**, i a 2-metoxifuran, **236**, a temperatura ambient, no s'observa reacció en cap dels dos casos.

En assajar l'addició de **203** a **241** a 120 °C i amb irradiació de microones, s'observa tan sols la descomposició del diè cap a la crotonolactona (Esquema 64).

En canvi, en utilitzar **236** s'obté amb un 45% de rendiment la ciclohexenona **242**, derivada de la reacció de Diels-Alder seguida d'hidròlisi de l'acetal. Aquest rendiment moderat podria ser degut a la deshidratació de **242** per donar el corresponent fenol.



Esquema 64. Estudi de reactivitat d'oxifurans en la reacció de Diels-Alder a fenilvinilsulfona.

<sup>95</sup> Krutak, J. J.; Burpitt, R. D.; Moore, W. H.; Hyatt, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3847-3858.

De l'estudi de la reacció de Diels-Alder amb calefacció per microones utilitzant 2-sililoxi-1,3-butadiens i 2-oxifurans com a diens es conclou:

- que els diens estudiats que contenen un èter silílic no són estables en les condicions de microones aplicades, i
- que el 2-metoxifuran, **241**, dóna lloc regioselectivament a la mescla de **242** amb un rendiment moderat.

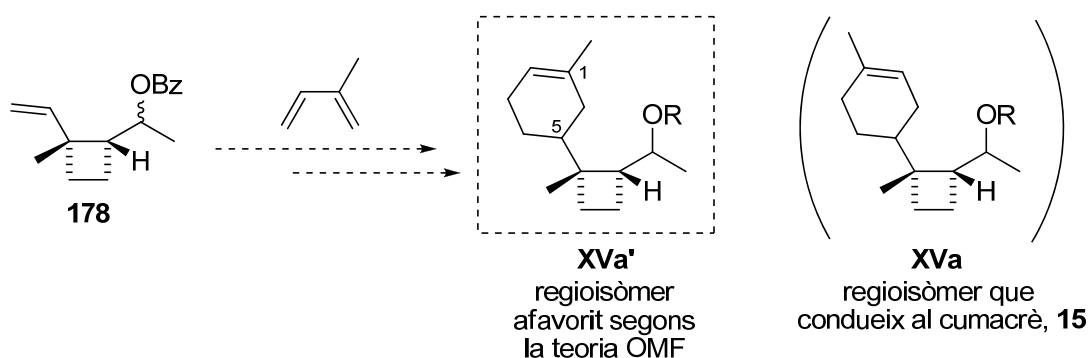
Un cop realitzat l'estudi amb compostos model, s'ha decidit assajar la reacció de Diels-Alder de **178** a isoprè i al diè de Danishefsky tot i que, considerant els resultats de l'estudi amb l'olefina **196** es preveu que aquestes reaccions no tinguin lloc.

Per altra banda, també s'ha proposat introduir a **178** un grup sulfona a la posició C-2" per tal d'assajar també el seu comportament com a dienòfil.

## 6. REACCIÓ DE DIELS-ALDER DE 178

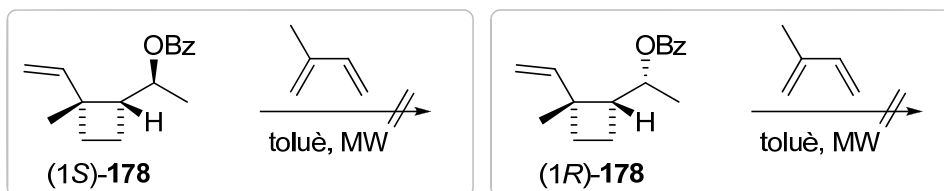
### 6.1. Reacció de Diels-Alder de 178 a isoprè

Com s'ha mencionat, en l'estudi en què s'utilitzen compostos model i isoprè, s'observen regioselectivitats moderades. Tenint present la teoria OMF, s'espera que, en fer reaccionar **178** amb isoprè, s'obtingui preferentment el regioisòmer substituït en C-1 i C-5. (Esquema 65).



**Esquema 65.** Regioselectivitat prevista en la cicloadició de **178** a isoprè.

Tot i això, s'ha assajat la reacció de Diels-Alder d'(1*S*)- i (1*R*)-**178** a isoprè, per irradiació de microones amb una concentració 0.7 M en toluè, en un tub tancat a pressió, a 120 °C i 250W de potència màxima (Esquema 66).



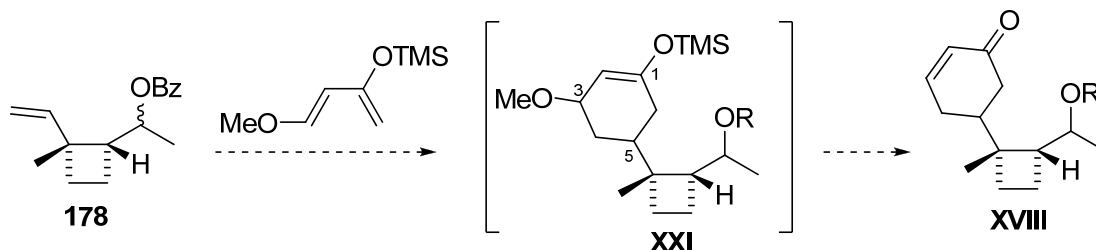
Esquema 66. Intent de reacció de Diels-Alder d'(1S)- i (1R)-178 a isoprè.

Tant per (1S)-178 com per (1R)-178, després 3 h d'irradiació, només s'observa substrat de partida. En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa que la conversió ha estat nul·la.

En augmentar la temperatura a 200 °C en DCB, s'observa la descomposició de 178 per ressonància de  $^1\text{H}$ -RMN.

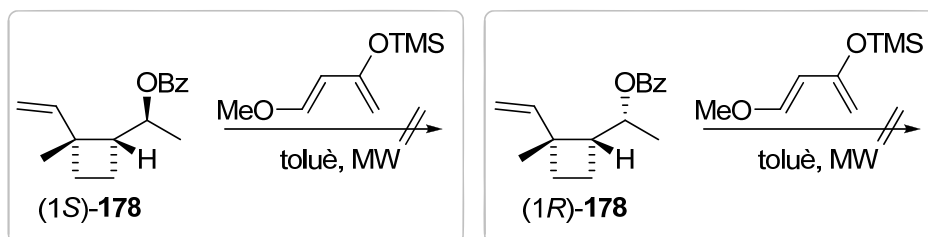
## 6.2. Reacció de Diels-Alder de 178 al diè de Danishefsky

Com s'ha conclòs amb l'estudi realitzat amb compostos model i el diè de Danishefsky, en aquest tipus de reacció s'obtenen els cicloadductes de forma notablement regioselectiva. Tenint present la teoria OMF, es preveu que en fer reaccionar 178 i el diè de Danishefsky, s'obtingui un ciclohexè substituït en C-1, C-3 i C-5 (Esquema 67), que conduiria a la ciclohexenona XVIII, que és l'adequada per a l'obtenció del dunnia i el cumacrè.



Esquema 67. Regioselectivitat prevista en la cicloaddició de 178 al diè de Danishefsky.

En aquest cas, s'utilitza inicialment toluè a 120 °C per irradiació per microones amb una concentració 0.7 M. No obstant, tot i l'activació del diè, la reacció tampoc funciona després de 8 h d'irradiació. Per  $^1\text{H}$ -RMN només s'observen els senyals corresponents als reactius.



Esquema 68. Intent de reacció de Diels-Alder d'(1S)- i (1R)-178 al diè de Danishefsky.

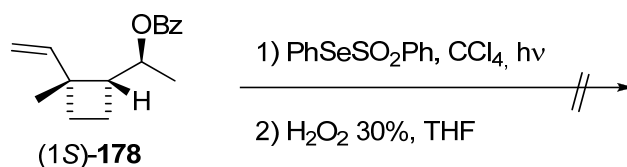


Seguidament, s'ha intentat, sense èxit, augmentar la temperatura fins a 150 °C i activar la funció PowerMAX.

Aquests resultats ja eren de preveure tenint en compte la nul·la reactivitat mostrada per l'olefina model **196**. Considerant l'estudi de reactivitat amb compostos model, s'ha decidit introduir un grup sulfona a la posició C-2" de **178** utilitzant les mateixes metodologies que s'han aplicat amb èxit al compost model **196**.

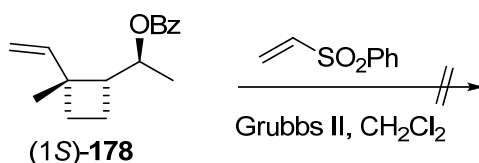
### 6.3. Sulfonació de 178

En primer lloc, s'ha intentat sulfonar (1S)-**178** mitjançant la reacció fotoquímica amb PhSeSO<sub>2</sub>Ph seguida del tractament amb H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En aquestes condicions no s'ha obtingut el producte desitjat i tampoc s'ha recuperat el substrat de partida. Per ressonància de <sup>1</sup>H-RMN s'observa la formació de l'intermedi que conté el fenilselenòxid que no ha eliminat.



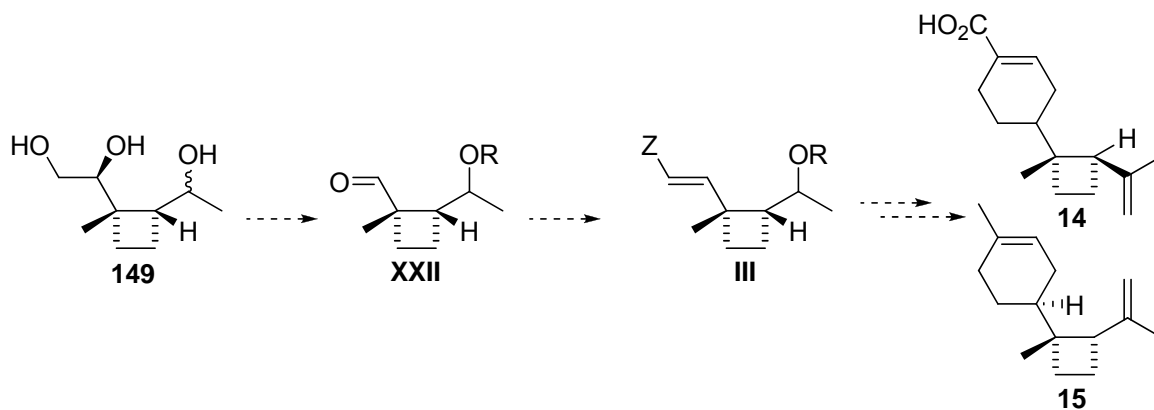
**Esquema 69.** Reacció de selenosulfonació seguida d'oxidació d'(1S)-**178**.

En segon lloc, s'ha dut a terme la reacció de metàtesi creuada d'(1S)-**178** amb fenilvinilsulfona utilitzant el catalitzador de Grubbs de segona generació en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Desafortunadament, després de 14 h s'ha recuperat el substrat de partida inalterat. La baixa reactivitat podria ser deguda a l'impediment estèric que suposa la presència d'un centre quaternari veí a l'olefina.



**Esquema 70.** Reacció de metàtesi d'(1S)-**178** i fenilvinilsulfona.

Degut a la impossibilitat d'introduir el grup sulfona a **178**, s'ha plantejat un nou disseny sintètic (Ruta B) per a l'obtenció d'una olefina empobrida **III** (amb  $Z=SO_2Ph$ ) a partir de l'intermedi comú **149** (Esquema 71, Aproximació B).



Esquema 71. Ruta B cap el dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**.

*VI. Síntesi del dunnià i el cumacrè.*

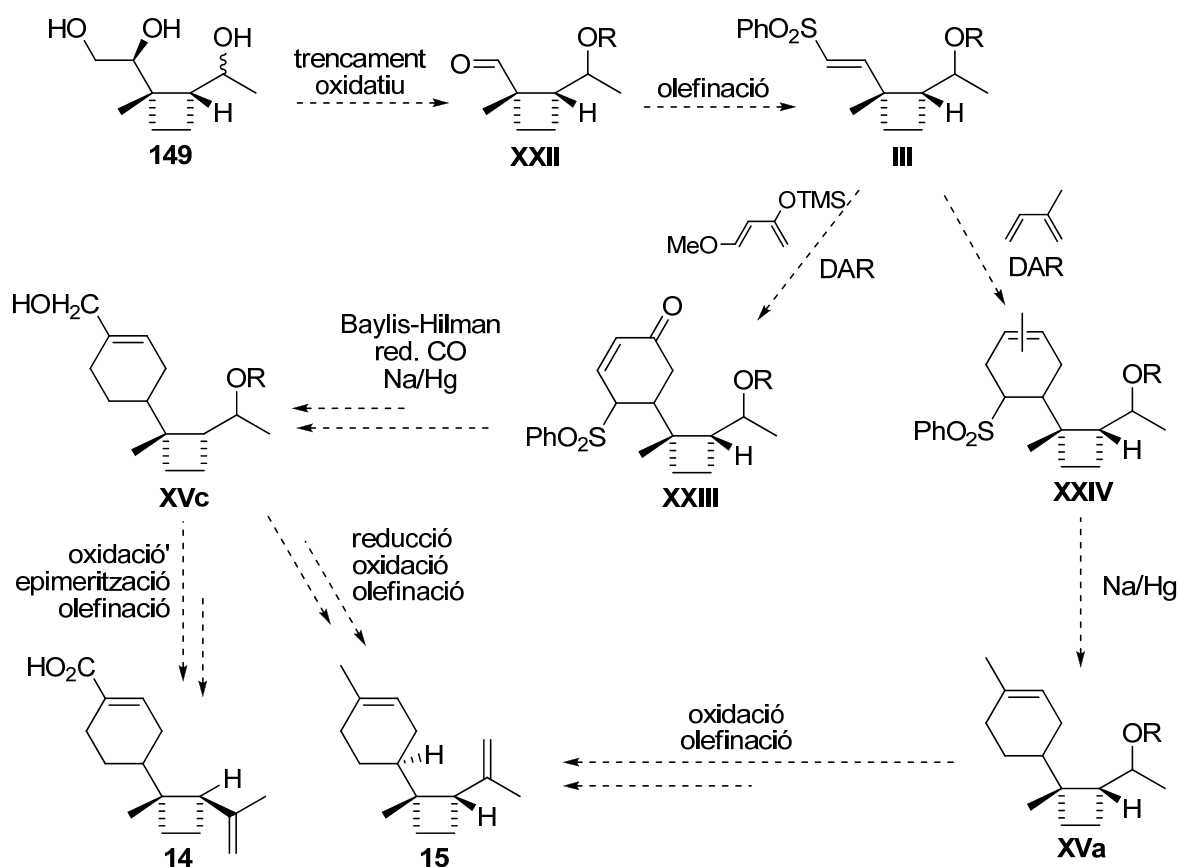
*Aproximació B*

---



## 1. INTRODUCCIÓ

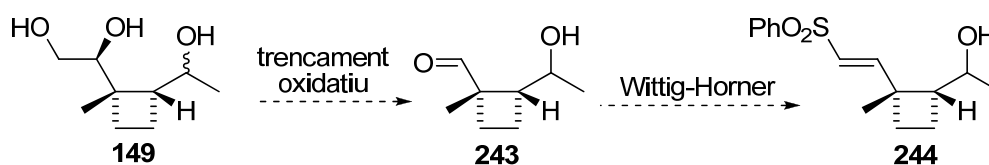
L'aproximació B es basa en la formació de l'alquè sulfonat **III** a partir d'un aldehyd derivat del trencament de l'1,2-diol de **149**. Seguidament, la reacció de Diels-Alder amb el diè de Danishefsky permetria l'obtenció de la ciclohexenona **XXIII**, que es transformaria posteriorment en el ciclohexè present en el dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**, en varis passos.<sup>78,86,87</sup> Si la reacció de Diels-Alder es realitzés amb isoprè, s'obtidria el cicloadducte **XXIV**, on l'isòmer amb el metil en *meta* a la sulfona conduiria en poques etapes al cumacrè, **15**.



Esquema 72. Ruta B cap el dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**.

## 2. PREPARACIÓ DE L'OLEFINA **III**

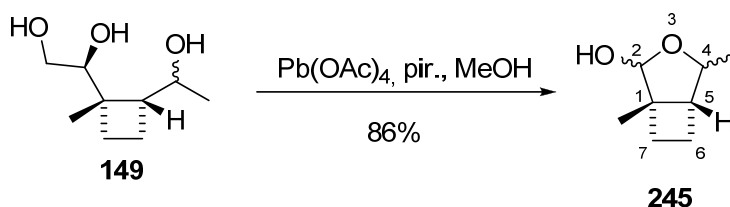
Inicialment la formació del producte sulfonat **III** es va visualitzar via la reacció de Wittig-Horner sobre l'aldehyd derivat del trencament oxidatiu de l'1,2-diol de **149** (Esquema 73).



Esquema 73. Aproximació inicial cap a l'olefina 244.

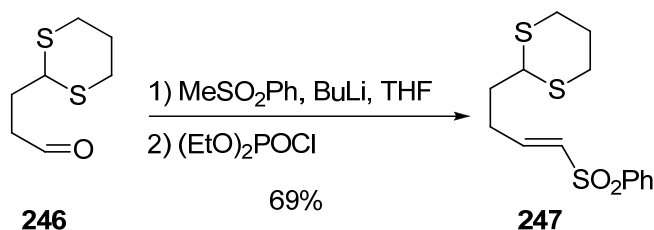
## 2.1. Trencament oxidatiu dels productes trihidroxílics 149 i reacció d'olefinació

El tractament de la mescla 1:1 de triols (1*S*)- i (1*R*)-**149** amb  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  i piridina en el si de MeOH a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  produeix amb un 86% de rendiment una mescla 1:2:4 dels lactols **245** (Esquema 74). La formació dels hemiacetals es confirma per l'aparició de tres singlets a 5.10, 5.01 i 4.84 ppm corresponents al protó H-2 de cadascun dels diastereòmers en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN.



Esquema 74. Trencament oxidatiu de 149.

A la bibliografia es troben varis exemples de reaccions de Wittig-Horner per a la formació de vinilsulfones a partir d'aldehids i cetones utilitzant  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHLiSO}_2\text{Ph}$ .<sup>96</sup> Per exemple, Procter i col. descriuen aquesta reacció en la síntesi del sesquiterpè Pestalotiopsin A (Esquema 75).<sup>96a</sup>



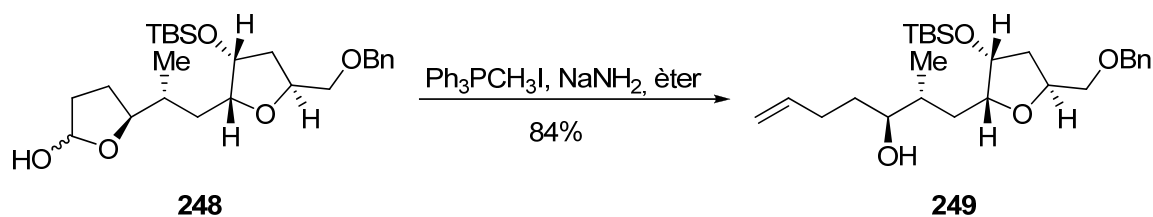
Esquema 75. Reacció de Wittig-Horner, Procter i col (1999).

Per altra banda, el fet que l'aldehid estigui en forma d'hemiacetal podria disminuir-ne la reactivitat. No obstant, a la bibliografia també es troben treballs on es realitzen reaccions de Wittig i de Wittig-Horner sobre lactols.<sup>97</sup> Per exemple, Morimoto i col.

<sup>96</sup> a) Procter, D. J.; Johnston, D.; McCusker, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913-4916. b) Krafft, M. E.; Kyne, G. M.; Hirose, C.; Schmidt, P.; Abboud, K. A.; L'Helias, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11782-11792.

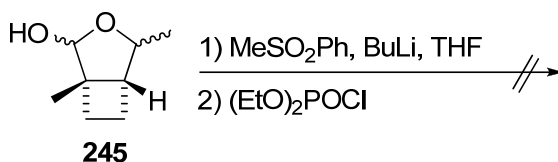
<sup>97</sup> a) Yata, H.; Morimoto, Y.; Takaishi, M.; Adachi, N.; Okita, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3220-3222. b) Yadav, J. S.; Joyasawal, S.; Dutta, S. K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5335-5340.

realitzen una reacció de Wittig amb un ilur no estabilitzat sobre el lactol **248**, obtenint l'olefina **249** amb un 84% de rendiment (Esquema 76).



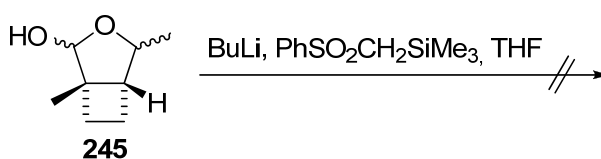
**Esquema 76.** Reacció de Wittig sobre un lactol, Morimoto i col (2007).

El tractament de la mescla de lactols **245** amb l'ilur de fòsfor estabilitzat derivat de la reacció de la fenilmetilsulfona amb  $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ , en el si de THF, no dóna lloc als productes desitjats, recuperant-se els substrats de partida inalterats.



**Esquema 77.** Intent de reacció de Wittig-Horner de **245**.

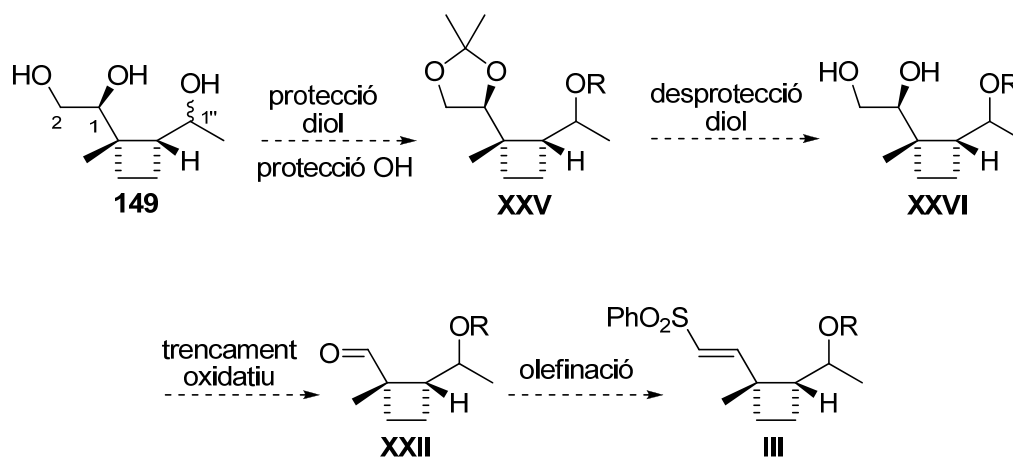
També s'ha portat a terme la reacció d'olefinació de Peterson, utilitzant el reactiu  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ .<sup>98</sup> En addicionar la mescla d'hemiacetals **245** sobre una solució de  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$  i  $\text{BuLi}$  en THF a  $-78^\circ\text{C}$  i deixar-ho reaccionar tota la nit, a temperatura ambient no s'ha obtingut els alquens desitjats sinó que s'ha recuperat el substrat de partida inalterat.



**Esquema 78.** Intent de reacció d'olefinació de Peterson de **245**.

Degut a la inactivitat del l'hemiacetal cíclic en front de les reaccions d'olefinació assajades, s'ha decidit evitar la formació del lactol protegint l'alcohol secundari de C-1" (Esquema 79). Prèviament s'emascararà l'1,2-diol en forma d'acetònid, el qual s'hidrolitzarà posteriorment per dur a terme el trencament oxidatiu i la reacció de Wittig-Horner. Inicialment, es protegirà l'alcohol secundari de C-1" en forma de benzoat.

<sup>98</sup> a) Grigg, R.; Inman, M.; Kilner, C.; Köppen, I.; Marchbank, J.; Selby, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6152-6169. b) Paquette, L. A.; Peng, X.; Yang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7817-7819.

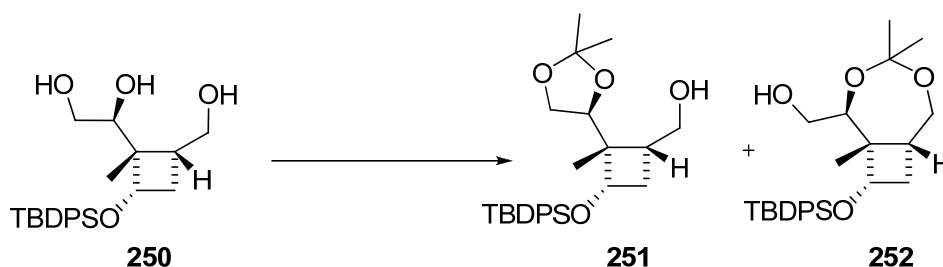


Esquema 79. Aproximació cap a l'olefina III.

## 2.2. Preparació de l'acetal XXV

Per a realitzar la formació de l'anell de dioxolà a partir del diol de **149** cal considerar estudis d'aquest tipus de reacció portats a terme pel nostre grup de recerca. Així, en la síntesi del ciclobut-A<sup>24</sup> es realitza una protecció del diol de **250** en forma d'acetònid. En aquesta reacció s'observa la formació minoritària de l'anell de 7 membres, de forma que s'optimitzen les condicions de reacció per minimitzar la formació d'aquest subproducte (Taula 37).

Taula 37. Optimització per a la minimització de la formació de l'anell de 7 membres, Alibés i col. (2007).

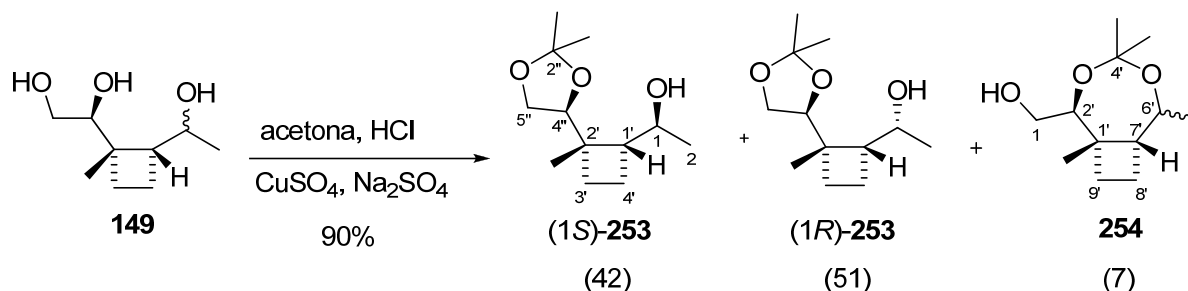


Condicions	251:252
HCl, Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , acetona	71:29
CSA, 2,2-dimetoxipropà, acetona	91:9
HCl, Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> anh., CuSO <sub>4</sub> anh., acetona	97:3

Quan la reacció es porta a terme utilitzant catàlisi àcida (HCl), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i acetona s'obté una mescla del producte desitjat **251** i el derivat dioxepànic **252** en una proporció de 71:29. En tractar el triol **250** amb CSA, 2,2-dimetoxipropà i acetona s'obté una relació 91:9. Finalment, utilitzant catàlisi àcida (HCl), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, CuSO<sub>4</sub> anhidre i acetona s'obté una mescla de **251** i **252** en una proporció de 97:3 i un 85% de rendiment global.

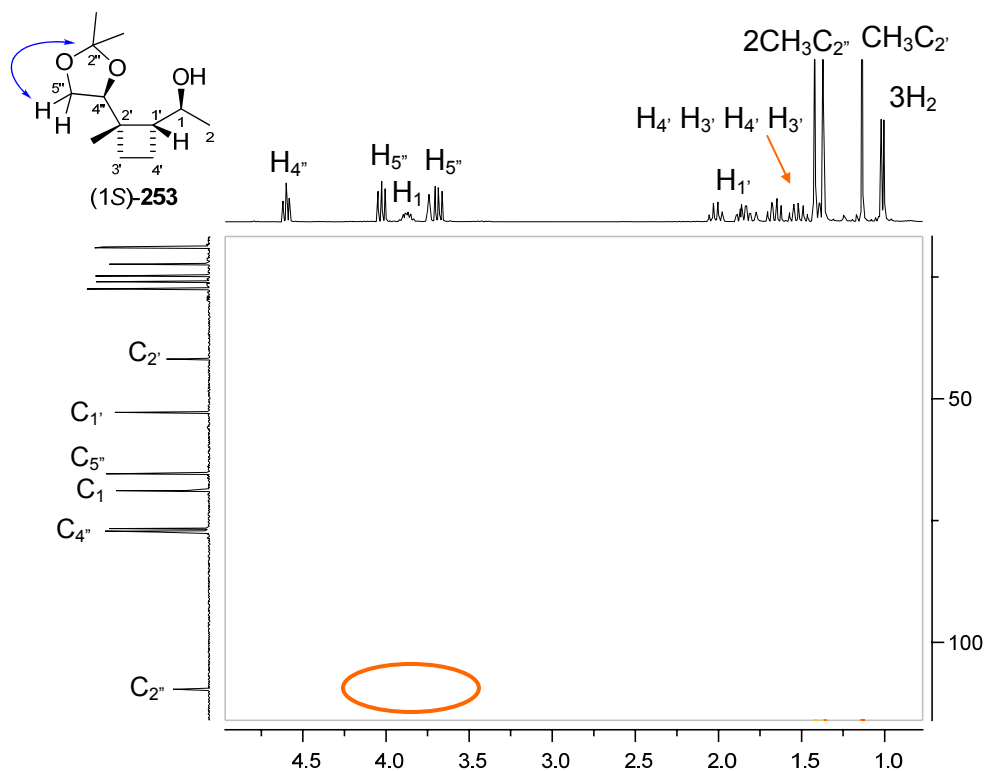


Així doncs, en fer reaccionar la mescla de triols **149**, en les darreres condicions,<sup>99,24</sup> s'observa la formació de 2 productes que presenten el cycle de 5 membres, (1*S*)- i (1*R*)-**253**, separables per cromatografia en columna de gel de sílice, i una mescla de 2 productes que presenten el cycle de 7, (6'*S*)- i (6'*R*)-**254**. La relació entre els productes amb anell dioxolànic i els productes amb anell dioxepànic és de 93:7 i el rendiment global, del 90%.



**Esquema 80.** Preparació dels acetònids (1*S*) i (1*R*)-**253**.

La presència de l'anell de dioxolà en els productes majoritaris (1*S*)- i (1*R*)-**253** queda provada per l'aparició de pic creuat, en l'espectre HMBC, entre els 2 protons H-5" i C-2" (Figura 29 i 30).



**Figura 29.** Espectre HMBC d'(1*S*)-**253**.

<sup>99</sup> Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S. *Synlett* **1992**, 395-399.

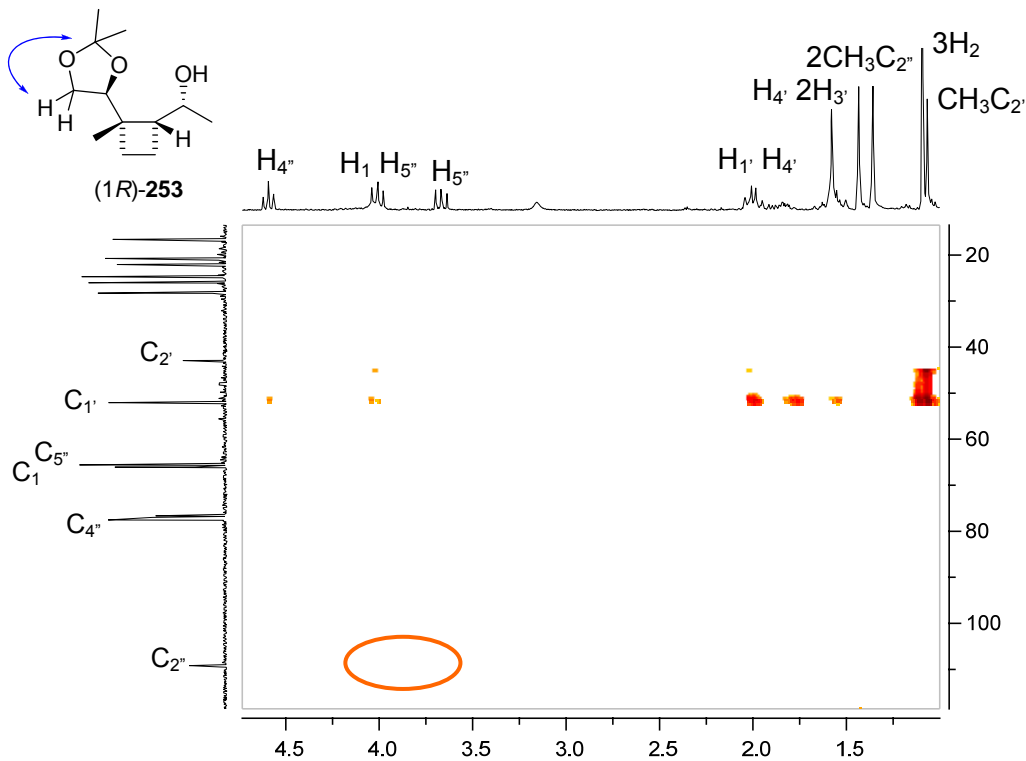


Figura 30. Espectre HMBC d'(1R)-253.

Mitjançant experiments d'IR en solució a diferents concentracions i n.O.e. selectius sobre el protó hidroxílic s'ha provat la presència d'un pont d'hidrogen intramolecular entre el protó hidroxílic i l'oxigen O-3'' en l'isòmer que s'elueix primer en la cromatografia en columna. Aquest fet queda reforçat per l'alt valor del desplaçament químic del protó hidroxílic en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (3.76 ppm). En l'espectre de NOESY de l'isòmer menys retingut s'observa un pic creuat molt clar entre H-1 i H-4'' i entre H-4' i H-4'' que, tenint en compte la restricció en el moviment conformacional que suposa la presència d'un pont d'hidrogen intramolecular, indicaria que es tracta del diastereòmer (1S)-253 (Figura 31).

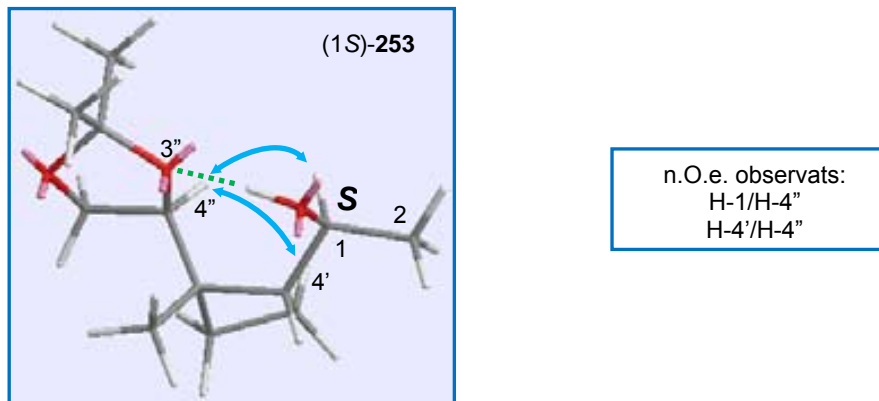
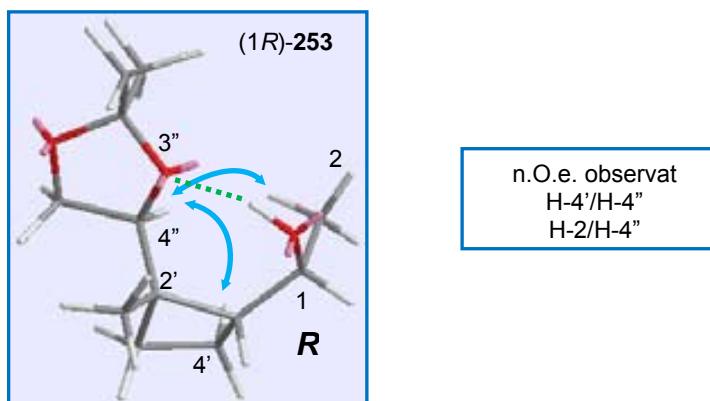


Figura 31. Estructura en 3D de (1S)-253, pont d'hidrogen entre l'hidroxil i l'oxigen de l'acetònid (verd) i n.O.e. observats (blau).

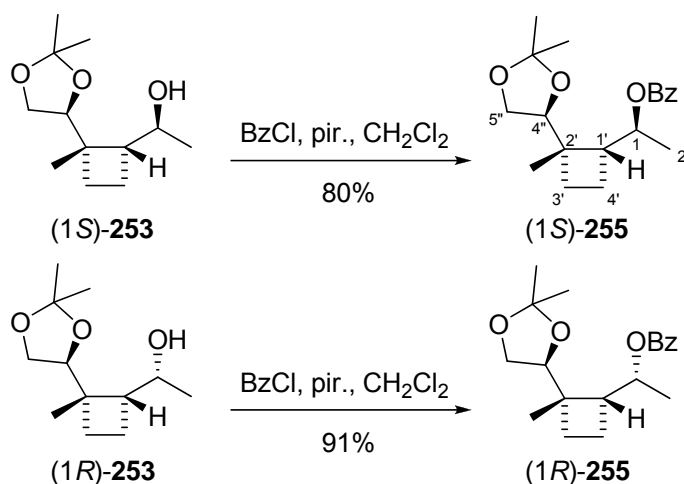
En el cas de l'isòmer més retingut en la cromatografia en columna, també queda provada la presència del pont d'hidrogen entre el protó hidroxílic i l'O-3" mitjançant espectroscopia d'IR en solució i el desplaçament químic del protó hidroxílic (3.16 ppm). En l'espectre de NOESY d'aquest dioxolà s'observa un pic creuat entre H-4" i H-4', indicant que l'anell de 5 membres es troba disposat de tal manera que el metil unit a C-2' i H-4" es troben en antiperiplanar (Figura 32). També s'observa un pic creuat entre H-4" i H-2, podent assignar així una configuració *R* al centre C-1 en el diastereòmer que s'elueix en segon lloc en la cromatografia en columna.



**Figura 32.** Estructura en 3D de (1*R*)-**253**, pont d'hidrogen entre l'hidroxil i l'oxigen de l'acetònid (verd) i n.O.e. observats (blau).

L'assignació de l'estereoquímica del centre C-1 dels dos diastereòmers **253** es corrobora amb la determinació de la configuració en intermedis més avançats de la síntesi.

A continuació s'han preparat els benzoats **255**. El tractament de l'alcohol (1*S*)-**253** amb clorur de benzoïl i piridina en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambient dóna lloc a la formació d'(1*S*)-**255** amb un 80% de rendiment, després de dues setmanes de reacció. L'ús de DMAP catalític no incrementa la velocitat de la reacció mentre que quan la reacció es realitza a temperatura de reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> s'observa la formació de subproductes. Per altra banda, quan la reacció es duu a terme amb l'alcohol (1*R*)-**253**, s'obté el benzoat (1*R*)-**255** amb un 91% de rendiment, en tan sols 24 h de reacció.



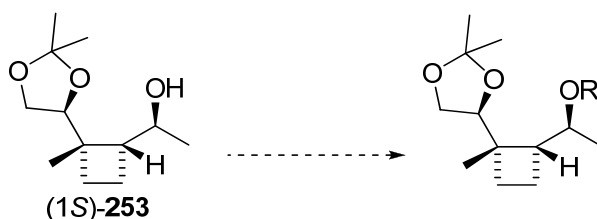
Esquema 81. Preparació d'(1S)- i (1R)-255.

La gran diferència de reactivitat entre (1S)- i (1R)-**253**, sembla indicar que la interacció entre el grup hidroxil i l'acetònid és més intensa en (1S)-**253** que en (1R)-**253**. La diferència entre el desplaçament químic del protó hidroxílic entre ambdós diastereòmers també suggereix aquesta diferent intensitat en la interacció (3.76 ppm per (1S)-**253** i 3.16 ppm per (1R)-**253**).

Si la reacció es duu a terme amb la mescla dels diastereòmers **253**, s'obtenen els productes esperats amb un rendiment del 84% al cap de 2 setmanes de reacció.

La presència del benzoat s'observa per  $^1\text{H-RMN}$  per l'aparició dels senyals aromàtics entre 7.4 i 8.0 ppm, pel desplaçament del senyal corresponent a H-1 cap a camps més baixos (5.22 i 5.48 ppm) i per l'aparició del pic de carbonil d'èster en l'espectre de  $^{13}\text{C-RMN}$ , a 166.1 i 165.2 ppm, respectivament per (1S)- i (1R)-**255**. En l'espectre d'IR s'observa la desaparició de la banda ampla característica de l'hidroxil del substrat de partida alhora que apareix absorció a 1678 i 1681  $\text{cm}^{-1}$ , respectivament per (1S)- i (1R)-**255**, corresponent al grup carbonil del benzoat.

Degut a les dificultats trobades en la protecció de l'alcohol secundari s'ha decidit fer un estudi utilitzant altres grups protectors. S'ha estudiat la protecció de l'hidroxil d'(1S)-**253** en forma d'èter benzílic (Bn, *p*-NO<sub>2</sub>Bn, PMB), èter silílic (TIPS, TBDPS) i èter metoximetílic (MOM). Tots els intents de formar èters benzílics en medi bàsic no han reeixit, obtenint-se els productes amb rendiments molt baixos en els millors dels casos (Exp. 1-6, Taula 38). Quan s'intenta formar l'èter *p*-metoxibenzílic en medi àcid, el rendiment augmenta però s'observa la hidròlisi de l'acetònid i la formació de productes di i triprotegits (Exp. 7). En la reacció per formar l'èter metoximetílic, a reflux, també s'observa la desprotecció del diol. Finalment, en els Experiments 9 i 10 es formen els èters silílics amb molt bon rendiment i en poc temps.

**Taula 38.** Estudi de reactivitat d'(1S)-253 en front a diferents grups protectors i condicions.

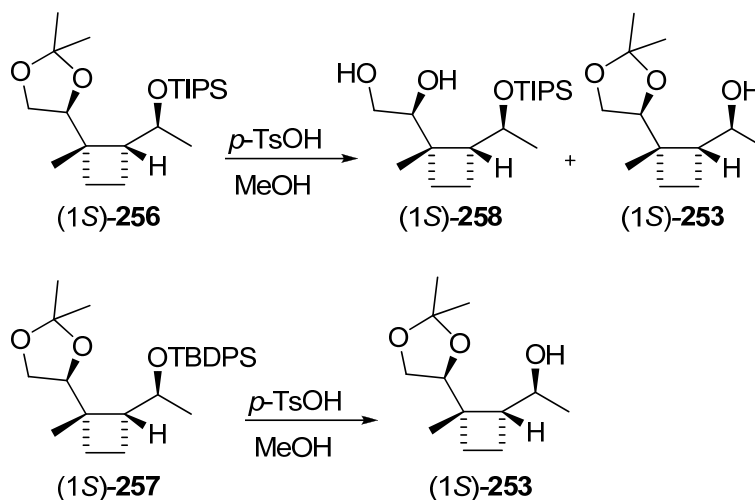
Exp.	Condicions <sup>a</sup>	Rendiment	Hidròlisi acetal
1	BnBr, NaH, TBAI, DMF, 50 °C	-	-
2	NO <sub>2</sub> BnBr, NaH, toluè	-	-
3	NO <sub>2</sub> BnBr, NaH, NaI, toluè	-	-
4	PMBCl, NaH, THF	-	-
5	PMBCl, NaH, DMF	10%	-
6	PMBCl, NaH, TBAI, DMF, 50 °C	36%	-
7	PMBOC(NH)CCl <sub>3</sub> , CSA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67%	√
8	MOMBr, NaI, DIPEA, DME, reflux	-	√
9	TIPSOTf, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92%	-
10	TBDPSCI, imidazole, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92%	-

a) Tots als assajos s'han dut a terme amb un temps de reacció de 14 h.

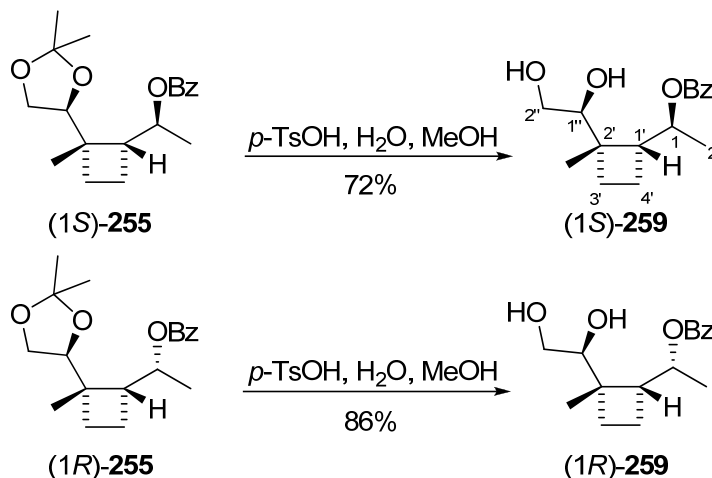
La següent etapa és la desprotecció del diol i s'ha assajat tant amb els compostos benzoats com amb els sililats.

### 2.3. Preparació del diol XXVI

Tant en el tractament de l'èter silílic (1S)-256 amb *p*-TsOH en MeOH i amb l'addició d'unes gotes d'aigua, com en el d'(1S)-257, s'observa la inestabilitat dels grups protectors silílics en front del medi àcid utilitzat donant lloc a mescles de productes (Esquema 82).

**Esquema 82.** Intent d'hidròlisi de l'acetònid d'(1S)-256 i (1S)-257.

Per altra banda, el tractament del benzoat (1*S*)-**255** amb *p*-TsOH en MeOH i amb l'addició d'unes gotes d'aigua, dona lloc, al cap d'una setmana, al diol (1*S*)-**259** amb un 72% de rendiment (Esquema 83). Quan la reacció es porta a terme amb (1*R*)-**255**, s'obté en 24 h el diol (1*R*)-**259** amb un 86% de rendiment.



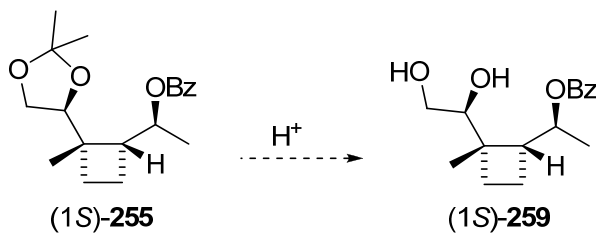
Esquema 83. Preparació d'(1*S*)- i (1*R*)-**259**.

Si la reacció es duu a terme amb la mescla de diastereòmers **255**, s'obtenen els productes esperats amb un rendiment del 80% en una setmana de reacció.

Per <sup>1</sup>H-RMN s'observa el desplaçament a camps més alts d'H-1" i H-2" i la desaparició dels senyals corresponents als grups metil de l'acetònid. En l'espectre d'IR s'observa l'aparició de la banda ampla característica dels grups hidroxil presents en (1*S*)- i (1*R*)-**259**.

Degut al llarg temps de reacció necessari per a la formació del diol (1*S*)-**259** s'ha estudiat la hidròlisi de l'acetal d'(1*S*)-**255** en diferents condicions de reacció (Taula 39). Quan la reacció s'ha assajat utilitzant *p*-TsOH en THF/H<sub>2</sub>O el rendiment ha estat del 50% al cap d'1 setmana, recuperant la resta de substrat de partida. Si la mateixa reacció es porta a terme a reflux s'observa, en un 30%, la hidròlisi de l'èster d'(1*S*)-**255**. En utilitzar àcid trifluoroacètic, Amberlist o HCl la reacció avança molt lentament, obtenint tan sols un 15%, un 10% i un 24% de rendiment aïllat, respectivament, en temps de reacció molt prolongats. Finalment, utilitzant BCl<sub>3</sub> com a àcid de Lewis, s'observa la descomposició del substrat.

Taula 39. Estudi de reactivitat d'(1S)-255 en front a diferents àcids.

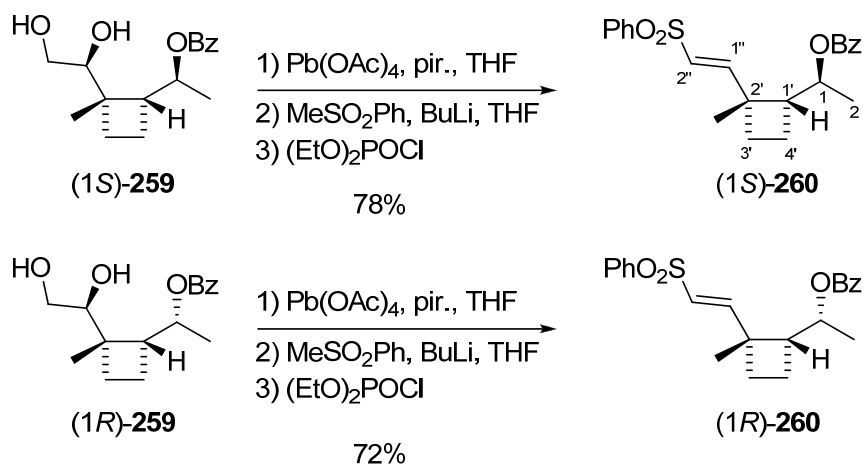


Exp.	Condicions	Temps	Rendiment	Hidròlisi èster
1	<i>p</i> -TsOH, THF/H <sub>2</sub> O, t.a.	1 setmana	50%	-
2	<i>p</i> -TsOH, THF/H <sub>2</sub> O, reflux	14 h	-	√
3	TFA/H <sub>2</sub> O (8:1)	4 dies	15%	-
4	Amberlist, THF/H <sub>2</sub> O	2 setmanes	10%	-
5	THF/HCl 3M (5:1)	48 h	24%	-
6	BCl <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14 h	descomposició	-

#### 2.4. Trencament oxidatiu de 259 i reacció de Wittig-Horner

En tractar el diol (1S)-259 amb Pb(OAc)<sub>4</sub> i piridina en el si de THF té lloc el trencament oxidatiu de l'1,2-diol. Degut a la inestabilitat i volatilitat de l'aldehid format, s'ha decidit utilitzar directament el cru per a la següent reacció sense ulterior purificació. Així doncs, el cru del trencament oxidatiu s'addiciona sobre una solució de l'ilur de fòsfor, preparat prèviament per reacció de la fenilmetilsulfona amb BuLi i (EtO)<sub>2</sub>POCl. Després de 2 h de reacció a -78 °C i 3 h a temperatura ambient, s'obté l'olefina *E* (1S)-260 amb un 78% de rendiment de les dues etapes.

Quan la reacció es porta a terme amb el diol (1R)-259, s'obté l'olefina *E* (1R)-260 amb un 72% de rendiment de les dues etapes.



Esquema 84. Preparació de les olefines sulfonades (1S)- i (1R)-260.

Si la reacció es duu a terme amb la mescla dels diastereòmers **259**, s'obtenen els productes esperats amb un rendiment del 73%.

Per  $^1\text{H}$ -RMN, els senyals dels protons olefínics es troben en forma de dos doblets (Figura 33). En el cas d'(*1S*)-**260**, apareix un doblet a 7.35 ppm corresponent a H-1" i un doblet a 6.19 ppm corresponent a H-2" i en el cas d'(*1R*)-**260**, aquests senyals s'observen a 7.37 i 6.27 ppm. La constant d'acoblament entre els dos protons del doble enllaç és de 15.1 Hz, per a (*1S*)-**260**, i de 15.2 Hz, per a (*1R*)-**260**, de tal forma que s'estableix una configuració *E* en ambdós diastereòmers.

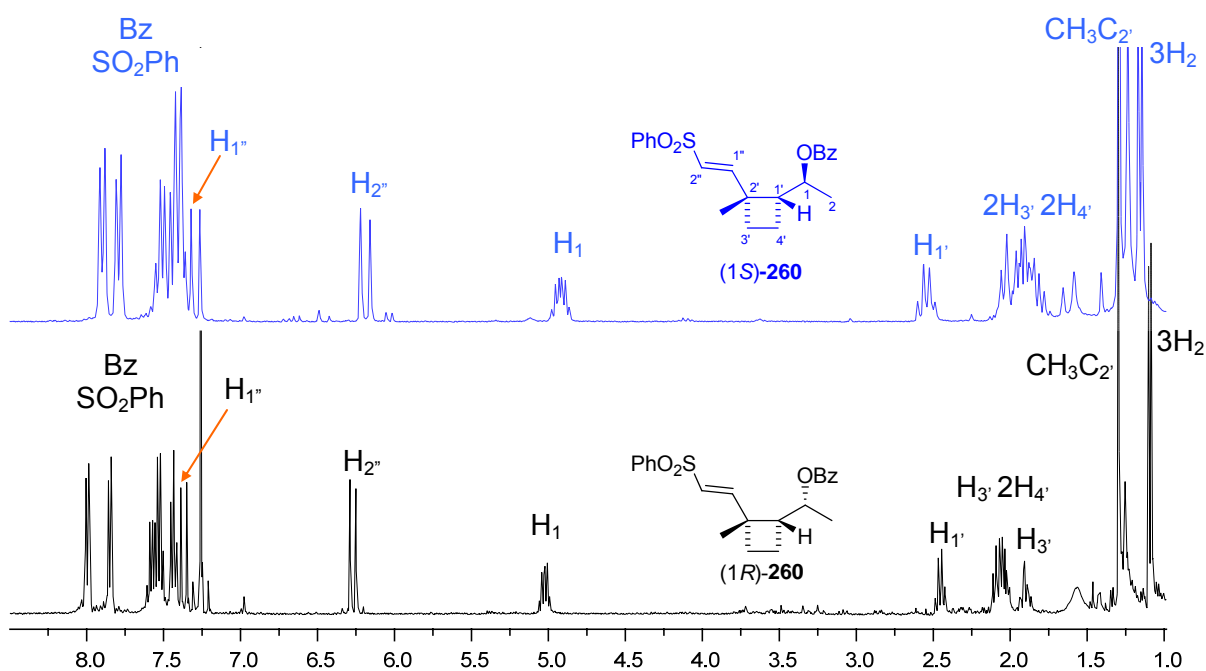


Figura 33. Espectres  $^1\text{H}$ -RMN d'(*1S*)- i (*1R*)-**260**.

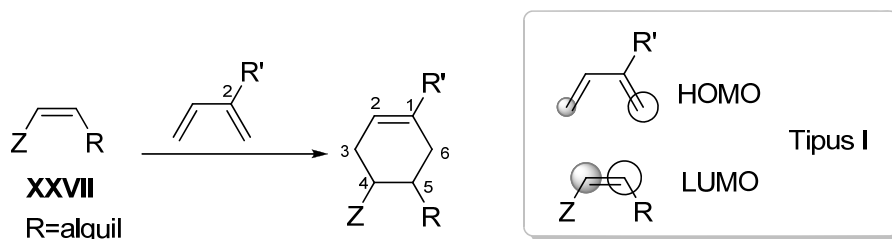
### 3. REACCIÓ DE DIELS-ALDER DE **260**

Un cop assolida la preparació de les sulfones (*1S*)- i (*1R*)-**260**, la següent etapa és la seva reacció de Diels-Alder amb isoprè i amb el diè de Danishefsky.

#### 3.1. Reacció de Diels-Alder de **260** a isoprè

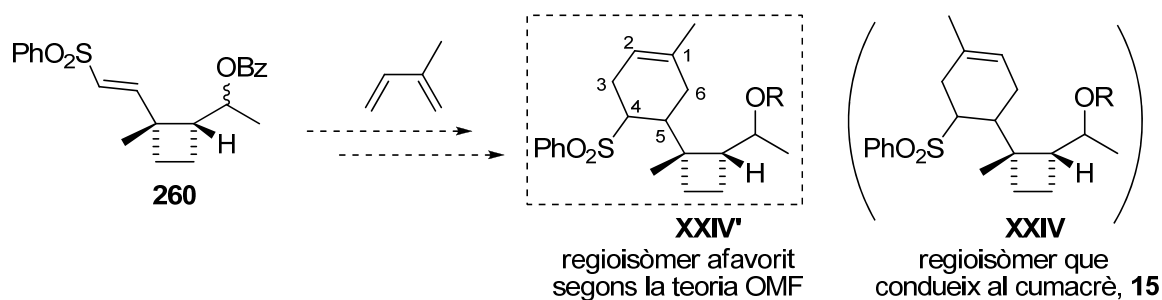
Tenint presents els resultats obtinguts amb els compostos model sulfonats **203** i **211**, la reacció d'una olefina sulfonada i isoprè dona lloc majoritàriament a ciclohexens substituïts a C-1 amb un metil i a C-4 amb el grup sulfona. Així, en el cas de **203** s'obté una proporció de regioisòmers de 4.9:1, i en el cas de **211**, de 2:1. Aquesta regioselectivitat també és la prevista per la teoria OMF (Esquema 85).



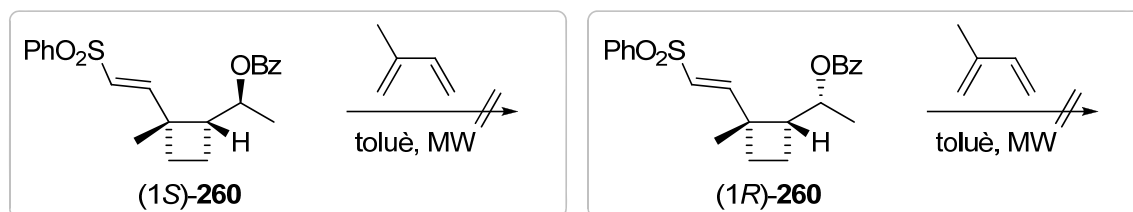


Esquema 85. Regioquímica afavorida segons la teoria OMF.

Considerant l'estudi amb compostos model i les prediccions de la teoria OMF, s'espera que, en fer reaccionar **260** amb isoprè, el regioisòmer **XXIV'**, que condueix al cumacrè, sigui el minoritari (Esquema 86).

Esquema 86. Regioselectivitat prevista en la cicloadició de **260** a isoprè.

Tot i això, s'ha assajat la reacció de Diels-Alder d'(1*S*)- i (1*R*)-**260** a isoprè, per irradiació de microones amb una concentració 0.6 M en toluè (Taula 40).

Taula 40. Intent de reacció de Diels-Alder de **260** a isoprè comparat amb els resultats de **203** i **211**.

Exp.	Olefina	Temp. (°C)	Potència màxima (W)	Temps (h)	Rendiment	<i>para:meta</i>
1	(1 <i>S</i> )- <b>260</b>	120	250	3	-	-:-
2	(1 <i>R</i> )- <b>260</b>	120	250	3	-	-:-
3	(1 <i>S</i> )- <b>260</b>	160	250	3	-	-:-
4	(1 <i>R</i> )- <b>260</b>	160	250	3	-	-:-
5	(1 <i>S</i> )- <b>260</b>	200	250	3	descomposició de <b>260</b>	
6	(1 <i>R</i> )- <b>260</b>	200	250	3	descomposició de <b>260</b>	
7	<b>203</b>	160	250	2.5	46%	2.3:1
8	<b>203</b>	200	200	1.5	99%	4:1
9	<b>211</b>	200	220	5	48% <sup>a</sup>	2:1
10	<b>211</b>	240	250	5	65% <sup>a</sup>	2:1

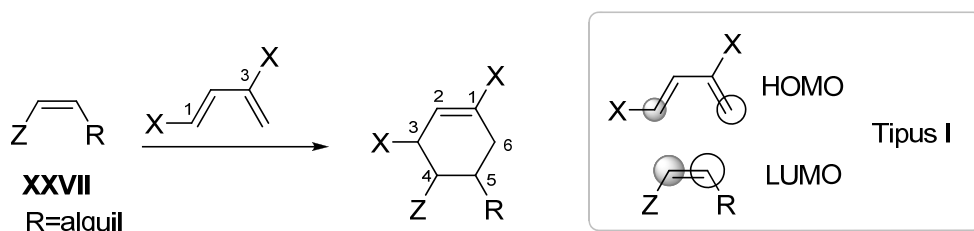
a) En els Experiments 9 i 10 es mostra la conversió en lloc del rendiment.

Tant per (1*S*)- com per (1*R*)-**260**, en assajar la reacció a 120 °C i 250W de potència màxima, no s'observa la formació dels productes desitjats recuperant la totalitat del substrat de partida (Exp. 1 i 2). En augmentar la temperatura fins a 160 °C s'obté el mateix resultat (Exp. 3 i 4). Per altra banda, si s'incrementa la temperatura fins a 200 °C, el substrat de partida resulta ser inestable (Exp. 5 i 6). Quan les condicions dels Experiments 3 i 4 s'aplicaven sobre la fenilvinilsulfona, **203**, (Estudi de reactivitat amb compostos model) s'obtenien els cicloadductes esperats amb un 46% de rendiment (Exp. 7). En aquest cas model, la temperatura havia de ser de 200 °C perquè la conversió fos completa (Exp. 8). Amb el compost model **211** calia una temperatura de 240 °C per obtenir un 65% de conversió (Exp 10).

Degut a la inactivitat de les olefines (1*S*)- i (1*R*)-**260** en front de l'isoprè, s'ha hagut d'abandonar aquesta via per a l'obtenció del cumacrè.

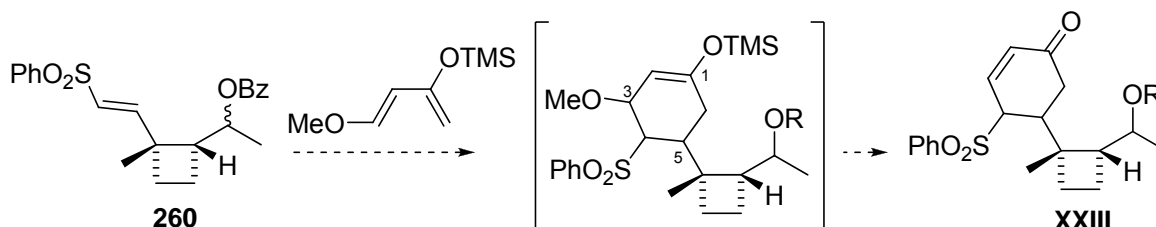
### 3.2. Reacció de Diels-Alder de **260** al diè de Danishefsky

De l'estudi previ amb compostos model en què s'utilitzen olefines sulfonades i el diè de Danishefsky es conclou que les reaccions són totalment regioselectives cap al ciclohexè on l'èter silílic es troba en *para* amb el grup sulfona. Aquesta regioquímica també és l'esperada segons la teoria OMF (Esquema 87).



Esquema 87. Regioquímica afavorida segons la teoria OMF.

Així, en fer reaccionar **260** amb el diè de Danishefsky, es preveu obtenir el regioisòmer que condueix a la ciclohexenona amb el grup sulfona en *para* **XXIII**, que és el requerit per a l'obtenció dels productes objectiu **14** i **15** (Esquema 88).

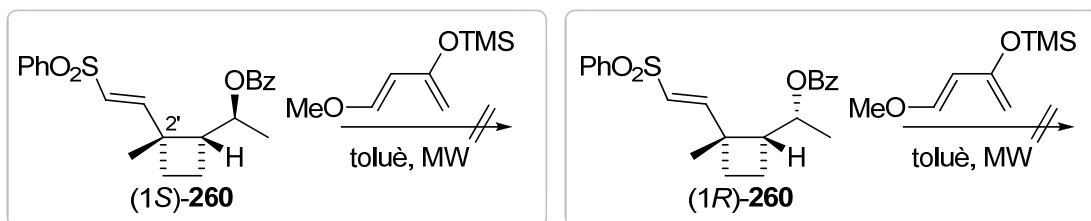


Esquema 88. Regioselectivitat prevista en la cicloaddició de **260** al diè de Danishefsky.

Considerant la inestabilitat del diè de Danishefsky i de les olefines **260** en condicions severes de microones, s'ha dut a terme la reacció de Diels-Alder a 120 °C, en

el si de toluè i amb 250W de potència màxima. Al cap de 8 h d'irradiació s'observa en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN que la conversió ha estat nul·la (Exp 1 i 2).

**Taula 41.** Intent de reacció de Diels-Alder de **260** al diè de Danishefsky comparat amb els resultats de **203** i **211**.

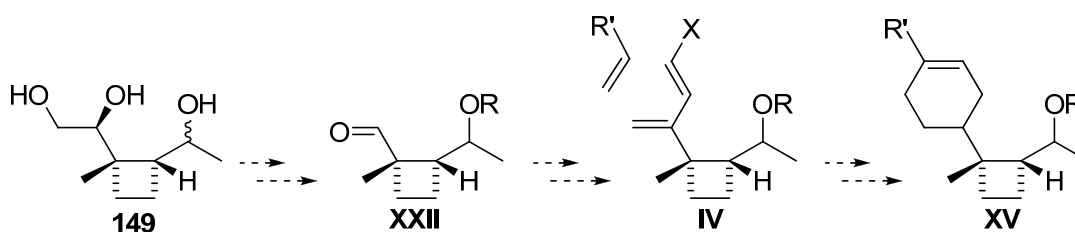


Exp.	Olefina	Temp. (°C)	Potència màxima (W)	Temps (h)	Rendiment
1	(1S)- <b>260</b>	120	250	8	-
2	(1R)- <b>260</b>	120	250	8	-
3	<b>203</b>	120	150	4	90%
4	<b>211</b>	150	150	6	52% <sup>a</sup>

a) En l'Experiment 4 es mostra la conversió en lloc del rendiment.

Quan aquesta reacció es duia a terme amb el model fenilvinilsulfona a 120 °C, s'obtenia el producte esperat amb un 90% de rendiment (Exp. 3). En portar a terme la reacció amb l'olefina disubstituïda **211**, es necessitava una temperatura de 150 °C per assolir un 52% de conversió (Exp. 4). Probablement, la baixa reactivitat del doble enllaç de **260** es degui a la presència del centre quaternari veïnal C-2'. És per això que s'ha decidit abandonar tota aproximació basada en la reacció de Diels-Alder en què el dienòfil contingui l'estructura ciclobutànica principal.

Així, s'ha proposat modificar l'estratègia sintètica, construint el diè de la reacció de Diels-Alder **IV**, en lloc del dienòfil, a partir de l'aldehid provinent del diol de **149** i fent-lo reaccionar aleshores amb una olefina convenientment funcionalitzada (Esquema 89).



**Esquema 89.** Ruta C cap al dunnia i el cumacrè.



*VII. Síntesi del dunnià i el cumacrè.*

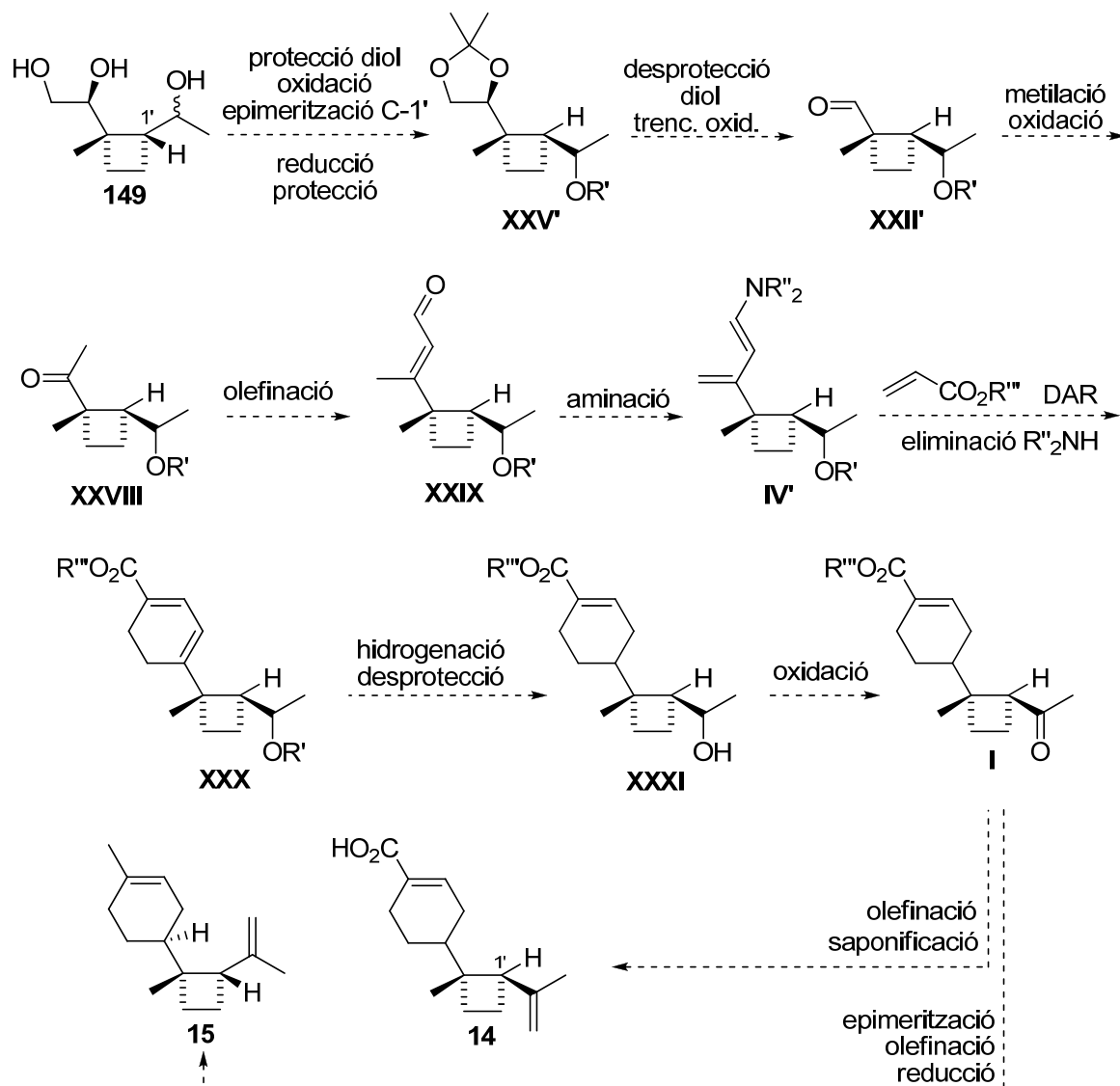
*Aproximació C*

---



## 1. INTRODUCCIÓ

L'aproximació C es basa en la formació d'un diè enriquit en forma d'enamina, **IV'**, el qual es farà reaccionar amb un acrilat per a la construcció de l'anell de 6 membres.



