



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències

SÍNTESI TOTAL DE (+)- i (-)-GRANDISOL
Fotocicloaddició [2+2] diastereoselectiva de 2(5H)-furanones a alquens

Memòria presentada per aspirar al grau de Doctor
en Ciències (Secció Química) per Ramon Alibés i
Arqués.


A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Alibés i Arqués', written in a cursive style.

Memòria presentada per aspirar al grau de Doctor
en Ciències (Secció Química) per Ramon Alibés i
Arqués.

Vist i plau



Dr. Josep Font i Cierco

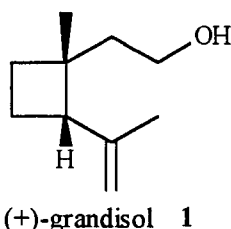


Dr José Luis Bourdelande Fernández

1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

En els darrers anys, en el camp de la química orgànica s'han dedicat nombrosos esforços a l'aïllament i síntesi de feromones d'insectes,¹⁾ a causa de l'ús potencial d'aquestes substàncies en el control de plagues. La utilització de feromones, ja sia en combinació de trampes o per l'emissió de falsos senyals que dificultin l'encontre de la parella d'insectes d'ambdós sexes, i per tant la procreació, s'ha proposat com alternativa a l'ús d'insecticides.²⁾ D'aquesta manera s'intenta minimitzar el deteriorament indiscriminat del medi ambient que produeix l'aplicació continuada d'insecticides.

Un dels insectes que es manifesta en forma de plaga, es l'anomenat bequerut del cotoner (*Anthonomus grandis*), curculionid responsable de la destrucció del capoll del cotó. La feromona utilitzada per combatre'l és una hormona sexual segregada pels mascles de l'espècie i es tracta d'una combinació sinèrgica de quatre monoterpens. Un d'aquests components és el (+)-grandisol 1, que presenta una estructura ciclobutànica molt poc habitual entre els terpens (esquema 1).

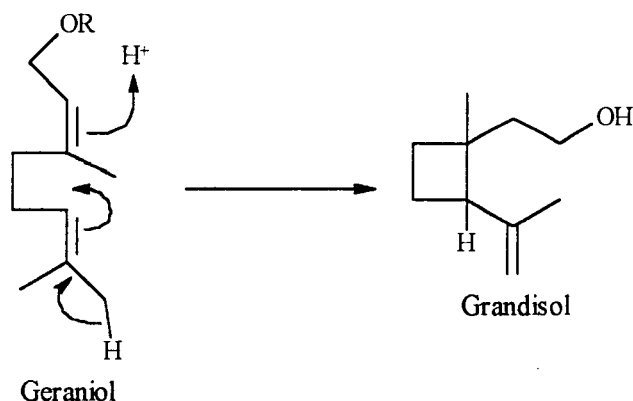


Esquema 1. Estructura ciclobutànica del (+)-grandisol.

El (+)-grandisol va ser aïllat per primer cop l'any 1969 per Gueldner *et al.*,^{3,4)} gairebé 5 milions d'individus (bequeruts) i 55 kg d'excrements d'aquests van ser necessaris per a poder dur a terme la separació i identificació dels productes. Els autors descriuen un poder rotatori de $[\alpha]_D: +50 \pm 10^\circ$ pel grandisol.

Més recentment, s'ha trobat que el grandisol també és segregat per les femelles de l'escarabat de l'ambrosia (*Trypodendron signatum*),⁵⁾ pels mascles dels escarabats barrinadors de l'escorça *Pityophthorus pityographus*,⁶⁾ *Pityogenes quadridens*⁷⁾ i *Pityogenes calcaratus*,⁷⁾ i pels bequeruts dels pins i avets, del gènere *Pissodes*.⁸⁾ Per tant, es pot considerar que el grandisol és una "paraula" present en el "llenguatge" de molts insectes de diferents espècies.

Biosintèticament, sembla ser d'origen terpènic. El nerol o el geraniol han estat proposats com a precursors del grandisol (esquema 2).⁹⁾



Esquema 2. Biosíntesi del grandisol.

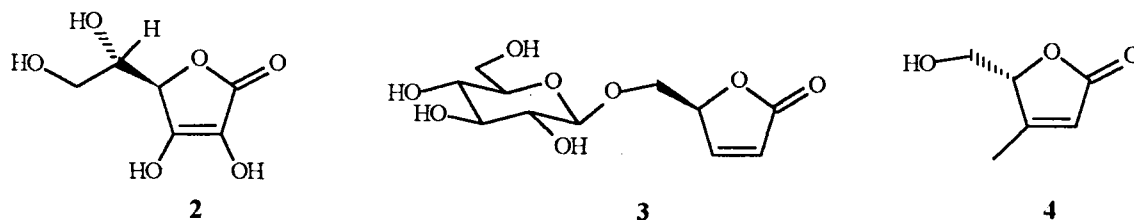
Des del seu aïllament, la seva estructura ciclobutànica i la seva activitat biològica han cridat l'atenció a molts químics sintètics. Malgrat haver-se publicat nombroses síntesis del grandisol racèmic¹⁰⁻¹⁸⁾ n'hi ha poques d'ambdós enantiòmers.¹⁹⁻³²⁾ La síntesi unívoca d'aquests darrers permet d'establir la bioactivitat de cadascun d'ells. Els insectes són extremadament sensibles tant a la composició de les seves emissions com a la puresa òptica de les seves feromones; cal, per tant, preparar productes òpticament purs. En el cas del bequerut del cotoner, només el (+)-grandisol és bioactiu com a component de la feromona.³³⁾

El balanç d'aquestes síntesis es pot resumir clarament de les asseveracions de K. Mori escrites l'any 1992 en la darrera síntesi publicada del (+)-grandisol: "Although there exist thirteen different syntheses of optically active grandisol, a further refined synthesis is awaited without having recourse to optical resolution and/or too sophisticated reactions".³²⁾ A continuació descriu una nova síntesi enantioselectiva de (+)-grandisol, en 18 pasos i amb un rendiment global del 2.6%. Així doncs, la síntesi eficient del (+)-grandisol és un problema encara per resoldre.

En aquest context, el treball recollit en la present Tesi Doctoral proposa una nova aproximació diastereoselectiva que permetrà obtenir (+)-grandisol i (-)-grandisol utilitzant com a precursor quiral una 2(5*H*)-furanona.

A la Unitat de Química Orgànica de la Universitat Autònoma de Barcelona l'equip que dirigeix el Professor J. Font ve desenvolupant, d'ençà d'uns quants anys, una línia de recerca que té com a objectiu principal la síntesi, homo- i heteroquiral, de 2(5*H*)-furanones,

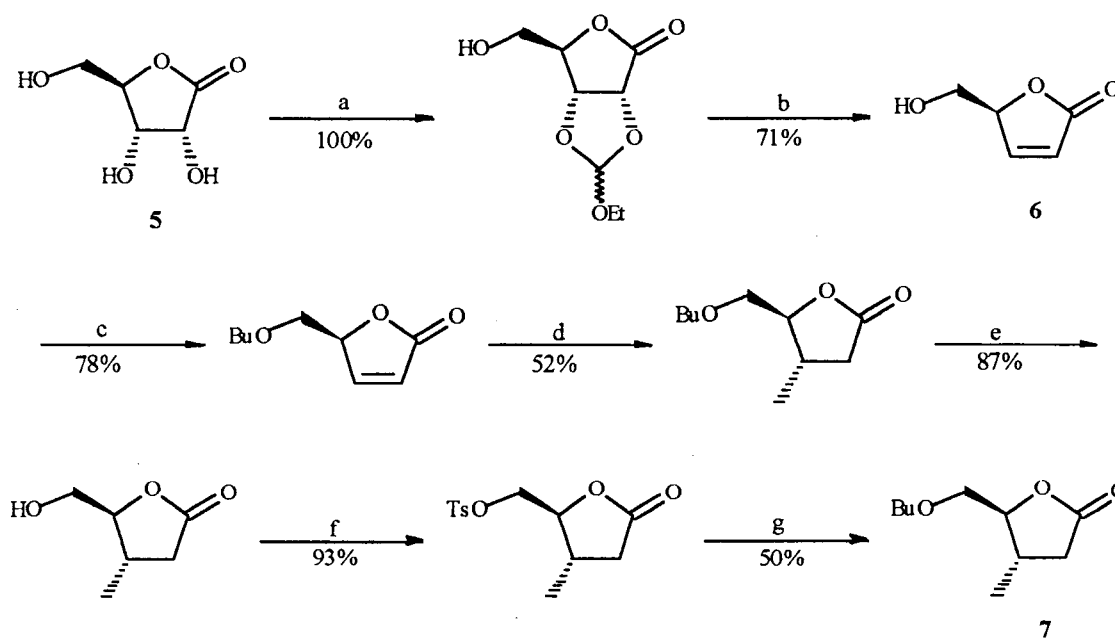
i l'estudi de la seva reactivitat. L'interès d'aquestes lactones (esquema 3) no és degut únicament a la seva activitat fisiològica, sinó també, a la seva utilitat com a sintons d'altres productes naturals que mantenen o no l'estructura γ -lactònica.



2: àcid ascòrbic (vitamina C); 3: ranunculina, glicòsid de les ranunculàcies; 4: umbelactona (en *Memycelon umbelatum*) que presenta propietats anfetamíniques i espasmolítiques.

Esquema 3. Productes naturals amb estructura de 2(5*H*)-furanona.

D'entre els diferents treballs de síntesi homòquiral de productes naturals amb activitat fisiològica realitzats en els nostres laboratoris, citarem dos exemples. En el primer s'ha preparat la *trans*-(+)-conyac lactona,³⁴⁾ descrita com aroma de begudes alcohòliques curades en botes de roure com el conyac (esquema 4).



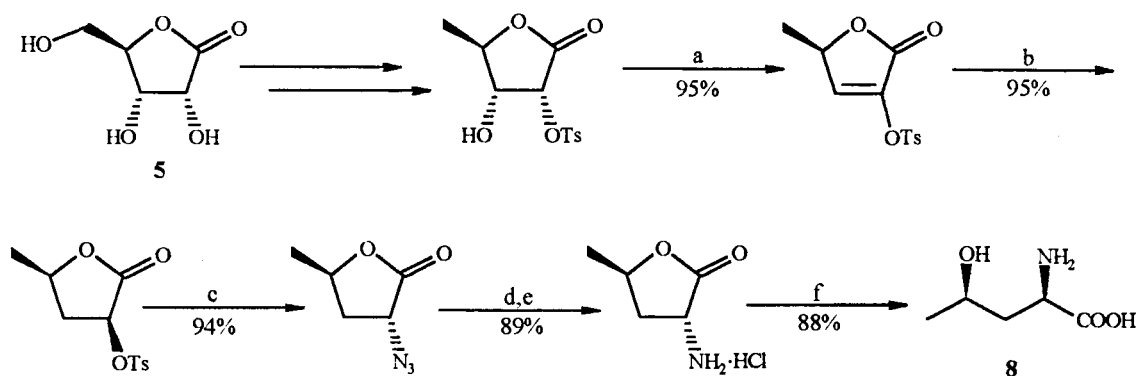
Reactius: a) HC(OEt)_3 , THF, reflux; b) 220°C ; c) BnCl , Ag_2O , temp. amb.; d) Me_2CuLi , èter, -15°C ; e) H_2 , Pd/C, AcOEt, temp. amb., 40 psi; f) TsCl , pir., 0°C ; g) Bu_2CuLi , èter/DME, -25°C .

Esquema 4. Síntesi de la *trans*-(+)-conyac lactona 7.

En aquesta seqüència s'utilitza la D-ribonolactona 5 com a precursor quiral. L'intermedi clau és la (*S*)-(-)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona 6. L'estratègia seguida implica

la transcripció de quiralitat del C-5 de la 2(5*H*)-furanona **6** a la posició C-5 de la conyac lactona **7**, al mateix temps que s'indueix quiralitat en el nou centre quiral creat en l'addició de Michael.

El segon exemple³⁵⁾ correspon a la síntesi del γ -hidroxi- α -aminoàcid d'origen no proteic, *eritro*-(-)- γ -hidroxinorvalina **8**, en aquest cas no és manté l'estructura γ -lactònica (esquema 5). El precursor quiral torna a ser la D-ribonolactona **5**.

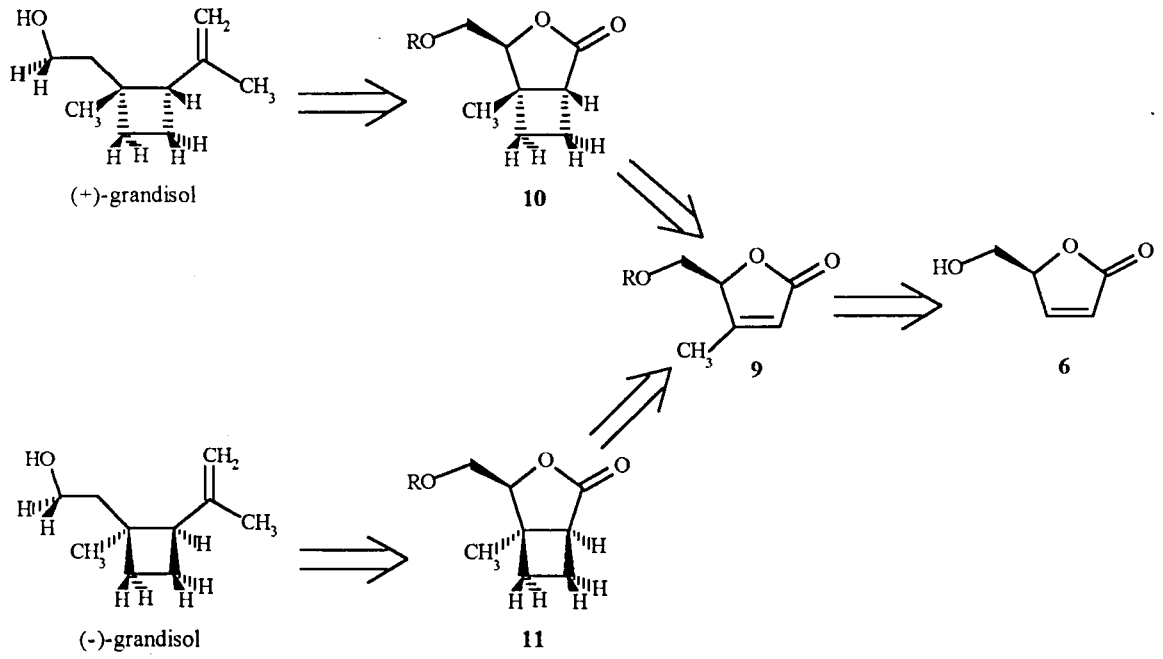


Reactius: a) Ac_2O , pir, temp. amb.; b) H_2 , Pd/C, AcOEt, temp. amb., 2 atm; c) NaN_3 , DMF, temp. amb.; d) H_2 , Pd/C, AcOEt, temp. amb., pres. atm.; HCl, EtOH, temp. amb.; f) reina Dowex 50Wx2; g) H_2 , Ra-Ni, EtOH, temp. amb., pres. atm.

Esquema 5. Síntesi de l'*eritro*-(-)- γ -hidroxinorvalina **8**

L'anàlisi retrosintètica d'ambdós enantiòmers del grandisol ens ha permetes de visualitzar la següent desconexió per aquests (esquema 6). Gran part de l'esquelet carbonat del grandisol s'ha reconegut en una 2(5*H*)-furanona homoquiral **9**. Aquesta pot derivar de la ja mencionada (-)-(*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **6**. L'anell ciclobutànic es generaria en una primera etapa mitjançant una cicloaddició fotoquímica a etilè. El nostre objectiu es governar la fotocicloaddició per obtenir majoritàriament el cicloadducte **10**, que prové de l'aproximació de l'alquè per la cara oposada al substituent de la 2(5*H*)-furanona, que conduirà a (+)-grandisol. Això, s'aconseguirà per l'efecte del grup R. El centre quiral de la 2(5*H*)-furanona assegura la creació dels nous centres quirals per inducció asimètrica interna. Aquest centre estereogènic serà posteriorment sacrificat.

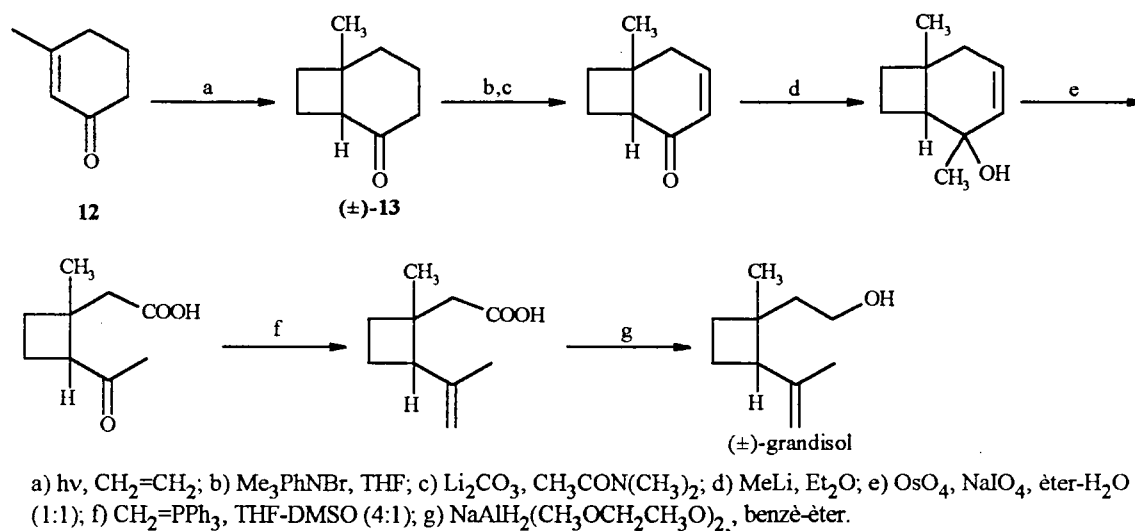
L'estudi fotoquímic que permet trobar les condicions òptimes per a obtenir majoritàriament el cicloadducte **10** constitueix la primera part de la present Tesi Doctoral. En la segona part es desenvolupen les diferents aproximacions sintètiques per la preparació d'ambdós enantiòmers del grandisol.



Esquema 6. Anàlisi retrosintètica d'ambdós enantiòmers del grandisol.

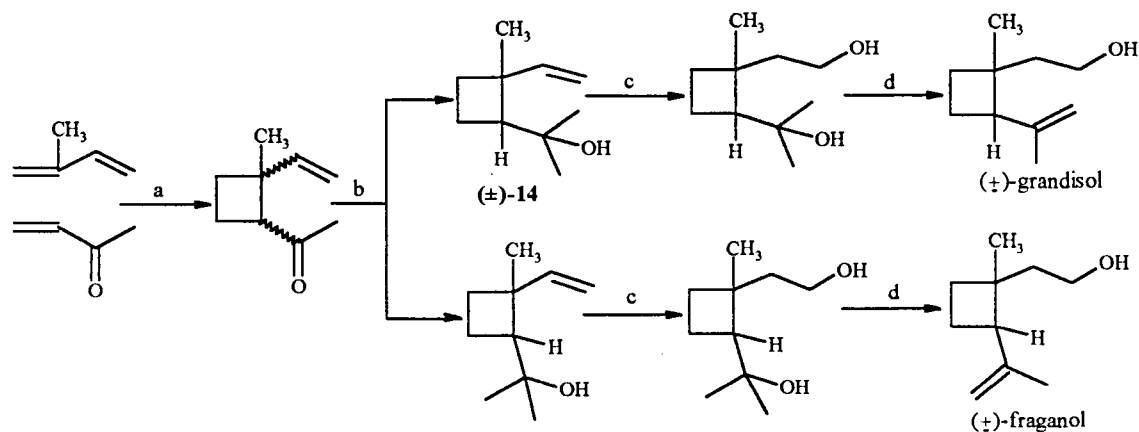
2. SÍNTESI DEL GRANDISOL: PRECEDENTS

La primera síntesi del grandisol racèmic va ser realitzada per Zurflüh *et al.*¹⁰⁾ l'any 1970 (esquema 7). El pas clau de la seqüència és la fotocicloaddició [2+2] de 3-metil-2-ciclohexanona **12** a etilè. El cicloadducte format **13**, que ja té els àtoms de carboni requerits, és transformat en sis passos més a (\pm)-grandisol, sense pèrdua de l'estereoquímica.



Esquema 7. Síntesi del grandisol racèmic, Zurflüh *et al.* (1970).

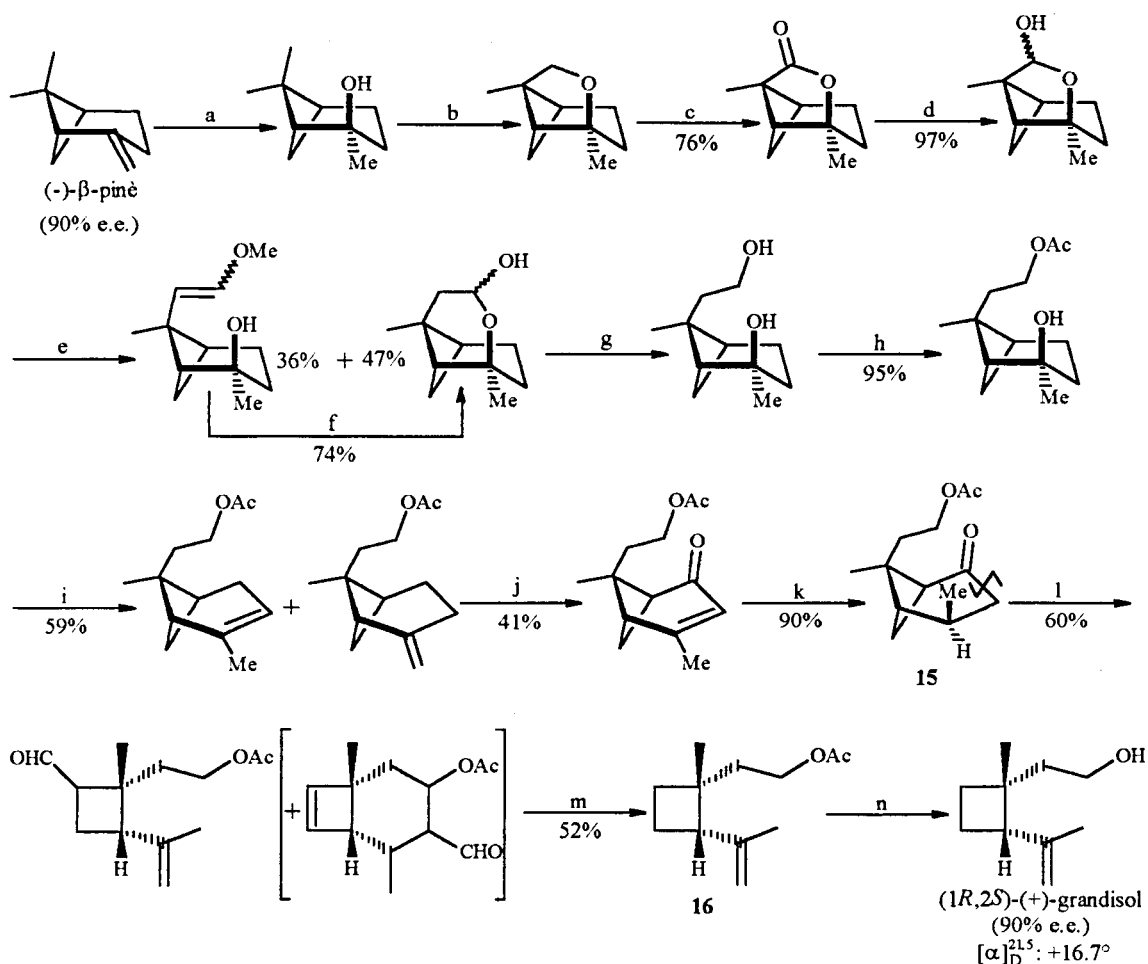
L'any 1971, Gueldner *et al.*⁴⁾ publiquen una síntesi del grandisol racèmic també *via* fotocicloaddició [2+2] com a pas clau per a la formació de l'anell ciclobutànic (esquema 8). Un tractament posterior del cicloadducte (\pm)-**14** permet d'arribar al (\pm)-grandisol.



Esquema 8. Síntesi del grandisol racèmic, Gueldner *et al.* (1971).

Malgrat que la seqüència és inefficient i no estereoselectiva, aquesta síntesi va confirmar la naturalesa *cis* del grandisol ja que es sintetitzen els isòmers *cis* i *trans* (fraganol). Des d'aquestes primeres síntesis molts d'altres autors han dissenyat diferents rutes sintètiques per a l'obtenció del grandisol racèmic.¹⁰⁻¹⁸⁾

Hobbs i Magnus l'any 1976 obtenen per primera vegada el (+)-grandisol enantiomèricament enriquit (esquema 9).¹⁹⁾ La síntesi es basa en la conversió de β -pinè d'un 90% de puresa òptica a (+)-grandisol d'un 90% d'excés enantiomèric. El β -pinè, producte natural escalènic, ja té l'anell de ciclobutà; aquest és preservat durant tota la síntesi. El pas clau és la ruptura en α (tipus Norrish 1) de la ciclohexanona **15**. La seqüència consta de 14 passos i té un rendiment global, des del β -pinè fins l'acetat del grandisol **16**, del 3.5%.

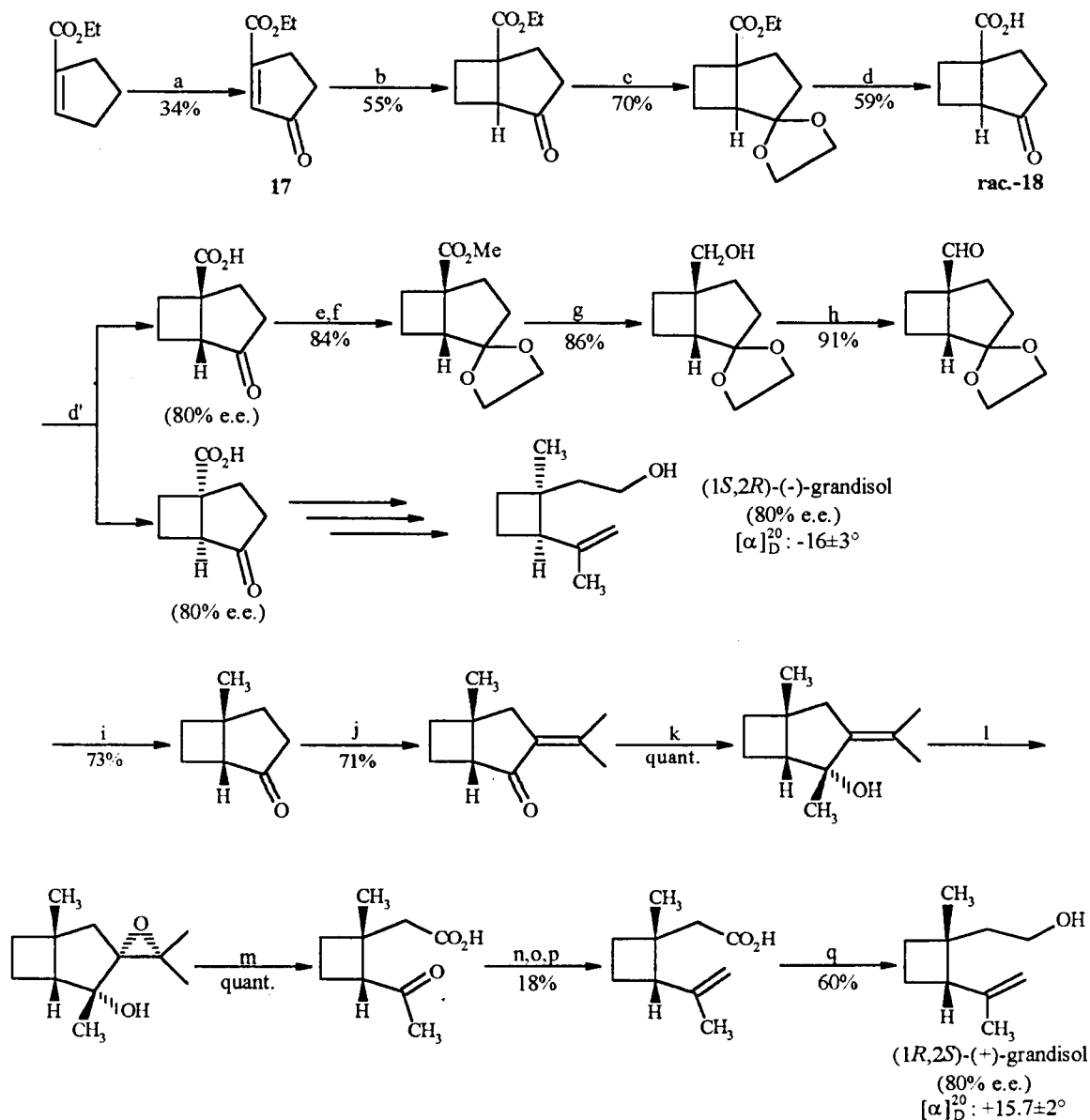


Reactius: c) $\text{RuO}_2\text{-KIO}_4$, $\text{CCl}_4\text{-H}_2\text{O}$; d) $\text{LiAlH}(\text{EtO})_3$, èter; e) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{-PPh}_3\text{Cl}$, $^t\text{BuOK}$, $^t\text{BuOH}$; f) HCl , acetona; g) LiAlH_4 , èter; h) Ac_2O , pir; i) POCl_3 , pir; j) CrO_3 -pir, CH_2Cl_2 ; k) Pd/C 20%, EtOH ; l) $h\nu$, vycor, NaHCO_3 , MeOH ; m) $\text{RCl}_3(\text{PPh}_3)$, K_2CO_3 ; n) LiAlH_4 , èter.

Esquema 9. Síntesi del (+)-grandisol enantiomèricament enriquit, Hobbs i Magnus (1976).

Aquests autors estimen que el poder rotatori del (+)-grandisol pur ha de ser de $+18.4^\circ$ (c:1, *n*-hexà) basant-se en la puresa enantiomèrica del producte de partida. A part de l'elevat nombre de passos, aquesta síntesi té com a limitació que l'excés enantiomèric del grandisol depèn de la puresa òptica del producte de partida. Arran d'aquesta seqüència es va poder establir que l'estereoquímica absoluta del grandisol natural era (1*R*,2*S*).

Mori²⁰) l'any 1978 sintetitza els dos enantiòmers del grandisol en 17 passos i amb un rendiment global del 0.3% (esquema 10).

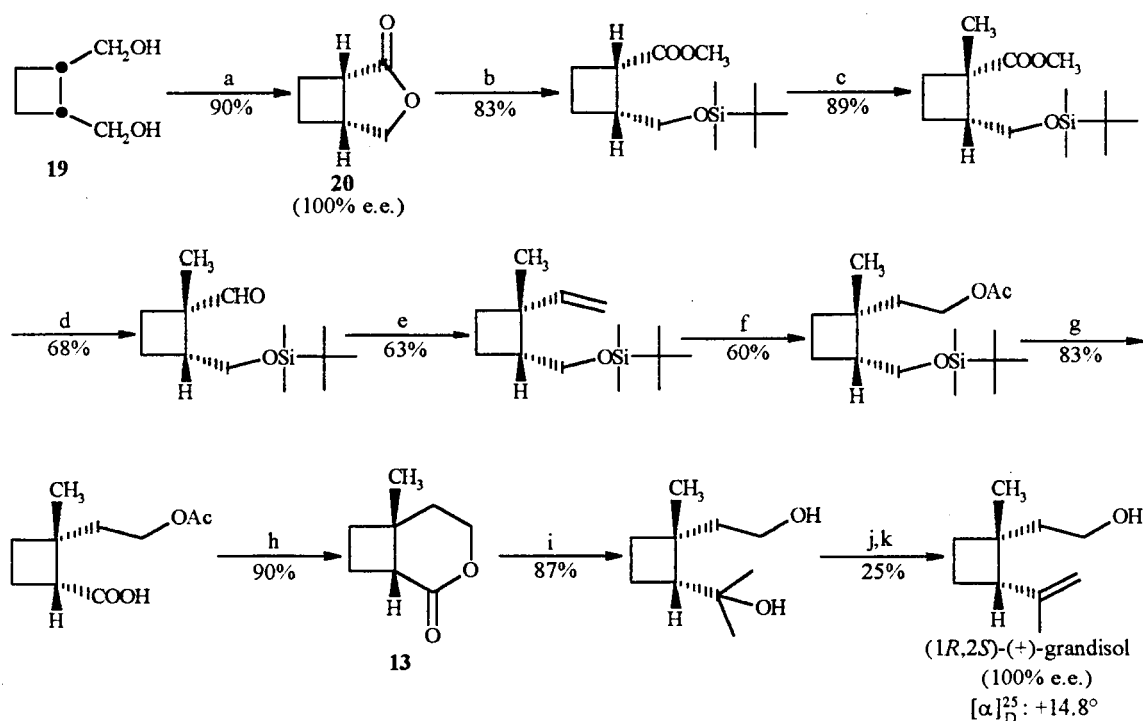


Reactius: a) Cr_2O_3 , $t\text{BuOH}$; b) $h\nu$, C_2H_4 , pyrex, benzè; c) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, *p*-TsOH; d) 1. NaOH, MeOH; 2. HCl; d') resolució òptica del racemat; e) CH_2N_2 , èter; f) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, *p*-TsOH; g) LiAlH_4 , èter; h) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HCl}$, AcONa, CH_2Cl_2 ; i) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, KOH; j) CH_3COCH_3 , NaOMe, MeOH; k) MeMgI , èter; l) *m*- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{COOOH}$, CH_2Cl_2 ; m) $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, THF; n) Ph_3PMeBr , NaH, DMSO; o) KI_3 , ACOH; p) LiAlH_4 , èter.

Esquema 10. Síntesi de (+) i (-)-grandisol per Mori (1978).

La creació del ciclobutà es realitza mitjançant la fotocicloaddició del cetoester α,β -insaturat **17** a etilè. El pas clau de la síntesi és la resolució òptica del racemat **rac.-18** amb quinina o brucina. La separació de la mescla diastereomèrica es porta a terme per recristal·lització fraccionada. Ambdós enantiòmers s'obtenen amb un 80% de puresa òptica (determinat per $^1\text{H-RMN}$ amb reactiu quiral de desplaçament químic). L'excés enantiomèric ve afectat per l'etapa de resolució del racemat.

L'any 1982 Jones *et al.*²²⁾ sintetitzen el (+)-grandisol partint de la lactona **20** preparada per oxidació enzimàtica del diol proquiral **19** (esquema 11). Aquest autors descriuen que els diols meso poden ser convertits a lactones quirals per oxidació amb HLADH (horse liver alcohol dehydrogenase) en presència de NAD^+ .³⁶⁾ La lactona **20** és, aleshores, convertida a (+)-grandisol en 10 passos, amb un rendiment global del 3%, via la lactona **13** que prèviament, en la seva forma racèmica, havia estat transformada a (\pm)-grandisol per Gueldner i col.^{4,11)} El (+)-grandisol s'obté amb un 100% d'excés enantiomèric (determinat per $^1\text{H-RMN}$) i presenta un poder rotatori de $+14.8^\circ$ (c: 1, *n*-hexà).

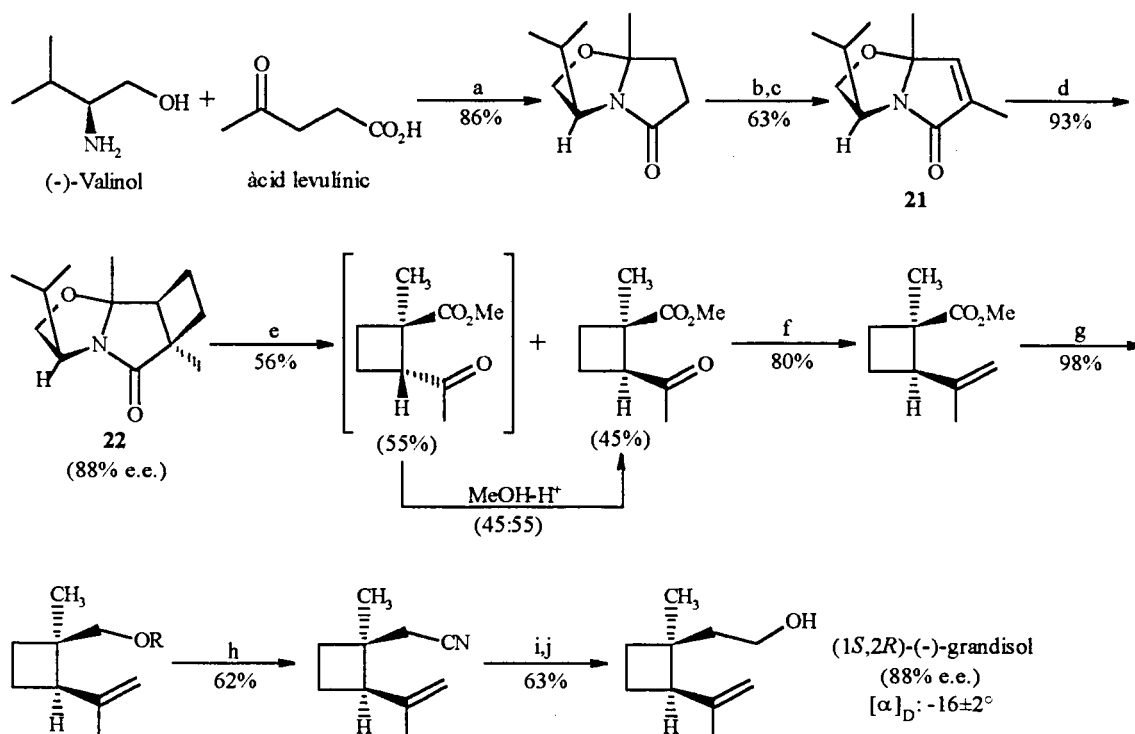


Reactius: a) horse liver alcohol dehydrogenase (HLADH), NAD^+ , FMN; b) 1. KOH, MeOH; 2. HCl; 3. CH_2N_2 , èter; 3. $^t\text{BuSiMe}_2\text{SiCl}$, imidazole; c) LDA, THF, MeI; d) 1. Dibal; 2. Collins; e) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF; f) 1. B_2H_6 , H_2O_2 -NaOH, 2. Ac_2O , pir; g) 1. HF, MeCN(aq); 2. Jones; h) 5% H_2SO_4 ; i) MeLi, èter; j) 1. Ac_2O ; 2. LiAlH_4 ; k) separació per GLC.

Esquema 11. Síntesi de (+)-grandisol enantiomèricament pur, Jones *et al.* (1982).

Meyers i Fleming²³⁾ (1986) descriuen una síntesi enantioselectiva del (-)-grandisol

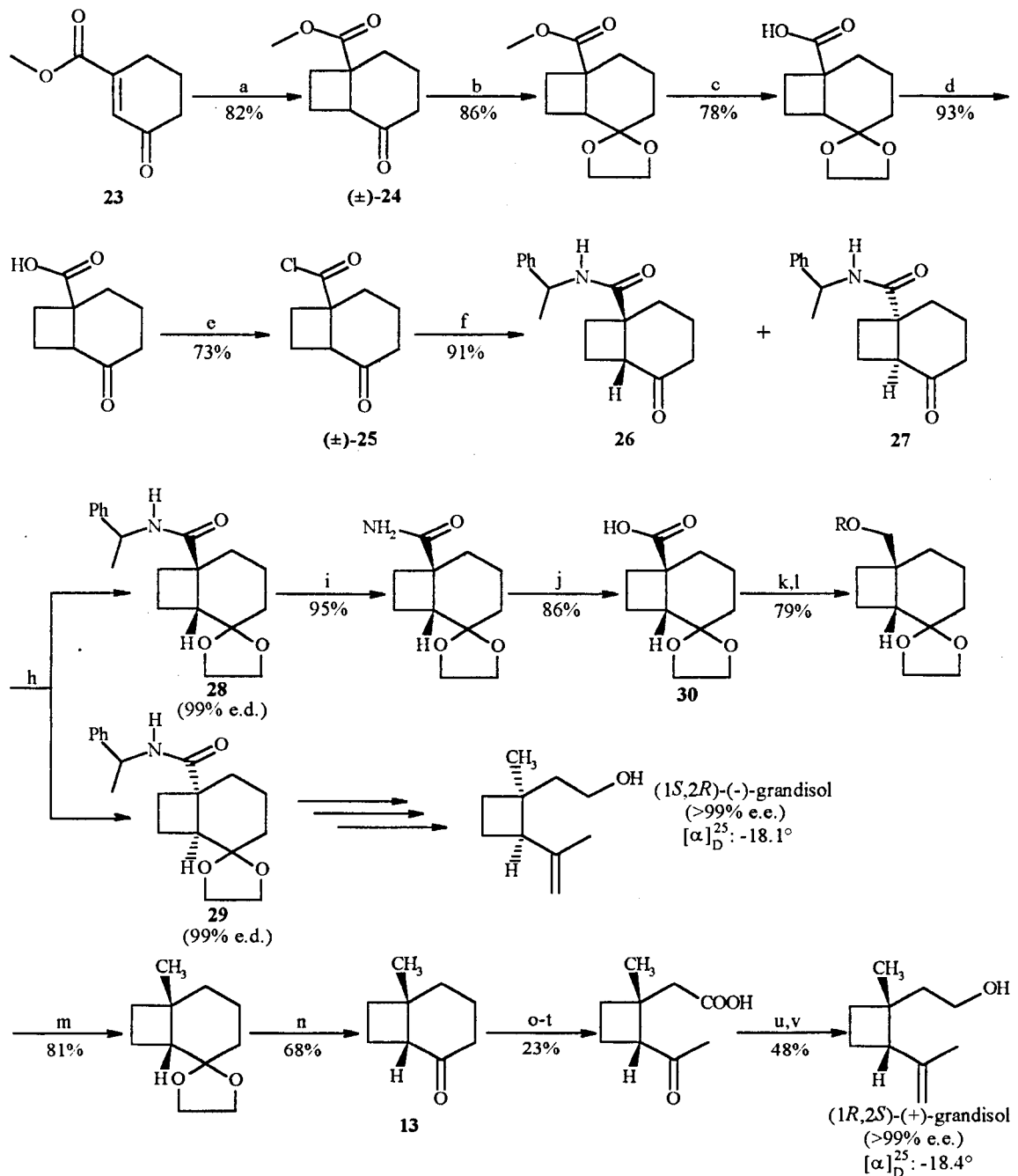
utilitzant la fotocicloaddició [2+2] asimètrica de la lactama quiral α,β -insaturada **21** a etilè, com a pas clau (esquema 12). La lactama **21** és preparada a partir de (*S*)-valinol i àcid levulínic. El fotocicloadducte **22** (88% e.d.) és convertit a (-)-grandisol (88% e.e.), aquest excés enantiomèric es determina per $^1\text{H-RMN}$ a partir de l'ester de Mosher del (-)-grandisol. En el pas d'eliminació de l'auxiliar quiral de **22**, medi àcid, existeix el problema de l'epimerització del carboni α -carbonílic. El nombre de passos de la seqüència és 10, amb un rendiment global del 9% i s'observa un poder rotatori de $-16\pm 2^\circ$ (c:1, *n*-hexà).



Reactius: a) TsOH, toluè, Δ ; b) *s*-BuLi, THF; MeI; c) *s*-BuLi, THF; Ph_2Se_2 ; H_2O_2 , pir; d) hv, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, PhCOMe, CH_2Cl_2 , -78°C ; e) H_2SO_4 , MeOH; f) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, *n*-BuLi, THF; g) LiAlH_4 , THF; h) TsCl, pir, NaCN, HMPA; i) (*i*-Bu) $_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 ; H_2SO_4 ; j) LiAlH_4 , THF.

Esquema 12. Síntesi de (-)-grandisol enantiomèricament enriquit, Meyers i Fleming (1986).

Aquest mateix any, Silverstein i Webster²⁴) publiquen la síntesi de (+) i (-)-grandisol amb una puresa òptica del 99% (esquema 13). L'anell ciclobutànic s'obté per la fotocicloaddició [2+2] de la ciclohexenona substituïda **23** a etilè. Els intermedis òpticament actius s'aconsegueixen per resolució òptica del clorur d'àcid racèmic (\pm)-**25**. Aquest, és tractat amb (*S*)-(-)- α -metil-benzilamina per a donar les cetoamides diastereomèriques **26** i **27**. Malgrat que aquests diastereòmers no es poden separar, els derivats cetàlics **28** i **29** són fàcilment aïllats per cromatografia de columna (>95% de puresa) i purificats posteriorment per recristal·lització (99% de puresa).

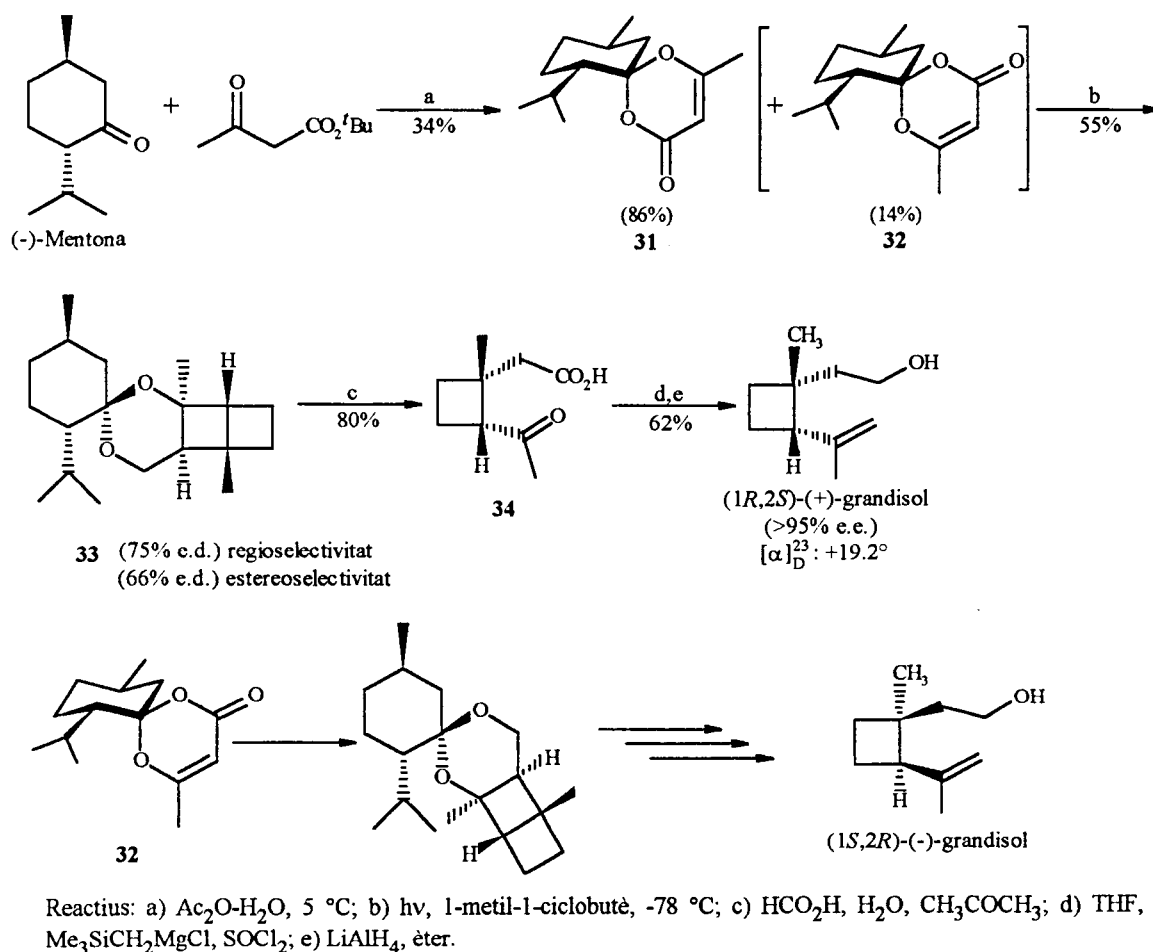


Esquema 13. Síntesi d'ambdós enantiòmers del grandisol, Silverstein i Webster. (1986).

Així doncs, el pas clau de la síntesi és la separació de les amides diastereomèriques i la subsegüent ruptura per a donar l'àcid òpticament pur 30. Aquest àcid és transformat a

(+)-grandisol via la cetona **13** que prèviament, en la seva forma racèmica havia estat transformada a (\pm)-grandisol per Zurflüh *et al.*¹⁰ El (-)-grandisol s'obté d'una manera idèntica. La seqüència consta de 19 passos i té un rendiment global per el (+)-grandisol de l'1.5%, amb un poder rotatori de +18.4° (c:1.1, *n*-hexà) i de l'1.7% per el (-)-grandisol, [α]: -18.1 (c:1.2, *n*-hexà).

Demuth *et al.* (1986)²⁵ sintetitzen el (+)-grandisol en una seqüència de 5 passos (esquema 14) i amb un rendiment global del 9%. Aquests autors utilitzen la (-)-mentona com auxiliar quiral per preparar la dioxaciclohexenona espirocíclica **31**. La fotocicloaddició d'aquesta a 1-metilciclobutè dona majoritàriament el cicloadducte **33**, que per hidròlisi àcida genera el ceto-àcid **34** el qual es transforma a (+)-grandisol seguint el procediment descrit per Rosini *et al.*^{13a}) per a l'obtenció del grandisol racèmic.

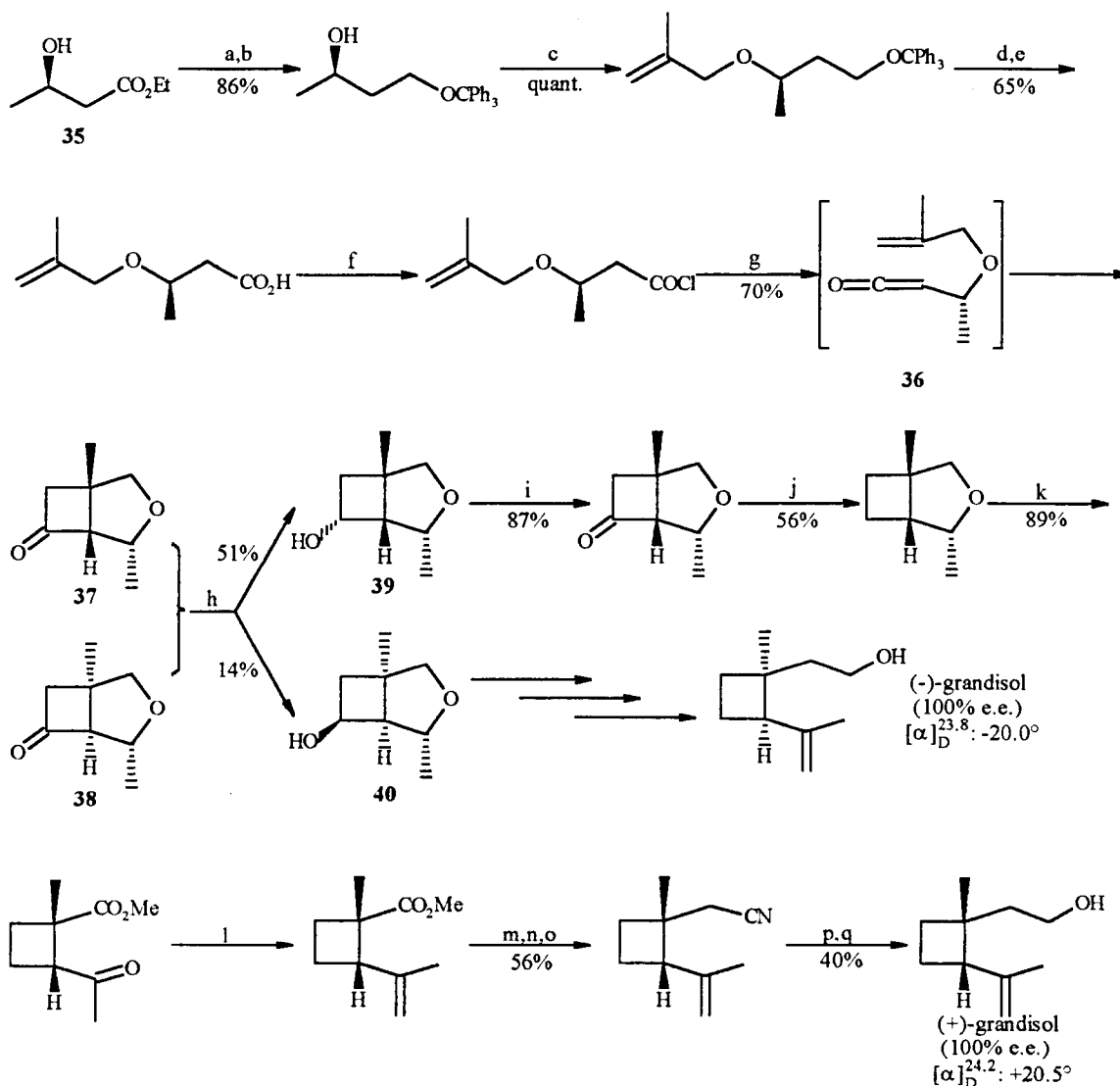


Esquema 14. Síntesi del grandisol enantiomèricament enriquit, Demuth *et al.* (1986).

El (+)-grandisol s'obté amb una puresa òptica >95% i presenta un poder rotatori de +19.2° (c:0.54, *n*-hexà). D'idèntica forma, la dioxaciclohexenona espirocíclica **32** pot

transformar-se al (-)-grandisol.

Mori i col.²⁶⁾ l'any 1987 publicuen la síntesi dels dos enantiòmers del grandisol (esquema 15) utilitzant com a producte de partida (*R*)-3-hidroxibutanoat d'etil **35**.



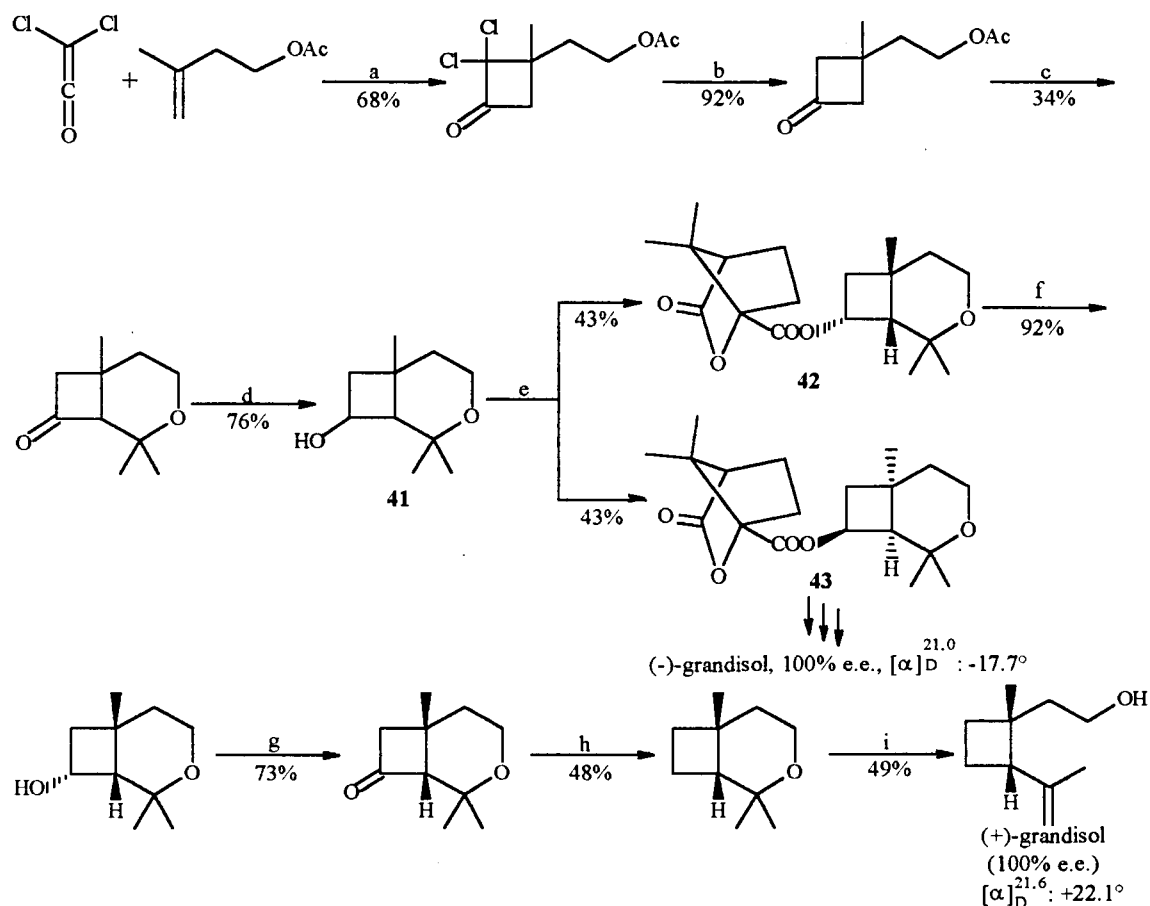
Reactius: a) LiAlH_4 , èter; b) Ph_3CCl , pir; c) $\text{CH}_2=\text{CMeCH}_2\text{Cl}$, NaH , DMF; d) AcOH 80%; e) Jones CrO_3 , acetona; f) $(\text{COCl})_2$; g) Et_3N , CH_2Cl_2 ; h) $\text{LiBH}(s\text{-Bu})_3$, THF; AcONa , H_2O_2 ; cromatografia de columna SiO_2 ; i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N ; j) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH , $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; k) RuO_2 , NaIO_4 , MeCN, tampó fosfat; CH_2N_2 , èter; m) LiAlH_4 , èter; n) TsCl , pir; o) NaCN_{aq} , HMPA; p) $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, *n*-pentà; q) LiAlH_4 , èter.

Esquema 15. Síntesi d'ambdós enantiòmers del grandisol, Mori (1987).

El pas clau de la síntesi és la cicloaddició intramolecular de la cetena olefínica **36**, donant la mescla de diastereòmers **37** i **38**. Malgrat que aquesta mescla no pot ser separada, els corresponents alcohols **39** i **40** són aïllats fàcilment per cromatografia de columna.

L'alcohol **39** és transformat al (+)-grandisol mentre que **40** porta al (-)-grandisol. Aquests s'obtenen amb un excés enantiomèric del 100% (determinat per $^1\text{H-RMN}$) i presenten uns valors del poder rotatori de $+20.5^\circ$ (c:0.5, *n*-hexà) i de -20.0° (c:0.5, *n*-hexà), respectivament. La seqüència consta de 19 passos i té un rendiment de l'1.9% per el (+)-grandisol i del 0.5% per el (-)-grandisol.

Després de la síntesi de Mori s'ha d'anar fins als anys noranta per trobar altres síntesis dels enantiòmers del grandisol. Rosini *et al.* preparen intermedis clau en la síntesi del grandisol mitjançant resolució òptica de racemats.^{28,29} Mori i Nagano (1991) sintetitzen ambdós enantiòmers del grandisol seguint la mateixa seqüència sintètica que utilitza Dreiding i col.¹⁴ per a l'obtenció del grandisol racèmic, però fent la resolució òptica de l'intermedi **41** (esquema 16).

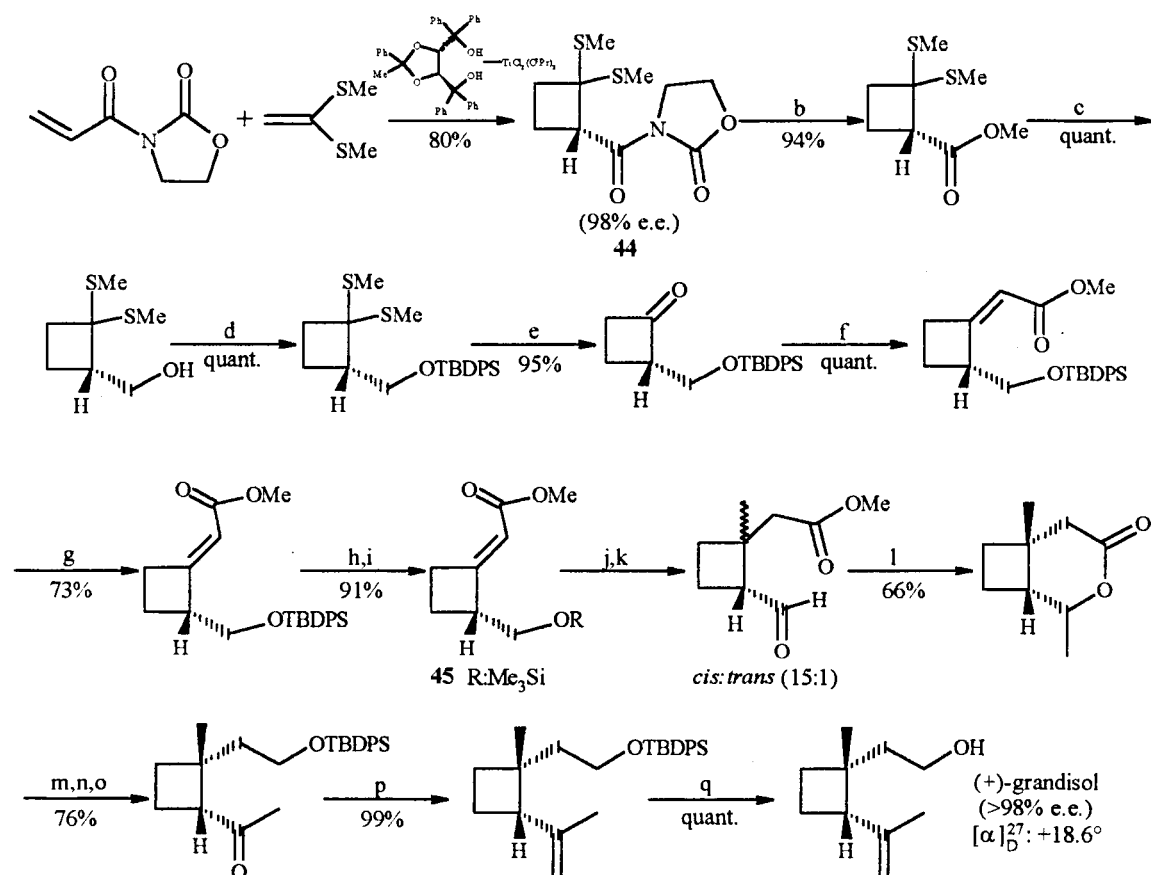


Reactius: a) Cl_3CCOCl , Zn, èter; b) Zn, AcOH, pir; c) acetona, NaOH 30%, $\text{Et}_3(\text{PhCH}_2)\text{N}^+\text{Cl}^-$; d) $\text{Li}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$, THF; H_2O_2 , AcONa, H_2O ; e) clorur de (-)-camfanoil, pir, cromatografia SiO_2 ; f) KOH, MeOH, H_2O ; g) PDC, tamisos moleculars 3 Å, CH_2Cl_2 ; h) N_2H_4 , K_2CO_3 ; i) LDA, hexà.

Esquema 16. Síntesi d'ambdós enantiòmers del grandisol, Mori i Nagano (1991).

L'alcohol **41** s'acila amb el clorur de l'àcid (-)-camfànic per a donar els dos diastereòmers **42** i **43** que es separen fàcilment per cromatografia de columna. L'intermedi **42** es transforma al (+)-grandisol mentre que **43** es converteix al (-)-grandisol. Aquests s'obtenen amb un excés enantiomèric del 100% (determinat per anàlisi de ^1H -RMN dels corresponents (*R*) i (*S*)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetats (esters MTPA) i presenten un valor del poder rotatori $+22.1^\circ$ (c:0.58, *n*-hexà) i -17.7° (c:0.61, *n*-hexà), respectivament. El rendiment global és de l'1% en 9 passos.

Aquest mateix any Narasaka *et al.*³⁰ descriuen una síntesi enantio i diastereoselectiva del (+)-grandisol (esquema 17).

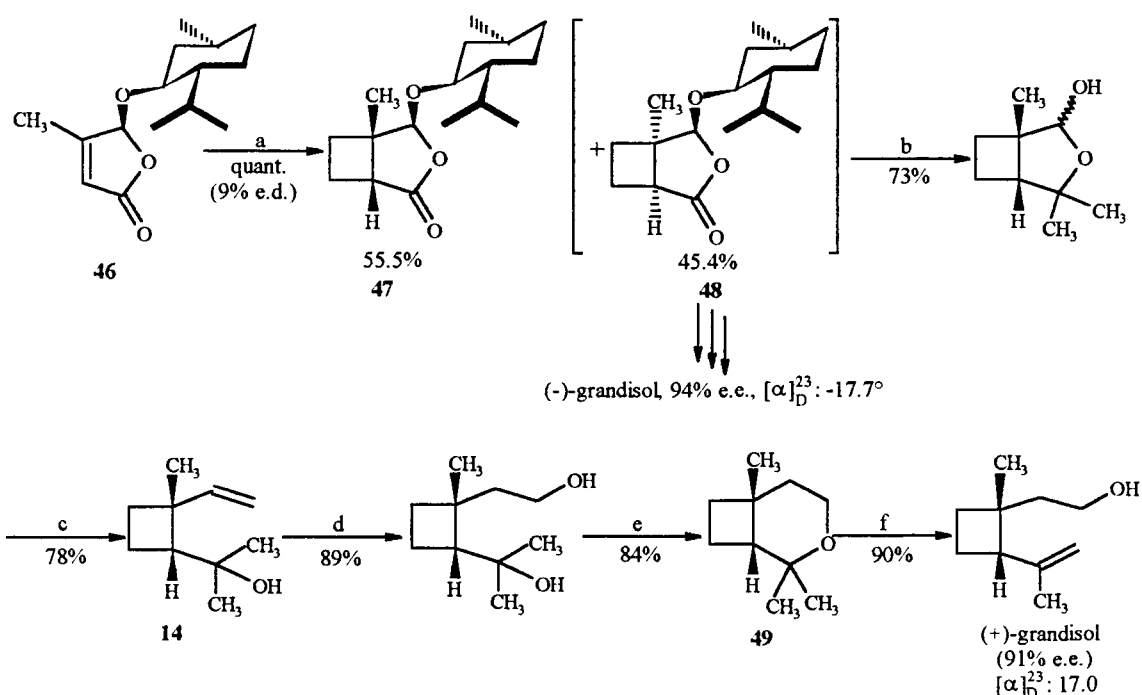


Esquema 17. Síntesi del (+)-grandisol, Narasaka *et al.* (1991).

Els passos clau en la síntesi són la reacció asimètrica de cicloaddició [2+2] catalitzada per un reactiu de titani quiral, obtenint-se el cicloadducte **44** amb un excés

enantiomèric més gran del 98%, i la introducció diastereoselectiva (88% excés diastereomèric) del grup α -metil al ciclobutilidenacetat de metil **45**. El (+)-grandisol s'obté amb una puresa òptica >98% (determinada per $^1\text{H-RMN}$) i presenta un poder rotatori de +18.6 (c:1.0, *n*-hexà). El rendiment global és del 23% en 17 passos.

Hoffmann i Scharf³¹ (1991) descriuen la síntesi de (+) i (-)-grandisol utilitzant com a producte de partida la (+)-(*S*)-4-metil-5-mentiloxi-2(5*H*)-furanona **46** (esquema 18). El pas clau de la síntesi és la fotocicloaddició [2+2] d'aquesta a etilè. Els dos diastereòmers obtinguts **47** i **48** es separen fàcilment per cromatografia de columna i es transformen via l'olefina **14** (Gueldner i col.)¹¹) i l'èter bicíclic **49** (Dreiding i col.)¹⁴) a (+) i (-)-grandisol. La seqüència consta de 6 passos amb un rendiment global del 20%. El (+) i (-)-grandisol s'obtenen amb uns excés diastereomèric del 91 i 94%, respectivament, i presenten uns valors del poder rotatori de +17.0° (c:0.99, *n*-hexà) i de -17.7° (c:1.01, *n*-hexà).

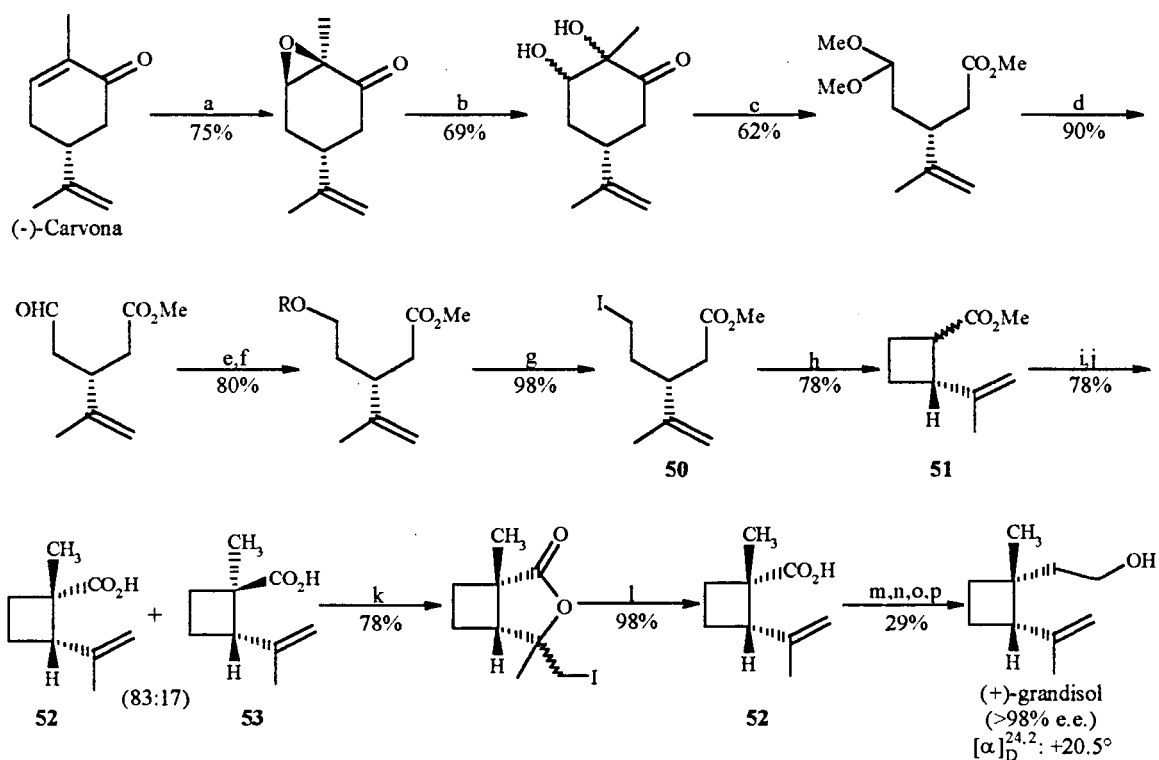


Reactius: a) $h\nu$, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, -25°C ; b) MeLi , èter; c) $\text{Ph}_3\text{P-CH}_2\text{Br}$, $^t\text{BuOK}$, THF; d) 1. B_2H_6 , THF; 2. NaOH , H_2O , H_2O ; e) TsCl , DMAP, pir, Δ ; f) LDA , hexà, Δ .

Esquema 18. Síntesi d'ambdós enantiòmers del grandisol, Hoffmann i Scharf (1991).



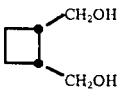
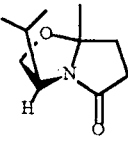
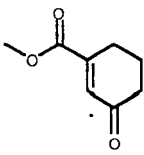
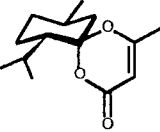
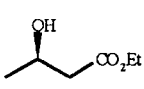
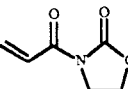
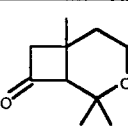
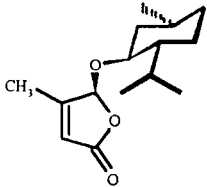
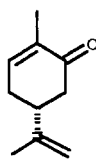
L'any 1992 apareix la darrera síntesi del (+)-grandisol publicada fins el moment d'escriure el present treball (esquema 19). Mori i Fukamatsu³²) sintetitzen el (+)-grandisol utilitzant com a producte de partida la (-)-carvona, monotèrpe molt abundant. El pas clau és l'alquilació intramolecular del compost iodat **50** per a obtenir la barreja epimèrica

ciclobutànica **51**, que per metilació amb MeI ens condueix a la barreja diastereomèrica (83:17) de **52** i **53**. La purificació mitjançant iodolactonització permet d'obtenir l'isòmer *cis* **52** que en posteriors modificacions es transforma al (+)-grandisol; aquest s'obté amb un excés enantiomèric >98% (determinat per cromatografia de gasos amb columna quiral) i presenta un valor del poder rotatori de +20.5° (c:0.60, *n*-hexà). El rendiment global és del 2.6% en 18 passos.



Reactius: a) H_2O_2 35%, NaOH 6N, MeOH; b) HClO_4 , THF; c) NaIO_4 , benzè-MeOH; $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH, *p*-TsOH; d) $\text{AcOH-H}_2\text{O}$; e) NaBH_4 , MeOH; f) *p*-TsCl, pir; g) NaI, acetona; h) LDA, HMPA-THF; i) LDA, MeI, THF; j) NaOH 2N, MeOH; k) KI, I_2 , NaHCO_3 aq., CH_2Cl_2 ; l) Zn, NH_4Cl sat., EtOH; m) LiAlH_4 , èter; n) *p*-TsCl, pir; o) NaCN, HMPA, H_2O ; p) DIBAH, *n*-pentà; LiAlH_4 , èter.

Esquema 19. Síntesi del (+)-grandisol, Mori i Fukamatsu (1992).

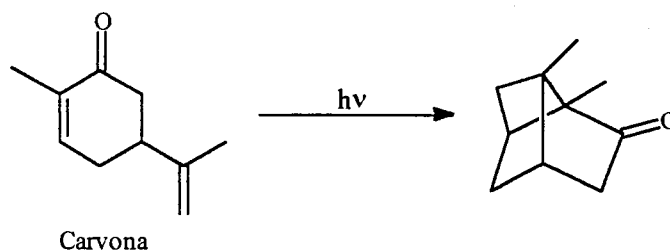
PRODUCTE		(+) - GRANDISOL		(-) - GRANDISOL	
PARTIDA	Nº PASSOS	REND.	$[\alpha]_D^{25}$ (en hexà)	REND.	$[\alpha]_D^{25}$ (en hexà)
	14	< 3.5%	+16.7° (c: 1.0, 21.5 °C) 90% e.e.	—	—
	17	0.3%	+15.7° (c: 0.23, 20 °C) 80% e.e.	0.3%	-16° (c: 0.14, 20 °C) 80% e.e.
	10	2.7%	+14.8° (c: 1, 25 °C) 100% e.e.	—	—
	10	—	—	9%	-16° (c: 1, T no específic) 88% e.e.
	19	1.5%	+18.4° (c: 1.1, a 25 °C) > 99% e.e.	1.7%	+18.1° (c: 1.2, a 25 °C) > 99% e.e.
	4	20%	+19.2° (c: 0.54, a 25 °C) 95% e.e.	—	—
	19	1.9%	+20.5° (c: 0.5, a 24.2 °C) 100% e.e.	0.5%	-20.0° (c: 0.5, a 23.8 °C) 100% e.e.
	17	23%	+18.6° (c: 1.1, a 25 °C) > 98% e.e.	—	—
	6	5.2%	+22.1° (c: 0.58, a 21.6 °C) 100% e.e.	5.2%	-17.7° (c: 0.61, a 21.0 °C) 100% e.e.
	6	20%	+17.0° (c: 0.99, a 23 °C) 91% e.e.	20%	-17.7° (c: 1.01, a 23 °C) 94% e.e.
	18	2.6%	+20.5° (c: 0.60, a 24.2 °C) > 98% e.e.	—	—

Esquema 20. Síntesi dels enantiòmers dels grandisol publicades en la literatura.

3. FOTOCICLOADDICCIONS D'ENONES I 2(5H)-FURANONES: PRECEDENTS

Com hem esmentat en l'introducció, la primera part d'aquesta memòria recull l'estudi de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones homoquirals a alquens. En aquest apartat es porta a terme una revisió dels diferents treballs publicats que estudien el comportament fotoquímic de les 2(5H)-furanones.

La primera fotocicloaddició [2+2] és atribuïda l'any 1908 a un grup de químics italians conduïts per Ciamician.³⁷⁾ Aquests investigadors utilitzaven la llum solar com a font de llum per a induir la transformació de varis compostos orgànics, habitualment la carvona; si bé en aquell temps no van ser capaços d'establir unívocament les estructures dels fotoproductes. Mig segle després, Büchi i col·laboradors publiquen que l'exposició de la carvona a la llum solar rendeix un producte que caracteritzen com la fotocarvona, cicloadducte provinent de la fotocicloaddició [2+2] intramolecular (esquema 20).³⁸⁾



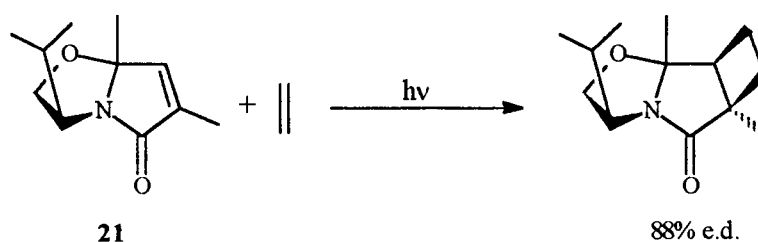
Esquema 20. Fotocicloaddició [2+2] intramolecular de la carvona.

A principis dels anys seixanta van aparèixer succesives publicacions de varis autors tals com Eaton,³⁹⁾ Mayo,⁴⁰⁾ i Corey,⁴¹⁾ tractant de la fotocicloaddició [2+2] d'enones a alquens. A partir d'ací aquest tipus de reacció ha estat objecte d'atenció per a un gran nombre de científics, tant des del punt de vista teòric i mecanístic, com de les seves aplicacions sintètiques. La fotocicloaddició [2+2] d'enones a alquens ha estat aplicada a la síntesi de productes naturals⁴²⁾ i constitueix el principal procediment cap a productes que contenen ciclobutans tals com annotinina,⁴³⁾ α i β -bourbonè,⁴⁴⁾ cariofilè,⁴¹⁾ formanós,⁴⁵⁾ fraganol,⁴⁾ grandisol,^{18b,c)} i lineatin.⁴⁶⁾ Tanmateix els ciclobutans formats en l'addició han estat utilitzats en diversos esquemes sintètics com a intermedis estructurals que, per posteriors transformacions químiques, condueixen a productes que no contenen l'estructura ciclobutànica.⁴⁷⁾

Els bons nivells de regió i estereocontrol fan d'aquesta reacció un mètode sintètic particularment atractiu quan s'utilitzen substrats quirals. La inducció asimètrica per

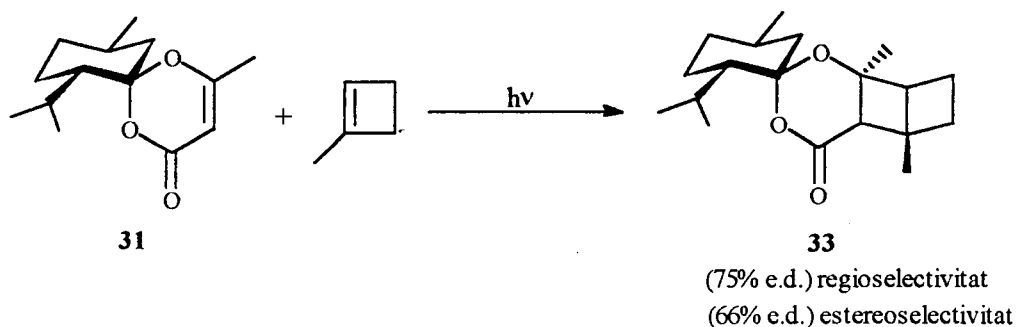
diferenciació diastereofacial⁴⁸⁾ ha estat aprofitada per a realitzar síntesis enantioselectives.⁴⁹⁾ Més recentment els estudis s'han dirigit cap a l'utilització d'auxiliars quirals, productes quirals que per si mateixos no són substrats fotoquímics, units a l'enona aquiral o a l'olefina.⁵⁰⁾

Dels darrers estudis de la diferenciació diastereofacial en la fotocicloaddició [2+2] d'enones a olefines cal destacar els treballs de Meyers²³⁾ i Demuth.²⁵⁾ Meyers realitza la fotocicloaddició [2+2] de la lactama bicíclica **21**, on el cromòfor tipus enona està unit a l'auxiliar quiral valinol, a etilè (esquema 21). L'addició transcorre amb un alt excés diastereomèric (88 %) i estableix la base per a la síntesi, ja mencionada, del (-)-grandisol.



Esquema 21. Meyers *et al.*

Demuth i col·laboradors publiquen un treball on la diferenciació estereofacial és examinada utilitzant la fotocicloaddició de dioxaciclohexenones espirocíclicues rígides (esquema 22), preparades en un pas a partir de la condensació de (-)-mentona amb acetoacetat d'etil, a diverses olefines cícliques i acícliques. Amb aquest mètode, l'excés diastereomèric oscil·la entre el 50 i 70%, i com aplicació sintètica, obtenen ambdós enantiòmers del grandisol a partir de la fotocicloaddició de la dioxaciclohexenona espirocíclica **31** a 1-metilciclobutè.

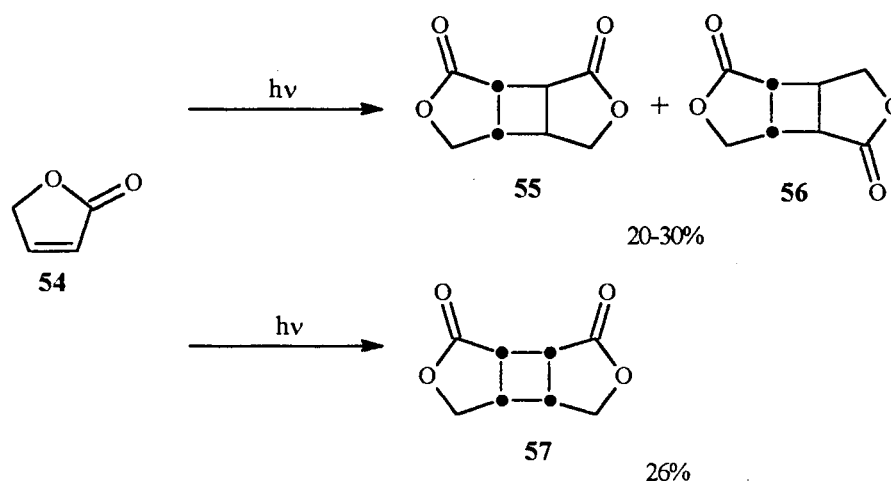


Esquema 22. Demuth *et al.*

Així doncs, les cicloaddicions [2+2] fotoquímiques d'enones cícliques a una gran

varietat de substàncies insaturades és un mètode sintètic molt usual per a preparar derivats ciclobutànics en la síntesi de productes naturals. Tanmateix, hi ha nombrosos estudis sobre l'inducció asimètrica en aquests sistemes. Malgrat això, la utilització de lactones α,β -insaturades en reaccions de fotocicloaddició [2+2] ha estat molt reduïda.⁵¹⁾ Existeixen pocs treballs publicats que estudiïn el comportament fotoquímic, la diastereoselectivitat facial i la inducció d'asimetria en la fotocicloaddició [2+2] d'aquestes lactones.

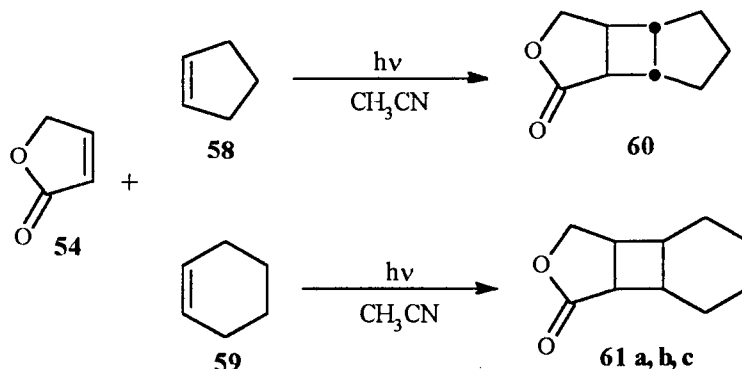
El primer treball publicat data de l'any 1970.⁵²⁾ Ohga i Matsuo presenten un article on s'hi mostra l'estudi de les reaccions fotoquímiques de la crotonolactona **54**, la 2(5H)-furanona més simple, en fase líquida i en estat sòlid (esquema 23). La irradiació de **54** en solució condueix a la formació de dos dímers *anti*; **55** és el resultat de la dimerització cap-cap, mentre que **56** prové de la dimerització cap-cua. El corresponent producte **57** provinent de la irradiació en estat sòlid és un cicloadducte *syn*, dimerització cap-cap. En aquest treball no es realitzà cap consideració mecanística.



Esquema 23. Fotodimerització de la crotonolactona, Matsuo i Ohga (1970)

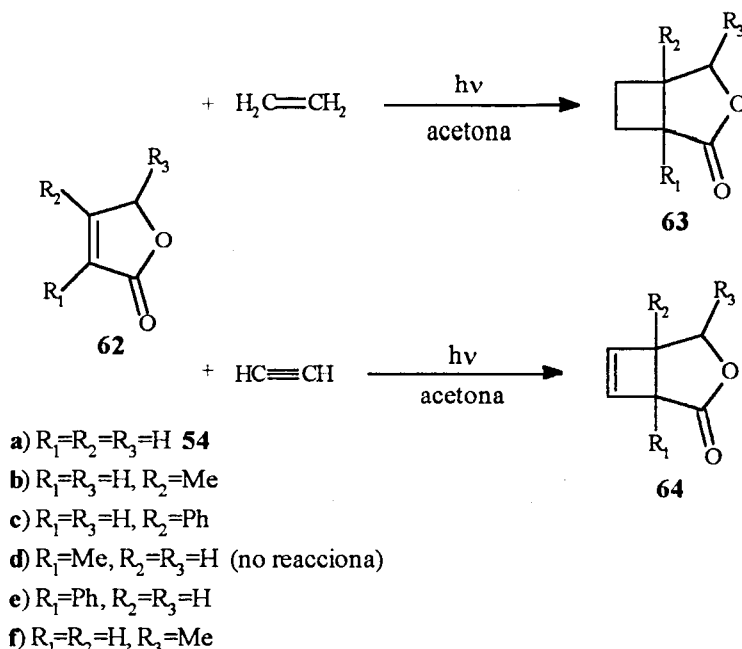
Tada *et al.* (1972)⁵³⁾ estudien el comportament fotoquímic de la 2(5H)-furanona **54** en la reacció de fotocicloaddició [2+2] a olefines (esquema 24). Descriuen que la fotocicloaddició de **54** a ciclopentè **58** i ciclohexè **59** transcorre amb un 36 i 42% de rendiment, respectivament. Al cicloadducte **60** li assignen l'estereoquímica *cis-anti-cis* mentre que **61** és una mescla de 3 estereoisòmers. Troben que les cicloaddicions són sensibilitzades per acetona (E_f : 334 kJ/mol) i aturades amb 1,3-pentadiè (E_f : ca 242 kJ/mol), desactivador de triplets. L'acetofenona (E_f : 307 kJ/mol) i la cromona (E_f : 314 kJ/mol) no sensibilitzen la cicloaddició. Aquests fets suggereixen que la cicloaddició de la lactona **54** a olefines procedeix a través de l'estat excitat triplet de la lactona que tindria una

energia de 314-335 kJ/mol en acetonitril.



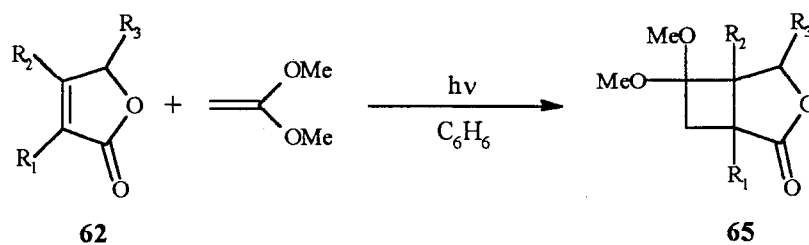
Esquema 24. Fotocicloaddició [2+2] de la crotonolactona a ciclopentè i ciclohexè, Tada *et al.* (1972).

Més recentment Kosugi *et al.* (1976)⁵⁴ publiquen un article que s'ha convertit en un punt de referència per a l'estudi de les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a alquens (esquema 25). En aquest treball s'intenta clarificar i generalitzar les condicions de reacció, els efectes dels substituents en la lactona i l'olefina, i on es fa una primera aproximació de la reacció de cicloaddició a la síntesi de productes naturals. Examinen, també, la reacció de fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona **54**, així com de varis derivats senzills d'aquesta, 4-metil **62b**, 4-fenil **62c**, 3-metil **62d**, 3-fenil **62e** i 4-metil-2(5H)-furanona (β -angèlica lactona) **62f** a diferents substrats insaturats tals com etilè, acetilè i 1,1-dimetoxietilè.



Esquema 25. Estudi de la reacció [2+2] de 2(5H)-furanones a substrats insaturats, Kosugi *et al.* (1976).

La fotocicloaddició [2+2] de **62a**, **62b**, **62c**, **62e** i **62f** a etilè en acetona dóna els corresponents adductes amb un 70, 44, 49, 52 i 35% de rendiment, respectivament. Els adductes a partir de la β -angèlica lactona **62f** s'obtenen com una mescla d'estereoisòmers *anti-syn* (60:40). Un estereoisòmer *anti* prové de l'aproximació de l'alquè per la cara oposada al substituent R_3 , mentre que l'estereoisòmer *syn* prové de l'aproximació per la mateixa cara. Tanmateix els cicloadductes **64** s'han aïllat per la irradiació de **62a**, **62b**, **62c**, **62e** i **62f** amb acetilè en acetona amb un 54, 29, 8, 23 i 14% de rendiment respectivament. En aquest cas els adductes a partir de la β -angèlica lactona **62f** s'obtenen com una mescla d'estereoisòmers *anti-syn* (54:46). L'acetona és el millor dissolvent en la fotocicloaddició i, sembla jugar un paper de sensibilitzador. La 3-metil-2(5H)-furanona **62d** no reacciona a diferència del derivat 3-fenil **62e**. Aquest fet suggereix que els efectes electrònics del grup fenil conjugat juguen un paper important en la reacció. La fotocicloaddició a 1,1-dimetoxietilè per a donar els cicloadductes **65**, transcorre amb una regioselectivitat del 100% (esquema 26). L'orientació de la fotocicloaddició de lactones α , β insaturades a 1,1-dimetoxietilè sembla ser igual que el cas d'enones cícliques i la selectivitat s'avé amb un intermedi exciplex en el que els dipols de l'alquè i l'enona estan alineats per a una òptima interacció electrostàtica.⁵⁵ Els adductes a partir de 5-butil-2(5H)-furanona **62g** s'obtenen com una mescla d'isòmers *anti-syn* (53:43). En aquest cas no s'utilitza l'acetona com a dissolvent perquè forma derivats oxetànics amb 1,1-dimetoxietilè.

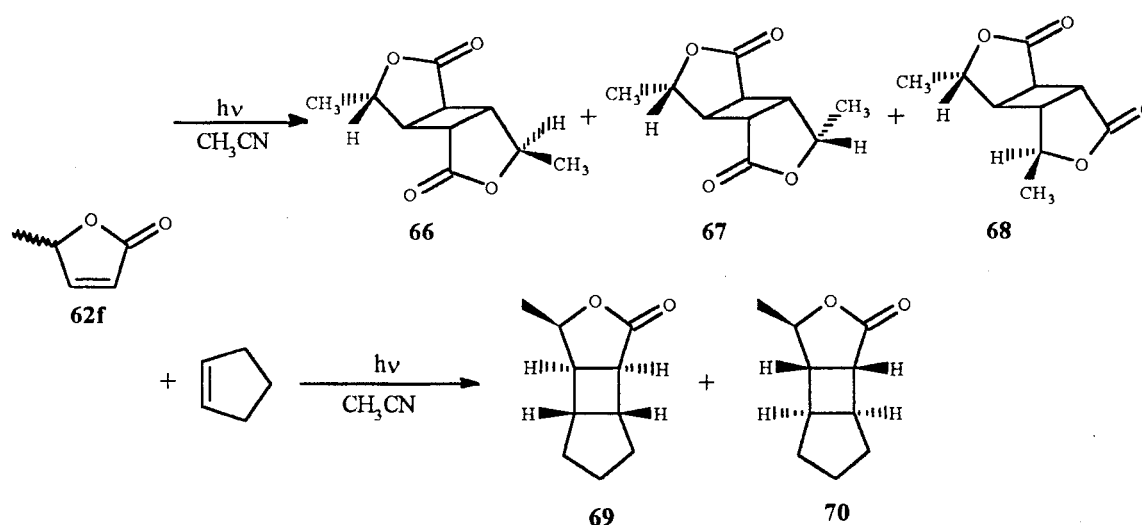


- a) $R_1=R_2=R_3=H$ **54**
 c) $R_1=R_3=H$, $R_2=Ph$
 e) $R_1=Ph$, $R_2=R_3=H$ (no reacciona)
 g) $R_1=R_2=H$, $R_3=n-Bu$

Esquema 26. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a 1,1-dimetoxietilè, Kosugi *et al.* (1976).

En el mateix any (1976) Matsuo i Ohga⁵⁶ descriuen la fotodimerització de la β -angèlica lactona i la fotocicloaddició d'aquesta a ciclopentè (esquema 27). La irradiació de **62f** en acetonitril produeix 3 dímers *anti* **66**, **67**, **68** en una proporció de (20:18:61). Els dos primers són isòmers cap-cua i el darrer un isòmer cap-cap. La irradiació de **62f** en

acetonitril en presència d'un excés de ciclopentè dona amb 60% de rendiment, els cicloadductes **69** i **70** en una proporció de (60:40). En base a experiments de sensibilització, estimen que el nivell d'energia de l'estat triplet excitat de **62f** és de 293 kJ/mol en acetonitril i demostren que la fotocicloaddició i la fotodimerització esdevenen a través de les mateixes espècies excitades de **62f**.



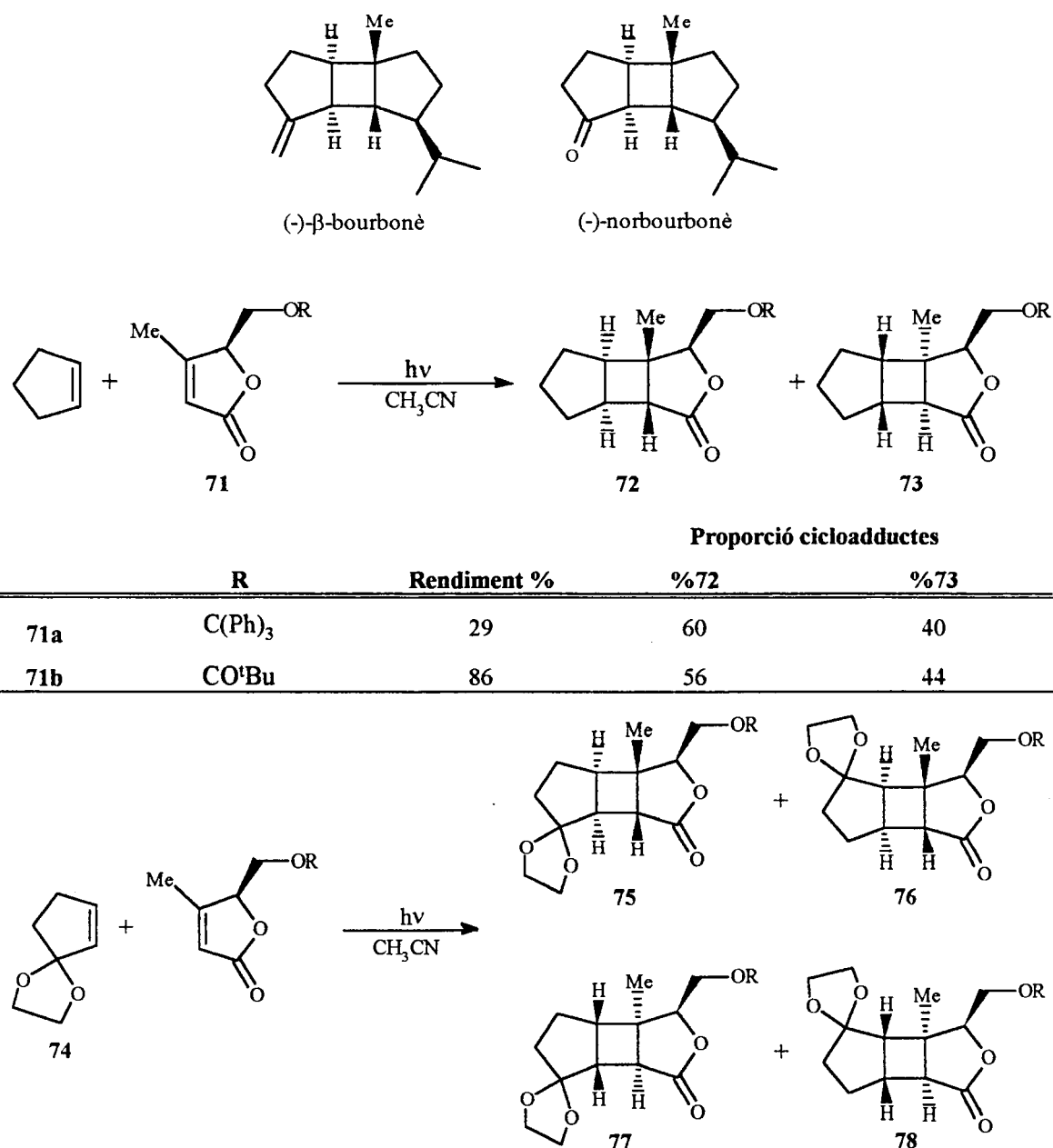
Esquema 27. Reaccions de fotocicloaddició [2+2] de la β -angèlica lactona, Matsuo i Ohga (1976).

Després dels primers treballs, altres autors han publicat diferents articles estudiant el comportament fotoquímic de les 2(5H)-furanones: fotoquímica de la 2(5H)-furanona en dissolvents hidrocarbonats (1977);^{57, 58} transposicions fotoquímiques de derivats fenílics de les 2(5H)-furanones (1978);⁵⁹ fotocicloaddició de furanones a alquens com a pas clau en la síntesi d'anàlegs de l'àcid crisantèmic (1979);⁶⁰ fotocicloaddicions intramoleculares [2+2] de lactones α,β -insaturades (1982);⁶¹ influència dels dissolvents en la fotoquímica de la 5,5-dimetil-2(5H)-furanona i l'obtenció de productes de fotoreducció depenent de la concentració (1983)⁶² i, finalment, la determinació estructural dels fotodímers de diverses 2(5H)-furanones.⁶³

L'any 1982 es publica el primer treball utilitzant 2(5H)-furanones quirals en la fotocicloaddició [2+2] a alquens.⁶⁴ Koga i col·laboradors descriuen la primera síntesi total de (-)- β -bourbonè i (-)-norbourbonè utilitzant com a pas clau la fotocicloaddició [2+2] asimètrica de la butenolida quiral **71b** a l'etilenacetal de la 2-ciclopentenona **74** (esquema 28).

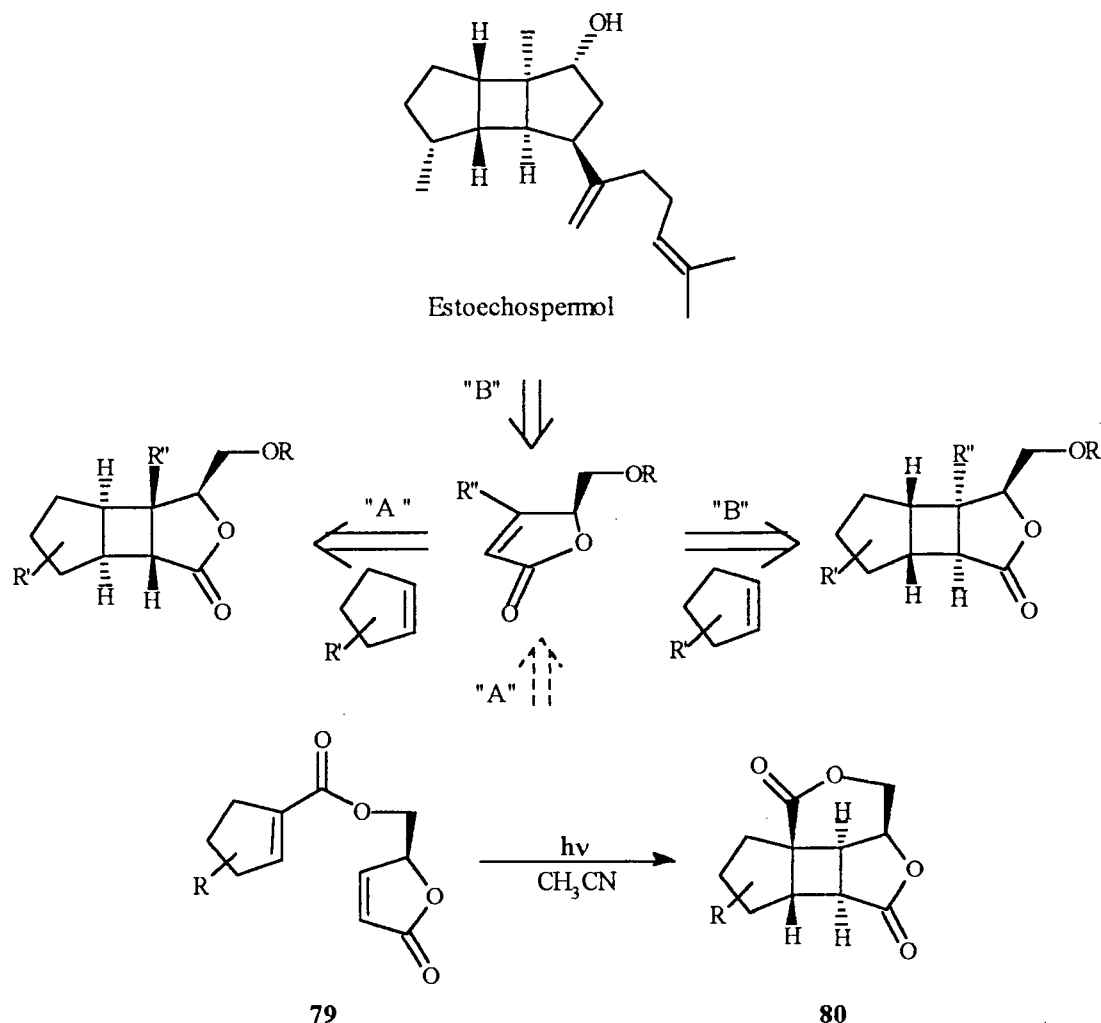
En aquest treball es fa un estudi de la diferenciació diastereofacial en la

fotocicloaddició de **71** a ciclopentè, variant el substituent de la posició 5 de la furanona. En concret, els autors utilitzen com a substituents el grup tritil i el grup pivaloil, observant-se una gran diferència de diastereoselectivitat i de rendiment. La fotocicloaddició de la 2(5*H*)-furanona **71b** a l'olefina cíclica **23** dona 4 cicloadductes amb un 62% de rendiment; **75** i **76** que provenen de l'aproximació *anti* i **77** i **78** que provenen de l'aproximació *syn*, amb una relació *anti:syn* (68:32). La regioselectivitat observada en **75** i **76** (59:41) és atribuïble a la congestió estèrica existent en **76** per la interacció entre els grups metil, etilenacetal i pivaloiloximetil.



