

IX. PART EXPERIMENTAL

OBSERVACIONS GENERALS

Espectroscopia

Els espectres de ^1H - i ^{13}C -RMN han estat efectuats en el Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de ^1H -RMN de 250 MHz i de ^{13}C -RMN de 62.5 MHz s'han enregistrat amb un aparell Bruker AC250, els de ^1H -RMN de 400 MHz i de ^{13}C -RMN de 100 MHz s'han enregistrat amb un aparell Bruker AM400WP, els de ^1H -RMN de 500 MHz i de ^{13}C -RMN de 125 MHz s'han enregistrat amb un aparell Bruker AM500WP. Els espectres DEPT, COSY, de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ i n.O.e s'han enregistrat en els espectròmetres anteriors depenent de cada cas. Tots els espectres han estat enregistrats a 298 K, indicant-se quan la temperatura ha estat una altra. Els desplaçaments químics es donen en d (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat. Les abreviatures utilitzades per a descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), t (triplet), dt (doble triplet), ddd (doble doble doblet), q (quartet), qn (quintuplet) m (multiplet), abs. complexa (absorció complexa) i J per indicar la constant d'acoblament.

Els espectres d'infraroig (IR) s'han enregistrat en un espectrofotòmetre model Nicolet 5ZDX amb transformada de Fourier. Les abreviatures utilitzades per a descriure la intensitat de les bandes observades són les següents: i (intensa), m (mitja), f (feble).

Espectrometria de masses

Els espectres de masses (EM) s'han enregistrat, al *Servei d'Anàlisi Química* de la mateixa Universitat, amb un espectròmetre Hewlett-Packard model 5989A fent servir la tècnica d'ionització per impacte electrònic a 70 eV quan no s'indica res o per ionització química amb NH_3 , ambdues amb injecció directa en sonda (DIP).

Els espectres de masses d'alta resolució (EMAR) s'han enregistrat al *Servei de Masses del Centre d'Investigació i Desenvolupament* de Barcelona CSIC, amb un aparell VG AutoSpec-Q fent servir la tècnica d'ionització per impacte electrònic positiu a 70 eV o d'ionització química.

Anàlisi elemental

Els anàlisis elementals han estat realitzats al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* o al *Centre d'Investigació i Desenvolupament* de Barcelona CSIC.

Cromatografia

Les cromatografies de capa fina s'han realitzat sobre cromatofolis Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm i/o amb una dissolució de KMnO₄/KOH.

Les cromatografies en columna s'han efectuat seguint la tècnica *flash* emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària o gel d'alúmina corresponent a la casa Fluka tipus 5016 A. El reblliment emprat s'indicarà en cada cas.

Utilitatge de Laboratori

Els punts de fusió (p.f.) s'han determinat en un bloc Kofler de la marca Reichert.

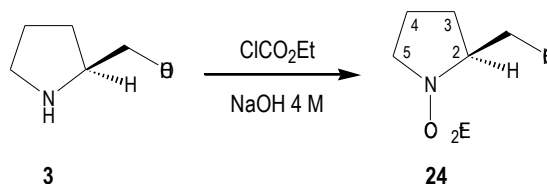
Les rotacions específiques $[\alpha]_D$ s'han mesurat en un polarímetre Propol Automatisches model Dr. Kermchen, utilitzant una cubeta de 0.05 dm de longitud.

Difracció de raigs -X

La difracció de raigs-X s'ha efectuat al *Servei de difracció de raigs-X* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

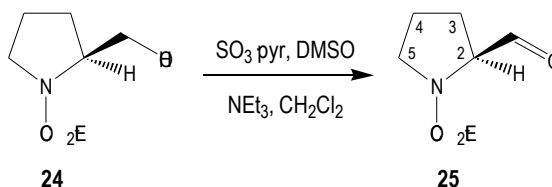
1. SÍNTESI DE L'ESQUELET DE PIRROLIDINIL-LACTONA

1.1. Obtenció d'(*S*)-2-hidroximetilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, **24**¹



En un matràs de fons rodó de 250 ml proveït d'agitació magnètica, es disposen 15 g (148 mmol) d'(*S*)-prolinol, **3**, i 89 ml de NaOH 4 M. Aquesta dissolució es refreda a 0 °C i tot seguit s'addicionen 17 ml (178 mmol) de ClCO₂Et. S'agita a aquesta temperatura durant 30 min i després 30 min més a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per capa fina. Passat aquest temps es neutralitza la mescla amb HCl al 10% i s'extreu el producte **24** amb CH₂Cl₂ (4 x 250 ml). S'ajunten els extractes orgànics i s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 25 g (144 mmol, 97%) d'un oli que s'identifica com **24**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.49 (banda ampla, 1H: -OH), 4.10 (q, J=7.3 Hz, 2H: CH₃CH₂O-), 3.93 (m, 1H: H₂), 3.65-3.20 (abs. complexa, 4H: -CH₂OH, 2H₅), 2.05-1.40 (abs. complexa, 4H: 2H₃ i 2H₄), 1.22 (t, J=7.3 Hz, 3H: CH₃CH₂O-).

1.2. Obtenció d'(*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, **25**¹



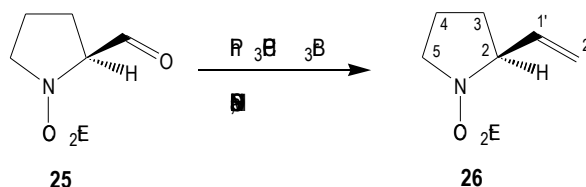
En un matràs de fons rodó de dues boques, amb capacitat de 50 ml, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂, es dissolen 2 g (11.6 mmol) de **24** en 1.2 ml de CH₂Cl₂ anhidre, 11.5 ml de DMSO anhidre i 12.5 ml de NEt₃ destil·lada. Es refreda la dissolució a 0 °C i s'hi addicionen fraccionadament 7.36 g (46.2 mmol) de SO₃-pyr. Acabada l'addició s'agita durant 1 h a la mateixa temperatura. L'evolució de la reacció es controla per capa fina. A continuació es dilueix la mescla de reacció en Et₂O (125 ml) i la fase orgànica es renta un cop amb una dissolució saturada de NaCl (12 ml), un altre amb aigua acidulada (12 ml) i un últim amb aigua (12 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

De la cromatografia en columna a través de gel de sílice del cru obtingut, emprant com a eluent una mescla d'AcOEt/hexà 4:1 (Δ=3 cm, h=20 cm), s'obtenen 1.45 g (8.5 mmol, 74%) de l'aldehid **25**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9.46 (d, J=2.2 Hz) i 9.53 (s ample) (1H: -CHO), 4.28-4.00 (abs. complexa, 3H: H₂ i CH₃CH₂O-), 3.62-3.30 (abs.

¹ Sato, T.; Tsujimoto, K.; Matsubayashi, K.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, 40, 2308-12.

complexa, 2H: 2H₅), 2.19-1.70 (abs. complexa, 4H: 2H₃ i 2H₄), 1.21 (m, 3H: CH₃CH₂O-). **Rotació específica:** [α]_D=-105 (EtOH, c=0.46), (lit.¹ -91 (EtOH, c=1.17)).

1.3. Obtenció d'(S)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 26¹

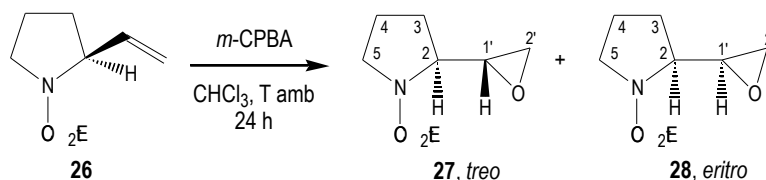


En un matràs de fons rodó de dues boques i 50 ml de capacitat, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera de N₂, prèviament flamejat, es disposen 327 mg (8.2 mmol) de NaH (dispersió en oli mineral al 60%) els quals es renten amb hexà anhidre un parell de vegades per tal de remoure l'oli mineral. Un cop rentats s'augmenta el flux de N₂ per evaporar l'hexà restant. Tot seguit s'afegeixen 2.9 ml de DMSO anhidre i s'escalfa la mescla a 75 °C fins que s'observa que ja no es desprèn més H₂ (30 min aprox.). A continuació es refreda la mescla a 0 °C i s'addiciona una dissolució preparada amb 2.92 g (8.2 mmol) de bromur de metiltrifenilfosfoni en 7.3 ml de DMSO anhidre, s'observa com el color de la mescla de reacció passa de gris a grogós, s'agita durant 1.5 h a temperatura ambient. Passat aquest temps s'addiciona una dissolució de 700 mg (4.1 mmol) de l'aldehid **25** en 2.0 ml DMSO anhidre i es veu com la mescla de reacció agafa un color vermell-marronós. Es segueix la reacció per capa fina i després d'una hora d'agitació, a la mateixa temperatura, s'aboca la mescla de reacció sobre uns 15 ml d'H₂O i s'extreu amb hexà (4 x 30 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru oliós.

Aquest oli es purifica mitjançant una cromatografia preparativa en columna de gel de sílice (Δ=2 cm, h=20 cm) emprant com a eluent una barreja d'hexà i AcOEt 4:1. S'obtenen així 361 mg (2.3 mmol, 53%) del compost **26**. **¹HRMN (250 MHz, CDCl₃)** δ: 5.73 (m, 1H: H_{1'}), 5.06 (m, 2H: 2H_{2'}), 4.32 (m, 1H: H₂), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2H: CH₃CH₂O), 3.41 (m, 2H: 2H₅), 2.05-1.60 (abs. complexa, 4H: 2H₃ i 2H₄), 1.21 (m, 3H: CH₃CH₂O-). **Rotació específica:** [α]_D=-20 (EtOH, c=1.09), (lit.¹ -22 (EtOH, c=0.27)).

1.4. Obtenció dels epòxids **27** i **28**

1.4.1. Obtenció de (2*S*,1'*R*)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, **27**, i (2*S*,1'*S*)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, **28**, a partir de l'olefina (2*S*)-**26**



En un matràs de fons rodó de dues boques i 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂, es disposen 134 mg (0.8 mmol) de **26** en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidre. A continuació s'hi afegeixen a poc a poc 684 mg (2.0 mmol) de *m*-CPBA al 55% (el qual prèviament s'ha dissolt en el mateix dissolvent, assecat amb MgSO₄ anhidre, filtrat i evaporat per tal d'eliminar l'H₂O que conté). La mescla s'agita a temperatura ambient durant 24 h. A continuació es dilueix la mescla en 25 ml de CH₂Cl₂, es renta amb una dissolució saturada de NaHSO₃ (2 x 15 ml) per reduir l'excés de peràcid i tot seguit es neutralitza amb una dissolució saturada de NaHCO₃ (15 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un cru oliós.

Aquest oli es purifica mitjançant una cromatografia en columna a través de gel de sílice (Δ =1 cm, h=25 cm) emprant com a eluent una barreja d'hexà/AcOEt 5:1. S'obtenen les següents fraccions per ordre d'elució:

- 22 mg d'un sòlid que es correspon amb el *m*-CBA o un derivat.
- 28 mg d'un oli identificat com (2*S*,1'*S*)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, **28**.
- 39 mg d'un oli identificat com a barreja d'*eritro*-**28** i (2*S*,1'*R*)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, **27**, en proporció 1:1.
- 13 mg d'un oli identificat com a *treo*-**27**.

El rendiment de la reacció és del 55% i té lloc amb un excés diastereomèric del 20%.

Dades espectroscòpiques de *treo*-**27**

Els espectres de RMN a temperatura ambient presenten absorcions amples; a 250 K s'observen senyals diferenciades per a cada rotàmer.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 250 K) δ : 4.25-4.00 (abs. complexa, 3H: H₂ i CH₃CH₂O-), 3.41-3.22 (abs. complexa, 2H: 2H₅), 3.04 (m, 1H: H_{1'}), 2.68 (t, J=4.4 Hz, 1H: H₂), 2.48 (m, 1H: H₂), 2.05-1.75 (abs. complexa, 4H: 2H₃ i 2H₄), 1.22 (t, J=7.1 Hz) i 1.21 (t, J=7.1 Hz) (3H: CH₃CH₂O-). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 250 K)** δ : 155.7 i 155.3 (-CO₂Et), 61.0 (CH₃CH₂O-), 55.8 i 55.7 (C₂), 53.9 i 53.8 (C_{1'}), 46.9 i 46.7 (C₅), 44.4 i 44.2 (C₂), 28.7 i 28.4 (C₃), 24.1 i 23.4 (C₄), 14.7 i 14.6 (CH₃CH₂O-). **COSY i Correlació ¹H/¹³C (CDCl₃, 250 K)** enregistrats. **IR(film)**: ν 2980 (m), 2931 (m), 2882 (m), 1694 (i), 1419 (i), 1384 (m), 1342 (m), 1272 (m), 1213 (m), 1187 (m), 1110 (m), 1026 (f) cm⁻¹. **EM *m/z* (%)**: 185 (M⁺, 1), 142

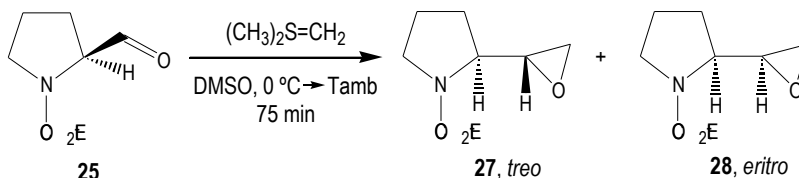
(M-C₂H₃O, 90), 98 (23), 70 (C₄H₈N, 100). **Anàlisi elemental:** % calculat per C₉H₁₅NO₃: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56. % trobat: C, 57.96; H, 8.24; N, 7.38. **Rotació específica:** [α]_D = -42 (EtOH, c=1.3)

Dades espectroscòpiques d'eritro-28

Els espectres de RMN a temperatura ambient presenten absorcions amples; a 260 K s'observen senyals diferenciades per a cada rotàmer.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 260 K) δ: 4.07 (m, 2H: CH₃CH₂O-), 3.59 (m) i 3.48 (m) (1H: H₂), 3.45-3.25 (abs. complexa, 2H: 2H₅), 2.95 (m) i 2.87 (m) (1H: H_{1'}), 2.82 (m, 1H: H₂), 2.78 (m) i 2.67 (m) (1H: H₂'), 1.97-1.78 (abs. complexa, 4H: 2H₃ i 2H₄), 1.24 (t, J=7.0 Hz) i 1.20 (t, J=7.0 Hz) (3H: CH₃CH₂O-). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 260 K)** δ: 155.7 i 155.4 (-C(=O)Et), 61.0 i 60.9 (CH₃CH₂O-), 58.8 i 58.3 (C₂), 52.7 i 52.4 (C_{1'}), 48.0 i 47.7 (C_{2'}), 46.8 i 46.5 (C₅), 28.6 i 27.3 (C₃), 23.8 i 23.0 (C₄), 14.6 i 14.5 (CH₃CH₂O-). **COSY i Correlació ¹H/¹³C (CDCl₃, 260 K)** enregistrats. **IR(film):** ν 2973 (m), 2931 (m), 2882 (m), 1701 (i), 1546 (f), 1419 (i), 1384 (i), 1342 (i), 1188 (i), 1110 (i), 1019 (m). **EM m/z (%):** 186 (M⁺+1, 9), 185 (M⁺, 1), 142 (M-C₂H₃O, 100), 98 (29), 70 (C₄H₈N, 90). **Anàlisi elemental:** % calculat per C₉H₁₅NO₃: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56. % trobat: C, 58.27; H, 8.24; N, 7.40. **Rotació específica:** [α]_D = -13 (EtOH, c=1.3)

1.4.2. Obtenció de (2*RS*,1'*SR*)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 27, i (2*RS*,1'*RS*)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 28, a partir de l'aldehid (2*S*)-25



En un matràs de fons rodó de dues boques i 50 ml de capacitat, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera de N₂, prèviament flamejat, es disposen 407 mg (10.2 mmol) de NaH (60% en dispersió d'oli mineral) els quals es renten amb hexà anhidre un parell de vegades per tal de remoure l'oli mineral. Un cop rentats s'augmenta el flux de N₂ per tal d'evaporar l'hexà restant. Tot seguit s'afegeixen 6 ml de DMSO anhidre i s'escalfa la mescla a 75 °C fins que s'observa que ja no es desprèn més H₂ (30 min aprox.). A continuació es dilueix la mescla de reacció amb THF anhidre (per evitar congelació) i es refreda a 0 °C. S'addiciona una dissolució, preparada amb 2.08 g (10.2 mmol) de (CH₃)₃Si en 15 ml de DMSO anhidre, en el curs de 3 min. Immediatament s'afegeixen 1.45 g (8.5 mmol) de l'aldehid **25** en 4.3 ml de THF anhidre. Es manté el matràs de reacció a 0 °C durant 15 min i després a temperatura ambient durant 1 h.

Passat aquest temps s'aboca la mescla de reacció sobre 35 ml d'H₂O i s'extreu amb hexà (4 x 70 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obté un cru oliós.

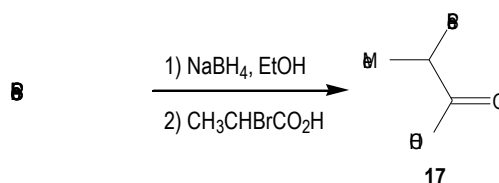
La cromatografia en columna a través de gel de sílice (Δ =3 cm, h=30 cm) del cru obtingut, emprant com a eluent una barreja d'hexà/AcOEt 5:1, ens permet obtenir per ordre d'elució:

- 703 mg (3.8 mmol) de (2*RS*,1'*RS*)-**28**.
- 386 mg (2.1 mmol) de barreja d'*eritro*-**28** i (2*RS*,1'*SR*)-**27** en proporció 2:1, respectivament.
- 124 mg (0.7 mmol) de *treo*-**27**.

El rendiment de la reacció es del 77% i té lloc amb un excés diastereomèric del 60%.

Les dades espectroscòpiques de **27** i **28** es troben recollides en l'apartat 1.4.1, però ara $[\alpha]_D$ val zero per ambdós diastereòmers, indicant que s'ha produït racemització.

1.5. Obtenció de l'àcid fenilselenopropiònic, **17**²



En un matràs de fons rodó de tres boques i 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de N₂ es dissolen 2.7 g (8.6 mmol) de difenildiseleni, en 37.5 ml d'etanol absolut. A continuació s'hi addicionen, en petites porcions, 725 mg (19.2 mmol) d'hidrur de bor i sodi. Tot seguit s'afegeix una dissolució preparada amb 1.6 ml (17.3 mmol) d'àcid 2-bromopropiònic en 5 ml d'etanol absolut i s'agita a temperatura ambient durant 16 h.

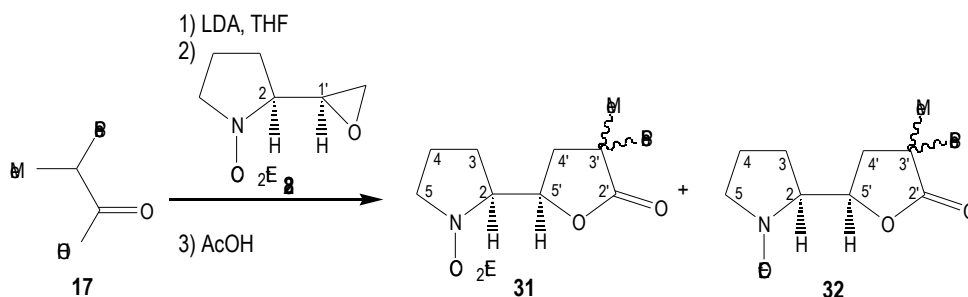
Sobre la mescla s'addicionen 13 ml de dissolució saturada de bicarbonat sòdic i tota la barreja s'aboca sobre 23 ml d'aigua i 23 ml d'èter/hexà 2:1. Es separa la fase orgànica i l'aquosa es renta amb èter/hexà 2:1 (13 ml) i amb clorur de metilè (2 x 13 ml). La fase aquosa s'acidifica amb una dissolució d'àcid clorhídric 2 M i s'extreu amb èter/hexà 2:1 (3 x 23 ml). Aquests extractes orgànics reunits (excepte la primera fase orgànica separada) s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtren i es concentren fins a sequedat a pressió reduïda. El cru resultant es cristal·litza en hexà/èter i s'obtenen 3.1 g (13.6 mmol, 79%) d'uns cristalls de color blanc que s'identifiquen com àcid fenilselenopropiònic, **17**, p.f 48-49 °C (lit.³ 49-50 °C). **H-RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ : 10.33 (s ample, 1H: protó àcid), 7.54 (m, 2H: protons aromàtics), 7.23 (m, 3H: protons aromàtics), 3.65 (q, J=11.7 Hz, 1H: H₂), 1.45 (d, J=11.7 Hz, 3H: 3H₃).

² Reich, H.J.; Chow, F.; Shah, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6638-48.

³ Petraghani, N.; Ferraz, H.M.C. *Synthesis*, **1978**, 476-8.

1.6. Síntesi de (2RS)-2-[(5SR)-3-metil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, 30.

1.6.1. Obtenció de (2RS)-2-[(5SR)-tetrahidro-3-fenilseleno-3-metil-2-oxo-furan-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, 31



En un matràs de fons rodó de dues boques i 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de N_2 , prèviament flamejat, es dissolen 458 ml (3.24 mmol) de diisopropilamina en 4 ml de THF anhidre. La dissolució es refreda a 0 °C en un bany d'aigua i gel. Un cop freda, s'addicionen 2.0 ml (3.24 mmol) d'una dissolució de *n*-BuLi 1.6 M en hexà. Es deixa reaccionar durant 30 min a la mateixa temperatura. Tot seguit s'hi addiciona una dissolució preparada amb 371 mg (1.62 mmol) d'àcid fenilselenopropiònic, **17**, en 2.4 ml de THF anhidre, i s'agita a 0 °C durant 15 min i després a 40 °C durant 30 min. A continuació la dissolució es refreda a 0 °C en un bany d'aigua i gel.

S'afegeix una dissolució de 200 mg de **28** (1.1 mmol) en 4 ml de THF anhidre, es treu el bany de gel i es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 1.5 h. Passat aquest temps s'acidifica la mescla de reacció amb àcid acètic glacial i s'escalfa a reflux de THF tota la nit.

La mescla de reacció es neutralitza amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic i s'extreu amb Et_2O (4 x 25 ml). S'ajunten els extractes orgànics i s'assequen amb $MgSO_4$ anhidre, es filtren i es concentren a sequedat a pressió reduïda. S'obté un cru oliós.

La cromatografia de columna a través de gel de sílice ($\Delta=2$ cm, $h=20$ cm) del cru obtingut, utilitzant una mescla d'AcOEt/hexà 1: 4 com a eluent, ens permet obtenir les següents fraccions per ordre d'elució:

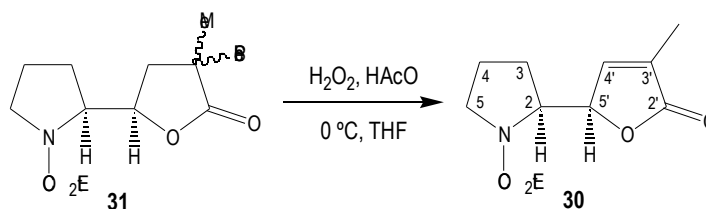
- 83 mg d'un sòlid blanc grogós no identificat amb senyals en l'espectre de 1H RMN majoritàriament dins la zona aromàtica.

- 288 mg (0.73 mmol, 67%) de (2RS)-2-[(5SR)-tetrahidro-3-fenilseleno-3-metil-2-oxo-furan-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, **31**. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70-7.50 (abs. complexa, 2H: protons aromàtics), 7.37-7.15 (abs. complexa, 3H: protons aromàtics), 4.70-4.40 (abs. complexa, 1H: H_5), 4.04 (m, 2H: CH_3CH_2O -), 3.83 (m, 1H: H_2), 3.45-3.15 (abs. complexa, 2H: $2H_5$), 1.53 (s) i 1.52 (s) (3H: Me), 2.38-1.40 (abs. complexa, 6H: $2H_4$, $2H_3$ i $2H_4$), 1.17 (m, 3H: CH_3CH_2O).

- 34 mg d'un oli groguenc, que s'identifica com **32**. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70-7.50 (abs. complexa, 2H: protons aromàtics), 7.37-7.15 (abs. complexa, 3H: protons aromàtics), 4.90-4.60 (abs. complexa, 1H: H_5), 4.20-3.85 (m, 1H: H_2), 3.50-3.20 (abs. complexa, 2H: $2H_5$), 2.20 (m, 2H: CH_3CH_2O -), 1.53 (s ample, 3H: Me), 2.38-1.40 (abs.

complexa, 6H: 2H₄, 2H₃ i 2H₄), 1.15 (m, 3H: CH₃CH₂O-). L'espectre IR de **33**,⁴ producte de l'oxidació de **32** en les condicions descrites en el següent apartat, presenta entre d'altres, les senyals corresponents als grups carbonil de la lactona i l'amida respectivament: ν 1753 (i), 1635 (m) cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de **33**, δ : 7.01 (m, 1H: H₄'), 5.48 (m, 1H: H₅'), 4.32 (m, 1H: H₂), 3.55 (m, 1H: H₅), 3.43 (m, 1H: H₅), 2.33 (q, J=5.0 Hz, 2H: CH₂CH₃), 1.91 (s, 3H: Me), 2.20-1.40 (abs. complexa, 4H: 2H₃, 2H₄), 1.14 (t, J=5.0 Hz, 3H: Me).

1.6.2. Obtenció de (2RS)-2-[(5SR)-3-metil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, **30**.

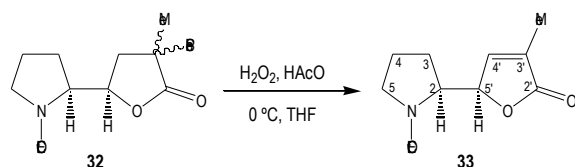


En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i termòmetre, es dissolen 145 mg (0.37 mmol) de **31** en 1.8 ml de THF. La dissolució es refreda per sota dels 0 °C en un bany d'aigua-gel-sal i s'hi addicionen 54 ml d'àcid acètic glacial. Tot seguit s'hi addicionen, gota a gota, 250 ml (2.20 mmol) d'H₂O₂ al 30%, procurant que la temperatura de la mescla de reacció no sobrepassi els 0 °C. Un cop acabada l'addició es deixa reaccionar durant 45 min a aquesta temperatura.

La mescla de reacció es neutralitza amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic i s'extreu amb èter dietílic (3x10 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre MgSO₄ anhidre, es filtren i es concentren a pressió reduïda fins a sequedat. El residu es cromatografia en columna de gel sílice (Δ =1 cm, h=5 cm) usant com a eluent una mescla d'AcOEt/hexà 1:1. S'obté una única fracció de 73 mg (0.30 mmol, 82%) de **30**, sòlid blanc que es recristalitza en THF/pentà, pf. 68-70 °C.

Dades espectroscòpiques de **30**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.01 (m, 1H: H₄'), 5.29 (m) i 5.03 (m) (1H: H₅'), 4.12 (m, 2H: CH₃CH₂O-), 3.95 (m, 1H: H₂), 3.41 (m, 2H: 2H₅), 1.90 (s ample, 3H: Me), 2.00-1.55 (abs. complexa, 4H: 2H₃ i 2H₄), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H: CH₃CH₂O-). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 174.2 (C₂'), 155.4 (-CO₂Et), 147.1 (C₄'), 130.5 (C₃'), 81.0 (C₅'), 61.2 (CH₃CH₂O-), 58.9 (C₂), 46.6 (C₅), 24.8 (C₃), 24.2 (C₄), 14.6 (CH₃CH₂O-), 10.6 (Me). DEPT (100 MHz, CDCl₃, 298 K) enregistrat. IR (KBr): ν 3072 (m), 2988 (m), 2903 (m), 2882 (m), 1764 (i), 1687 (i), 1420 (m), 1384 (m), 1335 (m), 1202 (m), 1166 (f), 1110 (m), 1075 (m) cm⁻¹. EM m/z (%): 194 (M⁺- C₂H₅O, 2), 150 (3), 142 (C₄H₇NCO₂Et, 95), 98 (C₅H₆O₂,

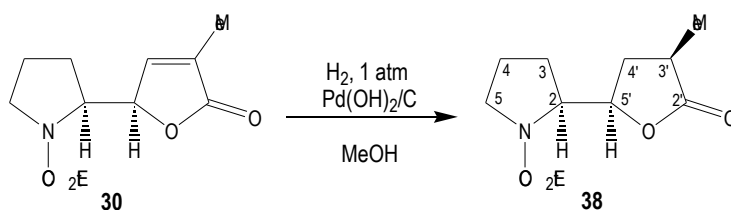


24), 70 (C_4H_8N , 100). **Anàlisi elemental:** % calculat per $C_{12}H_{17}O_4N$: C, 60.22; H, 7.17; N, 5.86. % trobat: C, 60.24; H, 7.09; N, 5.63.