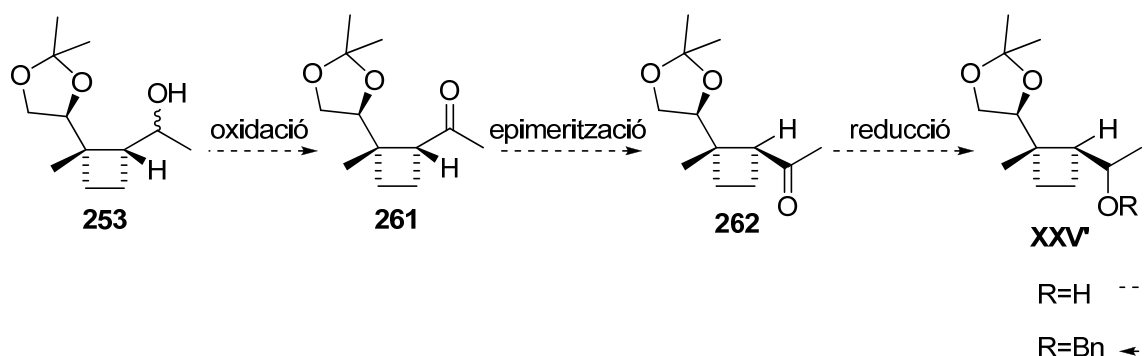
Esquema 90. Ruta C cap el dunnia **14** i el cumacrè **15**.

L'aproximació s'iniciarà, com en la ruta B, amb la protecció del diol veïnal de **149** en forma d'acetònid. Seguidament, caldrà protegir l'alcohol amb un grup compatible amb la resta de la seqüència sintètica. Degut als problemes en la protecció d'aquest hidroxil en la ruta B, i com que en el dunnia, **14**, el centre C-1' es troba epimeritzat respecte a l'intermedi **149**, s'ha decidit invertir la configuració d'aquest centre en un estadi previ a la protecció. Seguidament, després de la hidròlisi de l'acetal i trencament oxidatiu, s'obtidria l'aldehid **XXII'**. Aquest, després d'ésser metilat i oxidat donaria lloc a la cetona **XXVIII**, la qual es sotmetria a una olefinació per a obtenir l'aldehid  $\alpha,\beta$ -insaturat **XXIX**. La

formació de l'enamina d'aquest aldehyd permetria l'obtenció del diè enriquit electrònicament **IV'**. La reacció de Diels-Alder amb un acrilat, seguida d'eliminació, conduiria al ciclohexadiè **XXX**. Una hidrogenació controlada seguida d'oxidació permetria preparar la metilcetona **I**. L'olefinació del grup carbonil i la saponificació de l'èster conduirien al producte natural dunnia, **14**. Per a l'obtenció del cumacrè, **15**, caldria tornar a epimeritzar el centre abans de l'olefinació i en l'última etapa, reduir el grup èster a metil (Esquema 90).

## 2. PREPARACIÓ DE L'ACETAL **XXV'**

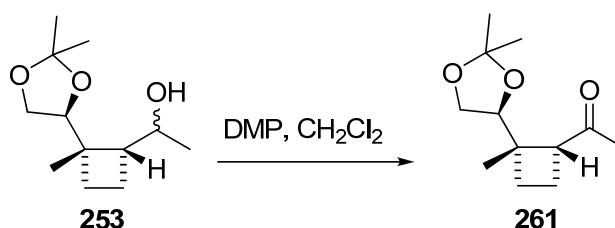
Per preparar l'intermedi **XXV'** es partirà dels acetònids **253**. Per epimeritzar el centre C-1' caldrà oxidat l'alcohol a cetona, epimeritzar la posició  $\alpha$  carbonilica i finalment reduir la cetona per obtenir els corresponents alcohols, els quals s'ha decidit protegir en forma d'èters benzílics



Esquema 91. Preparació de l'intermedi **XXV'**.

### 2.1. Epimerització de C-1' en els acetònids **253**

L'oxidació d'una mescla 1:1 dels alcohols (1S)- i (1R)-**253** s'ha dut a terme mitjançant el tractament amb l'oxidant de Dess Martin en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  donant lloc a la corresponent metilcetona **261** amb total conversió segons el seguiment per cromatografia de gasos i per  $^1\text{H}$ -RMN. Després dels rentats, el cru de reacció s'ha utilitzat en la següent etapa sense ulterior purificació.

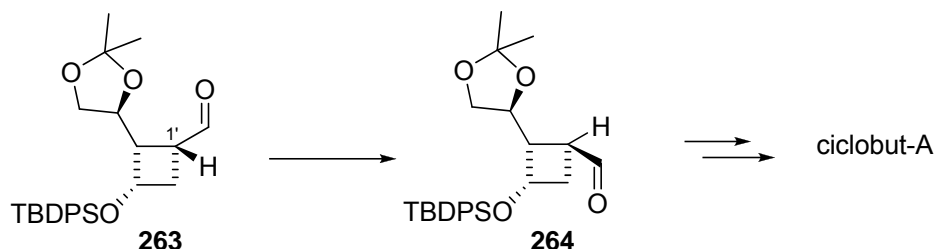


Esquema 92. Oxidació de **253**.



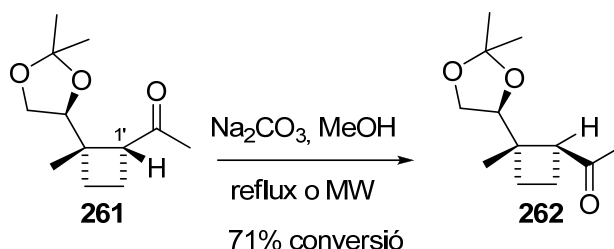
En els treballs encaminats cap al ciclobut-A en el nostre grup de recerca s'havien provat diferents condicions de reacció per portar a terme la inversió del carboni C-1' de l'aldehid **263** (Taula 42).<sup>24</sup> Els millors resultats es van obtenir en emprar carbonat sòdic en MeOH a reflux.

**Taula 42.** Estudi d'epimerització per a l'obtenció del ciclobut-A, Alibés i col. (2007)



Exp.	Condicions	263:264
1	Et <sub>3</sub> N (dissolvent), 50 °C	3.8:1
2	DBU, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:-
3	DMAP, THF	1:-
4	<i>p</i> -TsOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:-
5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, reflux	1:19

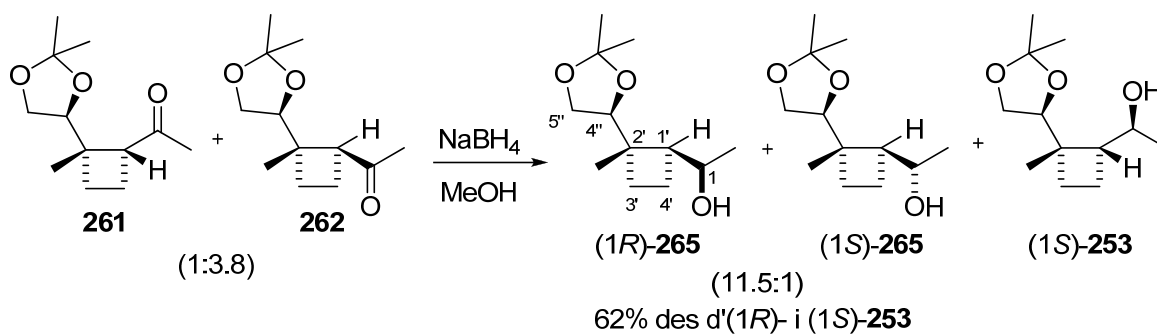
Quan aquestes condicions s'apliquen a la metilcetona **261**, s'obté, després de 24 h, una relació d'1:3.8 del substrat de partida **261** respecte el producte epimeritzat **262**.



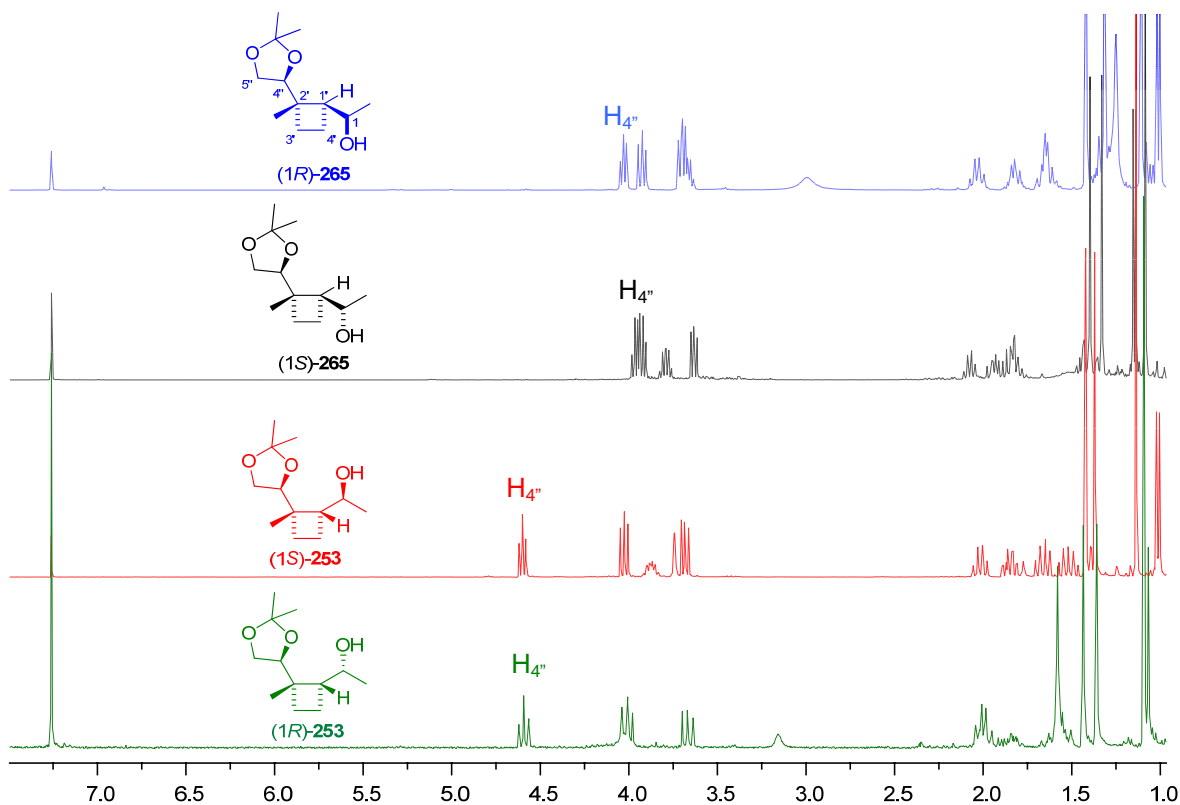
**Esquema 93.** Epimerització de C-1' en **261**.

S'ha intentat escurçar el temps de reacció utilitzant irradiació per microones, a 80 °C. Amb aquest mètode s'arriba a la proporció d'equilibri 1:3.8 en tan sols 3 h de reacció.

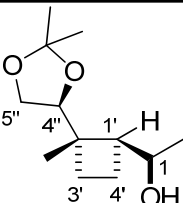
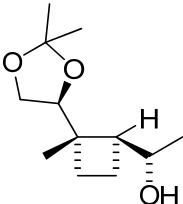
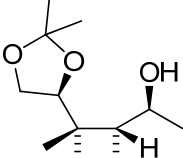
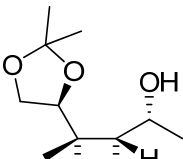
Finalment, la mescla de **261** i **262** es tracta amb NaBH<sub>4</sub> durant 2 h, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia de gasos (Esquema 94). D'aquesta manera, s'obté només un alcohol derivat de la cetona no epimeritzada **261**: l'(1S)-**253** (18%) i dos alcohols derivats de la cetona epimeritzada **262**: l'(1R)-**265** i l'(1S)-**265**, amb un rendiment del 62% dels tres passos i en una proporció d'11.5:1.

Esquema 94. Reducció de la mescla de **261** i **262**.

Si es comparen els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN dels alcohols **265** amb els dels no epimeritzats de la ruta B **253**, s'observa un clar desplaçament cap a camps més baixos del protó  $\text{H-4}''$  en els productes no epimeritzats, probablement degut a l'efecte de l'hidroxil sobre aquesta posició en aquests compostos (Figura 34 i Taula 43). Per  $^{13}\text{C}$ -RMN, el senyal de  $\text{C-4}''$  es desplaça a camps més baixos en disminuir la compressió estèrica d'aquest en els alcohols epimeritzats (Taula 43).

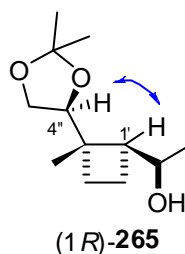
Figura 34. Espectre  $^1\text{H}$ -RMN d'(1R)- i (1S)-**265** i (1S)- i (1R)-**253**.

Taula 43. Dades espectroscòpiques rellevants d'(1*R*)- i (1*S*)-**265** i (1*S*)- i (1*R*)-**253**.

Producte <sup>a</sup>	H-4''	H-5''	H-5''	H-1	H-1'	C-4''
 <p>(1<i>R</i>)-<b>265</b></p>	4.04 dd $J_{4'',5''}:6.9$ $J_{4'',5''}:5.7$	3.93 dd $J_{gem}:8.3$ $J_{5'',4''}:6.9$	3.70 dd $J_{gem}:8.3$ $J_{5'',4''}:5.7$	3.68 dq $J_{1,1'}:10.0$ $J_{1,CH_3}:6.2$	2.04 m	83.8
 <p>(1<i>S</i>)-<b>265</b></p>	3.97 dd $J_{4'',5''}:6.7$ $J_{4'',5''}:6.5$	3.92 dd $J_{gem}:7.6$ $J_{5'',4''}:6.5$	3.63 dd $J_{gem}:7.6$ $J_{5'',4''}:6.7$	3.79 dq $J_{1,1'}:12.3$ $J_{1,CH_3}:6.2$	2.08 m	83.0
 <p>(1<i>S</i>)-<b>253</b></p>	4.60 dd $J_{4'',5''}:7.0$ $J_{4'',5''}:6.4$	4.03 dd $J_{gem}:8.3$ $J_{5'',4''}:7.0$	3.68 dd $J_{gem}:8.3$ $J_{5'',4''}:6.4$	3.88 ddq $J_{1,1'}:8.3$ $J_{1,CH_3}:6.2$ $J_{1,OH}:2.0$	2.02 ddd $J_{1',4''}:9.2$ $J_{1',4''}:9.1$ $J_{1',1'}:8.3$	77.2
 <p>(1<i>R</i>)-<b>253</b></p>	4.55 dd $J_{4'',5''}:7.1$ $J_{4'',5''}:7.0$	3.97 dd $J_{gem}:8.2$ $J_{5'',4''}:7.0$	3.63 dd $J_{gem}:8.2$ $J_{5'',4''}:7.1$	3.99 m	2.11-1.99 m	77.5

a) Les constants d'acoblament estan expressades en Hz i els desplaçaments químics en ppm.

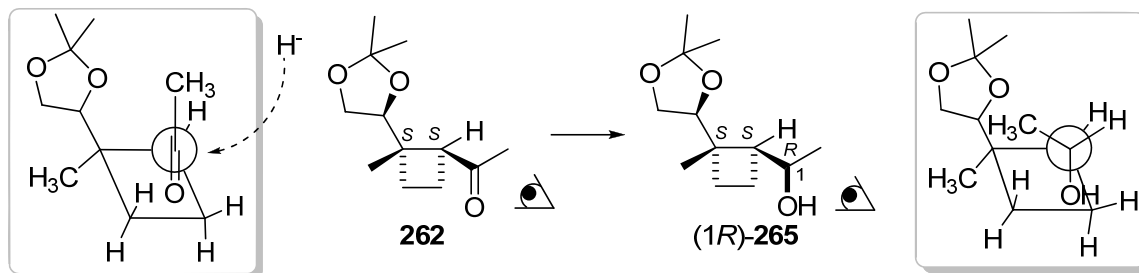
Si s'estudia l'espectre de NOESY de l'isòmer majoritari (1*R*)-**265**, es pot observar la presència de pic creuat entre H-4'' i H-1', fet que confirma l'epimerització d'aquest centre (Figura 35).

Figura 35. n.O.e. observat en (1*R*)-**265**.

## 2.2. Determinació del centre C-1' en els intermedis de les rutes A, B i C

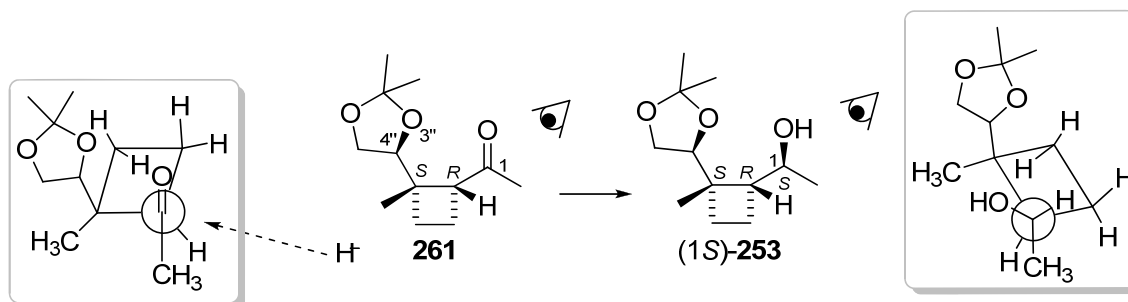
Com s'ha pogut observar, en fer reaccionar la mescla de **261** i **262** amb NaBH<sub>4</sub>, la metilcetona epimeritzada **262** dona lloc majoritàriament (11.5:1) al producte (1*R*)-**265**.

Aquesta diastereoselectivitat en l'aproximació de l'hidrur és deguda majoritàriament a impediments estèrics. Considerant el model de Felkin-Ahn, es pot assignar temptativament l'estereoquímica del producte majoritari de la reacció (Esquema 95). Així, es determina que el centre C-1 de **265** té una configuració *R*.



**Esquema 95.** Model de Felkin-Ahn per establir la configuració de C-1 en la reducció de **262** per donar (1*R*)-**265**.

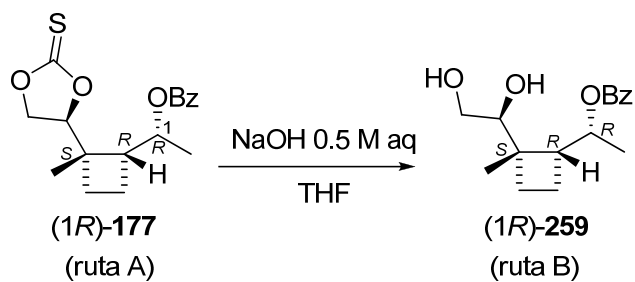
Quan es redueix la metilcetona no epimeritzada **261**, s'obté tan sols el diastereòmer (1*S*)-**253**. La configuració de C-1 en aquest alcohol ja havia estat assignada temptativament en el Capítol VI mitjançant experiments NOESY i IR en solució. La formació d'un sol diastereoisòmer en tal reducció permet corroborar aquesta assignació mitjançant el model de Felkin-Ahn, de forma que s'estableix una configuració *S* al centre C-1 d'(1*S*)-**253**, que coincideix amb la que ja s'havia establert mitjançant mètodes espectroscòpics.



**Esquema 96.** Model de Felkin-Ahn per establir la configuració de C-1 en la reducció de **261** per donar (1*S*)-**253**.

D'aquesta manera, com que totes les transformacions químiques des de la mescla de triols **149** s'han dut a terme amb els diastereòmers per separat, es pot corroborar la configuració assignada prèviament a tots els productes de la ruta B.

Per determinar la configuració en els productes de la ruta A, es fa reaccionar el tiocarbonat (1*R*)-**177** amb NaOH 0.5M en THF a temperatura ambient durant 10 min de forma que s'obté el diol de la ruta B (1*R*)-**259**, l'estereoquímica del qual s'ha establert, com s'ha descrit, a partir d'(1*R*)-**253** (Esquema 97).



**Esquema 97.** Desprotecció del tiocarbonat  $(1R)\text{-}177$  per establir l'estereoquímica de C-1 en tots els productes de la ruta A.

A la Taula 44 es resumeix la configuració de C-1 de tots els productes de les rutes A, B i C (Fins a l'etapa actual).

**Taula 44.** Configuració assignada a C-1 en els productes de cadascuna de les rutes, A, B i C.

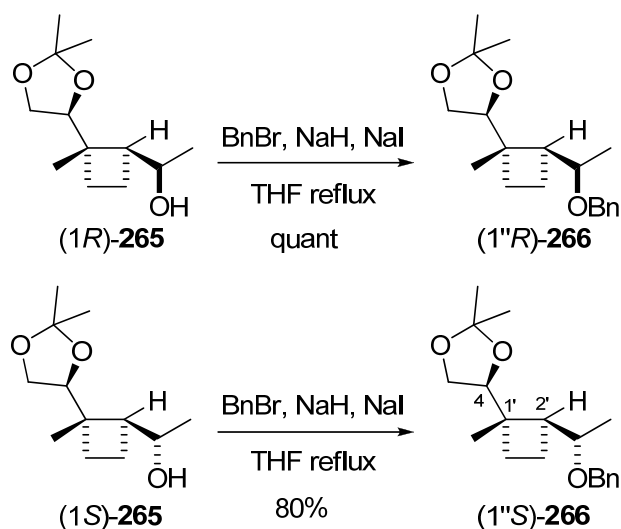
Ruta	Configuració de C-1	Productes
A	S	 $(1'S)\text{-}176$ $(1S)\text{-}177$ $(1S)\text{-}178$
	R	 $(1'R)\text{-}176$ $(1R)\text{-}177$ $(1R)\text{-}178$
B	S	 $(1S)\text{-}253$ $(1S)\text{-}255$ $(1S)\text{-}259$ $(1S)\text{-}260$
	R	 $(1R)\text{-}253$ $(1R)\text{-}255$ $(1R)\text{-}259$ $(1R)\text{-}260$
C	R	 $(1R)\text{-}265$ (majoritari)
	S	 $(1S)\text{-}265$ (minoritari)

### 2.3. Preparació dels èters benzílics **266**

El tractament d'(*1R*)-**265** amb NaH i BnI dona lloc al cap de 2 h de reacció a l'èter benzílic (*1''R*)-**266** amb un rendiment quantitatiu. Cal remarcar la gran reactivitat d'(*1R*)-**265** en front a la protecció a diferència dels productes no epimeritzats de la ruta B (*1S*)- i (*1R*)-**253**.

En dur a terme la mateixa reacció amb el compost minoritari (*1S*)-**265** s'obté l'èter benzílic (*1''S*)-**266** amb un 80% de rendiment.

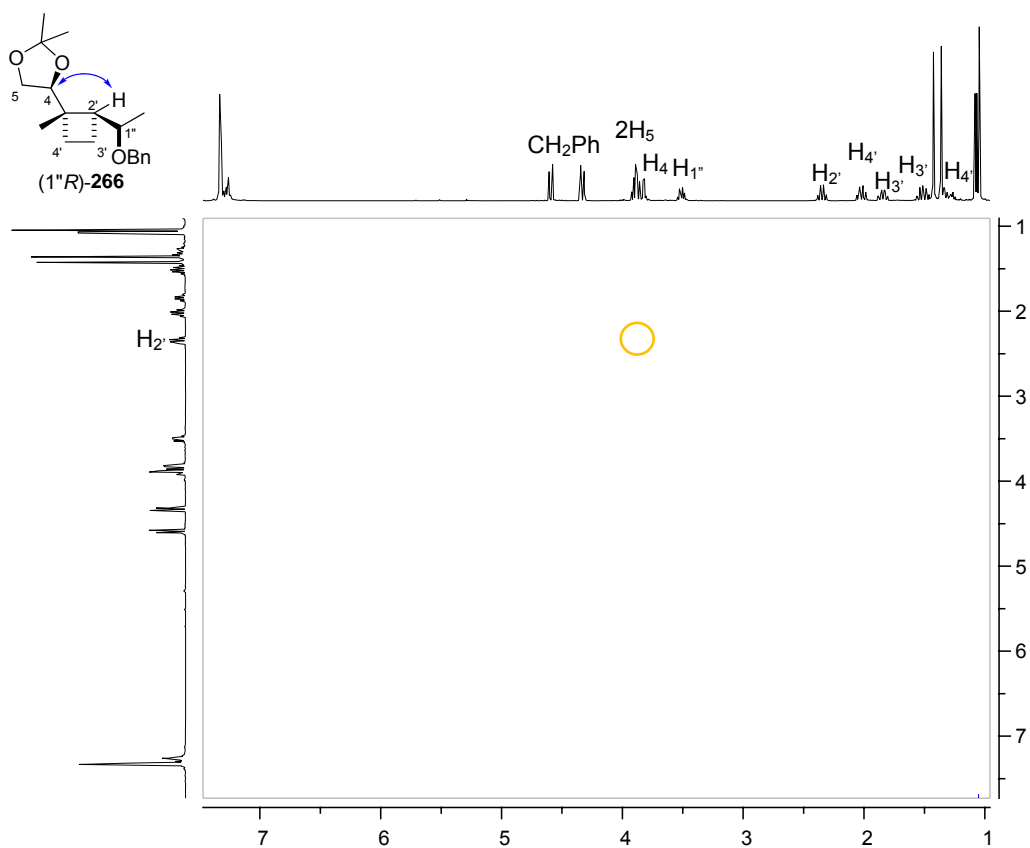
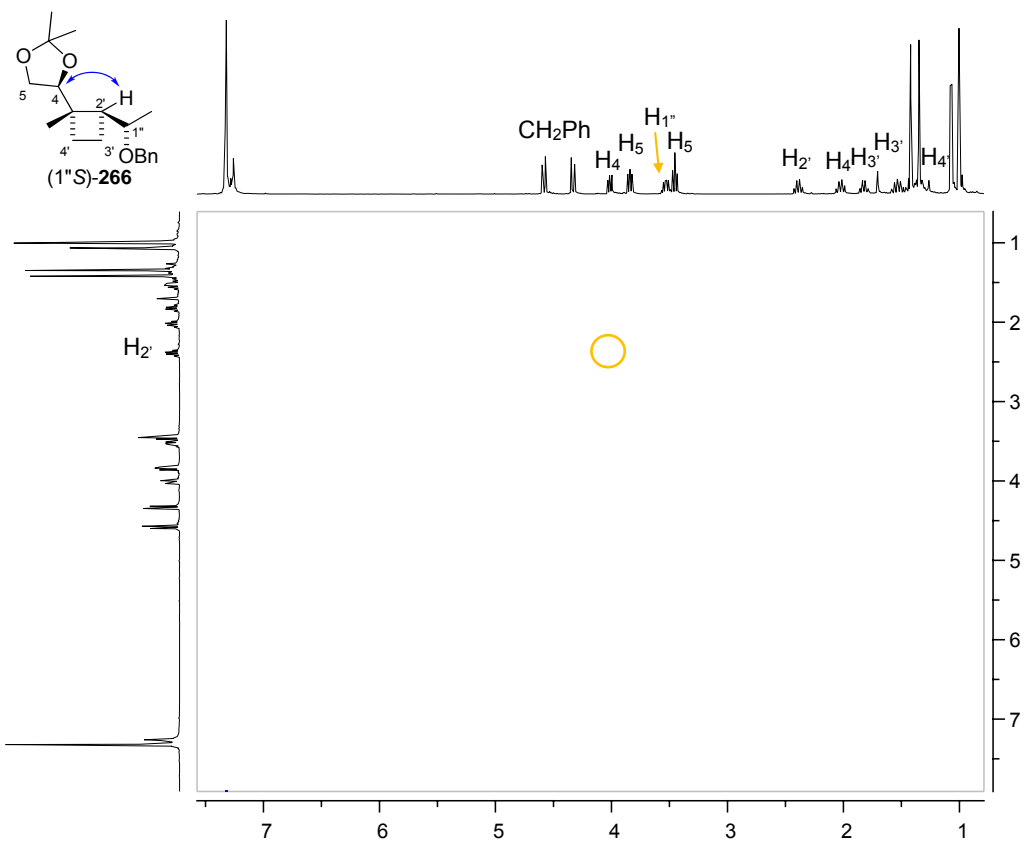
Si la reacció es duu a terme amb la mescla dels diastereòmers **265**, s'obtenen els productes esperats amb un rendiment del 98%.



**Esquema 98.** Preparació dels èters benzílics (*1''R*)- i (*1''S*)-**266**.

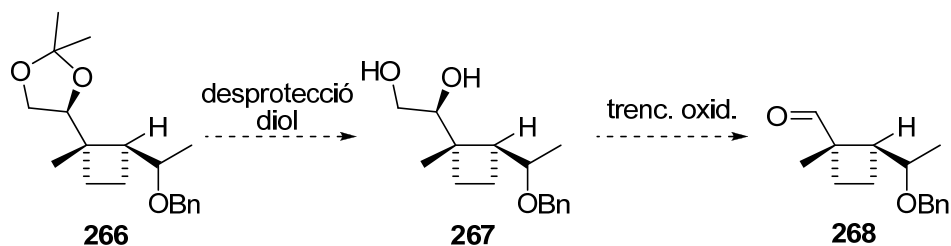
La presència del grup benzil s'observa per <sup>1</sup>H-RMN per l'aparició dels senyals aromàtics entre 7.2 i 7.4 ppm, i dels senyals del metilè en forma de dos doblets a 4.6 i 4.3 ppm. Per <sup>13</sup>C-RMN, s'observa l'aparició del senyal corresponent al carboni metilènic del grup benzil a 70.0 i 69.6 ppm, respectivament per (*1''R*)- i (*1''S*)-**266**. En l'espectre d'IR s'observa la desaparició de la banda ampla característica de l'hidroxil del substrat de partida.

En aquests productes, la disposició *trans* dels centres C-1' i C-2' queda clarament comprovada amb els espectres NOESY, on s'observa pic creuat entre H-2' i H-4 en tots dos casos (Figures 36 i 37).

Figura 36. Espectre NOESY d'( $1'R$ )-266.Figura 37. Espectre NOESY d'( $1'S$ )-266.

### 3. PREPARACIÓ DE L'ALDEHID XXII'

L'intermedi **268** es prepararà mitjançant la hidròlisi de l'acetal de **266** seguida del trencament oxidatiu dels corresponents diols (Esquema 99).

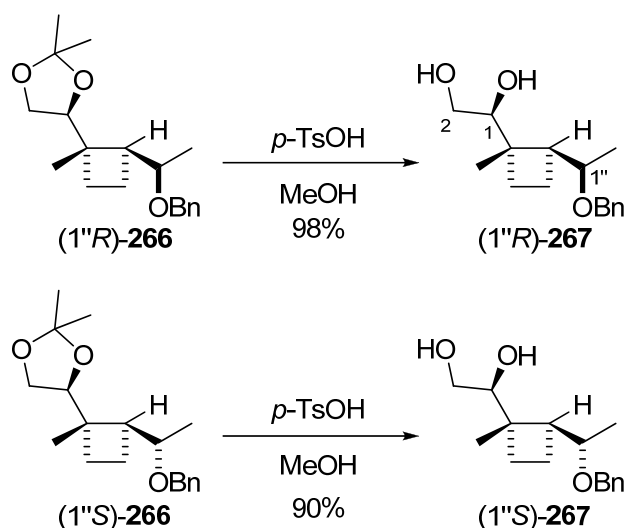


Esquema 99. Preparació de l'intermedi **268**.

#### 3.1. Hidròlisi de l'acetal de **266**

S'ha tractat ( $1''R$ )-**266** amb *p*-TsOH monohidratat en el si de MeOH durant 3 h, obtenint amb un 98% de rendiment el diol ( $1''R$ )-**267**. En realitzar la mateixa reacció sobre el producte minoritari ( $1''S$ )-**266** s'obté el diol ( $1''S$ )-**267** amb un 90% de rendiment (Esquema 100).

Si la reacció es duu a terme amb la mescla de diastereòmers **266**, s'obtenen els diols esperats amb un rendiment del 97%. No obstant, la presència del diastereòmer minoritari ( $1''S$ )-**267** és pràcticament indetectable.



Esquema 100. Preparació dels diols ( $1''R$ )- i ( $1''S$ )-**267**.

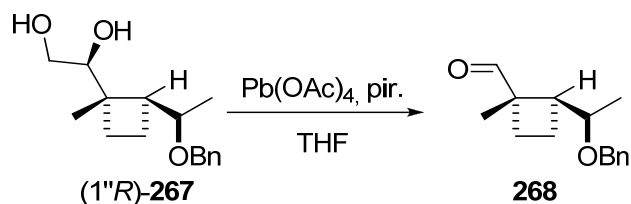
Per  $^1\text{H}$ -RMN s'observa el desplaçament a camps més alts d'H-1 i H-2 i la desaparició dels senyals corresponents als grups metil de l'acetònid. En l'espectre d'IR s'observa l'aparició de la banda ampla característica dels grups hidroxil presents en ( $1''R$ )- i ( $1''S$ )-**267**.



A partir d'aquest punt, degut a les quantitats gairebé inapreciables del diastereòmer minoritari, s'ha continuat la ruta només amb el producte majoritari (1''*R*)-**267**.

### 3.2. Trencament oxidatiu d'(1''*R*)-267

Per preparar l'aldehid **268**, es realitza un trencament oxidatiu de l'1,2-diol d'(1''*R*)-**267** amb Pb(OAc)<sub>4</sub> i piridina en THF, durant 4 h de reacció a temperatura ambient. El cru de reacció, després d'ésser rentat, s'utilitza en la següent etapa sense ulterior purificació degut a la inestabilitat observada prèviament en aldehids similars de la ruta B.

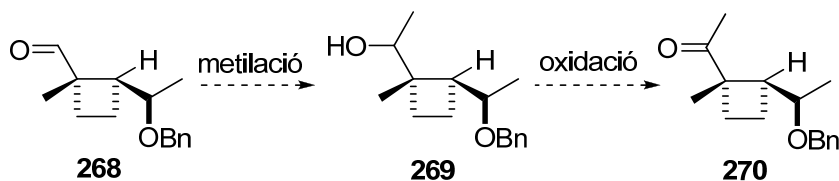


Esquema 101. Preparació de l'aldehid **268**.

L'espectre <sup>1</sup>H-RMN de **268** presenta un senyal a 9.56 ppm corresponent al protó de l'aldehid. Per espectroscòpia d'IR s'observa la desaparició de la banda ampla corresponent als grups hidroxil del substrat de partida i l'aparició d'un senyal a 1719 cm<sup>-1</sup> corresponent al carbonil de l'aldehid.

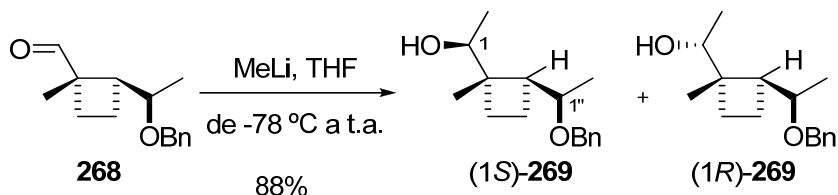
## 4. PREPARACIÓ DE LA METILCETONA XXVIII

La metilcetona **270** es prepararà mitjançant la metilació de l'aldehid **268** seguida d'oxidació (Esquema 102).



Esquema 102. Preparació de la metilcetona **270**.

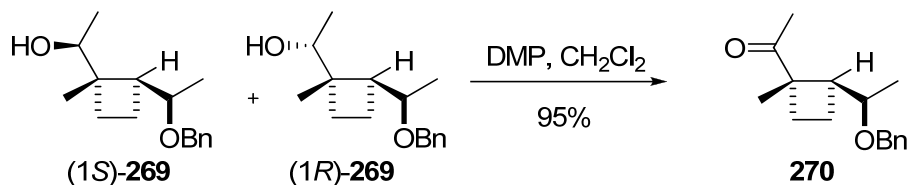
L'atac nucleòfil de MeLi sobre l'aldehid **268** dóna lloc als alcohols (1*R*)- i (1*S*)-**269**, amb una proporció 1:1 i un rendiment del 88% (Esquema 103).



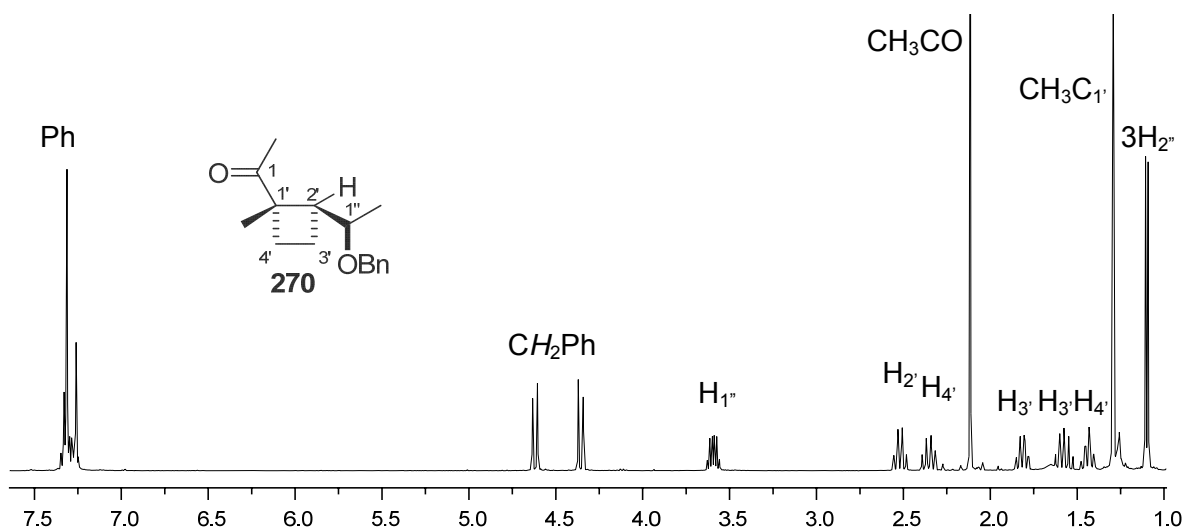
Esquema 103. Preparació dels alcohols (1*R*)- i (1*S*)-**269**.

Els productes s'han separat per cromatografia en columna de gel de sílice, però no s'ha pogut determinar la configuració del centre C-1 de cadascun dels diastereòmers per mètodes espectroscòpics.

En tractar la mescla d'(1*R*)- i (1*S*)-**269** amb l'oxidant de Dess Martin en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> s'obté la metilcetona **270** amb un 95% de rendiment (Esquema 104).



Per <sup>1</sup>H-RMN s'observa l'aparició d'un singlet a 2.11 ppm corresponent als protons de la metilcetona (Figura 38). Per <sup>13</sup>C-RMN, s'observa un senyal a 213.1 ppm corresponent al carboni carbonílic. En l'espectre d'IR s'observa la desaparició de la banda ampla característica de l'hidroxil del substrat de partida i l'aparició d'una absorció a 1699 cm<sup>-1</sup> corresponent a la cetona.

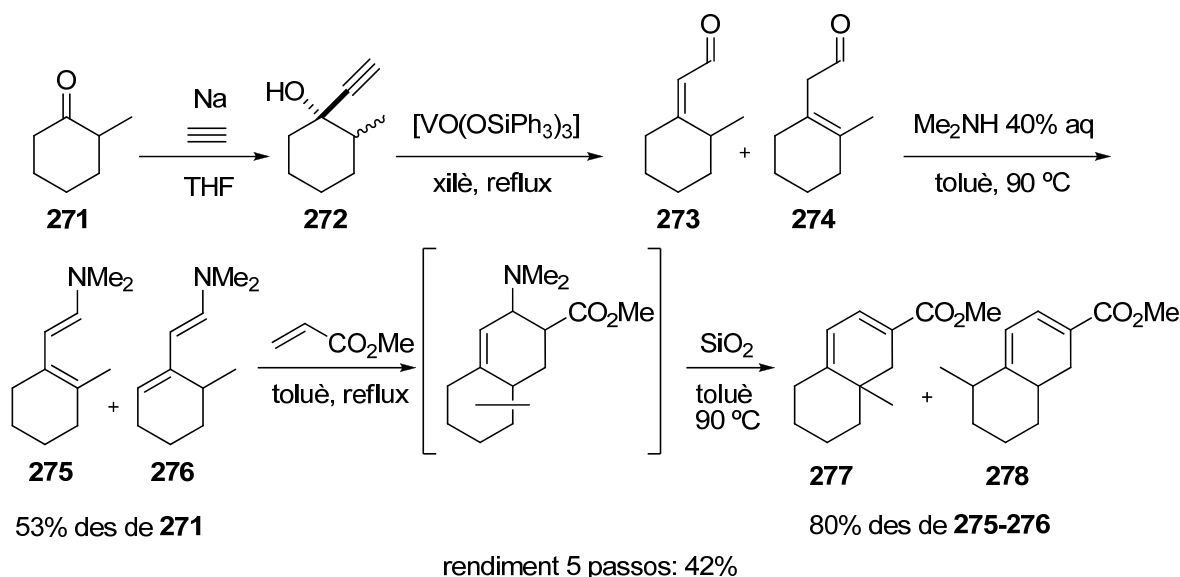


## 5. ESTUDI PER A LA PREPARACIÓ DE CICLOHEXADIENCARBOXILATS A PARTIR DE METILCETONES AMB COMPOSTOS MODEL

L'any 1986, Snowden i Wüst van publicar un treball en què, partint de la metilciclohexanona, **271**, preparen la mescla de diens **275** i **276** en ruta cap a la síntesi de la mescla de biclodien-carboxilats **277** i **278** (Esquema 105).<sup>100,101</sup>

<sup>100</sup> Snowden, R. L.; Wüst, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 699-702.

<sup>101</sup> Snowden, R. L.; Linder, S. M.; Wüst, M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 892-905.

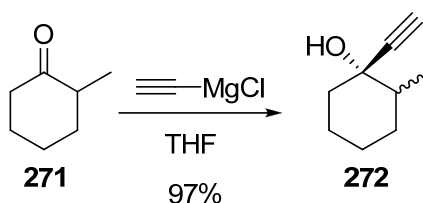


**Esquema 105.** Ruta sintètica per a l'obtenció de ciclohexencarboxilats, Snowden i Wüst (1986 i 1989).

La ruta sintètica s'inicia amb l'addició d'acetilur de sodi per a obtenir la mescla d'alcohols propargílics **272**. Seguidament, es porta a terme una transposició sigmatròpica [3,3] catalitzada per  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$  que dóna lloc a la mescla d'aldehids  $\alpha,\beta$ - i  $\beta,\gamma$ -insaturats **273** i **274**, els quals es tracten amb  $\text{Me}_2\text{NH}$  aquosa al 40% obtenint-se els diens **275** i **276** amb un 53% de rendiment pels 3 passos. La reacció de Diels-Alder amb acrilat de metil en toluè a reflux, seguida del tractament amb sílica a 90 °C dóna lloc amb un 80% de rendiment pels 2 passos a la mescla de ciclohexadiens **277** i **278**.

Per tal de provar l'efectivitat d'aquesta metodologia i adequar-la per a ser emprada en la ruta C, s'ha decidit reproduir-la introduint alguns canvis en les condicions de reacció i de purificació.

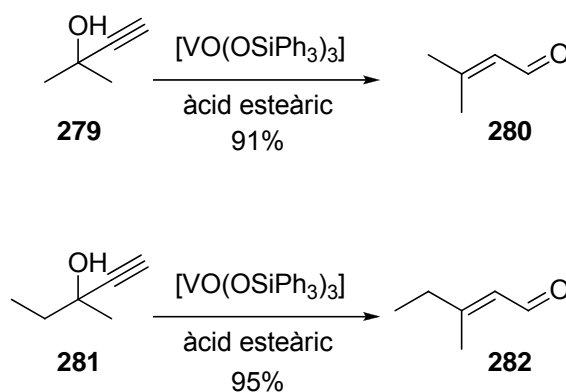
L'addició d'acetilè a la metilciclohexanona s'ha dut a terme en condicions més suaus i menys perilloses, utilitzant el reactiu de Grignard, clorur d'etinilmagnesi, en THF a -78 °C durant 1 h i a temperatura ambient 2 h més. D'aquesta manera s'obté la mescla 1:1 d'alcohols **272** amb un 97% de rendiment (Esquema 106).



**Esquema 106.** Preparació dels alcohols propargílics **272** amb l'ús de clorur d'etinilmagnesi.

Així doncs, treballant en condicions més suaus, s'ha optimitzat la reacció amb molt bons resultats. La següent etapa consisteix en la transformació d'aquests alcohols propargílics cap als corresponents aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats.

El primer autor que va treballar en la reacció de transposició d'alcohols acetilènics terciaris a aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats en presència de sililvanadats fou Pauling (Esquema 107).<sup>102</sup> En aquest estudi s'assaja la reacció amb tot un ventall de sililvanadats i d'alcohols propargílics i es conclou que el catalitzador més efectiu i més fàcilment recuperable és el  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$ . L'ús d'àcids carboxílics incrementa el rendiment de la reacció i disminueix la formació de productes de deshidratació dels substrats de partida. En aquest estudi no es detalla el mecanisme de la reacció.



**Esquema 107.** Exemples de transposició d'alcohols acetilènics a aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats assajats en els treballs de Pauling (1976).

L'any 1976, Kheifits i col. van publicar un mètode utilitzant organosililvanadats polimèrics amb l'objectiu de facilitar la recuperació del catalitzador.<sup>103</sup> No obstant en aquest estudi els rendiments obtinguts són inferiors als obtinguts per Pauling i col. Tant en aquest treball com en un estudi de Chabardes i col. on s'utilitza un ampli ventall de substrats i de catalitzadors de Vanadi, Molibdè i Wolframí, es proposa el mecanisme per a aquesta reacció mostrat a l'Esquema 108.<sup>104</sup>

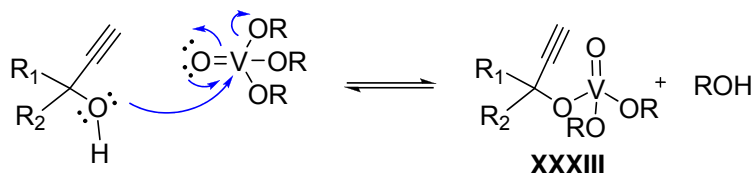
La primera etapa és una reacció de transesterificació entre l'alcohol propargílic i el vanadat donant lloc a l'intermedi **XXXIII**. Seguidament té lloc una transposició sigmatròpica [3,3] per formar el vanadat al·lènic **XXXIV** i finalment una altra transesterificació entre aquest i una nova molècula d'alcohol propargílic regenerant-se així l'intermedi **XXXIII**.

<sup>102</sup> Pauling, H.; Andrews, D. A.; Hindley, N. C. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1233-1243.

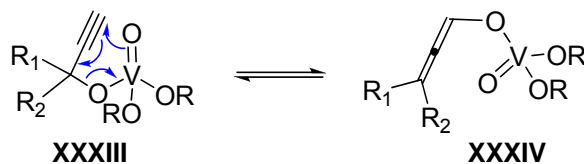
<sup>103</sup> Erman, M. B.; Aul'chenko, I. S.; Kheifits, L. A.; Dulova, Y. N.; Vol'pin, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *34*, 2981-2984.

<sup>104</sup> Chabardes, P.; Kuntz, E.; Vargnat, J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1775-1783.

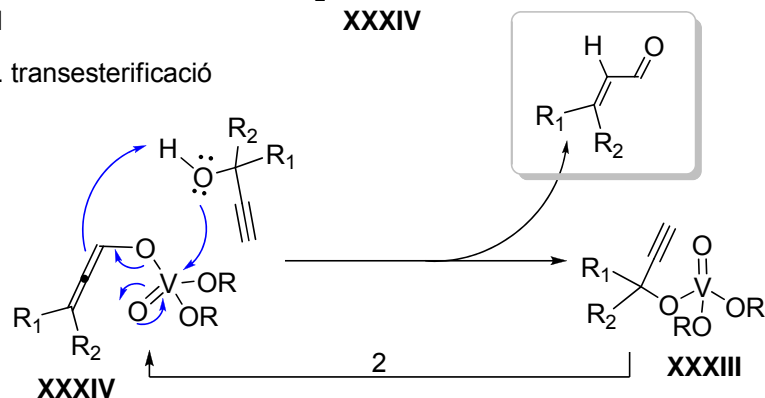
## 1. transesterificació



## 2. transposició sigmatròpica

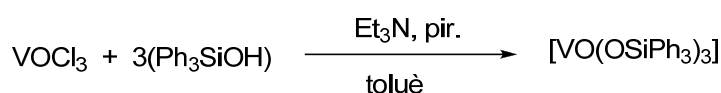


## 3. transesterificació



**Esquema 108.** Mecanisme proposat per Kheifits i col. (1976) i per Chabardes i col. (1977).

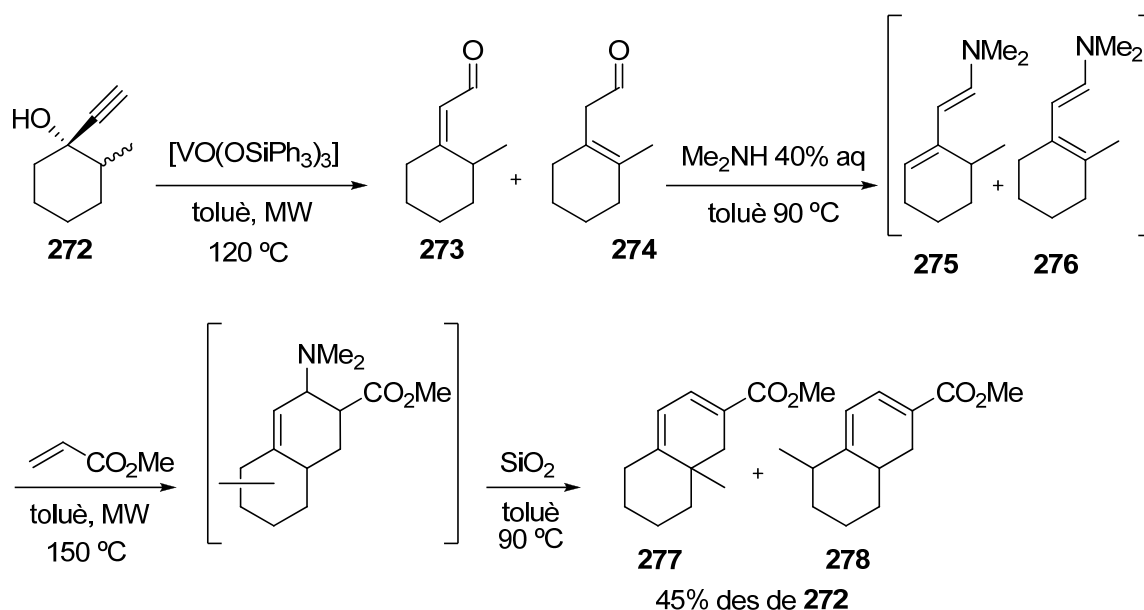
Considerant els precedents, s'ha decidit estudiar la reacció amb el vanadat  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$ . La seva preparació s'ha portat a terme seguint la metodologia descrita per Trost<sup>105</sup> i per Pauling.<sup>102</sup> En aquesta, s'utilitza com a substrat el trifenilsilanol, que es tracta amb  $\text{Et}_3\text{N}$ , piridina i  $\text{VOCl}_3$  en el si de benzè a reflux. S'ha decidit substituir aquest dissolvent per toluè. D'aquesta manera s'ha obtingut, amb un 33% de rendiment, un sòlid gris identificat pel seu punt de fusió (232-236 °C) com a  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$ .



**Esquema 109.** Síntesi del catalitzador  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$ .

Per a la preparació de la mescla d'aldehids **273** i **274** catalitzada per  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$ , s'ha modificat la metodologia descrita per Snowden i col., utilitzant toluè i irradiació per microones en lloc de xilè a reflux (Esquema 110). D'aquesta manera s'ha disminuït el temps de reacció de 18 h a 4 h i la temperatura, de 140 a 120 °C. S'ha passat a aïllar el producte per filtració a través de sílica a diferència de la destil·lació emprada en la bibliografia. L'ús de toluè en aquesta reacció permet eludir el procés d'evaporació ja que aquest dissolvent és l'emprat en la següent etapa de reacció.

<sup>105</sup> Trost, B. M.; Jonasson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2109-2112.

Esquema 110. Preparació de **277** i **278**.

A continuació s'addiciona directament  $\text{Me}_2\text{NH}$  aquosa al 40% i es deixa reaccionar durant 2 h a  $90\text{ }^\circ\text{C}$ . El progrés de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina d'alúmina. Degut a la inestabilitat de l'enamina formada, la subseqüent reacció de Diels-Alder es realitza sense cap purificació ni evaporació.

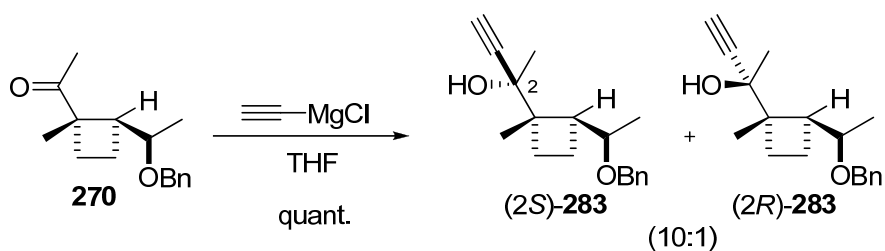
En aquest cas també es canvia la metodologia descrita utilitzant toluè i irradiació per microones a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  en lloc de reflux de toluè. D'aquesta manera, es disminueix el temps de reacció de 48 h a 3 h, obtenint-se una mescla de cicloadductes que es tracta directament amb  $\text{SiO}_2$  a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  durant tota la nit. Així doncs, s'obté una mescla dels dos ciclohexadiens **277** i **278**, amb un 45% de rendiment des dels alcohols propargílics **272** i una proporció d'1:1.6 (Esquema 110).

Amb el procediment utilitzat, es preparen els biciclodienocarboxilats **277** i **278** amb un rendiment total del 44% des de la metilcetona **271**, equiparable al descrit per Snowden i col. (42%), reduint considerablement els temps de reacció.

## 6. PREPARACIÓ DEL CICLOHEXADIENCARBOXILAT XXX

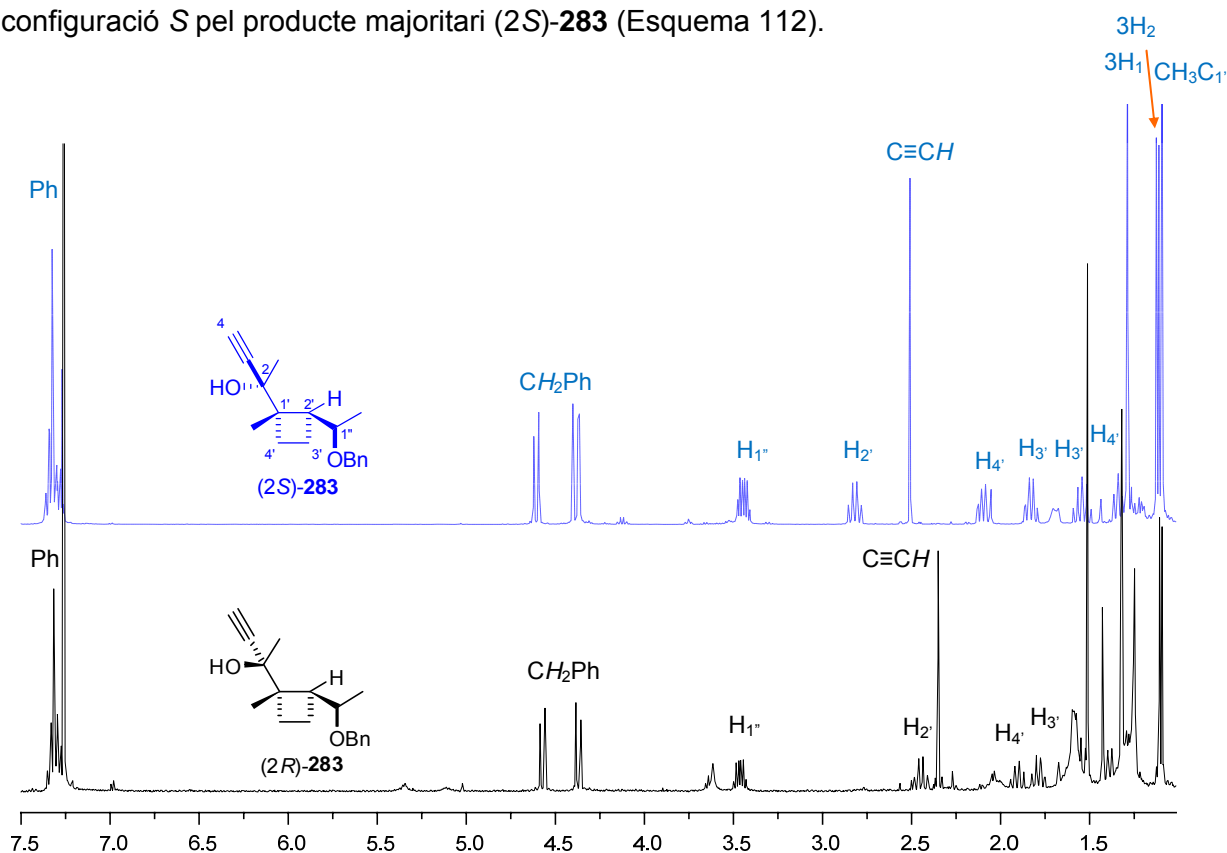
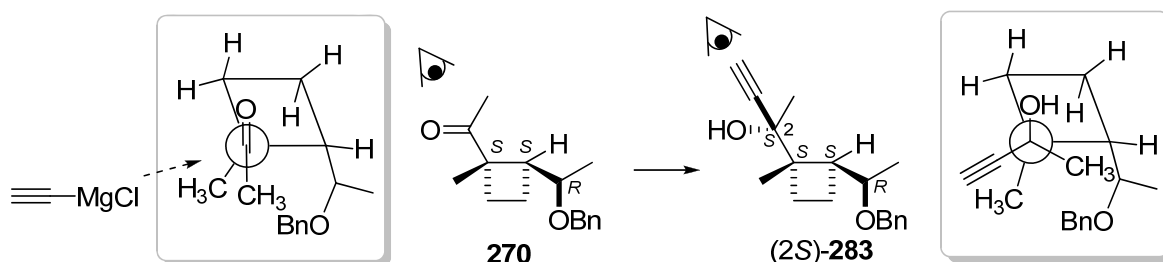
Un cop estudiada la preparació de ciclohexadienocarboxilats a partir de metilcetones amb el model, s'ha procedit a realitzar la seqüència en la metilcetona **270**, intermedi de l'aproximació sintètica cap el dunnia i el cumacrè.

En tractar **270** amb clorur d'etinilmagnesi en THF s'obtenen els alcohols  $\alpha$ -acetilènics (2*S*)- i (2*R*)-**283**, separables per cromatografia en columna, en una relació de 10:1 i amb un rendiment quantitatiu (Esquema 111).



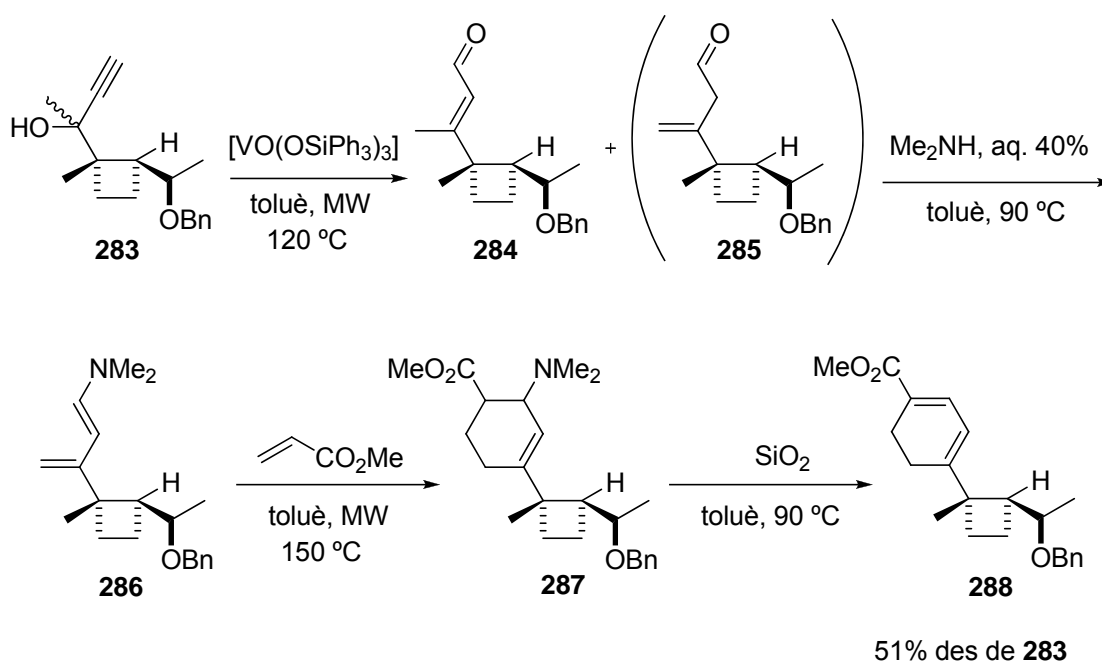
Esquema 111. Preparació dels alcohols (2S) i (2R)-283.

En l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  s'observa l'aparició d'un singlet a 2.50 i 2.34 ppm, respectivament per (2S) i (2R)-283, corresponent al protó acetilènic (Figura 39). En l'espectre de  $^{13}\text{C-RMN}$ , els senyals corresponents als carbonis acetilènics apareixen a 88.2 i 72.4 ppm per (2S)-283 i a 86.6 i 71.6 ppm per (2R)-283. La configuració del centre C-2 s'ha assignat provisionalment seguint el model de Felkin-Ahn, establint una configuració S pel producte majoritari (2S)-283 (Esquema 112).

Figura 39. Espectre  $^1\text{H-RMN}$  de (2S)-283 (majoritari) i (2R)-283 (minoritari).

Esquema 112. Model de Felkin-Ahn per establir l'estereoquímica de C-2 en la reacció de 270 amb clorur d'etinilmagnesi per donar majoritàriament (2S)-283.

A continuació, el tractament de la mescla d'alcohols propargílics **283** amb el catalitzador  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$ , en toluè i amb irradiació per microones a 120 °C, dona lloc, segons l'anàlisi per cromatografia de gasos, a dos productes que, considerant l'estudi amb el model, s'assignen com els isòmers  $\alpha,\beta$  i  $\beta,\gamma$ -insaturats **284** i **285** (Esquema 113). No obstant, després de purificar els productes per cromatografia en columna de gel de sílice, s'obté exclusivament el producte  $\alpha,\beta$ -insaturat **284**. En l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  s'observa el senyal corresponent al protó de l'aldehid a 9.99 ppm, el senyal del protó olefínic a 6.19 ppm i el del metil al·lílic a 2.09 ppm. Malgrat que puntualment s'han purificat els productes per cromatografia en columna, quan la reacció es duu a terme amb objectius sintètics, es filtra el cru a través de sílica, sense evaporar el toluè, i es passa a la següent etapa de la síntesi sense posterior purificació.



**Esquema 113.** Preparació del ciclohexadiè **288**.

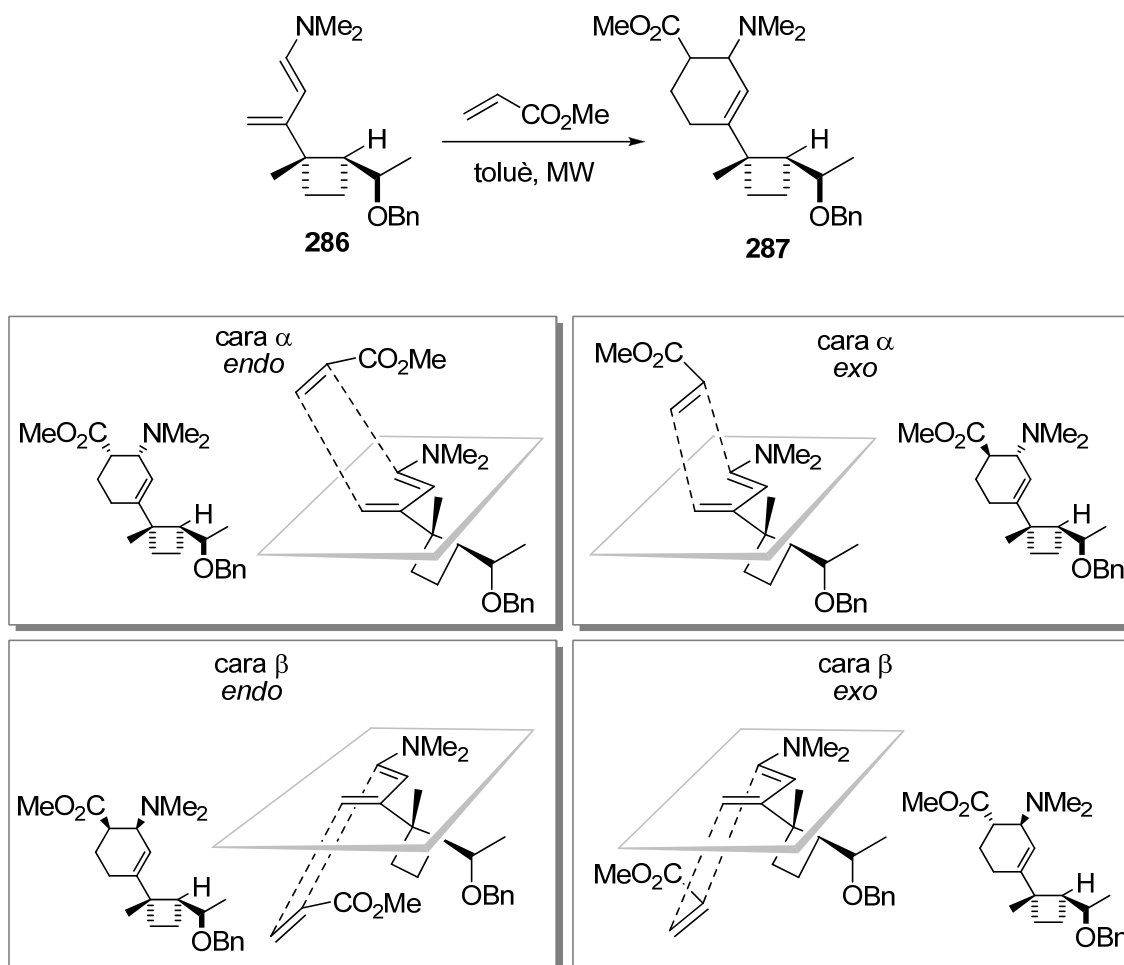
La mescla d'aldehids **284** i **285** es tracta amb  $\text{Me}_2\text{NH}$  aquosa al 40% a 90 °C. Malauradament, la gran inestabilitat de l'enamina formada no permet seguir l'evolució de la reacció, ja que, tant per cromatografia de capa fina de sílica o d'alúmina, com per cromatografia de gasos s'observa sempre el senyal de l'aldehid **284**.

Seguint les condicions trobades amb el model, s'atura la reacció al cap de 2 h. Després de varis intents fallits de tractament del cru sense descomposició del producte, s'ha decidit passar a la següent etapa per addició directa del reactiu sense cap purificació ni evaporació prèvia.

Així, sobre el cru de reacció de l'etapa anterior s'hi addiciona directament l'acrilat de metil i s'irradia amb microones, a 150 °C durant 5 h. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos, observant-se l'aparició de 4 senyals nous que podrien

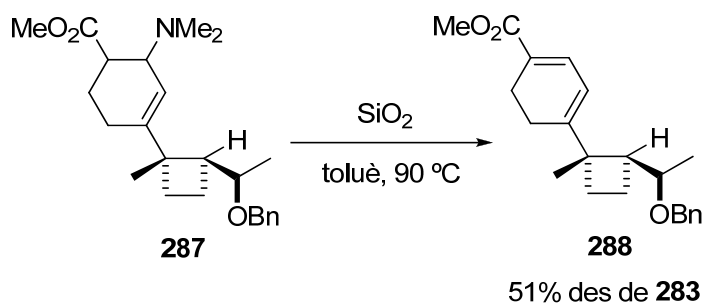


correspondre als 4 diastereòmers possibles: ( $\alpha,endo$ )-**287**, ( $\alpha,exo$ )-**287**, ( $\beta,endo$ )-**287** i ( $\beta,exo$ )-**287** (Esquema 114). Tal com es descriu a la bibliografia, en aquest pas també es passa a la següent reacció per addició directa del corresponent reactiu.



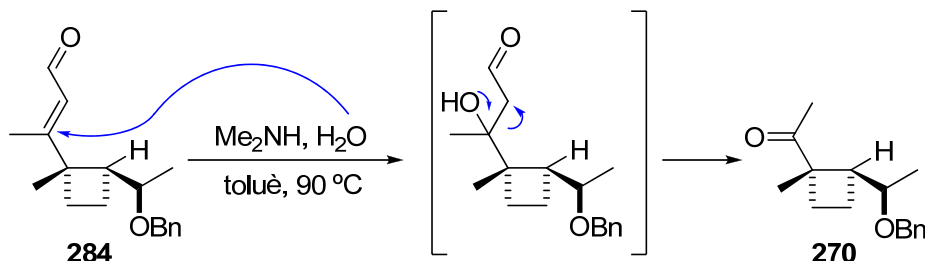
Esquema 114. Aproximacions de l'acrilat de metil al diè **286**.

Finalment, el tractament del cru anterior amb sílica en toluè a 90 °C, dóna lloc al producte **288**, el qual ja conté l'estructura cíclica de 6 baules present en els productes objectiu dunnia i cumacrè. El rendiment dels 4 passos, des de la mescla d'alcohols propargílics **283**, és del 51% (Esquemes 113 i 115).