Esquema 28. Síntesi de (-)-bourbonè i (-)-norbourbonè utilitzant com a pas clau la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona quiral a **23**, Koga i col. (1982).

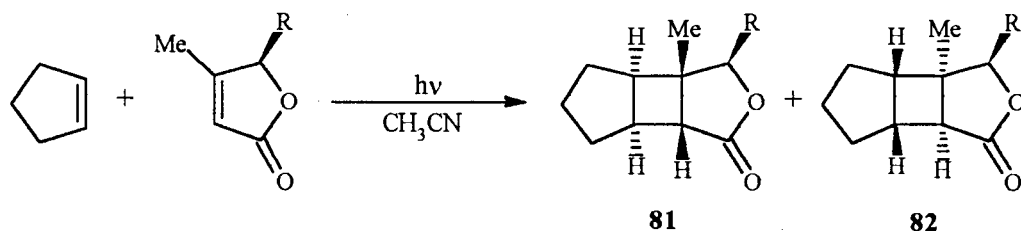
Aquests mateixos autors, l'any 1985⁶⁵⁾ publiquen la primera síntesi total d'estoechospermol utilitzant la fotocicloaddició [2+2] asimètrica intramolecular de **79** com a pas clau (esquema 29). En aquest cas l'interès es centra en el cicloadducte de l'aproximació *syn*, camí "B", però al ser desfavorable l'estereoselectivitat en aquest procés porten a terme una elegant fotocicloaddició [2+2] asimètrica intramolecular on es controla totalment l'estereoselectivitat cap a la cara més impedida.



Esquema 29. Síntesi de estoechospermol utilitzant com a pas clau la fotocicloaddició [2+2] intramolecular de **79**, Koga i col. (1985).

Durant la realització d'aquest treball Koga i col.⁶⁶⁾ tornen a publicar la mateixa síntesi de (-)- β -bourbonè, utilitzant la fotocicloaddició asimètrica de (*S*)-4-metil-5-pivaloioximetil-2(5*H*)-furanona **71b** a l'etilenacetal de la 2-ciclopentenona **74**. A més de fer alguna consideració mecanística fa un estudi més ampli, que el realitzat l'any 1981, sobre la diastereoselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 4-metil-2(5*H*)-furanones, en les que es varia el substituent en la posició 5, a ciclopentè (esquema

30). La diferenciació diastereofacial en la fotocicloaddició de butenolides a alquens s'avé amb l'aproximació per la cara menys impedida i l'eficiència en la diferenciació diastereofacial, ve correlacionada amb el tamany dels substituents.

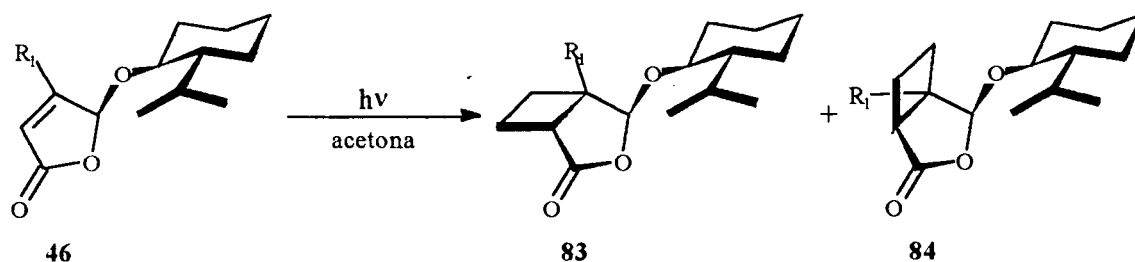


Proporció cicloadductes

R	Rendiment %	%81	%82
CH ₂ OC(Ph) ₃	29	60	40
CH ₂ OH	86	56	44
CH ₂ OCH ₂ OCH ₃	80	50	50
CH ₂ OCOCH(CH ₃) ₂	62	62	38
CH ₂ OOC(CH ₃) ₃	81	71	29
CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ (CH ₃) ₃	64	68	32
C(CH ₃) ₂ OH	57	65	35

Esquema 30. Diferenciació diastereofacial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a ciclopentè, Koga i col. (1989).

Scharf els anys 1989 ⁶⁷⁾ i 1991 ⁶⁸⁾ publica la síntesi dels derivats ciclobutànics quirals **83** i **84**, a partir de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (+)-5-mentiloxi-2(5*H*)-furanona **46** a etilè (esquema 31). Troba que hi ha una dependència de la diastereoselectivitat facial amb la temperatura però, simultàniament, aquest factor repercuteix en el rendiment.

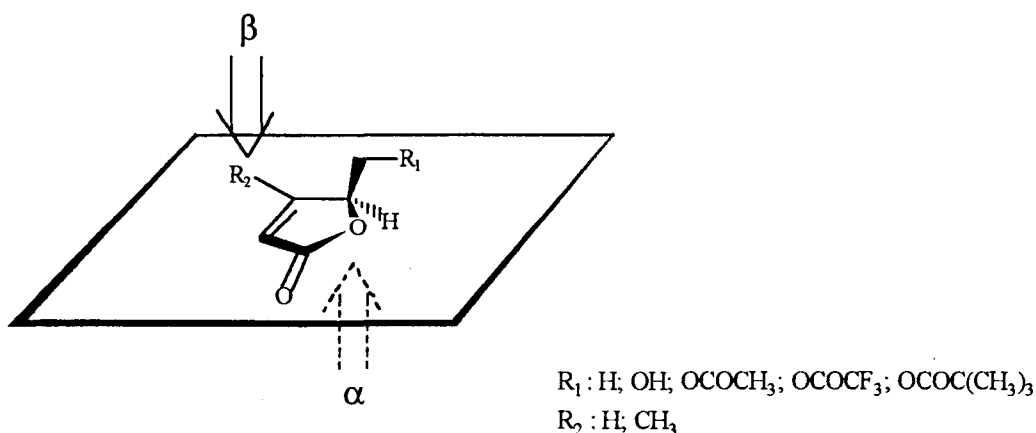


Esquema 31.

Any	T	R ₁	Rendiment %	Proporció cicloadductes		
				%83	%84	%e.d.
1989	-85	H	75	73	27	46
	-75	H	85	73	27	46
	-55	H	98	71	29	42
	+14	H	98	64	36	28
1991	-25	H	100	68	32	40
	-25	Me	100	54.5	45.5	9

Esquema 31 (cont.). Dependència de la diastereoselectivitat amb la temperatura, Scharf i col (1989).

Tenint en compte que les fotocicloaddicions [2+2] de 2(5H)-furanones a olefines transcorren amb rendiments raonables i que els efectes estèrics dels substituents de les furanones determinen la geometria d'aproximació de l'alquè, s'ha procedit a optimitzar les condicions de fotocicloaddició per tal d'augmentar la diastereoselectivitat facial de manera que l'adducte que prové de l'atac per la cara α , aproximació *anti*, sigui majoritari enfront de l'atac per la cara β , aproximació *syn* (esquema 32). En la present memòria s'utilitza la nomenclatura *syn* i *anti* per designar la proquiralitat de les dues cares diastereomèriques de les furanones. L'atac *syn* es produirà quan l'alquè s'apropi per la cara de la furanona que presenta el substituent alquílic o oxigenat R₁. L'atac *anti* és l'oposat a l'anterior.



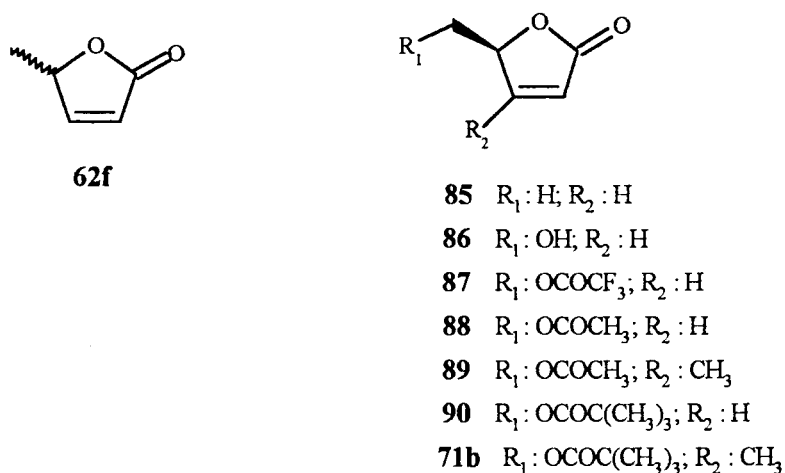
Esquema 32.

Així, s'estudiaran variables tals com: les relacions estèriques entre els substituents de la 2(5H)-furanona i l'alquè, la temperatura, el dissolvent i les condicions d'irradiació (làmpada i filtre).

4. SÍNTESI DE 2(5*H*)-FURANONES

Per estudiar el comportament de les 2(5*H*)-furanones en la reacció de fotocicloaddició [2+2] a diferents substrats olefínics s'han sintetitzat les lactones representades en l'esquema 33. Amb aquestes furanones, que presenten diferents substituents en C-4 (R_2) i en C-5 (CH_2R_1), disposem d'una seqüència de 2(5*H*)-furanones amb gradació de volum en els seus substituents que ens permetrà racionalitzar la influència d'aquests durant el procés d'aproximació en la fotocicloaddició a olefines.

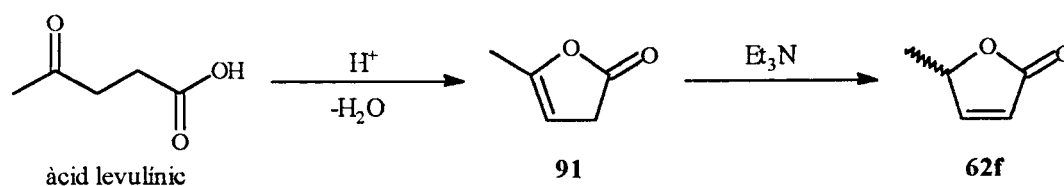
A continuació es descriu la preparació d'aquestes 2(5*H*)-furanones. En primer lloc la preparació de la β -angèlica lactona racèmica **62f** i tot seguit l'obtenció de les diferents 2(5*H*)-furanones òpticament actives (esquema 33).



Esquema 33. Diferents 2(5*H*)-furanones sintetitzades.

4.1. Síntesi de (\pm)- β -angèlica lactona **62f**

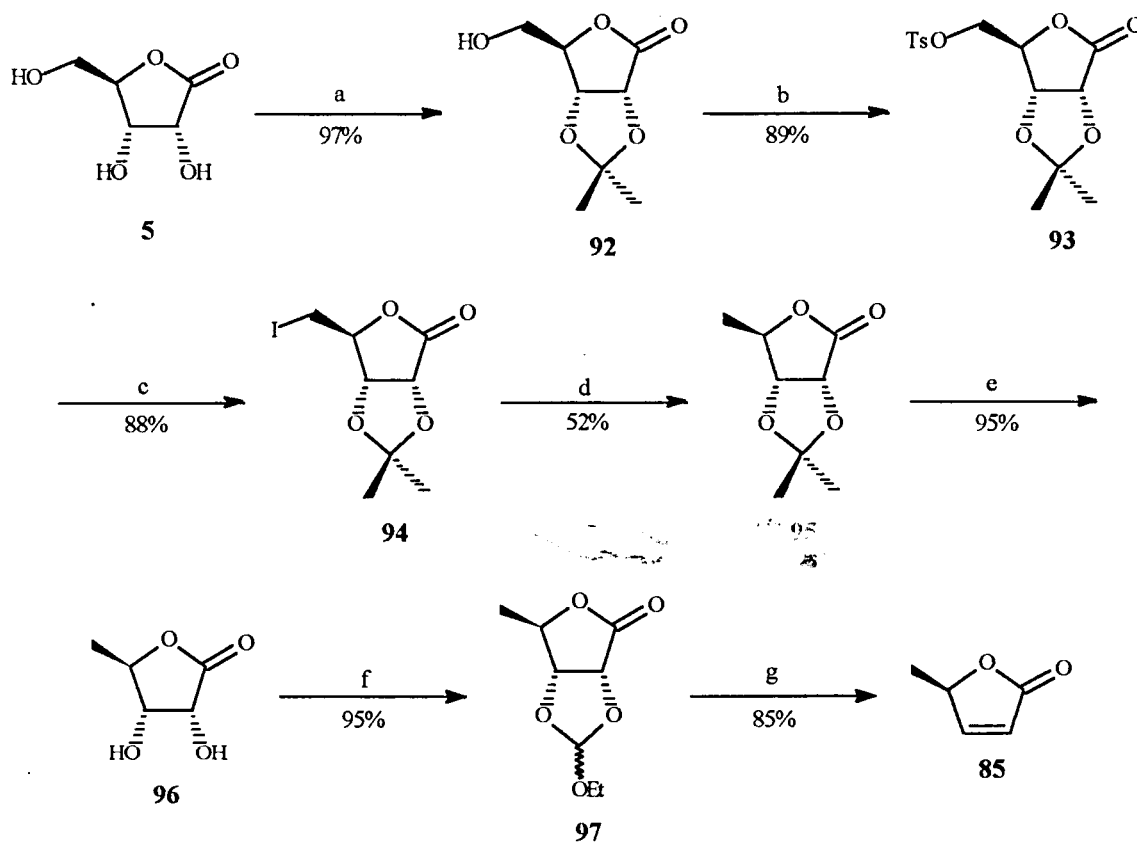
La (\pm)- β -angèlica lactona racèmica s'ha preparat de forma fàcil i assequible a partir d'àcid levulínic (esquema 34).^{68,69} Aquest per tractament amb àcid fosfòric, deshidrata a α -angèlica lactona **91**. La isomerització del doble enllaç per acció de la trietilamina dona la (\pm)- β -angèlica lactona amb un rendiment global del 42%.



Esquema 34. Obtenció de la β -angèlica lactona racèmica.

4.2. Obtenció de 2(5*H*)-furanones òpticament actives4.2.1. (-)-(*R*)- β -angèlica lactona **85**

La (-)-(*R*)- β -angèlica lactona s'ha sintetitzat seguint la seqüència representada en l'esquema 35. Aquesta seqüència va ser desenvolupada en Treball de Recerca de Montserrat Monsalvatje i és una modificació del mètode inicial posat a punt en els nostres laboratoris.⁷⁰⁾



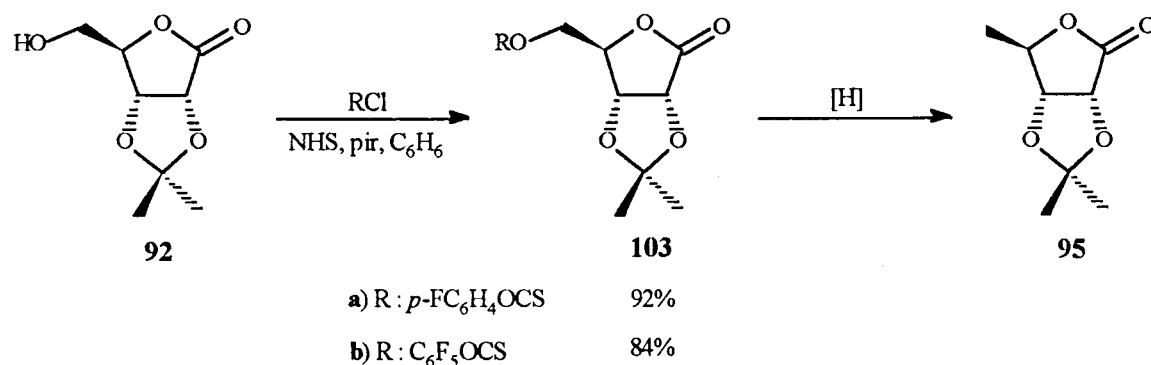
Reactius: a) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, acetona, MeOH sat. HCl; b) TsCl, pir.; c) NaI, acetona; d) H_2 , Pd/C, AcOEt; e) $\text{CF}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$, (9:1); f) $\text{HC}(\text{OEt})_3$; g) 220°C , pressió atmosfèrica.

Esquema 35. Obtenció de la (-)-(*R*)- β -angèlica lactona **85**.

Com a precursor quiral s'utilitza la γ -D-ribonolactona que ja presenta la quiralitat adequada en la posició 5. Així, la reacció de la γ -D-ribonolactona **5** amb 2,2-dimetoxipropà en acetona porta a l'isopropiliden derivat **92** que amb clorur de tosil en el si de piridina dona el tosil acetònid **93**. El iodo derivat **94** s'obté per reacció de substitució nucleofílica de **93** amb iodur sòdic en el si d'acetona. La reducció de l'enllaç C-I, per a obtenir la desoxilactona **95**, s'efectua per hidrogenòlisi catalítica amb Pd/C al 10% a una pressió de 20 psi.

obtenint-se els productes reduïts amb rendiments moderats. En treballs posteriors⁷⁶⁾ s'ha trobat que els grups electroatracients -pentafluorofenoxitiocarbonil **99a** i *p*-fluorofenoxitiocarbonil **99b**- incrementen la capacitat radicalària del grup tiona, i això, és tradueix que a una temperatura adequada hi ha un augment de la velocitat de reacció i una reducció important de les reaccions secundàries, per tant una millora en els rendiments. La reacció del derivat tionocarbonílic amb hidrur de tributilestany i amb l'iniciador de radicals comença amb la fragmentació de l'adducte radical **101** per a donar el radical R· i el tionocarbonat **102**, compost inestable que descomposa. El radical R·, llavors, pot reaccionar amb *n*-Bu₃SnH, produint l'hidrocarbur desitjat i el radical *n*-Bu₃Sn· que és el que torna a començar la seqüència. La força impulsora de la reacció és l'energia guanyada per la transició del doble enllaç C=S a C=O.

L'aplicació d'aquesta reacció a la síntesi de la (-)-β-angèlica lactona comença amb l'acilació de l'isopropiliden derivat **92**. Com agents acilants s'han utilitzat: el clorotionoformiat de 4-fluorofenil, producte comercial, i el clorotionoformiat de pentafluorofenil, preparat fàcilment a partir de pentafluorofenol i tiofosgè. Així, la reacció de **92** amb el corresponent clorur en benzè a temperatura ambient dona els derivats tionocarbonat **103a** i **103b** amb bons rendiments. La reducció d'aquests compostos per a obtenir la desoxilactona **95** s'efectua per reacció amb hidrur de tributilestany i azaisobutironitril a reflux de toluè (esquema 37).

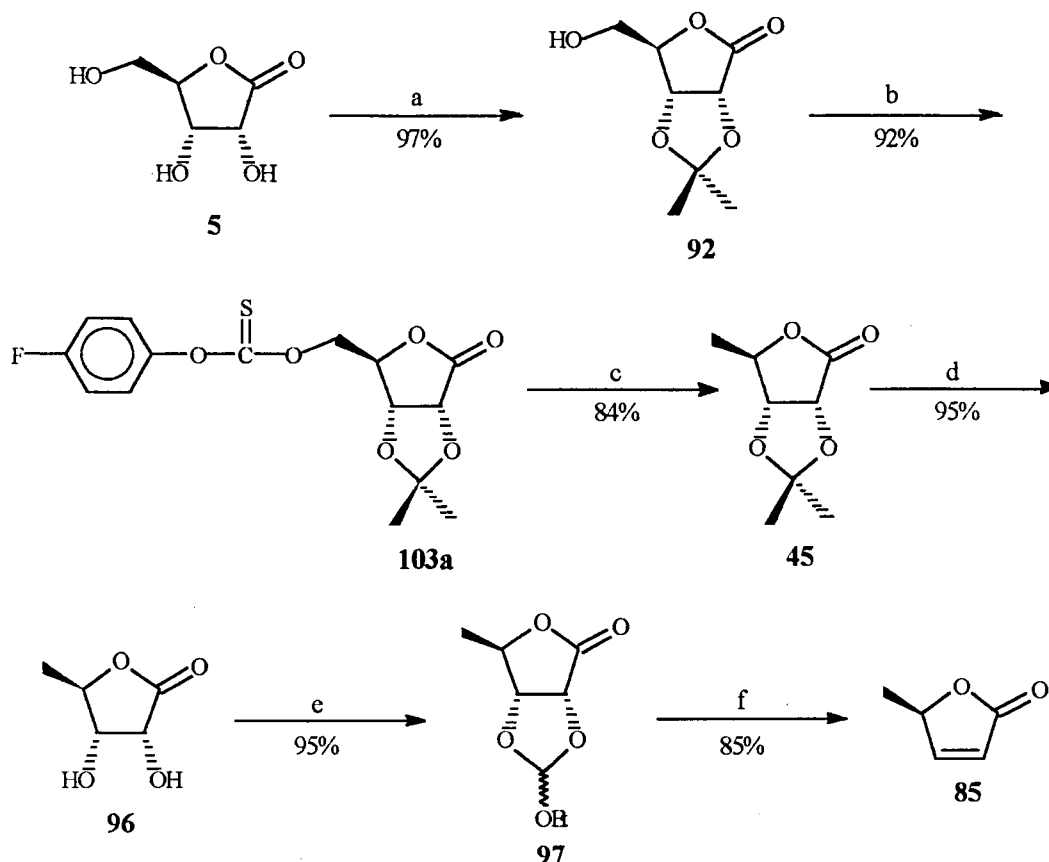


Compost	Reactiu desoxigenació	Rendiment %	Rend. global	[α] _D (acetona)
103a	Bu ₃ SnH/AIBN/toluè	84%	77%	[α] ¹⁸ : -74.7° (c=0.91)
103b	Bu ₃ SnH/AIBN/toluè	80%	67%	[α] ¹⁸ : -75.3° (c=1.3)
103a	(EtO) ₂ P(O)H (C ₆ H ₅ CO) ₂ O ₂ /dioxà	65%	60%	[α] ¹⁸ : -74.6° (c=0.8)
92*	—	—	40%	[α] ²⁰ : -75.5° (c=1.1)

a) Rendiment i [α] de **95** obtinguts amb el primer procediment NaI, TsCl, H₂, Pd/C.

Esquema 37. Desoxigenació de l'alcohol primari de **92** induïda per radicals.

La desoxigenació induïda per radicals produeix un augment significatiu en el rendiment, 77% enfront del 40%, de la seqüència anterior. Els valors del poder rotatori resten pràcticament iguals. En els darrers anys s'estan buscant altres donadors d'àtoms d'hidrogen per tal de reemplaçar l'hidrur de tributilestany, ja que aquest presenta problemes d'estabilitat, de toxicitat i de dificultat en el tractament a l'hora d'eliminar les sals d'estany.⁷⁷⁾ En aquesta cerca de font d'hidrogen alternativa, Barton ha publicat que els dialquilfosfites, dimetilfosfit o dietilfosfit comercialment assequibles, poden ser utilitzats eficientment enlloc de l'hidrur de tributilestany en les desoxigenacions tant d'alcohols primaris com de secundaris.⁷⁸⁾ Com a iniciador de radicals utilitzen el peròxid de benzoil, que pot representar un handicap a l'hora d'escalar aquesta reacció. El tractament de **103a** amb dietilfosfit i peròxid de benzoil en el si de dioxà dona el producte reduït amb un 65% de rendiment. Com es pot constatar, aquest rendiment és més baix que el del sistema *n*-Bu₃SnH/AIBN (77%). Com a resum es mostra la nova seqüència en l'esquema 38. El rendiment global d'obtenció de (-)-β-angèlica lactona a partir de D-ribonolactona és del 57%.

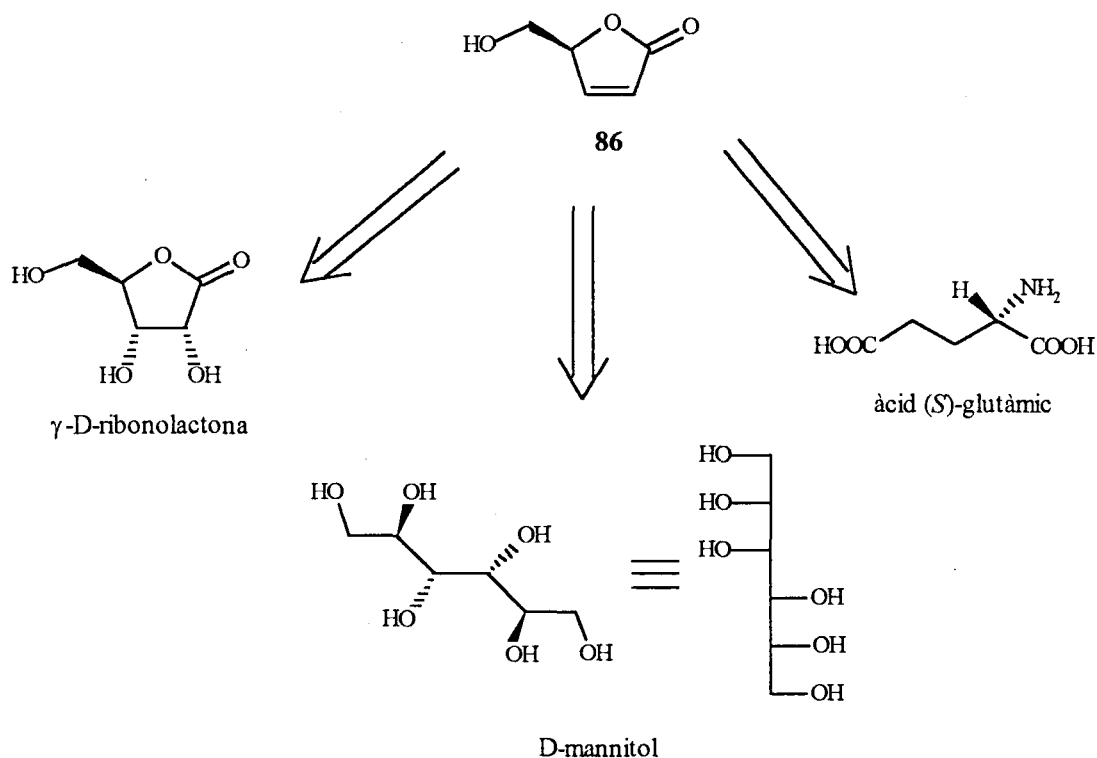


Reactius: a) (CH₃)₂C(OCH₃)₂, acetona, MeOH sat. HCl; b) *p*-FC₆H₄OCSCl, *N*-hidroxisuccinimida, pir., benzè; c) *n*-Bu₃SnH, AIBN, toluè, refluxe) CF₃COOH-H₂O, (9:1); f) HC(OEt)₃, Δ; g) 220 °C, pressió atmosfèrica.

Esquema 38. Nova seqüència sintètica per a l'obtenció de la (*R*)-β-angèlica lactona.

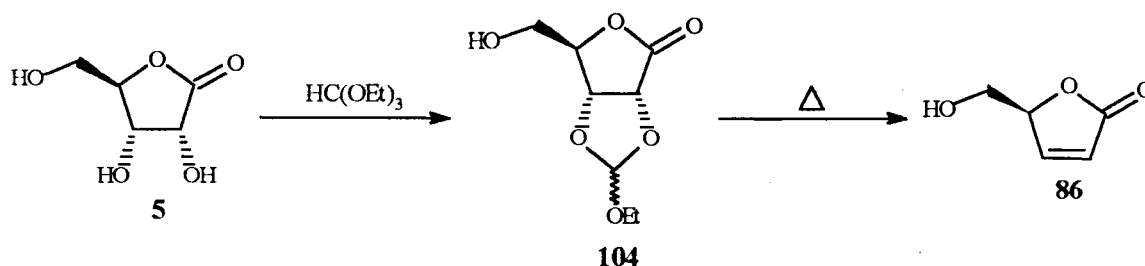
4.2.2. (S)-(-)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona

La (S)-(-)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona i els seus O-derivats han estat reiteradament utilitzats com a quirons en la síntesi total asimètrica de productes naturals.⁷⁹ La necessitat de tenir grans quantitats d'aquest producte ens ha portat a examinar els mètodes de preparació descrits en la literatura. Per a sintetitzar la (-)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona s'han utilitzat tres precursors quirals: la γ -D-ribonolactona, l'àcid (S)-glutàmic i més recentment el D-mannitol (esquema 39).



Esquema 39. Precursors quirals utilitzats per sintetitzar (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona 86.

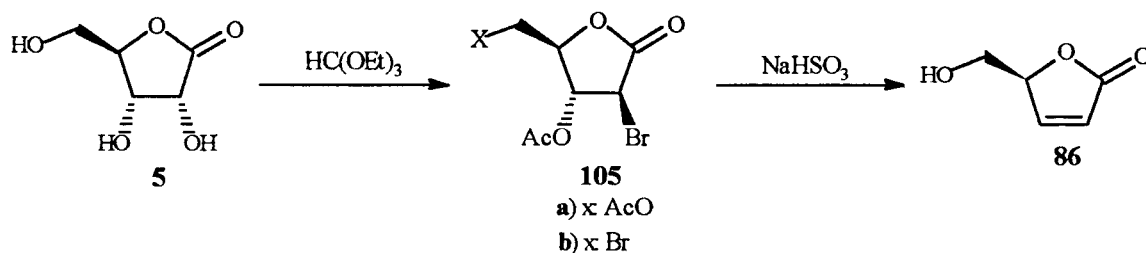
La primera síntesi d'aquest sintó quiral a partir de la γ -D-ribonolactona es va efectuar en dos passos i amb un 68% de rendiment en el nostre laboratori (esquema 40).^{69,80}



Esquema 40. Síntesi de (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona 86, Font i col.

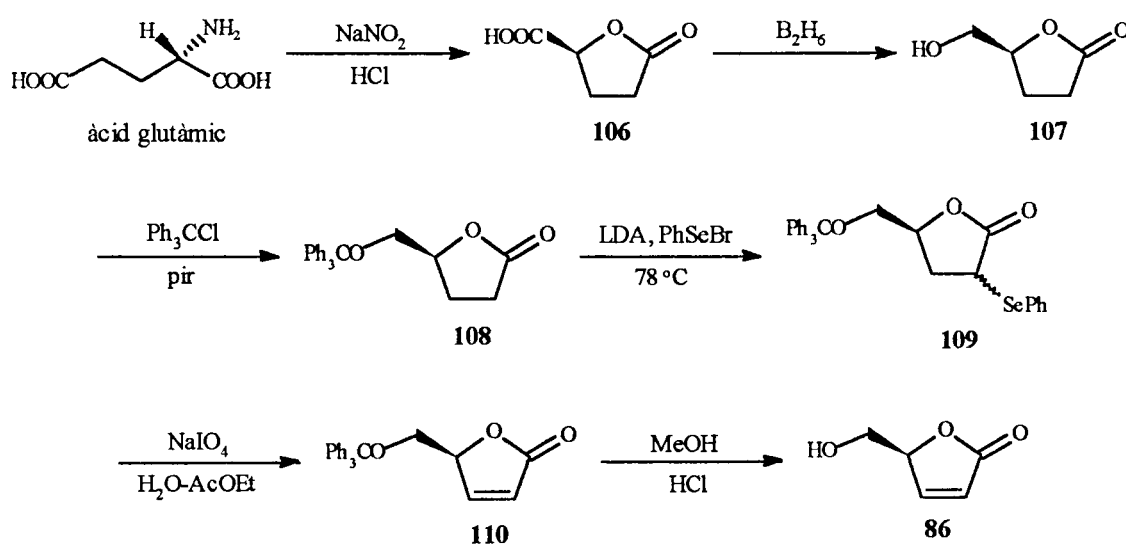
Malgrat la curta seqüència sintètica -formació d'un ortoester mixte per reacció d'un mol d'ortoformiat de trietil amb **5** i descomposició pirolítica de l'ortoester **104** amb formació del doble enllaç carboni-carboni (mètode de Crank-Eastwood)- i el bon rendiment, el mètode té un doble inconvenient: el de quedar reduït a treballar en petites quantitats i el de l'encariment en els darrers anys de la γ -D-ribonolactona.

No obstant això, Godefroi i col·laboradors ⁸¹⁾ han sintetitzat **86** en quantitats de multigrams en tres passos, i amb un 48% de rendiment, utilitzant també com a precursor quiral, la γ -D-ribonolactona (esquema 41). Aquesta síntesi presenta com a novetat la generació del doble enllaç a través d'una eliminació *trans*-Br-AcO induïda per bisulfit sòdic.



Esquema 41. Síntesi de (*S*)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona **86**, Godefroi i col.

Paral·lelament als treballs de Font, Koga i col.^{79c,82)} descriuen una ruta sintètica de sis passos per obtenir **86** partint de l'àcid (*S*)-glutàmic, amb un rendiment *ca* 30% (esquema 42).

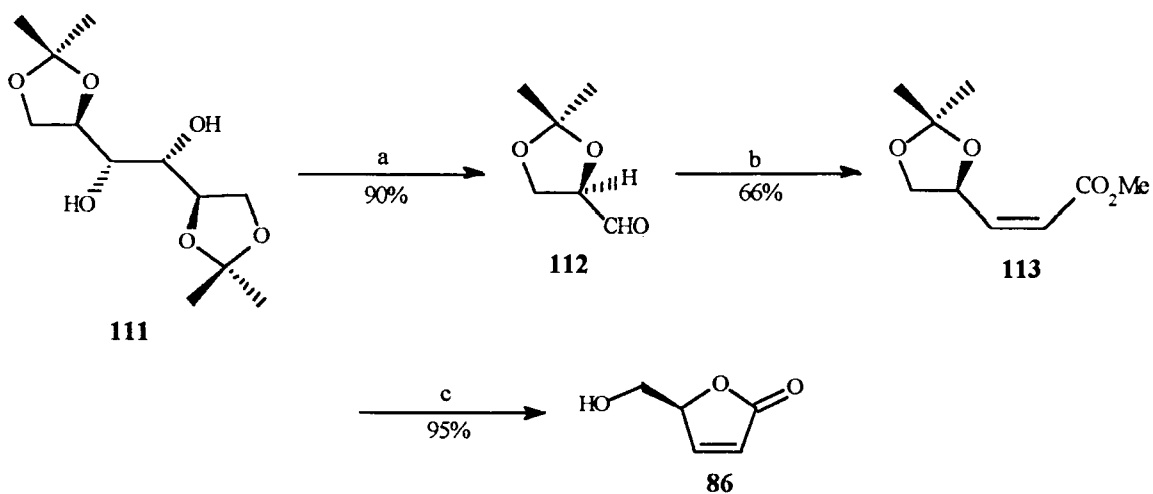


Esquema 42. Síntesi de (*S*)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona **86**, Koga i col.

Aquest esquema consisteix amb una desaminació de l'àcid glutàmic per a donar l'àcid carboxílic **106**, amb una completa retenció de configuració, seguida d'una reducció del grup carboxílic. La 5-hidroximetildihidro-2(3*H*)-furanona resultant es protegeix fàcilment amb el grup trítol **108** i es genera el doble enllaç via fenilseleniació del C-3 **109** i la subsegüent eliminació de PhSeOH induïda per NaIO₄. La reacció de **110** amb metanol acídic permet obtenir **86**.

Finalment Mann i col.⁸³⁾ han publicat l'obtenció de **86** a escala multigram amb un rendiment del 55-60% utilitzant com a precursor quiral el diacetònid del D-mannitol. Vam optar per la via descrita per Mann degut, essencialment, a l'assequibilitat de l'isopropiliden derivat del D-mannitol, producte comercial o obtingut fàcilment per reacció del D-mannitol amb 2-metoxipropè en *N,N*-dimetilformamida,⁸⁴⁾ i al fet de poder treballar en multigrams amb bons rendiments.

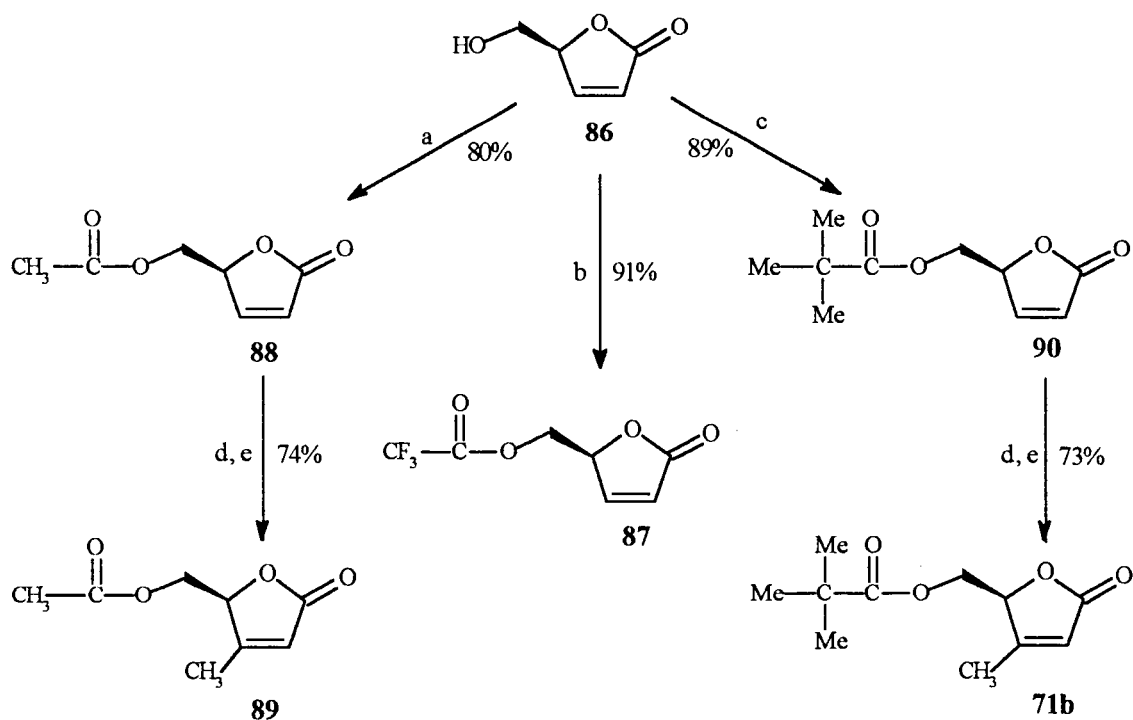
Aquesta síntesi (esquema 43) comença amb la ruptura oxidativa de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-mannitol **111** utilitzant periodat sòdic en THF per a donar 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid **112**. La reacció d'aquest amb ilurs estabilitzats, utilitzant MeOH com a dissolvent, dóna majoritàriament (9:1) l'alquè *cis* **113**. El tractament en medi àcid ens proporciona **86** amb un 56% de rendiment global, [α]_D²⁵: -151.8° (c=2.37, H₂O).



Reactius: a) NaIO₄, THF; b) (C₆H₅)P=CHCO₂Me, MeOH; c) H₂SO₄ (30%), MeOH.

Esquema 43. Síntesi de (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **86**, Mann i col.

A partir de (-)-(*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona es poden obtenir fàcilment els *O*-derivats d'aquesta (esquema 44).



Reactius: a) Ac₂O, pir.; b) (CF₃CO)₂O; c) ^tBuCOCl, DMAP, pir., CH₂Cl₂; d) CH₂N₂; e) Δ, dioxà.

Esquema 44. Obtenció de O-derivats de (-)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona **86**.

4.2.3. (-)-5-trifluoroacetiloximetil-2(5H)-furanona **87**, (-)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona **88**, (-)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **90**.

En la literatura hi ha molts exemples de preparació de O-derivats de la (-)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona amb bons rendiments; entre aquests s'hi troba l'obtenció de la (-)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona **88**.^{69,85} Aquesta s'obté fàcilment amb un 80% de rendiment per reacció de **86** amb anhídrid acètic en el si de clorur de metilè en presència de piridina, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -123.6 (c: 3.68, CHCl₃). La (-)-5-trifluoroacetiloximetil-2(5H)-furanona **87** ha estat sintetitzada per primera vegada en el nostre laboratori amb un 91% de rendiment per reacció de **86** amb anhídrid trifluoroacètic, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -96.8° (c: 2.1, CHCl₃). L'ester és molt sensible a la hidròlisi. La (-)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **90** s'ha obtingut amb un 89% de rendiment per reacció de **86** amb clorur de pivaloïl en el si de clorur de metilè en presència de piridina i de dimetilaminopiridina, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -140° (c: 1.26, CHCl₃). El rendiment global des del derivat isopropilidènic **111** és del 50%.

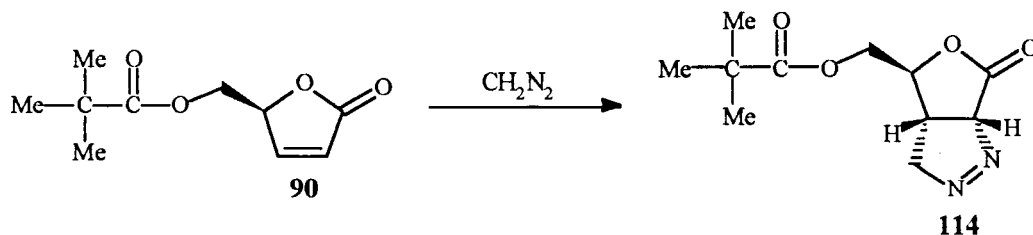
L'enantiòmer de (-)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona ha estat preparat per Choy⁸⁶) a partir de l'àcid R(-)-glutàmic seguint el procediment de Koga excepte que l'intermedi (R)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona es protegeix amb el grup pivaloïl. La (R)-(+)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona s'obté, així, amb un 30% de rendiment global a partir de

l'àcid i s'ha trobat que té un excés enantiomèric del 94% -determinat per RMN-, $[\alpha]_D^{20}$: +132.2° (c: 0.46, CHCl₃).

4.2.4. (-)-(*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **71b**, (-)-(*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **89**

La cicloaddició de diazoalcans i diazocetones a 2(5*H*)-furanones seguida de la descomposició tèrmica dels respectius adductes, és un mètode general per a la preparació d'una gran varietat de 2(5*H*)-furanones β-alkilades.⁸⁷⁾ Ja en el nostre laboratori es va utilitzar aquest mètode per a l'obtenció dels enantiòmers de la umbelactona.^{79f)} Altres autors, com Koga,^{79b)} Hannesian⁸⁸⁾ i Feringa⁸⁹⁾ l'utilitzen per alquilar diverses 2(5*H*)-furanones amb excelents rendiments.

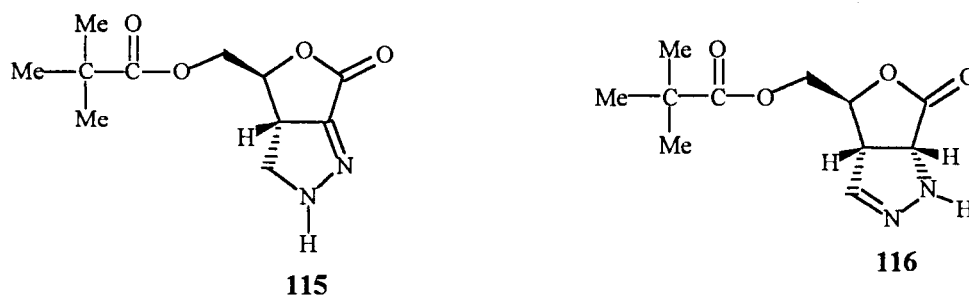
La reacció de (-)-(*S*)-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **90** amb un excés de diazometà en èter-THF durant 48 hores a temperatura ambient i protegida de la llum dona la pirazolina **114** com a un sòlid blanc cristal·lí amb un 98% de rendiment (esquema 45). El producte s'ha identificat pel seu espectre de masses, en el qual s'hi observa el pic molecular més una unitat de massa a m/e 212 (M^++1) i la pèrdua de nitrogen a m/e 212 (M^+-N_2), així com d'altres fragments característics a m/e 168 (212-CO₂), 155 (212-(CH₃)₃C), 111 (212-(CH₃)₃CCO₂).



Esquema 45. Reacció 1,3-dipolar de 5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **90** amb CH₂N₂.

En analitzar el producte per ¹H-RMN utilitzant CDCl₃ com a dissolvent s'ha obtingut un espectre que no es corresponia a la pirazolina esperada sinó que coincidia amb un tautòmer d'aquesta (esquema 46).

L'espectre de infraroig de la mostra analitzada per resonància, presenta una banda ampla a 3327 cm⁻¹ característica de l'enllaç N-H, així com les absorcions degudes als carbonils; 1778 cm⁻¹ (ν_{C=O}, lactona) i 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}, ester). L'espectre de ¹³C mostra un senyal a 141 ppm corresponent a un carboni sp².



Esquema 46. Tautòmers de la pirazolina 114.

Mitjançant l'experiment SEFT (acrònim de Spin Echo Fourier), mètode per a la determinació del grau de protonació dels carbonis i que ens permet distinguir entre metils/metins (pics positius) i metilens/carbonis quaternaris (pics negatius) ens ha estat possible assignar unívocament aquest tautòmer de 114, basant-nos en la fase del carboni sp^2 . Com es pot observar en l'espectre (figura 1), el carboni sp^2 està fasat amb els metils/metins indicant-nos que correspon a un carboni metínic que només es troba en el tautòmer 116.

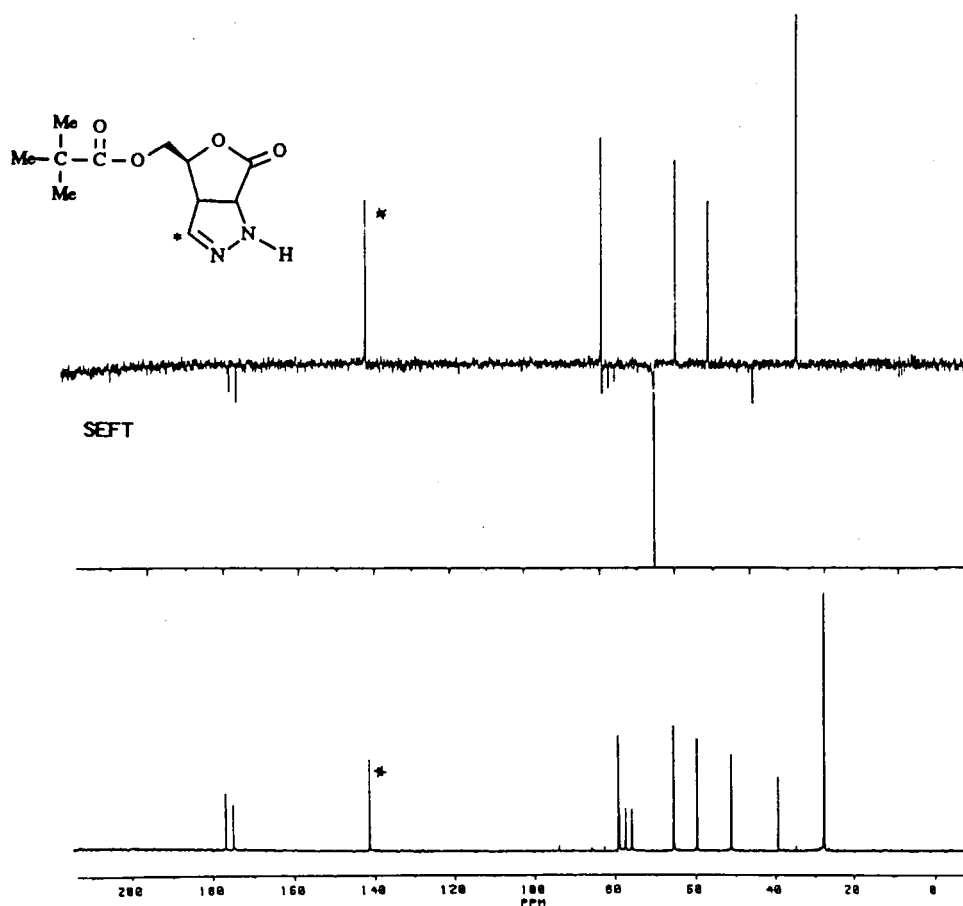
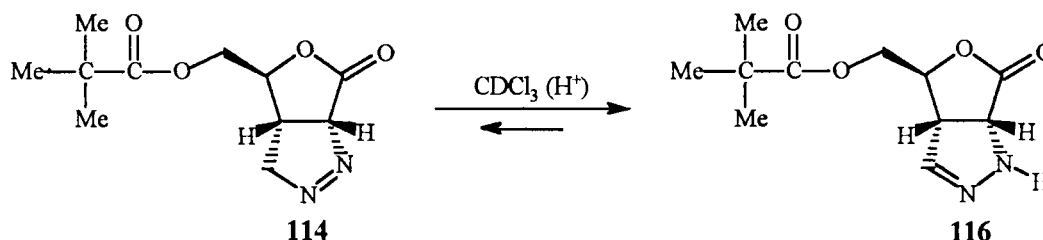


Figura 1.

Malgrat que en la literatura és freqüent observar que en les cicloaddicions de diazocompostos a alquens, el cicloadducte inicialment format és inestable i evoluciona a la forma tautomèrica,⁹⁰⁾ no s'ha trobat cap referència de tautomerització en productes similars al nostre.^{79b,79f,88,89)} Aquesta tautomerització és evident quan hi ha un grup que pot entrar en conjugació amb el doble enllaç. En el nostre cas, el tautòmer 115 està conjugat amb el carbonil, però en l'anàlisi per models moleculars s'observa que tindria una estructura molt tensionada.

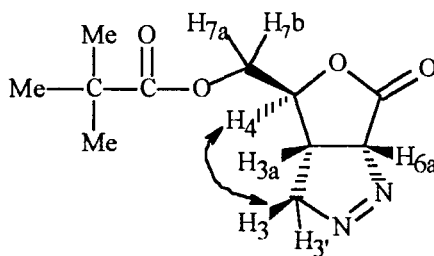
A l'anàlitzar el producte per ¹H-RMN i ¹³C-RMN utilitzant acetona com a dissolvent deuterat s'han obtingut els espectres corresponents a la pirazolina esperada, això ens ha fet pensar que el responsable de la tautomerització poden ésser les traces d'àcid que porta el CDCl₃ (esquema 47). Aquest producte també s'ha caracteritzat per IR, on no s'observa cap banda corresponent a l'enllaç N-H.



Esquema 47. Tautomerització deguda a les traces d'àcid del CDCl₃.

Cal mencionar que en els espectres de ressonància de 114 no s'observa barreja de diastereòmers, com a resultat de l'alta selectivitat facial en el pas de cicloaddició. L'estereoquímica de l'adducte s'ha assignat mitjançant experiments de n.O.e. diferencial (taula 1). L'ús de l'anomenat efecte nuclear Overhauser per a solucionar problemes estructurals i conformationals ha estat un dels avenços més importants dins de la RMN aplicada. El n.O.e., d'una manera indirecta, permet extreure informació al voltant de l'acoblament dipolar, el qual pot relacionar-se amb distàncies internuclears i moviment molecular. Això és degut a que és un efecte que es transmet a través de l'espai, i el seu origen recau en els canvis de població degut a una forma de relaxació, anomenada relaxació dipol-dipol. El fonament de l'experiment es basa en una pertorbació de certes transicions, i la posterior adquisició en condicions normals de l'espectre. Les intensitats dels senyals mostren una variació respecte l'espectre normal, degut a l'efecte Overhauser. Com a trets més generals, es pot dir que el n.O.e. entre dos nuclis A i B és proporcional a la distància internuclear entre A i B.

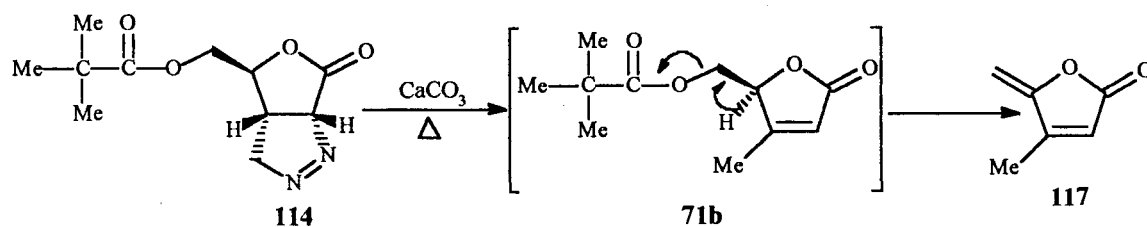
La irradiació dels protons H-3, H-3' que ressonen entre 4.95 i 5.02 ppm produeix n.O.e. sobre els protons H-3a i H-4. El n.O.e. sobre H-4 i l'absència d'aquest en els protons H-7a, H-7b ja indica l'estereoquímica de la pirazolina. Per confirmar-la totalment s'han realitzat altres irradiacions. Així, la irradiació de H-4 (4.52 ppm) dóna un n.O.e. significatiu sobre els protons H-3, H-3'. Tantmateix la irradiació dels protons H-7a, H-7b (4.27-4.35 ppm) produeix n.O.e. sobre H-3a. No s'observa n.O.e. sobre els protons H-3, H-3'. Aquests experiments ens han permès assignar una estereoquímica *anti* per el cicloadducte 114.



Protons irradiats	H-3, H-3'	H-3a	H-4	H-6a	H-7a, H-7b
H-3, H-3'	—	12%	8.5%	—	—
H-3a	6.2%	—	2.7%	6.6%	5.4%
H-4	5.4%	—	—	—	5.2%
H-6a	—	6.0%	—	—	—
H-7a, H-7b	—	7.2%	8.8%	—	—

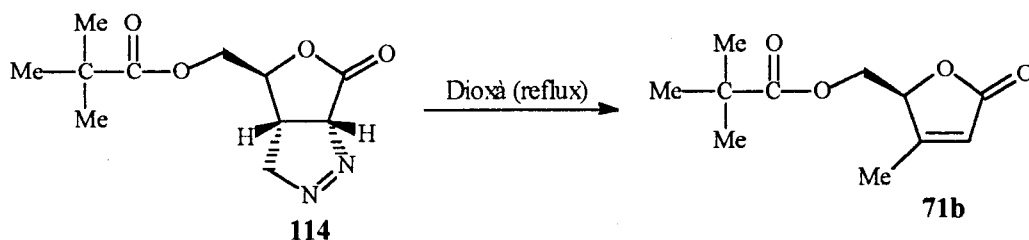
Taula 1. % de n.O.e. observat sobre la pirazolina 114 a l'irradiar diferents protons.

La piròlisi de la pirazolina 114 a reflux en toluè en presència de carbonat càlcic⁸⁸) durant 20 hores, rendeix com a producte majoritari (75% de rendiment), un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com 4-metil-5-metilen-2(5H)-furanona⁹¹) 117 (esquema 48), producte de despivaloïloxilació, que descomposa en poques hores a temperatura ambient. Probablement durant la formació del doble enllaç té lloc, degut al carbonat càlcic, una reacció d'eliminació.



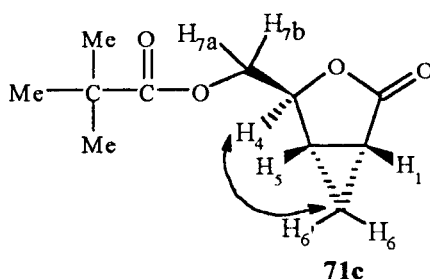
Esquema 48. Obtenció de 4-metil-5-metilen-2(5H)-furanona 117, producte de despivaloïloxilació.

Per evitar la influència del carbonat càlcic, la piròlisi ha estat realitzada amb dioxà sense base^{79b,79f} (esquema 49). L'escalfament de la pirazolina a reflux amb dioxà durant 51 hores condueix a l'obtenció de la 4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **71b** amb un 75% de rendiment, $[\alpha]_D^{20}$: -74.3° (c: 2.09, CHCl₃); p.f.: 67-69 °C.



Esquema 49. Preparació de (5S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **71b**.

En aquesta reacció s'obté com subproducte (5% de rendiment) un sòlid blanc cristal·lí, que s'ha identificat per les seves dades espectroscòpiques i per experiments de n.O.e diferencial (taula 2) i *SDEPT* com (1R,4S,5S)-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona **71c**.



Protons irradiats	H-1, H-5	H-4	H-6	H-6'	H-7a, H-7b
H-1, H-5	—	0.55%	1.5%	0.58	0.715
H-4	0.85%	—	—	1.44%	4.7%
H-6	1.28%	—	—	3.34%	—
H-6'	1.25%	1.64%	4.2%	—	—
H-7a, H-7b	1.36%	falta j	—	—	—

Taula 2. % de n.O.e. observat sobre el ciclopropà al irradiar diferents protons.

La irradiació del senyal del protó que ressona a 0.88 ppm produeix n.O.e. sobre el protó H-4, la qual cosa permet la seva assignació a H-6. Tanmateix l'absència de n.O.e. al irradiar els protons H-7a, H-7b (4.23-4.28 ppm) sobre els protons H-6, H-6' i el n.O.e. observat en aquests al irradiar H-4 (4.53 ppm) permet assignar una estereoquímica *anti* per el compost ciclopropànic.

L'experiment *SDEPT-ID* ens permet determinar correlacions heteronuclears protó-carboni a llarga distància.^{92a)} En aquest experiment es tracta d'escollir una ressonància d'interés en l'espectre de protó, sobre la qual s'hi aplica una serie de pulsos selectius. L'experiment dóna com a resultat un espectre de ^{13}C desacoblat on només hi són presents els senyals del carboni que estan acoblats a llarga distància amb aquest protó escollit. Cal mencionar que la intensitat del senyal depèn sobretot del valor en què s'ha optimitzat l'experiment. En la majoria d'aplicacions, l'optimització s'ha fet al voltant de 5-7 Hz; per tant, aquelles interaccions que corresponguin a constants d'acoblament molt diferents d'aquests valors poden arribar a no donar senyal en l'espectre. Això explica que la majoria de correlacions geminals no es detecten en l'espectre (o ho fan mínimament) ja que aquestes constants presenten, com a norma general, valors absoluts molt petits (generalment menys de 2 Hz). Aquest experiment ha estat posat a punt per en Teodor Parella durant la realització de la seva Tesi Doctoral.^{92b)}

Aplicant l'experiment d'*SDEPT-ID* sobre els protons metilènics de l'anell de ciclopropà, donen senyals intenses als dos carbonis δ 177.8 (C-2) i δ 77.6 (C-6) i dos de febles corresponents a les interaccions geminals a δ 19.2 (C-1) i a δ 17.3 (C-6), prova inequívoca de que hi ha l'anell de ciclopropà (Figura 2).

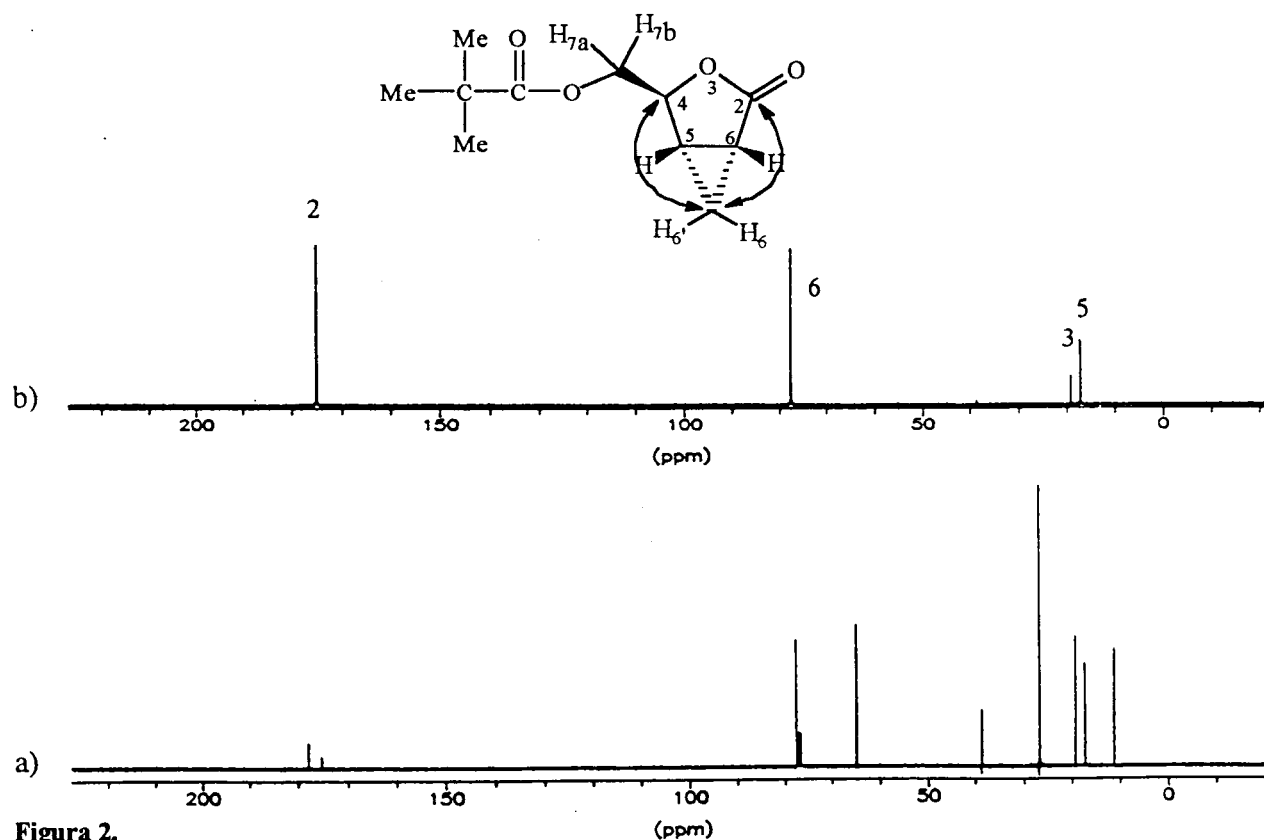
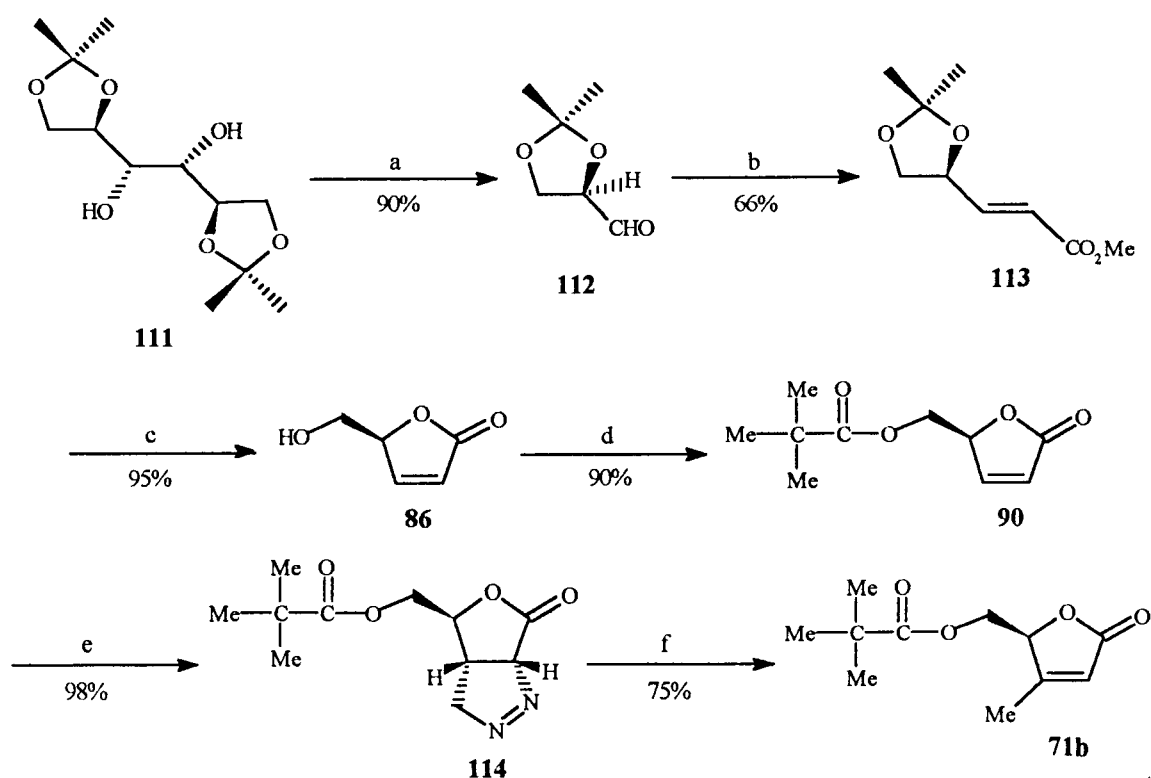


Figura 2.

La 2(5*H*)-furanona **71b** ja havia estat sintetitzada per Koga⁶⁶) en 8 passos i amb un 14% de rendiment ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -69.1° (c: 0.9, CHCl_3); p.f.: $65-67^\circ \text{C}$) a partir de l'àcid glutàmic. Per sintetitzar **71b** hem dissenyat una nova ruta sintètica en la que s'ha disminuït el nombre de passos i s'ha augmentat substancialment el rendiment fins el 37% (esquema 50).



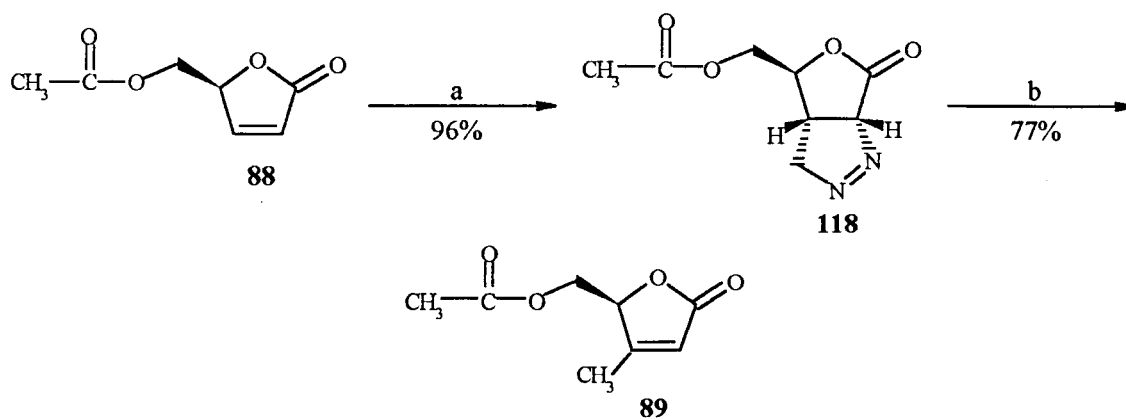
Reactius: a) NaIO_4 , THF; b) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CO}_2\text{Me}$, MeOH; c) H_2SO_4 (30%), MeOH; d) $^t\text{BuCOCl}$, pir., DMAP, CH_2Cl_2 ; e) CH_2N_2 ; f) dioxà, reflux.

Esquema 50. Seqüència sintètica realitzada per a obtenir (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **71b**.

Aquest esquema contempla l'obtenció de la 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **86**, la seva protecció amb pivaloat i la metilació β -carbonílica per obtenir **71b**. S'ha seguit aquest ordre sintètic ja que és conegut que la metilació β -carbonílica de la 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona transcorre en baix rendiment degut a la influència del grup hidroxil.^{79f)}

D'una forma similar es sintetitza la (S)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5*H*)-furanona **89** (esquema 51). La reacció de (-)-(S)-5-acetiloximetil-2(5*H*)-furanona **88** amb un excés de diazometà en èter-THF durant 48 hores a temperatura ambient i protegida de la llum rendeix la pirazolina **118** amb un 96% de rendiment com a un sòlid cristal·lí (p.f. $68-70^\circ \text{C}$), plenament caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. L'escalfament de la

pirazolina a reflux amb dioxà durant 51 hores condueix a l'obtenció de la (*S*)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5*H*)-furanona **89** amb un 77% de rendiment, $[\alpha]_D^{25}$: -53.74° (c: 1.13, CHCl_3); p.f.: $31-33^\circ\text{C}$.



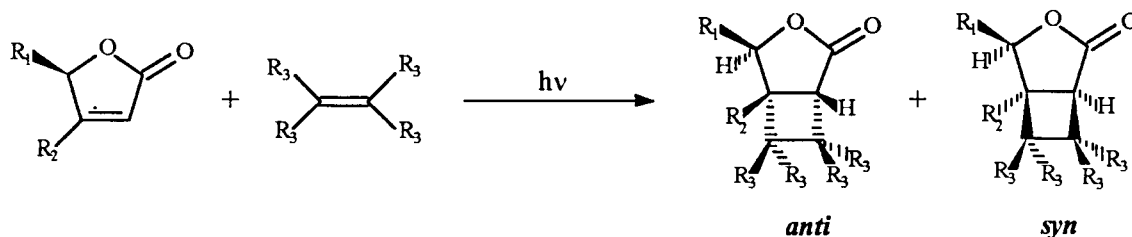
Reactius: a) CH_2N_2 ; b) dioxà, reflux.

Esquema 51. Preparació de (*S*)-5-acetiloximetil-4-metil-2(5*H*)-furanona **89**.

5. FOTOCICLOADDICIÓ [2+2] DE 2(5H)-FURANONES A ALQUENS

5.1. RESULTATS

Per a estudiar la diastereoselectivitat facial i generalitzar el comportament de les 2(5H)-furanones en la reacció de fotocicloaddició [2+2] a olefines s'ha portat a terme la reacció de fotocicloaddició de diverses 2(5H)-furanones diferentment substituïdes amb tetrametiletilè (TME) i etilè. Com ja hem comentat, els diferents substituents s'han escollit segons el seu volum i electronegativitat per a poder estudiar la diastereoselectivitat facial. En la següent taula es presenten les fotocicloaddicions realitzades i els cicloadductes obtinguts. L'assignació i determinació d'aquests es discutirà posteriorment en l'apartat corresponent a l'assignació i elucidació estructural dels cicloadductes.

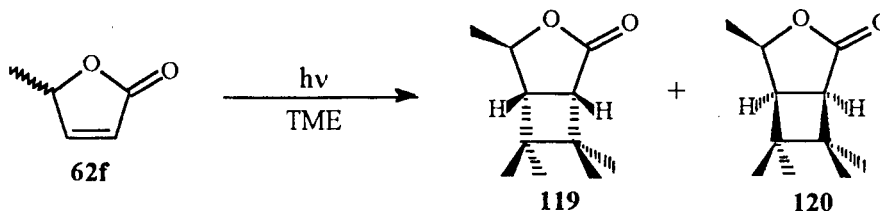


2(5H)- FURANONA	R ₁	R ₂	R ₃	CICLOADDUCTES	
				<i>anti</i>	<i>syn</i>
62f	CH ₃	H	CH ₃	119	120
85	CH ₃	H	CH ₃	121	122
86	CH ₂ OH	H	CH ₃	123	124
87	CH ₂ OCOCF ₃	H	CH ₃	125	126
88	CH ₂ OCOCH ₃	H	CH ₃	127	128
90	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	CH ₃	129	130
71b	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	131	132
88	CH ₂ OCOCH ₃	H	H	133	134
89	CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	H	135	136
90	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	H	137	138
71b	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	139	140

Taula 3. Reacció de fotocicloaddició de diverses 2(5H)-furanones a tetrametiletilè i a etilè.

La presentació dels resultats de les fotocicloaddicions en el següent apartat està ordenada en funció de l'olefina emprada; en primer lloc es recullen els resultats amb tetrametiletilè (TME) i posteriorment els resultats amb etilè.

5.1.1. FOTOCICLOADDICCIONS A TME

5.1.1.2. Fotocicloaddició de (\pm)- β -angèlica lactona **62f** a TMEEsquema 52. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (\pm)- β -angèlica lactona a TME.

La fotocicloaddició de **62f** a TME s'ha dut a terme en diferents condicions de làmpada, filtre i dissolvent per a estudiar la variació de l'estereoselectivitat i el grau d'avanç de la reacció en funció d'aquests paràmetres. En la taula 4 s'hi recullen els resultats obtinguts.

EXP. ^a	[62f] ^b	[TME] ^b	DISSOL.	FILTRE	t	PP(%)	CICLOADDUCTES (%)		
							119	120	119:120
1	0.041	0.367	èter	quars	7h 30'	24 ^c (25) ^d	29 ^c (27) ^d	10 ^c (10) ^d	74(73):26(27)
2	0.065	0.632	èter	vycor	4h 15'	20 ^c	44 ^c	15 ^c	74:26
3	0.071	0.632	acetona	quars	3h 56'	29 ^c	— ^e	— ^e	—

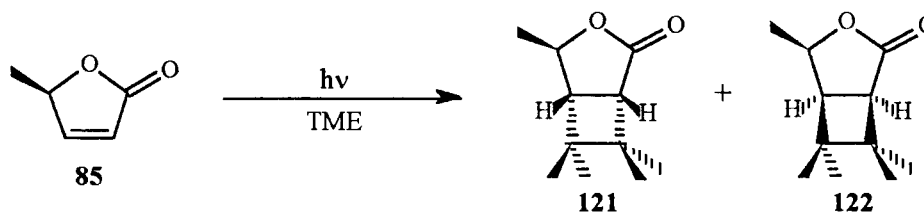
a) Font d'irradiació: làmpada de 125W MP de Hg per 1, làmpada de 125W HP de Hg per 2 i 3; temperatura de la reacció: T ambient. b) Concentració molar. c) % de productes per cromatografia de gasos. d) Rendiments de productes establerts després del seu aïllament. e) En l'anàlisi per cromatografia de gasos s'observa una gran quantitat de pics, essent els corresponents a **119** i **120** pràcticament inapreciables.

Taula 4.

La irradiació de **62f** amb un excés de TME en èter, a través de quars, amb una làmpada de 125W de MP de Hg i a temperatura ambient (exp. 1) dona amb un 37% de rendiment una barreja (74:26) dels cicloadductes **119** i **120**, respectivament, recuperant-se un 25% de producte de partida. Els cicloadductes se separen i s'aïllen per cromatografia de columna a través de silicagel. L'excés diastereomèric es comprova per cromatografia de gasos i per ¹³C-RMN. En l'experiment 2 s'utilitza una làmpada de 125W de HP de Hg i vycor com a filtre obtenint-se una proporció de cicloadductes (74:26) idèntica a l'anterior, si bé s'abreuja el temps de reacció per una conversió similar disminuint-se d'aquesta manera la quantitat de subproductes. La fotocicloaddició utilitzant acetona com a dissolvent, làmpada de 125W d'alta pressió de mercuri i quars com a filtre (exp. 3, condicions de Kosugi)⁵⁴⁾

genera un cru de reacció on s'observa en la seva anàlisi per cromatografia de gasos una gran quantitat de pics, essent però, els corresponents als cicloadductes pràcticament inapreciables.

Un cop establertes les condicions de reacció, s'ha realitzat la fotocicloaddició de (-)-*R*-β-angèlica lactona **85** a TME (esquema 53).



Esquema 53. Fotocicloaddició de (-)-*R*-β-angèlica lactona **85** a TME.

Així, la irradiació de **85** amb un excés de TME (taula 5, exp. 4) en èter, a través de quars, amb una làmpada de 125W d'alta pressió de mercuri i a temperatura ambient dona, amb un 44% de rendiment, una barreja (74:26) dels cicloadductes **121** i **122** respectivament, recuperant-se en aquest cas un 19% de producte de partida. Comparant les dues taules s'observa que l'estereoselectivitat no depèn del tipus de làmpada utilitzada doncs, la proporció de cicloadductes es manté pràcticament constant en els experiments.

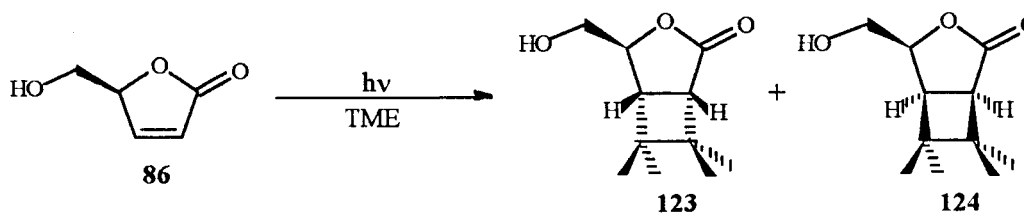
EXP. ^a	[85] ^b	[TME] ^b	DISSOL.	FILTRE	t	PP(%)	CICLOADDUCTES (%)		
							121	122	121:122
4	0.068	0.675	èter	quars	3h	17 ^c (19) ^d	41 ^c (33) ^d	14 ^c (11) ^d	74(74):26(26)

a) Font d'irradiació: làmpada de 125W HP de Hg ; temperatura de la reacció: T ambient. b) concentració molar.

c) % de productes per Cromatografia de gasos. d) Rendiments de productes establerts després del seu aïllament.

Taula 5.

5.1.1.3 Fotocicloaddició de (-)-(*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **86** a TME



Esquema 54. Fotocicloaddició de (-)-(*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona **86** a TME.

La fotocicloaddició de **86** a TME s'ha realitzat a diferents condicions de temperatura. En la taula 6 es presenten els resultats obtinguts. La irradiació de **86** amb un excés de TME a temperatura ambient genera, amb un 37% de rendiment, una barreja (73:27) dels cicloadductes **123** i **124** respectivament, recuperant-se un 20% de producte de partida. Els cicloadductes se separen i s'aïllen per cromatografia de columna a través de silicagel.

EXP. ^a	[86] ^b	[TME] ^b	T	t	PP(%) ^c	REND.(%) ^c	CICLOADDUCTES (%)		
							123 ^c	124 ^c	123:124
5	0.022	0.210	25 °C	2h	20	37	27	10	73:27
6	0.069	0.737	-20 °C	3h	15	42	31	11	74:26

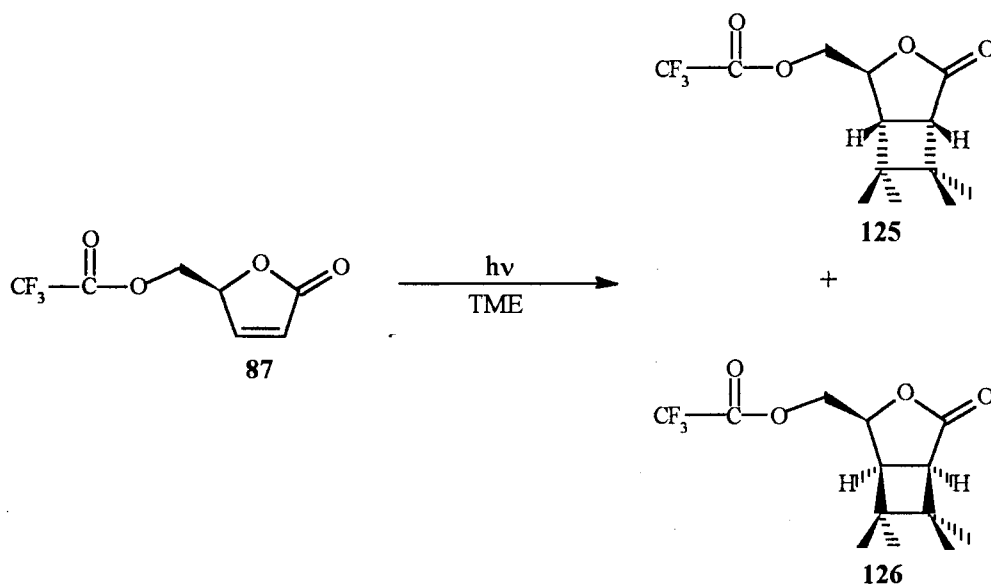
a) Font d'irradiació: làmpada de 125W HP de Hg ; dissolvent: èter anhidre; filtre: quars. b) Concentració molar.

c) Rendiments i proporcions de productes establerts després del seu aïllament.

Taula 6.

La fotocicloaddició a -20 °C (exp. 6) dona amb un 42% de rendiment els cicloadductes **123** i **124** amb una proporció (74:26) respectivament, recuperant-se un 15% de **86**. Així doncs, l'estereoselectivitat resta pràcticament inalterada a diferents temperatures, si bé, augmenta lleugerament el rendiment al disminuir la temperatura.

5.1.1.4 Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-trifluoroacetiloximetil-2(5H)-furanona **87** a TME



Esquema 55. Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-trifluoroacetiloximetil-2(5H)-furanona **87** a TME.

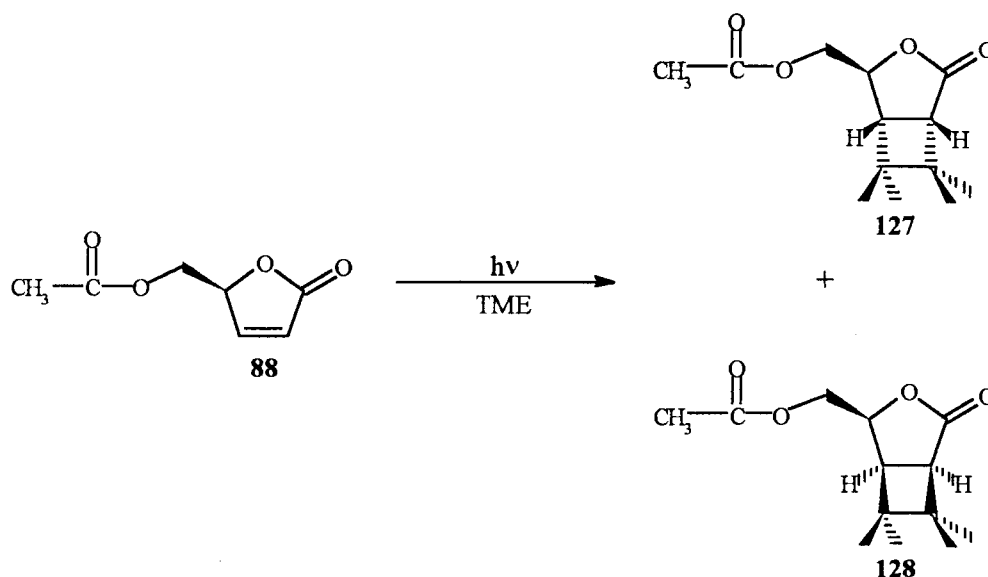
La irradiació de **87** amb un excés de TME a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (taula 7, exp. 7) produeix amb un 20% de rendiment una barreja (85:15) dels cicloadductes **125** i **126**, respectivament. Els cicloadductes se separen i s'aïllen per cromatografia de columna a través de silicagel. El baix rendiment de la reacció i la diferència entre els valors de la relació de cicloadductes obtinguts per cromatografia de gasos (80:20), enfront de la relació després de l'aïllament (85:15) és degut bàsicament a que aquests esters s'hidrolitzen molt fàcilment.

EXP. ^a	[87] ^b	[TME] ^b	T $^{\circ}\text{C}$	t	REND.(%) ^c	CICLOADDUCTES (%)		
						125	126	125:126
7	0.033	0.356	$-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	2h	20	17 ^c (52) ^d	3 ^c (12) ^d	85(80):15(20)

a) Dissolvent: èter anhidre; font d'irradiació: làmpada de 125 W HP de Hg; filtre: quars. b) Concentració molar. c) Rendiment i proporcions de productes establerts després del seu aïllament. d) % de productes per cromatografia de gasos.

Taula 7.

5.1.1.5 Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona **88** a TME



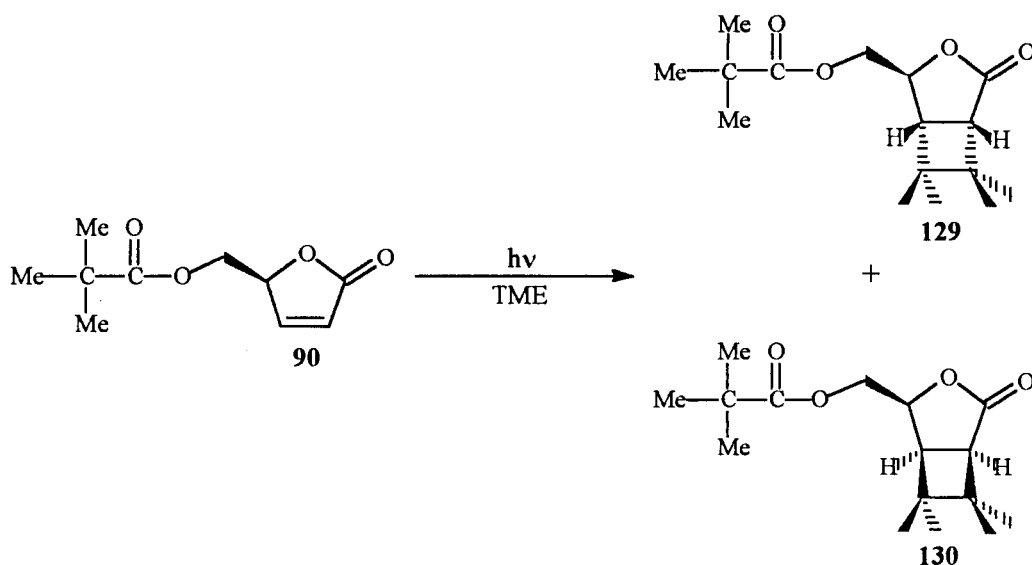
Esquema 56. Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona **88** a TME.

La irradiació de **88** amb un excés de TME a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (taula 8, exp. 8) dona amb un 40% de rendiment una barreja (78:22) dels cicloadductes **127** i **128** respectivament, no recuperant-se en aquest cas producte de partida. Els cicloadductes es van poder aïllar per cromatografia de columna a través de silicagel.

EXP. ^a	[88] ^b	[TME] ^b	T	t	REND.(%) ^c	CICLOADDUCTES (%)		
						127	128	127:128
8	0.044	0.440	-20 °C	2h	40	31 ^c (43) ^d	9 ^c (11) ^d	78(79):22(21)

a) Dissolvent: èter anhidre; font d'irradiació: làmpada de 125 W HP de Hg; filtre: quars. b) concentració molar. c) Rendiment i proporcions de productes establerts després del seu aïllament. d) % de productes per cromatografia de gasos.

Taula 8.

5.1.1.6 Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona **90** a TMEEsquema 57. Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona **90** a TME.

La reacció de fotocicloaddició [2+2] de **90** a TME s'ha portat a terme variant el dissolvent i el filtre. Primer s'utilitza el sistema èter-quars i posteriorment el sistema acetona-pyrex.

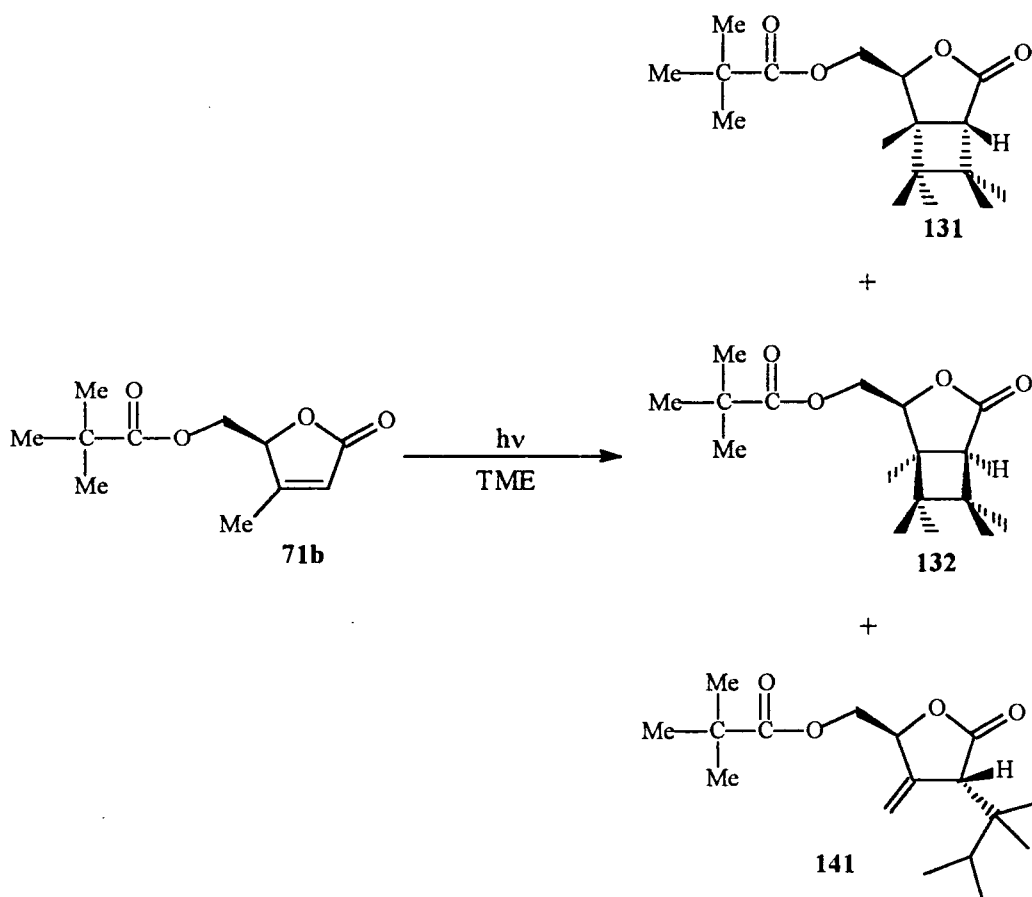
EXP. ^a	[90] ^b	[TME] ^b	DISSOL.	FILTRE	t	REND.(%)	CICLOADDUCTES (%)		
							129	130	129:130
9	0.026	0.315	èter	quars	3h 10'	44	36 ^c (49) ^d	8 ^c (11) ^d	82(82):18(18)
10	0.011	0.126	acetona	pyrex	2h 22'	—	15 ^d	3 ^d	83:17

a) Font d'irradiació: làmpada de 125 W HP de Hg; T reacció: T ambient. b) Concentració molar. c) Rendiment i proporcions de productes establerts després del seu aïllament. d) % de productes per cromatografia de gasos.

Taula 9.

La irradiació de **90** amb un excés de TME (taula 9, exp. 9) a través de quars i utilitzant èter com a dissolvent genera amb un 44% de rendiment, els cicloadductes **129** i **130** amb una proporció (82:12) respectivament. Els cicloadductes s'aïllen per cromatografia de columna a través de silicagel. La irradiació a través de pyrex i utilitzant acetona com a dissolvent (sensibilitzador) dóna un cru de reacció que analitzat per cromatografia de gasos mostra una gran quantitat de pics i on els cicloadductes només hi estan presents en un 18%.

5.1.1.7. Fotocicloaddició de (-)-(S)-4-metil-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona **71b** a TME

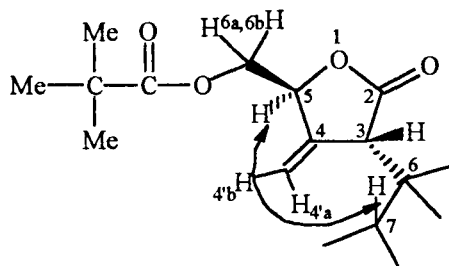


Esquema 58. Fotocicloaddició de (-)-(S)-4-metil-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona **71b** a TME.

La irradiació de la 2(5H)-furanona **71b** amb un excés de TME (taula 11, exp. 11) a través de quars, utilitzant èter com a dissolvent i a temperatura ambient produeix un cru de reacció que analitzat per cromatografia de gasos presenta tres pics majoritaris amb una relació de (36:50:14). La cromatografia de columna a través de silicagel del cru de reacció va permetre la separació de quatre fraccions. La fracció menys polar corresponia a un producte (13% de rendiment) que no es podia assignar com un cicloadducte per les seves

dades espectroscòpiques. Les dues fraccions següents es van caracteritzar per les seves dades espectroscòpiques com els dos cicloadductes; l'adducte majoritari es va assignar en base a la predominant diastereoselectivitat facial *anti* **131** (18% de rendiment) i el minoritari com l'adducte provinent d'una aproximació *syn* **132** (5% de rendiment). La fracció més polar corresponia a producte de partida.

L'anàlisi de les dades espectroscòpiques del producte menys polar presenta els següents trets característics. L'espectre de ^1H -RMN mostra senyals corresponents a dos protons olefínics metilènics a δ 5.16-5.17 ppm i el recompte de protons indica un increment de 12 protons que representa l'addició d'una unitat de TME. En l'espectre de ^{13}C -RMN s'observa l'aparició de 6 nous carbonis (TME), dos carbonis olefínics i dos carbonis carbonílics indicant que es manté l'estructura lactònica. Aquest fet també es constata en l'espectre de IR, on s'aprecien absorcions degudes als carbonils a 1777 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$, lactona) i a 1736 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$, ester). El pic molecular M^+ 296, donat per l'espectre de masses, concorda amb una addició de TME a la 2(5*H*)-furanona. Amb aquestes dades espectroscòpiques es va caracteritzar el producte com a (3*R*,5*S*)-3-(1,1,2-trimetil-propil)-4-metilen-5-pivaloiloximetil-2-oxolanona **141**. L'estereoquímica de la posició 3 s'ha assignat mitjançant experiments de n.O.e. diferencial (taula 10).



Protons irradiats	H-3	H-4'a	H-4'b	H-5	H-6a, H-6b	Me-6, Me-7	H-7
H-3	—	20%	—	—	—	13.1%	2.2%
H-4'a	2.9%	—	2.9%	—	—	—	5.2%
H-5	—	—	—	—	4.0%, 2.3%	3.2%	1%
H-6a	—	—	—	—	20%	—	—
Me-6	5.5%	—	—	7.8%	—	—	4.1%

Taula 10. % de n.O.e. observat sobre el producte **141**.

La irradiació del senyal del protó H-5 que ressona a 5.02 ppm produeix n.O.e. sobre els metils Me-6, Me-7 i sobre el protó H-7. La irradiació del senyal d'un dels metils Me-6 produeix un n.O.e. apreciable sobre H-5 (7.8%); no s'observa n.O.e. sobre els protons H-6a

i H-6b. Aquests resultats ens permeten assignar l'estereoquímica de C-3, compatible amb una disposició *anti* dels metils respecte el substituent de la posició C-5 de la furanona. Tanmateix l'absència de n.O.e. al irradiar els protons H-6a i H-6b sobre els metils Me-6 i Me-7 corrobora l'assignació de l'estereoquímica.

EXP. ^a	[71b] ^b	[TME] ^b	DISSOL.	FILTRE	t	PP(%)	CICLOADDUCTES(%)			
							141(%)	131	132	131:132
11	0.018	0.180	èter	quars	8h	6 ^c (8) ^d	18 ^c (13) ^d	25 ^c (18) ^d	7 ^c (5) ^d	78:22
12	0.003	0.027	èter	quars	7h 44'	36 ^c	8 ^c	10 ^c	3 ^c	77:23
13	0.006	0.062	acetona	pyrex	5h	15 ^c	3 ^c	5 ^c	1 ^c	83:17
14	0.019	0.190	èter	quars	6h	10 ^c (10) ^d	25 ^c (17) ^d	29 ^c (22) ^d	8 ^c (6) ^d	78:22

a) Font d'irradiació: làmpada de 125W HP de Hg per 11, 13 i 14. L'experiment 12 es va realitzar en un reactor multilàmpades Rayonet, a una λ seleccionada de 254 nm. Temperatura de reacció: T ambient per 11, 12 i 13; T: -22 °C per 14. b) Concentració molar. c) Proporcions de productes expressats per cromatografia de gasos. d) Rendiments i proporcions dels productes establerts després del seu aïllament

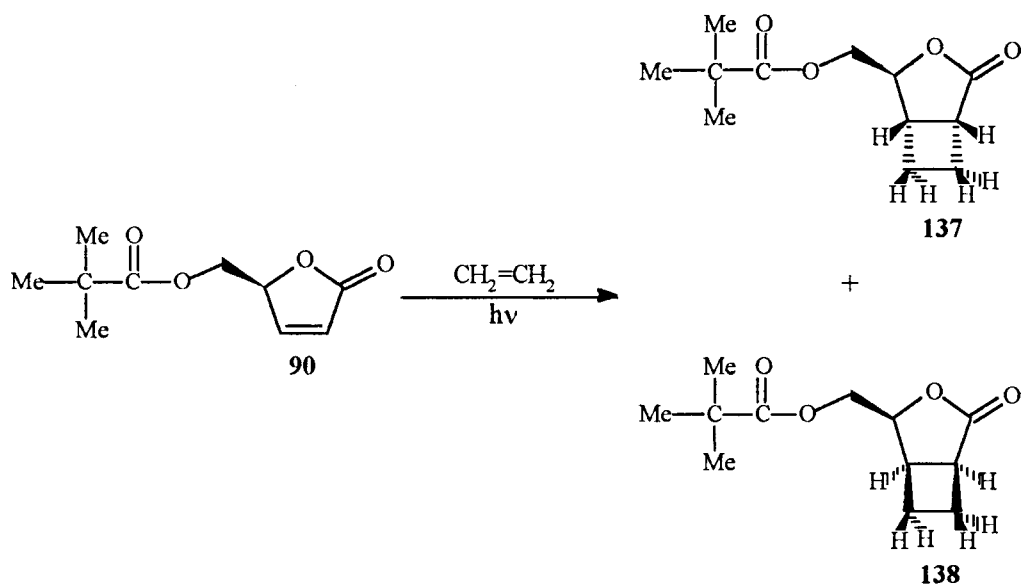
Taula 11.

Per a comprovar que la formació de 141 no depèn de les condicions de reacció sinó que es produeix de forma generalitzada en la reacció de la 2(5*H*)-furanona 71b amb TME, aquesta s'ha realitzat variant diferents factors. En primer lloc es va canviar la làmpada (exp. 12), la irradiació es va portar a terme en un reactor de multilàmpades, Rayonet, a una λ seleccionada de 254 nm i a T ambient. Seguidament es va utilitzar l'acetona com a sensibilitzador (exp. 13). Tanmateix, per intentar excloure una reacció secundària tipus ènica, la reacció es va realitzar a T: -22 °C. En els resultats expressats en la taula 11 s'observa que, el producte 141 s'obté en els tres experiments en competència amb els cicloadductes.

5.1.2. FOTOCICLOADDICCIONS A ETILÈ

En aquestes reaccions l'olefina s'introdueix fent passar un corrent d'etilè i saturant la solució. Durant la irradiació, el reactor es manté connectat a una bureta de gasos amb etilè.

5.1.2.1 Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-pivaloiloximetil-2(5*H*)-furanona 90 a etilè



Esquema 59. Fotocicloaddició de (-)-(S)-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona **90** a etilè.

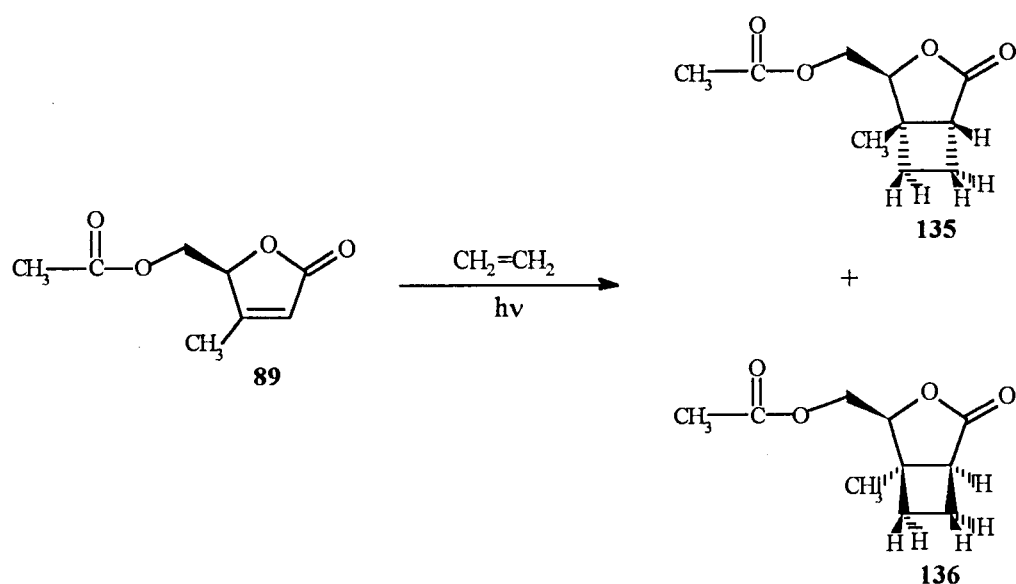
La irradiació de **90** amb un excés d'etilè (taula 12, exp. 15) a través de quars, èter com a dissolvent i a temperatura ambient dona un cru de reacció que presenta un cromatograma de gasos amb múltiples pics i del qual no s'aïllen els cicloadductes esperats. En l'exp. 16 s'irradia amb les mateixes condicions però disminuint la temperatura a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, obtenint-se un cru de reacció idèntic a l'anterior. La irradiació de **7** amb un excés d'etilè (exp. 17) a través de pyrex, utilitzant acetona com a sensibilitzador i a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, dona amb un 49% de rendiment, els dos cicloadductes **137** i **138** amb una relació determinada per cromatografia de gasos i per ^{13}C -RMN de (78:22). Totes les temptatives per tal de separar els dos adductes mitjançant cromatografia de columna resultaren infructuoses, obtenint-se però, fraccions enriquides que són les que s'analitzaren per tècniques espectroscòpiques. Cal remarcar el poc temps de reacció en aquesta cicloaddició.

S'han efectuat dues proves addicionals més; una variant la temperatura i una altra augmentant el temps d'irradiació. L'augment de temperatura (exp. 18) bàsicament no modifica l'estereoselectivitat. En l'exp. 19 s'observa, en l'anàlisi per cromatografia de gasos, que a l'augmentar el temps d'irradiació disminueix el percentatge de productes i apareixen nous pics. Així doncs, la irradiació perllongada incrementa la quantitat de subproductes, els quals presumiblement apareixen degut a la fotodescomposició dels cicloadductes.