L'estereoquímica relativa de **30** es confirma per difracció de raigs-X.

1.7. Obtenció de (2RS)-2-[(3SR, 5SR)-tetrahidro-3-metil-2-oxo-furan-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, **38**

1.7.1. Obtenció de **38** a partir de la butenolida **30**



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, de dues boques i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 100 mg (0.42 mmol) de **30** en 5 ml de MeOH. A continuació, s'hi afegeixen 16 mg d'hidròxid de pal·ladi sobre carboni (catalitzador de Pearlman, Pd 20%) i el matràs es connecta a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i a temperatura ambient. Es controla la reacció per 1H -RMN i es dona per finalitzada al cap de 3 h quan ja no s'observa material de partida.

Tot seguit es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda fins a obtenir un cru oliós, el qual és purificat per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice (Δ =1 cm, h=5 cm) emprant com a eluent hexà/AcOEt 1:1. S'obté una única fracció de 98 mg (0.41 mmol, 97%) d'un sòlid blanc que es recristalitza en THF/pentà, p.f. 55-56 °C, identificat com a **38**.

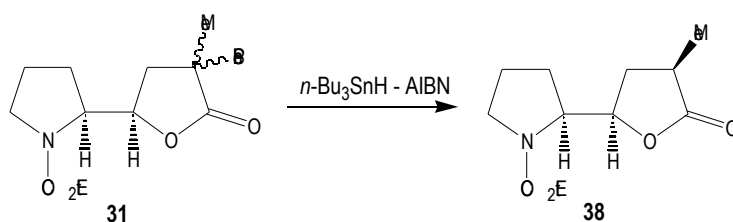
Dades espectroscòpiques de **38**

Els espectres de RMN a temperatura ambient presenten absorcions amples; a 260 K s'observen senyals diferenciades per a cada rotàmer.

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 260 K) δ : 4.66 (m) i 4.47 (m) (1H: H_5), 4.17-4.00 (abs. complexa) i 4.05 (q, $J=7.1$ Hz) (2H: CH_3CH_2O-), 3.92 (m, 1H: H_2), 3.43 (m) i 3.35 (m) (2H: $2H_5$), 2.64 (m, 1H: H_3), 2.41 (m, 1H: $H_{4'a}$), 2.00-1.75 (abs. complexa, 4H: $2H_4$ i $2H_3$), 1.64 (m, 1H: $H_{4'b}$), 1.30-1.15 (abs. complexa, 6H: Me i CH_3CH_2O-). **Experiments n.o.e (400 MHz, $CDCl_3$, 250 K)**: La irradiació dels senyals de δ 4.47-4.66 (H_5 de cada un dels rotàmers) produeix un efecte n.o.e gran sobre els senyals a δ 3.92 (H_2), δ 2.64 (H_3) i δ 2.41 ($H_{4'a}$). La irradiació del senyal a δ 2.64 (H_3) produeix un efecte n.o.e gran sobre els senyals de H_5 , $H_{4'a}$ i δ 1.22 (Me). La irradiació del senyal a δ 2.41 ($H_{4'a}$) dóna un efecte n.o.e gran a δ 1.64 ($H_{4'b}$) i un efecte n.o.e mitjà sobre H_5 i H_3 . La irradiació sobre el senyal de δ 1.64 ($H_{4'b}$) produeix un efecte n.o.e gran sobre el senyal d' $H_{4'a}$ i mitjà sobre els senyals de H_2 i Me. D'aquests experiments es dedueix que H_3 i H_5

estan en *cis*. **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 260 K)** δ: 180.2 i 180.0 (C₂), 156.1 i 155.6 (-CO₂Et), 79.1 i 78.6 (C₅), 61.8 i 61.6 (CH₃CH₂O-), 60.1 i 59.8 (C₂), 47.4 i 47.1 (C₅), 36.2 (C₃'), 35.0 i 34.7 (C₄'), 27.0 i 25.8 (C₃), 24.5 i 23.6 (C₄), 15.5/ 15.4/ 15.3/ 15.2 (Me i CH₃CH₂O- de cada un dels rotàmers). **COSY i Correlació ¹H/¹³C** a 260 K enregistrats. **IR (KBr):** ν 2981 (m), 2941 (m), 2891 (m), 1774 (i), 1683 (i), 1457 (m), 1420 (i), 1386 (m), 1343 (m), 1172 (i), 1114 (i), 1042 (m), 1014 (m) cm⁻¹. **EM m/z (%)**: 242 (M⁺+1, 1), 142 (C₄H₇NCO₂Et, 100), 98 (C₅H₆O₂, 21), 70 (C₄H₈N, 74). **Anàlisi elemental**: % calculat per C₁₂ H₁₉NO₄: C, 59.72; H, 7.94; N, 5.81. % trobat: C, 60.00; H, 7.80; N, 5.73.

1.7.2. Obtenció de 38 a partir de la fenilselenobutanolida 31.



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, de dues boques, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, atmosfera de N₂ i prèviament flamejat, s'hi disposen 85 mg (0.21 mmol) de **31** en 1.1 ml de toluè anhidre i s'hi afegeix 1 mg (0.006 mmol) d'AIBN que actuarà com a iniciador de radicals. A continuació s'hi addicionen 125 ml (0.47 mmol) de Bu₃SnH gota a gota. S'escalfa la mescla de reacció a 110 °C. Cada mitja hora, aproximadament, s'addicionen petites quantitats d'AIBN. Es controla l'evolució de la reacció per ¹H-RMN. Al cap de dues hores es dona per acabada la reacció.

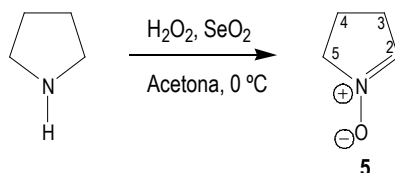
S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es purifica el cru obtingut per cromatografia a través d'una columna de gel sílice (Δ=1 cm, h=20 cm), emprant com a eluent hexà/AcOEt 1:1. S'obtenen, per ordre d'elució, les següents fraccions:

- 7 mg de derivats de Bu₃SnH.
- 40 mg (0.17 mmol, 77%) de **38**.

Les dades espectroscòpiques del compost **38** es troben recollides en l'apartat 1.8.1.

2. SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECÀ

2.1. Obtenció de l'*N*-òxid de pirrolina, 5^{5,6}



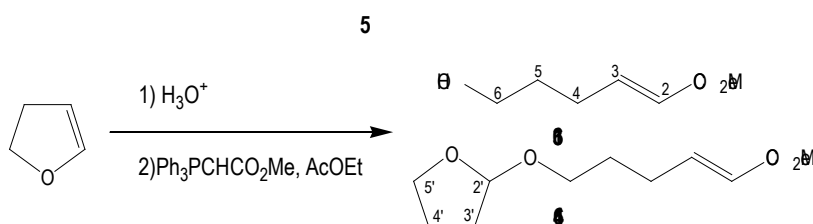
En un matràs de fons rodó de tres boques d'un litre de capacitat, proveït d'agitació magnètica i embut d'addició de pressió compensada es disposen 12.5 g (177 mmol) de pirrolidina i 985 mg (8.88 mmol) de SeO₂ en 500 ml d'acetona a 0 °C. Mantenint la temperatura constant s'addicionen gota a gota 58 ml (512 mmol) d'H₂O₂ al 30%. Un cop acabada l'addició es deixa evolucionar la mescla a temperatura ambient tota la nit.

S'evapora l'acetona a pressió reduïda sense escalfar. La mescla de reacció s'extreu amb CH₂Cl₂ (4 x 400 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda també sense escalfar.

L'oli marró fosc obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla de CHCl₃ i MeOH 9:1. S'obtenen 10.4 g (122 mmol, 69%) de l'*N*-òxid d'1-pirrolina, **5**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.8 (m, 1H: H₂), 3.9 (m, 2H: 2H₅), 2.7 (m, 2H: 2H₃), 2.2 (m, 2H: 2H₄). Aquest producte es conserva en dissolució de CH₂Cl₂ a 5 °C.

2.2. Síntesi d'(*E*)-6-mesiloxi-2-hexenoat de metil, 6

2.2.1. Obtenció d'(*E*)-6-hidroxi-2-hexenoat de metil, 163⁷



En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es disposen 145 ml d'H₂SO₄ 1M. A continuació la mescla es refreda a 0 °C en un bany d'aigua-gel i s'afegeixen gota a gota 12.0 g (171 mmol) de 2,3-dihidrofuran. La mescla s'agita durant 30 min a 0 °C i posteriorment s'extreu amb AcOEt (3 x 90 ml). Els extractes

⁵ Murahashi, S-I; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2383-6.

⁶ Alonso Perarnau, D.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4267-74.

⁷ Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1503-8.

orgànics s'assequen amb MgSO_4 anhidre, es filtren, es concentren fins a un volum aproximat de 100 ml⁸ i es disposen en un matràs de fons rodó de 250 ml, proveït d'agitació magnètica.

A continuació s'addicionen en petites porcions 18.85 g (56.0 mmol)⁹ de (metoxycarbonilmetilen)trifenilfosforà i la mescla s'agita durant 2 h a temperatura ambient.

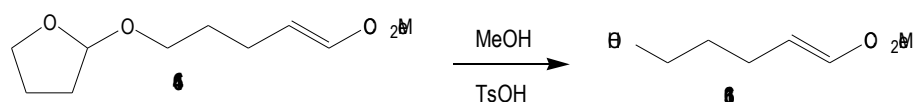
Posteriorment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru (residu sòlid) del que es realitzen extraccions per decantació amb hexà calent, fins que per capa fina es veu que ja no es recupera més alcohol.

Els extractes d'hexà s'evaporen a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/ Et_2O 2:1, obtenint-se per ordre d'elució:

- 3.31 g (15.5 mmol, 9%) d'(*E*)-6-(2-tetrahidrofuraniloxi)-2-hexenoat de metil, **164**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (dt, $J_{3,2}=15.3$ Hz, $J_{3,4}=7.3$ Hz, 1H: H_3), 5.67 (d, $J_{2,3}=15.3$ Hz, 1H: H_2), 4.92 (s ample, 1H: H_2'), 3.69 (t, $J_{6,5}=6.6$ Hz, 2H: 2H_6), 3.55 (s, 3H: OCH_3), 3.49 (dt, $J=9.5$ Hz, $J'=6.6$ Hz, 1H: H_5), 3.22 (dt, $J=9.5$ Hz, $J'=6.6$ Hz, 1H: H_5'), 2.11 (q, $J_{4,3}=J_{4,5}=7.3$ Hz, 2H: 2H_4), 1.88-1.50 (m, 6H).

- 5.54 g (38.5 mmol, 22%) d'(*E*)-6-hidroxi-2-hexenoat de metil, **163**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.95 (dt, $J_{3,2}=15.7$ Hz, $J_{3,4}=6.9$ Hz, 1H: H_3), 5.82 (d, $J_{2,3}=15.7$ Hz, 1H: H_2), 3.69 (s, 3H: OCH_3), 3.64 (t, $J_{6,5}=6.2$ Hz, 2H: 2H_6), 2.27 (q, $J_{4,3}=J_{4,5}=7.2$ Hz, 2H: 2H_4), 1.69 (qn, $J_{5,6}=J_{5,4}=6.9$ Hz, 2H: 2H_5), 1.60 (banda ampla, 1H: OH).

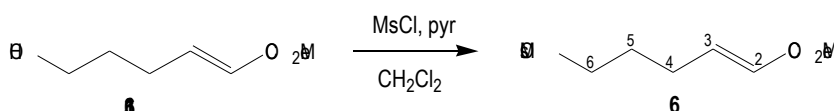
2.2.2. Hidròlisi de **164** per obtenir **163**⁷



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 1.145 g (5.35 mmol) de **164** en 22 ml de metanol. A continuació s'afegeixen 20 mg d'àcid *p*-toluensulfònic i la mescla s'escalfa a reflux durant 2 h.

Posteriorment s'evapora el MeOH a pressió reduïda i l'oli resultant es dilueix en 20 ml de CH_2Cl_2 , es renta amb 15 ml de dissolució saturada de NaHCO_3 i després amb 15 ml d'aigua. La fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se d'aquesta manera 496 mg (3.44 mmol, 64 %) d'un oli groc identificat com (*E*)-6-hidroxi-2-hexenoat de metil, **163**.

2.2.3. Obtenció d'(*E*)-6-mesiloxi-2-hexenoat de metil, **6**¹⁰



⁸ Ja que cal tenir en compte la gran volatilitat de l'aldehid.

⁹ Els càlculs per aquesta segona reacció es realitzen considerant un 30% de rendiment per a la primera, ja que s'havia comprovat que l'addició de la totalitat del fosforà teòric, suposant un 100% per a la primera reacció, no comportava un augment del rendiment global.

¹⁰ Closa, M. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1998.

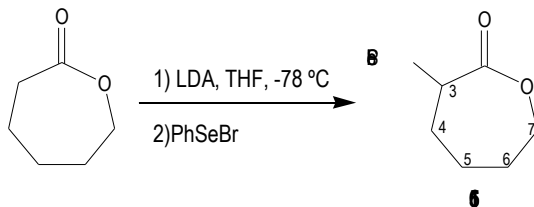
En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 6.4 ml (82.8 mmol) de clorur de mesil en 24 ml de piridina a 0 °C. A continuació s'addiciona lentament i amb cànula una dissolució de 1.50 g (10.42 mmol) d'(*E*)-6-hidroxi-2-hexenoat de metil, **163**, en 200 ml de CH₂Cl₂ anhidre exempt d'etanol (estabilitzat amb amilè). L'addició dura aproximadament 1 h i 30 min. S'agita a temperatura ambient durant 20 h.

La mescla de reacció es renta repetidament amb una dissolució d'HCl al 10% fins que el pH de la dissolució aquosa es mantingui àcid. A continuació la fase orgànica resultant es renta amb una dissolució saturada de NaCl i s'asseca amb MgSO₄ anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru d'aspecte oliós.

La cromatografia en columna de gel de sílice de l'oli resultant, emprant com a eluent una mescla d'hexà i AcOEt 4:1 augmentant progressivament la polaritat fins a 1:1 (Δ =5 cm, h=20 cm), ens permet obtenir 1.87 g (8.40 mmol, 81%) d'(*E*)-mesiloxi-2-hexenoat de metil, **6**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.87 (dt, $J_{3,2}$ =15.5 Hz, $J_{3,4}$ =6.9 Hz, 1H: H₃), 5.82 (d, $J_{2,3}$ =15.5 Hz, 1H: H₂), 4.18 (t, $J_{6,5}$ =6.2 Hz, 2H: 2H₆), 3.67 (s, 3H: OCH₃), 2.96 (s, 3H: OSO₂CH₃), 2.29 (q, $J_{4,5}$ = $J_{4,3}$ =6.9 Hz, 2H: 2H₄), 1.87 (qn, $J_{5,4}$ = $J_{5,6}$ =6.9 Hz, 2H: 2H₅).

2.3. Síntesi de 6,7-dihidro-2(5*H*)-oxepinona, **7**

2.3.1. Obtenció de 3-fenilseleno-2-oxepanona, **165**¹¹



En un matràs de fons rodó de tres boques i d'un litre de capacitat amb corrent de N₂, agitació magnètica i embut d'addició de pressió compensada, es disposen 400 ml de THF anhidre i 22 ml (156 mmol) d'isopropilamina destil·lada. El matràs es refreda a -78 °C en un bany d'acetona-neu carbònica i s'hi addicionen lentament 98 ml (157 mmol) d'una dissolució 1.6 M d'n-BuLi en hexà, i després de 15 min, s'addiciona a poc a poc una dissolució preparada amb 15.8 g (139 mmol) d'*e*-caprolactona en 20 ml de THF anhidre. La mescla de reacció s'agita durant 15 min.

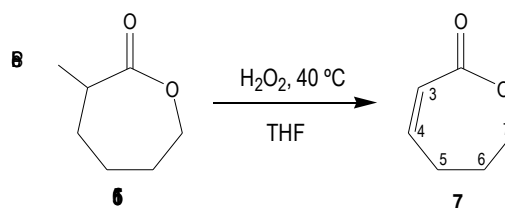
Mentrestant es disposa en l'embut d'addició una dissolució preparada amb 24.5 g (78.0 mmol) de difenildiseleni i 50 ml de THF anhidre. Al mateix embut s'afegeixen lentament 4.4 ml (86.0 mmol) de Br₂. Sota corrent de nitrogen la mescla s'agita amb vareta de vidre i s'addiciona de cop sobre la dissolució de LDA i *e*-caprolactona.

La mescla de reacció s'agita durant 30 min i seguidament s'addicionen 30 ml d'aigua destil·lada. Es retira el bany refrigerant i quan la mescla de reacció assoleix la temperatura ambient s'evapora el THF a pressió reduïda. El residu aquós s'extreu amb una mescla Et₂O /hexà 2:1 (4 x 100 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

¹¹ Reich, H.J.; Renga, J.M.; Reich, I.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434-47.

S'obtenen 36.50 g d'un oli grogós que cristal litza en Et₂O, rendint 12.46 g (46.5 mmol) d'un sòlid lleugerament groguenc identificat com 3-fenilseleno-2-oxepanona, **165**. Les aigües mares es concentren a pressió reduïda i s'obtenen 11.54 g d'un oli que es purifica mitjançant cromatografia en columna emprant una mescla d'hexà i AcOEt 8:1 com a eluent. S'obtenen 1.814 g (6.77 mmol) més de **165**. El rendiment global és del 38%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.63-7.57 (m, 2H: 2H_{Ph}), 7.34-7.26 (m, 3H: 3H_{Ph}), 4.60 (ddd, J=12.9 Hz, J'=7.3 Hz, J''=1.6 Hz, 1H: H₇), 4.28 (ddd, J=12.9 Hz, J'=7.6 Hz, J''=2.3 Hz, 1H: H₇), 4.22 (dd, J=8.5 Hz, J'=2.8 Hz, 1H: H₃), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 1H).

2.3.2. Obtenció de 6,7-dihidro-2(5H)-oxepinona, **7**¹²

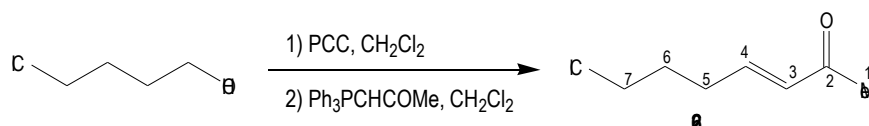


En un matràs de fons rodó de tres boques i 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i termòmetre, es dissolen 14.13 g (52.5 mmol) de 3-fenilseleno-2-oxepanona, **165**, en 325 ml de THF. La dissolució es submergeix en un bany termostatitzat a 40 °C i s'hi addiciona, gota a gota, 11.4 ml (100 mmol) d'H₂O₂ al 30%. La mescla s'agita vigilant que la temperatura no passi dels 60 °C. La reacció es controla per cromatografia de capa fina (eluent Et₂O /hexà 2:1) i es dona per acabada després de 1.5 h quan ja no s'observa material de partida.

A continuació es deixa que la mescla assoleixi la temperatura ambient, s'evapora el THF a pressió reduïda i el residu es renta amb una mescla hexà/ Et₂O 1:1 (3 x 60 ml).

El dissolvent s'evapora a pressió reduïda i s'obtenen 11.95 g d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice emprant com a eluent una mescla hexà/ Et₂O 2:1. S'obtenen 4.49 g (40.0 mmol, 76%) d'un oli que s'identifica com 6,7-dihidro-2(5H)-oxepinona, **7**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.37 (dt, J_{4,3}=12.4 Hz, J_{4,5}=4.4 Hz, 1H: H₄), 5.95 (dt, J_{3,4}=12.4 Hz, J_{3,5}=1.8 Hz, 1H: H₃), 4.25 (m, 2H: 2H₇), 2.46 (m, 2H: 2H₅), 2.09 (m, 2H: 2H₆).

2.4. Síntesi d'(E)-7-cloro-3-hepten-2-ona, **62**



¹² Chow, H.; Fleming, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1815-9.

En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una suspensió de 7.30 g (33.2 mmol) de PCC en 72 ml de CH_2Cl_2 anhidre. A continuació s'addiciona gota a gota una dissolució de 3.0 g (27.7 mmol) de 4-clorobutanol (prèviament destil·lat) en 9 ml de CH_2Cl_2 anhidre.

Es deixa reaccionant a temperatura ambient durant 5 h, l'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de capa fina (hexà/ Et_2O 1:1) i es dona per acabada al observar-se la desaparició total de l'alcohol.

Passat aquest temps s'afegeixen 200 ml d' Et_2O i s'agita durant 10 min. A continuació es decanta la fase líquida i el sòlid restant es renta amb Et_2O (2 x 100 ml). Les fraccions orgàniques es filtren per gravetat, es concentren a pressió reduïda fins uns 80 ml (no s'evapora el dissolvent a sequedat perquè l'aldehid obtingut és volàtil), i es filtren a través d'una placa fritada que conté una capa de *celite*.

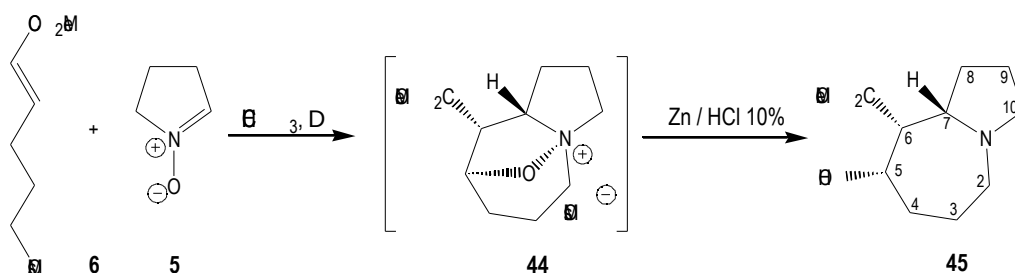
A continuació es disposa el filtrat en un matràs de fons rodó de 250 ml proveït d'agitació magnètica i s'hi addicionen fraccionadament 13.20 g (41.5 mmol) de trifenilfofanilidenpropanona al llarg d'una hora.

Es deixa a temperatura ambient tota la nit i mitjançant un control per capa fina es comprova que l'aldehid s'ha consumit.

S'evapora el dissolvent de la reacció a pressió reduïda obtenint-se un residu sòlid el qual es renta successives vegades amb una dissolució calenta d'hexà/ Et_2O 1:1. Els extractes orgànics es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 6.80 g d'un cru oliós de color groc.

La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant com a eluent una mescla d'hexà/ Et_2O 2:1 rendeix 2.34 g (12.9 mmol, 58%) d'(*E*)-7-cloro-3-hepten-2-ona, **62**.¹³ ¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.75 (dt, $J_{4,3}=17.5$ Hz, $J_{4,5}=6.6$ Hz, 1H: H_4), 6.10 (d, $J_{3,4}=17.5$ Hz, 1H: H_3), 3.53 (fals t, J^a 6.2 Hz, 2H: 2H_7), 2.38 (m, 2H: 2H_5), 2.22 (s, 3H: 3H_1), 1.92 (m, 2H: 2H_6).

2.5. Obtenció de (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabicclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **45**¹⁰



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es disposen 1.86 g (8.37 mmol) de l'alquè **6** i 1.63 g (19.2 mmol) de la nitrona **5** en 35 ml de CHCl_3 . La mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 18 h.

¹³ Barbry D.; Faven, C.; Ajana, A. *Synth. Commun.* **1993**, *19*, 2647-58.

Passat aquest temps, s'evapora a sequedat i l'espectre de ^1H -RMN ens mostra la presència de la sal, **44**. ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 5.79 (td, $J=7.9$ Hz, $J'=4.8$ Hz, 1H), 5.23 (s ample, 1 H), 4.79 (dd, $J=12.4$ Hz, $J'=5.5$ Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.75 (s, 3H: OCH_3), 3.72 (m, 3H), 2.73 (s, 3H: Ms), 2.51-2.16 (m, 8 H).

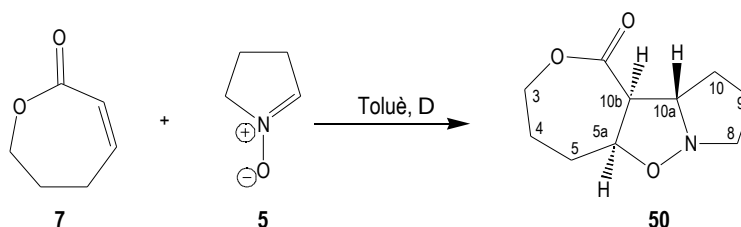
El residu es redissol en 137 ml de HCl al 10% i s'afegeixen 20.60 g (315.0 mmol) de Zn prèviament activat. La mescla es submergeix en un bany d'ultrasons durant 45 min.

Posteriorment la mescla de reacció es filtra a gravetat i el Zn es renta amb una dissolució d'HCl al 10% i amb aigua. El filtrat es basifica amb NH_4OH al 30% fins a $\text{pH}=9-10$. A continuació s'extreu amb CHCl_3 (5 x 250 ml). Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO_4 anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 3.68 g d'un cru oliós.

La cromatografia en columna del cru obtingut emprant com a eluent $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 rendeix 1.45 g (6.81 mmol, 81%) d'un oli que s'identifica com (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **45**. ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 4.18 (ddd, $J_{5,4^a}=7.5$ Hz, $J_{5,6^a}$ $J_{5,4^a}=2.4$ Hz, 1H: H_5), 3.69 (s, 3H: OCH_3), 3.10-2.91 (m, 3H: H_2 , H_7 , H_{10}), 2.84 (dd, $J_{6,7}=5.9$ Hz, $J_{6,5}=2.7$ Hz, 1H: H_6), 2.37 (m, 2H: H_2 , H_{10}), 2.17 (m, 1H: H_4), 2.02-1.70 (m, 4H: H_4 , H_8 , 2H_9), 1.70-1.50 (m, 3H: 2H_3 , H_8).