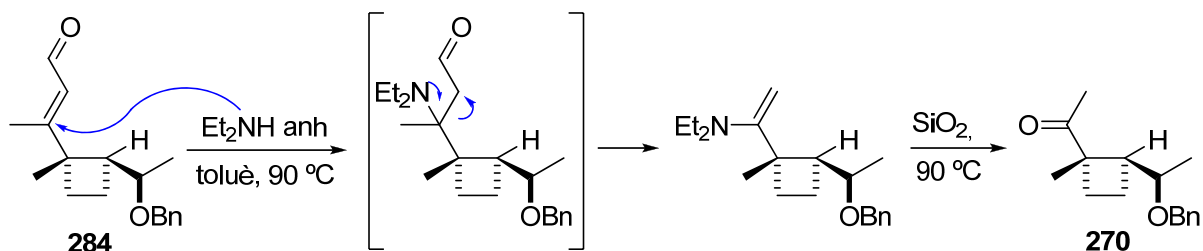
Esquema 115. Obtenció del ciclohexadiè **288**.

També s'obté una petita proporció (8%) de la metilcetona **270**. Per cromatografia de gasos s'observa l'aparició del pic corresponent a **270** durant la reacció amb  $\text{Me}_2\text{NH}$  aquosa. Aquest fet s'explicaria per una reacció retro aldòlica de l'aldehid  $\alpha,\beta$ -insaturat **284**, deguda a la presència d'aigua al medi de reacció (Esquema 116).



**Esquema 116.** Reacció retro aldòlica secundària de **284** per tractament amb  $\text{Me}_2\text{NH}$  aquosa.

Per tal d'evitar aquesta reacció secundària, s'ha assajat la reacció d'enaminació amb  $\text{Et}_2\text{NH}$  i en condicions anhidres, no obstant, també s'ha observat la formació de la metilcetona **270**. Aquest fet ens indica que la pròpia amina secundària també indueix la reacció retro aldòlica (Esquema 117).

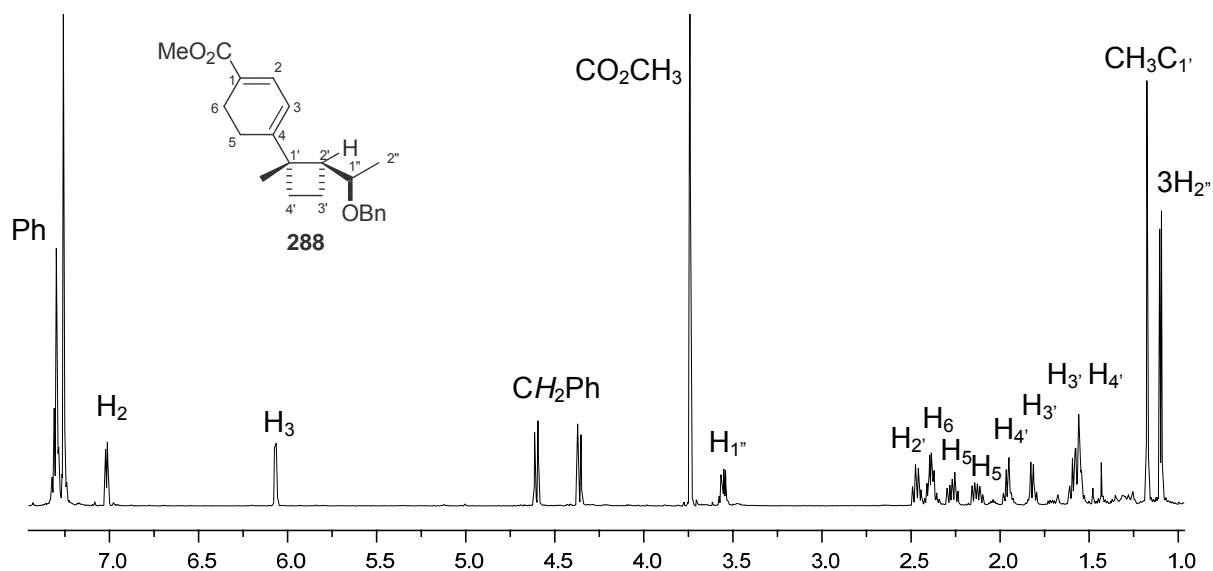


**Esquema 117.** Reacció retro aldòlica de **284** per tractament amb  $\text{E}_2\text{NH}$  anhidra.

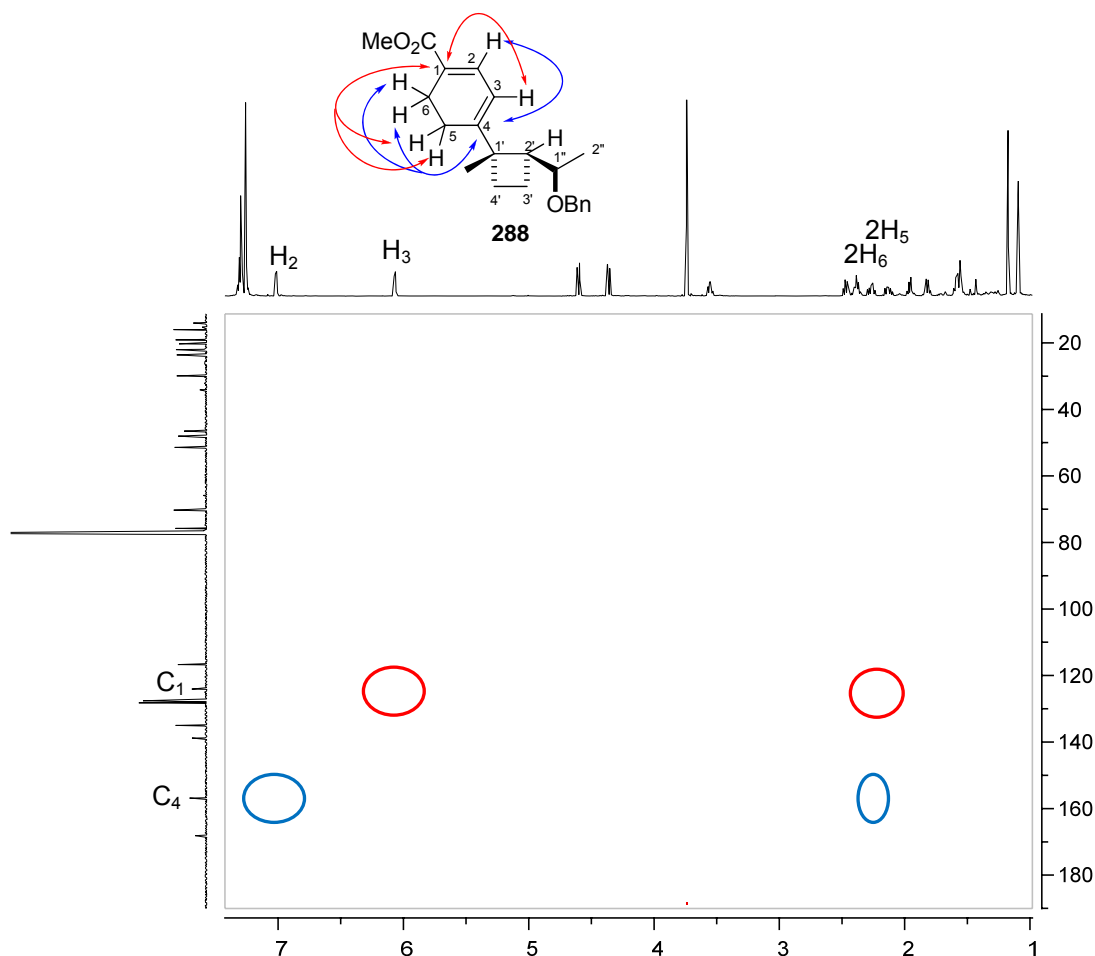
En canviar l'amina emprada, s'ha obtingut el ciclohexadiè **288** amb un rendiment global dels 4 passos, des de la mescla **283**, del 45%. Això és degut a la major dificultat observada en la reacció d'eliminació de la  $\text{Et}_2\text{NH}$  en presència de sílica.

L'elucidació estructural de **288** s'ha portat a terme mitjançant mètodes espectroscòpics, confirmant així la regioquímica obtinguda en la reacció de Diels-Alder (Figura 40).

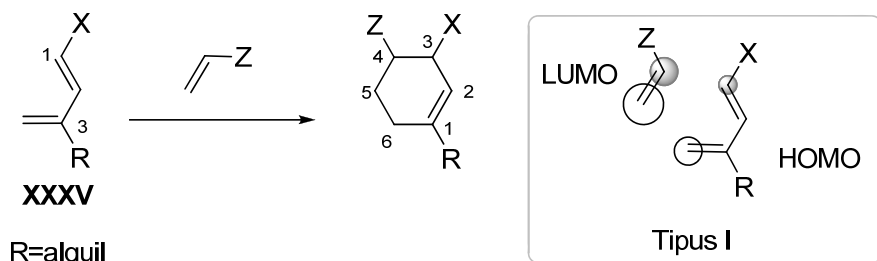
Com es pot observar en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, els dos senyals olefínics a 7.02 ppm i 6.07 ppm, corresponents a H-2 i a H-3, confirmen que la reacció de Diels-Alder ha funcionat i que, després de l'eliminació de  $\text{Me}_2\text{NH}$ , s'ha format un sistema diènic conjugat amb el grup èster, ja que el senyal corresponent a H-2 apareix a camps baixos (7.02 ppm). Els senyals corresponents a la resta de protons de l'anell de ciclohexadiè (H-5 i H-6) apareixen entre 2.5 i 1.5 ppm.

Figura 40. Espectre  $^1\text{H}$ -RMN de **288**.

La regioquímica del producte ciclohexadiènic, amb el grup èster en *para* al grup ciclobutil, queda reflectida en l'experiment d'HMBC (Figura 41). Amb aquesta metodologia s'observa pic creuat entre C-4 i H-2 i entre C-4 i els 2 protons H-6. També s'observa pic creuat entre C-1 i el protó olefínic H-3 i entre C-1 i els dos protons H-5, els quals estableixen també aquesta substitució de l'anell de 6.

Figura 41. Espectre HMBC de **288**.

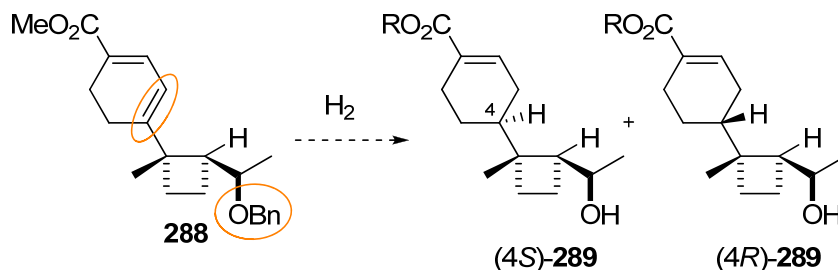
Considerant l'assignació de la substitució de l'anell de 6 baules mitjançant mètodes espectroscòpics, es comprova que en la reacció de Diels-Alder del diè **286** a acrilat de metil, s'obté una regioselectivitat total cap al cicloadducte en què el grup èster es troba en *orto* amb el grup amina. Aquesta selectivitat coincideix amb les prediccions descrites per la teoria OMF, basades en la grandària dels coeficients atòmics dels orbitals moleculars frontera (Esquema 118).



**Esquema 118.** Regioselectivitat prevista segons la teoria OMF en la reacció d'un diè amb un grup electrodonador (X) a C-1 i un grup alquil (R) a C-3 **XXXV** i un dienòfil amb un grup electroatrant (Z).

## 7. PREPARACIÓ DEL CICLOHEXÈ **XXXI**

En aquesta etapa, caldrà optimitzar les condicions de reacció per tal d'hidrogenar selectivament l'èter benzílic i el doble enllaç  $\gamma,\delta$ , mantenint el doble enllaç  $\alpha,\beta$  inalterat i així fer, en una sola etapa, dues transformacions químiques (Esquema 119).

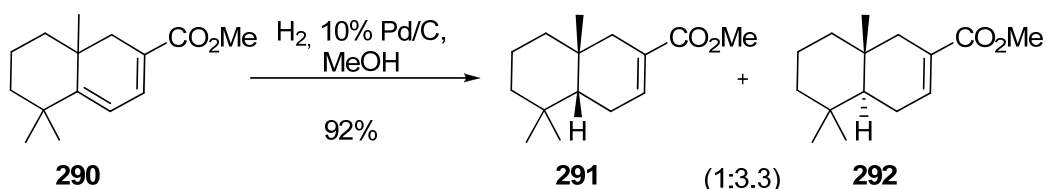


**Esquema 119.** Preparació de l'intermedi **289**.

En aquesta reacció d'hidrogenació, es crea un nou centre estereogènic, la configuració del qual només ha estat assignada en el producte natural cumacrè, **15**, però no en el dunnia, **14**.

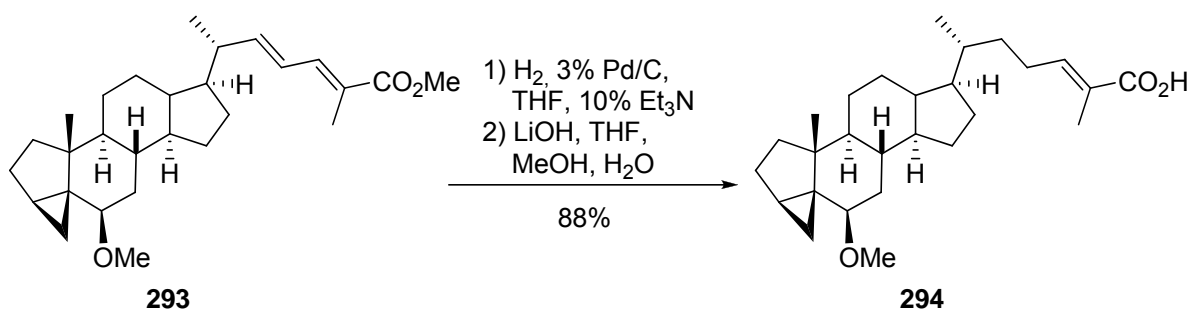
### 7.1. Reacció d'hidrogenació de 288

Snowden i col., en un dels seus treballs per obtenir ciclohexencarboxilats, també assagen la reacció d'hidrogenació de forma selectiva per al doble enllaç  $\gamma,\delta$ , mantenint el doble enllaç  $\alpha,\beta$  inalterat.<sup>101</sup> Aquesta reacció es duu a terme a escala de 16 g, amb el sistema connectat a una bureta de gasos saturada d'H<sub>2</sub> a pressió atmosfèrica, amb Pd/C al 10% i en MeOH, obtenint-se en 20 min els productes esperats **291** i **292**, amb un 92% de rendiment i una proporció d'1:3.3 (Esquema 120).



**Esquema 120.** Reacció d'hidrogenació selectiva, Snowden i col. (1989).

Corey i Giroux, en la síntesi de l'àcid dafachronic A, descriuen una reacció d'hidrogenació similar utilitzant THF com a dissolvent amb una pressió d'H<sub>2</sub> d'1 bar durant 20 minuts (Esquema 121).<sup>106</sup>



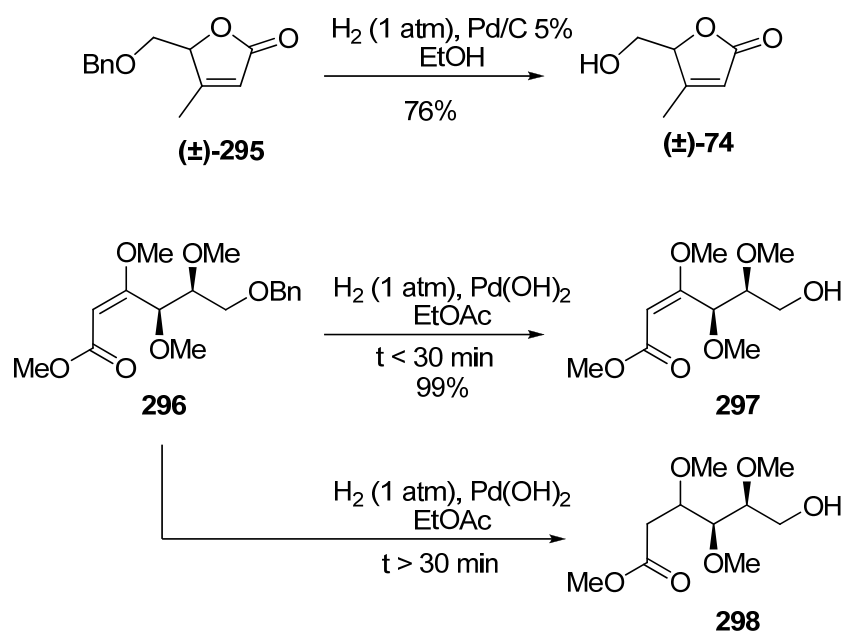
**Esquema 121.** Reacció d'hidrogenació selectiva, Corey i Giroux (2007).

També s'han trobat exemples on s'hidrogena selectivament un èter benzílic en presència d'un doble enllaç conjugat amb un grup carbonil, com per exemple en la síntesi de la umbelactona racèmica publicada per Cayne i col.<sup>107</sup> on es trenca un èter benzílic amb H<sub>2</sub> a pressió atmosfèrica, en el si d'EtOH mantenint inalterat el doble enllaç conjugat (Esquema 122). Un altre exemple és el de DeRoy i Charette en la síntesi del (+)-cistotiazole A.<sup>108</sup> En aquest darrer exemple s'ha de controlar meticulosament el temps de reacció per evitar la hidrogenació del doble enllaç. No s'han trobat exemples en què es doni la hidrogenació selectiva d'un èter benzílic i un doble enllaç en  $\gamma, \delta$ , en presència d'un doble enllaç en  $\alpha, \beta$ .

<sup>106</sup> Corey, E. J.; Giroux, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9866-9867.

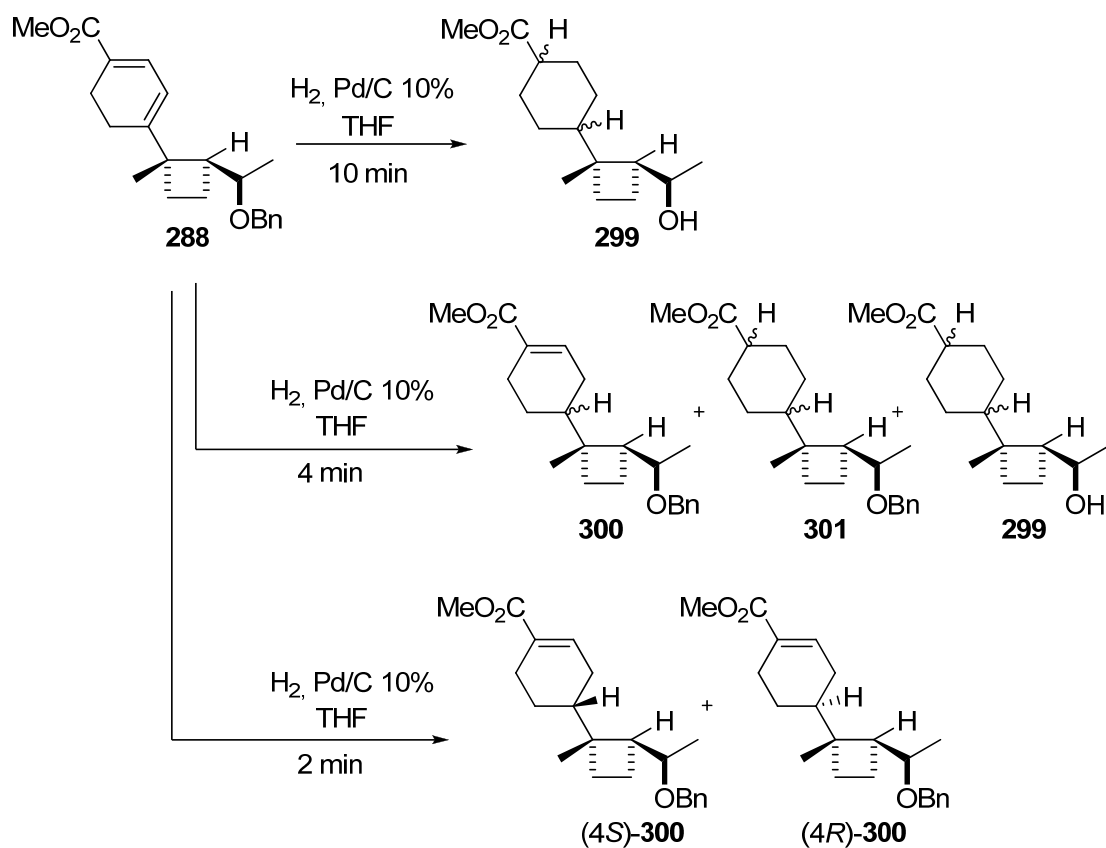
<sup>107</sup> Cayne, D.; Frobese, A. S.; Ukachukwu, V. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 740-741.

<sup>108</sup> DeRoy, P. L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4163-4165.



**Esquema 122.** Reacció d'hydrogenació selectiva, Cayne i col. (1983) i DeRoy i Charette (2003).

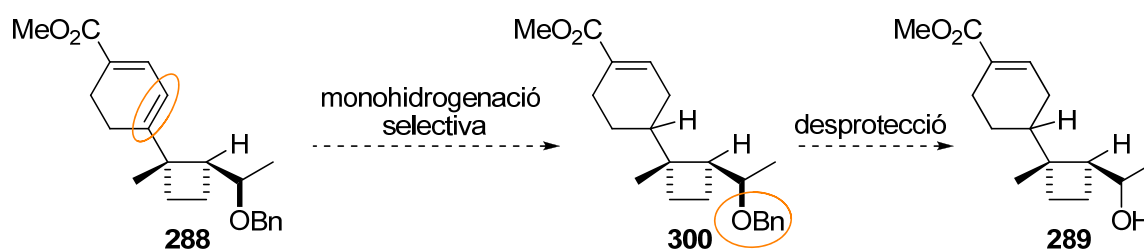
Considerant aquests precedents, s'ha decidit dur a terme la reacció d'hydrogenació de **288** en una solució en THF saturada amb  $H_2$  a pressió atmosfèrica i amb Pd/C al 10% (Esquema 123). El progrés de la reacció s'ha seguit per cromatografia de gasos.



**Esquema 123.** Reacció d'hydrogenació de **288** amb diferents temps de reacció.

Amb un temps de reacció de 10 minuts, s'obté la mescla 1:1 de 2 productes totalment reduïts **299**, on també s'ha desprotegit l'alcohol. Si la reacció es deixa reaccionar durant 4 minuts, s'obté una mescla de productes mono (**300**, 2 isòmers), di (**301**, 2 isòmers), i trihidrogenats (**299**, 2 isòmers). Quan la mescla es deixa reaccionar durant tan sols 2 minuts, s'obté la mescla 1:1 de dos isòmers on s'ha hidrogenat únicament el doble enllaç  $\gamma,\delta$ , (4*S*)- i (4*R*)-**300**. En cap dels casos s'obté el producte desitjat **289**, en què s'hauria d'haver hidrogenat el doble enllaç  $\gamma,\delta$  i l'èter benzílic, tot mantenint inalterat el doble enllaç  $\alpha,\beta$ .

Aquests resultats suggereixen que la selectivitat en la hidrogenació de **288** segueix el següent ordre: primer s'hidrogena el doble enllaç  $\gamma,\delta$ ; en segon lloc ho fa el doble enllaç  $\alpha,\beta$  i finalment es trenca l'èter benzílic. Per tant, sembla difícil l'obtenció del producte hidroxílic i monoinsaturat **289**. És per això que s'ha decidit optimitzar les condicions per tal de realitzar una monohidrogenació selectiva dels dobles enllaços seguida del trencament de l'èter benzílic mitjançant una altra metodologia que mantingui la insaturació inalterada (Esquema 124).



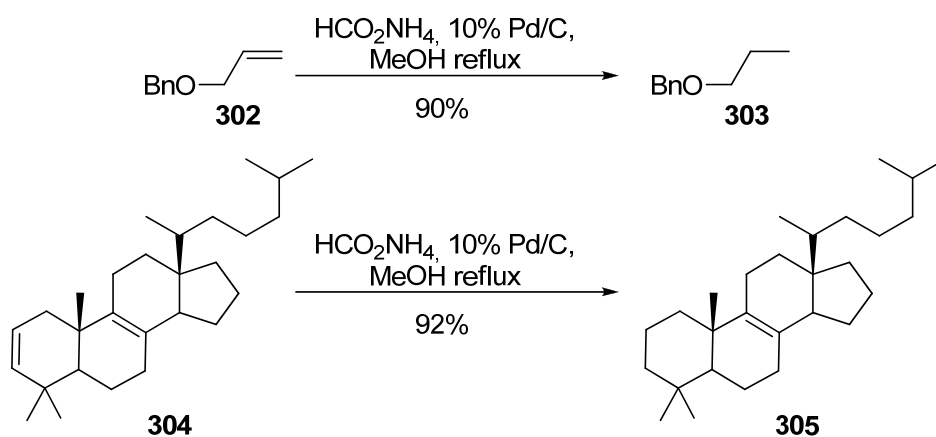
Esquema 124. Preparació de l'intermedi **289**.

Davant la manca de control observada en la hidrogenació mitjançant l'ús d'una bureta de gasos, s'ha proposat canviar la metodologia i utilitzar una font d'hidrogen que permeti controlar el nombre d'equivalents quan es treballa a petita escala.

## 7.2. Reacció d'hidrogenació de 288 amb formiat amònic

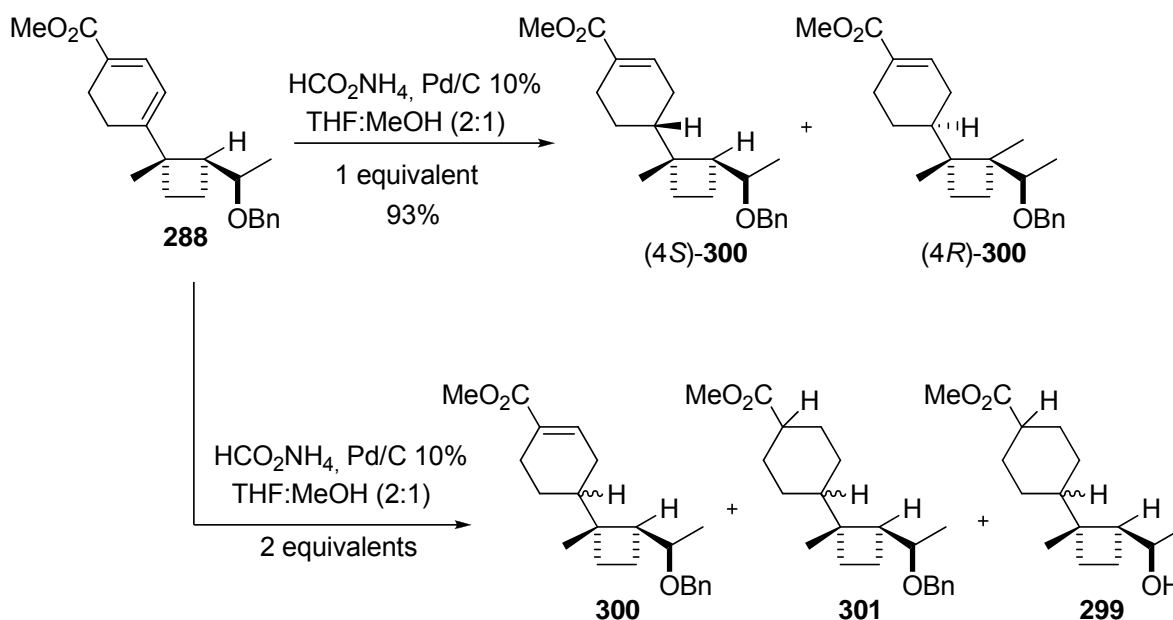
El formiat amònic és un compost que, en presència de dissolvents pròtics a alta temperatura, genera  $H_2$  i  $CO_2$ . D'aquesta manera es pot controlar el nombre d'equivalents d' $H_2$  presents en el medi de reacció. Per exemple, Paryzec i col. descriuen tot un ventall de reaccions d'hidrogenació seguint aquesta metodologia en què s'aconsegueixen molt bones selectivitats en tots els casos.<sup>109</sup> En el primer exemple mostrat en l'Esquema 125, s'observa la hidrogenació del doble enllaç en front del trencament de l'èter benzílic amb una quimioselectivitat total. En el segon exemple s'observa la regioselectivitat per la insaturació disubstituïda respecte la tetrasubstituïda.

<sup>109</sup> Paryzec, Z.; Koenig, H.; Tabaczka, B. *Synthesis* **2003**, 2023-2026.



**Esquema 125.** Exemples de reacció d'hidrogenació selectiva amb formiat amònic, Paryzek i col. (2003).

En tractar **288** amb un equivalent de formiat amònic, amb Pd/C, en el si de THF:MeOH, s'obté una mescla 1:1 dels productes monohidrogenats (4*S*)- i (4*R*)-**300** amb un 93% de rendiment (Esquema 126).



**Esquema 126.** Reacció d'hidrogenació de **288** amb formiat amònic utilitzant 1 i 2 equivalents.

Si es duplica el nombre d'equivalents de formiat amònic s'obté una mescla de productes mono, di i trihidrogenats (Esquema 126). El temps de reacció no influeix en aquests resultats.

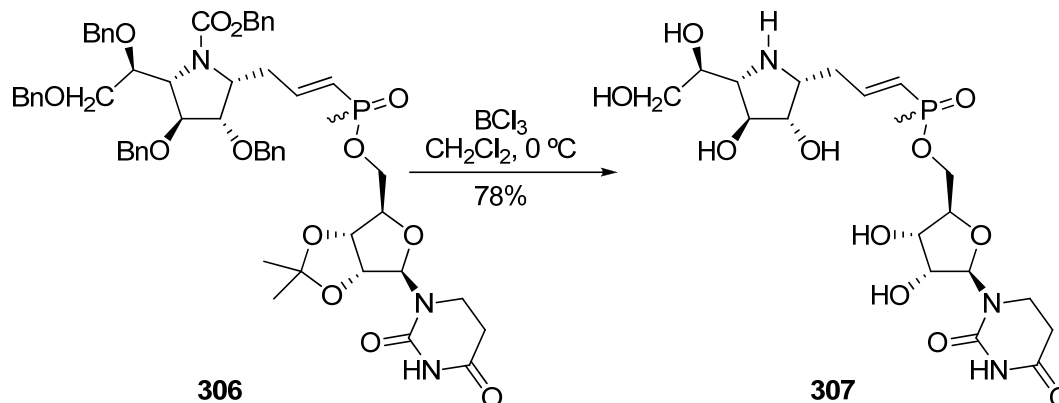
Mitjançant aquest mètode, s'ha pogut preparar la mescla 1:1 de (4*S*)- i (4*R*)-**300** amb bon rendiment i de forma controlada i reproduïble. Malauradament, no s'han pogut separar els dos diastereòmers mitjançant mètodes cromatogràfics.

S'ha decidit continuar la ruta sintètica amb la mescla de diastereòmers i posteriorment, un cop assolida l'estructura completa de **14** i **15**, optimitzar la reacció d'hidrogenació per tal que sigui diastereoselectiva.



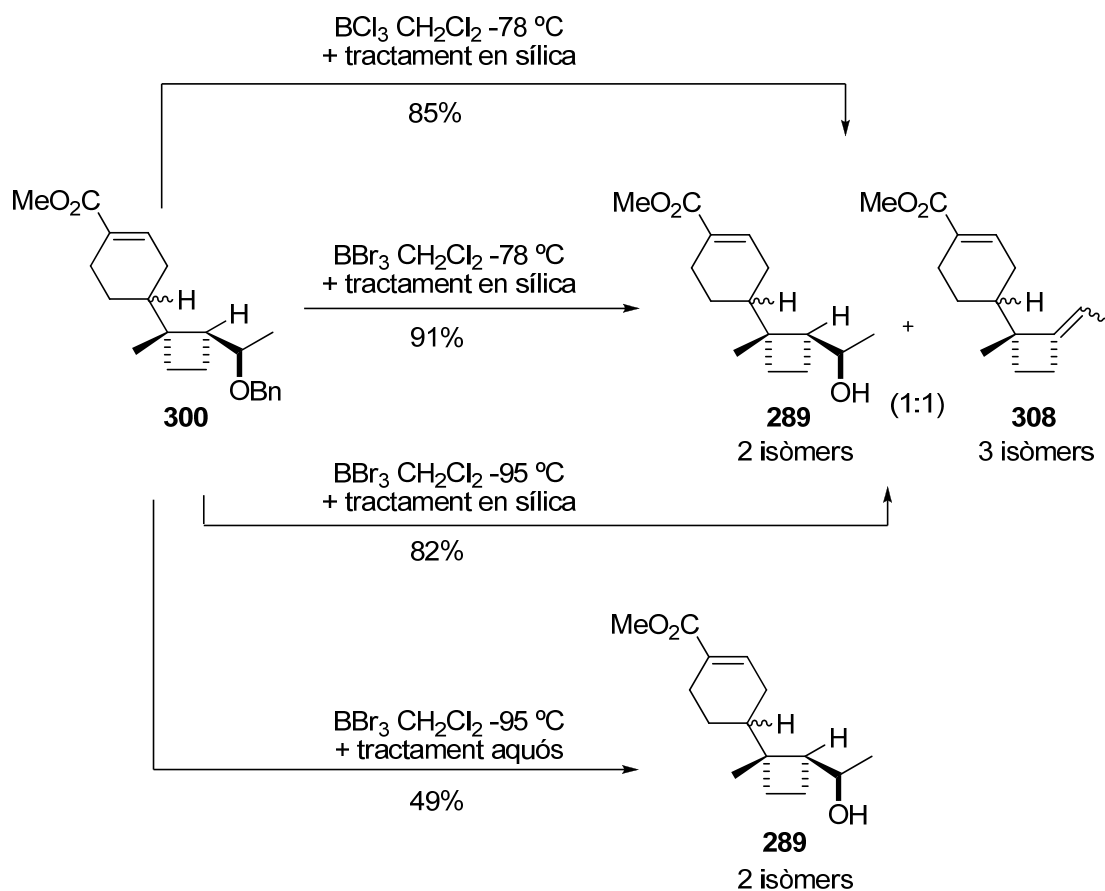
7.3. Trencament de l'èter benzílic de 300

Un mètode molt utilitzat per al trencament d'èters benzílics evitant la hidrogenació és l'ús d'un àcid de Lewis com  $\text{BCl}_3$ . Per exemple, Martin i col. utilitzen aquest procediment en un treball dedicat a la preparació d'iminosucre (Esquema 127).<sup>110</sup>



Esquema 127. Trencament d'èters benzílics amb  $\text{BCl}_3$ , Martin i col. (2008).

En tractar la mescla 1:1 dels èters benzílics (4S)- i (4R)-**300** amb  $\text{BCl}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  s'obté una mescla dels productes esperats (4S)- i (4R)-**289** i 3 productes de deshidratació **308** (Esquema 128)



Esquema 128. Reacció de trencament de l'èter benzílic amb àcids de Lewis.

<sup>110</sup> Liautard, V.; Desvergnès, V.; Itoh, K.; Liu, H.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3103-3115.

Per tal d'evitar aquesta deshidratació també s'ha provat l'ús de  $\text{BBr}_3$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Malauradament, els resultats han estat els mateixos. Si la reacció es duu a terme a  $-95\text{ }^\circ\text{C}$ , a diferència dels casos anteriors, la major part del producte deshidratat no es forma durant la reacció, sinó que es forma en entrar en contacte amb la sílica.

Per evitar el contacte amb la sílica s'ha decidit fer un tractament aquós. Amb aquestes condicions, es minimitza la formació dels productes de deshidratació **308**, però disminueix el rendiment de (4*S*)- i (4*R*)-**289** fins al 49% (Esquema 128). No és possible separar els diastereòmers mitjançant cromatografia en columna.

Per  $^1\text{H}$ -RMN s'observa la desaparició dels senyals benzílics (Figura 42). Per altra banda, la presència del protó  $\text{H-1}''$  a l'espectre  $^1\text{H}$ -RMN, junt amb els resultats d'espectroscòpia de masses d'alta resolució, confirmen l'absència de deshidratació. En l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN es veu clarament la presència de dos isòmers amb proporció 1:1.

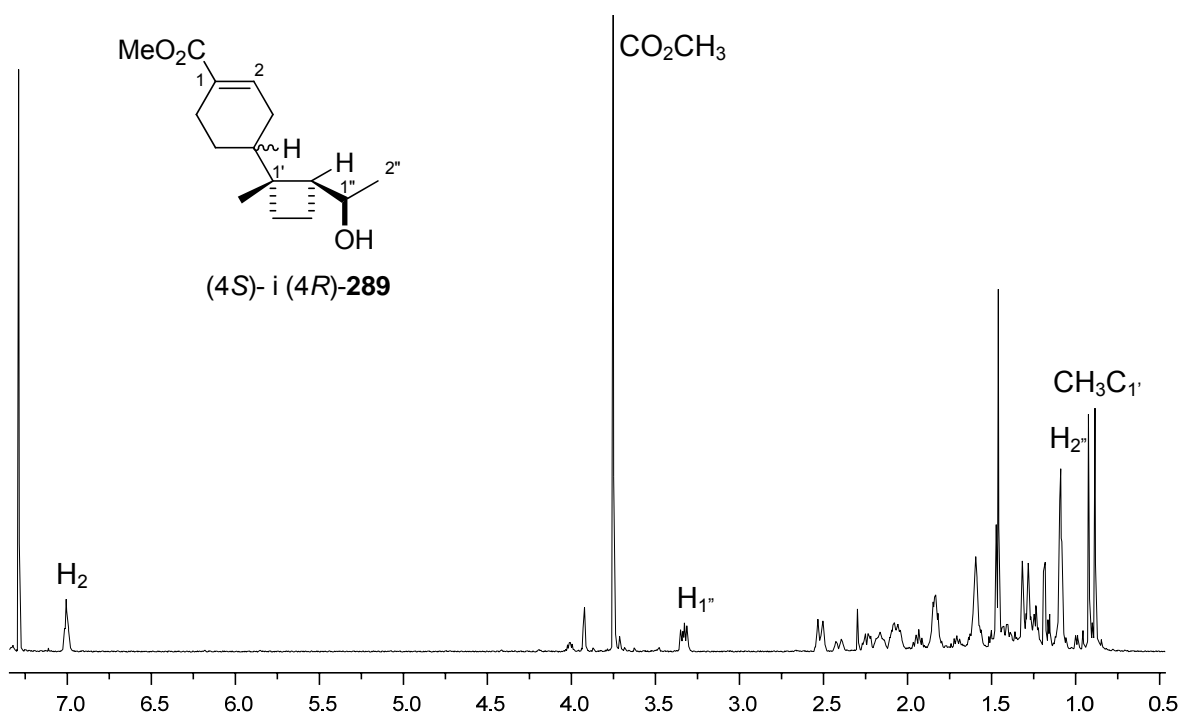
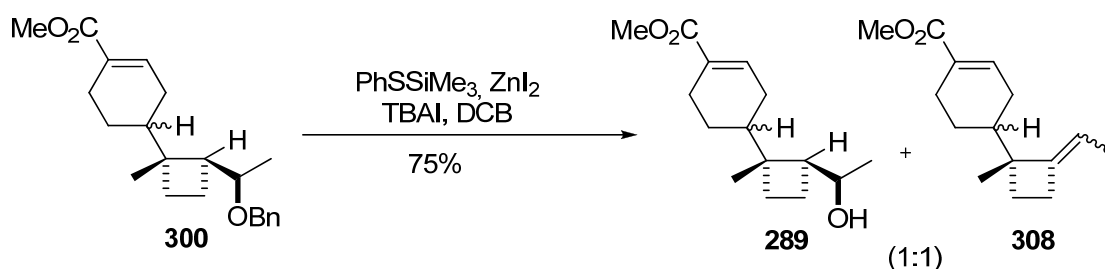


Figura 42. Espectre  $^1\text{H}$ -RMN de la mescla de (4*S*)- i (4*R*)-**289**.

Els productes de deshidratació **308** presenten els senyals corresponents al protó olefínic  $\text{H-1}''$  entre 5.22 i 5.08 ppm en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN.

També s'ha assajat un altre mètode de desbenzilació utilitzant feniltiotrimetilsilà,  $\text{ZnI}_2$  i TBAI en DCB.<sup>111</sup> Amb aquestes condicions també han aparegut els productes de deshidratació **308** (Esquema 129).

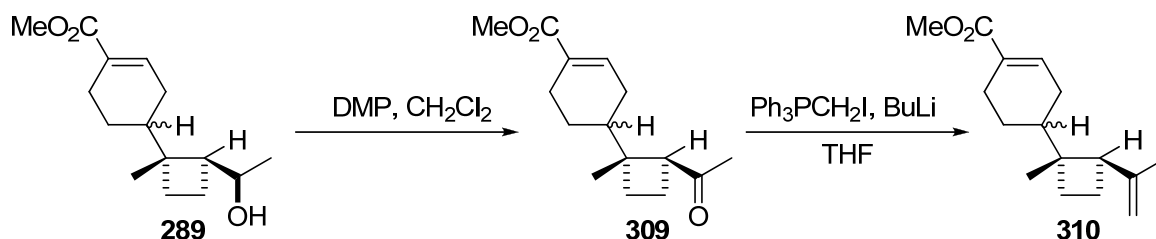
<sup>111</sup> Hanessian, S.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2305-2308.



**Esquema 129.** Reacció de trencament de l'èter benzílic amb feniltiotrimetilsilà.

## 8. OXIDACIÓ I REACCIÓ D'OLEFINACIÓ DE L'INTERMEDI 289

Un cop obtinguts els alcohols (4*S*)- i (4*R*)-**289**, només falta portar a terme una oxidació per a obtenir la corresponent metilcetona **309** que seguidament es sotmetrà a una reacció d'olefinació que conduirà, gràcies a la incorporació del darrer carboni, a l'estructura completa del dunnia, **14**. Així, s'ha proposat realitzar una reacció de Wittig de la cetona provinent de l'oxidació de (4*S*)- i (4*R*)-**289**, amb iodur de trifenilmetilfosfoni (Esquema 130).

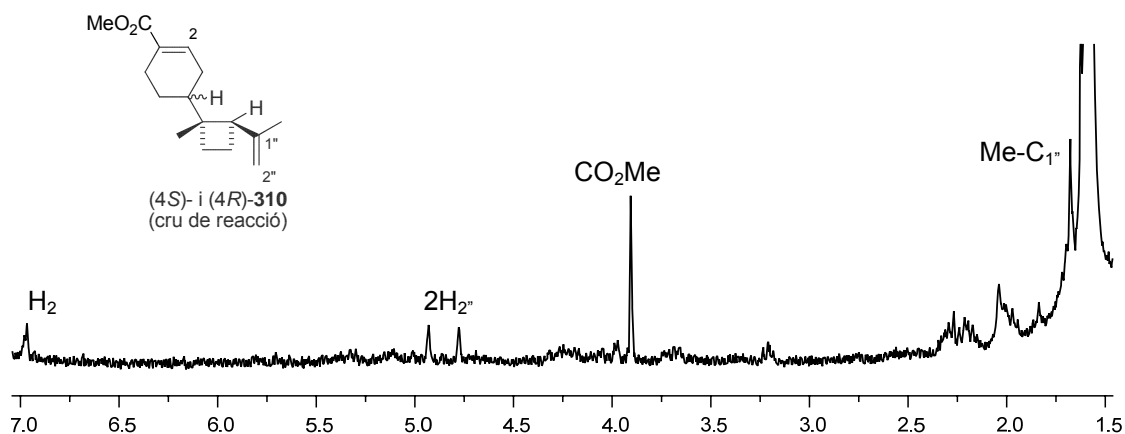


**Esquema 130.** Reacció d'oxidació de **289** i reacció de Wittig.

La mescla dels alcohols (4*S*)- i (4*R*)-**289** s'ha tractat amb l'oxidant de Dess Martin en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , observant-se per cromatografia de capa fina la total desaparició del substrat de partida. Els compostos ciclobutànics amb un carboni carbonílic en  $\alpha$  tenen una gran tendència a epimeritzar, tal com s'ha observat en intermedis previs de la ruta sintètica. És per això, que després del tractament aquós s'ha decidit passar a la següent etapa sense purificar el cru per cromatografia en columna.

Seguidament, la mescla de cetones (4*S*)- i (4*R*)-**309** s'addiciona sobre l'ilur de fòsfor generat per la reacció de iodur de trifenilmetilfosfoni amb BuLi. La mescla es deixa reaccionar durant 14 h, observant-se la desaparició de la cetona de partida per cromatografia de capa fina. En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, s'observa la presència, en molt poca quantitat, de la mescla de les olefines (4*S*)- i (4*R*)-**310**, degut a l'aparició dels senyals corresponents als protons olefínics a 4.78 i 4.93 ppm i del singlet a 1.68 ppm, corresponent al metil al·lílic (Figura 43). En l'espectre del cru no s'observen els alcohols

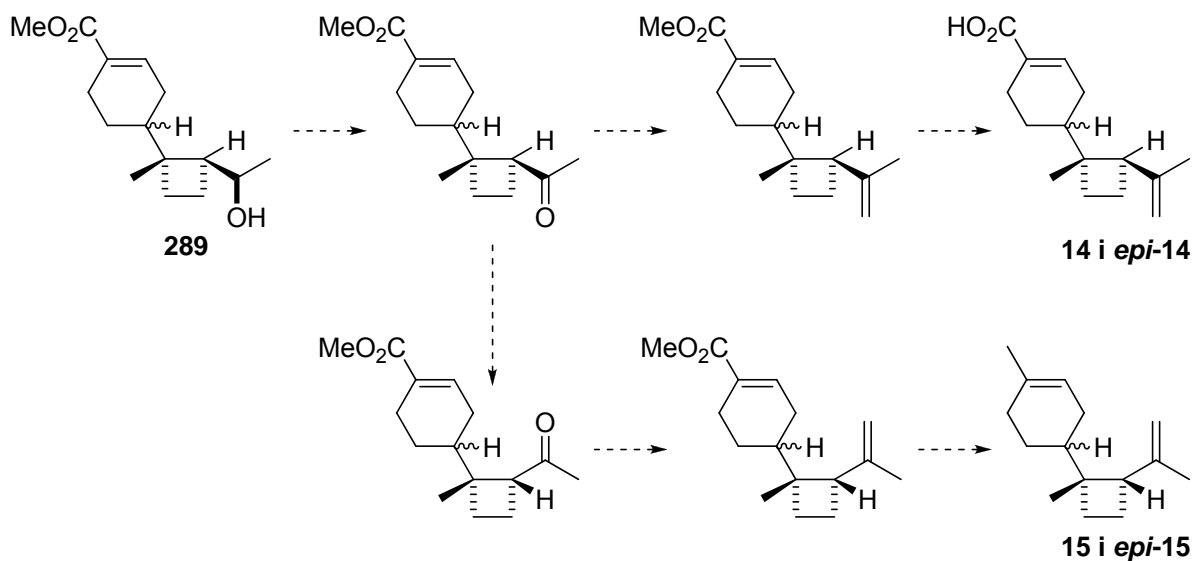
**289**, ni tampoc els senyals característics d'una metilcetona (un singlet al voltant de 2 ppm).



**Figura 43.** Espectre  $^1\text{H}$ -RMN del cru de la reacció de Wittig per a l'obtenció de (4S)- i (4R)-**310**.

Malauradament, no s'han pogut aïllar els productes (4S)- i (4R)-**310**, degut a l'alta volatilitat d'aquests i, probablement, al baix rendiment obtingut en la reacció de Wittig.

Tot i que la síntesi dels productes naturals dunnia, **14**, i cumacrè, **15**, no s'ha pogut completar, la mescla dels alcohols (4S)- i (4R)-**289** és un intermedi molt avançat al qual només li falta optimitzar la reacció d'olefinació i realitzar una reacció de saponificació per culminar la síntesi del dunnia, **14**. Per a la síntesi del cumacrè, **15**, caldrà epimeritzar la metilcetona com a pas previ a l'olefinació i, com a darrer pas, reduir l'èster metílic a un grup metil.



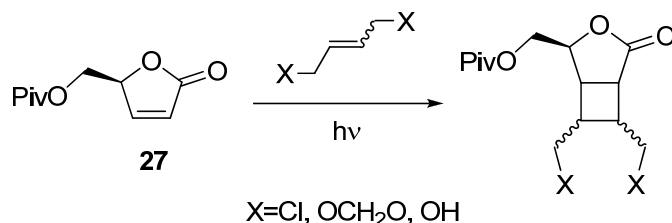
**Esquema 131.** Ruta sintètica requerida per assolir els productes naturals dunnia, **14**, i cumacrè, **15**.

## *VIII. Resum i conclusions*

---

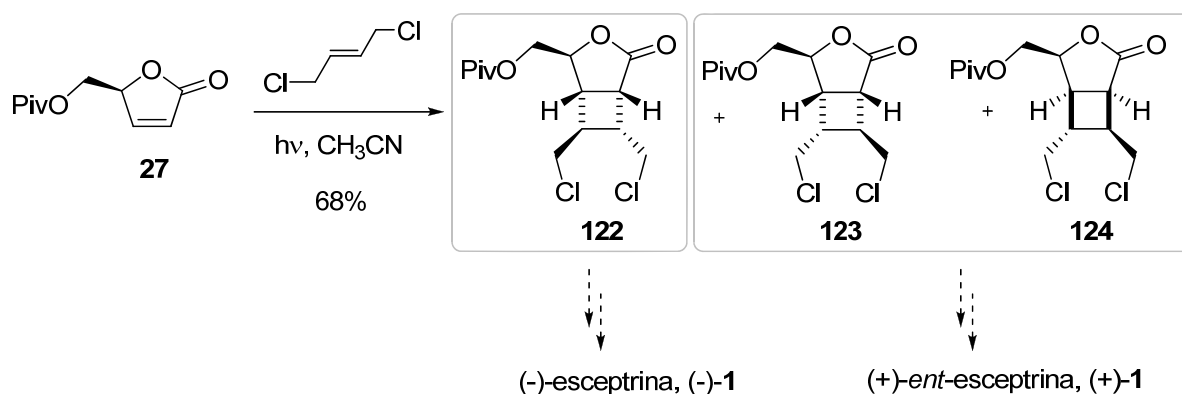


i. S'ha dut a terme un estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (-)-(S)-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **27**, a diferents 2-butens 1,4-disubstituïts simètrics, en el marc d'un projecte amb l'objectiu de preparar derivats ciclobutànics tetrasubstituïts (Esquema 132).



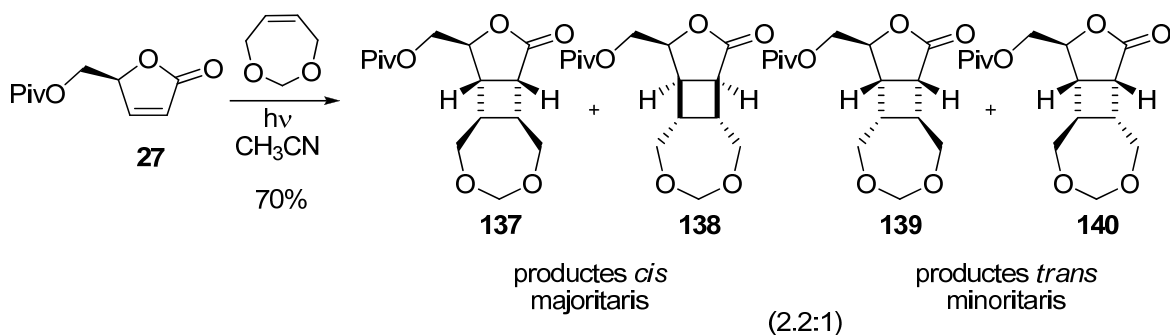
**Esquema 132.** Estudi de reactivitat fotoquímica de **27** a 2-butens 1,4-disubstituïts simètrics.

Com a resultat d'aquest estudi s'ha arribat a la conclusió que els millors resultats per tal d'assolir la síntesi de productes naturals ciclobutànics amb una estereoquímica *trans* s'obtenen en utilitzar l'(*E*)-1,4-dicloro-2-butè en acetonitril com a dissolvent. D'aquesta manera s'ha aconseguit preparar els cicloadductes *trans* **122**, **123** i **124** amb un 68% de rendiment, els quals podrien conduir a la síntesi de la (-)-esceptrina i la (+)-*ent*-esceptrina **1** (Esquema 133).



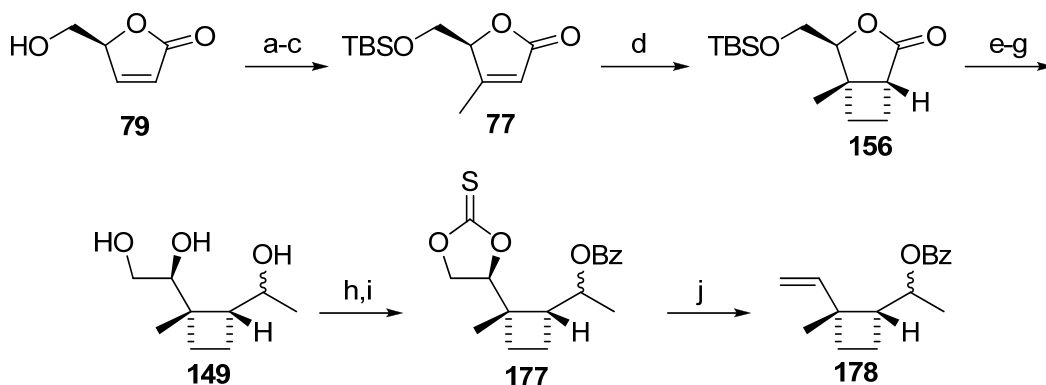
**Esquema 133.** Preparació dels productes ciclobutànics **122**, **123** i **124**.

També es conclou que en utilitzar la (*Z*)-5,7-dihidro-1,3-dioxepina en acetonitril s'aconsegueix minimitzar la rotació de les espècies 1,4-biradicalàries afavorint una disposició *cis* entre les cadenes provinents de l'alquè en els cicloadductes (Esquema 134).



**Esquema 134.** Preparació dels productes dioxepànics **137**, **138**, **139** i **140**.

ii. S'han preparat els intermedis olefínics (1*S*)- i (1*R*)-**178** en 10 passos i un 15% de rendiment global des de la furanona assequible comercialment **79**. S'ha assajat sense èxit la reacció de Diels-Alder de les olefines (1*S*)- i (1*R*)-**178** a isoprè i al diè de Danishefsky amb irradiació per microones (Esquema 135).



a) TBSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (91%); b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, THF (91%); c) dioxà reflux (77%); d) etilè, hv, acetona (62%); e) DIBAL-H, toluè (80%); f) MeLi, THF; g) FTBA, THF (91% 2 passos); h) TCDI, THF (91%); i) BzCl, pir., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (89%); j) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, 40 °C (63%).

**Esquema 135.** Preparació dels productes olefínics (1*S*)- i (1*R*)-**178**.

iii. S'ha portat a terme un estudi de la reacció de Diels-Alder per irradiació de microones amb diferents diens i dienòfils (Figura 44). S'han avaluat paràmetres com la temperatura, la potència i el dissolvent. Com a resultat d'aquest estudi s'ha arribat a les següents conclusions:

- per construir l'anell de ciclohexè present en els productes naturals dunnià, **14**, i cumacrè, **15**, un dienòfil funcionalitzat amb una sulfona és una bona opció de reactivitat,
- el diè de Danishefsky és el que dona millor activitat i regioselectivitat en la reacció de Diels-Alder i
- la irradiació amb microones disminueix dràsticament els temps en la reacció de Diels-Alder respecte a la calefacció convencional.



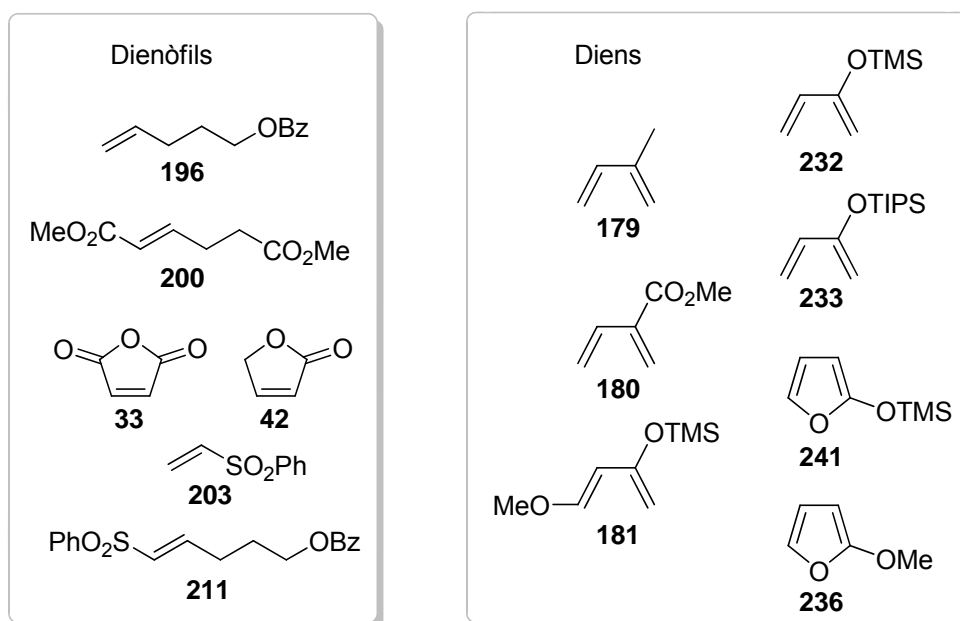
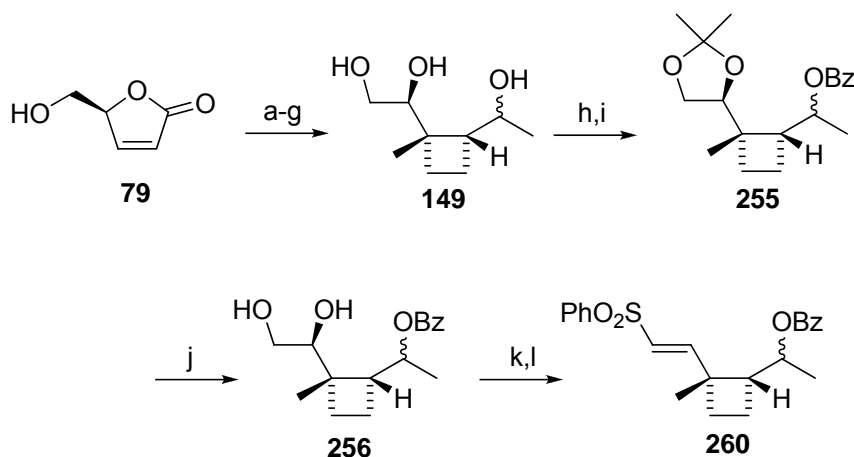


Figura 44. Dienòfils i diens utilitzats en l'estudi de la reacció de Diels-Alder.

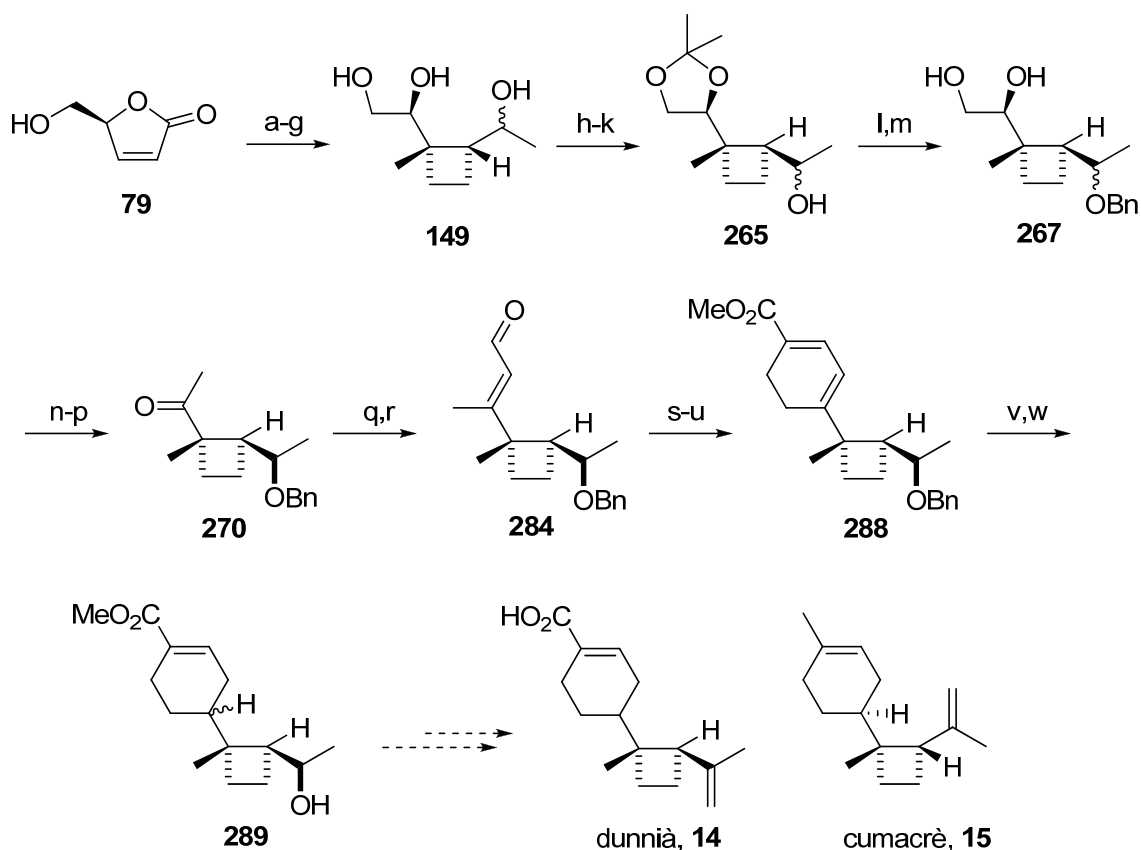
- iv. S'han preparat els intermedis olefínics (1*S*)- i (1*R*)-**260** en 12 passos i un 13% de rendiment global des de **79** (Esquema 136). S'ha assajat la reacció de Diels-Alder de les olefines (1*S*)- i (1*R*)-**260** a isoprè i al Diè de Danishefsky amb irradiació per microones, essent les conversions nul·les en ambdós casos.



a) TBSCl, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (91%); b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , THF (91%); c) dioxà reflux (77%); d) etilè,  $h\nu$ , acetona (62%); e) DIBAL-H, toluè (80%); f) MeLi, THF; g) FTBA, THF (91% 2 passos); h) acetona, HCl,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (90%); i) BzCl, pir.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (84%); j) *p*-TsOH, MeOH (80%); k)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , pir., THF; l) i.  $\text{MeSO}_2\text{Ph}$ , BuLi, THF; ii.  $(\text{EtO})_2\text{POCl}$  (73% 2 passos).

Esquema 136. Preparació dels producte olefínics (1*S*)- i (1*R*)-**260**.

- v. S'han preparat els productes ciclohexènics (4*S*)- i (4*R*)-**289** en 23 passos i un 5% de rendiment global des de **79** (Esquema 137). Els ciclohexens (4*S*)- i (4*R*)-**289** són un intermedi molt avançat per a la síntesi del dunnia, **14**, i el cumacrè, **15**, ja que contenen pràcticament tot l'esquelet present als productes naturals.



a) TBSCl, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (91%); b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , THF (91%); c) dioxà reflux (77%); d) etilè,  $h\nu$ , acetona; e) DIBAL-H, toluè (80%); f) MeLi, THF; g) FTBA, THF (91% 2 passos); h) acetona, HCl,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (90%); i) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; j)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH; k)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH (62% 3 passos); l) BnBr, NaH, NaI, THF (98%); m) *p*-TsOH, MeOH (97%); n)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , pir., THF; o) MeLi, THF (88% 2 passos); p) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (95%); q) clorur d'etinilmagnesi, THF (quant.); r)  $[\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3]$ , toluè MW 120 °C; s)  $\text{Me}_2\text{NH}$  40%, toluè; t) acrilat de metil, MW 150 °C; u)  $\text{SiO}_2$  (51% 4 passos); v)  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , Pd/C, MeOH (93%); w)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (49%).

Esquema 137. Preparació de l'intermedi ciclohexènic 289.

*IX. Experimental part*

---



## GENERAL METHODS

Commercially available reagents were used as received. The solvents were dried by distillation over the appropriate drying agents. All reactions were performed avoiding moisture by standard procedures and under nitrogen atmosphere.

All the reactions were monitored by analytical thin-layer chromatography (TLC) using silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plates (0.25 mm thickness) and/or gas chromatography (GC) using a Hewlett Packard 6890 GC coupled to a Hewlett Packard 3390A integrator and with a capillary column coated with a crosslinked dimethyl silicon phase (12 m x 0.2 mm x 0.22  $\mu$ m). The programs used were:

- Program 1:  $T_{\text{injector}}$ : 240 °C,  $T_{\text{detector}}$ : 300 °C,  $T_1$ : 160 °C,  $t_1$ : 2 min, rate: 10 °C/min,  $T_2$ : 260°C
- Program 2:  $T_{\text{injector}}$ : 240 °C,  $T_{\text{detector}}$ : 300 °C,  $T_1$ : 80 °C,  $t_1$ : 2 min, rate: 10 °C/min,  $T_2$ : 260°C
- Program 3:  $T_{\text{injector}}$ : 240 °C,  $T_{\text{detector}}$ : 300 °C,  $T_1$ : 120 °C,  $t_1$ : 2 min, rate: 8 °C/min,  $T_2$ : 260°C
- Program 4:  $T_{\text{injector}}$ : 240 °C,  $T_{\text{detector}}$ : 300 °C,  $T_1$ : 180 °C,  $t_1$ : 2 min, rate: 10 °C/min,  $T_2$ : 260°C

Column chromatography was performed using silica gel 60 Å, particle size 35-70  $\mu$ m. Solutions were concentrated using an evaporator at 15-20 Torr.

Melting points were determined on a Kofler Reichert hotbanche and are uncorrected.

$^1\text{H-NMR}$  at 250, 360, 400, 500 or 600 MHz,  $^{13}\text{C-NMR}$  at 62.9, 90.6 or 100.6 MHz, were recorded at the *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*. NMR signals were assigned with the help of DEPT, COSY, HSQC, HMQC, HMBC, n.O.e. differential and NOESY experiments.

Infrared spectra were recorded on a Sapphire-ATR Spectrophotometer. Peaks are reported in  $\text{cm}^{-1}$ .

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded at the *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona* in a Bruker micrOTOFQ spectrometer using ESIMS (QTOF).

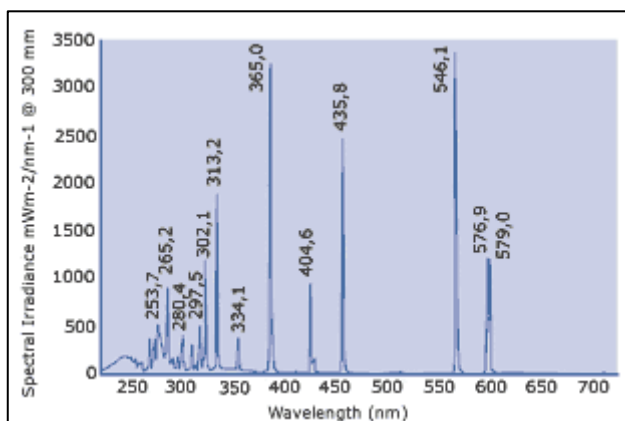
Microanalyses were performed at the *Servei d'Anàlisi Elemental de la Universitat Autònoma de Barcelona*.

Optical rotations values were measured on a Propol Automatisches Dr. Kermchen polarimetre at  $20 \pm 2$  °C and through a 0.05 dm optical path length.

The photochemical reactions were conducted with a 125W high pressure mercury lamp (Cathodeon HPK125) and with a 400W high pressure mercury lamp (400W MP lamp 3040 photochemical reactors LTD) (Figures 45 and 46). The photochemical reactor used is equipped with a Quartz or Pyrex refrigeration jacket (Figure 47 and 48).



**Figure 45.** 125W and 400W High pressure mercury lamps.



**Figure 46.** Spectral irradiance of high pressure mercury lamp.



**Figure 47.** Photochemical reactors and refrigeration jackets.

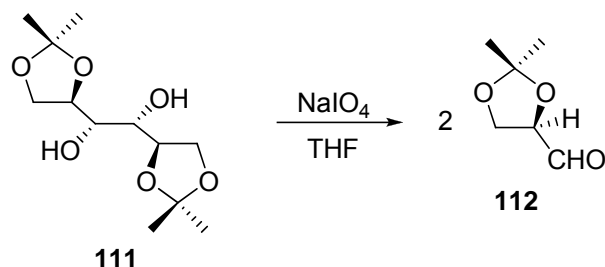


**Figure 48.** Photochemical reaction.

Microwave reactions were conducted on a CEM Discover® Microwave synthesizer (Figure 49). The machine consists of a continuous focused microwave-power delivery system with operator-selectable power output from 0 to 300W. Reactions were performed in glass vessels (capacity 10 mL) sealed with septum. Temperature measurements were conducted using an infrared temperature sensor mounted under the reaction vessel. All experiments were performed using a stirring option whereby the contents of the vessel were stirred by means of a rotating magnetic plate located below the floor of the microwave cavity and a Teflon-coated magnetic stir bar in the vessel. Some experiments were carried out with simultaneous cooling by passing compressed nitrogen through the microwave cavity while heating (option PowerMAX enabled).