EXP. ^a	[88] ^b	[ETILÈ]	DISSOL.	FILTRE	t	REND.(%)	CICLOADDUCTES (%)		
							133	134	133:134
20	0.02	saturat ^c	acetona	pyrex	2h	47	60 ^d (35) ^e	22 ^d (12) ^e	74:26

a) Font d'irradiació: làmpada de 125W HP de Hg. b) Concentració molar. c) Saturat i mantenint el reactor connectat a una bureta de gasos amb etilè. d) Proporcions de cicloadductes establertes per cromatografia de gasos. e) Proporcions de cicloadductes establertes després del seu aïllament.

Taula 13.

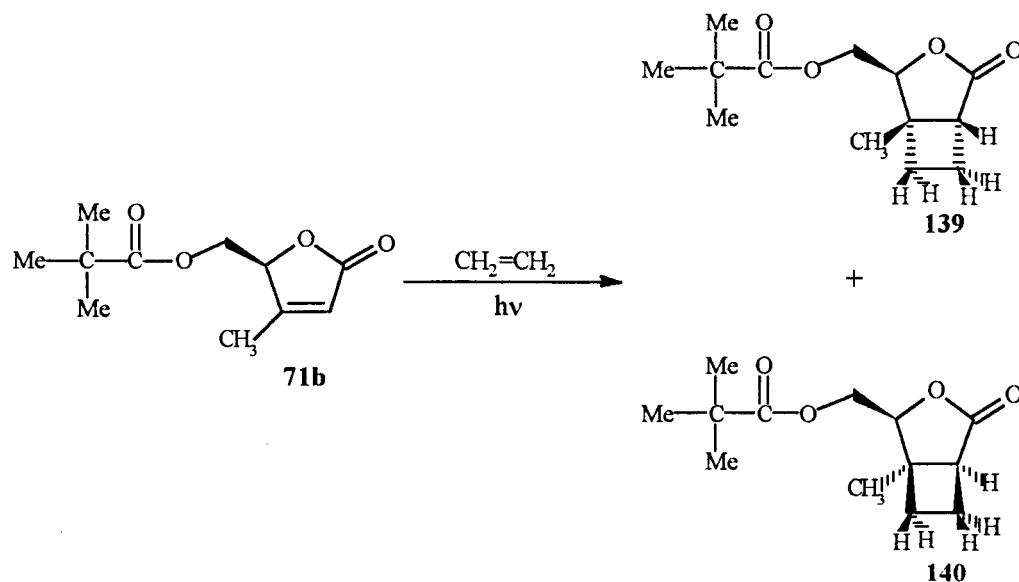
5.1.2.3. Fotocicloaddició de (-)-(S)-4-metil-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona **89** a etilèEsquema 61. Fotocicloaddició de (-)-(S)-4-metil-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona **89** a etilè.

La irradiació de **89** amb un excés d'etilè a través de pyrex i utilitzant acetona com a dissolvent i sensibilitzador dona, amb un 65% de rendiment (taula 14) els dos cicloadductes **135** i **136** amb una relació de (54:46). Els dos cicloadductes se separen per cromatografia de columna sobre silicagel.

EXP. ^a	[89] ^b	[ETILÈ]	DISSOL.	FILTRE	t	REND.(%)	CICLOADDUCTES (%)		
							135	136	135:136
21	0.02	saturat ^c	acetona	pyrex	5h	65	35 ^d	30 ^d	54:46

a) Font d'irradiació: làmpada de 125W HP de Hg. b) Concentració molar. c) Saturat i mantenint el reactor connectat a una bureta de gasos amb etilè. d) Proporcions de cicloadductes establertes després del seu aïllament

Taula 14.

5.1.2.4. Fotocicloaddició de (-)-(*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **71b** a etilèEsquema 62. Fotocicloaddició de (-)-(*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(*5H*)-furanona **71b** a etilè.

La fotocicloaddició de **71b** a etilè s'ha realitzat sota diferents condicions de temperatura i de filtre, taula 13. La irradiació de la 2(*5H*)-furanona **71b** amb un excés d'etilè (taula 14, exp. 22) a través de pyrex, acetona com a dissolvent i sensibilitzador i a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dóna un cru de reacció que es cromatografia en columna sobre silicagel obtenint-se amb un 60% de rendiment els cicloadductes **139** i **140** amb una proporció de (62:38). La fotocicloaddició a temperatura més baixa $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ (exp. 24) no modifica la relació de cicloadductes (62:38) si bé augmenta el rendiment fins el 70%.

EXP. ^a	[71b] ^b	[ETILÈ]	DISSOL.	FILTRE	t	T	REND. (%)	CICLOADDUCTES		
								139	140	139:140
22	0.01	saturat ^c	acetona	pyrex	3h	$-15\text{ }^{\circ}\text{C}$	60	37 ^d	23 ^d	62:38
23	0.01	saturat ^c	acetona	pyrex	2h 40'	$-45\text{ }^{\circ}\text{C}$	70	43 ^d	27 ^d	62:38
24	0.01	saturat ^c	acetona	quars	1h 15'	$-45\text{ }^{\circ}\text{C}$	—	6 ^e	4 ^e	60:40
25	0.01	saturat ^c	acetona	pyrex	2h 30'	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	—	62 ^e	38 ^e	62:38

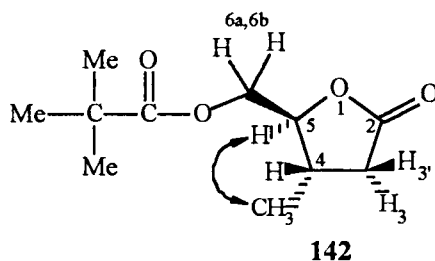
a) Font d'irradiació: làmpada de 125W HP de Hg. b) Concentració molar. c) Saturat i mantenint el reactor connectat a una bureta de gasos amb etilè. d) Proporcions de cicloadductes establertes després del seu aïllament.

e) Proporcions de cicloadductes establertes per cromatografia de gasos.

Taula 15.

Kosugi *et al.*⁵⁴⁾ descriuen que les fotocicloaddicions [2+2] de 2(5*H*)-furanones a alquens transcorren més ràpidament sense filtre. En l'experiment 24 es realitza la fotocicloaddició de **71b** a etilè utilitzant quars com a filtre. L'anàlisi per cromatografia de gasos del cru obtingut mostra un augment considerable de subproductes i on els cicloadductes hi són presents en un 10%.

Els cicloadductes **139** i **140** s'han utilitzat com a precursors en la síntesi d'ambdós enantiòmers del grandisol. Així, la reacció de fotocicloaddició de **71b** a etilè s'ha realitzat repetidament. En totes aquestes reaccions s'ha observat en la seva anàlisi per cromatografia de gasos, l'aparició d'un pic corresponent a un subproducte que la seva proporció oscil·lava al voltant del 3-8%. Aquest subproducte s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques com (4*S*,5*S*)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(3*H*)-furanona **142**, producte de fotoreducció. L'estereoquímica del metil de la posició 4 s'ha assignat mitjançant experiments de n.O.e. diferencial (taula 16).



Protons irradiats	H-3'	H-3	H-4	H-5	H-6
Me-4	—	4%	7%	4%	—

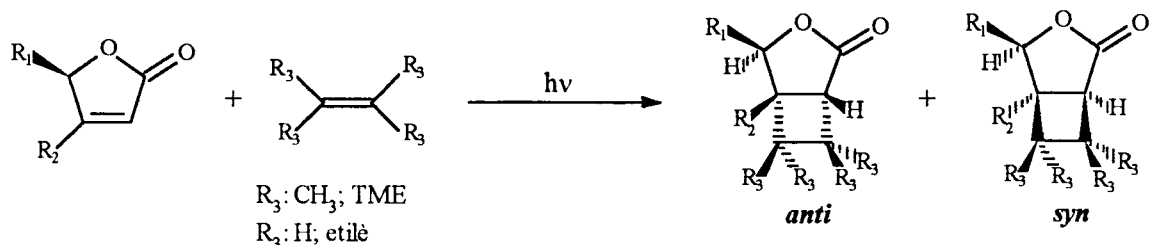
Taula 16.

La irradiació del Me-4 produeix n.O.e. sobre els protons H-3, H-4 i H-5. L'efecte n.O.e. sobre aquest últim protó, H-5, i l'absència de n.O.e. sobre els protons H-6a i H-6b permeten assignar l'estereoquímica de la posició 4, compatible amb una disposició *anti* del metil respecte el substituent en la posició 5 de la furanona.

5.2. DISCUSSIÓ

Anteriorment hem explicat que dels cicloadductes que provenen de la fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona a etilè ens interessa aquell que deriva de l'addició en *anti*, respecte de la disposició del substituent en la posició 5 de la furanona, que ens portarà al (+)-grandisol, enantiòmer natural. Per tal de trobar les condicions que permetin millorar la proporció d'aquest cicloadducte enfront del procedent de l'addició *syn*,

s'ha portat a terme un estudi de la diastereoselectivitat facial en la fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones, en les que s'ha augmentat gradualment el tamany estèric dels substituents en la posició 5, a tetrametiletilè (TME) i a etilè. Tanmateix s'ha realitzat un estudi de la influència del dissolvent i de la temperatura en la reacció de fotocicloaddició [2+2]. En la taula 17 s'hi mostren els resultats generals obtinguts en les irradiacions amb les dues olefines.



2(5 <i>H</i>)- FURANONA	R ₁	R ₂	OLEFINA	e.d. (%)	CICLOADDUCTES(%)	
					<i>anti</i>	<i>syn</i>
62f	CH ₃	H	TME	48	74	26
85	CH ₃	H	TME	48	74	26
86	CH ₂ OH	H	TME	48	74	26
87	CH ₂ OCOCF ₃	H	TME	60	80	20
88	CH ₂ OCOCH ₃	H	TME	56	78	22
90	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	TME	64	82	18
71b	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	CH ₃	TME	56	78	22
88	CH ₂ OCOCH ₃	H	ETILÈ	48	74	26
89	CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	ETILÈ	8	54	46
90	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	ETILÈ	56	78	22
71b	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	CH ₃	ETILÈ	24	62	38

Taula 17. Diastereoselectivitat facial en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a TME i a etilè.

El grau d'estereoselectivitat es pot definir en termes de relació molar entre els dos diastereòmers *anti/syn*, o amb percentatge d'excés, excés diastereomèric e.d. (%), ($anti-syn/anti+syn$) x 100. En aquest estudi, per donar valors d'estereoselectivitat, s'ha utilitzat l'excés diastereomèric.

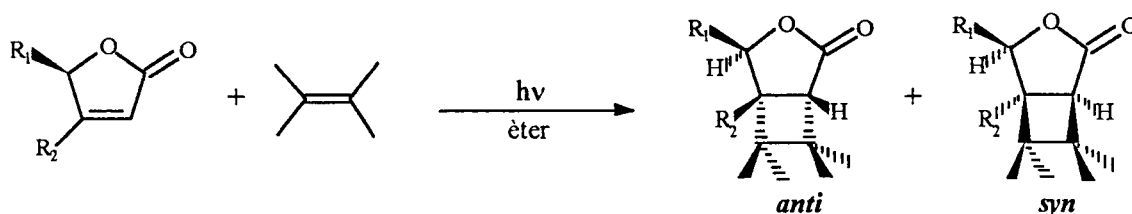
5.2.1. EFECTES ESTÈRICS

El desglossament dels resultats està ordenat en funció de l'alquè emprat; en primer lloc, els resultats amb TME i posteriorment amb etilè.

5.2.1.1. Fotocicloaddicions a TME

S'ha escollit TME com a substrat olefinic perquè no presenta problemes de regioselectivitat i perquè l'equivalència dels seus substituents ens permet de fer un paral·lelisme a l'hora de treballar amb etilè. La comparació dels resultats obtinguts amb les dues olefines ens permetrà observar la influència dels substituents d'aquestes en la reacció de fotocicloaddició.

El primer pas en el nostre estudi ha estat la irradiació de la β -angèlica racèmica **62f** amb TME, i s'ha continuat amb les 2(5*H*)-furanones òpticament actives, (-)-*R*- β -angèlica lactona **85** i els seus *O*-derivats **86**, **87**, **88**, **90**, **71b**. En la taula 18 s'hi recullen els resultats (rendiments, proporcions de cicloadductes i e.d.) corresponents a aquestes irradiacions.



EXP.	2(5 <i>H</i>)- FURANONA	R ₁	R ₂	REND. (%)	e.d. (%)	CICLOADDUCTES(%)	
						<i>anti</i>	<i>syn</i>
1	62f	CH ₃	H	37	48	74	26
4	85	CH ₃	H	44	48	74	26
6	86	CH ₂ OH	H	42	48	74	26
7	87	CH ₂ OCOCH ₃	H	20	60	80	20
8	88	CH ₂ OCOCH ₃	H	40	56	78	22
9	90	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	44	64	82	18
14	71b	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	CH ₃	28	56	78	22

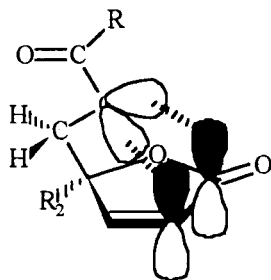
Taula 18 . Diastereoselectivitat facial en la fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a TME.

La diferenciació diastereofacial en la fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a TME està d'acord amb l'aproximació per la cara menys impedida, donant el cicloadducte *anti* com a producte majoritari. Es pot advertir que l'eficiència en la diastereoselectivitat facial ve correlacionada amb el tamany dels substituents. Així, l'excés diastereomèric que per la β -angèlica lactona **62f** (R₁: CH₃) és del 48% (exp. 1) s'incrementa fins a un 64% en la 2(5*H*)-furanona **90** (R₁: (CH₃)CCOOCH₂, exp. 9) que té un substituent voluminós com és

el grup pivaloïloximetil. En els experiments 4 i 6 no s'observa diferència en la proporció de cicloadductes, indicant-nos que el tamany o la disposició dels substituents de les 2(5*H*)-furanones **85** (R_1 : CH_3) i **86** (R_1 : CH_2OH) és equivalent en el moment de seleccionar l'atac:

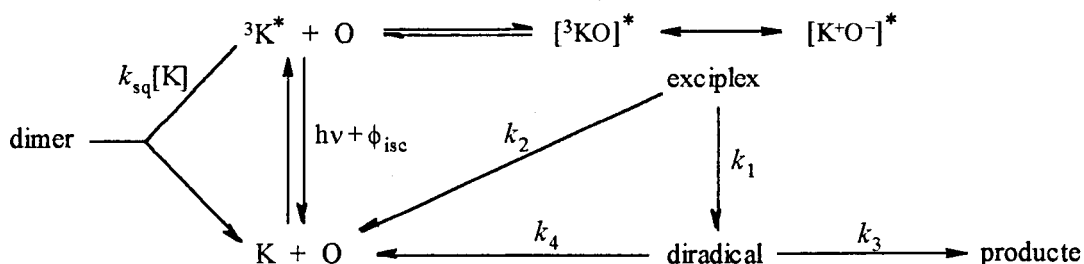
La diferència de l'estereoselectivitat entre els derivats *O*-acilats **87** (R_1 : $\text{CF}_3\text{COOCH}_2$, exp. 7, 60%), **88** (R_1 : $\text{CH}_3\text{COOCH}_2$, exp. 8, 56%) i **90** (R_1 : $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOCH}_2$, exp. 9, 64%) no és tan gran com es preveu pel tamany dels substituents. Aquest fet suggereix que, malgrat que els efectes estèrics justifiquen la diastereoselectivitat facial, probablement també hi són presents efectes estereoelectrònics. Aquests efectes ja són proposats per Koga per explicar l'alta diferenciació diastereofacial en l'alquilació de butanolides.^{93,94)}

La interacció $n-\pi$ entre el parell d'electrons no enllaçants de l'oxigen del substituent amb els orbitals π de la 2(5*H*)-furanona (esquema 63), seria l'origen de l'estabilitat d'una conformació d'aquesta que induiria preferencialment a un atac en *anti*.⁹⁵⁾



Esquema 63. Efectes estereoelectrònics.

Una altra consideració important és la regressió en el valor de l'excès diastereomèric al passar de la 2(5*H*)-furanona **90** (exp. 9, 64%) a **71b** (exp. 14, 56%) és a dir quan R_2 : CH_3 . Aquesta disminució indica que el substituent metílic en la posició 4 juga un paper important en l'aproximació de l'alquè a la furanona en la fotocicloaddició. Estudis mecanístics^{40c,42b,96)} han conduït a la formulació de la hipòtesi sobre el camí de reacció que segueix l'excitació d'una enona en presència d'una olefina, i es postula que l'estat triplet excitat de l'enona i l'estat fonamental de l'olefina primer formen un exciplex. En un nou pas es forma un dels nous enllaços carboni-carboni per a donar un intermedi 1,4-diradical. Ambdós, exciplex i l'intermedi 1,4-diradical poden desactivar-se, desproporcionar-se o conduir als fotocicloadductes [2+2].^{42c)} Segons De Mayo^{40c)} un esquema mecanístic que ho representaria seria el següent.

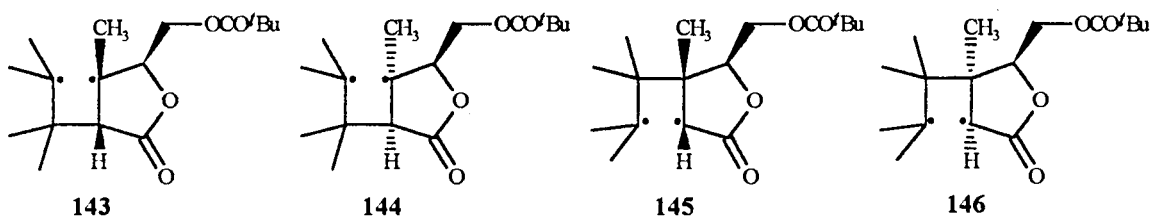


K: enona; O: alquè; k_{sq} : constant de velocitat de la desactivació bimolecular.

Esquema 64. Esquema mecanístic, De Mayo.

Posteriorment estudis en la fotoquímica de les 2(5*H*)-furanones incideixen en el mateix argument indicant que l'estat $^3\pi\pi^*$ excitat de la furanona forma un intermedi 1,4-diradical amb l'alquè, el qual pot evolucionar cap als cicloadductes o pot revertir als productes de partida, tanmateix han mostrat que només la formació de l'intermedi diradical és el pas essencial de la selecció.^{31,66,97)}

La disminució de l'eficiència en la diastereoselectivitat facial es pot explicar en base a les espècies diradicals intermèdies (esquema 65).

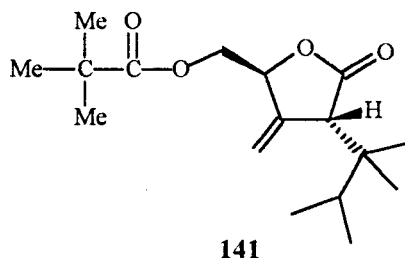


Esquema 65. Espècies intermèdies diradicals postulades en la fotocicloaddició [2+2] a TME.

La distribució de productes ha de venir governada per els intermedis **143** i **144** que es suposen més estables que els anàlegs **145** i **146**. L'aproximació del TME per la cara menys impedida fa que en l'estadi de formació del primer enllaç predomini la formació de **143** sobre **144**. No obstant, la repulsió entre el metil i el grup pivaloïloximetil, que en **143** estan disposats en *cis*, desestabilitza a aquest intermedi en l'estadi de formació del segon enllaç, aleshores **143** pot revertir a la 2(5*H*)-furanona i a l'alquè de partida, possibilitant altre cop la formació de **143** i **144**.

Les reaccions de fotocicloaddició [2+2] a TME tenen uns rendiments moderats. El baix rendiment en la reacció de la 2(5*H*)-furanona **87** (exp. 7, 20%) és degut a que els cicloadductes formats (**125** i **126**) són molt sensibles a la hidròlisi. Tanmateix s'adverteix un baix rendiment (28%) en la fotocicloaddició de la 2(5*H*)-furanona **71b** (exp. 14). Com s'ha

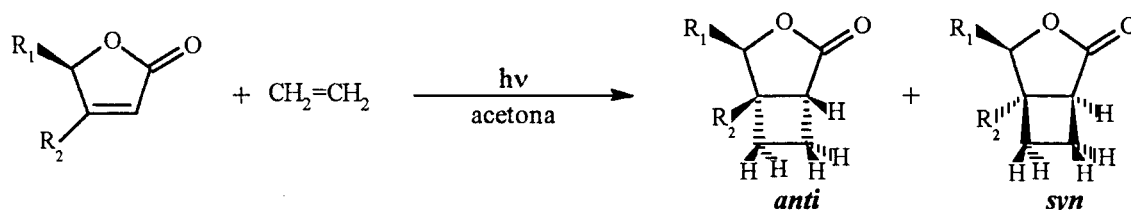
comentat en l'apartat de resultats, la formació de **141** (esquema 66) en competència amb la formació de cicloadductes fa que disminueixi el rendiment. De fet, observant les espècies diradicals postulades **143** i **144**, és fàcil visualitzar la seva evolució cap **141**.



Esquema 66. Formació de **141** en competència amb els cicloadductes.

5.1.1.2. Fotocicloaddicions a etilè

Seguint la proposta del nostre treball, s'ha canviat el substrat olefinic, utilitzant l'etilè, per a continuar l'estudi. En la taula 19 es mostren els resultats obtinguts (rendiments, proporcions de cicloadductes i e.d.), corresponents a aquestes cicloaddicions. En aquests cas s'ha escollit com a substituents, el grup pivaloïloximetil ja que és el grup que dona un excés diastereomèric més gran en la reacció amb TME i el grup acetil per així poder comparar resultats.



EXP.	2(5H)- FURANONA	R ₁	R ₂	REND. (%)	e.d. (%)	CICLOADDUCTES(%)	
						anti	syn
20	88	CH ₂ OCOCH ₃	H	47	48	74	26
17	90	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	49	56	78	22
21	89	CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	65	8	54	46
23	71b	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	CH ₃	70	24	62	38

Taula 19. Diastereoselectivitat en la fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè.

Com en les irradiacions amb TME, s'observa la diferència de la diastereoselectivitat facial en comparar la 2(5H)-furanona **88** (exp. 20, R₁: CH₃COOCH₂, 48%) amb **90** (exp. 17, R₁: (CH₃)₃CCOOCH₂, 56%), aquesta diferència és petita, tornant-se a posar de

manifest, els efectes estereoelectrònics abans mencionats. La presència del grup R_2 : CH_3 en la posició 4 de la 2(5*H*)-furanona genera una dràstica disminució de l'excés diastereomèric. En la irradiació de la 2(5*H*)-furanona **89** (exp. 21, R_1 : $\text{CH}_3\text{COOCH}_2$) l'excés diastereomèric disminueix fins el 8% mentre que en la irradiació de la 2(5*H*)-furanona **71b** (exp. 23, R_1 : $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOCH}_2$) l'e.d. té un valor del 24%. Aquest efecte tan marcat es pot explicar a partir de les espècies diradicals intermèdies postulades anteriorment; en aquest cas, la repulsió entre el metil i el grup R_1 ha guanyat importància ja que s'ha disminuït el tamany del substrat olefínic i això es fa palès en una disminució de l'excés diastereomèric. D'altres autors, com Scharf, han publicat també una disminució de l'excés diastereomèric en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 5-mentiloxi-2(5*H*)-furanona i el seu derivat 4-metil a etilè. L'excés diastereomèric baixa des del 40% fins al 9%.³¹⁾

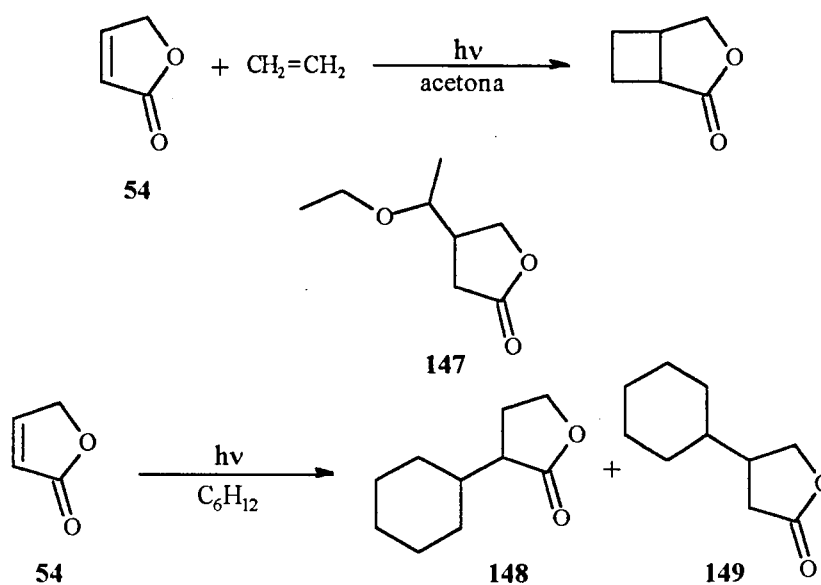
Malgrat que ha disminuït l'eficiència en la diastereoselectivitat facial, aquestes fotocicloaddicions presenten uns rendiments acceptables, de fins al 70% (exp. 23). Comparant els resultats de la diastereoselectivitat facial obtinguts amb TME s'observa que si bé l'excés diastereomèric disminueix en els dos primers experiments respecte a la fotocicloaddició de les mateixes 2(5*H*)-furanones a TME (taula 18), l'efecte més marcat del tamany de l'olefina succeeix quan la 2(5*H*)-furanona té el substituent metil en la posició 4.

5.2.2. INFLUÈNCIA DEL DISSOLVENT

El dissolvent és un dels factors més influents en el rendiment d'una experiència fotoquímica. La seva elecció per tant, és primordial a l'hora de dissenyar qualsevol reacció fotoquímica. En la literatura es troben pocs estudis pel que fa a l'efecte del dissolvent en el comportament fotoquímic de les 2(5*H*)-furanones, posant-se de manifest la poca generalització que existeix en la utilització d'aquest.⁵¹⁾ Un exemple el tenim en el treball realitzat per Kosugi *et al.*,⁵⁴⁾ on s'hi descriu que el millor dissolvent en la fotocicloaddició de 2(5*H*)-furanones a etilè és l'acetona, que juga un paper de sensibilitzador. Així, la irradiació de la crotonolactona **54** amb etilè, utilitzant acetona com a dissolvent dóna el corresponent cicloadducte amb un 70% de rendiment; però si aquesta fotocicloaddició es fa amb èter o èter-acetona el rendiment del cicloadducte és molt baix, 22 i 6% respectivament. En aquest cas, el producte majoritari és una mescla de diastereoisòmers **147**, productes de l'addició en β d'èter (esquema 67). No obstant, aquest producte és minoritari (< 10%) en la fotocicloaddició de la crotonolactona a ciclohexè, utilitzant èter com a dissolvent i obtenint-se els cicloadductes esperats amb un 72% de rendiment. Fletcher⁵⁷⁾ i Toder *et al.*⁵⁸⁾ realitzen un estudi de l'addició fotoquímica del solvent a la crotonolactona. Aquesta, en les reaccions fotoquímiques pot addicionar dissolvents hidrocarbonats en la posició α **148** o β

149 (esquema 67). La irradiació directa amb llum UV produeix una proporció $\beta/\alpha=1$, mentre que la sensibilització utilitzant acetona o benzofenona dóna una proporció $\beta/\alpha \gg 1$. La irradiació de crotonolactona amb alcohol isopropílic condueix exclusivament a adductes provinents de l'addició en β del dissolvent.

Per adonar-nos de la diversitat del comportament fotoquímic de les 2(5*H*)-furanones enfront del dissolvent, cal mencionar el treball realitzat per Anklam i Margaretha⁶³) sobre la fotodimerització de 5,5-dimetil-2(5*H*)-furanona en més d'un dissolvent. En benzè i *t*-butanol es produeixen els fotodímers corresponents; en acetonitril, ciclohexà i 2-propanol, la fotoreducció estableix competència amb la fotodimerització. Els productes de fotoreducció, són adductes derivats de l'addició del dissolvent, la lactona saturada i hidrodímers.



Esquema 67. Addició fotoquímica del dissolvent a la crotonolactona.

Tenint en compte aquests precedents i coneixent que hi ha molts exemples descrits de fotocicloaddicions d'enones a olefines en èter sense la formació de productes d'addició d'èter,^{98a,98b}) s'ha iniciat l'estudi de l'elecció del dissolvent. Aquest comença amb la fotocicloaddició de la β -angèlica lactona 62f a TME (taula 20), utilitzant èter com a dissolvent obtenint-se els corresponents cicloadductes 119 i 120. Tot seguit, s'ha portat a terme la mateixa cicloaddició utilitzant acetona com a dissolvent (condicions de Kosugi).⁵⁴) Aquesta fotocicloaddició genera un cru de reacció que la seva anàlisi per cromatografia de gasos presenta una gran quantitat de pics, essent pràcticament inapreciables els corresponents als cicloadductes 119 i 120. S'ha continuat amb la irradiació de les següents 2(5*H*)-furanones amb TME utilitzant èter com a dissolvent, obtenint-se els cicloadductes

corresponents. Com es pot observar en la taula, algunes d'aquestes irradiacions també s'han dut a terme utilitzant acetona com a dissolvent, obtenint-se sempre uns percentatges de cicloadductes molt inferiors respecte a les irradiacions amb èter. Les fotocicloaddicions de 2(5*H*)-furanones transcorren millor en èter que en acetona.

El següent pas ha estat utilitzar etilè com a substrat olefinic. Havent establert que l'èter és un dissolvent addient per les nostres irradiacions, s'ha realitzat la irradiació de la 2(5*H*)-furanona 90 amb etilè (exp. 16) obtenint-se un cru de reacció que presenta un cromatograma de gasos amb múltiples pics i del que no s'aïllen els cicloadductes esperats. No obstant, quan en aquest cas canviem l'èter per l'acetona (exp. 17) obtenim els cicloadductes, per la qual cosa les reaccions amb etilè s'han realitzat amb acetona, utilitzant-la com a sensibilitzador.

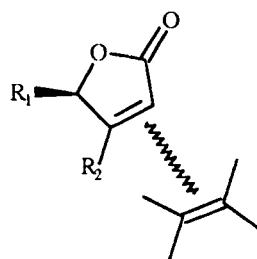
EXP.	2(5 <i>H</i>)		DISSOL.	FILTRE	CICLOADDUCTES (%) ^a		
	FURANONA	OLEFINA			<i>anti</i>	<i>syn</i>	relació
					119	120	119:120
2	62f	TME	èter	vycor	44	15	74:26
3	62f	TME	acetona	vycor	—	—	—
					129	130	129:130
9	90	TME	èter	quars	49	11	82:18
10	90	TME	acetona	pyrex	15	3	83:17
					131	132	131:132
11	71b	TME	èter	acetona	25	7	78:22
13	71b	TME	acetona	pyrex	5	1	83:17
					137	138	137:138
16	90	etilè	èter	quars	—	—	—
17	90	etilè	acetona	pyrex	45	14	76:24

a) Proporcions de cicloadductes establertes per cromatografia de gasos.

Taula 20. Influència del dissolvent en les irradiacions de les 2(5*H*)-furanones amb TME i etilè.

Ja s'ha mencionat que la cicloaddició de la 2(5*H*)-furanona a l'alquè evoluciona mitjançant la formació d'un exciplex i d'un diradical, i també, que l'exciplex es forma des del triplet de la 2(5*H*)-furanona, al qual s'hi arriba d'una manera molt eficient mitjançant la transferència d'energia (sensibilització) des de l'acetona excitada quan aquesta fa de dissolvent. Malgrat això, les reaccions de fotocicloaddició són molt poc eficients quan l'alquè és el TME, independentment de la 2(5*H*)-furanona utilitzada. En canvi aquestes reaccions sí que evolucionen en èter (quars). Aquest fet indica que la 2(5*H*)-furanona pot

arribar al seu triplet quan s'irradia directament en èter però no pot arribar-hi quan l'energia li ha de ser transferida des de l'acetona. Quan l'acetona és el dissolvent, la 2(5*H*)-furanona no es pot excitar directament perquè tota l'energia és absorvida pel dissolvent i l'única forma d'arribar al triplet és interaccionant amb l'acetona. Donat que no es formen els cicloadductes sembla que la transferència d'energia (sensibilització) està impedita. El mecanisme de la sensibilització triplet-triplet necessita, sempre, de la col·lisió entre el sensibilitzador i el substrat. Si la 2(5*H*)-furanona en el seu estat fonamental té alguna interacció amb l'alquè, tipus complex de transferència de càrrega⁹⁸) que seria molt feble en el cas de l'etilè però més forta en el cas d'una olefina rica en electrons com és el TME, l'acetona excitada tindria moltes dificultats en apropar-se a la 2(5*H*)-furanona per a col·lisionar i transferir-li la seva energia. Per una cara es trobaria R₁ i per l'altra es trobaria el TME a distància d'enllaç (esquema 67'). El resultat seria que no hi hauria transferència d'energia (sensibilització) i per tant fotoreacció.



Esquema 67'. Interacció entre la 2(5*H*)-furanona i el TME.

5.2.3. INFLUÈNCIA DE LA TEMPERATURA

Scharf i col·laboradors⁶⁷) en un treball esmentat anteriorment sobre la síntesi de ciclobutans quirals derivats de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de (+)-5-mentiloxi-2(5*H*)-furanona a etilè, realitzen un estudi de la influència de la temperatura en el rendiment i en la diastereoselectivitat facial (taula 21).

T °C	e.d. (%)	RENDIMENT
-85	47	75
-75	46	85
-55	43	98
+14	29	98

Taula 21. Dependència del rendiment i de la diastereoselectivitat facial en funció de la temperatura, Scharf.

La disminució de la temperatura produeix un increment de l'estereoselectivitat; l'excés diastereomèric varia del 29% (T: 14 °C) fins al 47% (T: -85 °C), però va acompanyat d'una disminució del rendiment.

En el present treball també s'ha investigat la dependència de la diastereoselectivitat i el rendiment amb la temperatura en la fotocicloaddició de les 2(5*H*)-furanones a TME i a etilè. En la següent taula s'hi recullen els resultats corresponents d'aquest estudi.

EXP.	2(5 <i>H</i>)		T	REND. (%)	e.d. (%)	CICLOADDUCTES(%) ^a	
	FURANONA	OLEFINA				<i>anti</i>	<i>syn</i>
						123	124
5	86	TME	25 °C	37	46	73	27
6	86	TME	-20 °C	42	48	74	26
						131	132
11	71b	TME	25 °C	23	56	78	22
14	71b	TME	-22 °C	28	56	78	22
						137	138
18	90	etilè	-20 °C	—	50	76 ^b	24 ^b
17	90	etilè	-45 °C	49	56	78 ^b	22 ^b
						139	140
22	71b	etilè	-15 °C	60	24	62	38
23	71b	etilè	-45 °C	70	24	62	38
25	71b	etilè	-78 °C	70	24	62	38

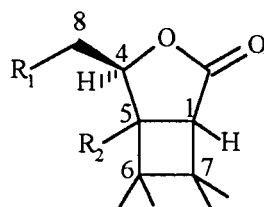
a) Proporcions de cicloadductes establertes d'après del seu aïllament. b) Proporcions de cicloadductes per cromatografia de gasos.

Taula 22. Variació de l'excés diastereomèric i del rendiment amb la temperatura.

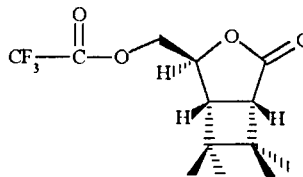
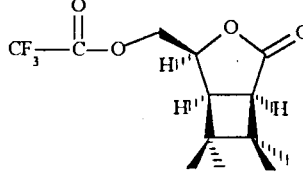
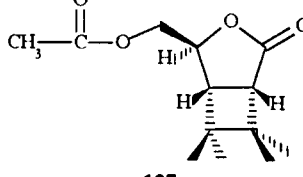
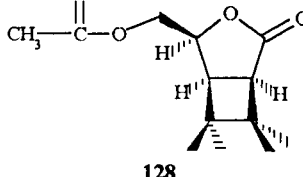
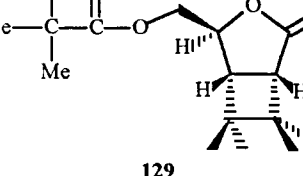
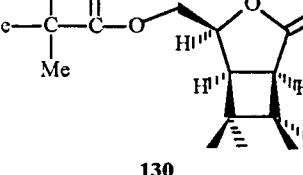
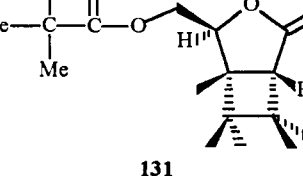
En aquests resultats s'observa que en les irradiacions amb TME no hi ha diferència significativa en la relació de cicloadductes, en treballar a temperatura ambient o a baixes temperatures. L'excés diastereomèric es manté pràcticament constant al variar la temperatura, hi ha però un lleuger augment del rendiment en irradiar a -22 °C. Els mateixos matissos es poden extreure de les irradiacions amb etilè. L'estereoselectivitat resta pràcticament inalterada al variar la temperatura de -15 °C a -75 °C, si bé hi ha un augment del rendiment al disminuir la temperatura. Així doncs, la temperatura no afecta l'excés diastereomèric en les nostres cicloaddicions. Recentment, el propi Scharf,³¹⁾ ha publicat que l'excés diastereomèric de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (*S*)-4-metil-5-metiloxi-2(5*H*)-furanona a etilè es manté constant en un rang de +5 °C a -80 °C.

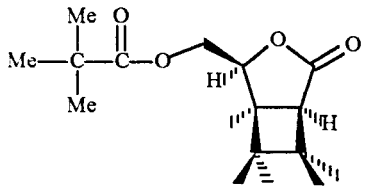
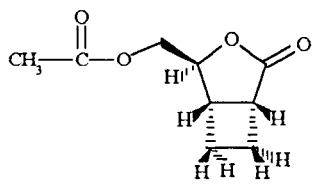
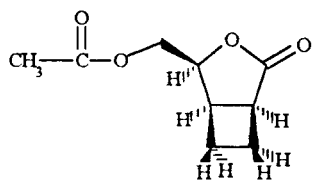
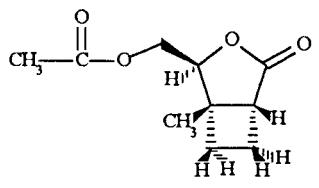
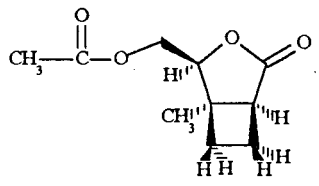
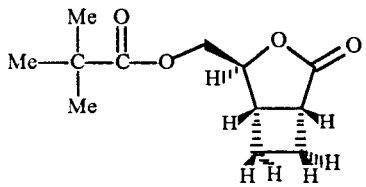
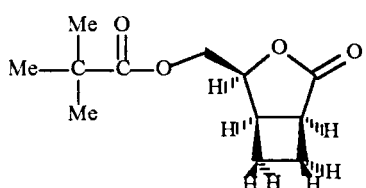
6. ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DELS CICLOADDUCTES

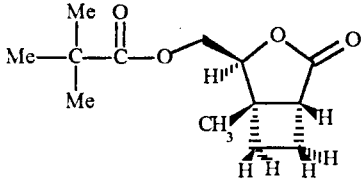
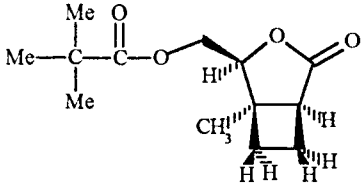
L'elucidació estructural dels cicloadductes obtinguts s'ha realitzat utilitzant les tècniques espectroscòpiques habituals: ressonància magnètica nuclear de protó ^1H -RMN i de carboni ^{13}C -RMN, espectroscòpia d'infraroig i espectroscòpia de masses. L'estereoquímica dels cicloadductes s'ha assignat fonamentalment en base als espectres de ^1H -RMN en la majoria dels casos i per ^{13}C -RMN. En la següent taula es mostren les dades espectroscòpiques de ^1H -RMN representatives pels cicloadductes derivats de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones a TME i a etilè.



CICLOADDUCTE	H-1	H-4	H-5	H-8a	H-8b
<p>121</p>	2.70 d J(1,5): 8.1	4.60 dq J(4,8): 6.5 J(4,5): 1.5	2.34 dd J(5,1): 8.1 J(5,4): 1.5		1.27 d J(8,4): 6.5
<p>122</p>	1.96 d J(1,5): 8.0	3.80 dq J(4,8): 7.4 J(4,5): 5.6	1.70 dd J(5,1): 8.0 J(5,4): 5.6		0.90 d J(8,4): 7.4
<p>123</p>	2.80 d J(1,5): 8.5	4.5 ddd J(4,8b): 4.9 J(4,8a): 3.6 J(4,5): 1.2	2.65 dd J(5,1): 8.5 J(5,4): 1.2	3.60 dd Jgem: 12.2 J(8a,4): 3.6	3.80 dd Jgem: 12.2 J(8b,4): 4.9
<p>124</p>	2.75 d J(1,5): 8.3	4.60 m J(4,8b): 8.3 J(4,5): 5.0 J(4,8a): 2.5	2.83 dd J(5,1): 8.3 J(5,4): 5.0	3.75 dd Jgem: 12.4 J(8a,4): 2.5	4.25 dd Jgem: 12.4 J(8b,4): 8.3

CICLOADDUCTE	H-1	H-4	H-5	H-8a	H-8b
 <p>125</p>	2.80 d J(1,5): 7.6	4.80 ddd J(4,8a): 4.3 J(4,8b): 3.8 J(4,5): 1.7	2.50 dd J(5,1): 7.6 J(5,4): 1.7	4.30 dd Jgem: 12.0 J(8a,4): 4.3	4.50 dd Jgem: 12.0 J(8b,4): 3.8
 <p>126</p>	2.75 d J(1,5): 7.9	4.70 ddd J(4,8b): 8.4 J(4,5): 6.0 J(4,8a): 3.1	2.89 dd J(5,1): 7.9 J(5,4): 6.0	4.50 dd Jgem: 12.0 J(8a,4): 3.1	4.86 dd Jgem: 12.0 J(8b,4): 8.4
 <p>127</p>	2.73 d J(1,5): 8.2	4.65 ddd J(4,8a): 4.6 J(4,8b): 3.6 J(4,5): 1.5	2.49 dd J(5,1): 8.2 J(5,4): 1.5	4.04 dd Jgem: 11.9 J(8a,4): 4.6	4.18 dd Jgem: 11.9 J(8b,4): 3.6
 <p>128</p>	2.70 d J(1,5): 7.7	4.61 ddd J(4,8b): 8.2 J(4,5): 5.7 J(4,8a): 3.0	2.85 dd J(5,1): 7.7 J(5,4): 5.7	4.31 dd Jgem: 12.2 J(8a,4): 3.0	4.49 dd Jgem: 12.2 J(8b,4): 8.2
 <p>129</p>	2.75 d J(1,5): 8.5	4.60 ddd J(4,8a): 3.7 J(4,8b): 3.7 J(4,5): 2.0	2.45 dd J(5,1): 8.5 J(5,4): 2.0	3.95 dd Jgem: 12.2 J(8a,4): 3.7	4.60 dd Jgem: 12.2 J(8b,4): 3.7
 <p>130</p>	2.70 d J(1,5): 7.8	4.60 ddd J(4,8b): 7.9 J(4,5): 5.8 J(4,8a): 3.3	2.88 dd J(5,1): 7.8 J(5,4): 5.8	4.35 dd Jgem: 12.1 J(8a,4): 3.3	4.48 dd Jgem: 12.1 J(8b,4): 7.9
 <p>131</p>	2.40 s	4.62 dd J(4,8a): 2.5 J(4,8b): 2.5	—	4.00 dd Jgem: 11.7 J(8a,4): 2.5	4.35 dd Jgem: 11.7 J(8b,4): 2.5

CICLOADDUCTE	H-1	H-4	H-5	H-8a	H-8b
 <p>132</p>	2.40 s	4.22 dd J(4,8a): 7.8 J(4,8b): 2.3	—	4.47 dd Jgem: 12.5 J(8a,4): 7.8	4.35 dd Jgem: 12.5 J(8b,4): 2.3
 <p>133</p>	3.1 m	4.55 ddd J(4,8a): 4.3 J(4,8b): 3.2 J(4,5): 1.0	2.95 m	4.05 dd Jgem: 12.1 J(8a,4): 4.3	4.16 dd Jgem: 12.1 J(8b,4): 3.2
 <p>134</p>	3.25 m	4.60 ddd J(4,8b): 7.8 J(4,5): 5.6 J(4,8a): 4.3	3.15 m	4.21 dd Jgem: 12.2 J(8a,4): 4.3	4.80 dd Jgem: 12.2 J(8b,4): 7.8
 <p>135</p>	2.68 ddd	4.39 dd J(4,8a): 3.6 J(4,8b): 3.6	—	4.01 dd Jgem: 12.1 J(8a,4): 3.6	4.30 dd Jgem: 12.1 J(8b,4): 3.6
 <p>136</p>	2.12 m	3.80 dd J(4,8a): 8.1 J(4,8b): 3.6	—	4.09 dd Jgem: 12.4 J(8a,4): 8.1	3.95 dd Jgem: 12.4 J(8b,4): 3.6
 <p>137</p>	3.15 m	4.59 ddd J(4,8a): 3.2 J(4,8b): 3.2 J(4,5): 1.2	2.96 m	4.05 dd Jgem: 12.0 J(8a,4): 3.2	4.20 dd Jgem: 12.0 J(8b,4): 3.2
 <p>138</p>	3.10-3.25 m	4.62 ddd J(4,8b): 7.3 J(4,5): 5.2 J(4,8a): 4.8	3.10-3.25 m	4.22 Jgem: 11.9 J(8a,4): 4.8	4.28 Jgem: 11.9 J(8b,4): 7.3

CICLOADDUCTE	H-1	H-4	H-5	H-8a	H-8b
 <p style="text-align: center;">139</p>	2.66 ddd	4.34 dd J(4,8b): 3.0 J(4,8a): 2.3	—	3.96 dd Jgem: 12.4 J(8a,4): 2.3	4.23 dd Jgem: 12.4 J(8b,4): 3.0
 <p style="text-align: center;">140</p>	2.46 ddd	3.63 dd J(4,8b): 7.8 J(4,8a): 3.8	—	3.90 dd Jgem: 12.2 J(8a,4): 3.8	4.10 dd Jgem: 12.2 J(8b,4): 7.8

Taula 23. Dades espectroscòpiques de ^1H -RMN representatives pels cicloadductes derivats de la fotocicloaddició amb TME i etilè. Les constants d'acoblament estan expresades en Hz i els desplaçaments químics en ppm utilitzant normalment TMS com a referència interna. El dissolvent deuterat és CDCl_3 excepte per **122** (toluè d-8) i per **136** i **140** (benzè d-6). Abreviatures: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), ddd (doble doblet), t (triplet), q (quadruplet), dq (doble quadruplet), m (multiplet).

La configuració relativa dels dos isòmers provinents de cada fotocicloaddició s'ha determinat pel valor de la constant d'acoblament vicinal del protó metínic H-4 amb el protó H-5 en l'espectre de ^1H -RMN. Les constants d'acoblament 3J (^1H , ^1H) segueixen una bona relació amb l'equació de Karplus; valors grans de la constant d'acoblament per angles dièdrics de 0° o 180° i valors petits al voltant de 90° .⁹⁹ Així, hom espera un valor de la constant d'acoblament vicinal petit en els adductes procedents de l'atac per la cara menys impedida, aproximació *anti*, i un valor de la constant d'acoblament més gran pels adductes procedents per l'altra cara, aproximació *syn*. En l'esquema 68 es presenten els valors de la constant d'acoblament vicinal entre els protons H-4 i H-5.

Com s'observa en aquest esquema els resultats estan d'acord en predir l'estereoquímica en base a la constant d'acoblament vicinal H-4/H-5. Els valors de la constant d'acoblament vicinal dels cicloadductes *anti* oscil·len entre 1.0 i 2.0 Hz (valors petits) mentre que els valors de la constant d'acoblament vicinal dels cicloadductes *syn* oscil·len entre 5.2 i 6.0 Hz (valors més grans).

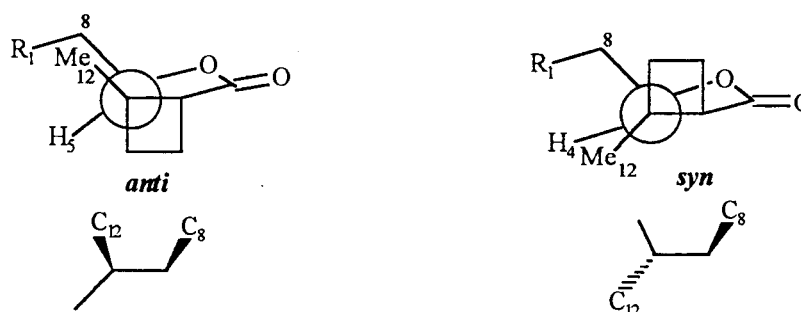
Evidentment aquest criteri no es pot aplicar en els adductes que deriven de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 4-metil-5-acetil-2(5*H*)-furanona **89** i 4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona **71b** a TME i a etilè, ja que aquests cicloadductes no presenten protó H-5. L'estereoquímica d'aquests és assignada basant-nos en l'espectre de ^{13}C -RMN on el carboni del metil angular C-12 dels cicloadductes que provenen de l'atac

per la cara menys impedida, aproximació *anti*, han d'aparèixer a camp més alt que el metil angular C-12 dels cicloadductes que provenen de l'aproximació *syn*, degut a la compressió estèrica que suporta el C-12 (esquema 69).



CILOADDUCTE	$J_{4,5}$	CICLOADDUCTE	$J_{4,5}$
121	1.5 Hz	122	5.6 Hz
123	1.2 Hz	124	5.0 Hz
125	1.7 Hz	126	6.0 Hz
127	1.5 Hz	128	5.7 Hz
129	2.0 Hz	130	5.8 Hz
133	1.0 Hz	134	5.6 Hz
137	1.2 Hz	138	5.2 Hz

Esquema 68. Valors de les constants d'acoblament vicinal $J_{4,5}$ dels cicloadductes



Esquema 69. Interaccions estèriques del metil angular C-12 en els cicloadductes.

L'assignació del C-12 és senzilla en els cicloadductes **135**, **136**, **139** i **140** (reacció de fotocicloaddició [2+2] a etilè). Mitjançant l'experiment SEFT, que com ja hem comentat, és un mètode per a la determinació del grau de protonació dels carbonis i que ens permet de diferenciar entre metil/metins (pics positius) i metilens/carbonis quaternaris (pics negatius) hem pogut assignar el pic corresponent al C-12. A tall d'exemple es mostren els espectres de ^{13}C -RMN i de SEFT dels cicloadductes **139** i **140**; en la taula 24 s'obseven els desplaçaments químics dels carbonis corresponents a aquests quatre cicloadductes.

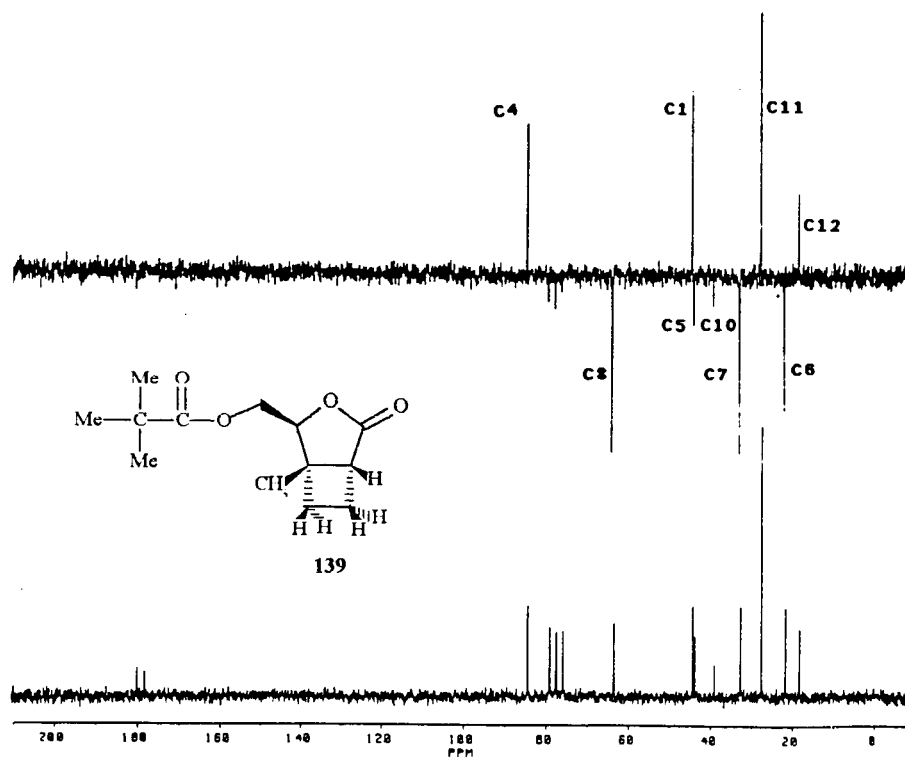
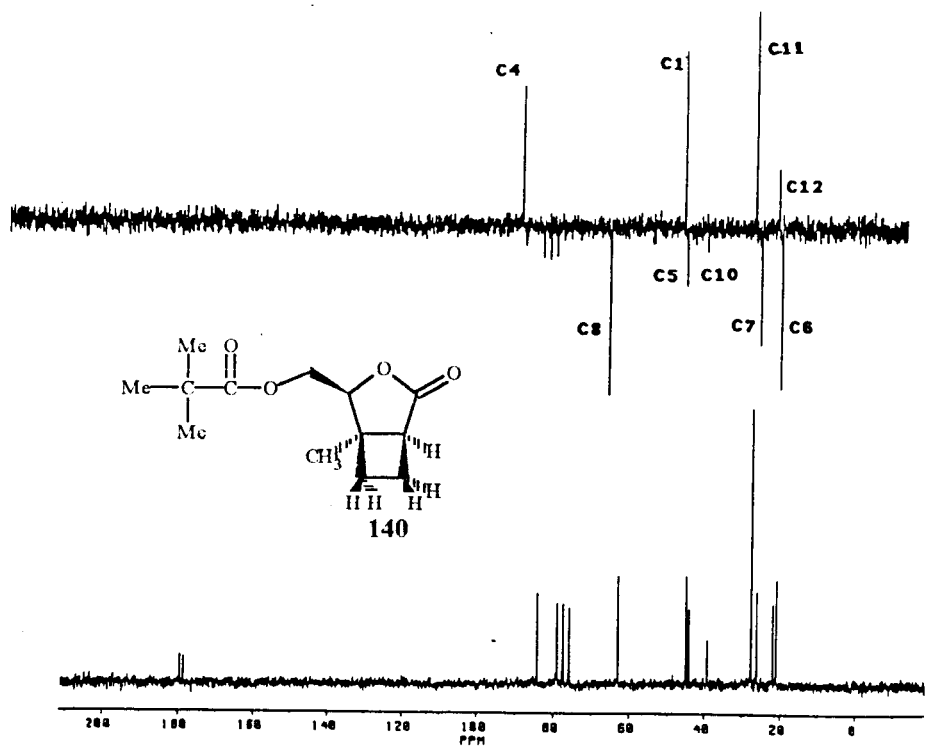
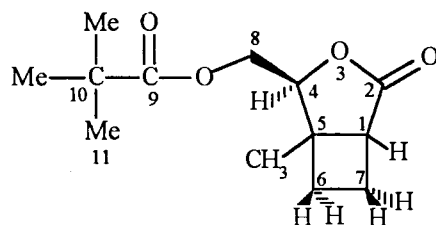


Figura 3



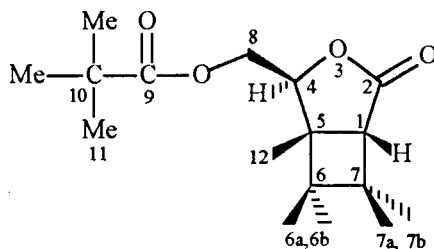
	C-12	C-6	C-11	C-7	C-10	C-5	C-1	C-8	C-4	C-9	C-2
<p>135</p>	17.8	21.3	—	32.1	20.6	43.4	43.6	63.3	83.8	170.2	179.8
<p>136</p>	21.1	20.5	—	25.5	20.7	43.6	44.2	62.5	83.7	170.6	179.0
<p>139</p>	17.8	21.2	27.0	32.2	38.6	43.3	43.8	63.2	83.9	177.6	179.5
<p>140</p>	21.3	20.4	27.1	25.5	38.7	43.6	44.4	62.5	83.8	178.1	180.0

Taula 24. Dades corresponents als espectres de ^{13}C -RMN (desplaçament químic en ppm).

Com s'aprecia en aquesta taula, els carbonis C-12 dels cicloadductes **135** i **139**, que és on aquests carbonis reben una més gran compressió estèrica, surten a camp més alt δ 17.8 ppm, que els corresponents carbonis C-12 dels cicloadductes **136** i **140**, menys interacció estèrica, que apareixen a δ 21.1 i 21.3 ppm, respectivament.

No obstant, en els cicloadductes **131** i **132**, que provenen de la reacció de fotocicloaddició a TME, no es pot fer una assignació tan immediata degut a l'existència dels

quatre metils C-6a, C-6b, C-7a i C-7b que tenen un desplaçament químic semblant al metil C-12. En la taula 25 es mostra el desplaçament químic dels carbonis d'aquests cicloadductes.



	C-12	C-6a, 6b 7a, 7b	C-11	C-10	C-5, 6 7	C-1	C-8	C-4	C-9	C-2
<p>131</p>	16.4	(21.2, 22.2 27.5)	27.1	38.7	40.3, 43.0 44.3	53.4	63.8	80.8	177.4	177.8
<p>132</p>		(21.1, 21.2, 21.8, 27.2)	27.1	38.8	39.8, 43.5 46.5	53.1	62.9	88.4	178.0	178.8

Taula 25. Dades corresponents als espectres de ^{13}C -RMN (desplaçament químic en ppm).

En un espectre hi ha un senyal d'un metil clarament diferent a δ 16.4 ppm mentre que la resta de metils surten entre δ 21 i 28 ppm. En l'altre cas tots els senyals apareixen entre δ 21 i 28 ppm. Resolem que el senyal més diferenciat dels dos espectres correspon al C-12 de **131** degut a que aquest metil és el que suporta una compressió estèrica més gran. L'assignació realitzada dels cicloadductes **131** i **132** s'argumenta amb els següents fets:

- l'adducte aïllat en proporció majoritària correspon a l'assignat com **131** (aproximació per la cara menys impedida),

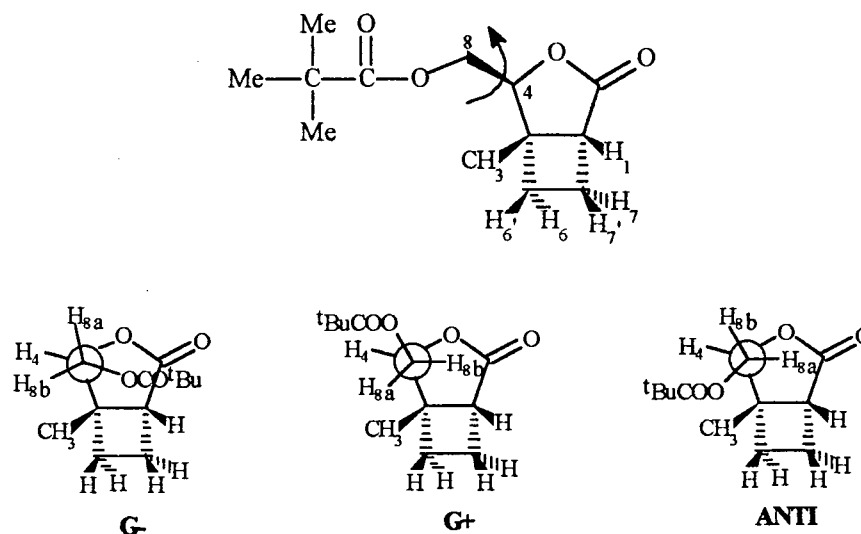
- comparant els dos esquemes anteriors, s'observa una gran similitud en el desplaçament químic corresponent al C-12 (17.8 ppm) en **135** i **139** i el valor del desplaçament químic assignat al C-12 (16.4 ppm) en **131**.

6.1. ELUCIDACIÓ DELS ESPECTRES DELS CICLOADDUCTES 139 i 140

Un cop assignada l'estereoquímica dels cicloadductes, el següent objectiu és elucidar totalment els espectres de ^1H -RMN dels cicloadductes **139** i **140**. Aquests objectiu s'ha dut a terme amb l'ajut de l'anàlisi conformacional d'aquests cicloadductes, utilitzant el programa MM2 de l'Allinger¹⁰⁰⁾ i el programa 3JHH¹⁰¹⁾ que ens han permès de comparar els valors de les constants d'acoblament observades en l'espectre amb els valors de les constants d'acoblament calculades per confirmar la interpretació. Tanmateix, aquests càlculs serveixen per a veure la disposició dels substituents en aquests cicloadductes i pot ser útil a l'hora de fer reaccions amb ells.

6.1.1. Elucidació estructural de 139

S'ha realitzat l'anàlisi conformacional teòrica de **139** fent rotar l'enllaç C4-C8. D'aquesta manera s'han obtingut tres confòrmers; gauche- (G-), gauche + (G+) i Anti (esquema 70).



Esquema 70. Confòrmers obtingudes per rotació de l'enllaç C4-C8 del cicloadducte **139**.

En la taula 26 es mostren les diferències d'energies relatives, les poblacions conformacionals relatives i les constants d'acoblament protó-protó de cada confòrmer. Les constants d'acoblament es calculen mitjançant l'equació d'Altona¹⁰²⁾ utilitzant les poblacions i els angles diedres de cadascun dels confòrmers. Tanmateix es proporciona el valor de les constants d'acoblament calculades com una mitjana ponderada de tots els confòrmers, així com els valors de les constants d'acoblament observades.

Comparant els valors calculats de $J_{H8/H4}$ (mitjana ponderada) amb els experimentals s'observa una relativa bona concordança. Malgrat tot, els valors observats són encara més propers als calculats pel confòrmer més estable G-. Aquest fet pot indicar que el programa MM2 no avalua adientment les interaccions existents en aquest producte, doncs, sembla que el conformer G- hauria de ser molt més estable.

CONFÒRMER	E(rel) kcal	Pob %	H8b/H4 graus	3JHH Hz	H8a/H4 graus	3JHH Hz
G-	0.00	79.5	62.81	2.8	-57.24	3.1
G+	0.99	14.8	-178.64	10.7	61.23	2.9
ANTI	1.56	5.7	-68.33	2.0	171.81	10.5
MITJANA				3.9		3.5
³ J _{HH} OBSERVADA				2.3		3.0

Taula 26. Diferència d'energies relatives, poblacions i angles diedres de les conformacions G-, G+ i Anti de 139 calculats per MM2 i 3JHH a 25 °C.

La preferència per la conformació gauche de l'enllaç O-C-C-O és conseqüència de l'anomenat efecte gauche.¹⁰³⁾ Malgrat que aquest efecte existeix en els dos primers conformers (esquema 70), l'anàlisi per models moleculars ens suggereix que el confòrmer G+ és més favorable que G- en base als efectes estèrics, aquest però, no és el nostre cas.

Tenint en compte les interaccions considerades en un programa de mecànica molecular com el MM2 (fonamentalment: "impediment estèrics", i moments dipolars) el confòrmer G- ja és predominant (ca 80%). Ara bé, d'acord amb els fets experimentals semblaria necessària una explicació addicional que justifiqués una estabilitat més gran d'aquest confòrmer enfront dels altres dos. Si el nivell d'energia de l'orbital antienllaçant de l'enllaç polaritzar σ_{C-O} de la lactona és suficientment baix, pot interaccionar amb el parell d'electrons no enllaçants de l'oxigen del grup pivaloïloximetil i aquestes interaccions són les que poden donar una estabilitat extra al conformer G-.⁹⁴⁾ En la bibliografia es troben exemples d'aquestes interaccions, fins hi tot, en sistemes semblants al nostre.⁹³⁾

En la taula 27 es recullen els valors de les constants d'acoblament calculades i observades pels protons ciclobutànics de 139. En aquesta taula s'observa la poca influència que té el grup pivaloïloximetil en la disposició geomètrica dels carbonis C-6 i C-7, ja que no hi ha una variació apreciable en els valors dels angles diedres dels protons corresponents a aquests carbonis en els tres conformers.

CONFÒRMER	E(rel) kcal	Pob %	H1/H7' graus	3JHH Hz	H1/H7 graus	3JHH Hz
G-	0.00	79.5	18.63	9.5	-108.85	2.5
G+	0.99	14.8	18.22	9.5	-109.25	2.5
ANTI	1.56	5.7	18.52	9.5	-108.99	2.5
MITJANA				9.5		2.5
³ J _{HH} OBSERVADA				9.6		2.1

CONFÒRMER	H7'/H6 graus	3JHH Hz	H7'/H6' graus	3JHH Hz	H7/H6 graus	3JHH Hz	H7/H6' graus	3JHH Hz
G-	-144.83	9.7	-17.43	11.0	-17.34	11.1	110.05	2.2
G+	-144.50	9.7	-17.13	11.1	-17.03	11.1	110.34	2.2
ANTI	-144.68	9.7	-17.33	11.0	-17.18	11.1	110.17	2.2
MITJANA		9.7		11.0		11.1		2.2
³ J _{HH} OBSERVADA		9.2		9.8		9.4		2.2

Taula 27. Constants d'acoblament corresponents als protons ciclobutànics de 139.

D'altra banda, s'adverteix una gran concordança entre els valors de ³J_{HH} observada i la ³J_{HH} calculada. En aquest punt cal fer un incís; en els anells ciclobutànics, les constants d'acoblament vicinal *cis* són generalment més grans que les constants d'acoblament vicinal *trans*, i aquestes no tenen un valor elevat, per la qual cosa ens va estranyar en elucidar l'espectre, observar un valor de 9.2 Hz per una constant d'acoblament vicinal *trans*.^{56,104}) Els càlculs teòrics van confirmar que la disposició geomètrica dels dos protons en *trans* era tal, que tenien un angle diedre de -145°, que equival a un valor teòric de la constant d'acoblament de 9.7 Hz.

Per recolzar l'elucidació s'ha simulat l'espectre de ¹H-RMN dels protons ciclobutànics amb el programa RACCON. L'esquema mostra l'espectre simulat i l'observat. En aquest esquema s'observa una bona aproximació en comparar els dos espectres. Bàsicament la diferència entre els dos radica en la intensitat dels pics. A part que el programa RACCON té una limitació de set nuclis, hi ha acoblaments a llarga distància, entre els mateixos protons ciclobutànics i altres protons dins de la molècula, que no s'han pogut introduir per l'esmentada limitació i d'altres que no s'han pogut observar ni calcular. Suposem que aquests acoblaments són la causa de la diferència d'intensitat entre els dos espectres, ja que com es pot advertir on els pics de l'espectre experimental són més amples, és on hi ha més diferència d'intensitat entre els dos espectres.

CONFÒRMER	E(rel) kcal	Pob %	H8b/H4 graus	3JHH Hz	H8a/H4 graus	3JHH Hz
ANTI	0.00	51.3	-52.24	3.8	-172.44	10.6
G+	0.21	35.7	-171.68	10.5	68.15	2.2
G-	0.81	12.9	65.92	2.5	-53.68	3.6
MITJANA				6.0		6.7
³ J _{HH} OBSERVADA				3.8		7.8

Taula 28. Diferència d'energies relatives, poblacions i angles de les conformacions G-, G+ i ANTI de 140 calculats per MM2 i 3JHH a 25 °C.

La diferència d'energia relativa dels tres confòrmers del cicloadducte 140 és petita. Així, el confòrmer més estable és l'anti però només 0.215 kcal més que el gauche + (G+) i, el conformer gauche - (G-) que en el cicloadducte 139 era el més estable, ara és el menys favorable (0.814 kcal) degut bàsicament als impediment estèrics. En aquest cas també poden haver-hi interaccions orbitalàries estabilitzants similars a les del cicloadducte 139 que augmentarien l'estabilitat del confòrmer G-. Amb aquest supòsit, la mitjana de la constant d'acoblament H_{8b}/H₄ disminuiria mentre que la constant d'acoblament H_{8b}/H₄ pràcticament no variaria. Amb això, la concordança millora i sembla indicar que el producte 140 no presenta cap confòrmer predominant.

En la taula 29, es recullen els valors de les constants d'acoblament calculades i observades pels protons ciclobutànics de 140.

CONFÒRMER	E(rel) kcal	Pob %	H1/H7' graus	3JHH Hz	H1/H7 graus	3JHH Hz
ANTI	0.00	51.3	109.87	2.4	-17.55	9.4
G+	0.21	35.7	108.82	2.3	-18.66	9.3
G-	0.81	12.9	106.99	2.1	-20.72	9.1
MITJANA				2.3		9.3
³ J _{HH} OBSERVADA				2.7		9.1

CONFÒRMER	H7'/H6 graus	3JHH Hz	H7'/H6' graus	3JHH Hz	H7/H6 graus	3JHH Hz	H7/H6' graus	3JHH Hz
ANTI	-110.60	2.3	16.78	11.1	16.82	11.1	114.19	9.6
G+	-109.81	2.2	17.61	11.0	17.66	11.0	145.09	9.8
G-	-108.10	1.9	19.32	10.8	19.60	10.7	147.02	10.2
MITJANA		2.2		11.1		11.0		9.7
³ J _{HH} OBSERVADA		3.5		9.3		9.6		9.1

Taula 29. Constants d'acoblament dels protons ciclobutànics de 140.

En aquesta taula s'observa una concordança entre els valors de les constants d'acoblament calculades i les observades. Tanmateix, com en el cas anterior es troba una constant vicinal *trans* amb un valor gran, 9.1 Hz. També s'ha simulat l'espectre dels protons ciclobutànics amb el programa RACCON. En l'esquema s'hi mostra l'espectre simulat i l'observat i s'hi pot constatar, a l'igual que el corresponent a 139, una gran similitud entre els dos espectres observant-se també diferència en les intensitats.

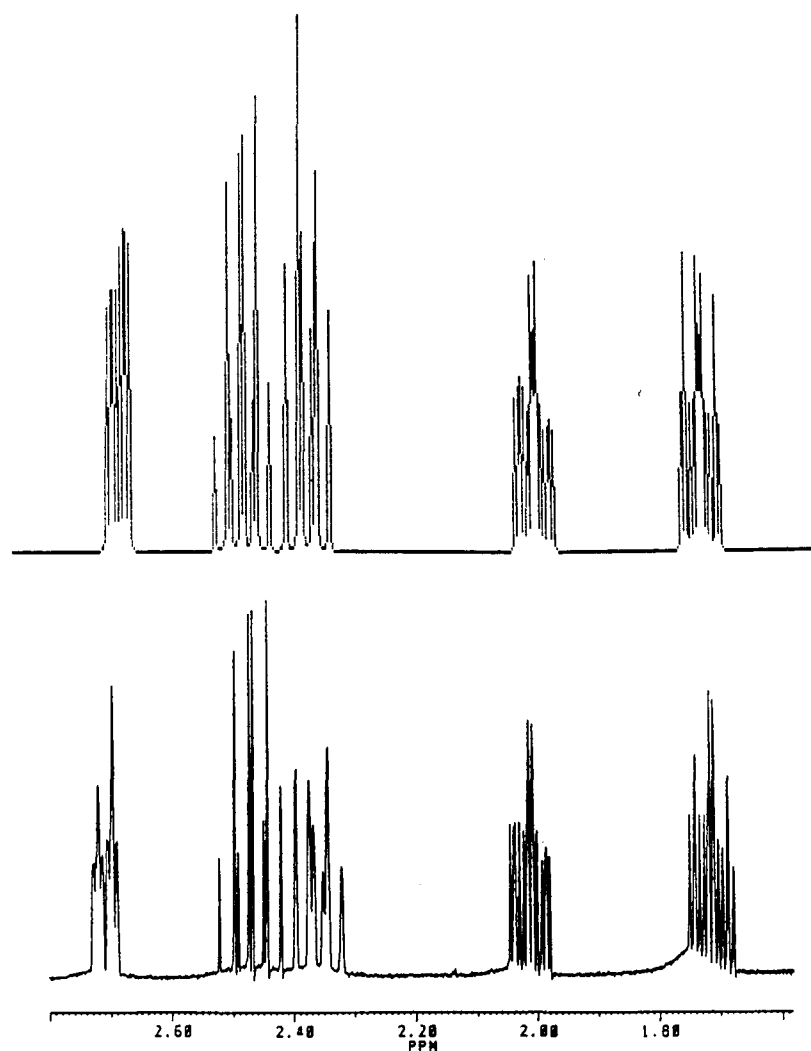
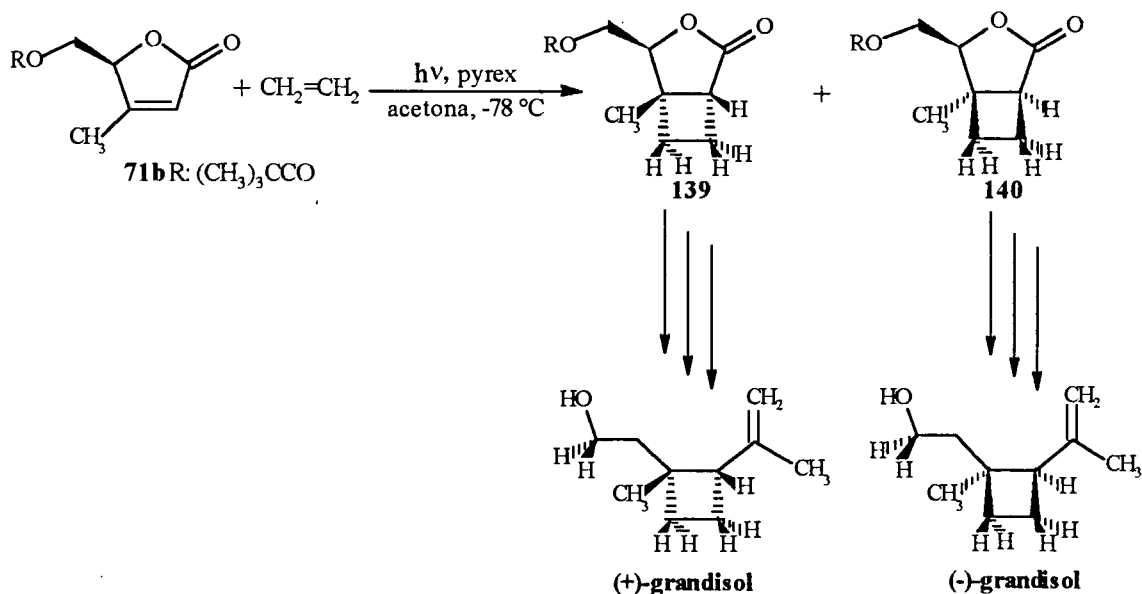


Figura 5 Espectres de ^1H -RMN experimental (a baix) i simulat (a dalt) dels protons ciclobutànics de 140

7. SÍNTESI DE (+)- I (-)-GRANDISOL

L'estudi realitzat de la diastereoselectivitat facial en les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de diverses 2(5*H*)-furanones a alquens, ens ha permès de trobar les condicions òptimes per tal d'augmentar l'estereoselectivitat en la reacció de fotocicloaddició de la 4-metil-2(5*H*)-furanona, convenientment substituïda en la posició 5, a etilè. El grup pivaloïloximetil (R: (CH₃)₃CCO) és el substituent que genera un excés diastereomèric més gran, essent l'acetona el millor dissolvent per aquesta reacció. Un cop establertes les condicions òptimes, el nostre objectiu és la síntesi del (+)-grandisol utilitzant com a precursor el cicloadducte majoritari, que deriva de l'addició en *anti*. Com és obvi, el cicloadducte minoritari, addició *syn*, és l'intermedi que ens conduirà a (-)-grandisol (esquema 72).



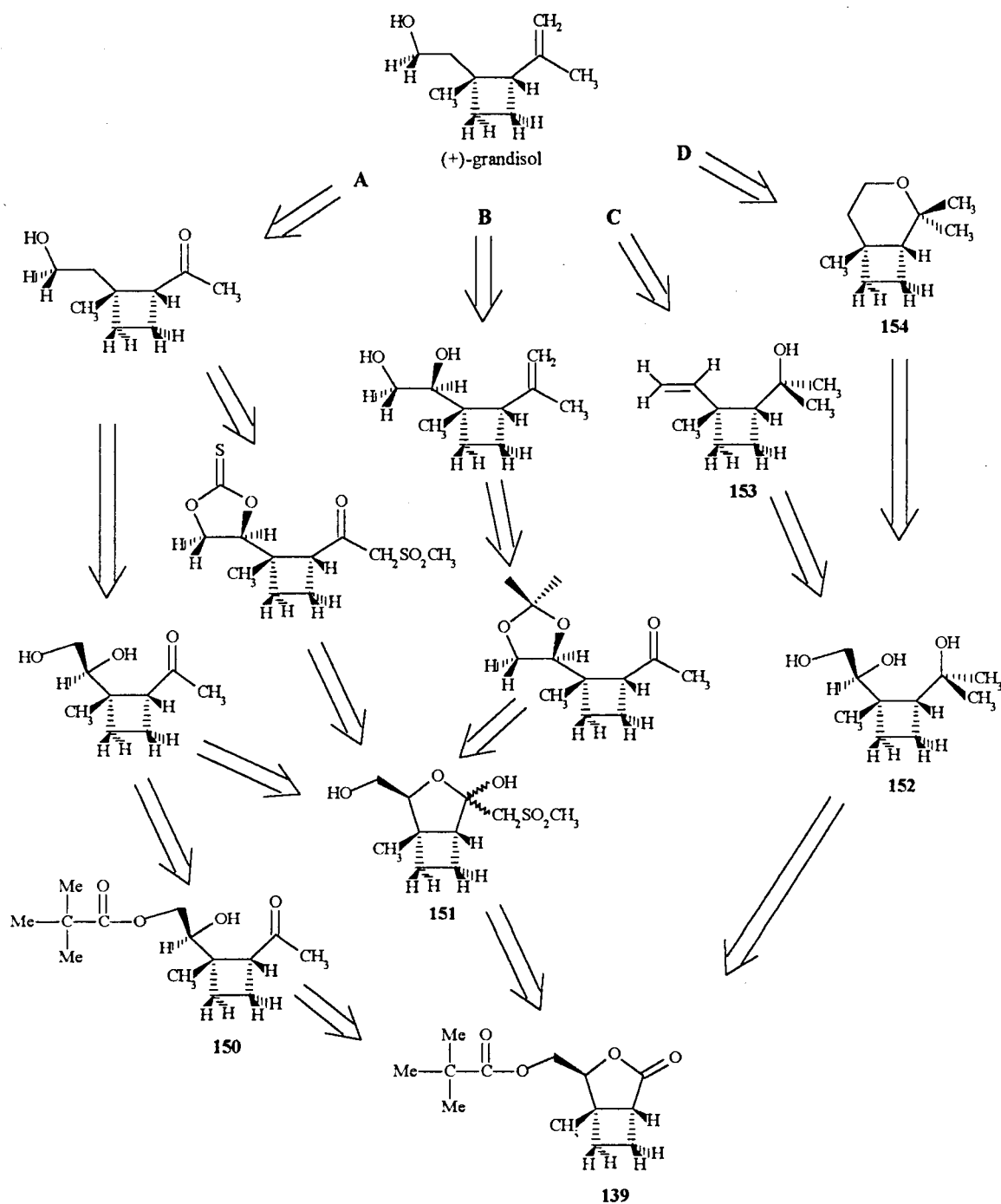
Esquema 72.

En primer lloc es presenten els resultats de les diferents vies sintètiques per a obtenir el (+)-grandisol i posteriorment els resultats de les rutes sintètiques per a obtenir el (-)-grandisol.

7.1. Síntesi de (+)-grandisol

L'anàlisi retrosintètica del (+)-grandisol permet relacionar-lo amb el cicloadducte 139 (esquema 73) degut a la presència de característiques estructurals comunes. D'aquesta

anàlisi se'n deriven quatre seqüències sintètiques: **A**, **B**, **C** i **D**. Aquestes estan ordenades per ordre cronològic de realització en el laboratori.



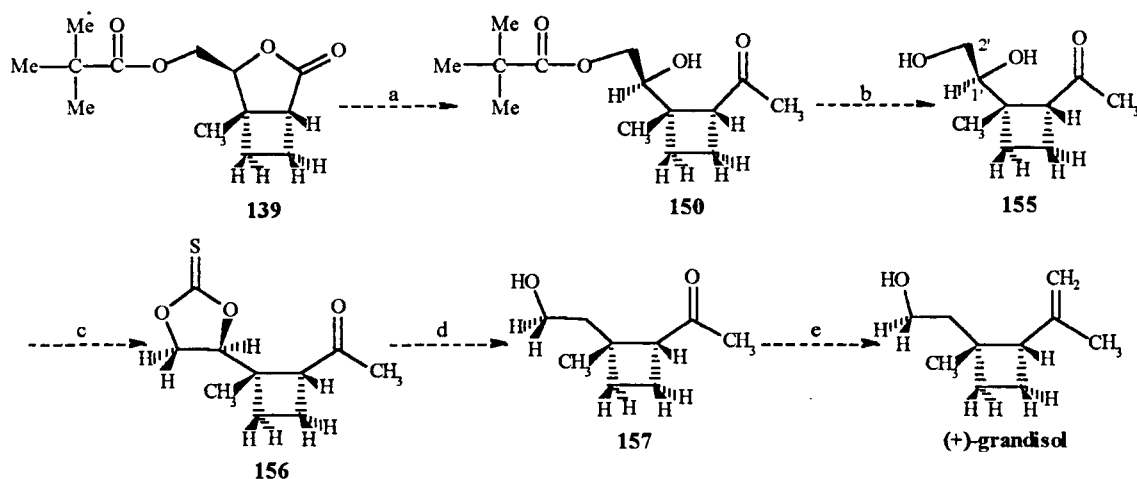
Esquema 73. Anàlisi retrosintètica del (+)-grandisol.

Els dos camins primers, **A** i **B**, estan molt relacionats entre ells; el pas clau d'ambdues rutes sintètiques és, sens dubte, la desoxigenació de l'hidroxil secundari enfront

del primari. La diferència fonamental entre elles és el mètode utilitzat per introduir el metil del grup isopropenil del (+)-grandisol. La tercera ruta sintètica, C, considera com a precursor immediat del grandisol la hidroxiolfina **153**, intermedi que ja ha estat descrit en la síntesi del grandisol racèmic.^{4,11)} El pas clau d'aquesta tercera ruta és l'obtenció de l'olefina a partir del diol *cis* vicinal de **152**. Finalment la darrera opció, ruta sintètica D, considera com a precursor immediat del (+)-grandisol l'èter bicíclic **154**, també descrit en una síntesi del grandisol racèmic.¹⁴⁾ En aquesta via el pas clau és la reducció de l'hidroxil secundari. Aquestes dues últimes rutes sintètiques convergeixen en el triol **152**, intermedi que prové del cicloadducte **139**.

Les diferents rutes dissenyades que deriven d'aquesta anàlisi retrosintètica s'analitzen tot seguit amb més detall.

7.1.1. Ruta sintètica A



Reactius: a) MeLi, THF; b) NaMeO, MeOH; d) *N,N'*-tiocarbonildiimidazole (TCDI), THF; d) Bu₃SnH, AIBN, toluè; e) Ph₃PCH₃I, BuLi, THF.

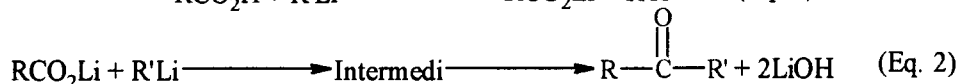
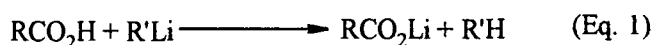
Esquema 74. Seqüència sintètica A.

Aquesta seqüència sintètica (esquema 74) contempla l'introducció d'un grup metil per reacció del cicloadducte amb MeLi en la que s'obtidria la hidroxicetona **150**, i la transesterificació d'aquesta amb MeONa en MeOH per a obtenir el diol **155**. El pas clau d'aquesta seqüència és la desoxigenació del C-1', és a dir, del hidroxil secundari enfront del primari. El mètode escollit en aquest cas és el posat a punt per Barton i McCombie⁷²⁾ i aplicat en gran extensió a l'obtenció de 5-desoxisucres a partir d'hexoses. Aquest consisteix en la formació del derivat tiocarbonat cíclic **156** i en la reducció d'aquest amb hidrur de

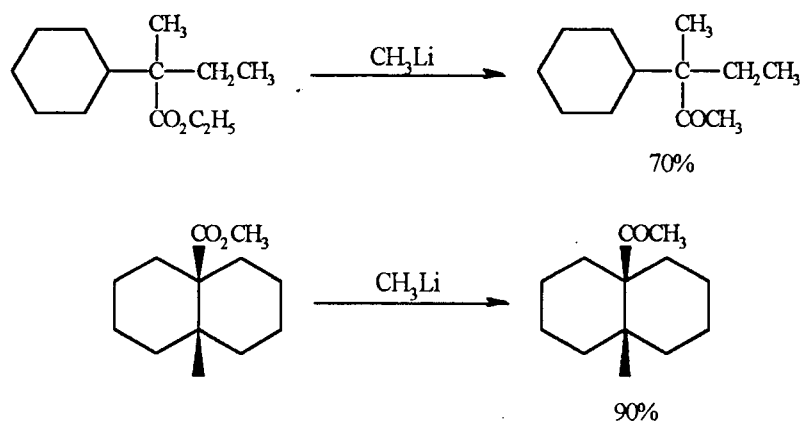
tributilestany en presència d'aza-bis(isobutironitril) com a iniciador de radicals. Finalment, la reacció de Wittig sobre la cetona **157** ens conduiria a (+)-grandisol.

7.1.1.1. Reacció de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona amb MeLi

La reacció de reactius organolitiats amb àcids carboxílics constitueix un mètode general i senzill per la síntesi de cetones amb excelents rendiments.¹⁰⁵⁾ La utilització d'aquesta reacció, és coneguda des de l'any 1933¹⁰⁶⁾ i ha rebut un gran impuls arran de la comercialització de nombrosos reactius organolitiats. Aquesta reacció és pot resumir en les dues equacions següents:



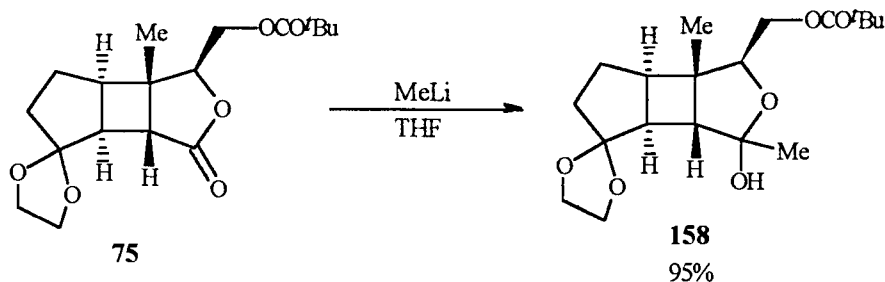
En la primera, un mol de reactiu organolitiat reacciona amb un mol d'àcid carboxílic per a donar la sal de líti d'aquest, que en el següent estadi reacciona amb un altre mol de reactiu organolitiat, conduint a la cetona després de la hidròlisi. Hom creu que l'estabilitat del compost intermedi dilitiat és un factor important en els excel·lents resultats d'aquesta reacció. Aquests resultats, però, són molt diferents en la reacció d'esters, clorurs d'àcids i anhídrids amb reactius organolitiats. En aquests compostos, la fàcil descomposició de l'intermedi organolitiat a cetona en la mescla de reacció fa que s'obtingui majoritàriament l'alcohol terciari enfront de la cetona.²⁾ No obstant, és freqüent de trobar en la literatura articles publicats que descriuen l'obtenció de cetones a partir de la reacció d'esters amb reactius organolitiats. Aquest fet és particularment cert en esters impedits, esters derivats dels àcids *t*-alquilcarboxílics,^{107,108)} pivalic¹⁰⁹⁾ i d'altres¹¹⁰⁾ (esquema 75).



Esquema 75. Obtenció de cetones a partir d'esters estèricament impedits.

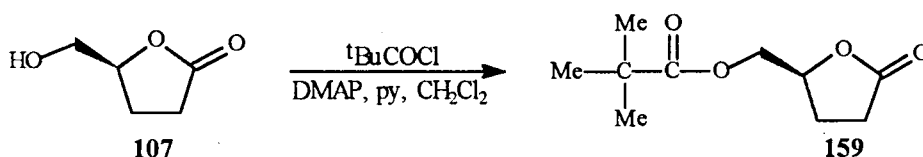
Amb esters menys impeditos s'obtenen barreges de la cetona i l'alcohol. El rendiment de cetona s'incrementa en treballar a baixes temperatures.¹⁰⁵⁾

Koga i col. en la ja mencionada síntesi de (-)-bourbounè,⁶⁶⁾ realitzen la reacció del compost tricíclic **75** amb MeLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ obtenint una mescla epimèrica del lactol tricíclic **158** amb un 95% de rendiment (esquema 76).



Esquema 76. Reacció de la lactona tricíclica **75** amb MeLi, Koga i col.

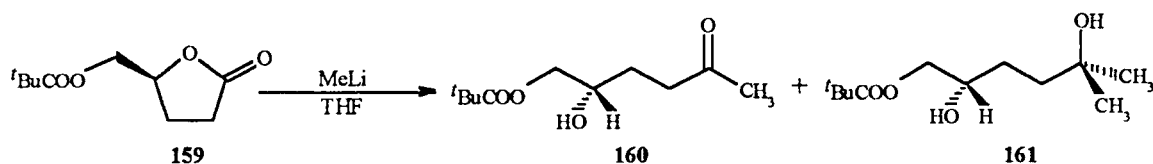
Amb aquests antecedents i per tal d'adquirir experiència i optimitzar les condicions d'aquests tipus de reacció es va pensar d'assajar l'addició de MeLi a un producte model abans de fer-ho amb el cicloadducte. El producte model escollit ha estat la (*S*)-5-pivaloïloximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona **159** sintetitzada amb un 75% de rendiment per reacció de (*S*)-5-hidroximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona **107** amb clorur de pivaloïl en el si de piridina (esquema 77). La furanona s'obté fàcilment a partir de l'àcid (*S*)-glutàmic.⁸²⁾



Esquema 77. Obtenció de (*S*)-5-pivaloïloximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona **159**.

S'ha escollit la 2(3*H*)-furanona **159** perquè és una molècula senzilla, fàcil de preparar i que té un cert paral·lelisme amb el cicloadducte **139** (mateixos grups funcionals). Així, la reacció d'aquesta amb 1.23 equivalents de MeLi en el si de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ rendeix un cru de reacció, que la seva anàlisi per cromatografia de gasos presenta tres pics majoritaris (taula 30, exp. 2). La cromatografia de columna sobre silicagel d'aquest cru ha permès d'obtenir per ordre d'elució les fraccions següents: un 20% de producte de partida inalterat, la (*S*)-5-hidroxil-6-pivaloïloxi-2-hexanona **160** amb un 52% de rendiment, i finalment (*S*)-2-metil-6-pivaloïloxi-2,5-hexandiòl **161** amb un 7% de rendiment. La reacció s'ha repetit variant

diferents condicions (equivalents de MeLi, temperatura, temps de reacció i addicionant l'agent quelatant tetrametiletilendiamina TMEDA¹¹¹). En la taula 30 es recullen els resultats obtinguts en aquests assajos. Abans de comentar aquests resultats cal fer un incís sobre la formació de l'alcohol terciari. Malgrat que aquest es pot produir en la mescla de reacció, el pas de la hidròlisi (Eq. 2) és una font potencial d'alcohol terciari. Per tal de minimitzar la formació d'aquest hem pres una sèrie de precaucions al realitzar la hidròlisi. La mescla de reacció s'addiciona lentament i, gota a gota, a un gran volum de medi hidrolitzant per provocar la hidròlisi immediata del reactiu organolitiat abans que aquest pugui reaccionar amb la cetona lliure, la concentració de la qual s'incrementa constantment en la fase orgànica. El medi hidrolitzant està vigorosament agitat. La velocitat de mescla d'ambdues fases, la fase orgànica i la fase aquosa, ha de ser molt ràpida per transportar el reactiu organolitiat de la fase orgànica, on podria reaccionar amb la cetona lliure, a la fase aquosa on s'hidrolitza.¹¹²)



EXP.	equiv. MeLi	equiv. TMEDA	T	t	Composició del cru ^a		
					% PP	%160	%161
1	0.99	—	-78 °C	1 h 45'	31	51(89)	6(11)
2	1.23	—	-78 °C	1 h 35'	21	57(86)	9 (14)
3	1.37	—	-78 °C	1 h	28	51 (80)	13 (20)
4	1.67	—	-78 °C	1 h	13	45(77)	13(23)
5	1.67	—	-78 °C	3 h	10	57 (75)	19 (25)
6	1.45	1.48	-78 °C	2 h 20'	16	42(82)	9(18)
7	1.64	—	0 °C	1 h 47'	19	27(45)	33(55)

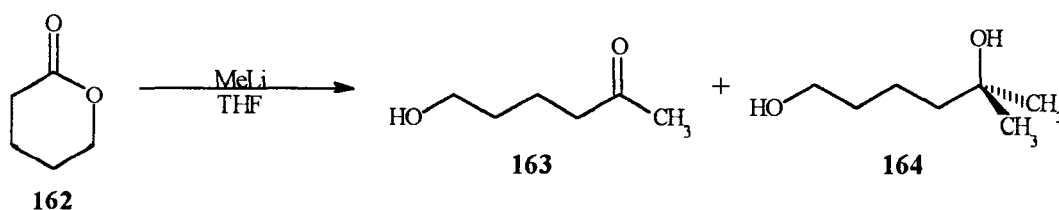
a) Composició del cru determinada per cromatografia de gasos, els valors no han estat corregits en funció del factor de resposta dels productes en el detector. S'observa la presència d'altres productes minoritaris.

Taula 30. Estudi de l'addició de MeLi a (S)-5-pivaloïloximetil-dihidro-2(3H)-furanona 160.

Els resultats obtinguts, recollits en la taula 30, ens permeten de fer alguna generalització en aquesta reacció. S'observa un increment de la proporció d'alcohol 161 en augmentar els equivalents de MeLi (exp. 1,2,3 i 4). D'aquesta manera la relació cetona-alcohol (89:11) per a 0.99 equivalets de MeLi (exp. 1) es transforma en (77:23) per 1.67 equivalents de MeLi (exp. 4). El tant per cent de producte de partida no reaccionat disminueix a l'augmentar els equivalents de MeLi. El temps de reacció pràcticament no

afecta la relació cetona-alcohol. L'addició de TMEDA, agent quelatant, augmenta una mica la relació cetona-alcohol (exp. 6), tenint en compte els equivalents de MeLi adicionats i comparant-ho amb exp. 3, però genera una quantitat més gran de subproductes. Un augment de la temperatura fins a 0 °C (exp. 7) produeix una inversió en la proporció de cicloadductes, esdevenint l'alcohol **161** producte majoritari (45:55).

Continuant aquest estudi s'ha portat a terme la reacció de la δ -valerolactona **162**, lactona que no té cap substituent, amb 1.3 equivalents de MeLi en THF a -78 °C obtenint-se 6-hidroxi-2-hexanona **163** (43% de rendiment) i 1,5-dihidroxi-5-metilhexà **164** (17% de rendiment) amb una relació (72:28), recuperant-se un 20% de producte de partida (esquema 78).



Esquema 78. Reacció de δ -valerolactona **162** amb MeLi.

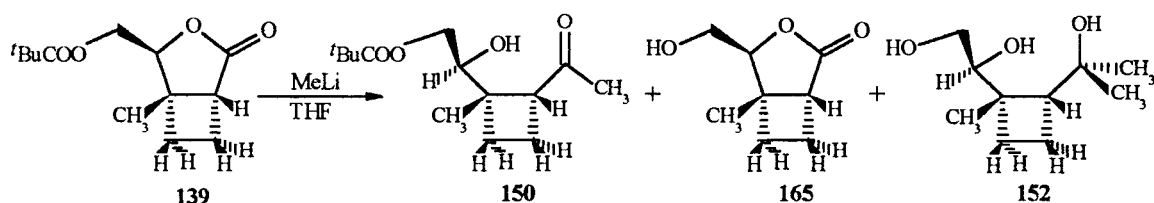
Com es pot veure, l'obtenció de l'alcohol és una constant en la reacció de MeLi amb lactones. No obstant, la producció d'aquest es pot minimitzar depenent dels equivalents de MeLi, de la temperatura de la reacció i observant les precaucions abans esmentades en el pas de la hidròlisi.

Tenint en compte aquests fets i seguint la ruta sintètica dissenyada, s'ha realitzat la reacció del cicloadducte **139** amb MeLi. El primer intent de reacció amb 1.44 equivalents de MeLi a -78 °C en el si de THF no ha estat satisfactori deixant pràcticament el producte de partida inalterat, com ens indica l'anàlisi per cromatografia de gasos. La reacció s'ha repetit a diferents condicions (equivalents de MeLi, temperatura, temps de reacció i utilitzant TMEDA). En la taula 31 es mostren els resultats obtinguts.

El següent assaig (exp. 2) s'ha dut a terme utilitzant 1.44 equivalents de MeLi a -45 °C. El control de la reacció per cromatografia de gasos ens indica, al cap de tres hores, que el cru està format majoritàriament per producte de partida, si bé s'observa per aquesta tècnica l'aparició de dos pics, que també eren presents en el cromatograma del primer assaig. La mescla es deixa en agitació durant 14 hores no observant-se evolució en la reacció. La cromatografia de columna sobre silicagel del cru permet d'obtenir per ordre

d'elució; un 56% de producte de partida inalterat, el compost desitjat (1*S*,2*R*,1'*S*)-1-metil-1-(1'-hidroxi-2'-pivaloïloxi-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona) amb un 13% de rendiment i finalment (1*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **165**, producte de l'atac del MeLi a l'ester pivalic, amb un 9% de rendiment.

L'estructura del compost **150** queda evidenciada per la presència d'una banda ampla a 3442 cm⁻¹, característica del grup hidroxílic, i de les absorcions degudes als carbonils a 1729 cm⁻¹ (ν_{C=O}, ester) i a 1703 cm⁻¹ (ν_{C=O}, cetona) en l'espectre de IR, així com els senyals corresponents a un carbonil de cetona a δ 210 ppm i a un carbonil d'ester a δ 178 ppm en l'espectre de ¹³C-RMN. De l'espectre de ¹H-RMN cal destacar el singlet (3H) a δ 2.14 ppm corresponent al metil del grup acetil.



EXP.	equiv. MeLi	equiv. TMEDA	T	t	% PP	%150	%165	%152
1	1.44	—	-78 °C	2 h	82 ^a	3 ^a	12 ^a	—
2	1.44	—	-45 °C	3 h				
			25 °C	14 h	56 ^b	13 ^b	9 ^b	—
3	1.42	—	0 °C	4h	75 ^a	3 ^a	10 ^a	—
4	1.34	1.60	-78 °C	3 h	62 ^a	6 ^a	8 ^a	—
5	2.20	—	-78 °C	2 h	17 ^b	—	52 ^b	8 ^b
6	3.10	—	-78 °C	2 h	—	—	20 ^b	47 ^b
7	5.80	—	-78 °C	2 h	—	—	—	95 ^b

a) % de productes expressats per cromatografia de gasos, els valors no han estat corregits en funció del factor de resposta dels productes en el detector; b) rendiments dels productes establerts després del seu aïllament.

Taula 31. Estudi de l'addició de MeLi a (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona **139**.

Els intents de reacció realitzats augmentant la temperatura a 0 °C (exp. 3) i utilitzant TMEDA com a agent quelant (exp 4) han resultat negatius. El producte desitjat està present en aquests crus però el producte majoritari, en tots els casos, és el producte de partida. En ambdós casos la proporció de l'alcohol bicyclíc **165** és superior a la hidroxicetona **150**.

La reacció amb 2.2 equivalents de MeLi a -78 °C (exp. 5), rendeix un cru del que s'obté majoritàriament l'alcohol bicyclíc **165**. Així, per cromatografia de columna de gel de

silíce s'han pogut aïllar, per ordre d'elució, tres fraccions identificades per les seves dades espectroscòpiques com: producte de partida inalterat (17%), l'alcohol bicíclic **165** amb un 52% de rendiment i finalment (1*S*,2*R*,1'*S*)-1-(1',2'-dihidroxietil)-1-metil-2-(1''-hidroxi-1''-metiletil)-ciclobutà **152**, producte de l'atac de MeLi a l'ester pivalic i a la lactona fins a l'estadi d'alcohol, amb un 8% de rendiment.

L'alcohol bicíclic **165** s'ha obtingut en forma de cristalls incoloros de p.f. 44-46 °C i $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -28.07° (c: 0.57, CHCl₃). Aquest s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. Cal destacar en l'espectre de ¹H-RMN l'absència del senyal corresponent als metils del grup pivaloil. L'anàlisi d'IR presenta una banda ampla a 3451 cm⁻¹, característica del grup hidroxílic, i l'absorció deguda al carbonil a 1751 cm⁻¹ (ν_{C=O}, lactona).

Els darrers experiments s'han realitzat amb un augment substancial dels equivalents de MeLi. La reacció amb 3.1 equivalents (exp. 6) ha donat com a producte majoritari el triol **152** (47%) enfront de l'alcohol bicíclic **165** (20%), no recuperant-se en aquest cas producte de partida. L'addició d'un excés de MeLi (exp. 7, 5.8 equivalents) ha generat un cru de reacció del qual s'aïlla, per cristal·lització, el triol **152** amb un 95% de rendiment. Aquest s'obté com un sòlid cristal·lí de p.f. 107-108 °C i $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 2.51° (c:1.51, CHCl₃) i ha estat caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. Cal ressenyar en l'espectre d'IR la banda ampla a 3379, 1289 i 3216 cm⁻¹, grup hidroxílic, i l'absència d'absorcions en la zona dels carbonils.

Així doncs, tots els assajos per obtenir la hidroxicetona **150** han estat infructuosos. L'anàlisi dels resultats indiquen que en primer lloc el MeLi ataca preferencialment a l'ester pivalic. L'estudi del cicloadducte per mecànica molecular (MM2, apartat 6.1.1.) i per models moleculars mostren que en la conformació més estable, el carbonil de lactona està molt impedit estèricament (figura 6). Per una banda el ciclobutà i per l'altra el substituent pivaloiloximetil, que està situat just a sobre de la lactona, fan que l'atac sobre aquesta sigui més difícil que sobre l'ester. La subsegüent reacció del compost desprotegit amb MeLi, present en el medi de reacció no és selectiva, no s'atura en l'estadi de cetona sinó que evoluciona fins al triol. D'aquesta manera s'ha posat a punt el mètode d'obtenció del triol que és un intermedi potencial en la síntesi de (+)-grandisol (vies sintètiques **C** i **D**).