2.6. Síntesi de (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **53**¹⁰

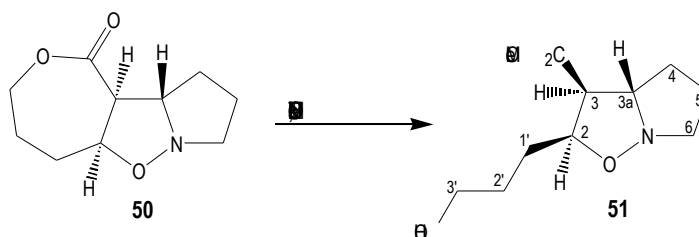
2.6.1. Cicloaddició de l'*N*-òxid d'1-pirrolina, **5**, a 6,7-dihidro-2(5*H*)-oxepinona, **7**.⁶



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 970 mg (11.4 mmol) de la nitrona **5** en 15 ml de toluè i s'hi afegeixen 1.02 g (9.1 mmol) de 6,7-dihidro-2(5*H*)-oxepinona, **7**, en 10 ml de toluè. La mescla s'escalfa a reflux durant 4 h. Posteriorment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru oliós que es purifica per columna de gel de sílice emprant una mescla de CH_2Cl_2 i hexà 9:1. S'obtenen per ordre d'elució:

- 284 mg (28%) de lactona de partida **7**.
- 1.17 g (5.9 mmol, 65% (90% respecte el material de partida no recuperat)) de (5*RS*,10*RS*,10*BS*)-octahidrooxepino[3,4-*d*]pirrolo[1,2-*b*]isoxazol-1(3*H*)-ona, **50**. ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 4.44 (ddd, $J_{5a,10b}=12.4$ Hz, $J_{5a,10a}=9.5$ Hz, $J_{5a,5}=3.6$ Hz, 1H: H_{5a}), 4.30 (dd, $J_{10a,10}=8.0$ Hz, $J_{10a,10b}=3.6$ Hz, 1H: H_{10a}), 4.27 (dd, $J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, $J_{3,4}=8.2$ Hz, 1H: H_3), 4.16 (td, $J_{\text{gem}}=J_{3,4}=12.4$ Hz, $J_{3,4}=3.7$ Hz, 1H: H_3), 3.39 (dd, $J_{10b,5a}=9.5$ Hz, $J_{10b,10a}=4.7$ Hz, 1H: H_{10b}), 3.18 (ddd, $J_{\text{gem}}=13.1$ Hz, $J_{8,9}=7.3$ Hz, $J_{8,9}=5.8$ Hz, 1H: H_8), 3.00 (ddd, $J_{\text{gem}}=J_{8,9}=11.4$ Hz, $J_{8,9}=7.3$ Hz, 1H: H_8), 2.19-1.54 (m, 8H: 2H_4 , 2H_5 , 2H_9 , 2H_{10}).

2.6.2 Obtenció de (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-(3-hidroxi-1-propil)hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoxazole-3-carboxilat de metil, 51

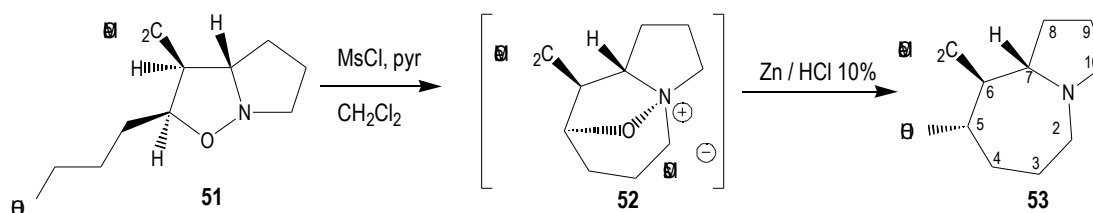


En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es disposen 3.50 g (17.8 mmol) de l'adducte **50** en 350 ml de MeOH. A continuació s'afegeixen 10.13 g (53.30 mmol) d'àcid *p*-toluensulfònic monohidratat.

La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es controla la seva evolució per capa fina (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1). Després de 6 h, quan ja no s'observa material de partida, es deixa refredar i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

L'oli obtingut es redissol en 150 ml de CH₂Cl₂ i es neutralitza amb dissolució saturada de NaHCO₃. S'extreu la fase aquosa amb CH₂Cl₂. Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 4.21 g d'un cru oliós que es purifica per columna de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'AcOEt i MeOH 9:1. S'obtenen 3.85 g (16.8 mmol, 94%) d'un oli identificat com (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-(3-hidroxi-1-propil)hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoxazole-3-carboxilat de metil, **51**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.23 (ddd, J=9.8 Hz, J'=6.9 Hz, J''=3.7 Hz, 1H: H₂), 4.03 (dt, J=8.5 Hz, J'=4.1 Hz, 1H: H_{3a}), 3.66 (s, 3H: OCH₃), 3.59 (m, 2H: 2H_{3'}), 3.03 (m, 3H: 2H₆, H₃), 2.82 (banda ampla, 1H: OH), 1.95 (m, 1H: H₄), 1.83 (m, 1H: H₅), 1.70-1.54 (m, 5H: H₁, 2H_{2'}, H₄, H₅), 1.44 (m, 1H: H_{1'}).

2.6.3. Obtenció de (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabicclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 53



En un matràs de fons rodó d'un litre de capacitat, proveït d'agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada i atmosfera de nitrogen, es dissolen 6.6 ml (84.2 mmols) de clorur de mesil en 42 ml de piridina. Sobre aquesta dissolució s'addiciona gota a gota una dissolució preparada amb 3.85 g (16.8 mmol) de **51** en 450 ml de CH₂Cl₂ estabilitzat amb amilè i exempt d'etanol. La mescla s'agita a temperatura ambient durant 6 h. Passat aquest temps s'evapora a sequedat i l'espectre d'¹H-RMN ens mostra la presència de la sal **52**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 5.41 (t ample, J^a 7.1 Hz, 1H), 5.08 (s ample, 1H), 4.80 (dd, J=12.3 Hz, J'=5.5 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.75 (s, 3H: OCH₃), 2.80 (s, 3H: Ms), 2.29-1.79 (m, 8H).

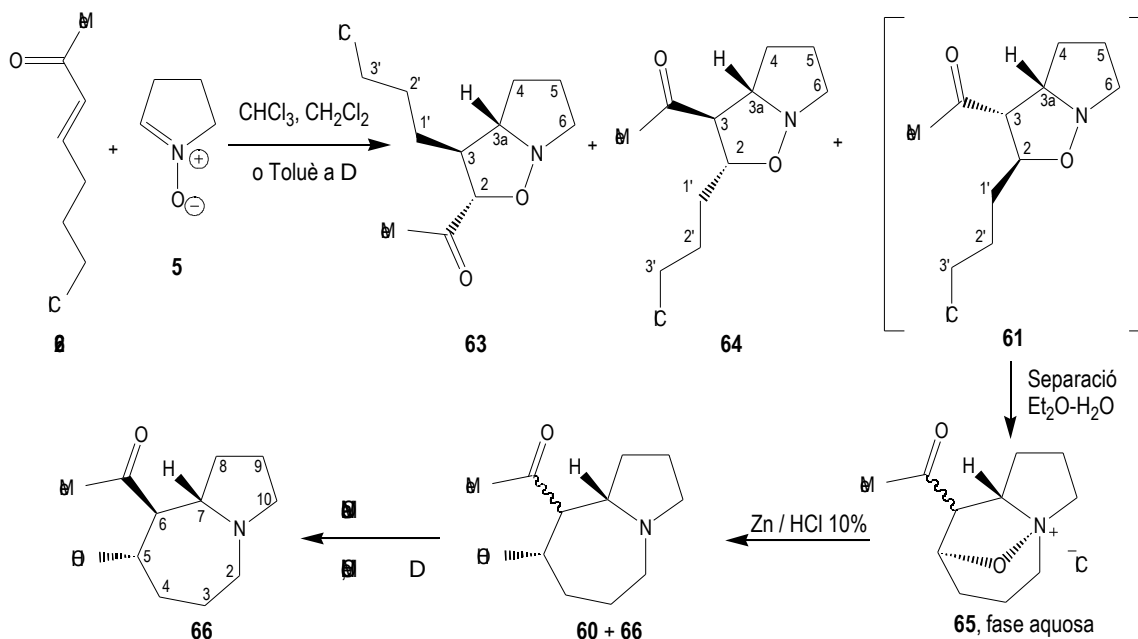
El residu es redissol en 382 ml de HCl al 10% i s'hi afegeixen 54.9 g (839 mmol) de Zn prèviament activat. La mescla es submergeix en un bany d'ultrasons durant 45 min.

Posteriorment la mescla de reacció es filtra a gravetat i el Zn es renta amb una dissolució d'HCl al 10% i amb aigua. El filtrat es basifica amb NH_4OH al 30% fins a pH=9-10. A continuació s'extreu amb CHCl_3 (5 x 500 ml). Els extractes orgànics s'assequen amb Na_2SO_4 anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 8.3 g d'un cru oliós.

La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant com a eluent AcOEt rendeix 3.12 g (14.6 mmol, 87%) d'un oli que s'identifica com (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **53**. **¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3)** δ : 4.09 (ddd, $J_{5,4}=7.0$ Hz, $J_{5,6}=5.0$ Hz, $J_{5,4}=2.0$ Hz, 1H: H_5), 3.66 (s, 3H: OCH_3), 3.00 (m, 3H: H_2 , H_7 , H_{10}), 2.67 (dd, $J_{6,7}=9.1$ Hz, $J_{6,5}=5.0$ Hz, 1H: H_6), 2.40 (m, 2H: H_2 , H_{10}), 1.98 (m, 3H: 2H_4 , H_3), 1.76 (m, 3H: 2H_9 , H_8), 1.55 (m, 2H: H_3 , H_8).

2.7. Síntesi de (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabicyclo[5.3.0]dec-6-il metil cetona, **66**.

2.7.1. Cicloadició 1,3-dipolar de l'*N*-òxid d'1-pirrolina, **5**, a (*E*)-7-cloro-3-hepten-2-ona, **62**, i posterior reducció de l'enllaç N-O.



2.7.1.1. A reflux de cloroform

En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 830 mg (5.66 mmol) de 7-cloro-3-hepten-2-ona, **62**, i 720 mg (8.47 mmol) de la nitrona **5** en 30 ml de CHCl_3 . La mescla s'escalfa a reflux de cloroform durant 48 h.

Posteriorment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 1.98 g d'un cru oliós de color marró fosc. S'afegeixen 20 ml d'una dissolució d'Et₂O i aigua 1:1 i es separen les fases.

La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 343 mg de cru. La cromatografia en columna amb gel de sílice emprant com a eluent hexà/AcOEt 1:1 ens permet obtenir per ordre d'elució:

- 143 mg (0.98 mmol, 17%) de l'olefina de partida **62**.
- 71 mg (0.31 mmol, 5% (7% respecte **62** consumit)) de (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-3-(3-cloro-1-propil)hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazole-2-il metil cetona, **63**.
- 54 mg (0.23 mmol, 4% (5% respecte **62** consumit)) de (2*RS*,3*SR*,3*aSR*)-2-(3-cloro-1-propil)hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazole-3-il metil cetona, **64**.

Una alíquota de la fase aquosa s'evapora a sequedat i l'espectre de ¹H-RMN ens mostra la presència de la sal d'isoxazolidini, **65**, que presenta absorcions multiplet a camps baixos (δ 6.19, 5.66, 5.16, 4.64 i 4.23) comparables a les observades en sals anàlogues. La presència de dos singlets a 2.35 i 2.31 ppm corresponents a grups metil α de cetona indica que es tracta d'una barreja d'epímers a C₆.

La fase aquosa es disposa en un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat a on s'hi afegeixen 128 ml de HCl al 10% i s'addicionen amb compte 18.6 g (0.28 mol) de Zn prèviament activat. Es submergeix el matràs de reacció en un bany d'ultrasons durant 45 min.

Posteriorment es filtra la mescla de reacció a gravetat i el Zn es renta amb una dissolució de HCl al 10% i amb aigua. El filtrat es basifica amb una dissolució de NH₄OH al 30% fins a pH= 9-10. A continuació s'extreu amb CHCl₃ (5 x 100 ml). Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 950 mg d'un cru oliós. L'espectre de ¹H-RMN ens mostra la presència de **66** i el seu epímer a C₆, **60**, ja que presenta dos absorcions multiplet a 4.36 i 4.08 ppm corresponents a l'H₅ de cada epímer i dos singlets a 2.25 i 2.17 ppm corresponents als grups metil (en relació 1:1.2, respectivament)

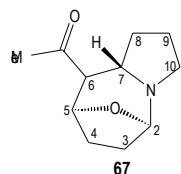
La barreja d'epímers es dissol en 5 ml de MeOH i es disposa en un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica. Tot seguit s'hi afegeixen 26 mg (0.5 mmol) de MeONa. La mescla de reacció es reflueix durant 2.5 h.

Passat aquest temps s'evapora el MeOH a pressió reduïda. El cru obtingut es redissol en CHCl₃ i es renta amb una dissolució saturada de NaHCO₃ (2 x 2 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 820 mg de cru.

La cromatografia en columna de gel de sílice d'aquest cru (Δ =2 cm, h=20 cm) emprant AcOEt com a eluent (amb un 1% d'NH₄OH al 30%) ens permet obtenir per ordre d'elució:

- 45 mg (0.23 mmol, 4% (5% respecte **62** consumit)) d'un subproducte identificat com a **67**.¹⁴

14



- 588 mg (2.99 mmol, 53% (64% respecte **62** consumit)) d'un residu oliós que s'identifica com (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabíclo[5.3.0]dec-6-il metil cetona, **66**.

Dades espectroscòpiques de **63**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 3.91 (d, $J_{2,3}=8.0$ Hz, 1H: H₂), 3.48 (t ample, $J^a 5.9$ Hz, 2H: 2H_{3'}), 3.40-3.25 (m, 2H: H_{3a}, H₆), 2.89 (ddd, $J_{gem}=13.9$ Hz, $J_{6,5}=8.8$ Hz, $J_{6,5}=7.1$ Hz, 1H: H₆), 2.18 (m, 1H: H₃), 2.15 (s, 3H: CH₃CO), 2.10-1.45 (abs. complexa, 8H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, 2H₄, 2H₅). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 206.9 (C=O), 88.0 (C₂), 72.0 (C_{3a}), 56.6 (C₆), 53.1 (C₃), 44.5 (C_{3'}), 31.4/30.7/30.3/23.7 (C_{1'}/C_{2'}/C₄/C₅), 26.2 (CH₃). **Correlació ¹H/¹³C** enregistrat. **EM m/z (%)**: 234/232 (M⁺+1, 19/60), 233/231 (M⁺, 15/25), 196 (M⁺- Cl, 4), 190/188 (M⁺- CH₃CO, 7/14), 162/160 (14/42), 124 (23), 96 (31), 86 (28), 85 (C₄H₇NO, 65), 70 (72), 68 (39), 55 (52), 43 (100). **EMAR (M⁺)**: Calculada per C₁₁H₁₈ClNO₂ 231.1026. Experimental 231.1029.

Dades espectroscòpiques de **64**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 4.03 (dt, $J_{2,3}=8.3$ Hz, $J_{2,1}=J_{2,1'}=3.2$ Hz, 1H: H₂), 3.78 (dt, $J_{3a,4}=8.2$ Hz, $J_{3a,3}^a J_{3a,4}^a 5.0$ Hz, 1H: H_{3a}), 3.53 (m, 2H: 2H_{3'}), 3.33 (m, 1H: H₆), 2.86 (m, 1H: H₆), 2.75 (dd, $J_{3,2}=8.3$ Hz, $J_{3,3a}=5.0$ Hz, 1H: H₃), 2.21 (s, 3H: CH₃CO), 2.0-1.5 (abs. complexa, 8H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, 2H₄, 2H₅). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 206.1 (C=O), 79.1 (C₂), 69.2/ 68.8 (C₃/C_{3a}), 56.7 (C₆), 44.7 (C_{3'}), 32.1/30.3/29.2/23.9 (C_{1'}/C_{2'}/C₄/C₅), 29.4 (CH₃). **DEPT i COSY** enregistrats. **EM m/z (%)**: 234/232 (M⁺+1, 8/23), 233/231 (M⁺, 7/11), 112 (15), 110 (26), 86 (C₄H₈NO, 78), 85 (C₄H₇NO, 100), 55 (55), 43 (90).

Dades espectroscòpiques de **66**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 4.08 (ddd, $J_{5,4}=7.7$ Hz, $J_{5,6}=4.2$ Hz, $J_{5,4}=1.5$ Hz, 1H: H₅), 3.01 (m, 3H: H₂, H₇, H₁₀), 2.82 (dd, $J_{6,7}=9.1$ Hz, $J_{6,5}=4.2$ Hz, 1H: H₆), 2.34 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.17 (s, 3H: CH₃CO), 1.95 (m, 3H: H₃, H₄, H₈), 1.66 (m, 3H: 2H₉, H₄), 1.49 (m, 1H: H₃), 1.37 (m, 1H: H₈). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 209.5 (C=O), 71.3 (C₅), 66.1/63.5 (C₆/C₇), 56.9/55.7 (C₂/C₁₀), 32.6/31.00 (C₄/C₈), 31.05 (CH₃CO), 23.4/22.6 (C₃/C₉). **COSY i DEPT** enregistrats. **IR (film)**: ν 3381 (banda ampla), 3022 (m), 2938 (m), 2818 (f), 1707 (m), 1440 (m), 1356 (f), 1215 (i) cm⁻¹. **EM m/z (%)**: 197 (M⁺, 9), 180 (M⁺- OH, 9), 154 (M⁺- CH₃CO, 18), 110 (34), 83 (100). **EMAR (M⁺)**: Calculada per C₁₁H₁₉NO₂ 197.1416. Experimental 197.1412.

Dades espectroscòpiques de **67**¹⁴

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 4.96 (d, $J_{2,3}=6.6$ Hz, 1H: H₂), 4.57 (m, 1H: H₅), 3.61 (t ampla, $J^a 8.8$ Hz, 1H: H₇), 3.07 (q, $J=8.8$ Hz, 1H: H₁₀), 2.84 (m, 2H: H₆, H₁₀), 2.09 (s, 3H:CH₃CO), 2.1-1.7 (abs. complexa, 7H), 1.4-1.15 (m, 1H). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 207.7 (C=O), 88.4 (C₂), 74.9 (C₅), 54.9 (C₇), 50.8 (C₇), 47.7 (C₁₀), 30.0 (Me),

29.8/29.6/23.7/22.6 (C₃/C₄/C₈/C₉). **DEPT** enregistrat. **EM m/z (%)**: 195 (M⁺, 10), 152 (M⁺- CH₃CO, 100), 124 (43), 110 (60), 96 (79), 83 (85), 70 (97), 55 (42), 43 (40), 41 (45).

2.7.1.2. A temperatura ambient en el si de clorur de metilè

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es disposen 300 mg (3.53 mmol) de la nitrona **5** en 5 ml de CH₂Cl₂ i s'hi afegeixen 373 mg (2.55 mmol) de l'olefina **62** en 8 ml de CH₂Cl₂. La mescla de reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant 17 dies. Es dona per acabada la reacció quan per capa fina es comprova que s'ha consumit tota la nitrona de partida.¹⁵

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'addicionen 20 ml d'aigua/Et₂O 1:1 sobre el cru. Es separen les fases. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia en columna del residu obtingut emprant gel de sílice i hexà/AcOEt 2:1 com a eluent permet obtenir per ordre d'elució:

- 66 mg (0.45 mmol, 18%) de **62**.
- 63 mg (0.27 mmol, 11% (13% respecte **62** consumit)) de **63**.
- 31 mg (0.13 mmol, 5% (6% respecte **62** consumit)) de **64**.
- 20 mg (0.09 mmol, 3% (4% respecte **62** consumit) de (2*RS*,3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-1-propil)hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazole-3-il metilcetona, **61**.

En un matràs de fons rodó de 100 ml es disposa la fase aquosa que conté la sal **65** i es procedeix a la reducció de l'enllaç N-O. S'afegeixen 63 ml d'HCl al 10% i tot seguit 9 g (0.13 mol) de Zn activat. Es disposa el matràs de reacció en un bany d'ultrasons durant 45 min.

Un cop acabada la reacció es filtra el Zn per gravetat, es renta amb HCl 10% i seguidament amb aigua. La fase aquosa es basifica amb NH₄OH al 30% i s'extreu amb CHCl₃. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 315 mg (1.60 mmol, 63%) d'un cru l'espectre de ¹H-RMN del qual ens mostra que es tracta d'una barreja de **66** i el seu epímer en C₆ amb una relació 1.1:1 respectivament.

Dades espectroscòpiques de **61**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 4.26 (td, J_{2,3}^a J_{2,1}^a 8.4 Hz, J_{2,1}'=3.9 Hz, 1H: H₂), 3.95 (q, J_{3a,3}^a J_{3a,4}^a J_{3a,4}^a 7.8 Hz, 1H: H_{3a}), 3.51 (td, J_{gem}^a J_{3',2}^a 6.6 Hz, J_{3',2}'=3.6 Hz, 2H: 2H_{3'}), 3.39 (t, J_{3,3a}=J_{3,2}=8.0 Hz, 1H: H₃), 3.11 (m, 2H: 2H₆), 2.18 (s, 3H: CH₃CO), 2.0-1.3 (abs. complexa, 8H: 2H₁', 2H₂', 2H₄', 2H₅'). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 204.5 (C=O), 75.6 (C₂), 66.6/64.9 (C_{3a}/C₃), 56.8 (C₆), 44.8 (C₃'), 31.0/29.6/29.4/26.7/24.4 (C₁'/C₂'/C₄'/C₅'/CH₃).

¹⁵ Una reacció de referència feta en un tub de ressonància en CDCl₃ a T amb durà 13 dies.

2.7.1.3. A reflux de toluè

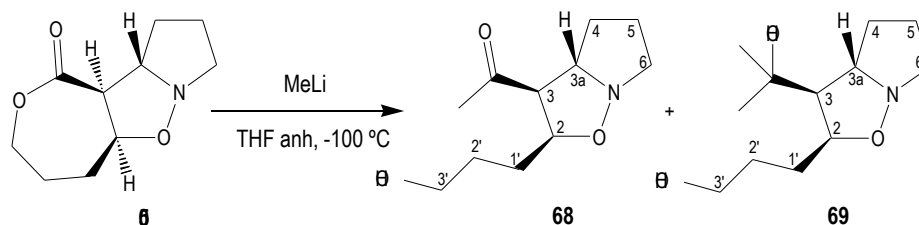
En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 256 mg (3.01 mmol) de la nitrona **5** en 12 ml de toluè i s'hi afegeixen 315 mg (2.15 mmol) d'(*E*)-8-cloro-3-hexen-2-ona, **62**, en 10 ml de toluè. La mescla s'escalfa a reflux de toluè durant 30 min.¹⁶ Posteriorment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 575 mg d'un residu oliós de color marró.

Sobre el cru s'addicionen 12 ml d'aigua i Et₂O 1:1. Es separen les fases. S'evapora l' Et₂O a pressió reduïda obtenint-se 430 mg d'un oli. La cromatografia en columna amb gel de sílice del cru emprant com a eluent hexà/AcOEt (1:1 a 1:5), ens permet obtenir per ordre d'elució:

- 90 mg (0.62 mmol, 29%) de **62**.
- 72 mg (0.31 mmol, 14% (20 % respecte **62** consumit)) de **63**.
- 15 mg (0.07 mmol, 3% (4% respecte **62** consumit)) de barreja **63/64** 1:1.6.
- 23 mg (0.10 mmol, 5% (7% respecte **62** consumit)) de **64**.
- 185 mg (0.80 mmol, 37% (52% respecte **62** consumit)) de **61**.

2.7.2. Obtenició de **66** a partir de (5a*RS*,10a*RS*,10b*RS*)-octahidrooxepino[3,4-*d*]isoxazol-1-(3*H*)-ona, **50**

2.7.2.1. Obertura amb MeLi de la lactona de (5a*RS*,10a*RS*,10b*RS*)-octahidrooxepino[3,4-*d*]pirrolo[1,2-*b*]isoxazol-1-(3*H*)-ona, **50**



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 686 mg (3.48 mmol) de **50** en 70 ml de THF anhidre.

La dissolució es refreda a -100 °C en un bany d'Et₂O i neu carbònica i s'addicionen de cop 2.8 ml (4.2 mmol) de MeLi 1.5 M en Et₂O. La mescla s'agita 2 h a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Passat aquest temps, la mescla de reacció s'addiciona lentament i gota a gota via xeringa sobre 100 ml d'una dissolució saturada de NH₄Cl agitada vigorosament a 0 °C. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice (Δ = 3 cm, h=20 cm) emprant com a eluent AcOEt. S'obtenen per ordre d'elució:

¹⁶ Si es deixa més temps el cru s'embruta molt i es forma un subproducte amb senyals d'olefina que no s'ha pogut identificar.

- 76 mg (0.39 mmol, 11%) de **50**.¹⁷
- 422 mg (1.98 mmol) de **68**.
- 150 mg de barreja **68/69** (0.8:1).

El rendiment d'obtenció de (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-(3-hidroxi-1-propil)hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazole-3-il metilcetona, **68**, és del 67% (75% respecte **50** consumit).

El rendiment d'obtenció de (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-(3-hidroxi-1-propil)-3-(1,1-hidroximetil-1-etil)hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazole, **69** és del 11% (12% respecte **50** consumit).

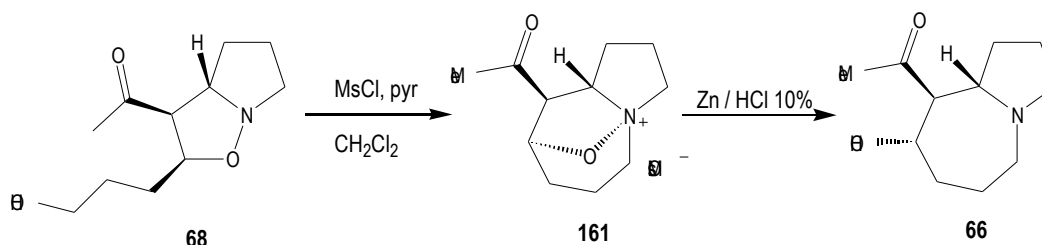
Dades espectroscòpiques de **68**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 4.28 (m, 1H: H₂), 4.06 (dt, J_{3a,3}=7.3 Hz, J_{3a,4}=J_{3a,4}=5.1 Hz, 1H: H_{3a}), 3.64 (m, 2H: 2H₃), 3.11 (m, 3H: H₃, 2H₆), 2.84 (banda ampla, 1H: OH), 2.20 (s, 3H: CH₃CO), 2.0-1.3 (abs. complexa, 8H: 2H₁, 2H₂, 2H₄, 2H₅). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 205.8 (C=O), 78.2 (C₂), 67.3 (C_{3a}), 65.8 (C₃), 62.1 (C_{3'}), 57.1 (C₆), 31.7 (C₄), 30.1 (CH₃), 29.7 (C₅), 25.7 (C_{1'}), 23.8 (C_{2'}). **DEPT** enregistrat. **IR** (film): n 3423 (banda ampla), 2966 (m), 2931 (m), 2875 (f), 1714 (i), 1595 (m), 1525 (m), 1426 (i), 1356 (m), 1046 (m) cm⁻¹. **EM m/z (%)**: 214 (M⁺+1, 1), 213 (M⁺, 1), 196 (M⁺-OH, 1), 86 (C₄H₈NO, 100), 85 (31), 70 (C₄H₈N, 75).

Dades espectroscòpiques de **69**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 4.05 (ddd, J_{2,1}=9.2 Hz, J_{2,3}=6.3 Hz, J_{2,1}=2.8 Hz, 1H: H₂), 3.65 (m, 3H: H_{3a}, 2H₃), 3.15 (m, 1H: H₆), 2.94 (m, 1H: H₆), 2.75 (banda ampla, 1H: OH), 2.12 (t, J_{3,2}=J_{3,3a}=6.3, 1H: H₃), 2.00-1.50 (abs. complexa, 8H: 2H₁, 2H₂, 2H₄, 2H₅), 1.29 (s, 3H: CH₃), 1.28 (s, 3H: CH₃). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 80.0 (C₂), 70.5 (Me₂C=O), 65.4/63.8 (C₃, C_{3a}), 62.4 (C_{3'}), 56.8 (C₆), 33.5 (C₄), 30.3 (CH₃), 29.9 (C₅), 29.5 (CH₃), 26.0 (C_{1'}), 23.8 (C_{2'}). **COSY** i **DEPT** enregistrats. **IR** (film): n 3620 (f), 3402 (banda ampla), 2966 (i), 2931(i), 2868 (m), 1447(m), 1377 (m), 1060 (m), 1011 (f) cm⁻¹. **EM m/z (%)**: 230 (M⁺+1, 1), 229 (M⁺, 2), 86 (C₄H₈NO, 100), 70 (C₄H₈N, 69).