**Figure 49.** CEM Discover® Microwave synthesizer.

**III. SYNTHESIS OF TETRASUBSTITUTED CYCLOBUTANE PRODUCTS****1. (S)-5-PIVALOYLOXYMETHYL-2(5H)-FURANONE, 27****1.1. 2,3-O-isopropylidene-D-gliceraldehyde, 112**

To a solution of 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-D-mannitol, **111**, (12.00 g, 45.7 mmol) in THF (100 mL), a suspension of sodium periodate (10.80 g, 50.5 mmol) in a mixture of THF (37 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (17 mL) was slowly added. The resulting white suspension was stirred at rt for 2 h. Then, diethyl ether (170 mL) was added and the mixture was stirred for 15 min prior to filtration of a white solid. The solvent was removed under reduced pressure and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x25 mL). The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was carefully removed under reduced pressure to avoid the loss of aldehyde. Thus, a colorless oil (10.80 g, 83.0 mmol, 90% yield) was obtained and used in the next reaction without further purification. Variable amount of hydrated aldehyde was observed by NMR and IR.

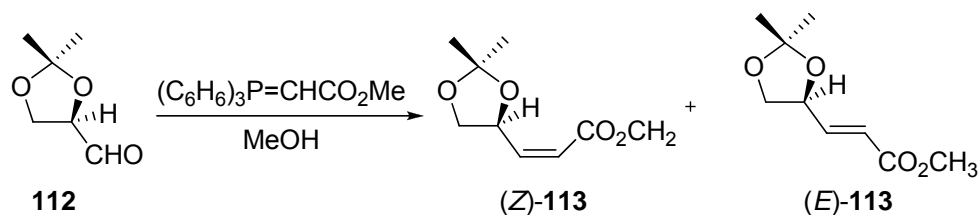
**Spectroscopic data of 112:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.70 (d,  $J_{1,2}=1.8$  Hz, 1H, CHO), 4.37 (ddd,  $J_{2,3}=7.4$  Hz,  $J_{2,3}=4.8$  Hz,  $J_{2,1}=1.8$  Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.9$  Hz,  $J_{3,2}=7.4$  Hz, 1H, H-3), 4.08 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.9$  Hz,  $J_{3,2}=4.8$  Hz, 1H, H-3), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**IR** (film)  $\nu$ : 3400 (OH), 2990, 2845, 1740 (C=O), 1380, 1225, 1070, 850.



**1.2. Methyl (2Z)-3-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-propeonate, (Z)-113, and methyl (2E)-3-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-propeonate, (E)-113**



To an ice-cooled solution of aldehyde **112** (10.60 g, 81.4 mmol) in MeOH (75 mL), methoxycarbonylmethylene(triphenyl)phosphorane (27.21 g, 81.4 mmol) was carefully added in small portions. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 2 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting white solid was extracted with hot hexane. The solution was cooled to 0 °C and the excess of triphenyl phosphine oxide was filtered off. Evaporation of the solvent to dryness and purification by column chromatography (hexane-diethyl ether 4:1) afforded by order of elution the following fractions:

- methyl (2Z)-3-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-propeonate, (**Z**)-**113**, (10.72 g, 57.6 mmol, 71% yield) as an oil and
- methyl (2E)-3-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-propeonate, (**E**)-**113**, (2.23 g, 12.0 mmol, 15% yield) as an oil.

Spectroscopic data of (**Z**)-**113**:

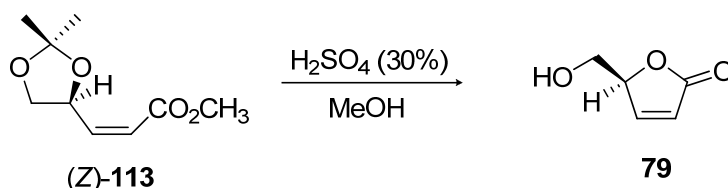
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.35 (dd,  $J_{3,2}=11.7$  Hz,  $J_{3,4}=6.9$  Hz, 1H, H-3), 5.84 (dd,  $J_{2,3}=11.7$  Hz,  $J_{2,4}=1.5$  Hz, 1H, H-2), 5.48 (dddd,  $J_{4,5}=6.9$  Hz,  $J_{4,5}=6.9$  Hz,  $J_{4,3}=6.9$  Hz,  $J_{4,2}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 4.36 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.4$  Hz,  $J_{5,4}=6.9$  Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.4$  Hz,  $J_{5,4}=6.9$  Hz, 1H, H-5), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**IR** (film)  $\nu$ : 2989, 2952, 2875, 1723 (C=O), 1646 (C=C), 1440, 1402, 1376, 1155, 1059.

Spectroscopic data of (**E**)-**113**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.87 (dd,  $J_{3,2}=15.9$  Hz,  $J_{3,4}=5.3$  Hz, 1H, H-3), 6.09 (dd,  $J_{2,3}=15.9$  Hz,  $J_{2,4}=1.5$  Hz, 1H, H-2), 5.65 (dddd,  $J_{4,5}=7.0$  Hz,  $J_{4,5}=6.6$  Hz,  $J_{4,3}=5.3$  Hz,  $J_{4,2}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 4.16 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.5$  Hz,  $J_{5,4}=6.6$  Hz, 1H, H-5), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.5$  Hz,  $J_{5,4}=7.0$  Hz, 1H, H-5), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**IR** (film)  $\nu$ : 2989, 2950, 2880, 1727 (C=O), 1663 (C=C), 1438, 1264, 1217, 1062.

1.3. **(S)-5-hydroxymethyl-2(5H)-furanone, 79**

To a solution of (Z)-113 (10.72 g, 57.6 mmol) in MeOH (30 mL) was added a 30% aqueous solution of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (260  $\mu$ L). The mixture was stirred for 3 h at rt. The reaction was monitored by TLC (EtOAc).

The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography (EtOAc) gave a white solid identified as (S)-5-hydroxymethyl-2(5H)-furanone, **79** (6.23 g, 54.6 mmol, 95% yield).

Physical and spectroscopic data of **79**:

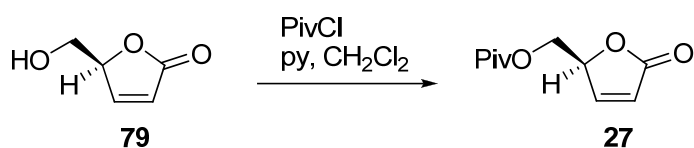
**m.p.:** 40-41 °C (EtOAc-pentane).

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -151.9 (*c* 2.4, H<sub>2</sub>O).

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

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 173.0 (C=O), 153.5 (CH, C-4), 123.0 (CH, C-3), 84.0 (CH, C-5), 62.4 (CH<sub>2</sub>, C-6).

**IR** (KBr)  $\nu$ : 3680-3200 (OH), 3170, 2930, 2880, 1743 (C=O), 1602 (C=C), 1379.

1.4. **(S)-5-pivaloyloxymethyl-2(5H)-furanone, 27**

To a solution of lactone **79** (3.20 g, 28.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) at 0 °C, pyridine (4.5 mL) and pivaloyl chloride (6.8 mL, 55.4 mmol) were added. The mixture was allowed

to warm to rt and stirred for 29 h. The reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Then, after being added water (25 mL), the organic layer was washed with HCl 5% (3x25 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (3x25 mL) and saturated NaCl solution (3x20 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 2:1) to furnish an oil that solidifies on standing at rt (4.96 g, 25.0 mmol, 89% yield) identified as (*S*)-5-pivaloyloxymethyl-2(*5H*)-furanone, **27**.

#### Physical and spectroscopic data of **27**:

**m.p.:** 32-34 °C (EtOAc-pentane).

**b.p.:** 90 °C/0.1 torr.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -140.0 (*c* 1.26, CHCl<sub>3</sub>).

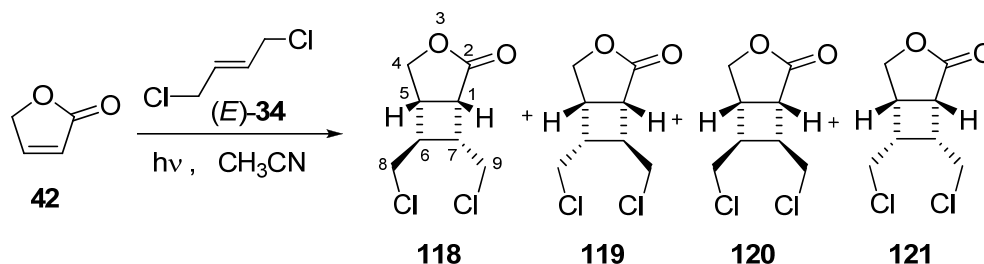
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40 (dd, *J*<sub>4,3</sub>=5.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub>=1.6 Hz, 1H, H-4), 6.18 (dd, *J*<sub>3,4</sub>=5.7 Hz, *J*<sub>3,5</sub>=2.0 Hz, 1H, H-3), 4.36 (d, *J*<sub>6,5</sub>=3.8 Hz, 2H, H-6), 5.20 (m, 1H, H-5), 1.13 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.0 (C=O, lactone), 172.2 (C=O, ester), 152.4 (CH, C-4), 123.1 (CH, C-3), 81.0 (CH, C-5), 62.0 (CH<sub>2</sub>, C-6), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**IR** (KBr) *v*: 3088, 3065, 2976, 2928, 1758 (C=O), 1730 (C=O), 1616 (C=C), 1484.

## 2. [2+2] PHOTOCYCLOADDITION OF 2(*5H*)-FURANONES TO (*E*)- AND (*Z*)-1,4-DICHLORO-2-BUTENE, (*E*)- AND (*Z*)-**34**

### 2.1. [2+2] photocycloaddition of 2(*5H*)-furanone **42** to (*E*)-1,4-dichloro-2-butene, (*E*)-**34**



A solution of 2(*5H*)-furanone **42** (150 mg, 1.78 mmol) and (*E*)-1,4-dichloro-2-butene, (*E*)-**34**, (2.00 g, 16.0 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor (two-necked vessel fitted with a Quartz immersion-type cooling jacket). The reactor was

immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated using a high pressure 125W mercury lamp for 9 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 4 peaks were observed at  $t_R$ : 5.82, 6.18, 6.23 and 6.41 min. Evaporation of the solvent and column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) rendered a 34:30:23:13 mixture of **118**, **119**, **120** and **121** (217 mg, 1.03 mmol, 58% yield).

Repeated column chromatography (from hexane to hexane-EtOAc, 3:1) provided the following fractions:

- an oil identified as pure (1*RS*,5*SR*,6*RS*,7*RS*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **118**, (60 mg, 0.28 mmol, 16% yield) at  $t_R$ : 5.82,
- a mixture of **118-121** (157 mg, 0.75 mmol, 42% yield).

All the attempts to separate the cycloadducts were unsuccessful and the following enriched fractions were analyzed:

- a 50:50 mixture of **118** and a product identified as (1*RS*,5*SR*,6*SR*,7*SR*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **119**, at  $t_R$ : 6.18,
- an enriched fraction of (1*RS*, 5*SR*, 6*RS*, 7*SR*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **120**, at  $t_R$ : 6.23,
- an enriched fraction of (1*RS*, 5*SR*, 6*SR*, 7*RS*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **121**, at  $t_R$ : 6.41.

When the irradiation was performed from lactone **42** (150 mg, 1.78 mmol) and (*E*)-1,4-dichloro-2-butene (2.00 g, 16.0 mmol), through a Pyrex filter in acetone (90 mL) for 11 h at 0 °C, a 37:28:23:12 mixture of **118-121** (165 mg, 0.79 mmol, 45% yield) was obtained after purification of the crude material by column chromatography.

#### Spectroscopic data of **118**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.41 (ddd,  $J_{gem}=9.7$  Hz,  $J_{4,5}=5.9$  Hz,  $J=1.2$  Hz, 1H, H-4), 4.32 (bd,  $J_{gem}=9.7$  Hz, 1H, H-4), 3.85 (dd,  $J_{gem}=11.2$  Hz,  $J_{8,6}=4.6$  Hz, 1H, H-8), 3.75 (ddd,  $J_{gem}=11.4$  Hz,  $J_{9,7}=5.8$  Hz,  $J_{9,6}=0.9$  Hz, 1H, H-9), 3.62 (ddd,  $J_{gem}=11.2$  Hz,  $J_{8,6}=8.3$  Hz,  $J_{8,7}=0.8$  Hz, 1H, H-8), 3.50 (ddd,  $J_{gem}=11.4$  Hz,  $J_{9,7}=10.1$  Hz,  $J_{9,6}=0.8$  Hz, 1H, H-9), 3.22 (dd,  $J_{1,7}=9.4$  Hz,  $J_{1,5}=7.6$  Hz, 1H, H-1), 2.96 (ddd,  $J_{5,1}=7.6$  Hz,  $J_{5,6}=6.0$  Hz,  $J_{5,4}=5.9$  Hz, 1H, H-5), 2.82 (m, 1H, H-7), 2.55 (m, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 176.2 (C=O, lactone), 73.0 (CH<sub>2</sub>, C-4), 46.7 (CH<sub>2</sub>, C-8), 46.6 (CH, C-6), 44.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 39.6 (CH, C-7), 38.0 (CH, C-1), 36.1 (CH, C-5).

IR (ATR)  $\nu$ : 2960, 2907, 1757 (C=O), 1477, 1261, 1161, 1042.

MS  $m/z$  (%): 208 ( $[M]^+$ , 0.4), 175 ( $[M-Cl]^+$ , 13.9), 173 ( $[M-Cl]^+$ , 40.5), 85 ( $[C_4H_5O_2]^+$ , 93.8).

**HRMS** (ESI+):           Calcd for  $[C_8H_{10}Cl_2O_2+Na]^+$ :           230.9950.  
                                      Found:    230,9950.

COSY, dept135, HMQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Spectroscopic data of **119**:

**$^1H$ -NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.58 (dd,  $J_{gem}=10.7$  Hz,  $J_{4,5}=2.4$  Hz, 1H, H-4), 4.43 (dd,  $J_{gem}=10.7$  Hz,  $J_{4,5}=8.2$  Hz, 1H, H-4), 3.74 (m, 2H, H-9), 3.74-3.65 (m, 2H, H-8), 3.30 (dddd,  $J_{5,1}=8.2$  Hz,  $J_{5,4}=8.0$  Hz,  $J_{5,6}=8.0$  Hz,  $J_{5,4}=2.4$  Hz, 1H, H-5), 3.03 (dd,  $J_{1,5}=8.2$  Hz,  $J_{1,7}=4.7$  Hz, 1H, H-1), 2.86 (m, 1H, H-6), 2.56 (m, 1H, H-7).

**$^{13}C$ -NMR** (90.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 178.1 (C=O, lactone), 67.9 ( $CH_2$ , C-4), 46.9 ( $CH_2$ , C-9), 43.8 (CH, C-7), 42.9 ( $CH_2$ , C-8), 39.7 (CH, C-6), 37.9 (CH, C-1), 32.3 (CH, C-5).

MS  $m/z$  (%): 209 ( $[M]^+$ , 0.1), 208 ( $[M]^+$ , 0.1), 175 ( $[M-Cl]^+$ , 3.5), 173 ( $[M-Cl]^+$ , 10.7), 85 ( $[C_4H_5O_2]^+$ , 100).

COSY, dept135, HMQC, HMBC and NOESY experiments were recorded for the mixture of **118** and **119**.

Spectroscopic data of **120**:

**$^1H$ -NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.41 (dd,  $J_{gem}=9.7$  Hz,  $J_{4,5}=5.9$  Hz, H-4), 4.32 (dd,  $J_{gem}=9.7$  Hz,  $J_{4,5}=1.0$  Hz, H-4), 3.88-3.60 (m, 4H, H-8, H-9), 3.12-2.76 (m, 4H, H-1, H-5, H-6, H-7).

**$^{13}C$ -NMR** (90.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 178.1 (C=O, lactone), 72.8 ( $CH_2$ , C-4), 43.6 (CH,  $CH_2$ , C-6, C-8), 43.2 (CH,  $CH_2$ , C-6, C-8), 42.8 ( $CH_2$ , C-9), 41.3 (CH), 38.9 (CH), 38.2 (CH).

MS  $m/z$  (%): 209 ( $[M]^+$ , 0.2), 208 ( $[M]^+$ , 0.5), 175 ( $[M-Cl]^+$ , 12.9), 173 ( $[M-Cl]^+$ , 40.9), 85 ( $[C_4H_5O_2]^+$ , 28.3).

Spectroscopic data of **121**:

**$^1H$ -NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.55-4.10 (m, 2H, H-4), 3.84-3.58 (m, 4H, H-8, H-9), 3.21-2.98 (m, 2H, H-1, H-5), 2.50-2.20 (m, 2H, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.6 (C=O, lactone), 63.5 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 (CH), 39.7 (CH), 31.1 (CH), 29.1 (CH).

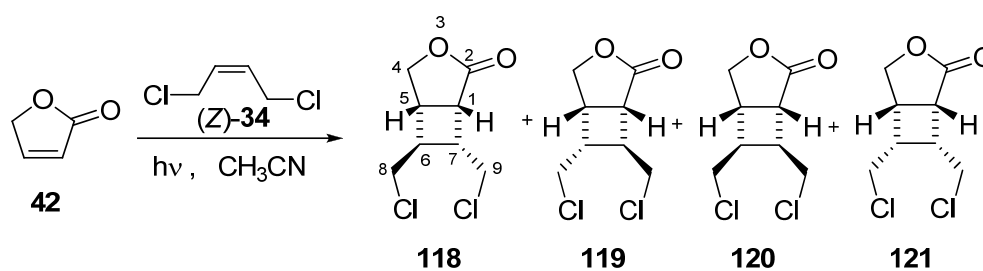
**MS**  $m/z$  (%): 175 ( $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , 0.3), 173 ( $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , 2.7), 85 ( $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2^+]$ , 100).

Dept135 experiments were recorded for the mixture of **118** and **121**.

Spectroscopic data of the mixture 118-121:

<b>HRMS</b> (ESI+):	Calcd for $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$ :	230.9950.
	Found:	230.9945.

**2.2. [2+2] photocycloaddition of 2(5*H*)-furanone **42** to (*Z*)-1,4-dichloro-2-butene, (*Z*)-**34****



A solution of 2(5*H*)-furanone **42** (150 mg, 1.78 mmol) and (*Z*)-1,4-dichloro-2-butene, (*Z*)-**34**, (2.00 g, 16.0 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor (two-necked vessel fitted with a Quartz immersion-type cooling jacket). The reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated using a high pressure 125W mercury lamp for 10 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 4 peaks were observed at  $t_R$ : 5.82, 6.18, 6.23 and 6.41 min. Evaporation of the solvent and column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) afforded a 35:25:29:11 mixture of **118**, **119**, **120** and **121** (171 mg, 0.82 mmol, 45% yield).

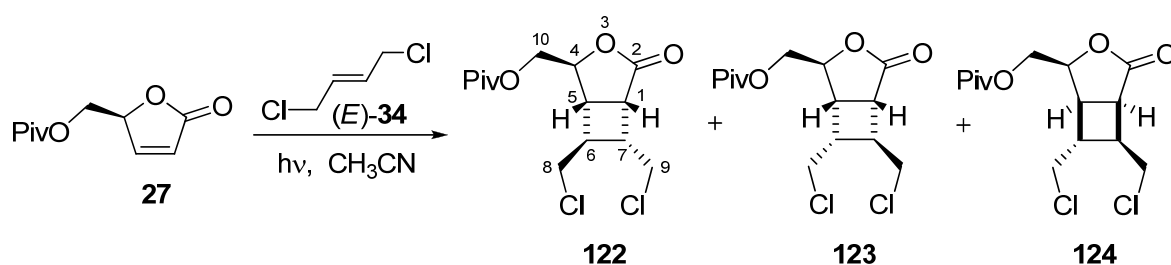
Repeated column chromatography (from hexane to hexane-EtOAc, 3:1) provided the following fractions:

- an oil identified as pure (1*RS*,5*SR*,6*RS*,7*RS*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **118**, (55 mg, 0.26 mmol, 15% yield) at  $t_R$ : 5.82,

- a mixture of **118-121** (110 mg, 0.53 mmol, 30% yield).

When the irradiation was performed from lactone **42** (150 mg, 1.78 mmol) and (*Z*)-1,4-dichloro-2-butene, (*Z*)-**34**, (2.00 g, 16.00 mmol), through a pyrex filter in acetone (90 mL) for 10 h at 0 °C, a mixture of **118-121** (38 mg, 0.18 mmol, 10% yield) was obtained after purification of the crude material by column chromatography.

### 2.3. [2+2] photocycloaddition of 2(5*H*)-furanone **27** to (*E*)-1,4-dichloro-2-butene, (*E*)-**34**



A solution of (*S*)-5-pivaloyloxymethyl-2(5*H*)-furanone, **27**, (150 mg, 0.76 mmol) and (*E*)-1,4-dichloro-2-butene, (*E*)-**34**, (856 mg, 6.84 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated through a Quartz filter for 4 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 3 peaks were observed at  $t_R$ : 11.04, 11.26 and 11.50 min. Evaporation of the solvent and column chromatography (hexane-EtOAc, from 10:1 to 6:1) rendered a 40:33:27 mixture of **122**, **123** and **124** (166 mg, 0.51 mmol, 68% yield).

Repeated column chromatography (from hexane to hexane-EtOAc, 6:1) furnished the following fractions:

- an oil identified as pure (1*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-6,7-bis(chloromethyl)-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **122**, at  $t_R$ : 11.04,
- a mixture of **122** and a product identified as (1*S*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-6,7-bis(chloromethyl)-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **123**, at  $t_R$ : 11.26,
- a mixture of **122** and a product identified as (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-6,7-bis(chloromethyl)-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **124**, at  $t_R$ : 11.50.

All the attempts to separate the cycloadducts were unsuccessful and enriched fractions were analyzed.

Spectroscopic data of 122:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.65 (dd,  $J_{4,10}=3.4$  Hz,  $J_{4,10}=3.1$  Hz, 1H, H-4), 4.25 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{10,4}=3.4$  Hz, 1H, H-10), 4.12 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{10,4}=3.1$  Hz, 1H, H-10), 3.86 (dd,  $J_{gem}=11.2$  Hz,  $J_{8,6}=4.6$  Hz, 1H, H-8), 3.75 (dd,  $J_{gem}=11.3$  Hz,  $J_{9,7}=5.6$  Hz, 1H, H-9), 3.60 (dd,  $J_{gem}=11.2$  Hz,  $J_{8,6}=8.6$  Hz, 1H, H-8), 3.49 (dd,  $J_{gem}=11.3$  Hz,  $J_{9,7}=10.2$  Hz, 1H, H-9), 3.27 (dd,  $J_{1,7}=9.5$  Hz,  $J_{1,5}=7.3$  Hz, 1H, H-1), 2.82 (m, 1H, H-7), 2.81 (dd,  $J_{5,1}=7.3$  Hz,  $J_{5,6}=6.4$  Hz, 1H, H-5), 2.57 (m, 1H, H-6), 1.19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.8 (C=O, lactone), 175.2 (C=O, ester), 81.8 (CH, C-4), 65.0 (CH<sub>2</sub>, C-10), 46.6 (CH, CH<sub>2</sub>, C-6, C-8), 46.5 (CH, CH<sub>2</sub>, C-6, C-8), 44.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.1 (CH, C-7), 39.0 (CH, C-1), 38.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 38.5 (CH, C-5), 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**IR** (ATR) ν: 2962, 2872, 1770 (C=O), 1724 (C=O), 1479, 1283, 1145, 1086.

**MS** *m/z* (%): 289 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.4), 287 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 4.1), 222 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 4.8), 220 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 7.1), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Elemental analysis:** Calcd for (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C: 52.02 %, H: 6.24 %.  
Found: C: 52.19 %, H: 6.49 %.

COSY, HMQC and n.O.e. differential experiments were recorded.

Spectroscopic data of 123:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.98 (ddd,  $J_{4,10}=3.4$  Hz,  $J_{4,10}=3.1$  Hz,  $J_{4,5}=1.7$  Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd,  $J_{gem}=12.1$  Hz,  $J_{10,4}=3.1$  Hz, 1H, H-10), 4.15 (dd,  $J_{gem}=12.1$  Hz,  $J_{10,4}=3.5$  Hz, 1H, H-10), 3.77-3.64 (m, 4H, H-8, H-9), 3.09 (m, 2H, H-1, H-5), 2.93 (m, 1H, H-6/H-7), 2.58 (m, 1H, H-6/H-7), 1.19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.8 (C=O, lactone), 177.1 (C=O, ester), 76.7 (CH, C-4), 65.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 46.8, 43.7, 42.9, 39.7, 39.0, 38.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 35.0, 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**MS** *m/z* (%): 289 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.2), 287 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 3.4), 222 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 0.8), 220 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.0), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 100).

NOESY and n.O.e. differential experiments were recorded for the mixture **122-123**.



**Spectroscopic data of 124:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.72 (ddd,  $J_{4,10}=6.0$  Hz,  $J_{4,10}=6.0$  Hz,  $J_{4,5}=5.2$  Hz, 1H, H-4), 4.39-4.35 (m, 2H, H-10), 3.78 (m, 1H, H-8), 3.74 (m, 1H, H-9), 3.62 (dd,  $J_{gem}=11.3$  Hz,  $J_{8,6}=6.9$  Hz, 1H, H-8), 3.51 (dd,  $J_{gem}=11.4$  Hz,  $J_{9,7}=9.5$  Hz, 1H, H-9), 3.30 (dd,  $J_{1,7}=8.1$  Hz,  $J_{1,5}=7.4$  Hz, 1H, H-1), 3.04 (ddd,  $J_{5,1}=7.4$  Hz,  $J_{5,6}=5.3$  Hz,  $J_{5,4}=5.2$  Hz, 1H, H-5), 2.84 (m, 1H, H-7), 2.75 (m, 1H, H-6), 1.22 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

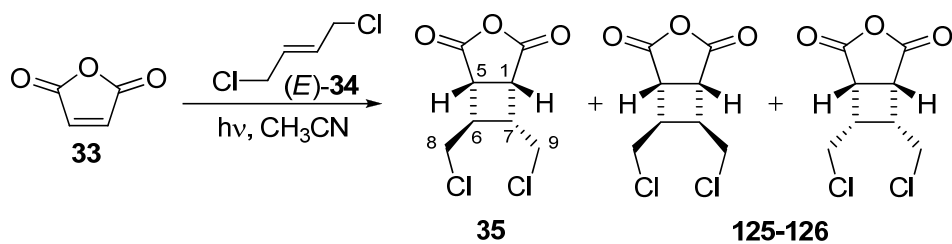
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 178.0 (C=O, lactone), 174.9 (C=O, ester), 78.6 (CH, C-4), 62.4 (CH<sub>2</sub>, C-10), 46.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 44.1 (CH<sub>2</sub>, C-9), 41.1 (CH, C-6), 39.7 (CH, C-1), 39.3 (CH, C-7), 38.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 38.0 (CH, C-5), 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**MS**  $m/z$  (%): 289 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.6), 287 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 4.6), 222 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 5.1), 220 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 7.7), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 100).

COSY, det135, HMQC and NOESY experiments were recorded for the mixture **122-124**.

**Spectroscopic data of the mixture 122-124:**

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):            Calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>:            345.06309.  
    Found:    345.06303.

**2.4. [2+2] photocycloaddition of maleic anhydride, 33, to (E)-1,4-dichloro-2-butene, (E)-34**

A solution of maleic anhydride, **33**, (150 mg, 1.53 mmol) and (E)-1,4-dichloro-2-butene, (**(E)-34**), (1.721 g, 13.8 mmol) in acetonitril (90 mL) was placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated through a Quartz filter for 1.5 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 2). Using this methodology, 3 peaks were observed at  $t_R$ : 13.38, 13.83 and 13.92 min. Evaporation of the solvent and kugelrohr

distillation under reduced pressure of (*E*)-**34** afforded a 88:9:3 mixture of the major product (1*RS*, 5*SR*, 6*SR*, 7*SR*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,4-dione, **35**, at  $t_R$ : 13.38 min, **125** and **126** (100% conversion). The cycloadducts **35**, **125** and **126** decomposed in presence of silica gel.

Spectroscopic data of **35**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.82 (m, 2H, H-9), 3.74 (m, 2H, H-8), 3.59 (m, 1H, H-5), 3.46 (m, 1H, H-1), 3.23 (m, 1H, H-6), 2.96 (m, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.0 (C=O), 170.0 (C=O), 46.1 (CH<sub>2</sub>, C-9), 43.8 (CH, C-7), 43.5 (CH<sub>2</sub>, C-8), 39.5, 39.2, 38.9 (3CH, C-1, C-5, C-6).

**MS**  $m/z$  (%): 180 ([M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.5), 178 ([M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 2.5), 152 ([M-CO<sub>2</sub>-CO]<sup>+</sup>, 11.0), 150 ([M-CO<sub>2</sub>-CO]<sup>+</sup>, 17.4), 117 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-Cl]<sup>+</sup>, 20.2), 115 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-Cl]<sup>+</sup>, 66.5), 103 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>, 17.3), 101 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>, 48.9).

Spectroscopic data of **125**:

**MS**  $m/z$  (%): 180 ([M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 2.0), 178 ([M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 3.1), 152 ([M-CO<sub>2</sub>-CO]<sup>+</sup>, 7.5), 150 ([M-CO<sub>2</sub>-CO]<sup>+</sup>, 11.7), 117 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-Cl]<sup>+</sup>, 15.6), 115 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-Cl]<sup>+</sup>, 49.6), 103 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>, 18.4), 101 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>, 50.4).

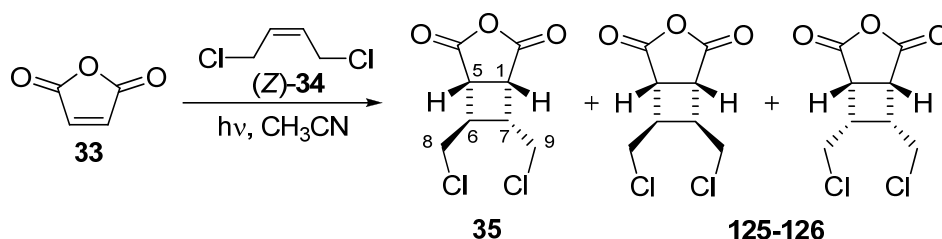
Spectroscopic data of **126**:

**MS**  $m/z$  (%): 180 ([M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.9), 178 ([M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 3.3), 152 ([M-CO<sub>2</sub>-CO]<sup>+</sup>, 8.1), 150 ([M-CO<sub>2</sub>-CO]<sup>+</sup>, 12.2), 117 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-Cl]<sup>+</sup>, 17.9), 115 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-Cl]<sup>+</sup>, 52.5), 103 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>, 21.8), 101 ([M-CO<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>, 47.6).

Spectroscopic data of the mixture of **35**, **125** and **126**:

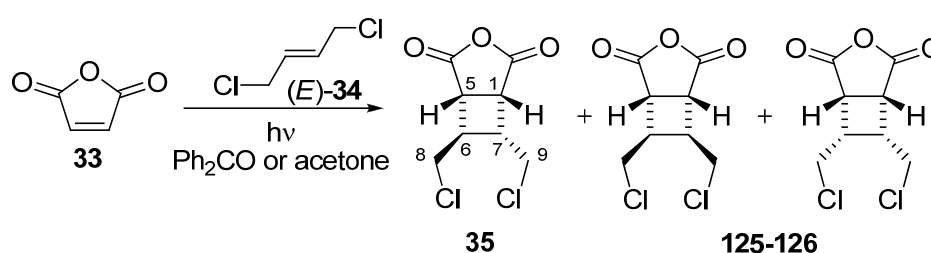
COSY, det135, HMQC and NOESY experiments were recorded for the mixture of **35**, **125** and **126**.

2.5. **[2+2] photocycloaddition of maleic anhydride, **33**, to (*Z*)-1,4-dichloro-2-butene, (*Z*)-**34****



A solution of maleic anhydride (150 mg, 1.53 mmol) and (*Z*)-1,4-dichloro-2-butene (1.721 g, 13.8 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated through a Quartz filter for 4 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 2). Using this methodology, 3 peaks were observed at  $t_R$ : 13.38, 13.83 and 13.92 min. Evaporation of the solvent and kugelrohr distillation under reduced pressure of (*Z*)-**34** gave a 83:9:8 mixture of the major product (1*RS*, 5*SR*, 6*SR*, 7*SR*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,4-dione, **35**, at  $t_R$ : 13.38 min, **125** and **126** (100% conversion).

2.6. **[2+2] photocycloaddition of maleic anhydride, **33**, to (*E*)-1,4-dichloro-2-butene, (*E*)-**34** (Wissner and Meinwald methodology)**



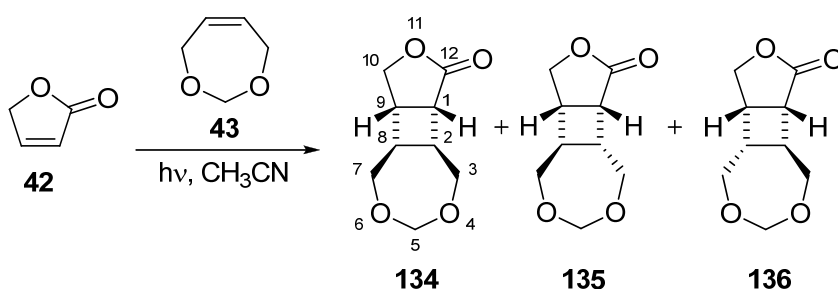
An oxygen free solution of maleic anhydride, **33**, (105 mg, 1.07 mmol) and benzophenone (49 mg, 0.27 mmol) in (*E*)-1,4-dichloro-2-butene, (*E*)-**34**, (1.25 g, 10.0 mmol) was placed in a NMR tube previously degassed. The reaction mixture was irradiated through a Pyrex filter for 60 h, at rt, under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 2). Using this methodology, 3 peaks were observed at  $t_R$ : 13.38, 13.83 and 13.92 min. Evaporation of the solvent and kugelrohr distillation under reduced pressure of (*E*)-**34** afforded a 85:10:5 mixture of the major

product (1*RS*, 5*SR*, 6*SR*, 7*SR*)-6,7-bis(chloromethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,4-dione, **35**, at  $t_R$ : 13.38 min, **125** and **126** (100% conversion).

The same methodology was applied using acetone (20  $\mu$ L, 0.27 mmol) instead of benzophenone, to afford a 84:7:9 mixture of **35**, **125** and **126** (38% conversion).

### 3. [2+2] PHOTOCYCLOADDITION OF 2(5*H*)-FURANONES TO (Z)-4,7-DIHYDRO-1,3-DIOXEPIN

#### 3.1. [2+2] photocycloaddition of 2(5*H*)-furanone **42** to (Z)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin, **43**



A solution of 2(5*H*)-furanone **42** (150 mg, 1.78 mmol) and (*E*)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (1.602 g, 16.0 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated, using a Quartz filter, for 3.5 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 3 peaks were observed at  $t_R$ : 5.97, 6.45 and 6.84 min (70:15:15). Evaporation of the solvent and column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) provided the following fractions:

- a white solid identified as (1*RS*, 2*SR*, 8*RS*, 9*SR*)-4,6,11-trioxatricyclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecan-12-one, **134**, at  $t_R$ : 5.97 min (160 mg, 0.87 mmol, 49% yield).
- a white solid identified as a 50:50 mixture of (1*RS*, 2*RS*, 8*RS*, 9*SR*)-4,6,11-trioxatricyclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecan-12-one, **135**, and (1*RS*, 2*SR*, 8*SR*, 9*SR*)-4,6,11-trioxatricyclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecan-12-one, **136**, at  $t_R$ : 6.45 and 6.84 min (68 mg, 0.37 mmol, 21% yield).

#### Physical and spectroscopic data of **134**:

**m.p.**: 93-95 °C (EtOAc-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.19 (d,  $J_{\text{gem}}=7.3$  Hz, 1H, H-5), 4.37 (d,  $J_{\text{gem}}=7.3$  Hz, 1H, H-5'), 4.40 (dd,  $J_{\text{gem}}=9.7$  Hz,  $J_{10,9}=6.8$  Hz, 1H, H-10), 4.26 (dd,  $J_{\text{gem}}=9.7$  Hz,  $J_{10,9}=1.5$  Hz, 1H, H-10), 4.17 (dd,  $J_{\text{gem}}=13.3$  Hz,  $J_{3,2}=2.9$  Hz, 1H, H-3), 3.99 (dd,  $J_{\text{gem}}=13.5$  Hz,  $J_{7,8}=3.7$  Hz, 1H, H-7), 3.79 (dd,  $J_{\text{gem}}=13.3$  Hz,  $J_{3,2}=2.2$  Hz, 1H, H-3), 3.68 (dd,  $J_{\text{gem}}=13.5$  Hz,  $J_{7,8}=1.3$  Hz, 1H, H-7), 3.37 (ddd,  $J_{9,1}=8.2$  Hz,  $J_{9,10}=6.8$  Hz,  $J_{9,8}=5.6$  Hz, 1H, H-9), 3.10 (dd,  $J_{1,9}=8.2$  Hz,  $J_{1,2}=3.5$  Hz, 1H, H-1), 2.74 (m, 1H, H-8), 2.82 (m, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180.1 (C=O, lactone), 100.5 (CH<sub>2</sub>, C-5), 73.4 (CH<sub>2</sub>, C-3), 73.2 (CH<sub>2</sub>, C-10), 70.7 (CH<sub>2</sub>, C-7), 44.0 (CH, C-8), 43.1 (CH, C-2), 38.1 (CH, C-1), 33.8 (CH, C-9).

**IR** (ATR) v: 2908, 2872, 1745 (C=O), 1475, 1153, 1015.

**MS** *m/z* (%): 184 ([M]<sup>+</sup>, 24.2), 154 ([M-CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 9.8), 85 ([C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**Elemental analysis:** Calcd for (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>): C: 58.69 %, H: 6.57 %.  
Found: C: 58.72 %, H: 6.47 %.

COSY, dept135, HMQC, HMBC and n.O.e. differential experiments were recorded.

Spectroscopic data of 135:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.84 (s, 2H, H-5), 4.31 (dd,  $J_{\text{gem}}=9.6$  Hz,  $J_{10,9}=4.9$  Hz, 1H, H-10), 4.22 (d,  $J_{\text{gem}}=9.6$  Hz, 1H, H-10), 4.15 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.9$  Hz,  $J=4.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz,  $J=5.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (d,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.51 (d,  $J_{\text{gem}}=10.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (m, 1H, H-9), 3.08-2.55 (m, 3H, H-1, H-2, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.5 (C=O, lactone), 92.8 (CH<sub>2</sub>, C-5), 71.9 (CH<sub>2</sub>, C-3), 69.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 67.8 (CH<sub>2</sub>, C-7), 44.8 (CH, C-8), 40.4 (CH, C-2), 38.3 (CH, C-1), 36.7 (CH, C-9).

**MS** *m/z* (%): 184 ([M]<sup>+</sup>, 0.2), 154 ([M-CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 0.3), 85 ([C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

Spectroscopic data of 136:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.84 (s, 2H, H-5), 4.61 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.4$  Hz,  $J_{10,9}=6.5$  Hz, 1H, H-10), 4.54 (d,  $J_{\text{gem}}=10.4$  Hz, 1H, H-10), 4.06 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz,  $J=5.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz,  $J=5.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (d,  $J_{\text{gem}}=11.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (d,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (m, 1H, H-9), 3.08-2.55 (m, 3H, H-1, H-2, H-8).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.6 (C=O, lactone), 93.1 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 70.5 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 68.0 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 66.5 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 43.8 (CH, C-8), 41.1 (CH, C-2), 38.5 (CH, C-1), 33.6 (CH, C-9).

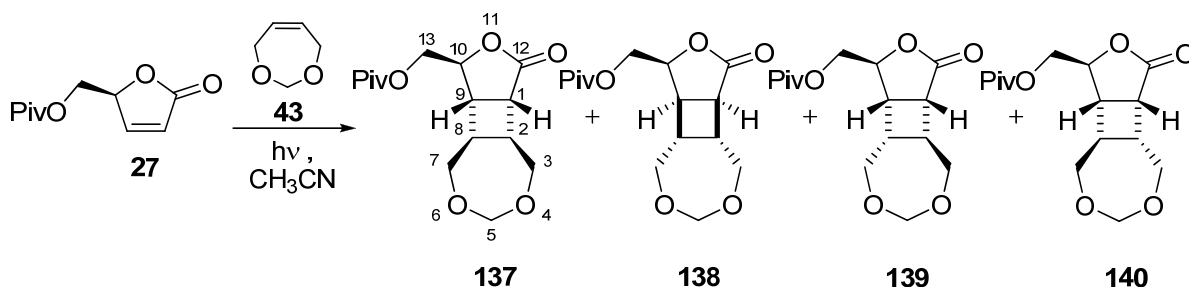
**MS**  $m/z$  (%): 184 ( $[\text{M}]^+$ , 0.4), 154 ( $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^+$ , 27.9), 85 ( $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2]^+$ , 66.0).

**Spectroscopic data of the mixture 134-136:**

**Elemental analysis:** Calcd for ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ ): C: 58.69 %, H: 6.57 %.  
Found: C: 58.69 %, H: 6.65 %.

COSY, HMQC and NOESY experiments were recorded.

**3.2. [2+2] photocycloaddition of 2(5H)-furanone 27 to (Z)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin, 43**



A solution of (*S*)-5-pivaloyloxymethyl-2(5*H*)-furanone, **27**, (150 mg, 0.76 mmol) and (*Z*)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (894 mg, 6.84 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated through a Quartz filter for 4 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC. (program 1). Using this methodology, 4 peaks were observed at  $t_{\text{R}}$ : 11.21, 11.52, 11.88 and 12.00 min (54:15:14:17). Evaporation of the solvent and column chromatography (hexane-EtOAc, from 10:1 to 1:1) provided the following fractions:

- a colorless oil identified as (1*S*, 2*R*, 8*S*, 9*R*, 10*S*)-10-pivaloyloxymethyl-4,6,11-trioxatricyclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecan-12-one, **138**, at  $t_{\text{R}}$ : 11.52 min (24 mg, 0.08 mmol, 11% yield).

- a white solid identified as (1*R*, 2*S*, 8*R*, 9*S*, 10*S*)-10-pivaloyloxymethyl-4,6,11-trioxatricyclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecan-12-one, **137**, at  $t_R$ : 11.21 min (86 mg, 0.29 mmol, 38% yield).
- a 45:55 mixture of (1*R*, 2*S*, 8*S*, 9*S*, 10*S*)-10-pivaloyloxymethyl-4,6,11-trioxatricyclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecan-12-one, **139**, and (1*R*, 2*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*)-10-pivaloyloxymethyl-4,6,11-trioxatricyclo[7.3.0.0<sup>2,8</sup>]dodecan-12-one, **140**, (48 mg, 0.16 mmol, 21% yield) at  $t_R$ : 11.88 and 12.00 min.

All the attempts to separate the cycloadducts **139** and **140** were unsuccessful and enriched fractions were analyzed.

#### Physical and spectroscopic data of **137**:

**m.p.:** 56-58 °C (EtOAc-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.19 (d,  $J_{gem}=7.4$  Hz, 1H, H-5), 4.61 (dd,  $J_{10,13}=3.7$  Hz,  $J_{10,13}=3.2$  Hz, 1H, H-10), 4.36 (d,  $J_{gem}=7.4$  Hz, 1H, H-5), 4.24 (dd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{13,10}=3.2$  Hz, 1H, H-13), 4.17 (dd,  $J_{gem}=13.5$  Hz,  $J_{3,2}=2.6$  Hz, 1H, H-3), 4.03 (dd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{13,10}=3.7$  Hz, 1H, H-13), 3.99 (dd,  $J_{gem}=13.4$  Hz,  $J_{7,8}=3.2$  Hz, 1H, H-7), 3.78 (dd,  $J_{gem}=13.5$  Hz,  $J_{3,2}=2.2$  Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd,  $J_{gem}=13.4$  Hz,  $J_{7,8}=1.0$  Hz, 1H, H-7), 3.21 (dd,  $J_{9,1}=8.1$  Hz,  $J_{9,8}=4.9$  Hz, 1H, H-9), 3.14 (dd,  $J_{1,9}=8.1$  Hz,  $J_{1,2}=2.8$  Hz, 1H, H-1), 2.84 (m, 1H, H-2), 2.78 (m, 1H, H-8), 1.18 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 179.4 (C=O, lactone), 178.0 (C=O, ester), 100.6 (CH<sub>2</sub>, C-5), 82.0 (CH, C-10), 73.3 (CH<sub>2</sub>, C-3), 70.6 (CH<sub>2</sub>, C-7), 65.6 (CH<sub>2</sub>, C-13), 43.6 (CH, C-2, C-8), 43.4 (CH, C-2, C-8), 39.1 (CH, C-1), 38.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 36.1 (CH, C-9), 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2970, 2934, 2868, 1762 (C=O), 1724 (C=O), 1479, 1279, 1145, 1085.

<b>Elemental analysis:</b>	Calcd for (C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> ):	C: 60.39 %, H: 7.43 %.
	Found:	C: 60.30 %, H: 7.72 %.

COSY, HMQC and NOESY experiments were recorded.

#### Spectroscopic data of **138**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.20 (d,  $J_{gem}=7.2$  Hz, 1H, H-5), 4.64 (ddd,  $J_{10,13}=5.8$  Hz,  $J_{10,13}=7.3$  Hz,  $J_{10,9}=6.0$  Hz, 1H, H-10), 4.38 (dd,  $J_{gem}=11.8$  Hz,  $J_{13,10}=7.3$  Hz, 1H, H-13), 4.35 (d,  $J_{gem}=7.2$  Hz, 1H, H-5), 4.21 (dd,  $J_{gem}=11.8$  Hz,  $J_{13,10}=5.8$  Hz, 1H, H-13), 4.18 (dd,  $J_{gem}=13.3$  Hz,  $J_{3,2}=2.9$  Hz, 1H, H-3), 3.88 (dd,  $J_{gem}=13.4$  Hz,  $J_{7,8}=3.9$  Hz, 1H, H-7), 3.79 (dd,  $J_{gem}=13.3$  Hz,  $J_{3,2}=2.8$  Hz, 1H, H-3), 3.68 (dd,  $J_{gem}=13.4$  Hz,  $J_{7,8}=1.2$  Hz, 1H, H-7),

3.52 (ddd,  $J_{9,1}$ =8.0 Hz,  $J_{9,10}$ =6.0 Hz,  $J_{9,8}$ =6.0 Hz, 1H, H-9), 3.12 (dd,  $J_{1,9}$ =8.0 Hz,  $J_{1,2}$ =3.3 Hz, 1H, H-1), 2.95 (m, 1H, H-8), 2.72 (m, 1H, H-2), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 179.1 (C=O, lactone), 178.0 (C=O, ester), 100.6 (CH<sub>2</sub>, C-5), 78.1 (CH, C-10), 73.4 (CH<sub>2</sub>, C-3), 70.6 (CH<sub>2</sub>, C-7), 62.3 (CH<sub>2</sub>, C-13), 43.1 (CH, C-2), 39.7 (CH, C-1), 38.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 37.4 (CH, C-8), 35.9 (CH, C-9), 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

IR (ATR) ν: 2958, 2941, 2871, 1771 (C=O), 1729 (C=O), 1480, 1281, 1147, 1080.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):                Calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup> :    321.1309.  
                                      Found:     321.1301.

COSY, HMQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Spectroscopic data of **139**:

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.01 (ddd,  $J_{10,13}$ =5.0 Hz,  $J_{10,13}$ =4.3 Hz,  $J_{10,9}$ =4.2 Hz, 1H, H-10), 4.89 (d,  $J_{gem}$ =8.8 Hz, 1H, H-5), 4.83 (d,  $J_{gem}$ =8.8 Hz, 1H, H-5), 4.16 (m, 1H, H-13), 4.25 (m, 1H, H-13), 4.08 (m, 1H, H-3), 3.95 (m, 1H, H-7), 3.66 (m, 1H, H-7), 3.58 (m, 1H, H-3), 3.03 (m, 1H, H-8), 2.95 (m, 1H, H-2), 2.89 (m, 1H, H-9), 2.80 (m, 1H, H-1), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.0 (C=O), 177.9 (C=O), 93.3 (CH<sub>2</sub>, C-5), 76.9 (CH, C-10), 70.6 (CH<sub>2</sub>, C-3), 66.6 (CH<sub>2</sub>, C-7), 65.1 (CH<sub>2</sub>, C-13), 44.2 (CH, C-1), 41.2 (CH, C-2), 39.9 (CH, C-8), 38.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 36.7 (CH, C-9), 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**MS** *m/z* (%): 298 ([M]<sup>+</sup>, 0.2), 268 ([M-CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 1.2), 197 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 0.2), 183 ([M-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 0.8), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 79.5).

Spectroscopic data of **140**:

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.83 (s, 2H, H-5), 4.57 (dd,  $J_{10,13}$ =3.4 Hz,  $J_{10,13}$ =3.0 Hz, 1H, H-10), 4.24 (m, 1H, H-13), 4.14 (m, 1H, H-3), 4.10 (m, 1H, H-13), 4.06 (m, 1H, H-7), 3.49-3.54 (m, 2H, H-3, H-7), 3.26 (ddd,  $J_{9,1}$ =8.8 Hz,  $J_{9,8}$ =5.4 Hz, 1H, H-9), 3.00 (m, 1H, H-2), 2.83-2.97 (m, 1H, H-1), 2.78 (m, 1H, H-8), 1.18 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.7 (C=O), 175.4 (C=O), 93.0 (CH<sub>2</sub>, C-5), 80.8 (CH, C-10), 69.8 (CH<sub>2</sub>, C-3), 68.1 (CH<sub>2</sub>, C-7), 65.0 (CH<sub>2</sub>, C-13), 45.0 (CH, C-2), 41.2 (CH, C-1), 39.4 (CH, C-9), 38.9 (CH, C-8), 38.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).



**MS**  $m/z$  (%): 298 ( $[M]^+$ , 0.2), 268 ( $[M-CH_2O]^+$ , 0.2), 197 ( $[M-C_5H_9O_2]^+$ , 1.1), 183 ( $[M-C_6H_{11}O_2]^+$ , 15.7), 57 ( $[C_4H_9]^+$ , 100).

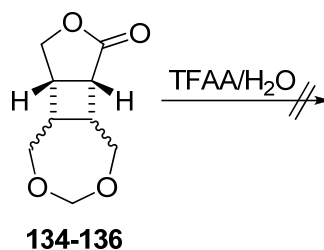
Spectroscopic data of **139** and **140**:

**HRMS** (ESI+):           Calcd for  $[C_{15}H_{22}O_6+Na]^+$  :   321.1309.  
                                  Found:   321.1302.

COSY, dept135, HMQC and NOESY experiments were recorded for the mixture **139-140**.

**3.3. Hydrolysis of the acetal group of 134-136**

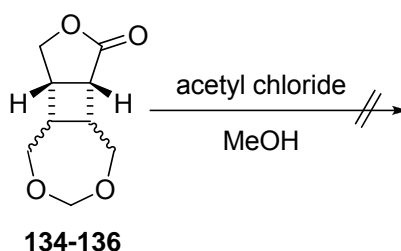
**3.3.1. Hydrolysis of the acetal group of 134-136 using trifluoroacetic acid**



A solution of **134-136** (30 mg, 0.15 mmol) in TFAA- $H_2O$  9:1 (4 mL) was stirred for 48 h at rt. The reaction was monitored by TLC (EtOAc). Using this methodology no reaction was observed. The solvent was coevaporated with MeOH.

$^1H$ -NMR and  $^{13}C$ -NMR experiments showed only starting material.

**3.3.2. Hydrolysis of the acetal group of 134-136 using acetyl chloride in MeOH**

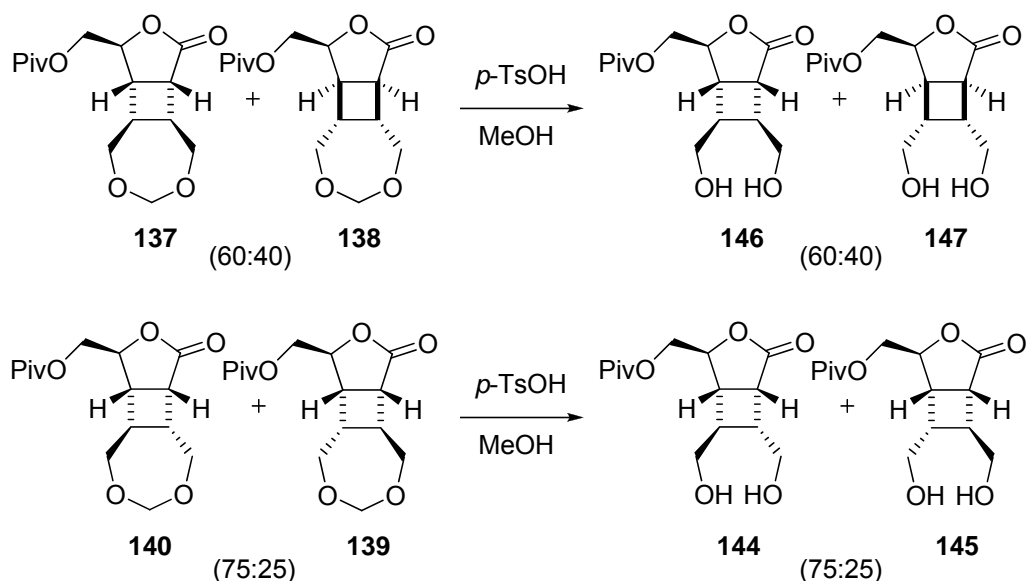


To a solution of **134-136** (30 mg, 0.15 mmol) in MeOH (5 mL) at 0 °C, acetyl chloride (1.4 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 18 h. The reaction was monitored by TLC (EtOAc). Using this methodology the starting material was disappeared, however an unknown product was formed.

Water was added to the reaction mixture and extractions with  $CH_2Cl_2$  were done (5x10 mL). The organic layers were dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  before being concentrated under reduced pressure.



### 3.4. Hydrolisis of the acetal group of 137-138 and 139-140



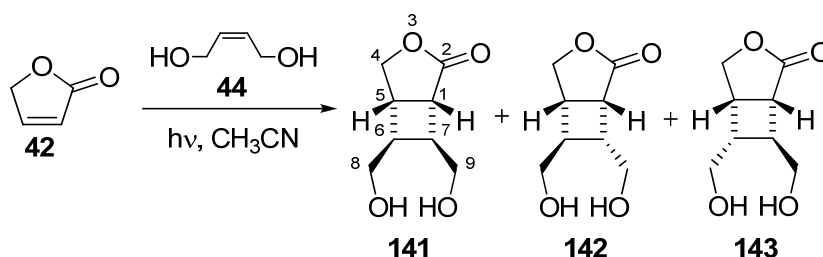
To a solution of **137** and **138** (38 mg, 0.12 mmol) in MeOH (4 mL), *p*-TsOH (12 mg, 0.06 mmol) was added and stirred at rt for 4 h. The reaction progress was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_R$ : 12.42 and 12.56 min (40:60). After evaporation of the solvent, the reaction crude was purified by column chromatography to afford a 60:40 mixture of **146** and **147** (25 mg, 0.08 mmol, 71% yield)

The same methodology was applied using a mixture of **139** and **140** to afford **144** and **145** at  $t_R$ : 11.53 and 12.38 min (75:25) (77% yield).

Spectroscopic data of **144** and **145** are described in section 4.2.

## 4. [2+2] PHOTOCYCLOADDITION OF 2(5*H*)-FURANONES TO (*Z*)-2-BUTEN-1,4-DIOL, **44**

### 4.1. [2+2] photocycloaddition of 2(5*H*)-furanone **42** to (*Z*)-2-buten-1,4-diol, **44**



A solution of 2(5*H*)-furanone **42** (150 mg, 1.78 mmol) and (*Z*)-2-butene-1,4-diol (1.3 mL, 16.0 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor. The

reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated through a Quartz filter for 3 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:3). Evaporation of the solvent, kugelrohr distillation under reduced pressure of (*Z*)-2-butene-1,4-diol and column chromatography (from hexane-EtOAc, 1:1 to EtOAc) rendered a 46:35:19 mixture of **141**, **142** and **143** (210 mg, 1.22 mmol, 69% yield).

Repeated column chromatography (from hexane-EtOAc, 2:1 to EtOAc) provided the following fractions:

- an oil identified as (1*RS*, 5*SR*, 6*RS*, 7*SR*)-6,7-bis(hydroxymethyl)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **141**.
- a mixture of **142-143**.

All the attempts to separate the cycloadducts **142-143** were unsuccessful and enriched fractions were analyzed, being not possible the identification of the stereochemistry of **142** and **143**.

#### Spectroscopic data of **141**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, acetone)  $\delta$ : 4.37 (dd,  $J_{\text{gem}}=9.3$  Hz,  $J_{4,5}=6.3$  Hz, 1H, H-4), 4.25 (d,  $J_{\text{gem}}=9.3$  Hz, 1H, H-4), 3.97-3.63 (m, 4H, H-8, H-9), 2.96 (m, 1H, H-5), 2.82 (dd,  $J_{1,5}=7.8$  Hz,  $J_{1,7}=2.6$  Hz, 1H, H-1), 2.66 (m, 1H, H-6), 2.63 (m, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, acetone)  $\delta$ : 179.4 (C=O, lactone), 72.8 (CH<sub>2</sub>, C-4), 60.6, 61.2 (2CH<sub>2</sub>, C-8, C-9), 42.7 (CH, C-6/C-7), 41.4 (CH, C-6/C-7), 37.7 (CH, C-1), 36.0 (CH, C-5).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3600-3000 (OH), 2922, 2852, 1752 (C=O), 1464, 1260, 1167, 1024.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):            Calcd for [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup> :    195.0628.  
                                 Found:    195.0631.

COSY, dept135, HMQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

#### Spectroscopic data of **142**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, acetone)  $\delta$ : 4.36 (dd,  $J_{\text{gem}}=9.3$  Hz,  $J_{4,5}=6.0$  Hz, 1H, H-4), 4.24 (dd,  $J_{\text{gem}}=9.3$  Hz,  $J_{4,5}=1.3$  Hz, 1H, H-4), 3.70-3.40 (m, 4H, H-8, H-9), 3.13 (ddd,  $J_{1,5}=9.3$  Hz,  $J_{1,7}=7.6$  Hz,  $J_{1,4}=1.1$  Hz, 1H, H-1), 2.90 (m, 1H, H-5), 2.59 (m, 1H, H-6), 2.27 (m, 1H, H-7).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (62.9 MHz, acetone)  $\delta$ : 177.9 (C=O, lactone), 73.6 (CH<sub>2</sub>, C-4), 64.1 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-9), 62.7 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-9), 46.5 (CH, C-6, C-7), 39.9 (CH, C-6, C-7), 37.7 (CH, C-1), 35.0 (CH, C-5).

Spectroscopic data of **143**:

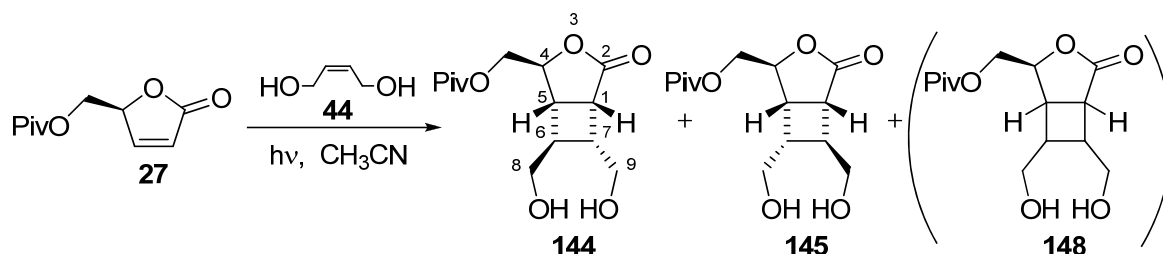
**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz, acetone)  $\delta$ : 4.63 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.0$  Hz,  $J_{4,5}=2.3$  Hz, 1H, H-4), 4.34 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.0$  Hz,  $J_{4,5}=8.0$  Hz, 1H, H-4), 3.70-3.40 (m, 4H, H-8, H-9), 3.20 (dddd,  $J_{5,1}=10.4$  Hz,  $J_{5,4}=8.1$  Hz,  $J_{5,4}=2.3$  Hz,  $J_{5,6}=1.0$  Hz, 1H, H-5), 2.90 (m, 1H, H-1), 2.59 (m, 1H, H-7), 2.59 (m, 1H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (62.9 MHz, acetone)  $\delta$ : 178.6 (C=O, lactone), 68.7 (CH<sub>2</sub>, C-4), 64.3 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-9), 61.7 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-9), 43.3 (CH, C-6/C-7), 38.9 (CH, C-6/C-7), 37.8 (CH, C-1), 33.0 (CH, C-5).

Spectroscopic data of the mixture **142-143**:

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3600-3000 (OH), 2912, 2873, 1737 (C=O), 1473, 1373, 1167, 1082.

**4.2. [2+2] photocycloaddition of 2(5*H*)-furanone **27** to (*Z*)-2-buten-1,4-diol, **44****



A solution of (*S*)-5-pivaloyloxymethyl-2(5*H*)-furanone, **27**, (150 mg, 0.76 mmol) and (*Z*)-2-butene-1,4-diol (0.56 mL, 6.84 mmol) in acetonitrile (90 mL) was placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at 0 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated through a Quartz filter for 4 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 3 peaks were observed at  $t_{\text{R}}$ : 11.53, 12.38 and 12.56 min (46:38:16). Evaporation of the solvent, kugelrohr distillation under reduced pressure of (*Z*)-2-butene-1,4-diol and column

chromatography (from hexane-EtOAc, 1:1 to EtOAc) afforded a 46:38:16 mixture of **144**, **145** and **148** (101 mg, 0.35 mmol, 46% yield).

Enriched fractions were obtained by successive column chromatographies, allowing the identification of the major cycloadducts (1*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 7*R*)-6,7-bis(hydroxymethyl)-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **144**, at  $t_R$ : 11.53 min and (1*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*, 7*S*)-6,7-bis(hydroxymethyl)-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **145**, at  $t_R$ : 12.38 min.

Spectroscopic data of **144**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.64 (dd,  $J_{4,10}=3.1$  Hz,  $J_{4,10}=2.5$  Hz, 1H, H-4), 4.24 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{10,4}=2.5$  Hz, 1H, H-10), 4.08 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{10,4}=3.1$  Hz, 1H, H-10), 3.80-3.60 (m, 4H, H-8, H-9), 3.25 (ddd,  $J_{1,7}=9.2$  Hz,  $J_{1,5}=7.3$  Hz,  $J_{1,9}=1.1$  Hz, 1H, H-1), 2.64 (m, 1H, H-7), 2.70 (dd,  $J_{5,1}=7.3$  Hz,  $J_{5,6}=6.4$  Hz, 1H, H-5), 2.38 (m, 1H, H-6), 1.17 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 179.0 (C=O, lactone), 178.1 (C=O, ester), 82.4 (CH, C-4), 65.4 (CH<sub>2</sub>, C-10), 64.0 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-9), 62.6 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-9), 44.8 (CH, C-6), 38.8 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, 38.7 (2CH, C-1, C-7), 36.7 (CH, C-5), 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

Spectroscopic data of **145**:

**<sup>1</sup>H -NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.00 (dd,  $J_{4,10}=3.6$  Hz,  $J_{4,10}=3.1$  Hz, 1H, H-4), 4.25 (dd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{10,4}=3.1$  Hz, 1H, H-10), 4.08 (dd,  $J_{gem}=12.0$  Hz,  $J_{10,4}=3.6$  Hz, 1H, H-10), 3.80-3.60 (m, 4H, H-8, H-9), 3.00 (m, 1H, H-5), 3.00 (m, 1H, H-1), 2.65 (m, 1H, H-6), 2.38 (m, 1H, H-7), 1.17 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 178.0 (C=O, ester), 177.9 (C=O, lactone), 77.8 (CH, C-4), 66.0 (CH<sub>2</sub>, C-10), 64.5 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-9), 61.8 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-9), 42.9 (CH, C-7), 40.2 (CH, C-6), 38.8 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, 38.7 (CH, C-1), 35.1 (CH, C-5), 27.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

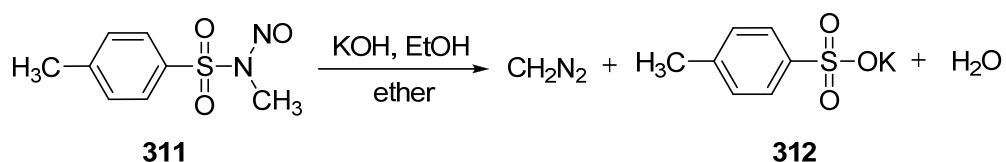
COSY, dept135, HMQC, HMBC, n.O.e. differential and NOESY experiments were recorded for the mixture **144-145**.

## IV. SYNTHESIS OF DUNNIANE AND CUMACRENE. FIRST STEPS.

## 5. SYNTHESIS OF LACTONE 17

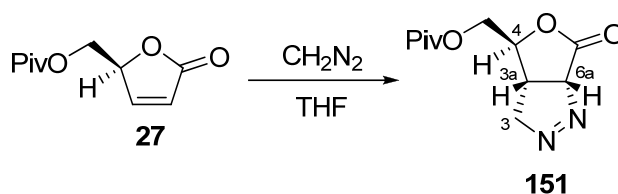
## 5.1. (S)-4-methyl-5-pivaloyloxymethyl-2(5H)-furanone, 16

## 5.1.1. Synthesis of diazomethane



To a solution of *N*-methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamide (2.18 g, 10.2 mmol) in diethyl ether (30 mL), placed in a nonfrosted conical flask with an equipment for the distillation of diazomethane, at 0 °C, a solution of KOH (0.40 g, 7.13 mmol) in EtOH 96% (10 mL) was added.

Then, the solution of diazomethane in ether was distilled by warming directly with a heating plate. The distillation was stopped when the collected ether became colorless.

5.1.2. (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-pivaloyloxymethyl-3a,4,6,6a-tetrahydro-3*H*-furo[3,4-*c*]pyrazol-6-one, 151

To an ice-cooled solution of 2(5*H*)-furanone **27** (543 mg, 2.74 mmol) in THF (8 mL), placed in a nonfrosted conical flask, a freshly distilled solution of diazomethane (2.18 g, 10.2 mmol), generated *in situ* from *N*-methyl-*N*-nitroso-*p*-toluenesulfonamide, in diethyl ether, was added dropwise.

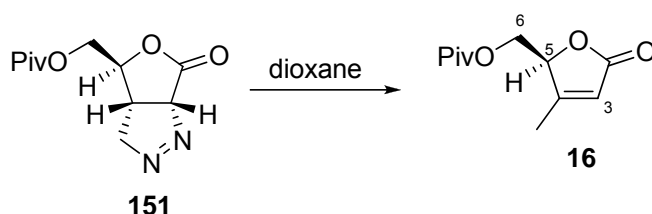
The mixture, protected from the light, was allowed to warm to rt and stirred for 48 h. The reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1)

Evaporation of the solvent gave (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-pivaloyloxymethyl-3a,4,6,6a-tetrahydro-3*H*-furo[3,4-*c*]pyrazol-6-one, **151**, (645 mg, 2.69 mmol, 98% yield) as a crystalline solid.

Spectroscopic data of **151**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, d<sup>6</sup>-acetone)  $\delta$ : 5.75 (ddd,  $J_{6a,3a}=9.4$  Hz,  $J_{6a,3}=2.4$  Hz,  $J_{6a,3}=1.9$  Hz, 1H, H-6a), 5.02 (ddd,  $J_{gem}=18.8$  Hz,  $J_{3,3a}=4.6$  Hz,  $J_{3,6a}=2.4$  Hz, 1H, H-3), 4.95 (ddd,  $J_{gem}=18.8$  Hz,  $J_{3,3a}=7.6$  Hz,  $J_{3,6a}=1.9$  Hz, 1H, H-3), 4.52 (ddd,  $J_{4,7}=4.2$  Hz,  $J_{4,3a}=4.0$  Hz,  $J_{4,7}=3.0$  Hz, 1H, H-4), 4.35 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{7,4}=3.0$  Hz, 1H, H-7), 4.27 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{7,4}=4.2$  Hz, 1H, H-7), 3.10 (dddd,  $J_{3a,6a}=9.4$  Hz,  $J_{3a,3}=7.6$  Hz,  $J_{3a,3}=4.6$  Hz,  $J_{3a,4}=4.0$  Hz, 1H, H-3a), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, d<sup>6</sup>-acetone)  $\delta$ : 177.8 (C=O, C-6), 169.1 (C=O, C-8), 94.9 (CH, C-4), 86.7 (CH, C-6a), 83.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 65.8 (CH<sub>2</sub>, C-3), 39.3 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 34.8 (CH, C-3a), 27.4 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**5.1.3. (S)-4-methyl 5-pivaloyloxymethyl-2(5H)-furanone, **16****

A solution of **151** (645 mg, 2.69 mmol) in dioxane (30 mL) was heated at the reflux temperature for 72 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Then, the solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 3:1) to provide a white crystalline precipitate identified as (S)-4-methyl 5-pivaloyloxymethyl-2(5H)-furanone, **16**, (428 mg, 2.01 mmol, 75% yield).