El fracàs de l'introducció selectiva del metil amb MeLi ens induí a la recerca de mètodes alternatius que ens han permés de dissenyar la ruta sintètica **B**.

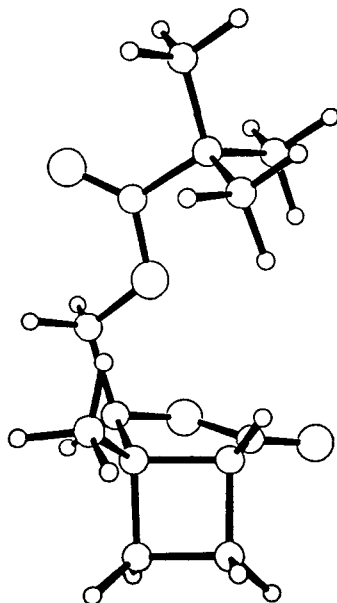
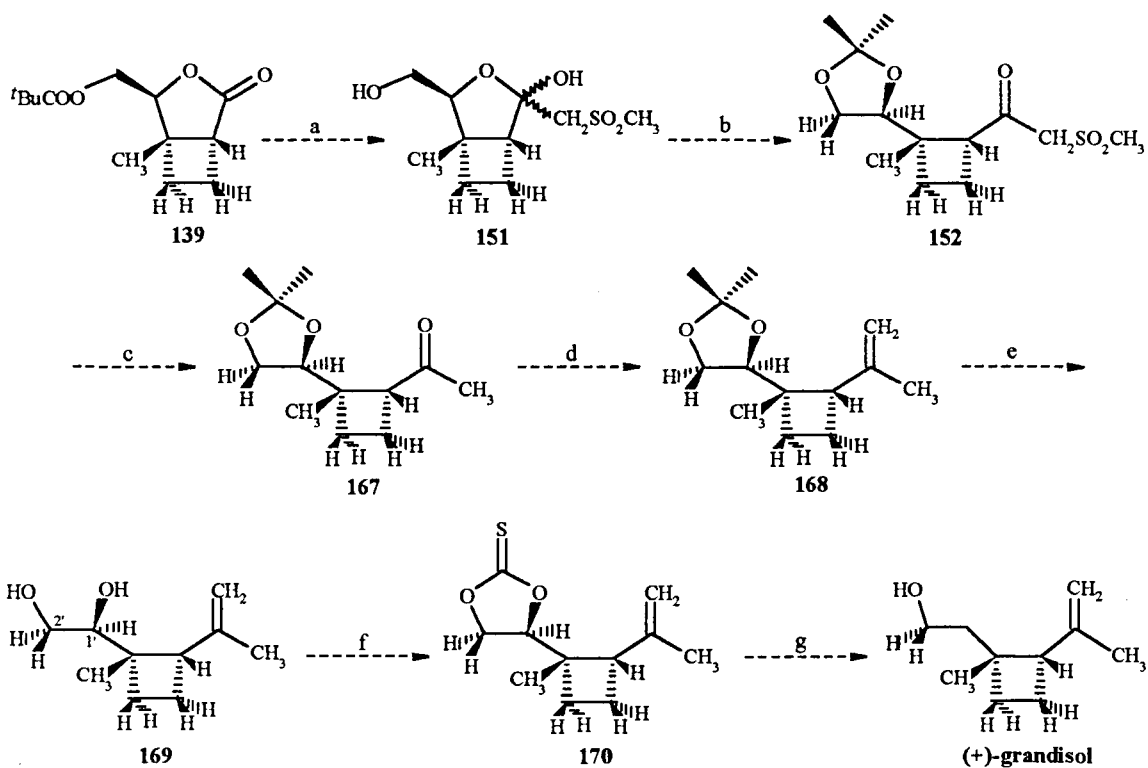


Figura 6. Estructura del conformer més estable de 139 calculada per MM2.

7.1.2. Ruta sintètica B



Reactius: a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$, NaH, DMSO/THF; b) $(\text{MeO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, acetona, H^+ ; c) Al-Hg, THF- H_2O ; d) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$, BuLi, THF; e) H^+ , H_2O ; f) TCDI, THF; g) SnBu_3H , AIBN, toluè.

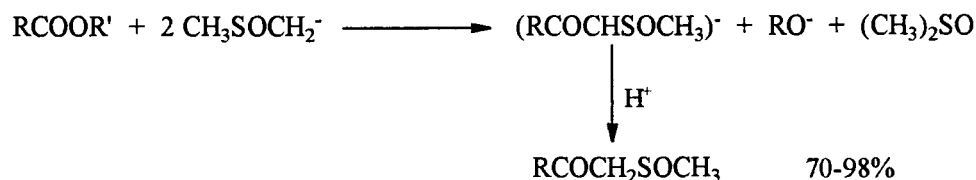
Esquema 79. Ruta sintètica B.

Com ja s'ha comentat, aquesta seqüència sintètica **B** (esquema 79) està molt relacionada amb l'anterior ruta sintètica. La diferència fonamental entre una i altra, rau en el mètode utilitzat per introduir el metil del grup isopropenil del grandisol. En aquesta segona via es farà servir el procediment descrit per Corey i Chaykovsky per a l'obtenció de cetones a partir d'esters.^{113,114} La reacció d'aquests esters amb l'anió dimetilsulfòxid o dimetilsulfona permet d'obtenir β -cetosulfòxids o β -cetosulfones que són intermedis sintètics cap a la síntesi de cetones, ja que els grups metilsulfinil i metilsulfonyl d'aquests intermedis són fàcilment substituïts per hidrogen utilitzant amalgama d'alumini.

D'aquesta manera la reacció de l'anió de la dimetilsulfona als dos centres carbonílics (de l'ester i de la lactona) del cicloadducte **139** i posterior reducció del compost **166** donarà la cetona **167**, que es transformarà en l'isopropenil derivat **168** per reacció de Wittig. El pas clau torna a ésser la desoxigenació del C-1' secundari enfront del C-2' primari del diol **169** via el tiocarbonat cíclic **170**, utilitzant el ja mencionat mètode de Barton, que ens conduirà a (+)-grandisol.

7.1.2.1. Reacció de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil[3.2.0]heptan-2-ona **139** amb metilsulfonylmetilur de sodi

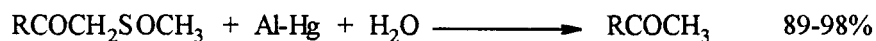
L'any 1964 Corey i Chaykovsky durant l'estudi de carbanions amb grups funcionals estabilitzats per sofre, publiquen una seqüència sintètica que obre una nova, i ensems general, ruta per a obtenir cetones amb bons rendiments.^{113,114} Aquests autors descriuen que l'anió dimetilsulfòxid reacciona amb una gran varietat d'esters per a donar β -cetosulfòxids (esquema 80). Aquesta reacció va ser descrita al mateix temps per Russel i col.¹¹⁵



Esquema 80.

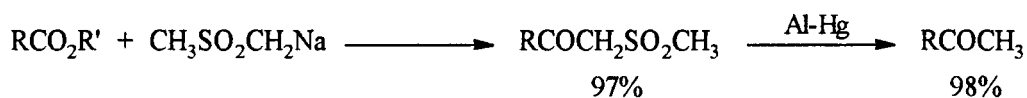
En aquells casos que la transferència d'un protó des de la posició α -carbonílica de l'ester sigui més favorable que l'addició al carbonil, degut a l'alta acidesa de l'ester o per l'alt impediment estèric a l'addició, dominarà la transferència del protó.

Els β -cetossulfòxids reaccionen ràpidament amb amalgama d'alumini en una mescla de THF-H₂O (90:10) per a donar cetones (esquema 81) amb uns rendiments que oscil·len entre 89-98%.



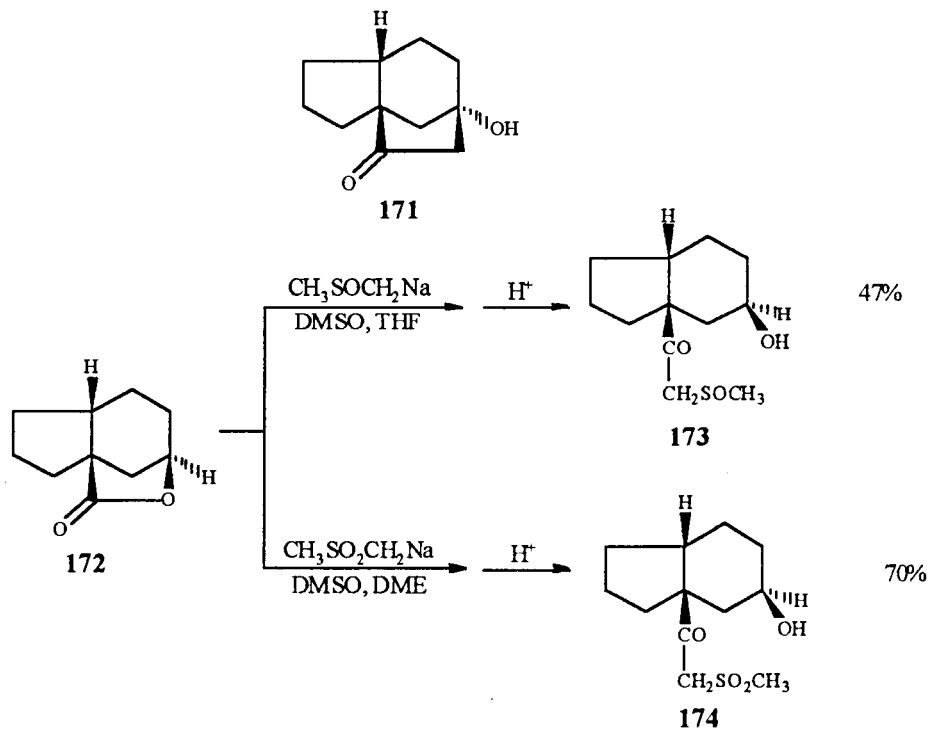
Esquema 81.

Les β -cetossulfones també són intermedis sintètics per a l'obtenció de cetones amb bons rendiments (esquema 82). L'anió dimetilsulfona, del que deriven, és menys bàsic que l'anió dimetilsulfòxid.



Esquema 82.

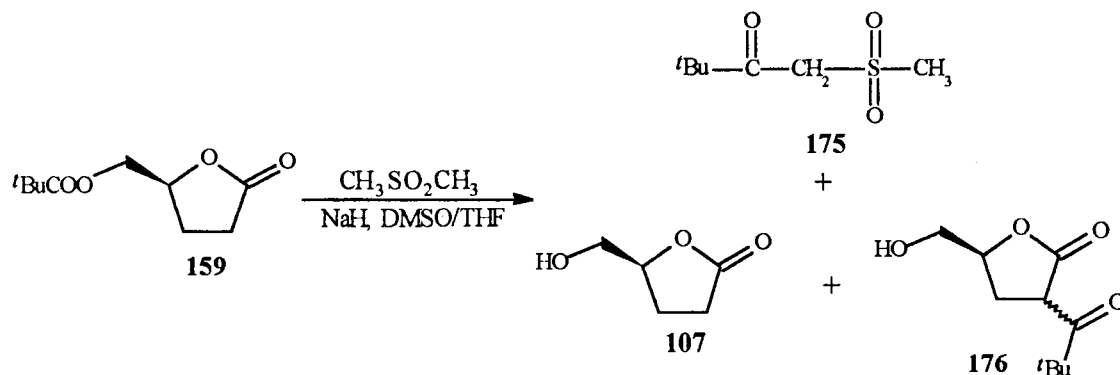
House i Larson en la preparació del compost tricíclic 171 utilitzen aquest mètode per metilar la lactona tricíclica 172 (esquema 83).¹¹⁶⁾

Esquema 83. Obtenció de β -cetossulfones i β -cetossulfòxids, House i Larson.

En aquest cas la β -cetosulfona 174 s'obté amb més bon rendiment que el β -cetosulfòxid 173. Com a conseqüència d'aquest resultat porten a terme un estudi comparatiu dels β -cetosulfòxids i de les β -cetosulfones. Aquests autors conclouen que les β -cetosulfones són intermedis sintètics superiors respecte als β -cetosulfòxids, que la formació de β -cetosulfones a partir d'esters té uns rendiments similars als de la formació de β -cetosulfòxids i per últim, que malgrat que en tots dos es pot reduir l'enllaç carboni-sofre per donar cetones, aquesta ruptura reductiva és més ràpida en els β -cetosulfòxids.

Considerant els antecedents exposats i per tal d'optimitzar les condicions de reacció s'ha portat a terme la reacció de metilsulfonilmetilur de sodi amb el producte model, (*S*)-5-pivaloïloximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona 159, ja utilitzat en la ruta sintètica A.

La reacció de la (*S*)-5-pivaloïloximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona amb quatre equivalents de metilsulfonilmetilur de sodi en dimetilsulfòxid i THF a 60-65 °C durant 1 hora i 30 minuts rendeix, després d'acidificar, un cru de reacció del qual, per cromatografia de columna sobre silicagel, s'obtenen per ordre d'elució tres fraccions, identificades per les seves dades espectroscòpiques com: la cetona metilsulfonilmetil *tert*-butílica 175 amb un 29% de rendiment, (*S*)-5-hidroximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona 107 amb un 26% de rendiment i una mescla diastereoisomèrica (3*S*,5*S*) i (3*R*,5*S*)-3-*tert*-butilcarbonil-5-hidroximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona 176 amb un 41% de rendiment (esquema 84).

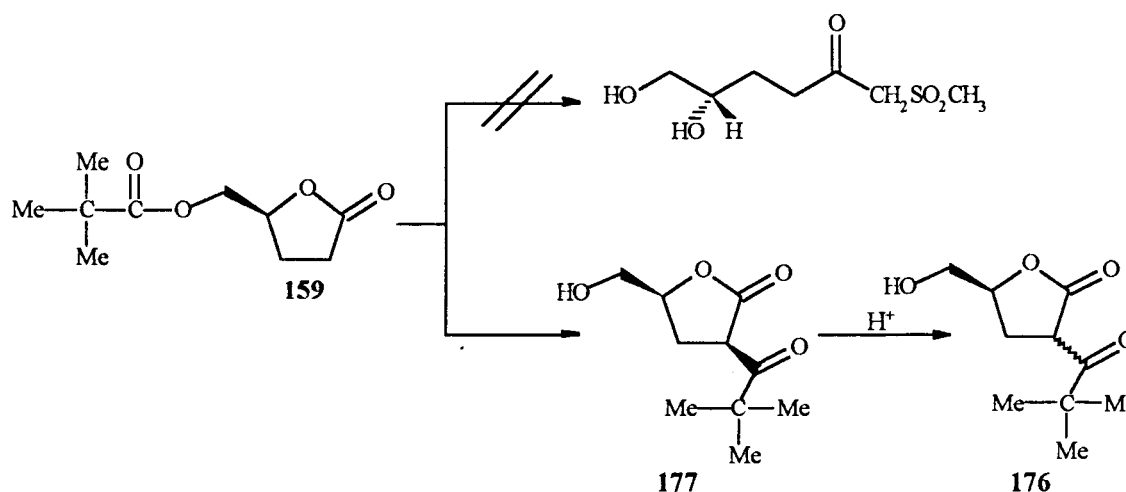


Esquema 84. Reacció de (*S*)-5-pivaloïloximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona 159 amb l'anió de la dimetilsulfona.

La cetona metilsulfonilmetil *tert*-butílica s'ha obtingut en forma de cristalls incoloros de p.f. 58-60 °C i s'ha caracteritzat plenament per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. L'espectre de ^1H -RMN presenta 3 singlets corresponents als 3 tipus de protons existents en la molècula.

La barreja epimèrica (60:40) de 3-*tert*-butilcarbonil-5-hidroximetildihidro-2(3*H*)-furanona s'ha obtingut com un sòlid de p.f. 69-71 °C. Prova de l'existència d'aquesta barreja són els espectres de RMN. L'espectre de protó presenta duplicades totes les absorcions; cal destacar en l'espectre el singlet a δ 1.15 ppm, corresponent als protons *tert*-butílics i els dos dobles doblats a δ 4.22 i 4.23 ppm dels protons α -dicarbonílics dels dos diastereòmers. L'espectre de carboni 13 també mostra totes les bandes desdoblades, i ens indica la presència de dos tipus de carbonis carbonílics, δ 173.4 i 173.9 ppm (carbonil de lactona) i δ 210.5 i 210.9 ppm (carbonil de cetona). L'espectre d'IR corrobora aquest fet i destaca la banda a 3432 cm^{-1} , característica del grup hidroxil.

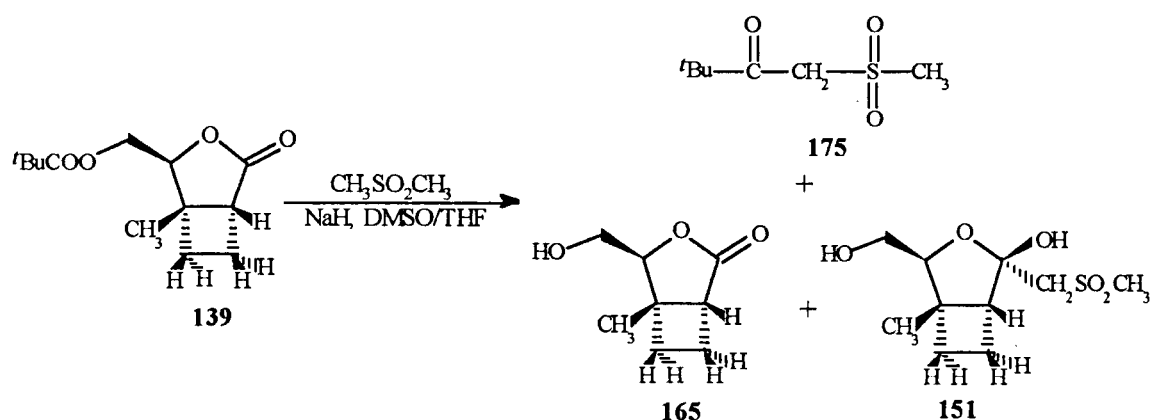
Així doncs, la reacció no ha transcorregut pel camí que nosaltres esperavem. En cap cas s'ha pogut detectar la presència del producte desitjat, provinent de l'addició de l'anió dimetilsulfona als dos centres carbonílics de la 2(3*H*)-furanona. Malgrat obtenir-se la 5-hidroximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona **107** que prové de l'atac de l'anió al grup pivaloïloximetil, el producte majoritari (41%) és la mescla diastereomèrica **176**. L'obtenció d'aquest producte es pot explicar per la reacció de l'anió dimetilsulfona amb un protó α -carbonílic de la 2(3*H*)-furanona **159** generant l'ió enolat. Aquest, reacciona intramolecularment amb el carbonil del grup pivaloat donant el producte β -dicarbonílic **177** (esquema 85). El protó α -dicarbonílic d'aquest producte és fàcilment epimeritzable en medi àcid. Llavors, com a conseqüència de l'acidificació amb HCl 1M en el tractament de la reacció, aquest centre s'epimeritza produint la barreja diastereomèrica.



Esquema 85. Obtenció de (3*S*,5*S*) i (3*R*,5*S*)-3-*tert*-butilcarbonil-5-hidroximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona **176**.

Malgrat que la reacció amb la molècula model no ha reeixit, s'ha intentat la reacció de l'anió de la dimetilsulfona amb el cicloadducte **139**. La reacció d'aquest amb 3

equivalents de l'anió, a 70 °C durant 1 hora (taula 32, exp. 1) permet d'aïllar per cromatografia de columna de gel de sílice, i per ordre d'elució, els següents productes: la cetona metilsulfonilmetil *tert*-butilica amb un 28% de rendiment, el producte (1*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-3-oxabiclo[3.2.0]heptan-2-ona **165** amb un 24% de rendiment, producte ja obtingut en la reacció de **139** amb MeLi en la ruta sintètica A i, finalment, el compost desitjat (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metilsulfonilmetil-3-oxabiclo[3.2.0]heptà **151** amb un 27% de rendiment, l'estructura dels quals ha estat determinada en base a les seves dades espectroscòpiques. L'obtenció de l'alcohol bicíclic **165** indica que hem d'augmentar els equivalents de l'anió, tanmateix el baix rendiment global de la reacció pot ser ocasionat per la dificultat que presenta l'extracció dels productes de la solució aquosa. La reacció s'ha repetit a diferents condicions (de temperatura, de temps de reacció i de nombre d'equivalents de CH₃SO₂CH₂⁻). En la taula 32 es mostren els resultats obtinguts.



EXP.	equiv. NaH	equiv. CH ₃ SO ₂ CH ₃	t	T	PP	Rendiments(%)		
						175	165	151
1	2.94	3.16	1	70 °C	—	28	24	27
2	4.04	4.01	1 h	70 °C	—	68	22	52
3	4.40	4.20	2 h 30'	65-70 °C	—	71	—	74

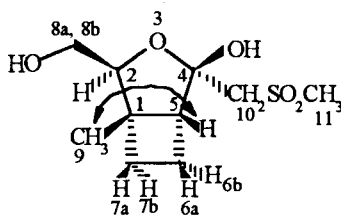
Taula 32. Estudi de l'addició de l'anió de la dimetilsulfona a (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabiclo[3.2.0]heptan-2-ona **139**.

El següent assaig (exp. 2) s'ha realitzat utilitzant 4.0 equivalents de metilsulfonilmetilur de sodi, mantenint la temperatura i el temps de reacció iguals que en l'experiment 1. S'observa en aquest cas un augment del rendiment global, obtenint-se el producte desitjat **151** amb un 52% de rendiment, si bé, encara es forma l'alcohol bicíclic **165** (22%). En el darrer experiment (exp. 3) s'utilitza 4.2 equivalents de metilsulfonilmetilur

de sodi i s'augmenta el temps de reacció fins a 2 hores i 30 minuts, obtenint-se el producte **151** amb un 74% de rendiment . Amb aquestes condicions no es detecta l'alcohol bicíclic. En cap dels tres experiments es recupera producte de partida.

D'aquesta manera s'ha optimitzat l'obtenció del producte. Els resultats exposats en la taula tornen a palesar que el primer atac de l'anió es produeix sobre el carbonil del grup pivaloïloximetil. La subsegüent reacció del compost desprotegit amb un altre equivalent de l'anió, condueix a l'obtenció del producte esperat. El producte s'ha aïllat com un oli que no ha estat possible purificar; ja que aquest sempre es troba acompanyat per quantitats variables d'un subproducte. Cal destacar en l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ els senyals corresponents al metil CH_3SO_2 a δ 3.15 ppm i els dos doblets dels protons diastereotòpics del metilè CH_2SO_2 a δ 3.28-3.59 (J_{gem} : 14.6 Hz). En l'espectre d'IR s'observa la banda hidroxílica i l'absència d'absorcions en la zona carbonílica.

L'estereoquímica del carboni 4 d'aquest compost bicíclic s'ha intentat assignar mitjançant experiments de n.O.e. diferencial (taula 33).

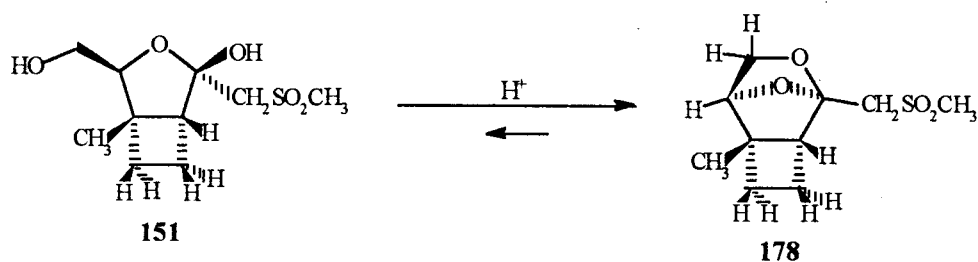


Protons irradiats	Me-9	H-2	H-5	H-6a	H-6b	H-7a	H-7b	H-8a, H-8b	CH ₃ -10
H-2	—	—	—	—	—	—	3.9%	6.04%	—
H-5	2.89%	—	—	4.98%	—	—	—	—	—
Me-9	—	1.89%	6.84%	0.69%	—	5.19%	—	4.17%	—
H-8a, H-8b	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Taula 33. % de n.O.e. observat a l'irradiar a diferents protons.

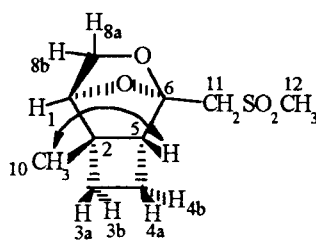
La irradiació del protó H-5, que ressona a δ 2.58 ppm, genera n.O.e. sobre els protons H-6a i CH_3 -9 no observant-se n.O.e. sobre el grup metilsulfonilmetil. La irradiació dels protons metilènics H-8a i H-8b dona n.O.e. sobre els protons H-2 i CH_3 -9 mentre que la irradiació d'aquest últim genera un n.O.e. significatiu sobre H-5, H-7a, H-8a i H-8b. L'absència de n.O.e. sobre el grup metilsulfonilmetil sembla indicar una configuració (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*) pel compost, en què aquest substituent està disposat en *cis* respecte al ciclobutà.

Com ja hem comentat, el compost s'obté sempre acompanyat amb quantitats variables d'un subproducte. Aquest fet ens ha suggerit que hi pot haver una reacció d'equilibri entre el producte i el subproducte. L'addició d'unes gotes de MeOH amb HCl a la mostra de **151** analitzada per ressonància magnètica nuclear ha permès d'obtenir quantitativament el producte (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-metil-6-metilsulfonilmetil-7,9-dioxatriciclo-[4.2.1.0^{2.5}]-octà **178**, cetal que deriva de l'addició intramolecular del substituent hidroxílic al carboni 4 hemiacetàlic (esquema 86).



Esquema 86. Obtenció de (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-metil-6-metilsulfonilmetil-7,9-dioxatriciclo[4.2.1.0^{2.5}]octà **178**.

Aquest compost s'ha aïllat com un sòlid amb un p.f.: 56-58 °C i $[\alpha]_D^{28}$: -69.3° (c:0.37, CHCl₃) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. En l'espectre d'IR s'observa l'absència de la banda corresponent als hidroxils, presents en l'anterior compost, precursor d'aquest. L'estructura i l'estereoquímica han estat assignades mitjançant experiments de n.O.e diferencial (taula 34) i *SDEPT*.



Protons irradiats	H-1	H-3a	H-3b	H-4a	H-4b	H-5	H-8a	H-8b	Me-10	CH ₂ -11
Me-10	3.0%	3.8%	—	—	—	6.0%	8.2%	-1.2%	—	—
H-1	—	—	—	—	—	—	—	2.5%	—	—
CH ₂ -11	—	—	—	—	4.9%	2.2%	—	—	—	—

Taula 34. % de n.O.e. observat a l'irradiar diferents protons del compost **178**.

La irradiació del CH₃-10 produeix n.O.e. sobre H-5, H-8a, H-3a i H-1, tanmateix, té un n.O.e. negatiu sobre el protó H-8b degut al sistema de tres espins (CH₃-10/H-8a/H-8b).

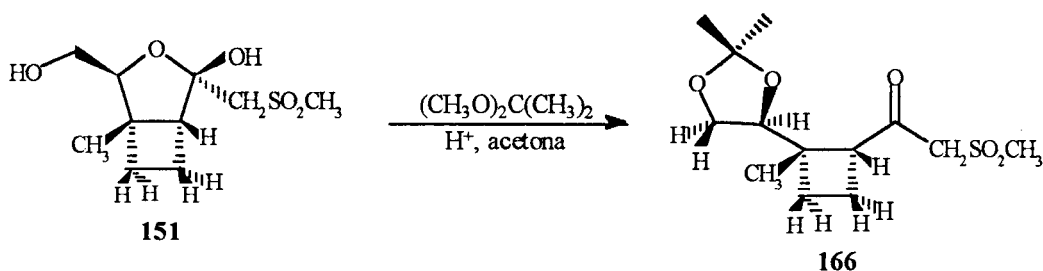
El protó H-1 només observa n.O.e. sobre el seu protó veí H-8b. La irradiació del grup metilènic CH₂SO₂ genera n.O.e. significatiu en H-4b i menys gran en H-5.

La fig.7 mostra els resultats de l'experiment *SDEPT-ID*: a) espectre de ¹³C; b) *SDEPT-ID* del protó H_a de δ 3.99 (doblet de 7.3 Hz) que dona senyal als carbonis quaternaris de δ 107.5 i δ 44.4, i molt dèbil al grup metil de δ 18.1 a quatre enllaços; c) *SDEPT-ID* del protó H_b de δ 4.32 (doblet de 3.6 Hz) que dona senyal sobre el carboni quaternari de δ 107.5 assegura la presència dels ponts d'oxigen.

7.1.2.2. Preparació de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-acetilciclobutil)-1,3-dioxolà

Reprement la seqüència sintètica descrita en l'esquema 79, en aquest nou estadi s'ha d'abordar la protecció del diol vicinal del compost **151** i la posterior reducció de la β-cetosulfona.

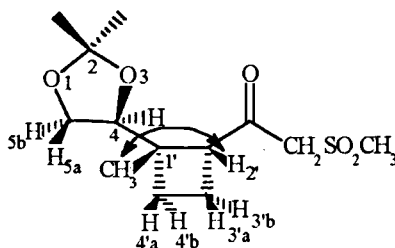
La reacció de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metilsulfonilmetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptà **151** amb dimetoxipropà en el si d'acetona, utilitzant metanol saturat d'HCl com a catalitzador, condueix al cap de tres dies a l'obtenció de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilmetilacetilciclobutil)-1,3-dioxolà **166** amb un 95% de rendiment (esquema 87).



Esquema 87. Obtenció de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilmetilacetilciclobutil)-1,3-dioxolà **166**.

El producte s'ha aïllat com un oli, [α]: -188.61° (c:1.42, CHCl₃) i s'ha identificat per les seves dades espectroscòpiques. En particular, l'espectre d'IR presenta l'absorció significativa del carbonil de cetona a 1768 cm⁻¹. L'espectre de masses confirma la fórmula empírica del compost **166** en presentar senyal a m/e 275, corresponent a l'ió [C₁₃H₂₂O₅S-15]⁺.

L'elucidació estructural i l'estereoquímica del ciclobutà s'ha assignat mitjançant experiments de n.O.e. diferencial (taula 35).



Protons irradiats	H-4	H-5a	H-5b	Me-1'	H-2'	H-3'a	H-3'b	H-4'a	H-4'b	CH ₃ -5'
H-4	—	—	10.3%	—	—	—	—	—	5.2%	—
H-5b	11.2%	22.2%	—	—	—	—	—	—	—	—
H-5a	—	—	18.1%	6.7%	—	—	—	—	—	—
H-2'	—	—	—	9.8%	—	8.3%	—	—	—	—
Me-1'	—	8.4%	—	—	11.5%	—	—	7.5%	—	—

Taula 35. % de n.O.e. observat a l'irradiar diferents protons de 166.

La irradiació del protó H-4 que ressona a 4.20 ppm produeix un n.O.e. significatiu sobre el protó H-5b (disposició en *cis*) i sobre el protó del ciclobutà H-4'b. D'aquesta manera és possible l'assignació dels protons H-5a i H-5b. L'efecte n.O.e. observat en la irradiació d'aquests protons corrobora el fet anterior. Així, la irradiació del protó H-5b genera n.O.e. sobre H-4 i H-5a mentre que la irradiació del protó H-5a produeix n.O.e. en H-5b i en el metil CH₃-1'. La disposició en *cis* dels substituents del ciclobutà (el metil CH₃-1' i el protó H-2') es referma pels següents fets: a l'irradiar el metil CH₃-1' s'observa efecte n.O.e. (11.5%) sobre el protó H-2' i a l'inrevés, la irradiació de H-2' produeix n.O.e. sobre el metil CH₃-1'. Aquest fet ens indica que no s'ha epimeritzat el carboni α -carbonílic del ciclobutà, mantenint la disposició *cis* dels substituents.

Arribat a aquest punt, el següent esglau de la seqüència és la reducció de la β -cetosulfona 166 amb l'amalgama d'alumini per a obtenir la cetona.

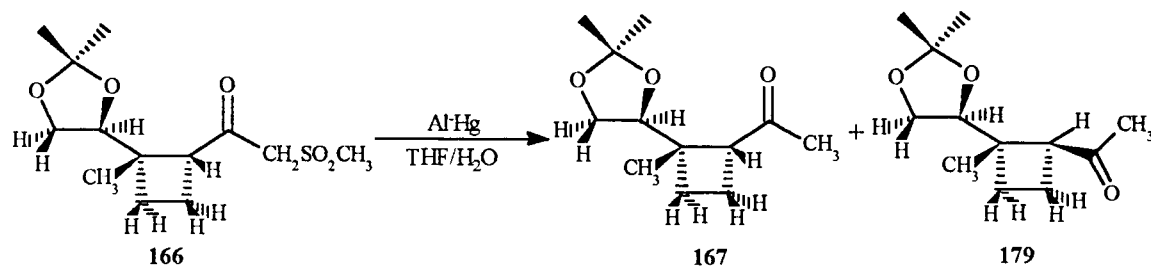
Els primers intents de reacció han resultat negatius. Així, la reacció de la β -cetosulfona 166 amb l'amalgama d'alumini (preparada *in situ* submergint la làmina d'alumini en una solució aquosa de clorur de mercuri (II) al 2% durant 15 segons, rentada seguidament amb alcohol absolut i èter humit i tallada a trocets) en THF aquós al 10% a 70

°C durant 36 hores, deixa el producte de partida inalterat com ens indica l'anàlisi per cromatografia de gasos.

En totes les proves que s'han realitzat (canviant la temperatura, afegint diferents equivalents d'amalgama i variant la concentració) no s'observa evolució de la reacció, recuperant-se, en totes elles, el producte de partida. Tenint en compte que aquestes reduccions transcorren amb bons rendiments s'ha pensat que l'origen de la manca de reactivitat de la β -cetosulfona en la reducció amb l'amalgama d'alumini podia estar en la preparació d'aquesta, és a dir, que la superfície de la làmina d'alumini no fos prou neta per poder amalgamar. Per tal d'activar la superfície de la làmina, aquesta s'ha submergit en una solució de NaOH al 10% i s'ha escalfat en un bany d'aigua fins que ha tingut lloc una vigorosa evolució d'hidrogen. Aquesta operació produeix una superfície excepcionalment neta per amalgamar.¹¹⁷⁾

D'aquesta manera la reacció de la β -cetosulfona **166** amb l'amalgama d'alumini en THF aquós al 10% a 65 °C genera, després de 22 hores, un cru de reacció (94% de rendiment) que la seva anàlisi per cromatografia de gasos ens indica que està format per una barreja de dos productes amb una proporció (83:17) i on no hi és present el producte de partida (taula 36, exp. 1). L'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó del cru mostra que aquests dos productes són els epímers **167** i **179**, amb una relació (50:50), dada que es constata amb una posterior anàlisi per cromatografia de gasos. Aquest fet ens suggereix altre cop que les traces d'àcid del cloroform deuterat epimeritza el carboni α -carbonílic ciclobutànic fins a una relació equimolecular. Tanmateix, existeix una certa epimerització durant el curs de la reacció (83:17) que ens ha induït a estudiar la reducció (proporció d'epímers) en funció del pH de la solució. En la taula 36 s'hi recullen els resultats obtinguts.

El següent assaig (exp 2) s'ha dut a terme utilitzant com a dissolvent THF aquós al 10% (compost per una solució tampó a pH 9.4) i a 70 °C rendint quantitativament els dos diastereòmers amb una proporció (96:4). En els dos experiments posteriors (exp 3 i 4) es treballa amb THF aquós al 10% (compost per una solució tampó a pH 10.3) però es varia la temperatura de 60 a 70 °C, obtenint-se en ambdós casos la mateixa relació d'epímers, fet que sembla indicar que aquesta oscil·lació de temperatura no afecta a l'epimerització. Finalment, la reducció de la β -cetosulfona amb l'amalgama d'alumini utilitzant THF aquós al 10% (compost per una solució de NaOH al 10%) inverteix la proporció d'epímers (19:81).

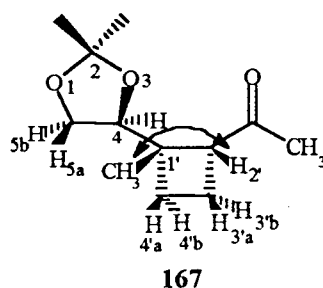


EXP. ^a	T	t	DISSOLVENT	REND. (%)	Proporció epimers(%)	
					167	179
1	65 °C	22 h	THF-H ₂ O	94	83	17
					50 ^b	50 ^b
2	70 °C	24 h	THF-H ₂ O ^c	100	96	4
3	60 °C	24 h	THF-H ₂ O ^d	100	91	9
4	70 °C	24 h	THF-H ₂ O ^d	96	90	10
5	60 °C	24 h	THF-H ₂ O ^e	95	19	81

a) El producte es dissol en la mescla THF-H₂O (60 ml de dissolvent/g de compost), s'hi addiciona l'amalgama d'alumini (10 g atom d'alumini/mol de compost) i s'escalfa a la temperatura indicada. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos. b) Medi àcid del CDCl₃. c) THF aquós al 10% (compost per una solució tampó a pH: 9.45, 50 ml de NaHCO₃ 0.050M i 5 ml de NaOH 0.098M); d) THF aquós al 10% (compost per una solució tampó a pH: 10.3, 50 ml de NaHCO₃ 0.050M i 15 ml de NaOH 0.098M); e) THF aquós al 10% (compost per una solució de NaOH al 10%).

Taula 36. Estudi de la reducció de la β-cetosulfona 166 amb amalgama d'alumini.

L'estereoquímica relativa dels substituents del ciclobutà d'ambdós productes es determina mitjançant experiments de n.O.e. diferencial.

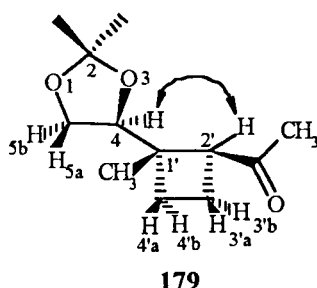


Protons irradiats	H-4	H-5a	H-5b	Me-1'	H-2'	H-3'a	H-3'b	H-4'a	H-4'b	Me-2a	Me-2b
Me-1'	2.0%	5.0%	—	—	6.5%	—	—	4.4%	—	—	—
Me-2b	5.1%	—	4.0%	—	—	—	—	—	—	4.7%	—
Me-2a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Taula 37. % de n.O.e. observat a l'irradiar diferents protons de 167.

En l'epímer majoritari dels assajos (exp 2, 3 i 4) , la irradiació del metil CH₃-1' produeix n.O.e. sobre els protons H-2', H-4'a, H-5a i H-4 (taula 37). L'efecte n.O.e. observat en el protó H-2' permet assignar una estereoquímica *cis* entre el metil CH₃-1' i el protó H-2'.

En el diastereòmer majoritari de l'exp.5, la irradiació del metil CH₃-1' genera n.O.e. sobre els protons H-5a, H-4, H-3'a, H-4'a i sobre el metil del grup acetil (taula 38). Aquest últim, juntament amb l'absència de n.O.e. sobre el protó H-2' permet assignar una estereoquímica *anti* entre el metil CH₃-1' i el protó H-2'. Aquesta assignació s'ha confirmat per l'absència d'efecte n.O.e. sobre el metil CH₃-1' i un n.O.e. significatiu sobre H-4 a l'irradiar H-2'.



Protons irradiats	H-4	H-5a	H-5b	Me-1'	H-2'	H-3'a	H-3'b	H-4'a	H-4'b	MeCO
H-2'	4.7%	—	—	—	—	—	5.4%	—	—	—
Me-1'	5.5%	6.1%	—	—	—	2.1%	—	3.0%	—	2.6%

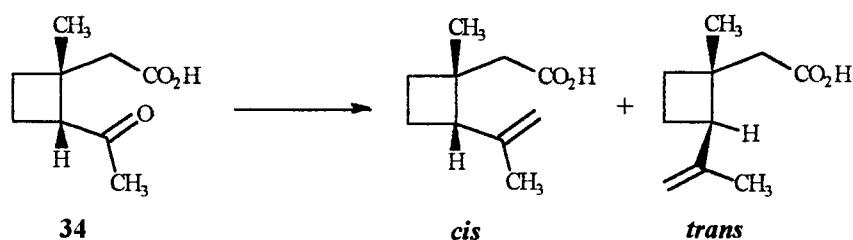
Taula 38. % de n.O.e. observat a l'irradiar diferents protons de 179.

Els dos epímers s'han caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. En l'espectre de ¹H-RMN cal destacar la manca dels senyals corresponents al grup metilsulfonilmetil i la diferència de desplaçament químic del metil CH₃-1' i del protó H-2' en els dos epímers; en l'isòmer *cis* el singlet corresponent al metil CH₃-1' apareix a δ 1.26 ppm, mentre que en l'isòmer *trans* surt a δ 0.96 ppm. D'igual manera el doblet corresponent al protó H-2' es desplaça de δ 3.00 ppm en l'isòmer *cis* a δ 3.22 ppm en l'isòmer *trans*. La diferència de desplaçaments químics del metil CH₃-1' i del protó H-2' en l'isòmer *cis* i *trans* és característica d'aquests tipus de compostos ciclobutànics.¹¹⁸⁾ Aquest efecte també es pot observar en l'espectre ¹³C-RMN. El metil CH₃-1' de l'isòmer *trans*, que rep una compressió estèrica més gran, surt a camp més alt, δ 16.9 ppm, que el metil CH₃-1' de l'isòmer *cis* δ 21.8 ppm.

Així doncs, s'ha assolit la preparació de la cetona i s'han optimitzat les condicions per minimitzar l'epimerització del centre α -carbonílic en la reacció de reducció, obtenint-se una relació extrema de (96:4). Els dos diastereòmers no s'han pogut separar per cromatografia de columna, raó per la qual s'ha continuat la seqüència sintètica amb aquesta barreja epimèrica.

7.1.2.3. Síntesi de (4*S*,1'*S*,2'*S*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-isopropenilciclobutil)-1,3-dioxolà

La creació del doble enllaç del grup isopropenil es realitzarà mitjançant la reacció de Wittig sobre la cetona. Aquesta reacció ha estat descrita en més d'una ocasió en cetones α -ciclobutaniques, i concretament, s'ha aplicat a la síntesi del grandisol (esquema 88).



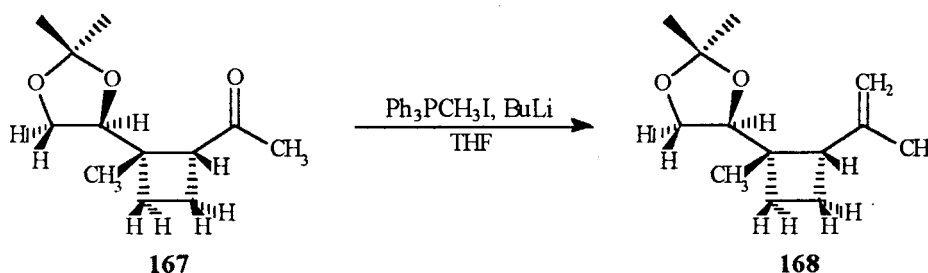
Autors	Reactiu	Proporció epimers(%)	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>
Zurflüh	CH ₂ =PPh ₃ , THF-DMSO (4:1)	97	3
Mori	Ph ₃ PMeBr, NaH, DMSO	80	20
Silverstein	Ph ₃ PMeBr, BuLi, THF	100	—

Esquema 88. Estudi de la reacció de Wittig en el ceto-àcid ciclobutànic 34.

Zurflüh *et al.*¹⁰⁾ troben que la reacció entre la cetonacarboxílica 34 i el fosforà en una barreja de THF-DMSO (4:1) rendeix l'olefina *cis* impurificada amb un 3% de l'epimer *trans*. Mori²⁰⁾ porta a terme la reacció utilitzant dimetilsulfòxid com a dissolvent obtenint una isomerització del 20%. Silverstein i col.²⁴⁾ no troben epimerització en la reacció utilitzant THF com a dissolvent. Aquests autors suggereixen que l'epimerització depèn de la proporció de dimetilsulfòxid utilitzat.

Amb aquests precedents, doncs, s'ha realitzat la reacció de Wittig en la cetona 167 utilitzant les condicions de Silverstein. Així, la reacció d'aquesta amb 2 equivalents de fosforà, preparat *in situ*, a partir de iodur de metiltrifenilfosfoni i BuLi en THF a 25 °C, genera un cru de reacció del qual s'aïlla per cromatografia de columna (4*S*,1'*S*,2'*S*)-2,2-

dimetil-4(1'-metil-2'-isopropenilciclobutil)-1,3-dioxolà **168** amb un 70% de rendiment (esquema 89).



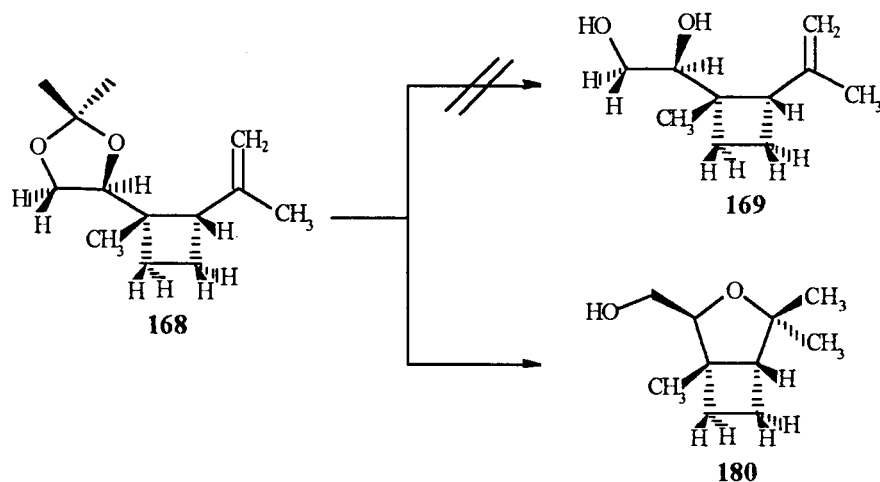
Esquema 89. Obtenció de (4*S*,1'*S*,2'*S*)-2,2-dimetil-4(1'-metil-2'-isopropenilciclobutil)-1,3-dioxolà **168**.

L'anàlisi per cromatografia de gasos del cru de reacció mostra que l'olefina està només impurificada amb un 4% del seu epímer, la qual cosa ens indica que no es produeix epimerització en la reacció de Wittig. Els dos isòmers es separen per cromatografia de columna. L'olefina s'ha aïllat en forma d'oli volàtil i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. Cal destacar en l'espectre de ^1H -RMN els senyals corresponents als dos protons olefínics a δ 4.64 i 4.82 ppm i el singlet ample del metil del grup isopropenil a δ 1.72. L'espectre d'IR presenta una absorció significativa a 1645 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) resultant de l'absorció del doble enllaç C=C. La presència del doble enllaç també es fa palesa en l'espectre de ^{13}C -RMN on s'observen els dos pics corresponents als carbonis olefínics a δ 109.0 i 146.1 ppm.

7.1.2.4. Reacció de (4*S*,1'*S*,2'*S*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-isopropenilciclobutil)-1,3-dioxolà **168** amb àcid

És convenient, en aquest punt, fer un repàs global dels passos que s'han de realitzar per finalitzar la síntesi en relació amb l'esquema 79 de la seqüència sintètica. Un cop obtingut el grup isopropenil el següent objectiu és la desoxigenació selectiva de l'hidroxil secundari enfront del primari per assolir el grandisol. Per tant, en primer lloc s'ha de desprotegir el diol vicinal per poder preparar el derivat tiocarbonat que es reduirà radicalàriament per a donar el producte final.

Malauradament, tots els intents d'obtenció del diol vicinal en forma lliure han resultat infructuosos. Així, la reacció de l'olefina **168** amb una barreja de $\text{CF}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$ (9:1) rendeix de forma quantitativa (1*S*,2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-1,4,4-trimetil-3-oxabicyclo-[3.2.0]heptà **180**, compost que deriva de l'addició catalitzada per àcid de l'alcohol secundari a l'olefina (esquema 90).

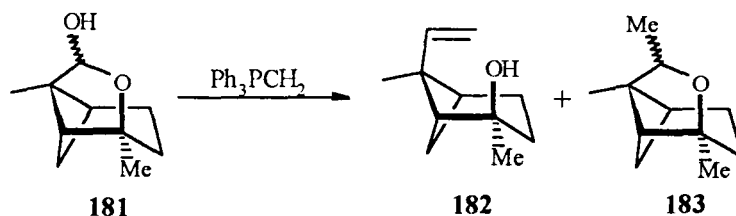


Esquema 90. Reacció de (4*S*,1'*S*,2'*S*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-isopropenilciclobutil)-1,3-dioxolà **168** amb àcid.

El compost furànic **180** s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques on destaca, en els espectres de RMN, la desaparició de les bandes característiques del grup isopropenil. L'espectre d'IR presenta absorció a 3391 cm^{-1} característica del grup hidroxil i l'espectre de masses mostra senyal a m/e 155 corresponent al catíon $[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2-15]^+$, ió molecular amb pèrdua d'un grup metil.

Davant l'obtenció del compost furànic la reacció de desprotecció s'ha repetit utilitzant diferents catalitzadors àcids. El tractament de l'olefina **168** en el si de MeOH amb unes gotes de MeOH saturat amb HCl genera lentament el compost furànic **180**, com ens indica l'anàlisi de l'evolució de la reacció per cromatografia de gasos. L'addició d'unes gotes de H_2SO_4 (30%) sobre una solució d'olefina **168** en metanol dóna quantitativament el compost furànic **180** mentre que la reacció de desprotecció utilitzant *p*-TsOH o reïnes sulfòniques com a catalitzador deixa el producte de partida inalterat.

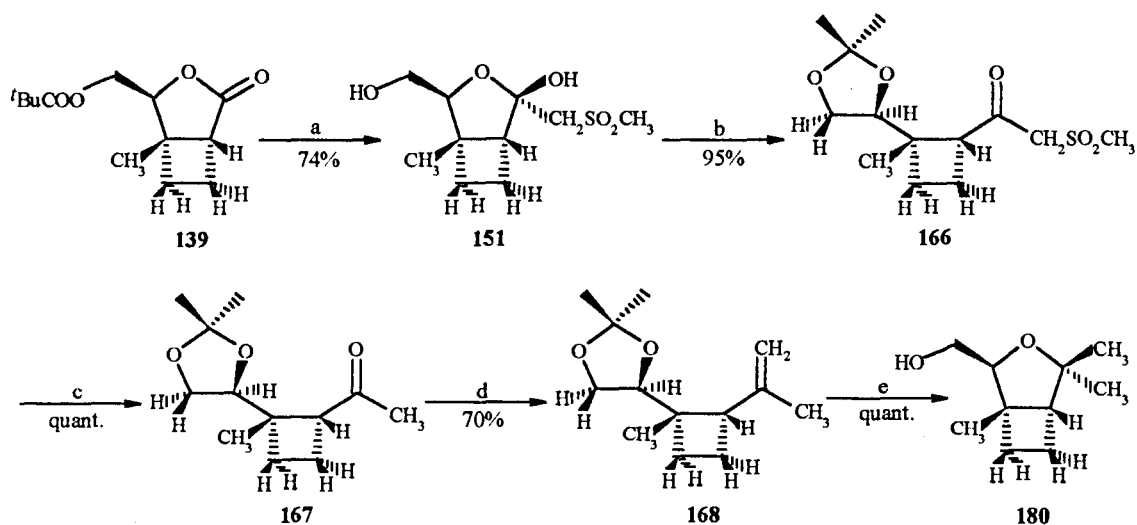
En la literatura s'ha trobat algun exemple d'aquest tipus de ciclacions. Magnus i Hobbs,¹⁹⁾ en la ja mencionada síntesi del grandisol, realitzen la reacció de Wittig del lactol **181** amb trifenilmetilfosforà en DMSO (esquema 91), obtenint l'olefina esperada **182** amb un 67% de rendiment, acompanyada d'un subproducte (11%) que caracteritzen com un èter tricíclic **183**, producte de l'addició de l'alcohol a l'olefina.



Esquema 91. Ciclació observada en la reacció de Wittig de **181**, Hobbs i Magnus.

Aquests autors descriuen que l'èter, malgrat ser un producte derivat de la ciclació catalitzada per àcids i que es pot formar en el tractament àcid de la reacció, es forma en el transcurs de la reacció.

La impossibilitat d'obtenir el diol ens ha fet renunciar aquesta via sintètica. En l'esquema 92 es mostren els resultats de la seqüència sintètica fins el compost furànic.



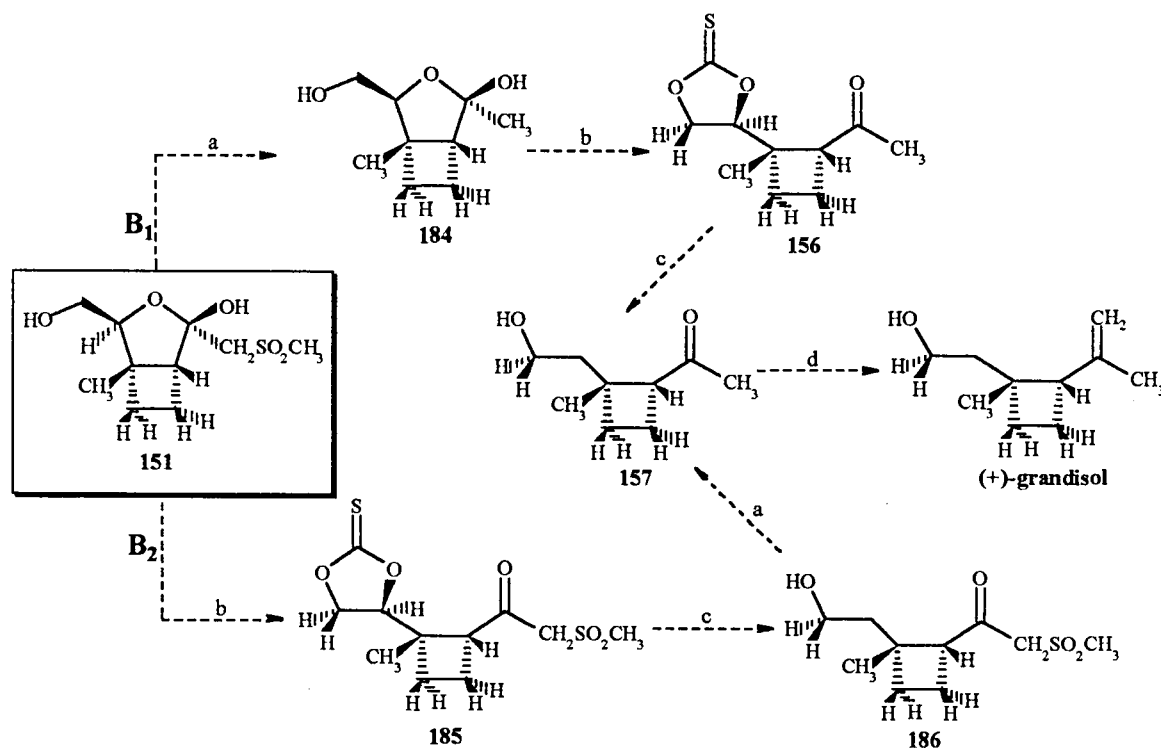
Reactius: a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$, NaH, DMSO/THF; b) $(\text{MeO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, acetona, MeOH sat HCl; c) Al-Hg, THF- H_2O (90-10); d) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}$, BuLi, THF; e) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$.

Esquema 92. Seqüència sintètica B.

Per tal d'evitar el problema de la ciclació s'ha dissenyat una nova estratègia sintètica, modificant l'ordre de les reaccions de l'anterior seqüència. D'aquesta manera s'han esbossat les dues rutes sintètiques B_1 i B_2 on la creació del doble enllaç del grup isopropenil del grandisol es realitzarà en el darrer pas de la seqüència (esquema 93).

En el camí B_1 en primer lloc es redueix el grup metilsulfonilmetil del compost **151** amb l'amalgama d'alumini, i posteriorment s'elimina selectivament l'alcohol secundari de **184** via el derivat tiocarbonat **156**. La via B_2 inverteix l'ordre anterior de les reduccions.

Inicialment es forma el tiocarbonat **185** i es redueix selectivament l'hidroxil secundari. El tractament de la β -cetosulfona **186** amb l'amalgama d'alumini donarà la hidroxicetona **157**.

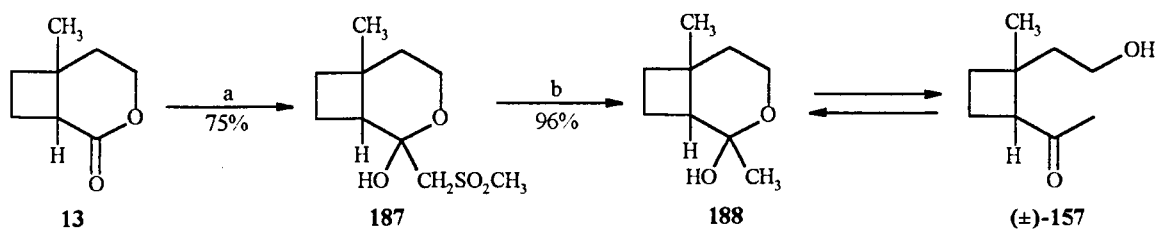


Reactius: a) Al-Hg, THF-H₂O (90:10); b) TCDL, THF; c) Bu₃SnH, AIBN, toluè; d) Ph₃PCH₂I, BuLi, THF.
Esquema 93. Rutes sintètiques B₁ i B₂.

7.1.2.5. Ruta sintètica B₁

En aquesta ruta el primer objectiu és la reducció del grup metilsulfonilmetil amb amalgama d'alumini del compost hemicetàlic. En el mètode inicial descrit per Corey i Chaycovsky^{113,114}) per l'obtenció de cetones a partir d'esters utilitzant ilurs de sofre, la reducció amb l'amalgama d'alumini del grup metilsulfonilmetil o metilsulfonilmetil es porta a terme en la β -cetosulfona o en el β -cetosulfòxid. No obstant, s'ha trobat en la literatura la reducció amb l'amalgama d'un hemicetal (esquema 94), derivat de l'addició de l'anió metilsulfonilmetil, similar al nostre precursor en aquesta seqüència sintètica.

Kosugi *et al*⁵⁴) en la síntesi del grandisol racèmic utilitzen el mètode de Corey per obtenir la metil cetona (\pm)-**157**. La reducció del compost hemicetàlic **187** amb l'amalgama d'alumini dona la corresponent cetona, que està en equilibri amb la forma hemicetàlica **188**, amb un 96% de rendiment.

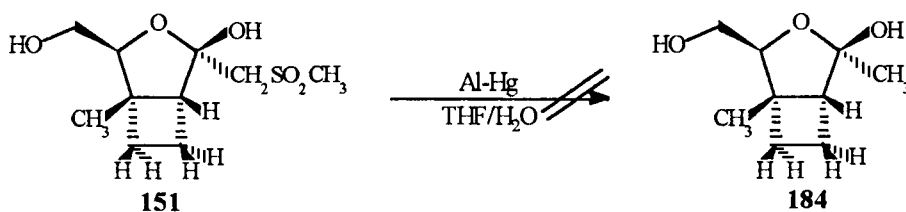


Reactius: a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$, NaH, DMSO/THF; b) Al-Hg, THF- H_2O (90:10).

Esquema 94. Reducció del compost hemicetàlic **187** amb amalgama d'alumini.

Tenint en compte aquest precedent s'ha provat la reducció sobre el nostre producte hemicetàlic. Així, la reacció de **151** amb l'amalgama d'alumini en THF al 10% aquós a 70 °C durant 22 hores dóna, després del tractament, el producte de partida (91%) (esquema 95).

El control de la reacció es realitza per cromatografia de gasos, observant-se per aquesta tècnica un augment en la proporció del derivat cetàlic. La reacció s'ha repetit variant les condicions de temperatura i de pH, recuperant-se sempre el producte de partida inalterat.



Esquema 95. Reacció de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metilsulfonilmetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptà **151** amb l'amalgama d'alumini.

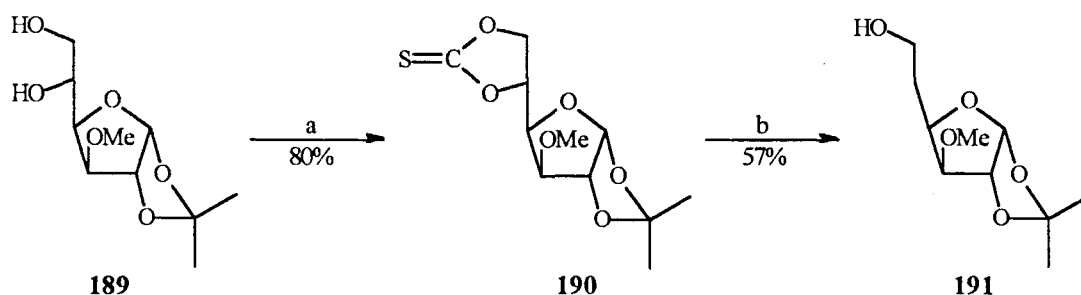
Com a conseqüència dels resultats negatius d'aquesta reacció s'ha hagut de renunciar a aquesta via sintètica.

7.1.2.6. Ruta sintètica **B**₂

En aquesta ruta sintètica, el primer objectiu és la reducció de l'alcohol secundari enfront del primari. Com ja s'ha comentat anteriorment, el mètode escollit és el posat a punt per Barton i McCombie.^{72,119,120} Aquests han desenvolupat un procediment per reduir selectivament alcohols secundaris en presència de primaris de derivats tiocíclics.

En l'esquema 96 es mostra un exemple d'aquest tipus de reacció. En primer lloc, es prepara el derivat tiocarbonat cíclic **190** per reacció del diol **189** amb *N,N*-tiocarbonildiimidazole. La reacció del tiocarbonat amb hidrur de tributilestany en toluè a

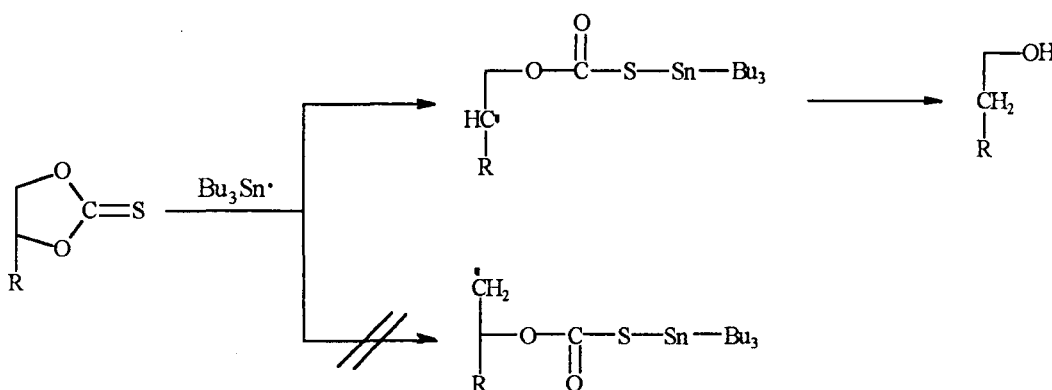
reflux amb addició de azabisobutironitril com a iniciador de radicals dóna després de la hidròlisi alcalina el 5-desoxisucre **191** amb un 57% de rendiment. No es detecta l'isòmer 6-desoxisucre.



Reactius: a) TCDI, THF, reflux; b) *n*-Bu₃SnH, AIBN, toluè, reflux.

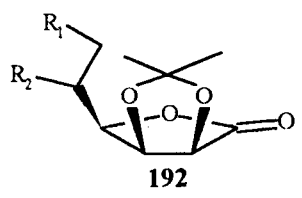
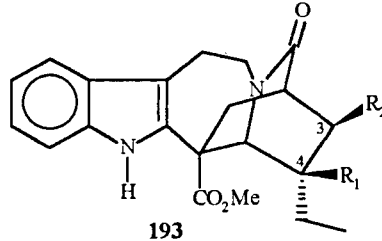
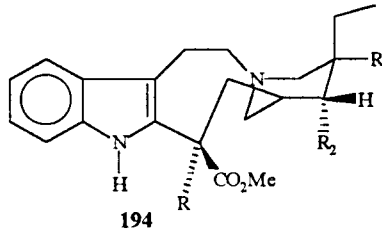
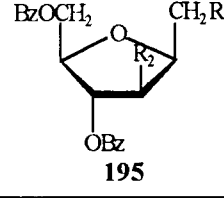
Esquema 96. Desoxigenació selectiva de l'alcohol secundari de **189**, Barton i McCombie

La reducció té un mecanisme radicalari i, a causa de l'estabilitat relativa dels dos radicals possibles, s'obté majoritàriament l'alcohol primari ja que el radical carboni secundari és més estable (esquema 97).¹²¹⁾



Esquema 97. Mecanisme de la reducció radicalaria de derivats tiocarbonats.

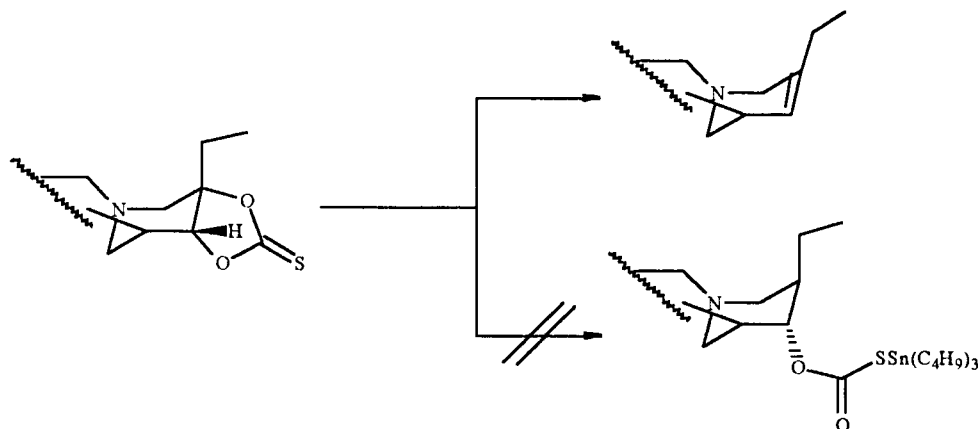
Aquesta reacció s'ha aplicat a diferents tipus de producte. En la taula 39 s'hi mostren alguns exemples. Ramon Mercè, en la seva Tesi Doctoral,¹²²⁾ dissenya una seqüència sintètica encaminada a l'obtenció de (+)-eldanolida on utilitza el mètode de Barton per monodesoxigenar l'1,2-glicol vicinal del compost **192** (exp. 1). El tiocarbonat s'obté amb un 88% de rendiment i condueix a l'alcohol primari amb un 38% de rendiment. Malgrat el baix rendiment global, aquest és el primer exemple de reducció de tiocarbonats en presència de grups lactònics.

EXP.	Diol	Derivat	Rend.(%)	Desoxi-compost	Rend.(%)
1	 <p style="text-align: center;">192</p>	$R_1, R_2 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	88%	$R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{H}$	38%
2	 <p style="text-align: center;">193</p>	$R_1, R_2 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	98%	$R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{H}$	65%
3	 <p style="text-align: center;">194</p>	$R_1, R_2 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	85%	—	—
4	 <p style="text-align: center;">195</p>	$R_1, R_2 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$	80%	$R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{H}$	62%

Taula 39. Desoxigenació d'alcohols secundaris en presència de primaris amb Bu_3SnH via derivats tiocarbonílics.

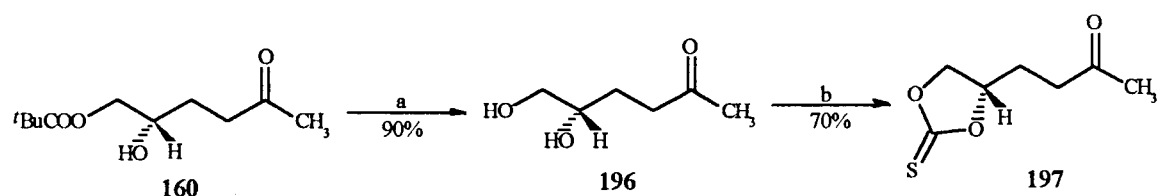
La tècnica de desoxigenació induïda per radicals també ha estat aplicada amb èxit als alcaloides (exp. 2). Kutney *et al.*¹²³) en la síntesi total de l'alcaloide vinblastina, agent antitumoral, desoxigenen selectivament el grup (C4)-OH en el derivat catarantina **193** via el tiocarbonat cíclic. La reacció transcorre a través del radical terciari. No obstant, aquests autors¹²⁴) tornen a aplicar la reacció de Barton sobre el compost **194** (exp. 3) no obtenint en aquest cas l'alcohol secundari esperat, provinent de la O-ruptura de C4, sinó l'olefina (esquema 98).

Finalment cal destacar que la monodesoxigenació de 1,2-glicol ha estat aplicada amb èxit a 1,3-glicols (exp. 4). Brown¹²⁵) descriu que el compost **195** és desoxigenat selectivament pel carboni secundari via el 3,5-tiocarbonat cíclic.



Esquema 98. Reacció del derivat tiocarbonílic del compost 194 amb Bu_3SnH , Kutney *et al.*

Amb aquests precedents i per tal d'adquirir experiència i optimitzar les condicions d'aquests tipus de reacció es va pensar d'assajar la reducció amb el derivat tiocarbonat 197 (esquema 99). Aquest s'obté fàcilment a partir de (*S*)-5-hidroxi-6-pivaloïloxi-2-hexanona 160, producte majoritari de la reacció de 5-pivaloïloximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona amb MeLi, descrita en la ruta sintètica A. El tractament de amb MeONa en MeOH a reflux dona 5,6-dihidroxi-2-hexanona 196 amb un 90% de rendiment. La reacció d'aquest amb TCDI en THF produeix (*S*)-5,6-*O*-tiocarbonil-2-hexanona 197 amb un 70% de rendiment.

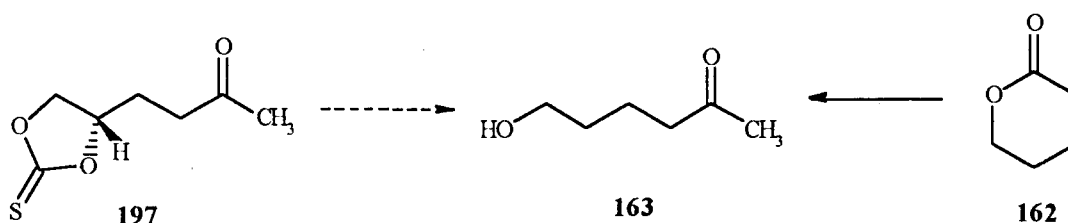


Esquema 99. Obtenció de (*S*)-5,6-*O*-tiocarbonil-2-hexanona 197.

D'altra banda, la 6-hidroxi-2-hexanona 163, producte esperat de la reducció del tiocarbonat, s'ha preparat per la reacció de la δ -valerolactona amb MeLi, descrita en al ruta sintètica A. D'aquesta manera tenim un punt de referència per controlar l'evolució de la reducció (esquema 100).

La reacció del tiocarbonat 197 amb hidrur de tributilestany en presència d'azaisobutironitril a reflux en toluè, seguida de saponificació genera un cru de reacció que, analitzat per cromatografia de capa fina i per cromatografia de gasos, correspon a una barreja complexa de productes i on no s'hi observa el pic corresponent al producte 6-hidroxi-2-hexanona 163 (comparant amb el producte obtingut a partir de la δ -

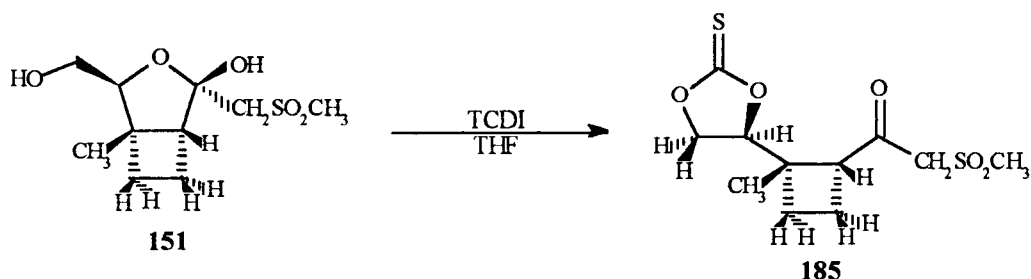
valerolactona).



Esquema 100.

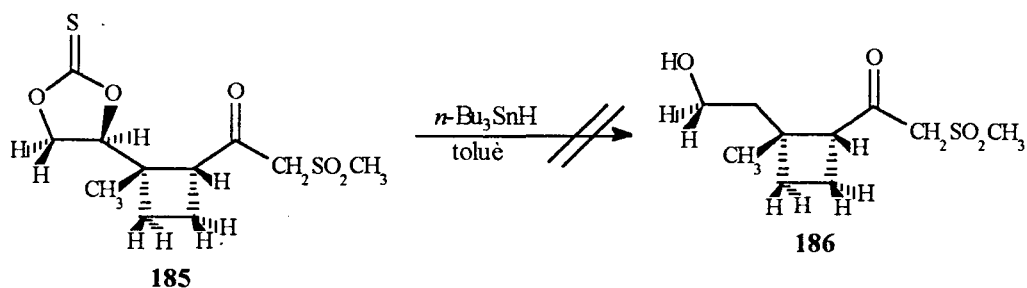
La reducció s'ha repetit utilitzant el procediment descrit per Kutrey *et al.*¹²³⁾ que presenta diverses modificacions respecte al mètode inicial descrit per Barton. Així, fan servir peròxid de benzoil com a iniciador de radicals i no realitzen la saponificació sinó que cromatografien directament el cru de reacció. D'aquesta manera, la reacció del tiocarbonat **197** amb hidrur de tributilestany en toluè a reflux durant 4 hores i utilitzant peròxid de benzoil com a iniciador de radicals, dóna un cru de reacció que, analitzat per cromatografia de gasos, correspon a una barreja complexa de productes i on no s'observa el pic corresponent al producte 6-hidroxí-2-hexanona **163** (en el control de la reacció per les tècniques esmentades, s'adverteix la desaparició del producte de partida). La cromatografia de columna sobre silicagel rendeix productes que no poden ser identificats per tècniques de RMN.

Malgrat els resultats negatius obtinguts en la reducció del tiocarbonat, seguint la seqüència sintètica **B₁**, s'ha intentat la reacció de reducció de l'alcohol secundari del compost **151**. La reacció d'aquest compost amb 1,1'-tiocarbonildiimidazole en THF a 55 °C durant 4 hores, condueix a la formació de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilacetilciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona **185** amb un 75% de rendiment (esquema 101). Aquest producte s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. Cal destacar en l'espectre d'IR l'absorció a 1707 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$) i l'absència d'absorcions hidroxíliques.



Esquema 101. Obtenció de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilacetilciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona **185**.

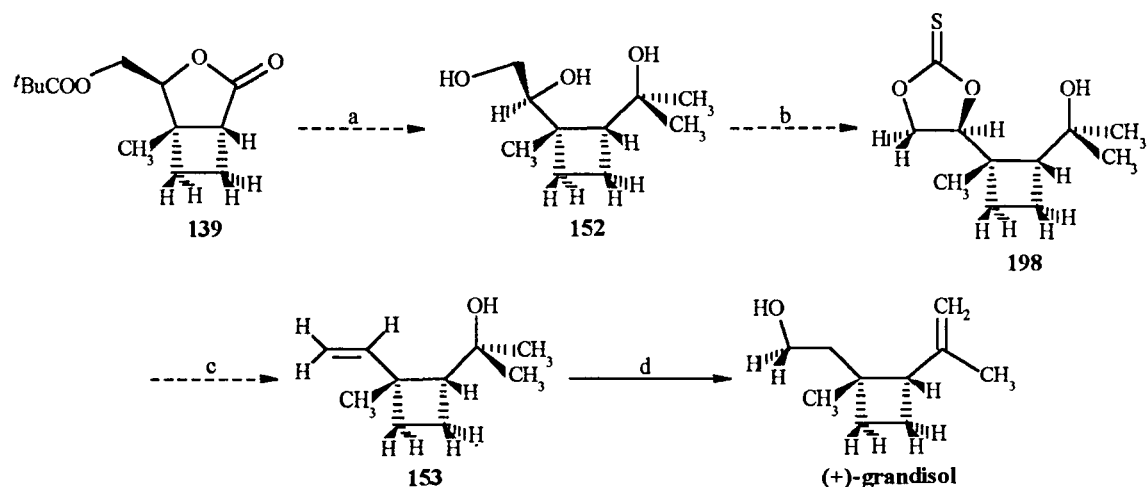
La reacció del tiocarbonat **185** amb hidrur de tributilestany a reflux de toluè i utilitzant AIBN com a iniciador de radicals dóna, després de la saponificació, un cru que es cromatografia en columna sobre gel de sílice, obtenint-se diferents productes de descomposició que no poden ser identificats per tècniques de RMN (esquema 102).



Esquema 102. Intent de reacció de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilacetilciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona amb *n*-Bu₃SnH.

Tots el altres intents de reacció realitzats han donat resultat negatius, per la qual cosa s'ha hagut de renunciar a aquesta via sintètica. Aquest fet ens ha portat a dissenyar la ruta sintètica C.

7.1.3. Ruta sintètica C



Reactius: a) MeLi, THF; b) TCDI, THF; c) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; d) Lit. 4,11,31).

Esquema 103. Ruta sintètica C.

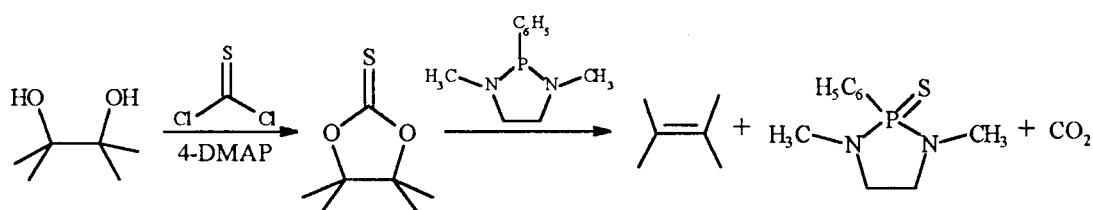
Aquesta tercera ruta sintètica (esquema 103) considera la hidroxiolefina **153** com a precursor immediat del (+)-grandisol. Aquest producte ja ha estat descrit com intermedi en la síntesi tant del grandisol racèmic^{4,11)} com del (+)-grandisol.³¹⁾ El pas clau d'aquesta via

és l'obtenció de l'olefina a partir del diol vicinal del compost trihidroxílic **152** via el tiocarbonat cíclic **198**.

7.1.3.1. Obtenció de (1*R*,2*R*)-2-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-1-metil-1-vinilciclobutà

L'obtenció d'olefines per desoxigenació de diols vicinals és un mètode molt utilitzat en la síntesi orgànica. Existeixen en la literatura nombrosos procediments descrits per realitzar aquesta conversió. La desoxigenació de diols vicinals s'ha efectuat directament en presència de metalls,¹²⁶⁾ formant derivats cíclics de 5 membres mitjançant *cis*-eliminació tèrmica (Corey-Winter),¹²⁷⁾ per fragmentació radicalària de derivats bixantats¹²⁸⁾ o per altres procediments¹²⁹⁾. No obstant, pocs d'aquests mètodes tenen l'eficiència i l'estereoespecificitat necessària per la seva utilització en síntesis llargues de molècules polifuncionals, on la seva estructura pot restringir l'ús d'aquests mètodes coneguts.

Corey i Hopkins¹³⁰⁾ durant l'estudi de la química de l'eritronolida A, un derivat de l'eritromicina A, publiquen un nou procediment per la síntesi estereoespecífica d'olefines a partir de diols via el corresponent tiocarbonat (esquema 104).



Esquema 104. Obtenció d'olefines a partir de diols vicinals via el corresponent tiocarbonat, Corey i Hopkins.

La reacció del derivat tiocarbonat amb 3 equivalents de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina (producte comercial que es pot preparar en un pas amb un 70% de rendiment a partir de *sym*-dimetiletilendiamina i diclorfenilfosfina)¹³¹⁾ sense dissolvent, a 25-40 °C dona les corresponents olefines. Aquest procés s'ha aplicat a l'obtenció de diferents olefines amb una gran varietat de grups funcionals amb excelents rendiments (taula 40). En l'exp 5 es mostra el resultat de la desoxigenació del diol vicinal C-11 i C-12 de l'acetònid de l'eritronolida A.

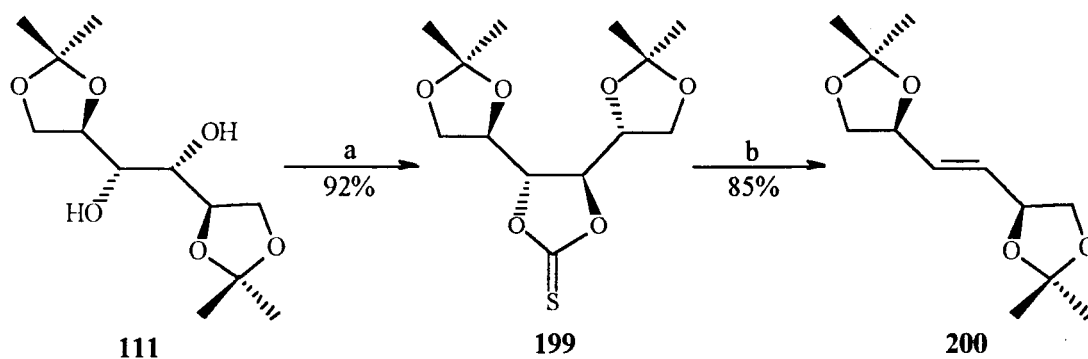
Les condicions suaus de reacció, els bons rendiments i la simplicitat del procediment ens ha induït a escollir aquest mètode per intentar l'obtenció de la hidroxiolefina **153**.

EXP. ^a	DIOL	TIOCARBONAT REND.	OLEFINA REND.
1	R ₁ =H, R ₂ =C ₆ H ₅	95%	94%
2	R ₁ =C ₆ H ₅ , R ₂ =H	90%	85%
3	R ₁ =C ₆ H ₅ , R ₂ =CH ₃	86%	87%
4		93%	88%
5		87%	70%

a) Els derivats tiocarbonats es preparen per reacció del diol vicinal amb tiofosgè, DMAP en CHCl₃ a 0 °C.

Taula 40. Exemple d'obtenció d'olefines utilitzant 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, Corey i Hopkins.

Per adquirir experiència i estudiar la reproduïbilitat d'aquest mètode, s'ha assajat la desoxigenació del diol vicinal de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-mannitol (esquema 105), ja realitzada per Corey i Hopkins (taula 40, exp. 4), però canviant les condicions de formació del derivat tiocarbonat utilitzades per aquests autors. Així, la reacció de l'isopropiliden derivat 111, precursor utilitzat per la síntesi de la (*S*)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona, amb TCDI en el si de THF a 60-65 °C dóna amb un 92% de rendiment 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-mannitol-3,4-tiocarbonat 199, com a un sòlid cristal·lí (Corey, 93% de rendiment). El tractament del tiocarbonat amb 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina a 40 °C durant 24 hores condueix a l'obtenció de *trans*-3,4-dideshidro-3,4-didesoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-treo-hexitol 200 amb un 85% de rendiment (Corey, 88% de rendiment).

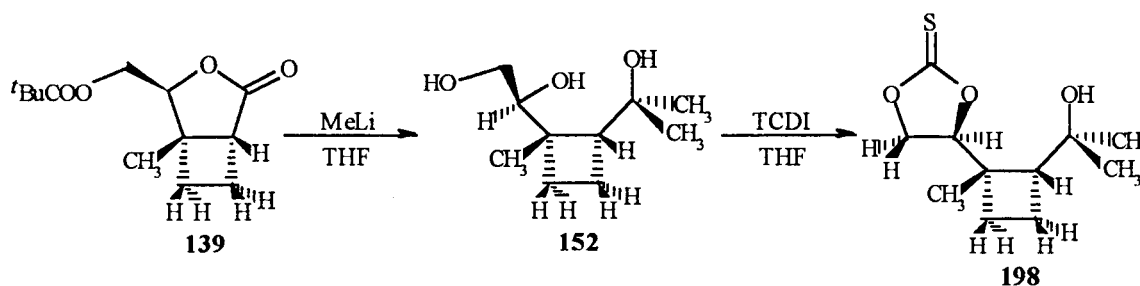


Reactius: a) TCDI, THF, 60-65 °C; b) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, 40 °C.

Esquema 105. Obtenció de *trans*-3,4-dideshidro-3,4-didesoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-treo-hexitol.

Tenint en compte aquests antecedents s'ha iniciat la seqüència sintètica que ens ha de portar a la hidroxi olefina. El primer objectiu és sintetitzar el derivat tiocarbonat (esquema 106).

El tractament del cicloadducte **139** amb un excés de MeLi dona (1*S*,4*R*,5'*S*)-1-(1',2'-dihidroxietil)-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà **152** amb un 95% de rendiment (ruta sintètica A). La reacció d'aquest amb 1.3 equivalents de TCDI en THF a 55-60 °C produeix el derivat tiocarbonat (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-1'-metil-2'-(1''-hidroxi-1''-metiletil)-ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona **198** amb un 88% de rendiment.

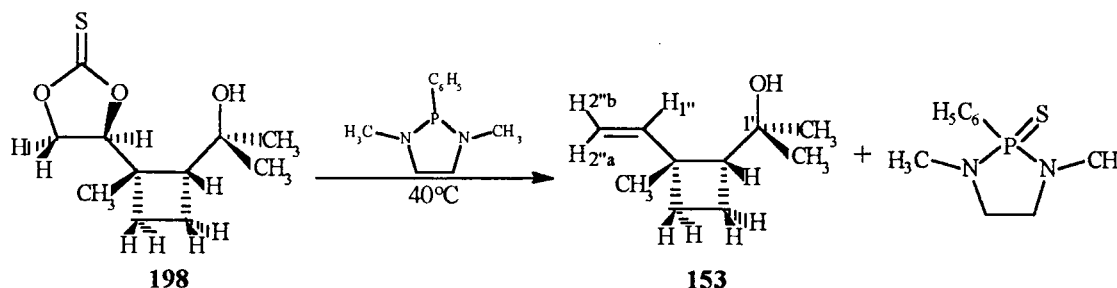


Esquema 106. Preparació de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-1'-metil-2'-(1''-hidroxi-1''-metiletil)-ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona **198**.

El tiocarbonat s'ha aïllat com un sòlid blanc de p.f. 84-86 °C, $[\alpha]_D^{18}$: -62.54° (c: 1.45, CHCl₃) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. Cal destacar en l'espectre de ¹³C-RMN la senyal a δ 191.9 corresponent al doble enllaç C=S i en l'espectre d'IR la presència d'absorció a 3465 cm⁻¹ característica del grup hidroxil.

La reacció del tiocarbonat **198** amb 3.0 equivalents de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina a 40 °C durant 24 hores genera un cru de reacció del que s'aïlla per cromatografia de columna sobre silicagel l'olefina esperada (1*R*,2*R*)-2-(1'-hidroxi-1'-

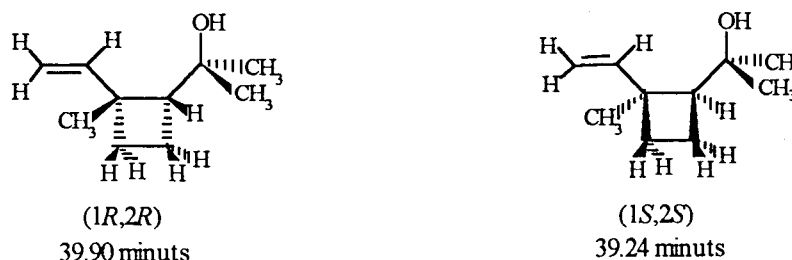
metiletil)-1-metil-1-vinilciclobutà **153** amb un 80% de rendiment (esquema 107). L'olefina és un compost molt volàtil per la qual cosa s'ha de treballar amb molta cura. El dissolvent de les diferents fraccions de la columna s'elimina per destil·lació a pressió atmosfèrica.



Esquema 107. Obtenció de (1*R*,2*R*)-2-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-1-metil-1-vinilciclobutà **153**.

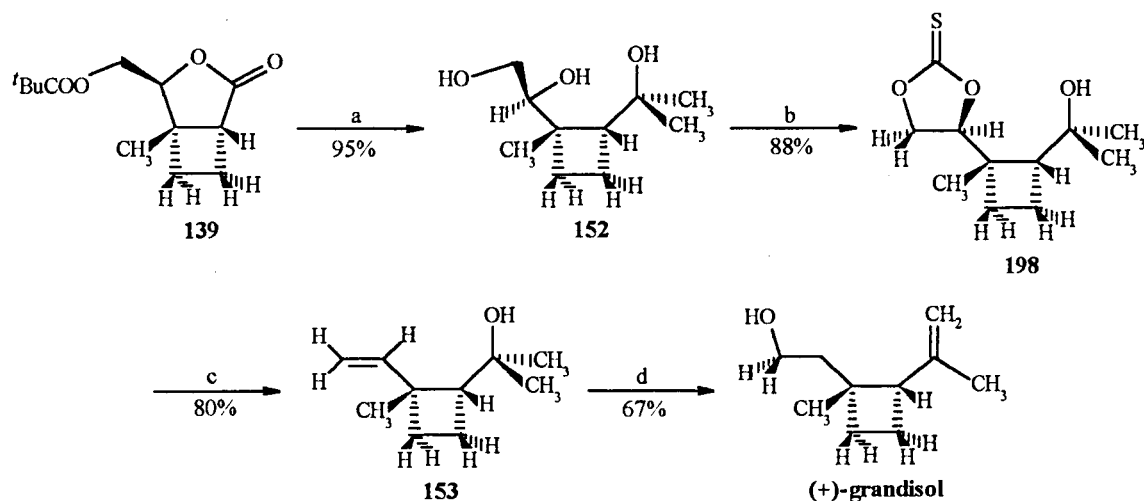
L'olefina **153** s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. En particular, l'espectre de ^1H -RMN mostra els senyals corresponents als tres protons olefínics com dobles doblats a: δ 5.09 (J_{trans} : 17.5 Hz, J_{gem} : 1.5 Hz, H-2''a), δ 5.11 (J_{cis} : 11.3 Hz, J_{gem} : 1.5 Hz, H-2''b) i δ 6.37 (J_{trans} : 17.5 Hz, J_{cis} : 11.3 Hz, H-1''). Tanmateix en l'espectre de ^{13}C -RMN s'observa els senyals corresponents als carbonis olefínics a δ 112 (C-2'') i δ 143 (C-1'') assignats mitjançant experiment de SEFT. En l'espectre d'IR cal ressenyar la banda ampla a 3570 cm^{-1} , característica del grup hidroxil i l'absorció a 1630 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$).

Una posterior cromatografia de columna permet d'obtenir el producte pur, que presenta un poder rotatori de $[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: -34.92° (c: 1.26, CDCl_3), (Lit.³¹): $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -34.1° (c: 1.248, CHCl_3) amb un excés enantiomèric del 100%. L'excés enantiomèric s'ha determinat per cromatografia de gasos amb una columna quiral Lipodex A (hexaquis-(2,3,6-tri-*O*-pentil)- α -ciclodextrina de 25m x 0.25 mm) utilitzant el següent programa (T_1 : 40°C ; t_1 : 25 min; gradient: $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$; T_2 : 180°C , t_2 : 4 min; T_{inj} : 210°C ; T_{det} : 200°C). A l'esquema 108 es mostren els temps de retenció per a cada enantiòmer.



Esquema 108. Temps de retenció dels dos enantiòmers (1*R*,2*R*)- i (1*S*,2*S*)-2-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-1-metil-1-vinilciclobutà per cromatografia de gasos amb columna quiral.

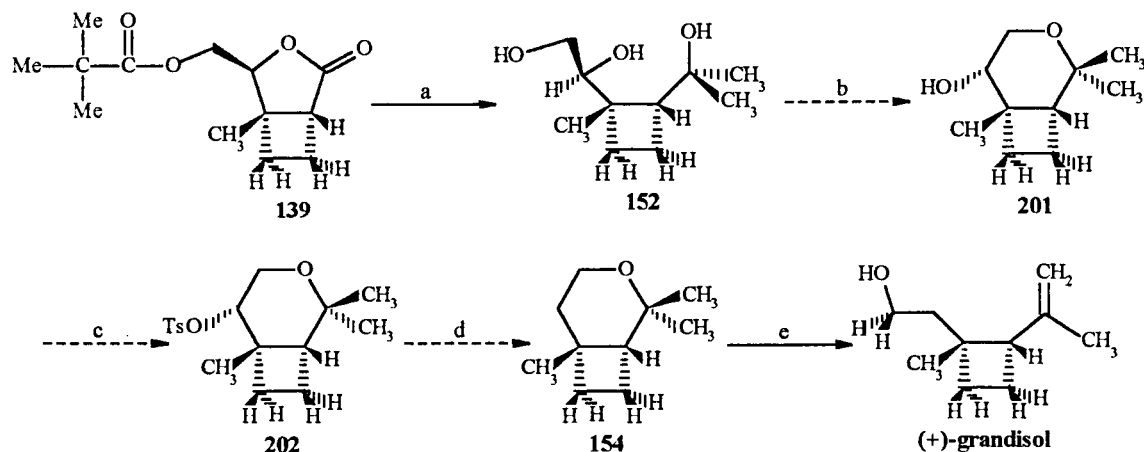
La preparació de (+)-grandisol a partir de l'olefina, com s'ha indicat anteriorment esta descrita a la bibliografia. Per tant, aquesta ruta sintètica suposa una síntesi formal de (+)-grandisol. L'esquema 109 recull aquesta seqüència sintètica.



Reactius: a) MeLi, THF, -78 °C; b) TCDI, THF, 55-60 °C; c) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; d) Lit.³¹⁾

Esquema 109. Síntesi formal del (+)-grandisol.

7.1.4. Ruta sintètica D



Reactius: a) MeLi, THF; b) TsCl, pir; c) TsCl; d) [H]; e) Lit.³¹⁾

Esquema 110. Ruta sintètica D.

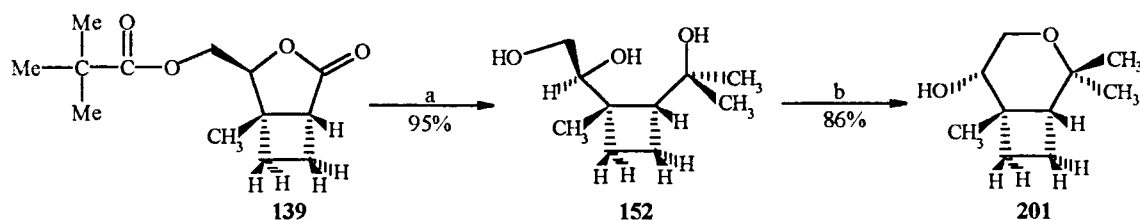
Aquesta darrera ruta sintètica (esquema 110) considera l'èter bicíclic 154, com a precursor immediat del (+)-grandisol. De fet, aquest producte ja ha estat descrit com intermedi en la síntesi, tant del (\pm)-grandisol,^{10,17)} en la seva forma racèmica, com del (+)-

grandisol^{27,31}) La desoxigenació de l'hidroxil secundari del compost bicíclic **201** és el pas clau de la seqüència sintètica.

7.1.4.1. Obtenció de (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà

D'acord amb l'estratègia sintètica de l'esquema 110, el primer objectiu per a iniciar la síntesi és l'obtenció de l'alcohol bicíclic **201**. Com ja s'ha comentat, el compost (1*S*,4*R*,5'*S*)-1-(1',2'-dihidroxietil)-1-metil-2-(1"-hidroxil-1"-metiletil)-ciclobutà **152** s'ha obtingut amb un 95% de rendiment per tractament del cicloadducte **139** amb un excés de MeLi (ruta sintètica A). La protecció selectiva de l'hidroxil primari del triol **152** amb clorur de tosil, i el subseqüent desplaçament del tosilat per l'atac nucleofilic intramolecular de l'hidroxil terciari, ha de conduir a l'alcohol bicíclic **201**.

D'aquesta manera, la reacció del triol **152** amb 1.2 equivalents de clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidra a reflux, durant 4 hores, dóna el compost (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **201** amb un 86% de rendiment (esquema 111). La progressió de la reacció es controla per cromatografia de capa fina, on s'observa la formació d'una nova taca (alcohol primari tosilat) que posteriorment evoluciona cap a la taca corresponent al producte ciclat.

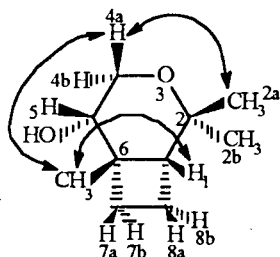


Reactius: a) MeLi, THF; b) TsCl, pir, Δ.

Esquema 111. Preparació de (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **201**.

L'alcohol bicíclic **201** presenta un poder rotatori de $[\alpha]_D^{20}$: -76.5° (c: 1.32, CHCl₃) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En particular, l'espectre d'IR presenta absorció a 3442-3412 cm⁻¹, característica del grup hidroxílic. En l'espectre de masses, cal destacar la presència de senyal a m/e 155 corresponent al catió [C₁₀H₁₈O₂-15]⁺, pèrdua d'un grup metil de l'ió molecular

L'estereoquímica i l'estructura de l'alcohol s'han assignat mitjançant experiments de n.O.e. diferencial (taula 41) i de *SDEPT-ID*.



Protons irradiats	H-1	Me-2a	Me-2b	H-4a	H-4b	H-5	Me-6	H-7a	H-7b	H-8a,8b
Me-2b	3.0%	8.4%	—	—	—	—	—	—	—	4.1%
Me-6	4.0%	—	—	3.3%	—	5.9%	—	2.1%	—	—
Me-2a	3.5%	—	11.1%	5.9%	—	—	—	—	—	—

Taula 41. % de n.O.e. observat a l'irradiar diferents protons de 201.

La irradiació del Me-2b, que ressona a δ 1.18, produeix n.O.e. sobre el metil veí Me-2a i sobre els protons H-1 i H-4a. La irradiació del metil Me-6 genera efecte n.O.e. en els protons H-1, H-4a, H-5 i H-7a. El n.O.e. observat en ambdós casos en el protó metilènic només és possible en una estructura cíclica. La confirmació d'aquesta estructura s'ha fet mitjançant un experiment *SDEPT ID* del protó metilènic H-4a (figura 7), que ressona a δ 3.75, el qual dona senyal als dos carbonis quaternaris de la molècula δ 71.6 (C-2) i δ 40.0 (C-6), assignats mitjançant experiment *SEFT*, fet que indica que aquests dos carbonis es troben a tres enllaços del protó esmentat, compatible amb una estructura cíclica.

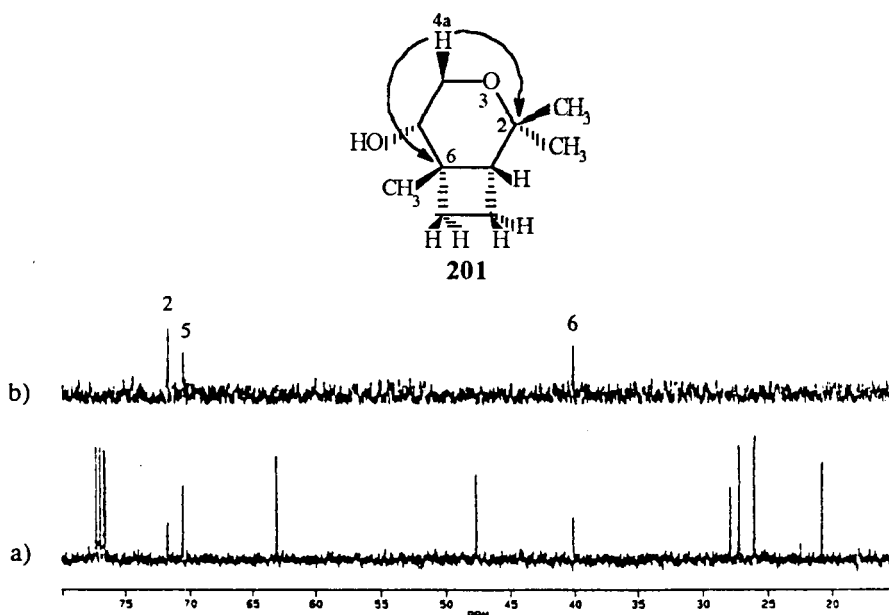
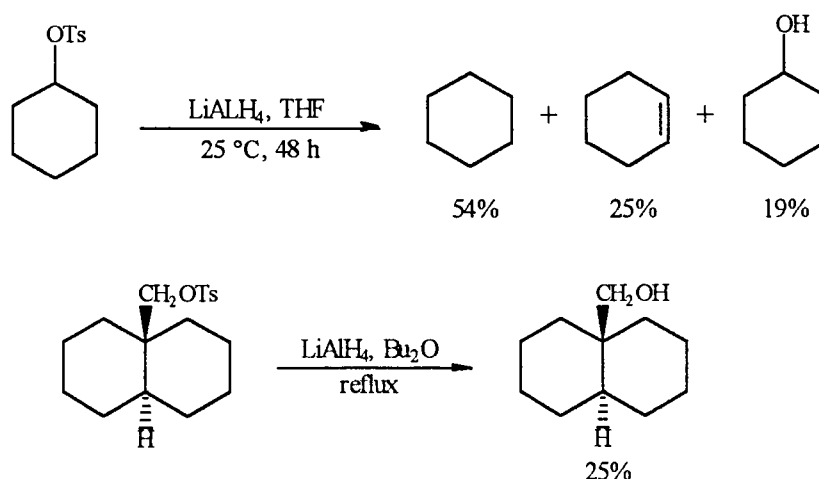


Figura 7.

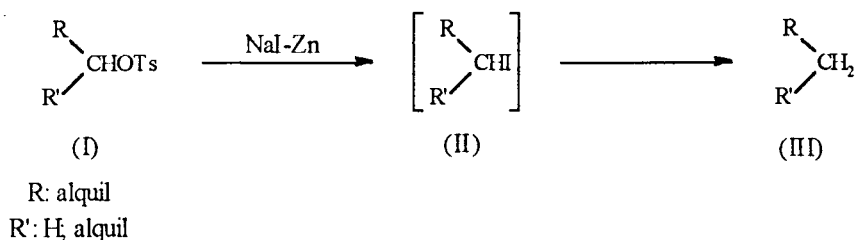
7.1.4.2. Síntesi de (1*R*,6*R*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà 201.