2.7.2.2. Obtenció de **66**



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂, es dissolen 640 mg (8.21 mmol) de clorur de mesil en 4 ml de piridina. Es col·loca el matràs en un bany a 0 °C. En un altre matràs de

¹⁷ Emprant un equivalent de MeLi també es forma l'alcohol **69** i la conversió del producte de partida es molt més petita.

fons rodó es dissolen 348 mg (1.63 mmol) de **68** en 45 ml de CH_2Cl_2 anhidre i amb una cànula s'addiciona sobre la dissolució anterior a poc a poc. Un cop acabada l'addició es retira el matràs del bany i es deixa reaccionant a temperatura ambient.

A les 6 h un control per capa fina mostra que ja no queda material de partida. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'espectre de ^1H -RMN del cru presenta absorcions a camps baixos i un singlet a 2.7 corresponent al mesiloxi anionic de la sal **161**.

El residu es dissol en 37 ml de HCl al 10% i s'afegeixen amb espàtula 5.39 g (82.4 mmol) de Zn, prèviament activat, i la mescla es submergeix en un bany d'ultrasons durant 45 min.

Posteriorment la mescla de reacció es filtra a gravetat i el Zn es renta amb una dissolució d'HCl al 10% i amb aigua. El filtrat es basifica amb una dissolució de NH_4OH al 30% fins a pH 9-10. A continuació, s'extreu amb CHCl_3 (5 x 50 ml). Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO_4 anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 378 mg d'un cru oliós.

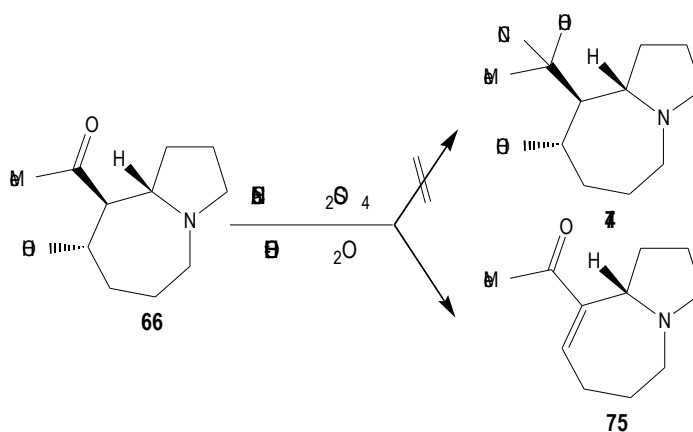
La cromatografia en columna de gel de sílice ($\Delta=1\text{cm}$, $h=20\text{ cm}$) emprant com a eluent AcOEt (amb un 1% NH_4OH al 30%) rendeix 300 mg (1.52 mmol, 93%) d'un oli grogós que s'identifica com **66**.

3. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA FUSIONAT A L'ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECÀ

3.1 Intents d'homologació del grup carbonil de **66**

3.1.1 Intents d'obtenció de les cianhidrines **74** i **77**

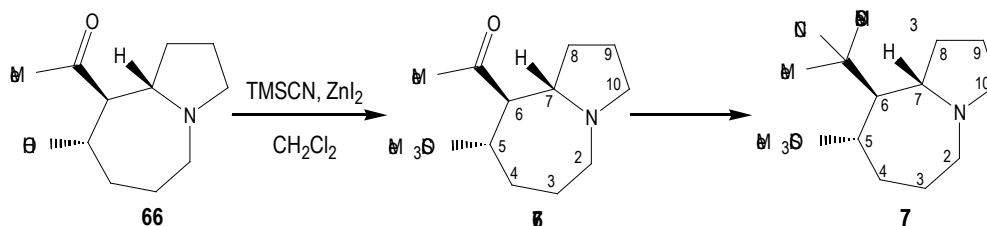
3.1.1.1. Mètode A



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 43 mg (0.22 mmol) de **66** en 0.4 ml d'EtOH. A continuació s'addicionen 29 ml (0.24 mmol) d'una dissolució 8.2 M de NaCN en aigua. Es disposa el matràs de reacció en un bany a $0\text{ }^\circ\text{C}$ i s'hi afegeixen 54 ml (0.50 mmol) d'una dissolució de H_2SO_4 al 50%.

Passada una hora una al·lquota de la mescla de reacció es neutralitza amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic. S'extreu amb cloroform, s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'espectre de ^1H -RMN mostra que el substrat de partida resta intacte. Es deixa la mescla a temperatura ambient i es controla a les 3 i a les 6 h comprovant-se de nou que **66** resta inalterat. Un control per ^1H -RMN als 3 dies de reacció presenta **66** i traces de l'olefina **75**.¹⁸ No s'aprecia la formació de la cianhidrina desitjada.

3.1.1.2. Mètode B



En un matràs de fons rodó d'1 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N_2 es disposen 45 mg (0.23 mmol) de **66** i 2.4 mg (0.01 mmol) de ZnI_2 en 0.1 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Es disposa el matràs de reacció a 0°C i s'hi addicionen amb xeringa 40 μl (0.30 mmol) de TMSCN. Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient.

Passada una hora una al·lquota de la mescla es tracta amb NH_4OH al 30% i s'extreu amb CH_2Cl_2 , s'asseca la fase orgànica amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'espectre de ^1H -RMN mostra la conversió quasi total de **66** a **76**. Així el primer equivalent de TMSCN ha servit per protegir l'hidroxil com a èter silílic. **^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)** δ : 3.88 (td, $J_{5,6}^a$ 9.1 Hz, $J_{5,4}^a$ 2.9 Hz, 1H: H_5), 3.01 (m, 3H), 2.78 (fals t, J^a 9.5 Hz, 1H: H_6), 2.33 (m, 2H: H_2 , H_{10}), 2.17 (s, 3H: Me), 2.2-1.3 (abs. complexa, 8H), 0.06 (s, 9H: Me_3Si).

S'afegeixen 40 μl més de TMSCN a la mescla de reacció a 0°C i es deixa evolucionar a temperatura ambient. A les 4 h es tracta una altre al·lquota de la reacció i s'enregistra l'espectre de ^1H -RMN i l'IR. En l'IR apareixen dos senyals d'intensitat semblant a 2256 i 1707 cm^{-1} , corresponents a l'absorció del grup nitril i del carbonil, respectivament. En l'espectre de ^1H -RMN de la mateixa al·lquota l'aparició de dos singlet a 1.61 i 1.59 ppm que integren més que el singlet a 2.17 ppm, corresponent al grup metil α -carbonílic de **76**, indiquen que s'està formant la cianhidrina **77** (es tracta d'una mescla de diastereòmers).

S'addiciona un tercer equivalent de TMSCN a 0°C i s' agita fins l'endemà a temperatura ambient.

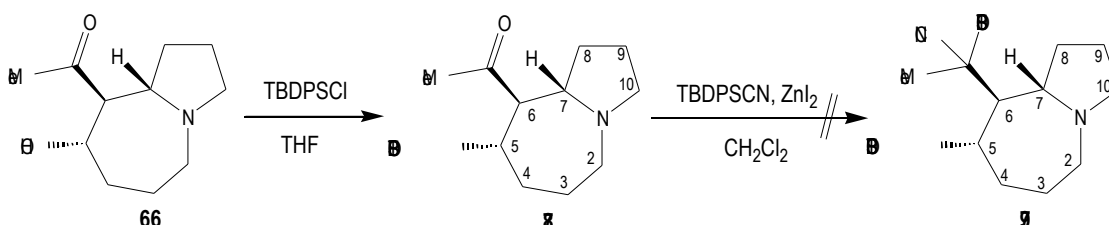
Passades unes 16 h es tracta la reacció i en l'espectre de ^1H -RMN, tot i que presenta els senyals poc resolts, ha desaparegut el singlet corresponent al grup metil α -carbonílic i s'observen senyals que quadren amb la cianhidrina **77**. **^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)** δ : 4.21 (m, 1H: H_5), 2.99 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.5-1.5 (abs. complexa, 11H), 1.59 (s, 3H: Me), 0.21-0.02 (abs. complexa, 9H: Me_3Si).¹⁹

¹⁸ Descrit a l'apartat 3.4.1.

¹⁹ L'espectre és complex ja que es tracta d'una mescla de diastereòmers i probablement hi ha rotació impedida entre el C_6 i el centre quiral creat.

Aquesta reacció s'ha intentat reproduir més de 10 cops i no s'ha tornat a aconseguir la cianhidrina. A més a més també s'ha intentat silar l'alcohol en primer lloc amb Me_3SiCl en absència d'una base externa i no s'aconsegueix la total conversió de **66** a **76**.

3.1.2. Obtenció de (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-*tert*-butildifenilsililoxi-1-azabícl[5.3.0]dec-6-il metil cetona, **78**. Intent d'obtenció de la cianhidrina **79**



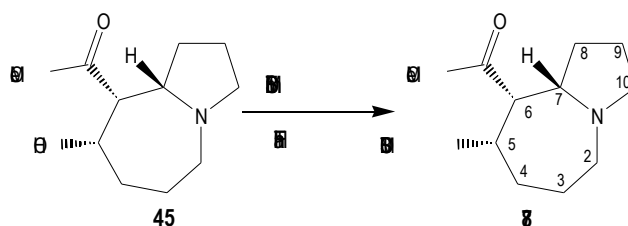
En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es dissolen 40 mg (0.20 mmol) de **66** en 0.4 ml de THF anhidre. Via xeringa s'hi addicionen 53 ml (0.20 mmol) de clorur de *t*-butildifenilsilil.

Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient. Passades 20 h es tracta la mescla de reacció diluint-la en Et_2O i neutralitzant-la amb una dissolució saturada de NaHCO_3 . Es separen les fases. La fase aquosa s'extreu un parell de cops amb Et_2O . S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO_4 anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda rendint 70 mg (80%) de cru. L'espectre de ^1H -RMN d'aquest mostra la presència del producte **78**. ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (m, 4H: Ph), 7.36 (m, 6H: Ph), 4.05 (m, 1H: H_5), 3.05-2.74 (abs. complexa, 4H), 2.5-1.4 (abs. complexa, 9H), 2.21 (s, 3H: Me), 0.95 (s, 9H: *t*Bu).

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es disposen els 70 mg de cru obtinguts. Tot seguit s'hi addicionen 0.3 ml d'una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen dissolent 160 mg (1.13 mmol) de TBDMSiCN i 10 mg (0.03 mmol) de ZnI_2 en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidre.

Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient. No s'aprecia la formació de la cianhidrina **79** ni per IR ni per ^1H -RMN.

3.2. Obtenció de (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **87**



En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es disolen 23 mg (0.11 mmol) de **45** en 0.2 ml de THF anhidre i s'hi addicionen 84 μ l (0.43 mmol) de TBDMSilm.

Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient. Passades 24 h es tracta la mescla de reacció diluint-la en CHCl_3 i basificant-la amb NH_4OH al 30%. Es separa la fase orgànica, s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

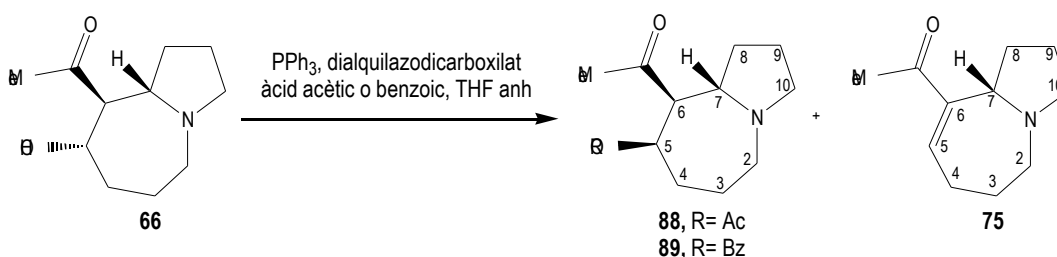
La cromatografia del cru en columna de gel de Al_2O_3 neutre i AcOEt com a eluent rendeix 24 mg (0.08 mmol, 71%) de **87**.

Dades espectroscòpiques de **87**

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (m, 1H: H_5), 3.63 (s, 3H: MeO), 3.15-2.90 (abs. complexa, 3H: H_2 , H_7 i H_{10}), 2.83 (m, 1H: H_6), 2.60-2.35 (abs. complexa, 3H: H_2 , H_4 i H_{10}), 2.00-1.40 (abs. complexa, 7H: 2H_3 , H_4 , 2H_8 , 2H_9), 0.82 (s, 9H: ^tBu), 0.01 (6H: 2Me). **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)** δ : 171.8 (C=O), 75.1 (C_5), 57.0 (C_7), 56.4/56.2 (C_2/C_{10}), 52.6 (C_6), 50.9 (OCH_3), 32.6/30.8 (C_4/C_8), 25.7 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 23.6/23.4 (C_3/C_9), 18.1 ($\text{C}(\underline{\text{Me}})_3$), 4.6 (MeSi), -5.1 (MeSi).

3.3. Intents d'inversió del centre hidroxilílic de **66** i **45**

3.3.1. Mitjançant la reacció de Mitsunobu



3.3.1.1. Mètode A

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N_2 es disposen 189 mg (0.72 mmol) de PPh_3 . A continuació s'hi addiciona una dissolució preparada amb 37 mg (0.21 mmol) de **66** en 1 ml de THF anhidre. Tot seguit s'afegeixen 49 μ l (0.87 mmol) d'àcid acètic glacial i sobre aquesta dissolució a 0 °C s'afegeixen 113 μ l (0.72 mmol) de DIAD.

Passada una hora de reacció a 0 °C, el control per ^1H -RMN d'una al·lota de la mescla de reacció ens permet comprovar que s'ha consumit **66**. Es tracta tota la mescla de reacció addicionant-la sobre HCl al 10% i s'extreu amb Et_2O . Tot seguit la fase aquosa es basifica amb una dissolució saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb Et_2O , s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 30 mg d'un cru oliós l'espectre de ^1H -

RMN del qual mostra la presència de l'olefina **75**¹⁸ i la formació d'un producte (aprox. 10%) que presenta absorció de multiplet a 5.3 ppm que podria correspondre al H₅ de **88**.

3.3.1.2. Mètode B

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂ es disposen 205 mg (0.78 mmol) de PPh₃. A continuació s'hi addiciona una dissolució preparada amb 40 mg (0.22 mmol) de **66** i 1 ml de THF anhidre. Tot seguit s'afegeixen 54 ml (0.94 mmol) d'AcOH glacial. Sobre aquesta dissolució a -20 °C s'afegeixen 123 ml (0.78 mmol) de DEAD.

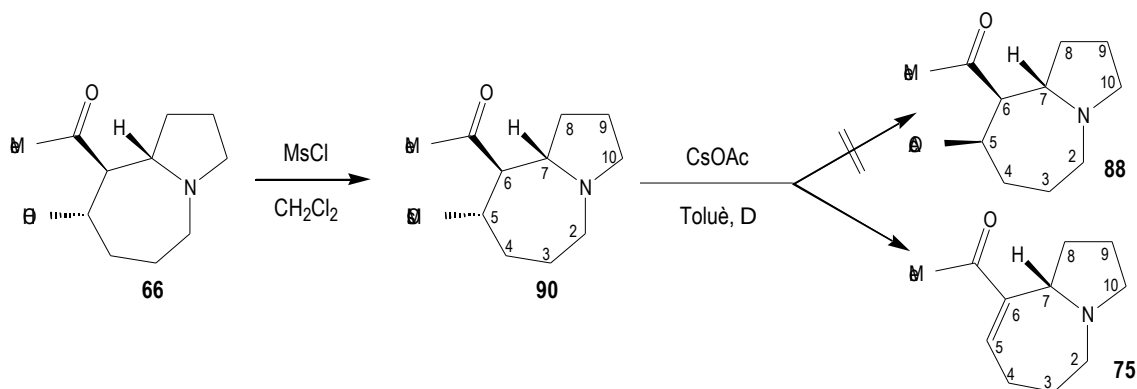
Passada una hora de reacció a la mateixa temperatura, s'extreu una al·lota²⁰ que s'addiciona sobre HCl al 10% i es renta amb Et₂O per tal d'extreure el DEAD i l'òxid de trifenilfosfina. Posteriorment es basifica la fase aquosa amb una dissolució saturada de NaHCO₃ en un bany a 0 °C i s'extreu amb Et₂O. L'anàlisi d'aquesta mostra per ¹H-RMN mostra que no s'ha consumit tot el substrat de partida **66** i que apareixen senyals de l'olefina **75**.¹⁸ El tractament de tota la mescla de reacció seguint el mateix procediment rendeix 35 mg d'un cru oliós l'espectre del qual mostra en relació 1:0.33, una mescla de **75** i **66** respectivament. No s'aprecia la formació del producte d'inversió **88**.

3.3.1.3. Mètode C

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂ es disposen 173 mg (0.66 mmol) de PPh₃. A continuació s'hi addiciona una dissolució preparada amb 37 mg (0.19 mmol) de **66** en 1 ml de THF anhidre. Tot seguit s'afegeixen 96 mg (0.79 mmol) d'BzOH. Sobre aquesta dissolució a -20 °C s'afegeixen 103 ml (0.66 mmol) de DEAD lentament.

Passada una hora i mitja a la mateixa temperatura, una al·lota de la mescla de reacció tractada com a l'apartat anterior mostra en l'espectre de ¹H-RMN una barreja d'olefina **75**¹⁸ i un altre compost, possiblement **89**, ja que presenta un multiplet a 5.1 ppm en una relació 12:1 respectivament.

3.3.2. A través de (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-mesiloxi-1-azabícl[5.3.0]dec-6-il metil cetona, **90**



²⁰ Es tracta intentant evitar l'eliminació per si no ha tingut lloc al llarg de la reacció.

3.3.2.1. Obtenció de **90**

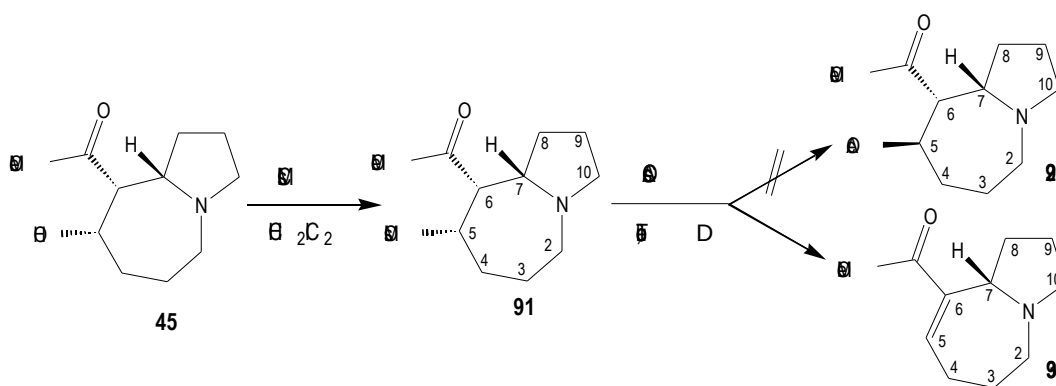
En un matràs de fons rodó de 5 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂ es disposen 46 ml (0.59 mmol) de clorur de mesil en 250 ml de CH₂Cl₂ anhidre i exempt d'etanol. Es col·loca el matràs de reacció en un bany a 0 °C i s'hi addiciona gota a gota una dissolució de 110 mg (0.56 mmol) de **66** en 250 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Es deixa evolucionar la mescla a temperatura ambient.

Es controla l'evolució de la reacció per capa fina i es dona per finalitzada passades 5 h quan ja no s'observa substrat de partida. Es basifica la mescla de reacció a 0 °C amb una dissolució saturada de NaHCO₃, es separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 2 ml). S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 126 mg (0.46 mmol, 82%) d'un cru oliós. L'espectre de ¹H-RMN permet comprovar que es tracta de **90** prou net per dur a terme la reacció següent. **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ: 4.76 (m, 1H: H₅), 2.93 (m, 4H: H₂, H₆, H₇, H₁₀), 2.81 (s, 3H: MeO), 2.37 (m, 2H), 2.18 (s, 3H: MeCO), 2.2-1.35 (abs. complexa, 8H).

3.3.2.2. Intent d'obtenció de **88**

En un matràs de fons rodó de 5 ml proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de N₂, es disposen 53 mg (0.21 mmol) del mesilat **90** i 118 mg (0.62 mmol) d'acetat de cesi anhidre en 0.5 ml de toluè anhidre. Via xeringa s'hi addicionen 27 mg (0.10 mmol) d'èter 18-corona-6 en 1.5 ml de toluè anhidre. S'escalfa la mescla de reacció a reflux de toluè. A les tres hores l'espectre de ¹H-RMN d'una al·lquota evaporada directament de la mescla de reacció ens mostra que ja s'ha consumit tot el substrat de partida. S'evapora el toluè a pressió reduïda, es dissol el residu en AcOEt i s'addiciona sobre HCl al 10%. Es separen les fases i la fase aquosa es basifica amb una dissolució saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb AcOEt. S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 30 mg d'un oli grogós que s'identifiquen com a **75**.¹⁸

3.3.3 A través de (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-mesiloxi-1-azabicclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **91**



3.3.3.1. Obtenció de **91**

En un matràs de fons rodó de 2 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂ es disposen 17 ml (0.22 mmol) de MsCl en 0.05 ml de CH₂Cl₂ anhidre. S'enfonsa el matràs en un bany a 0 °C i s'hi addiciona gota a gota una dissolució preparada amb 45 mg (0.21 mmol) de **45** en 0.2 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Es deixa evolucionar a temperatura ambient, controlant l'evolució per capa fina, i passades 5 h, es dona per acabada la reacció.

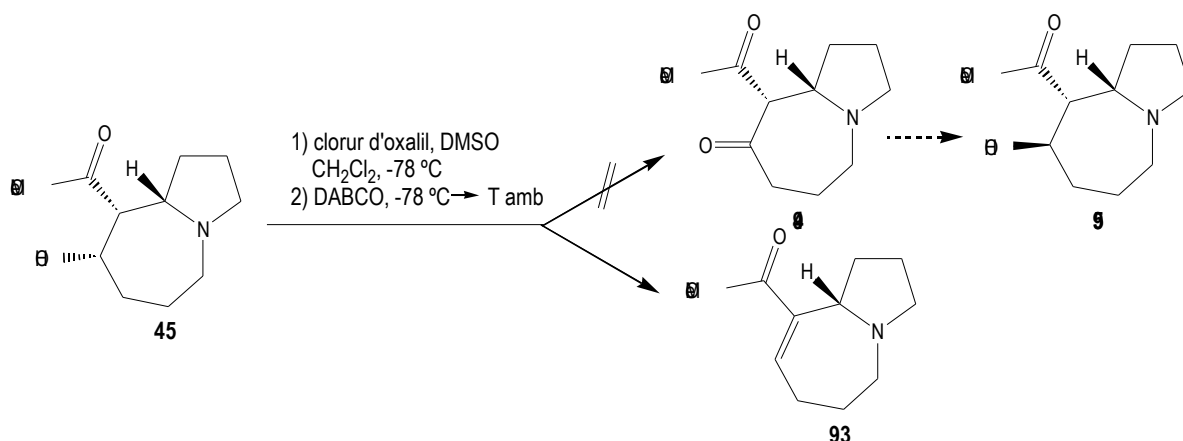
S'aboca la mescla de reacció sobre una dissolució saturada de NaHCO₃ a 0 °C i s'extreu el producte amb CH₂Cl₂. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre i es filtren. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 51 mg (0.18 mmol, 84%) d'un cru l'espectre de ¹H-RMN del qual ens mostra que es tracta de **91** prou net com per dur a terme la següent reacció.²¹ **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ: 4.75 (m, 1H: H₅), 3.68 (s, 3H: MeO), 3.2-2.9 (abs. complexa, 4H: H₂, H₆, H₇, H₁₀), 2.99 (s, 3H: MsO), 2.51 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.80-1.50 (abs. complexa, 4H).

3.3.3.2. Intent d'obtenció de **92**

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera de N₂ i refrigerant de reflux es disposen el cru anterior i 123 mg (0.64 mmol) de CsOAc anhidre i tot seguit s'hi addiciona una dissolució de 17 mg (0.06 mmol) d'èter 18-corona-6 en 2 ml de toluè anhidre.

S'enfonsa el baló en una bany de silicona i s'escalfa a reflux. Passades 2 h l'espectre de ¹H-RMN d'una alíquota mostra que s'ha consumit el substrat de partida. Es tracta tota la mescla de reacció igual que en l'apartat 3.3.2.2. i s'obtenen 25 mg d'un compost identificat com la olefina **93**.²²

3.3.4 Intents d'oxidació de **45** a la cetona **94**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es dissolen 14 ml (0.16 mmol) de clorur d'oxalil en 0.5 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Es disposa el matràs de reacció en un bany a

²¹ Un intent de purificació del mesilat per cromatografia en columna de gel de sílice rendeix una barreja de **91** i **93**

²² Descriu a l'apartat 3.4.2

-78 °C. S'addicionen 19 ml (0.26 mmol) de DMSO gota a gota. Passats 10 min s'addiciona d'un sol cop una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen de 25 mg (0.12 mmol) de **45** en 120 ml de CH₂Cl₂ anhidre. A continuació s'addicionen 338 mg (2.92 mmol) de DABCO dissolts en 1.5 ml de CH₂Cl₂ anhidre i es deixa la mescla de reacció 45 min a la mateixa temperatura.

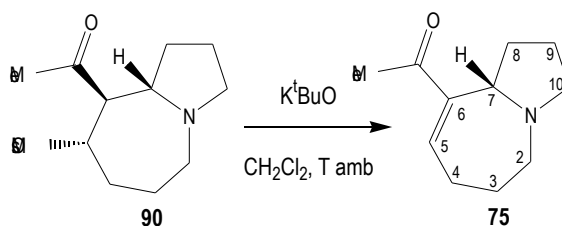
Passat aquest temps es tracta la mescla de reacció acidificant a 0 °C amb HCl 3 M. Es separen les fases i l'aquosa s'extreu amb Et₂O. Un cop rentada la fase aquosa es basifica a 0 °C amb una dissolució saturada de NaHCO₃ i s'extreu primer amb Et₂O i després amb cloroform. Ambdós extractes s'assequen per separat amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

L'espectre de ¹H-RMN del residu de la fase èterea indica que es tracta d'una mescla de **45** i **93** amb una relació 1:0.5, respectivament.

L'espectre de protó de l'extracte clorofòrmic mostra la presència majoritària de **45**, juntament amb un altre producte que no s'ha pogut identificar.

3.4. Síntesi de les olefines **75** i **93**

3.4.1. Obtenció d'1-azabiclo[5.3.0]dec-5-en-6-il metil cetona, **75**

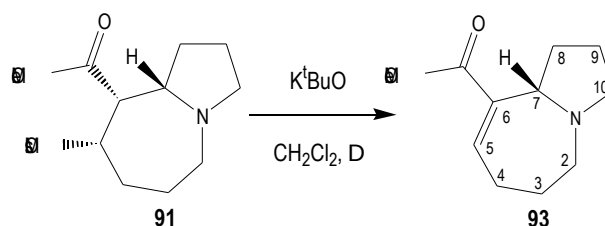


En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es disposen 59 mg (0.21 mmol) de **90** en 3 ml de CH₂Cl₂ i s'hi addicionen 24 mg (0.21 mmol) de *t*-butòxid potàsic. S'agita a temperatura ambient i es segueix l'evolució per capa fina. A les 3 h s'ha consumit el substrat de partida. La mescla de reacció es renta amb aigua i es separen les fases, s'extreu l'aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 3 ml), s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 38 mg de cru. La cromatografia en columna emprant gel de sílice i CHCl₃/MeOH/NH₄OH (9: 1: 0.1) com a eluent rendeix 30 mg (0.17 mmol, 79%) de **75**.