Physical and spectroscopic data of **16**:

**m.p.**: 67-69 °C (pentane-EtOAc).

**$[\alpha]_D^{20}$** : -74.3 (c 2.09, CHCl<sub>3</sub>).

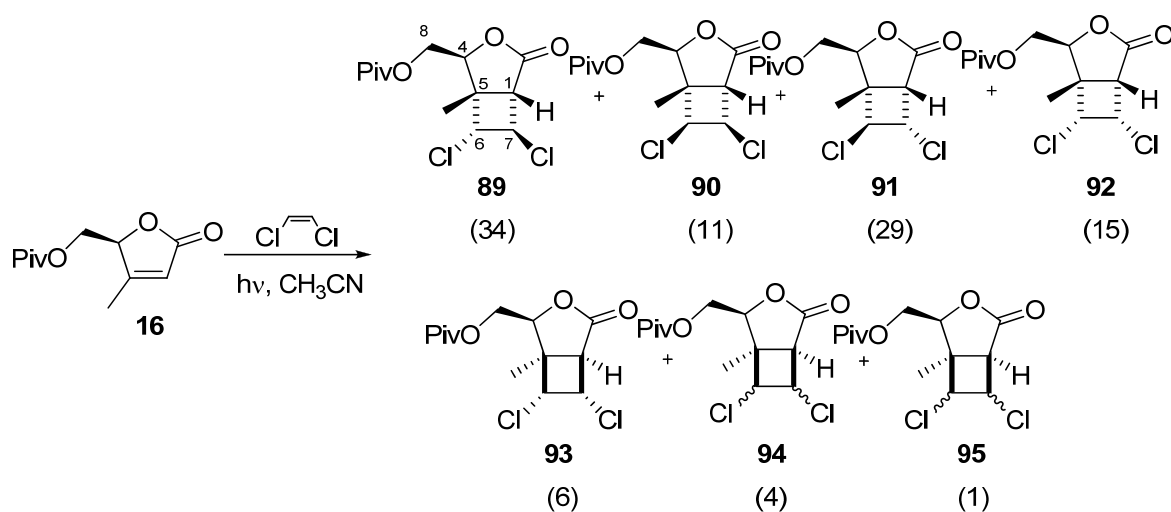
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.90 (m, 1H, H-3), 4.98 (m, 1H, H-5), 4.43 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{6,5}=2.8$  Hz, 1H, H-6), 4.31 (dd,  $J_{gem}=12.2$  Hz,  $J_{6,5}=4.0$  Hz, 1H, H-6), 2.09 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).



$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.9 (C=O, lactone), 172.3 (C=O, ester), 164.9 (C, C-4), 118.5 (CH, C-3), 82.2 (CH, C-5), 61.3 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 38.9 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 13.3 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (KBr)  $\nu$ : 3132, 2975, 2877, 1762 (C=O), 1726 (C=O), 1646 (C=C), 1482, 1443.

## 5.2. [2+2] photocycloaddition of (S)-4-methyl-5-pivaloyloxymethyl-2(5H)-furanone, **16**, to (Z)-1,2-dichloroethylene



A solution of 2(5*H*)-furanone **16** (600 mg, 2.83 mmol) and (Z)-1,2-dichloroethylene (1.1 mL, 14.10 mmol) in acetonitrile (280 mL) were placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  and a stream of MeOH at  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min and then irradiated through a Quartz filter for 8 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology 7 peaks were observed at  $t_{\text{R}}$ : 8.69, 8.79, 9.16, 9.17, 9.62, 11.04 and 11.33 min in a 34:4:6:11:29:15:1 ratio. Evaporation of the solvent and column chromatography (hexane-EtOAc, 12:1) afforded a mixture of cycloadducts **89**, **90**, **91**, **93** and **94** (659 mg, 2.13 mmol, 76% yield). Then, by increasing the polarity of the eluent to (hexane-EtOAc 3:1) a mixture of cycloadducts **92** and **95** (115 mg, 0.37 mmol, 13% yield) was obtained.

Repeated column chromatography (from hexane to hexane-EtOAc, 3:1) provided by elution order the major cycloadducts (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-6,7-dichloro-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **93**, (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-6,7-dichloro-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **89**, (1*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-6,7-dichloro-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **90**,

(1*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-6,7-dichloro-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **91**, and (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-6,7-dichloro-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **92**.

Physical and spectroscopic data of **89**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.99 (dd,  $J_{4,8}=4.1$  Hz,  $J_{4,8}=4.1$  Hz, 1H, H-4), 4.35 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=4.1$  Hz, 1H, H-8), 4.32 (m, 2H, H-6, H-7), 4.16 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=4.1$  Hz, 1H, H-8), 2.97 (dd,  $J_{1,7}=3.0$  Hz,  $J_{1,6}=3.0$  Hz, 1H, H-1), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 4.56 (dd,  $J_{4,8}=5.0$  Hz,  $J_{4,8}=4.5$  Hz, 1H, H-4), 4.02 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz,  $J_{8,4}=5.0$  Hz, 1H, H-8), 3.83 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz,  $J_{8,4}=5.0$  Hz, 1H, H-8), 3.77 (dd,  $J_{7,6}=5.6$  Hz,  $J_{7,1}=4.7$  Hz, 1H, H-7), 3.72 (dd,  $J_{6,7}=5.6$  Hz,  $J_{6,1}=1.4$  Hz, 1H, H-6), 2.51 (dd,  $J_{1,7}=4.7$  Hz,  $J_{1,6}=1.4$  Hz, 1H, H-1), 1.15 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, d<sup>6</sup>-acetone) δ: 177.5 (C=O), 172.6 (C=O), 79.0 (CH, C-4), 66.7 (CH, C-6/C-7), 62.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 57.5 (CH, C-6/C-7), 52.7 (CH, C-1), 46.7 (C, C-5), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 19.5 (CH<sub>3</sub>).

**MS** *m/z* (%): 275 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.5), 273 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.6), 208 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.1), 206 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.4).

**MS** *m/z* (Cl/NH<sub>3</sub>) (%): 327 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 66), 325 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 256 ([M-2Cl]<sup>+</sup>, 83).

**HRMS** (FAB<sup>+</sup>):  
Calcd for [C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 309.0660.  
Found: 309.0671.  
Calcd for [C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>-Cl]<sup>+</sup>: 273.0894.  
Found: 273.0890.

**Elemental analysis:** Calcd for (C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>): C: 50.50%, H:5.87%.  
Found: C: 50.17%, H:5.53%.

Physical and spectroscopic data of **90**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.78 (dd,  $J_{6,7}=6.4$  Hz,  $J_{6,1}=1.5$  Hz, 1H, H-6), 4.65 (dd,  $J_{7,6}=6.4$  Hz,  $J_{7,1}=1.0$  Hz, 1H, H-7), 4.53 (dd  $J_{4,8}=2.8$  Hz,  $J_{4,8}=1.6$  Hz, 1H, H-4), 4.37 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.7$  Hz,  $J_{8,4}=2.8$  Hz, 1H, H-8), 4.03 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=4.1$  Hz, 1H, H-8), 3.08 (s, 1H, H-1), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.4 (C=O), 173.5 (C=O), 82.1 (CH, C-4), 62.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 59.7 (CH, C-6), 58.9 (CH, C-7), 51.1 (CH, C-1), 50.1 (C, C-5), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

**MS** *m/z* (%): 275 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.2), 273 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 3.7).

**MS** *m/z* (Cl/NH<sub>3</sub>) (%): 325 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 26), 256 ([M-2Cl]<sup>+</sup>, 100).

**Elemental analysis:** Calcd for (C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>): C: 50.50%, H:5.87%.  
Found: C: 50.17%, H:5.53%.

Physical and spectroscopic data of 91:

**m.p.:** 128-129 °C (EtOAc-pentane).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +20.9 (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.53 (dd, *J*<sub>7,1</sub>=9.5 Hz, *J*<sub>7,6</sub>=8.2 Hz, 1H, H-7), 4.52 (dd, *J*<sub>4,8</sub>=2.6 Hz, *J*<sub>4,8</sub>=1.7 Hz, 1H, H-4), 4.40 (dd, *J*<sub>6,7</sub>=8.2 Hz, *J*<sub>6,1</sub>=1.0 Hz, 1H, H-6), 4.39 (dd, *J*<sub>gem</sub>=12.7 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=2.6 Hz, 1H, H-8), 4.03 (dd, *J*<sub>gem</sub>=12.7 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=1.7 Hz, 1H, H-8), 3.24 (dd, *J*<sub>1,7</sub>=9.5 Hz, *J*<sub>1,6</sub>=1.0 Hz, 1H, H-1), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.4 (C=O), 171.2 (C=O), 81.9 (CH, C-4), 65.2 (CH, C-6), 62.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 55.9 (CH, C-7), 48.0 (CH, C-1), 47.1 (C, C-5), 38.6 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 13.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR) *v*: 2987, 2962, 2871, 1786 (C=O), 1736 (C=O), 1478, 1454, 1283, 1162.

**MS** *m/z* (%): 275 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.3), 273 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 3.9), 208 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.0), 206 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.2).

**MS** *m/z* (Cl/NH<sub>3</sub>) (%): 327 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 58), 325 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 256 ([M-2Cl]<sup>+</sup>, 47).

**Elemental analysis:** Calcd for (C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>): C: 50.50%, H:5.87%.  
Found: C: 50.46%, H:5.84%.

Spectroscopic data of 92:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.03 (dd, *J*<sub>7,1</sub>=8.3 Hz, *J*<sub>7,6</sub>=7.8 Hz, 1H, H-7), 4.99 (dd, *J*<sub>4,8</sub>=3.5 Hz, *J*<sub>4,8</sub>=2.9 Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd, *J*<sub>6,7</sub>=7.8 Hz, *J*<sub>6,1</sub>=2.6 Hz, 1H, H-6), 4.40 (dd, *J*<sub>gem</sub>=12.5 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=3.5 Hz, 1H, H-8), 4.12 (dd, *J*<sub>gem</sub>=12.5 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=2.9 Hz, 1H, H-8), 3.24 (dd, *J*<sub>1,7</sub>=8.3 Hz, *J*<sub>1,6</sub>=2.6 Hz, 1H, H-1), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.6 (C=O), 171.5 (C=O), 79.2 (CH, C-4), 64.9 (CH, C-6), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C-8), 52.0 (CH, C-7), 50.5 (CH, C-1), 47.4 (C, C-5), 38.7 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

**MS** *m/z* (%): 275 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.6), 273 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.8), 208 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 2.1), 206 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 3.0).

**MS** *m/z* (Cl/NH<sub>3</sub>) (%): 327 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 20), 325 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 27), 256 ([M-2Cl]<sup>+</sup>, 100).

**HRMS** (FAB+): Calcd for [C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 309.0660.

Found: 309.0685.

Calcd for [C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>-Cl]<sup>+</sup>: 273.0894.

Found: 273.0891.

Physical and spectroscopic data of 93:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.88 (dd, *J*<sub>6,7</sub>=6.5 Hz, *J*<sub>6,1</sub>=1.4 Hz, 1H, H-6), 4.63 (d, *J*<sub>7,6</sub>=6.5 Hz, 1H, H-7), 4.31 (m, 3H, H-4, 2H-8), 3.15 (s, 1H, H-1), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 4.07 (dd, *J*<sub>7,6</sub>=6.3 Hz, *J*<sub>7,1</sub>=1.3 Hz, 1H, H-7), 4.00 (dd, *J*<sub>gem</sub>=12.3 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=6.9 Hz, 1H, H-8), 3.99 (d, *J*<sub>6,7</sub>=6.3 Hz, 1H, H-6), 3.96 (dd, *J*<sub>gem</sub>=12.3 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=4.5 Hz, 1H, H-8), 3.53 (dd, *J*<sub>4,8</sub>=6.9 Hz, *J*<sub>4,8</sub>=4.5 Hz, 1H, H-4), 2.40 (dd, *J*<sub>1,7</sub>=1.3 Hz, *J*<sub>1,6</sub>=1.3 Hz, 1H, H-1), 1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, d<sup>6</sup>-acetone) δ: 178.4 (C=O), 173.4 (C=O), 83.2 (CH, C-4), 61.2 (CH<sub>2</sub>, C-8), 58.7 (CH, C-6), 55.2 (CH, C-7), 51.9 (CH, C-1), 51.0 (C, C-5), 39.2 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.5 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 18.0 (CH<sub>3</sub>).

**MS** *m/z* (%): 275 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.9), 273 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 2.1), 208 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 0.6), 206 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 0.8).

**HRMS** (FAB+): Calcd for [C<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>+Cl]<sup>+</sup>: 273.0894.

Found: 273.0893.

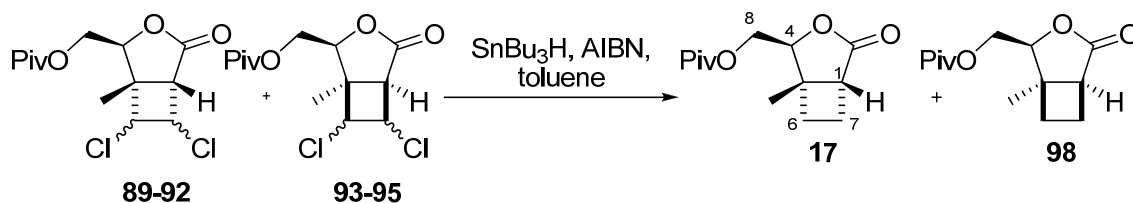
Spectroscopic data of 94:

**MS** *m/z* (%): 275 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.2), 273 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.4), 210 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 0.2), 208 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.0), 206 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 1.7).

Spectroscopic data of 95:

**MS**  $m/z$  (%): 210 ( $[M-C_5H_9O_2]^+$ , 0.3), 208 ( $[M-C_5H_9O_2]^+$ , 2.0), 206 ( $[M-C_5H_9O_2]^+$ , 2.7).

**5.3. (1R,4S,5S)-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, 17,  
and (1S,4S,5R)-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-  
one, 98**



To a solution of AIBN (194 mg, 1.19 mmol) in dry toluene (5 mL) under nitrogen atmosphere,  $\text{SnBu}_3\text{H}$  (1.3 mL, 5.16 mmol) was added dropwise. The mixture was heated up to the reflux temperature and a solution of cycloadducts **89-95** (370 mg, 1.19 mmol) in dry toluene (8 mL) was added dropwise. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_R$  6.55 and 6.61 min in a 1:9 ratio. After 3 h, the solvent was removed under reduced pressure and the reaction crude purified by column chromatography (from hexane to hexane-EtOAc 3:1) to afford a white solid identified as (1R,4S,5S)-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one **17** (168 mg, 0.86 mmol, 73% yield) at  $t_R$  6.61 min and an oil identified as (1S,4S,5R)-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **98**, at  $t_R$  6.55 min (16 mg, 0.08 mmol, 7% yield).

Physical and spectroscopic data of 17:

**m.p.:** 61-62 °C (pentane-EtOAc).

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -18.5 ( $c$  1.33,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.34 (dd,  $J_{4,8}=3.0$  Hz,  $J_{4,8}=2.3$  Hz, 1H, H-4), 4.23 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=3.0$  Hz, 1H, H-8), 3.96 (dd,  $J_{\text{gem}}=12.4$  Hz,  $J_{8,4}=2.3$  Hz, 1H, H-8), 2.66 (ddd,  $J_{1,7}=9.6$  Hz,  $J_{1,6}=3.3$  Hz,  $J_{1,7}=2.1$  Hz, 1H, H-1), 2.48 (dddd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{7,6}=9.8$  Hz,  $J_{7,1}=9.6$  Hz,  $J_{7,6}=9.2$  Hz, 1H, H-7), 2.27 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz,  $J_{6,7}=9.4$  Hz,  $J_{6,7}=9.2$  Hz, 1H, H-6), 2.00 (dddd,  $J_{\text{gem}}=12.0$  Hz,  $J_{7,6}=9.4$  Hz,  $J_{7,6}=2.2$  Hz,  $J_{7,1}=2.1$  Hz, 1H, H-7), 1.85 (dddd,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz,  $J_{6,7}=9.8$  Hz,  $J_{6,7}=3.4$  Hz,  $J_{6,1}=3.3$  Hz, 1H, H-6), 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.5 (C=O, lactone), 177.6 (C=O, ester), 83.9 (CH, C-4), 63.2 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 43.8 (CH, C-1), 43.3 (C, C-5), 38.6 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (film)  $\nu$ : 2972, 2875, 1779 (C=O), 1734 (C=O), 1282, 1148, 1043.

Physical and spectroscopic data of **98**:

**$[\alpha]_D^{20}$** : +77.1 ( $c$  2.05,  $\text{CHCl}_3$ ).

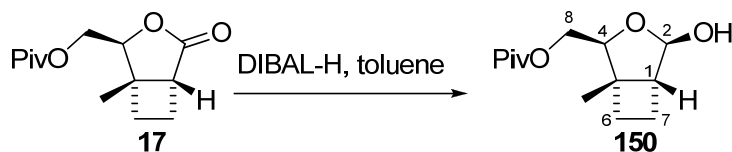
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.20 (m, 3H, H-4, 2H-8), 2.70 (ddd,  $J_{1,7}=9.1$  Hz,  $J_{1,6}=3.1$  Hz,  $J_{1,7}=2.7$  Hz, 1H, H-1), 2.46 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.9$  Hz,  $J_{7,6}=9.6$  Hz,  $J_{7,6}=9.1$  Hz,  $J_{7,1}=9.1$  Hz, 1H, H-7), 2.35 (ddd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,7}=9.3$  Hz,  $J_{6,7}=9.1$  Hz, 1H, H-6), 2.02 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.9$  Hz,  $J_{7,6}=9.3$  Hz,  $J_{7,6}=3.5$  Hz,  $J_{7,1}=2.7$  Hz, 1H, H-7), 1.72 (dddd,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz,  $J_{6,7}=9.6$  Hz,  $J_{6,7}=3.5$  Hz,  $J_{6,1}=3.1$  Hz, 1H, H-6), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 180.0 (C=O, lactone), 178.1 (C=O, ester), 83.8 (CH, C-4), 62.5 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 44.4 (CH, C-1), 43.6 (C, C-5), 38.7 (C,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6).

**IR** (film)  $\nu$ : 2962, 2932, 2873, 1782 (C=O), 1732 (C=O), 1281, 1262, 1149, 1048.

## 6. REDUCTION OF LACTONE **17**

### 6.1. (1R,2R,4S,5S)-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol, **150**



To a solution of lactone **17** (102 mg, 0.43 mmol) in dry toluene (9 mL), under nitrogen atmosphere, at  $-78$  °C, a 1.0 M solution of DIBAL-H (0.7 mL, 0.7 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at  $-78$  °C for 5 h. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 4 peaks were observed at  $t_R$ : 3.54, 3.86, 5.83 and 6.55 min in a 1:1:60:38 ratio.

The reaction mixture was quenched by the slow addition of MeOH and allowed to warm to rt. Then, EtOAc (0.7 mL) and  $\text{NaHCO}_3$  saturated solution (0.1 mL) were successively added and the mixture was stirred for an additional hour before addition of

anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (600 mg). The resulting suspension was vigorously stirred overnight. The mixture was filtered through Celite® and concentrated to dryness under reduced pressure.

The crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc from 8:1 to 1:2) to afford the following fractions:

- 48 mg (0.20 mmol, 47% yield) of a colorless oil identified as (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-5-methyl-4-pivaloyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol, **150**, at *t<sub>R</sub>*: 5.83 min,
- 31 mg (0.14 mmol, 31%) of unreacted lactone **17**, at *t<sub>R</sub>*: 6.55 min, and
- a mixture of over-reduced products at *t<sub>R</sub>*: 3.54 and 3.86 min.

#### Spectroscopic data of **150**:

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.34 (s, 1H, H-2), 4.40 (m, 1H, H-8), 4.04 (m, 2H, H-4, H-8), 3.29 (bs, 1H, OH), 2.49 (m, 1H, H-1), 2.22-1.94 (m, 2H, H-6/H-7), 1.90-1.60 (m, 2H, H-6/H-7), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.7 (C=O), 104.8 (CH, C-2), 86.6 (CH, C-4), 65.9 (CH<sub>2</sub>, C-8), 51.5 (CH, C-1), 46.4 (C, C-5), 38.8 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 32.5 (CH<sub>2</sub>, C-6/ C-7), 27.2 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>, C-6/C-7).

## 7. SYNTHESIS OF LACTONE 156

### 7.1. (S)-5-tert-butyltrimethylsilyloxymethyl-4-methyl-2(5H)-furanone, 77

#### 7.1.1. (S)-5-tert-butyltrimethylsilyloxymethyl-2(5H)-furanone, 158



To a solution of 2(5*H*)-furanone **79** (1.00 g, 8.76 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) at 0 °C, imidazole (834 mg, 12.1 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.72, 11.0 mmol) were added. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. The reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Then, after being added water (25 mL), the organic layer was washed with HCl 5% (3x25 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (3x25 mL) and saturated NaCl solution (3x20 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 6:1) to render a white solid (1.83 g,

8.01 mmol, 91% yield) identified as (*S*)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-2(5*H*)-furanone, **158**.

Physical and spectroscopic data of **158**:

**m.p.:** 32-34 °C (pentane-EtOAc).

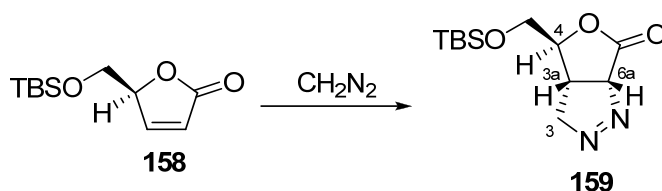
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -127.0 (*c* 4.80, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.49 (dd,  $J_{4,3}=5.8$  Hz,  $J_{4,5}=1.6$  Hz, 1H, H-4), 6.15 (dd,  $J_{3,4}=5.8$  Hz,  $J_{3,5}=2.0$  Hz, 1H, H-3), 5.05 (dddd,  $J_{5,6}=5.4$  Hz,  $J_{5,6}=4.5$  Hz,  $J_{5,3}=2.0$  Hz,  $J_{5,4}=1.6$  Hz, 1H, H-5), 3.93 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.8$  Hz,  $J_{6,5}=4.5$  Hz, 1H, H-6), 3.79 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.8$  Hz,  $J_{6,5}=5.4$  Hz, 1H, H-6), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)Si), 0.06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.9 (C=O, lactone), 154.3 (CH, C-4), 122.5 (CH, C-3), 83.3 (CH, C-5), 62.5 (CH<sub>2</sub>, C-6), 25.7 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.5 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)Si), -5.6 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)Si).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2929, 2856, 1747 (C=O), 1605 (C=C), 1331, 835.

**7.1.2. (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-3*a*,4,6,6*a*-tetrahydro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-one, **159****



To an ice-cooled solution of 2(5*H*)-furanone **158** (621 mg, 2.72 mmol) in THF (8 mL), placed in a nonfrosted conical flask, a freshly distilled solution of diazomethane (2.18 g, 10.2 mmol), generated *in situ* from *N*-methyl-*N*-nitroso-*p*-toluenesulfonamide, in diethyl ether, was added dropwise.

The mixture, protected from the light, was allowed to warm to rt and stirred for 72 h. The reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Evaporation of the solvent provided an oil (669 mg, 2.47 mmol, 91% yield) identified as (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-3*a*,4,6,6*a*-tetrahydro-3*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-one, **159**.

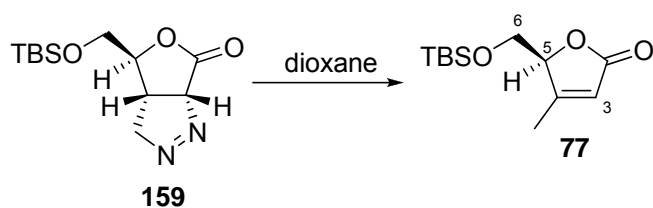


Physical and spectroscopic data of 159:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.67 (ddd,  $J_{6a,3a}=9.2$  Hz,  $J_{6a,3}=2.5$  Hz,  $J_{6a,3}=1.3$  Hz, 1H, H-6a), 4.99 (ddd,  $J_{gem}=18.5$  Hz,  $J_{3,3a}=9.5$  Hz,  $J_{3,6a}=1.3$  Hz, 1H, H-3), 4.67 (ddd,  $J_{gem}=18.5$  Hz,  $J_{3,3a}=4.4$  Hz,  $J_{3,6a}=2.5$  Hz, 1H, H-3), 4.21 (ddd,  $J_{4,7}=3.1$  Hz,  $J_{4,7}=2.4$  Hz,  $J_{4,3a}=2.7$  Hz, 1H, H-4), 3.87 (dd,  $J_{gem}=11.8$  Hz,  $J_{7,4}=3.1$  Hz, 1H, H-7), 3.70 (dd,  $J_{gem}=11.8$  Hz,  $J_{7,4}=2.4$  Hz, 1H, H-7), 2.90 (dddd,  $J_{3a,3}=9.5$  Hz,  $J_{3a,6a}=9.2$  Hz,  $J_{3a,3}=4.4$  Hz,  $J_{3a,4}=2.7$  Hz, 1H, H-3a), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.8 (C=O, C-6), 94.1 (CH, C-4), 85.4 (CH<sub>2</sub>, C-7), 84.5 (CH, C-6a), 64.1 (CH<sub>2</sub>, C-3), 34.0 (CH, C-3a), 25.7 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.1 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>Si), -5.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>Si).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):            Calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>:            293.1292.  
                                      Found:    293.1286.

**7.1.3.    (S)-5-tert-butylidimethylsilyloxymethyl-4-methyl-2(5H)-furanone, 77**

A solution of **159** (669 mg, 2.47 mmol) in dioxane (30 mL) was heated at the reflux temperature for 72 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Then, the solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 6:1), to afford a white crystalline precipitate identified as (S)-5-tert-butylidimethylsilyloxymethyl-4-methyl-2(5H)-furanone, **77**, (462 mg, 1.91 mmol, 77% yield).

Physical and spectroscopic data of 77:

**m.p.:** 34-36 °C (pentane-EtOAc).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -81.4 (c 1.45, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.82 (m, 1H, H-3), 4.81 (ddq,  $J_{5,6}=3.8$  Hz,  $J_{5,6}=3.6$  Hz,  $J_{5,CH3}=0.7$  Hz, 1H, H-5), 3.93 (dd,  $J_{gem}=11.3$  Hz,  $J_{6,5}=3.8$  Hz, 1H, H-6), 3.89 (dd,  $J_{gem}=11.3$  Hz, 1H, H-7).



0.37 mmol, 4% yield) was obtained. Finally, using a mixture (hexane-EtOAc 1:2) the 5 cycladducts with free hydroxyl group **165-169** were obtained (1.260 g, 5.58 mmol, 68% yield).

Repeated column chromatography (from hexane to EtOAc) provided by elution order the following fractions of major cycloadducts:

- a white solid identified as (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-6,7-dichloro-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **160**, at  $t_R$ : 9.60 min,
- a white solid identified as a 50:50 mixture of (1*S*,4*S*,5*R*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-6,7-dichloro-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **163**, at  $t_R$ : 10.07 min and (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-6,7-dichloro-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **161**, at  $t_R$ : 10.59 min,
- a white solid identified as (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-6,7-dichloro-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **161**, at  $t_R$ : 10.59 min,
- a white solid identified as a 80% enriched mixture of (1*S*,4*S*,5*R*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-6,7-dichloro-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **164**, at  $t_R$ : 10.16 min,
- a white solid identified as (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-6,7-dichloro-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **162**, at  $t_R$ : 12.01 min,
- a colorless oil identified as (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-6,7-dichloro-4-hydroxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **165**,
- a colorless oil identified as (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-6,7-dichloro-4-hydroxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **166**,
- a yellow oil identified as a mixture of two free hydroxyl group cycloadducts with unknown stereochemistry,
- a colorless oil identified as (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-6,7-dichloro-4-hydroxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **167**.

#### Physical and spectroscopic data of **160**:

**m.p.**: 58-61 °C (hexane).

**$[\alpha]_D^{20}$** : -9.23 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.72 (dd,  $J_{4,8}$ =3.4 Hz,  $J_{4,8}$ =2.3 Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd,  $J_{6,7}$ =3.8 Hz,  $J_{6,1}$ =2.7 Hz, 1H, H-6), 4.29 (dd,  $J_{7,6}$ =3.8 Hz,  $J_{7,1}$ =3.0 Hz, 1H, H-7), 3.90 (dd,  $J_{gem}$ =11.6 Hz,  $J_{8,4}$ =3.4 Hz, 1H, H-8), 3.78 (dd,  $J_{gem}$ =11.6 Hz,  $J_{8,4}$ =2.2 Hz, 1H, H-8), 2.93 (dd,  $J_{1,7}$ =3.0 Hz,  $J_{1,6}$ =2.7 Hz, 1H, H-1), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.9 (C=O), 81.7 (CH, C-4), 67.6 (CH, C-6), 61.9 (CH<sub>2</sub>, C-8), 58.5 (CH, C-7), 53.2 (CH, C-1), 46.8 (C, C-5), 25.7 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.7 (CH<sub>3</sub>Si), -5.8 (CH<sub>3</sub>Si).

**IR** (ATR) ν: 2949, 2929, 2881, 2856, 1766 (C=O), 1470, 1251, 1165, 1111, 837.

**MS** *m/z* (%): 303 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.8), 283 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 7.5), 281 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 10.3), 253 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 2.6) 251 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 3.2).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):           Calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>:       361.0764.  
                                  Found:   361.0773.

**Elemental analysis:** Calcd for (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si):   C: 49.55%, H:7.13%.  
                                  Found:   C: 49.15%, H:7.15%.

COSY, HSQC, dept135 and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of 161:

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -7.32 (c 1.64, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.67 (dd, *J*<sub>6,7</sub>= 8.2 Hz, *J*<sub>6,1</sub>=1.1 Hz, 1H, H-6), 4.52 (dd, *J*<sub>7,1</sub>=9.5 Hz, *J*<sub>7,6</sub>=8.2 Hz, 1H, H-7), 4.20 (dd, *J*<sub>4,8</sub>=6.3 Hz, *J*<sub>4,6</sub>=4.6 Hz, 1H, H-4), 3.97 (dd, *J*<sub>gem</sub>=11.3 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=4.6 Hz, 1H, H-8), 3.88 (dd, *J*<sub>gem</sub>=11.3 Hz, *J*<sub>8,4</sub>=6.3 Hz, 1H, H-8), 3.24 (dd, *J*<sub>1,7</sub>=9.5 Hz, *J*<sub>1,6</sub>=1.1 Hz, 1H, H-1), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.3 (C=O), 84.4 (CH, C-4), 60.7 (CH, C-6), 59.9 (CH<sub>2</sub>, C-8), 55.7 (CH, C-7), 48.5 (CH, C-1), 47.7 (C, C-5), 25.7 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.2 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 16.7 (CH<sub>3</sub>), -5.7 (2CH<sub>3</sub>Si).

**IR** (ATR) ν: 2928, 2855, 1777 (C=O), 1462, 1254, 1111, 837.

**MS** *m/z* (%): 305 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.1), 303 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.3), 283 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 16.3), 281 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 24.9), 253 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 4.9) 251 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 4.4).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):           Calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>:       361.0764.  
                                  Found:   361.0750.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of 162:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.04 (dd,  $J_{7,1}=8.2$  Hz,  $J_{7,6}=7.7$  Hz, 1H, H-7), 4.67 (dd,  $J_{4,8}=2.7$  Hz,  $J_{4,8}=1.4$  Hz, 1H, H-4), 4.56 (dd,  $J_{6,7}=7.7$  Hz,  $J_{6,1}=3.1$  Hz, 1H, H-6), 3.92 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.8$  Hz,  $J_{8,4}=2.7$  Hz, 1H, H-8), 3.76 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.8$  Hz,  $J_{8,4}=1.4$  Hz, 1H, H-8), 3.14 (dd,  $J_{1,7}=8.2$  Hz,  $J_{1,6}=3.1$  Hz, 1H, H-1), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.3 (C=O), 81.8 (CH, C-4), 66.1 (CH), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH), 51.2 (CH), 47.1 (C), 25.7 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.5 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.0 (CH<sub>3</sub>), -5.7 (CH<sub>3</sub>Si), -5.9 (CH<sub>3</sub>Si).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2934, 1772 (C=O), 1459, 1175, 1036, 839.

**MS**  $m/z$  (%): 305 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.1), 303 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.1), 283 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 12.9), 281 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 20.2), 253 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 2.7) 251 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 2.3).

dept135, HSQC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of 163:

**MS**  $m/z$  (%): 303 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.9), 283 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 15.5), 281 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 13.3), 253 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 8.9) 251 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 11.7).

Spectroscopic data of 164:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.76 (dd,  $J_{6,7}=6.3$  Hz,  $J_{6/7,1}=1.6$  Hz, 1H, H-6/H-7), 4.64 (dd,  $J_{6,7}=6.3$  Hz,  $J_{6/7,1}=1.1$  Hz, 1H, H-6/H-7), 4.30 (dd,  $J_{4,8}=2.2$  Hz,  $J_{4,8}=1.0$  Hz, 1H, H-4), 3.84 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.6$  Hz,  $J_{8,4}=2.2$  Hz, 1H, H-8), 3.74 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.6$  Hz,  $J_{8,4}=1.0$  Hz, 1H, H-8), 3.01 (dd,  $J_{1,6/7}=1.6$  Hz,  $J_{1,6/7}=1.1$  Hz, 1H, H-1), 1.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.4 (C=O), 84.5 (CH, C-4), 61.5, 59.7, 59.6, 51.8, 50.5, 25.7 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 18.0 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 14.5 (CH<sub>3</sub>), -5.8 (CH<sub>3</sub>Si), -5.9 (CH<sub>3</sub>Si).

**MS**  $m/z$  (%): 305 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 0.3), 303 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 1.4), 283 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 11.7), 281 ([M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 19.9), 253 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 13.2) 251 ([M-<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 16.9).

Spectroscopic data of 165:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.83 (dd,  $J_{4,8}$ =4.1 Hz,  $J_{4,8}$ =3.3 Hz, 1H, H-4), 4.33 (dd,  $J_{7,6}$ =4.9 Hz,  $J_{7,1}$ =4.0 Hz, 1H, H-7), 4.29 (dd,  $J_{6,7}$ =4.9 Hz,  $J_{6,1}$ =2.0 Hz, 1H, H-6), 3.89 (dd,  $J_{\text{gem}}$ =12.6 Hz,  $J_{8,4}$ =3.3 Hz, 1H, H-8), 3.76 (dd,  $J_{\text{gem}}$ =12.6 Hz,  $J_{8,4}$ =4.1 Hz, 1H, H-8), 2.98 (dd,  $J_{1,7}$ =4.0 Hz,  $J_{1,6}$ =2.0 Hz, 1H, H-1), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.0 (C=O), 82.6 (CH, C-4), 67.1 (CH, C-6/C-7), 61.2 (CH<sub>2</sub>, C-8), 57.7 (CH, C-6/C-7), 52.9 (CH, C-1), 46.7 (C, C-5), 19.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3424 (OH), 2941, 1769 (C=O), 1457, 1173, 1034.

<b>HRMS</b> (ESI+):	Calcd for [C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +Na] <sup>+</sup> :	246.9899.
	Found:	246.9899.

Spectroscopic data of 166:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.64 (dd,  $J_{6,7}$ = 8.3 Hz,  $J_{6,1}$ =0.8 Hz, 1H, H-6), 4.51 (dd,  $J_{7,1}$ =9.4 Hz,  $J_{7,6}$ =8.3 Hz, 1H, H-7), 4.29 (dd,  $J_{4,8}$ =5.7 Hz,  $J_{4,8}$ =4.6 Hz, 1H, H-4), 3.91 (dd,  $J_{8,4}$ =5.7 Hz,  $J_{8,4}$ =4.6 Hz, 2H, H-8), 3.28 (dd,  $J_{1,7}$ =9.4 Hz,  $J_{1,6}$ =0.8 Hz, 1H, H-1), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.5 (C=O), 85.4 (CH, C-4), 60.7 (CH, C-6), 59.7 (CH<sub>2</sub>, C-8), 55.7 (CH, C-7), 48.4 (CH, C-1), 47.3 (C, C-5), 15.9 (CH<sub>3</sub>).

<b>HRMS</b> (ESI+):	Calcd for [C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +CH <sub>3</sub> OH+Na] <sup>+</sup> :	279.0161.
	Found:	279.0162.

NOESY experiment was recorded.

Spectroscopic data of 167:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.03 (dd,  $J_{7,1}$ =8.2 Hz,  $J_{7,6}$ =7.7 Hz, 1H, H-7), 4.78 (dd,  $J_{4,8}$ =2.8 Hz,  $J_{4,8}$ =2.7 Hz, 1H, H-4), 4.57 (dd,  $J_{6,7}$ =7.7 Hz,  $J_{6,1}$ =2.7 Hz, 1H, H-6), 3.98 (dd,  $J_{\text{gem}}$ =12.7 Hz,  $J_{8,4}$ = 2.8 Hz, 1H, H-8), 3.76 (dd,  $J_{\text{gem}}$ =12.7 Hz,  $J_{8,4}$ =2.6 Hz, 1H, H-8), 3.26 (dd,  $J_{1,7}$ =8.2 Hz,  $J_{1,6}$ =2.7 Hz, 1H, H-1), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.9 (C=O), 82.4 (CH, C-4), 65.5 (CH, C-6), 61.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 52.1 (CH, C-7), 50.9 (CH, C-1), 47.3 (C, C-5), 18.6 (CH<sub>3</sub>).

IR (ATR)  $\nu$ : 3373 (OH), 2925, 1760 (C=O), 1346, 1170, 1031.

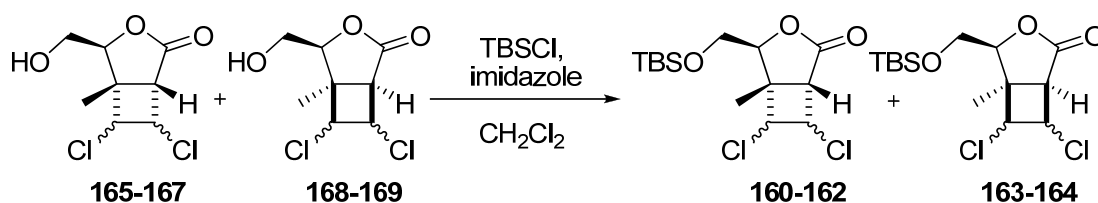
HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>OH+Na]<sup>+</sup>: 279.0161.  
Found: 279.0165.

COSY, dept135, HSQC and NOESY experiments were recorded.

Spectroscopic data of the mixture 165-169:

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 246.9899.  
Found: 246.9899.

**7.3. 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6,7-dichloro-5-methyl-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-one, 160-164**

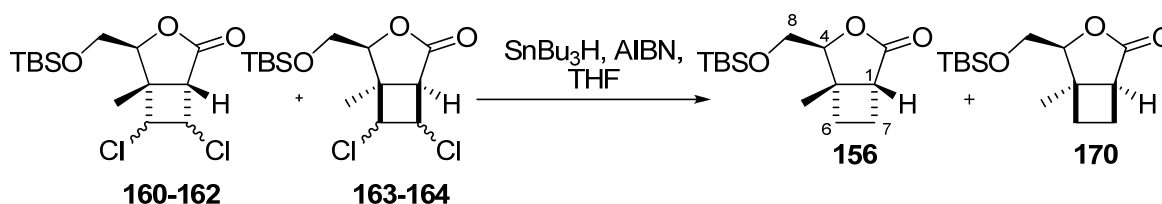


To a solution of cycloadducts **165-167** (500 mg, 2.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) at 0 °C, imidazole (196 mg, 2.84 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (430 mg, 2.76 mmol) were added. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 48 h. The reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1).

Then, after being added water (10 mL), the organic layer was washed with HCl 5% (3x10 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (3x10 mL) and brine (3x10 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography (hexane-EtOAc from 13:1 to 3:1) to render a mixture of **160-164** (703 mg, 2.07 mmol, 93% yield).

The same reaction was carried out with isolated products **165**, **166** and **167** and with enriched fractions of **168** and **169** to check the stereochemistry of each free hydroxyl cycloadduct.

**7.4. (1R,4S,5S)-4-tert-butylidimethylsilyloxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, 156, and (1S,4S,5R)-4-tert-butylidimethylsilyloxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, 170**



To a solution of AIBN (237 mg, 1.47 mmol) in dry THF (6.5 mL) under nitrogen atmosphere,  $\text{SnBu}_3\text{H}$  (1.6 mL, 6.46 mmol) was added dropwise. The mixture was heated up to the reflux temperature and a solution of cycloadducts **160-164** (500 mg, 1.47 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_R$  7.00 and 7.21 min in a 4:1 ratio. After 3 h, the solvent was removed under reduced pressure and the reaction crude was purified by column chromatography (from hexane 100% to hexane-EtOAc 16:1) to provide 255 mg (0.94 mmol, 64% yield) of a white solid identified as (1R,4S,5S)-4-tert-butylidimethylsilyloxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **156**, at  $t_R$  7.00 min and 64 mg (0.24 mmol, 16% yield) of an oil identified as (1S,4S,5R)-4-tert-butylidimethylsilyloxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one **170** at  $t_R$  7.21 min.

The same reaction was carried out from isolated cycloadducts or enriched fractions of **160**, **161**, **162**, **163** and **164** to check the *anti-sin* stereochemistry of each one.

Physical and spectroscopic data of **156**:

**m.p.:** 73-76 °C (hexane).

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -20.0 (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.13 (dd,  $J_{4,8}=2.7$  Hz,  $J_{4,8}=1.5$  Hz, 1H, H-4), 3.80 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.5$  Hz,  $J_{8,4}=2.7$  Hz, 1H, H-8), 3.69 (dd,  $J_{\text{gem}}=11.5$  Hz,  $J_{8,4}=1.5$  Hz, 1H, H-8), 2.63 (d,  $J_{1,7}=9.2$  Hz, 1H, H-1), 2.50 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.7$  Hz,  $J_{7,6}=9.9$  Hz,  $J_{7,6}=9.7$  Hz,  $J_{7,1}=9.2$  Hz, 1H, H-7), 2.29 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.7$  Hz,  $J_{6,7}=9.7$  Hz,  $J_{6,7}=9.1$  Hz, 1H, H-6), 2.04 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.7$  Hz,  $J_{7,6}=9.1$  Hz,  $J_{7,6}=3.0$  Hz,  $J_{7,1}=2.1$  Hz, 1H, H-7), 1.83 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.7$  Hz,  $J_{6,7}=9.9$  Hz,  $J_{6,7}=3.0$  Hz,  $J_{6,1}=2.2$  Hz, 1H, H-6), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ).



<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180.7 (C=O), 86.5 (CH, C-4), 62.2 (CH<sub>2</sub>, C-8), 44.7 (CH, C-1), 43.7 (C, C-5), 31.9 (CH<sub>2</sub>, C-6), 25.7 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 21.8 (CH<sub>2</sub>, C-7), 17.9 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 17.7 (CH<sub>3</sub>), -5.8 (CH<sub>3</sub>Si), -5.9 (CH<sub>3</sub>Si).

IR (ATR) ν: 2928, 2857, 1776 (C=O), 1462, 1254, 1111, 841.

HRMS (ESI+):            Calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>:     293.1543.  
                                 Found:     293.1554.

Elemental analysis:            Calcd for (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si):     C: 62.18%, H:9.69%.  
                                 Found:     C: 61.75%, H:9.83%.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of 170:

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +18.9 (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>).

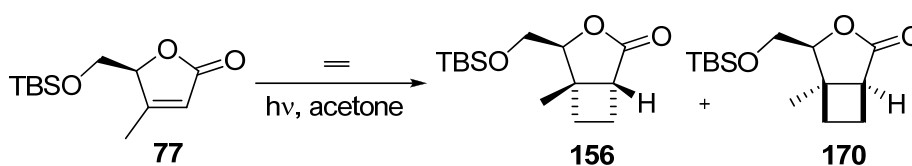
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.11 (dd, J<sub>4,8</sub>=6.4 Hz, J<sub>4,8</sub>=6.0 Hz, 1H, H-4), 3.90 (dd, J<sub>gem</sub>=10.9 Hz, J<sub>8,4</sub>=6.0 Hz, 1H, H-8), 3.72 (dd, J<sub>gem</sub>=10.9 Hz, J<sub>8,4</sub>=6.4 Hz, 1H, H-8), 2.67 (m, 1H, H-1), 2.44 (m, 1H, H-7), 2.40 (m, 1H, H-6), 1.98 (m, 1H, H-7), 1.70 (m, 1H, H-6), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 179.7 (C=O), 86.1 (CH, C-4), 61.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 44.7 (CH, C-1), 43.9 (C, C-5), 25.7 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>, C-7), 18.1 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.5 (CH<sub>3</sub>Si), -5.6 (CH<sub>3</sub>Si).

IR (ATR) ν: 2953, 2857, 1780 (C=O), 1462, 1256, 1114, 839.

HRMS (ESI+):            Calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>:     293.1543.  
                                 Found:     293.1542.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

7.5. [2+2] photocycloaddition of 2(5*H*)-furanone **77** to ethylene

A solution of 2(5*H*)-furanone **77** (2.00 g, 8.25 mmol) in acetone (800 mL) was placed in a photochemical reactor. The reactor was immersed in a cooling bath at -40 °C and a stream of MeOH at -15 °C was circulated throughout the refrigeration jacket. The reaction mixture was initially degassed by passage of ethylene through the solution for 15 min. Then, the solution was saturated with ethylene and irradiated through a Pyrex filter for 8 h under nitrogen atmosphere. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_R$ : 7.15 and 7.41 min (2.3:1).

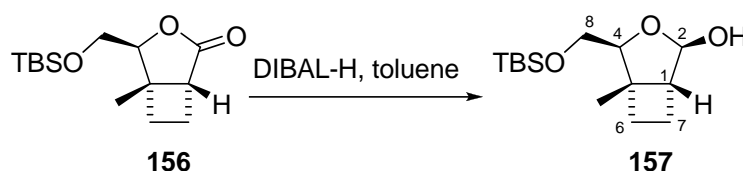
Evaporation of the solvent and repeated column chromatography (from hexane to hexane-EtOAc, 30:1) provided, by elution order, the following fractions:

- a white solid identified as (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **156**, at  $t_R$ : 7.15 min (1.422 g, 5.26 mmol, 64% yield),
- a colorless oil identified as (1*S*,4*S*,5*R*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one, **170**, at  $t_R$ : 7.41 min (557 mg, 2.06 mmol, 25% yield).

Physical and spectroscopic data of **156** and **170** are described in section 9.4.

8. SYNTHESIS OF TRIOL **149**8.1. (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol, **157**

## 8.1.1. Reaction in toluene



To a solution of lactone **156** (270 mg, 0.99 mmol) in dry toluene (25 mL), under nitrogen atmosphere, at -78 °C, a 1.0 M solution of DIBAL-H (2.5 mL, 2.5 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 45 min. The progress of

the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, one peak was observed at  $t_R$ : 6.54 min.

The reaction mixture was quenched with the slow addition of MeOH and allowed to warm to rt. Then, EtOAc (1.5 mL) and NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (0.7 mL) were added and the mixture was stirred for 1 h before addition of anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 g). The resulting suspension was vigorously stirred overnight. The mixture was filtered through Celite® and concentrated to dryness under reduced pressure.

The crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc from 30:1 to 20:1) to afford a colorless oil identified as (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol, **157**, (217 mg, 0.80 mmol, 80% yield) at  $t_R$ : 6.54 min.

Physical and spectroscopic data of **157**:

$[\alpha]_D^{20}$ : -8.42 (*c* 1.9, CHCl<sub>3</sub>).

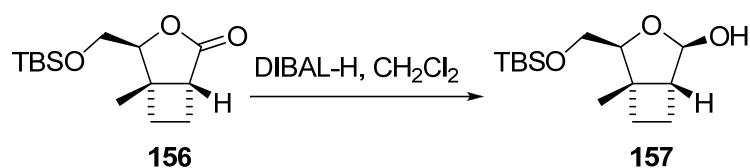
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.21 (d,  $J_{2,OH}$ =11.3 Hz, 1H, H-2), 4.93 (d,  $J_{OH,2}$ =11.3 Hz, 1H, OH), 3.85 (m, 1H, H-4), 3.73 (dd,  $J_{gem}$ =11.1 Hz,  $J_{8,4}$ =2.6 Hz, 1H, H-8), 3.63 (dd,  $J_{gem}$ =11.1 Hz,  $J_{8,4}$ =1.8 Hz, 1H, H-8), 2.30 (ddd,  $J_{1,7}$ =8.9 Hz,  $J_{1,7}$ =2.7 Hz,  $J_{1,6}$ =2.7 Hz, 1H, H-1), 2.18 (m, 1H, H-7), 2.04 (m, 1H, H-6), 1.71 (m, 1H, H-6), 1.64 (m, 1H, H-7), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.11 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 105.0 (CH, C-2), 88.4 (CH, C-4), 63.7 (CH<sub>2</sub>, C-8), 52.9 (CH, C-1), 46.2 (C, C-5), 32.5 (CH<sub>2</sub>, C-6), 25.8 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>, C-7), 18.1 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.8 (CH<sub>3</sub>Si), -5.9 (CH<sub>3</sub>Si).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3369 (OH), 2929, 2856, 1462, 1253, 1125.

<b>HRMS</b> (ESI+):	Calcd for [C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Si +Na] <sup>+</sup> :	295.1700.
	Found:	295.1698.

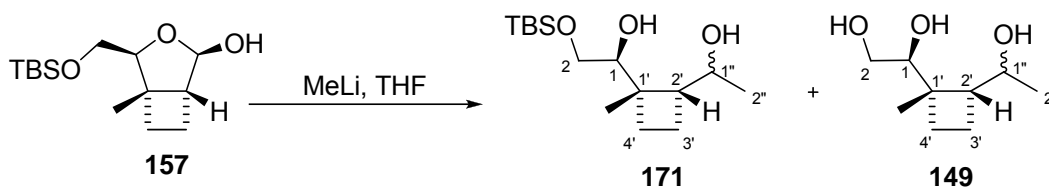
COSY, dept135, HSQC and NOESY experiments were recorded.

8.1.2. Reaction in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

To a solution of lactone **156** (25 mg, 0.09 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) at -78 °C, a 1.0 M solution of DIBAL-H in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 μL, 1.5 mmol) was added dropwise. After 2 h of stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched by the slow addition of 3% aqueous solution of HNO<sub>3</sub> (1 mL) and allowed to warm to rt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added (3 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness.

The crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc from 30:1 to 20:1) to furnish a colorless oil identified as (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol, **157**, (19 mg, 0.07 mmol, 77% yield).

8.2. (1*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((1*S*,2*R*)-2-(1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, **171**, and (1*S*)-1-((1*S*,2*R*)-2-(1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol, **149**



To a solution of lactol **157** (160 mg, 0.59 mmol) in dry THF (20 mL), under nitrogen atmosphere, at -78 °C, a 1.6 M solution of MeLi in diethyl ether (1.5 mL, 2.34 mmol) was carefully added dropwise. The mixture was stirred 1 h at -78 °C and 2 h at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1) and by GC (program 1). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_R$ : 7.37 and 7.52 min (1:1).

Then, the reaction mixture was quenched by the slow addition of NH<sub>4</sub>Cl saturated solution (30 mL). The layers were separated and the aqueous one was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL) and with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness.

The crude material was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 2:1) to render a colorless oil identified as a 1:1 mixture of (1*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-

((1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol and (1*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((1*S*,2*R*)-2-((1*R*)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, **171**, (40 mg, 0.14 mmol, 24% yield) at  $t_R$ : 7.37 and 7.52 min. By increasing the polarity of the eluent (hexane-EtOAc from 2:1 to 1:4) a colorless oil identified as a 1:1 mixture of (1*S*)-1-((1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol and (1*S*)-1-((1*S*,2*R*)-2-((1*R*)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol, **149**, (70 mg, 0.40 mmol, 68% yield) was obtained (undetectable by GC).

Physical and spectroscopic data of **171a**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.14-4.03 (m, 2H, H-1, H-1''), 4.03-3.86 (m, 2H, H-2), 2.07-1.70 (m, 3H, H-2', H-3'/H-4'), 1.65-1.39 (m, 2H, H-3'/H-4'), 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 1.03 (d,  $J_{2'',1''}=6.1$  Hz, 3H, H-2''), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.08 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 74.3 (CH, C-1), 68.6 (CH, C-1''), 63.0 (CH<sub>2</sub>, C-2), 53.9 (CH, C-2'), 42.3 (C, C-1'), 29.7 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4'), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4'), 25.9 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 23.0 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 18.9 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 18.2 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -5.4 (2CH<sub>3</sub>, 2CH<sub>3</sub>Si).

Physical and spectroscopic data of **171b**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.14-4.03 (m, 2H, H-1, H-1''), 4.03-3.86 (m, 2H, H-2), 2.07-1.70 (m, 3H, H-2', H-3'/H-4'), 1.65-1.39 (m, 2H, H-3'/H-4'), 1.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 1.07 (d,  $J_{2'',1''}=6.3$  Hz, 3H, H-2''), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.08 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>Si).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 73.8 (CH, C-1), 65.7 (CH, C-1''), 63.4 (CH<sub>2</sub>, C-2), 53.0 (CH, C-2'), 44.0 (C, C-1'), 29.7 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4'), 28.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4'), 25.9 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 23.3 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 20.8 (C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.2 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), -5.4 (2CH<sub>3</sub>, 2CH<sub>3</sub>Si).

Physical and spectroscopic data of **149a**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.11-4.02 (m, 1H, H-1), 4.03-3.91 (m, 1H, H-1''), 3.85-3.67 (bs, 3H, OH), 3.67-3.45 (m, 2H, H-2), 2.10-1.87 (m, 2H, H-2', H-3'/H-4'), 1.84-1.36 (m, 3H, H-3'/H-4'), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 1.08 (d,  $J_{2'',1''}=6.4$  Hz, 3H, H-2'').

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 75.0 (CH, C-1), 68.8 (CH, C-1''), 62.7 (CH<sub>2</sub>, C-2), 52.7 (CH, C-2'), 42.9 (C, C-1'), 27.7 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4'), 22.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 19.7 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 18.5 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4').

Physical and spectroscopic data of 149b:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.18-4.04 (m, 1H, H-1''), 3.99-3.90 (m, 1H, H-1), 3.85-3.67 (bs, 3H, OH), 3.67-3.45 (m, 2H, H-2), 2.10-1.87 (m, 2H, H-2', H-3'/H-4'), 1.84-1.36 (m, 3H, H-3'/H-4'), 1.06 (d,  $J_{2'',1''}=6.0$  Hz, 3H, H-2''), 1.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1').

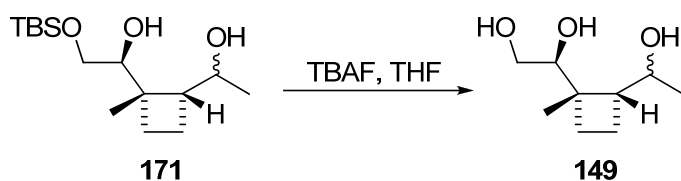
**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 75.4 (CH, C-1), 65.8 (CH, C-1''), 63.0 (CH<sub>2</sub>, C-2), 52.0 (CH, C-2'), 45.0 (C, C-1'), 28.8 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4'), 23.2 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 20.9 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 15.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-4').

Physical and spectroscopic data of de mixture 149:

**HRMS** (ESI+):          Calcd for [C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>:     197.1148.  
                              Found:                              197.1157.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded for the mixture **149**.

**8.3. (1S)-1-((1S,2R)-2-(1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol, 149**



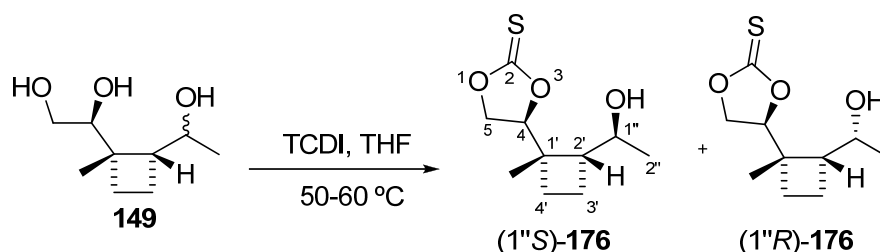
To a solution of the mixture **171** (90 mg, 0.31 mmol) in dry THF (10 mL) a 1.0 M solution of TBAF in THF (0.9 mL, 0.9 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 5 min at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (EtOAc).

Then, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (from hexane-EtOAc 2:1 to EtOAc) to afford a colorless oil identified as a 1:1 mixture of **149** (53 mg, 0.30 mmol, 97% yield).

## V. SYNTHESIS OF DUNNIANE AND CUMACRENE. APPROACH A

### 9. SYNTHESIS OF OLEFINS 178

#### 9.1. (4S)-4-((1S,2R)-2-((1S)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1,3-dioxolane-2-thione and (4S)-4-((1S,2R)-2-((1R)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1,3-dioxolane-2-thione, (1''S)-176 and (1''R)-176



To a solution of the mixture **149** (75 mg, 0.43 mmol) in dry THF (8 mL), TCDI (172 mg, 0.86 mmol) was added. The mixture was heated up to 50-60 °C and stirred for 5 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The solvent was removed and the crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 3:1) to give (4S)-4-((1S,2R)-2-((1S)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1,3-dioxolane-2-thione, (1''S)-**176**, as a white solid (38 mg, 0.17 mmol, 41% yield) and (4S)-4-((1S,2R)-2-((1R)-1-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1,3-dioxolane-2-thione, (1''R)-**176**, as an oil (47 mg, 0.22 mmol, 50% yield).

#### Physical and spectroscopic data of (1''S)-176:

**m.p.:** 86-89 °C (pentane-EtOAc).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -10.0 (c 0.81, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.28 (dd,  $J_{4,5}$ =8.7 Hz,  $J_{4,5}$ =7.1 Hz, 1H, H-4), 4.70 (dd,  $J_{\text{gem}}$ =8.8 Hz,  $J_{5,4}$ =8.7 Hz, 1H, H-5), 4.48 (dd,  $J_{\text{gem}}$ =8.8 Hz,  $J_{5,4}$ =7.1 Hz, 1H, H-5), 3.91 (dq,  $J_{1'',2''}$ =10.0 Hz,  $J_{1'',2''}$ =6.2 Hz, 1H, H-1''), 2.18 (m, 1H, H-2'), 1.98 (m, 1H, H-3'), 1.78 (m, 1H, H-4'), 1.58 (m, 1H, H-4'), 1.57 (m, 1H, H-3'), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 1.09 (d,  $J_{2'',1''}$ =6.2 Hz, 3H, H-2'').

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 191.4 (C=S), 84.2 (CH, C-4), 70.6 (CH<sub>2</sub>, C-5), 68.4 (CH, C-1''), 51.9 (CH, C-2'), 43.1 (C, C-1'), 26.8 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 22.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 20.3 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 18.9 (CH<sub>2</sub>, C-3').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3429 (OH), 2973, 1784 (C=S), 1484, 1289, 1155.

<b>HRMS (ESI+):</b>	Calcd for $[C_{10}H_{16}O_3S+Na]^+$ :	239.0713.
	Found:	239.0712.
<b>Elemental analysis:</b>	Calcd for $(C_{10}H_{16}O_3S)$ :	C: 55.53%, H: 7.46%.
	Found:	C: 55.91%, H: 7.62%.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Spectroscopic data of (1''R)-176:

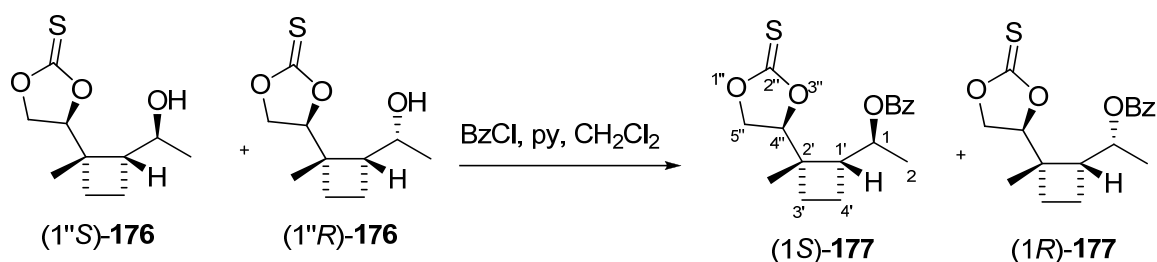
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.41 (dd,  $J_{4,5}=8.7$  Hz,  $J_{4,5}=5.9$  Hz, 1H, H-4), 4.68 (dd,  $J_{gem}=8.9$  Hz,  $J_{5,4}=8.7$  Hz, 1H, H-5), 4.33 (dd,  $J_{gem}=8.9$  Hz,  $J_{5,4}=5.9$  Hz, 1H, H-5), 4.19 (dq,  $J_{1',2'}=9.4$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.2$  Hz, 1H, H-1''), 2.31 (m, 1H, H-2'), 2.14 (m, 1H, H-3'), 1.86 (m, 1H, H-3'), 1.72 (m, 1H, H-4'), 1.58 (d,  $J_{2',1''}=6.2$  Hz, 3H, H-2''), 1.49 (ddd,  $J_{gem}=11.7$  Hz,  $J_{4',3'}=9.4$  Hz,  $J_{4',3'}=2.8$  Hz, 1H, H-4'), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1').

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.6 (C=S), 82.7 (CH, C-4), 70.3 (CH<sub>2</sub>, C-5), 59.4 (CH, C-1''), 52.1 (CH, C-2'), 44.5 (C, C-1'), 26.2 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 24.7 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 20.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 20.4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1').

IR (ATR) v: 3432 (OH), 2966, 1793 (C=S), 1484, 1284, 1175.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

**9.2. (1S)-\_\_\_\_\_ and (1R)-1-((1R,2S)-2-methyl-2-((4S)-2-thioxo-1,3-dioxolan-4-yl)cyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)-177 and (1R)-177**



To a solution of a mixture of (1''S)-176 and (1''R)-176 (57 mg, 0.26 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) under nitrogen atmosphere, pyridine (0.3 mL, 3.6 mmol) was added and the reaction mixture was cooled down to 0 °C. Then, BzCl (0.5 mL, 3.9 mmol) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1).



The reaction mixture was washed with HCl 5% (3x10 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (3x10 mL) and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness under reduced pressure.

The crude material was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 5:1) to afford (1*S*)-1-((1*R*,2*S*)-2-methyl-2-((4*S*)-2-thioxo-1,3-dioxolan-4-yl)cyclobutyl)ethyl benzoate, (1*S*)-**177**, as a white solid (34 mg, 0.11 mmol, 41% yield) and (1*R*)-1-((1*R*,2*S*)-2-methyl-2-((4*S*)-2-thioxo-1,3-dioxolan-4-yl)cyclobutyl)ethyl benzoate, (1*R*)-**177**, (40 mg, 0.12 mmol, 48% yield) as a white solid.

The same methodology was applied starting from isolated (1''*S*)-**176** (20 mg, 0.09 mmol) and (1''*R*)-**176** (20 mg, 0.09 mmol) to obtain (1*S*)-**177** (22 mg, 0.07 mmol, 79% yield) and (1*R*)-**177** (27 mg, 0.09 mmol, 95% yield) respectively.

#### Physical and spectroscopic data of (1*S*)-**177**:

**m.p.:** 99-102 °C (pentane-EtOAc).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -8.02 (*c* 1.25, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.04 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.53 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.43 (m, 2H, H-*m*-Ar), 5.22 (dd, *J*<sub>4'',5''</sub>=8.6 Hz, *J*<sub>4'',5''</sub>=6.6 Hz, 1H, H-4''), 5.18 (dq, *J*<sub>1,1'</sub>=10.4 Hz, *J*<sub>1,2</sub>=6.2 Hz, 1H, H-1), 4.63 (dd, *J*<sub>gem</sub>=8.9 Hz, *J*<sub>5'',4''</sub>=8.6 Hz, 1H, H-5''), 4.31 (dd, *J*<sub>gem</sub>=8.9 Hz, *J*<sub>5'',4''</sub>=6.6 Hz, 1H, H-5''), 2.53 (m, 1H, H-1'), 2.12 (m, 1H, H-4'), 1.81 (m, 1H, H-3'), 1.66 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.28 (d, *J*<sub>2,1</sub>=6.2 Hz, 3H, H-2), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2').

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.3 (C=S), 166.3 (C=O), 132.8, 130.5, 129.7, 128.3 (6C-Ar), 84.3 (CH, C-4''), 71.4 (CH, C-1), 70.1 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 48.6 (CH, C-1'), 43.3 (C, C-2'), 26.5 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 21.8 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 18.9 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 17.8 (CH<sub>3</sub>, C-2).

<b>HRMS</b> (ESI+):	Calcd for [C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> S+Na] <sup>+</sup> :	343.0975.
	Found:	343.0969.

COSY, dept135, HMBC and NOESY experiments were recorded.

#### Physical and spectroscopic data of (1*R*)-**177**:

**m.p.:** 95-99 °C (pentane-EtOAc).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -12.0 (*c* 0.52, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.58 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.46 (m, 2H, H-*m*-Ar), 5.42 (dq, *J*<sub>1,1'</sub>=8.1 Hz, *J*<sub>1,2</sub>=6.1 Hz, 1H, H-1), 5.41 (dd, *J*<sub>4'',5''</sub>=8.8 Hz, *J*<sub>4'',5''</sub>=6.0 Hz, 1H, H-4''), 4.64 (dd, *J*<sub>gem</sub>=8.9 Hz, *J*<sub>5'',4''</sub>=8.8 Hz, 1H, H-5''), 4.32 (dd, *J*<sub>gem</sub>=8.9 Hz, *J*<sub>5'',4''</sub>=6.0

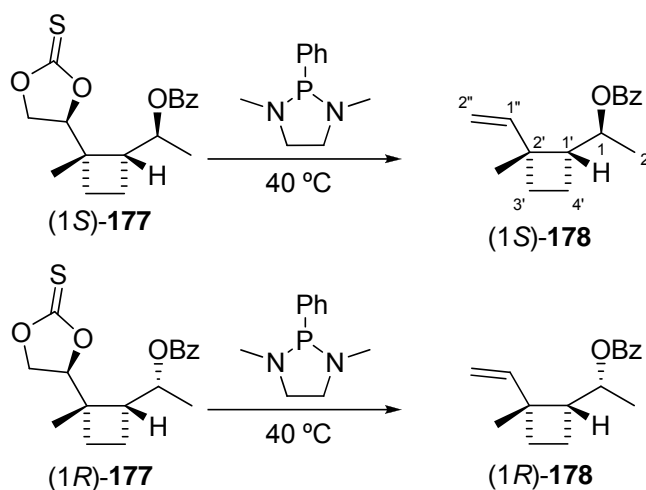
Hz, 1H, H-5"), 2.40 (m, 1H, H-1'), 2.10-1.91 (m, 2H, H-3'/H-4'), 1.80 (m, 1H, H-3'/H-4'), 1.57 (m, 1H, H-3'/H-4'), 1.40 (d,  $J_{2,1}=6.1$  Hz, 3H, H-2), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-2'$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.6 (C=S), 165.9 (C=O), 133.7, 132.9, 129.4, 128.4 (6C-Ar), 83.1 (CH, C-4"), 71.1 (CH, C-1), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , C-5"), 49.2 (CH, C-1'), 43.7 (C, C-2'), 27.1 ( $\text{CH}_2$ , C-3'), 20.5, 19.6, 18.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{C}-2'$ ;  $\text{CH}_2$ , C-4';  $\text{CH}_3$ , C-2).

IR (ATR)  $\nu$ : 2967, 1707 (C=S), 1350, 1280, 1189.

HRMS (ESI+):           Calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}]^+$ :           343.0975.  
                           Found:   343.0964.

### 9.3. (1S)- and (1R)-1-((1R,2R)-2-methyl-2-vinylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)-178 and (1R)-178



Benzoate (1S)-177 was placed (170 mg, 0.53 mmol) into a tubular schlenk under nitrogen atmosphere. Then 1,3-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-diazaphospholane (286  $\mu\text{L}$ , 1.59 mmol) was added dropwise. The mixture was heated up to 40 °C and stirred at this temperature for 24 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 3:1).

Then, the reaction mixture was allowed to cool to rt and purified by column chromatography (pentane-diethyl ether 30:1) to afford (1S)-1-[(1R,2R)-2-methyl-2-vinylcyclobutyl]ethyl benzoate, (1S)-178, (86 mg, 0.35 mmol, 67% yield) as a colorless and volatile oil and 1,3-dimethyl-2-phenyl-1,3,2,5-diazaphospholane-2-thione (100 mg) as a white solid. The solvent of the column was removed by fractionated distillation at atmosphere pressure.

For the synthesis of (1*R*)-1-((1*R*,2*R*)-2-methyl-2-vinylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1*R*)-**178**, the same methodology was applied starting from (1*R*)-**177** (150 mg, 0.47 mmol) to afford (1*R*)-**178** (71 mg, 0.29 mmol) with 62% yield.

The same methodology was applied starting from the mixture **177** (100 mg, 0.31 mmol) to obtain **178** (48 mg, 0.19 mmol, 63% yield).

Spectroscopic data of (1*S*)-**178**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.54 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.44 (m, 2H, H-*m*-Ar), 5.98 (dd,  $J_{1'',2''}=17.2$  Hz,  $J_{1'',2''}=10.7$  Hz, 1H, H-1''), 5.01 (dq,  $J_{1,1'}=10.5$  Hz,  $J_{1,2}=6.1$  Hz, 1H, H-1), 5.00 (dd,  $J_{2'',1''}=10.7$  Hz,  $J_{gem}=1.4$  Hz, 1H, H-2''), 4.96 (dd,  $J_{2'',1''}=17.2$  Hz,  $J_{gem}=1.4$  Hz, 1H, H-2''), 2.41 (ddd,  $J_{1',1'}=10.5$  Hz,  $J_{1',4'}=9.6$  Hz,  $J_{1',4'}=8.1$  Hz, 1H, H-1'), 2.06-1.92 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.76 (m, 1H, H-3'), 1.65 (m, 1H, H-4'), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.19 (d,  $J_{2,1}=6.1$  Hz, 3H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.9 (C=O), 142.0 (CH, C-1''), 132.6, 130.9, 129.4, 128.3 (6C-Ar), 112.3 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 73.1 (CH, C-1), 50.4 (CH, C-1'), 43.3 (C, C-2'), 29.1 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 28.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 19.0 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 17.5 (CH<sub>3</sub>, C-2).