La reducció d'alcohols a hidrocarburs és una reacció molt utilitzada en la síntesi de productes naturals. S'han desenvolupat nombrosos mètodes per a la desoxigenació d'alcohols. Aquests processos impliquen la reducció del derivat adequat de l'alcohol (tosilat, mesilat, sulfat)¹³²⁾ o el desplaçament nucleofilic del grup hidroxil per un halogen o tiolat amb la subsegüent deshalogenació¹³³⁾ o desulfuració¹³⁴⁾ reductiva. En general, aquestes reaccions, en principi iòniques, funcionen bé en alcohols poc impedits estèricament. Així, la reducció de tosilats derivats d'alcohols primaris amb hidrur d'alumini i liti, dona els corresponents hidrocarburs amb bons rendiments. Aquesta eficiència disminueix en alcohols secundaris, que tenen més impediments estèrics. El rendiment de la reacció decreix com a conseqüència de la competència d'altres reaccions paral·leles, eliminació per a donar l'olefina, atac a l'enllaç oxigen-sofre per a formar l'alcohol de partida o diverses transposicions depenent dels grups funcionals i de l'estructura de la molècula (esquema 112).¹³⁵⁾



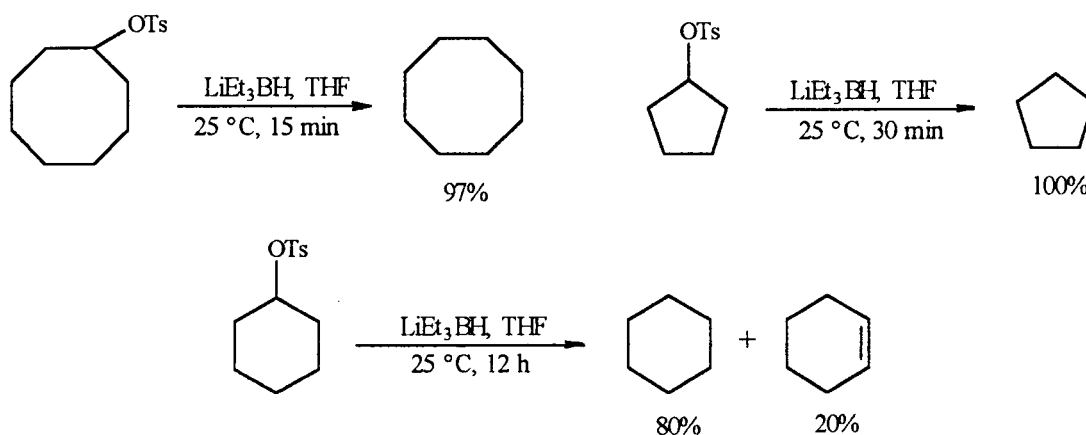
Esquema 112. Reaccions paral·leles en la reducció de tosilats derivats d'alcohols amb impediments estèrics.

No obstant, en la literatura s'hi troben articles, que descriuen la reducció de tosilats o mesilats derivats d'alcohols secundaris amb bons rendiments. Així, Fujimoto i Tatsuno¹³⁶⁾ descriuen un mètode que implica dues reaccions; la conversió del tosilat o mesilat a l'intermedi iodat (II), el qual llavors es redueix al corresponent derivat metil o metilè amb zinc en un dissolvent apròtic (DME, DMF, DMSO o HMDA) amb rendiments del 70-95% (esquema 113).



Esquema 113. Reducció d'alcohol via el derivat tosilat amb NaI-Zn, Fujimoto i Tatsuno.

Brown i col.¹³⁷⁾ publiquen un article on descriuen la utilització de trietilborhidrur de liti (Super Hidrur), com a agent nucleofílic, per reduir tosilats d'alcohols cíclics i acíclics als corresponents alcans amb rendiments excelents (esquema 114). Aquests autors realitzen un estudi comparatiu del Super Hidrur enfront d'altres reductors en la reducció del tosilat derivat del ciclohexanol. També estudien l'efecte d'altres paràmetres, tals com la influència del dissolvent, l'ió metàl·lic i el tamany de l'agent reductor, observant que el super hidrur és el reductor que permet d'obtenir el ciclohexà amb un rendiment més gran, malgrat que encara es forma un 20% de ciclohexè.

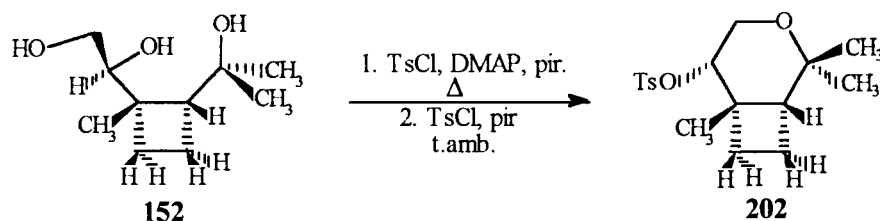


Esquema 114. Reducció d'alcohols secundaris utilitzant trietilborhidrur de liti, Brown i col.

Considerant aquests antecedents i reprenent la nostra seqüència sintètica per a obtenir l'èter bicíclic 154, el primer objectiu és la preparació del derivat tosilat.

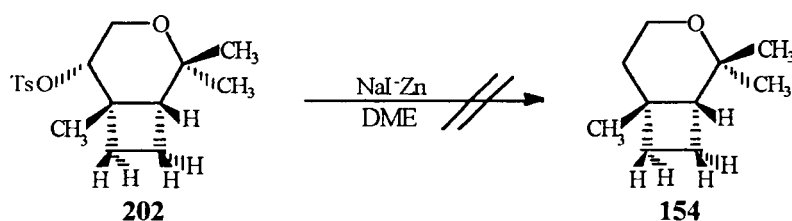
La reacció de l'alcohol bicíclic 201 amb 3.0 equivalents de clorur de tosil en presència de piridina en el si de clorur de metilè durant 60 hores a temperatura ambient, dona el compost (1*R*,5*S*,6*S*)-5-tosiloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicclo[4.2.0]octà 202 amb un 91% de rendiment (esquema 115).

del triol **152** amb 1.3 equivalents de clorur de tosil, una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina, a reflux, durant 4 hores i la subseqüent addició TsCl en piridina dóna, després d'estar en agitació durant 48 hores a temperatura ambient, el derivat tosilat **202** amb un 89% de rendiment (esquema 116).



Esquema 116. Obtenció del tosilat **202** a partir del triol **152**.

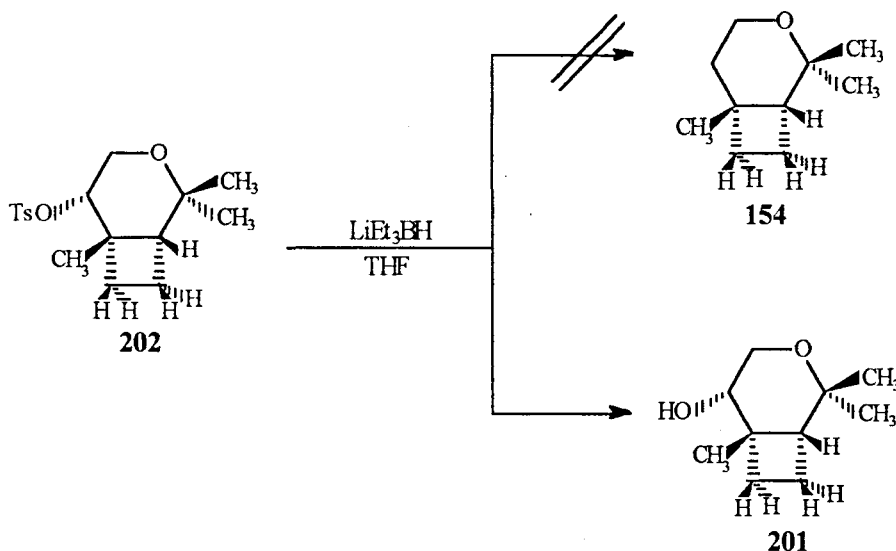
El següent pas és la preparació de l'èter bicíclic **154**, intermedi clau d'aquesta seqüència sintètica, per reducció del derivat tosilat **202**. En primer lloc, s'ha utilitzat el mètode descrit per Fujimoto i Tatsuno (esquema 117). La reacció del tosilat **202** amb NaI i Zn en pols a reflux durant 6 hores (en el control de la reacció per cromatografia de capa fina s'observa una progressiva desaparició del producte de partida i l'aparició de nombroses taques) dóna un cru de reacció que, analitzat per $^1\text{H-RMN}$, correspon a una barreja complexa de producte i on no es detecta la presència del compost bicíclic (comparant amb les dades espectroscòpiques d'aquest descrites en la literatura). Els diferents assajos realitzats, canviant el dissolvent i variant la temperatura, han resultat negatius obtenint-se sempre barreges complexes de productes.



Esquema 117. Intent de reducció del derivat tosilat **202** amb NaI-Zn.

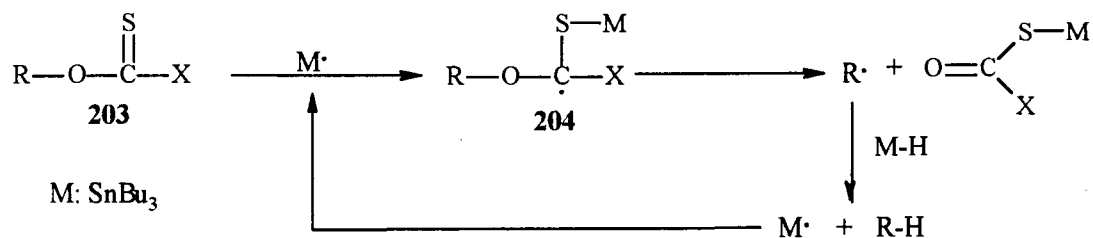
Al no obtenir resultats satisfactoris amb el mètode anterior, s'ha assajat la reducció utilitzant trietilborhidrur de liti (Super Hidrur). El tractament del tosilat **202** amb Super Hidrur en THF durant 12 hores a temperatura ambient, deixa el producte de partida inalterat, com indica l'anàlisi per cromatografia de capa fina. Per intentar que la reacció evolucioni s'escalfa a $65\text{ }^\circ\text{C}^{137)}$ durant 3 hores, observant-se, per l'anàlisi de cromatografia de capa fina, una progressiva desaparició del producte de partida i l'aparició de nombroses

taques. El cru resultant, després del tractament de la reacció i eliminació del dissolvent per destil·lació a pressió atmosfèrica, s'analitza per $^1\text{H-RMN}$, observant-se la presència d'un gran nombre de productes, destacant com a producte majoritari l'alcohol bicíclic (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **201** (esquema 118).



Esquema 118. Intent de reacció del derivat tosilat amb Super Hidrur.

La manca de resultats satisfactoris en aquestes reaccions ens ha induït a buscar altres mètodes per reduir l'alcohol del compost bicíclic **202**, menys sensibles als factors estèrics. Les reaccions radicalàries ofereixen una alternativa a les reaccions iòniques, ja que els radicals no estan solvatats i per tant són menys susceptibles als factors estèrics.⁷¹⁾ Tanmateix, aquestes reaccions radicalàries transcorren en condicions neutres. Com ja s'ha comentat en el capítol de l'obtenció de les 2(5*H*)-furanones, la desoxigenació d'alcohols induïda per radicals és una reacció que ha esdevingut important en els darrers anys en el camp de la química orgànica sintètica. Barton i McCombie han desenvolupat un mètode per desoxigenar alcohols secundaris, amb excelents rendiments, via l'adequat derivat tiocarbonílic amb hidrur de tributilestany i AIBN com a iniciador de radicals.^{71,72)} El mecanisme és similar al proposat per la desoxigenació d'alcohols primaris (esquema 119).

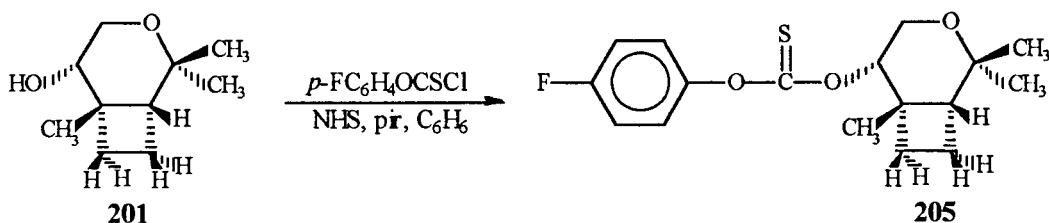


Esquema 119. Mecanisme proposat per la desoxigenació d'alcohols secundaris induïda per radicals.

En aquest procés, un radical $M\cdot$ capaç de formar un enllaç estable amb el sofre reacciona amb un compost *O*-alquiltiocarbonílic **203** per a formar un radical intermedi **204**, el qual es fragmenta en un radical alquil i un compost carbonílic. Llavors, el radical $R\cdot$ pot interaccionar amb $M-H$, produint l'hidrocarbur desitjat, i el radical $M\cdot$ torna a començar la seqüència. El substituent X pot ser Ph , $S-Me$, Im , $p-FC_6H_4$ i C_6F_5 , grups que estabilitzen radicals, augmentant el temps de vida de l'intermedi **204** i afavorint la fragmentació.

Aquesta reacció s'ha aplicat amb èxit per reduir alcohols secundaris d'una gran varietat de compostos orgànics amb diferents grups funcionals. Així doncs, el següent objectiu és assajar la reacció de desoxigenació d'alcohols induïda per radicals de Barton i McCombie en l'alcohol bicíclic **201**. En primer lloc s'ha preparat el derivat tiocarbonílic.

La reacció de l'alcohol bicíclic **201** amb clorotionoformiat de 4-fluorofenoxi en presència de *N*-hidroxisuccinimida i piridina en el si de benzè anhidre a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durant 4 hores dóna el compost (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-(4-fluorofenoxitiocarbonil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **205** amb un 86% de rendiment (esquema 120).

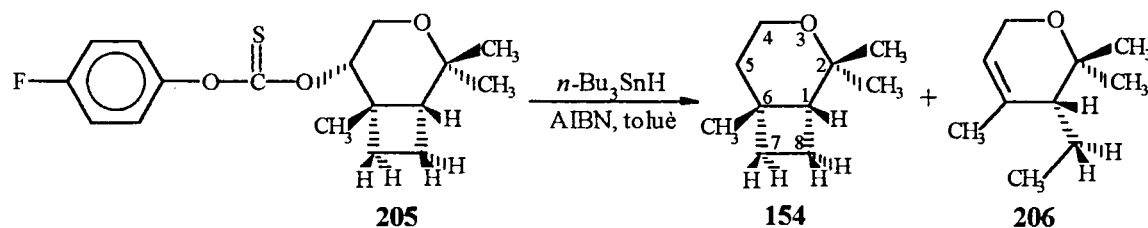


Esquema 120. (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-(4-fluorofenoxitiocarbonil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **205**.

El derivat tiocarbonílic **205** és un líquid de p.eb. $125\text{ }^\circ\text{C}$ (forn/0.07 mmHg), $[\alpha]_D^{15}$: -58.49° (c: 1.26, $CHCl_3$) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En l'espectre de ^{13}C -RMN cal destacar el senyal a δ 194.9 corresponent a $C=S$ i la presència de senyals de carboni desdoblats, corresponents als carbonis aromàtics que estan acoblats amb el fluor del substituent tiocarbonílic, a δ 116.1 (d, J_{C-F} orto: 24.1 Hz, 2C, C-3'), δ 123.4 (d, J_{C-F} meta: 8.3 Hz, 2C, C-2'), δ 149.1 (d, J_{C-F} para: 2.7 Hz, 1C, C-1'), δ 160.5 (d, J_{C-F} ipso: 245.1 Hz, 1C, C-4'). L'espectre de masses (ionització química amb amoníac) mostra senyal a m/e 342 corresponent a l'ió $[C_{17}H_{21}O_3SF+18]^+$.

Seguint les condicions proposades per Barton i McCombie, l'addició de 3.6 equivalents d'hidrur de tributilestany a una solució a reflux de derivat tiocarbonílic en toluè, en presència de AIBN, rendeix un cru de reacció que la seva anàlisi per cromatografia de gasos ens indica que està format per una barreja de dos productes amb una proporció

(49:51). La cromatografia de columna de tot el cru de reacció sobre silicagel permet d'obtenir per ordre d'elució: (*R*)-5-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran **206** amb un 43% de rendiment i el compost desitjat (1*R*,6*R*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **154** amb un 32% de rendiment (esquema 121). En ambdós casos el dissolvent de les diferents fraccions s'elimina destil·lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblada una columna Vigreux de 5 cm.



Esquema 121. Reacció de **205** amb hidrur de tributilestany.

L'èter bicíclic **154** s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. En particular l'espectre de ^1H -RMN presenta dos dobles doblats a δ 3.53 i δ 3.59 corresponents als dos protons α -oxigen i els multiplets entre δ 1.40-1.96 dels protons ciclobutànics. En l'espectre de ^{13}C -RMN cal destacar les absorcions corresponents als dos carbonis α -oxigen, assignats mitjançant un experiment *SEFT*, a δ 57.7 (CH_2 , C-4) i a δ 70.7 (C, C-2). D'altra banda, l'espectre de masses mostra el senyal de l'ió molecular a m/e 154 [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$] $^+$.

El compost pirànic **206**, subproducte de la reacció, també s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. L'estructura d'aquest s'ha pogut determinar en base a les dades de l'espectre ^{13}C -RMN. L'assignació de les absorcions s'ha realitzat amb un experiment de *DEPT* (figura 9).



Esquema 122.

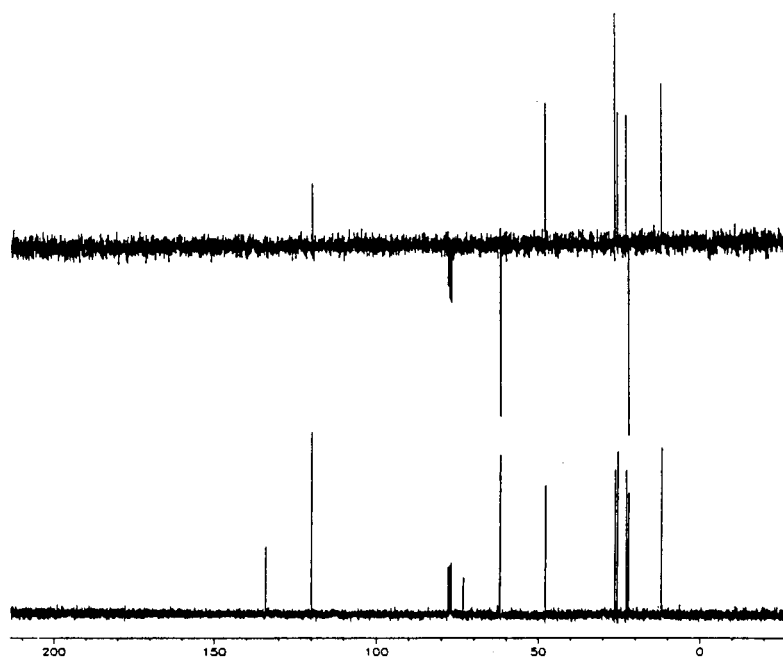
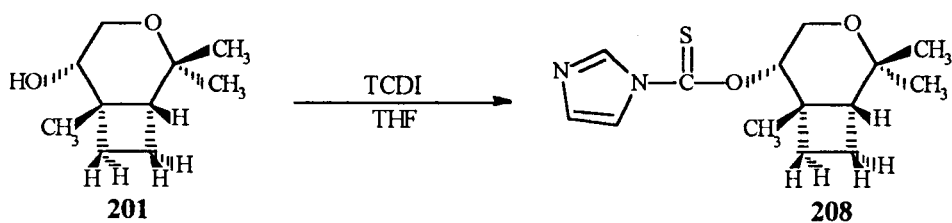


Figura 9.

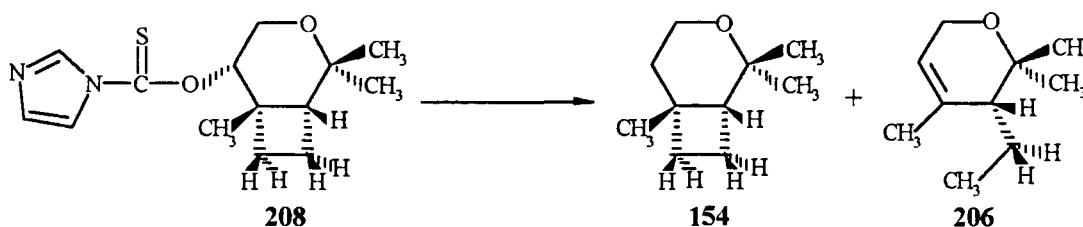
El grau de protonació observat pels carbonis permet desestimar una altra estructura isomèrica **207**, provinent de la ruptura del ciclobutà per l'enllaç H-1/H-6. Aquest compost tindria quatre carbonis metilènics (CH₂). L'espectre de ¹H-RMN del compost obtingut presenta l'absorció del protó olefínic a δ 5.38 i un multiplet a δ 4.05 corresponent als 2 protons al·lílics α-oxigen. Tanmateix, el metil de la cadena etílica apareix com un triplet (J: 7.6 Hz) a δ 0.87. L'espectre de masses mostra el senyal de l'ió molecular a m/e 154 [C₁₀H₁₈O]⁺, així com els senyals per pèrdua d'un grup metil i un grup etil a m/e 138 [C₁₀H₁₈O-15]⁺ i 125 [C₁₀H₁₈O-29]⁺. Tot això confirma l'estructura **206**

Malgrat obtenir el producte desitjat **154**, el rendiment de la reacció és molt baix (32%) degut a la formació del subproducte (43%). Per estudiar la influència del substituent tiocarbonílic en la reacció s'ha preparat un altre derivat amb un grup menys electró atraient. Així, la reacció de l'alcohol bicíclic **201** amb TCDI en THF a 65-70 °C durant 6 hores, dona el compost (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **208** amb un 88% de rendiment (esquema 123).

Esquema 123. Obtenció de (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **208**.

El producte **208** s'ha aïllat com a un sòlid lleugerament groguenc, de p.f. 85-86 °C, $[\alpha]_D^{19}$: -113.11° (c: 1.22, CHCl₃) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En particular, l'espectre de ¹H-RMN mostra les absorcions característiques dels tres protons imidazoils a δ (7.0, 7.6 i 8.4). Per altra banda, l'espectre de masses mitjançant ionització química amb amoníac presenta senyal a m/e 298, corresponent al catió [C₁₄H₂₀N₂O₂S+18]⁺.

La reacció del derivat tiocarbonílic **208** amb hidrur de tributilestany en les mateixes condicions utilitzades en la reducció anterior (addició de 3.6 equivalents d'hidrur a la solució del derivat tiocarbonílic, en presència de AIBN, en toluè a reflux) dona un cru de reacció que l'anàlisi per cromatografia de gasos mostra la presència dels pics corresponents als dos productes **154** i **206** amb una proporció (65:35). Aquesta relació és força diferent a l'observada en la reducció del compost **205** (49:51). Aquest fet ens ha induït a estudiar les condicions de reacció per optimitzar el rendiment de l'èter bicíclic **154** (disminuint la formació del subproducte) en la reducció del derivat **208**. La reacció d'aquest amb hidrur de tributilestany s'ha portat a terme a diferents condicions (temperatura i dissolvent). En la taula 42 es mostren els resultats obtinguts.



EXP ^a	[208] ^b	[Bu ₃ SnH] ^b	dissolvent	T bany	%154	%206
1	0.069	0.249	toluè	>110 °C	65	35
2	0.064	0.222	toluè	135 °C	72-75	25-28
3	0.064	0.224	toluè	115 °C	90	10
4	0.069	0.249	toluè	68 °C	98	2
5	0.069	0.249	dioxà	>100 °C	85	15
6	0.081	0.295	toluè	>110 °C	82	18
7	0.064	0.222	toluè	115 °C	82	18
8	0.064	0.222	toluè	115 °C	88	12
9	0.064	0.222	toluè	115 °C	40	60

a) La solució d'hidrur en toluè s'addiciona al derivat tiocarbonílic en toluè a la temperatura indicada en presència de AIBN; b) concentracions molars.

Taula 42. Estudi de la reacció de **208** amb hidrur de tributilestany.

La primera reacció (exp. 1) és la prova descrita anteriorment que dona una relació (65:35). En els següents assajos (exp. 2, 3 i 4) s'estudia l'influència de la temperatura en la formació de **154** i **206**. Així, la reacció de **208** amb hidrur de tributilestany a 135 °C (exp. 2) genera una barreja de productes (72:28). En l'experiment 3 es disminueix la temperatura a 115 °C, obtenint-se una proporció (90:10) mentre que en l'experiment 4 es realitza a 68 °C produint majoritàriament l'èter bicíclic (98:2). Aquests resultats assenyalen que la temperatura juga un paper rellevant en la reacció de **208** amb hidrur de tributilestany.

En el següent assaig (exp. 5) s'utilitza dioxà com a dissolvent; la reacció de **208** amb l'hidrur en dioxà a reflux, dona una barreja de productes (85:15). Paral·lelament a aquesta reacció s'ha repetit la reducció (exp. 6) en les mateixes condicions utilitzades en l'experiment 1, obtenint-se els productes **154** i **206** amb una sorprenent proporció de (82:12), comparant amb la proporció (65:35) de l'experiment 1. Aquesta manca de reproductibilitat s'ha corroborat en l'exp. 7. En aquest s'utilitzen les mateixes condicions que en l'experiment 3, obtenint-se els dos productes **154** i **206** amb una relació (82:18) força diferent a l'esperada (90:10). Aquesta diversitat en les proporcions, denota que hi ha algun factor que no ha estat considerat, i que no permet la reproductibilitat de la reacció.

L'anàlisi del procediment emprat al repetir les reaccions en les mateixes condicions indica que l'únic factor variable pot ser la velocitat d'addició de l'hidrur. Per estudiar aquesta variable s'han dissenyat dos nous experiments (exp. 8 i 9). L'experiment 8 s'ha portat a terme mitjançant una addició ràpida d'hidrur (aquest s'afageix de cop) mentre que en l'experiment 9 l'hidrur s'afageix gota a gota i lentament (addició lenta). Els resultats obtinguts són molt significatius. La proporció, que en l'addició ràpida és de (88:12) varia fins a (40:60) en l'addició lenta. Aquesta diferència de proporcions assenjala, qualitativament, que a demés de la temperatura, la concentració de l'hidrur juga un paper important en la formació de **154** i **206**.

Tenint en compte aquest factor, s'ha estudiat l'efecte de la temperatura, de la concentració de l'hidrur i del dissolvent en la formació de **154** i **206** (taula 43), estandaritzant el mètode de reacció. En tots els assajos, l'hidrur s'afageix de cop a la solució del derivat **208** en el dissolvent i a la temperatura indicada.

En els tres primers assajos (exp. 10, 11 i 12) s'estudia l'efecte de la concentració d'hidrur en la relació **154:206**, treballant a una temperatura de 115 °C. La proporció d'èter bicíclic **154** augmenta a l'augmentar els equivalents d'hidrur, així, la relació (47:53) utilitzant

0.2 equivalents (exp. 10), s'incrementa a (54:46) per 0.5 equivalents (exp. 11) i fins a (65:35) a l'addicionar 1 equivalent. En l'experiment 13 s'examina l'efecte de la temperatura; aquest experiment s'ha portat a terme en les mateixes condicions que l'experiment 11 (54:46) però disminuint la temperatura a 80 °C, obtenint-se una relació (71:29). Es manifesta que al treballar a temperatures més baixes augmenta la proporció d'èter bicíclic 154.

EXP ^a	[208] ^b	[Bu ₃ SnH] ^b	dissolvent	T	%154	%206
10	0.064	0.013	toluè	115 °C	47-49	53-51
11	0.064	0.032	toluè	115 °C	54	46
12	0.064	0.064	toluè	115 °C	65	35
13	0.064	0.032	toluè	80 °C	71-74	29-26
14	0.064	0.032	dioxà	80 °C	72-73	28-27
15	0.062	0.032	<i>cis</i> -decalina	115 °C	52-53	47-48

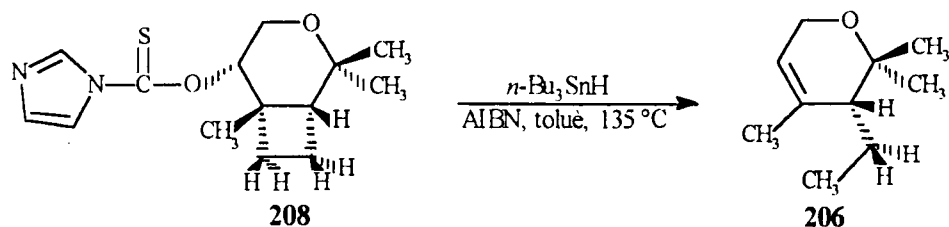
a) L'hidrur en toluè s'addiciona de cop al derivat tiocarbonílic en toluè a la temperatura indicada, en els exp. 14 i 15 es canvia el dissolvent; b) concentració molar.

Taula 43. Estudi de la reacció de 208 amb hidrur de tributilestany.

La influència del dissolvent en la reacció s'ha investigat en els experiments 14 i 15. En l'experiment 14 s'utilitza dioxà com a dissolvent. La reacció de 208 amb hidrur de tributilestany en les mateixes condicions que l'experiment 13 (71:29) genera una barreja de productes (72:28). En el següent assaig (exp. 15) s'ha utilitzat *cis*-decalina com a dissolvent. El tractament de 208 amb l'hidrur en les mateixes condicions que l'exp. 11 (54:46), dona una barreja de productes (52:48). Aquests resultats mostren que les proporcions dels productes 154 i 206 pràcticament no varien al canviar el dissolvent.

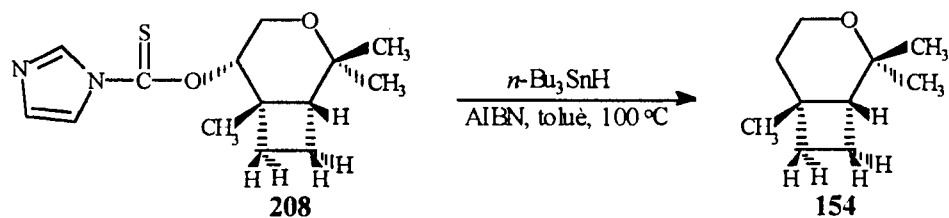
Considerant l'efecte de la temperatura i de la concentració d'hidrur en la formació de 154 i 206, es poden seleccionar les condicions de reacció per a obtenir majoritàriament un dels dos, és a dir, es pot dirigir la reacció. La formació del compost pirànic 206 es veu afavorida per altes temperatures, elevada dilució i una addició lenta de l'hidrur.

D'aquesta manera, l'addició gota a gota i lentament de l'hidrur a una solució de derivat tiocarbonílic 208 en toluè, en presència de AIBN, a 135 °C dona majoritàriament el compost pirànic 206 amb un 68% de rendiment (esquema 124). Aquest presenta un poder rotatori de $[\alpha]_D^{18}$: -128.4° (c: 1.76, CDCl₃).



Esquema 124. Obtenció de (*R*)-5-etil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran, **206**.

La formació de l'èter bicíclic **154** es veu afavorida per temperatures per sota de les estandar (80-100 °C) i elevades concentracions d'hidrur. Aquest darrer punt s'aconsegueix fent una addició inversa, addició lenta del derivat tiocarbonílic a un excés d'hidrur en presència de AIBN en toluè a la temperatura adequada. Així, l'addició gota a gota i lentament d'una solució de derivat tiocarbonílic en toluè a un excés d'hidrur en presència d'AIBN en toluè a 100 °C dona l'èter bicíclic **154** amb un 80% de rendiment (esquema 125).



Esquema 125. Obtenció de (1*R*,6*R*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **154**.

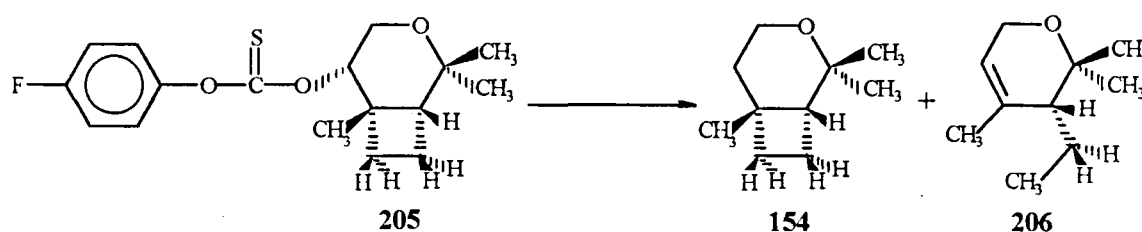
Aquest s'ha aïllat com a un líquid de p.eb. 95 °C (forn/45 torr) i $[\alpha]_D^{18}$: -20.10° (c: 1.31, CDCl₃), lit.^{27,31} ($[\alpha]_D^{23}$: -21° (c: 1.044, CHCl₃), $[\alpha]_D^{21}$: -19.7° (c: 1.14, CHCl₃)).

Un cop establertes les condicions òptimes de reacció, s'ha portat a terme l'estudi de la formació de **154** i **206** en la reacció del derivat tiocarbonílic **205** amb hidrur de tributilestany (taula 44).

En l'exp. 1, l'addició ràpida de 0.5 equivalents d'hidrur a una solució de derivat **205** en presència d'AIBN en toluè a 115 °C, dona una barreja de productes **154** i **206** (41:59). En les mateixes condicions la reacció del derivat **208** amb l'hidrur (taula 42, exp. 11) genera una barreja (54:46). Aquesta diferència de proporcions sembla indicar que el substituent *p*-F-C₆H₄ afavoreix la formació del compost pirànic; així doncs, la naturalesa del substituent afecta la formació de **154** i **206**. Tanmateix, en aquest cas la reacció utilitzant *cis*-decalina com a dissolvent (exp. 2) repercuteix en la proporció de productes, augmentant encara més la proporció de compost pirànic **206**. Aquest efecte del dissolvent no s'observa en la reacció

del derivat **208**. La diferència de comportament entre els derivats tiocarbonílics **154** i **206** en la reacció amb l'hidrur es posa encara més de manifest en els dos darrers assajos (exp. 3 i 4).

Així, en les condicions de reacció òptimes per a obtenir l'èter bicíclic (addició d'una solució del derivat tiocarbonílic a un excés d'hidrur i AIBN en toluè a 100 °C) el compost **205** dóna majoritàriament l'èter bicíclic **154** però, acompanyat amb un 15% de compost pirànic **206** (exp. 3). La disminució de la temperatura fins a 80 °C (exp. 4) augmenta la proporció de **154** (92:8). Aquests resultats indiquen que en la reacció de **205** amb l'hidrur per a obtenir **154** s'ha de treballar a temperatures més baixes que en el derivat **208** per a contrarestar l'efecte del substituent, que afavoreix la formació del compost pirànic **206**.



EXP ^a	[205] ^b	[Bu ₃ SnH] ^b	dissolvent	T	%154	%206
1	0.064	0.032	toluè	115 °C	41	59
2	0.064	0.032	<i>cis</i> -decalina	115 °C	28	72
3	0.066	0.267	toluè	100 °C	85	15
4	0.066	0.267	toluè	80 °C	92	8

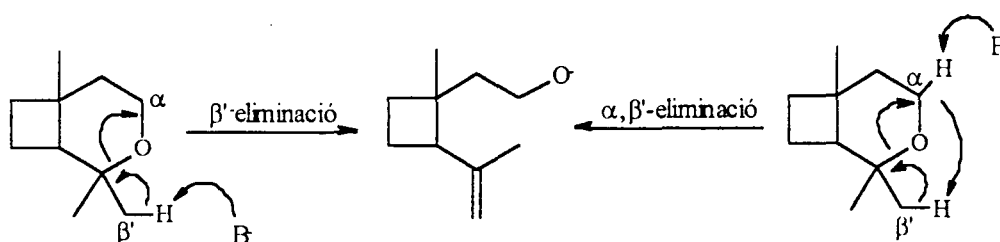
a) L'hidrur s'addiciona de cop a la solució de derivat tiocarbonílic, en el dissolvent i la temperatura indicats; b) concentració molar.

Taula 44. Estudi de la reacció del derivat tiocarbonílic **205** amb hidrur de tributilestany.

Com a resum cal destacar que s'han trobat les condicions de reacció òptimes per a obtenir l'èter bicíclic **154**, precursor immediat del (+)-grandisol, amb un 80% de rendiment. Els resultats de l'estudi de la reacció dels derivats tiocarbonílics **205** i **208** amb hidrur de tributilestany, juntament amb els resultats obtinguts en la preparació de l'enantiòmer de l'èter bicíclic **154** que portarà a (-)-grandisol, permetran de proposar un mecanisme, que justifiqui la formació del compost pirànic i la dependència de la relació **154:206** dels substituents tiocarbonílics, de la temperatura i en algun cas del dissolvent. Aquesta interpretació es desenvoluparà en l'apartat corresponent a la síntesi de (-)-grandisol a partir de l'enantiòmer de **154**.

7.1.4.3. Preparació de (1*R*,2*S*)-1-(2'-hidroxietil)-1-metil-2-isopropenilciclobutà, (+)-grandisol

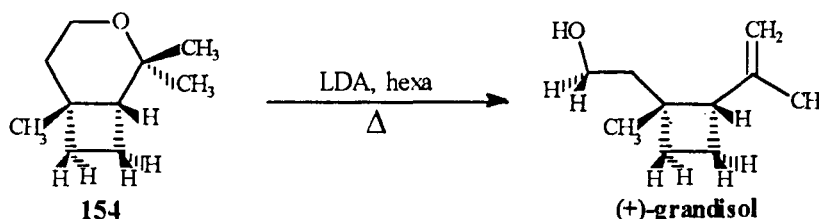
El darrer pas de la seqüència sintètica és l'obtenció del (+)-grandisol seguint el procediment descrit per Dreiding i col.¹⁴⁾ Aquests autors sintetitzen el (±)-grandisol utilitzant com a intermedi clau l'èter bicíclic **154**, en la seva forma racèmica. El tractament d'aquest amb isopropilamidur de liti (LDA) permet d'obtenir el (±)-grandisol amb un 95% de rendiment. L'obertura de l'anell pot ser causada per β'-eliminació directa i/o per α,β'-eliminació indirecta (esquema 125). En ambdós casos, es produeix l'olefina menys substituïda (regla de Hoffman).



Esquema 125. Reacció de l'èter bicíclic amb LDA, Dreiding i col.

Des de llavors, altres autors han utilitzat aquesta reacció tant en la síntesi del (±)-grandisol, Mattay i col.¹⁷⁾ (64% de rendiment) com en la síntesi del (+)-grandisol, Mori i Nagano²⁷⁾ (38% de rendiment) i, Hoffman i Scharf³¹⁾ (90% de rendiment).

D'aquesta manera el tractament de l'èter bicíclic **154** amb LDA en hexà a 75-80 °C durant 56 hores genera un cru de reacció que es cromatografia en columna de gel de sílice, obtenint-se per ordre d'elució; producte de partida inalterat (26%) i el producte desitjat (1*R*,2*S*)-1-(2'-hidroxietil)-1-metil-2-isopropenilciclobutà, (+)-grandisol amb un 62% de rendiment (esquema 126). El dissolvent de la columna s'elimina destil·lant el dissolvent a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil·lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux de 5 cm.



Esquema 126. Obtenció de (1*R*,2*S*)-1-(2'-hidroxietil)-1-metil-2-isopropenilciclobutà, (+)-grandisol.

El (+)-grandisol s'ha purificat destil·lant en el forn de boles giratòries, p.eb. 100-120 °C(forn)/10 torr, i presenta un poder rotatori de $[\alpha]_D^{26}$: +18.3° (c: 2.61, *n*-hexà). El producte s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. Mitjançant experiments de desacoblament i de n.O.e. diferencial s'han pogut assignar unívocament tots els protons de l'espectre de RMN.

L'espectre de correlació ^1H - ^{13}C determina les concatenacions protó-carboni i ha permès d'assignar unívocament els carbonis de l'espectre de ^{13}C -RMN (figura 10).

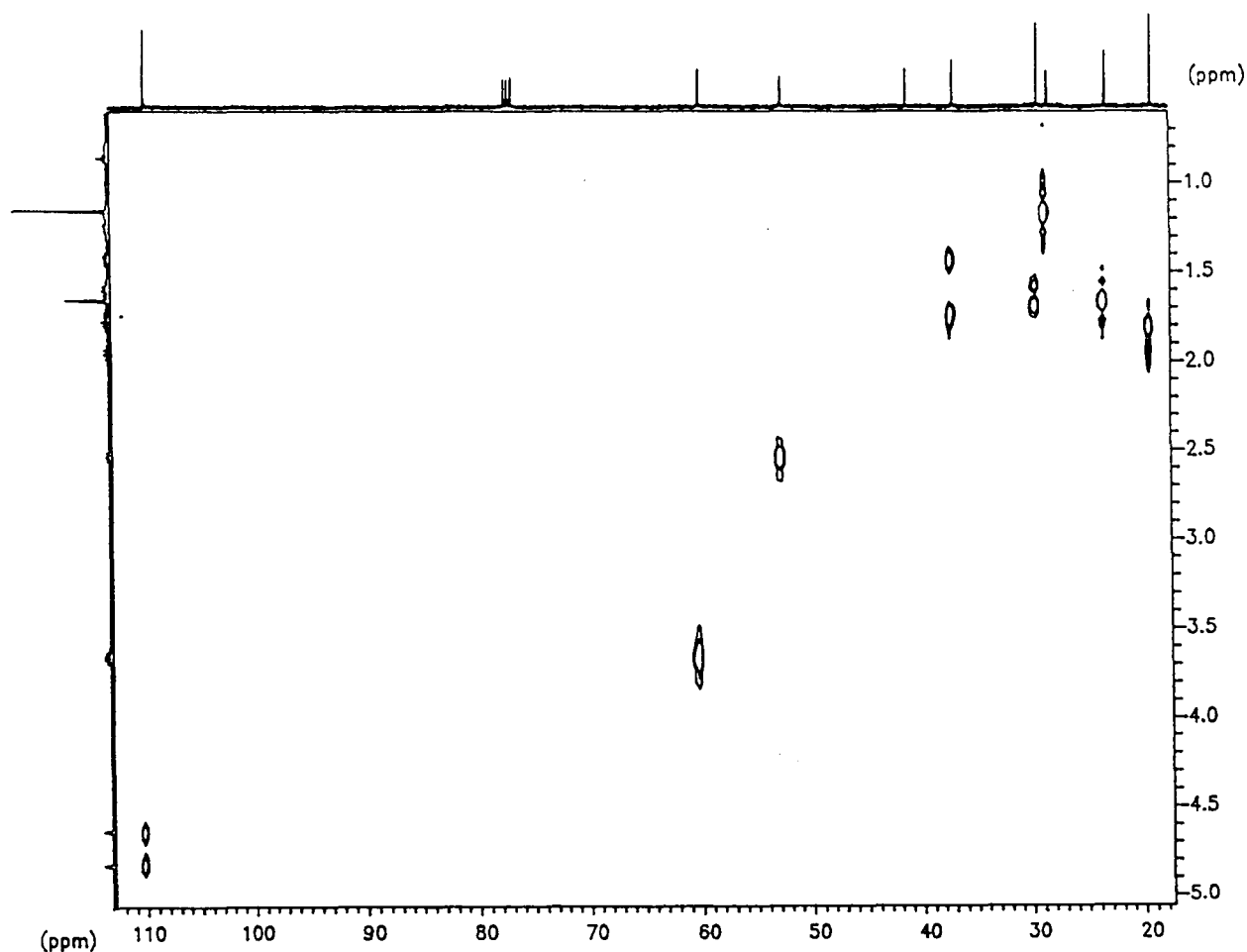
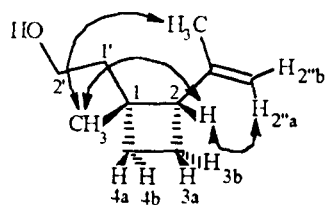


Figura 10.

La disposició *cis* dels substituents CH_3 -1 i H-2 es confirma pels experiments de n.O.e. diferencial (taula 45).

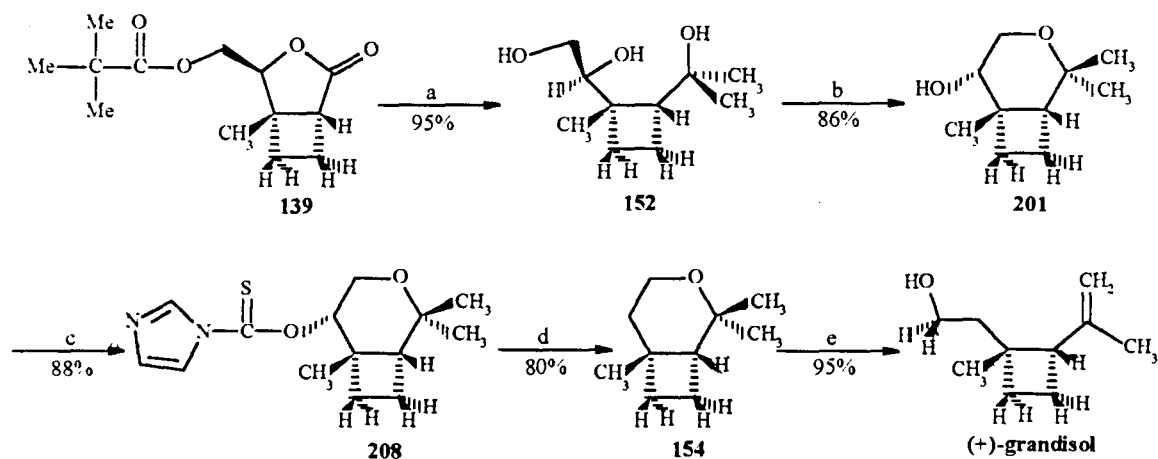


Protons Irradiats	Me-1	H-2	H-3a	H-3b	H-4a	H-4b	2H H-1'	2h H-2'	Me-1''	H-2''a	H-2''b
H-2	2.5%	—	2.8%	—	0.6%	—	—	—	1.8%	—	—
Me-1	—	4.5%	—	—	2.8%	—	—	4.9%	2.0%	—	—
H-2''a	—	3.7%	—	—	—	—	—	—	—	—	13.9%
H-2''b	—	—	—	—	—	—	—	—	2.3%	13.8%	—
H-2'(2H)	3.6%	—	—	—	—	—	8.3-3.7%	—	—	—	—

Taula 45. % de n.O.e. observat a l'irradiar diferents protons del (+)-grandisol.

Així, la irradiació del protó H-2 produeix n.O.e. sobre el metil CH₃-1 i el protó H-3a. Tanmateix, la irradiació del metil CH₃-1 genera un efecte n.O.e. significatiu sobre H-2.

El següent esquema mostra la síntesi total del (+)-grandisol realitzada en aquesta Tesi Doctoral.

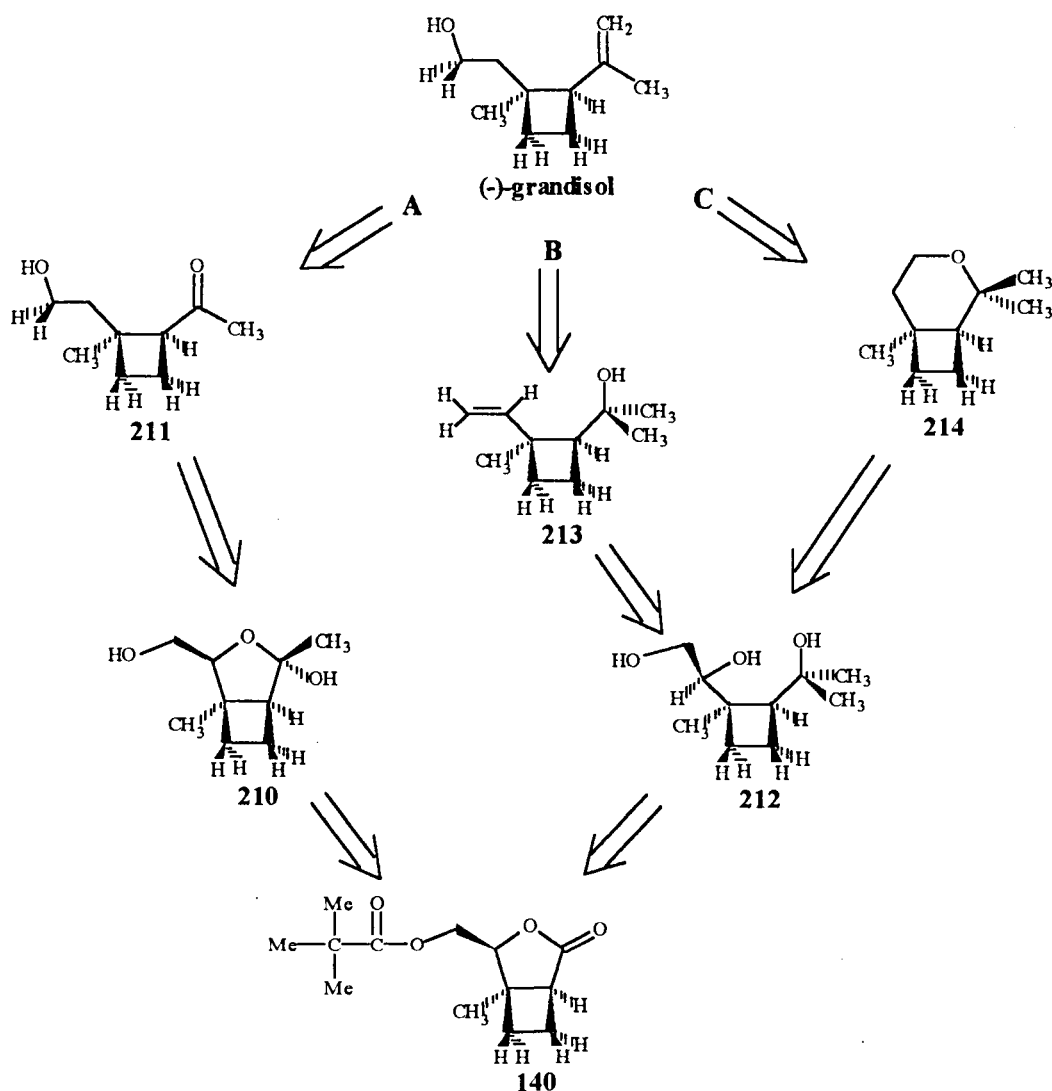


Reactius: a) MeLi, THF; b) TsCl, pir, Δ; c) TCDI, THF, 65-70 °C; d) Bu₃SnH, AIBN, toluè, 100 °C; e) LDA, hexà, Δ.

Esquema 127. Síntesi total de (+)-grandisol.

7.2. Síntesi de (-)-grandisol

L'anàlisi retrosintètica del (-)-grandisol (esquema 128) permet relacionar-lo amb el cicloadducte *anti* 140 degut a la presència de determinades característiques estructurals comunes. D'aquesta anàlisi se'n deriven tres seqüències sintètiques: A, B i C, similars a les obtingudes en l'anàlisi retrosintètica de (+)-grandisol. Aquestes estan ordenades per ordre cronològic de realització en el laboratori.



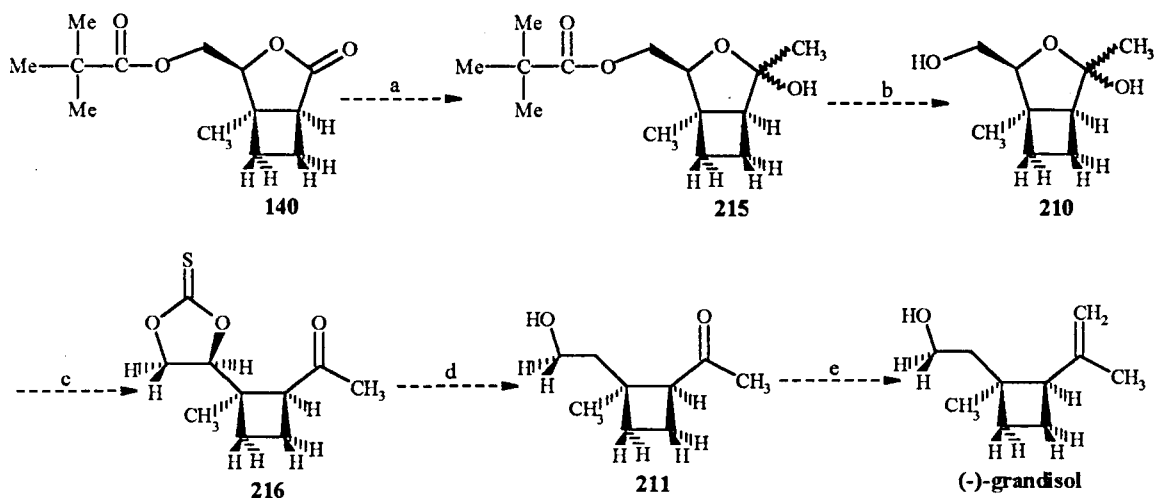
Esquema 128. Anàlisi retrosintètica del (-)-grandisol.

La ruta sintètica A implica desconexió pel doble enllaç del grup isopropenil, donant la hidroxicetona 211 com a precursor immediat del (-)-grandisol. El compost hidroxicetona pot derivar del diol 210, l'estructura i quiralitat del qual es relacionen amb el cicloadducte

140. El pas clau de la ruta A derivada d'aquesta anàlisi retrosintètica és la desoxigenació selectiva de l'hidroxil secundari del diol. La segona ruta, ruta sintètica B, considera la hidroxiollefina **213** precursor immediat del (-)-grandisol, aquest compost ja ha estat descrit com intermedi en la síntesi del grandisol racèmic.^{4,11)} El pas clau d'aquesta ruta és l'obtenció de l'olefina a partir del diol vicinal del compost **212**. Finalment, la darrera opció, ruta sintètica C, considera com a precursor immediat del (-)-grandisol l'èter bicíclic **214**, també descrit en la síntesi del grandisol racèmic.¹⁴⁾ En aquesta via el pas clau és la reducció de l'hidroxil secundari. Aquestes dues darreres rutes sintètiques, B i C, convergeixen en el triol **212**, intermedi que deriva del cicloadducte.

Les diferents rutes que provenen d'aquesta anàlisi retrosintètica s'analitzen tot seguit.

7.2.1. Ruta sintètica A



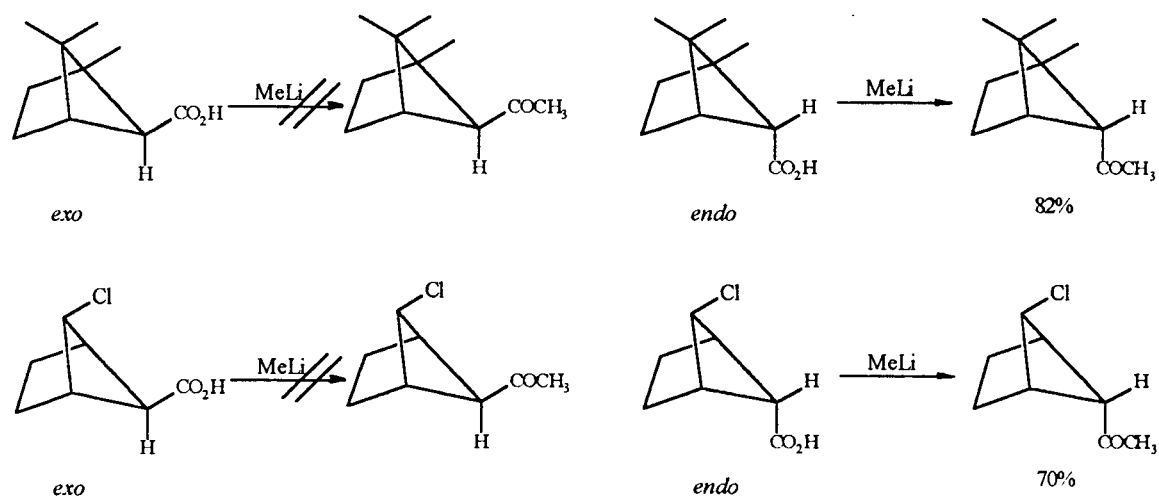
Reactius: a) MeLi, THF; b) MeONa, MeOH; c) TCDI, THF; d) SnBu₃H, AIBN, toluè; e) Ph₃PCH₃I, BuLi, THF.

Esquema 129. Seqüència sintètica A.

Aquesta seqüència sintètica (esquema 129) és idèntica a la ruta sintètica A descrita pel (+)-grandisol i consisteix en l'addició selectiva d'un grup metil al carbonil de la lactona, seguida de la desprotecció de l'hidroxil primari per a donar el diol **210**. La desoxigenació de l'alcohol secundari enfront del primari d'aquest compost, es realitzarà utilitzant el ja mencionat mètode de Barton i McCombie via el derivat tiocarbonat cíclic **216**. Finalment, la reacció de Wittig sobre la cetona conduiria a (-)-grandisol.

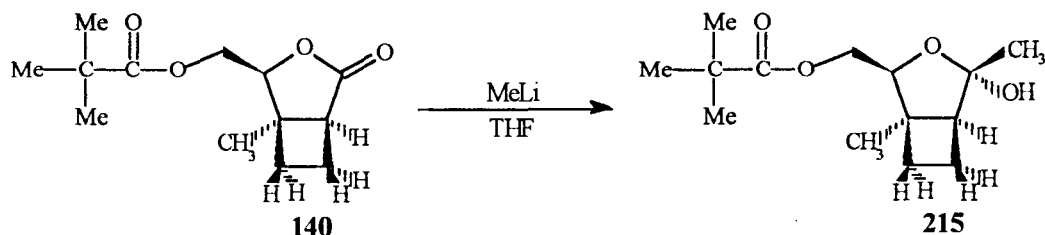
D'acord amb aquesta estratègia sintètica el primer objectiu plantejat per a iniciar la síntesi ha estat la introducció selectiva d'un grup metil al carbonil de lactona. En la

bibliografia s'hi troben exemples d'àcids carboxílics diastereomèrics que es comporten de forma diferent en la reacció amb MeLi degut a factors estèrics. Meinwald *et al.*^{138,139}) en l'estudi de la química de sistemes bicíclics tensionats descriuen que els àcids *exo* molt impeditos estèricament, es mostren inerts en la reacció amb MeLi, mentre que els àcids *endo* reaccionen normalment amb MeLi per a donar les cetones *endo* amb una alta eficiència (esquema 130).



Esquema 130. Estudi de la reacció de MeLi amb àcids carboxílics diastereomèrics, Meinwald *et al.*

Amb aquests precedents i malgrat que totes les temptatives per a introduir selectivament un grup metil en el cicloadducte *anti* **139** han resultat negatives (ruta sintètica A, (+)-grandisol), s'ha assajat la introducció selectiva d'un grup metil en el cicloadducte **140**. Així, la reacció d'aquest amb 1.25 equivalents de MeLi en el si de THF a -78°C dona el compost (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol **215** amb un 90% de rendiment (esquema 131).

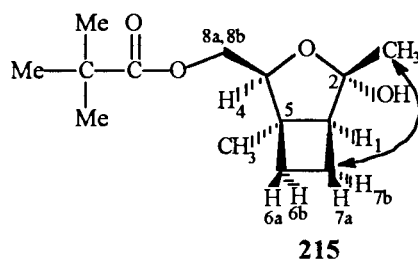


Esquema 131. Obtenció de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol **215**.

El producte s'ha aïllat com un sòlid cristal·lí de p.f. $64-66^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: 39.41° (c: 1.37, CHCl_3) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental.

En particular, l'espectre de ^1H -RMN presenta 3 singlets corresponents als diferents tipus de metil existents en la molècula a δ 1.18 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), a δ 1.30 ($\text{CH}_3\text{-C5}$) i a δ 1.42 ($\text{CH}_3\text{-C2}$). El desplaçament químic d'aquest últim sembla indicar una estructura hemicetàlica pel compost. Aquesta estructura es corrobora en l'espectre de ^{13}C -RMN que mostra dos senyals significatius a δ 178 ($\text{C}=\text{O}$, ester) i a δ 105 (assignat al carboni quaternari hemicetàlic C-2 mitjançant experiment *SEFT*). L'espectre d'IR presenta absorcions a 3476 cm^{-1} , característica del grup hidroxil, i a 1714 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$, ester).

Cal mencionar que en els espectres de ressonància de ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN no s'observa barreja de diastereòmers, la qual cosa ens indica que l'addició del grup metil es realitza amb una alta selectivitat facial. L'estereoquímica del carboni hemicetàlic s'ha assignat mitjançant experiment de n.O.e. diferencial (taula 46).



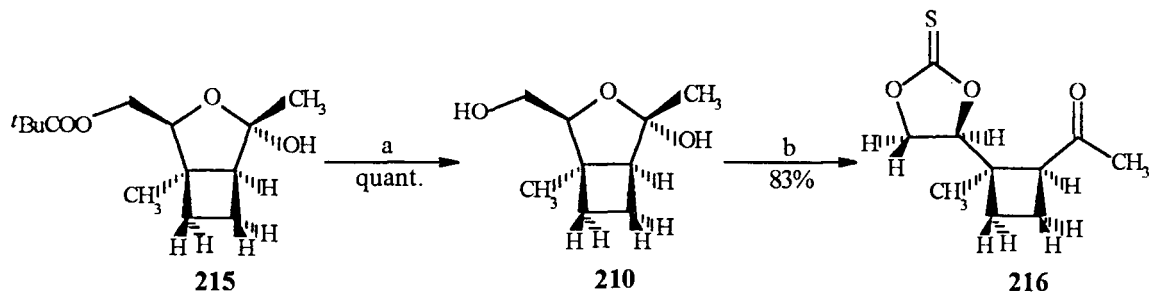
Protons irradiats	H-1	Me-2	H-4	Me-5	H-6a	H-6b	H-7a	H-7b	H-8a,8b
Me-2	3.9%	—	—	—	—	—	6.6%	—	—
Me-5	6.2%	—	8.6%	—	—	4.3%	—	—	—

Taula 46. % de n.O.e. observat a l'irradiar diferents protons de 215.

La irradiació del metil $\text{CH}_3\text{-5}$ que ressona a 1.30 ppm produeix n.O.e. sobre els protons H-1, H-4 i H-6b. La irradiació del metil $\text{CH}_3\text{-2}$ que ressona a 1.42 ppm genera un n.O.e. significatiu sobre els protons ciclobutànics i en menor magnitud sobre el protó H-1. L'anàlisi per models de l'hemicetal 215 mostra que només una disposició *cis* del metil Me-2 respecte al ciclobutà pot produir efecte n.O.e. sobre els protons ciclobutànics. Aquest fet ens ha permès d'assignar una estereoquímica (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*) pel compost 215.

Reprement la ruta sintètica, el següent objectiu és la preparació del derivat tiocarbonat. El tractament de l'hemicetal 215 amb MeONa en metanol a reflux dona, quantitativament, el diol (1*S*,4*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-hidroxil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol 210, producte que s'utilitza en la següent reacció sense cap purificació ulterior. Així, la

reacció d'aquest amb TCDI en el si de THF a 60-65 °C condueix, després de la cromatografia de columna, a l'obtenció de (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-metil-2'-acetilciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona **216** amb un 83% de rendiment (esquema 132).

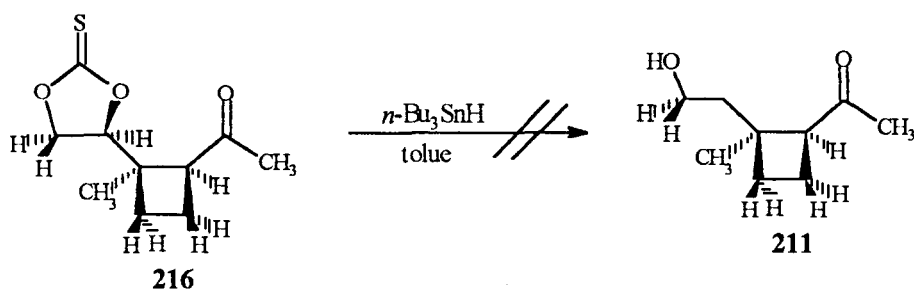


Reactius: a) MeONa, MeOH, reflux; b) TCDI, THF, 60-65 °C.

Esquema 132. Preparació de (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-metil-2'-acetilciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona **216**.

El tiocarbonat **216**, caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques, és un producte inestable i difícil de purificar. La formació del tiocarbonat cíclic queda palesa en els corresponents espectres de RMN. En aquest sentit, l'espectre de ¹³C-RMN presenta senyals a δ 191.8 (corresponent al doble enllaç C=S) i a δ 209 característica d'un carbonil de cetona. L'espectre de ¹H-RMN mostra un singlet a δ 2.02 assignable al metil α-carbonílic. Per la seva banda, l'espectre d'IR presenta absència d'absorcions en la zona hidroxilica i una absorció significativa a 1703 cm⁻¹ (ν_{C=O}, cetona).

En aquest punt s'ha de realitzar el pas clau de la seqüència sintètica, que és l'aplicació de la reacció de Barton i McCombie en el derivat tiocarbonat per reduir selectivament l'alcohol secundari (esquema 133).



Esquema 133. Intent de reacció de (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-metil-2'-acetilciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona **216** amb *n*-Bu₃SnH.

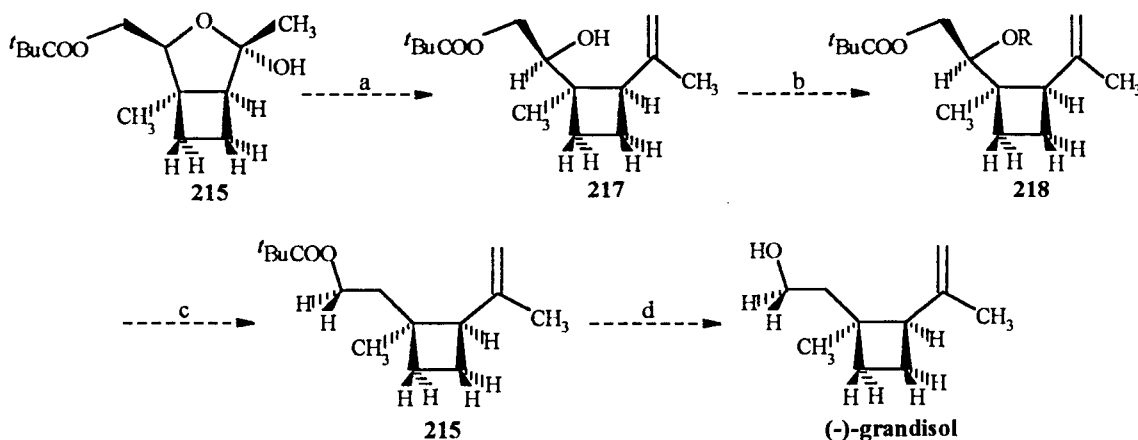
Malauradament, tots els intents de reacció han resultat negatius. La reacció del derivat tiocarbonat **216** amb hidrur de tributilestany en presència de AIBN com a iniciador

de radicals, a reflux de toluè durant 6 hores (les anàlisis per cromatografia de gasos i cromatografia de capa fina indiquen la desaparició del producte de partida) genera, després de saponificar, un cru de reacció que està format per múltiples productes. La cromatografia de columna sobre silicagel del cru permet obtenir la majoria d'aquests productes, els quals no poden ser identificats per tècniques de RMN, assignant-se a productes de descomposició.

La impossibilitat de realitzar amb èxit la desoxigenació, induïda per radicals, de Barton i McCombie en el derivat tiocarbonat **216** ens ha fet abandonar aquesta ruta sintètica. No obstant s'ha considerat que alguns dels intermedis obtinguts en aquesta via poden ser precursors del (-)-grandisol seguint una altra seqüència sintètica.

7.2.1.1. Ruta sintètica A₁

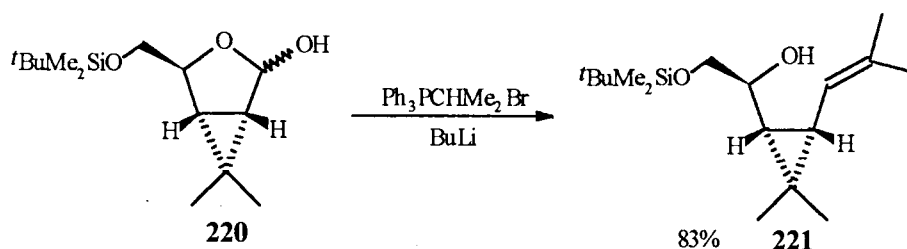
En aquesta ruta (esquema 134) es parteix del compost hemicetàlic canviant totalment l'estratègia sintètica. En primer lloc s'intentarà obtenir l'isopropenil derivat per reacció de Wittig sobre el compost hemicetàlic que està en equilibri amb la hidroxicetona. La desoxigenació de l'alcohol secundari es realitzarà utilitzant mètodes convencionals de naturalesa iònica (reducció del derivat tosilat o mesilat), o mètodes radicalaris (reducció del derivat tiocarbonat). La desprotecció de l'alcohol primari ens portarà cap al (-)-grandisol.



Esquema 134. Ruta sintètica A₁.

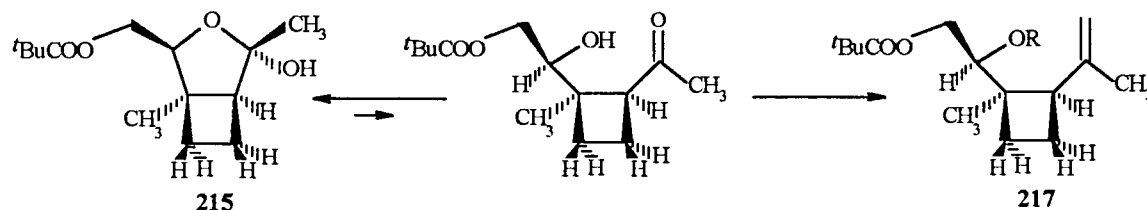
En la literatura s'hi troben exemples de la reacció de Wittig entre compostos hemicetàlics i fosforans que transcorren amb bons rendiments. Mann i Thomas¹⁴⁰) en la síntesi de l'àcid crisantèmic porten a terme la reacció de Wittig del lactol bicíclic **220** amb

l'ilur de fòsfor $\text{PH}_3\text{P}=\text{CMe}_2$ obtenint l'olefina **221** amb un 83% de rendiment (esquema 135). Magnus i Hobbs¹⁹⁾ i Scharf i col.³¹⁾, en les ja esmentades síntesis del grandisol, també han aplicat amb èxit la reacció de Wittig entre compostos hemicetàlics i fosforans (60-78% de rendiment).



Esquema 135. Reacció de Wittig en el lactol bicíclic **220**, Mann i Thomas.

Comptant amb aquests antecedents, s'ha intentat la reacció de Wittig en el nostre compost hemicetàlic **215**. El tractament d'aquest amb 5 equivalents d'ilur de metilnitrifenilfosforà en THF (taula 46, exp 1) a temperatura ambient durant 4 hores deixa pràcticament el producte de partida inalterat. En la taula 46 s'hi recullen les proves realitzades.



EXP.	REACTIU	T	PP	OLEFINA
1	$\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$, BuLi	25 °C	81%	—
2	$\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$, BuLi	60 °C	—	—
3	CH_2Br_2 - Zn - TiCl_4	25 °C	20%	—

Taula 46. Estudi de l'obtenció de l'olefina.

El següent assaig (exp. 2) s'ha dut a terme augmentant la temperatura fins a 60 °C. La reacció del compost hemicetàlic amb 5.5 equivalents d'ilur de metilnitrifenilfosforà en THF dóna un cru de reacció que l'anàlisi per ^1H -RMN indica que està format per una barreja complexa de productes i on no es detecten senyals de protons olefínics.

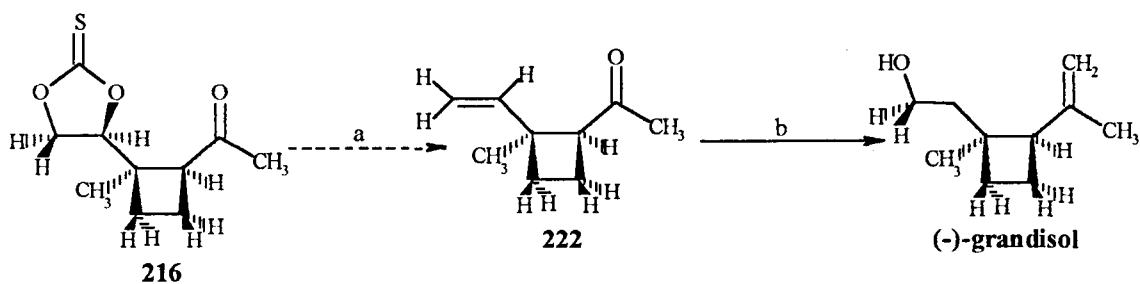
El darrer assaig s'ha realitzat fent servir el mètode posat a punt per Oshima i col.¹⁴¹⁾

per obtenir, amb bons rendiments, olefines terminals a partir de cetones o aldehids, amb una reacció de tipus Wittig utilitzant $\text{CH}_2\text{Br}_2\text{-Zn-TiCl}_4$. La reacció del compost hemicetàlic **215** amb el sistema $\text{CH}_2\text{Br}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ (1.5:4.5:1.1, relació molar) en el si de THF a temperatura ambient durant 20 hores rendeix un cru de reacció que, analitzat per cromatografia de gasos, correspon a una barreja complexa de productes, on el producte de partida hi és present en una proporció del 20%. No s'ha intentat l'aïllament de productes d'aquesta mescla que presenta un espectre de $^1\text{H-RMN}$ on no s'observa senyals de protons olefínics.

Al no poder obtenir l'olefina s'ha tancat aquesta ruta sintètica.

7.2.1.2. Ruta sintètica A_2

Finalment, s'ha considerat que el derivat tiocarbonat pot ser un intermedi que ens condueixi al (-)-grandisol (esquema 136).



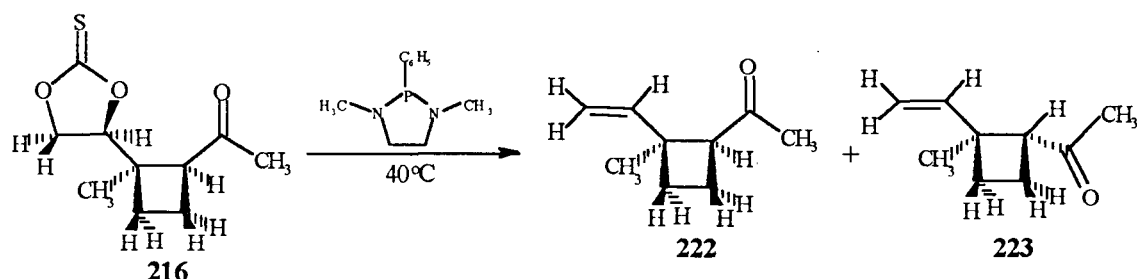
Reactius: a) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; b) Lit. 4,12).

Esquema 136. Ruta sintètica A_2 .

Aquesta ruta sintètica contempla l'obtenció de la cetoolefina **222**, compost que ja ha estat descrit com a intermedi en la síntesi del grandisol racèmic.^{4,12} La preparació d'aquest compost es realitzarà utilitzant el ja esmentat mètode de Corey (síntesi del (+)-grandisol, ruta sintètica C).

El tractament del derivat tiocarbonat **216** amb 3.1 equivalents de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina a 40 °C durant 24 hores dóna un cru de reacció del qual s'aïlla, per cromatografia de columna sobre sílica gel, una barreja epimèrica (83:17) de (1*S*,2*S*)-2-acetil-1-metil-1-vinilciclobutà **222** i (1*S*,2*R*)-2-acetil-1-metil-1-vinilciclobutà **223** amb un 62% de rendiment (esquema 137). El control de l'evolució de la reacció per cromatografia de gasos indica que el centre α -carbonílic s'epimeritza en el transcurs d'aquesta. La proporció d'epímers s'ha determinat mitjançant cromatografia de gasos i $^1\text{H-RMN}$. Les

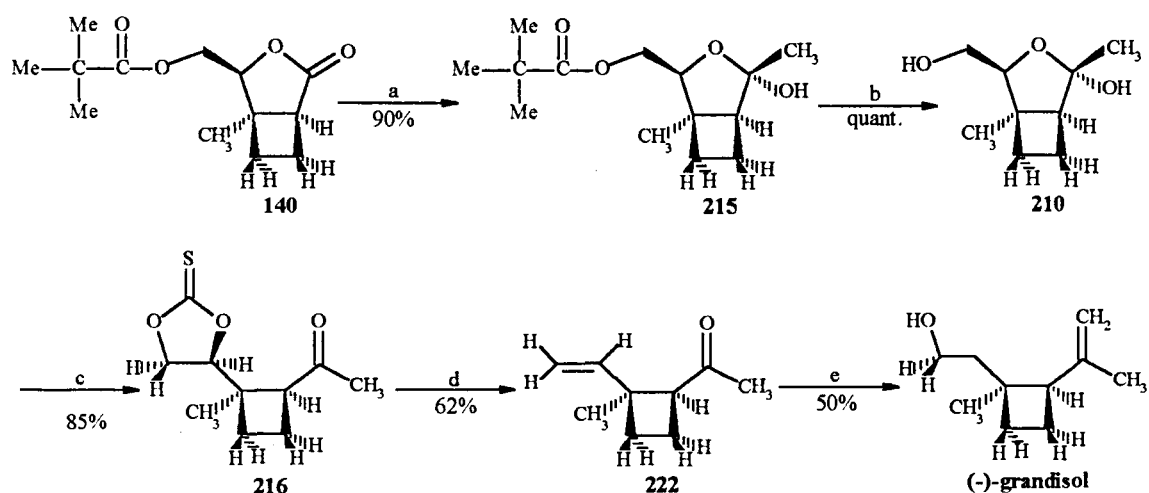
olefines són productes molt volàtils per la qual cosa s'ha de treballar amb molta cura. El dissolvent de les diferents fraccions de la columna s'elimina per destil·lació a pressió atmosfèrica.



Esquema 137. Reacció de (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-metil-2'-acetilciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona **216** amb 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina.

Els productes no han estat plenament caracteritzats doncs no han pogut obtenir-se en estat pur. Les assignacions s'han realitzat en base a les dades de ^1H -RMN. En aquest cal destacar la diferència del desplaçament químic del protó H-2 en els dos epímers; en l'isòmer *cis* **222** el multiplet corresponent a H-2 apareix a δ 3.05 mentre que en l'isòmer *trans* **223** surt a δ 3.18. D'igual manera el singlet corresponent al metil ciclobutànic de **222** es desplaça de δ 1.42 ppm a δ 1.11 ppm en l'isòmer *trans* **223**. Tanmateix, s'observen els senyals corresponents als protons olefínics δ (dobles doblats). Els espectres de masses presenten senyal a m/e 138 concordant amb l'ió molecular $[\text{C}_9\text{H}_{24}\text{O}]^+$.

Així doncs, l'obtenció de la hidroxiketona **222** representa una síntesi formal de (-)-grandisol. En el següent esquema es mostra la síntesi d'aquest.

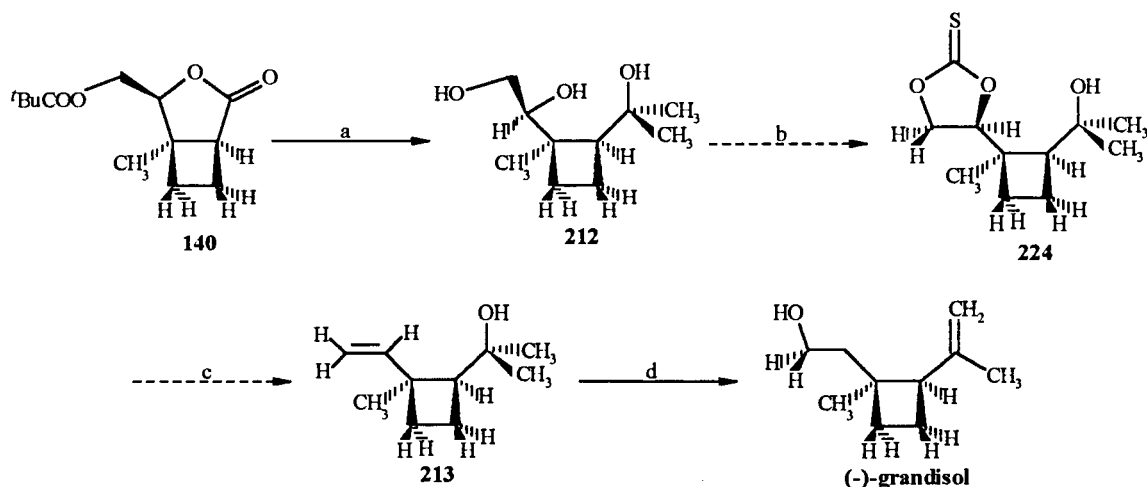


Reactius: a) MeLi, THF, -78 °C; b) MeONa, MeOH; c) TCDI, THF, $60-65$ °C; d) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina, 40 °C; e) Lit.¹²⁾

Esquema 138. Síntesi formal de (-)-grandisol.

7.2.2. Ruta sintètica B

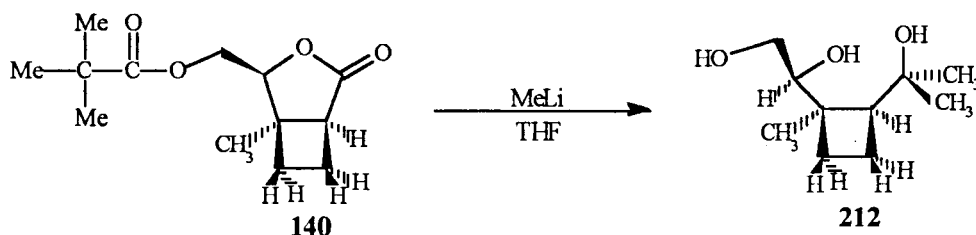
Aquesta segona ruta sintètica (esquema 139) és idèntica a la ruta C ((+)-grandisol) i considera la hidroxiolefina **213** precursor immediat del (-)-grandisol.³¹⁾ Aquest producte ja ha estat descrit com intermedi en la síntesi de (-)-grandisol. El pas clau és l'obtenció de l'olefina a partir del diol vicinal del compost trihidroxílic **212**, via el tiocarbonat cíclic **224**.



Reactius: MeLi, THF; b) TCDI, THF; c) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; d) Lit.³¹⁾

Esquema 139. Ruta sintètica B.

Seguint la seqüència de l'esquema 139 el primer pas és la preparació del triol **212**. La reacció del cicloadducte **140** amb un excés de MeLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ genera un cru de reacció del que s'aïlla per cristal·lització, (1*R*,2*S*,1'*S*)-1-1',2'-dihidroxietil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà amb un 96% de rendiment (esquema 140).

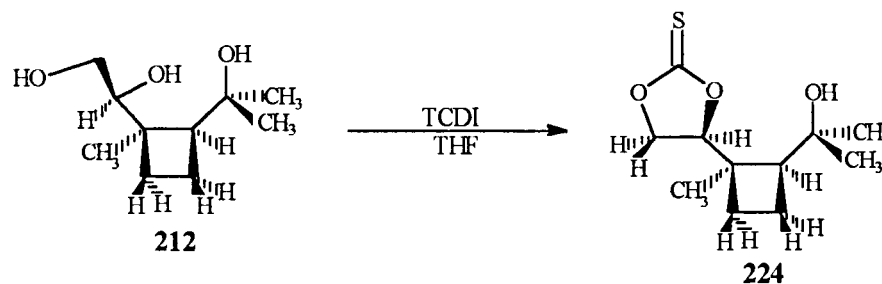


Esquema 140. Preparació de (1*R*,2*S*,1'*S*)-1-1',2'-dihidroxietil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà **140**.

Aquest producte s'ha aïllat com un sòlid de p.f. $104\text{-}106\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$: -21.8° (c: 1.28, CHCl_3) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. Cal ressenyar en l'espectre d'IR la banda ampla a $3369\text{-}3289\text{ cm}^{-1}$, grups hidroxílics i l'absència

d'absorcions en la zona característica dels carbonils. L'espectre de masses presenta senyal a m/e 173 corresponent a la pèrdua d'un grup metil de l'ió molecular $[C_{10}H_{20}O_3-15]^+$.

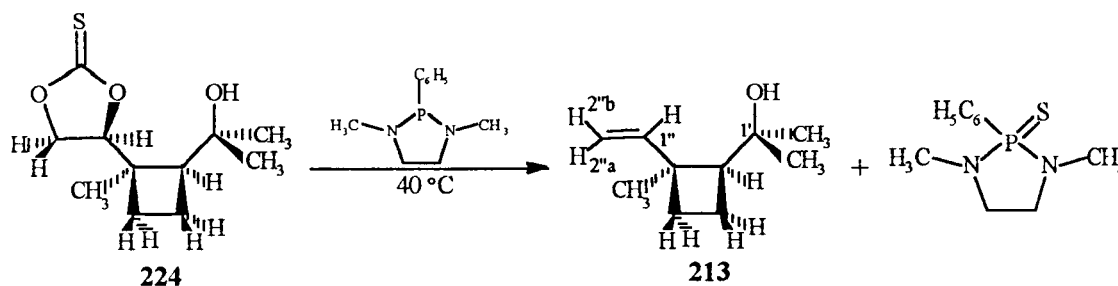
La reacció del triol **212** amb 1.3 equivalents de TCDI en THF a 55-60 °C durant 5 hores produeix el derivat tiocarbonat (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-1'-metil-2'-(1''-hidroxi-1''-metiletil)-ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona amb un 84% de rendiment **224** (esquema 141).



Esquema 141. Obtenció de (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-1'-metil-2'-(1''-hidroxi-1''-metiletil)-ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona **224**.

El tiocarbonat s'ha aïllat com a un sòlid blanc de p.f. 107-109 °C, $[\alpha]_D^{18}$: -56.3° (c: 1.54, $CHCl_3$) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. Cal destacar en l'espectre de ^{13}C -RMN el senyal a δ 192.5 (C=S) i en l'espectre d'IR la presència d'absorció a 3447 cm^{-1} característica del grup hidroxil.

El tractament del tiocarbonat **224** amb 3.0 equivalents de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina a 40 °C durant 24 hores, dóna un cru de reacció del que s'aïlla per cromatografia de columna sobre silicagel l'olefina esperada (1*S*,2*S*)-2-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-1-metil-1-vinilciclobutà amb un 77% de rendiment (esquema 142).



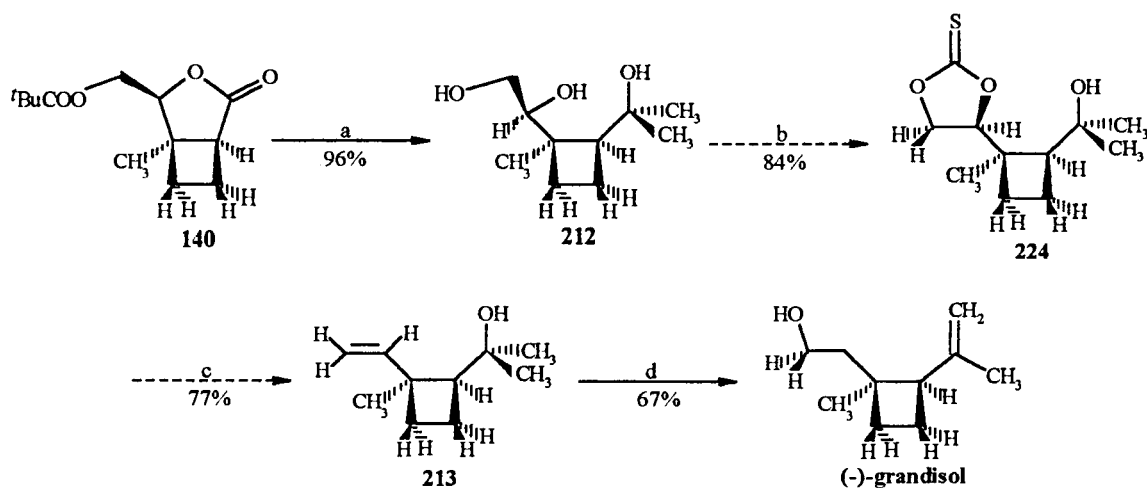
Esquema 142. Preparació de (1*S*,2*S*)-2-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-1-metil-1-vinilciclobutà **213**.

L'olefina és un compost molt volàtil cosa que implica treballar amb molta cura. El dissolvent de les diferents fraccions de la columna s'elimina per destil·lació a pressió

atmosfèrica. L'olefina s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. L'olefina presenta els mateixos espectres que el seu enantiòmer. En particular, l'espectre de ^1H -RMN mostre els senyals corresponents als tres protons olefinics com dobles doblats a δ 5.09 (J_{trans} : 17.5 Hz, J_{gem} : 1.5 Hz, H-2''a), δ 5.11 (J_{cis} : 11.3 Hz, J_{gem} : 1.5 Hz, H-2''b) i δ 6.37 (J_{trans} : 17.5 Hz, J_{cis} : 11.3 Hz, H-1''). Tanmateix en l'espectre de ^{13}C -RMN s'observen els senyals corresponents als carbonis olefinics a δ 112 (C-2'') i δ 143 (C-1'') assignats mitjançant experiment de *SEFT*. En l'espectre d'IR cal ressenyar la banda ampla a 3570 cm^{-1} , característica del grup hidroxil i l'absorció a 1630 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$).

Una posterior cromatografia de columna permet d'obtenir el producte pur, que presenta un poder de rotació $[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: $+35.24^\circ$ (c: 1.30, CDCl_3), (lit.³¹); $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: $+33.0^\circ$ (c: 0.96, CDCl_3) amb un excés enantiomèric del 100%. L'excés enantiomèric s'ha determinat per cromatografia de gasos amb una columna quiral Lipodex A (hexaquis-(2,3,6-tri-*O*-pentil)- α -ciclodextina de 25 m x 0.25 mm) utilitzant el programa indicat en la ruta sintètica C ((+)-grandisol).

La preparació de (-)-grandisol a partir de l'olefina, com s'ha indicat anteriorment, està descrita en la bibliografia.³¹ Per tant, aquesta ruta sintètica suposa una síntesi formal de (-)-grandisol. L'esquema següent, recull aquesta seqüència sintètica.

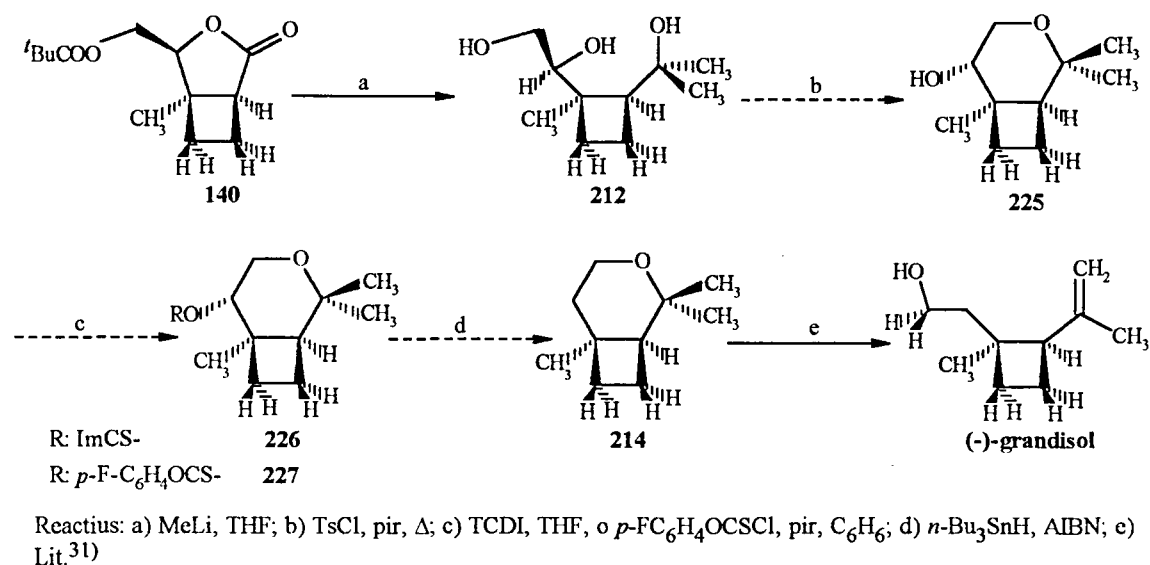


Reactius: a) MeLi, THF, -78°C ; b) TCDI, THF, $55\text{-}60^\circ\text{C}$; c) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; d) Lit.³¹.

Esquema 143. Síntesi formal del (-)-grandisol.

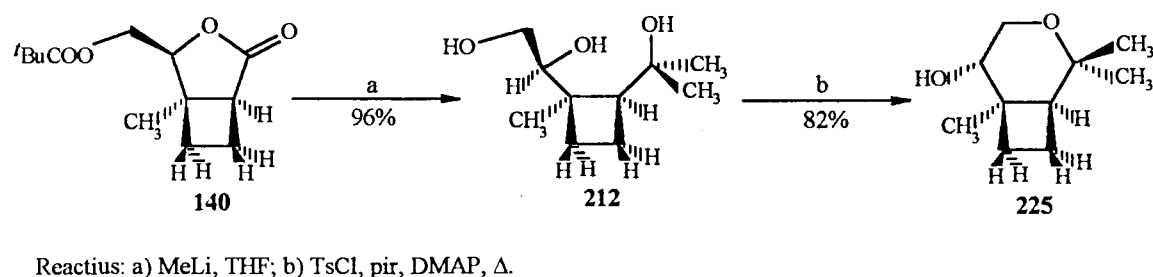
7.2.3. Ruta sintètica C

La darrera ruta sintètica, ruta C, (esquema 144) és idèntica a la ruta sintètica D ((+)-grandisol) i considera l'èter bicíclic **214** precursor immediat del (-)-grandisol. El pas clau de la seqüència és la desoxigenació de l'hidroxil secundari del compost **225**.



Esquema 144. Ruta sintètica C.

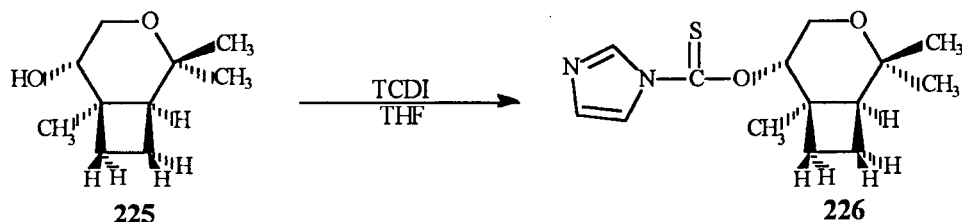
Com ja s'ha comentat, el triol (1*R*,2*S*,1'*S*)-1-1'-2'-dihidroxietil-1-metil-2-1''-hidroxil-1''-metiletilciclobutà **212** s'ha obtingut amb un 96% de rendiment per tractament del cicloadducte **140** amb un excés de MeLi (ruta sintètica B). La protecció selectiva de l'hidroxil primari amb clorur de tosíl, i el subseqüent desplaçament del tosilat per l'atac nucleofilic intramolecular de l'hidroxil terciari, conduirà a l'alcohol bicíclic **225**. Així, la reacció del triol **212** amb 1.2 equivalents de clorur de tosíl i una quantitat catalítica de DMAP en el si de piridina anhidra a reflux, durant 4 hores, dona (1*S*,5*S*,6*R*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **225** amb un 82% de rendiment (esquema 145).

Esquema 145. Obtenció de (1*S*,5*S*,6*R*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **225**.

L'alcohol s'ha aïllat com a un sòlid de p.f. 68-70 °C, $[\alpha]_D^{18}$: +4.56 (c: 1.09, CHCl₃) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En particular, l'espectre d'IR presenta absorció a 3415 cm⁻¹, característic del grup hidroxil. En l'espectre de masses, cal destacar la presència de senyal a m/e 170 corresponent a l'ió molecular [C₁₀H₁₈O₂]⁺.

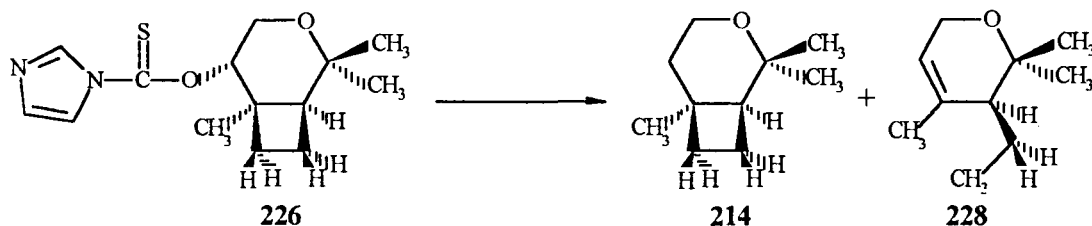
La reducció de l'alcohol secundari del compost **225** s'ha portat a terme utilitzant el mètode de desoxigenació d'alcohols induïda per radicals de Barton i McCombie, via el derivat tiocarbònic. Per a complementar l'estudi de la influència de diferents factors (temperatura, concentració d'hidrur i dissolvent) en la reacció de reducció, realitzat en la ruta sintètica **D** (+)-grandisol, s'han preparat els derivats tiocarbònics: tiocarbonilimidazol **226** i *p*-fluorofenoxitiocarbonil **227**.

La reacció de l'alcohol bicíclic **225** amb TCDI en THF a 65-70 °C durant 6 hores, dóna el compost (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **226** amb un 82% de rendiment (esquema 146). Aquest té un $[\alpha]_D^{17}$: -15.68° (c: 1.28, CHCl₃) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En particular, l'espectre de ¹H-RMN mostra les absorcions característiques dels tres protons imidazoils a δ (7.0, 7.5 i 8.3). L'espectre de masses mitjançant ionització química presenta senyal a m/e 298, corresponent al catíon [C₁₄H₂₀N₂O₂S+18]⁺.



Esquema 146. Obtenció de (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **226**.

Per investigar el comportament del derivat tiocarbònic **226** en la reacció amb hidrur de tributilestany s'han portat a terme diferents experiments (taula 47). En els dos primers s'avalua el comportament del derivat **226** envers el seu diastereòmer **208** (ruta sintètica **D**, (+)-grandisol). L'addició de 0.5 equivalents d'hidrur a 115 °C (exp. 1) genera una barreja de productes **214** i **228** (42:58). En el diastereòmer **208** la relació de **154** i **206** és de (54:46). S'observa una diferència significativa entre els resultats dels dos diastereòmers. El canvi de dissolvent (exp. 2) no afecta apreciablement la formació de **214** i **228**, comportament similar a **208**.

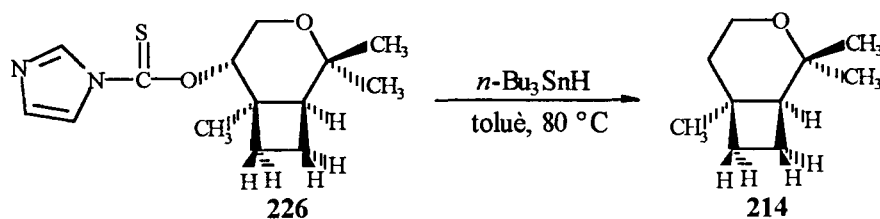


EXP ^a	[226] ^b	[Bu ₃ SnH] ^b	dissolvent	T	% 214	% 228
1	0.064	0.032	toluè	115 °C	42	58
2	0.064	0.032	<i>cis</i> -decalina	115 °C	39	61
3	0.066	0.273	toluè	88 °C	85	15
4	0.072	0.288	toluè	80 °C	94	6

a) L'hidrur en toluè s'addiciona de cop al derivat tiocarbònic en toluè en els exp. 1 i 2. En els experiments 3 i 4 el derivat tiocarbònic s'addiciona lentament a la solució d'hidrur, addició inversa. b) Concentració molar.

Taula 47. Estudi de la reacció de **226** amb hidrur de tributilestany.

La reducció del derivat tiocarbònic **226** per a obtenir l'èter bicíclic **214** s'ha de realitzar a temperatures més baixes (80 °C) que en la reducció de **208** (100 °C) com s'observa en els exp. 3 i 4. Així, l'addició gota a gota i lentament d'una solució de derivat tiocarbònic **226** en toluè a un excés d'hidrur en presència d'AIBN en toluè a 80 °C dona l'èter (1*S*,6*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octà **214** amb un 75% de rendiment (esquema 148).



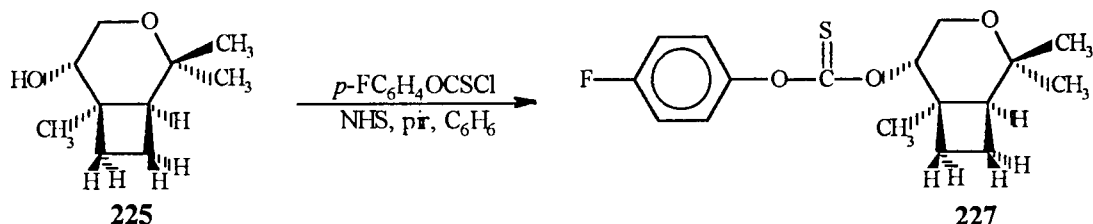
Esquema 148. Obtenció de (1*S*,6*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octà **214**.

L'èter bicíclic **214** és un líquid de p.eb. 95 °C (forn/45 torr), [α]_D¹⁸: +19.41° (c: 0.42, CDCl₃), (lit.³¹); [α]_D²³: +21 (c: 1.04, CHCl₃) i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques, que evidentment, són idèntiques a les del seu enantiòmer.

El compost pirànic **228** s'ha aïllat a partir de les diferents proves realitzades, s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i presenta un valor del poder rotatori de [α]_D²⁰: +123.2° (c: 0.45, CDCl₃) ([α]_D²⁰: +128.4° (c: 1.76, CDCl₃), pel seu enantiòmer). La diferència entre els valors del poder rotatori es degut a la dificultat de purificar el

producte.