Dades espectroscòpiques de **75**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.77 (m, 1H: H₅), 3.37 (m, 1H: H₇), 3.05 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.77 (m, 1H: H₄), 2.50-2.04 (abs. complexa, 4H: H₂, H₄, H₈ H₁₀), 2.24 (s, 3H: Me), 1.90-1.40 (abs. complexa, 5H: 2H₃, H₈, 2H₉). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ: 200.8 (C=O), 147.5 (C₆), 142.0 (C₅), 64.1 (C₇), 56.7/53.3 (C₂/C₁₀), 33.0 (C₄), 26.8 (Me), 26.1/25.3/22.0 (C₃/C₈/C₉). **DEPT** i **COSY** enregistrats.

3.4.2. Obtenció d'1-azabíciclo[5.3.0]dec-5-en-6-carboxilat de metil **93**



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es disposen 48 mg (0.16 mmol) del cru del mesilat **91** en 2.5 ml de CH_2Cl_2 i s'hi afegeixen 18 mg (0.16 mmol) de *t*-butòxid potàsic. Es submergeix el matràs en un bany de silicona i s'escalfa a reflux. Es controla l'evolució de la reacció per ^1H -RMN. A les 3 hores s'ha consumit tot **91**.

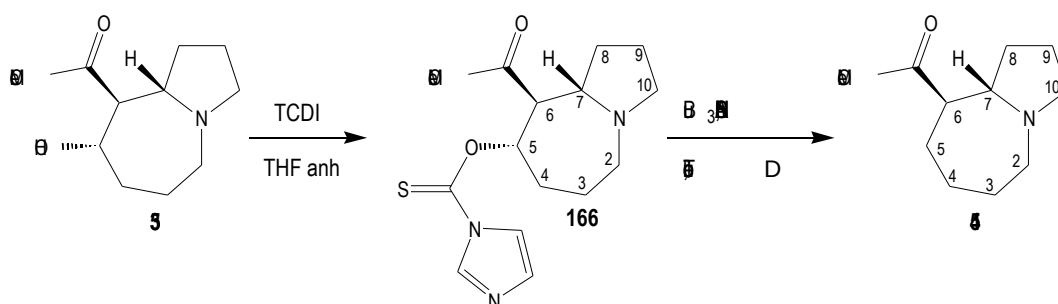
Es renta la mescla de reacció amb aigua i s'extreu la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (3 x 3 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 31 mg de cru. La cromatografia en columna de gel de sílice emprant com a eluent AcOEt rendeix 24 mg (0.12 mmol, 75%) d'olefina **93**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **93**

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 (ddd, $J=8.6$ Hz, $J'=3.7$ Hz, $J''=1.9$ Hz; 1H: H_5), 3.67 (s, 3H: CH_3O), 3.44 (m, 1H: H_7), 3.16 (m, 2H: H_2 , H_{10}), 2.66 (m, 1H: H_4), 2.37 (m, 3H: H_2 , H_8 , H_{10}), 2.10 (m, 1H: H_4), 1.95-1.45 (abs. complexa, 5H: 2H_3 , H_8 , 2H_9). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)** δ : 168.4 ($\text{C}=\text{O}$), 142.0 (C_5), 135.9 (C_6), 64.2 (C_7), 56.8/53.4 (C_2/C_{10}), 51.3 (Me), 33.1 (C_4), 26.0/25.0/22.0 ($\text{C}_3/\text{C}_8/\text{C}_9$). **COSY i DEPT** enregistrats. **EM m/z (%)**: 195 (M^+ , 33), 180 (M^+-CH_3 , 73), 136 ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$, 100), 108 (31), 96 (42), 80 (26), 55 (24), 41 (25). **EMAR(M^+)**: Calculada per $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 195.1259. Experimental 195.1257.

4. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA ESPIRÀNIC A L'ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECÀ

4.1 Desoxigenació de **53**¹⁰



4.1.1 Obtenció de (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-imidazolitiocarboniloxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 166

En un matràs de fons rodó de tres boques i 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 1.70 g (7.98 mmol) de **53** en 160 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 2.56 g (14.4 mmol) de TCDI i la mescla s'agita a temperatura ambient tota la nit.

Posteriorment s'evapora el THF a pressió reduïda i el residu obtingut es redissol en 80 ml de CHCl₃ i es renta amb aigua (2 x 50 ml). Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO₄ anhidre, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 2.70 g d'un cru oliós que s'identifica com a (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-imidazolitiocarboniloxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **166**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (s, 1H: Im), 7.53 (s, 1H: Im), 6.95 (s, 1H: Im), 5.69 (td, J_{5,6}=J_{5,4}=8.9 Hz, J_{5,4}=3.8 Hz, 1H: H₅), 3.58 (s, 3H: OCH₃), 3.08 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.96 (t, J_{6,7}=J_{6,5}=9.7 Hz, 1H: H₆), 2.82 (ddd, J_{7,6}=9.7 Hz, J_{7,8}^a 7.9 Hz, J_{7,8}^a 6.5 Hz, 1H: H₇), 2.47 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.15 (m, 2H: 2H₄), 1.92 (m, 2H: H₈, H₉), 1.81 (m, 1H: H₃), 1.67 (m, 3H: H₃, H₈, H₉). Sense més purificació es duu a terme la reacció següent.

4.1.2 Obtenció de (6*RS*,7*SR*)-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 54.

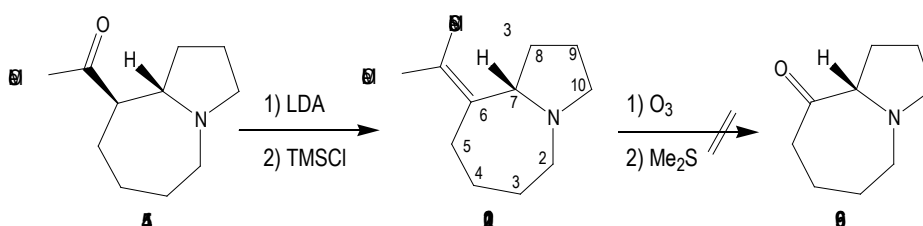
En un matràs de fons rodó de tres boques i 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux es disposen 8.6 ml (32.0 mmol) de Bu₃SnH en 60 ml de toluè anhidre. La mescla s'escalfa a reflux i s'hi afegeixen 196 mg (1.20 mmol) d'AIBN. A continuació s'hi addicionen via cànula gota a gota els 2.7 g del cru anterior dissolts en 160 ml de toluè anhidre.

La mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 30 min. Posteriorment es deixa refredar a temperatura ambient i s'extreu amb HCl al 10 % (4 x 90 ml). Seguidament la fase aquosa es basifica amb NH₄OH al 30 % fins a pH= 9-10 i s'extreu amb CHCl₃ (5 x 150 ml). Els extractes orgànics s'ajunten, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.76 g de cru.

La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant com a eluent una mescla d'AcOEt i MeOH 9:1 (Δ = 2 cm, h = 20 cm) ens permet obtenir 1.07 g (5.45 mmol, 68%) de (6*RS*,7*SR*)-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **54**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 3.64 (s, 3H: OCH₃), 3.02 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.70 (ddd, J^a 10.0 Hz, J^a 8.4 Hz, J^a 6.0 Hz, 1H: H₇), 2.37 (m, 3H: H₂, H₆, H₁₀), 2.06- 1.60 (m, 9H), 1.50 (m, 1H).

El rendiment global (2 passos) és del 68%.

4.2 Intent de formació d'1-azabícl[5.3.0]decan-6-ona, 96



En un matràs de fons rodó de 10 ml, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N_2 , es disposen 362 ml (2.56 mmol) d'isopropilamina en 3.2 ml de THF anh. Es submergeix el matràs de reacció en un bany a 0 °C i s'hi addicionen 1.6 ml (2.6 mmol) de Buli 1,6 M en hexà. Es canvia el bany per un de -78 °C i s'hi addicionen lentament 250 mg (1.27 mmol) de **54** en 4.6 ml de THF anh via xeringa. Es deixa 45 min a igual temperatura.

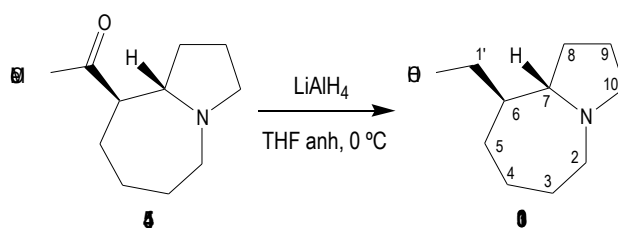
A continuació s'addicionen 323 ml de clorur de trimetilsilil i es deixa evolucionar 2 h a temperatura ambient. Tot seguit s'evapora el dissolvent i s'hi addicionen 2 ml de pentà, es filtra la dissolució obtinguda a través de *celite* i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 461 mg de cru l'espectre que s'analitza per 1H -RMN i s'identifica com a **102**. 1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) d: 3.48 (s, 3H: Me), 2.95 (m, 3H: H_2 , H_7 , H_{10}), 2.26 (m, 2H: H_2 , H_{10}), 2.1-1.3 (abs. complexa, 10H), 0.19 (s, 9H: Me_3SiO).

En un matràs per ozonitzar es dissol el cru en 10 ml de $MeOH/CH_2Cl_2$ (5:1), es col·loca en un bany a -78 °C i es satura la dissolució d'ozó. Passats 10 min s'hi fa passar ozó fins que la dissolució ha passat del color groc inicial a blau. Es fa passar nitrogen per desplaçar l'ozó que resti en la mescla de reacció.

Tot seguit s'addicionen 615 ml (8.38 mmol) de Me_2S sobre la mescla de reacció a -78 °C i es deixa reaccionant durant 1 h a aquesta temperatura i 1.5 h a temperatura ambient.

S'evapora el dissolvent i s'obtenen 370 mg d'un residu oliós de color marró que analitzat per capa fina i 1H -RMN mostra una mescla complexa de productes. Es separen els solubles en medi àcid dels insolubles. La fracció soluble en àcid es basifica rentant-la amb una dissolució saturada de $NaHCO_3$. Després es cromatografia en columna de gel de sílice, però no s'aconsegueix separar cap compost identificable.

4.3 Obtenció de (6*RS*,7*SR*)-6-hidroximetil-1-azabicclo[5.3.0]decà, **103**

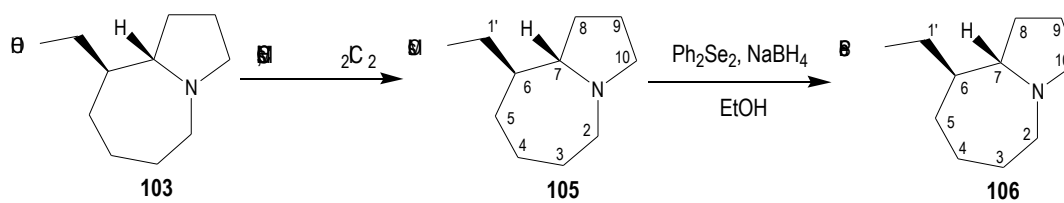


En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es disposen 215 mg (5.65 mmol) de $LiAlH_4$. Tot seguit s'hi afegeixen 10 ml de THF anhidre i es refreda el matràs de reacció en un bany a 0 °C. En un altre matràs de fons rodó de 25 ml proveït d'agitació magnètica es prepara una dissolució amb 500 mg (2.57 mmol) de l'èster **54** en 11 ml de THF anhidre i s'addiciona via cànula al matràs que conté la suspensió de $LiAlH_4$. Es deixa evolucionar la reacció a la mateixa temperatura, controlant-ne l'avanç per capa fina. Passada una hora, quan ja no es detecta substrat de partida, s'aboca la mescla de reacció sobre una dissolució preparada amb 26 ml d'AcOEt i 4.5 ml de NH_4OH al 30%. S'agita durant uns 10 min i es filtra al buit a través d'una placa fritada que conté *celite*.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 504 mg d'un cru oliós. La purificació per columna utilitzant Al_2O_3 neutra i AcOEt com a eluent rendeix 412 mg (2.44 mmol, 95%) de l'alcohol **103**.

Dades espectroscòpiques de 103

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 3.49 (dd, $J_{gem}=10.4$ Hz, $J_{1'6}=3.4$ Hz, 1H: H_{1'}), 3.30 (dd, $J_{gem}=10.4$, $J_{1'6}=7.6$, 1H:H_{1'}), 3.13 (s ampla, 1H:OH), 2.95 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.17 (m, 2H: H₂, H₁₀), 1.97 (m, 2H), 1.84-1.40 (abs. complexa, 10 H). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 68.1(C₇), 65.5 (C_{1'}), 58.1/56.1 (C₂,C₁₀), 48.2 (C₆), 32.3/29.1/28.5/23.5/22.6 (C₃/C₄/C₅/C₈/C₉). **COSY i DEPT** enregistrats. **IR (film)**: n 3353 (banda ampla), 2924 (i), 2872 (i), 2807 (i), 1585 (m), 1455 (i), 1390 (m), 1331 (m), 1266 (m), 1227 (m), 1201 (m), 1156 (m), 1078 (i), 1052 (i), 1019 (i) cm⁻¹. **EM m/z (%)**: 170 (M⁺+1, 27), 169 (M⁺, 45), 168 (15), 152 (M⁺-OH, 65), 138 (M⁺-CH₂OH, 14), 124 (18), 110 (69), 96 (84), 83 (100), 70 (41), 50 (37), 41 (45). **EMAR (M⁺)**: Calculada per C₁₀H₁₉NO 169.1467. Experimental 169.1458.

4.4 Síntesi de 6-metilen-1-azabíciclo[5.3.0]decà, 97**4.4.1 Obtenció de (6*RS*,7*SR*)-6-fenilselenometil-1-azabíciclo[5.3.0]decà, 106**4.4.1.1. Obtenció de (6*RS*,7*SR*)-6-mesiloximetil-1-azabíciclo[5.3.0]decà, 105

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es disposen 380 ml (5.00 mmol) de MsCl en 1 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Es submergeix el matràs en una banya a 0 °C i s'hi addiciona gota a gota una dissolució preparada amb 412 mg (2.42 mmol) de **103** en 2 ml de CH₂Cl₂. Un cop acabada l'addició es treu el bany i la mescla de reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient. Es controla la reacció per capa fina i es dona per acabada a les 5 h quan ja no s'observa **103**.

Es dilueix la mescla de reacció en 10 ml de CH₂Cl₂ i es renta amb aigua per hidrolitzar l'excés de MsCl, tot seguit es basifica amb NH₄OH al 30%, es separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). S'asseca la fase orgànica, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda rendint 553 mg de cru l'espectre de ¹H-RMN del qual correspon a **105**, prou net per dur a terme la reacció següent. La purificació d'una mostra per al seu anàlisi es realitza per cromatografia utilitzant Al₂O₃ neutre i AcOEt com a eluent.

Dades espectroscòpiques de 105

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 4.05 (m, 2H: CH₂OMs), 3.10-2.85 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.94 (s, 3H: MeSO₃-), 2.35-1.90 (abs. complexa, 4H), 1.85-1.40 (abs. complexa, 10H). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 72.8 (CH₂OMs), 67.1 (C₇),

58.1/56.0 (C_2/C_{10}), 45.6 (C_6), 37.2 ($MeSO_3$), 32.3/29.3/28.8/23.2/22.7 ($C_3/C_4/C_5/C_8/C_9$). **DEPT** enregistrat. **IR** (film): ν 2931 (i), 2868 (m), 2805 (m), 1735 (f), 1644 (f), 1455 (m), 1356 (i), 1201 (f), 1173 (i) cm^{-1} . **EM m/z (%)**: 247 (M^+ , 5), 168 ($M^+-CH_3SO_2$, 6), 152 (M^+-MsO , 100).

4.4.1.2. Obtenció de (6*RS*,7*SR*)-6-fenilselenometil-1-azabicyclo[5.3.0]decà, **106**

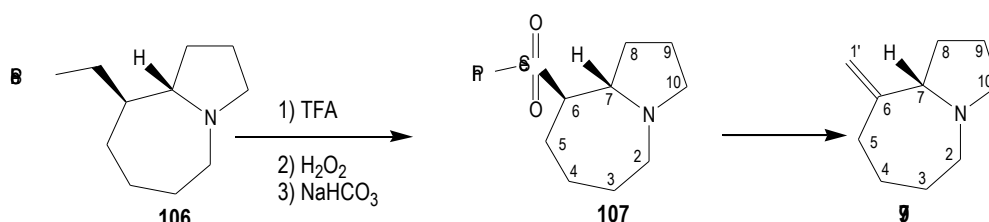
En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es disposen 618 mg (1.94 mmol) de Ph_2Se_2 en 9 ml d'EtOH absolut. Tot seguit s'hi addicionen fraccionadament 157 mg (4.12 mmol) de $NaBH_4$. La dissolució passa de groga a transparent. A continuació s'hi addiciona una dissolució preparada amb el cru del mesilat **105** en 6 ml d'EtOH absolut. S'escalfa la reacció a reflux i al cap d'una hora per capa fina s'observa la desaparició de **105**. Es dilueix la mescla de reacció amb 80 ml d'Et₂O i es renta amb NaOH 2 M (2 x 20 ml) i amb una dissolució saturada de NaCl. S'asseca la fase orgànica, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 734 mg de cru, la cromatografia en columna del qual amb Al_2O_3 neutre i AcOEt com a eluent rendeix 487 mg (1.32 mmol) de **106**.

El rendiment de les dues etapes es del 65%.

Dades espectroscòpiques de **106**

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50 (m, 2H: Ph), 7.26 (m, 3H: Ph), 3.04 (m, 3H: H_2 , H_{10} , $H_{1'}$), 2.75 (dd, $J_{gem} = 11.0$ Hz, $J_{1,6} = 8.8$ Hz, 1H: $H_{1'}$), 2.30 (m, 2H: H_2 , H_{10}), 2.08 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.70 (m, 8H), 1.47 (m, 1H). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$)** δ : 132.7/131.0/129.0/126.7 (Ph), 71.1 (C_7), 58.5/55.9 (C_2/C_{10}), 46.5 (C_6), 34.1 ($C_{1'}$), 32.5/31.2/29.2/23.4/22.6 ($C_3/C_4/C_5/C_8/C_9$). **DEPT** enregistrat. **IR** (film): ν 3065 (f), 3048 (f), 2931 (i), 2859 (m), 2801 (m), 1970-1600 (bandes Ar, f), 1579 (m), 1474 (m), 1442 (m), 1390 (f), 1331 (f), 1299 (f), 1267 (f), 1208 (m), 1149 (m), 1065 (m), 1019 (m), 733 (i), 688 (i) cm^{-1} . **EM m/z (%)**: 152 ($M^++1-PhSe$, 100), 70 (29).

4.4.2. Oxidació de **106**



4.4.2.1. A 0 °C:

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat es dissolen 222 mg (0.72 mmol) de **106** en 4 ml de clorur de metilè. S'addicionen 57 ml (0.72 mmol) d'àcid trifluoroacètic i es disposa el matràs de reacció en un bany d'aigua i gel. S'addicionen 74 ml (0.72 mmol) d' H_2O_2 al 30% al llarg de 10 min i es deixa evolucionar a T amb. Es repeteix la mateixa

addició a cada hora afegint un total de 4 equivalents (2.9 mmol) d'oxidant. Després de 5 h es dona per acabada la reacció (cromatografia en capa fina MeOH/CHCl₃ 1:9). Es basifica la mescla amb amoníac i s'extreu amb clorur de metilè (4 x 5 ml). S'obtenen 126 mg del fenilselenòxid **107** i l'olefina **97** en proporció ~1:7, d'acord amb l'anàlisi per ¹H-RMN.²³ El rendiment d'obtenció de **97** és del 70%. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.78 (s ample, 1H: H₁), 4.70 (s ample, 1H: H₁), 3.01 (m, 3H: H₂, H₇, H₁₀), 2.5-1.5 (abs. complexa, 9 H), 1.30 (m, 1H).

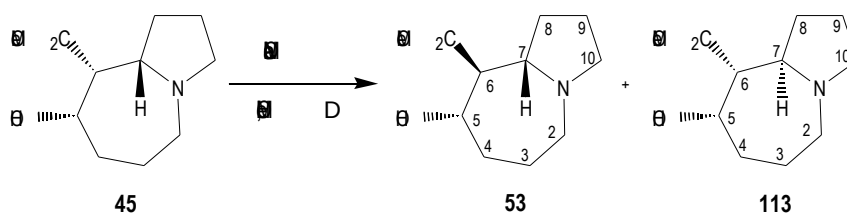
En intentar escalfar la mostra per tal d'afavorir l'eliminació del selenòxid restant, l'olefina **97** descomposa.

4.4.2.2. A reflux de clorur de metilè:

En un matràs de fons rodó de dues boques de 10 ml de capacitat, proveït de refrigerant de reflux i d'agitació magnètica, es disposen 22 mg (0.07 mmol) de **106** en 1 ml de CH₂Cl₂. Tot seguit s'hi addicionen 6 ml d'àcid trifluoroacètic. S'escalfa la mescla de reacció a reflux i s'hi addicionen 4 x 7ml (4x 0.07 mmol) d'H₂O₂ al 30% a llarg de 4 h.

Passada una altra hora de reacció, es renta la mescla amb una dissolució saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂, s'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins que resten uns 2 ml de CH₂Cl₂. L'espectre de ¹H-RMN d'una mostra ens permet identificar el cru resultant com l'olefina **97**. Mitjançant aquestes condicions s'aconsegueix afavorir l'eliminació del selenòxid i disminuir la formació de selenona **107**. No s'evapora a sequedat per evitar la descomposició de l'olefina i la dissolució obtinguda es prou neta per assajar l'obtenció de l'epòxid **98**.

4.5 Estudi d'obtenció de **53** per epimerització de **45**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica es disposen 100 mg (0.47 mmol) de **45** en 1 ml de MeOH i s'hi afegixen 2.5 mg (0.05 mmol) de MeONa. S'escalfa a reflux durant 24 h, quan els diferents controls per ¹H-RMN mostren que la reacció no evoluciona més. S'evapora el metanol a pressió reduïda i es dissol l'oli restant en 3 ml de CHCl₃, es renta amb aigua, es separa la fase orgànica i s'extreu l'aquosa amb CHCl₃ (2 x 3ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre i es filtren. S'obtenen 99 mg de cru, l'espectre del qual mostra que es tracta de tres estereoisòmers. De la cromatografia en columna de gel de sílice emprant AcOEt/MeOH (9:1) com a eluent, s'obtenen per ordre d'elució:

²³ Els senyals assignables a la selenona **107** són les absorcions aromàtiques a 7.75 i 7.55 ppm en relació 2:3, la resta d'absorcions apareixen solapades amb les de l'esquelet de **97**.

- 60 mg de **53**/**113** (1: 0.2). Senyals assignables a **113** en l'espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 4.17 (ddd, $J_{5,4}=7.9$ Hz, $J_{5,6}=4.2$ Hz, $J_{5,4}=2.2$ Hz, 1H: H_5), 3.67 (s, 3H: OCH_3), 2.77 (dd, $J_{6,7}=10.0$ Hz, $J_{6,5}=4.0$ Hz, 1H: H_6).

- 32 mg de **45**/**53**/**113** (0.17: 1: 0.17).

El rendiment de recuperació de **45** és del 4%.

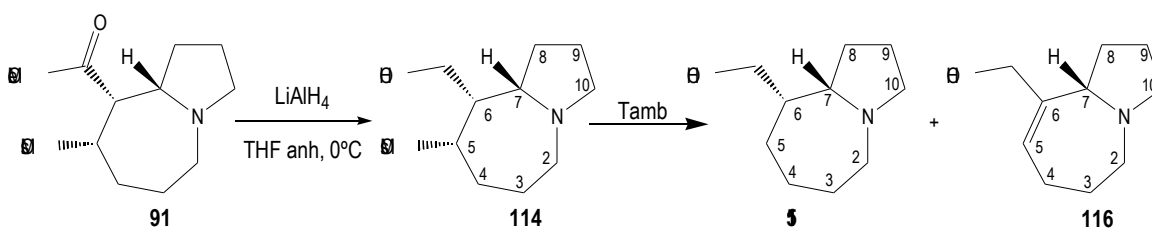
El rendiment de **53** és del 63%.

El rendiment de (5*RS*,6*SR*,7*SR*)-5-hidroxi-1-azabiclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **113**, és del 25%.

4.6 Estudis d'obtenció de (6*RS*,7*RS*)-6-hidroximetil-1-azabiclo[5.3.0]decà, **115**

4.6.1. Reducció de **91**

4.6.1.1. Mètode A



En un matràs de fons rodó de 5 ml proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es disposen 12 mg (0.32 mmol) de LiAlH_4 en 1 ml de THF anhidre. S'enfonsa el matràs en un bany a 0°C . Via xeringa s'addicionen 23 mg (0.08 mmol) de **91** dissolts en 1.5 ml de THF anhidre.

La reacció es segueix per capa fina. A les dues hores ja no queda material de partida i no sembla que la reacció evolucioni més.

Es tracta una alíquota de la reacció adicionant-la sobre una dissolució preparada amb 1.2 ml d'AcOEt i 0.3 ml de NH_4OH al 30%, s'agita i al cap d'una estona es filtra a través de *celite*. Tot seguit s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'espectre de ^1H -RMN concorda amb el producte **114**, que conserva el grup MsO . ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 4.81 (ddd, $J=11.7$ Hz, $J'=5.6$ Hz, $J''=3.8$ Hz, 1H: H_5), 4.09 (m, 2H: $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.07 (m, 4H), 3.01 (s, 3H: OMs), 2.65 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.15-1.6 (abs. complexa, 8H).

Com que hi ha un gran excés de LiAlH_4 es deixa que la reacció evolucioni a temperatura ambient. És molt lenta. Passats tres dies per capa fina es comprova que ja no queda mesilat intermedi **114** però que s'han format dos productes. Es tracta la mescla de reacció tal com s'ha explicat per l'alíquota. S'obtenen 13 mg de cru. L'espectre de ^1H -RMN del qual ens permet veure que majoritàriament s'ha format l'alcohol insaturat **116** i traces de l'alcohol **115**.

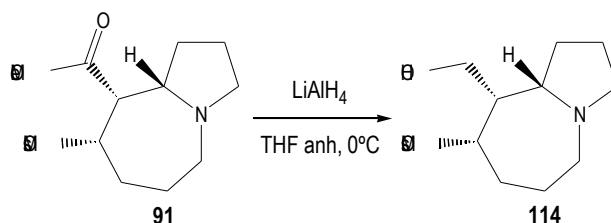
La microcolumna del cru emprant Al_2O_3 neutre i AcOEt com a eluent rendeix en el següent ordre:

- 2 mg (0.01 mmol) de **116**. ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 5.95 (t ample, 1H: H_5), 4.07 (m, 2H: $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.28 (m, 2H), 3.17 (ddd, $J_{\text{gem}}=10.7$ Hz, $J'=7.3$ Hz, $J''=3.8$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J'=8.8$ Hz, $J''=4.6$ Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.00-1.50 (abs. complexa, 8H).

- 6 mg d'una mescla 2:1 de **116** i **115** respectivament.²⁴

El rendiment d'obtenció de **115** és del 15% i el de **116** és del 46%.

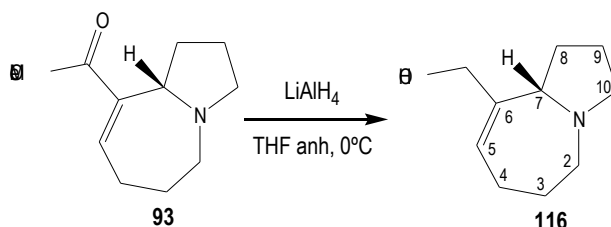
4.6.1.2. Mètode B



En un matràs de fons rodó de 5 ml proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es disposen 10 mg (0.26 mmol) de LiAlH_4 en 1 ml de THF anhidre. S'enfonsa el matràs de fons rodó en un bany a 0°C . Via xeringa s'addicionen 38 mg (0.13 mmol) de **91** dissolts en 1.5 ml de THF anhidre.

La reacció es segueix per capa fina. A les dues hores s'ha format **114**. Es tracta la mescla de reacció addicionant-la sobre una dissolució preparada amb 2 ml d'AcOEt i 0.3 ml de NH_4OH al 30%, s'agita i al cap d'una estona es filtra a través de *celite*. Tot seguit s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 34 mg (0.131 mmol, 100%) de **114**.