**HRMS** (ESI+):           Calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>:   267.1356.  
                                  Found:   267.1356.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

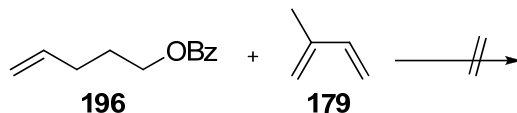
Spectroscopic data of (1*R*)-**178**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.54 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.45 (m, 2H, H-*m*-Ar), 6.17 (dd,  $J_{1'',2''}=17.2$  Hz,  $J_{1'',2''}=11.0$  Hz, 1H, H-1''), 5.11 (dq,  $J_{1,1'}=9.1$  Hz,  $J_{1,2}=6.1$  Hz, 1H, H-1), 5.05 (dd,  $J_{2'',1''}=11.0$  Hz,  $J_{gem}=1.5$  Hz, 1H, H-2''), 5.05 (dd,  $J_{2'',1''}=17.2$  Hz,  $J_{gem}=1.5$  Hz, 1H, H-2''), 2.30 (m, 1H, H-1'), 2.07-1.85 (m, 3H, 2H-4', H-3'), 1.79 (m, 1H, H-3'), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (d,  $J_{2,1}=6.1$  Hz, 3H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.2 (C=O), 142.0 (CH, C-1''), 132.5, 130.9, 129.5, 128.3 (6C-Ar), 112.4 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 72.8 (CH, C-1), 50.6 (CH, C-1'), 43.2 (C, C-2'), 30.5 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 27.0 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 19.6 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 18.8 (CH<sub>3</sub>, C-2).

**HRMS** (ESI+):           Calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>:   267.1356.  
                                  Found:   267.1354.

COSY, dept135 and HSQC experiments were recorded.

**10. DIELS-ALDER REACTION (DAR) WITH MODELS****10.1. DAR using isoprene, 179****10.1.1. DAR of 4-pentyl benzoate, 196, to isoprene**

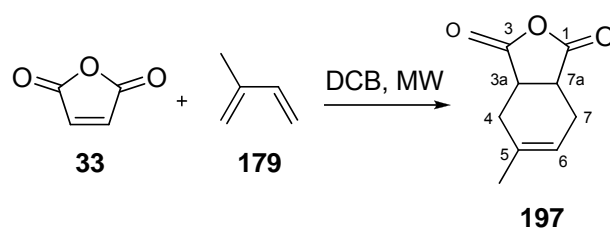
A solution of 4-pentyl benzoate, **196**, (190 mg, 1.00 mmol) and isoprene (0.15 mL, 1.00 mmol) in 1,2-dichlorobenzene or toluene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated under different conditions (see Table 45). The progress of the reaction was monitored by GC (program 3).

Exp.	Solvent	Maximum Power	Temp.	Time	PowerMAX	Additive	Conversion
1	toluene	150W	130 °C	2x30 min	off	-	-
2	toluene	150W	150 °C	2x30 min	off	-	-
3	toluene	150W	150 °C	2x30 min	off	AlCl <sub>3</sub>	-
4	isoprene	150W	60 °C	2x30 min	off	-	-
5	isoprene	150W	80 °C	2x30 min	off	-	-
6	isoprene	150W	80 °C	2x30 min	off	AlCl <sub>3</sub>	-
7	isoprene	150W	120 °C	2x30 min	off	-	-
8	isoprene	150W	120 °C	2x30 min	off	AlCl <sub>3</sub>	-
9	DCB	220W	230 °C	2x30 min	off	-	-
10	DCB	220W	230 °C	2x30 min	on	-	-

Table 45

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the 1,2-dichlorobenzene or the toluene. Concentration under reduced pressure only provided starting material.

## 10.1.2. DAR of maleic anhydride to isoprene



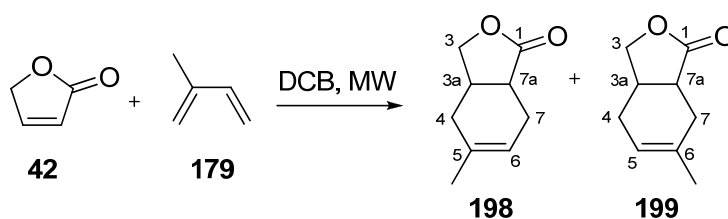
A solution of maleic anhydride (98 mg, 1.00 mmol) and isoprene (0.15 mL, 1.00 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 220 °C for 20 min. The progress of the reaction was monitored by GC (program 3).

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the 1,2-dichlorobenzene. Concentration under reduced pressure and column chromatography (pentane-diethyl ether 2:1) provided a yellow solid identified as 5-methyl-1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran-1,3-dione, **197**, (170 mg, quant. yield).

Spectroscopic data of **197**:

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.63 (m, 1H, H-6), 3.36 (m, 2H, H-3a, H-7a), 2.45-2.63 (m, 2H, H-7), 2.24-2.30 (m, 2H, H-4), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## 10.1.3. DAR of crotonolactone to isoprene



A solution of crotonolactone (84 mg, 1.00 mmol) and isoprene (0.15 mL, 1.00 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated under different conditions (see Table 46). The progress of the reaction was monitored by GC (program 3).

Experiment	Maximum Power	Temperature	Time	PowerMAX	Conversion	Ratio
2	150W	200 °C	4x30 min	off	60%	1:1
1	220W	220 °C	4x30 min	off	83%	1:1
3	250W	240 °C	4x30 min	on	84%	1:1

Table 46

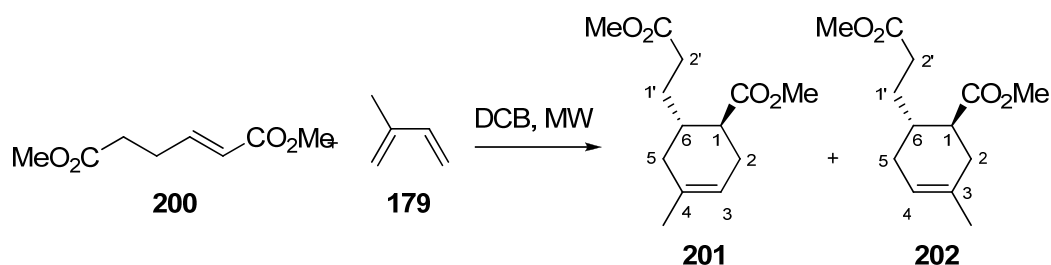
The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane). Concentration under reduced pressure and column chromatography (pentane-diethyl ether 2:1) provided an oil identified as a mixture of 5- and 6-methyl-1,3,3a,4,7,7a-hexahydroisobenzofuran-1-one, **198-199**.

#### Spectroscopic data of the mixture **198-199**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.35 (m, 1H, C=CH, **198**), 5.05 (m, 1H, C=CH, **199**), 4.23 (dd,  $J_{gem}=8.8$  Hz,  $J_{3,3a}=5.1$  Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd,  $J_{gem}=8.9$  Hz,  $J_{3,3a}=5.2$  Hz, 1H, H-3), 3.94 (d,  $J_{gem}=8.9$  Hz, 1H, H-3), 3.93 (d,  $J_{gem}=8.8$  Hz, 1H, H-3), 2.74, 2.65, 2.61, 2.51 (4m, 4H, 2H-3a, 2H-7a) 2.44-1.70 (m, 8H, 4H-4, 4H-7), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 179.1 (C=O), 179.0 (C=O), 132.2 (C=CH), 132.0 (C=CH), 118.7 (C=CH), 118.5 (C=CH), 72.5 (CH<sub>2</sub>, C-3), 72.4 (CH<sub>2</sub>, C-3), 37.8, 36.6, 32.4, 31.5 (4CH, 2C-3a, 2C-7a), 29.5, 26.5, 25.1, 23.5 (4CH<sub>2</sub>, 2C-4, 2C-7), 23.1 (CH<sub>3</sub>, **198**), 22.2 (CH<sub>3</sub>, **199**).

#### 10.1.4. DAR of dimethyl (*E*)-2-hexenedioate, **200**, to isoprene



A solution of dimethyl (*E*)-2-hexenedioate, **200**, (172 mg, 1.00 mmol) and isoprene (0.15 mL, 1.00 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated under different conditions (see Table 47). The progress of the reaction was monitored by GC (program 3).

Exp.	Solvent	Maximum Power	Temp.	Time	PowerMAX	Ratio	Conversion
1	DCB	220W	200 °C	5x1 h	off	1.5:1	67%
2	DCB	250W	240 °C	5x1 h	on	4:1	85%

Table 47

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the 1,2-dichlorobenzene in the first fractions. Concentration under reduced pressure and column chromatography (hexane-diethyl ether 4:1) provided an oil identified as a 1.5:1 mixture of methyl 6-(3-methoxy-3-oxopropyl)-4-methylcyclohex-3-ene-1-carboxylate and 6-(3-methoxy-3-oxopropyl)-3-methylcyclohex-3-ene-1-carboxylate **201-202**.

Spectroscopic data of **201**:

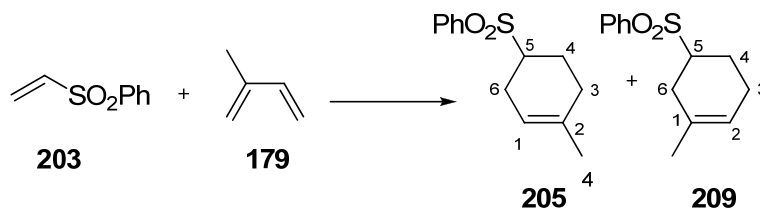
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.31 (m, 1H, C=CH), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36 (m, 1H, H-6), 2.34-1.34 (m, 9H, H-1, H-2, H-5, H-1', H-2'), 2.36 (m, 1H, H-5'), 2.07-1.66 (m, 7H, H-2, H-3, H-1', H-2'), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.2 (C=O), 173.8 (C=O), 132.5 (C=CH), 118.7 (C=CH), 51.4 (2CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.0 (CH, C-1), 34.9 (CH, CH<sub>2</sub>C=CH), 34.4 (CH, C-6), 31.2, 29.1, 28.3 (4CH<sub>2</sub>, C-2/C-5, C-1', C-2'), 23.2 (CH<sub>3</sub>).

Spectroscopic data of **202**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.31 (m, 1H, C=CH), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (m, 1H, H-6), 2.34-1.34 (m, 9H, H-1, H-2, H-5, H-1', H-2'), 2.36 (m, 1H, H-5'), 2.07-1.66 (m, 7H, H-2, H-3, H-1', H-2'), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.0 (C=O), 173.8 (C=O), 131.8 (C=CH), 119.4 (C=CH), 51.4 (2CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.6 (CH, C-1), 34.4 (CH, CH<sub>2</sub>C=CH), 32.7 (CH, C-6), 31.3, 29.6, 28.9 (3CH<sub>2</sub>, C-2/C-5, C-1', C-2'), 23.0 (CH<sub>3</sub>).

10.1.5. DAR of phenylvinylsulfone, **203** to isopreneMicrowave reaction:

A solution of phenylvinylsulfone (182 mg, 1.08 mmol) and isoprene (0.15 mL, 1.00 mmol) in 1,2-dichlorobenzene or toluene (1 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated under different conditions (see Table 48). The progress of the reaction was monitored by GC (program 3).

Exp.	Solvent	Maximum Power	Temp.	Time	PowerMAX	Additive	Yield	Ratio
1	toluene	250W	160 °C	5x30 min	off	-	46%	2.3:1
2	DCB	150W	200 °C	3x30 min	off	-	100%	2.3:1
3	DCB	200W	200 °C	3x30 min	on	-	99%	4:1
4	DCB	250W	200 °C	3x30 min	on	-	97%	4.9:1
5	DCB	200W	200 °C	3x30 min	on	hydroquinone	95%	4:1
6	DCB	200W	200 °C	2x30 min	on	water	90%	4:1

Table 48

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the 1,2-dichlorobenzene or the toluene. Concentration under reduced pressure and column chromatography (hexane-EtOAc 10:1) provided an oil identified as a mixture of 1-methyl-4-(phenylsulfonyl)-1-cyclohexene, **205**, and 1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1-cyclohexene, **209**.

Conventional heating:

A solution of phenylvinylsulfone (182 mg, 1.08 mmol) and isoprene (0.15 mL, 1.00 mmol) in toluene (1.0 mL) was heated at the reflux temperature for 2 days. The progress of the reaction was monitored by GC (program 3).

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane). Concentration under reduced pressure and column chromatography (hexane-EtOAc 10:1) provided an oil identified as a 3.8:1 mixture of **205** and **209** (163 mg, 0.69 mmol, 64% yield).



Spectroscopic data of 205:

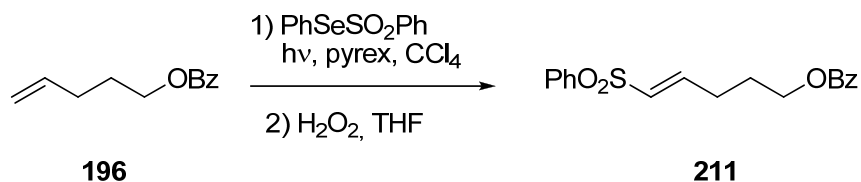
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90-7.82 (m, 2H, Ph), 7.65-7.59 (m, 1H, Ph), 7.59-7.49 (m, 2H, Ph), 5.35 (m, 1H, C=CH), 3.18 (m, 1H, H-5), 2.26-1.96 (m, 6H, H-3, H-4, H-6), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 137.6 (C, Ph), 134.1 (CH, Ph), 132.9 (C, C=CH), 129.5 (CH, Ph), 129.4 (CH, Ph), 121.1 (C=CH), 61.0 (CH, C-5), 29.4, 24.8, 22.0 (CH<sub>2</sub>, C-3, C-4, C-6), 23.7 (CH<sub>3</sub>).

Spectroscopic data of 209:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90-7.82 (m, 2H, Ph), 7.65-7.59 (m, 1H, Ph), 7.59-7.49 (m, 2H, Ph), 5.28 (m, 1H, C=CH), 3.08 (m, 1H, H-4), 2.26-1.96 (m, 6H, H-3, H-5, H-6), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 137.5 (C, Ph), 134.0 (CH, Ph), 133.6 (C, C=CH), 129.5 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 118.0 (C=CH), 60.5 (CH, C-4), 29.6, 25.2, 22.5 (CH<sub>2</sub>, C-3, C-5, C-6), 23.5 (CH<sub>3</sub>).

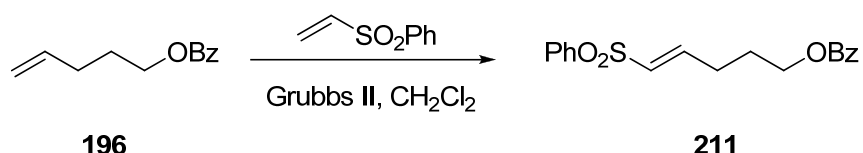
**10.1.6. Selenosulfonation followed by oxidation of 196**

A solution of **196** (200 mg, 1.05 mmol) and PhSeSO<sub>2</sub>Ph (313 mg, 1.05 mmol) in CCl<sub>4</sub> (3.5 mL) was degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min, cooled down to -20 °C and then, irradiated through a Pyrex filter, with a 125W high pressure mercury lamp, for 2 h under nitrogen atmosphere.

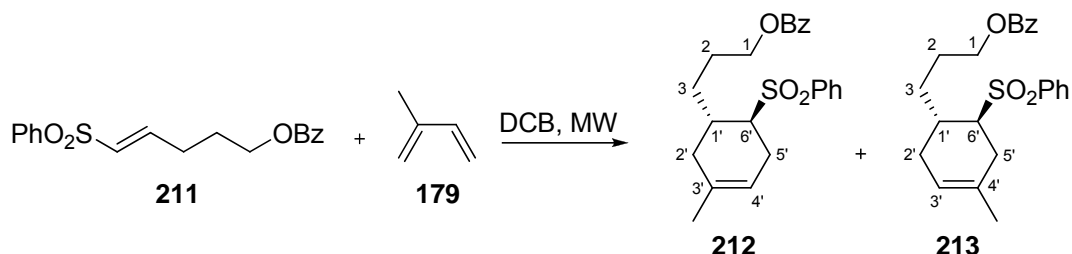
The solvent was evaporated and THF (4 mL) was added. The mixture was cooled down to 0 °C and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 1.0 mL) was added. The reaction was allowed to warm to rt and stirred overnight. Then water (5 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) were added and the layers were separated. The combined organics were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated to dryness and purified by column chromatography (hexane-EtOAc 10:1) to afford an oil identified as (*E*)-5-(phenylsulfonyl)pent-4-enyl benzoate, **211**, (317 mg, 91% yield).

Spectroscopic data of **211**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (m, 2H, Ph), 7.87 (m, 1H, Ph), 7.66-7.39 (m, 6H, Ph), 7.05 (dt,  $J_{4,5}=15.1$  Hz,  $J_{4,3}=6.7$  Hz, 1H, H-4), 6.39 (dt,  $J_{5,4}=15.1$  Hz,  $J_{5,3}=1.6$  Hz, 1H, H-5), 4.33 (t,  $J_{1,2}=6.3$ , 2H, H-1), 2.43 (m, 2H, H-3), 1.95 (m, 2H, H-2).

**10.1.7. Cross Metathesis of **196** and phenylvinylsulfone**

A solution of **196** (50 mg, 0.26 mmol) and phenylvinylsulfone (95 mg, 0.52 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) was placed in a tubular schlenk under nitrogen atmosphere. Then a solution of commercially available Grubbs II catalyst (22 mg, 0.026 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added. The mixture was heated up to 45 °C and stirred overnight. The solvent was evaporated to dryness. Flash column chromatography (hexane-EtOAc 10:1) provided an oil identified as **211** (90 mg, quant. yield).

**10.1.8. DAR of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, to isoprene**

A solution of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, (330 mg, 1.00 mmol) and isoprene (0.15 mL, 1.00 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated under different conditions (see Table 49). The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Exp.	Solvent	Maximum Power	Temp.	Time	PowerMAX	Conversion	Ratio
1	DCB	150W	200 °C	5x1 h	off	33%	2:1
2	DCB	220W	200 °C	5x1 h	on	48%	2:1
3	DCB	220W	230 °C	5x1 h	on	55%	2:1
4	DCB	250W	240 °C	5x1 h	on	65%	2:1

Table 49

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane). Concentration under reduced pressure and column chromatography (hexane-EtOAc 4:1) provided an oil identified as a 2:1 mixture of 3-(3-methyl-6-(phenylsulfonyl)cyclohex-3-enyl)propyl benzoate, **212**, and 3-(4-methyl-6-(phenylsulfonyl)cyclohex-3-enyl)propyl benzoate, **213**.

Spectroscopic data of **212**:

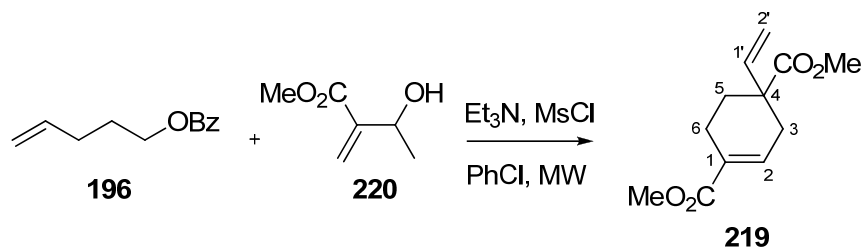
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08-8.00 (m, 2H, Ph), 7.92-7.84 (m, 2H, Ph), 7.65-7.49 (m, 4H, Ph), 7.47-7.40 (m, 2H, Ph), 5.25 (m, 1H, C=CH), 4.25 (m, 2H, H-1), 3.03 (m, 1H, H-6'), 2.68 (m, 1H, H-5'), 2.36 (m, 1H, H-5'), 2.07-1.66 (m, 7H, H-2, H-3, H-1', H-2'), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.5 (C=O), 138.0 (C, Ph), 134.4 (C=CH), 133.6 (CH, Ph), 132.9 (CH, Ph), 130.3 (C, Ph), 129.5 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 122.3 (C=CH), 64.7 (CH, C-1), 63.0 (CH, C-6'), 33.9, 32.1, 31.2, 25.2, 22.1 (C-2, C-3, C-1', C-2'), 23.4 (CH<sub>3</sub>).

Spectroscopic data of **213**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08-8.00 (m, 2H, Ph), 7.92-7.84 (m, 2H, Ph), 7.65-7.49 (m, 4H, Ph), 7.47-7.40 (m, 2H, Ph), 5.22 (m, 1H, C=CH), 4.29 (m, 2H, H-1), 3.12 (m, 1H, H-6'), 2.40 (m, 1H, H-5'), 2.09 (m, 1H, H-5'), 2.07-1.66 (m, 7H, H-2, H-3, H-1', H-2'), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.5 (C=O), 138.8 (C, Ph), 134.4 (C=CH), 133.5 (CH, Ph), 133.0 (CH, Ph), 130.2 (C, Ph), 129.5 (CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 116.1 (C=CH), 64.7 (CH, C-1), 62.6 (CH, C-6'), 33.0, 31.5, 30.1, 25.9, 22.6 (C-2, C-3, C-1', C-2'), 24.0 (CH<sub>3</sub>).

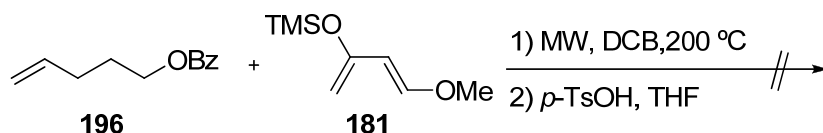
**10.2. DAR using methyl 2-methylene-3-butenate, 180****10.2.1. DAR of 4-pentyl benzoate, 196, to methyl 2-methylene-3-butenate, 180**

To a solution of 4-pentyl benzoate, **196**, (50 mg, 0.26 mmol), methyl 2-(1-hydroxyethyl)acrylate, **220**, (128 mg, 0.89 mmol) and Et<sub>3</sub>N (180 mg, 1.78 mmol) in chlorobenzene (1.5 mL), MsCl (70  $\mu$ L, 0.89 mmol) was slowly added at 0 °C. The mixture was allowed to warm and stirred for 30 min. Then, the system was sealed and irradiated at 160 °C for 2 h. The progress of the reaction was monitored by GC (program 3).

The mixture was allowed to cool to rt, passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the chlorobenzene and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography provided an oil identified as the dimer, dimethyl 4-vinylcyclohex-1-ene-1,4-dicarboxylate, **219**, (78 mg, 0.35 mmol) instead of the desired cycloadduct.

Spectroscopic data of **219**:

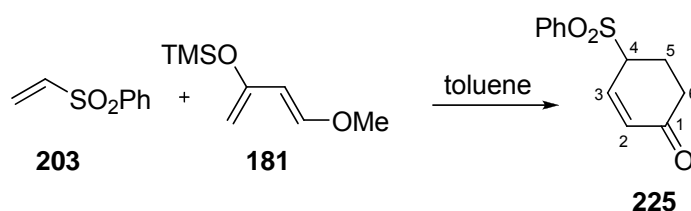
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.94 (m, 1H, H-2), 5.85 (dd,  $J_{1,2}=17.4$  Hz,  $J_{1,2'}=10.7$  Hz, 1H, H-1'), 5.14 (d,  $J_{2,1'}=10.7$  Hz, 1H, H-2'), 5.08 (d,  $J_{2',1'}=17.4$  Hz, 1H, H-2'), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.79, 2.35, 2.29, 2.08, 1.80 (m, 6H, H-3, H-5, H-6).

**10.3. DAR using Danishefsky diene, 181****10.3.1. DAR of 4-pentyl benzoate, 196, to Danishefsky diene**

A solution of 4-pentyl benzoate, **196**, (190 mg, 1.00 mmol) and Danishefsky diene (290  $\mu$ L, 1.45 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 200 °C for 2 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt, passed through a short plug column (silica gel, pentane) and concentrated under reduced pressure. Then, the crude was diluted with THF and *p*-TsOH was added (catalytic amount). The mixture was stirred for 30 min. Evaporation of the solvent only provided starting material.

### 10.3.2. DAR of phenylvinylsulfone, **203**, to Danishefsky diene



#### Microwave reaction:

A solution of phenylvinylsulfone (170 mg, 1.00 mmol) and Danishefsky diene (290  $\mu$ L, 1.45 mmol) in toluene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated under different conditions (see Table 50). The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Exp.	Solvent	Maximum Power	Temp.	Time	Yield
1	toluene	150W	120 °C	4x1 h	90%
2	toluene	150W	150 °C	2x1 h	92%

Table 50

The mixture was allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography provided 4-(phenylsulfonyl)cyclohex-2-en-1-one **225**.

#### Conventional heating:

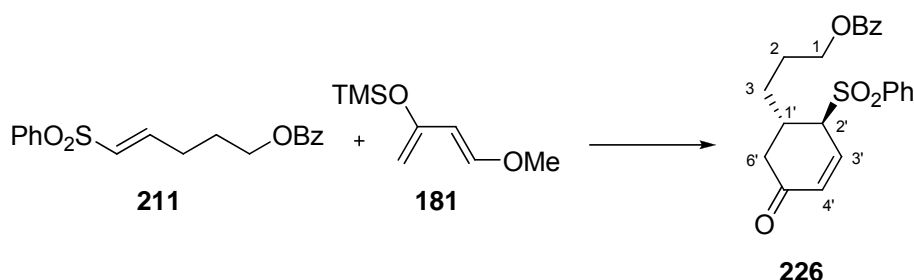
A solution of phenylvinylsulfone (170 mg, 1.00 mmol) and Danishefsky diene (290  $\mu$ L, 1.45 mmol) in toluene (1.5 mL) was heated up to the reflux temperature for 24 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure. Then, the crude was diluted with THF and *p*-TsOH was added (catalytic amount). The mixture was stirred for 30 min. Evaporation of the solvent and flash column chromatography provided **225** (195 mg, 0.85 mmol, 85% yield).

Spectroscopic data of 225:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.85 (m, 2H, Ph), 7.66 (m, 1H, Ph), 7.55 (m, 1H, Ph), 6.88 (dd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=3.5$  Hz, 1H, H-2), 6.14 (dd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.3$  Hz, 1H, H-3), 4.04 (m, 1H, H-4), 2.72-2.15 (m, 4H, H-5, H-6).

### 10.3.3. DAR of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, to Danishefsky diene



A solution of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, (330 mg, 1.00 mmol) and Danishefsky diene (244 mg, 1.28 mmol) in 1,2-dichlorobenzene or toluene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated under different conditions (see Table 51). The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt, passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the solvent and concentrated under reduced pressure. <sup>1</sup>H-NMR showed the presence of a single product identified as 3-(5-oxo-2-(phenylsulfonyl)cyclohex-3-enyl)propyl benzoate **226**.

Exp.	Solvent	Maximum Power	Temp.	Time	PowerMAX	Conversion
1	toluene	150W	150 °C	4x1 h	off	25%
2	toluene	150W	150 °C	6x1 h	on	52%
3	DCB	200W	220 °C	4x1 h	off	-

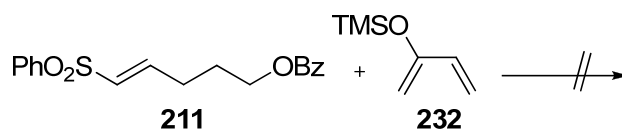
Table 51

Spectroscopic data of 226:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.11-8.01 (m, 2H, Ph), 7.85-7.77 (m, 2H, Ph), 7.65-7.39 (m, 6H, Ph), 6.53 (dd,  $J_{4',3'}=10.0$  Hz,  $J_{4',2'}=3.1$  Hz, 1H, H-4'), 6.10 (dd,  $J_{3',4'}=10.0$  Hz,  $J_{3',2'}=1.9$  Hz, 1H, H-3'), 4.23 (m, 2H, H-1), 4.20 (m, 1H, H-2'), 3.00-1.66 (m, 7H, H-1', 2H-2, 2H-3, 2H-6').

#### 10.4. DAR to 2-silyloxy-1,3-butadienes and oxyfurans

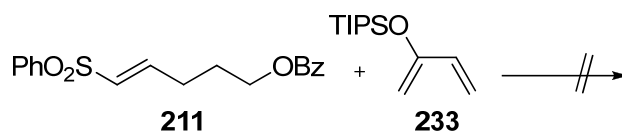
##### 10.4.1. DAR of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, to 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene, **232**



A solution of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, (20 mg, 0.06 mmol) and 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene, **232**, (17 mg, 0.12 mmol) in toluene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 160 °C for 2 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

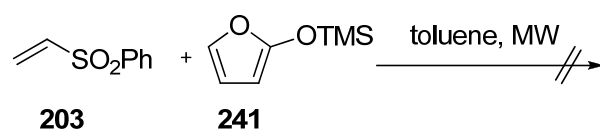
The mixture was allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure. <sup>1</sup>H-NMR showed the presence of starting material and methylvinylketone.

##### 10.4.2. DAR of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, to 2-triisopropylsilyloxy-1,3-butadiene, **233**



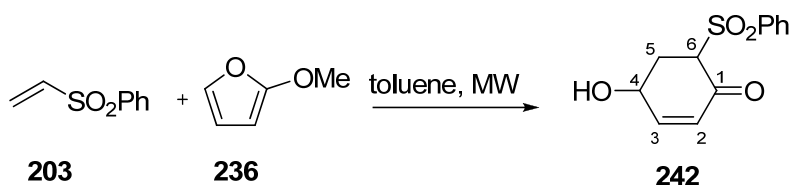
A solution of (*E*)-5-(phenylsulfonyl)-4-pentyl benzoate, **211**, (134 mg, 0.50 mmol) and 2-triisopropylsilyloxy-1,3-butadiene, **233**, (160 mg, 0.75 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 180 °C for 2 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure. <sup>1</sup>H-NMR showed the presence of starting material and methylvinylketone.

10.4.3. DAR of phenylvinylsulfone, **203**, to 2-trimethylsilyloxyfuran, **241**

A solution of phenylvinylsulfone (170 mg, 1.00 mmol) and 2-trimethylsilyloxyfuran (250  $\mu$ L, 1.50 mmol) in toluene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 120  $^{\circ}$ C for 2 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure.  $^1\text{H-NMR}$  showed the presence of starting material and crotonolactone.

10.4.4. DAR of phenylvinylsulfone, **203**, to 2-methoxyfuran, **236**

A solution of phenylvinylsulfone (127 mg, 0.75 mmol) and 2-methoxyfuran (110  $\mu$ L, 1.50 mmol) in toluene (1.0 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 140  $^{\circ}$ C, 250W of maximum power and with the Power Max on for 6 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (hexane-diethyl ether 5:1) to afford an oil identified as 4-hydroxy-6-(phenylsulfonyl)cyclohex-2-ene-1-one, **242**, (85 mg, 0.34 mmol, 45%yield).

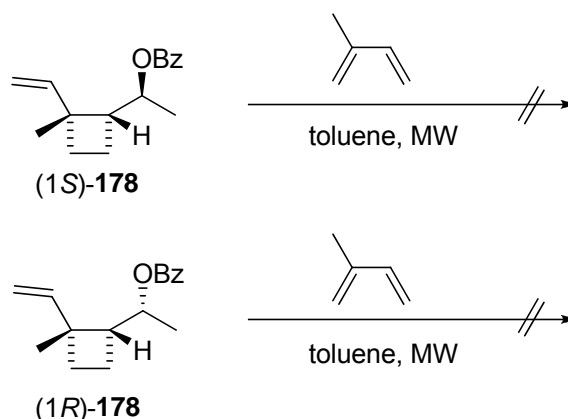
Spectroscopic data of **242**:

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.06 (ddd,  $J_{3,2}=8.3$  Hz,  $J_{3,4}=7.4$  Hz,  $J_{3,5}=1.0$  Hz, 1H, H-3), 6.87 (dd,  $J_{2,3}=8.3$  Hz,  $J_{2,4}=0.8$  Hz, 1H, H-2), 4.85 (m, 1H, H-6), 4.07 (m, 1H, H-4), 2.63 (m, 2H, H-5).



## 11. DIELS-ALDER REACTION OF OLEFINS 178

### 11.1. DAR of 178 to isoprene

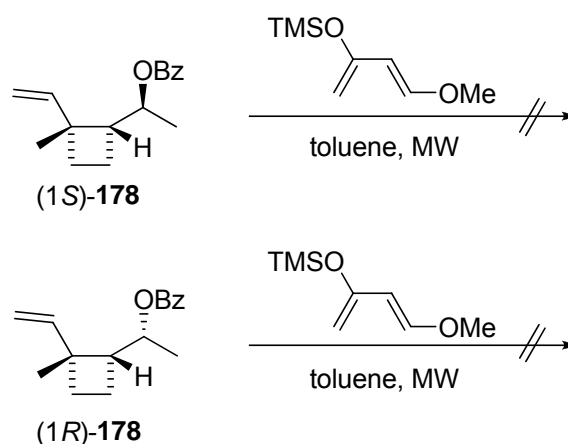


A solution of (1S)-178 (120 mg, 0.49 mmol) and isoprene (0.5 mL, 5 mmol) in dry toluene (0.75 mL) was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 120 °C for 3 cycles of 1 h each one (cooling in every step). The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the toluene. Pentane was removed by fractionated distillation under atmosphere pressure to deliver only starting material (1S)-178.

The same methodology was applied starting from (1R)-178 (120 mg, 0.49 mmol) to recover only the starting material after 3 h of irradiation.

### 11.2. DAR of 178 to Danishefsky diene



A solution of (1S)-178 (130 mg, 0.53 mmol) and Danishefsky diene (300  $\mu$ L, 1.50 mmol) in dry toluene (0.75 mL) was placed in a microwave vessel. The system was

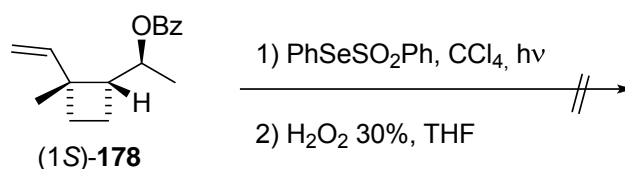
sealed and irradiated at 120 °C for 4 cycles of 2 h each one (cooling in every stop). The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt and passed through a short plug column (silica gel, pentane) to remove the toluene in the first fractions. Pentane was removed by fractionated distillation under atmosphere pressure to deliver only the starting material (1S)-**178**.

The same methodology was applied starting from (1R)-**178** (120 mg, 0.49 mmol) to recover only the starting material after 3 h of irradiation.

## 12. SULFONATION OF OLEFIN 178

### 12.1. Selenosulfonation followed by oxidation of (1S)-178

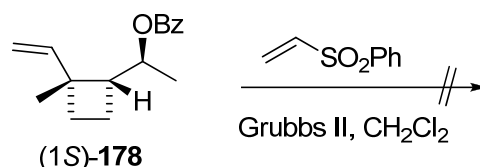


A solution of (1S)-**178** (300 mg, 1.23 mmol) and PhSeSO<sub>2</sub>Ph (370 mg, 1.23 mmol) in CCl<sub>4</sub> (3.7 mL) was degassed by passage of oxygen free nitrogen through the solution for 10 min, cooled down to -20 °C and then, irradiated through a Pyrex filter, with a 125W high pressure mercury lamp, for 2 h under nitrogen atmosphere.

The solvent was evaporated and THF (6 mL) was added. The mixture was cooled down to 0 °C and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 1.8 mL) was added. The reaction was allowed to warm to rt and stirred overnight. Then, water (10 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) were added and the layers were separated. The combined organics were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness.

<sup>1</sup>H-NMR showed neither the starting material nor the target product.

### 12.2. Cross Metathesis of (1S)-178 and phenylvinylsulfone



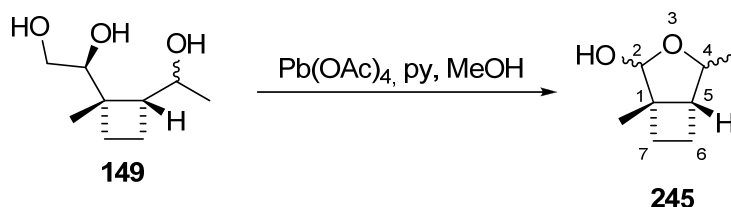
A solution of (1S)-**178** (10 mg, 0.04 mmol) and phenylvinylsulfone (15 mg, 0.08 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was placed in a tubular schlenk under nitrogen atmosphere. Then a solution of commercially available Grubbs II catalyst (4 mg, 0.004 mmol) in

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added. The mixture was heated up to 45 °C and stirred overnight. The solvent was evaporated to dryness.

<sup>1</sup>H-NMR only showed the starting material.

## VI. SYNTHESIS OF DUNNIANE AND CUMACRENE. APPROACH B

## 13. SYNTHESIS OF OLEFINS III

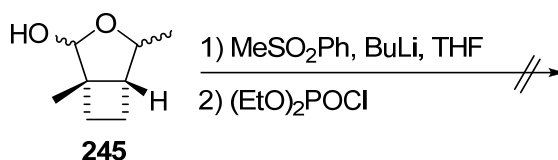
13.1. (1*S*,5*R*)-1,4-dimethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol, **245**

A solution of triols **149** (60 mg, 0.34 mmol) in dry MeOH (12 mL), under nitrogen atmosphere, was cooled down to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4/\text{CO}_2$  bath) before anhydrous pyridine was added (5 drops). Then,  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (149 mg, 0.34 mmol) was slowly added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 4 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The solvent was evaporated and the resulting crude was purified by column chromatography (pentane-diethyl ether 3:1) to afford an oil identified as a mixture of 3 products (1*S*,5*R*)-1,4-dimethyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol **245** (42 mg, 0.29 mmol, 86% yield).

Spectroscopic data of the mixture **245**:

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.10 (s, 1H, H-2), 5.01 (s, 1H, H-2), 4.84 (s, 1H, H-2), 4.46 (m, 1H, H-4), 4.19 (m, 1H, H-4), 3.99 (m, 1H, H-4), 2.43-1.45 (m, 15H, 3H-5, 6H-6, 6H-7), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}$ ), 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}$ ), 1.25 (d,  $J_{\text{CH}_3,4}=6.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{C-4}$ ), 1.23 (d,  $J_{\text{CH}_3,4}=6.5\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{C-4}$ ), 1.17 (d,  $J_{\text{CH}_3,4}=6.6\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{C-4}$ ).

13.2. Wittig-Horner reaction of **245**

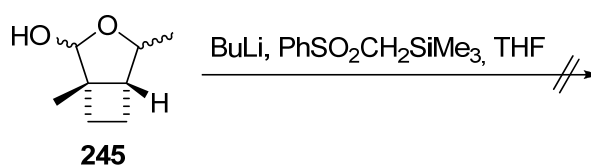
$\text{MeSO}_2\text{Ph}$  (135 mg, 0.86 mmol) was dissolved in anhydrous THF (5 mL) and cooled down to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Then, a 1.5 M solution of BuLi in diethyl ether (1.15 mL, 1.72 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min before

(EtO)<sub>2</sub>POCl (140  $\mu$ l, 0.86 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 3.5 h.

The mixture was added dropwise to a solution of **245** (49 mg, 0.34 mmol) in dry THF at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C and 3 h at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

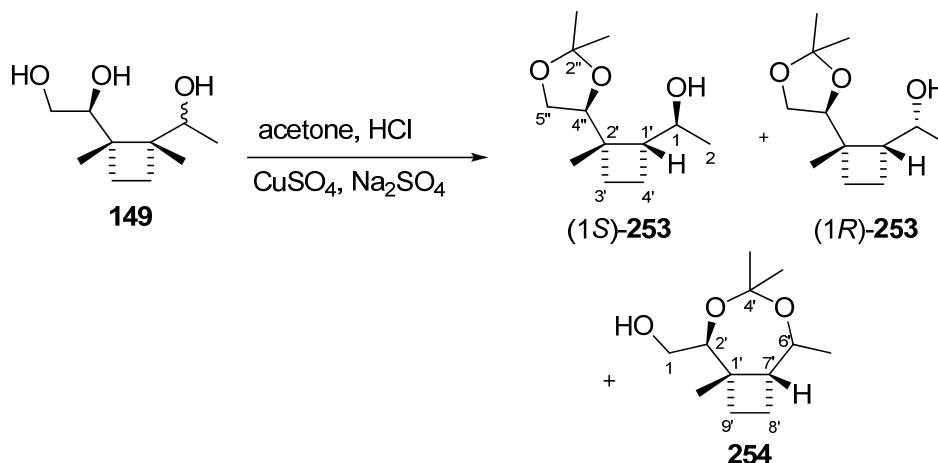
Then, brine was added and the mixture was diluted with diethyl ether. After separation of the layers, the aqueous one was extracted with diethyl ether (3x10 mL). The combined organics were dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane-diethyl ether 4:1) to recover the starting material **245**.

### 13.3. Peterson olefination of 245



To a solution of PhSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> (30 mg, 0.13 mmol) in dry THF (1 mL) at -78 °C, BuLi was added dropwise (0.12 mL, 0.18 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 30 min. Then a solution of lactols **245** (17 mg, 0.12 mmol) in dry THF (0.25 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight.

The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl saturated solution (5 mL) and extracted with diethyl ether (3x5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane-diethyl ether 4:1) to recover the starting material **245**.

14. SYNTHESIS OF DIOLS 25914.1. (1S)- and (1R)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, (1S)- and (1R)-253

To a solution of triols **149** (178 mg, 1.02 mmol) in dry acetone (45 mL, freshly distilled over anhydrous  $\text{CaCl}_2$ ), anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (6.0 g) and anhydrous  $\text{CuSO}_4$  (1.6 g, 10.2 mmol) were added. Then 2 drops of concentrated HCl were added, giving rise to an orange solution. The reaction mixture was stirred for 3 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The reaction was quenched by the addition of concentrated  $\text{NH}_3$  (6 drops, until the solution became blue-violet) and filtered off through Celite®. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 5:1) to furnish the following fractions by elution order:

- 84 mg (0.39 mmol, 38% yield) of (1S)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, (1S)-**253**, as a white solid,
- 100 mg (0.47 mmol, 46% yield) of (1R)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, (1R)-**253**, as a colorless oil and
- 13 mg (0.06 mmol, 6% yield) of a mixture of ((1S,2S,7R)-1,4,4,6-tetramethyl-3,5-dioxabicyclo[5.2.0]nonan-2-yl)methanol, (6'S)- i (6'R)-**254**, as an oil.

Physical and spectroscopic data of (1S)-253:

**m.p.:** 107-110 °C (pentane-EtOAc).

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -14.1 (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.60 (dd,  $J_{4'',5''}=7.0$  Hz,  $J_{4'',5''}=6.4$  Hz, 1H, H-4''), 4.03 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.3$  Hz,  $J_{5'',4''}=7.0$  Hz, 1H, H-5''), 3.88 (ddq,  $J_{1,1'}=8.3$  Hz,  $J_{1,2}=6.2$  Hz,  $J_{1,\text{OH}}=2.0$  Hz, 1H, H-1), 3.74 (bs, 1H, OH), 3.68 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.3$  Hz,  $J_{5'',4''}=6.4$  Hz, 1H, H-5''), 2.02 (ddd,

$J_{1',4'}=9.2$  Hz,  $J_{1',4''}=9.1$  Hz,  $J_{1',1}=8.3$  Hz, 1H, H-1'), 1.85 (dddd,  $J_{\text{gem}}=10.9$  Hz,  $J_{4',1}=9.1$  Hz,  $J_{4',3}=8.7$  Hz,  $J_{4',3''}=2.5$  Hz, 1H, H-4'), 1.66 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz,  $J_{3',4}=9.0$  Hz,  $J_{3',4''}=8.7$  Hz, 1H, H-3'), 1.52 (dddd,  $J_{\text{gem}}=10.9$  Hz,  $J_{4',3}=10.7$  Hz,  $J_{4',1}=9.2$  Hz,  $J_{4',3''}=9.0$  Hz, 1H, H-4'), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 1.40 (m, 1H, H-3'), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 1.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-2'$ ), 1.00 (d,  $J_{2,1}=6.2$  Hz, 3H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 109.6 (C, C-2''), 77.2 (CH, C-4''), 68.9 (CH, C-1), 65.4 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 52.8 (CH, C-1'), 41.9 (C, C-2'), 27.5 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 26.0 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 24.8 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 22.4 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C}-2'$ ), 19.0 (CH<sub>3</sub>, C-2), 18.8 (CH<sub>2</sub>, C-4').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3510, 3071, 2922, 2852, 1453, 1277, 934.

**HRMS** (ESI+): Calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3+\text{Na}]^+$ : 237.1461.  
Found: 237.1448.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

**Spectroscopic data of (1*R*)-253:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.55 (dd,  $J_{4'',5''}=7.1$  Hz,  $J_{4'',5'}=7.0$  Hz, 1H, H-4''), 3.99 (m, 1H, H-1), 3.97 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.2$  Hz,  $J_{5'',4''}=7.0$  Hz, 1H, H-5''), 3.63 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.2$  Hz,  $J_{5'',4'}=7.1$  Hz, 1H, H-5''), 3.17 (bs, 1H, OH), 2.11-1.90 (m, 2H, H-1', H-4'), 1.90-1.74 (m, 1H, H-4'), 1.63-1.48 (m, 2H, 2H-3'), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-2'$ ), 1.05 (d,  $J_{2,1}=6.4$  Hz, 3H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 109.2 (C, C-2''), 77.5 (CH, C-4''), 66.1 (CH, C-1), 65.6 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 52.1 (CH, C-1'), 42.9 (C, C-2'), 28.3 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 26.0 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 24.7 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C}-2''$ ), 22.1 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C}-2'$ ), 20.7 (CH<sub>3</sub>, C-2), 16.6 (CH<sub>2</sub>, C-4').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3521, 2929, 2872, 1457, 1370, 1210, 1005.

**HRMS** (ESI+): Calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3+\text{Na}]^+$ : 237.1461.  
Found: 237.1458.

dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

**Spectroscopic data of 254a:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.55 (dd,  $J_{2',1}=8.7$  Hz,  $J_{2',1}=8.1$  Hz, 1H, H-2'), 4.06-3.95 (m, 2H, H-1, H-6'), 3.68 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.2$  Hz,  $J_{1,2'}=8.1$  Hz, 1H, H-1), 3.40 (bs, 1H, OH), 2.57 (ddd,  $J=11.7$  Hz,  $J=8.7$  Hz,  $J=3.2$  Hz, 1H, H-7'), 2.39-2.05 (m, 4H, 2H-8', 2H-9'), 1.49 (s, 3H,

$\text{CH}_3\text{C-4}'$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-4}'$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}'$ ), 1.05 (d,  $J_{\text{CH}_3,1}=6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-6}'$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 109.6 (C, C-4'), 77.6 (CH, C-2'), 65.5 (CH, C-6'), 63.9 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 55.7 (CH, C-7'), 48.4 (C, C-1'), 28.9, 25.9, 24.6, 21.1, 17.1.

Spectroscopic data of **254b**:

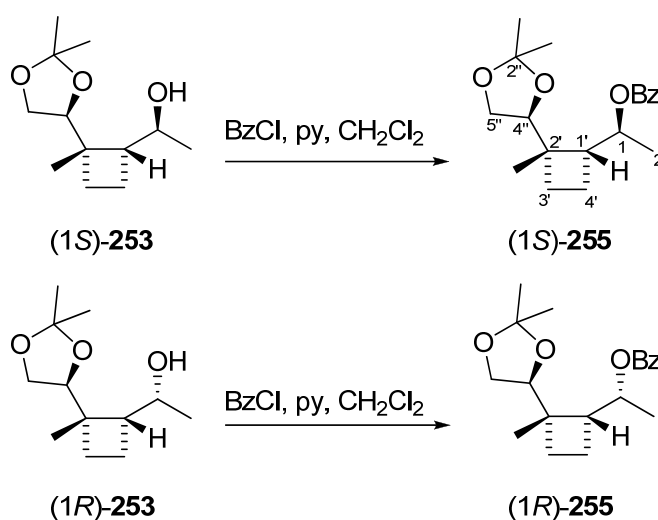
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.38 (dd,  $J_{2,1}=6.9$  Hz,  $J_{2',1}=6.5$  Hz, 1H, H-2'), 4.21 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.6$  Hz,  $J_{1,2}=6.9$  Hz, 1H, H-1) 4.06-3.95 (m, 1H, H-6'), 3.86 (bs, 1H, OH), 3.80 (dd,  $J_{\text{gem}}=8.6$  Hz,  $J_{1,2}=6.5$  Hz, 1H, H-1), 2.39-2.05 (m, 5H, H-7', 2H-8', 2H-9'), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-4}'$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-4}'$ ), 1.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}'$ ), 1.06 (d,  $J_{\text{CH}_3,1}=6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-6}'$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 109.8 (C, C-4'), 77.1 (CH, C-2'), 67.1 (CH, C-6'), 64.6 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 55.6 (CH, C-7'), 49.9 (C, C-1'), 32.2, 25.8, 24.6, 20.4, 20.0.

Spectroscopic data of the mixture **254**:

**HRMS** (ESI+):            Calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3+\text{Na}]^+$ :    237.1461.  
                                  Found:    237.1450.

**14.2. (1S)- and (1R)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)- and (1R)-255**



To a solution of (1S)-**253** (443 mg, 2.06 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) under nitrogen atmosphere, pyridine (1.0 mL, 12.0 mmol) was added and the reaction mixture was



cooled to 0 °C. Then, BzCl (1.3 mL, 10.1 mmol) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 2 weeks. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1).

The reaction mixture was washed with HCl 5% (3x50 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (3x50 mL) and brine (3x40 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness under reduced pressure.

The crude was purified by column chromatography using first a mixture (hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1), and then a mixture (hexane-EtOAc 10:1) to provide (1S)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)-**255**, as a white solid (526 mg, 1.65 mmol, 80% yield).

For the synthesis of (1R)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1R)-**255**, the same methodology was applied starting from (1R)-**253** (410 mg, 1.91 mmol) to afford (1R)-**255** (554 mg, 1.74 mmol) with 91% yield (reaction time: 24 h).

The same methodology was applied starting from the mixture **253** (100 mg, 0.46 mmol) to obtain **255** (123 mg, 0.39 mmol, 84% yield).

#### Physical and spectroscopic data of (1S)-255:

**m.p.:** 109-112 °C (pentane-EtOAc).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -9.33 (c 0.49, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.04 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.62 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.41 (m, 2H, H-*m*-Ar), 5.22 (dq,  $J_{1,1'}=10.9$  Hz,  $J_{1,2}=6.2$  Hz, 1H, H-1), 4.49 (dd,  $J_{4'',5''}=7.3$  Hz,  $J_{4',5'}=7.0$  Hz, 1H, H-4''), 3.95 (dd,  $J_{gem}=8.0$  Hz,  $J_{5'',4''}=7.0$  Hz, 1H, H-5''), 3.56 (dd,  $J_{gem}=8.0$  Hz,  $J_{5',4'}=7.3$  Hz, 1H, H-5'), 2.42 (m, 1H, H-1'), 1.97 (m, 1H, H-4'), 1.69 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.47 (m, 1H, H-3'), 1.22 (d,  $J_{2,1}=6.2$  Hz, 3H, H-2), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'').

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.1 (C=O), 132.3, 129.5, 129.3, 128.0 (6C-Ar), 109.2 (C, C-2''), 76.8 (CH, C-4''), 72.2 (CH, C-1), 65.5 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 49.6 (CH, C-1'), 42.2 (C, C-2'), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 25.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 24.3 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 22.3 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 19.1 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 17.6 (CH<sub>3</sub>, C-2).

**IR** (ATR) ν: 2833, 2552, 1678 (C=O), 1420, 1286, 931.

**HRMS** (ESI+):                 Calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>:    341.1723.  
  Found:   341.1727.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

**Spectroscopic data of (1R)-255:**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.55 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.44 (m, 2H, H-*m*-Ar), 5.48 (dq,  $J_{1,1'}=8.9$  Hz,  $J_{1,2}=6.3$  Hz, 1H, H-1), 4.06 (dd,  $J_{4'',5''}=8.4$  Hz,  $J_{4'',5''}=6.3$  Hz, 1H, H-4''), 3.78 (dd,  $J_{gem}=7.8$  Hz,  $J_{5'',4''}=6.3$  Hz, 1H, H-5''), 3.36 (dd,  $J_{gem}=7.8$  Hz,  $J_{5'',4''}=8.4$  Hz, 1H, H-5''), 2.40 (m, 1H, H-1'), 2.11 (m, 1H, H-3'), 1.92 (m, 1H, H-4'), 1.74 (m, 1H, H-4'), 1.63 (m, 1H, H-3'), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.20 (d,  $J_{2,1}=6.3$  Hz, 3H, H-2), 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2').

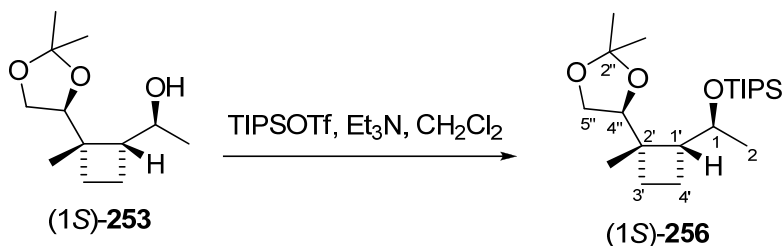
<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.2 (C=O), 132.7, 130.2, 129.4, 128.4 (6C-Ar), 109.1 (C, C-2''), 78.4 (CH, C-4''), 73.2 (CH, C-1), 66.0 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 49.9 (CH, C-1'), 41.2 (C, C-2'), 26.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 25.7 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 25.5 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 25.3 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 19.3 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 17.8 (CH<sub>3</sub>, C-2).

IR (ATR) ν: 2845, 2530, 1681 (C=O), 1417, 1289, 939.

HRMS (ESI+):            Calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>:    341.1723.  
                                 Found:                                         341.1716.

COSY, dept135 and HSQC experiments were recorded.

**14.3. (1S)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethoxytriisopropylsilane, (1S)-256**



To a solution of (1S)-**253** (50 mg, 0.23 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) under nitrogen atmosphere, Et<sub>3</sub>N (55 μL, 0.37 mmol) was added and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Then, TIPSOTf (70 μL, 0.24 mmol) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1).

The reaction mixture was washed with HCl 5% (3x50 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (3x50 mL) and brine (3x40 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness under reduced pressure.

The crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 20:1) to provide (1*S*)-1-((1*R*,2*S*)-2-((4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethoxytriisopropylsilane, (1*S*)-**256**, (80 mg, 0.21 mmol, 92% yield).

Physical and spectroscopic data of (1*S*)-**256**:

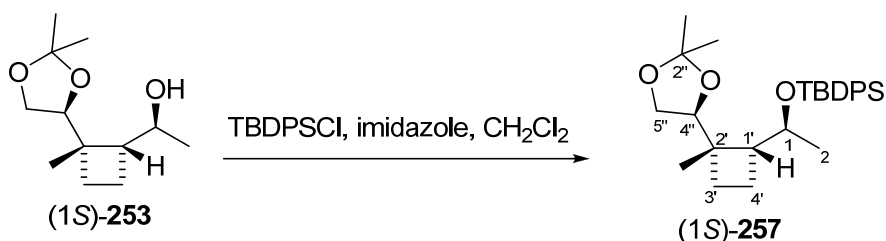
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.59 (dd,  $J_{4'',5''}=7.4$  Hz,  $J_{4',5''}=7.1$  Hz, 1H, H-4''), 4.05 (dq,  $J_{1,1'}=6.9$  Hz,  $J_{1,2}=6.3$  Hz, 1H, H-1), 3.98 (dd,  $J_{gem}=7.8$  Hz,  $J_{5'',4''}=7.1$  Hz, 1H, H-5''), 3.66 (dd,  $J_{gem}=7.8$  Hz,  $J_{5'',4''}=7.4$  Hz, 1H, H-5''), 2.10 (dd,  $J_{1',4'}=9.5$  Hz,  $J_{1,1'}=6.9$  Hz, 1H, H-1'), 1.80 (m, 1H, H-4'), 1.64 (ddd,  $J_{gem}=10.2$  Hz,  $J_{4',1'}=9.5$  Hz,  $J_{4',3'}=8.1$  Hz, 1H, H-4'), 1.56 (m, 2H, 2H-3'), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.13 (d,  $J_{2,1}=6.3$  Hz, 3H, H-2), 1.07 (bs, 21H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 108.6 (C, C-2''), 77.5 (CH, C-4''), 69.7 (CH, C-1), 66.1 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 53.2 (CH, C-1'), 43.2 (C, C-2'), 27.7 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 26.4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 24.9 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 24.0 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 21.4 (CH<sub>3</sub>, C-2), 19.5 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 18.4 (CH, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calcd for [C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>: 393.2795.  
Found: 393.2788.

COSY, HSQC and HMBC experiments were recorded.

**14.4. (1*S*)-1-((1*R*,2*S*)-2-((4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethoxy *tert*-butyldiphenylsilane, (1*S*)-**257****



To a solution of (1*S*)-**253** (50 mg, 0.23 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) under nitrogen atmosphere, imidazole (22 mg, 0.32 mmol) was added and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Then, TBDPSCI (79 μL, 0.30 mmol) was added dropwise and the mixture

was allowed to warm to rt and stirred overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1).

The reaction mixture was washed with HCl 5% (3x50 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (3x50 mL) and brine (3x40 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness under reduced pressure.

The crude was purified by column chromatography using (hexane-EtOAc 20:1) to provide (1S)-1-((1R,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethoxy *tert*-butyldiphenylsilane, (1S)-**257**, (96 mg, 0.21 mmol, 92% yield).

Physical and spectroscopic data of (1S)-**257**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (m, 4H, H-*o*-Ar), 7.40 (m, 6H, H-*p*-Ar, H-*m*-Ar), 4.57 (dd,  $J_{4'',5''}=7.5$  Hz,  $J_{4'',5''}=7.3$  Hz, 1H, H-4''), 3.97 (dq,  $J_{1,1'}=7.8$  Hz,  $J_{1,2}=6.2$  Hz, 1H, H-1), 3.84 (dd,  $J_{\text{gem}}=7.8$  Hz,  $J_{5'',4''}=7.3$  Hz, 1H, H-5''), 3.67 (dd,  $J_{\text{gem}}=7.8$  Hz,  $J_{5'',4''}=7.5$  Hz, 1H, H-5''), 2.25 (ddd,  $J_{1',4'}=9.6$  Hz,  $J_{1',4'}=8.7$  Hz,  $J_{1',1}=7.8$  Hz, 1H, H-1'), 1.77 (m, 1H, H-4'), 1.62 (m, 1H, H-3'), 1.58 (m, 1H, H-3'), 1.53 (m, 1H, H-4'), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (d,  $J_{2,1}=6.2$  Hz, 3H, H-2).

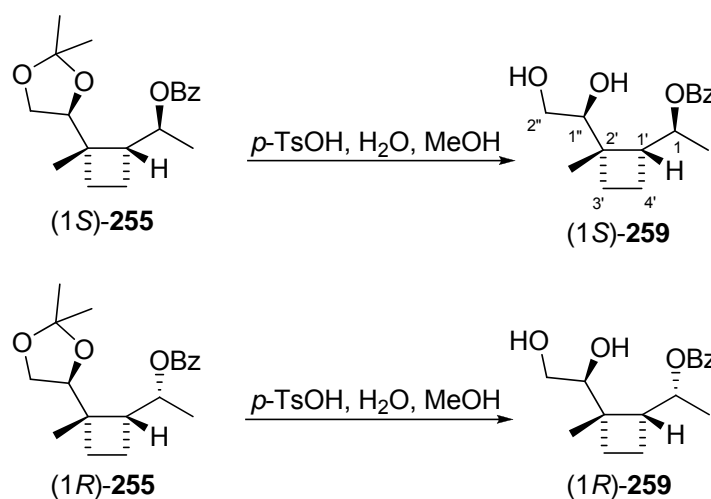
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 136.0, 135.8, 134.8, 134.1, 129.5, 129.2, 127.5, 127.1 (12C-Ar), 108.5 (C, C-2''), 77.7 (CH, C-4''), 71.0 (CH, C-1), 66.0 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 53.0 (CH, C-1'), 43.3 (C, C-2'), 27.5 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 26.9 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 25.0 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 24.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 21.2 (CH<sub>3</sub>, C-2), 19.7 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 19.2 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI+): Calcd for [C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>: 475.2639.

Found: 475.2625.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

**14.5. (1S)- and (1R)-1-((1R,2S)-2-((2S)-1,2-dihydroxyethyl)-2-methylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)- and (1R)-259**



To a solution of (1S)-**255** (137 mg, 0.43 mmol) in MeOH (10 mL), *p*-TsOH (37 mg, 0.21 mmol) and water (2 drops) were added. The reaction mixture was stirred for 1 week at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:2).

The crude was concentrated until a fourth part of the initial volume and diluted with diethyl ether before being washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (3x10 mL) and brine (3x10 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure.

The resulting crude was purified by column chromatography (hexane-diethyl ether from 2:1 to 1:2) to afford a colorless oil identified as (1S)-1-((1R,2S)-2-((2S)-1,2-dihydroxyethyl)-2-methylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)-**259**, (86 mg, 0.31 mmol, 72% yield).

For the synthesis of (1R)-1-((1R,2S)-2-((2S)-1,2-dihydroxyethyl)-2-methylcyclobutyl)ethyl benzoate, (1R)-**259**, the same methodology was applied starting from (1R)-**255** (137 mg, 0.43 mmol) to afford (1R)-**259** (103 mg, 0.37 mmol) with 86% yield (reaction time: 24 h).

The same methodology was applied starting from the mixture **255** (114 mg, 0.36 mmol) to obtain **259** (80 mg, 0.29 mmol, 80% yield).

Physical and spectroscopic data of (1S)-259:

$[\alpha]_D^{20}$ : +9.78 (c 1.52, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.02 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.55 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.43 (m, 2H, H-*m*-Ar), 5.31 (dq,  $J_{1,1'}=10.4$  Hz,  $J_{1,2}=6.1$  Hz, 1H, H-1), 3.99 (ddd,  $J_{1'',2''}=8.8$  Hz,  $J_{1'',OH}=3.5$  Hz,  $J_{1',2'}=3.0$  Hz, 1H, H-1'), 3.58 (m, 1H, H-2''), 3.44 (m, 1H, H-2''), 2.52 (d,  $J_{OH,1''}=3.5$  Hz,

1H, OH), 2.34 (m, 1H, H-1'), 2.03 (m, 2H, H-4', OH), 1.68 (m, 3H, 2H-3', H-4'), 1.25 (d,  $J_{2,1}=6.1$  Hz, 3H, H-2), 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-2}'$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.5 (C=O), 132.9, 130.6, 129.4, 128.4 (6C-Ar), 73.8 (CH, C-1"), 72.7 (CH, C-1), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C-2"), 50.2 (CH, C-1'), 43.6 (C, C-2'), 28.0 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 22.4 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C-2}'$ ), 19.4 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 17.8 (CH<sub>3</sub>, C-2).

**IR (ATR) v:** 3401 (OH), 2955, 1709 (C=O), 1451, 1277.

**HRMS (ESI+):** Calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4+\text{Na}]^+$ : 301.1410,  
Found: 301.1417.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

Spectroscopic data of (1R)-259:

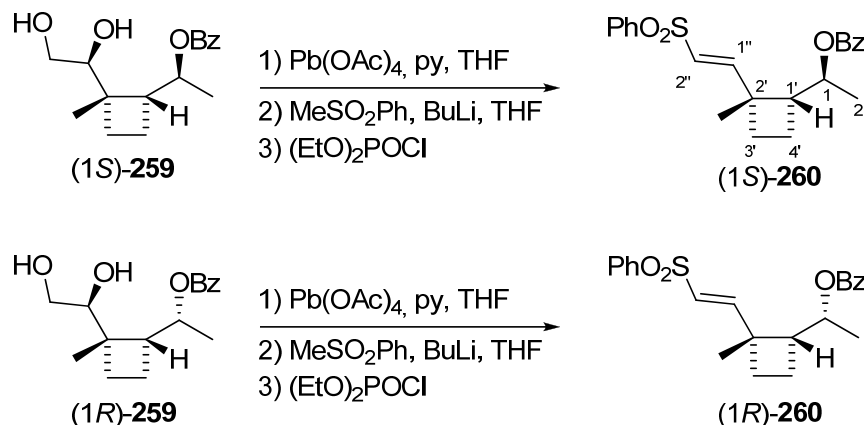
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.04 (m, 2H, H-*o*-Ar), 7.55 (m, 1H, H-*p*-Ar), 7.44 (m, 2H, H-*m*-Ar), 5.54 (dq,  $J_{1,1'}=6.4$  Hz,  $J_{1,2}=6.1$  Hz, 1H, H-1), 4.00 (dd,  $J_{1'',2''}=8.9$  Hz,  $J_{1'',2''}=2.6$  Hz, 1H, H-1"), 3.61 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.9$  Hz,  $J_{2'',1''}=2.6$  Hz, 1H, H-2"), 3.46 (dd,  $J_{\text{gem}}=10.9$  Hz,  $J_{2'',1''}=8.9$  Hz, 1H, H-2"), 2.21 (m, 1H, H-1'), 1.99 (m, 2H, 2H-4'), 1.77 (m, 1H, H-3'), 1.61 (m, 1H, H-3'), 1.35 (d,  $J_{2,1}=6.1$  Hz, 3H, H-2), 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-2}'$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.5 (C=O), 132.8, 130.8, 129.5, 128.4 (6C-Ar), 74.1 (CH, C-1"), 72.1 (CH, C-1), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C-2"), 50.6 (CH, C-1'), 43.3 (C, C-2'), 28.7 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 22.3 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_3\text{C-2}'$ ), 19.8 (CH<sub>3</sub>, C-2), 18.4 (CH<sub>2</sub>, C-4').

**IR (ATR) v:** 3400 (OH), 2951, 1712 (C=O), 1435, 1270.

**HRMS (ESI+):** Calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4+\text{Na}]^+$ : 301.1410.  
Found: 301.1411.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

15. SYNTHESIS OF OLEFINS 26015.1. (1S)- and (1R)-1-((1R,2S)-2-methyl-2-((E)-2-(phenylsulfonyl)-1-ethenyl)cyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)- and (1R)-260

A solution of (1S)-**259** (40 mg, 0.14 mmol) in dry THF (2 mL), under nitrogen atmosphere, was cooled down to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  ( $\text{CCl}_4/\text{CO}_2$  bath) before anhydrous pyridine was added (2 drops). Then,  $\text{Pb(OAc)}_4$  (94 mg, 0.21 mmol) was slowly added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 4 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

At the same time,  $\text{MeSO}_2\text{Ph}$  (110 mg, 0.70 mmol) was dissolved in dry THF (2.5 mL) and cooled down to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, a 1.5 M solution of BuLi in diethyl ether (0.94 mL, 1.4 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min before  $(\text{EtO})_2\text{POCl}$  (114  $\mu\text{l}$ , 0.70 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 3.5 h.

The mixture was cooled down to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and then, the crude of the oxidative cleavage was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and 3 h at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Then, brine (10 mL) was added and the mixture was diluted with diethyl ether (5 mL). After separation of the layers, the aqueous one was extracted with diethyl ether (3x10 mL). The combined organics extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane-diethyl ether 4:1) to afford a colorless oil identified as (1S)-1-((1R,2S)-2-methyl-2-((E)-2-(phenylsulfonyl)1-ethenyl)cyclobutyl)ethyl benzoate, (1S)-**260**, (42 mg, 0.11 mmol, 78% yield).

For the synthesis of (1R)-1-((1R,2S)-2-methyl-2-((E)-2-(phenylsulfonyl)1-ethenyl)cyclobutyl)ethyl benzoate, (1R)-**260**, the same methodology was applied starting from (1R)-**259** (40 mg, 0.14 mmol) to afford (1R)-**260** (39 mg, 0.10 mmol) with 72% yield.

The same methodology was applied starting from the mixture **259** (50 mg, 0.18 mmol) to obtain **260** (51 mg, 0.13 mmol, 73% yield).

Physical and spectroscopic data of (1S)-260:

$[\alpha]_D^{20}$ : -2.91 (*c* 3.66, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.84 (m, 4H, H-*o*-Ar), 7.57-7.36 (m, 6H, H-*p*-Ar, H-*m*-Ar), 7.35 (d,  $J_{1,2''}$ =15.1 Hz, 1H, H-1''), 6.19 (d,  $J_{2'',1''}$ =15.1 Hz, 1H, H-2''), 4.93 (dq,  $J_{1,1'}$ =9.9 Hz,  $J_{1,2}$ =6.1 Hz, 1H, H-1), 2.57 (m, 1H, H-1'), 2.12-1.78 (m, 4H, 2H-3', 2H-4'), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.18 (d,  $J_{2,1}$ =6.1 Hz, 3H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.4 (C=O), 150.0 (CH, C-1''), 140.4, 133.0, 132.8, 130.3, 129.4 (6C-Ar), 129.1 (CH, C-2''), 128.7, 128.3, 127.7 (6C-Ar), 72.6 (CH, C-1), 50.8 (CH, C-1'), 43.4 (C, C-2'), 30.1 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 26.5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 18.9 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 17.5 (CH<sub>3</sub>, C-2).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3060, 2958, 1710 (C=O), 1615, 1447, 1274, 1149.

**HRMS** (ESI+):            Calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>:    407.1288.  
                                 Found:    407.1296.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of (1R)-260:

$[\alpha]_D^{20}$ : -57.0 (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.99 (m, 1H, H-*o*-Ar), 7.85 (m, 1H, H-*o*-Ar), 7.57 (m, 2H, H-*p*-Ar), 7.53 (m, 2H, H-*m*-Ar), 7.43 (m, 2H, H-*m*-Ar), 7.37 (d,  $J_{1,2''}$ =15.2 Hz, 1H, H-1''), 6.27 (d,  $J_{2'',1''}$ =15.2 Hz, 1H, H-2''), 5.03 (dq,  $J_{1,1'}$ =8.4 Hz,  $J_{1,2}$ =6.2 Hz, 1H, H-1), 2.46 (m, 1H, H-1'), 2.13-1.99 (m, 3H, H-3', 2H-4'), 1.90 (m, 1H, H-3'), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.09 (d,  $J_{2,1}$ =6.2 Hz, 3H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.8 (C=O), 150.2 (CH, C-1''), 140.6, 133.3, 132.9, 130.3, 129.5 (6C-Ar), 129.3 (CH, C-2''), 129.0, 128.3, 127.6 (6C-Ar), 71.7 (CH, C-1), 51.0 (CH, C-1'), 43.2 (C, C-2'), 30.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 26.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 19.4 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 18.4 (CH<sub>3</sub>, C-2).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3070, 2929, 1712 (C=O), 1616, 1448, 1269, 1147.