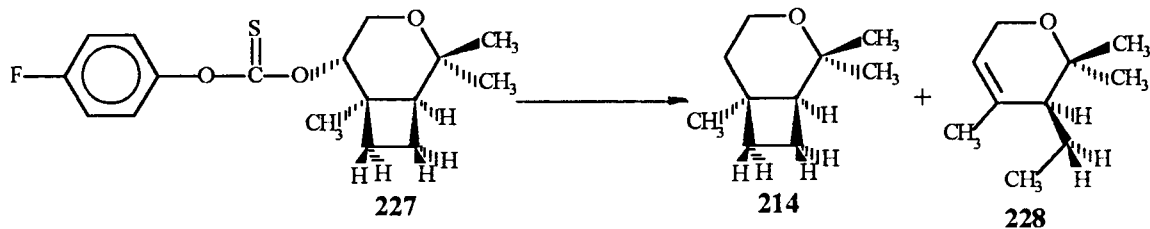
El tractament de l'alcohol bicíclic **225** amb clorotionoformiat de 4-fluorofenoxi, en presència de *N*-hidroxisuccinimida i piridina en el si de benzè anhidre a 55 °C durant 2 hores, genera el compost (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-(4-fluorofenoxitiocarbonil-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **227** amb un 90% de rendiment (esquema 149).



Esquema 149. Obtenció de (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-(4-fluorofenoxitiocarbonil-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà **227**

El derivat tiocarbonílic **227** és un sòlid de p.f. 97-99 °C, $[\alpha]_D^{15}$: +32.0° (c: 1.0, CHCl₃) i s'ha estat caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En l'espectre de ¹³C-RMN cal destacar el senyal a δ 195.1 corresponent a (C=S) i la presència de senyals de carboni desdoblats, corresponent als carbonis aromàtics que estan acoblats amb el fluor del substituent tiocarbonil, a δ 116.1 (d, J_{C-F} orto: 23.2 Hz, 2C, C-3'), δ 123.3 (d, J_{C-F} meta: 8.7 Hz, 2C, C-2''), δ 149.1 (d, J_{C-F} para: 2.8 Hz, 1C, C-2'), δ 160.5 (d, J_{C-F} ipso: 243.9 Hz, 1C, C-4'). L'espectre de masses (ionització química amb amoníac) mostra senyal a m/e 342 corresponent a l'ió [C₁₇H₂₁O₃SF+18]⁺.

Els resultats de l'estudi (taula 48) de la reacció del derivat amb hidrur de tributil estany indiquen que aquest es comporta de manera molt similar al seu diastereòmer (exp. 1 i 2).



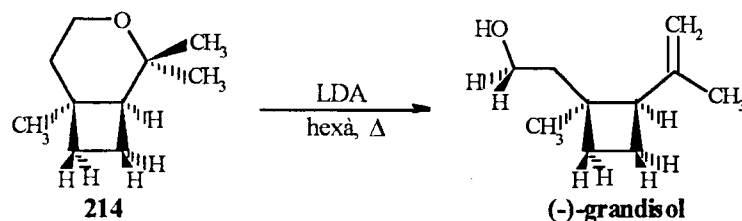
EXPa	[227] ^b	[Bu ₃ SnH] ^b	dissolvent	T	%214	%228
1	0.064	0.032	toluè	115 °C	37-38	63-64
2	0.064	0.032	<i>cis</i> -decalina	115 °C	29	71

a) L'hidrur s'addiciona de cop al derivat tiocarbonílic. b) Concentració molar.

Taula 48. Estudi de la reacció de **227** amb hidrur de tributilestany.

7.2.3.1. Preparació de (1*S*,2*R*)-1-(2'-hidroxietil)-1-metil-2-isopropenilciclobutà, (-)-grandisol

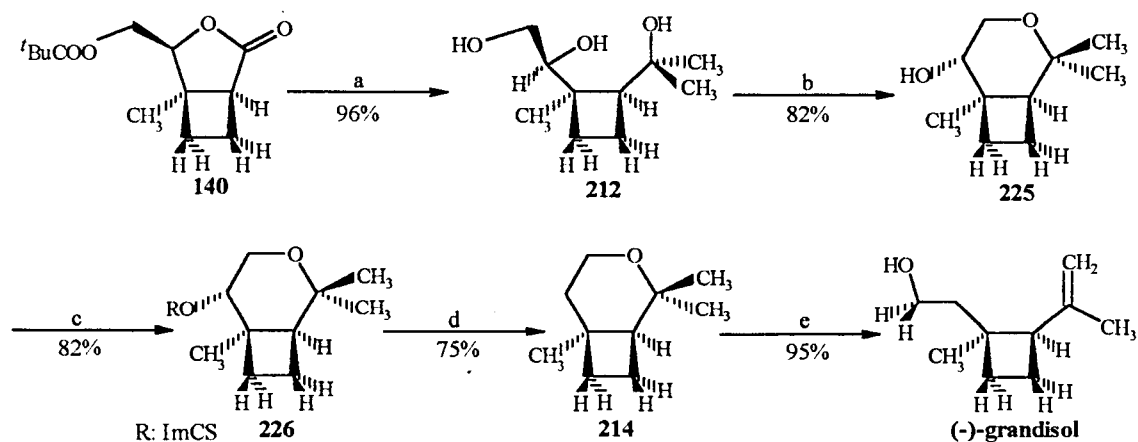
El tractament de l'èter bicíclic **214** amb LDA en hexà a 75-80 °C durant 48 hores dóna, amb un 71% de rendiment, el producte desitjat (1*S*,2*R*)-1-(2'-hidroxietil)-1-metil-2-isopropenilciclobutà, (-)-grandisol amb un 71% de rendiment (esquema 150).



Esquema 150. Obtenció de (-)-grandisol.

El producte s'ha purificat per cromatografia de columna i presenta un poder rotatori de $[\alpha]_D^{27}$: -17.6° (c: 1.1, *n*-hexà).

El següent esquema mostra la síntesi total del (-)-grandisol realitzada en aquesta Tesi Doctoral.



Reactius: a) MeLi, THF; b) TsCl, pir, Δ ; c) TCDI, THF; d) BuSnH, toluè, AIBN, 80 °C; e) LDA, hexà, 75 °C.

Esquema 151. Síntesi total del (-)-grandisol.

- 1) Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3233 i referències citades en ell.
- 2) Silverstein, R.M. *Science* **1981**, 213, 1326 i referències citades en ell.
- 3) Tumlinson, J.H.; Hardee, D.D.; Gueldner, R.C.; Thompson, A.C.; Hedin, P.A.; Minyard, J.P. *Science* **1969**, 166, 1010.
- 4) Tumlinson, J.H.; Gueldner, R.C.; Hardee, D.D.; Thompson, A.C.; Hedin, P.A.; Minyard, J.P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2616.
- 5) Francke, W. - Convergència i Diversitat en Multicomponent Insect Pheromones. In "Advances in Invertebrate Reproduction - 4" Porchet, M.; Audries, J.-C. and Dhainant, A. Editors-Elsevier Science Publishers, **1986**, 327-336.
- 6) Francke, W.; Pan, M.-L.; Koning, W.A.; Mori, K.; Puapoomchareon, P.; Heuer, H.; Vitè, J.P. *Naturwissenschaften* **1977**, 64, 98.
- 7) Francke, W.; Bartels, J.; Krohn, S.; Schulz, S.; Baader, E.; Tengo, J.; Schneider, D. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 539.
- 8) Booth, D.C.; Phillips, T.W.; Claesson, a.; Silverstein, R.M.; Lanier, G.N.; Wesr, J.R. *J. Chem. Ecol.* **1983**, 9, 1.
- 9) Bedoukian, R.H.; Wolinsky, J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2154.
- 10) Zurflüh, R.; Dunham, L.L.; Spain, V.L.; Siddall, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 425.
- 11) Gueldner, R.C.; Thompson, A.C.; Hedin, P.A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1854.
- 12) Negishi, E.; Boardman, L.D.; Tour, J.M.; Sawada, H; Rand, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6344.
- 13) a) Rosini, G.; Marotta, M.; Petrini, M.; Ballini, R. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4633. b) Rosini, G.; Geier, M.; Marotta, E.; Petrini, M.; Ballini, R. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 6027.
- 14) Aljancic-Solaja, I.; Rey, M.; Dreiding, A.S. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1302.
- 15) Kametani, T.; Toya, T, Ueda, K.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2433.
- 16) Grandguillot, J.C.; Rouessac, F. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5133.
- 17) Langer, K.; Mattay, J.; Heidebreder, A.; Möller, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 257.
- 18) Per una revisió de les síntesis de (\pm)-grandisol, mirar: a) Mori, K. in *The Synthesis of Natural Products* (Ed.: J. Apsimon), vol. 4, Wiley, New York **1981**, p. 80-85. b) Quinkert, G. *Synform* **1983**, 1,1. c) Quinkert, G. *Synform* **1985**, 1,1.
- 19) Hobbs, P.D.; Magnus, P.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4594.
- 20) Mori, K. *Tetrahedron* **1978**, 34, 915.
- 21) Mori, K.; Tamada, S. *Naturwissenschaften* **1978**, 65, 653.
- 22) Jones, J.B.; Finch, M.A.W.; Jakovac, I.J. *Can. J. Chem.* **1982**, 62, 2007.
- 23) Meyers, A.I.; Fleming, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 306.
- 24) Webster, F.X.; Silverstein, R.M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5227.

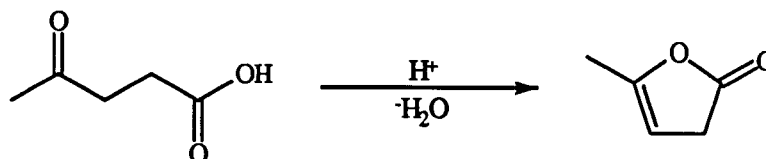
- 25) Demuth, M.; Palomer, A.; Sluma, H.-D.; Dey, A.K.; Kruger, C.; Tsay, Y.-H. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1117.
- 26) Mori, K.; Miyake, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2229.
- 27) Mori, K.; Nagano, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 341.
- 28) Rosini, G.; Carloni, P.; Iapalucci, M.C.; Marotta, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 751.
- 29) Rosini, G.; Marotta, E.; Raimondi, A.; Righi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 123.
- 30) Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1471.
- 31) Hoffmann, N.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1273.
- 32) Mori, K.; Fukamatsu, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 489.
- 33) Dickens, J.C.; Mori, K. *J. Chem. Ecol.* **1989**, 15, 517.
- 34) Ortuño, R.M.; Mercé, R.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4497.
- 35) Ariza, J.; Font, J.; Ortuño, R.M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1931.
- 36) Jakovack, I.J.; Goodbrand, H.R.; Lok, K.P.; Jones, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4659.
- 37) Ciamician, G.; Silber, P. *Chem. Ber.* **1908**, 41, 1928.
- 38) Büchi, G.; Goldman, I.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4741.
- 39) a) Eaton, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2344. b) Eaton, P.E. *Ibid.* **1962**, 84, 2454.
- 40) a) De Mayo, P.; Takeshita, H.; Sattar, A.B.M.A. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 119. b) De Mayo, P.; Yip, R.W.; Reid, S.T. *Ibid.* **1963**, 54. c) Loufty, R.O.; De Mayo, P. *J. Am. Chem.* **1977**, 99, 3559.
- 41) a) Corey, E.J.; Mitra, R.B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 485. b) Corey, E.J.; Nozoe, S. *Ibid.* **1964**, 86, 1652.
- 42) Per una revisió de l'aplicació de la reacció de fotocicloaddició [2+2] a la síntesi de productes naturals, mirar: a) Margaretha, P. *Top. Curr. Chem.* **1982**, 103, 49. b) Coyle, J.D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; The Royal Society of Chemistry; London; capítol 9, p 163. c) Baldwin, S.W. *Organic Photochemistry*; Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker: New York, 1981; capítol 2, p 123. d) Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145 i referències citades en ell.
- 43) Wiesner, K.; Poon, L.; Jirkovsky, I.; Fishman, M. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 433.
- 44) a) White, J.D.; Gupta, D.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6171. b) Brown, M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 162. c) Yoshihava, K.; Ohta, Y.; Sakai, T.; Hirose, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2263.
- 45) Matsumoto, T.; Miyano, K.; Ohfuné, Y.; Azuma, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1545.
- 46) Quinkert, G. *Synform.* **1987**, 5, 125.
- 47) a) Williams, J.R.; Callahan, J.F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1761. b) Van Audenhove, M.; De Keukeleire, D.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1979. c)

- Termont, D.; De Clercq, T.; De Keukeleire, D. *Synthesis*, **1977**, 46. d) Wender, P.A.; Hubbs, J.L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 365.
- 48) a) Wiesner, K. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1655. b) Marini-Bettolo, G.; Sahoo, S.P.; Poulton, G.A.; Tsay, T.Y.R.; Wiesner, K. *Tetrahedron* **1980**, 36, 719. c) Blount, J.F.; Gray, G.D.; Atwal, K.S.; Tsay, T.Y.R.; Wiesner, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 4413. d) Salomon, R.G.; Sachinvala, N.D.; Raychaudhuri, S.R.; Miller, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2211. e) Herzog, H.; Koch, H.; Scharf, H.-D.; Runsink, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3547.
- 49) a) Williams, J.R.; Challahan, J.F. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4475. b) Baldwin, S.W.; Crimins, M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1132.
- 50) a) Mukaiyama, T.; Tomioka, I.; Shimizu, M. *Chem. Lett.* **1984**, 49. b) Grawronski, J.; Gawronska, K.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 307. c) Tolbert, L.M.; Ali, M.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1742. d) Ogino, T.; Yamada, K.; Isogai, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2445. e) Lange, G.L.; Decicco, C.; Tan, S.L.; Chamberlain, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4707. f) Lange, G.L.; Decicco, C.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2833.
- 51) Fillol, F.; Miranda, M.A.; Morera, I.M.; Sheikh, H. *Heterocycles*, **1990**, 31.
- 52) Ohga, K.; Matsuo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 3505.
- 53) Tada, M.; Kokubo, T.; Sato, T. *Tetrahedron* **1972**, 28, 2121.
- 54) Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 520.
- 55) a) Corey, E.J.; Bass, J.D.; Le Mahieu, R.; Mitra, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5570. b) Cantrell, T.S.; Haller, W.S.; Williams, J.C. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 509. c) Wender, P.A.; Lechleiter, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 267.
- 56) Ohga, K.; Matsuo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1590.
- 57) Flechtner, T.W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 901.
- 58) Toder, B.H.; Branca, S.J.; Smith III, A.B. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 904.
- 59) Padwa, A.; Brookhart, T.; Dehm, T.; Wubbels, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8247.
- 60) Scharf, H.-D.; Janus, J.; Müller, E. *Tetrahedron* **1979**, 35, 25.
- 61) Coates, R.M.; Senter, P.D.; Baker, W.R. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3597.
- 62) Anklam, E.; König, W.A.; Margaretha, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5851.
- 63) Anklam, E.; Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1466.
- 64) Tomioka, K.; Tanaka, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3401.
- 65) Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3035.
- 66) Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1201.
- 67) Hoffman, N.; Scharf, H.-D. Runsink, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2637.
- 68) Helberger, J.H.; Ulubay, S.; Cireleko, H. *Ann. Chem.* **1949**, 561, 215.
- 69) Ortuño, R.M.; Cardellach, J.; Font, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24, 79.

- 70) a) Camps, P.; Cardellach, J.; Font, J.; Ortuño, R.M.; Ponsati, O. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2395. b) Monsalvatje, M. "Estudi Cinètic de la Reacció de Diels-Alder Utilitzant Butenolides Quirals Enfront de Ciclopentadiè: Selectivitat *Endo/Exo*.", Treball de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, **1988**.
- 71) Per una revisió d'aquest mètode, mirar: a) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609. b) Ramaiah, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3541. c) Curran, D.P. *Synthesis* **1988**, 417 i 489.
- 72) Barton, D.H.R.; McCombie, S.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574.
- 73) Barton, D.H.R.; Motherwell, W.B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.
- 74) Barton, D.H.R.; Hartwig, W.; Hay-Motherwell, R.S.; Motherwell, W.B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2019.
- 75) Barton, D.H.R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D.O.; Jaszberenyi, J.Cs. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8969.
- 76) Barton, D.H.R.; Jaszberenyi, J.Cs. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2619.
- 77) Barton, D.H.R.; Jang, D.O.; Jaszberenyi, J.Cs. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4681.
- 78) Barton, D.H.R.; Jang, D.O.; Jaszberenyi, J.Cs. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2311.
- 79) a) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 652. b) Tomioka, K.; Sato, F.; Koga, K. *Heterocycles* **1982**, 17, 311. c) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Iitaka, Y.; Koga, K. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1303. d) Mann, J.; Thomas, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 737. e) Hannesian, S.; Murray, P. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 2231. f) Ortuño, R.M.; Bigorra, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2199.
- 80) Camps, P.; Font, J.; Ponsati, O. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1741.
- 81) a) Vekemans, J.A.J.M.; Franken, G.A.M.; Chittenden, G.J.F.; Godefroi, E.F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2299. b) Vekemans, J.A.J.M.; Franken, G.A.M.; Dapperens, C.W.M.; Godefroi, E.F. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 627.
- 82) Taniguchi, M.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, 30, 3547.
- 83) Mann, J.; Parlett, N.K.; Thomas, A. *J. Chem. Research(S)* **1987**, 369.
- 84) Debost, J.L.; Gelas, J.; Horton, D. *J. Org. Chem. Soc.* **1983**, 48, 1381.
- 85) a) Cardellach, J.; Estopa, C.; Font, J.; Moreno-Mañas, M.; Ortuño, R.M.; Sanchez-Ferrando, F.; Valle, S.; Vilamajo, L. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2377. b) Ortuño, R.M.; Ballesteros, M.; Corbera, J.; Sanchez-Ferrando, F.; Font, J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 1711.
- 86) Choy, W. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2281.
- 87) Pelletier, S.W.; Djarmati, Z.; Lajsic, S.D.; Micovic, I.V.; Yang, D.T.C. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1711.
- 88) Hannesian, S.; Murray, P.J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5055.
- 89) Feringa, B.L.; De Lange, B.; De Jong, J.C. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2471.

- 90) a) Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* Taylor, E.C.; Weissberger, A. Ed; Wiley, 1984, vol 1, p 393-359, i referencies citades en ell. b) Majchrzak, M.W.; Jefferson, E.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2449.
- 91) a) Wyss, H.; Révész, L.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2272. b) Saalfrank, R.W.; Schierling, P; Hafner, W. *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3482.
- 92) a) Parella, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A. *Bulletin of Magn. Reson.* **1992**, 14, 263. b) Parella, T., Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, **1993**.
- 93) Tomioka, K.; Kawasaki, H.; Iitaka, Y.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 903.
- 94) Tomioka, K.; Cho, Y-S.; Sato, F.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4094.
- 95) Alibés, R.; Bourdelande, J.L.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1391.
- 96) a) De Mayo, P. *Acc. Chem. Res.* **1970**, 4, 41. b) Margaretha, P. *Chimia*, **1975**, 29, 203.
- 97) a) Buschmann, H.; Scharf, H-D.; Hoffmann, N.; Plath, M.W.; Runsink, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5367. b) Schuster, D.I. *The Chemistry of the Enones* (Ed.: S Patai, Z. Rappoport), Part 2, Wiley 1989, p 623.
- 98) a) Cantrell, T.S.; Haller, W.S.; Williams, J.L. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 509. b) Eaton, P.E.; Nyi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2786. c) Robson, R.; Grubb, P.W.; Barltrops, J.A. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2153.
- 99) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.
- 100) a) Allinger, N.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8127. b) Allinger, N.L.; Burkert, U. *Molecular Mechanics*; American Chemical Society: Washington DC, 1982; Monograph no. 177. c) Allinger, N.L.; Yuh, Y.H. *QCPE* **1980**, 12, 395.
- 101) Osawa, E.; Jaime, C. *QCPE* program no. 367, 1984.
- 102) Haasnoot, G.A.C.; De Leeuw, F.A.A.M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783.
- 103) a) Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 102. b) Radom; Hehre, Poble *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2371. c) Philip, Wray *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 90. d) Juaristi, J. *Chem. Educ.* **1979**, 56, 438.
- 104) a) Paolillo, L.; Ziffer, H.; Buchsrdt, O. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 38. b) Fleming, I.; Williams, D.H. *Tetrahedron*, **1967**, 23, 2747.
- 105) Per una excelent revisió de la reacció d'àcids carboxilics amb reactius organolitiats, mirar: Jorgenson, M.J. *Org. React.* (N.Y.) **1979**, 18, 1; i referencies citades en ell.
- 106) Gilman, H.; van Ess, P.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1258.
- 107) Cram, D.J.; Langemann, A.; Allinger, J.; Kopecky, K.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5740.
- 108) Greene, F.D.; Lowry, N.N. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 875.
- 109) Dubois, J.E.; Leheup, B.; Hennequin, F.; Bauer, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1150.
- 110) Bladon, P.; McMeekin, W. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3504.
- 111) Wakefield, B.J. *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton and Ollis; Vol. 3. pag 943.

- 112) House, H.O.; Bare, T.M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 943.
- 113) Corey, E.J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1639.
- 114) Corey, E.J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.
- 115) Becker, H-D.; Mikol, G.J.; Rusell, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3410.
- 116) House, H.O.; Larson, J.K. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 61.
- 117) Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5a Edició, Longman Scientific and Technical, Essex, **1989**, p. 415.
- 118) Kim, D.; Lee, Y.K.; Jang, Y.M.; Kim, I.O.; Park, S.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 3221.
- 119) Barton, D.H.R.; Subramanian, R. *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 867.
- 120) Barton, D.H.R.; Subramanian, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1977**, 1718.
- 121) a) Walling, C. "Free Radicals in Solution," Wiley, New York, **1957**. b) Ingold, K.U.; Roberts, B.P. "Free-radical Substitution Reactions," Wiley-Interscience, New York, **1971**.
- 122) Mercè, R. "Ús de D-ribonolactona i D-manosa en Síntesi enantioselectiva. Preparació de (+)-Eldanolida i (+)-*trans*-Conyac-Lactona.", Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, **1988**.
- 123) Kutney, J.P.; Honda, T.; Joshua, A.V.; Lewis, N.G.; Worth, B.R. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 690.
- 124) Kutney, J.P.; Honda, T.; Kazmaier, P.M.; Lewis, N.G.; Worth, B.R. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 366.
- 125) Mubarak, A.M.; Brown, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 683.
- 126) a) Sharpless, K.B.; Flood, T.C. *J. C. S. Chem. Comm.* **1972**, 370. b) McMurry, J.E.; Fleming, M.P. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 896.
- 127) Corey, E.J.; Winter, R.A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2677.
- 128) a) Barret, A.G.M.; Barton, D.H.R.; Bielski, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1979**, 2378. b) Barton, D.H.R.; Jang, D.O.; Jaszberenyi, J.Cs. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2569.
- 129) a) Hanessian, S.; Bargiotti, A.; LaRue, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 737. b) Semmelhack, M.F.; Stauffer, R.D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2667. c) Barua, N.C.; Sharma, R.P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1365. d) Marshall, J.A.; Lewellyn, M.E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1311. e) Vedejs, E.; Wu, E.S.C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3641.
- 130) Corey, E.J.; Hopkins, P.B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1979.
- 131) Das, M.K.; Zuckerman, J.J. *Inorg. Chem.* **1971**, 10, 1028.

OBTENCIÓ DE α -ANGÈLICA LACTONA

En un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'hi introdueixen 170 g (1.46 mol) d'àcid levulínic i 2 g d'àcid fosfòric del 85%. S'hi acobla una columna "Vigreux" de fraccionament de 25 cm de llargada i es monten els aparells necessaris per destil·lar a pressió reduïda. Així, fent una bona agitació es manté el bany de silicoma a una temperatura aproximada de 190 °C (la pressió és d'uns 18 mm) i es va recollint el destil·lat (α -angèlica lactona i aigua que es va formant) a una temperatura entre 55 i 70 °C.

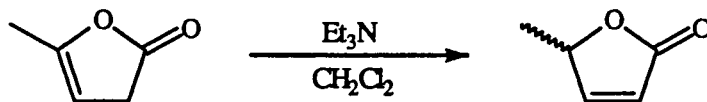
Acabada la destil·lació se separa l'aigua de la fase orgànica i aquesta és redestil·lada emprant una columna "Vigreux" de 12 cm, per donar α -angèlica lactona 52-3 °C/18 mm (temperatura del bany entre 85 i 90 °C). El pes de producte obtingut és de 95 g (0.97 mol, 66% de rendiment).

Dades espectroscòpiques:

$^1\text{H-RMN}$ (80 MHz, CDCl_3) δ : 1.80-2.08 (a.c., 3H), 3.05-3.25 (a.c., 2H), 5.11 (m, 1H).

IR (film) ν : 3120 (f, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 3000 (f), 2960 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2930 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2850 (f, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 1800 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1675 (i, $\nu_{\text{C=C}}$), 1445 (m), 1380 (m, $\delta_{\text{C-H}}$), 1265 (m), 1175 (i, $\nu_{\text{C-O}}$), 1110 (f), 970 (f), 930 (i), 835 (f) cm^{-1} .

OBTENCIÓ DE (±)-β-ANGÈLICA LACTONA



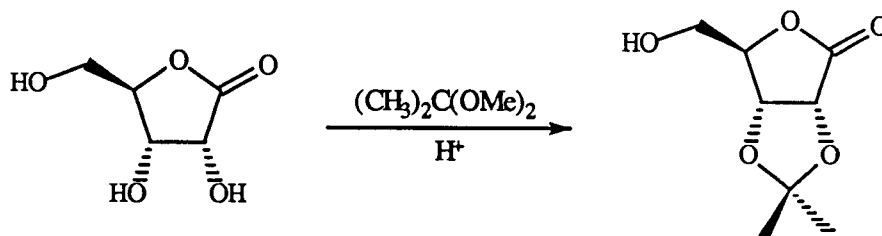
En un baló de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 7.00 g (71.40 mmol) de α-angèlica lactona en 50 ml de clorur de metilè. Després s'hi afegixen 10 ml de trietilamina i es deixa agitant durant 24 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (CH₂Cl₂). S'evapora el clorur de metilè i la trietilamina a pressió reduïda i el residu obtingut es dissol en 50 ml d'acetat d'etil i es renta amb 10 ml de solució de HCl 2N. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna de silicagel, a pressió, emprant barreges de clorur de metilè-hexà com a eluent, rendint 4.34 g (44.28 mmol, 63% de rendiment) de (±)-β-angèlica lactona..

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 100 °C (forn/14 mm Hg)

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ :1.44 (d, J_{6,5}: 6.9 Hz, 3H, CH₃), 5.13 (ddq, J_{5,6}: 6.9 Hz, J_{5,3}: 1.9 Hz, J_{5,4}: 1.4 Hz, 1H, H-5), 6.09 (dd, J_{3,4}: 5.7 Hz, J_{3,5}: 1.9 Hz, 1H, H-3), 7.46 (dd, J_{4,3}: 5.7 Hz, J_{4,5}: 1.4 Hz, 1H, H-4).

IR (film) ν: 3100 (f, ν_{C-H}), 2985 (m, ν_{C-H^{as}}), 2980 (m, ν_{C-H^{as}}), 2866 (f, ν_{C-H^{si}}), 1753 (mi, ν_{C=O}), 1601 (m, ν_{C=C}), 1499 (f), 1328 (m), 1165 (i, ν_{C-O}), 1105 (i), 1075 (m), 1030 (m), 960 (m), 890 (m), 820 (m) cm⁻¹.

OBTENCIÓ DE 2, 3-O-ISOPROPILIDEN- γ -D-RIBONOLACTONA.

En un baló de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i tub de clorur càlcic es dissolen 5.00 g (33.70 mmol) de γ -D-ribonolactona en 100 ml d'acetona anhidra. S'hi addicionen 25 ml de 2,2-dimetoxipropà i unes gotes de metanol saturat d'àcid clorhídric. La mescla es deixa en agitació durant 3 dies.

Es neutralitza l'excés d'àcid amb carbonat sòdic, precipitant també les sals, es filtra i s'asseca la solució amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 6.05 g (32.80 mmol, 97% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

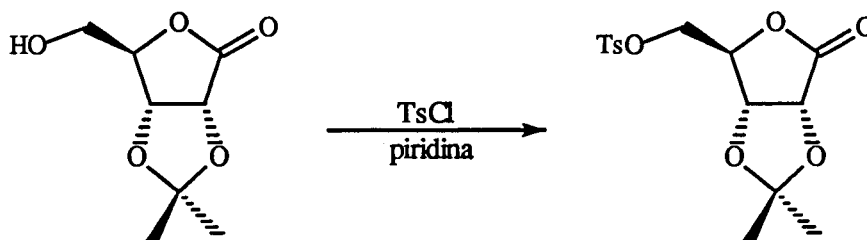
p.f.: 138-139 °C (cloroform-pentà)

$[\alpha]_D^{20}$: -65.7° (c=1.8, CH₃COCH₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 2.35 (s, b.a., 1H, OH), 3.78 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6a,5}$: 3.6 Hz, 1H, H-6a), 3.98 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6b,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-6a), 4.60 (dd, $J_{5,6a}$: 3.6 Hz, $J_{5,6b}$: 2.2 Hz, 1H, H-5), 4.76 (d, $J_{4,3}$: 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.82 (d, $J_{3,4}$: 5.9 Hz, 1H, H-3).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 25.4, 26.6, 61.9, 75.6, 78.2, 82.7, 113.1, 174.9.

IR (KBr) ν : 3469 (b.a., mi, OH), 2990 (m), 2951 (m), 2933 (m), 1772 (mi, $\nu_{C=O}$), 1467 (m), 1329 (i), 1279 (mi), 1201 (mi), 1155 (mi) cm⁻¹.

OBTENCIÓ DE 2,3-O-ISOPROPILIDEN-5-O-TOSIL- γ -D-RIBONOLACTONA.

En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 3.00 g (15.9 mmol) de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona en 20 ml de piridina anhidra. Es refreda la solució a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'hi addicionen 6.00 g (31.80 mmol) de clorur de tosil. Es deixa en agitació a aquesta temperatura fins que tot el clorur de tosil s'ha dissolt i es posa al congelador a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 14 hores. Aleshores s'hi afegeixen 2 ml d'aigua destil.lada i la solució es manté 10 minuts més a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solució piridínica s'aboca gota a gota sobre 500 ml d'aigua i gel, agitant-se alhora fortament amb un agitador mecànic. S'observa l'aparició d'un precipitat blanc que es filtra, es renta amb aigua destil.lada i es deixa assecar, obtenint-se 4.83 g (14.15 mmol, 89% de rendiment) de 2,3-O-isopropiliden-5-O-tosil- γ -D-ribonolactona com a un sòlid que es recristal.litza de metanol.

Dades físiques i espectroscòpiques:

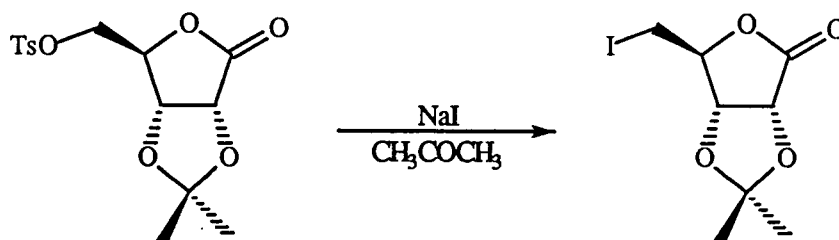
p.f.: 116-117 $^{\circ}\text{C}$
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -16.4° (c=1.5, CH_3COCH_3)

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 2.4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 4.15 (dd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{6\text{a},5}$: 2.2 Hz, 1H, H-6a), 4.31 (dd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{6\text{b},5}$: 2.2 Hz, 1H, H-6b), 4.65 (dd, $J_{5,6\text{a}}$: 2.2 Hz, $J_{5,6\text{b}}$: 2.2 Hz, 1H, H-5), 4.72 (d, $J_{4,3}$: 5.8 Hz, 1H, H-4), 4.75 (d, $J_{3,4}$: 5.8 Hz, 1H, H-3), 7.34 (d, J: 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J: 8.0 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 21.5, 25.3, 26.5, 68.1, 74.8, 77.2, 78.8, 113.7, 127.8, 130.1, 131.4, 145.7, 172.9.

IR (KBr) ν : 2985, 2970, 2848, 1788 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1595, 1455, 1371, 1275, 1176, 1084, 1055 cm^{-1} .

OBTENCIÓ DE 5-DESOXI-5-IODO-3,3-O-ISOPROPILIDEN- γ -D-RIBONO-LACTONA.



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de clorur càlcic, es dissolen 2.49 g (7.30 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-5-*O*-tosil- γ -D-ribonolactona en 42 ml d'acetona anhidra. S'hi addicionen 14.37 g (95.88 mmol) de iodur sòdic i es deixa refluïr durant 6 hores, controlant la reacció per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 2).

Es concentra a sequedat quedant un residu pastós de color vermellós, el qual es dissol en acetat d'etil-aigua. S'afegeix tiosulfat sòdic per oxidar l'excés de I⁻ a I₂, decolorant-se la fase orgànica. Aquesta es decanta, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es concentra, obtenint-se un cru que es cromatografia en columna de gel de sílice a pressió, emprant com a eluent mesclades d'acetat d'etil-hexà, rendint 1.90 g (6.41 mmol, 88% de rendiment) de 5-desoxi-5-iodo-2,3-*O*-isopropiliden- γ -D-ribonolactona com un sòlid.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 94-95 °C (acetat d'etil-pentà)

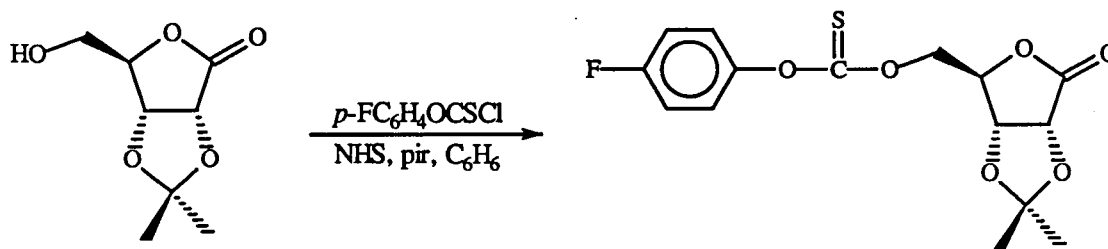
$[\alpha]_D^{20}$: -31.2° (c=2.42, CH₃COCH₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 3.25 (dd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{6a,5}$: 5.1 Hz, 1H, H-6a), 3.41 (dd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{6b,5}$: 3.6 Hz, 1H, H-6a), 4.56 (d, $J_{4,3}$: 6.2 Hz, 1H, H-4), 4.61 (dd, $J_{5,6a}$: 5.1 Hz, $J_{5,6b}$: 3.6 Hz, 1H, H-5), 4.95 (d, $J_{3,4}$: 6.2 Hz, 1H, H-3).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 5.6, 25.3, 26.4, 75.1, 80.2, 80.7, 113.9, 172.9.

IR (KBr) ν : 3035, 2988, 2960, 2941, 1777 ($\nu_{C=O}$), 1442, 1380, 1344, 1274, 1215, 1185, 1155, 1073, 1011 cm⁻¹.

OBTENCIÓ DE 2,3-O-ISOPROPILIDEN-5-O-(4-FLUOROFENOXI-TIOCARBONIL)- γ -D-RIBONOLACTONA.



Es prepara un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec. Es flameja el sistema i, un cop fred, s'hi introdueixen 200 mg (1.06 mmol) de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona en 5 ml de benzè anhidre, 12 mg (0.10 mmol) de N-hidroxisuccinimida i 255 μ l (3.20 mmol) de piridina anhidra.

La mescla s'escalfa a 50 °C fins que l'alcohol s'ha dissolt completament (5 minuts). Llavors, s'hi addicionen 177 ml (1.27 mmol) de clorotioformat de 4-fluorofenil. La mescla es deixa agitant durant 18 hores a temperatura ambient. La reacció es segueix per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/hexà 3) i per cromatografia de gasos.

Tot el cru de reacció es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, fent servir una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:3) com a eluent. S'obtenen així 335 mg (0.98 mmol, 92% de rendiment) de 2,3-O-isopropiliden-5-O-(4-fluorofenoxy-tiocarbonil)- γ -D-ribonolactona com a un sòlid cristal·lí.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 67-69 °C (èter-pentà)
 $[\alpha]_D^{20}$: -17.47° (c=1.03, CHCl₃)

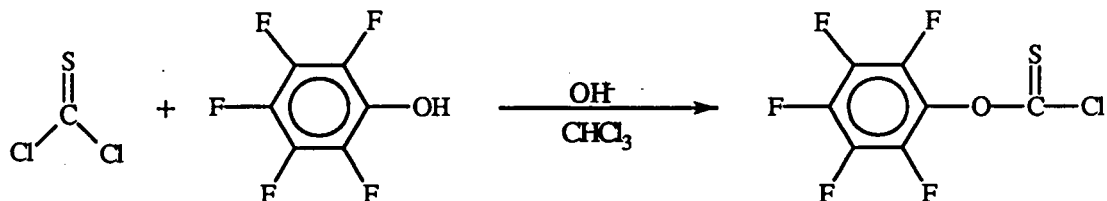
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 4.58 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6a,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-6a), 4.75 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6b,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-6b), 4.80 (d, $J_{4,3}$: 3.6 Hz, 1H, H-4), 4.82 (d, $J_{3,4}$: 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.85 (dd, $J_{5,6a}$: 2.2 Hz, $J_{5,6b}$: 2.2 Hz, 1H, H-5), 7.02 (m, 4H).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 25.4 (CH_3), 26.5 (CH_3), 72.0 (CH_2), 75.0 (CH), 77.5 (CH), 78.9 (CH), 113.8 (C), 116.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}$: 24.05 Hz, 2C), 123.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}$: 9.2 Hz, 2C), 148 (d, $^4J_{\text{C-F}}$: 3.7 Hz, 1C), 160.0 (d, $^1J_{\text{C-F}}$: 246 Hz, 1C), 173.3 (C=O).

IR (film) ν : 3118, 3080, 2991, 1791 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1502, 1380, 1349, 1301, 1270, 1218, 1191, 1150, 1098, 1015 cm^{-1} .

EM m/e (%): 343 (M^++1 , 1), 342 (M^+ , 6), 327 (M^+-15 , 1), 326 (8), 239 (1), 231 (2), 187 (14), 143 (11), 112 (19), 95 (16), 85 (71), 69 (10), 69 (10), 59 (35), 57 (24), 43 (100).

OBTENCIÓ DEL CLOROTIONOFORMIAT DE PENTAFLUOROFENIL.



En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició es dissolen 1.5 ml (19.73 mmol) de tiofosgè en 12 ml de cloroform sec (el cloroform es renta amb tres porcions de H_2SO_4 concentrat, 5% del volum de CHCl_3 , després amb aigua, s'asseca amb CaCl_2 anhidre i es destil·la.

El baló es refreda a $0\text{ }^\circ\text{C}$ amb un bany de gel i s'hi addiciona una solució obtinguda amb 3.75 g (20.37 mmol) de pentafluorofenol en 17 ml de NaOH (solució al 5%, 21.25 mmol). Acabada l'addició, la mescla es deixa agitant 1 hora a aquesta temperatura.

Llavors es separa la fase orgànica que és de color rogenc, es renta amb una solució saturada de NaCl (3x25 ml), s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i a temperatura ambient. L'evaporació del dissolvent s'ha de fer acuradament, ja que hem observat que el producte pot resultar arrossegat. S'obtenen així 4.00 g (15.23 mmol, 77% de rendiment) de clorotionoformiat de pentafluorofenil.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: $61\text{ }^\circ\text{C}/760\text{ mm Hg}$

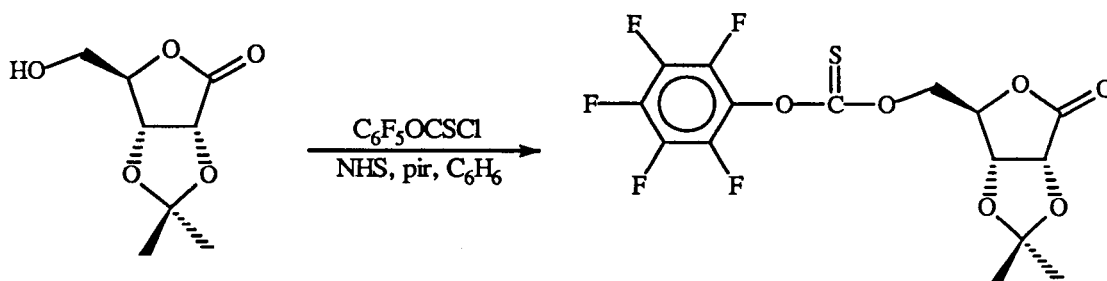
Rf: $0.8\text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{ 10/ èter 1)}$

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 127.9, 136.0, 138.2, 139.8, 142.3 (C-F, multiplets), 182.5 (C=S).

En l'espectre de fluor s'observa una puresa del 90%.

IR (film) ν : 2678, 2467, 1522, 1283, 1209, 1171, 1038, 1002, 983 cm^{-1} .

OBTENCIÓ DE 2,3-O-ISOPROPILIDEN-5-O-(PENTAFLUOROFENOXI-TIO-CARBONIL)- γ -D-RIBONOLACTONA.



Es prepara un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec. Es flameja el sistema i, un cop fred, s'hi introdueixen 200 mg (1.06 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden- γ -D-ribonolactona en 5 ml de benzè anhidre, 12 mg (0.10 mmol) N-hidroxisuccinimida i 110 μ l (1.37 mmol) de piridina anhidra. La mescla s'escalfa a 50 °C fins que l'alcohol s'ha dissolt completament (5 minuts). Llavors s'hi addicionen, gota a gota, 222 μ l (1.37 mmols) de clorotionoformiat de pentafluorofenil. La mescla es deixa agitant durant 19 hores a temperatura ambient. La reacció es controla per cromatografia de gasos.

Tot el cru de reacció es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:4) com a eluent, obtenint-se d'aquesta manera 378 mg (0.91 mmol, 86% de rendiment) de 2,3-*O*-isopropiliden-5-*O*-(pentafluorofenoxi-tiocarbonil)- γ -D-ribonolactona com a un sòlid cristal·lí.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 84-86 °C (acetat d'etil-pentà)

$[\alpha]_D^{20}$: -20.11 (c=0.85, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 4.69 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6a,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-6a), 4.80 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6b,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-6b), 4.81 (d, $J_{4,3}$: 5.8 Hz, 1H, H-4), 4.87 (dd, $J_{5,6}$: 2.2 Hz, $J_{5,6}$: 2.2 Hz, 1H, H-5), 4.89 (d, $J_{3,4}$: 5.8 Hz, 1H, H-3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 25.4 (CH_3), 25.6 (CH_3), 73.7 (CH_2), 74.9 (CH), 78.7 (CH), 78.7 (CH), 114.0 (C), [127.1, 135.9, 138.0, 139.9, 142.1, 142.9 (C-F, multiplets)], 172.9 (C=O), 190.7 (C=S).

IR (film) ν : 2950, 1791 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1520, 1388, 1305, 1293, 1194, 1171, 1082 cm^{-1} .

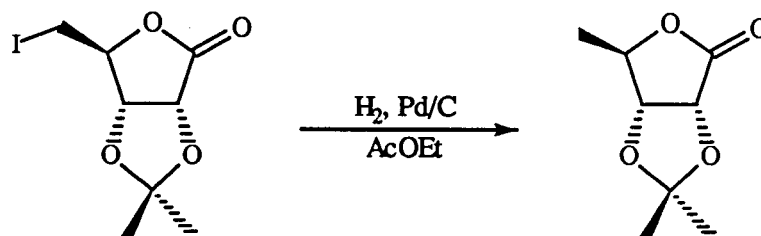
EM m/e (%): 399 (M^+-15 , 2), 398 (12), 227 (2), 188 (1), 167 (7), 142 (20), 113 (10), 85 (10), 64 (13), 57 (11), 43 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{F}_5\text{S}$): C: 43.49%, H: 2.68%, S: 7.74%, F: 22.92%

Experimental: C: 43.52%, H: 2.53%, S: 7.64%, F: 22.67%

OBTENCIÓ DE 5-DESOXI-2,3-O-ISOPROPILIDEN- γ -D- RIBONOLACTONA.



En un matràs d'hidrogenació es dissolen 2.25 g (7.55 mmol) de 5-desoxi-5-iodo-2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona en 8 ml d'acetat d'etil. S'hi addicionen 262 mg de Pd/C al 10% i 823 mg (7.76 mmol) de carbonat sòdic. La mescla es posa a hidrogenar a una pressió de 20 psi i a temperatura ambient. Després de 4 dies es filtra el catalitzador i les sals, i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es cromatografia en columna a pressió, sobre gel de sílice a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:3) com a eluent obtenint-se per ordre d'elució les següents fraccions:

-858 mg (2.88 mmol, 38% respecte al producte posat a reaccionar) de producte de partida,

-674 mg (3.91 mmol, 52% de rendiment) de 5-desoxi-2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

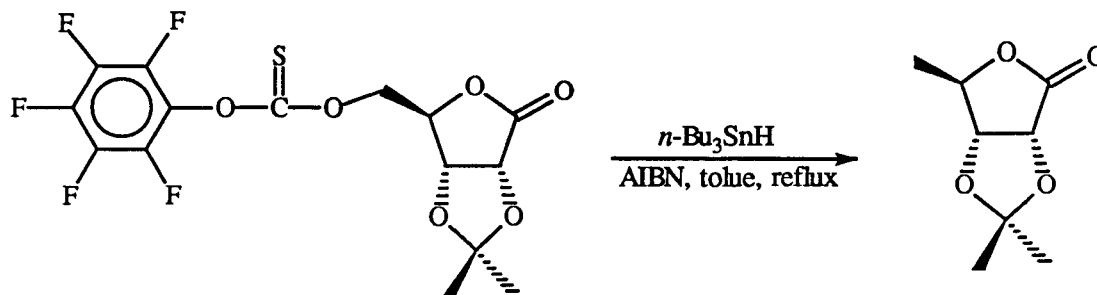
p.eb.: 105 $^{\circ}$ C/ 0.6 mm Hg

$[\alpha]_D^{20}$: -75.5 $^{\circ}$ (c=1.1, CH₃COCH₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (s, 3H, Me), 1.36 (d, J_{Me-5} : 6.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.45 (s, 3H, Me), 4.48 (d, $J_{4,3}$: 5.1 Hz, 1H, H-4), 4.65 (q, J_{5-Me} : 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.76 (d, $J_{3,4}$: 5.1 Hz, 1H, H-3).

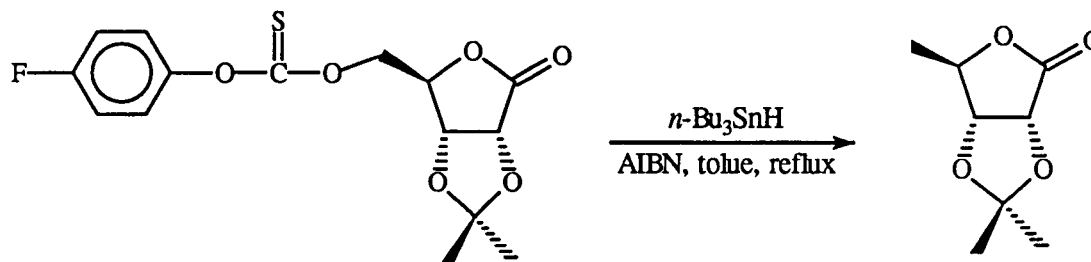
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 19.4, 26.5, 29.4, 74.5, 78.8, 80.2, 113.7, 173.6.

IR (film) ν : 2990, 1780 ($\nu_{C=O}$), 1361, 1267, 1219, 1183, 1155, 1109, 1090 cm⁻¹.

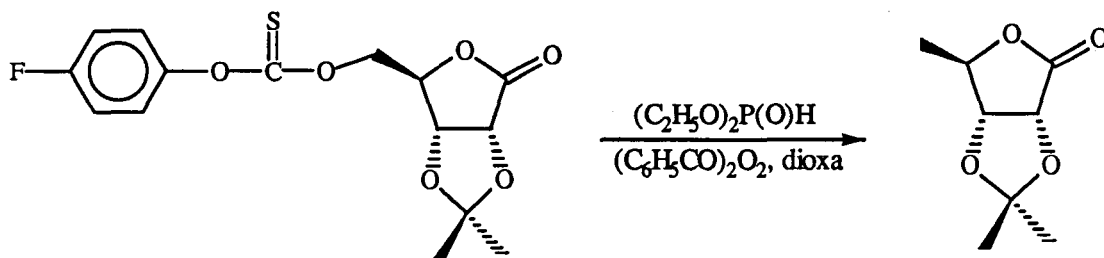
PREPARACIÓ DE 5-DESOXI-2,3-O-ISOPROPILIDEN- γ -D-RIBONOLACTONA

Es prepara un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec. Es flameja el sistema i es dissolen 300 mg (0.72 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-5-*O*-(pentafluorofenoxi-tiocarbonil)- γ -D-ribonolactona en 5 ml de toluè anhidre.

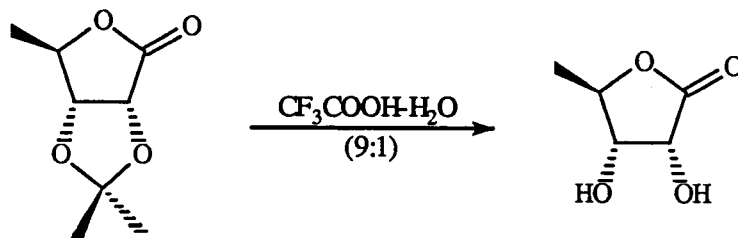
La solució resultant s'escalfa a reflux i, gota a gota amb una xeringa, s'hi addiciona una solució de 968 μl (3.6 mmol) d'hidrur de tributilestany i 17 mg (0.10 mmol) de AIBN en 1.5 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (desaparició del producte de partida) i per cromatografia de gasos. Després de 3 hores es refreda a temperatura ambient i la mescla de reacció es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:4). S'obtenen així 100 mg (6.58 mmol, 80% de rendiment) de 5-desoxi-2,3-*O*-isopropiliden- γ -D-ribonolactona.

OBTENCIÓ DE 5-DESOXI-2,3-O-ISOPROPILIDEN- γ -D-RIBONOLACTONA.


Es prepara un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec. Es flameja el sistema i, un cop fred, es dissolen 198 mg (0.58 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-5-*O*-(4-fluorofenoxi-tiocarbonil)- γ -D-ribonolactona en 5 ml de toluè anhidre. La solució resultant s'escalfa a ebullició i, gota a gota amb una xeringa, s'hi addiciona una solució de 700 μ l (2.60 mmol) d'hidrur de tributilestany i 17 mg (0.10 mmol) de AIBN en 1 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (desaparició del producte de partida) i per cromatografia de gasos. Després de 3 hores es refreda a temperatura ambient i la mescla de reacció es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:4). S'obtenen així 84 mg (0.49 mmol, 84% de rendiment) de 5-desoxi-2,3-*O*-isopropiliden- γ -D-ribonolactona.

OBTENCIÓ DE 5-DESOXI-2,3-*O*-ISOPROPILIDEN- γ -D-RIBONOLACTONA.

Es prepara un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec. Es flameja el sistema i, un cop fred, s'hi introdueixen 350 mg (1.02 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-5-*O*-(4 fluorofenoxi-tiocarbonil)- γ -D-ribonolactona, 675 μ l (5.1 mmol) de dietilfosfit i 7 ml de dioxà anhidre. La solució resultant s'escalfa a ebullició i s'hi addiciona a intervals de 30 minuts 150 μ l d'una solució obtinguda de 982 mg (4.05 mmol) de peròxid de benzoil en 7 ml de dioxà anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina (desaparició del producte de partida) i per cromatografia de gasos. Després de 3 hores es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:4), obtenint-se d'aquesta manera 115 mg (0.66 mmol, 65% de rendiment) de 5-desoxi-2,3-*O*-isopropiliden- γ -D-ribonolactona.

OBTENCIÓ DE 5-DESOXI- γ -D-RIBONOLACTONA.

En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, s'hi introdueixen 1.50 g (8.72 mmol) de 5-desoxi-2,3-*O*-isopropiliden- γ -D-ribonolactona. Es refreda el sistema a 0 °C en un bany de gel i s'hi afegeixen lentament 15 ml d'una barreja de CF₃COOH-H₂O en una proporció 9:1 prèviament refredada a 0 °C. Es manté en aquesta temperatura i amb agitació durant 1 hora. Seguidament es destil·la l'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda, rendint 1.09 g (8.28 mmol, 95% de rendiment) de 5-desoxi- γ -D-ribonolactona com a un sòlid blanc.

Dades físiques i espectroscòpiques:

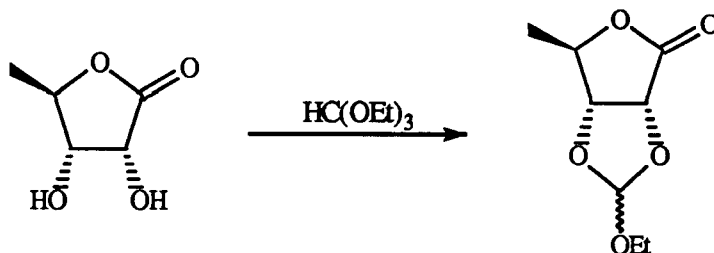
p.f.: 122-123 °C (acetat d'etil-pentà)

$[\alpha]_D^{20}$: +16.6° (c=1.15, MeOH)

¹H-RMN (250 MHz, MeOH-d₄) δ : 1.44 (d, J_{Me-5} : 7.3 Hz, 3H, Me), 4.45 (d, $J_{4,3}$: 5.1 Hz, 1H, H-4), 4.55 (q, J_{5-Me} : 7.3 Hz, 1H, H-5), 4.59 (d, $J_{3,4}$: 5.1 Hz, 1H, H-3).

¹³C-RMN (62.5 MHz, MeOH-d₄) δ : 18.1, 69.7, 73.9, 83.0, 177.90 (C=O).

IR (KBr) ν : 3453, 3392 (b.a., OH), 2924, 1760 ($\nu_{C=O}$), 1295, 1224, 1192, 1152, 1131, 1106, 1058, 1024 cm⁻¹.

OBTENCIÓ DE 5-DESOXI-2,3-O-ETOXIMETILEN- γ -D-RIBONOLACTONA.

En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de clorur càlcic es dissolen 880 mg (6.66 mmol) de 5-desoxi- γ -D-ribonolactona en 20 ml de THF anhidre. S'hi addicionen 1.9 ml (11.42 mmol) d'ortoformiat de trietil i es deixa refluint durant 24 hores. S'evapora el dissolvent i l'excés d'ortoformiat d'etil a pressió reduïda, obtenint-se 1.19 g (6.33 mmol, 95% de rendiment) de la barreja diastereoisomèrica de 5-desoxi-2,3-O-etoximetilen- γ -D-ribonolactona.

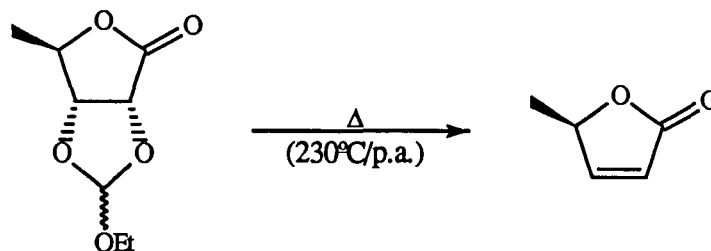
Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.14 (t, J: 7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.15 (t, J: 7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.39 (d, J: 6.9 Hz, 3H, Me), 1.40 (d, J: 6.9 Hz, 3H, Me), 3.55 (q, J: 7.1 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 3.56 (q, J: 7.1 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 4.44 (d, J_{4,3}: 6.6 Hz, 2H, H-4), 4.79 (q, J_{5,Me}: 6.9 Hz, 2H, H-5), 4.80 (d, J_{3,4}: 6.6 Hz, 2H, H-3), 5.9 (s, 2H, H-C(OR)₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 14.4 (CH₃), 20.0 (CH₃), 61.1 (CH₂), 73.0 (CH), 80.2 (CH), 81 (CH), 116.1 (C), 172.8 (C=O).

IR (film) ν : 2983, 1784 ($\nu_{C=O}$), 1380, 1353, 1194, 1140, 1080, 1072, 1005 cm⁻¹.

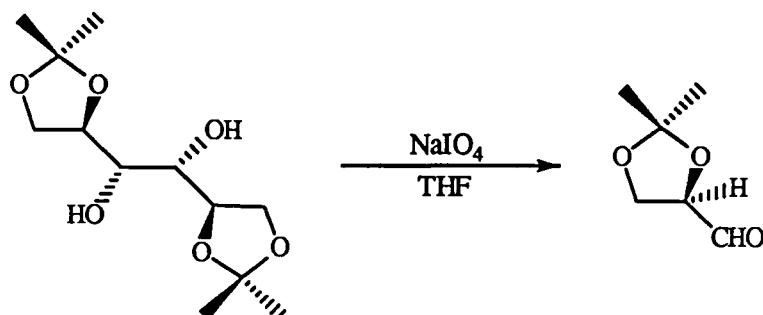
PREPARACIÓ DE (-)-(R)-5-METIL-2(5H)-FURANONA.



En un baló de 10 ml de capacitat connectat a un microdestil.lador rotatori a 230 °C de temperatura de forn i a pressió atmosfèrica, es pirolitzen 1.19 g (6.33 mmol) de 5-desoxi-2,3-*O*-etoximetilen- γ -D-ribonolactona. S'obté un cru, producte de la piròlisi i la immediata destil.lació, el qual es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant barreges d'acetat d'etil-hexà com a eluent, rendint 527 mg (5.37 mmol, 85% de rendiment) de *R*- β -angèlica lactona.

Dades físiques:

p.eb: 100 °C/ 14 mm Hg
[α]_D²⁰: -106° (c=1.80, CHCl₃).

PREPARACIÓ DE 2,3-*O*-ISOPROPILIDEN-D-GLICERALDEHID

En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 17.80 g (67.85 mmol) de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden-D-mannitol en 170 ml de THF. Llavors s'hi afegeix lentament una suspensió de 16.00 g (74.90 mmol) de periodat sòdic en 25 ml d'aigua i 37 ml de THF, observant-se la formació d'un precipitat gelatinós blanc. La mescla es deixa agitant a temperatura ambient durant 2 hores.

Aleshores, s'hi addicionen 250 ml d'èter etílic i es deixa agitant 5 minuts més. Es filtra la suspensió, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i a temperatura ambient i se n'extreu el residu amb clorur de metilè. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al buit, a temperatura ambient, rendint 16.02 g (61.07 mmols, 90% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid.

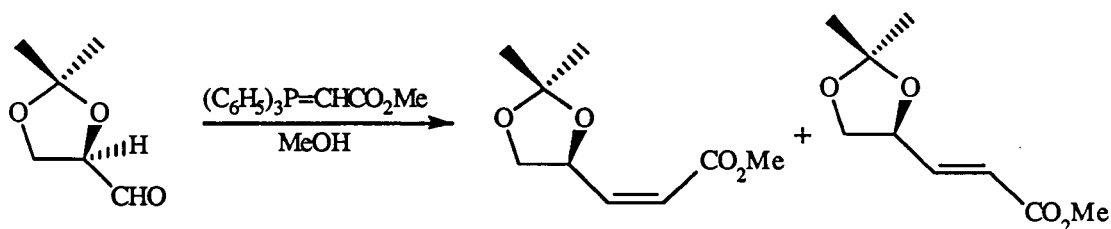
Quantitats variables d'aldehid hidratat són observades per RMN i IR.

Dades espectroscòpiques:

$^1\text{H-RMN}$ (80 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 i 1.45 (2s, 6H, 2xMe), 3.95-4.50 (m, 3H, H-2, H-3) i 9.75 (d, J: 1.8 Hz, 1H, 1H, CHO)

IR (film) ν : 3400 (b.a., O-H), 2990 (i, $\nu_{\text{C-H}}$), 2845 (i, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{si}}$), 1740 (i, $\nu_{\text{C=O}}$), 1380 (i, $\delta_{\text{C-H}}$), 1225 (i), 1220 (i), 1070 (i), 850 (m) cm^{-1} .

PREPARACIÓ DE (S)-(Z)-3-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)-2-PROPENOAT DE METIL



A una solució de 15.4 g (115.38 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid en 110 ml de metanol anhidre a 0 °C, s'hi afegixen en petites porcions 39.66 g (118.60 mmol) de metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà i es deixa agitant durant 2 hores a aquesta temperatura. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu sòlid s'extreu amb hexà calent.

La solució obtinguda es refreda a -10 °C, es filtra i s'evapora a sequedat rendint 17.68 g d'un oli grogós (95.08 mmol, 80% de rendiment). Aquest oli conté una mescla de *cis* i *trans* alquens que per cromatografia de gasos s'observa que estan en una proporció de (9:1). Per obtenir l'olefina *cis*, producte majoritari, l'oli es cromatografia en columna a través de silicagel, a pressió, emprant èter etílic-hexà (3:7) com a eluent. D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució:

-14.58 g (78.43 mmol, 66% de rendiment) de (S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil,

-1.72 g (9.22 mmol, 8% de rendiment) de (S)-(E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil.

Dades espectroscòpiques:

1H -RMN (80 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39 i 1.44 (2s, 6H, 2xMe), 3.5 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5a,4}$: 7.1 Hz, 1H, H-5a), 3.7 (s, 3H, OMe), 4.3 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5b,4}$: 6.9 Hz, 1H, H-5b), 5.4 (m, 1H, H-4), 5.75 (dd, $J_{2,3}$: 10.6 Hz, $J_{2,4}$: 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.3 (dd, $J_{3,2}$: 10.6 Hz, $J_{3,4}$: 7.1 Hz, H, H-3).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 25.2, 26.4, 51.2, 69.2, 73.4, 109.5, 120.1, 149.4, 165.8.

IR (film) ν : 2989 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2952 (m), 2875 (f, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 1723 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1646 (m, $\nu_{\text{C=C}}$), 1440 (m), 1376 (i, $\delta_{\text{C-H}}$), 1208 (mi, $\nu_{\text{C-O}}$), 1155 (i), 1059 (i), 1009 (m), 857 (m), 820 (m) cm^{-1} .

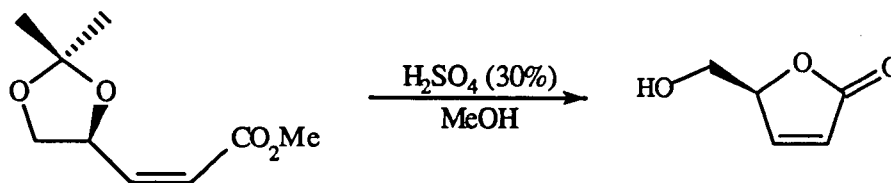
Dades espectroscòpiques:

^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 i 1.45 (2s, 6H, 2xMe), 3.7 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5\text{a},4}$: 7.1 Hz, 1H, H-5a), 3.8 (s, 3H, OMe), 4.2 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5\text{b},4}$: 6.7 Hz, 1H, H-5b), 4.8 (m, 1H, H-4), 6.2 (dd, $J_{2,3}$: 15.9 Hz, $J_{2,4}$: 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.9 (dd, $J_{2,3}$: 15.9 Hz, $J_{3,4}$: 5.3 Hz, 1H, H-3).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 25.5, 26.3, 51.4, 68.7, 74.8, 110.0, 121.8, 144.9, 166.3.

IR (film) ν : 2989 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2950 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2880 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 1727 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1663 (m, $\nu_{\text{C=C}}$), 1438 (m, $\delta_{\text{C-H}}$), 1264 (i), 1217 (m), 1166 i 1125 (m, $\nu_{\text{C-O}}$), 1062 (i), 1034 (m), 978 (m), 846 (m) cm^{-1} .

PREPARACIÓ DE (-)-(S)-5-HIDROXIMETIL-2(5H)-FURANONA



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 14.25 g (76.61 mmol) de (*S*)-(*Z*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil en 38 ml de metanol a temperatura ambient. S'hi addicionen 350 μ l d'àcid sulfúric aquós del 30% i es deixa agitant durant 3 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora a sequedat i el residu obtingut es cromatografia en columna a través de silicagel, a pressió, emprant acetat d'etil com a eluent. S'obtenen, així, 8.30 g (72.78 mmol, 95% de rendiment) de (*S*)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona com a un oli molt dens que solidifica en fred.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 40-41 °C (acetat d'etil-pentà)

p.eb.: 95 °C (forn/ 0.1 torr)

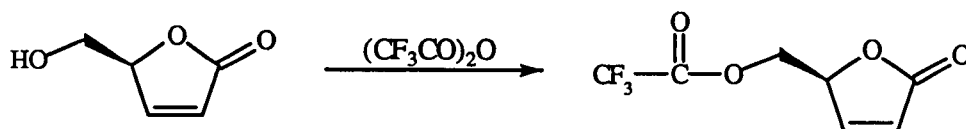
$[\alpha]_D^{25}$: -151.87°(c=2.37, H₂O)

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ : 3.05 (b.a, 1H), 3.76 (dd, J_{gem} : 12.1 Hz, $J_{6a,5}$: 5.6 Hz, 1H, H-6a), 4.05 (dd, J_{gem} : 12.1 Hz, $J_{6b,5}$: 3.7 Hz, 1H, H-6b), 5.15 (m, 1H, H-5), 6.19 (dd, $J_{3,4}$: 6.4 Hz, $J_{3,5}$: 2.7 Hz, 1H, H-3), 7.49 (dd, $J_{4,3}$: 6.4 Hz, $J_{4,5}$: 1.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ : 61.8, 84.2, 122.3, 154.2, 173.4 .

IR (film) ν : 3428 (3680-3200) (b.a., m), 3107 (m), 2930 (m, ν_{C-H}), 2880 (m), 1743 (m, $\nu_{C=O}$), 1602 (m, $\nu_{C=C}$), 1379 (f), 1332 (m), 1170 (i, ν_{C-O}), 1112 (i), 1079 (i), 1053 (i), 1005 (m), 951 (m), 926 (m), 862 (m), 824 (i) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3$): 115 (M^++1 , 39.2), 97 (M^+-OH , 19.1), 84 ($\text{M}^++1-\text{CH}_2\text{OH}$, 30.1), 83 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$, 13.3), 69 ($84-\text{CH}_3$, 7.1), 55 (100), 43 (10.6).

OBTENCIÓ DE (-)-(S)-5-TRIFLUOROACETILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA.


En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó es dissolen 319 mg (2.79 mmol) de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona en 4 ml (28.32 mmol) d'anhídric trifluoroacètic. La mescla de reacció es deixa agitant a temperatura ambient durant 6 hores, seguint-se l'evolució de la reacció per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es destil·la, amb quatre porcions de 3 ml de tetraclorur de carboni a pressió reduïda, per extreure l'excés de l'anhídric i de l'àcid trifluoroacètic. El residu obtingut es destil·la a 85-90 °C/0.1 torr rendint 534 mg (2.54 mmol, 91% de rendiment) de (-)-(S)-5-trifluoroacetiloximetil-2(5H)-furanona. L'ester és molt sensible a la hidròlisi.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 85-90 °C/ 0.1 torr.

$[\alpha]_D^{25}$: -96.8° (c=2.1, CHCl₃)

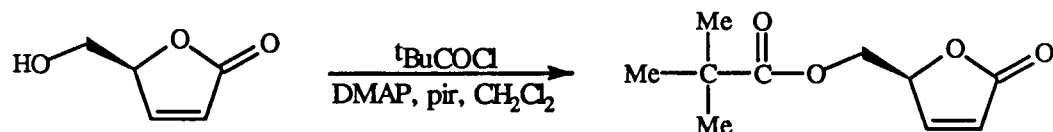
¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 4.5 (dd, J_{gem} : 12.0 Hz, $J_{6a,5}$: 5.2 Hz, 1H, H-6a), 4.8 (dd, J_{gem} : 12.0 Hz, $J_{6b,5}$: 2.7 Hz, 1H, H-6b), 5.3 (m, 1H, H-5), 6.3 (dd, $J_{3,4}$: 6.4 Hz, $J_{3,5}$: 2.7 Hz, 1H, H-3), 7.5 (dd, $J_{4,3}$: 6.4 Hz, $J_{4,5}$: 1.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 65.1, 80.2, 114 (q, J_{C-F} : 285 Hz), 123.2, 152.0, 157 (q, J_{C-F} : 44 Hz), 172.

IR (film) ν: 3100, 2950, 1789(ν_{C=O}), 1763(ν_{C=O}), 1625, 1160, 1348, 1225 cm⁻¹.

EM m/e (%): 181 (M⁺+1-30, 6), 180 (8), 153 (2), 99 (5), 96 (32), 84 (5), 83 (100), 69 (54), 55 (51), 54 (14), 42 (13).

PREPARACIÓ DE (-)-(S)-5-PIVALOILOXIMETIL-2-(5H)-FURANONA



En un baló de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 3.20 g (28.07 mmol) de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, 4.50 ml (55.86 mmol) de piridina anhidra i 745 mg (6.07 mmol) de DMAP en 60 ml de clorur de metilè. Es refreda en un bany de gel i s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 6.8 ml (55.43 mmol) de clorur de pivaloil. La mescla es deixa agitant durant 29 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Després d'addicionar-s'hi 10 ml d'aigua, la fase orgànica és rentada successivament amb HCl 5% (3x25 ml), (3x25 ml) d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i (3x25 ml) d'una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al buit. El cru obtingut es cromatografia en columna de silicagel, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:2) com a eluent, obtenint-se així 4.96 g (25.05 mmol, 89% de rendiment) de (S)-5-pivaloiloximetil-2-(5H)-furanona com a un oli que solidifica en fred.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 32-34 °C (acetat d'etil-hexà)

p.eb.: 90 °C/ 0.1 torr

$[\alpha]_D^{20}$: -140° (c=1.26, CHCl₃)

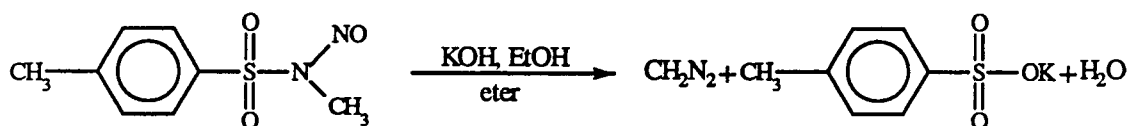
¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 1.1 (s, 9H, (CH₃)₃C), 4.4 (d, J_{6,5}: 4.0 Hz, 2H, H-6), 5.2 (m, 1H, H-5), 6.1 (dd, J_{3,5}: 5.6 Hz, J: 2.2 Hz, 1H, H-3), 7.42 (dd, J_{4,3}: 5.6 Hz, J_{4,5}: 1.6 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 26.8 (C-9), 38.6 (C-8), 61.9 (C-6), 80.8 (C-5), 122.8 (C-3), 152.4 (C-4), 171.9 (C-7), 177.6 (C-2).

IR (KBr) ν : 3088 (f, $\nu_{\text{C-H}}$), 3056 (i, $\nu_{\text{C-H}}$), 2976 (i, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{as}}$), 2928 (μ , $\nu_{\text{C-H}}^{\text{as}}$), 2864 (m, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{si}}$), 1758 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1730 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1616 (m, $\nu_{\text{C=C}}$), 1484 (m), 1330 (i, $\delta_{\text{C-H}}$), 1284 (i), 1172 i 1157 (mi, $\delta_{\text{C-O}}$), 805 (i), cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$): 199 (M^{++1} , 0.1), 168 (0.4), 142 ($\text{M}^{++1}-\text{C}_4\text{H}_9$, 1.0), 98 ($\text{M}^{++1}-\text{C}_5\text{O}_2\text{H}_9$, 8.5), 97 ($\text{M}^+-\text{C}_5\text{O}_2\text{H}_9$, 12.0), 85 (21.6), 84 ($\text{M}^{++1}-\text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{11}$, 73), 57 (100), 55 (10.8), 41 (31.6).

PREPARACIÓ DE DIAZOMETÀ

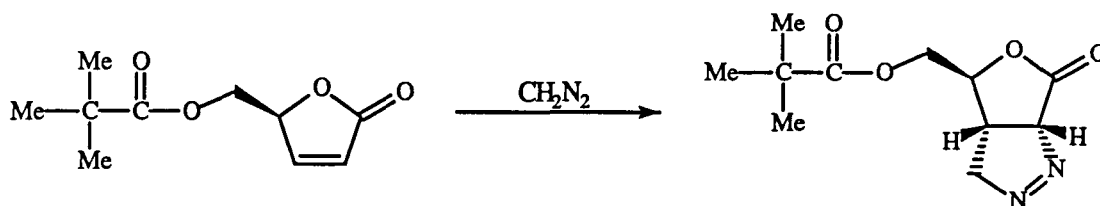


En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat proveït d'agitació magnètica i muntatge de destil·lació de diazometà, es dissolen 2.18 g (10.20 mmol) de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida, en 30 ml d'èter. Es refreda a 0 °C i s'hi afegeixen 0.4 g (7.13 mol) d'hidròxid potàsic dissolts en 10 ml d'etanol del 96%; si apareix turbulència, s'hi afegeix més etanol i es deixa reposar durant 5 minuts a 0 °C.

A continuació, es destil·la la solució etèria de diazometà escalfant directament amb una placa calefactora, en absència de juntes esmerilades i superfícies rugoses, per evitar la descomposició del producte. La destil·lació finalitza quan l'èter recollit no té color groc. D'aquesta manera, es produeixen de 0.32-0.35 g (7.61-8.33 mmol) de diazometà.

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

PREPARACIÓ DE 4-PIVALOILOXIMETIL-3a,4,6,6a-TETRAHIDRO-3H-FURO-[3,4-c]PIRAZOL-6-ONA.



En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat no esmerilat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 534 mg (2.74 mmol) de (*S*)-5-pivaloiloximetil-2(5*H*)-furanona en 4 ml de THF. Es refreda a -5 °C i a mesura que destil·la, s'hi addiciona una solució etèria de diazometà (ca. 7.61 mmol) generat *in situ* a partir de *N*-metil-*N*-nitroso-4-toluensulfonamida, (2.18 g, 10.17 mmol). La mescla, protegida de la llum, es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 48 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/hexà 1).

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

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 127-129 °C (èter-pentà)

$[\alpha]_D^{27}$: -321.4° (c=0.84, CH₃COCH₃)

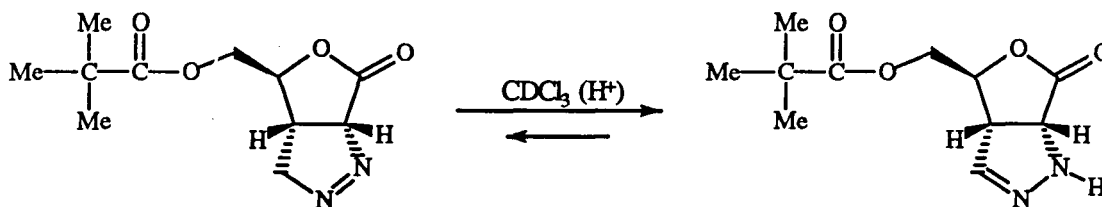
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-acetona) δ: 1.2 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.1 (dddd, J_{3a, 6a}: 9.4 Hz, J_{3a,3'}: 7.6 Hz, J_{3a,3}: 4.6 Hz, J_{3a,4}: 4.0 Hz, 1H, H-3a), 4.27 (dd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{7a,4}: 4.2 Hz, 1H, H-7a), 4.35 (dd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{7b,4}: 3.0 Hz, 1H, H-7b), 4.52 (ddd, J_{4,7a}: 4.2 Hz, J_{4,7b}: 3.0 Hz, J_{4,3a}: 4.0 Hz, 1H, H-4), 4.95 (ddd, J_{gem}: 18.8 Hz, J_{3',3a}: 7.6 Hz, J_{3',6a}: 1.9 Hz, 1H, H-3'), 5.02 (ddd, J_{gem}: 18.8 Hz, J_{3,3a}: 4.6 Hz, J_{3,6a}: 2.4 Hz, 1H, H-3), 5.75 (ddd, J_{6a,3a}: 9.4 Hz, J_{6a,3}: 2.4 Hz, J_{6a,3'}: 1.9 Hz, H-6a).

^{13}C -RMN (20 MHz, d^6 -acetona) δ : 27.4 (C-10), 34.8 (C-3a), 39.3 (C-9), 65.8 (C-3), 83.53 (C-7), 86.7 (C-6a), 94.9 (C-4), 169.1 (C-8), 177.8 (C-6).

IR (KBr) ν : 2979 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2946 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2879 (f, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 1778 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1733 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1483 (f), 1368 (m, $\delta_{\text{C-H}}$), 1349 (m), 1266 (m), 1191 (mi, $\nu_{\text{C-O}}$), 1151 (mi), 1069 (m), 943 (m) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{11}\text{O}_4\text{H}_{16}\text{N}_2$): 241 (M^++1 , 0.2), 212 (M^+-N_2 , 0.1), 168 (212- CO_2 , 0.1), 155 (212- $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 0.1), 140 (155- CH_3 , 1-H), 128 (2.4), 111 (212- $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$, 8.4), 97 (111- CH_2 , 14.0), 85 (10.3), 68 (17.6), 57 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 100), 41 (33.5).

En analitzar el producte **52** per ^1H -RMN, utilitzant com a dissolvent CDCl_3 , es detecta quantitativament la presència de **56** (4-pivaloiloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-*d*]-pirazol-6-ona), tautòmer de **52**.



Dades espectroscòpiques:

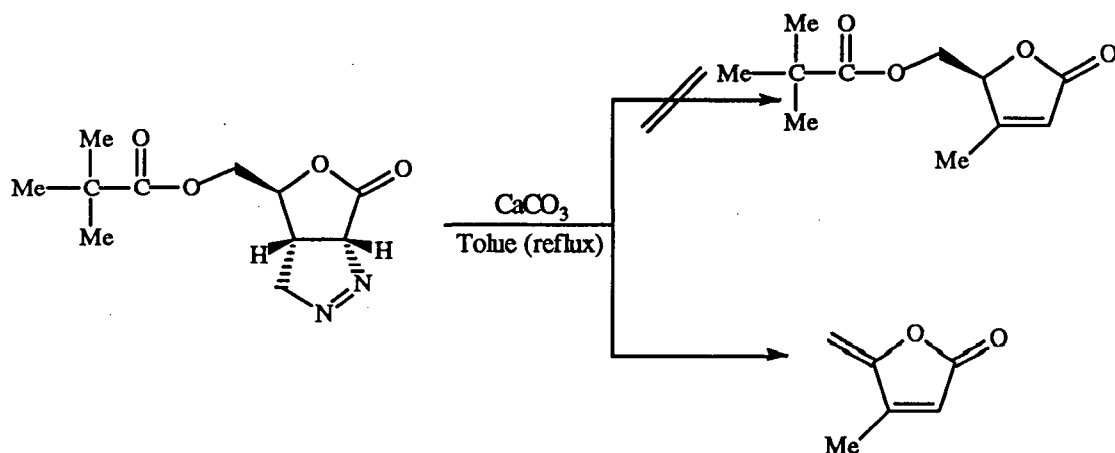
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 9H, t-Bu), 3.8 (ddd, $J_{3a,6a}$: 9.9 Hz, $J_{3a,4}$: 1.0 Hz, $J_{3a,3}$: 1.0 Hz, 1H, H-3a), 4.2 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{4a,4}$: 2.6 Hz, 1H, H-4a), 4.4 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{4b,4}$: 2.6 Hz), 4.42 (d, $J_{6a,3a}$: 9.9 Hz, 1H, H-6a), 4.8 (ddd, $J_{4,4a}$: 2.6 Hz, $J_{4,4b}$: 2.6 Hz, $J_{4,3a}$: 1.0 Hz, 1H, H-4), 6.8 (d, $J_{3,3a}$: 1.2 Hz, 1H, H-3).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 26.9 (C-8), 38.6 (C-9), 50.6 (C-3a), 59.1 (C-6a), 64.8 (C-7), 78.8 (C-4), 141.4 (C-3), 175 (C-7), 177 (C-6).

IR (film) ν : 3327 (b.a., m, $\nu_{\text{N-H}}$), 3032 (mf, $\nu_{\text{C-H}}$), 2975 (i, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{as}}$), 2941 (i, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{as}}$), 2914 (m), 2875 (m, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{si}}$), 1778 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1731 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1480 (i), 1460 (m), 1398 i 1367 (m, $\delta_{\text{C-H}}^{\text{si}}$), 1341 (m), 1282 (i), 1148 (mi, $\nu_{\text{C-O}}$), 1071 (m), 1036 (m), 925 (m), 856 (m) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{11}\text{O}_4\text{H}_{16}\text{N}_2$): 241 (M^++1 , 0.2), 212 (M^+-N_2 , 0.1), 168 ($212-\text{CO}_2$, 0.1), 155 ($212-(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 0.1), 140 ($155-\text{CH}_3$, H-1), 128 (2.4), 111 ($212-(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$, 8.4), 97 ($111-\text{CH}_2$, 14.0), 85 (10.3), 68 (17.6), 57 (100), 41 (33.5).

INTENT D'OBTENCIÓ DE (-)-(S)-4-METIL-5-PIVALOILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA.



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 542 mg (2.26 mmol) de 4-pivaloïloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-3H-furo[3,4-c]pirazol-6-ona en 31 ml de toluè, s'hi afegeix 1.0 g de carbonat càlcic i la mescla es porta a reflux durant 20 hores. La reacció es controla mitjançant cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 1).

Després de refredar a temperatura ambient, es filtra la suspensió i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda rendint un residu marronós. Aquest, es cromatografia en columna a través de gel de sílice, a pressió, emprant mesclures d'acetat d'etil-hexà com a eluent, obtenint-se 186 mg (1.60 mmol, 75% de rendiment) d'un oli, identificat per les seves dades espectroscòpiques com 4-metil-5-metilen-2(5H)-furanona, producte de despivaloïloxilació que descomposa en poques hores, a temperatura ambient.

Dades espectroscòpiques:

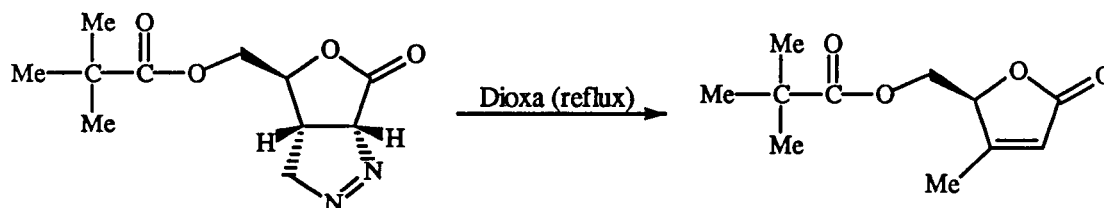
$^1\text{H-RMN}$ (80 MHz, CDCl_3) δ : 2.16 (d, $J_{4',3}$: 1.4 Hz, 3H, H-4', Me), 4.88 (dd, J_{gem} : 2.8 Hz, $J_{7,3}$: 1.4 Hz, $J_{6,3}$: 0.8 Hz, 1H, H-6), 5.14 (dd, J_{gem} : 2.8 Hz, $J_{6',3}$: 1.8 Hz, 1H, H-6'), 5.96 (ddq, $J_{3,6'}$: 1.8 Hz, $J_{3,4}$: 1.4 Hz, $J_{3,6}$: 0.8 Hz, 1H, H-3).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 11.8 (C-4'), 94.2 (C-6), 118.0 (C-3), 154.5 (C-4), 156.5 (C-5), 169.0 (C-2).

IR (film) ν : 3113 (m, $\nu_{\text{C-H}}$), 2957 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2927 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2856 (f, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 1766 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1653 (i, $\nu_{\text{C=C}}$), 1613 (i, $\nu_{\text{C=C}}$), 1439 (m), 1333 (m), 1259 (i), 1232 (i), 1173 (m, $\nu_{\text{C-O}}$), 1123 (f), 1079 (m), 971 (m), 892 (m) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$): 111 (M^++1 , 23), 110 (M^+ , 100), 82 (31), 68 (56.9), 67 (M^++1-CO_2 , 12.2), 54 (14.7), 53 (68- CH_3 , 15.6), 50 (15), 42 (49.6), 41 (10.2).

OBTENCIÓ DE (-)-(S)-4-METIL-5-PIVALOILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA.



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

L'evaporació del dissolvent a pressió reduïda rendeix un cru, el qual es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:3) com a eluent, obtenint-se d'aquesta manera 428 mg (2.00 mmol, 75% de rendiment) d'un precipitat cristal·lí de (S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona i 31 mg (0.15 mmols, 5% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí que per les seves dades espectroscòpiques s'identifica com (1R,4S,5S)-4-pivaloïloximetil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 67-69 °C (acetat d'etil-hexà)

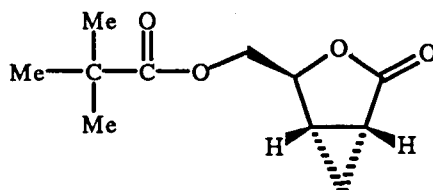
$[\alpha]_{D20}$: -74.31° (c=2.09, CHCl₃)

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.12 (m, 3H, H-4'), 4.36 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6a,5}$: 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.43 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6b,5}$: 2.5 Hz, 1H, H-6b), 5.01 (br, 1H, H-5), 5.82-5.96 (m, 1H, H-3).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 13.6 (C-4'), 26.9 (C-9), 38.7 (C-8), 61.2 (C-6), 82.1 (C-5), 118.4 (C-3), 165.0 (C-4), 172.1 (C-7), 177.6 (C-2).

IR (KBr) ν : 3132 (mf), 2975 (i, $\nu_{\text{H-C}^{\text{as}}}$), 2877 (m, $\nu_{\text{H-C}^{\text{si}}}$), 1762 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1726 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1646 (m, $\nu_{\text{C=C}}$), 1482 (m), 1443 (m), 1397, 1367 (m, $\delta_{\text{C-H}}$), 1286 (i), 1165 (mi, $\nu_{\text{C-O}}$), 1095 (m), 1048 (m), 946 (i) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{11}\text{O}_4\text{H}_{16}$): 213 (M^{++1} , 5.4), 182 (1.3), 156 ($\text{M}^{++1}-\text{C}_4\text{H}_9$, 0.7), 154 (2.3), 129 (1.1), 111 ($\text{M}^+(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$, 12.8), 98 ($112-\text{CH}_2$, 23.5), 97 (12.9), 85 (13.8), 69 (12.8), 57 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 100), 41 (97).



Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 69-71 °C (acetat d'etil-pentà)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -6.33° (c=1.10, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (m, 1H, H-6), 1.18 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.20 (m, 1H, H-6'), 2.08 (m, 2H, H-1 i H-5), 4.23 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{7\text{a},4}$: 3.4 Hz, 1H, H-7a), 4.28 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{7\text{b},4}$: 3.4 Hz, 1H, H-7b), 4.53 (dd, $J_{4,7\text{a}}$: 3.4 Hz, $J_{4,7\text{b}}$: 3.4 Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 11.3 (CH_2 , C-6), 17.3 (CH, C-5), 19.3 (CH, C-1), 26.8 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 38.6 (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 64.8 (CH_2 , C-7), 77.6 (CH, C-4), 175.9 (C=O), 177.9 (C=O).

IR (KBr) ν : 3078, 2975, 2875, 1764, 1722 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1482, 1345, 1280, 1190, 1175, 1146, 1120, 1036 cm^{-1} .

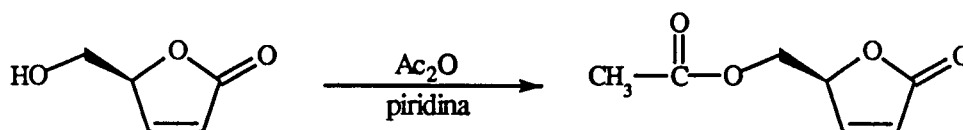
EM m/e (%): 212 (M^+ , 2), 182 (2), 109 (47), 97 (100), 85 (34), 69 (21), 57 (78), 54 (10).

Anàlisi elemental:

Calculada per $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C: 62.25%, H: 7.65%

Experimental: C: 62.24%, H: 7.65%.

OBTENCIÓ DE (-)-(S)-5-ACETILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA.



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.800 g (7.01 mmol) de (-)-(S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona en 55 ml de clorur de metilè. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 846 µl (10.51 mmol) d'anhídric acètic i 993 µl (10.51 mmol) de piridina anhidra. La mescla es deixa mitja hora a aquesta temperatura i després es deixa agitant durant 24 hores a temperatura ambient. La reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

La solució es renta amb àcid clorhídric a l'1%, amb una solució saturada de bicarbonat sòdic i la fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre. Es filtra, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es cromatografia en columna de silicagel, a pressió, emprant barreges d'acetat d'etil-hexà com a eluent. S'obtenen així 0.875 g (5.60 mmol, 80% de rendiment) de (-)-(S)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

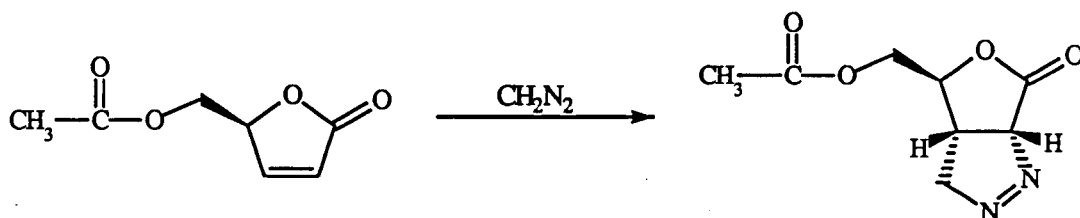
p.eb.: 125 °C/ 0.2 mm Hg
 $[\alpha]_D^{20}$: -123.6°(c=3.68, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.98 (s, 3H), 4.23 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6a,5}$: 4.88 Hz, 1H, H-6a), 4.30 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6b,5}$: 4.27 Hz, 1H, H-6b), 5.19 (m, 1H, H-5), 6.15 (dd, $J_{3,4}$: 5.8 Hz, $J_{3,5}$: 2.1 Hz, 1H, H-3), 7.4 (dd, $J_{4,3}$: 5.8 Hz, $J_{4,5}$: 1.5 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 20.2 , 62.4 (C-6), 80.6 (C-5), 122.9 (C-3), 152 (C-4), 170.1, 171.9.

IR (film) ν: 3100, 2959, 1745(ν_{C=O}), 1616, 1382, 1371, 1229, 1183, 1114, 1093, 1052 cm⁻¹.

PREPARACIÓ DE 4-ACETILOXIMETIL-3a,4,6,6a-TETRAHIDRO-3H-FURO-[3,4-c]PIRAZOL-6-ONA.



En un erlenmeyer no esmerilat de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica es dissolen 549 mg (3.52 mmol) en 5 ml de THF. Es refreda a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ i a mesura que destil·la s'hi addiciona una solució etèria de diazometà (*ca.* 7.61 mmol) generat *in situ* a partir de N-metil-N-nitroso-4-toluensulfamida (2.14 g, 9.98 mmols). Es tapa l'erlenmeyer amb un tap de goma i la mescla, protegida de la llum, es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 48 hores.

L'evaporació del dissolvent rendeix 699 mg (3.38 mmol, 96% de rendiment) d'un precipitat cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com 4-acetiloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-3H-furo[3,4-c]pirazol-6-ona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 68-70 $^{\circ}\text{C}$ (èter-pentà)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$: -414.5° ($c=0.82$, CH_3COCH_3)

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, d^6 -acetona) δ : 2.05 (s, 3H, Me-CO), 3.03 (dddd, $J_{3a,6a}$: 9.51 Hz, $J_{3a,3}$: 7.3 Hz, $J_{3a,3}$: 4.39 Hz, 1H, H-3a), 4.25 (dd, J_{gem} : 12.43 Hz, $J_{7a,4}$: 5.12 Hz, 1H, H-7a), $J_{3a,4}$: 4.39 Hz), 4.32 (dd, J_{gem} : 12.43 Hz, $J_{7b,4}$: 2.19 Hz, 1H, H-7b), 4.48 (ddd, $J_{4,7a}$: 5.12 Hz, $J_{4,3a}$: 4.39 Hz, $J_{4,7b}$: 2.19 Hz, 1H, H-4), 4.88 (ddd, J_{gem} : 18.28 Hz, $J_{3',3a}$: 7.3 Hz, $J_{3',6a}$: 2.2 Hz, 1H, H-3'), 4.98 (ddd, J_{gem} : 18.28 Hz, $J_{3,3a}$: 4.39 Hz, $J_{3,6a}$: 2.2 Hz, 1H, H-3), 5.7 (ddd, $J_{6a,3a}$: 9.51 Hz, $J_{6a,3}$: 2.2 Hz, $J_{6a,3}$: 2.2 Hz, 1H, H-6a).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, d^6 -acetona) δ : 20.46 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CO}$), 34.68 (CH, C-3a), 65.70 (CH, C-3), 83.4 (CH, C-6a), 86.3 (CH_2 , C-7), 94.64 (CH, C-4), 169.28 (C-8), 170.60 (C-6).

IR (film) ν : 2996, 2959, 1777 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1741 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1433, 1378, 1339, 1226, 1184, 1104, 1078, 1043, 944 cm^{-1} .

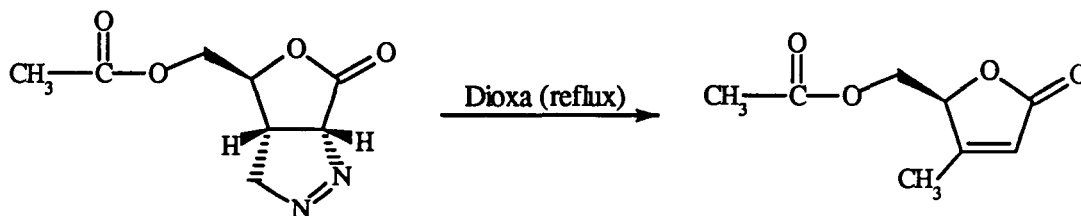
EM m/e (%): 198 (M^+ , 1), 156 (1), 128 (3), 111 (2), 110 (5), 98 (19), 97 (27), 69 (18), 68 (23), 53 (4), 43 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$): C: 48.47%, H: 5.09%, N: 14.14%

Experimental: C: 48.58%, H: 5.26%, N: 13.94%

PREPARACIÓ DE (-)-(S)-4-METIL-5-ACETILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA.



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i protegit de la llum es dissolen 650 mg (3.28 mmol) de 4-acetiloximetil-3a,4,6,6a-tetrahidro-3H-furo[3,4-c]pirazol-6-ona en 50 ml de dioxà. La mescla es deixa refluir durant 51 hores.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un cru que es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:3) com a eluent, rendint 430 mg (2.53 mmol, 77% de rendiment) de (-)-(S)-4-metil-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona com a un sòlid cristal·lí.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 31-33 °C (èter-pentà)
 $[\alpha]_D^{25}$: -53.74° (c=1.13, CHCl₃).

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 3H, Me), 2.08 (s, 3H, Me), 4.2 (dd, J_{gem} : 12.42 Hz, $J_{6,5}$: 5.12 Hz, 1H, H-6), 4.42 (dd, J_{gem} : 12.42 Hz, $J_{6,5}$: 2.93 Hz, 1H, H-6), 4.97 (br, 1H, H-5), 5.68 (br, 1H, H-3).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 13.72 (CH₃-C=), 20.37 (CH₃-CO), 61.6 (C-6), 81.8 (C-5), 118.3 (C3), 164.8 (C-4), 170.2 (C7), 172.2 (C-2).

IR (film) ν : 3107, 2952, 1744 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1643, 1384, 1227, 1175, 1153, 1049, 945 cm^{-1} .

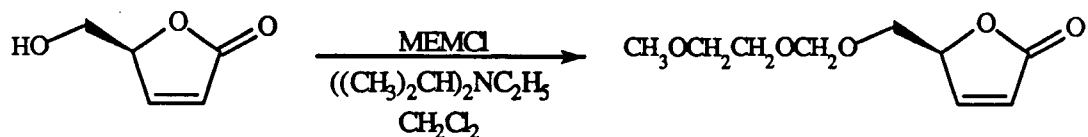
EM m/e (%): 171 (M^++1 , 1), 141 (3), 140 (33), 98 (69), 97 (9), 70 (5), 69 (9), 43 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$): C:56.47%, H:5.92%

Experimental: C:56.53%, H:6.08%

PREPARACIÓ DE (5*S*)-5-METOXIETOXIMETOXIMETIL-2(5*H*)-FURANONA.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i tub de clorur càlcic s'hi introdueixen 503 mg (4.41 mmol) de (5*S*)-5-hidroxi-metil-2(5*H*)-furanona en 5 ml de clorur de metilè i 1.15 ml (6.60 mmol) de N,N-diisopropiletamina. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 756 µl (6.62 mmol) de clorur de metoxietoximetil (clorur de MEM). La mescla de reacció es deixa agitant durant 24 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Llavors es dilueix amb 10 ml de clorur de metilè i la mescla resultant es renta amb (2x5 ml) d'acid clorhídric 1N, amb (2x5 ml) d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb (2x5 ml) d'una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia de columna sobre silicagel, a pressió, del cru obtingut fent servir una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:1) com a eluent, rendeix 729 mg (3.61 mmol, 82% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (5*S*)-5-metoxietoximetoximetil-2(5*H*)-furanona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 120 °C (forn/ 0.03 mbar)

$[\alpha]_D^{27}$: -91.74° (c=2.73, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.32 (s, 3H, CH₃-O), 3.49 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.74 (dd, J_{gem} : 11.0 Hz, $J_{6a,5}$: 5.5 Hz, 1H, H-5a), 3.78 (dd, J_{gem} : 11.0 Hz, $J_{6b,5}$: 4.9 Hz, 1H, H-6b), 4.66 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.13 (m, 1H, H-5), 6.12 (dd, $J_{3,4}$: 5.5 Hz, $J_{3,5}$: 1.8 Hz, 1H, H-3), 7.45 (dd, $J_{4,3}$: 5.5 Hz, $J_{4,5}$: 1.22 Hz, 1H, H-4).

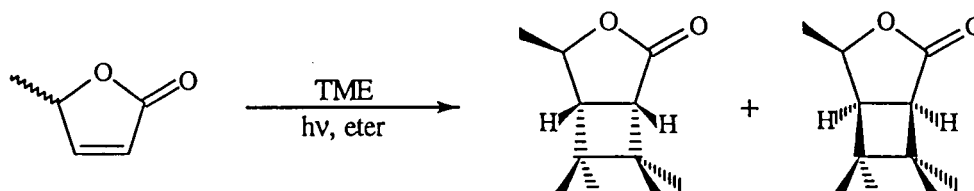
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 58.9 (CH_3), 66.9 (CH_2), 67.0 (CH_2), 71.5 (CH_2 , C-6), 81.9 (CH , C-5), 95.6 (CH_2 , OCH_2O), 122.6 (CH , C-4), 153 (CH , C-3), 172.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (film) ν : 3093, 2927, 2891, 1756 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1602, 1454, 1164, 1097, 1057, 1033 cm^{-1} .

EM m/e (%): 157 (M^+-45 , 1), 127 (15), 98 (14), 97 (42), 89 (74), 69 (20), 59 (100), 58 (14), 45 (59).

FOTOCICLOADDICIÓ DE (\pm)- β -ANGÈLICA LACTONA I TETRAMETIL-ETILÈ.

Síntesi de ($1R^*$, $4S^*$, $5S^*$)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, i ($1R^*$, $4S^*$, $5S^*$)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona.



En el matràs del reactor fotoquímic, de 300 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de quars, s'hi introdueixen 1.100 g (11.8 mmol) de (\pm)- β -angèlica lactona i 12 ml (101.04 mmol) de TME en 275 ml d'èter anhidre. Es desplaça l'oxigen de la solució durant 45 minuts mitjançant corrent d'argó, prèviament passat per dissolució aquosa bàsica (NaOH) de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric.

S'irradia a temperatura ambient durant 7 hores i 30 minuts amb una làmpada de vapor de mercuri de 125 W de mitja pressió sota atmosfera d'argó. L'evolució de la fotocicloaddició es controla per cromatografia de gasos (mètode 1). En acabar la irradiació, encara s'observa producte de partida sense reaccionar (25%) i l'aparició de dos pics majoritaris a temps de retenció 10.02 (29%) i 10.50 (10%) amb una proporció de 2.9:1.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, utilitzant inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins èter-hexà (30:70). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades per controlar la reacció, obtenint-se per ordre d'elució:

-413 mg (2.27 mmol, 27% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com ($1R^*$, $4S^*$, $5S^*$)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-152 mg (0.83 mmol, 10% de rendiment) d'un oli que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com (1*R**,4*S**,5*S**)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-274 mg (2.79 mmol) de producte de partida.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 55-56 °C (èter-hexà)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.025 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.2 (s, 3H), 1.23 (d, J_{8,4}: 6.5 Hz, 3H, H-8), 2.34 (dd, J_{5,1}: 8.1 Hz, J_{5,4}: 1.5 Hz, 1H, H-5), 2.7 (d, J_{1,5}: 8.1 Hz, 1H, H-1), 4.6 (dq, J_{4,8}: 6.5 Hz, J_{4,5}: 1.5 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 20.4, 20.7, 22.1, 26.0, 26.9, 39.9, 40.8, 46.4, 47.9, 76.7, 177.9.

IR (KBr) ν: 2975 (i, ν_{C-Has}), 2930 (i, ν_{C-Has}), 2871 (m, ν_{C-Hsi}), 1758 (mi, ν_{C=O}), 1479 (f), 1457 (m), 1376 (m, d_{C-H}), 1334 (m), 1280 (f), 1167 (i), 1108 (m), 951 (m) cm⁻¹.

EM m/e (%): 183 (M⁺+1, 1.9), 182 (M⁺, 1.1), 167 (M⁺-CH₃, 0.2), 139 (M⁺+1-CO₂, 1.0), 123 (139-CH₃, 4.3), 99 (M⁺+1-C₆H₁₂, 12.8), 84 (C₆H₁₂, 35.5), 83 (98.4), 69 (84-CH₃, 48.0), 67 (39.5), 55 (100), 41 (77).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₁H₁₈O₂): C: 72.52%, H: 9.90%

Experimental: C: 72.60%, H: 10.06%

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 105 °C (form/ 0.02 torr)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.0 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.5 (d, J_{8,4}: 7.4 Hz, 3H, H-8), 1.7 (dd, J_{5,1}: 8.0 Hz, J_{5,4}: 5.6 Hz, 1H, H-5), 1.96 (d, J_{1,5}: 8.0 Hz, 1H, H-1), 3.8 (dq, J_{4,8}: 7.4 Hz, J_{4,5}: 5.6 Hz, 1H, H-4).