4.6.2. Obtenció de 6-hidroximetil-1-azabicyclo[5.3.0]dec-5-è, **116**



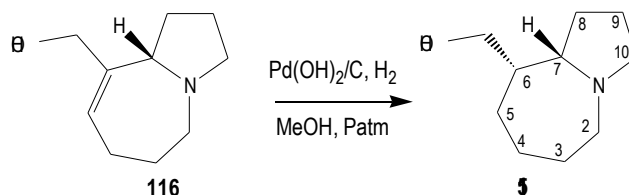
En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es disposen 14 mg (0.36 mmol) de LiAlH_4 en 2 ml de THF anhidre. S'enfonsa el matràs de reacció en un bany a 0°C i s'hi addicionen via xeringa 34 mg (0.17 mmol) de **93** dissolts en 2 ml de THF anhidre.

Passada una hora de reacció es tracta la mescla addicionant-la sobre una dissolució preparada amb 2 ml d'AcOEt i 0.35 ml de NH_4OH al 30%. S'agita una estona i es filtra a través de *celite*. S'obtenen 44 mg de cru.

La cromatografia en columna emprant Al_2O_3 i AcOEt com a eluent (augmentant la polaritat gradualment amb MeOH fins al 10%) rendeix 23 mg (0.14, 82%) de **116**.

²⁴ Descripció de l'espectre de ^1H -RMN de **115** en l'apartat 4.6.3.

4.6.3. Obtenció de (6*RS*,7*RS*)-6-hidroximetil-1-azabícl[5.3.0]decà, **115**



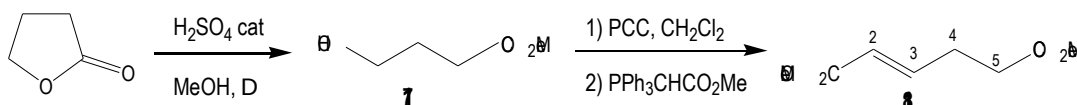
En un matràs de dues boques de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10 mg (0.06 mmol) de **116** en 2 ml de MeOH i s'hi addicionen 4 mg de Pd(OH)₂ sobre carboni. S'hidrogena a pressió atmosfèrica. Passades 20 h es filtra la mescla de reacció al buit a través de *celite*. S'obtenen 12 mg de cru.

La cromatografia en columna de gel de sílice emprant Al₂O₃ neutre i AcOEt com a eluent permet obtenir 8 mg (0.05 mmol, 83%) de **115**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 3.60 (dd, J_{gem}=10.5 Hz, J=3.5 Hz, 1H: -CH₂OH), 3.45 (dd, J=6.8 Hz, J_{gem}=10.5 Hz, 1H: -CH₂OH), 3.06 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.28 (m, 2H: H₂, H₁₀), 2.09 (m, 2H), 2-1.5 (abs. complexa, 10H).

5. AVANÇOS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES D'*STEMONA* UTILIZANT NOUS MODELS

5.1. Síntesi de (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-hidroxi-2-oxo-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **123**²⁵

5.1.1. Obtenció d'(*E*)-2-hexendioat de metil, **118**²⁶



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 5.0 g (0.058 mol) de γ-butirolactona en 120 ml de MeOH anhidre. A continuació s'hi addicionen 6 gotes d'H₂SO₄ concentrat i la mescla s'escalfa a reflux durant 5 h.

Passat aquest temps, es refreda la mescla de reacció en un bany d'aigua-gel i s'hi addicionen 0.6 g de NaHCO₃. Passats 10 min es filtra la mescla de reacció per eliminar l'excés de base i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se una barreja en proporció 1:1 de γ-butirolactona i 4-hidroxibutanoat de metil, **117**, segons l'espectre de ¹H-RMN.²⁷ ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 3.66 (t, J_{4,3}=6.2 Hz, 2H: 2H₄), 3.66 (s, 3H; OMe), 2.43 (t, J_{2,3}=7.3 Hz, 2H: 2H₂), 1.86 (fals q, J^a 6.6 Hz, 2H: 2H₃), 1.76 (s ample, OH).

²⁵ Aquesta síntesi l'ha estudiat Blanco, P: Treball de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona. 2001, i en el present treball s'ha escalat.

²⁶ Huckster, M.; Taylor, R.J.K. *Synthesis* **1982**, 23, 881-2.

²⁷ Quan s'ha escalat la reacció s'ha observat que a més quantitat de lactona de partida menys rendiment global s'obté, ja que al evaporar el metanol en l'obertura de la lactona no es pot evitar la retrociclació. Blanco, P. està estudiant una millor alternativa per obtenir **118**.

En un matràs de fons rodó, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una suspensió de 12.5 g (0.058 mol) de PCC en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Sobre aquesta dissolució s'addiciona via cànula una dissolució del cru anterior d'obtenció de **117** en 24 ml de CH_2Cl_2 anhidre.

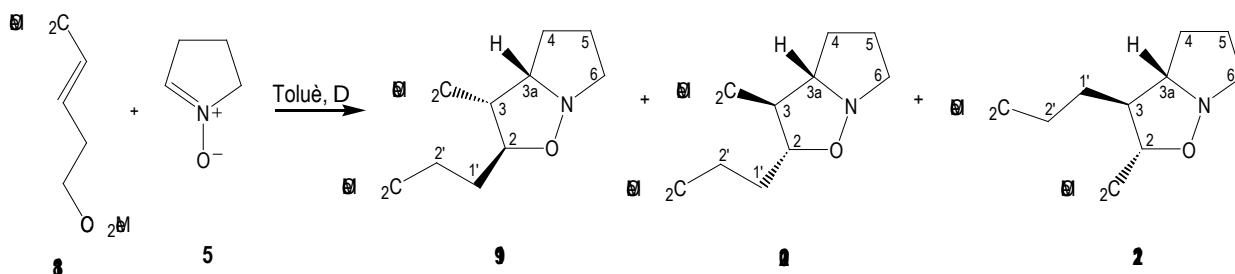
Es deixa evolucionar a temperatura ambient i es controla per cromatografia de capa fina (Et_2O / hexà 1:1). A les 4 h de reacció s'afegeixen 250 ml d'èter dietílic i s'agita durant 10 min. A continuació es decanta la fase líquida i el sòlid restant es renta amb èter dietílic (2 x 150 ml). Les fraccions orgàniques es filtren per gravetat, es concentren a pressió reduïda fins uns 70 ml i es filtren a través de *celite*.²⁸

Es disposa el filtrat en un matràs de fons rodó de 250 ml proveït d'agitació magnètica i s'hi addiciona fraccionadament al llarg d'una hora 9.77 g (0.029 mol) de (metoxycarbonilmetil)trifenilfosforà. Es deixa evolucionar la reacció durant tota la nit.

L'endemà un control per capa fina permet comprovar que s'ha consumit tot l'aldehid. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu sòlid obtingut es renta successives vegades amb hexà. Els extractes orgànics es filtren i s'evaporen a pressió reduïda rendint 5.0 g de cru.

La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant com a eluent una mescla d'hexà/ Et_2O 2:1 rendeix 2.57 g (0.015 mmol, 27%) de **118**.²⁹ **¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3)** d: 6.93 (dt, $J_{3,2}=15.8$ Hz, $J_{3,4}=6.5$ Hz, 1H: H_3), 5.84 (dt, $J_{2,3}=15.8$ Hz, $J_{2,4}=1.4$ Hz, 1H: H_2), 3.70 (s, 3H: OCH_3), 3.66 (s, 3H: OCH_3), 2.48 (m, 4H: 2H_4 i 2H_5).

5.1.2 Cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona 5 a 118.



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 1.77 g (10.3 mmol) de **118** i 1.49 g (17.5 mmol) de la nitrona **5** en 10 ml de toluè. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es controla la seva evolució per cromatografia de capa fina (AcOEt). A les 4 h es dona per acabada la reacció quan ja no s'observa el dipolaròfil de partida.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 2.6 g d'un cru oliós que s'identifica com **119**, però la cromatografia en columna emprant gel de sílice i AcOEt com a eluent ($\Delta=3$ cm, $h=30$ cm) rendeix per ordre d'elució:

- 1.79 g (6.96 mmol) de barreja **119/120** (1:0.1).
- 472 mg (1.84 mmol) de barreja **119/121** (1:0.15).
- 29 mg (0.11 mmol) de **119**.

El rendiment global de la reacció és del 86%. El rendiment de l'adducte *endo* **119** és del 77%.

²⁸ No s'evapora a sequedat donada la gran volatilitat l'aldehid.

²⁹ DiRenzo, G.M.; White, P.S.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6225-34.

La selectivitat obtinguda és de 33.3:2.7:1 **119** (*endo*) / **120** (*exo*) / **121** (*regio*).

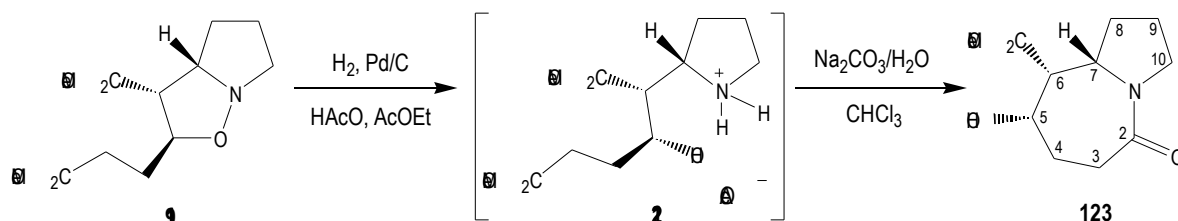
Tot i que la presència dels altres isòmers és poc apreciable és molt important purificar bé l'adducte *endo*, ja que si s'arrosseguen impureses dels altres adductes ens portaran a nous subproductes en les següents reaccions. Una segona columna de les dues primeres fraccions per separat emprant hexà/ AcOEt (de 5:1 a 2:1) permet separar 1.85 g (7.20 mmol, 70%) d'adducte *endo*-**119** pur.

119:³⁰ ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.24 (td, $J_{2,1}^a J_{2,3}^a$ 8.2 Hz, $J_{2,1}=4.1$ Hz, 1H: H₂), 3.87 (fals q, $J_{3a,3}^a J_{3a,4}^a J_{3a,4}^a$ 7.9 Hz, 1H: H_{3a}), 3.68 (s, 3H: CH₃), 3.63 (s, 3H: CH₃), 3.26 (t, $J_{3,2}^a J_{3,3a}^a$ 8.0 Hz, 1H: H₃), 3.12 (m, 2H: 2H₆), 2.42 (ddd, $J_{gem}=16.0$ Hz, $J_{2',1'}=9.1$ Hz, $J_{2',1'}=6.2$ Hz, 1H: H_{2'}), 2.35 (ddd, $J_{gem}=16.0$ Hz, $J_{2',1'}=9.1$ Hz, $J_{2',1'}=6.2$ Hz, 1H: H_{2'}), 2.12-1.74 (abs. complexa, 4H: 2H_{1'}, H₄, H₅), 1.68 (m, 1H: H₅), 1.53 (m, 1H: H₄).

120:³¹ ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.02 (td, $J_{2,1}^a J_{2,3}^a$ 8.4 Hz, $J_{2,1}=3.9$ Hz, 1H: H₂), 3.9 (m, 1H: H_{3a}), 3.71 (s, 3H: CH₃), 3.64 (s, 3H: CH₃), 3.28 (m, 1H: H₆), 2.85 (m, 1H: H₆), 2.66 (dd, $J_{3,2}=8.4$ Hz, $J_{3,3a}=5.2$ Hz, 1H: H₃), 2.43 (m, 2H: 2H₂), 2.3-1.6 (abs. complexa, 6H: 2H_{1'}, 2H₄, 2H₅).

121:³¹ ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.10 (d, $J_{2,3}=7.7$ Hz, 1H: H₂), 3.74 (s, 3H: CH₃), 3.49 (s, 3H: CH₃), 3.58 (m, 1H: H_{3a}), 3.43 (m, 1H: H₆), 3.02 (m, 1H: H₆), 2.38 (m, 2H: 2H₂), 2.1-1.6 (abs. complexa, 6H: 2H_{1'}, 2H₄, 2H₅).

5.1.3 Obtenció de **123**



En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissol 1.00 g (3.89 mmol) de **119** en 16 ml d'AcOEt d'HPLC. A continuació s'hi afegeixen 1.1 ml d'HAcO glacial (19.5 mmol) i 260 mg de pal ladi sobre carboni. Es connecta el matràs a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i a temperatura ambient. Es controla l'evolució per ¹H-RMN i es dona per acabada a les 20 h de reacció quan ja no s'observa substrat de partida.

Es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda, obtenint-se un residu que analitzat per ¹H-RMN encaixa amb **122**.

El cru obtingut es dissol en 15 ml d'H₂O, s'afegeixen 50 ml de CHCl₃, i amb agitació magnètica, s'hi addiciona Na₂CO₃ fraccionadament fins a pH 9 de la fase aquosa.³² S'agita durant 5 h per tal d'assegurar la ciclació completa. Es separen les fases, i s'extreu l'aquosa amb CHCl₃ (4 x 30 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 843 mg (3.72 mmol, 95 %) de **123**, sòlid blanc prou net per a dur a terme la reacció següent. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 3.87 (dd, $J_{7,8}^a J_{7,8}^a$ 7.1 Hz, 1H: H₇), 3.81 (dt,

³⁰ Caracteritzat de forma completa per Blanco, P.

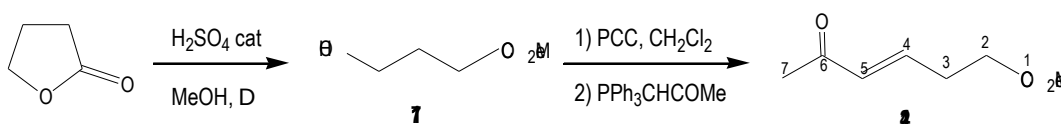
³¹ Dades tretes d'una fracció de la columna on aquest isòmer és el majoritari.

³² Ja que si es basifica amb NH₄OH es forma acetat amònic que es difícil de separar.

$J_{5,4}=6.2$ Hz, $J_{5,6}^a J_{5,4}^a 4.7$ Hz, 1H: H_5), 3.69 (m, 1H: H_{10}), 3.69 (s, 3H: OCH_3), 3.26 (dt, $J_{gem}=11.4$ Hz, $J_{10,9}=7.6$ Hz, 1H: H_{10}), 3.04 (d, $J_{6,5}=4.7$ Hz, 1H: H_6), 2.85 (banda ampla, OH), 2.55 (dd, $J_{gem}=13.5$ Hz, $J_{3,4}=6.5$ Hz, 1H: H_3), 2.36 (t, $J_{gem}^a J_{3,4}^a 13.5$ Hz, 1H: H_3), 2.27 (m, 1H: H_8), 2.21 (m, 1H: H_4), 2.12 (m, 1H: H_8), 1.93 (m, 1H: H_4), 1.74 (m, 2H: $2H_9$).

5. 2 Síntesi de (5*RS*,6*RS*,7*RS*)- i (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-hidroxi-2-oxo-1-azabicclo[5.3.0]dec-6-il metil cetona, 127

5. 2.1 Obtenció d'(*E*)- 6-oxo-2-heptenoat de metil, 124



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposa un cru d'obtenció de l'alcohol **117** preparat a partir de 2.5 g (29.0 mmol) de γ -butirolactona en 58 ml de MeOH (apartat 5.1.1). A continuació, es prepara una suspensió de 4.6 g (22.0 mmol) de PCC en 6 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Sobre aquesta suspensió s'addiciona via cànula una dissolució del cru de **117** en 45 ml de CH_2Cl_2 anhidre.

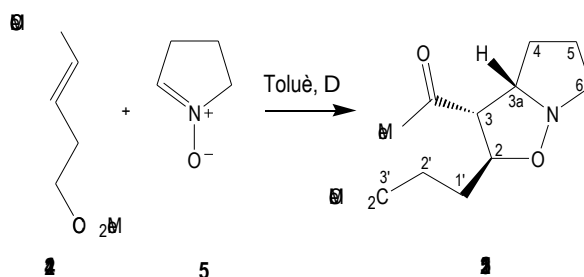
A les 4 h de reacció s'afegeixen 150 ml d'èter dietílic i s'agita durant 10 min. A continuació es decanta la fase líquida i el sòlid restant es renta amb èter dietílic (2 x 50 ml). Les fraccions orgàniques es filtren per gravetat, es concentren a pressió reduïda fins uns 50 ml i es filtren a través de *celite*.

Es disposa el filtrat en un matràs de fons rodó de 250 ml proveït d'agitació magnètica i s'hi addicionen fraccionadament (al llarg d'una hora) 5.7 g (18 mmol) del fosforà.

L'endemà s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu sòlid obtingut es renta successives vegades amb hexà. Els extractes orgànics es filtren i es concentren a pressió reduïda.

La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant com a eluent una mescla d'hexà/ Et_2O 2:1 rendeix 1.01 g (6.5 mmol, 22%) de **124**.³³ **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$)** d: 6.76 (dt, $J_{4,3}=15.9$ Hz, $J_{4,5}=6.4$ Hz, 1H: H_4), 6.06 (d, $J=15.9$ Hz, 1H: H_3), 3.66 (s, 3H: OMe), 2.49 (m, 4H: $2H_5$, $2H_6$), 2.21 (s, 3H: MeCO).

5.2.2. Cicloadició 1,3-dipolar de la nitrona 5 a 124



³³ Stork, G.; Sherman, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3758-9.

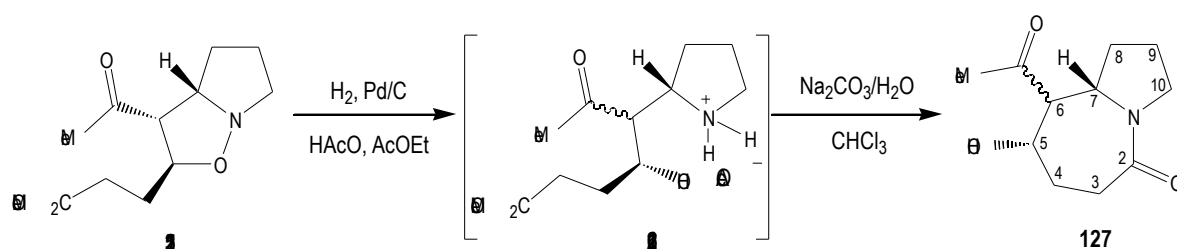
En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 100 mg (0.64 mmol) de **124** i 82 mg (0.96 mmol) de la nitrona **5** en 5 ml de CHCl_3 . La mescla s'escalfa a reflux i es controla l'evolució de la reacció per ^1H -RMN. Passats tres dies s'ha consumit el dipolaròfil de partida.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant AcOEt/hexà 1:3 com a eluent ($\Delta = 1$ cm, $h = 25$ cm) rendeix 97 mg (0.40 mmol, 61%) de **125**.³⁴

Dades espectroscòpiques de **125**

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 4.25 (dt, $J_{2,3} = 8.1$ Hz, $J_{2,1} = 4.8$ Hz, 1H: H_2), 3.94 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H: H_{3a}), 3.62 (s, 3H: OMe), 3.40 (t, $J_{3,2} = 8.1$ Hz, 1H: H_3), 3.11 (m, 2H: H_6), 2.40 (m, 2H: H_2), 2.16 (s, 3H: MeCO), 1.96-1.61 (abs. complexa, 5H: H_4 , 2H_5 , 2H_1), 1.43 (m, 1H: H_4). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)** δ : 204.5 (MeCO), 173.6 (C_3), 75.3 (C_2), 66.8/64.7 (C_{3a}/C_3), 56.7 (C_6), 51.5 (OMe), 30.6/30.6/28.6/26.7/24.4 (MeCO/ $\text{C}_1/\text{C}_2/\text{C}_4/\text{C}_5$). **COSY** enregistrat. **EM m/z (%)**: 241 (M^+ , 4), 86 (33), 85 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$, 100), 55 (41), 43 (45).

5.2.3 Obtenció de **127**



En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat, i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 54 mg (0.22 mmol) de **125** en 5 ml d'AcOEt. A continuació s'hi afegeixen 63 ml d'HAcO glacial (13 mmol) i 15 mg de pal ladi sobre carboni.

Es connecta el matràs a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i a temperatura ambient. Es controla la reacció per ^1H -RMN i es dona per acabada a les 24 h de reacció quan ja no s'observa substrat de partida. Es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. L'espectre ^1H -RMN del cru ens mostra la presència de la sal **126** com a barreja d'epimers a C_6 .

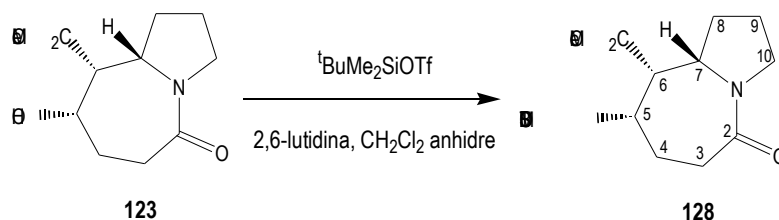
El cru obtingut es disposa en un matràs de fons rodó i es dissol en 5 ml de CHCl_3 i 2 ml d'aigua. Amb agitació i lentament es basifica la fase aquosa amb Na_2CO_3 . S'agita tota la nit per tal d'assegurar la ciclació i l'endemà un control per ^1H -RMN ens permet comprovar que ja ha ciclat tot. Es separen les fases i s'extreu l'aquosa amb CHCl_3 (3 x 5 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO_4 i es filtren. S'obtenen 50 mg de cru.

Es purifica a través de gel de sílice emprant AcOEt com a eluent. S'obtenen 33 mg (0.16 mmol, 73%) de la mescla d'epimers **127** en proporció aprox. 1:1. **^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)** δ : 3.95 (m, 1H: H_5), 3.75 (m, 2H: H_7 i H_{10}),

³⁴ S'aprecia la formació d'adductes estereo- i regioisomèrics però no se n'ha intentat el seu aïllament.

3.32 (m, 1H: H₁₀), 3.26 (m, 1H: H₁₀), 2.6-2.3 (abs. complexa, 3H: H₆, 2H₃), 2.28/2.27 (MeCO), 2.2-1.5 (abs. complexa, 6H: 2H₄, 2H₈, 2H₉).

5.3. Obtenció de (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2-oxo-1-azabícciclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **128**



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de N₂ i agitació magnètica es dissolen 200 mg (0.88 mmol) de **123** en 3 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Tot seguit s'hi addicionen 123 ml (1.06 mmol) de 2,6-lutidina i posteriorment 184 ml (1.06 mmol) de TBDMSOTf. Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient i es controla per cromatografia de capa fina.

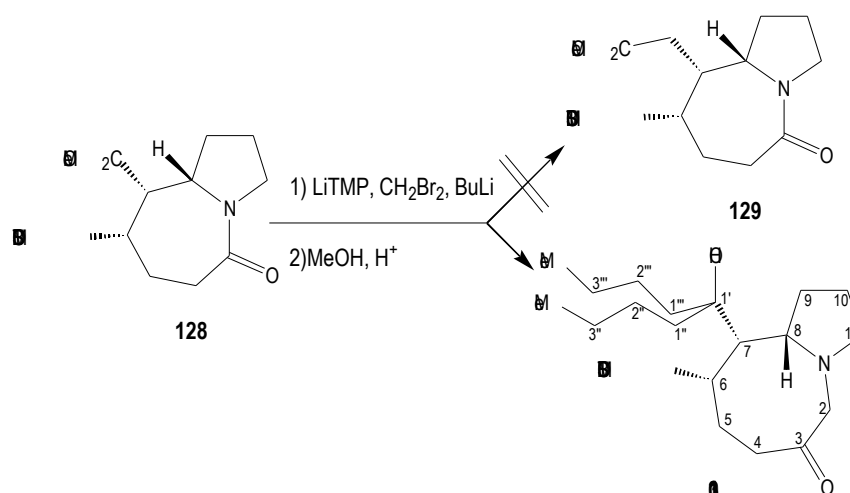
Passades 16 h es renta la mescla de reacció amb aigua, la fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda rendint 450 mg de cru.

La cromatografia en columna de gel de sílice del cru (Δ =1 cm, h=15 cm) emprant AcOEt com a eluent rendeix 230 mg (0.67 mmol, 77%) de **128**.

Dades espectroscòpiques de **128**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 3.87 (m, 1H: H₇), 3.79 (m, 1H: H₅), 3.61 (s, 3H: OCH₃), 3.59 (dt, J_{gem}=11.6 Hz, J_{10,9}=7.0, J_{10,9}=7.0 Hz, 1H: H₁₀), 3.30 (dt, J_{gem}=11.6 Hz, J_{10,9}=6.6 Hz, J_{10,9}=6.6 Hz, 1H: H₁₀), 2.86 (d ample, J_{6,5}=5.5 Hz, 1H: H₆), 2.56-2.2 (abs. complexa, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 0.82 (s, 9H, ^tBu), 0.04 (s, 3H; Me), 0.03 (s, 3H: Me). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 171.9/170.7 (C₂/CO₂Me), 74.3 (C₅), 55.4 (C₇), 54.6 (C₆), 51.6 (OCH₃), 46.8 (C₁₀), 33.4/32.5 (C₃/C₈), 28.1 (C₄), 22.8 (C₉), 25.5 (CMe₃), 17.8 (CMe₃), -4.6 (MeSi), -5.1 (MeSi). **EM m/z (%)**: 342 (M⁺+1, 0.6), 284 (M⁺-tBu, 16), 215 (100), 139 (48), 89 (34), 70 (30).

5.4 Intent d'homologació de l'èster 128



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es disposen 90 ml (0.53 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiridina en 0.8 ml de THF anhidre. Es disposa el matràs de reacció en un bany a 0 °C i s'hi addicionen 300 ml (0.48 mmol) de BuLi 1.6 M en hexà.

En un altre matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, també proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es prepara una dissolució amb 34 ml (0.48 mmol) de dibromometà en 0.6 ml de THF anhidre. Es disposa aquest matràs de reacció en un bany a -90 °C (Et₂O/CO₂) i via cànula s'hi addiciona la dissolució d'amidur preparada anteriorment.

Es deixa evolucionar 5 min a aquesta temperatura i s'hi addiciona una dissolució de 75 mg (0.22 mmol) de **128** en 0.6 ml de THF anhidre. Passats 10 min s'hi addicionen 688 ml (1.1 mmol) de BuLi 1.6 M en hexà. Es treu el baló del bany i es deixa evolucionar a temperatura ambient al llarg de 15 min.

Passat aquest temps s'addiciona la mescla de reacció via cànula a una dissolució a 0 °C preparada amb 516 ml (7.3 mmol)³⁵ de CH₃COCl en 2 ml de MeOH.

A continuació es dilueix la mescla de reacció amb 10 ml d'èter i es renta un parell de cops amb NaHCO₃. S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 50 mg de cru l'espectre de ¹H-RMN del qual presenta molta absorció entre 2 i 0 ppm i petites absorcions que podrien correspondre a algun producte de la reacció.

La columna del cru emprant gel de sílice i AcOEt com a eluent rendeix 20 mg d'un producte molt contaminat pels restes butílics del BuLi i altres impureses, es torna a purificar per columna ara emprant hexà/AcOEt 2:1, però és tant apolar que no es pot purificar del tot, ja que elueix a les primeres fraccions.