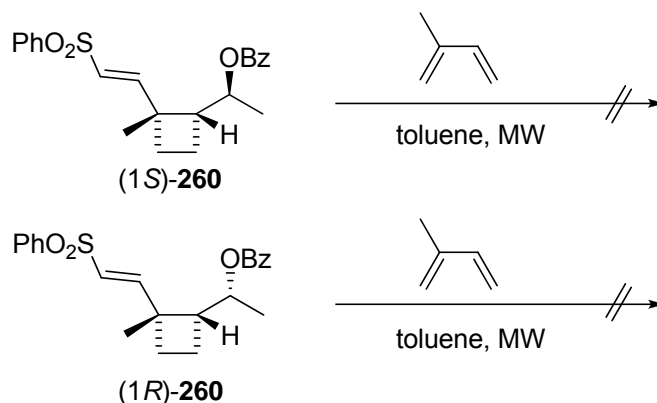


HRMS (ESI+): Calcd for  $[C_{22}H_{24}O_4+Na]^+$ : 407.1288.  
Found: 407.1301.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

## 16. DIELS-ALDER REACTION OF OLEFINS 260

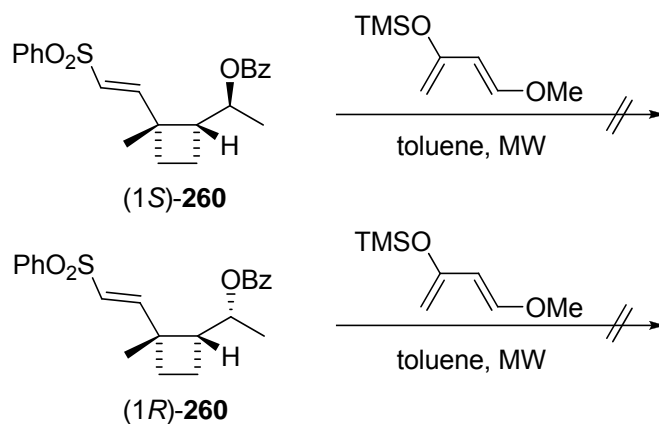
### 16.1. DAR of (1S)- and (1R)-260 to isoprene



A solution of (1S)-**260** (214 mg, 0.56 mmol) and isoprene (0.5 mL, 5 mmol) in dry toluene was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 120 °C for 3 cycles of 1 h each one. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure. <sup>1</sup>H-NMR only showed the presence of starting material (1S)-**260**.

The same methodology was applied starting from (1R)-**260** (200 mg, 0.52 mmol) to recover only the starting material after 3 h of irradiation.

**16.2. DAR of (1S)- and (1R)-260 to Danishefsky diene**

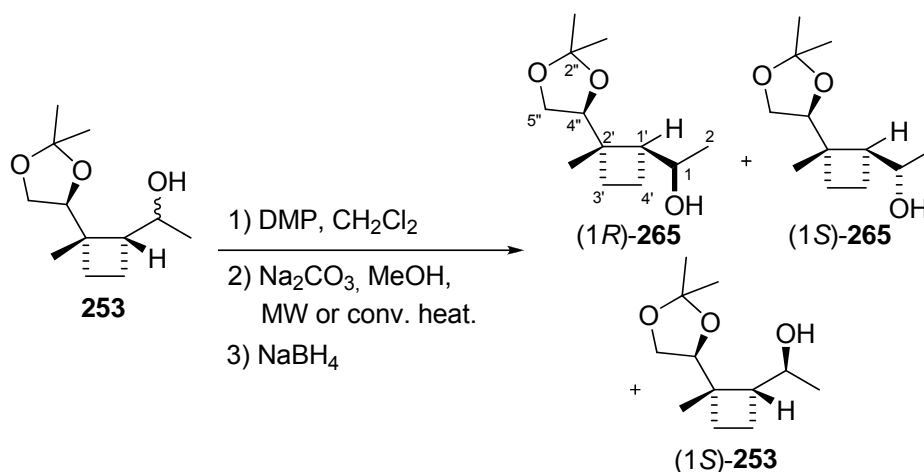
A solution of (1S)-**260** (214 mg, 0.56 mmol) and Danishefsky diene (290  $\mu$ L, 1.45 mmol) in dry toluene was placed in a microwave vessel. The system was sealed and irradiated at 120  $^{\circ}$ C for 4 cycles of 2 h each one. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

The mixture was allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure. <sup>1</sup>H-NMR only showed the presence of starting material (1S)-**260**.

The same methodology was applied starting from (1R)-**260** (200 mg, 0.52 mmol) to recover only the starting material after 3 h of irradiation.

## VII. SYNTHESIS OF DUNNIANE AND CUMACRENE. APPROACH C

## 17. SYNTHESIS OF DIOLS 267

17.1. (1R)- and (1S)-((1S,2S)-2-((4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, (1R)- and (1S)-265

A commercially available solution of Dess Martin periodinane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15% wt, 10 mL, 4.88 mmol) was added to a solution of the mixture **253** (700 mg, 3.27 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL). After 2 h of stirring under nitrogen atmosphere at rt, the TLC analysis (hexane-EtOAc 3:1) indicates the complete consumption of the starting material. The solution was washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated solution containing a sevenfold excess of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to provide a reaction crude which was used in the next step without further purification.

The previous crude was dissolved in dry MeOH (30 mL) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 mg, 3.3 mmol) was added. The mixture was heated up to reflux temperature. The progress of the reaction was monitored by GC (program 3), being identified the starting material at  $t_R$ : 6.69 min and the epimerized product at  $t_R$ : 7.00 min. After 24 h of reaction, the ratio of both products was kept constant (21:79). Thus, the mixture was allowed to cool to rt and used in the next step without evaporation of the solvent nor further purification.

The previous step can be carried out, in small scale, under microwave irradiation: a tenth part of the first crude was placed in a microwave vessel and dissolved in MeOH (3 mL). Then Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg, 0.33 mmol) was added. The system was sealed and irradiated at 80 °C and with the PowerMAX function on, for 3 cycles of 1 h each one. The progress of the reaction was monitored by GC (program 3). Using this methodology, a constant (21:79) ratio was observed after 3 h of reaction. The reaction was carried out 10

times to achieve the same amount of product than under reflux conditions. The combined crudes were used in the next step without further purification.

NaBH<sub>4</sub> (150 mg) was added to the previous solution crude. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The progress of the reaction was monitored by GC (program 3). Using this methodology, 3 peaks were observed at *t*<sub>R</sub>: 6.94 min, *t*<sub>R</sub>: 7.21 min and *t*<sub>R</sub>: 7.51 in a 25:66:9 ratio. The reaction mixture was quenched with NH<sub>4</sub>Cl saturated solution and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water. The layers were separated and the organic layer was washed with NH<sub>4</sub>Cl saturated solution (2x30 mL) and brine (2x30 mL) and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography (hexane-EtOAc from 20:1 to 1:1) provided:

- a colorless oil identified as the starting material (1*S*)-**253** (130 mg, 0.60 mmol, 18%) at *t*<sub>R</sub>: 6.94 min,
- a colorless oil identified as (1*R*)-((1*S*,2*S*)-2-((4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, (1*R*)-**265**, (401 mg, 1.86 mmol, 57% yield) at *t*<sub>R</sub>: 7.21 min,
- an oil identified as (1*S*)-((1*S*,2*S*)-2-((4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, (1*S*)-**265**, (36 mg, 0.17 mmol, 5% yield) at *t*<sub>R</sub>: 7.51 min.

Physical and spectroscopic data of (1*R*)-**265**:

$[\alpha]_D^{20}$ : -23.7 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.04 (dd,  $J_{4'',5''}=6.9$  Hz,  $J_{4'',5''}=5.7$  Hz, 1H, H-4''), 3.93 (dd,  $J_{gem}=8.3$  Hz,  $J_{5'',4''}=6.9$  Hz, 1H, H-5''), 3.70 (dd,  $J_{gem}=8.3$  Hz,  $J_{5'',4''}=5.7$  Hz, 1H, H-5''), 3.68 (dq,  $J_{1,1'}=10.0$  Hz,  $J_{1,2}=6.2$  Hz, 1H, H-1), 2.04 (m, 1H, H-1'), 1.83 (m, 1H, H-4'), 1.71-1.55 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.36 (m, 1H, H-3'), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.01 (d,  $J_{2,1}=6.2$  Hz, 3H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 109.0 (C, C-2''), 83.8 (CH, C-4''), 67.0 (CH, C-1), 64.6 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 50.7 (CH, C-1'), 41.6 (C, C-2'), 26.5 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 25.9 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 24.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 19.9 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 19.2 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 13.3 (CH<sub>3</sub>, C-2).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3449 (OH), 2966, 1458, 1379, 1216, 1072.

**HRMS** (ESI+):            Calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>:    237.1461.  
                                     Found:    237.1454.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Spectroscopic data of (1S)-265:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.97 (dd,  $J_{4'',5''}=6.7$  Hz,  $J_{4',5'}=6.5$  Hz, 1H, H-4''), 3.92 (dd,  $J_{\text{gem}}=7.6$  Hz,  $J_{5'',4''}=6.7$  Hz, 1H, H-5''), 3.79 (dq,  $J_{1,1'}=12.3$  Hz,  $J_{1,2}=6.2$  Hz, 1H, H-1), 3.63 (dd,  $J_{\text{gem}}=7.6$  Hz,  $J_{5',4'}=6.5$  Hz, 1H, H-5'), 2.08 (m, 1H, H-1'), 1.92 (m, 1H, H-4'), 1.89-1.77 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2''), 1.33 (m, 1H, H-3'), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.15 (d,  $J_{2,1}=6.2$  Hz, 3H, H-2), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2').

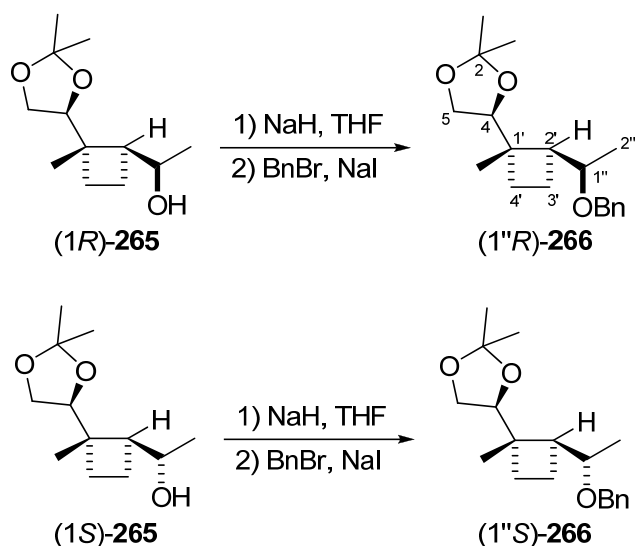
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 109.9 (C, C-2''), 83.0 (CH, C-4''), 68.9 (CH, C-1), 65.4 (CH<sub>2</sub>, C-5''), 47.2 (CH, C-1'), 41.4 (C, C-2'), 26.7 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 26.4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2''), 25.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2'), 22.7 (CH<sub>3</sub>, C-2), 18.9 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 16.7 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3450 (OH), 2950, 1461, 1365, 1207, 1070.

**HRMS** (ESI+): Calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 237.1461.  
Found: 237.1449.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

**17.2. (4S)-4-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, (1''R)-266, and (4S)-4-((1S,2S)-2-((1S)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, (1''S)-266**



NaH (60% wt, 228 mg, 1.14 mmol), under nitrogen atmosphere, was washed successively with hexane before being added dry THF (7.4 mL). The resulting suspension was stirred for 15 min. Then, a solution of (1R)-265 (245 mg, 1.14 mmol) in dry THF (7.4 mL) was added and the mixture was stirred for 30 further min.

At the same time, NaI (507 mg, 3.4 mmol) was placed in another flask under nitrogen atmosphere and dry THF (7.4 mL) was added. Then, BnBr (409  $\mu$ L, 3.4 mmol) was added dropwise, and the resulting suspension was stirred for 30 min.

At this time, the BnI solution was slowly added to the initial solution. The mixture was heated up to the reflux temperature and stirred for 2 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1).

The reaction was quenched with  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturated solution and concentrated until a third part of the initial volume. Then,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) and  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturated solution (30 mL) were added. The layers were separated and the organic phase was washed with  $\text{NaHCO}_3$  saturated solution and brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and evaporated to dryness. Column chromatography (hexane-EtOAc 15:1) afforded a colorless oil identified as (4*S*)-4-((1*S*,2*S*)-2-((1*R*)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, (1''*R*)-**266**, (362 mg, 1.14 mmol, quant. yield).

For the synthesis of (4*S*)-4-((1*S*,2*S*)-2-((1*S*)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, (1''*S*)-**266**, the same methodology was applied starting from (1*S*)-**265** (30 mg, 0.14 mmol) to afford (1''*S*)-**266** (34 mg, 0.11 mmol) with 80% yield.

The same methodology was applied starting from the mixture **265** (60 mg, 0.28 mmol) to obtain **266** (84 mg, 0.27 mmol, 98% yield).

#### Physical and spectroscopic data of (1''*R*)-**266**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -12.0 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35-7.30 (m, 5H, Ar), 4.59 (d,  $J_{\text{gem}}=11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.33 (d,  $J_{\text{gem}}=11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 3.91 (dd,  $J_{\text{gem}}=7.3$  Hz,  $J_{5,4}=5.1$  Hz, 1H, H-5), 3.89 (dd,  $J_{\text{gem}}=7.3$  Hz,  $J_{5,4}=4.2$  Hz, 1H, H-5), 3.82 (dd,  $J_{4,5}=5.1$  Hz,  $J_{4,5}=4.2$  Hz, 1H, H-4), 3.51 (dq,  $J_{1'',2''}=10.2$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1''), 2.35 (ddd,  $J_{2',1''}=10.2$  Hz,  $J_{2',3'}=9.6$  Hz,  $J_{2',3'}=9.2$  Hz, 1H, H-2'), 2.02 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz,  $J_{4',3'}=9.3$  Hz,  $J_{4',3'}=9.3$  Hz, 1H, H-4'), 1.84 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.5$  Hz,  $J_{3',4'}=9.3$  Hz,  $J_{3',2'}=9.2$  Hz,  $J_{3',4'}=2.8$  Hz, 1H, H-3'), 1.51 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.5$  Hz,  $J_{3',4'}=9.7$  Hz,  $J_{3',2'}=9.6$  Hz,  $J_{3',4'}=9.3$  Hz, 1H, H-3'), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-2}$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-2}$ ), 1.33 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz,  $J_{4',3'}=9.7$  Hz,  $J_{4',3'}=2.8$  Hz, 1H, H-4'), 1.07 (d,  $J_{2'',1''}=6.2$  Hz, 3H, H-2''), 1.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}'$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.8 (C, Ar), 128.2, 127.7, 127.3 (5CH, Ar), 108.4 (C, C-2), 81.9 (CH, C-4), 75.7 (CH, C-1''), 70.0 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 65.8 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 43.2 (CH, C-2'), 41.6 (C, C-1'), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{C-2}$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ , C-4'), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{C-2}$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2$ , C-3'), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{C-1}'$ ), 15.9 ( $\text{CH}_3$ , C-2'').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2969, 2870, 1497, 1455, 1369, 1213, 1065.

**HRMS** (ESI+):      Calcd for  $[C_{19}H_{28}O_3+Na]^+$ :    327.1931.  
                         Found:    327.1934.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of (1''S)-266:

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +21.4 (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.36-7.22 (m, 5H, Ar), 4.59 (d,  $J_{gem}$ =11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.33 (d,  $J_{gem}$ =11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.02 (dd,  $J_{4,5}$ =8.0 Hz,  $J_{4,5}$ =6.4 Hz, 1H, H-4), 3.84 (dd,  $J_{gem}$ =8.1 Hz,  $J_{5,4}$ =6.4 Hz, 1H, H-5), 3.53 (dq,  $J_{1'',2''}$ =10.4 Hz,  $J_{1'',2''}$ =6.1 Hz, 1H, H-1''), 3.45 (dd,  $J_{gem}$ =8.1 Hz,  $J_{5,4}$ =8.0 Hz, 1H, H-5), 2.39 (m, 1H, H-2'), 2.03 (m, 1H, H-4'), 1.82 (m, 1H, H-3'), 1.54 (m, 1H, H-3'), 1.35 (m, 1H, H-4'), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 1.07 (d,  $J_{2'',1''}$ =6.1 Hz, 3H, H-2''), 1.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1').

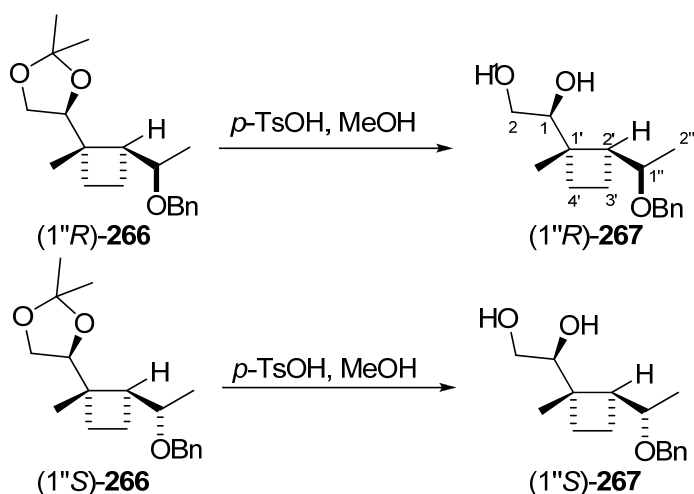
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 138.9 (C, Ar), 128.2, 127.6, 127.3 (5CH, Ar), 108.5 (C, C-2), 82.2 (CH, C-4), 75.8 (CH, C-1''), 69.6 (CH<sub>2</sub>-Ph), 65.7 (CH<sub>2</sub>, C-5), 44.2 (CH, C-2'), 41.6 (C, C-1'), 26.5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2), 25.5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-2), 25.3 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 19.1 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 16.3 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 15.9 (CH<sub>3</sub>, C-2'').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2968, 2870, 1455, 1369, 1215, 1065.

**HRMS** (ESI+):      Calcd for  $[C_{19}H_{28}O_3+Na]^+$ :    327.1931.  
                         Found:    327.1937.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

**17.3. (1S)-1-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol, (1''R)-267, and (1S)-1-((1S,2S)-2-((1S)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol, (1''S)-267**



To a solution of (1''R)-**266** (228 mg, 0.75 mmol) in MeOH (15 mL), *p*-TsOH (70 mg, 0.39 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 1:1).

Then, the crude was concentrated until a fourth part of the initial volume and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) before being washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (2x20 mL) and brine (2x20 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure.

The resulting crude was purified by column chromatography (hexane-diethyl ether 2:1) to give a colorless oil identified as (1S)-1-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol, (1''R)-**267**, (194 mg, 0.73 mmol, 98% yield).

For the synthesis of (1S)-1-((1S,2S)-2-((1S)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethane-1,2-diol, (1''S)-**267**, the same methodology was applied starting from (1''S)-**266** (25 mg, 0.08 mmol) to afford (1''S)-**267** (20 mg, 0.07 mmol) with 90% yield.

The same methodology was applied starting from the mixture **266** (100 mg, 0.33 mmol) to obtain **267** (84 mg, 0.32 mmol, 97% yield).

Physical and spectroscopic data of (1''R)-267:

$[\alpha]_D^{20}$ : -58.4 (c 1.86, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.24 (m, 5H, Ar), 4.58 (d, *J*<sub>gem</sub>=11.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.34 (d, *J*<sub>gem</sub>=11.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.48 (m, 1H, H-2), 3.44 (m, 1H, H-1''), 3.43 (m, 1H,



H-1), 3.40 (m, 1H, H-2), 2.10 (m, 1H, H-2'), 1.80 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.57 (m, 1H, H-3'), 1.32 (m, 1H, H-4'), 1.06 (d,  $J_{2',1''}=5.9$  Hz, 3H, H-2''), 0.96 (s, 3H,  $CH_3C-1'$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 137.1 (C, Ar), 128.3, 128.3, 128.2 (5CH, Ar), 80.0 (CH, C-1), 74.5 (CH, C-1''), 70.1 ( $CH_2$ -Ph), 62.2 ( $CH_2$ , C-2), 48.6 (CH, C-2'), 43.3 (C, C-1'), 27.2 ( $CH_2$ , C-4'), 19.5 ( $CH_2$ , C-3'), 15.3 ( $CH_3$ ,  $CH_3C-1'$ ), 13.9 ( $CH_3$ , C-2'').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3423 (OH), 2966, 2870, 1455, 1374, 1089.

**HRMS** (ESI+):           Calcd for  $[C_{16}H_{24}O_3+Na]^+$ :   287.1618.  
                                  Found:   287.1628.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of (1''S)-267:

**$[\alpha]_D^{20}$** : +23.8 (*c* 1.4,  $CHCl_3$ ).

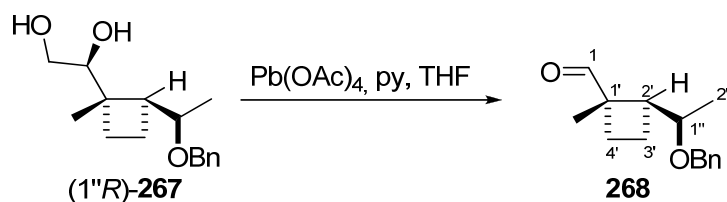
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.35-7.29 (m, 5H, Ar), 4.60 (d,  $J_{gem}=11.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ -Ph), 4.36 (d,  $J_{gem}=11.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ -Ph), 3.64 (m, 1H, H-2), 3.51 (dq,  $J_{1',2'}=10.3$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1''), 3.46 (m, 1H, H-2), 3.40 (dd,  $J_{1,2}=7.6$  Hz,  $J_{1,2}=4.6$  Hz, 1H, H-1), 2.59 (bs, 2H, OH), 2.34 (m, 1H, H-2'), 1.82 (m, 1H, H-3'), 1.85 (m, 1H, H-4'), 1.57 (m, 1H, H-3'), 1.39 (m, 1H, H-4'), 1.12 (s, 3H,  $CH_3C-1'$ ), 1.08 (d,  $J_{2',1''}=6.0$  Hz, 3H, H-2'').

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 137.4 (C, Ar), 128.5, 128.4, 128.0 (5CH, Ar), 77.7 (CH, C-1), 75.3 (CH, C-1''), 70.4 ( $CH_2$ -Ph), 63.6 ( $CH_2$ , C-2), 44.1 (CH, C-2'), 43.3 (C, C-1'), 27.1 ( $CH_2$ , C-4'), 19.4 ( $CH_2$ , C-3'), 17.4 ( $CH_3$ ,  $CH_3C-1'$ ), 15.6 ( $CH_3$ , C-2'').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3403 (OH), 2963, 2929, 1454, 1372, 1071.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

## 18. SYNTHESIS OF METHYLKETONE 270

18.1. (1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutane-1-carbaldehyde, 268

A solution of (1''R)-**267** (190 mg, 0.72 mmol) in dry THF (11 mL), under nitrogen atmosphere, was cooled down to -20 °C (CCl<sub>4</sub>/CO<sub>2</sub> bath) before anhydrous pyridine was added (10 drops). Then, Pb(OAc)<sub>4</sub> (492 mg, 1.10 mmol) was slowly added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 4 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 3:1).

Then, the solvent was removed under reduced pressure and diethyl ether (10 mL) was added. The solution was washed with brine (3x10 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum to afford a reaction crude which was used in the next step without further purification.

For characterization of the product, a fraction of the crude was purified by flash column chromatography (hexane-diethyl ether 5:1) to furnish a colorless oil identified as (1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutane-1-carbaldehyde, **268**.

Physical and spectroscopic data of 268:

$[\alpha]_D^{20}$ : -23.6 (c 2.2, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.56 (s, 1H, H-1''), 7.37-7.25 (m, 5H, Ar), 4.58 (d,  $J_{\text{gem}}=11.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.33 (d,  $J_{\text{gem}}=11.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.53 (dq,  $J_{1'',2''}=10.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1''), 2.56 (ddd,  $J_{2',1''}=10.0$  Hz,  $J_{2',3'}=8.9$  Hz,  $J_{2',3'}=8.7$  Hz, 1H, H-2'), 2.28 (dt,  $J_{\text{gem}}=10.5$  Hz,  $J_{4',3'}=10.5$  Hz,  $J_{4',3'}=8.9$  Hz, 1H, H-4'), 1.91 (ddt,  $J_{\text{gem}}=10.5$  Hz,  $J_{3',4'}=10.5$  Hz,  $J_{3',2'}=8.7$  Hz,  $J_{3',4'}=2.3$  Hz, 1H, H-3'), 1.77 (dq,  $J_{\text{gem}}=10.5$  Hz,  $J_{3',2'}=8.9$  Hz,  $J_{3',4'}=8.9$  Hz,  $J_{3',4'}=8.9$  Hz, 1H, H-3'), 1.46 (ddd,  $J_{\text{gem}}=10.5$  Hz,  $J_{4',3'}=8.9$  Hz,  $J_{4',3'}=2.3$  Hz, 1H, H-4'), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-1'), 1.11 (d,  $J_{2'',1''}=6.0$  Hz, 3H, H-2'').

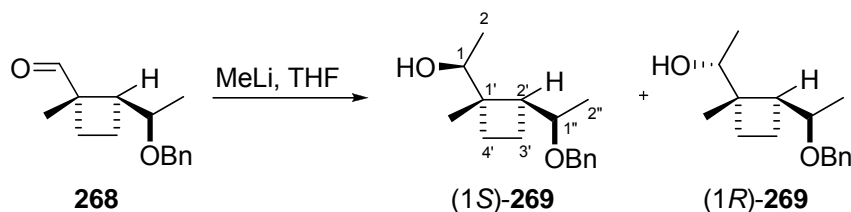
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 204.3 (C=O), 138.6 (C, Ar), 128.3, 127.5, 127.4 (5CH, Ar), 74.6 (CH, C-1''), 69.9 (CH<sub>2</sub>-Ph), 50.2 (C, C-1'), 44.2 (CH, C-2'), 24.5 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 19.8 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 15.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-C-1'), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C-2'').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2917, 1719 (C=O), 1454, 1261, 1094.

**HRMS** (ESI+): Calcd for  $[C_{15}H_{20}O_2+Na]^+$ : 255.1366.  
 Found: 255.1360.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

**18.2. (1S)- and (1R)-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, (1S)- and (1R)-269**



To a solution of aldehyde **268** (from the previous crude reaction) in dry THF (25 mL), under nitrogen atmosphere, at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a 1.6 M solution of MeLi in diethyl ether (2.8 mL, 4.48 mmol) was carefully added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and 2 h at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1).

Then, the reaction mixture was quenched by the slow addition of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturated solution. The two layers were separated and the aqueous one was extracted first with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 mL) and then with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with NaCl saturated solution (20 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to dryness.

Column chromatography (hexane-diethyl ether from 5:1 to 3:1) provided a colorless oil identified as ((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, **269a**, (77 mg, 0.31 mmol, 43% yield from **267**) and a colorless oil identified as ((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-ol, **269b**, (81 mg, 0.33 mmol, 45% yield from **267**).

The C-1 stereochemistry could not be assigned.

Physical and spectroscopic data of **269a**:

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-23.7$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37-7.27 (m, 5H, Ar), 4.60 (d,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.39 (d,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 3.57 (q,  $J_{1,2}=6.4$  Hz, 1H, H-1), 3.45 (dq,  $J_{1',2'}=10.3$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1'), 2.01 (m, 1H, H-2'), 1.80 (m, 1H, H-3'), 1.56 (m, 1H, H-3'),

1.56 (m, 1H, H-4'), 1.34 (m, 1H, H-4'), 1.09 (d,  $J_{2',1''}=6.0$  Hz, 3H, H-2''), 0.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-1'$ ), 0.94 (d,  $J_{2,1}=6.4$  Hz, 3H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.5 (C, Ar), 128.5, 128.2, 127.9 (5CH, Ar), 76.4 (CH, C-1), 74.7 (CH, C-1''), 70.2 ( $\text{CH}_2$ -Ph), 50.5 (CH, C-2'), 45.5 (C, C-1'), 27.7 ( $\text{CH}_2$ , C-4'), 19.1 ( $\text{CH}_2$ , C-3'), 15.5 ( $\text{CH}_3$ , C-2), 15.4 ( $\text{CH}_3$ , C-2''), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{C}-1'$ ).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3466 (OH), 2968, 1454, 1372, 1104.

**HRMS** (ESI+):            Calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{Na}]^+$ :    271.1669.  
                                 Found:    271.1668.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of **269b**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -45.1 (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

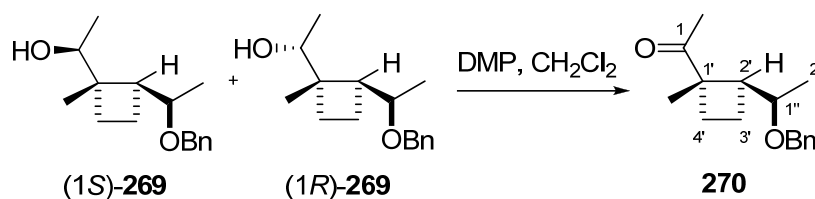
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38-7.26 (m, 5H, Ar), 4.58 (d,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.36 (d,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ -Ph), 3.47 (dq,  $J_{1',2'}=10.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1''), 3.46 (q,  $J_{1,2}=6.4$  Hz, 1H, H-1), 2.32 (m, 1H, H-2'), 1.82 (m, 1H, H-4'), 1.78 (m, 1H, H-3'), 1.56 (m, 1H, H-3'), 1.30 (m, 1H, H-4'), 1.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-1'$ ), 1.13 (d,  $J_{2',1''}=6.4$  Hz, 3H, H-2''), 1.09 (d,  $J_{2,1}=6.0$  Hz, 3H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.0 (C, Ar), 128.4, 128.2, 127.7 (5CH, Ar), 75.2 (CH, C-1), 72.9 (CH, C-1''), 70.3 ( $\text{CH}_2$ -Ph), 45.6 (C, C-2'), 42.5 (CH, C-1'), 26.5 ( $\text{CH}_2$ , C-3'), 18.8 ( $\text{CH}_3$ , C-2''), 18.8 ( $\text{CH}_3\text{C}-2'$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ , C-4'), 15.7 ( $\text{CH}_3$ , C-2).

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3431 (OH), 3031, 2965, 1454, 1080.

**HRMS** (ESI+):            Calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{Na}]^+$ :    271.1669.  
                                 Found:    271.1666.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

**18.3. 1-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-one, 270**

A commercially available solution of Dess Martin periodinane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15% wt, 3.5 mL, 1.75 mmol) was added to a solution of (1S)- and (1R)-**269** (290 mg, 1.17 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL). After 2 h of stirring under nitrogen atmosphere at rt, the TLC analysis (hexane-EtOAc 1:1) indicates the complete consumption of the starting material. The solution was washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated solution containing a sevenfold excess of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

Flash column chromatography (pentane-diethyl ether 5:1) provided a colorless oil identified as 1-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)ethan-1-one, **270**, (273 mg, 1.11 mmol, 95% yield).

**Physical and spectroscopic data of 270:**

$[\alpha]_D^{20}$ : -8.57 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.35-7.25 (m, 5H, Ar), 4.62 (d,  $J_{\text{gem}}=11.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.36 (d,  $J_{\text{gem}}=11.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.59 (dq,  $J_{1',2'}=10.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1'), 2.52 (ddd,  $J_{2',1'}=10.0$  Hz,  $J_{2',3'}=9.6$  Hz,  $J_{2',3''}=9.1$  Hz, 1H, H-2'), 2.36 (ddd,  $J_{\text{gem}}=11.0$ ,  $J_{4',3'}=9.7$  Hz,  $J_{4',3''}=9.4$  Hz, 1H, H-4'), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.82 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz,  $J_{3',4'}=9.4$  Hz,  $J_{3',2'}=9.1$  Hz,  $J_{3',4''}=2.6$  Hz, 1H, H-3'), 1.57 (dddd,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz,  $J_{3',4'}=9.7$  Hz,  $J_{3',2'}=9.6$  Hz,  $J_{3',4''}=9.6$  Hz, 1H, H-3'), 1.43 (m, 1H, H-4'), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 1.10 (d,  $J_{2',1'}=6.0$  Hz, 3H, H-2'').

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 213.1 (C=O), 138.5 (C, Ar), 128.3, 127.8, 127.5 (5CH, Ar), 75.3 (CH, C-1'), 70.0 (CH<sub>2</sub>-Ph), 51.7 (C, C-1'), 45.6 (CH, C-2'), 26.4 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 25.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C=O), 18.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 17.4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 15.7 (CH<sub>3</sub>, C-2'').

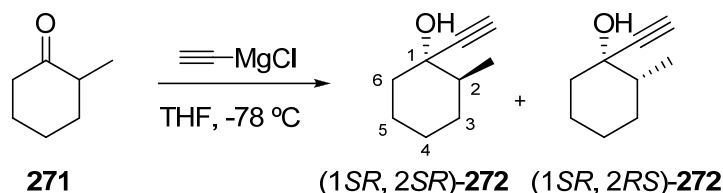
**IR** (ATR)  $\nu$ : 2968, 2928, 2870, 1699, 1455, 1372.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):                      Calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>:      269.1512.  
     Found:    269.1521.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

## 19. SYNTHESIS OF CYCLOHEXENCARBOXYLATES WITH MODELS

### 19.1. (1SR,2RS)-1-(1-ethynyl)-2-methylcyclohexan-1-ol and (1SR,2SR)-1-(1-ethynyl)-2-methylcyclohexan-1-ol, 272



To a solution of 2-methylcyclohexanone, **271**, (50 mg, 0.45 mmol) in dry THF (7.5 mL), under nitrogen atmosphere, at -78 °C, a 0.5 M solution of ethynylmagnesium chloride in THF (4.5 mL, 2.23 mmol) was carefully added dropwise. The mixture was stirred 1 h at -78 °C. The progress of the reaction was monitored by GC (program 2). Using this methodology, two peaks were observed at  $t_R$ : 5.36 and 5.42 min (1:1).

Then, the reaction mixture was quenched by the slow addition of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturated solution. The two layers were separated, and the aqueous one was extracted with diethyl ether (3x5.0 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{NaCl}$  saturated solution, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated.

Column chromatography (hexane-diethyl ether 5:1) provided an oil identified as 1-(1-ethynyl)-2-methylcyclohexan-1-ol, **272a**, (30 mg, 0.22 mmol, 49% yield) and a white solid identified as 1-(1-ethynyl)-2-methylcyclohexan-1-ol, **272b**, (30 mg, 0.22 mmol, 49% yield).

The C-1 stereochemistry could not be assigned.

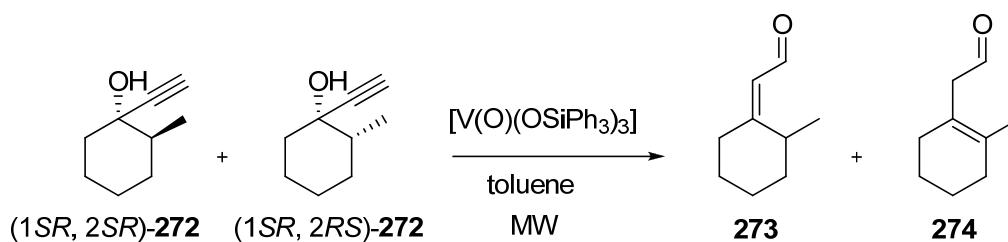
#### Spectroscopic data of **272a**:

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.99 (m, 1H, H-2), 1.75-1.24 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6), 1.06 (d,  $J_{\text{CH}_3,2}=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### Physical and spectroscopic data of **272b**:

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.02 (m, 1H, H-2), 1.77-1.15 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6), 1.05 (d,  $J_{\text{CH}_3,2}=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

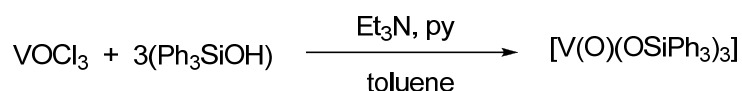
**19.2. 2-(2-methylcyclohexyliden)acetaldehyde and 2-(2-methyl-1-cyclohexenyl)acetaldehyde **273** and **274****



To a solution of the mixture **272** (90 mg, 0.66 mmol) in dry toluene (3.0 mL),  $[V(O)(OSiPh_3)_3]$  (30 mg) was added. The system was sealed and irradiated at 120 °C, for 4 cycles of 1 h each one (cooling in every stop). The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 4:1).

The reaction mixture was passed through a short plug column (silica gel) and used for the next step without further purification.

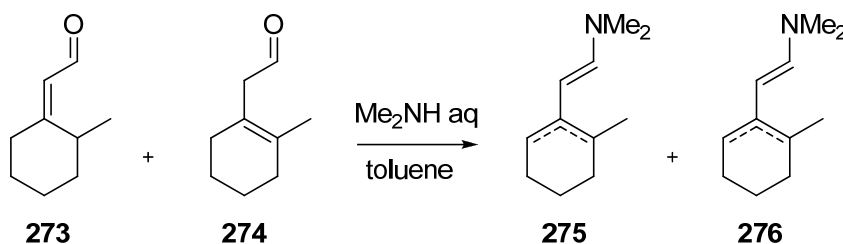
Catalyst synthesis:



To a solution of  $Ph_3SiOH$  (1.00 g, 3.62 mmol) in dry toluene (15 mL),  $Et_3N$  (0.5 mL, 3.62 mmol) and pyridine (1 drop) were added. The mixture was cooled down to 0 °C and  $VOCl_3$  (114  $\mu$ L, 1.21 mmol) was slowly added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight.

Then, the mixture was filtered off and concentrated. Diethyl ether (20 mL) was added, and the resulting suspension was filtered under reduced pressure to afford a grey solid identified as tris(triphenylsilyl)vanadate(V) (320 mg, 0.36 mmol, 33% yield). **m.p.:** 232-236 °C.

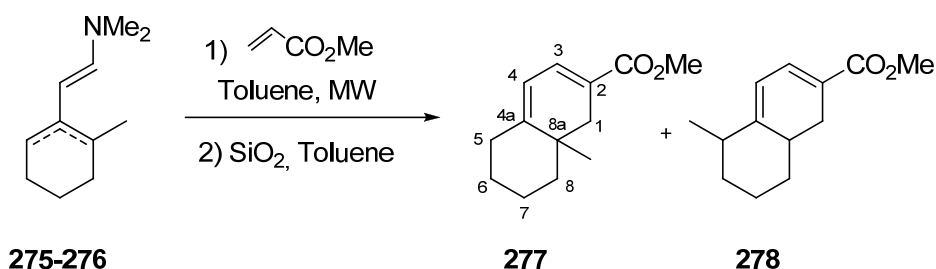
**19.3. *N,N*-dimethyl-*N*-((*E*)-2-(2-methyl-1-cyclohexenyl)-1-ethenyl)amine, 275, and *N,N*-dimethyl-*N*-((*E*)-2-(6-methyl-1-cyclohexenyl)-1-ethenyl)amine, 276**



To a solution of **273** and **274** (from the previous crude) in toluene (1.5 mL), a 40% aqueous  $\text{Me}_2\text{NH}$  solution (160  $\mu\text{L}$ , 1.26 mmol) was added. The system was heated up to 90  $^\circ\text{C}$  and stirred for 2 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (alumina, hexane-EtOAc 3:1).

The reaction mixture was used for the next step without further purification.

**19.4. Methyl 8a-methyl-1,5,6,7,8,8a-hexahydro-2-naphthalenecarboxylate, 277, and methyl 5-methyl-1,5,6,7,8,8a-hexahydro-2-naphthalenecarboxylate, 278**



The crude containing **275** and **276** (from the previous crude) was placed in a microwave vessel. Then methyl acrylate (81  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) was added. The system was sealed and irradiated at 150  $^\circ\text{C}$ , for 3 cycles of 1 h each one. The progress of the reaction was monitored by GC (program 2). Using this methodology, 5 peaks were observed at  $t_{\text{R}}$ : 15.17, 15.40, 15.58, 15.71 and 15.98 min in a 23:19:3:34:21 ratio.

The crude was allowed to cool to rt and  $\text{SiO}_2$  (300 mg, 4.99 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 90  $^\circ\text{C}$  and stirred overnight. The progress of the reaction was monitored by GC (program 2). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_{\text{R}}$ : 14.27 and 14.57 min in a 1.6:1 ratio.

The reaction mixture was filtered off and concentrated under reduced pressure before being purified by flash column chromatography (pentane-diethyl ether 10:1) to afford a 1:1.8 mixture of **277** and **278** (57 mg, 0.30 mmol, 45% yield, 4 steps).

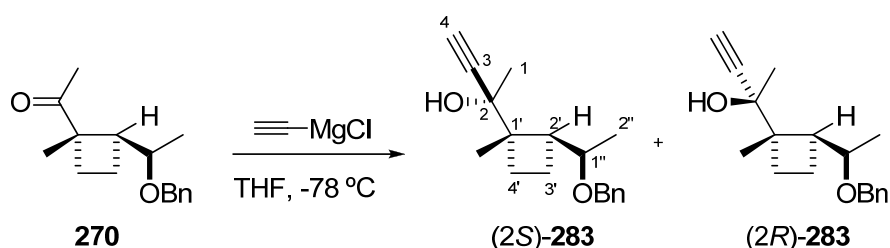


Spectroscopic data of **277**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.90 (dd,  $J_{3,4}=5.8$  Hz,  $J_{3,9}=2.7$  Hz, 1H, H-3), 5.77 (dd,  $J_{4,3}=5.8$  Hz,  $J_{4,5}=2.1$  Hz, 1H, H-4), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.76 (d,  $J_{gem}=9.4$  Hz, 1H, H-1), 2.69 (d,  $J_{gem}=9.4$  Hz, 1H, H-1), 2.23-1.23 (m, 8H, 2H-5, 2H-6, 2H-7, 2H-8), 1.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Spectroscopic data of **278**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.93 (d,  $J_{3,4}=6.0$  Hz, 1H, H-3), 5.74 (d,  $J_{4,3}=6.0$  Hz, 1H, H-4), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.76 (d,  $J_{gem}=9.4$  Hz, 1H, H-1), 2.70 (d,  $J_{gem}=9.4$  Hz, 1H, H-1), 2.54 (m, 1H, H-5), 2.23-1.23 (m, 7H, 2H-6, 2H-7, 2H-8, H-8a), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**20. SYNTHESIS OF CYCLOHEXENCARBOXYLATE **288******20.1. (2S)- and (2R)-2-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl))-3-butyn-2-ol, (2S)- and (2R)-**283****

To a solution of ketone **270** (60 mg, 0.24 mmol) in dry THF (2 mL), under nitrogen atmosphere, at -78 °C, a 0.5 M solution of ethynylmagnesium chloride in THF (2.4 mL, 1.21 mmol) was added dropwise and carefully. The mixture was stirred 1 h at -78 °C and 2 h at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1) and by GC (program 1). Using this methodology, one peak was observed at  $t_R$ : 9.14 min.

Then, the reaction mixture was quenched by the slow addition of NH<sub>4</sub>Cl saturated solution. The two layers were separated, and the aqueous one was extracted with diethyl ether (3x5 mL). The combined organic layers were washed with NaCl saturated solution, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness.

Flash column chromatography (hexane-diethyl ether 5:1) provided a white solid identified as (2S)-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl))-3-butyn-2-ol, (2S)-**283**, (61 mg, 0.22 mmol, 92% yield) and a colorless oil identified as (2R)-((1S,2S)-2-((1R)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl))-3-butyn-2-ol, (2R)-**283**, (5 mg, 0.02 mmol, 8% yield).

Physical and spectroscopic data of (2S)-283:

**m.p.:** 62-67 °C (pentane-EtOAc).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -37.2 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.36-7.26 (m, 5H, Ar), 4.60 (d,  $J_{\text{gem}}$ =11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.38 (d,  $J_{\text{gem}}$ =11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.36 (d,  $J_{\text{OH},1}$ =0.5 Hz, 1H, OH), 3.43 (dq,  $J_{1'',2''}$ =10.4 Hz,  $J_{1'',2''}$ =6.0 Hz, 1H, H-1''), 2.81 (ddd,  $J_{2',1''}$ =10.4 Hz,  $J_{2',3'}$ =9.0 Hz,  $J_{2',3'}$ =8.7 Hz, 1H, H-2'), 2.50 (s, 1H, C $\equiv$ CH), 2.09 (q,  $J_{\text{gem}}$ =10.6 Hz,  $J_{4',3'}$ =10.3 Hz,  $J_{4',3'}$ =10.3 Hz, 1H, H-4'), 1.82 (dddd,  $J_{\text{gem}}$ =10.6 Hz,  $J_{3',4'}$ =10.3 Hz,  $J_{3',2'}$ =8.7 Hz,  $J_{3',4'}$ =1.8 Hz, 1H, H-3'), 1.53 (dq,  $J_{\text{gem}}$ =10.6 Hz,  $J_{3',4'}$ =10.3 Hz,  $J_{3',2'}$ =9.0 Hz,  $J_{3',4'}$ =9.0 Hz, 1H, H-3'), 1.33 (dddd,  $J_{\text{gem}}$ =10.6 Hz,  $J_{4',3'}$ =9.0 Hz,  $J_{4',3'}$ =1.8 Hz,  $J_{4',2'}$ =0.8 Hz, 1H, H-4'), 1.28 (d,  $J_{1,\text{OH}}$ =0.5 Hz, 3H, H-1), 1.11 (d,  $J_{2'',1''}$ =6.0 Hz, 3H, H-2''), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1').

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 137.2 (C, Ar), 128.5, 128.3, 127.9 (5CH, Ar), 88.2 (C, C $\equiv$ CH), 74.4 (CH, C-1''), 73.1 (C, C-2), 72.4 (CH, C $\equiv$ CH), 70.2 (CH<sub>2</sub>-Ph), 47.1 (C, C-1'), 45.6 (CH, C-2'), 27.4 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 23.1 (CH<sub>3</sub>, C-1), 18.6 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 15.5 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 13.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3410 (OH), 3248 (C $\equiv$ CH), 2966, 2929, 2859, 1453, 1396, 1138, 1105, 1296.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):        Calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>:    295.1669.  
   Found:    295.1670.

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Spectroscopic data of (2R)-283:

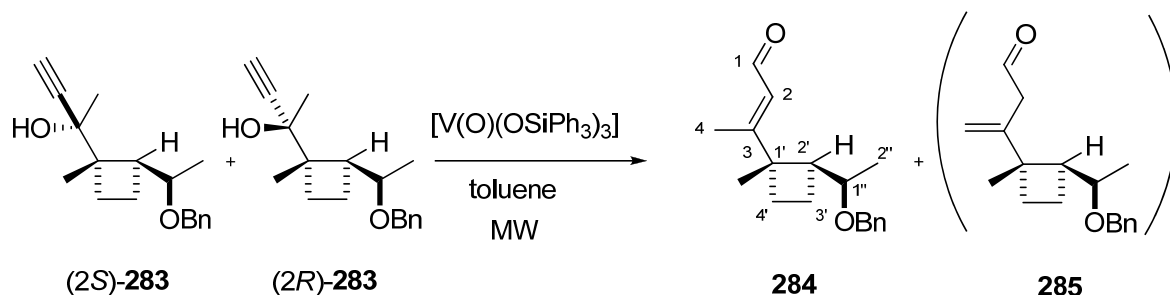
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.36-7.27 (m, 5H, Ar), 4.57 (d,  $J_{\text{gem}}$ =11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.37 (d,  $J_{\text{gem}}$ =11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.62 (bs, 1H, OH), 3.47 (dq,  $J_{1'',2''}$ =10.4 Hz,  $J_{1'',2''}$ =6.0 Hz, 1H, H-1''), 2.45 (m, 1H, H-2'), 2.34 (s, 1H, C $\equiv$ CH), 1.92 (m, 1H, H-4'), 1.79 (m, 1H, H-3'), 1.56 (m, 1H, H-3'), 1.51 (s, 3H, H-1), 1.40 (m, 1H, H-4'), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 1.10 (d,  $J_{2'',1''}$ =6.0 Hz, 3H, H-2'').

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 137.3 (C, Ar), 128.5, 128.4, 127.9 (5CH, Ar), 86.6 (C, C $\equiv$ CH), 74.7 (CH, C-1''), 71.8 (C, C-2), 71.6 (CH, C $\equiv$ CH), 70.3 (CH<sub>2</sub>-Ph), 47.9 (C, C-1'), 42.8 (CH, C-2'), 26.8 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 26.2 (CH<sub>3</sub>, C-1), 18.1 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 16.8 (CH<sub>3</sub>, C-2''), 15.7 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1').

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):        Calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>:    295.1669.  
   Found:    295.1657.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

## 20.2. 3-((1S,2S)-2-((1R)-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-2-butenal, **284**



To a solution of (2S)- and (2R)-**283** (67 mg, 0.24 mmol) in dry toluene (1.1 mL),  $[V(O)(OSiPh_3)_3]$  (11 mg) was added. The system was sealed and irradiated at 120 °C for 5 cycles of 1 h each one. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_R$ : 11.51 and 11.80 min in a 1:1.4 ratio.

The reaction mixture was passed through a short plug column (silica gel) and used for the next step without further purification.

For characterization of the products, a fraction of the crude was purified by flash column chromatography (hexane-diethyl ether 5:1) to afford a colorless oil identified as 3-((1S,2S)-2-((1R)-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-2-butenal, **284**, at  $t_R$ : 11.51 min. The  $\beta,\gamma$ -unsaturated aldehyde was not isolated after chromatography.

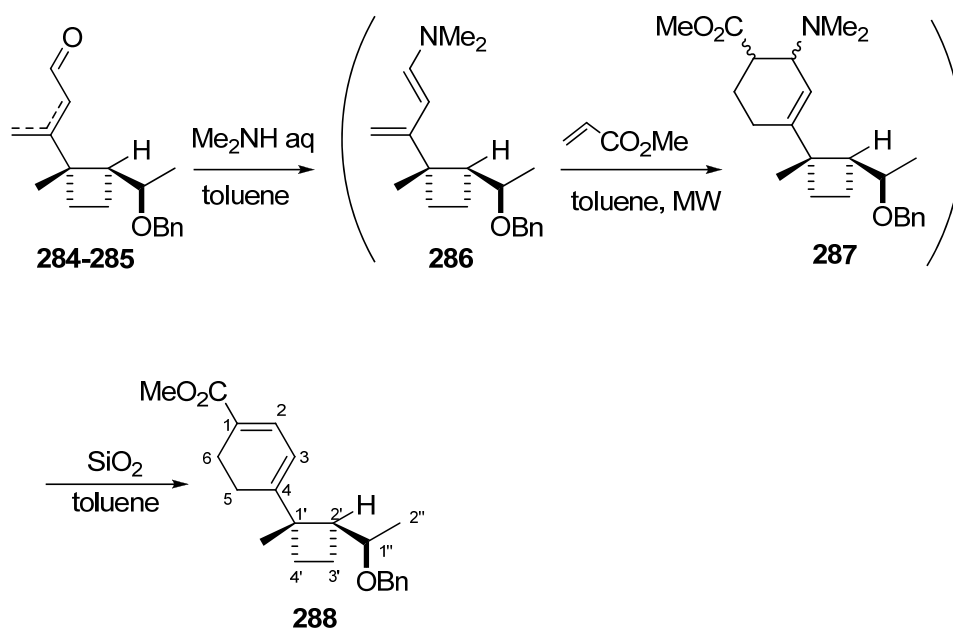
### Spectroscopic data of **284**:

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.99 (d,  $J_{1,2}=8.0$  Hz, 1H, H-1), 7.36-7.27 (m, 5H, Ar), 6.19 (dd,  $J_{2,1}=8.0$  Hz,  $J_{2,4}=1.3$  Hz, 1H, H-2), 4.63 (d,  $J_{gem}=11.6$  Hz, 1H,  $CH_2$ -Ph), 4.35 (d,  $J_{gem}=11.6$  Hz, 1H,  $CH_2$ -Ph), 3.54 (dq,  $J_{1'',2''}=10.1$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1''), 2.45 (m, 1H, H-2'), 2.09 (d,  $J_{4,2}=1.3$  Hz, 3H, H-4), 1.98 (m, 1H, H-4'), 1.81 (m, 1H, H-3'), 1.65 (m, 1H, H-4'), 1.58 (m, 1H, H-3'), 1.19 (s, 3H,  $CH_3$ -1'), 1.09 (d,  $J_{2'',1''}=6.0$  Hz, 3H, H-2'').

<b>HRMS</b> (ESI+):	Calcd for $[C_{18}H_{24}O_2+Na]^+$ :	295.1669.
	Found:	295.1665.

COSY experiment was recorded.

**20.3. Methyl 4-((1*S*,2*S*)-2-((1*R*)-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1,3-cyclohexadiene-1-carboxylate, **288****



To a solution of **284-285** (67 mg, 0.24 mmol) in toluene (1.4 mL), a 40% aqueous  $\text{Me}_2\text{NH}$  solution (140  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol) was added. The system was heated up to 90 °C and stirred for 2 h. It was not possible to follow the progress of the reaction due to the product degradation. The reaction mixture was used for the next step without further purification.

The crude containing **286** was placed in a microwave vessel. Then, methyl acrylate (109  $\mu\text{L}$ , 1.18 mmol) was added. The system was sealed and irradiated at 150 °C for 2 cycles of 1 h 15 min each one. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, 4 peaks were observed at  $t_{\text{R}}$ : 16.76, 17.04, 17.58 and 18.23 min. The reaction mixture was used for the next step without further purification.

To the crude containing **287**,  $\text{SiO}_2$  (262 mg, 4.36 mmol) was added. The reaction mixture was heated up to 90 °C and stirred overnight. The progress of the reaction was monitored by GC (program 1). Using this methodology, one peak was observed at  $t_{\text{R}}$ : 16.78 min.

The reaction mixture was filtered off and concentrated under reduced pressure before being purified by flash column chromatography (pentane-diethyl ether 10:1) to afford methyl 4-((1*S*,2*S*)-2-((1*R*)-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1,3-cyclohexadiene-1-carboxylate, **288**, (43 mg, 0.12 mmol, 51% yield, 4 steps) and 1-((1*S*,2*S*)-2-((1*R*)-1-benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-ethanone, **270**, (5 mg, 0.02 mmol).

Physical and spectroscopic data of **288**:

$[\alpha]_D^{20}$ : +50.0 (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>).

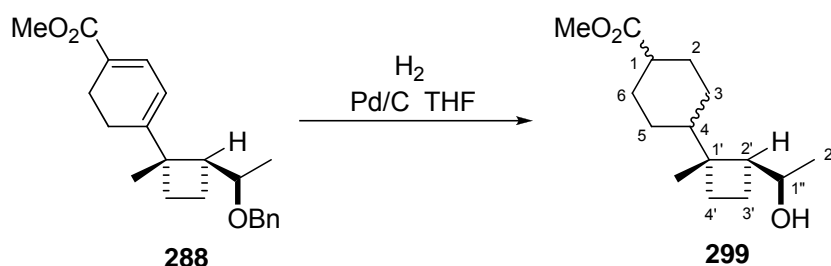
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.33-7.27 (m, 5H, Ar), 7.02 (dt,  $J_{2,3}=5.8$  Hz,  $J_{2,6}=1.4$  Hz, 1H, H-2), 6.07 (dt,  $J_{3,2}=5.8$  Hz,  $J_{3,5}=1.3$  Hz, 1H, H-3), 4.60 (d,  $J_{gem}=11.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.36 (d,  $J_{gem}=11.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55 (dq,  $J_{1'',2''}=10.0$  Hz,  $J_{1'',2''}=6.0$  Hz, 1H, H-1''), 2.47 (m, 1H, H-2'), 2.39 (m, 2H, H-6), 2.27 (m, 1H, H-5), 2.13 (m, 1H, H-5), 1.97 (m, 1H, H-4') 1.82 (m, 1H, H-3'), 1.59 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 1.10 (d,  $J_{2'',1''}=6.0$  Hz, 3H, H-2'').

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 168.1 (C=O), 156.9 (C, C-4), 138.8 (C, Ar), 134.0 (CH, C-2), 128.2, 127.6, 127.3 (5CH, Ar), 124.1 (C, C-1), 116.7 (CH, C-3), 75.8 (CH, C-1''), 70.3 (CH<sub>2</sub>-Ph), 51.4 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH, C-2'), 46.5 (C, C-1'), 29.9 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 23.6 (CH<sub>2</sub>, C-5), 22.0 (CH<sub>2</sub>, C-6), 20.3 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 19.1 (CH<sub>2</sub>, C-3'), 16.0 (CH<sub>3</sub>, C-2'').

**IR** (ATR)  $\nu$ : 2926, 2868, 1704 (C=O), 1578 (C=C), 1454, 1434, 1268.

**HRMS** (ESI+):           Calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>:    363.1931.  
                                  Found:                                        363.1930.

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

**21. HYDROGENATION OF **288******21.1. Methyl 4-((1R,2S)-2-(benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)cyclohexane-1-carboxylate, **299**. Hydrogenation**

To a solution of **288** (15 mg, 0.04 mmol) in THF (1 mL), Pd/C 10% (5 mg) was added. The reaction mixture was stirred in a 1 bar atmosphere of H<sub>2</sub> for 10 min. The progress of the reaction was monitored by GC (program 4). Using this methodology, 2 peaks were observed at *t<sub>R</sub>*: 6.90 and 7.47 min (1:1).

The reaction mixture was filtered off through Celite® and purified by flash column chromatography (pentane-diethyl ether 20:1) to afford a colorless oil identified as the

mixture of 2 products Methyl 4-((1*R*,2*S*)-2-(benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)cyclohexane-1-carboxylate, **299**, (9 mg, 0.03 mmol, 80% yield).

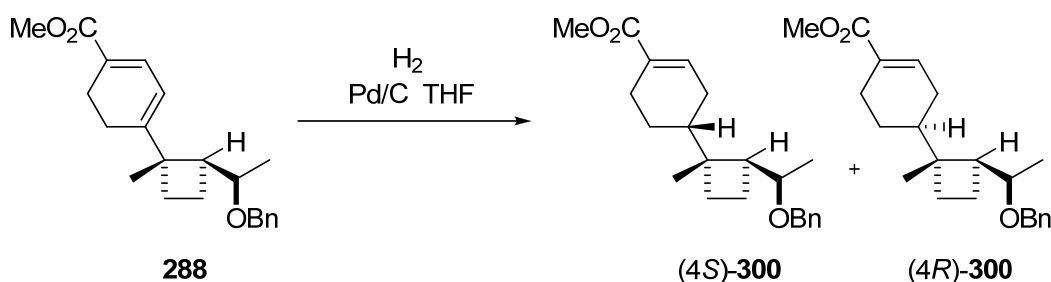
Spectroscopic data of the mixture **299**:

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.75 (m, 2H, H-1''), 3.68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.25-1.32 (m, 30H, 2H-1, 4H-2, 4H-3, 2H-4, 4H-5, 4H-6, 2H-2', 4H-3', 4H-4'), 1.05 (d,  $J_{2'',1''}=6.2$  Hz, 3H, H-2''), 1.04 (d,  $J_{2'',1''}=6.1$  Hz, 3H, H-2''), 1.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1'), 0.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1').

**HRMS** (ESI+): Calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 277.1774.

Found: 277.1769.

**21.2. Methyl (4*S*)- and (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-2-(benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate, (4*S*)- and (4*R*)-**300**. Hydrogenation**



To a solution of **288** (15 mg, 0.04 mmol) in THF (1 mL), Pd/C 10% (5 mg) was added. The reaction mixture was stirred in a 1 bar atmosphere of H<sub>2</sub> for 2 min. The progress of the reaction was monitored by GC (program 4). Using this methodology, 2 peaks were observed at  $t_R$ : 14.69 and 14.81 min in a 1:1 ratio.

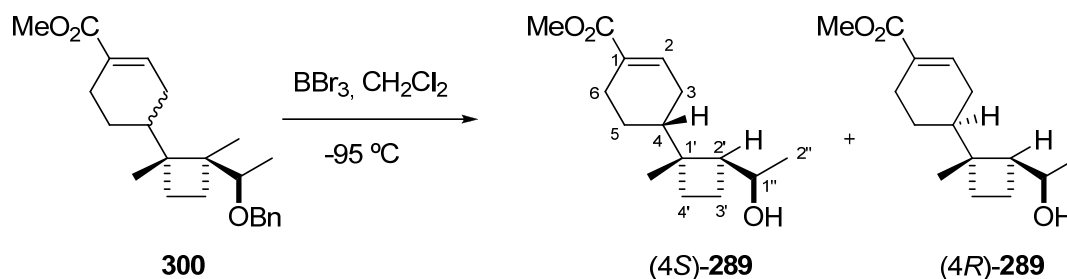
The reaction mixture was filtered off through Celite® and purified by flash column chromatography (pentane-diethyl ether 20:1) to afford a colorless oil identified as the mixture of methyl (4*S*)-4-((1*R*,2*S*)-2-(benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate and methyl (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-2-(benzyloxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate, (4*S*)- and (4*R*)-**300**, (10 mg, 0.03 mmol, 66% yield).

Spectroscopic data of the mixture (4*S*)- and (4*R*)-**300**:

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.29 (m, 10H, Ar), 6.96 (m, 1H, H-2), 6.84 (m, 1H, H-2), 4.57 (d,  $J_{gem}=11.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.57 (d,  $J_{gem}=11.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.34 (d,  $J_{gem}=11.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.31 (d,  $J_{gem}=11.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),



## 22. CLEAVAGE OF THE BENZYL ETHER OF 300

22.1. Methyl (4S)- and methyl (4R)-4-((1R,2S)-2-((1R)-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate, (4S)- and (4R)-289. Aqueous work up

To a solution of **300** (40 mg, 0.12 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) at  $-95\text{ }^\circ\text{C}$ , a 1.0 M solution of  $\text{BBr}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at  $-95\text{ }^\circ\text{C}$  (140  $\mu\text{L}$ , 0.14 mmol) was added over 2 min. The mixture was stirred at  $-95\text{ }^\circ\text{C}$  for 10 min.

Then,  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  at  $-95\text{ }^\circ\text{C}$  (1:9, 4 mL) was added and the mixture was stirred for 10 further min. After concentration of the solvent under reduced pressure (250 mbar,  $18\text{ }^\circ\text{C}$ ), water (5 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous one was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x2 mL). The combined organics were washed with  $\text{NaHCO}_3$  saturated solution (2x10 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , and evaporated (250 mbar,  $18\text{ }^\circ\text{C}$ ) to afford an oil identified as a 1:1 mixture of (4S)-4-((1R,2S)-2-((1R)-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate and methyl (4R)-4-((1R,2S)-2-((1R)-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate, (4S)- and (4R)-**289**, (15 mg, 0.06 mmol, 49% yield).

Spectroscopic data of the mixture (4S)- and (4R)-289:

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.98 (m, 2H, 2H-2), 3.72 (s, 6H,  $2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.30 (m, 2H, 2H-1''), 2.56-1.10 (m, 24H, 4H-3, 2H-4, 4H-5, 4H-6, 2H-2', 4H-3', 4H-4'), 1.06 (d,  $J_{\text{CH}_3,1''}=6.0\text{ Hz}$ , 3H, H-2''), 1.05 (d,  $J_{\text{CH}_3,1''}=6.1\text{ Hz}$ , 3H, H-2''), 0.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}'$ ), 0.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-1}'$ ).

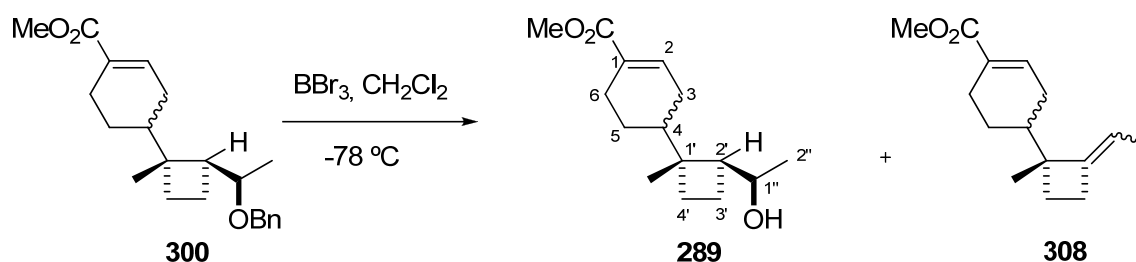
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.9 (2C=O), 140.2, 139.8 (2CH, 2C-2), 129.5, 125.8 (2C, 2C-1), 86.1, 85.8 (2CH, 2C-1''), 51.9 (CH, C-2'), 51.5 (2CH<sub>3</sub>,  $2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 50.3 (CH, C-2'), 45.6, 45.5 (2C, 2C-1'), 40.2, 40.1 (2CH, 2C-4), 34.8, 34.0, 31.3, 28.1, 27.8, 25.4, 25.4, 24.3, 24.2, 23.8 (10CH<sub>2</sub>, 2C-3, 2C-5, 2C-6, 2C-3', 2C-4'), 18.4, 18.2 (2CH<sub>3</sub>, 2C-2''), 16.7, 16.2 (2CH<sub>3</sub>, 2CH<sub>3</sub>C-1').



**HRMS** (ESI+): Calcd for  $[C_{15}H_{24}O_3+Na]^+$ : 275.1618.  
 Found: 275.1621.

COSY, dept135 and HSQC experiments were recorded for the mixture (4S)- and (4R)-**289**.

**22.2. Methyl (4S)- and methyl (4R)-4-((1R,2S)-2-((1R)-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate, (4S)- and (4R)-**289**. Work up with silica**



To a solution of **300** (40 mg, 0.12 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (4 mL) at  $-78\text{ }^\circ C$ , a 1.0 M solution of  $BBr_3$  in  $CH_2Cl_2$  (140  $\mu L$ , 0.14 mmol) was added over 2 min. The mixture was stirred at this temperature for 10 min.

Then,  $MeOH-CH_2Cl_2$  (1:9, 4 mL) was added and stirred for 10 min. The mixture was filtered off through a short plug silica column. The crude was purified by flash column chromatography (pentane-diethyl ether 20:1) to afford an oil identified as the mixture **308** (13 mg, 0.06 mmol, 47% yield) and a colorless oil identified as a 1:1 mixture of (4S)-4-((1R,2S)-2-((1R)-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate and methyl (4R)-4-((1R,2S)-2-((1R)-hydroxyethyl)-1-methylcyclobutyl)-1-cyclohexene-1-carboxylate, (4S)- and (4R)-**289**, (13 mg, 0.05 mmol, 44% yield).

Spectroscopic data of the mixture **308**:

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.98 (m, 3H, 3H-2), 5.22-5.08 (m, 3H, 3H-1''), 3.72 (s, 9H,  $3CO_2CH_3$ ), 2.80-1.10 (m, 33H, 6H-3, 3H-4, 6H-5, 6H-6, 6H-3', 6H-4'), 1.70, 1.69, 1.68 (3s, 9H, 9H-2''), 0.99, 0.98, 0.96 (3s, 9H,  $3CH_3C-1'$ ).

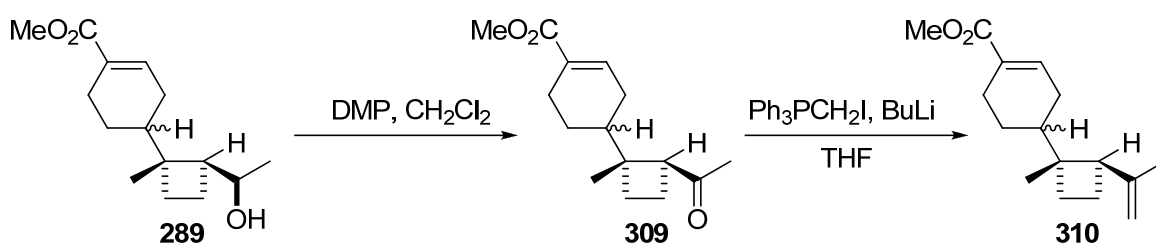
**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.9 ( $3C=O$ ), 140.3, 140.2, 140.1 ( $3CH$ , 3C-2), 138.8, 138.7 ( $3C$ , 3C-2'), 132.4, 132.1, 122.6 ( $3CH$ , 3C-1''), 130.0 ( $3C$ , 3C-1), 51.4 ( $3CH_3$ ,  $CO_2CH_3$ ), 43.3, 42.2, 36.2, 36.2, 35.1, 35.0, 31.4, 30.3, 30.1, 29.6, 29.3, 29.3, 28.2, 28.0,

28.0, 25.4, 25.3, 24.1, 24.0 (2CH<sub>3</sub>, 2CH<sub>3</sub>C-1'), 24.0 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C-1'), 16.6, 16.6, 15.2 (3CH<sub>3</sub>, 3C-2").

**HRMS** (ESI+): Calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 257.1512.  
Found: 257.1504.

COSY, HSQC and HMBC experiments were recorded for the mixture **308**.

### 23. OXIDATION AND WITTIG REACTION OF 289



To a solution of the mixture **289** (36 mg, 0.14 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) a solution of Dess Martin periodinane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15% wt, 462  $\mu$ L, 0.22 mmol) was added and stirred at rt for 3 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 2:1). Then, a NaHCO<sub>3</sub> saturated solution containing a sevenfold excess of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x4 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure (250 mbar, 18  $^{\circ}$ C). The crude was used in the next step without further purification.