^1H -RMN (400 MHz, toluè-d₈) δ : 0.5 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.8 (s, 6H), 0.9 (d, $J_{8,4}$: 7.4 Hz, 3H, H-8), 1.7 (dd, $J_{5,1}$: 8.0 Hz, $J_{5,4}$: 5.6 Hz, 1H, H-5), 1.96 (d, $J_{1,5}$: 8.0 Hz, 1H, H-1), 3.8 (dq, $J_{4,8}$: 7.4 Hz, $J_{4,5}$: 5.6 Hz, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 16.1, 20.1, 22.9, 26.5, 26.9, 40.8, 42.1, 46.8, 48.5, 79.2, 178.2.

IR (film) ν : 2974 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2877 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 1764 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1480 i 1455 (f), 1382 (m), 1279 (m), 1189 (i), 1163 (m), 1130 (i), 1042 (m), 986 (f), 951 (m) cm^{-1} .

EM m/e: (%) ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$) 183 (M^++1 , 5.8), 139 (M^++1-CO_2 , 1.5), 123 (139- CH_3 , 6.1), 99 ($\text{M}^++1-\text{C}_6\text{H}_{12}$, 6.6), 95 (9.6), 84 (C_6H_{12} , 33.9), 83 ($\text{C}_6\text{H}_{12}-1$, 91.2), 82 (11.4), 69 (84- CH_3 , 42.6), 67 (34.3), 55 (C_4H_7 , 65.9), 41 (100).

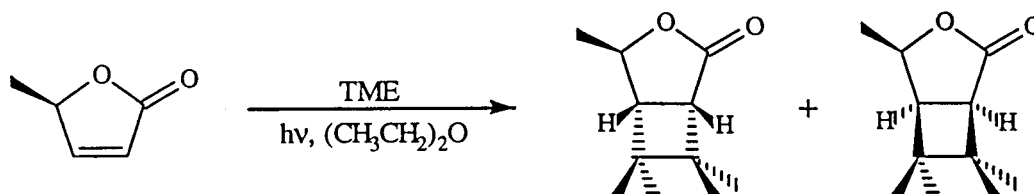
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$): C: 72.49%, H: 9.95%

Experimental: C: 72.07%, H: 9.86%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-*R*- β -ANGÈLICA LACTONA I TETRAMETILETILÈ.

Síntesi de (-)-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabíciclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1*S*,4*R*,5*R*)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabíciclo[3.2.0]heptan-2-ona



En un matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 300 mg (3.06 mmol) de (-)-*R*- β -angèlica lactona en 45 ml d'èter anhidre. Llavors, s'hi addiciona 3.6 ml (30.37 mmol) de tetrametiletilè (TME). Es desplaça l'oxigen de la solució durant 45 minuts mitjançant corrent d'argó, prèviament passat per dissolució aquosa bàsica (NaOH) de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric.

S'irradia a temperatura ambient durant 3 hores amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió i de 125 W de potència, sota atmosfera d'argó. L'evolució de la fotocicloaddició es controla per cromatografia de gasos.

L'evaporació del dissolvent a pressió reduïda rendeix un cru que es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, utilitzant inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat amb èter, fins èter-hexà (30:70). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos obtenint-se, per ordre d'elució:

-150 mg (0.82 mmol, 27% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*R*,5*R*)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabíciclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-37 mg (0.20 mmol, 10% de rendiment) d'un oli que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*R*,5*S*)-4-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabíciclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-74 mg (0.75 mmol) de producte de partida.

Dades físiques i espectroscòpiques

p.f.: 55-56 °C (èter-hexà)

 $[\alpha]_D^{22}$: -81.3° (c=2.1, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.025 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.2 (s, 3H), 1.23 (d, J_{8,4}: 6.5 Hz, 3H, H-8), 2.34 (dd, J_{5,1}: 8.1 Hz, J_{5,4}: 1.5 Hz, 1H, H-5), 2.7 (d, J_{1,5}: 8.1 Hz, 1H, H-1), 4.6 (dq, J_{4,8}: 6.5 Hz, J_{4,5}: 1.5 Hz, 1H, H-4).

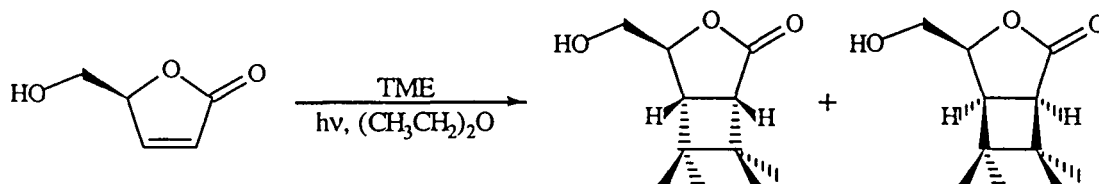
Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 105 °C (forn/ 0.02 torr)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.0 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.5 (d, J_{8,4}: 7.4 Hz, 3H, H-8), 1.7 (dd, J_{5,1}: 8.0 Hz, J_{5,4}: 5.6 Hz, 1H, H-5), 1.96 (d, J_{1,5}: 8.0 Hz, 1H, H-1), 3.8 (dq, J_{4,8}: 7.4 Hz, J_{4,5}: 5.6 Hz, 1H, H-4).

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-5-HIDROXIMETIL-2(5H)-FURANONA I TETRAMETILETILÈ

Síntesi de (-)-(1*S*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona, i (1*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona



En un matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 315 mg (2.76 mmol) de (*S*)-5-hidroxi-metil-2(5*H*)-furanona en 40 ml d'èter anhidre. S'hi addicionen aleshores 3.5 ml (29.47 mmol) de TME i es fa desplaçar l'oxigen de la solució durant 40 minuts mitjançant corrent d'argó, prèviament tractat amb solució bàsica de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric.

Es refreda a -20 °C mitjançant un bany de tetraclorur de carboni/CO₂ i s'irradia amb una làmpada de 125 W d'alta pressió de mercuri durant 3 hores sota atmosfera d'argó. L'evolució de la fotocicloaddició es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Un cop acabada la irradiació, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru que es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, emprant una mescla d'acetat d'etil-hexà (1:3) com a eluent. Analitzant les fraccions per cromatografia de capa fina, s'obtenen per ordre d'elució:

-142 mg (0.72 mmol, 31% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-50 mg (0.25 mmol, 11% de rendiment) d'un oli que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-metil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-47 mg de producte de partida inalterat (0.15 mmol).

Dades físiques i espectroscòpiques

p.f.: 92-94 °C (acetat d'etil-hexà)

 $[\alpha]_D^{20}$: -71.75° (c=1.24, CHCl₃)

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (s, 3H), 1.1 (s, 6H), 1.2 (s, 3H), 1.95 (b.a, s, 1H, OH), 2.65 (dd, J_{5,1}: 8.5 Hz, J_{5,4}: 1.2 Hz, 1H, H-5), 2.8 (d, J_{1,5}: 8.5 Hz, 1H, H-1), 3.6 (dd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{8a,4}: 3.6 Hz, 1H, H-8a), 3.8 (dd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{8b,4}: 4.9 Hz, 1H, H-8b), 4.5 (ddd, J_{4,8b}: 4.9 Hz, J_{4,8a}: 3.6 Hz, J_{4,5}: 1.2 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 20.3, 25.8, 26.7, 39.7, 41.2, 43.2, 47.0, 64.7, 80.8, 178.6.

IR (KBr) v: 3680-3100 (b.a., O-H), 2976-2963-2938 (i, ν_{C-H}), 2865 (i, ν_{C-H}), 1734 (m, ν_{C=O}), 1482 (f), 1457 (m), 1376 (m, δ_{C-H}), 1346 (m), 1277 (f), 1224 (m), 1189 (i, ν_{C-O}), 1158 (m), 1054 (i, ν_{C-O}), 998 (m) cm⁻¹.

EM m/e (%): 198 (M⁺, 0.2), 180 (M⁺-OH, 0.2), 167 (M⁺-CH₂OH, 3.7), 155 (M⁺+1-CO₂, 1.2), 121 (2), 84 (C₆H₁₂, 9.5), 83 (100), 69 (84-CH₃, 17.3), 55 (30.1), 43 (27.3), 42 (41.2).

Anàlisi elemental:Calculada per (C₁₁H₁₈O₃): C: 66.64%, H: 9.15%

Experimental: C: 66.68%, H: 9.22%.

Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.0 (s, 6H), 1.1 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.9 (b.a, s, 1H, -OH), 2.75 (d, J_{1,5}: 8.3 Hz, 1H, H-1), 2.83 (dd, J_{5,1}: 8.3 Hz, J_{5,4}: 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.75 (d, J_{gem}: 12.4 Hz, J_{8a,4}: 2.5 Hz, 1H, H-8a), 4.25 (dd, J_{gem}: 12.4 Hz, J_{8b,4}: 8.3 Hz, 1H, H-8b), 4.6 (m, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃): δ 20.2, 23.3, 26.2, 26.9, 40.8, 42.0, 44.4, 47.5, 62.2, 85.3, 177.7.

IR (film) ν : 3730-3050 (b.a, O-H), 2960 i 2928 (i, $\nu_{C-H^{as}}$), 2873 (m, $\nu_{C-H^{as}}$), 1765 (mi, $\nu_{C=O}$), 1457 (f), 1375 (m, δ_{C-H}), 1279 (m), 1183 (i), 1158 (m), 1141 (m), 1071 (m), 1005 (f), 984 (f), 900 (mf) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($C_{11}H_{18}O_3$): 199 (M^{+1} , 4.1), 181 ($M^{+}-OH$, 1.4), 167 ($M^{+}-CH_2OH$, 3.5), 115 ($M^{+1}-C_6H_{12}$, 2.4) 84 (C_6H_{12} , 23.6), 83 (100), 73 (34.2), 69 (84- CH_3 , 21.1), 57 (12.6), 55 (44.5), 45 (37.6), 41 (45.0).

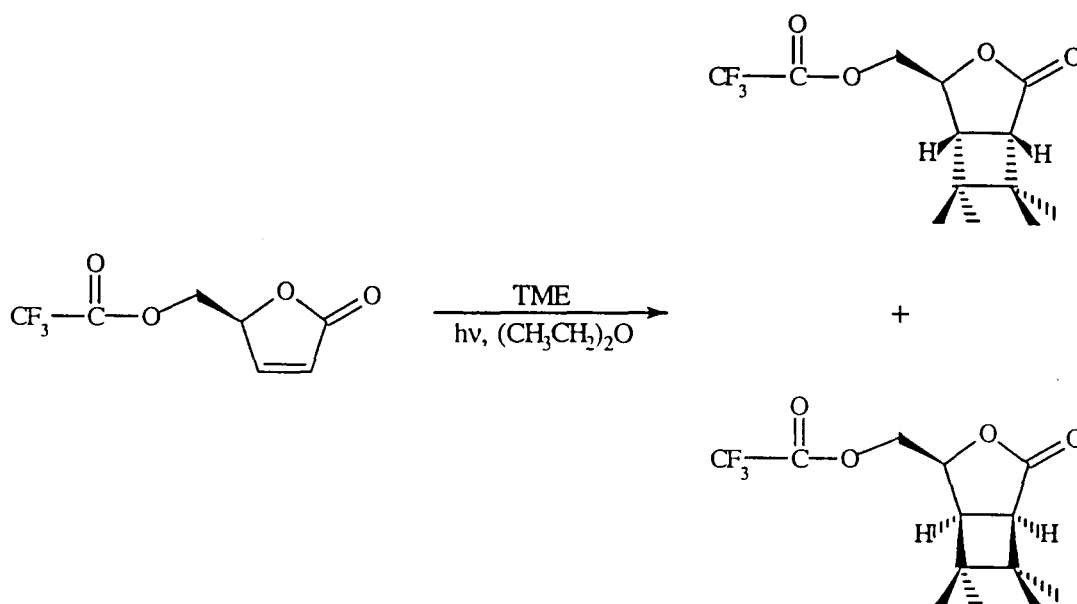
Anàlisi elemental:

Calculada per ($C_{11}H_{18}O_3$): C: 66.64%, H: 9.15%

Experimental: C: 66.62%, H: 9.08%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-5-TRIFLUOROACETILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I TETRAMETILELÈ

Síntesi de (1*S*,4*S*,5*R*)-4-trifluoroacetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1*R*,4*S*,5*S*)-4-trifluoroacetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona



En el matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 315 mg (1.5 mmol) de (-)-5-trifluoroacetiloximetil-2(5H)-furanona, acabada de destil·lar, en 45 ml d'èter anhidre. S'hi addicionen aleshores 1.9 ml (16.02 mmol) de TME i es desplaça l'oxigen de la solució fent passar durant 45 minuts un corrent d'argó, prèviament tractat amb solució bàsica de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric.

Es refreda a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mitjançant un bany de tetraclorur de carboni/ CO_2 i s'irradia amb làmpada de 125 W d'alta pressió de mercuri durant 2 hores sota atmosfera d'argó. L'evolució de la fotocicloaddició es controla per cromatografia de gasos.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna, a pressió, sobre gel de sílice, utilitzant inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins acetat d'etil-hexà (85:15). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció, obtenint-se per ordre d'elució:

-13 mg (0.04 mmol, 3% de rendiment) de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-trifluoroacetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-75 mg (0.25 mmol, 17% de rendiment) de (1*S*,4*S*,5*R*)-4-trifluoroacetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona com a dos olis identificats per les seves dades espectroscòpiques. Aquest esters s'hidrolitzen molt ràpidament.

Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 1.0 (s, 3H), 1.1 (s, 6H), 1.2 (s, 3H), 2.5 (dd, J_{5,1}: 7.6 Hz, J_{5,4}: 1.7 Hz, 1H, H-5), 2.8 (d, J_{1,5}: 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.3 (dd, J_{gem}: 12 Hz, J_{8a,4}: 4.3 Hz, 1H, H-8a), 4.5 (dd, J_{gem}: 12 Hz, J_{8b,4}: 3.8 Hz, 1H, H-8b), 4.8 (ddd, J_{4,8a}: 4.3 Hz, J_{4,8b}: 3.8 Hz, J_{4,5}: 1.7 Hz, 1H, H-4).

IR (film) ν: 2963, 1794 (ν_{C=O}), 1770 (ν_{C=O}), 1348, 1225, 1166 cm⁻¹.

EM m/e (%): 181 (M⁺-113, 2), 152 (2), 125 (1), 100 (2), 97 (4), 84 (19), 83 (100), 81 (20), 79 (9), 69 (28), 55 (14).

Dades espectroscòpiques:

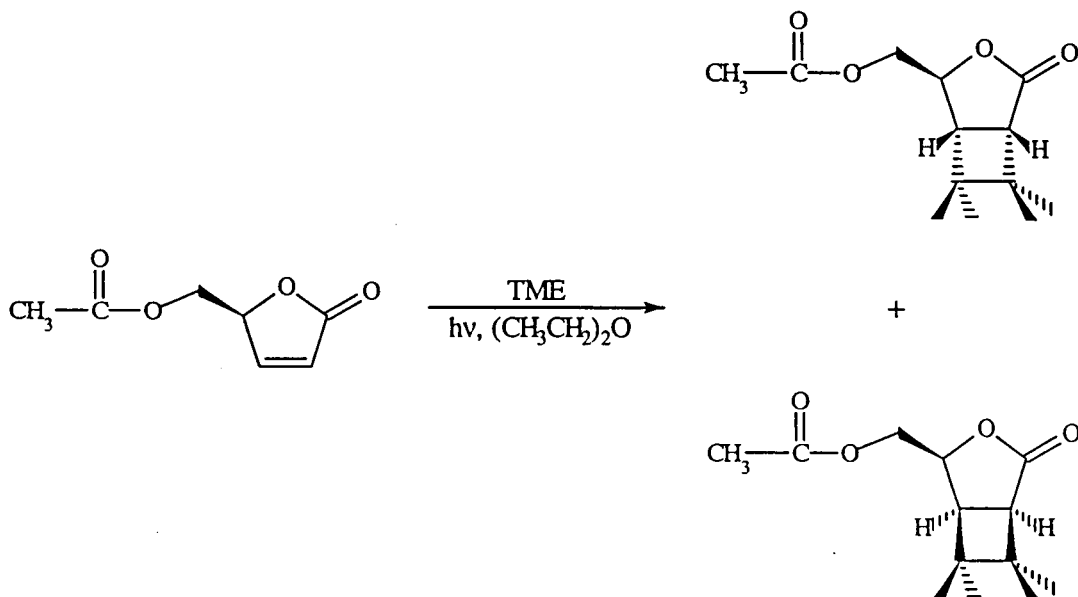
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.75 (d, J_{1,5}: 7.9 Hz, 1H, H-1), 2.89 (dd, J_{5,1}: 7.9 Hz, J_{5,4}: 6.0 Hz, 1H, H-5), 4.50 (dd, J_{gem}: 12.0 Hz, J_{8a,4}: 3.1 Hz, 1H, H-8a), 4.70 (ddd, J_{4,8b}: 8.4 Hz, J_{4,5}: 6.0 Hz, J_{4,8a}: 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.86 (dd, J_{gem}: 12.0 Hz, J_{8b,4}: 8.4 Hz, 1H, H-8b).

IR (film) ν: 2983, 2964, 1793 (ν_{C=O}), 1771 (ν_{C=O}), 1300, 1208, 1139 cm⁻¹.

EM m/e (%): 181 (M⁺-113, 2), 152 (2), 121 (2), 97 (4), 95 (2), 84 (27), 83 (100), 81 (11), 69 (35), 55 (14).

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-5-ACETILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I TETRAMETILETILÈ

Síntesi de (-)-(1S,4S,5R)-4-acetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1R,4S,5S)-4-acetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona



En un matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars es dissolen 309 mg (1.98 mmol) de (S)-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona en 45 ml d'èter anhidre. S'hi addicionen aleshores 2.4 ml (20.20 mmol) de TME i es desgasca la solució durant 45 minuts mitjançant corrent d'argó, prèviament tractat amb solució bàsica de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric.

Es refreda a -20 °C mitjançant un bany de tetraclorur de carboni i neu carbònica i s'irradia amb una làmpada de 125 W d'alta pressió de mercuri durant 2 hores sota atmosfera d'argó. La reacció es controla per cromatografia de gasos.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, utilitzant inicialment hexà com a eluent i augmentant

gradualment la polaritat fins acetat d'etil-hexà (20:80). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos obtenint-se per ordre d'elució:

-146 mg (0.61 mmol, 31% de rendiment) d'un líquid identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-44 mg (0.18 mmol, 9% de rendiment) d'un líquid que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-acetiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 120-125 °C(form/ 0.3 torr)

$[\alpha]_D^{25}$: -37.1° (c=1.24, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.0 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.49 (dd, $J_{5,1}$: 8.2 Hz, $J_{5,4}$: 1.5 Hz, 1H, H-5), 2.73 (d, $J_{1,5}$: 8.2 Hz, 1H, H-1), 4.04 (dd, J_{gem} : 11.9 Hz, $J_{8a,4}$: 4.6 Hz, 1H, H-8a), 4.18 (dd, J_{gem} : 11.9 Hz, $J_{8b,4}$: 3.6 Hz, 1H, H-8b), 4.65 (ddd, $J_{4,8a}$: 4.6 Hz, $J_{4,8b}$: 3.6 Hz, $J_{4,5}$: 1.5 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 20.4 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.65 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 39.98 (C), 41.2 (C), 43.4 (CH, C-5), 46.5 (CH, C-1), 66.1 (CH₂, C-8), 77.2 (CH, C-4), 170.5 (C=O, ester), 177.6 (C=O, acetona, C-2).

IR (film) v: 2960, 1765($\nu_{C=O}$), 1746($\nu_{C=O}$), 1373, 1232, 1159 cm⁻¹.

EM m/e (%): 181 (M⁺-59, 1), 167 (6), 152 (3), 99 (4), 84 (14), 83 (100), 69 (10), 43 (29).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₃H₂₀O₄): C: 64.98%, H: 8.39%.

Experimental: C: 64.81%, H: 8.42%.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 120-125 °C(form/ 0.3 torr)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.0 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.70 (d, $J_{1,5}$: 7.7 Hz, 1H, H-1), 2.85 (dd, $J_{5,1}$: 7.7 Hz, $J_{5,4}$: 5.7 Hz, 1H, H-5), 4.31 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{8a,4}$: 3.0 Hz, 1H, H-8a), 4.49 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{8b,4}$: 8.2 Hz, 1H, H-8b), 4.61 (ddd, $J_{4,8}$: 8.2 Hz, $J_{4,5}$: 5.7 Hz, $J_{4,8a}$: 3.0 Hz, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 20.1, 20.2, 20.4, 23.1, 26.1, 40.8, 41.9, 44.5, 47.1, 63.4, 80.8, 170.5, 177.0.

IR (film) ν : 2959, 2928, 1768($\nu_{\text{C=O}}$), 1744($\nu_{\text{C=O}}$), 1373, 1234, 1179, 1159 cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$): 181 (M^+-59 , 1), 167 (4), 152 (2), 98 (3), 84 (23), 83 (100), 69 (15), 55 (10), 43 (23).

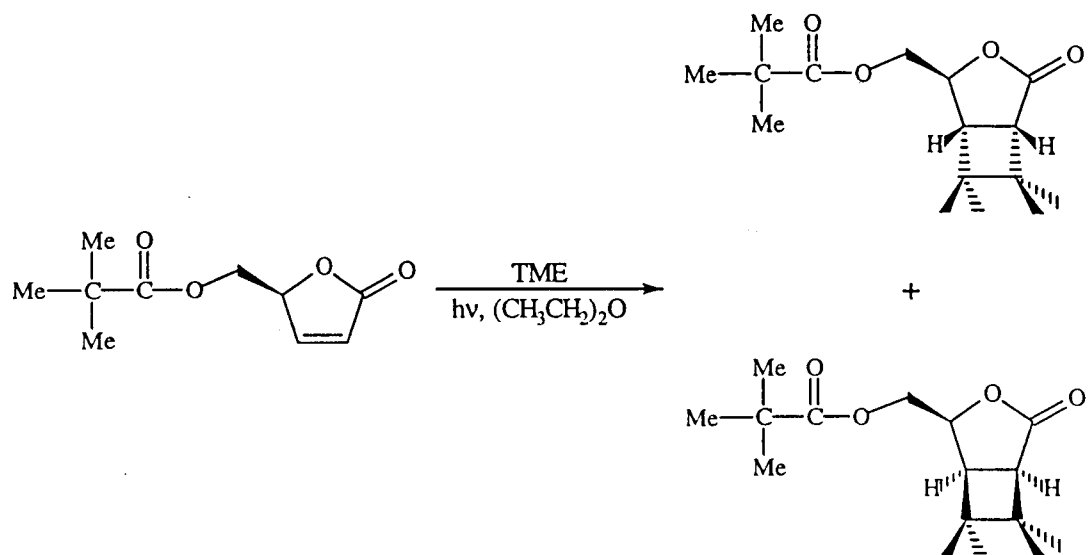
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$): C: 64.98%, H: 8.39%

Experimental: C: 65.02%, H: 8.53%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-5-PIVALOILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I TETRAMETILETILÈ

Síntesi de (-)-(1S,4S,5R)-4-pivaloiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]-heptan-2-ona i (1R,4S,5S)-4-pivaloiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo[3.2.0]-heptan-2-ona



En el matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de quars, s'introdueixen 212 mg (1.07 mmol) de (-)-(S)-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona i 1.5 ml (12.63 mmol) de TME en 40 ml d'èter anhidre. Es desgasa la solució durant 45 minuts amb un corrent d'argó prèviament tractat amb solució bàsica de pirogalol assecat sobre àcid sulfúric.

S'irradia a temperatura ambient durant 3 hores i 10 minuts amb una làmpada de mercuri d'alta pressió (125 W) sota atmosfera d'argó. Es controla la reacció mitjançant cromatografia de gasos (mètode 2), observant-se l'aparició de dos pics majoritaris a temps de retenció 8.95 (49%) i 9.57 (11%) amb una proporció de 4.5:1.

L'evaporació del dissolvent al buit rendeix un cru que es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, utilitzant inicialment hexà a com eluent i augmentant

gradualment la polaritat fins èter-hexà (15:85). Analitzant les fraccions per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les del control de la reacció, s'obtenen per ordre d'elució:

-25 mg (0.09 mmol, 8% de rendiment) de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-pivaloïloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabícl[3.2.0]heptan-2-ona,

-108 mg (0.38 mmol, 36% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-pivaloïloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabícl[3.2.0]heptan-2-ona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 89-91 °C (èter-hexà)

$[\alpha]_D^{25}$: -42.75° (c=1.18, CHCl₃)

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 1.0 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.21 (s, 3H), 2.45 (dd, $J_{5,1}$: 8.5 Hz, $J_{5,4}$: 2.0 Hz, 1H, H-5), 2.75 (d, $J_{1,5}$: 8.5 Hz, 1H, H-1), 3.95 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{8a,4}$: 3.6 Hz, 1H, H-8a), 4.15 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{8b,4}$: 3.7 Hz, 1H, H-8b), 4.6 (ddd, $J_{4,8a}$: 3.7 Hz, $J_{4,8b}$: 3.7 Hz, $J_{4,5}$: 2.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 20.4, 20.7, 26.0, 26.9, 27.1, 38.8, 40.0, 41.3, 43.7, 46.8, 66.0, 77.2, 177.3, 178.0.

IR (KBr) ν: 2951 (mi, ν_{C-H^{as}}), 2929 (i, ν_{C-H^{as}}), 2873 (m, ν_{C-H^{si}}), 1765 (mi, ν_{C=O}), 1724 (mi, ν_{C=O}), 1481 i 1458 (m), 1373 (f, δ_{C-H}), 1332 (m), 1283 (m), 1231 (m), 1173 (i, ν_{C-O}), 1151 (i), 1057 (m), 1003 (f), 950 (f) cm⁻¹.

EM m/e (%): 283 (M⁺+1, 1.2), 182 (M⁺+1-(CH₃)₃CCO₂, 0.5), 181 (M⁺-(CH₃)₃CCO₂, 2.3), 167 (182-CH₃, 3.6), 152 (167-CH₃, 3.5), 137 (152-CH₃, 1.5), 85 (C₆H₁₂+1, 9.4), 84 (C₆H₁₂, 27.7), 83 (100), 69 (84-CH₃, 23.8), 57 ((CH₃)₃C, 76), 55 (23.6), 43 (12.7), 41 (62.6).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₆H₂₆O₄): C: 68.08%, H: 9.21%.

Experimental: C: 68.18%, H: 9.29%.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 97-99 °C
[α]_D²⁷: -46.15° (c=0.65, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.2 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.22 (s, 3H), 2.70 (d, J_{1,5}: 7.8 Hz, 1H, H-1), 2.88 (dd, J_{5,1}: 7.8 Hz, J_{5,4}: 5.8 Hz, 1H, H-5), 4.35 (dd, J_{gem}: 12.1 Hz, J_{8a,4}: 3.3 Hz, 1H, H-8a), 4.48 (dd, J_{gem}: 12.1 Hz, J_{8b,4}: 7.9 Hz, 1H, H-8b), 4.60 (ddd, J_{4,8b}: 7.9 Hz, J_{4,5}: 5.8 Hz, J_{4,8a}: 3.3 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 20.1 (CH₃), 23.1 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.8 (3XCH₃), 38.6 (C), 40.7 (C), 41.7 (C), 44.4 (CH), 47.0 (CH), 63.3 (CH₂), 81.1 (CH), 177.5 (C=O), 178.1 (C=O).

IR (film) ν : 2960 (m, $\nu_{C-H^{as}}$), 2924 (i, $\nu_{C-H^{as}}$), 2854 (m, $\nu_{C-H^{si}}$), 1773 (mi, $\nu_{C=O}$), 1734 (mi, $\nu_{C=O}$), 1452 (f), 1380 (mf, δ_{C-H}), 1356 (f), 1260 (m), 1140 (i, ν_{C-O}), 1116 (m), 1020 (m), 900 (mf) cm⁻¹.

EM m/e (%) (C₁₆H₂₆O₄): 283 (M⁺+1, 15.4), 182 (M⁺+1-(CH₃)₃CCO₂, 1.6), 181 (M⁺-(CH₃)₃CCO₂, 6.7), 167 (182-CH₃, 5.9), 152 (167-CH₃, 5.9), 137 (152-CH₃, 4.2), 97 (4.6), 85 (C₆H₁₂+1, 10.7), 84 (C₆H₁₂, 30.8), 83 (100), 69 (84-CH₃, 23.4), 67 (11.0), 57 ((CH₃)₃C, 69.4), 55 (23.7), 43 (13.8), 41 (56.2).

Anàlisi elemental:

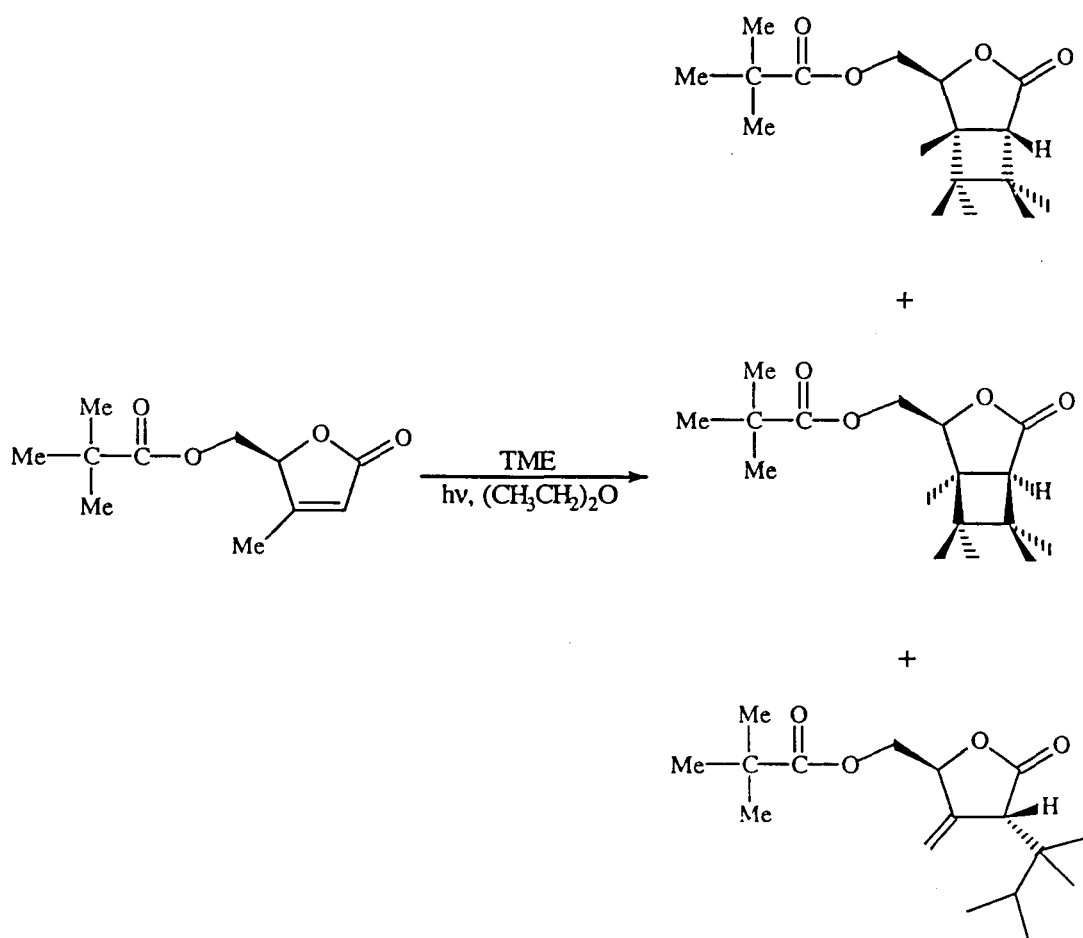
Calculada per (C₁₆H₂₆O₄): C: 68.08%, H: 9.21%

Experimental: C: 68.07%, H: 9.23%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-4-METIL-5-PIVALOILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I TETRAMETILETILÈ

Síntesi de (1S,4S,5R)-5-metil-4-pivaloiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1R,4S,5S)-5-metil-4-pivaloiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona

Obtenció de (3R,5S)-3-(1,1,2-trimetil-propil)-4-metilen-5-pivaloiloximetil-2-oxolanona



En el matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat, equipat amb una camisa de refrigeració de quars, s'hi introdueixen 181 mg (0.86 mmol) de (S)-4-metil-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona i 1 ml (8.42 mmol) de TME en 45 ml d'èter anhidre. Es

desgasa la solució durant 45 minuts amb un corrent d'argó, prèviament passat per una dissolució aquosa bàsica (NaOH) de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric.

Es refreda a $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ mitjançant un bany de CCl_4/CO_2 i s'irradia durant 6 hores i 52 minuts sota atmosfera d'argó amb una làmpada de vapor de mercuri de 125 W d'alta pressió. La fotoreacció es controla per cromatografia de gasos (mètode 3) i un cop finalitzada, s'observen tres pics majoritaris a temps de retenció 9.12 (25%), 9.27 (29%), 9.34 (8%) amb una proporció 3.2:3.7:1.

Després de l'evaporació del dissolvent a pressió reduïda, el cru es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, emprant inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins èter-hexà (12:88). Analitzant les fraccions per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades pel control de la reacció, s'obtenen per ordre d'elució:

-39 mg (0.13 mmol, 17% de rendiment) de (3*R*,5*S*)-3-(1,1,2-trimetil-propil)-4-metilen-5-pivaloiloxi metil-2-oxolanona,

-14 mg (0.051 mmol, 6% de rendiment) de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona,

-51 mg (0.17 mmol, 22% de rendiment) de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloiloximetil-6,6,7,7-tetrametil-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona,

-18 mg (0.09 mmol, 10%) de producte de partida inalterat.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ (form/ 0.03 torr)

$^1\text{H-RMN}$ (80 MHz, CDCl_3) δ : 1.0 (s, 6H), 1.19 (s, 9H), 1.2 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.4 (s, 1H, H-1), 4.0 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{8a,4}$: 2.5 Hz, 1H, H-8a), 4.35 (dd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{8b,4}$: 2.5 Hz, 1H, H-8b), 4.62 (dd, $J_{4,8a}$: 2.5 Hz, $J_{8b,4}$: 2.5 Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (20 MHz, CDCl_3) δ : 16.4 (C-12), 21.2, 22.2, 27.1 (C-11), 27.5 (C-6a, C-6b, C-7a, C-7b), 38.7 (C-10), 40.3, 43.0, 44.3 (C-6, C-7, C-5), 53.4 (C-1), 63.8 (C-8), 80.0 (C-4), 177.4 (C-9), 177.8 (C-2).

IR (film) ν : 2955 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2933 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2875 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 1773 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1735 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1479 (f), 1461 (f), 1397 (f), 1378 (f, $\delta_{\text{C-H}}$), 1283 (m), 1149 (i), 1038 (m), 946 (f) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$): 297 (M^{+1} , 0.8), 253 ($\text{M}^{+1}-\text{CO}_2$, 0.2), 213 ($\text{M}^{+1}-\text{C}_6\text{H}_{12}$, 0.3), 196 ($\text{M}^{+1}-(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$, 1.4), 181 (196- CH_3 , 1.5), 167 (181- CH_2 , 1.5), 111 (18.4), 84 (C_6H_{12} , 75.5), 83 (74.6), 69 (84- CH_3 , 50.3), 57 ($(\text{CCH}_3)_3\text{C}$, 100), 55 (42), 41 (92.2).

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 120 °C (form/ 0.03 torr)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (s, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.3 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.4 (s, 1H, H-1), 4.22 (dd, $J_{4,8a}$: 7.8 Hz, $J_{4,8b}$: 2.3 Hz, 1H, H-4), 4.35 (dd, J_{gem} : 12.5 Hz, $J_{4,8b}$: 2.3 Hz, 1H, H-8b), 4.47 (dd, J_{gem} : 12.5 Hz, $J_{4,8a}$: 7.8 Hz, H-8a).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.1, 21.2, 21.8, 24.9, 27.1 (C-11), 27.2 (C-12, C-6a, C-7a, C-7b), 38.8 (C-10), 39.8, 43.5, 46.5 (C-6, C-7, C-5), 53.1 (C-1), 62.9 (C-8), 88.4 (C-4), 178.0 (C-a), 178.8 (C-2).

IR (film) ν : 2983 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2927 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2871 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 1772 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1731 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1487 (m), 1385 (m), 1279 (m), 1154 (i), 1039 (m), 923.5 (f) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$): 297 (M^{+1} , 1.8), 253 ($\text{M}^{+1}-\text{CO}_2$, 0.3), 213 ($\text{M}^{+1}-\text{C}_6\text{H}_{12}$, 0.3), 196 (4.2), 195 ($\text{M}^{+1}-(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$, 5.7), 181 (196- CH_3 , 4.5), 167 (181- CH_2 , 1.9), 149 (5.5), 111 (13.8), 97 (26.1), 85 (15.2), 84 (C_6H_{12} , 92.2), 83 ($\text{C}_6\text{H}_{12}-1$, 100), 69 (84- CH_3 , 43.0), 57 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 68.4), 41 (36.8).

Dades espectroscòpiques:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (d, $J_{7a,7}$: 6.8 Hz, 3H, CH_3 -7a), 0.87 (s, 3H, CH_3 -6), 0.91 (d, $J_{7b,7}$: 6.8 Hz, 3H, CH_3 -7b), 0.96 (s, 3H, CH_3 -6), 1.17 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 2.05 (heptet, $J_{7a,7}$: 6.8 Hz, $J_{7b,7}$: 6.8 Hz, 1H, H-7), 3.10 (m, 1H, H-3), 4.24 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6a,5}$: 5.5 Hz, 1H, H-6a), 4.38 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6b,5}$: 2.7

Hz, 1H, H-6b), 5.02 (m, 1H, H-5), 5.16 (dd, J_{gem} : 1.7 Hz, $J_{4'a,3}$: 1.7 Hz, 1H, H-4'a), 5.27 (dd, J_{gem} : 1.7 Hz, $J_{4''b,5}$: 1.7 Hz, 1H, H-4b).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 17.2, 17.5, 20.2, 20.4, 27.1, 31.8, 38.8, 40.7, 52.0, 64.5, 79.8, 112.4, 141.9, 175.6, 178.2.

IR (film) ν : 2955 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2929 (i, $\nu_{\text{C-H}^{\text{as}}}$), 2880 (m, $\nu_{\text{C-H}^{\text{si}}}$), 2862 (m, $\nu_{\text{C-H}}$), 1777 (i, $\nu_{\text{C=O}}$), 1736 (mi, $\nu_{\text{C=O}}$), 1632 (m, $\nu_{\text{C=C}}$), 1452 (m), 1380 (i, $\delta_{\text{C-H}}$), 1272 (i), 1152 (i), 1080 (i), 948 (f) cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$): 297 (M^++1 , 0.4), 212 ($\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_{12}$, 13.0), 195 ($\text{M}^+-\text{(CH}_3)_3\text{CCO}_2$, 0.4), 151 ($195-\text{CO}_2$, 1.2), 128 (23.9), 111 ($195-\text{C}_6\text{H}_{12}$, 14.4), 110 (64.3), 69 ($84-\text{CH}_3$, 11.2), 67 ($111-\text{CO}_2$, 6.7), 57 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 100), 43 (73), 41 (72).

EM m/e (%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$) (ionització química/ NH_3): 314 (M^++18).

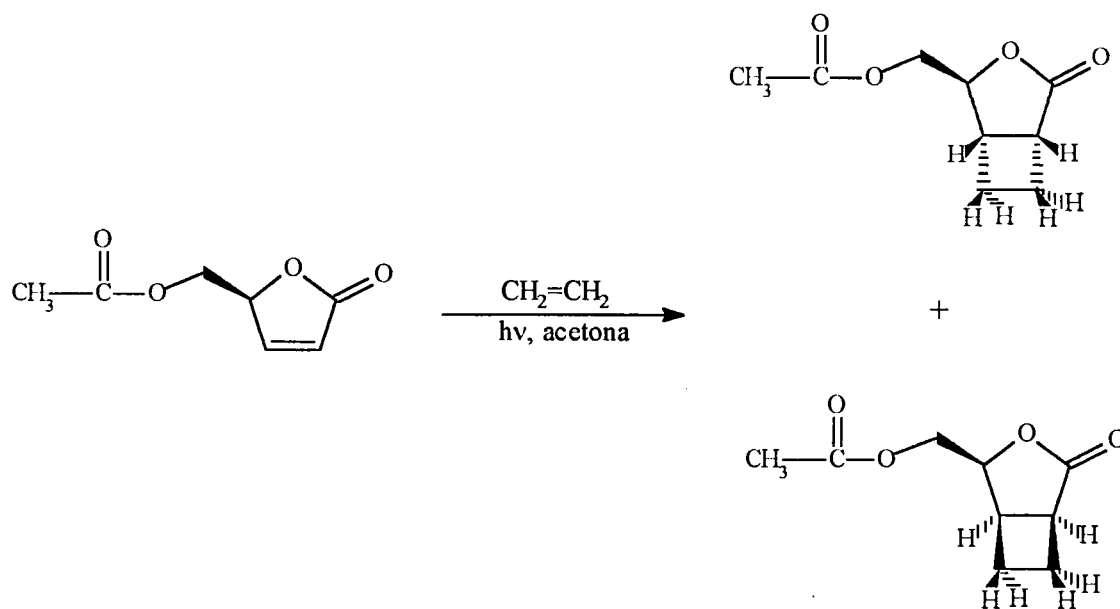
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$): C: 68.87%, H: 9.56%

Experimental: C: 68.76%, H: 9.67%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-5-ACETILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I ETILÈ.

Obtenció de (-)-(1R,4S,5S)-4-acetiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1S,4S,5R)-4-acetiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona.



En el matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 188 mg (1.20 mmol) en 45 ml d'acetona acabada de destil.lar. Es fa desplaçar l'oxigen de la solució mitjançant corrent d'argó, prèviament passat per dissolució aquosa bàsica (NaOH) de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric, durant 45 minuts.

Es refreda la solució en un bany d'acetona/ CO_2 a -78°C i es satura la solució amb etilè, fent passar un corrent d'aquest i mantenint el reactor connectat amb una bureta de gasos amb etilè. S'irradia durant 2 hores amb una làmpada de vapor de mercuri de 125 W d'alta pressió. La fotocicloaddició es controla per CG.

Després de l'evaporació del dissolvent a pressió reduïda, el cru obtingut es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant barrejes d'acetat d'etil-hexà

com a eluents. Les fraccions s'analitzen per CG, en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció. Obtenint-se per ordre d'elució:

-77 mg (0.42 mmol, 35% de rendiment) d'un líquid identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-acetiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona,

-27 mg (0.15 mmol, 12% de rendiment) d'un líquid identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona

Dades físiques i espectroscòpiques

p.eb.: 115-125°C/0.2 torr

$[\alpha]_D^{20}$: -43.9° (c=1.3, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.05 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 4.05 (dd, J_{gem} : 12.1 Hz, $J_{8a,4}$: 4.3 Hz, 1H, H-8a), 4.16 (dd, J_{gem} : 12.1 Hz, $J_{8b,4}$: 3.2 Hz, 1H, H-8b), 4.55 (ddd, $J_{4,8a}$: 4.3 Hz, $J_{4,8b}$: 3.2 Hz, $J_{4,5}$: 1.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 20.6 (CH₃), 23.6 (CH₂), 24.7 (CH₂), 36.5 (CH, C-5), 38.7 (CH, C-1), 65.3 (CH₂, C-8), 82.3 (CH, C-4), 170.4 (C=O, ester), 179.8 (C=O, lactona).

IR (film) ν: 2951, 1769(ν_{C=O}), 1743(ν_{C=O}), 1384, 1370, 1231, 1073 cm⁻¹.

EM m/e (%): 142 (M⁺+1-43, 3), 124 (11), 112 (7), 111 (100), 84 (5), 83 (51), 79 (5), 55 (41), 43 (67).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₉H₁₂O₄): C: 58.69%, H: 6.57%.

Experimental: C: 58.65%, H: 6.60%.

Dades espectroscòpiques

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.07 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.21 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{8a,4}$: 4.3 Hz, 1H, H-8a), 4.30 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{8b,4}$: 7.8 Hz, 1H, H-8b), 4.6 (ddd, $J_{4,8b}$: 7.8 Hz, $J_{4,5}$: 5.6 Hz, $J_{4,8a}$: 4.3 Hz, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 19.2 (CH_2), 20.6 (CH_3), 23.1 (CH_2), 36.3 (CH , C-5), 39.6 (CH , C-1), 63.0 (CH_2 , C-8), 78.5 (CH , C-4), 170.2 ($\text{C}=\text{O}$, ester), 179.4 ($\text{C}=\text{O}$, lactona).

IR (film) ν : 2924, 1770($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1742($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1370, 1233, 1074 cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$): 185 (M^++1 , 0.2), 143 (1), 142 (7), 112 (7), 111 (100), 96 (14), 84 (6), 83 (52), 79 (12), 55 (47), 43 (93).

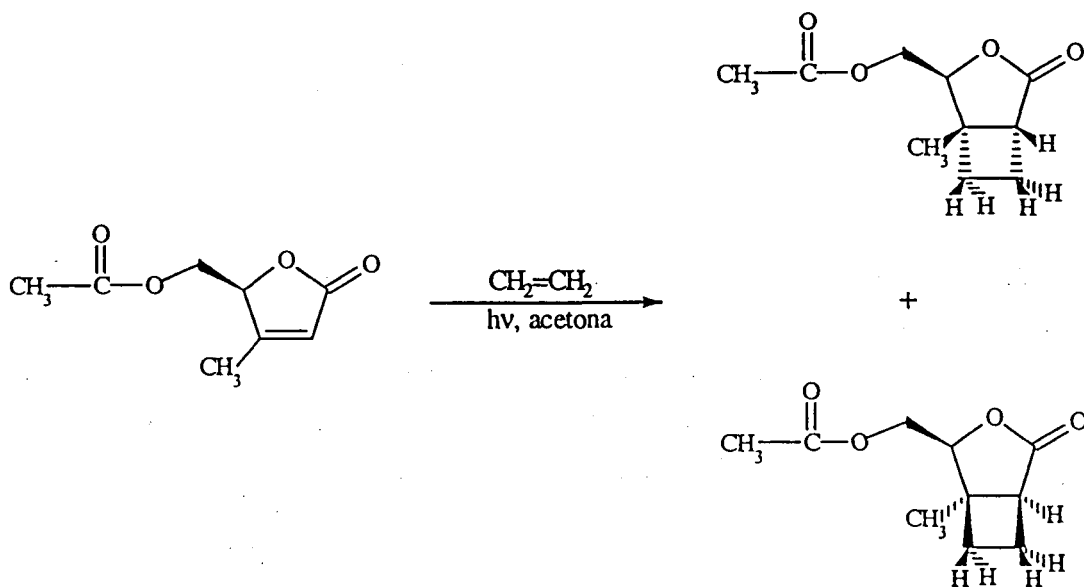
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$): C: 58.69%, H: 6.57%

Experimental: C: 58.70%, H: 6.60%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-4-METIL-5-ACETILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I ETILÈ.

Síntesi de (1R,4S,5S)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1S,4S,5R)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona



En el matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració de pyrex, es dissolen 148 mg (0.87 mmol) de 4-metil-5-acetiloximetil-2(5H)-furanona en 45 ml d'acetona acabada de destil·lar. Es fa desplaçar l'oxigen de la solució mitjançant corrent d'argó, prèviament passat per dissolució aquosa bàsica (NaOH) de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric, durant 45 minuts.

Es refreda la solució en un bany d'acetona/CO₂ a -45 °C i llavors se satura la solució fent passar un corrent d'etilè i es manté el reactor connectat a una bureta de gasos amb etilè. S'irradia durant 5 hores amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió i de 125 W de potència. L'evolució de la fotocicloaddició es controla per cromatografia de gasos. Amb aquesta tècnica es constata, un cop acabada la reacció, l'aparició de dos pics majoritaris amb una proporció de 1.12:1.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat amb èter fins arribar a una proporció d'èter-hexà (40:60). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos, en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció, obtenint-se per ordre d'elució:

-51 mg (0.26 mmol, 30% de rendiment) de (1*S*,4*S*,5*R*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona com a un oli,

-61 mg (0.31 mmol, 35% de rendiment) d'un sòlid identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-acetiloximetil-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 47-49 °C (èter-pentà)

$[\alpha]_D^{27}$: -12.5° (c=0.48, CDCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (s, CH₃, Me-ciclobutà), 1.9 (dddd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6,7}$: 9.51 Hz, $J_{6,1}$: 3.66 Hz, $J_{6,7}$: 2.93 Hz, 1H, H-6'), 2.05 (s, CH₃, 3H, Me-C=O), 2.08 (dddd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{7,6}$: 9.51 Hz, $J_{7,6}$: 2.93 Hz, $J_{7,1}$: 2.19 Hz, 1H, H-7), 2.3 (ddd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{6,7}$: 9.51 Hz, $J_{6,7}$: 8.77 Hz, 1H, H-6), 2.52 (dddd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{7,6}$: 9.51 Hz, $J_{7,6}$: 8.77 Hz, $J_{7,1}$: 8.77 Hz, 1H, H-7'), 2.68 (ddd, $J_{1,7}$: 8.77 Hz, $J_{1,6}$: 2.93 Hz, $J_{1,7}$: 2.19 Hz, 1H, H-7), 4.01 (dd, J_{gem} : 12.06 Hz, $J_{8a,4}$: 3.65 Hz, 1H, H-8a), 4.3 (dd, J_{gem} : 12.06 Hz, $J_{8b,4}$: 3.65 Hz, 1H, H-8b), 4.39 (dd, $J_{4,8a}$: 3.65 Hz, $J_{4,8b}$: 3.65 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 17.85 (CH₃, Me-ciclobutà), 20.64 (CH₃, CH₃CO), 21.27 (CH₂), 32.12 (CH₂), 43.37 (C, C-5), 43.66 (CH, C-1), 63.25 (CH₂), 83.77 (CH, C-4), 170.22 (C-ester), 179.75 (C-2).

IR (film) ν: 2958 (m, ν_{C-H^{as}}), 2875 (f, ν_{C-H^{si}}), 1779 (mi, ν_{C=O}), 1746 (mi, ν_{C=O}), 1383, 1300, 1235 (i), 1164, 1145, 1070, 1043 cm⁻¹.

EM m/e (%): 199 (M⁺+1, 2), 171 (1), 170 (M⁺-28, 4), 156 (3), 140 (18), 125 (36), 98 (32), 81 (72), 69 (20), 55 (19), 43 (100).

Anàlisi elemental:Calculada per (C₁₀H₁₄O₄): C: 60.58%, H: 7.12%

Experimental: C: 60.66%, H: 7.13%

Dades físiques i pectroscòpiques:[α]_D²⁷: 83.87° (c=0.62, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, benzè-d₆) δ : 0.7 (s, 3H, CH₃-C), 1.02 (m, 1H), 1.71 (s, 3H, CH₃-CO), 1.7-1.9 (m, 3H), 2.12 (m, 1H, H-1), 3.8 (dd, J_{4,8a}: 8.05 Hz, J_{4,8b}: 3.6 Hz, 1H, H-4), 3.95 (dd, J_{gem}: 12.4 Hz, J_{8b,4}: 3.6 Hz, 1H, H-8b), 4.09 (dd, J_{gem}: 12.4 Hz, J_{8a,4}: 8.04 Hz, 1H, H-8a).

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (s, 3H, CH₃-C), 1.7 (dddd, J_{gem}: 11.3 Hz, J_{6,7}: 9.5 Hz, J_{6,7'}: 3.6 Hz, J_{6,1}: 3.6 Hz, 1H, H-6), 2.01 (dddd, J_{gem}: 11.3 Hz, J_{7,6}: 8.7 Hz, J_{7,6'}: 3.6 Hz, J_{7,1}: 2.9 Hz, 1H, H-7'), 2.08 (s, 3H, CH₃-CO), 2.35 (ddd, J_{gem}: 11.3 Hz, J_{6,7}: 9.5 Hz, J_{6,7'}: 8.7 Hz, 1H, H-6'), 2.48 (dddd, J_{gem}: 11.3 Hz, J_{7,6}: 9.5 Hz, J_{7,6'}: 9.5 Hz, J_{7,1}: 9.5 Hz, 1H, H-7), 2.7 (ddd, J_{1,7}: 9.5 Hz, J_{1,6}: 3.6 Hz, J_{1,7'}: 2.9 Hz, 1H, H-1).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 20.49 (CH₂), 20.67 (CH₃), 21.05 (CH₃), 25.47 (CH₂), 43.56 (C, C-5), 44.20 (CH, C-1), 62.53 (CH₂, C-8), 83.70 (CH, C-4), 170.6 (C=O, CH₃CO), 179 (C=O, C-2).

IR (film) ν : 2956, 1781 (mi, $\nu_{C=O}$), 1744 (mi, $\nu_{C=O}$), 1370, 1292, 1238, 1182, 1155, 1083, 1047 cm⁻¹.

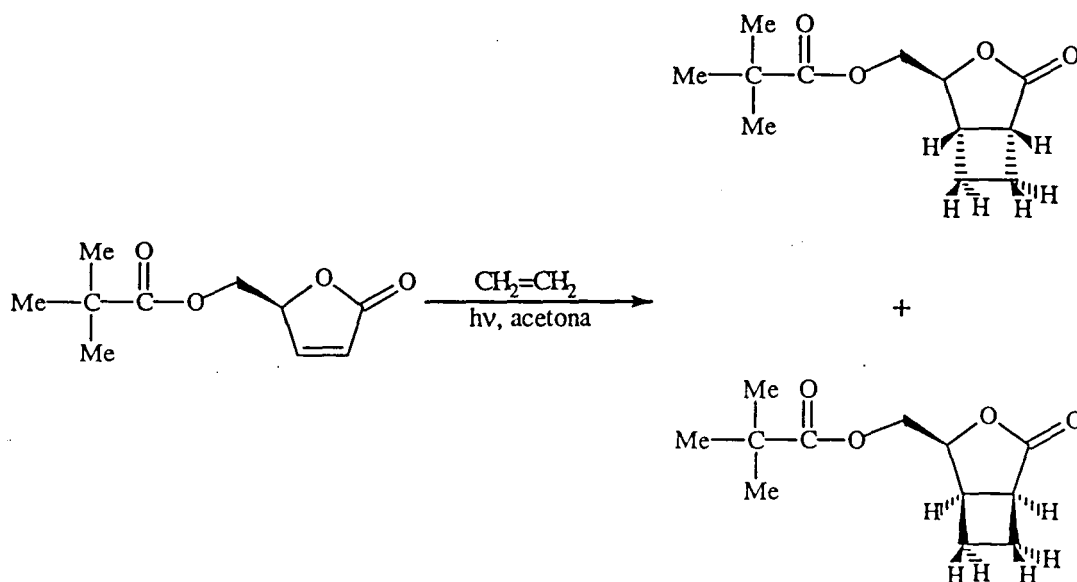
EM m/e (%): 170 (M⁺-CH₂=CH₂, 3), 156 (2), 140 (17), 125 (36), 110 (14), 98 (37), 81 (43), 69 (19), 55 (20), 43 (100).

Anàlisi elemental:Calculada per (C₁₀H₁₄O₄): C: 60.58%, H: 7.12%

Experimental: C: 60.75%, H: 6.99%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-5-PIVALOILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I ETILÈ.

Obtenció de (1R,4S,5S)-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1S,4S,5R)-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona.



En el matràs del reactor fotoquímic de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de pyrex, s'hi introdueixen 100 mg (0.51 mmol) de (S)-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona en 50 ml d'acetona acabada de destil·lar. Es desplaça l'oxigen de la solució fent passar un corrent d'argó, prèviament tractat amb solució bàsica de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric, durant 45 minuts.

La temperatura exterior es manté a $-45\text{ }^\circ\text{C}$ mitjançant un bany d'acetonitril/ CO_2 . Se satura la solució amb etilè, fent passar un corrent d'aquest i mantenint el reactor connectat a una bureta de gasos (amb etilè). S'irradia durant 1 hora i 18 minuts amb una làmpada de vapor de mercuri de 125 W d'alta pressió. Es controla la fotocicloaddició per cromatografia de gasos (mètode 2) i per aquesta tècnica s'estableix, en acabar la irradiació, una conversió (ca 100%) i l'aparició de dos pics majoritaris a temps de retenció 6.71 (47%) i 7.10 (12%) amb una proporció de 78:22.

Després de l'evaporació del dissolvent a pressió reduïda, el cru obtingut es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat, fins èter-hexà (40:60). S'analitzen les fraccions per cromatografia de gasos en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció, obtenint-se així, 56 mg (0.25 mmol, 49% de rendiment) dels diastereoisòmers (1*R*,4*S*,5*S*)-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1*S*,4*S*,5*R*)-4-pivaloiloximetil-3-oxa-bicyclo[3.2.0]heptan-2-ona.

Totes les temptatives per tal de separar els dos adductes mitjançant cromatografia en columna, canviant paràmetres tals com utilització de barreges de dissolvents de diferents polaritats, diferent tamany i quantitat de sílica, resultaren infructuoses, obtenint-se però, fraccions enriquides dels dos adductes, que són les que s'analitzaran mitjançant tècniques espectroscòpiques.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 100-120 °C (forn/ 0.02 torr)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.3 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.15 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.05 (dd, J_{gem}: 12 Hz, J_{8a,4}: 3.2 Hz, 1H, H-8a), 4.2 (dd, J_{gem}: 12 Hz, J_{8b,4}: 3.2 Hz, 1H, H-8b), 4.59 (ddd, J_{4,8a}: 3.2 Hz, J_{4,8b}: 3.2 Hz, J_{4,5}: 1.2 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 23.6, 24.8 (C-6, C-7), 27.0 (C-11), 36.5 (C-5), 38.7 (C-10), 38.9 (C-1), 65.3 (C-8), 82.6 (C-4), 177.9 (C-9), 179.5 (C-2).

IR (film) ν: 2975 (i, ν_{C-H^{as}}), 2874 (m, ν_{C-H^{si}}), 1775 (mi, ν_{C=O}), 1732 (mi, ν_{C=O}), 1470 (m), 1459 (m), 1399 i 1364 (m, δ_{C-H}), 1336 (m), 1280 (i), 1148 (mi, ν_{C-O}), 1071 (m), 1030 (m), 941 (m), 770 (f) cm⁻¹.

EM m/e (%): 227 (M⁺+1, 9.5), 182 (M⁺-CO₂, 0.2), 125 (M⁺-(CH₃)₃C-CO₂, 4.4), 124 (27.1), 111 (125-CH₂, 77.5), 96 (111-CH₃, 13.3), 85 (13.2), 83 (37.9), 79 (13.6), 69 (11.7), 57((CH₃)₃C, 100), 55 (46.1), 43 (14.5), 41 (57.7).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₂H₁₈O₄): C: 63.70%, H: 8.01%

Experimental: C: 63.79%, H: 8.00%

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 100-120 °C (forn/ 0.02 torr)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.05-2.3 (m, 2H), 2.4-2.52 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 2H), 4.22 (dd, J_{gem}: 11.9 Hz, J_{8a,4}: 4.8 Hz, 1H, H-8a), 4.28 (dd, J_{gem}: 11.9 Hz, J_{8b,4}: 7.3 Hz, 1H, H-8b), 4.62 (ddd, J_{4,8b}: 7.3 Hz, J_{4,5}: 5.2 Hz, J_{4,8a}: 4.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 19.2 (C-6), 23.0 (C-7), 27.0 (C-11), 36.4 (C-5), 38.7 (C-10), 39.5 (C-1), 62.7 (C-8), 78.4 (C-4), 177.8 (C-9), 179.2 (C-2).

IR (film) ν: 2975 (i, ν_{C-H^{as}}), 2874 (m, ν_{C-H^{si}}), 1775 (mi, ν_{C=O}), 1732 (mi, ν_{C=O}), 1470 (m), 1459 (m), 1399 i 1364 (m, δ_{C-H}), 1336 (m), 1280 (i), 1148 (mi, ν_{C-O}), 1071 (m), 1030 (m), 941 (m), 770 (f) cm⁻¹.

EM m/e (%): 227 (M⁺¹, 9.5), 182 (M^{+CO₂}, 0.2), 125 (M^{+(CH₃)₃CCO₂}, 4.4), 124 (27.1), 111 (125-CH₂, 77.5), 96 (111-CH₃, 13.3), 85 (13.2), 83 (37.9), 79 (13.6), 69 (11.7), 57 ((CH₃)₃C, 100), 55 (46.1), 43 (14.5), 41 (57.7).

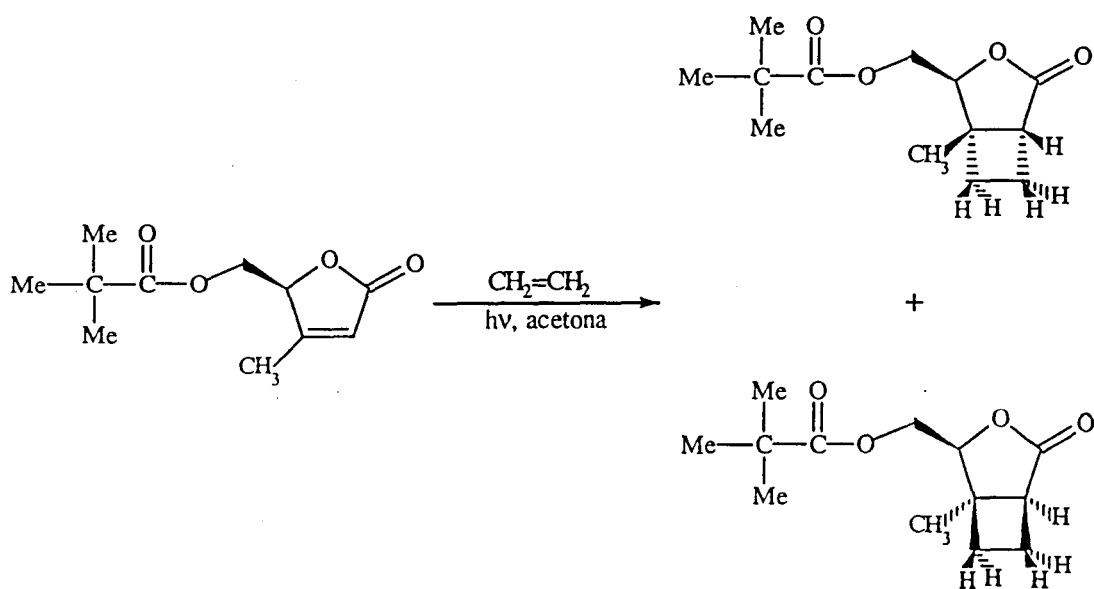
Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₂H₁₈O₄): C: 63.70%, H: 8.01%

Experimental: C: 63.79%, H: 8.00%

FOTOCICLOADDICIÓ DE (-)-(S)-4-METIL-5-PIVALOILOXIMETIL-2(5H)-FURANONA I ETILÈ.

Síntesi de (-)-(1R,4S,5S)-5-metil-4-pivaloiloximetil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona i (1S,4S,5R)-5-metil-4-pivaloiloximetil-3-oxabicclo[3.2.0]heptan-2-ona.



En el matràs del reactor fotoquímic, de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i equipat amb camisa de refrigeració pyrex, es dissolen 105 mg (0.50 mmol) de (S)-4-metil-5-pivaloiloximetil-2(5H)-furanona en 45 ml d'acetona acabada de destil.lar. Es fa desplaçar l'oxigen de la solució durant 45 minuts mitjançant corrent d'argó, prèviament passat per dissolució aquosa bàsica (NaOH) de pirogalol i assecat sobre àcid sulfúric.

Es refreda la solució en un bany d'acetona/CO₂ a -45 °C i se satura la solució fent passar un corrent d'etilè mantenint el reactor connectat a una bureta de gasos amb etilè. S'irradia durant 2 hores 40 minuts amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió i de 125 W de potència. La fotocicloaddició es controla mitjançant cromatografia de gasos (mètode 3). Amb aquesta tècnica es constata, un cop acabada la reacció, una conversió del 98% de butenolida, observant-se l'aparició de dos pics majoritaris a temps de retenció 6.27 i 6.38 amb una proporció de 1.70:1.

El dissolvent s'evapora a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins acetat d'etil-hexà (25:75). Les fraccions obtingudes s'analitzen per cromatografia de gasos, en les mateixes condicions utilitzades per controlar la reacció, obtenint-se per ordre d'elució:

-32 mg (0.13 mmol, 27% de rendiment) d'un líquid identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabícl[3.2.0]heptan-2-ona,

-52 mg (0.21 mmol, 43% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí que és identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabícl[3.2.0]heptan-2-ona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 61-62 °C (èter-hexà)

$[\alpha]_D^{20}$: -18.55° (c=1.33 CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.08 (s, 9H (CH₃)₃C), 1.29 (s, 3H, H-5'), 1.85 (dddd, J_{gem} : 12.1 Hz, $J_{6',7'}$: 9.8 Hz, $J_{6',1}$: 3.3 Hz, $J_{6',7}$: 3.4 Hz, 1H, H-6'), 2.00 (dddd, J_{gem} : 12.0 Hz, $J_{7,6}$: 9.4 Hz, $J_{7,6}$: 2.2 Hz, $J_{7,1}$: 2.1, H-7), 2.27 (ddd, J_{gem} : 12.1 Hz, $J_{6,7}$: 9.4 Hz, $J_{6,7}$: 9.2 Hz, 1H, H-6), 2.48 (dddd, J_{gem} : 12.0 Hz, $J_{7',6'}$: 9.8 Hz, $J_{7',6}$: 9.2 Hz, $J_{7',1}$: 9.6 Hz, 1H, H-7'), 2.66 (ddd, $J_{1,7}$: 9.6 Hz, $J_{1,6}$: 3.3 Hz, $J_{1,7}$: 2.1 Hz, 1H, H-1), 3.96 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{8a,4}$: 2.3 Hz, 1H, H-8a), 4.23 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{8b,4}$: 3.0 Hz, 1H, H-8b), 4.34 (dd, $J_{4,8b}$: 3.0 Hz, $J_{4,8a}$: 2.3 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 17.8 (C-12), 21.2 (C-6), 27.0 (C-11), 32.2 (C-7), 38.6 (C-10), 43.3 (C-5), 43.8 (C-1), 63.2 (C-8), 83.9 (C-4), 177.6 (C-9), 179.5 (C-2).

IR (film) v: 2972 (i, $\nu_{C-H^{as}}$), 2875 (m, $\nu_{C-H^{si}}$), 1779 (mi, $\nu_{C=O}$), 1734 (mi, $\nu_{C=O}$), 1479 (m), 1457 (m), 1396 (f, $\delta_{C-H^{si}}$), 1338 (f), 1282 (i), 1148 (mi, ν_{C-O}), 1043 (m), 960 (f) cm⁻¹.

EM m/e (%): 241 (M⁺+1, 4.8), 227 (M⁺+1, -CH₂, 0.2), 139 (M⁺-(CH₃)₃CCO₂, 2.4), 138 (9.4), 125 (13), 110 (138-C₂H₄, 10.5), 98 (12.7), 81 (53.8), 68 (16.9), 57 ((CH₃)₃C, 81.4), 55 (30), 41 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₃H₂₀O₄): C: 64.98%, H: 8.39%.

Experimental: C: 64.95%, H: 8.42%.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 105 °C/ 0.03 torr

[α]_D²⁰: 77.07° (c=2.05, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.48 (s, 3H, H-5'), 1.72 (dddd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{6,7}: 9.6 Hz, J_{6,7}: 3.5 Hz, J_{6,1}: 3.1 Hz, 1H, H-6), 2.02 (dddd, J_{gem}: 11.9 Hz, J_{7,6}: 9.3 Hz, J_{7,6}: 3.5 Hz, J_{7,1}: 2.7 Hz, 1H, H-7'), 2.35 (ddd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{6,7}: 9.3 Hz, J_{6,7}: 9.1 Hz, 1H, H-6'), 2.46 (ddd, J_{gem}: 11.9 Hz, J_{7,6}: 9.6 Hz, J_{7,1}: 9.1 Hz, J_{7,6}: 9.1 Hz, 1H, H-7), 2.7 (ddd, J_{1,7}: 9.1 Hz, J_{1,6}: 3.1 Hz, J_{1,7}: 2.7 Hz, 1H, H-1), 4.2 (m, 3H, H-4, H-4a, H-4b).

¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆) δ: 0.7 (s, 3H, H-5'), 0.95 (m, 1H), 1.3 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.65-1.8 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 3.63 (dd, J_{4,8b}: 7.8 Hz, J_{4,8a}: 3.8 Hz, 1H, H-4), 3.9 (dd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{8a,4}: 3.8 Hz, H-8a), 4.1 (dd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{8b,4}: 7.8 Hz, H-8b).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 20.4 (C-6), 21.3 (C-12), 25.5 (C-7), 27.1 (C-11), 38.7 (C-10), 43.6 (C-5), 44.4 (C-1), 62.5 (C-8), 83.8 (C-4), 178.1 (C-9), 180.0 (C-2).

IR (film) v: 2962 (i, ν_{C-H^{as}}), 2932 (m, ν_{CH}), 2873 (m, ν_{C-H^{si}}), 1782 (mi, ν_{C=O}), 1732 (mi, ν_{C=O}), 1479 (m), 1457 (m), 1394 (f, δ_{C-H}), 1371 (f, δ_{C-H^{si}}), 1281 (i), 1262 (m), 1149 (mi, ν_{C-O}), 1079 (m), 1048 (i), 923 (f), 799 (m) cm⁻¹.

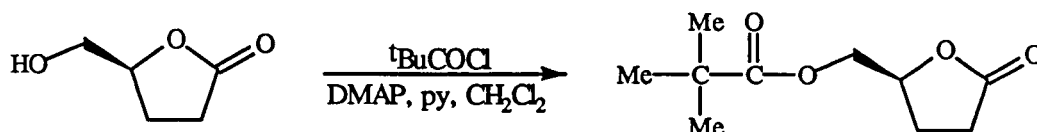
EM m/e (%): 241 (M⁺+1, 2.5), 156 (0.7), 139 (M⁺-(CH₃)₃CCO₂, 2.5), 138 (7.3), 125 (4.6), 110 (138-C₂H₄, 20.5), 98 (4.2), 95 (7.1), 81 (35.4), 68 (17.5), 57 ((CH₃)₃C, 81.6), 55 (35.8), 41 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₃H₂₀O₄): C: 64.98%, H: 8.39%.

Experimental: C: 64.93%, H: 8.51%.

PREPARACIÓ DE (S)-5-PIVALOILOXIMETIL-DIHIDRO-2(3H)-FURANONA.



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i tub de clorur càlcic es dissolen 4.17 g (36.02 mmol) de (S)-5-hidroximetildihidro-2(3H)-furanona, 16.5 ml (204.84 mmol) de piridina anhidra i 0.95 g (7.71 mmol) de DMAP en 75 ml de clorur de metilè. Es refreda en un bany de gel i s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 9 ml (73.21 mmol) de clorur de pivaloil. La mescla es deixa agitant durant 24 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 2/ hexà 1).

Després d'addicionar-hi 15 ml d'aigua, la fase orgànica és rentada successivament amb HCl 10% (3x25 ml), (3x20 ml) d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:2) com a eluent, rendint 5.76 g (28.80 mmol, 80% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (S)-5-pivaloiloximetil-dihidro-2(3H)-furanona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 43-44 °C (acetat d'etil-pentà)

$[\alpha]_D^{28}$: 43.31° (c=1.87, CHCl₃)

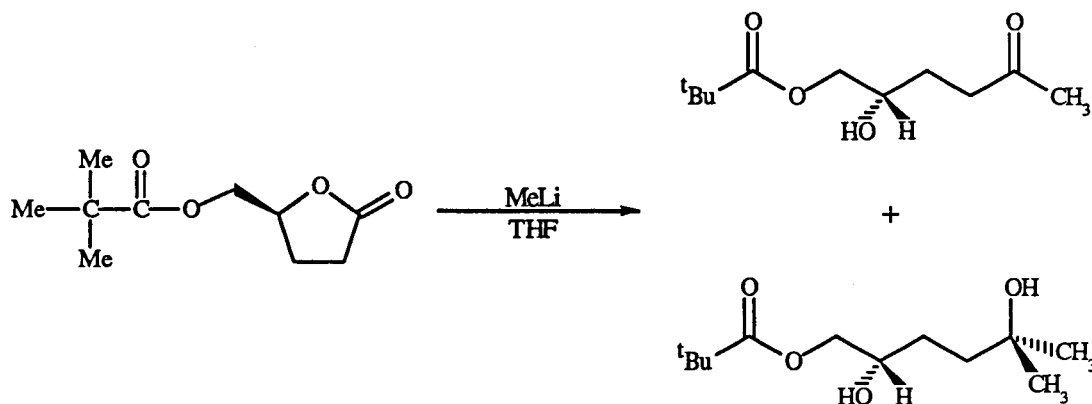
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 (s, 9H, 3xMe), 2.00 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 4.08 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6a,5}$: 5.5 Hz, 1H, H-6a), 4.25 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6b,5}$: 3.7 Hz, 1H, H-6b), 4.7 (m, 1H, H-5).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 23.9 (C-4), 27.2 ((CH₃)₃), 28.2 (CH₂, C-3), 38.9 (C), 65.4 (CH₂, C-6), 77.5 (CH, C-5), 176.6 (C=O), 177.9 (C=O).

IR (film) ν : 2974, 1781 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1282, 1148, 1073 cm^{-1} .

EM m/e (%): 201 ($\text{M}^+ + 1$, 0.4), 185 ($\text{M}^+ - 15$, 0.5), 170 (1.6), 145 (1.3), 100 (40), 98 (33),
85 (64), 69 (12), 57 (100), 43 (18).

PREPARACIÓ DE 5-HIDROXI-6-PIVALOILOXI-2-HEXANONA.



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 577 mg (2.88 mmol) de (*S*)-5-pivaloiloximetil-2(3*H*)-furanona en 65 ml de THF anhidre. La solució es refreda a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota, s'addicionen 2.2 ml (3.52 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La solució es deixa agitant durant 90 minuts a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Passat aquest temps la mescla de reacció s'addiciona lentament i gota a gota sobre 45 ml d'una solució saturada de NH_4Cl agitada vigorosament i a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb CH_2Cl_2 (3x50 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, fent servir una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:2) com a eluent. S'obtenen així, per ordre d'elució, les següents fraccions:

-115 mg (0.57 mmol) de producte de partida,

-324 mg (1.5 mmol, 52% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (*S*)-5-hidroxi-6-pivaloiloxi-2-hexanona,

-47 mg (0.20 mmol, 7% de rendiment) de (*S*)-2-metil-6-pivaloiloxi-2,5-hexandiol com a un oli.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 130 °C (forn/ 0.7 mbar)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (s, 9H, 3xMe), 1.70 (m, 2H, H-4), 2.10 (s, 3H, CH_3CO), 2.60 (ddt, $J_{3,4}$: 6.7 Hz, 2H, H-3), 3.80 (m, 1H, H-5), 3.96 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{6a,5}$: 6.7 Hz, 1H, H-6a), 4.07 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{6b,5}$: 4.3 Hz, 1H, H-6b).

$^{13}\text{C-RMN}$ (20 MHz, CDCl_3) δ : 27 (3x CH_3), 29.6 (CH_2 , C-3), 38.7 (CH_2 , C-2), 68.0 (CH_2 , C-5), 69.1 (CH, C-4), 178 (C=O, ester), 208.7 (C=O, cetona).

$^{13}\text{C-RMN}$ (20 MHz, benzè, d_6) δ : 26.9 (3xMe), 27.5 (CH_3 , C-1), 29.2 (CH_2 , C-4), 38.6 (C), 39.1 (CH_2 , C-3), 68.04 (CH_2 , C-6), 68.6 (CH, C-5), 178.0 (C=O, lactona), 208.2 (C=O, cetona).

IR (film) ν : 3450 (b.a., OH), 2973, 2937, 1728 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1481, 1399, 1285, 1161, 950 cm^{-1} .

EM m/e (%): 201 (M^+-15 , 1), 199 (M^+-OH , 15), 183 (1), 114 (18), 101 (89), 85 (26), 83 (26), 71 (29), 69 (10), 57 (100), 55 (19).

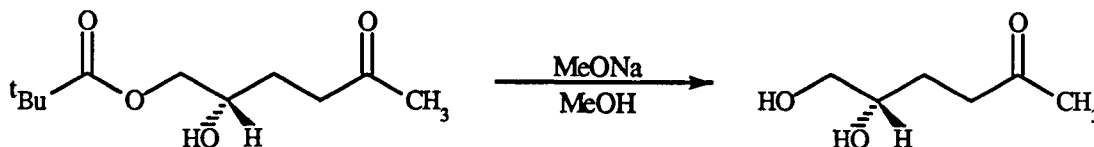
Dades espectroscòpiques:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (s, 9H, 3xMe), 1.16 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.55 (m, 4H), 3.10 (s, 2H, OH), 3.80 (m, 1H, H-4), 3.9 (dd, J_{gem} : 11.3 Hz, $J_{5a,4}$: 6.5 Hz, 1H, H-5a), 4.05 (dd, J_{gem} : 11.3 Hz, $J_{5b,4}$: 4.2 Hz, 1H, H-5b).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 27.1 (3xMe), 28.0 (CH_2), 28.9 (CH_3), 29.5 (CH_3), 38.7 (C), 39.2 (CH_2), 68.2 (CH_2 , C-6), 70.2 (CH, C-5), 70.5 (C-OH, C-2), 178.7 (C=O).

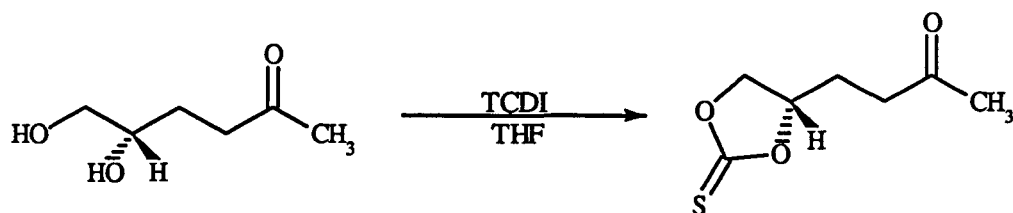
IR (film) ν : 3405 (b.a., OH), 2971, 2935, 2875, 1727 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1479, 1461, 1398, 1257, 1165 cm^{-1} .

EM m/e (%): 200 (M^+-32 , 1), 199 (4), 174 (1), 117 (6), 103 (11), 99 (40), 85 (20), 81 (32), 69 (11), 57 (100), 43 (44).

PREPARACIÓ DE 5,6-DIHIDROXI-2-HEXANONA.

En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 447 mg (2.07 mmol) de (*S*)-5-hidroxi-6-pivaloiloxi-2-hexanona en 52 ml de MeOH anhidre. Llavors s'hi addicionen 5 ml de MeONa 0.67 M (3.35 mmol) i la mescla s'escalfa a reflux. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

Un cop acabada la reacció, la solució es deixa refredar a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a sequedat i a pressió reduïda. El cru obtingut es dilueix amb 12 ml d'aigua i s'extreu amb CH₂Cl₂ (5x30 ml). La fase orgànica resultant s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 246 mg (1.86 mmol, 90% de rendiment) del diol com a un oli que s'utilitzarà en la següent reacció sense ulteriors purificacions.

PREPARACIÓ DE 5,6-*O*-TIOCARBONIL-2-HEXANONA.

En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, embut d'addició de pressió compensada i corrent d'argó sec, s'hi dissolen 110 mg (0.83 mmol) de 5,6-dihidroxi-2-hexanona en 6 ml de THF anhidre. A continuació s'escalfa la solució a uns 55 °C i s'hi addiciona, gota a gota, una solució preparada amb 381 mg (2.14 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazole en 3 ml de THF anhidre. Acabada l'addició s'escalfa a 75 °C i es deixa durant 4 hores a aquesta temperatura. La reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de silicagel, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:2) com a eluent, rendint 102 mg (0.58 mmol, 70% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com de 5,6-*O*-tiocarbonil-2-hexanona.

Dades espectroscòpiques:

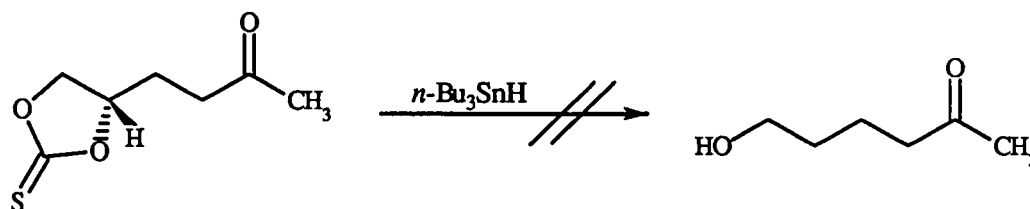
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.90 (m, 1H, H-4), 2.08 (m, 1H, H-4), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 2.68 (dd, J_{3,4}: 6.7, 2H, H-3), 4.24 (dd, J_{gem}: 9.2 Hz, J_{6a,5}: 7.9, 1H, H-6a), 4.7 (dd, J_{gem}: 9.2 Hz, J_{6b,5}: 7.9 Hz, 1H, H-6b), 4.94 (dddd, J_{5,6a}: 7.9 Hz, J_{5,6b}: 7.9 Hz, J_{5,4}: 7.9 Hz, J_{5,4}: 3.6 Hz, 1H-H-5).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 27.19 (CH₃), 29.9 (CH₂), 37.9 (CH₂), 73.5, 81.3, 191.5 (C=S), 206 (C=O).

IR (film) ν: 2966, 2931, 1715 (ν_{C=O}), 1352, 1288, 1232, 1165, 1059 cm⁻¹.

EM m/e (%): 175 (M⁺+1, 1), 174 (M⁺, 5), 140 (1), 116 (3), 114 (11), 87 (8), 84 (7), 71 (11), 58 (11), 54 (12), 43 (100).

REACCIÓ DE 5,6-O-TIOCARBONIL-2-HEXANONA AMB HIDRUR DE TRIBUTILESTANY.



Utilitzant AIBN com a iniciador.

En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, atmosfera d'argó i prèviament flamejat, s'hi introdueixen 10 ml de toluè anhidre i s'escalfa a reflux. A continuació s'hi afegeix, gota a gota amb una xeringa, una solució de 80 mg (0.46 mmol) de 5,6-O-tiocarbonil-2-hexanona, 250 μl (270 mg, 0.93 mmol) d'hidrur de tributilestany i 5 mg (0.04 mmol) d'azabisobutironitril (AIBN) en 4 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 4/ hexà 1). Per completar la reacció és necessària l'addició de més hidrur (2x200 μl) juntament amb l'iniciador de radicals (2x3 mg) a les 2 i 4 hores, finalitzant a les 6 hores (desaparició del producte de partida).

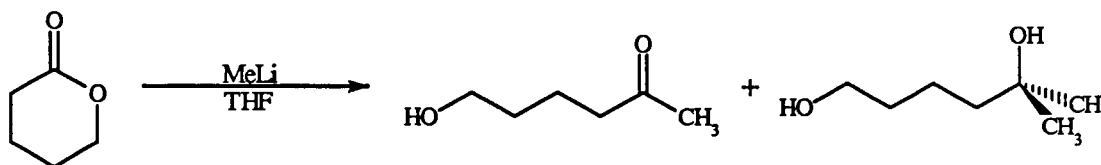
Es refreda a temperatura ambient i s'hi afegeixen 10 ml de solució aquosa d'hidròxid sòdic al 10% i es deixa durant 17 hores a 40 °C. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu repetidament amb èter i amb acetat d'etil. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obté un residu que analitzat per cromatografia de capa fina i per cromatografia de gasos correspon a una barreja complexa de productes i on no s'hi observa el pic corresponent al producte 6-hidroxi-2-hexanona (comparant amb el producte obtingut a partir de la δ -valerolactona). La cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, utilitzant barreges d'acetat d'etil-hexà com a eluent, rendeix productes que no poden ser identificats per tècniques de RMN.

Utilitzant peròxid de benzoil com a iniciador.

En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, es dissolen 101 mg (0.58 mmol) de 5,6-*O*-tiocarbonil-2-hexanona en 20 ml de toluè anhidre. La mescla s'escalfa a reflux i s'hi addiciona, gota a gota i lentament, una solució de 930 μ l (3.48 mmol) d'hidrur de tributilestany, 5 mg (0.02 mmol) de peròxid de benzoil en 10 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 4/ hexà 1) i per cromatografia de gasos. La mescla es deixa refluint durant 4 hores.

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obté un residu que analitzat per cromatografia de capa fina i per cromatografia de gasos correspon a una barreja complexa de productes i on no s'observa el pic corresponent al producte 6-hidroxi-2-hexanona (comparant amb el producte obtingut a partir de la δ -valerolactona). La cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, utilitzant barreges d'acetat d'etil-hexà com a eluent rendeix productes que no poden ser identificats per tècniques de RMN.

PREPARACIÓ DE 5,6-DIHIDROXI-2-HEXANONA.



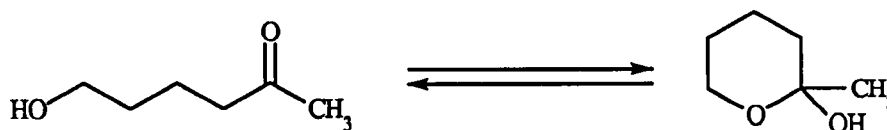
En un baló de tres boques de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat, es dissol 1 ml (10.77 mmol) de δ -valerolactona en 200 ml de THF anhidre. Es refreda a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota, s'hi addicionen 9 ml (14.4 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La solució es deixa agitant durant 2 hores a aquesta temperatura.

Passat aquest temps la mescla de reacció s'addiciona lentament i gota a gota sobre 50 ml d'una solució saturada de clorur d'amoni agitada vigorosament i a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se separa la fase orgànica i l'aquosa s'extreu amb CH_2Cl_2 (3x50 ml). S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, fent servir barreges d'èter-hexà com a eluent, obtenint-se d'aquesta manera per ordre d'elució:

-220 mg (2.19 mmol) de producte de partida,

-542 mg (4.62 mmol, 43% de rendiment) d'un líquid incolor identificat per les seves dades espectroscòpiques com una barreja en equilibri de 6-hidroxi-hexan-2-ona i 2-hidroxi-2-metil-tetrahidropirà i

-243 mg (1.84 mmol, 17% de rendiment) de 1,5-dihidroxi-5-metil-hexà com a un líquid incolor.



Dades físiques i espectroscòpiques:

p. f.: 65 °C/ 0.7 mm Hg

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (s, 3H, CH₃(OR)₂), 1.35-1.90 (m, 12H), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 2.45 (t, J: 6.9 Hz, 2H, H-3), 3.38 (dt, J: 6.2 Hz, J: 2.2 Hz, 2H, H-6 min), 3.58 (m, 2H, H-6 major)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 18.7 (CH₂, major), 28.7 (CH₂, mín), 24.5 (CH₃, CH₃-C(OR)₂, major), 24.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.7 (CH₃, CH₃CO, mín), 35.76 (CH₂, major), 43.4 (CH₂, mín), 59.3 (CH₂, mín), 61.3 (CH₂, major), 97.1 (C, C-(OR)₂), 208 (C=O).

IR (film) v: 3418 (b.a, OH), 2941, 2873, 1712 (ν_{C=O}), 1054, 1035 cm⁻¹.

Dades espectroscòpiques:

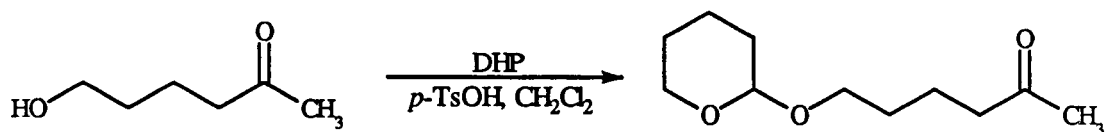
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 (s, 6H, 2xMe), 1.2-1.6 (m, 6H), 3.65 (t, J: 6.2 Hz, 2H, CH₂-OH).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 20.4 (CH₂), 29.2 (CH₃, 2xMe), 33.0 (CH₂), 43.4 (CH₂), 62.7 (CH₂), 70.9 (C, C-2).

IR (film) v: 3349 (b.a., OH), 2989, 2868, 1378, 1054 cm⁻¹.

EM m/e (%): 132 (M⁺-15, 0.3), 100 (0.5), 99 (6), 89 (3), 81 (2), 69 (2), 59 (96), 43 (100).

PREPARACIÓ DE 6-TETRAHIDROPIRANIL-2-HEXANONA.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i tub de clorur càlcic es dissolen 155 mg (1.33 mmol) de la barreja de 6-hidroxi-2-hexanona i 2-hidroxi-2-metil-tetrahidropirà en 10 ml de clorur de metilè. Llavors, s'hi afegeixen 28.7 mg (0.15 mmols) de *p*-tsOH i, gota a gota amb una xeringa, 250 μ l (2.75 mmol) de dihidropirà a temperatura ambient. La mescla de reacció es deixa agitant a aquesta temperatura durant 12 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos.

Passat aquest temps la solució resultant es dilueix amb 12 ml de clorur de metilè i es renta amb 3 ml d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb 5 ml d'una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, rendint un cru que es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, fent servir una barreja de clorur de metilè-hexà (2:1) com a eluent. D'aquesta manera s'obtenen 171 mg (0.86 mmol, 64% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com 6-tetrahidropiranyl-2-hexanona.

Dades espectroscòpiques:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.80 (m, 10H), 2.1 (s, 3H, CH_3CO), 2.4 (dd, $J_{3,4}$: 7.2 Hz, 2H, H-3), 3.30 (dt, J_{gem} : 9.8 Hz, $J_{6a,5}$: 6.1 Hz, 1H, H-6a), 3.46 (m, 1H, H-5'a), 3.70 (ddd, J_{gem} : 9.8 Hz, $J_{6b,5}$: 6.5 Hz, $J_{6b,5}$: 6.5 Hz, 1H, H-6b), 3.84 (ddd, J_{gem} : 11.4 Hz, $J_{5'b-4'}$: 11.4 Hz, $J_{5'b-4'}$: 3.6 Hz, 1H, H-5'b), 4.53 (dd, $J_{1',2'}$: 4.5 Hz, $J_{1',2'}$: 2.7 Hz, 1H, H-1').

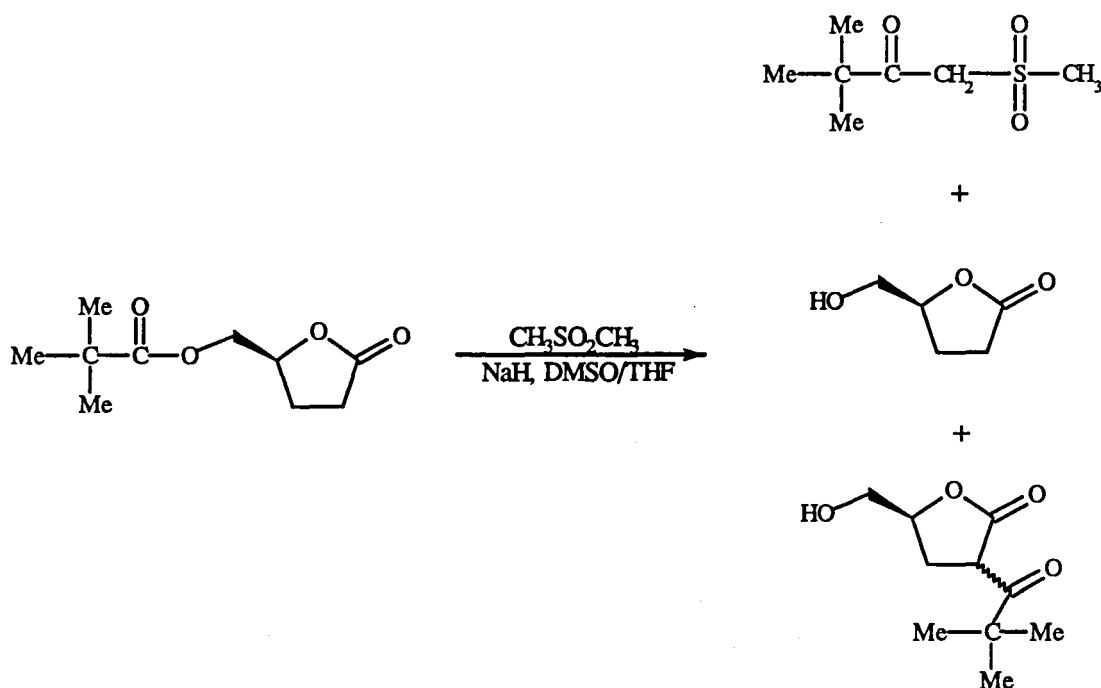
$^{13}\text{C-RMN}$ (20 MHz, CDCl_3) δ : 19.4, 20.5, 25.3, 29.0, 29.5, 30.6, 43.2, 62.1, 66.9, 98.7, 208.3 (C=O).

IR (film): 2980, 2870, 1718 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1135, 1121, 1075, 1032 cm^{-1} .

EM m/e (%): 200 (M^+ , 4), 199 (10), 116 (5), 99 (5), 85 (100), 67 (12), 57 (10), 55 (81), 43 (35).

REACCIÓ DE (*S*)-5-PIVALOILOXIMETIL-2(3*H*)-FURANONA AMB METIL SULFONIL DE SODI.

Obtenció de la cetona metilsulfonil terbutílica, de (*S*)-5-hidroximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona i de la mescla diastereoisomèrica (3*S*,5*S*) i (3*R*,5*S*)-3-tert-butilcetona-5-hidroximetildihidro-2(3*H*)-furanona.



En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat s'hi introdueixen 0.179 g (4.48 mmol) de NaH com una dispersió d'oli mineral al 60%. Per extreure l'oli mineral la suspensió es renta varies vegades amb hexà anhidre. L'hexà s'introdueix mitjançant una xeringa, s'agita la suspensió, es deixa decantar i amb molta cura s'extreu l'hexà amb la xeringa.

Aleshores, s'hi addicionen 0.385 mg (4.09 mmol) de dimetilsulfona, 3 ml (42.19 mmol) de DMSO, destil.lat d'hidrur càlcic, i es dilueix amb 3 ml de THF anhidre. La mescla s'escalfa a 60-65 °C fins que l'evolució d'hidrogen s'atura. Es deixa refredar la

solució a temperatura ambient i s'hi afegeixen, gota a gota i amb agitació, 0.200 g (1.0 mmol) de (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(3*H*)-furanona dissolta en 2 ml de THF anhidre. La mescla s'escalfa a 60-65 °C durant 90 minuts.

Després de refredar la solució a temperatura ambient, aquesta es neutralitza amb HCl 1M i s'extreu amb CHCl₃ (4x20 ml). La fase orgànica és rentada successivament amb (2x20 ml) d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i (2x20 ml) d'una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia de columna a pressió sobre silicagel del cru obtingut emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (2:1) com a eluent rendeix per ordre d'elució:

-0.052 g (46.28 mmol, 29% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com la cetona metilsulfonilterbutílica,

-0.030 g (0.25 mmol, 26% de rendiment) de (*S*)-5-hidroximetil-dihidro-2(3*H*)-furanona com a un líquid incolor,

-0.081 g (81.00 mmol, 41% de rendiment) d'un sòlid identificat per les seves dades espectroscòpiques com una mescla diastereoisomèrica (3*S*,5*S*) i (3*R*,5*S*)-3-tert-butilcetona-5-hidroximetildihidro-2(3*H*)-furanona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 58-60 °C (acetat d'etil-pentà)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.15 (s, 9H, 3xMe), 3.1 (s, 3H, CH₃), 4.1 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 26 ((CH₃)₃), 42.2 (CH₃), 45.3 (C), 59.1 (CH₂), 204.5 (C=O).

IR (KBr) ν: 2975, 2937, 1713 (ν_{C=O}), 1480, 1444, 1373, 1304, 1157, 1129, 1056 cm⁻¹.

EM m/e (%) (C₇H₁₄O₃S): 178 (M⁺, 0.2), 163 (1.0), 150 (1.5), 136 (5.2), 120 (2.9), 99 (1.8), 95 (3.1), 94 (9.6), 80 (2.4), 78 (10.0), 70 (5.0), 57 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₇H₁₄O₃S): C: 47.23%, H: 7.93%, S: 18.01%

Experimental: C: 47.27%, H: 7.94%, S: 17.93%

Dades físiques i espectroscòpiques:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.62 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{6a,5}$: 4.4 Hz, 1H, H-6a), 3.9 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{6b,5}$: 2.9 Hz, 1H, H-6b), 4.6 (dddd, $J_{5,4}$: 7.3 Hz, $J_{5,4}$: 7.3 Hz, $J_{5,6a}$: 4.4 Hz, $J_{5,6b}$: 2.9 Hz, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-RMN}$ (20 MHz, CDCl_3) δ : 22.8 (CH_2), 28.8 (CH_2), 63.5 (C-6, CH_2), 80.8 (C-5, CH), 177.9 (C=O).

IR (film) ν : 3429, 3413 (banda ampla), 1769 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1190, 1160, 1100, 1066 cm^{-1} .

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 69.71 °C (èter-pentà)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (s, 18H, 6x CH_3), 2.3 (m, 4H, H-4), 3.56 (dd, J_{gem} : 12.8 Hz, $J_{6a,5}$: 3.7 Hz, 1H, H-6a)^a, 3.86 (dd, J_{gem} : 12.8 Hz, $J_{6b,5}$: 2.7 Hz, 1H, H-6b)^a, 3.68 (dd, J_{gem} : 12.8 Hz, $J_{6a,5}$: 5.8 Hz, 1H, H-6a)^b, 3.8 (dd, J_{gem} : 12.8 Hz, $J_{6b,5}$: 3.05 Hz, 1H, H-6b)^b, 4.22 (dd, $J_{3,4}$: 9.76 Hz, $J_{3,4}$: 9.76 Hz, 1H, H-3), 4.23 (dd, $J_{3,4}$: 9.16 Hz, $J_{3,4}$: 6.72 Hz, 1H, 1H, H-3), 4.56 (m, 1H, H-5)^b, 4.71 (m, 1H, H-5)^a.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.4 (C-9), 29.06 (C-4), 45.03 (C-8), 47.12 (C-3), 63.5 (C-6), 79.8 (C-5), 173.4 (C-2), 210.9 (C-7) [b]
 δ : 25.5 (C-9), 29.2 (C-4), 45.12 (C-8), 47.5 (C-3), 63.7 (C-6), 79.6 (C-5), 173.9 (C-2), 210.5 (C-7).

IR (film) ν : 3432 (ba, OH), 2968, 2874, 1767 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1703 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1463, 1169, 1060 cm^{-1} .

EM m/e (%): 201 (M^++1 , 2), 200 (M^+ , 1), 183 (M^+-17 , 1), 172 (5), 143 (4), 125 (3), 116 (88), 98 (17), 88 (7), 85 (17), 73 (23), 60 (17), 57 (100).

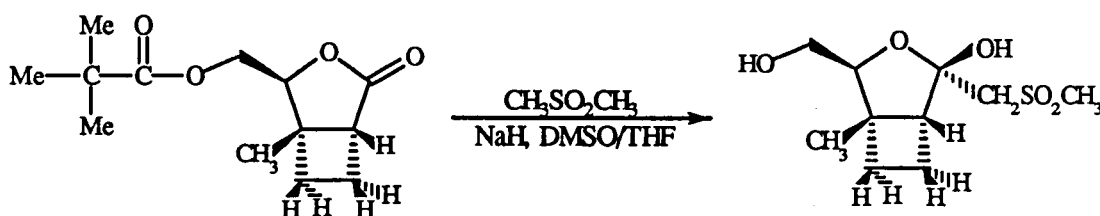
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$): C: 59.97%, H: 8.06%

Experimental: C: 60.13%, H: 8.05%

PREPARACIÓ DE (1S,2S,5R)-2-HIDROXIMETIL-4-HIDROXI-1-METIL-4-METILSULFONIL-3-OXABICICLO[3.2.0]HEPTÀ.

Obtenció de (1S,2S,5R,6S)-2-metil-6-metilsulfonil-7,9-dioxatriciclo[4.2.1.0^{2,5}]octà.



En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat s'hi introdueixen 220 mg (5.50 mmol) de NaH com una dispersió d'oli mineral al 60%. Per extreure l'oli mineral la suspensió es renta varies vegades amb hexà anhidre. L'hexà s'introdueix mitjançant una xeringa, s'agita la suspensió, es deixa decantar i amb molta cura s'extreu l'hexà amb la xeringa. L'hidrur s'asseca de les restes d'hexà amb el corrent d'argó.

Aleshores s'hi addicionen 500 mg (5.31 mmol) de dimetilsulfona, 3.5 ml de DMSO (destil.lat d'hidrur càlcic) i es dilueix amb 4.5 ml de THF anhidre. La mescla s'escalfa a 70-75 °C durant 1 hora, fins que l'evolució d'hidrogen s'atura. Es deixa refredar la solució a temperatura ambient i s'hi afegeixen, gota a gota i amb agitació, 300 mg (1.25 mmol) de (1R,4S,5S)-5-metil-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona en 4 ml de THF anhidre. La mescla s'escalfa a 65-70 °C durant 2 hores i mitja.

Es refreda la solució a 0 °C i s'hi addicionen 14 ml d'una solució saturada de NaCl. S'acidifica amb HCl 2N fins a pH 4-5 i la fase aquosa s'extreu amb (3x20 ml) de CHCl₃ i amb (2x20 ml) d'AcOEt. La fase orgànica es renta amb (2x10 ml) d'una solució saturada de NaHCO₃, s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia de columna a pressió a través de silicagel del cru obtingut emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (3:1) com a eluent, rendeix per ordre d'elució:

-158 mg (0.89 mmol, 71% de rendiment) de la cetona metilsulfoniliterbutílica com un sòlid cristal·lí,

-231 mg (0.92 mmol, 74% de rendiment) d'un oli, difícil de purificar, identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metilsulfonil-3-oxa biciclo[3.2.0]heptà.