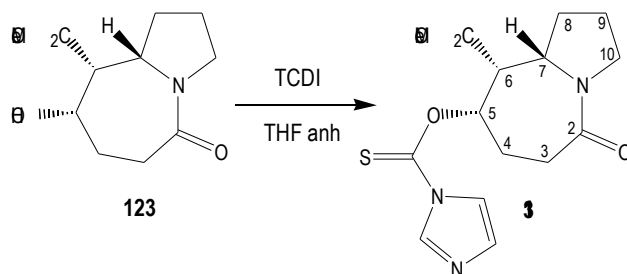
S'ha intentat esbrinar de quin producte es tractava, i s'ha identificat com a **130**. **¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ: 4.45 (m, 1H: H₆), 3.82 (s ample, 1H: OH), 3.73 (dq, J_{gem}=J_{5,4}=J_{5,6}= 13.3 Hz, J_{5,4}=4.6 Hz, 1H: H₅), 3.66 (d, J_{gem}=17.2 Hz, 1H: H₂), 3.03 (dt, J_{gem}=J_{11,10}=8.4 Hz, J_{11,10}=1.8 Hz, 1H: H₁₁), 2.92 (dd, J_{gem}=17 Hz, J_{2,4}= 1.5 Hz, 1H: H₂), 2.74 (dt,

³⁵ La quantitat d'àcid que s'addiciona està en excés, per això es pensà en addicionar només l'àcid necessari per neutralitzar la base del medi. Quan posteriorment es reproduí de nou la reacció fent aquesta única modificació, s'obtingué un cru on no s'aprecià la formació del producte aïllat anteriorment ni de cap altre producte de la reacció, sembla més aviat que tot descomposa.

$J_{\text{gem}}=16.4$ Hz, $J_{4,5}=J_{4,5}=4.4$ Hz, 1H: H_4), 2.45 (m, 1H: H_8), 2.33 (m, 2H: H_4 , H_9), 2.13 (m, 1H: H_9), 2.02 (q, $J_{\text{gem}}=J_{11,10}=J_{11,10}=8.8$ Hz, 1H: H_{11}), 1.77 (m, 2H: H_5 , H_{10}), 1.61 (m, 2H: H_{10} , $H_{1''}$), 1.52 (dt, $J_{\text{gem}}=J_{1''',2'''}=13.1$ Hz, $J_{1''',2'''}=3.9$ Hz, 1H: $H_{1''}$), 1.4 (m, 3H: H_7 , $H_{1''}$, $H_{1'''}), 1.35-0.70$ (abs. complexa, 9H: H_7 i 8H metilènics), 0.88 (abs. complexa, Me_3C , Me'' i Me'''), 0.12 (s, MeSi), 0.11 (s, MeSi). **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)** d: 213.4 (C_3), 77.2 (C_1'), 75.2 (C_6), 66.4 (C_8), 65.9 (C_2), 53.9 (C_{11}), 41.8 (C_7), 41.3 (C_4), 37.6 ($\text{C}_{1''}$), 35.6 ($\text{C}_{1'''}), 33.3$ (C_5), 27.7 (C_9), 25.8 (Me_3C), 25.7/25.6 ($\text{C}_{2''}/\text{C}_{2'''}$), 23.4/23.2 ($\text{C}_{3''}/\text{C}_{3'''}$), 21.5 (C_{10}), 17.9 (CMe_3), 14.1/14.0 (Me''/Me'''), -3.06 (MeSi), -4.8 (MeSi). **COSY i correlació 1H/ ^{13}C -RMN** enregistrats.

5.5. Desoxigenació de 123

5.5.1. Obtenció de (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-imidazoliltiocarboniloxi-2-oxo-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 131



En un matràs de fons rodó de dues boques de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 750 mg (3.30 mmol) de l'alcohol **123** en 66 ml de THF anhidre.³⁶ A continuació s'addicionen 1.06g (5.95 mmol) de TCDI i la mescla s'agita a temperatura ambient tota la nit.

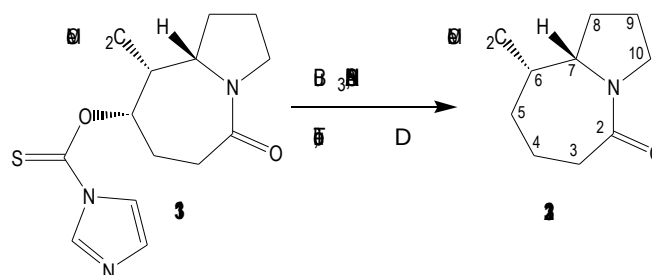
S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es redissol en 30 ml de CH_2Cl_2 i es renta amb H_2O (2 x 15 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anh, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.10 g d'un sòlid blanc que s'identifica com a **131** i que és prou pur per dur a terme la següent reacció.

La purificació d'una mostra per al seu anàlisi es realitza per cromatografia en columna emprant gel de sílice i AcOEt com a eluent, i es cristal litza amb CH_2Cl_2 / pentà, pf. 169-171 °C.

Dades espectroscòpiques de 131

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 8.17 (s, 1H: Im), 7.46 (s, 1H: Im), 6.97 (s, 1H: Im), 5.63 (m, 1H: H_5), 4.02 (m, 1H: H_7), 3.68 (s, 3H: OMe), 3.65 (m, 1H: H_{10}), 3.30 (m, 2H: H_{10} , H_6), 2.63 (m, 3H: $2H_3$, H_4), 2.35 (m, 1H: H_8), 2.15 (m, 1H: H_4), 2.00 (m, 1H: H_8), 1.70 (m, 2H: $2H_9$). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)** d: 182.4 ($\text{C}=\text{S}$), 171.0 (C_2), 169.3 (CO_2Me), 136.8 (Im), 131.1 (Im), 117.8 (Im), 83.3 (C_5), 55.5 (C_7), 52.3 (C_6), 49.6 ($-\text{OMe}$), 47.1 (C_{10}), 32.9/32.4 (C_3/C_8), 23.7/22.9 (C_4/C_9). **COSY i DEPT** enregistrats. **EM m/z (%)**: 338 (M^++1 , 0.2), 210 ($(\text{M}^+-\text{ImCSO})$, 5), 209 (M^+-ImCSOH , 16), 70 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$, 100).

³⁶ Si l'amida de partida presenta impureses conegudes, com són els adductes minoritaris de la cicloadició 1,3-dipolar, costa de purificar **123** del cru de reducció i com és lògic el rendiment és més baix.

5.5.2. Obtenció de (6*RS*,7*RS*)-2-oxo-1-azabíclo[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, **132**

En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera de nitrogen i refrigerant de reflux es disposen 3.5 ml (13.2 mmol) de Bu₃SnH en 25 ml toluè anhidre. La mescla s'escalfa a reflux i s'hi afegeixen 81mg (0.50 mmol) d'AIBN. A continuació s'hi addiciona via cànula el cru de la reacció de formació de **131**, generat a partir de 750 mg (3.30 mmol) de **132**, dissolt en 70 ml de toluè anhidre.

La mescla es manté a reflux de toluè durant 45 min. Posteriorment s'evapora el toluè a pressió reduïda i s'obtenen 5.0 g d'un cru oliós.

La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant AcOEt com a eluent (Δ =5 cm, h=20 cm) ens permet obtenir 460 mg (2.18 mmol) de **132**.

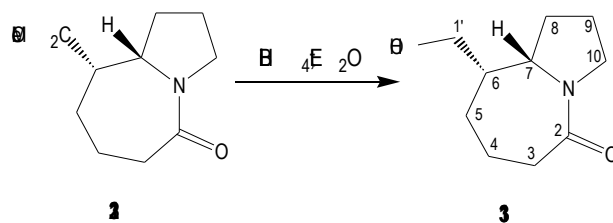
El rendiment d'amdues etapes és del 66%.

La purificació d'una mostra per al seu anàlisi es realitza per cristal·lització amb CH₂Cl₂/pentà, pf. 52-55 °C.

Dades espectroscòpiques de **132**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 3.96 (t ample, J^a 7.25, 1H: H₇), 3.75 (ddd, $J_{gem}=11.5$ Hz, $J_{10,9}=7.9$ Hz, $J'_{10,9}=3.9$ Hz, 1H: H₁₀), 3.65 (s, 3H: OMe), 3.31 (ddd, $J_{gem}=11.5$ Hz, $J_{10,9}=J_{10,9}=3.9$ Hz, 1H: H₁₀), 2.76 (m, 1H: H₆), 2.57 (ddm, $J_{gem}=14.1$ Hz, $J_{3,4}=J_{3,4}=7.1$ Hz, 1H: H₃), 2.42 (ddd, $J_{gem}=14.1$ Hz, $J_{3,4}=11.6$ Hz, $J_{3,4}=2.5$ Hz, 1H: H₃), 2.17 (m, 3H: H₅, 2H₈), 1.75 (m, 5H: 2H₄, H₅, 2H₉). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 173.1/172.4 (C₂/C₁₀Me), 59.0 (C₇), 51.6 (-OMe), 47.1 (C₁₀), 46.1 (C₆), 37.9 (C₃), 32.4/32.5 (C₅/C₈), 23.2/19.8 (C₄/C₉). **COSY I DEPT** enregistrats. **EM m/z (%)**: 211 (M⁺, 7), 183 (M⁺-CO, 6), 70 (100). **Anàlisi elemental**: % calculat per C₁₁H₁₇NO₃: C, 62.54; H, 8.11; N, 6.63. % trobat: C, 62.48; H, 8.41; N, 6.43.

5.6. Síntesi de 6-metilen-1-azabíciclo[5.3.0]decan-2-ona, 136

5.6.1. Obtenció de (6*RS*,7*RS*)-6-hidroximetil-1-azabíciclo[5.3.0]decan-2-ona, 133

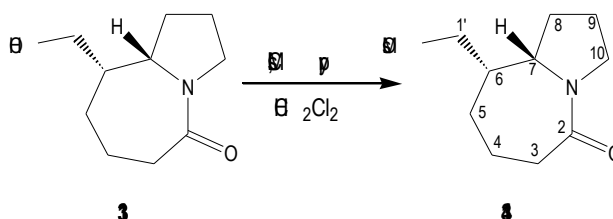
En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es dissolen 320 mg (1.52 mmol) de l'èster **132** en 18 ml d'Et₂O anhidre. A continuació s'hi addicionen 3.0 ml (6.0 mmol) de LiBH₄ 2 M en THF. Es deixa evolucionar a temperatura ambient.

Passades 48 h de reacció l'espectre de ¹H-RMN d'una alíquota mostra que ja no queda èster de partida. Així es procedeix a tractar la mescla de reacció. S'hi afegeix 1 ml de dissolució saturada de NH₄Cl per destruir l'excés d'hidrur. S'evapora el Et₂O a pressió reduïda i l'oli obtingut es redissol en CHCl₃. Es separen les fases i s'extreu l'aquosa amb CHCl₃ (2 x 15 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 270 mg (1.47 mmol, 98%) de **133**, prou net per a dur a terme la següent reacció. Per tal de caracteritzar-lo, es purifica una mostra per cromatografia en columna amb gel de sílice i CHCl₃ com a eluent. El compost **133** és un sòlid blanquinós que no s'ha aconseguit cristalitzar, pf. 150-152 °C.

Dades espectroscòpiques de 133

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.95 (fals t, J^a 7.6 Hz, 1H: H₇), 3.72 (m, 2H: H₁₀, H₁), 3.48 (fals t, J^a 9.7 Hz, 1H: H₁), 3.13 (dt, J_{gem}=11.9 Hz, J_{10,9}=J_{10,9}=7.6 Hz, 1H: H₁₀), 2.82 (banda ampla, 1H: OH), 2.43 (m, 2H: 2H₃), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 3H), 1.62 (m, 4H). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ: 173.8 (C₂), 60.1 (C₇), 58.8 (C₁), 47.3 (C₁₀), 42.6 (C₆), 38.0 (C₃), 31.7/31.4 (C₅/C₈), 23.6/18.2 (C₄/C₉). **DEPT** enregistrats. **EM m/z (%)**: 183 (M⁺, 18), 166 (M⁺-OH, 2), 165 (M⁺-H₂O, 2), 70 (100). **Anàlisi elemental**: % calculat per C₁₀H₁₇NO₂: C, 65.54; H, 9.35; N, 7.64. % trobat: C, 65.10; H, 9.72; N, 7.51.

5.6.2. Obtenció de (6*RS*,7*RS*)-6-mesiloximetil-1-azabíciclo[5.3.0]decan-2-ona, 134

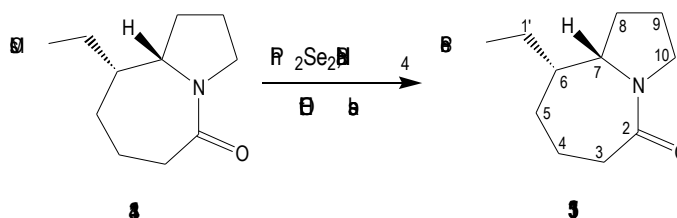
En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació, es disposen 380 mg (2.08 mmol) de **133** i 200 ml (2.5 mmol) de piridina en 10 ml de CH₂Cl₂. Es submergeix el matràs en un bany a 0 °C i s'hi addicionen gota a gota 350 ml (4.6 mmol) de MsCl. Es segueix la reacció per capa fina (AcOEt/MeOH 9:1) i es dona per acabada a les 15 h quan ja no s'observa l'alcohol de partida.

Es dilueix la mescla de reacció en 20 ml de CH₂Cl₂ i es renta primer amb aigua i després amb NaHCO₃ sat (3x 10 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 442 mg (1.69 mmol, 82%) de **134**, prou net per a dur a terme la reacció següent. Per tal de caracteritzar-lo una mostra es purifica per columna amb gel de sílice emprant AcOEt com a eluent.

Dades espectroscòpiques de **134**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.31 (dd, J_{gem}=10.2 Hz, J_{1',6}=4.7 Hz, 1H: H_{1'}), 4.12 (dd, J_{gem}=10.2 Hz, J_{1',6}=8.7 Hz, 1H: H_{1'}), 4.01 (m, 1H: H₇), 3.76 (ddd, J_{gem}=11.9 Hz, J_{10,9}=8.0 Hz, J_{10,9}=4.3 Hz, 1H: H₁₀), 3.19 (dt, J_{gem}=11.9 Hz, J_{10,9}=J_{10,9}=7.5 Hz, 1H: H₁₀), 2.99 (s, 3H: MeSO₃-), 2.56 (m, 1H: H₃), 2.42 (m, 1H: H₃), 2.29-1.53 (abs. complexa, 9H: 2H₄, 2H₅, H₆, 2H₈, 2H₉). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ: 173.6 (C₂), 66.6 (C_{1'}), 59.5 (C₇), 47.3 (C₁₀), 40.3 (C₆), 37.9 (C₃), 37.4 (MeSO₃), 31.7/31.4 (C₅/C₈), 23.6/18.1 (C₄/C₉). **DEPT** enregistrat. **EM m/z (%)**: 261 (M⁺, 10), 70 (100). **Anàlisi elemental**: % calculat per C₁₀H₁₉NO₄S: C, 50.55; H, 7.33; N, 5.36; S, 12.27. % trobat: C, 50.27; H, 7.34; N, 5.30; S, 11.85.

5.6.3 Obtenció de (6*RS*,7*RS*)-6-fenilselenometil-1-azabíclio[5.3.0]decan-2-ona, **135**



En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 370 mg (1.16 mmol) de Ph₂Se₂ en 6 ml d'EtOH absolut. Tot seguit s'hi addicionen fraccionadament 94 mg (2.48 mmol) de NaBH₄, així es redueix el difenil diseleni i la dissolució passa de ser groga a blanca, indicant la reducció total del difenildiseleni. A continuació s'hi addiciona una dissolució preparada amb 350 mg (1.34 mmol) del mesilat **134** obtingut en la reacció anterior en 4 ml d'EtOH absolut. S'escalfa la reacció a reflux i al cap d'una hora per capa fina (AcOEt) s'observa la desaparició de **134**.

S'evapora l'EtOH a pressió reduïda i el residu sòlid obtingut es dissol en 20 ml de CH₂Cl₂. Aquesta dissolució es renta amb NaOH 2 M (2 x 5 ml) i amb una dissolució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

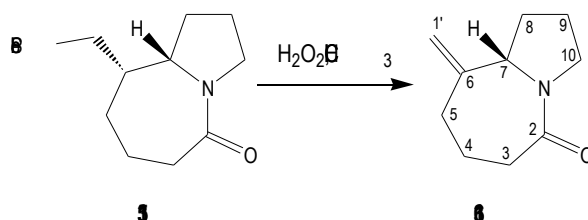
S'obtenen 490 mg d'un cru sòlid groc. La cromatografia en columna de gel de sílice emprant AcOEt com a eluent (Δ = 1 cm, h = 15 cm) rendeix 365 mg (1.13 mmol, 84%) de **135**.

El rendiment global d'ambdues etapes és del 69%.

Dades espectroscòpiques de 135

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (m, 2H: Ph), 7.25 (m, 3H: Ph), 3.99 (fals triplet, J^a 7.3 Hz, 1H: H₇), 3.81 (ddd, J_{gem}=11.8 Hz, J_{10,9}=7.5 Hz, J_{10,9}=3.8 Hz, 1H: H₁₀), 3.20 (dt, J_{gem}=11.8 Hz, J_{10,9}=J_{10,9}=8.4 Hz, 1H: H₁₀), 2.97 (dd, J_{gem}=12.2 Hz, J_{1',6}=3.0 Hz, 1H: H_{1'}), 2.74 (dd, J_{gem}=12.2, J_{1',6}=11.1 Hz, 1H: H_{1'}), 2.55 (m, 1H: H₃), 2.37 (m, 2H: H₃ i H₅), 2.16 (m, 1H: H₈), 2.0-1.5 (abs. complexa, 7 H: 2H₄, H₅, 2H₆, H₈, 2H₉). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ: 173.6 (C₂), 133.1/130.4/129.1/127.2 (Ph), 61.1 (C₇), 47.5 (C₁₀), 40.7 (C₆), 38.0 (C₃), 32.9/31.6 (C₅/C₈), 24.4 (C_{1'}), 23.7/17.6 (C₄/C₉). **COSY I DEPT** enregistrats. **EM m/z** (IQ/NH₃) (%): 326/324/322/321/320 (M⁺⁺, 20/100/52/19/20).

5.6.4. Obtenció de 136



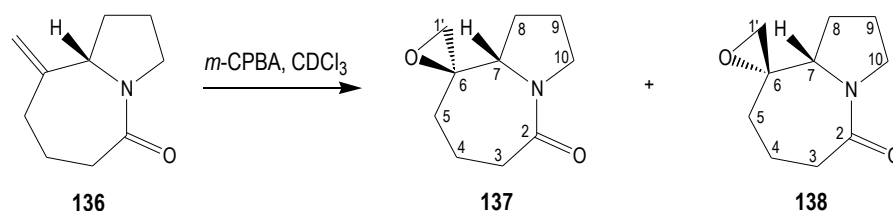
En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 340 mg (0.95 mmol) de **135** en 20 ml de CHCl₃. A continuació s'addicionen 0.4 ml (3.8 mmol) d'H₂O₂ al 30% fraccionadament (4 addicions de 0.1 ml cada 5 min). L'evolució de la reacció es segueix per capa fina (AcOEt com a eluent). Transcorreguts 30 min des de la primera addició es dona per acabada la reacció. Es renta la mescla de reacció amb aigua. Es separen les fases i l'aquosa s'extreu amb CHCl₃ (4 x 10ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre i es filtren. Es deixa en dissolució a temperatura ambient tota la nit per tal de que elimini el selenòxid.

L'endemà s'evapora el dissolvent. La cromatografia en columna del cru obtingut emprant com a eluent AcOEt (Δ = 1 cm, h=20 cm) rendeix 153 mg (0.93 mmol, 98%) de **136**.

Dades espectroscòpiques de 136

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.87 (s ample, 2H: 2H_{1'}), 4.28 (t ample, J^a 6.9 Hz, 1H: H₇), 3.58 (ddd, J_{gem}=11.7 Hz, J_{10,9}=7.6 Hz, J_{10,9}=3.5 Hz, 1H: H₁₀), 3.42 (dt, J_{gem}=11.7 Hz, J_{10,9}=J_{10,9}=7.9 Hz, 1H: H₁₀), 2.48 (dt, J_{gem}=13.2 Hz, J_{3,4}=J_{3,4}=5.9 Hz, 1H: H₃), 2.31 (dt, J_{gem}=13.2 Hz, J_{3,4}=J_{3,4}=3.8 Hz, 1H: H₃), 2.23 (m, 2H: 2H₅), 2.10 (m, 1H: H₈), 1.92-1.64 (abs. complexa, 5H: 2H₄, H₈, 2H₉). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ: 172.1 (C₂), 147.9 (C₆), 110.0 (C_{1'}), 61.8 (C₇), 46.4 (C₁₀), 34.4 (C₃/C₅), 32.6 (C₈), 24.1/23.3 (C₄/C₉). **COSY I DEPT** enregistrats.

5.6. Obtenció de (6*RS*,7*SR*)-6-metil-6,1'-epoxi-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, **137**, i (6*RS*,7*RS*)-6-metil-6,1'-epoxi-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, **138**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat es dissolen 133 mg (0.89 mmol) de **136** en 11 ml de CHCl_3 , i s'hi addicionen 502 mg (1.61 mmol) de *m*-CPBA al 55% (exempt d'aigua).

Es disposa el matràs en el congelador a -15°C . Passats 24 dies es tracta la mescla de reacció rentant-la en primer lloc amb bisulfit sòdic per eliminar l'excés d'oxidant i a continuació un parell de cops amb una dissolució saturada de NaHCO_3 .

La fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia en columna ($\Delta = 1\text{ cm}$, $h = 20\text{ cm}$) del cru obtingut emprant com a eluent AcOEt rendeix per ordre d'elució:

- 80 mg d'una barreja de **136** i els dos diastereòmers **137** i **138** en relació 4/1/25.
- 30 mg d'una mescla dels diastereòmers **137** i **138** en relació 1.7/1.

El rendiment d'obtenció dels epòxids és del 75% (83% respecte l'olefina no recuperada). Segons l'espectre de ^1H -RMN del cru de reacció, la diastereoselectivitat de la reacció és de 6:1 sent l'epòxid **137** el majoritari.

Dades espectroscòpiques d'una barreja de **137** i **138**

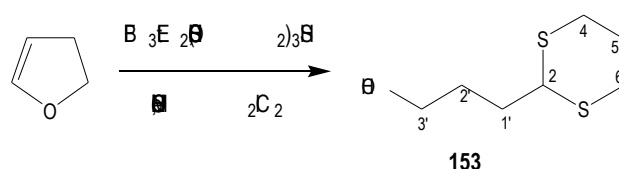
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) d de **137**: 4.05 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H: H_7), 3.69 (ddd, $J_{\text{gem}} = 11.8\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 7.6\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 4.7\text{ Hz}$, 1H: H_{10}), 3.29 (dt, $J_{\text{gem}} = 11.8\text{ Hz}$, $J_{10,9} = J_{10,9} = 7.3\text{ Hz}$, 1H: H_{10}), 2.71 (dd, $J_{\text{gem}} = 4.1\text{ Hz}$, $J_{1',5} = 1.8\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$), 2.57 (m, 3H: $\text{H}_{1'}$, 2 H_3), 2.05-1.50 (abs. complexa, 8H: 2 H_4 , 2 H_5 , 2 H_8 , 2 H_9). d de **138**: 4.11 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H: H_7), 3.75 (m, 1H: H_{10}), 3.25 (m, 1H: H_{10}), 2.76 (d, $J_{\text{gem}} = 4.4\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$), 2.56 (m, 3H: $\text{H}_{1'}$, 2 H_3), 2.05-1.5 (abs complexa, 8H: 2 H_4 , 2 H_5 , 2 H_8 , 2 H_9). **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)** d de **137**: 173.2 (C_2), 60.9 (C_7), 59.2 (C_6), 49.6 ($\text{C}_{1'}$), 46.6 (C_{10}), 36.8/36.7 (C_3/C_5), 27.0 (C_8), 23.1/21.6 (C_4/C_9). d de **138**: 173.0 (C_2), 58.2 (C_7), 57.4 (C_6), 52.5 ($\text{C}_{1'}$), 46.7 (C_{10}), 36.8/36.6 (C_3/C_5), 27.8 (C_8), 23.2/20.0 (C_4/C_9). **^1H -RMN (500 MHz, acetona d_6)** d de **137**: 4.19 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H: H_7), 3.63 (ddd, $J_{\text{gem}} = 11.9\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 7.7\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 5.1\text{ Hz}$, 1H: H_{10}), 3.24 (dt, $J_{\text{gem}} = 11.9\text{ Hz}$, $J_{10,9} = J_{10,9} = 7.5\text{ Hz}$, 1H: H_{10}), 2.82 (dd, $J_{\text{gem}} = 4.3\text{ Hz}$, $J_{1',5} = 1.9\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$), 2.63 (dt, $J_{\text{gem}} = 13.7\text{ Hz}$, $J_{3,4} = J_{3,4} = 2.4\text{ Hz}$, 1H: H_3), 2.60 (d, $J_{\text{gem}} = 4.3\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$), 2.43 (dt, $J_{\text{gem}} = 13.7\text{ Hz}$, $J_{3,4} = J_{3,4} = 2.4\text{ Hz}$, 1H: H_3), 2.07 (m, 1H: H_5), 1.94 (m, 2H: H_4 , H_8), 1.88-1.55 (abs. complexa, 5H: H_4 , H_5 , H_8 , 2 H_9). d de **138**: 4.31 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H: H_7), 3.69 (ddd, $J_{\text{gem}} = 10.9\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 7.0\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 3.3\text{ Hz}$, 1H: H_{10}), 3.13 (dt, $J_{\text{gem}} = 10.9\text{ Hz}$, $J_{10,9} = J_{10,9} = 8.0\text{ Hz}$, 1H: H_{10}), 2.87 (d, $J_{\text{gem}} = 4.5\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$), 2.62 (dt, $J_{\text{gem}} = 13.5\text{ Hz}$, $J_{3,4} = J_{3,4} = 3.0\text{ Hz}$, 1H: H_3), 2.57 (d, $J_{\text{gem}} = 4.5\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$), 2.44 (dt, $J_{\text{gem}} = 13.5\text{ Hz}$, $J_{3,4} = J_{3,4} = 3.0\text{ Hz}$, 1H: H_3), 2.11 (ddd, $J_{\text{gem}} = 15.6\text{ Hz}$, $J_{5,4} = 11.6\text{ Hz}$, $J_{5,4} = 4.4\text{ Hz}$, 1H: H_5), 1.90 (m, 1H: H_8), 1.88-1.55 (abs. complexa, 6H: 2 H_4 , H_5 , H_8 , 2 H_9). **COSY** enregistrat. **Experiments n.O.e (500 MHz, acetona d_6)**: S'ha dut a terme sobre una mescla on es troben ambdós epòxids **137** i **138** en relació 1.7:1. La irradiació del triplet

corresponent a l'H₇ de **138** dona un efecte n.O.e molt gran sobre els senyals d'un H₃ i un H₈, gran sobre el senyal d'un H₅, mitjà sobre el senyal d'un H_{1'} i petit sobre l'altre H_{1'}. La irradiació del triplet corresponent a l'H₇ de **137** també dona un efecte n.O.e molt gran sobre els senyals d'un H₃ i un H₈, gran sobre el senyal d'un H₅, però petit sobre el senyal d'un H_{1'} i casi inapreciable sobre l'altre H_{1'}. Tenint en compte que es tracta d'una barreja i que l'isòmer que dona efecte n.O.e mitjà sobre un dels H_{1'} es troba en menor proporció, es dedueix l'estereoquímica relativa del nou centre quiral creat en l'epoxidació, sent l'epòxid majoritari **137** el que presenta la configuració (6*RS*/7*SR*). **EM m/z** (IQ/NH₃) (%): 182 (M⁺+1, 100).

6. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DE PANDAMARILACTONINA A I B

6.1. Síntesi de 4-(*tert*-butildifenilsililoxi)butanal, **154**

6.1.1. Obtenció de 2-(3-hidroxipropil)-1,3-ditian, **153**³⁷

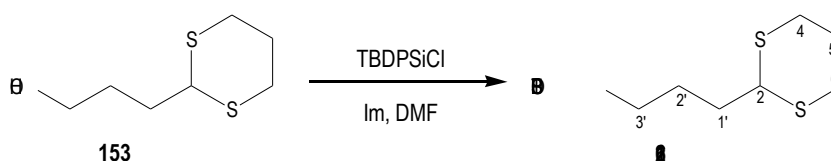


En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 3.5 g (0.05 mol) de 2,3-dihidrofuran i 4 ml de MeOH anhidre en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Tot seguit s'hi addicionen 1.8 ml (0.01 mol) de BF₃·Et₂O i es deixa 10 min a temperatura ambient. A continuació s'addicionen 5 ml (0.05 mol) de 1,3-propanoditiol i es deixa reaccionar a la mateixa temperatura controlant l'evolució per capa fina.