To a suspension of Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>I (121 mg, 0.28 mmol) in THF (1.5 mL) at 0  $^{\circ}$ C, BuLi (192  $\mu$ L, 0.30 mmol, 1.6 M in THF) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at 0  $^{\circ}$ C. Then, the previous crude containing methylketone **309** in THF (1 mL) was added. The mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (hexane-EtOAc 5:1). The crude was purified by column chromatography (pentane-diethyl ether 20:1), losing the target product in the silica or by evaporation.

## *X. Bibliografia*

---



1. a) Dembitsky, V. M. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1-33. b) Sergeiko, A.; Poroikov, V. V.; Hanus, L. O.; Dembitsky, V. M. *Open Med. Chem. J.* **2008**, *2*, 26-37.
2. Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.
3. a) Keifer, P. A.; Schwartz, R. E.; Koker, M. E. S.; Hughes, R. G.; Rittschof, D.; Rinehart, K. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965-2975. b) Rosa, R.; Silva, W.; de Motta, E.; Rodríguez, A. D.; Morales, J. J.; Ortiz, M. *Experientia* **1992**, *48*, 885-887. c) Cafieri, F.; Carnuccio, R.; Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O.; Vallefucio, T. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2283-2288.
4. Katerere, D. R.; Gray, A. I.; Kennedy, A. R.; Nash, R. J.; Waigh, R. D. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 433-438.
5. Lu, Y.; Foo, L. Y. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 91-94.
6. Chi, Y.; Yan, W.; Li, J. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2376-2378.
7. a) Fujiwara, Y.; Naithou, K.; Miyazaki, T.; Hashimoto, K.; Mori, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2497-2499. b) Tsukamoto, S.; Cha, B.-C.; Ohta, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1667-1671. c) Wei, K.; Li, W.; Koike, K.; Chen, Y.; Nikaido, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1164-1176.
8. Tumilson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010-1012.
9. Francke, W.; Pan, M.-L.; Koning, W. A.; Mori, K.; Puapoomchareon, P.; Heuer, H.; Vitè, J. P. *Naturwissenschaften* **1987**, *74*, 343-345.
10. Francke, W.; Bartels, J.; Krohn, S.; Schulz, S.; Baader, E.; Tengo, J.; Schneider, D. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *9*, 539-542.
11. 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*, 965-977.
12. Bohlman, F.; Zdero, C.; Faas, U. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2904-2909.
13. Booth, D. C.; Phillips, T. W.; Claesson, A.; Silverstein, R. M.; Lanier, G. N.; Wesr, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 1-12.
14. MacConnell, J. G.; Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549-561.
15. Bierl-Leonhardt, B. A.; Moreno, D. S.; Schwarz, M.; Fargelund, J.; Plimmer, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 389-392.
16. Einhorn, J.; Guerrero, A.; Ducrot, P.-H.; Boyer, F.-D.; Gielselmann, M.; Roelofs, W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9867-9872.
17. Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Yoshida, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2122-2124.
18. Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Okada, G.; Esumi, Y.; Uzawa, J.; Yoshida, S. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 313-319.
19. Sy, L.-K.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 301-302.
20. Cool, L. G. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 249-260.
21. a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1267-1278. b) Gregori, A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6961-6962. c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 163-165. d) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6695-6697. e) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2437-2447. f) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Fu, X.; Racamonde, M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1283-1289.
22. Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1279-1292.
23. Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Parella, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1449-1452.
24. Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827-2830.
25. a) Norbeck, D. W.; Kern, E.; Hayashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hady, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281-1285. b) Field, A. K.; Tuomari, A. V.; McGeever-Rubin, B.; Terry, B. J.; Mazina, K. E.; Haffey, M. L.; Hagen, M. E.; Clark, J. M.; Braitman, A.; Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Zahler, R. *Antiviral Res.* **1990**, *13*, 41-52.
26. Birman, V. B.; Jiang, X.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2369-2371.
27. a) Lee-Ruff, E.; Madenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483. b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1537. c) Iriondo-Alberdi, J.; Greaney, M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801-4815. d) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.
28. a) Baldwin, S. W. *Organic Photochemistry*; Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker: New York, 1981; capítol 2, p 123. b) Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; The Royal Society of Chemistry: London, 1986; capítol 9, p 163. c) Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145-162. d) Crimmins, M. T. *Comprehensive Organic Synthesis* 1991, Vol. 5, p 123-150. e) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683-703.
29. Ciamician, G.; Silber, P. *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 1928-1935.
30. Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4741-4748.
31. a) Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2344-2348. b) Eaton, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3695-3698. c) Eaton, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 50-57.
32. de Mayo, P.; Reid, S. T.; Yip, R. W. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2828-2835.
33. Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570-5583.

34. Wiesner, K.; Poon, L.; Jirkovsky, I.; Fishman, M. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 433-444.
35. a) White, J. D.; Gupta, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6171-6177. b) Brown, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 162-166. c) Yoshihava, K.; Ohta, Y.; Sakai, T.; Hirose, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2263-2264.
36. a) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485-492. b) Corey, E. J.; Nozoe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1652-1653.
37. Matsumoto, T.; Miyano, K.; Ohfuné, Y.; Azuma, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *26*, 3035-3038.
38. Faure, S.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 255-259.
39. Mehta, G.; Sreenivas, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3319-3321.
40. Webster, F. X.; Silverstein, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5226-5231.
41. Mori, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2197-2208.
42. a) Ogino, T.; Yamada, K.; Isogai, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2445-2448. b) Williams, J. R.; Callahan, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479-4483. c) Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306-307. d) Lange, G. L.; Organ, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1425-1428. e) Piers, E.; Orellana, A. *Synthesis* **2001**, 2138-2142. f) García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1120-1125.
43. a) de Mayo, P. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41-47. b) Loutfy, R. O.; de Mayo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3559-3565.
44. Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22.
45. Fillol, L.; Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Sheikh, H. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 751-782.
46. a) Cucarull, J. R. *Tesi doctoral, UAB.* **2009**. b) Turro, N. J. *Molecular Photochemistry*, Benjamin. Inc.; New York, 1965.
47. Tada, M.; Kokubo, T.; Sato, T. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2121-2125.
48. Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 520-525.
49. Ohga, K.; Matsuo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1590-1594.
50. Tomioka, K.; Tanaka, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3401-3404.
51. Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1201-1207.
52. Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1391-1402.
53. a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7455-7458. b) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2587-2588. c) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, *6*, 119-121.
54. a) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Rustullet, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Parella, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 69-71. b) Racamonde, M.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5944-5952.
55. Lotfy, R. O.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3465-3471.
56. Baran, P. S.; Zografos, A. L.; O'Malley, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726-3727.
57. Baran, P. S.; Li, K.; O'Malley, D. P.; Mitsos, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 249-252.
58. Mann, J.; Parlett, N. K.; Thomas, A. *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 369.
59. Wissner, A.; Meinwald, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1697-1702.
60. Ohkita, M.; Sano, K.; Suzuki, T.; Tsuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7295-7297.
61. a) Hammond, G. S.; Saltiel, J.; Lamola, A. A.; Turro, H. J.; Bradshaw, J. S.; Cowan, D. O.; Counsell, R. C.; Vogt, V.; Dalton, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3197-3217. b) Lee, E. K.; Denschlag, H. O.; Haninger, G. A. *J. Chem. Phys.* **1968**, *48*, 4547-4555. c) Saltiel, J.; Neuberger, K. R.; Wrighton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3658-3659.
62. Merer, A. J.; Mulliken, R. S. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 639-656.
63. Horspool, W. M. *Photochemistry* **2001**, *32*, 117-148.
64. García-Expósito, E.; González, R.; Martín, M.; Muray, E.; Rifé, J.; Bourdelande, J. L.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6958-6965.
65. Kelly, J. F. D.; Kelly, J. M.; McMurry, T. B. *H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1933-1941.
66. a) Birks, J. *Photophysics of Aromatic molecules*, Wiley Interscience, 1970. b) Wilkinson, F. *Organic Molecular Photophysics*, Birks J. Ed., Wiley, 1975.
67. Gaylord, N. G. *J. Macromolecular Science, Part A* **1972**, 1521-1532.
68. Duc, L.; Mateer, R. A.; Brassier, L.; Griffin, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 6173-6178.
69. Shinohara, I.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1495-1498.
70. Robson, R.; Grubb, P. W.; Barltrop, J. A. *J. Chem. Soc.* **1964**, *21*, 2153-2164.
71. a) Soulier, J.; Farines, M.; Bonafos-Bastouill, A.; Laguerre, A. *Bull. Soc. Chim. France* **1975**, *2*, 1763-1766. b) Bell, T. W.; Vargas, J. R.; Crispido, G. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1978-1987. c) Barrero, A. F.; Cortés, M.; Manzaneda, E. A.; Cabrera, E.; Chahboun, R.; Lara, M.; Rivas, A. R. *J. Nat. Prod* **1999**, *62*, 1488-1491.
72. a) Alibés, R.; Álvarez-Larena, A.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T.; Rustullet, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 491-494. b) Rustullet, A. *Tesi doctoral, UAB.* **2006**.
73. Ghosh, A. K.; Leshchenko, S.; Noetzel, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822-7829.
74. Hoffmann, N.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1273-1277.
75. Corey, E. J.; Winter, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677-2678.
76. Corey, E. J.; Hopkins, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1979-1982.
77. a) Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 934-935. b) Corey, E. J.; Winter, R. A. *Chem. Comm.* **1965**, 208-209. c) Horton, D.; Tindall, C. G. Jr. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3558-3559. d) Borden, W. T.; Concannon, P. W.; Phillips, D. I. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3161-3164.

78. Baylis-Hillman: a) You, J.; Xu, J.; Verkade, J. G. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5208-5210. b) Luo, S.; Wang P. G.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 555-558. Reducció: c) Wüst, M.; Croteau, R. B. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1820-1827.
79. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389.
80. a) Sustmann, R.; Shubert, R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2739-2742. b) Dougherty, D.; Brint, P.; McGlynn, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5597-5603. c) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Overman, L. E.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7381-7396. d) Smith, M. B. *Organic Synthesis*; Mc Graw Hill, 2002, capítol 11, p 920-925.
81. a) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing: Matthews, NC, 2002. b) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, 2005. c) Martínez Palau, R. *Química en Microondas*; CEM Publishing: Matthews, NC, 2006.
82. Sarotti, A. M.; Joullie, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5561-5564.
83. Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213-223.
84. a) Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefeuvre, S.; Marchand, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2363-2366. b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223. c) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabatié-Gogová, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1683-1691.
85. <http://cem.com> (CEM Corporation).
86. a) Paquette, L. A.; Carr, R. V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 853-855. b) Paquette, L. A.; Kinney, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *49*, 5127-5130. c) Paquette, L. A.; Crouse, G. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 141-142. d) Paquette, L. A.; Carr, R. V. C.; Williams, R. V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4976-4986. e) Kinney, W.; Crouse, G. D.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4986-5000. f) Paquette, L. A.; Lin, H.-S.; Gunn, B. P.; Coghlan, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5818-5826. g) Martin, S. F.; Anderson, B. G.; Daniel, D.; Gaucher, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8997-9006.
87. Carretero, J. C.; Mauleon, P.; Núñez, A. A.; Alonso, I. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511-1520.
88. a) Kice, J. L.; Gancarz, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4155-4158. b) Kice, J. L.; Kang, Y.-H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1507-1511.
89. a) Grela, K.; Bieniek, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6425-6428. b) Grela, K.; Klajn, R.; Kim, M.; Bieniek, M.; Michrowska, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4525-4531. c) Meadows, D. C.; Gervay-Hague, J. *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793-814. d) Grela, K.; Bieniek, M.; Koloda, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5689-5692.
90. McIntosh, J. M.; Sieler, R. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4431-4433.
91. Spino, C.; Crawford, J.; Cui, Y.; Gugelchuk, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Physical Organic Chemistry* **1998**, *6*, 1499-1506.
92. An, Y.-Z.; Viado, A. L.; Arce, M. J.; Rubin, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8330-8331.
93. Danishefsky, S.; Singh, R. K.; Harayama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5810-5812.
94. Lam, Y.; Cheong, P. A.; Blasco Mata, J. M.; Stanway, S. J.; Gouverneur, V.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1947-1957.
95. Krutak, J. J.; Burpitt, R. D.; Moore, W. H.; Hyatt, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3847-3858.
96. a) Procter, D. J.; Johnston, D.; McCusker, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913-4916. b) Krafft, M. E.; Kyne, G. M.; Hirose, C.; Schmidt, P.; Abboud, K. A.; L'Helias, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11782-11792.
97. a) Yata, H.; Morimoto, Y.; Takaishi, M.; Adachi, N.; Okita, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3220-3222. b) Yadav, J. S.; Joyasawal, S.; Dutta, S. K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5335-5340.
98. a) Grigg, R.; Inman, M.; Kilner, C.; Köppen, I.; Marchbank, J.; Selby, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6152-6169. b) Paquette, L. A.; Peng, X.; Yang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7817-7819.
99. Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S. *Synlett* **1992**, 395-399.
100. Snowden, R. L.; Wüst, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 699-702.
101. Snowden, R. L.; Linder, S. M.; Wüst, M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 892-905.
102. Pauling, H.; Andrews, D. A.; Hindley, N. C. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1233-1243.
103. Eрман, M. B.; Aul'chenko, I. S.; Kheifits, L. A.; Dulova, Y. N.; Vol'pin, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *34*, 2981-2984.
104. Chabardes, P.; Kuntz, E.; Vargnat, J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1775-1783.
105. Trost, B. M.; Jonasson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2109-2112.
106. Corey, E. J.; Giroux, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9866-9867.
107. Cayne, D.; Frobese, A. S.; Ukachukwu, V. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 740-741.
108. DeRoy, P. L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4163-4165.
109. Paryzec, Z.; Koenig, H.; Tabaczka, B. *Synthesis* **2003**, 2023-2026.
110. Liautard, V.; Desvergnès, V.; Itoh, K.; Liu, H.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3103-3115.
111. Hanessian, S.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2305-2308.

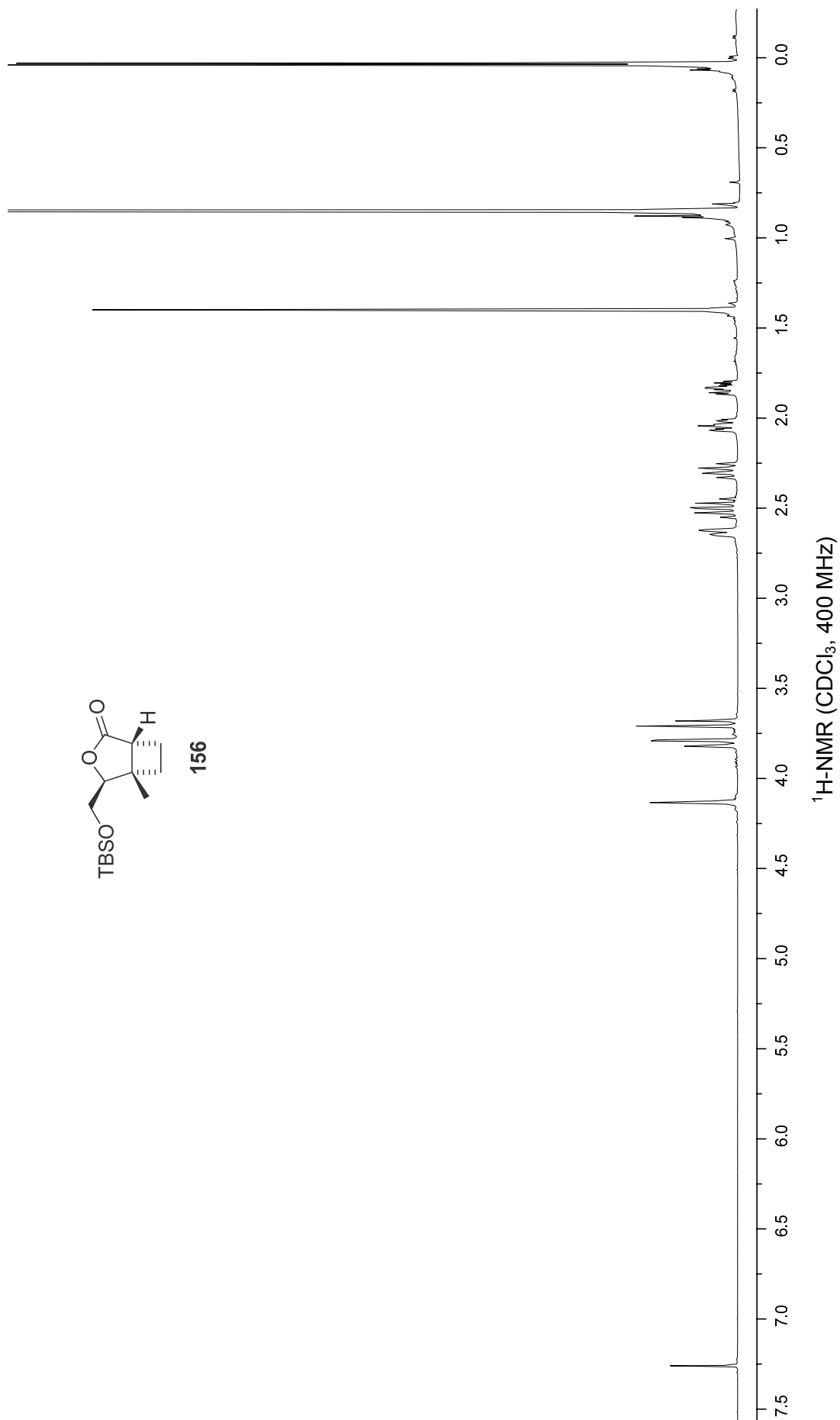
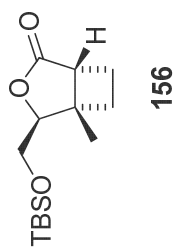


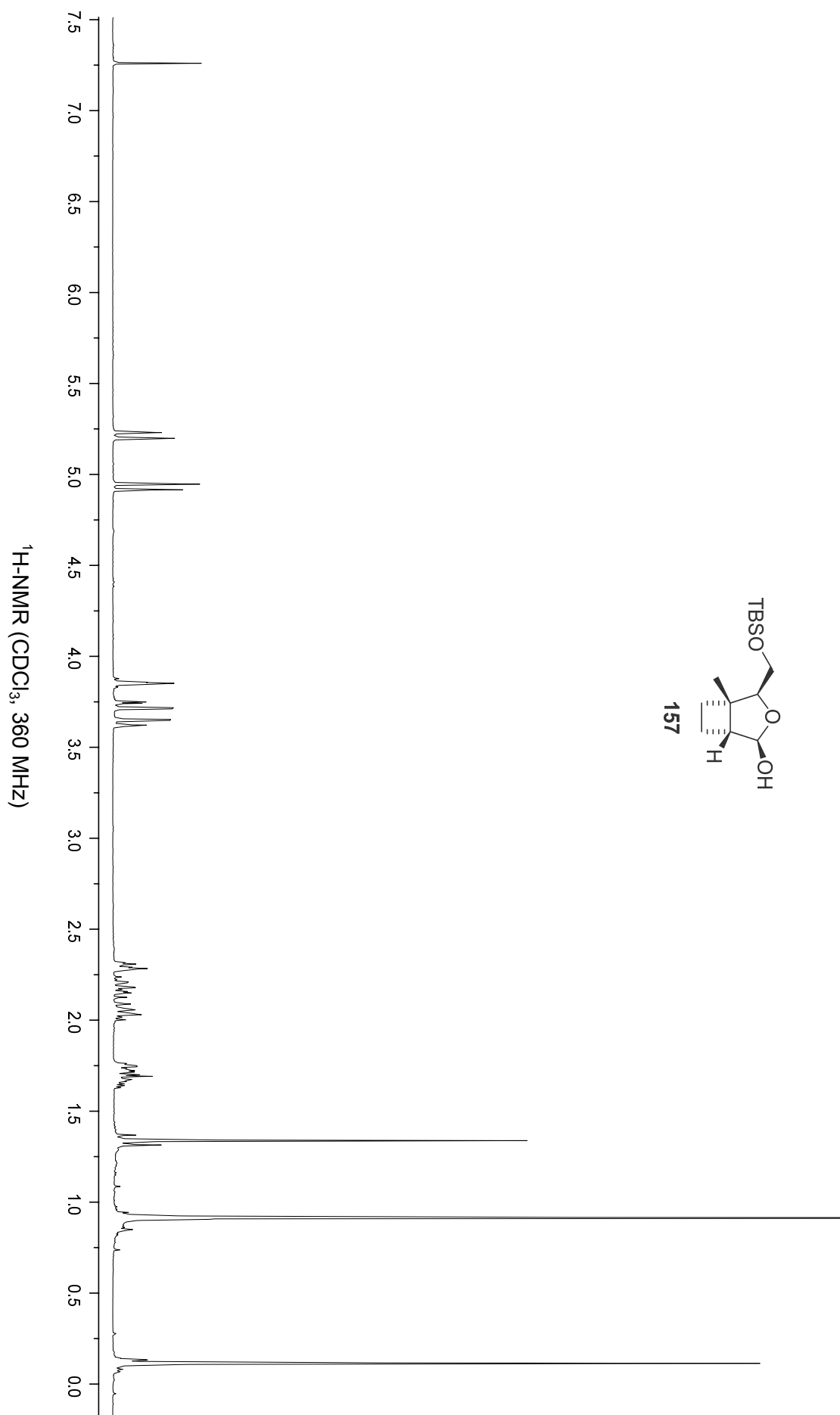


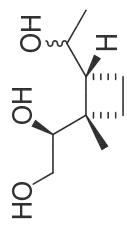
*XI. Recull dels espectres  $^1\text{H}$ -RMN més  
significatius*

---

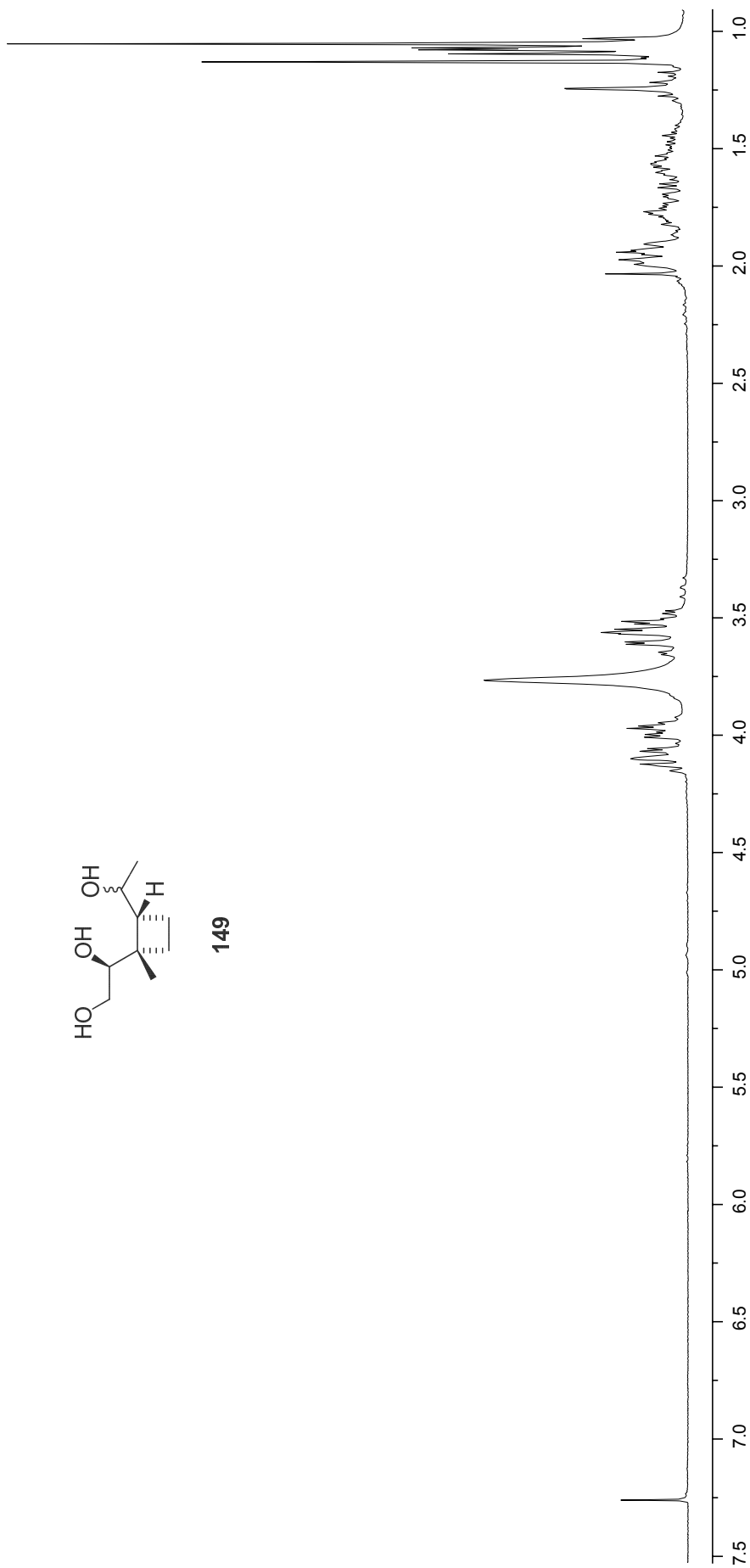




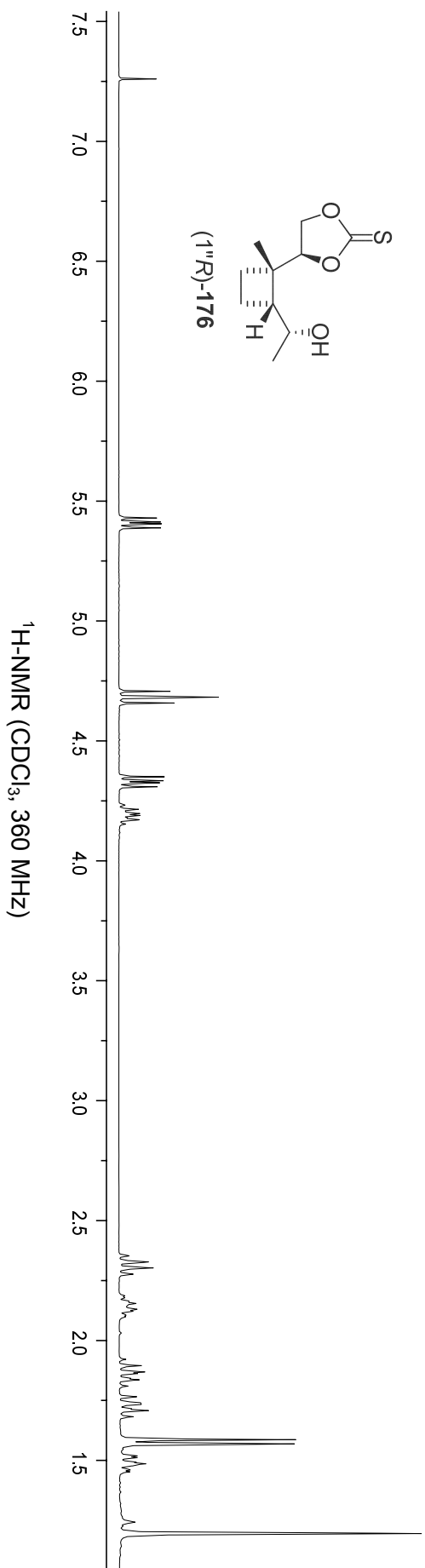
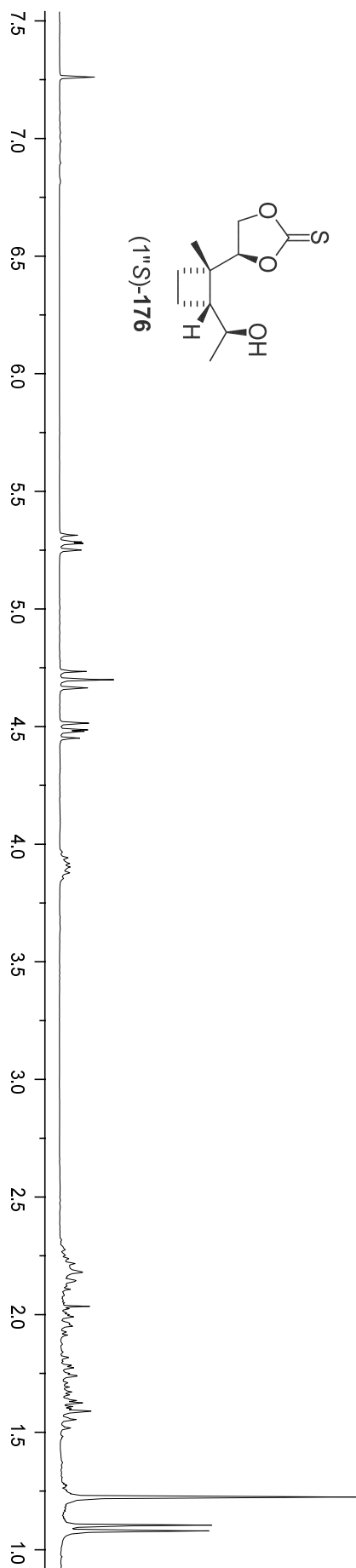


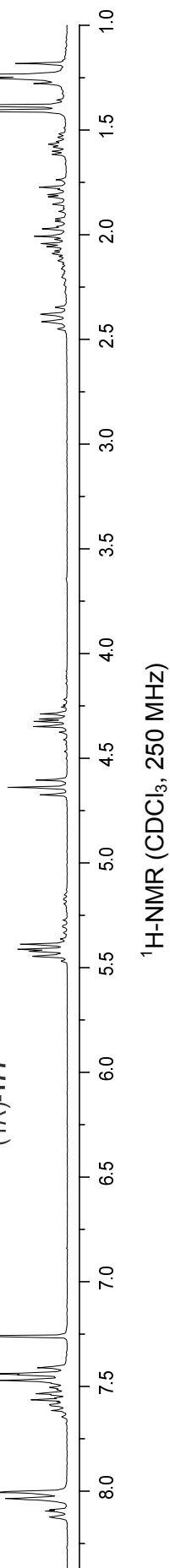
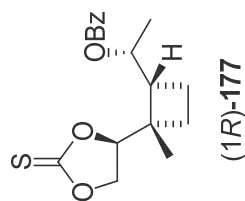
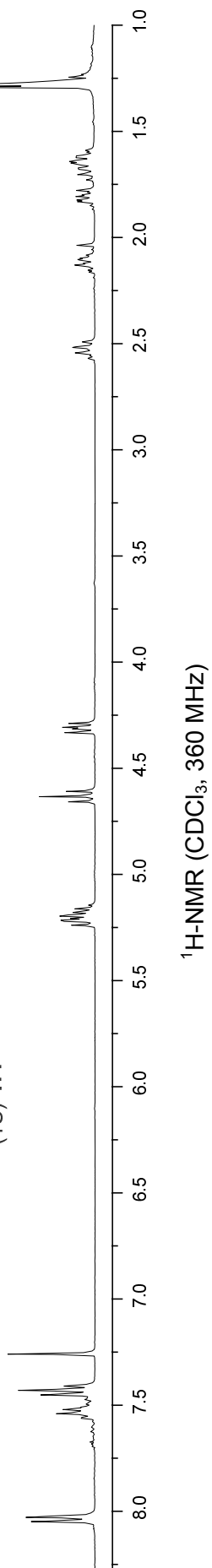
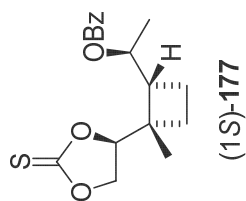


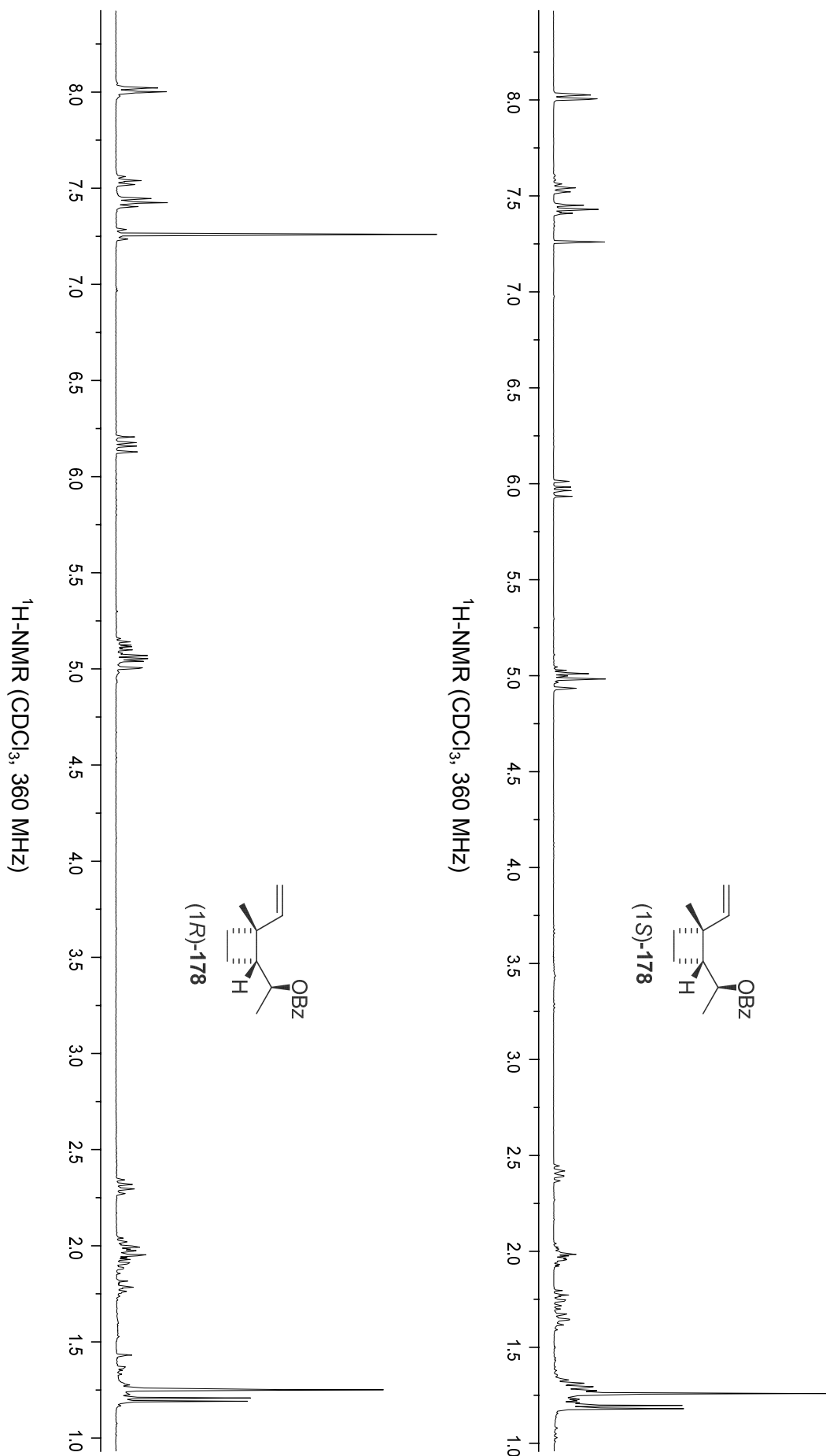
149



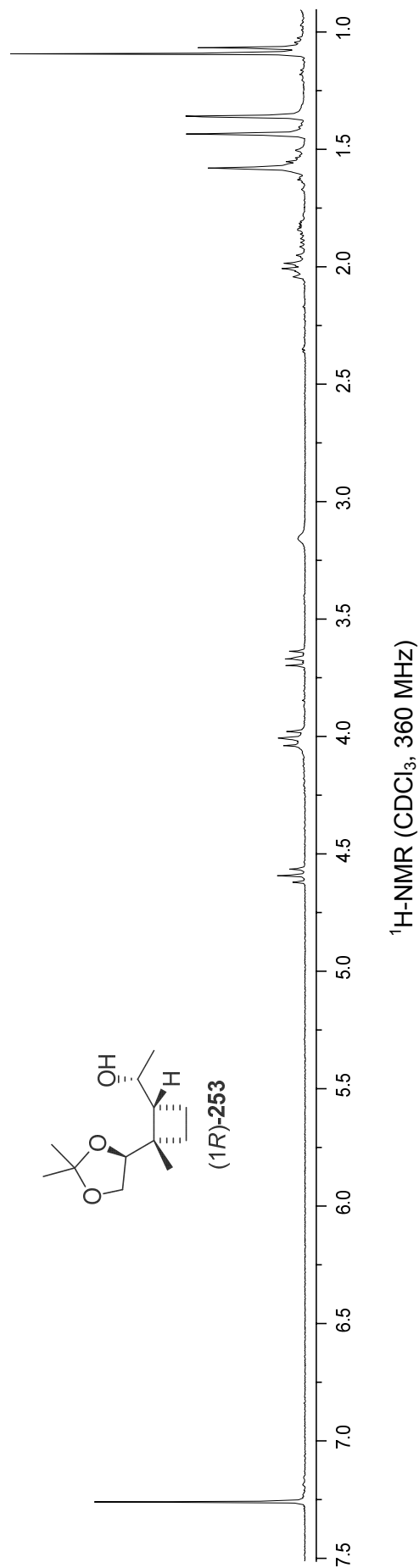
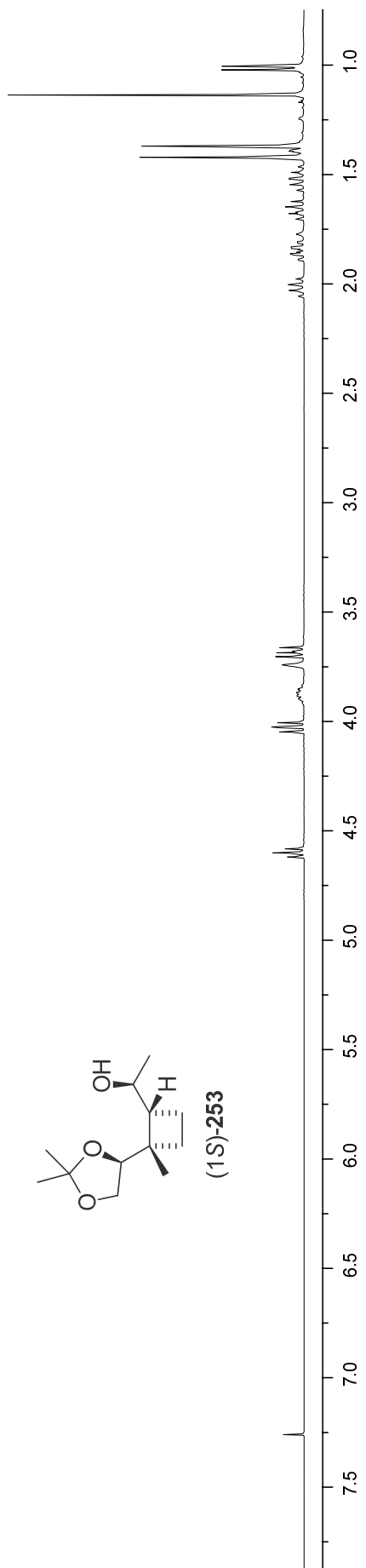
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)

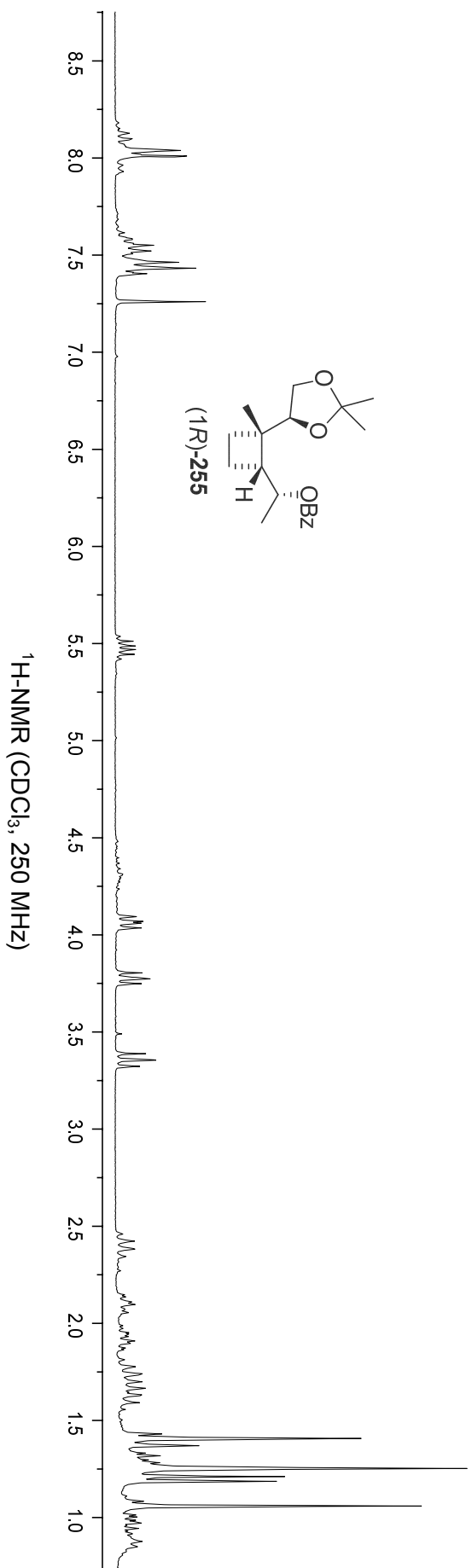
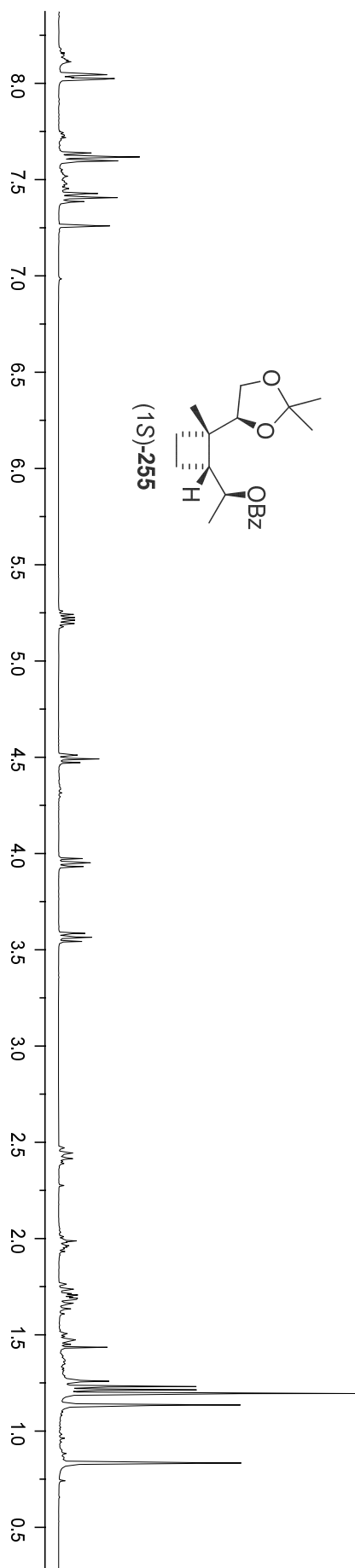


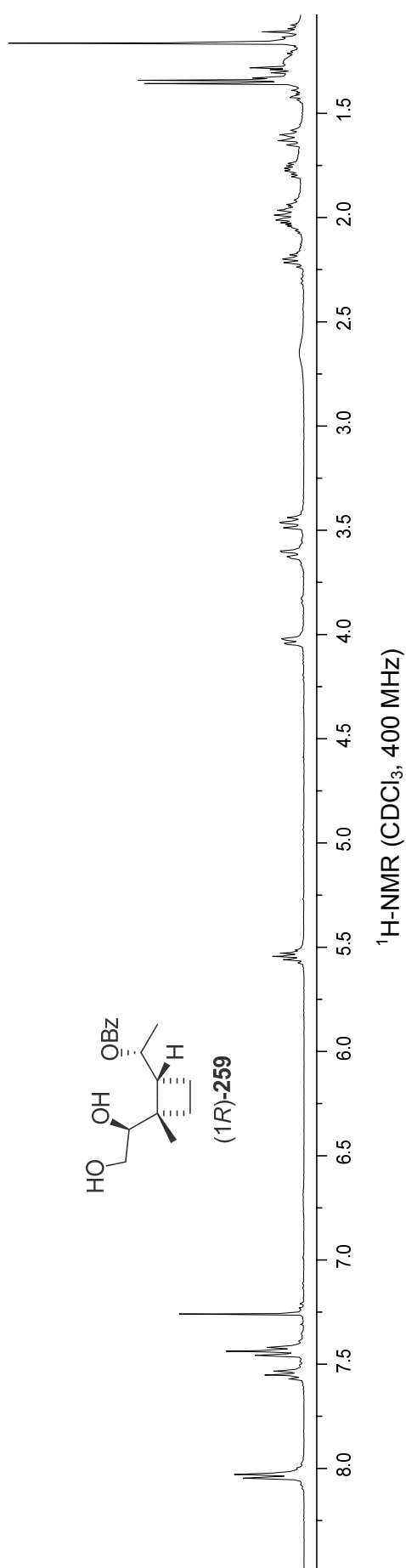
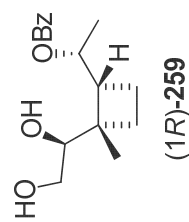
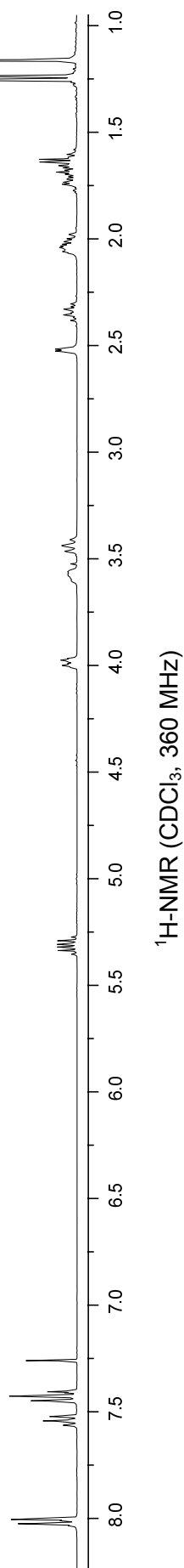
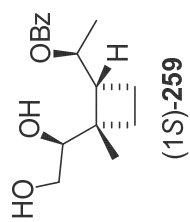


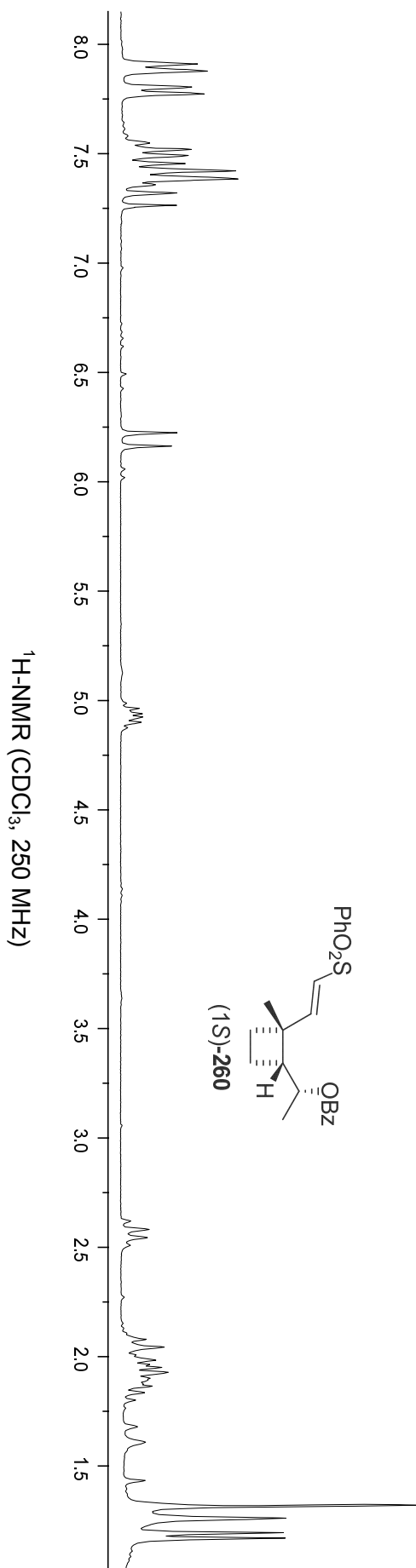
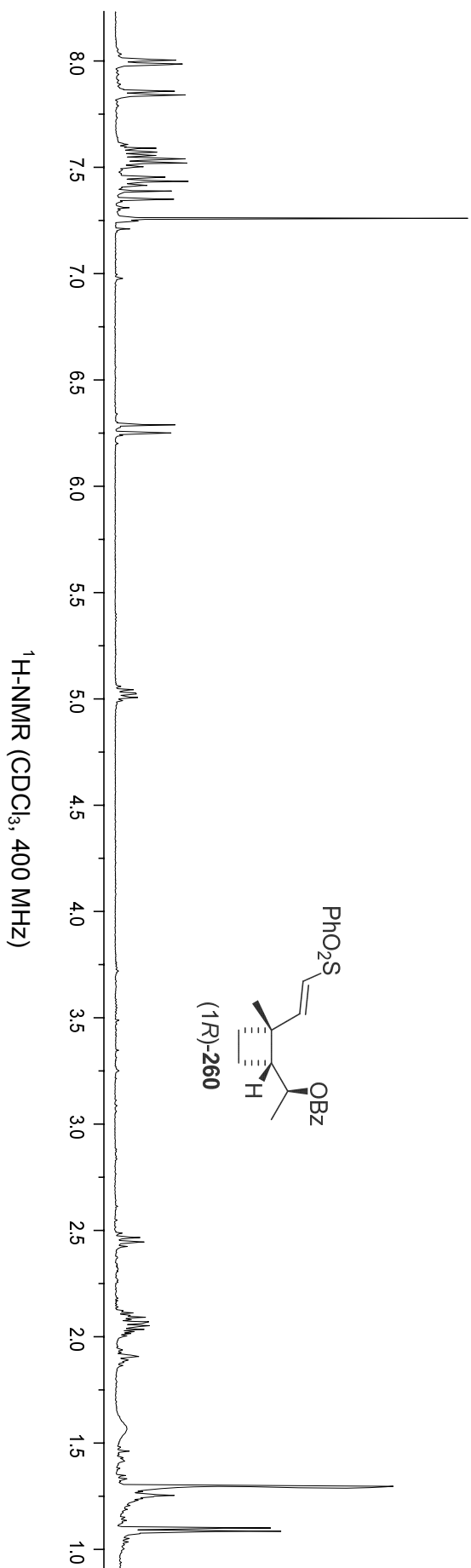


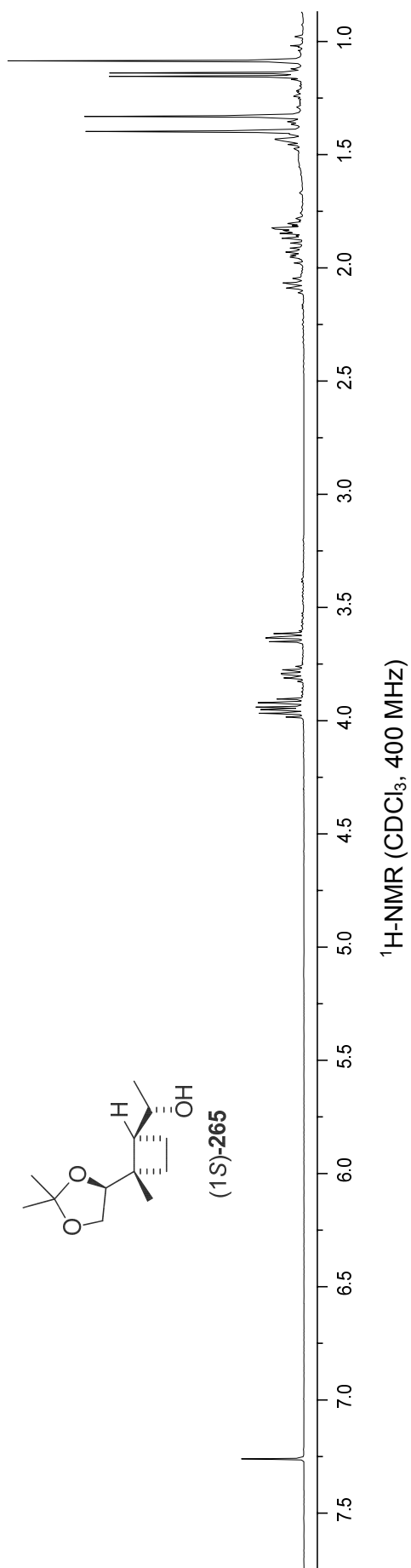
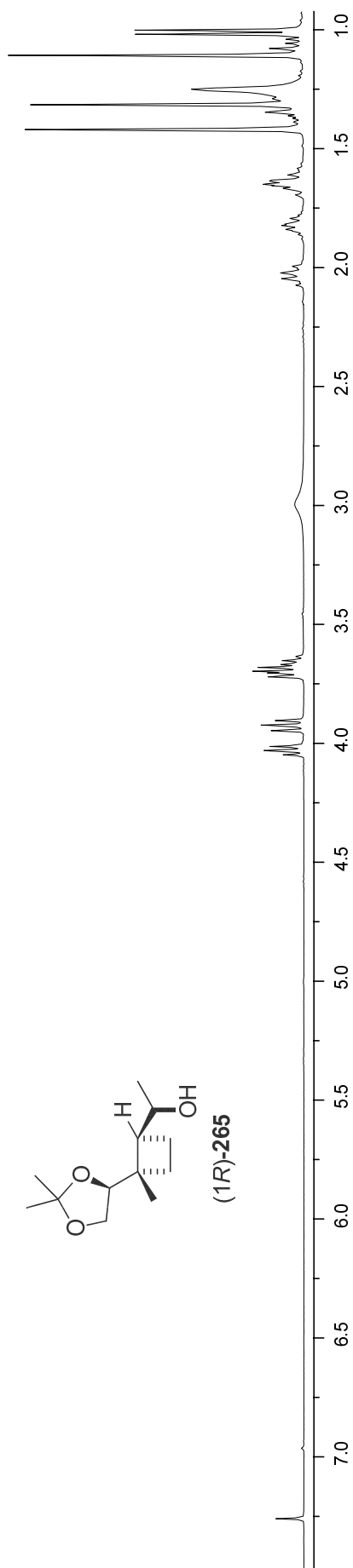


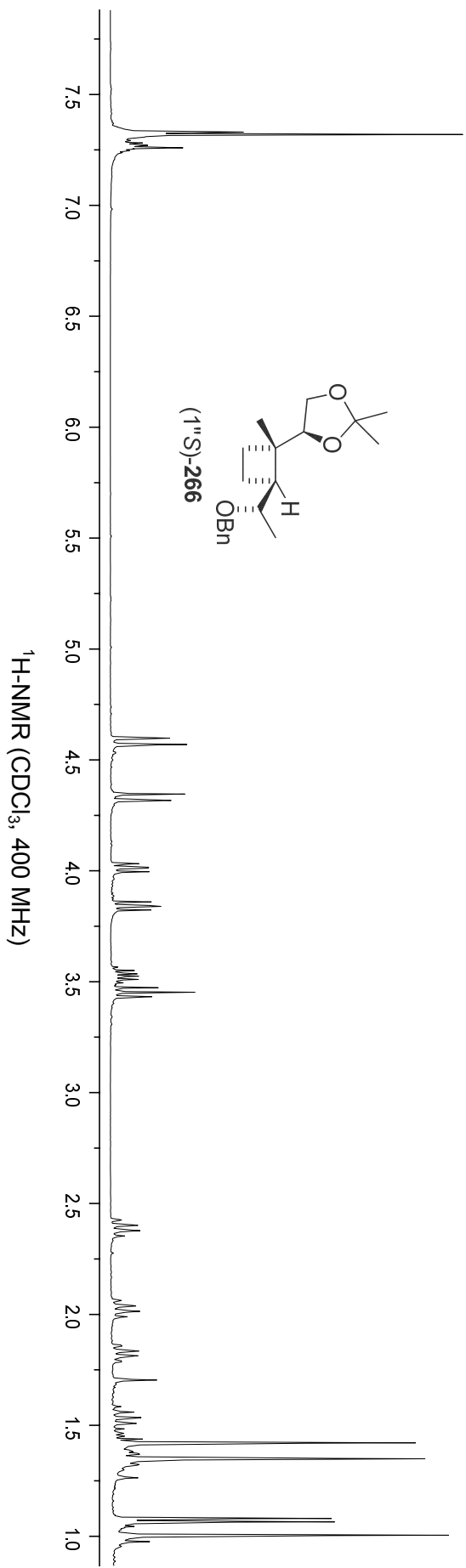
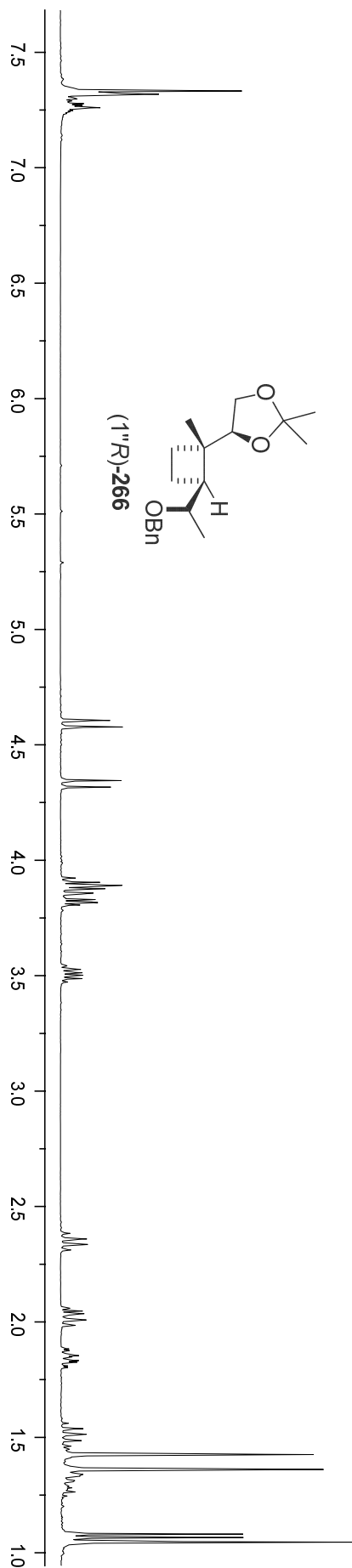


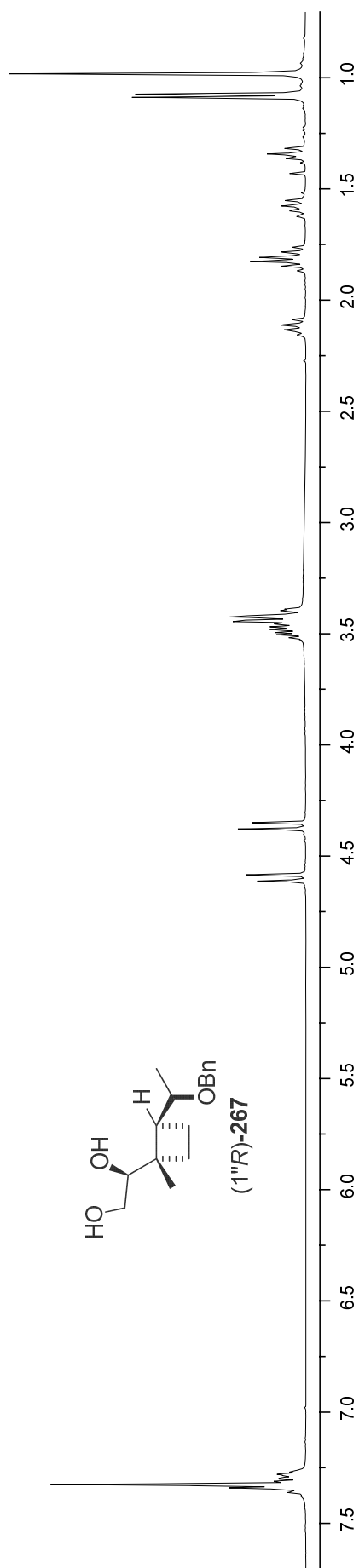




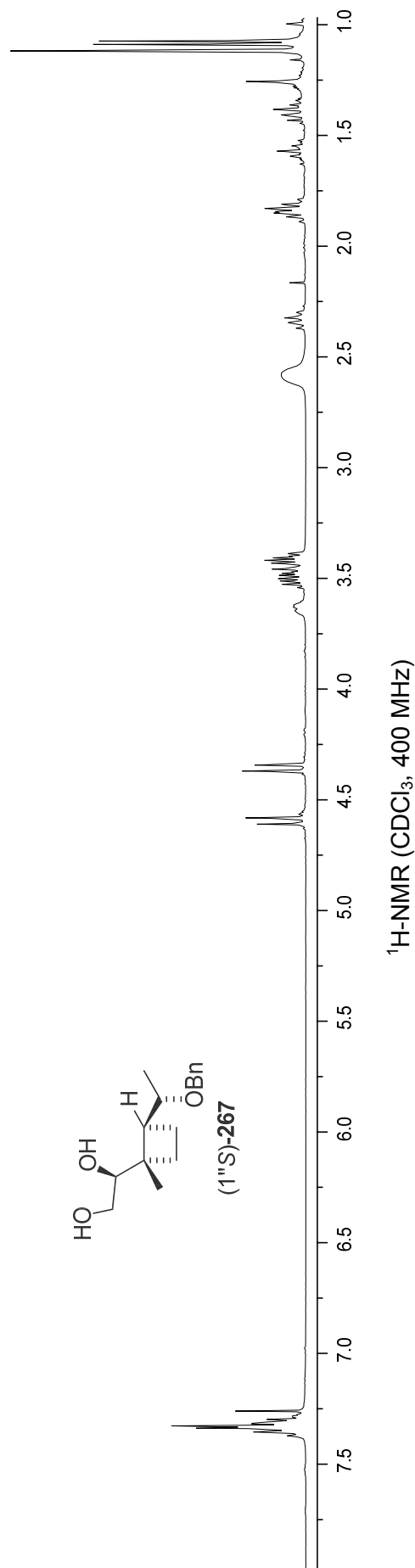




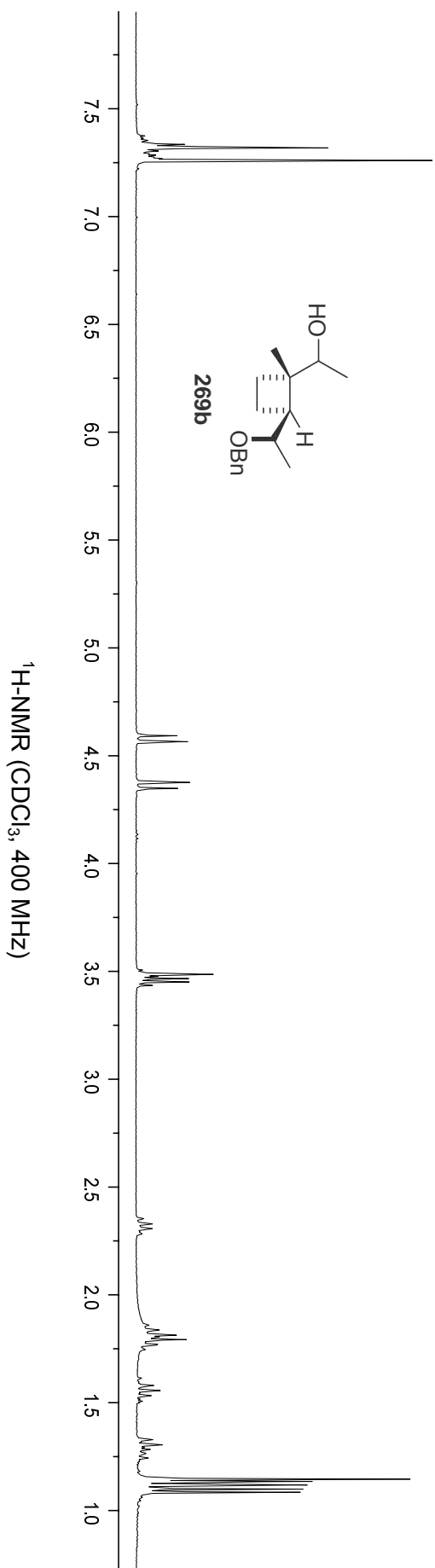
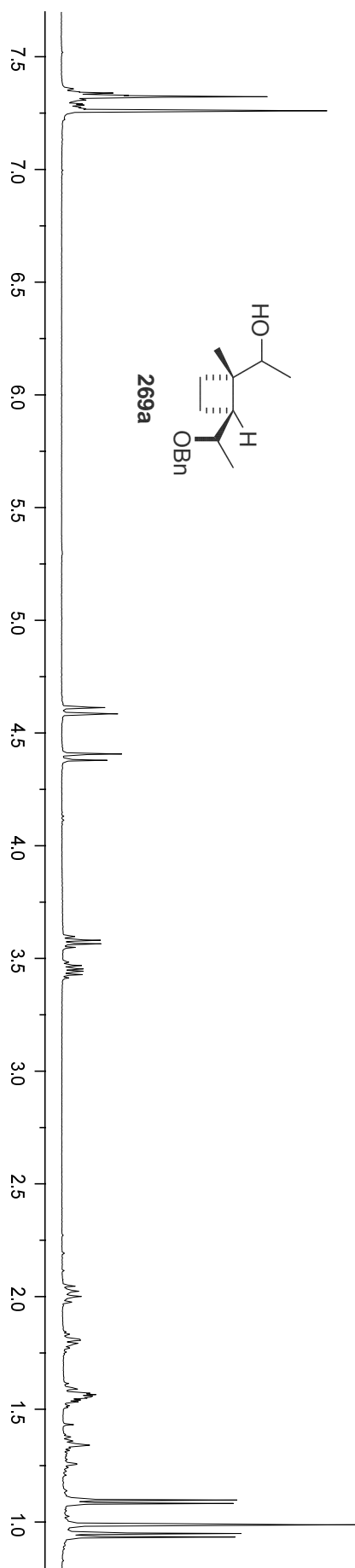




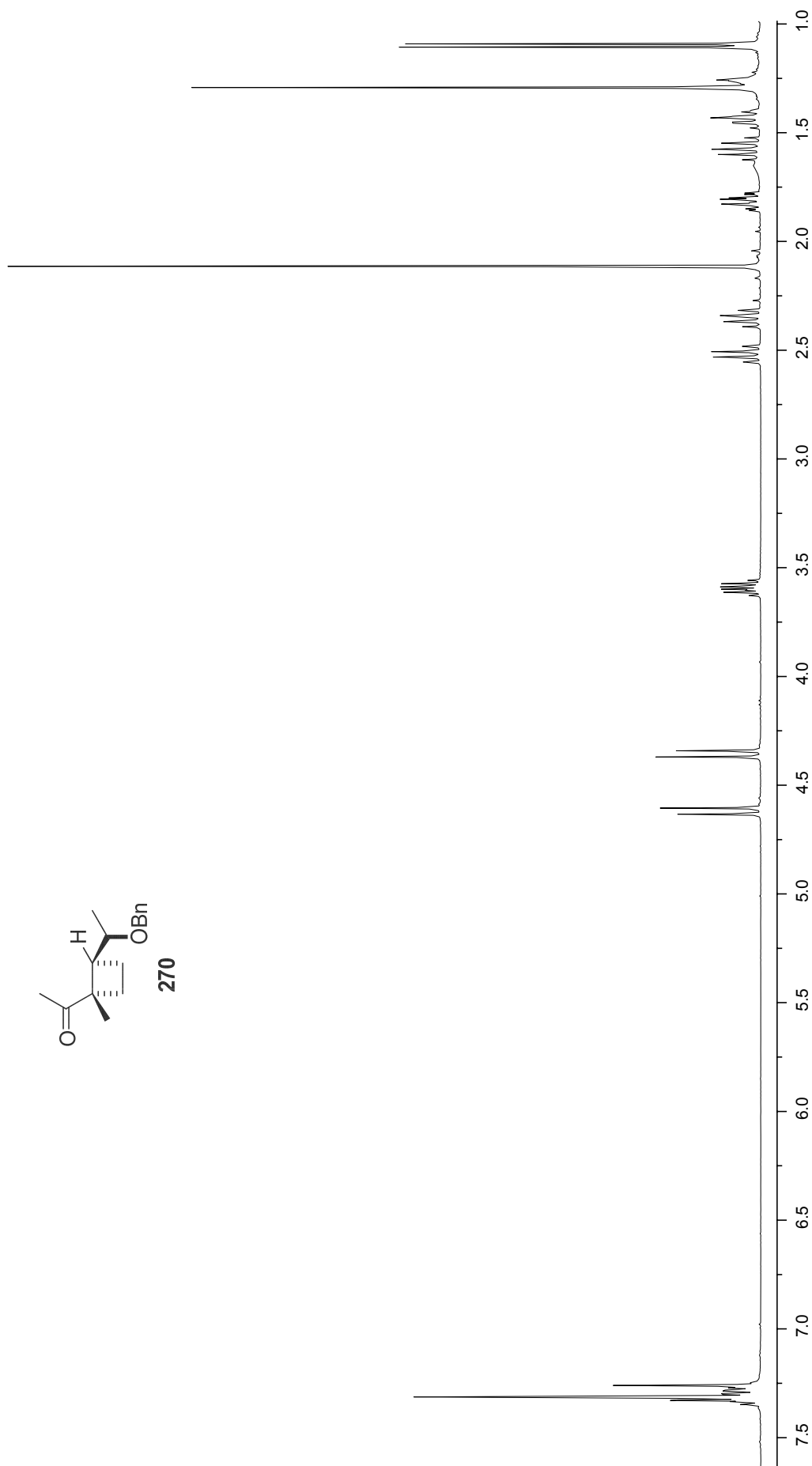
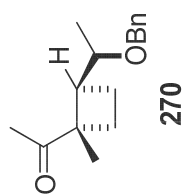
$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)







$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