Passades 2 h es dilueix la mescla de reacció en 40 ml de CH₂Cl₂ i es renta amb aigua (15 ml), amb una dissolució aquosa de Na₂CO₃ al 20% (10 ml) i de nou amb aigua (3 x 10 ml).

La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La destil·lació del cru obtingut rendeix 6.40 g (0.04 mol, 72%) de **153**. **¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)**: δ 4.05 (t, J=6.7 Hz, 1H: H₂), 3.65 (t, J=6.0 Hz, 2H: 2H₃), 2.84 (m, 4H: 2H₄ i 2H₆), 1.80 (m, 6H: 2H₅, 2H_{1'}, 2H₂).

6.1.2 Obtenció de 1-[(4-*tert*-butildifenilsililoxi)propil]-1,3-ditian, **162**



³⁷ Solladié, G.; Fernandez, I.; Maestro, C. *Tet. Asym.* **1991**, 2, 801-819.

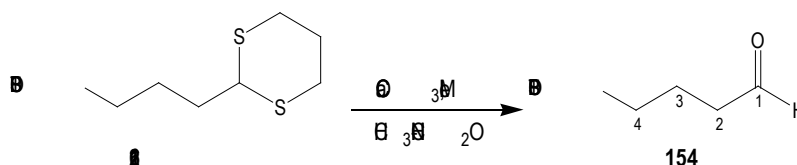
En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposa 1.00 g (5.6 mmol) de l'alcohol **153** i 746 mg (11.2 mmol) d'imidazol en 11 ml de DMF anhidre.

A continuació s'hi addicionen 1.55 ml (5.90 mmol) de clorur de *tert*-butildifenilsilil i es deixa reaccionant a temperatura ambient tota la nit.

La mescla de reacció es dilueix en 150 ml d'Et₂O i es renta amb H₂O (4 x 100 ml) i amb una dissolució saturada de NaCl (50 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 3.29 g d'un cru oliós.

La purificació per cromatografia en columna del cru emprant hexà/Et₂O 8:1 (Δ =3 cm, h=40 cm) rendeix 2.24 g (5.39 mol, 96%) de **162**. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): δ 7.65 (m, 4H: Ph), 7.36 (m, 6H: Ph), 4.02 (t, J=6.7 Hz, 1H: H₂), 3.67 (t, J=5.8 Hz, 2H: 2H₃), 2.82 (m, 4H: 2H₄ i 2H₆), 1.82 (m, 6H: 2H₅, 2H_{1'}, 2H_{2'}), 1.02 (s, 9H: ^tBu). ¹³C-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 135.5/133.8/129.5/127.6 (Ph), 63.2 (C_{3'}), 47.3 (C₂), 31.9 (C₆), 30.0 (C₄ i C₆), 29.4 (C_{1'}), 26.8 (Me₃C-), 26.0 (C_{2'}), 19.2 (Me₃C-). DEPT enregistrat.

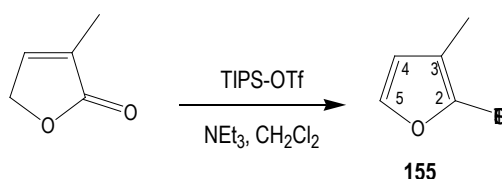
6.1.3 Obtenció de 4-(*tert*-butildifenilsililoxi)butanal, **154**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es disposen 875 mg (2.10 mmol) de **162** en 8.2 ml de CH₃CN/H₂O 4:1. Tot seguit s'hi addicionen 209 mg (2.10 mmol) de CaCO₃ i 785 mg (12.6 mmol) de iodur de metil. Es deixa evolucionar a temperatura ambient fins l'endemà.

Es dilueix la mescla de reacció en 10 ml de CH₂Cl₂ i es filtra a través de sílice. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 634 mg (1.9 mmol, 92 %) de **154**. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): δ 9.77 (s ample, 1H: H₁), 7.63 (m, 4H: Ph), 7.38 (m, 6H: Ph), 3.67 (t, J=6.1 Hz, 2H: 2H₄), 2.57 (dt, J_{2,3}=9.0 Hz, J_{2,1}=1.6 Hz, 2H: 2H₂), 1.88 (m, 2H: 2H₃), 1.01 (s, 9H: ^tBu). ¹³C-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 202.4 (C₁), 135.5/133.6/129.7/127.7 (Ph), 62.9 (C₄), 40.7 (C₂), 25.3 (C₃), 26.8 (Me₃C-), 19.2 (Me₃C-). DEPT enregistrat.

6.2 Síntesi de 2-(triisopropilsililoxi)-3-metilfuran, **155**³⁷



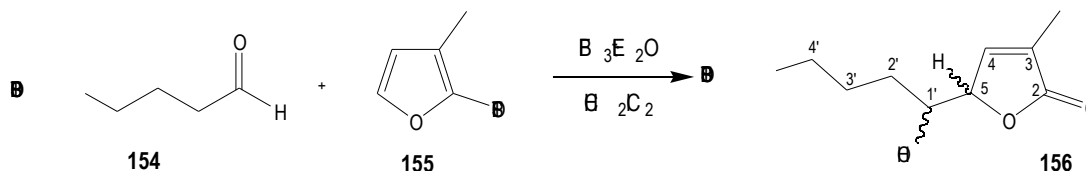
³⁷ Martin, S.F.; Bur, S.K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8905-14.

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació, es disposen 0.75 ml (8.6 mmol) de 3-metil-2(5*H*)-furanona i 1.45 ml (10.4 mmol) de trietilamina en 6 ml de CH₂Cl₂ anhidre.

S'enfonsa el matràs de reacció en un bany a 0 °C i s'addicionen 2.4 ml (8.97 mmol) de TIPS-OTf gota a gota. Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient durant 64 h.

A continuació es dilueix la mescla de reacció en 20 ml d'hexà/Et₂O 1:1 i es filtra a través de *celite* i MgSO₄ anhidre. El filtrat s'evapora a pressió reduïda i s'obtenen 2.19 g (8.62 mmol, 99%) de **155**. El cru de reacció es prou net per dur a terme la reacció següent. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): δ 6.72 (d, J=2.2 Hz, 1H: H₅), 6.08 (d, J=2.2 Hz, 1H: H₄), 1.83 (s, 3H: Me), 1.22 (m, 3H: TIPS), 1.08 i 1.06 (singlets, 18 H: TIPS).

6.3 Obtenció de 5-(1-hidroxí-4-*tert*-butildifenilsililoxibutí)-3-metil-2(5*H*)-furanona, **156**



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 500 mg (1.53 mmol) de **154** i 427 mg (1.68 mmol) de **155** en 25 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Tot seguit s'addicionen 194 ml (1.53 mmol) de BF₃·Et₂O a -78 °C i es deixa evolucionar a aquesta temperatura durant 2h.

Passat aquest temps, es renta la mescla de reacció amb 10 ml de dissolució saturada de NaCl i es separen les fases. La fase aquosa s'extreu amb CHCl₃ (3 x 20 ml). Els extractes orgànics s'ajunten i s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

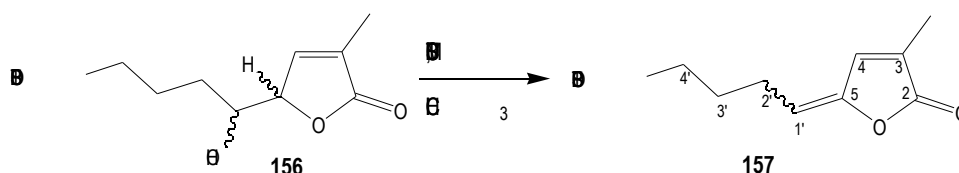
El cru obtingut es cromatografia en columna emprant hexà/Et₂O 3:1 (s'augmenta la polaritat progressivament fins 1:1) com a eluent (Δ=3 cm, h=15 cm) i s'obtenen per ordre d'elució:

- 143 mg (0.44 mmol, 28%) de l'aldehid de partida **154**.
- 123 mg (0.48 mmol) de 3-metil-2(5*H*)-furanona.
- 413 mg (0.97 mmol) de barreja dels diastereòmers (5*RS*,1'*RS*)-**156**/(5*RS*,1'*SR*)-**156** en relació 1:0.16.
- 50 mg (0.12 mmol) de barreja dels diastereòmers (5*RS*,1'*RS*)-**156**/(5*RS*,1'*SR*)-**156** en relació 1:0.03.

El rendiment d'obtenció de la barreja de diastereòmers **156** és del 71% (quantitatiu respecte **154** no recuperat) i la diastereoselectivitat aconseguida és del 75%, sent l'isòmer *treo* el majoritari.

Dades espectroscòpiques *treo*-**156** i *eritro*-**156**³⁸

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: majoritari 7.63 (m, 4H: Ph), 7.38 (m, 6H: Ph), 7.00 (quint, J=1.7 Hz, 1H: H₄), 4.82 (m, 1H: H₅), 3.67 (m, 3H: H_{1'}, 2H_{4'}), 2.80 (d, J=4.8 Hz, 1H: OH), 1.92 (t, J=1.7 Hz, 3H: Me), 1.83-1.5 (abs complexa, 4H: 2H₂, 2H_{3'}), 1.03 (s, 9H: ^tBu). Senyals observables del minoritari 7.18 (qn, J=1.5 Hz, 1H: H₄), 4.75 (m, 1H: H₅), 3.28 (d, J=4.7 Hz, 1H: OH). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: majoritari 173.9 (C₂), 145.9 (C₄), 135.5/133.4/129.7/127.7 (Ph), 131.3 (C₃), 83.8 (C₅), 71.9 (C_{1'}), 63.8 (C_{4'}), 29.8/28.4 (C₂/C_{3'}), 26.8 (CMe₃), 19.2 (CMe₃), 10.8 (Me). Senyals observables del minoritari 146.6 (C₄), 131.3 (C₃), 83.4 (C₅), 72.1 (C_{1'}), 64.1 (C_{4'}), 31.5/30.8 (C₂/C_{3'}). **DEPT** enregistrat. **EM m/z** (IQ/NH₃)(%): 442 (M⁺+18, 66), 424 (M⁺, 16), 346 (M⁺+1-Ph, 100).

6.4 Síntesi de 5-(4-*tert*-butildifenilsiloxibutílen)-3-metil-2(5*H*)-furanona, **157**

En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 235 mg (0.55 mmol) d'una mescla de diastereòmers **156** (en proporció 1:0.16) en 7 ml de CHCl₃ anhidre.

Via xeringa s'addicionen, a temperatura ambient, 175 μ l (1.38 mmol) de Me₃SiCl, i passats 10 min 823 μ l (5.53 mmol) de DBU destil·lada. S'escalfa la mescla de reacció a reflux i es controla l'evolució per cromatografia de capa fina i ¹H-RMN.

Al cap d'una hora el control per ¹H-RMN d'una alíquota ens permet comprovar que s'ha consumit tot **156**. Es tracta la reacció amb HCl 3 M (2.5 ml) i s'extreu amb CHCl₃ (5 x 10 ml). Els extractes orgànics s'ajunten i es renten amb una dissolució saturada de NaCl (2 x 10 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 500 mg d'un cru molt brut on es troben ambdues lactones **157** en relació 1:0.15, sent la (Z)-**157** la majoritària.

El cru obtingut es cromatografia en columna emprant gel de sílice i una mescla d'hexà/ èter en proporció 3:1 com a eluent (Δ = 2 cm, h = 15 cm) i rendeix per ordre d'elució:

- 180 mg (0.44 mmol, 80%) d'una barreja (Z)-**157**/(E)-**157** en relació 1:0.33.³⁹

³⁸ Per tal d'enregistrar les dades espectroscòpiques s'han utilitzat dos fraccions diferents eluïdes de la columna, una on pràcticament només hi ha *treo*-**156**, i una altra on es troben en relació 1:0.18. Comparant ambdós experiments realitzats s'han assignat tots els senyals de protó i carboni.

³⁹ Cal tenir en compte que en el cru ambdues olefines es troben en relació 1:0.15 i que un cop purificades es troben en relació 1:0.33. Això pot ser degut a que (Z)-**157** isomeritzi en la columna o que, sent el majoritari l'últim en eluir, quedi en part adsorbit a la sílice.

- 50 mg (0.10 mmol) d'una barreja dels derivats trimetilsilílics intemedis en relació 1:0.69, sent el majoritari el que porta a la butenolida amb configuració Z dels dos dobles enllaços.⁴⁰

Una segona cromatografia en columna emprant toluè/hexà en proporció 2:1 ens permet separar els diastereòmers quasi totalment.

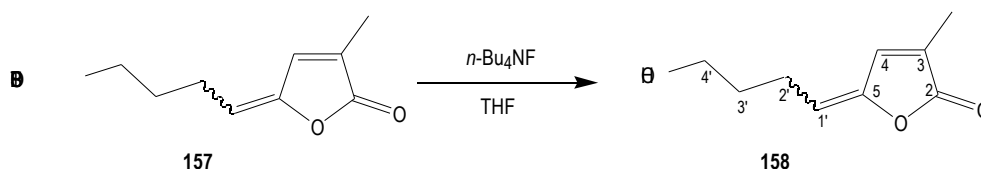
Dades espectroscòpiques de (Z)-157

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 7.63 (m, 4H: Ph), 7.37 (m, 6H: Ph), 6.90 (m, 1H: H₄), 5.09 (t, J=7.9 Hz, 1H: H₁), 3.67 (t, J=6.2 Hz, 2H: 2H₄), 2.51 (q, J=7.5 Hz, 2H: 2H₂), 1.96 (d, J=0.6 Hz, 3H: Me), 1.70 (quint, J=6.9 Hz, 2H: 2H₃), 1.03 (s, 9H: ^tBu). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 171.1 (C₂), 148.4 (C₅), 137.6 (C₄), 135.6/133.9/129.6/127.6 (Ph), 129.0 (C₃), 114.2 (C_{1'}), 63.2 (C_{4'}), 32.0 (C_{2'}), 26.9 (CMe₃), 22.8 (C_{3'}), 19.2 (CMe₃), 10.5 (Me). **DEPT** enregistrat.

Dades espectroscòpiques de (E)-157

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: 7.63 (m, 4H: Ph), 7.37 (m, 6H: Ph), 7.25 (m, 1H: H₄), 5.57 (t, J=8.6 Hz, 1H: H₁), 3.67 (t, J=5.9 Hz, 2H: 2H₄), 2.36 (q, J=7.7 Hz, 2H: 2H₂), 1.96 (s, 3H: Me), 1.68 (quint, J=6.6 Hz, 2H: 2H₃), 1.05 (s, 9H: ^tBu). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: 171.0 (C₂), 149.0 (C₅), 135.5/133.8/129.7/127.7 (Ph), 133.7 (C₄), 130.1 (C₃), 113.1 (C_{1'}), 62.4 (C_{4'}), 32.3 (C_{2'}), 26.9 (CMe₃), 22.6 (C_{3'}), 19.2 (CMe₃), 10.7 (Me). **DEPT** enregistrat.

6.5 Síntesi de 5-(4-hidroxibutiliden)-3-metil-2(5H)-furanona , 158



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂, es disposen 200 mg (0.49 mmol) de **157** dissolts en 2.5 ml de THF anhidre. A continuació s'hi addicionen 590 μ l (0.59 mmol) de fluorur de tetrabutilamoni i es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient.

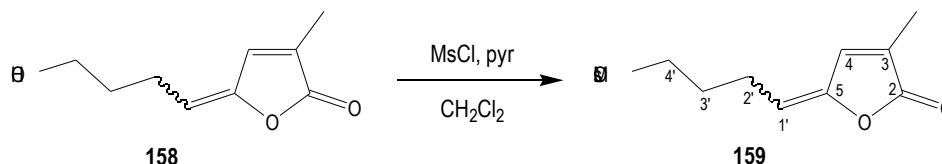
A les 3 h de reacció un control per capa fina ens permet comprovar que ja s'ha consumit tot el substrat de partida. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es cromatografia el cru obtingut (Δ =1 cm, h=15 cm) emprant hexà/Et₂O 1:1 (s'augmenta la polaritat progressivament fins a eluir només amb èter) i s'obtenen 70 mg (0.42 mmol) de barreja (Z)/(E)-**158** en proporció 1:0.28.

El rendiment de la reacció és del 86%.

⁴⁰ Són clau per a l'identificació d'aquest intermedi sililat l'absència de les senyals corresponents al protó olefínic 1' en cada isòmer, la presència de dos multiplets a 4.78 i 4.84 ppm corresponents als protons del carboni que suporta el grup trimetilsililoxi, l'absència dels dobles corresponents als protons hidroxílics i l'absorció del Me del grup Me₃Si- a 0.1 ppm.

Dades espectroscòpiques de 158

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: majoritari 6.96 (m, 1H: H₄), 5.15 (t, J=8.0 Hz, 1H: H₁), 3.66 (m, 2H: 2H₄), 2.45 (q, J=7.5 Hz, 2H: 2H₂), 1.97 (s ample, 3H: Me), 1.72 (m, 2H: 2H₃). Senyals observables del minoritari 7.30 (m, 1H: H₄), 5.60 (t, J=8.7 Hz, 1H: H₁), 2.35 (q, J=7.3 Hz, 2H: 2H₂), 1.98 (s ample, 3H: Me). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** d: majoritari 171.1 (C₂), 148.6 (C₅), 137.7 (C₄), 129.0 (C₃), 113.7 (C₁), 61.9 (C_{4'}), 31.8 (C₂), 22.5 (C₃), 10.4 (Me). Senyals observables del minoritari 149.0 (C₅), 133.8 (C₄), 130.2 (C₃), 113.0 (C₁), 61.2 (C_{4'}), 32.1 (C₂), 22.5 (C₃), 10.7 (Me). **EM m/z** (IQ/NH₃) (%): 186 (M⁺+18, 100), 169 (M⁺+1, 14).

6.6 Síntesi de 5-(4-mesiloxibutiliden)-3-metil-2(5H)-furanona, 159

En un matràs de fons rodó i 10 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació, es disposen 90 mg (0.54 mmol) de la barreja dels alcohols **158** en proporció 1:0.28 i 64 ml (0.64 mmol) de piridina destil·lada en 5 ml de CH₂Cl₂. S'enfonsa el matràs de reacció en un bany de gel-aigua i s'hi addicionen lentament 91 ml (1.2 mmol) de MsCl.

Es deixa evolucionar la reacció tota la nit a temperatura ambient. Passat aquest temps, un control per cromatografia en capa fina (toluè/hexà 2:1) ens permet comprovar que s'ha consumit l'alcohol. Es renta la mescla de reacció amb aigua, i després amb una dissolució saturada de Na₂CO₃. S'asseca la fase orgànica amb Mg₂SO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 111 mg d'un oli transparent que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de toluè/hexà 2:1 com a eluent. S'obtenen per ordre d'elució:

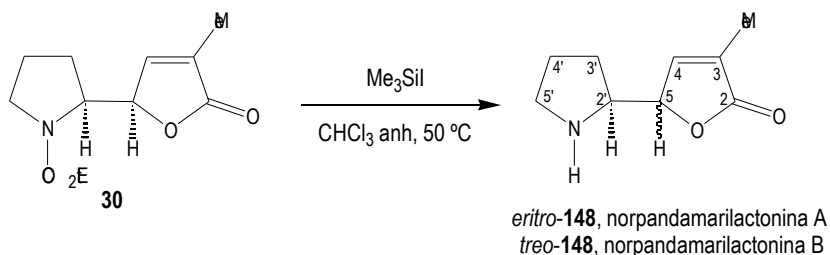
- 44 mg (0.18 mmol) de (Z)-**159**
- 54 mg (0.22 mmol) d'una barreja de (Z)/(E)-**159** en relació 1:0.19.

El rendiment de la reacció és del 74%.⁴¹

Dades espectroscòpiques de 159

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d: majoritari 6.97 (m, 1H: H₄), 5.11 (t, J=8.0 Hz, 1H: H₁), 4.22 (t, J=6.3 Hz, 2H: 2H₄), 3.01 (s, 3H: MeSO₃), 2.49 (q, J^a 7.4 Hz, 2H: 2H₂), 2.01 (s, 3H: Me), 1.92 (m, 2H: 2H₃). Senyals observables del minoritari 7.28 (m, 1H: H₄), 5.54 (t, J=8.4 Hz, 1H: H₁), 2.99 (s, 3H: MeSO₃), 2.35 (m, 2H: 2H₂).

⁴¹ Ara s'obtenen ambdues olefines amb una relació de 1:0.09 i amb un rendiment moderat. Pot ser que l'olefina minoritària, la més polar, es quedi més adsorbida al gel de sílice de la columna, o que descomposi en gran part (tot i que abans de cromatografiar el cru es disposà una al·lota en un tub de ressonància amb CDCl₃ (absent de HCl) amb una punta d'espàtula de SiO₂ i en 4 h no s'observà descomposició).

6.7 Hidròlisi del carbamat **30**. Obtenció de norpandamarilactonina A i B, **148**.

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica, es disposen 60 mg (0.25 mmol) del carbamat **30** en 0.3 ml de CHCl_3 anhidre (exempt d'àcid). Tot seguit s'addicionen 43 ml de Me_3SiI (0.30 mmol) via xeringa. Es disposa el matràs de reacció en un bany de silicona a 50°C i es deixa evolucionar la reacció. A les 3 h es retira el matràs del bany i s'hi addicionen 50 ml de MeOH anhidre.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'observa com es desprèn CO_2 com a conseqüència de la descarboxilació de l'àcid carbàmic. Un cop evaporat el dissolvent es dissol el residu amb 0.5 ml de MeOH i es basifica amb MeONa. S'agita la dissolució i es torna a evaporar el dissolvent a pressió reduïda.

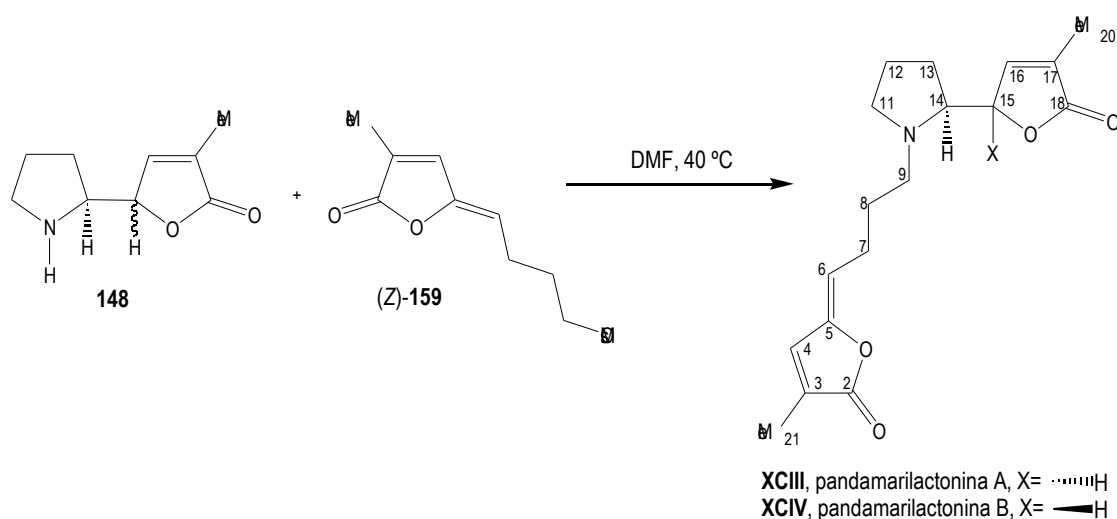
El residu obtingut es redissol amb CHCl_3 i es filtra el sòlid restant. S'addicionen unes gotes d'HCl 10% i es separen les fases. L'orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre i es recuperen 12 mg del carbamat de partida junt amb el seu epímer. La fase aquosa àcida es basifica amb NH_4OH al 30% i s'extreu amb CHCl_3 (3 x 3 ml). S'asseca la fase orgànica obtinguda amb MgSO_4 anhidre i s'obtenen 35 mg (0.21 mmol, 84%) d'una barreja d'epímers en relació ~1:1, identificats com (5*RS*, 2'*RS*)- i (5*SR*, 2'*RS*)-3-metil-5-(2-pirrolidinil)-2(5*H*)-furanona, **148**. El cru obtingut és prou net per dur a terme la reacció següent. La reacció és quantitativa respecte el carbamat consumit.

Dades espectroscòpiques de la mescla d'epímers **148**⁴²

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 7.10 (m, H_4 (A)) i 6.99 (m, H_4 (B)) (1H), 4.77 (dm, $J = 6.4$ Hz, H_5 (B)) i 4.71 (dm, $J = 6.6$ Hz, H_5 (A)) (1H), 3.17 (q ample, $J = 6.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.0-2.8 (abs. complexa, 2H: 2H_5), 2.41 (banda ampla, 1H: N-H), 1.90 i 1.89 (m, 3H: Me), 2.0-1.5 (abs. complexa, 4H: $2\text{H}_{3'}$ i $2\text{H}_{4'}$). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)** d: 174.3 (A) i 174.1 (B) (C_2), 147.7 (A) i 146.6 (B) (C_4), 131.2 (B) i 130.6 (A) (C_3), 84.2 (B) i 83.7 (A) (C_5), 60.3 (A) i 60.2 (B) ($\text{C}_{2'}$), 47.0 (A) i 46.5 (B) (C_5'), 27.8 (A) i 26.8 (B) (C_3'), 25.5 (A) i 25.1 (B) (C_4'), 10.7 (A i B) (Me).

⁴² Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kitajima, M.; Nonato, M.G.; Aimi, An *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1224-5.

6.8 Obtenció de pandamarilactonina A i B



En un matràs de fons rodó d'1 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es disposen una mostra de l'amina **160** i una altra del mesilat **159** en CDCl_3 . S'enregistra un espectre de ^1H -RMN de la mescla i es determina que es troben en relació 1: 0.7 (**159/148**). Seguidament s'evapora el dissolvent deuterat i es redissol la mescla en 0.3 ml de DMF i s'enfonsa el matràs de reacció en un bany a 40 °C.

Passats dos dies i mig s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es dissol amb CHCl_3 i unes gotes d'aigua i es separa la fase aquosa àcida, recuperant en la fase orgànica el mesilat **159** en excés. La fase aquosa es basifica amb NH_4OH al 30% i s'extreu amb CHCl_3 . La fase orgànica obtinguda s'asseca amb MgSO_4 anhidre, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'enregistra l'espectre de ^1H -RMN del residu obtingut concloent que es tracta d'una mescla en relació ~1:1 de Pandamarilactonina A i B. Es purifica per cromatografia en columna (CHCl_3 amb un 2% d'EtOH).

Dades espectroscòpiques de la mescla de pandamarilactonina A i B⁴³

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d: 7.07 (t, J= 1.6 Hz, H_{16} (A)) i 7.03 (t, J= 1.5 Hz, H_{16} (B)) (1H), 6.98 (m, 1H: H_4), 5.15 (m, 1H: H_6), 4.78 (m, H_{15} (A)) i 4.68 (m, H_{15} (B)) (1H), 3.08 (m, 1H: H_{11}), 2.83 i 2.67 (m, 2H: H_9 i H_{14}), 2.50-2.10 (abs. complexa, 4H: 2 H_7 , H_9 i H_{11}), 1.97 (s ample, 3H: Me_{21}), 1.91 (m, 3H: Me_{20}), 1.9-1.4 (abs. complexa, 6H: 2 H_8 , 2 H_{12} i 2 H_{13}).

⁴³ Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kuwajima, T.; Kitajima, M.; Seki, H.; Aimi, N.; Nonato, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8653-9.