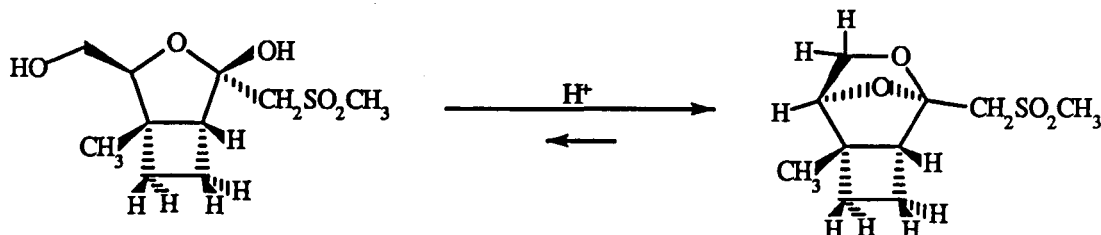
Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (s, 3H, Me-1), 1.70 (dddd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6b,7b}$: 9.2 Hz, $J_{6b,7a}$: 4.9 Hz, $J_{6b,5}$: 4.3 Hz, 1H, H-6b), 1.79 (dddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{7a,6a}$: 10.1 Hz, $J_{7a,6b}$: 4.9 Hz, $J_{7a,1}$: 1.8 Hz, 1H, H-7a), 1.83 (ddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{7b,6b}$: 9.2 Hz, $J_{7b,6a}$: 7.9 Hz, 1H, H-7b), 2.15 (dddd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{6a,7a}$: 10.1 Hz, $J_{6a,5}$: 8.5 Hz, $J_{6a,7b}$: 7.9 Hz, 1H, H-6a), 2.58 (ddd, $J_{5,6a}$: 8.5 Hz, $J_{5,6b}$: 4.3 Hz, $J_{5,7a}$: 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.15 (s, 3H, CH₃SO₂), 3.28 (d, J_{gem} : 14.6 Hz, H-CHSO₂), 3.59 (d, J_{gem} : 14.6 Hz, 1H, H-CHSO₂), 3.64 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{8a,2}$: 3.1 Hz, 1H, H-8a), 3.69 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{8b,2}$: 4.9 Hz, 1H, H-8b), 4.2 (dd, $J_{2,8b}$: 4.9 Hz, $J_{2,8a}$: 3.1 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 17.3 (CH₃), 19.6 (CH₂), 32.3 (CH₂), 43.4 (CH₃SO₂), 46.6 (C, C-1), 55.5 (CH, C-5), 59.2 (CH₂SO₂), 62.7 (CH₂, C-8), 89.7 (CH, C-2), 103.8 (C, C-4).

IR (film) ν: 3450 (b.a., OH), 2981, 2958, 2938, 1320 (ν_{SO2}), 1134 (ν_{SO2}), 949 cm⁻¹.

En addicionar unes gotes de MeOH *sat* amb HCl a la mostra de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metilsulfonil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptà que s'ha analitzat per resonància magnètica nuclear s'obté quantitativament (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-metil-6-metilsulfonil-7,9-dioxatri ciclo[4.2.1.0^{2,5}]octà com a un sòlid cristal·lí.



Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 56-58 °C (acetat d'etil-pentà)

 $[\alpha]_D^{28}$: -69.3° (c=0.37, CHCl₃)

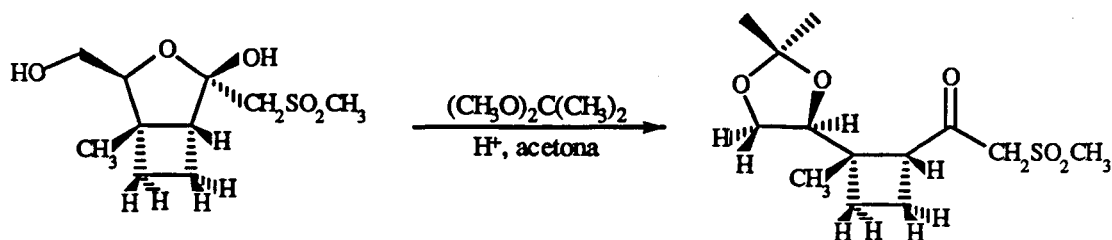
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.3 (s, 3H, Me), 1.53 (dddd, J_{gem} : 11.5 Hz, $J_{4b,3b}$: 10.0 Hz, $J_{4b,3a}$: 6.0 Hz, $J_{4b,5}$: 4.0 Hz, 1H, H-4b), 1.72 (dddd, J_{gem} : 11.5 Hz, $J_{3a,4a}$: 7.0 Hz, $J_{3a,4b}$: 6.0 Hz, $J_{3a,5}$: 1.0 Hz, 1H, H-3a), 2.05 (dddd, J_{gem} : 11.5 Hz, $J_{4a,5}$: 8.5 Hz, $J_{4a,3b}$: 7.2 Hz, $J_{4a,3a}$: 7.0 Hz, 1H, H-4a), 2.10 (ddd, J_{gem} : 11.5 Hz, $J_{3b,4b}$: 10.0 Hz, $J_{3b,4a}$: 7.2 Hz, 1H, H-3b), 2.47 (ddd, $J_{5,4a}$: 8.5 Hz, $J_{5,4b}$: 4.0 Hz, $J_{5,3a}$: 1.0 Hz, 1H, H-5), 3.0 (s, 3H, CH₃SO₂), 3.55 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.62 (dd, J_{gem} : 7.1 Hz, $J_{8b,1}$: 3.4 Hz, 1H, H-8b), 3.95 (d, J_{gem} : 7.1 Hz, 1H, H-8a), 4.31 (d, $J_{1,8b}$: 3.4 Hz, 1H, H-1).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 16.0, 19.2, 29.4, 42.8 (SO₂CH₃), 43.9 (C, C-2), 50.2 (CH, C-5), 54.3 (CH₂SO₂), 67.5 (CH₂, C-8), 83.7 (CH, C-1), 107.5 (C, C-6).

IR (film) ν: 2981, 2958, 2938, 2905, 1351, 1320 (ν_{SO₂}), 1290, 1134 (ν_{SO₂}), 1105, 1011, 950 cm⁻¹.

EM m/e (%) (C₁₀H₁₆O₄S): 233 (M⁺+1, 2), 214 (2), 139 (2), 121 (9), 95 (15), 94 (57), 81 (51), 79 (100), 67 (12), 55 (19), 43 (20).

PREPARACIÓ DE (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-DIMETIL-4-(1'-METIL-2'-METILSULFONIL ACETIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLÀ.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i tub de clorur càlcic es dissolen 390 mg (1,56 mmol) de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metil sulfonil-3-oxabiciclo[3.2.0]heptà en 5 ml d'acetona anhidra. Llavors s'hi addiciona 1 ml de dimetoxipropà, acabat de destil·lar, i unes gotes de MeOH saturat amb HCl. La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 3 dies. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos.

Es neutralitza l'àcid clorhídric amb bicarbonat sòdic, es filtra i s'asseca la solució amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un cru que es cromatografia en columna de silicagel, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (2:1) com a eluent, rendint d'aquesta manera 428 mg (1.48 mmol, 95% de rendiment) de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilacetil-ciclobutil)-1,3-dioxolà, com a un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques.

Dades físiques i espectroscòpiques:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -186.61° ($c=1.42$, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.2 (s, 3H, Me-2b), 1.29 (s, 3H, Me-1'), 1.38 (s, 3H-Me-2a), 1.45 (m, 1H, H-3'b), 1.78 (m, 2H, H-4'a, H-3'a), 2.4 (m, 1H, H-4'b), 2.98 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-SO}_2$), 3.32 (dd, $J_{2',3'}$: 9.5 Hz, $J_{2',3'}$: 8.0 Hz, 1H, H-2'), 3.53 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5a,4}$: 5.8 Hz, 1H, H-5a), 3.9 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5b,4}$: 7.0 Hz, 1H, H-5b), 4.05 (s, 2H, CH_2SO_2), 4.2 (dd, $J_{4,5b}$: 7.0 Hz, $J_{4,5a}$: 5.8 Hz, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.09 (CH_2), 21.3 (CH_3), 24.5 (CH_3), 26.0 (CH_3), 27.1 (CH_2), 41.2 (CH_3 , CH_3SO_2), 46.9 (C, C-1'), 55.6 (C4, C-2'), 64.7 (CH_2 , CH_2SO_2), 65.37 (CH_2 , C-5), 76.7 (CH, C-4), 109.6 (C, C-2), 198.9 (C=O).

IR (film) ν : 2985, 2961, 2937, 1768 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1372, 1312, 1284, 1212, 1150, 1124, 1057 cm^{-1} .

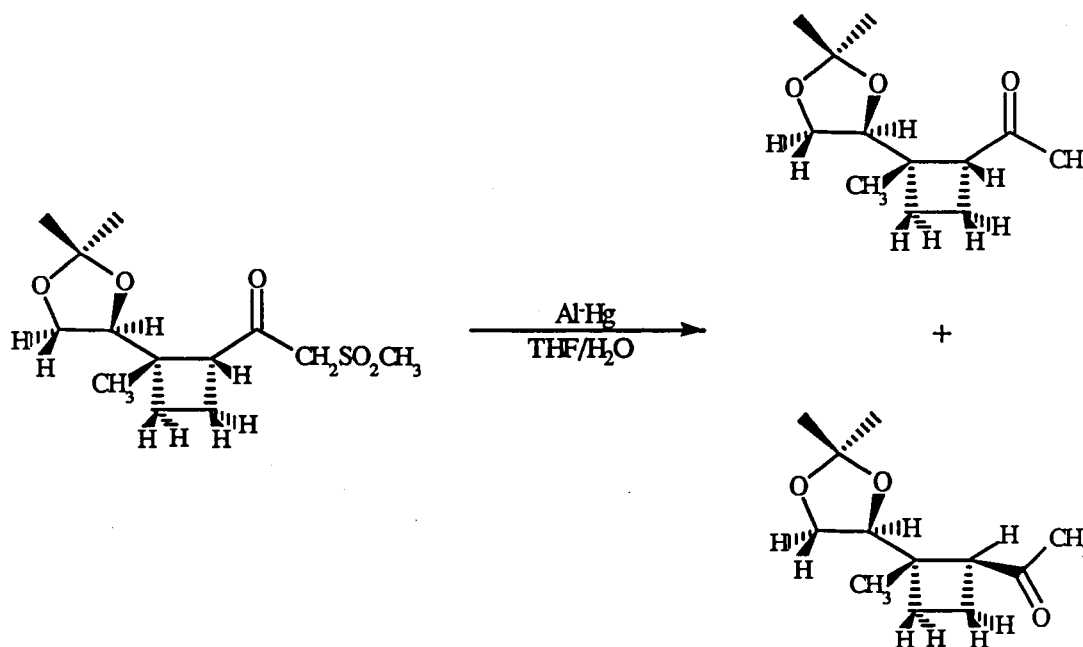
EM m/e ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$) (%): 275 (M^+-CH_3 , 16), 215 (21), 174 (20), 153 (15), 149 (10), 141 (59), 135 (43), 121 (33), 109 (29), 101 (37), 95 (37), 83 (40), 79 (64), 72 (31), 55 (35), 43 (100).

PREPARACIÓ DE L'AMALGAMA D'ALUMINI.

Una làmina d'alumini (0.5 mm de gruix) pesada i lleugerament doblada es submergeix en una solució de NaOH al 10%. El sistema s'escalfa en un bany d'aigua fins que té lloc una vigorosa evolució d'hidrogen (2 minuts). Llavors la làmina es renta amb aigua i amb etanol. Aquesta operació produeix una superfície excepcionalment neta per amalgamar.

La làmina s'introdueix en un vas de precipitats de 25 ml, s'hi addiciona una solució de HgCl_2 al 2% fins a cobrir-la totalment i es deixa reaccionar durant 2 minuts. Es decanta la solució i es renta l'amalgama amb aigua, alcohol i finalment amb èter humit.

PREPARACIÓ DE (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-DIMETIL-4-(1'-METIL-2'-ACETIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLÀ.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 87 mg (0.30 mmol) de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-metilsulfonyl-ciclobutil)-1,3-dioxolà, en 5.2 ml de THF aquós al 10% (compost per una solució tampó a pH: 9.45, 50 ml de NaHCO₃ 0.050 M i 5 ml de NaOH 0.098 M). Llavors, s'hi addicionen 81 mg (3 mg-àtom) d'amalgama d'alumini tallada a trocets i s'escalfa a 70 °C durant 24 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos.

Es refreda a temperatura ambient, es filtren els sòlids rentant-los amb THF i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es dissol en acetat d'etil, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent obtenint-se 63 mg (0.29 mmol, quantitatiu) d'un oli que la seva anàlisi per cromatografia de gasos i per resonància magnètica nuclear de protó i carboni ens indica que està format per una barreja epimèrica (96:4) de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-acetil-ciclobutil)-1,3-dioxolà i (4*S*,1'*S*,2'*S*)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-acetil-ciclobutil)-1,3-dioxolà.

Dades espectroscòpiques:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.2 (s, 3H, Me-2b), 1.26 (s, 3H, Me-1'), 1.32 (s, 3H, Me-2a), 1.45 (m, 1H, H-3'b), 1.66 (m, 2H, H-4'a, H-3'a), 2.10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.30 (m, 1H, H-4'b), 3.00 (dd, $J_{2',3}$: 7.9 Hz, $J_{2',3}$: 7.32 Hz, 1H, H-2'), 3.5 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5a,4}$: 6.4 Hz, 1H, H-5a), 3.88 (dd, J_{gem} : 8.2 Hz, $J_{5b,4}$: 7.0 Hz, 1H, H-5b), 4.27 (dd, $J_{4,5b}$: 7.0 Hz, $J_{4,5a}$: 6.4 Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 15.5 (CH_2), 21.8, 24.4, 26.6, 27.3, 30.7, 45.70 (C, C-1), 55.1 (CH, C-2'), 65.0 (CH_2 , C-5), 77.5 (CH, C-4), 109.2 (C, C-2), 208.5 (C=O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, benzè d^6) δ : 15.9 (CH_2), 21.9 (CH_3), 24.6 (CH_3), 26.2 (CH_3), 27.4 (CH_2), 30.5 (CH_3), 45.5 (C, C-1), 54.9 (CH, C-2'), 65.1 (CH_2 , C-5), 77.2 (CH, C-4), 109.2 (C, C-2), 206.0 (C=O).

IR (film) ν : 2985, 2958, 2836, 1705 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1367, 1212, 1053 cm^{-1} .

EM m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$) (%): 197 ($\text{M}^+\text{-CH}_3$, 7), 154 (2), 136 (4), 111 (15), 95 (21), 84 (10), 83 (35), 72 (14), 55 (11), 43 (100).

Dades espectroscòpiques:

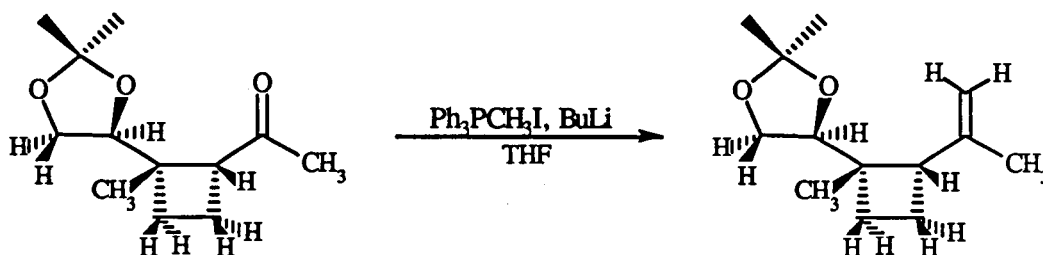
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (s, 3H, Me-ciclobutà), 1.34 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me), 1.41 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.08 (s, 3H, CH_3CO), 2.1 (m, 1H), 3.22 (dd, $J_{2',3}$: 8.0 Hz, $J_{2',3}$: 8.8 Hz, 1H, H-2'), 3.66 (dd, J_{gem} : 8.0 Hz, $J_{5,4}$: 6.6 Hz, 1H, H-5), 3.95 (dd, J_{gem} : 8.0 Hz, $J_{5,4}$: 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.06 (dd, $J_{4,5}$: 6.6 Hz, $J_{4,5}$: 6.6 Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 16.7 (CH_2), 16.9 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.3 (CH_3), 26.8 (CH_2), 29.5 (CH_3), 44.3 (C, C-1'), 50.4 (CH, C-2'), 65.5 (CH_2 , C-5), 82.4 (CH, C-4), 109.1 (C, C-2), 209.2 (C=O).

IR (film) ν : 2985 (i), 2938, 2875 (m), 1704 (i, $\nu_{\text{C=O}}$), 1370 (m), 1212 (i), 1064 (i).

EM m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$) (%): 197 ($\text{M}^+\text{-CH}_3$, 9), 154 (3), 141 (7), 136 (5), 111 (15), 101 (11), 95 (26), 83 (13), 72 (15), 55 (10), 43 (100)

PREPARACIÓ DE (1'S,2'S,4S)-2,2-DIMETIL-4-(1'-METIL-2'-ISOPROPENIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLÀ.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es prepara una suspensió de 205 mg (0.51 mmol) de iodur de metil-trifenilfosfoni en 4 ml de THF anhidre. La suspensió es refreda a 0 °C i, gota a gota amb una xeringa, s'addicionen 318 µl (0.51 mmol) de BuLi 1.6 M en hexà.

La solució vermellosa de l'ilur es deixa agitant durant 1 hora. Aleshores, s'hi addiciona a 0 °C, gota a gota amb una xeringa, una solució composta per 55 mg (0.26 mmol) de (4S,1'S,2'R)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-acetil-ciclobutil)-1,3-dioxolà en 2 ml de THF anhidre. Acabada l'addició la mescla es deixa agitant a temperatura ambient durant 2 hores i mitja. La solució ataronjada es decolora precipitant un sòlid blanc. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos.

Llavors s'hi addicionen 8 ml de THF anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia de columna a pressió del cru obtingut a través de silicagel, emprant hexà com a eluent, rendeix 38 mg (0.18 mmol, 70% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1'S,2'S,4S)-2,2-dimetil-4-(1'-metil-2'-isopropenil-ciclobutil)-1,3-dioxolà.

Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (s, 3H, Me-2b), 1.29 (s, 3H, Me-1'), 1.32 (s, 3H, Me-2a), 1.50 (dddd, J_{gem}: 11.5 Hz, J_{4'a,3'a}: 9.4 Hz, J_{4'a,3'b}: 3.3 Hz, J_{4'a,2}: 0.9 Hz, 1H, H-4'a), 1.65 (ddd, J_{gem}: 11.5 Hz, J_{4'b,3'a}: 9.4 Hz, J_{4'b,3'b}: 8.9 Hz, 1H, H-4'b), 1.72 (m, 1H, Me-isopropenil), 1.85 (dddd, J_{gem}: 11.5 Hz, J_{3'b,4'b}: 8.9

Hz, $J_{3'b,2'}$: 8.0 Hz, $J_{3'b,4'a}$: 3.3 Hz, 1H, H-3'b), 1.92 (dddd, J_{gem} : 11.5 Hz, $J_{3'a,4'a}$: 9.4 Hz, $J_{3'a,4'b}$: 9.4 Hz, $J_{3'a,2'}$: 9.1 Hz, 1H, H-3'a), 2.6 (dd, $J_{2',3'a}$: 9.05 Hz, $J_{2',3'b}$: 8.0 Hz, 1H, H-2'), 3.58 (dd, J_{gem} : 7.9 Hz, $J_{5b,4}$: 7.6 Hz, 1H, H-5b), 3.93 (dd, J_{gem} : 7.9 Hz, $J_{5a,4}$: 6.6 Hz, 1H, H-5a), 4.21 (dd, $J_{4,5b}$: 7.6 Hz, $J_{4,5a}$: 6.6 Hz, 1H, H-4), 4.64 (s, b.a., 1H, H-7'a), 4.82 (m, 1H, H-7'b).

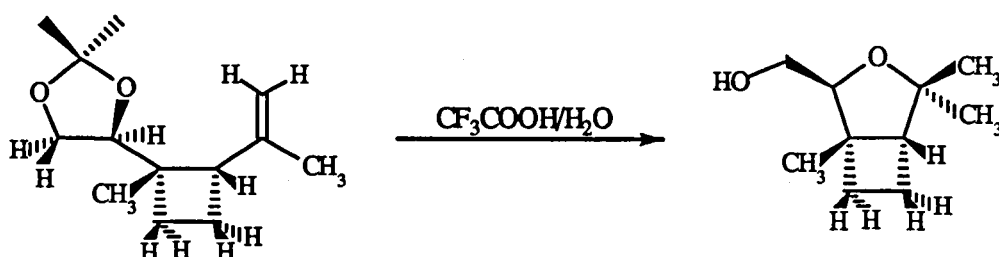
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 19.1 (CH_2), 23.09 (CH_3), 23.7 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.3 (CH_3), 27.1 (CH_2), 44.5 (C, C-1'), 51.1 (CH, C-2'), 65.7 (CH_2 , C-5), 77.5 (CH, C-4), 108.5 (C, C-2), 109.0 (CH_2 , C-7'), 146.1 (C, C-5')

IR (film) ν : 3071 (mf), 2973, 2955, 2936, 2874, 1645 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1456, 1430, 1373, 1259, 1212, 1160, 1084 cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$): 210 (M^+ , 1), 195 (M^+-15 , 7), 154 (13), 141 (18), 135 (11), 109 (27), 93 (23), 68 (46), 53 (20), 43 (100).

REACCIÓ DE (1'S,2'S,4S)-2,2-DIMETIL-4(1'-METIL-2'-ISOPROPENIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLÀ AMB ÀCID.

Obtenció de (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-1,4,4-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptà.



En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, s'hi introdueixen 30 mg (0.14 mmol) de (1'S,2'S,4S)-2,2-dimetil-4(1'-metil-2'-isopropenil-ciclobutil)-1,3-dioxolà. Es refreda a 0 °C en un bany de gel i s'hi addiciona, gota a gota i amb agitació, 300 µl d'una solució (9:1) de $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$. La solució així formada es deixa en agitació durant 2 hores a 0 °C.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 24 mg (0.14 mmol, quantitatiu) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-1,4,4-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptà

Dades espectroscòpiques:

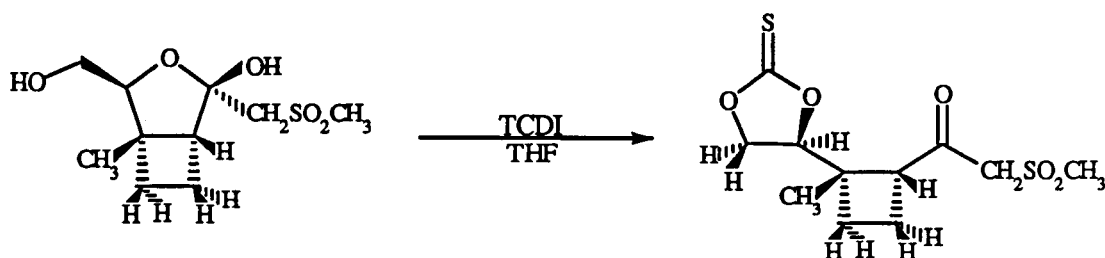
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.10 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.2 (s, 3H, Me), 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (dd, $J_{5,6}$: 10.1 Hz, $J_{5,6}$: 4.5 Hz, 1H, H-5), 3.15 (s, b.a., OH), 3.48 (dd, J_{gem} : 11.1 Hz, $J_{8a,2}$: 4.5 Hz, 1H, H-8a), 3.55 (dd, J_{gem} : 11.1 Hz, $J_{8b,2}$: 8.4 Hz, 1H, H-8b), 3.95 (dd, $J_{2,8b}$: 8.4 Hz, $J_{2,8a}$: 4.5 Hz, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ : 17.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 24.4 (CH_3), 30.4 (CH_2), 30.8 (CH_3), 48.7 (C, C-1), 55.5 (CH, C-5), 63.5 (CH_2 , C-8), 82.1 (C, C-4), 86.9 (CH, C-2).

IR (film) v: 3391 (b.a., OH), 2955, 2933, 2869, 1216, 1200, 1177, 1050, 1030 cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$) : 155 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 3), 140 (10), 139 (100), 121 (13), 111 (24), 97 (10), 95 (47), 81 (34), 71 (20), 69 (97), 55 (28), 43 (88).

PREPARACIÓ DE (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-(1'-METIL-2'-METILSULFONILACETIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLAN-2-TIONA.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 60 mg (0.24 mmol) de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metilsulfonil-3-oxabiclo[3.2.0]heptà en 2 ml de THF anhidre. Llavors, s'hi addicionen 96 mg (0.48 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazole (90% de puresa) i s'escalfa a 55-60 °C durant 4 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 3/ hexà 1).

Es refreda a temperatura ambient, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (60:40) com a eluent. S'obtenen així 52 mg (0.18 mmol, 75% de rendiment) de (4*S*,1'*R*,2'*R*)-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilacetil-ciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona.

Dades espectroscòpiques:

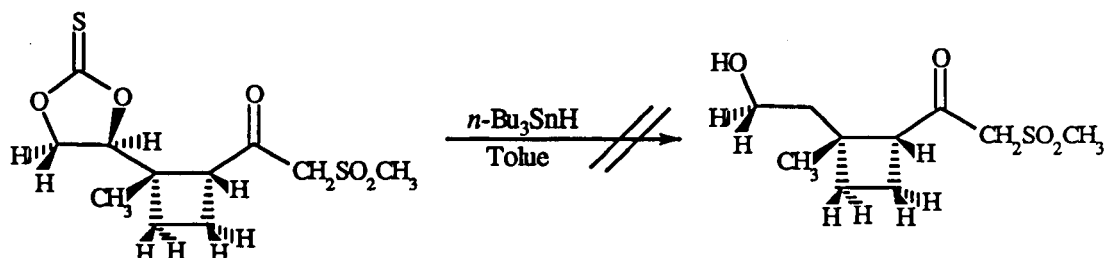
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (s, 3H, Me-1'), 1.59 (m, 1H, H-3'b), 1.95 (m, 2H, H-4'a, H-3'a), 2.42 (m, 1H, H-4'b), 3.09 (s, 3H, CH₃SO₂), 3.5 (dd, J_{2',3'a}: 8.5 Hz, J_{2',3'b}: 8.5 Hz, 1H, H-2'), 4.09 (d, J_{gem}: 14.7 Hz, 1H, H-CHSO₂), 4.14 (d, J_{gem}: 14.7 Hz, 1H, H-CHSO₂), 4.32 (dd, J_{gem}: 9.2 Hz, J_{5a,4}: 5.5 Hz, 1H, H-5a), 4.62 (dd, J_{gem}: 9.2 Hz, J_{5b,4}: 8.6 Hz, 1H, H-5b), 5.12 (dd, J_{4,5b}: 8.6 Hz, J_{4,5a}: 5.5 Hz, 1H, H-5).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 15.8, 20.5, 26.1, 41.5, 47.0, 54.0, 65.0, 69.7, 82.3, 191.2, 198.8.

IR (film) ν : 2985, 2961, 2935, 1707 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1479, 1312, 1212, 1057 cm^{-1} .

EM m/e (%): 292 (M^+ , 16), 232 (12), 215 (17), 202 (21), 187 (8), 174 (56), 135 (40), 123 (22), 121 (50), 111 (19), 84 (26), 79 (100).

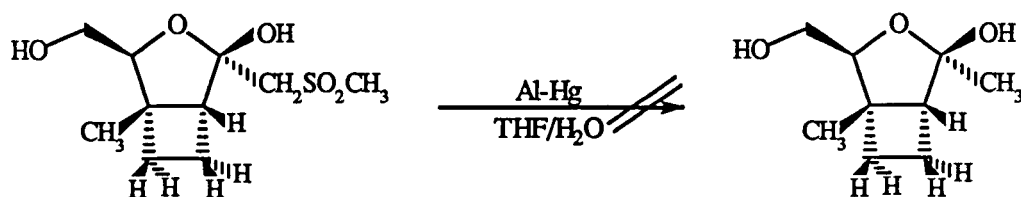
REACCIÓ DE (4*S*,1'*R*,2'*R*)-4-(1'-METIL-2'-METILSULFONILACETIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLAN-2-TIONA AMB HIDRUR DE TRIBUTILESTANY.



En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, s'hi introdueixen 4 ml de toluè anhidre i s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona, gota a gota amb una xeringa, una solució de 34 mg (0.12 mmol) de (4*S*,1'*R*,2'*R*)-4-(1'-metil-2'-metilsulfonilacetil-ciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona, 63 μ l (0.23 mmol) d'hidrur de tributilestany i 3 mg (0.02 mmol) d'azabisobutironitril (AIBN) en 2 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 2/hexà 1). Per completar la reacció és necessària l'addició de més hidrur (2x30 μ l) juntament amb l'iniciador de radicals (2x3 mg) a les 2 i 4 hores, finalitzant la reacció a les 6 hores (desaparició del producte de partida).

Es refreda a temperatura ambient i s'hi afegeixen 2 ml de NaOH al 10% i es deixa durant 14 hores a 45 °C. Se separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu repetides vegades amb èter, s'acidifica amb àcid clorhídric i s'extreu amb acetat d'etil. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es cromatografia en columna de silicagel, a pressió, fent servir inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat amb acetat d'etil fins acetatd'etil-hexà (3:1) obtenint-se productes de descomposició que no poden ser identificats per tècniques de RMN.

REACCIÓ DE (1*S*,2*S*,5*R*)-2-HIDROXIMETIL-4-HIDROXI-1-METIL-4-METILSULFONIL-3-OXABICICLO[3.2.0]HEPTÀ AMB L'AMALGAMA D'ALUMINI.

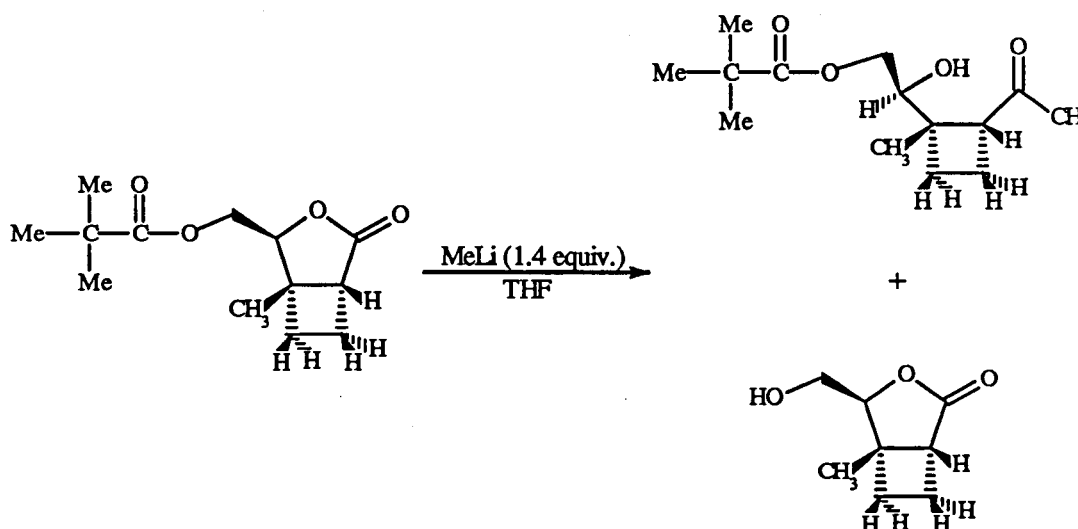


En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 55 mg (0.22 mmol) de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-4-hidroxi-1-metil-4-metilsulfonil-3-oxabiciclo[3.2.0]heptà en 3.5 ml de THF 10% aquós. Llavors, s'hi addicionen 60 mg (2 mg-àtom) d'amalgama d'alumini tallada a trocets i s'escalfa a 70 °C. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos.

Després de 22 hores de reacció sense que s'observi cap mena de canvi, es refreda la solució a temperatura ambient, es filtren els sòlids rentant-los amb THF i s'evapora a pressió reduïda. El cru resultant es dissol en acetat d'etil, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 50 mg (91%) del producte de partida inalterat.

REACCIÓ DE (1*R*,4*S*,5*S*)-5-METIL-4-PIVALOILOXIMETIL-3-OXABICICLO [3.2.0]HEPTAN-2-ONA AMB MeLi.

Obtenció de (1*S*,2*R*,1'*S*)-1-metil-1-(1'-hidroxi-2'-pivaloiloxi-2'-acetil)ciclobutà.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 120 mg (0.50 mmol) de (1*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-pivaloiloxi-2-one en 11 ml de THF anhidre. La solució es refreda a -45 °C en un bany d'acetonitril i neu carbònica i, gota a gota amb una xeringa, s'hi addicionen 437 µl (0.70 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant 3 hores a -45 °C i 14 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos.

Passat aquest temps, la mescla de reacció s'addiciona lentament i gota a gota sobre 8 ml d'una solució saturada de NH₄Cl agitada vigorosament i a 0 °C. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb (3x20 ml) de CH₂Cl₂. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant barreges d'acetat d'etil-hexà com a eluent. S'obtenen així per ordre d'elució les següents fraccions:

-68 mg (56%) de producte de partida inalterat,

-16 mg (0.06 mmol, 13% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,2*R*,1'*S*)-1-metil-(1'-hidroxi-2'-pivaloiloxietil)-2-acetil ciclobutà,

-7 mg (0.04 mmol, 9% de rendiment) de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroximetil-4-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona.

Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (s, 3H, Me-ciclobutà), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.50 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.14 (s, 3H, CH₃-CO), 2.34 (m, 1H), 3.00 (d, J: 2.5 Hz, 1H, OH), 3.09 (dd, J_{2,3}: 8.5 Hz, J_{2,3}: 8.4 Hz, 1H, H-2), 3.82 (ddd, J_{1',2'b}: 7.6 Hz, J_{1',2'a}: 3.7 Hz, J: 2.5 Hz, 1H, H-1'), 3.94 (dd, J_{gem}: 11.2 Hz, J_{2'b,1'}: 7.6 Hz, 1H, H-2'b), 4.05 (dd, J_{gem}: 11.2 Hz, J_{2'a,1'}: 3.7 Hz, 1H, H-2'a).

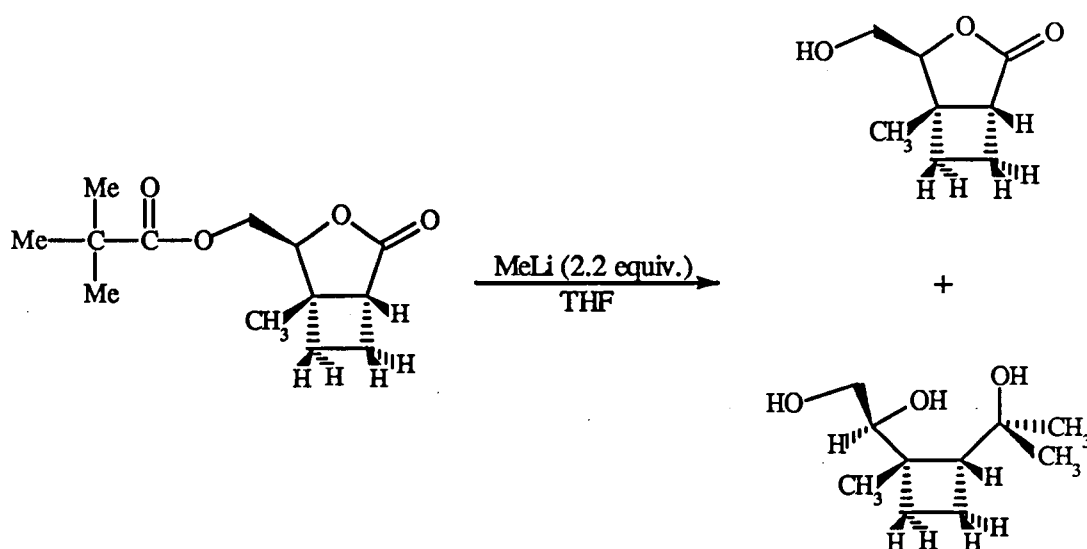
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 14.7 (CH₃), 17.8 (CH₂), 27.1 (CH₃, (CH₃)₃), 27.7 (CH₂), 28.9 (CH₃), 38.78 (C, C-(CH₃)₃), 45.8 (C, C-1), 53.3 (CH, C-2), 65.3 (CH₂, C-2'), 77.8 (CH, C-1'), 178.9 (C=O, ester), 210.7 (C=O, cetona).

IR (film) ν: 3442 (b.a., OH), 2962, 2931, 2874, 1729 (ν_{C=O}, ester), 1703 (ν_{C=O}, cetona), 1155 cm⁻¹.

EM m/e (%) (C₁₄H₂₄O₄): 239 (M⁺-OH, 1), 173 (1), 141 (12), 136. (12), 111 (54), 97 (12), 85 (28), 71 (31), 57 (100), 43 (72).

REACCIÓ DE (1R,4S,5S)-5-METIL-4-PIVALOILOXIMETIL-3-OXABICICLO [3.2.0]HEPTAN-2-ONA AMB MeLi.

Obtenció de (1R,4S,5S)-4-hidroximetil-4-metil-3-oxabiclo[3.2.0]heptan-2-ona.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 152 mg (0.63 mmol) de (1R,4S,5S)-5-metil-4-pivaloiloximetil-3-oxabiclo[3.2.0]heptan-2-ona en 12 ml de THF anhidre. La solució es refreda a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota amb una xeringa, s'hi addicionen 880 μl (1.40 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant durant 2 hores a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos.

Passat aquest temps, la mescla de reacció s'addiciona lentament i gota a gota sobre 10 ml d'una solució saturada de NH_4Cl agitada vigorosament i a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb (3x30 ml) de clorur de metilè i amb (2x30 ml) d'acetat d'etil. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna de silicagel a, pressió, emprant una

barreja d'acetat d'etil-hexà (1:1) com a eluent. S'obtenen així per ordre i d'elució les següents fraccions:

-26 mg (17%) de producte de partida inalterat,

-52 mg (0.33 mmol, 52% de rendiment) d'un sòlid identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroximetil-4-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona

-10 mg (0.05 mmol, 8% de rendiment) de (1*S*,2*R*,1'*S*)-1-1',2'-dihidroxietil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 44-46 °C (èter-pentà)

$[\alpha]_D^{20}$: -28.07° (c=0.57, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (s, 3H, Me), 1.81 (dddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{6',7'}$: 9.8 Hz, $J_{6',1}$: 3.6 Hz, $J_{6',7'}$: 3.2 Hz, 1H, H-6'), 2.01 (dddd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{7,6'}$: 8.7 Hz, $J_{7,6'}$: 3.2 Hz, $J_{7,1}$: 2.9 Hz, 1H, H-7), 2.25 (ddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{6,7'}$: 9.5 Hz, $J_{6,7'}$: 8.7 Hz, 1H, H-6), 2.48 (dddd, J_{gem} : 11.7 Hz, $J_{7',6'}$: 9.7 Hz, $J_{7',6'}$: 9.5 Hz, $J_{7',1}$: 9.1 Hz, 1H, H-7'), 2.65 (ddd, $J_{1,7'}$: 9.2 Hz, $J_{1,6'}$: 3.6 Hz, $J_{1,7'}$: 2.9 Hz, 1H, H-1), 3.60 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{8a,4}$: 2.9 Hz, 1H, H-8a), 3.80 (dd, J_{gem} : 12.4 Hz, $J_{8b,4}$: 2.9 Hz, 1H, H-8b), 4.19 (dd, $J_{4,8a}$: 2.9 Hz, $J_{4,8b}$: 2.9 Hz, 1H, H-4).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.7 (CH₃), 21.5 (CH₂), 32 (CH₃), 43.3 (C, C-5), 44.4 (CH, C-1), 61.6 (CH₂, C-8), 87.5 (CH, C-4), 181.2 (C-2).

IR (film) v: 3451-3428 (b.a., OH), 2958, 2927, 1751 ($\nu_{C=O}$), 1166, 1085, 1026 cm⁻¹.

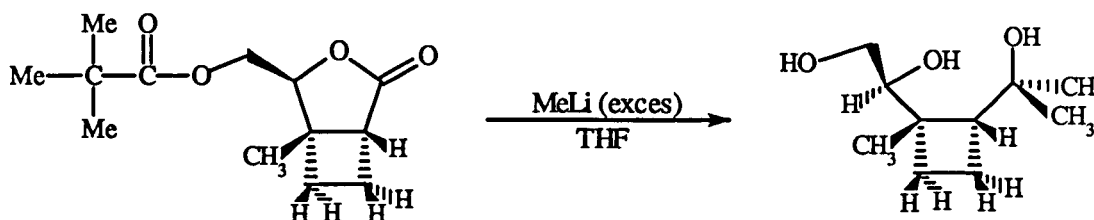
EM m/e (%) (C₈H₁₂O₃): 156 (M⁺,2), 139 (1), 126 (11), 125 (91), 98 (48), 97 (28), 81 (57), 69 (39), 66 (20), 54 (36), 41 (100)..

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₈H₁₂O₃): C: 61.52%, H: 7.74%

Experimental: C: 61.48%, H: 7.67%

PREPARACIÓ DE (-)-(1S,2R,1'S)-1-1',2'-DIHIDROXIETIL-1-METIL-2-1''-HIDROXI-1''-METILETILCICLOBUTÀ



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 600 mg (2.50 mmol) de (1R,4S,5S)-5-metil-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona en 55 ml de THF anhidre. La solució es refreda a -78 °C en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota amb una xeringa, s'addicionen 9.2 ml (14.72 mmol) de MeLi 1.5 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant 1 hora a -78 °C i 2 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps s'hi addiciona lentament 40 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb (3x30 ml) de clorur de metilè i després amb (3x30 ml) d'acetat d'etil. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 446 mg (2.37 mmol, 95% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (-)-(1S,4R,5'S)-1-1',2'-dihidroxietil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 107-108 °C (acetat d'etil-pentà)

[α]_D²⁰: 2.51° (c=1.51, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 (s, 3H, Me), 1.08 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me), 1.53 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.70 (s, b.a., 1H, OH), 3.3 (s, b.a., 1H, OH), 3.52 (dd, J_{gem}: 10.9 Hz, J_{2'a,1}: 8.7 Hz, 1H, H-2'a), 3.58 (dd, J_{gem}:

10.9 Hz, $J_{2'b,1}$: 2.5 Hz, 1H, H-2'b), 4.1 (dd, $J_{1',2'a}$: 8.7 Hz, $J_{1',2'b}$: 2.5 Hz, 1H, H-1'), 4.54 (s, b.a., 1H, OH).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.5 (CH_2), 23.3 (CH_3), 27.4 (CH_3), 28.4 (CH_2), 29.0 (CH_3), 46.3 (C, C-1), 56.9 (CH, C-2), 63.1 (CH_2 , C-2'), 71.8 (C, C-1''), 74.1 (CH, C-1').

IR (KBr) ν : 3379, 3289, 3216 (b.a., OH), 2966, 2933, 2879, 1378, 1101, 1059, 1052, 1016 cm^{-1} .

EM m/e (%) : 189 (M^++1 , 1), 171 (M^+-OH , 2), 155 (3), 153 (3), 139 (14), 110 (15), 97 (10), 95 (44), 81 (44), 69 (71), 55 (26), 43 (100).

Anàlisi elemental:

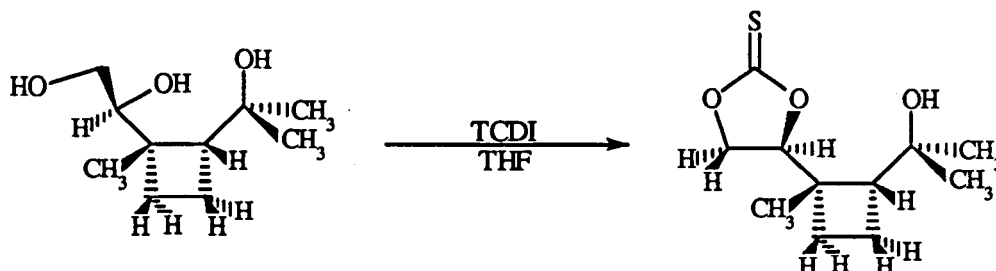
Calculada per ($\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$):

C: 63.80%, H: 10.71%

Experimental:

C: 64.02%, H: 10.69%

PREPARACIÓ DE (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-1'-METIL-2'-(1''-HIDROXI-1''-METILETIL)CICLOBUTIL-1,3-DIOXOLAN-2-TIONA.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 238 mg (1.27 mmol) de (1*S*,2*R*,1'*S*)-1,1',2'-dihidroxiethyl-1-metil-2-(1''-hidroxi-1''-metiletil)ciclobutà en 12 ml de THF anhidre. Llavors s'hi addicionen 323 mg (1.62 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazole (90% de puresa) i s'escalfa a 55-60 °C durant 5 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 3/hexà 1).

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna a pressió sobre gel de sílice emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:2) com a eluent, rendint 258 mg (1.12 mmol, 88% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-1'-metil-2'-(1''-hidroxi-1''-metiletil)ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 84-86 °C (acetat d'etil-pentà)
 $[\alpha]_D^{18}$: -62.54° (c=1.45, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.03 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me), 1.47 (ddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{4'a,3'a}$: 9.1 Hz, $J_{4'a,3'b}$: 2.4 Hz, 1H, H-4'a), 1.68 (ddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{4'b,3'a}$: 10.2 Hz, $J_{4'b,3'b}$: 8.5 Hz, 1H, H-4'b), 1.81 (dddd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{3'b,2'}$: 8.5 Hz, $J_{3'b,4'b}$: 8.5 Hz, $J_{3'b,4'a}$: 2.4 Hz, 1H, H-3'b), 1.93 (dddd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{3'a,2'}$: 10.9 Hz, $J_{3'a,4'b}$: 10.2 Hz, $J_{3'a,4'a}$: 9.1 Hz, 1H, H-3'a),

2.08 (dd, $J_{2',3'a}$: 10.9 Hz, $J_{2',3'b}$: 8.5 Hz, 1H, H-2'), 4.38 (dd, J_{gem} : 9.1 Hz, $J_{5a,4}$: 6.7 Hz, 1H, H-5a), 4.68 (dd, J_{gem} : 9.1 Hz, $J_{5b,4}$: 9.1 Hz, 1H, H-5b), 5.72 (dd, $J_{4,5b}$: 9.15 Hz, $J_{4,5a}$: 6.7 Hz, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ : 17.5 (CH_2), 22.6 (CH_3), 26.6(CH_2), 28.5 (CH_3 , 2XC), 45.2 (C, C-1'), 54.5 (CH, C-2'), 71.1 (CH_2 , C-5), 71.2 (C, C-1''), 84.1 (CH, C-4), 191.9 (C=S).

IR (KBr) ν : 3490 i 3465 (b.a., OH), 2987, 1368, 1317, 1285, 1239, 1173, 1153, 941 cm^{-1} .

EM m/e (%): 231 ($M^{+}+1$, 49, 155 (6), 139 (31), 111 (10), 95 (37), 81 (35), 69 (49), 59 (100).

Anàlisi elemental:

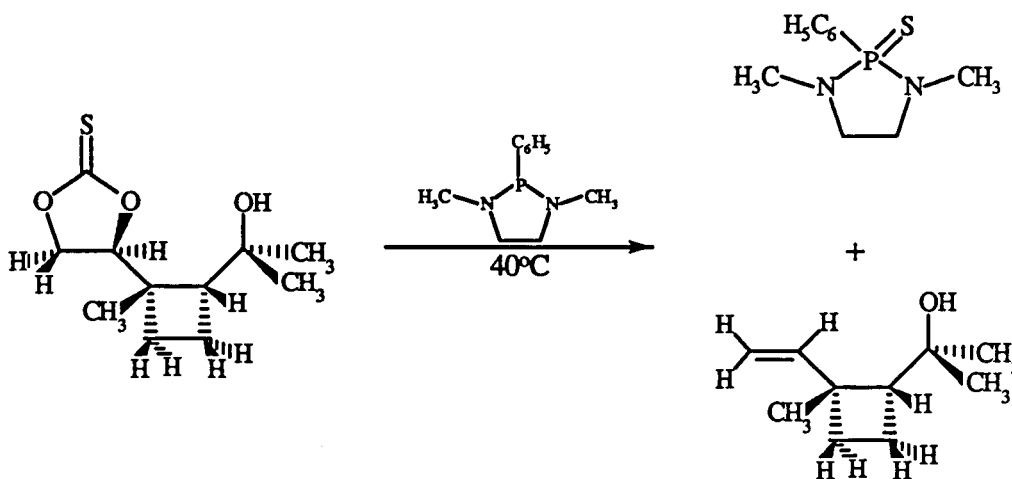
Calculada per ($C_{11}H_{18}O_3S$):

C: 57.38%, H: 7.88%, S: 13.92%

Experimental:

C: 57.30%, H: 7.88%, S: 13.97%

PREPARACIÓ DE (1*R*,2*R*)-1-ETENIL-2-(1-HIDROXI-1-METILETIL)-1-METILCICLOBUTÀ



Es prepara un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera d'argó i refrigerant de reflux. Es flameja el sistema i s'hi introdueixen 172 mg (0.75 mmol) de (4*S*,1'*S*,2'*R*)-4-1'-metil-2'-(1''-hidroxi-1''-metiletíl)ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona. Llavors s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 413 μ l (2.24 mmol) de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina. S'escalfa a 40 °C i es deixa en agitació durant 24 hores a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (dissolvents) i per cromatografia de gasos.

Es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'èter etílic-pentà (5:95) com a eluent, obtenint-se així per ordre d'elució les següents fraccions:

-92 mg (0.60 mmol, 80% de rendiment) d'un oli volàtil identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,2*R*)-1-etenil-2-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1-metilciclobutà, en aquest cas el dissolvent s'elimina destil·lant a pressió atmosfèrica,

-134 mg (0.59 mmol) d'un sòlid blanc de 1,3-dimetil-2-fenil-2-tiocarbonil-1,3,2-diazafosfolidina.

Dades físiques i espectroscòpiques:

$[\alpha]_D^{15}$: -34.92° (c=1.26, CDCl₃)

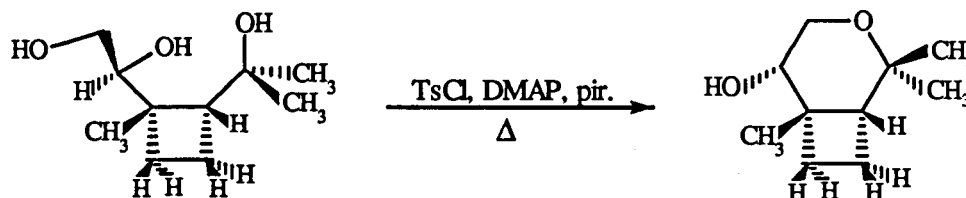
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 0.98 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.6-1.9 (m, 4H), 1.95-2.15 (m, 2H), 5.09 (dd, J_{trans}: 17.5 Hz, J_{gem}: 1.5 Hz, 1H, H-3'), 5.11 (dd, J_{cis}: 11.3 Hz, J_{gem}: 1.5 Hz, 1H, H-2'), 6.37 (dd, J_{trans}: 17.5 Hz, J_{cis}: 11.3 Hz, 1H, H-1').

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 17.32 (CH₂), 27.72 (CH₃), 28.01 (CH₃), 28.22 (CH₃), 30.39 (CH₂), 44.95 (C, C-1), 56.36 (CH, C-2), 72.14 (C-1"), 112.61 (CH₂, H₂C=), 143.67 (CH, HC=).

IR (CDCl₃) ν: 3570 (b.a., OH), 3080, 2973, 2935, 2859, 1630, 1550, 1462, 1371, 1321, 1234 cm⁻¹.

EM m/e (C₁₀H₁₈O) (%): 139 (M⁺-15, 3), 121 (19), 111 (16), 93 8379, 85 (16), 81 (26), 71 (44), 68 (100), 67 (73), 59 (59).

PREPARACIÓ DE (-)-(1R,5S,6S)-5-HIDROXI-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO [4.2.0]OCTÀ.



Es prepara un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec. Es flameja el sistema i s'hi introdueixen 543 mg (2.88 mmol) de (1S,2R,1'S)-1-1',2'-dihydroximetil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà en 15 ml de piridina anhidra. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 660 mg (3.46 mmol) de clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP. Llavors la mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 4 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 3/hexà 1), on s'observa la formació inicial de l'alcohol primari tosilat i posteriorment la progressió d'aquest cap al producte ciclat, i per cromatografia de gasos.

La solució es refreda a temperatura ambient, es dilueix amb 40 ml de clorur de metilè i es renta amb (2x15 ml) d'una solució d'àcid clorhídric 10% i amb 10 ml d'una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es cromatografia en columna a pressió sobre gel de sílice emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:3), obtenint-se així 422 mg (2.48 mmol, 86% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1R,5S,6S)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicclo[4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

$[\alpha]_D^{20}$: -76.51° (c=1.32, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.03 (s, 3H, Me-2b), 1.12 (s, 3H, Me-ciclobutà), 1.18 (s, 3H, Me-2a), 1.53 (ddd, J_{gem}: 11.0 Hz, J_{7a,8a}: 8.6 Hz, J_{7a,8b}: 8.6 Hz, 1H, H-7a), 1.72 (m, 2H, H-8a, H-8b), 1.90 (dd, J_{1,8a}: 9.9 Hz, J_{1,8b}: 9.9 Hz, 1H, H-1), 2.13 (ddd, J_{gem}: 11.0 Hz, J_{7b,8b}: 8.6 Hz, J_{7b,8a}: 2.4 Hz, 1H, H-7b), 2.24 (s, b.a, 1H,

OH), 3.35 (b.a, 1H, H-5), 3.6 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{4b,5}$: 3.6 Hz, 1H, H-4b),
3.73 (dd, J_{gem} : 12.2 Hz, $J_{4a,5}$: 1.8 Hz, 1H, H-4a).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.6 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.0 (CH_3), 27.1 (CH_2), 27.8
(CH_3), 40.0 (C, C-6), 47.6 (CH, C-1), 63.0 (CH_2 , C-4), 70.5 (CH, C-5), 71.6
(C, C-2).

IR (film) ν : 3442, 3412 (b.a., OH), 2954, 2924, 2853, 1483, 1082 cm^{-1} .

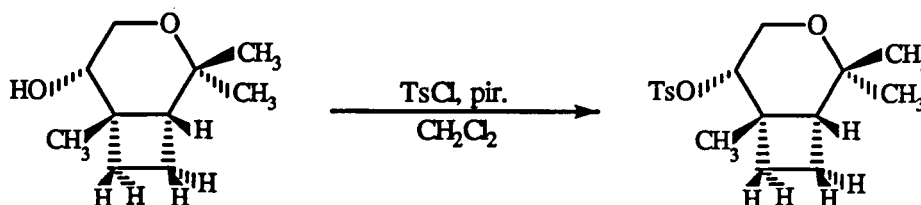
EM m/e (%): 156 (M^+-15 , 6), 155 (52), 140 (2), 127 (5), 119 (2), 111 (3), 97 (9), 95 (15),
85 (6), 84 (19), 79 (6), 71 (54), 70 (44), 69 (37), 67 (27), 59 (24), 43 (100).

Anàlisi elemental:

Calculada per $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C: 70.53%, H: 10.66%

Experimental: C: 70.69%, H: 10.70%

PREPARACIÓ DE (1*R*,5*S*,6*S*)-5-TOSILOXI-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO-[4.2.0]OCTÀ



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i tub de clorur càlcic es dissolen 15 mg (0.09 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo [4.2.0]octà en 2 ml de clorur de metilè. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 20 µl (0.25 mmol) de piridina anhidra i 48 mg (0.25 mmol) de clorur de tosil. La mescla de reacció es deixa agitant mitja hora a 0 °C i 60 hores a temperatura ambient. La progressió de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/hexà 1).

Passat aquest temps, es dilueix amb 4 ml de clorur de metilè i la mescla resultant es renta succesivament amb (2x5 ml) d'una solució d'àcid clorhídric al 10% i amb 2 ml d'una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, emprant com a eluent una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:4). S'obtenen d'aquesta manera, 26 mg (0.08 mmol, 91% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,5*S*,6*S*)-5-tosiloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo [4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

$[\alpha]_D^{20}$: -30.85° (c=1.75, CHCl₃)

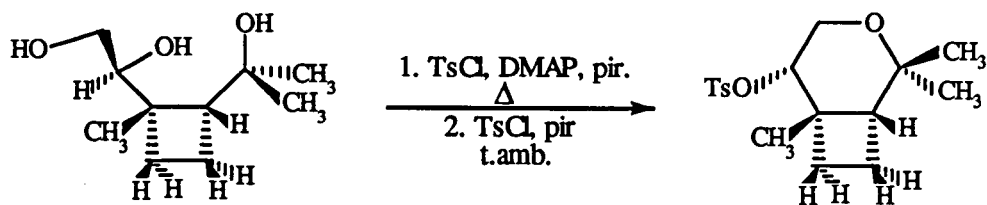
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.56 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.40 (s, 3H, CH₃-C₆H₄), 3.59 (dd, J_{gem} : 12.8 Hz, $J_{4a,5}$: 3.0 Hz, 1H, H-4a), 3.61 (dd, J_{gem} : 12.8 Hz, $J_{4b,5}$: 3.0 Hz, 1H, H-4b), 4.32 (dd, $J_{5,4a}$: 3.0 Hz, $J_{5,4b}$: 3.0 Hz, 1H, H-5), 7.34 (d, J: 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J: 8.0 Hz, 2H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 19.2 (CH_2), 21.4 (CH_3), 25.6 (CH_3), 25.8 (CH_3), 27.4 (CH_2), 27.6 (CH_3), 38.8 (C, C-6), , 47.7 (CH, C-1), 60.7 (CH_2 , C-4), 71.3 (C, C-2), 80.5 (CH, C-5), 127.5 ($=\text{C-H}$, 2C), 129.6 ($=\text{C-H}$, 2C), 134.1 ($=\text{C}$, 1C), 144.4 ($=\text{C}$, 1C).

IR (film) ν : 2974, 2951, 1357, 1175, 1096, 912, 668 cm^{-1} .

EM m/e (%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$): 309 (M^+-15 , 13), 281 (M^+-43 , 1), 224 (7), 173 (2), 156 (9), 155 (100), 137 (25), 109 (36), 95 (70), 81 (20), 69 (42), 55 (24).

PREPARACIÓ DE (-)-(1*R*,5*S*,6*S*)-5-TOSILOXI-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO [4.2.0]OCTÀ.



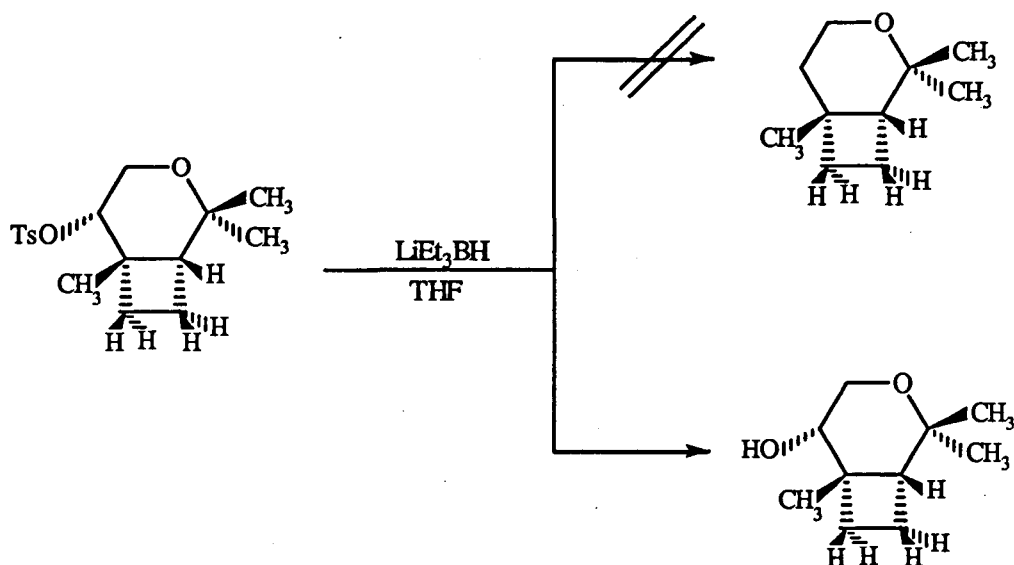
En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec, prèviament flamejat, es dissolen 112 mg (0.59 mmol) de (1*R*,2*R*,1'*S*)-1-1',2'-dihidroxietyl-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà en 2.5 ml de piridina anhidra. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 152 mg (0.80 mmol) de clorur de tosil i una quantitat catalítica de DMAP. Llavors la mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 3 hores i mitja. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 3/ hexà 1) i per cromatografia de gasos.

Passat aquest temps es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 1 ml de piridina anhidra i 300 mg (1.57 mmol) de clorur de tosil. La mescla es deixa agitant a temperatura ambient durant 48 hores. La progressió de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 1). Aleshores, el cru de reacció es dilueix amb 10 ml de clorur de metilè i es renta successivament amb (3x5 ml) d'àcid clorhídric al 5% i amb 5 ml d'una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant com a eluent una barreja d'acetat d'etil-hexà (5:1), obtenint-se 171 mg (0.53 mmol, 89% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (-)-(1*R*,5*S*,6*S*)-5-tosiloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicclo[4.2.0]octà.

Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.56 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.40 (s, 3H, CH₃-C₆H₄), 3.59 (dd, *J*_{gem}: 12.8 Hz, *J*_{4a,5}: 3.0 Hz, 1H, H-4a), 3.61 (dd, *J*_{gem}: 12.8 Hz, *J*_{4b,5}: 3.0 Hz, 1H, H-4b), 4.32 (dd, *J*_{5,4a}: 3.0 Hz, *J*_{5,4b}: 3.0 Hz, 1H, H-5), 7.34 (d, *J*: 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*: 8.0 Hz, 2H).

REACCIÓ DE (1R,5S,6S)-5-TOSILOXI-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ AMB TRIETILBORHIDRUR DE LITI (super hidrur).



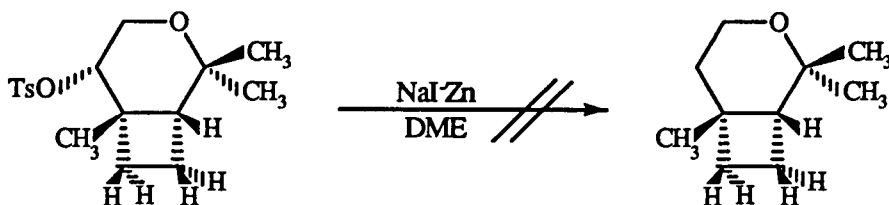
En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec, prèviament flamejat, es dissolen 180 mg (0.57 mmol) de (1R,5S,6S)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà en 0.5 ml de THF anhidre. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 1.1 ml (1.10 mmol) d'una solució 1.0 M en THF de trietilborhidrur de liti (super hidrur).

La mescla de reacció es deixa agitant 12 hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 4). Després d'aquest temps sense que s'observi un canvi apreciable, la mescla de reacció s'escalfa a 65 °C durant 3 hores. Les anàlisi del cru de reacció per cromatografia de capa fina ens mostren una progressiva desaparició del producte de partida i l'aparició de moltes taques.

Es refreda a temperatura ambient i s'hi addiciona 1 ml d'aigua per eliminar l'excés d'hidrur. Llavors es refreda a 0 °C, s'hi addiciona 0.5 ml de NaOH 3M i, gota a gota, 0.5 ml de H₂O₂ 30% per oxidar l'organoborà. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb (3x2 ml) de pentà. La fase orgànica resultant es renta amb 1 ml d'una solució saturada

de NaCl. Els extractes orgànics s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre, es filtren i s'eliminen els dissolvents per destil·lació a pressió atmosfèrica.

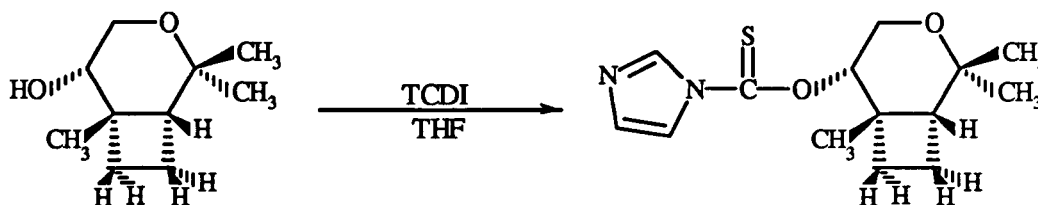
L'anàlisi per cromatografia de gasos i de resonància magnètica nuclear de protó del cru indica la presència d'un gran nombre de productes, destacant com a producte majoritari (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà.

REACCIÓ DE (1R,5S,6S)-5-TOSILOXI-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ AMB NaI-Zn EN DME.

En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'hi introdueixen 41 mg (0.13 mmol) de (1R,5S,6S)-5-tosiloxi-2,2,6-trimetil-3-oxabiciclo [4.2.0]octà, 95 mg (0.64 mmol) de NaI, 83 mg (1.27 mmol) de Zn en pols (activat amb HCl aquós) i 1.3 ml de dimetoxietà (DME). La mescla s'escalfa a reflux durant 6 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (ACOEt 1/ hexà 4), on s'observa una progressiva desaparició del producte de partida i l'aparició de nombroses taques, i per cromatografia de gasos.

Es refreda a temperatura ambient, es filtra per treure l'excés de NaI i Zn i el filtrat s'addiciona sobre 4 ml d'aigua. La mescla s'extreu amb (6x5 ml) de pentà. La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil·lant a pressió atmosfèrica. D'aquesta manera s'obté un residu que, analitzat per cromatografia de gasos i per ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), correspon a una barreja complexa de productes. No s'intenta l'aïllament d'aquesta mescla.

PREPARACIÓ DE (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-TIOCARBONILIMIDAZOL-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat, es dissolen 422 mg (2.48 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà en 25 ml de THF anhidre. Aleshores s'hi addicionen 982 mg (4.96 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazole (90% de puresa) i la mescla de reacció s'escalfa fins a un lleuger reflux (65-70 °C) durant 9 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 2/hexà 1) i per cromatografia de gasos (desaparició del producte de partida).

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es cromatografia en columna a través de silicagel, a pressió, fent servir una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:1) com a eluent. D'aquesta manera s'obtenen 611 mg (2.18 mmol, 88 % de rendiment) d'un sòlid, lleugerament grogenc, identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 85-86 °C (acetat d'etil-pentà)

$[\alpha]_D^{19}$: -113.11° (c=1.22, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me), 1.68 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 3.83 (dd, J_{gem} : 13.9 Hz, $J_{4a,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-4a), 3.93 (dd, J_{gem} : 13.9 Hz, $J_{4b,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-4b), 5.37 (dd, $J_{5,4a}$: 2.2 Hz, $J_{5,4b}$: 2.2 Hz, 1H, H-5), 7.0 (s, 1H, H-4'), 7.65 (s, 1H, H-5'), 8.40 (s, 1H, H-2').

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 20.0 (CH_2), 24.7 (CH_3), 25.8 (CH_3), 27.9 (CH_3), 28.4 (CH_2), 39.5 (C, C-6), 47.1 (CH, C-1), 59.6 (CH_2 , C-4), 71.2 (C, C-2), 81.9 (CH, C-5), 117.9 (C-4'), 130.8 (C-5'), 136.9 (C-2'), 184.0 (C=S).

IR (KBr) ν : 2970, 1466, 1382, 1335, 1291, 1235, 1101, 1038, 977 cm^{-1} .

EM (ionització química/ NH_3) m/e (%): 298 (M^{++18} , 1), 281 (M^{++1} , 100).

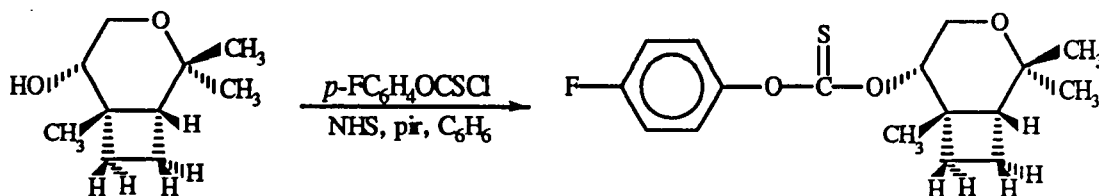
EM m/e (%): 153 (M^+-127 , 1), 152 (8), 123 (19), 109 (41), 95 (52), 94 (83), 79 (100), 43 (33).

Anàlisi elemental :

Calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C: 59.97%, H: 7.20%, N: 10.00%, S: 11.41%

Experimental : C: 59.95%, H: 7.27%, N: 10.01%, S: 11.38%

PREPARACIÓ DE (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-(4-FLUOROFENOXI-TIOCARBONIL)-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, s'introdueixen 200 mg (1.18 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octà en 5.2 ml de benzè anhidre, 13 mg (0.11 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida i 283 μ l (3.52 mmol) de piridina anhidra. Llavors s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 213 μ l (1.52 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenol. La mescla de reacció s'escalfa a 60 °C durant 4 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 3) i per cromatografia de gasos (desaparició del producte de partida).

Es refreda a temperatura ambient i tot el cru de reacció es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, fent servir inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins arribar a una proporció d'èter-hexà (10:90). S'obtenen així, 327 mg (1.01 mmol, 86% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-(4-fluorofenoxi-tiocarbonil)-2,2,6-trimetil-3-oxabiclo[4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 125 °C (forn/ 0.07 mm Hg)

$[\alpha]_D^{15}$: -58.49° (c=1.26, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.05 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 3H), 3.80 (dd, J_{gem} : 13.9 Hz, $J_{4a,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-4a), 3.95 (dd, J_{gem} : 13.9 Hz, $J_{4b,5}$: 2.2 Hz, 1H, H-4b), 5.16 (dd, $J_{5,4a}$: 2.2 Hz, $J_{5,4b}$: 2.2 Hz, 1H, H-5) falta 7

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 19.7 (CH_2), 24.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 28.0 (CH_3), 28.4 (CH_2), 39.3 (C, C-6), 47.4 (CH, C-1), 59.7 (CH_2 , C-4), 71.3 (C, C-2), 83.05 (CH, C-5), 116.1 (d, $J_{\text{C-Fortho}}$: 24.1 Hz, 2C, C-3'), 123.4 (d, $J_{\text{C-Fmeta}}$: 8.3 Hz, 2C, C-2'), 149.1 (d, $J_{\text{C-Fpara}}$: 2.7 Hz, 1C, C-1'), 160.5 (d, $J_{\text{C-Fipso}}$: 245.1 Hz, 1C, C-4'), 194.9 (C=S).

IR (film) ν : 3118, 3080, 2973, 2946, 1503, 1366, 1298, 1280, 1244, 1209, 1189, 1094, 1057 cm^{-1} .

EM (ionització química/ NH_3) m/e (%): 342 ($\text{M}^++18,44$), 325 (M^++1 , 4), 170 (84), 154 (9), 153 (81), 123 (35), 95 (100).

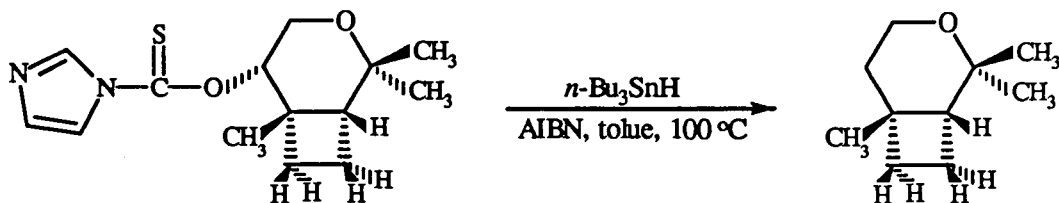
EM m/e (%): 155(1), 154 (1), 137 (2), 123 (47), 112 (19), 95 (100), 69 853), 43 (32).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{SF}$): C: 62.94%, H: 6.53%, S: 9.86%

Experimental: C: 62.77%, H: 6.56%, S: 9.72%

PREPARACIÓ DE (1*R*,6*R*)-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, adaptador claisen, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, s'hi introdueixen 2 ml de toluè anhidre i 570 μ l (2.12 mmol) d'hidruir de tributilestany. S'escalfa a 100 °C i s'hi addicionen 10 mg (0.06 mmol) d'azobisisobutironitril i, gota a gota i lentament amb una xeringa, una solució de 151 mg (0.53 mmol) de (1*R*,5*S*,6*S*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà en 4 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 3), desaparició del producte de partida. Després de l'addició s'observa per aquesta tècnica la quasi total desaparició del producte de partida. Les anàlisi per cromatografia de gasos mostren l'aparició de dos nous pics amb una proporció (95:5). La mescla de reacció es deixa 1 hora a 100 °C.

Es refreda a temperatura ambient i tot el cru de reacció es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, emprant inicialment pentà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat amb èter fins èter-pentà (5:95) obtenint-se per ordre d'elució les següents fraccions:

-en la primera fracció s'elueix traces del producte (5*R*)-5-etil-4,5,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran, característiques espectroscòpiques idèntiques al producte descrit en la pàgina ?;

-66 mg (0.42 mmol, 80% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,6*R*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà, en aquest cas el dissolvent s'elimina destil.lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil.lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux de 5 cm. El producte es purifica microdestil.lant en el forn de boles giratories.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 95 °C (form/45 torr)
[α]_D¹⁸: -20.10° (c=1.31, CDCl₃)

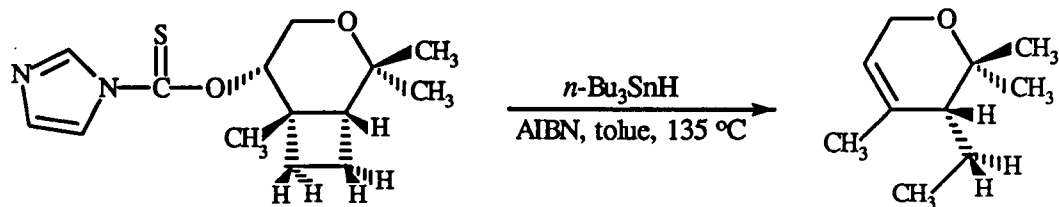
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 0.97 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20-1.40 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 1.79-1.96 (m, 2H), 3.53 (ddd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{4,5}: 12.2 Hz, J_{4,5}: 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.59 (ddd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{4,5}: 6.1 Hz, J_{4,5}: 1.8 Hz, 1H, H-5)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 18.2 (CH₂), 24.7 (CH₃), 26.2 (CH₃), 27.9 (CH₃), 32.7 (CH₂), 33.9 (CH₂), 35.4 (C, C-6), 47.7 (CH, C-1), 57.7 (CH₂, C-4), 70.7 (C, C-2).

IR (CDCl₃) ν : 2974, 2951, 2867, 1483, 1377, 1366, 1215, 1179, 1088, 1069 cm⁻¹.

EM m/e (%): 154 (M⁺, 1), 139 (M⁺-15, 93), 111 (48), 95 (10), 81 (82), 71 (24), 69 (100), 55 (22), 43 (48), 41 (50).

PREPARACIÓ DE (5R)-5-ETIL-4,5,6-TRIMETIL-5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, adaptador claisen, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, es dissolen 80 mg (0.29 mmol) de (1R,5S,6S)-5-O-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà en 6.6 ml de toluè anhidre. S'escalfa a 135 °C i s'hi addicionen 10 mg (0.06 mmol) d'azabisobutironitril i, gota a gota i lentament amb una xeringa, una solució de 156 µl (0.58 mmol) d'hidrur de tributilestany en 1.1 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 3), desaparició del producte de partida. La mescla de reacció es deixa 2 hores a 135 °C. Les anàlisi per cromatografia de gasos mostren l'aparició de dos pics nous a t_R : 4.16 i 4.40 minuts en una proporció (20:80).

Es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, fent servir inicialment pentà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat amb èter fins èter-pentà (5:95) obtenint-se per ordre d'elució les següents fraccions:

-30 mg (0.19 mmol, 68% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (5R)-5-etil-4,5,6-trimetil-5,6-dihidro-2H-piran, el dissolvent s'elimina destil.lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil.lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux de 5 cm,

-traces del producte (1R,6R)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

$[\alpha]_D^{18}$: -128.4° (c=1.76, CDCl₃)

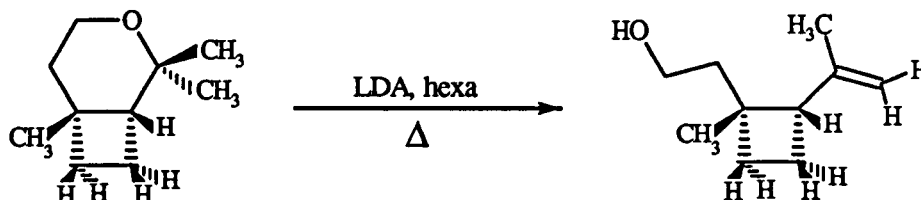
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (t, $J_{2',1'}$: 7.6 Hz, 3H, Me-2'), 1.15 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.48-1.60 (m, 3H, H-5, 2H-1'), 1.68 (s, b.a., 3H, Me-4), 4.05 (m, 2H, H-2), 5.38 (s, b.a., 1H, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 11.5 (CH_3), 21.7 (CH_2 , C-2'), 22.5 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.9 (CH_3), 47.3 (CH, C-5), 61.5 (CH_2 , C-2), 72.3 (C, C-6), 119.5 (C-3, CH), 133.6 (C, C-4).

IR (CDCl_3) ν : 2956, 2933, 2875, 1453, 1382, 1355, 1144, 1105 cm^{-1} .

EM m/e (%): 154 (M^+ , 2), 139 (M^+-15 , 4), 125 ($\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{CH}_2$, 1), 121 (2), 111 (4), 97 (6), 96 (47), 81 (100), 79 (11), 69 (13), 55 (12), 43 (32).

PREPARACIÓ DE (1*R*,2*S*)-1-(2'-HIDROXIETIL)-1-METIL-2-ISOPROPENIL-CICLOBUTÀ, (+)-GRANDISOL.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, es dissolen 150 mg (0.97 mmol) de (1*R*,6*R*)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà en 1.73 ml (12.66 mmol) d'isopropilamina acabada de destil.lar. Es refreda a -78 °C en un bany d'acetona i neu carbònica i s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 7.3 ml (11.68 mmol) de BuLi 1.6 M en hexà. La mescla es deixa agitant durant 20 minuts a aquesta temperatura. Llavors s'escalfa a 75-80 °C durant 56 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 20/ciclohexà 80) i per cromatografia de gasos.

Es refreda a temperatura ambient i la mescla de reacció s'addiciona, gota a gota, a 0 °C sobre un sistema bifàsic de 8 ml d'una solució saturada de NH₄Cl i 8 ml d'èter. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb (4x8 ml) d'èter. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb (2x5 ml) de HCl 1% i amb 5 ml d'una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent destil.lant a pressió atmosfèrica. El cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, fent servir una barreja d'èter-pentà (10:90) obtenint-se per ordre d'elució:

-39 mg (0.25 mmol) de producte de partida inalterat, el dissolvent s'elimina per destil.lació a pressió atmosfèrica,

-95 mg (0.62 mmol, 62% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,2*S*)-1-(2'-hidroxietil)-1-metil-2-isopropenil-ciclobutà, el dissolvent s'elimina destil.lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil.lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux de 5 cm. El producte es purifica microdestil.lant en el forn de boles giratories.

Dades físiques i espectroscòpiques:

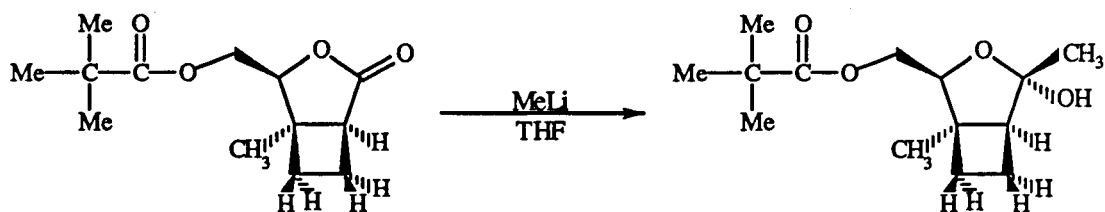
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-1}$), 1.42 (dddd, J_{gem} : 13.4 Hz, $J_{1',2'}$: 9.2 Hz, $J_{1',2'}$: 6.2 Hz, $J_{1',4a}$: 1.4 Hz, 1H, H-1'), 1.58 (dddd, J_{gem} : 11.2 Hz, $J_{4a,3b}$: 10.1 Hz, $J_{4a,3a}$: 8.5 Hz, $J_{4a,1'}$: 1.4 Hz, 1H, H-4a), 1.64 (s, broad, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 1.65 (dddd, J_{gem} : 13.4 Hz, $J_{4b,3b}$: 9.0 Hz, $J_{4b,3a}$: 2.6 Hz, $J_{4b,2'}$: 0.8 Hz, 1H, H-4b), 1.73 (ddd, J_{gem} : 13.4 Hz, $J_{1',2'}$: 9.1 Hz, $J_{1',2'}$: 5.8 Hz, 1H, H-1'), 1.78 (dddd, J_{gem} : 11.3 Hz, $J_{3a,4a}$: 8.5 Hz, $J_{3a,2}$: 8.3 Hz, $J_{3a,4b}$: 2.6 Hz, 1H, H-3a), 1.95 (dddd, J_{gem} : 11.3 Hz, $J_{3b,2}$: 10.4 Hz, $J_{3b,4a}$: 10.1 Hz, $J_{3b,4b}$: 9.0 Hz, 1H, H-3b), 2.51 (dd, $J_{2,3b}$: 10.4 Hz, $J_{2,3a}$: 8.3 Hz, 1H, H-2), 3.62 (ddd, J_{gem} : 10.4 Hz, $J_{2',1'}$: 9.2 Hz, $J_{2',1'}$: 5.8 Hz, 1H, H-2'), 3.67 (ddd, J_{gem} : 10.4 Hz, $J_{2',1'}$: 9.2 Hz, $J_{2',1'}$: 6.2 Hz, 1H, H-2'), 4.63 (dq, J_{gem} : 1.9 Hz, $J_{2''a,\text{Me}}$: 0.9 Hz, 1H, H-2''a), 4.82 (m, 1H, H-2''b).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 19.1 (CH_2 , C-3), 23.1 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-C}=\text{CH}_2$), 28.3 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-C}$), 29.2 (CH_2 , C-4), 36.8 (CH_2 , C-1'), 41.2 (C, C-1), 52.4 (CH, C-2), 59.8 (CH_2 , C-2'), 109.6 (CH_2 , $\text{CH}_2=\text{C}$), 145.1 (C, $\text{CH}_2=\text{C}$).

IR (film) ν : 3340 (b.a., OH), 3080, 2951, 2859, 1646 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1454, 1376, 1239, 1052, 1013 cm^{-1} .

EM m/e (%): 139 (M^+-15 , 1), 121 (5), 109 (26), 93 (12), 81 (10), 68 (100), 67 (77), 53 (31), 41 (46).

**PREPARACIÓ DE (1S,2R,4S,5R)-2,5-DIMETIL-4-PIVALOILOXIMETIL-3-OXA
BICICLO[3.2.0]HEPTAN-2-OL**



En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 246 mg (1.02 mmol) de (1S,4S,5R)-5-metil-4-pivaloïloximetil-3-oxabiciclo[3.2.0]heptan-2-ona en 20 ml de THF anhidre. La solució es refreda a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota mitjançant una xeringa, s'hi addicionen 800 μl (1.28 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant durant 2 hores a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Passat aquest temps la mescla de reacció s'addiciona gota a gota sobre 40 ml d'una solució saturada de NH_4Cl agitada vigorosament i a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu inicialment amb (3x15 ml) de clorur de metilè i llavors amb (3x15 ml) d'acetat d'etil. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb 15 ml d'una solució saturada de clorur sòdic, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna a pressió sobre silicagel emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:4) com a eluent, obtenint-se 236 mg (0.92 mmol, 90% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1S,2R,4S,5R)-2,5-dimetil-4-pivaloïloximetil-3-oxabiciclo[3.2.0]heptan-2-ol.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 64-66 $^{\circ}\text{C}$ (acetat d'etil-pentà)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: + 39.41 $^{\circ}$ (c=1.37, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-5}$), 1.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$), 1.60 (m, 2H, H-7a, H-6b), 1.95 (m, 2H, H-7b, H-6a), 2.22 (s, b.a., 1H, OH), 2.37 (ddd, $J_{1,7a}$: 6.5 Hz, $J_{1,7b}$: 4.3 Hz, $J_{1,6b}$: 3.3 Hz, 1H, H-1), 3.94 (dd, $J_{4,8a}$: 6.7 Hz, $J_{4,8b}$: 5.5 Hz, 1H, H-4), 4.12 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{8b,4}$: 5.5 Hz, 1H, H-8b), 4.15 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{8a,4}$: 6.7 Hz, 1H, H-8a).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, benzè- d_6) δ : 1.38 (s, 12H, 4xMe), 1.46 (s, 3H, Me), 1.57 (ddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{6b,7b}$: 10.4 Hz, $J_{6b,7a}$: 7.3 Hz, 1H, H-6b), 1.62 (dddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{7a,6a}$: 9.7 Hz, $J_{7a,6b}$: 7.3 Hz, $J_{7a,1}$: 5.5 Hz, 1H, H-7a), 1.89 (dddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{7b,6b}$: 10.4 Hz, $J_{7b,1}$: 9.1 Hz, $J_{7b,6a}$: 6.1 Hz, 1H, H-7b), 2.02 (ddd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{6a,7a}$: 9.77 Hz, $J_{6a,7b}$: 6.1 Hz, 1H, H-6a), 2.14 (s, b.a., 1H, OH), 2.50 (dd, $J_{1,7b}$: 9.1 Hz, $J_{1,7a}$: 5.5 Hz, 1H, H-1), 4.33 (dd, $J_{4,8a}$: 7.3 Hz, $J_{4,8b}$: 4.9 Hz, 1H, H-4), 4.44 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{8b,4}$: 4.9 Hz, 1H, H-8b), 4.59 (dd, J_{gem} : 11.6 Hz, $J_{8a,4}$: 7.3 Hz, 1H, H-8a).

IR (KBr) ν : 3476 (b.a., OH), 2977, 2955, 2934, 2884, 1714 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1476, 1397, 1318, 1190, 1144, 1121, 1038 cm^{-1} .

EM m/e (%): 239 ($\text{M}^+\text{-OH}$, 2), 145 (12), 136 (30), 111(23), 108 (31), 97 (44), 79 (46), 57 (100), 43 (54).

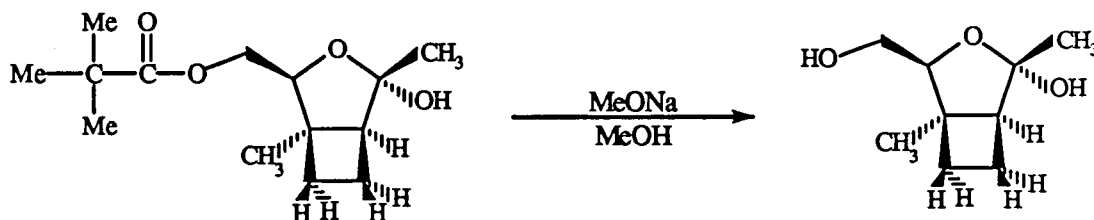
EM (ionització química/ NH_3) m/e (%): 274 (M^++18 , 1), 256 (M^+ , 2), 241 (M^+-15 , 2).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{H}_4$): C: 65.58%, H: 9.44%

Experimental: C: 65.69%, H: 9.50%

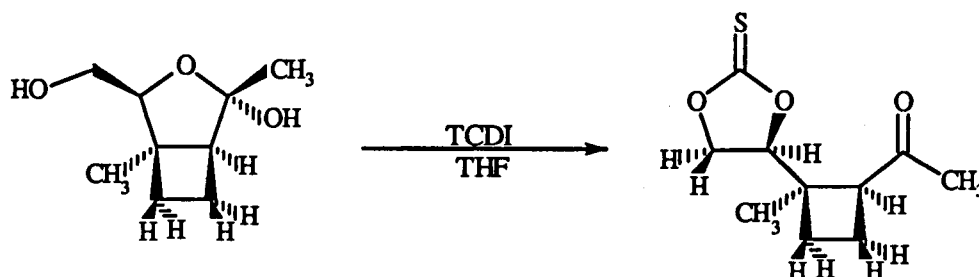
PREPARACIÓ DE (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2,5-DIMETIL-4-HIDROXI-3-OXABICICLO [3.2.0]HEPTAN-2-OL.



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 177 mg (0.69 mmol) de (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-pivaloïloximetil-3-oxabiciclo[3.2.0]heptan-2-ol en 20 ml de MeOH anhidre. Aleshores s'hi addicionen 62 mg (1.15 mmol) de metoxi sòdic i la mescla s'escalfa a reflux durant 3 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt).

La solució es deixa refredar a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a sequedat a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 15 ml d'aigua i s'extreu primer amb (4x15 ml) de clorur de metilè i després amb (4x15 ml) d'acetat d'etil. S'asseca la fase orgànica sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, rendint 119 mg (quantitatiu) de diol que s'emprarà en la següent reacció sense cap purificació ulterior.

PREPARACIÓ DE (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-METIL-2'-ACETIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLAN-2-TIONA.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, atmosfera d'argó i prèviament flamejat es dissolen 119 mg (0.69 mmol) de 2,5-dimetil-4-hidroximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol en 5 ml de THF anhidre. Aleshores, s'hi addicionen 272 mg (1.78 mmol) de *N-N'*-tiocarbonildiimidazole (90% de puresa) i la mescla s'escalfa a 60-65 °C durant 5 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 3/ hexà 1).

La solució es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un cru que es cromatografia en columna de silicagel, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:2) com a eluent, rendint 123 mg (0.57 mmol, 83% de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-metil-2'-acetil-ciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona.

Dades espectroscòpiques:

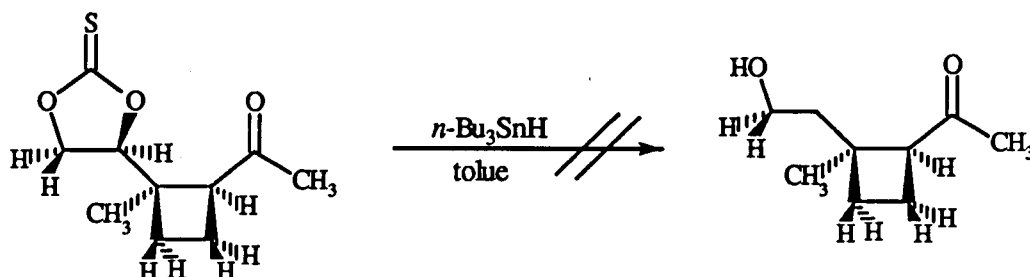
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.1 (s, 3H, Me-1'), 1.82 (m, 1H), 2.02 (s, 3H, CH₃CO), 2.03-2.30 (m, 3H), 3.07 (dd, J_{2',3'a}: 9.7 Hz, J_{2',3'b}: 9.1 Hz, 1H, H-2'), 4.38 (dd, J_{gem}: 9.7 Hz, J_{5a,4}: 6.7 Hz, 1H, H-5a), 4.75 (dd, J_{gem}: 9.7 Hz, J_{5b,4}: 8.5 Hz, 1H, H-5b), 5.39 (dd, J_{4,5b}: 8.5 Hz, J_{4,5a}: 6.7 Hz, 1H, H-4)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.4, 21.8, 27.6, 27.9, 44.2 (C-1'), 53.9 (C-2'), 70.9 (C-5), 85.0 (C-4), 191.8 (C=S), 209 (C=O).

IR (film) ν : 2959, 1703 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1479, 1385, 1360, 1329, 1287, 1159 cm^{-1} .

EM m/e ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$) (%): 214 (M^+ , 3), 213 (26), 112 (12), 110 (25), 98 (19), 97 (73), 85 (23), 69 (19), 67 (20), 57 (100), 53 (14), 41 (78).

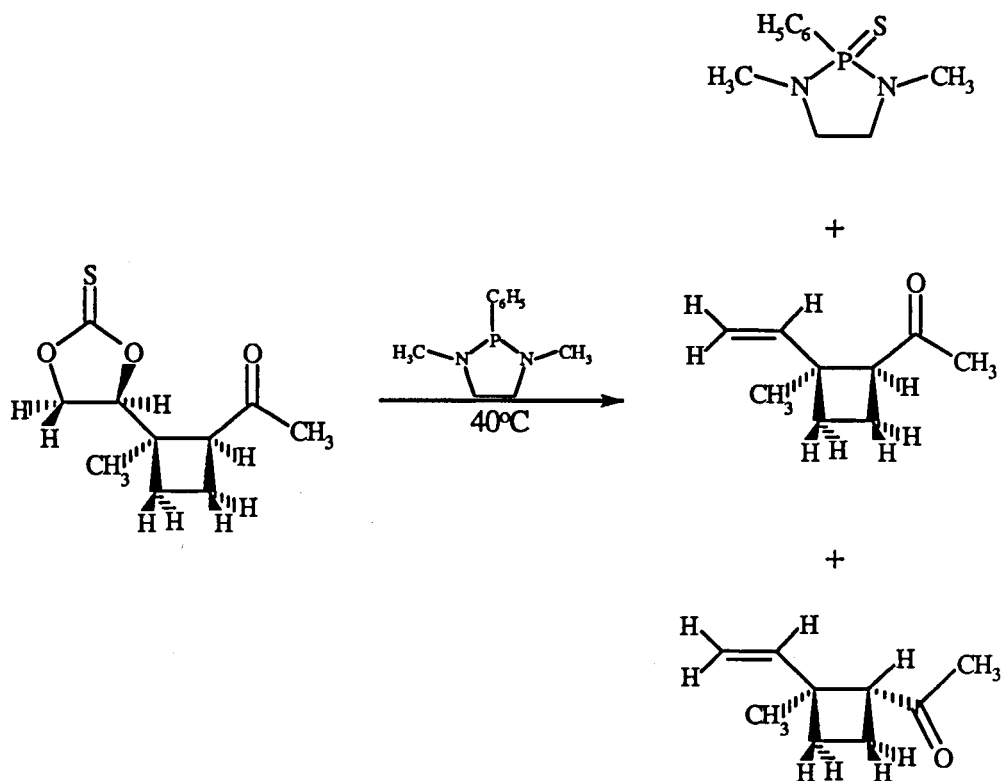
REACCIÓ DE (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-METIL-2'-ACETIL-CICLOBUTIL)-1,3-DIOXOLAN-2-TIONA AMB HIDRUR DE TRIBUTILESTANY.



En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, s'hi introdueixen 5 ml de toluè anhidre i s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona, gota a gota amb una xeringa, una solució de 50 mg (0.24 mmol) de (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-(1'-metil-2'-acetil-ciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona, 126 μl (0.47 mmol) d'hidrur de tributilestany i 5 mg (0.04 mmol) d'azabisobutironitril (AIBN) en 3.5 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 1). Per completar la reacció és necessària l'addició de més hidrur (2x35 μl) juntament amb l'iniciador de radicals (2x3 mg) a les 2 i 4 hores, finalitzant la reacció a les 6 hores (desaparició del producte de partida).

Es refreda a temperatura ambient i s'hi afegixen 3 ml de NaOH al 10% i es deixa durant 12 hores a 40 °C. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu repetides vegades amb èter, s'acidifica amb àcid clorhídric i s'extreu amb acetat d'etil. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obté un residu que, analitzat per cromatografia de capa fina i per cromatografia de gasos, correspon a una barreja complexa de productes. La cromatografia de columna sobre silicagel, a pressió, del residu fent servir inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat amb acetat d'etil fins acetat d'etil-hexà (1:1) rendeix productes de descomposició que no poden ser identificats per tècniques de RMN.

OBTENCIÓ DE (1S,2S)-1-ETENIL-2-ACETIL-1-METILCICLOBUTÀ I (1S,2R)-1-ETENIL-2-ACETIL-1-METILCICLOBUTÀ.



Es prepara un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera d'argó i refrigerant de reflux. Es flameja el sistema i s'hi introdueixen 37 mg (0.17 mmol) de (4S,1'R,2'S)-4-(1'-metil-2'-acetil-ciclobutil)-1,3-dioxolan-2-tiona. Llavors s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 100 μ l (0.54 mmol) de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diaza fosfolidina. S'escalfa a 40 °C i es deixa en agitació durant 24 hores a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (pentà 80/ èter 20) i per cromatografia de gasos.

Es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja de èter-pentà (10:90), obtenint-se per ordre d'elució:

-15 mg (0.11 mmol, 62% de rendiment) d'un líquid volàtil, el dissolvent s'elimina destil·lant a pressió atmosfèrica, que la seva anàlisi per cromatografia de gasos i per resonància magnètica nuclear de protó ens indica que està format per una barreja epimèrica de (1*S*,2*S*)-1-etenil-2-acetil-1-metilciclobutà i (1*S*,2*R*)-1-etenil-2-acetil-1-metilciclobutà,

-20 mg (0.09 mmol) d'un sòlid blanc de 1,3-dimetil-2-fenil-2-tiocarbonil-1,3,2-diazafosfolidina.

Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (s, 3H, Me), 1.85 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.05 (m, 1H, H-2), 5.02 (dd, J_{2'a,1}: 11.0 Hz, J_{gem}: 1.5 Hz, 1H, H-2a), 5.04 (dd, J_{2'b,1}: 17.5 Hz, J_{gem}: 1.5 Hz, 1H, H-2'b), 5.95 (dd, J_{1',2'b}: 17.5 Hz, J_{1',2'a}: 11.0 Hz, 1H, H-1').

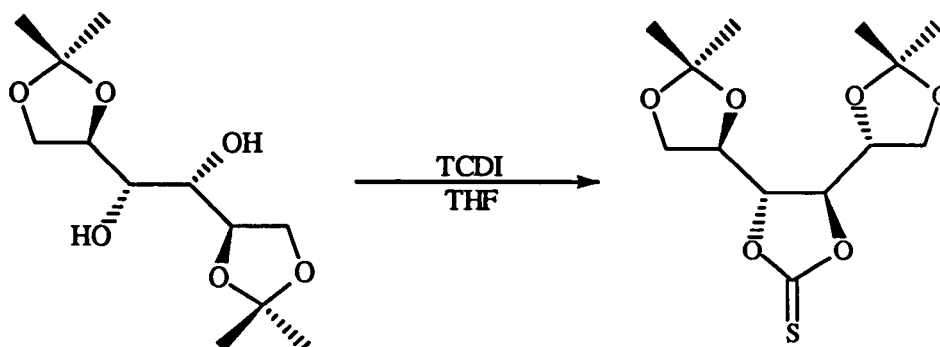
EM m/e (%) (C₉H₁₄O): 138 (M⁺,2), 123 (M⁺-15, 23), 109 (17), 95 (M⁺-CH₃CO, 69), 80 (14), 71 (11), 67 (100), 53 (30), 43 (65).

Dades espectroscòpiques:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 3H, Me), 1.85 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.18 (m, 1H, H-2), 5.03 (dd, J_{2'a,1}: 11.0 Hz, J_{gem}: 1.5 Hz, 1H, H-2a), 5.04 (dd, J_{2'b,1}: 17.5 Hz, J_{gem}: 1.5 Hz, 1H, H-2'b), 6.06 (dd, J_{1',2'b}: 17.5 Hz, J_{1',2'a}: 11.0 Hz, 1H, H-1').

EM m/e (%) (C₉H₁₄O): 138 (M⁺,1), 123 (M⁺-15, 21), 109 (13), 95 (M⁺-CH₃CO, 70), 80 (15), 71 (12), 68 (83), 67 (100), 55 (18), 53 (29), 43 (69).

PREPARACIÓ DE 1,2:5,6-DI-O-ISOPROPILIDEN-D-MANNITOL-3,4-TIONOCARBONAT.



Es prepara un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera d'argó i refrigerant de reflux. Després de flamejar el sistema s'hi introdueixen 941 mg (3.58 mmol) de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-D-mannitol i 25 ml de THF anhidre. Llavors, s'hi addicionen 1.30 g (7.30 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazole (905 de puresa) i s'escalfa a 60-65 °C durant 6 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 1).

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:3) com a eluent, obtenint-se així 1.01 g (3.32 mmol, 92% de rendiment) de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-D-mannitol-3,4-tionocarbonat com un sòlid cristal·lí.

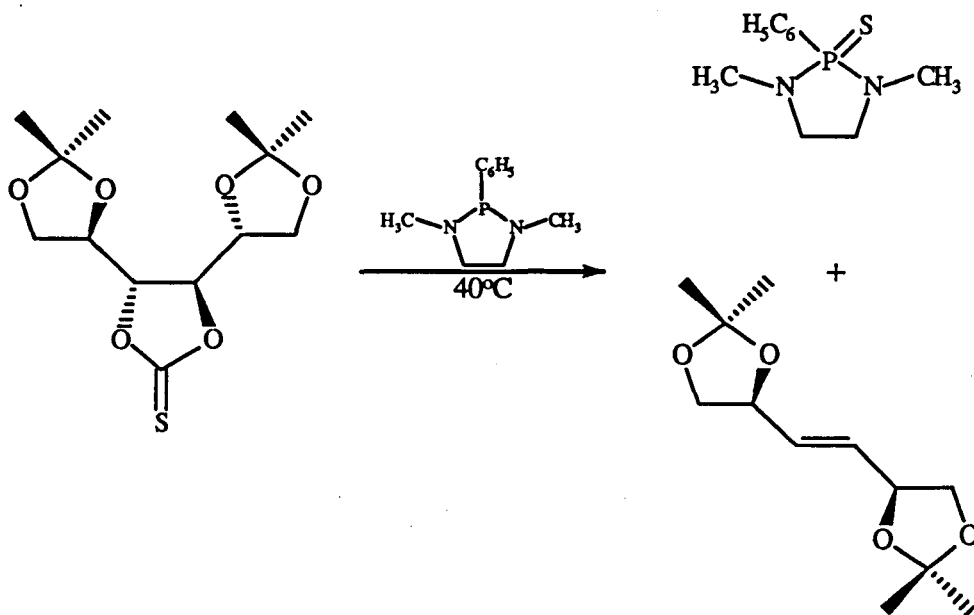
Dades espectroscòpiques:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.97 (dd, J_{gem} : 9.5 Hz, $J_{1a,2}$: 3.6 Hz, 1H, H-1a, H-6a), 4.13 (dd, J_{gem} : 9.5 Hz, $J_{1b,2}$: 6.5 Hz, 2H, H-1b, H-6b), 4.22 (m, 2H, H-2, H-5), 4.66 (m, 2H, H-3-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 24.3, 26.2, 65.4, 73.7, 82.6, 110.6, 190.4.

IR (KBr) ν : 2985, 2933, 2881, 1412, 1366, 1330, 1305, 1284, 1209, 1169, 1144 cm^{-1} .

OBTENCIÓ DE *TRANS*-3,4-DIDEHIDRO-3,4-DIDEOXI-1,2:5,6-DI-*O*-ISO
PROPILIDEN-*D*-TREO-HEXITOL.



Es prepara un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera d'argó i refrigerant de reflux. Es flameja el sistema i s'hi introdueixen 164 mg (0.54 mmol) de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden-*D*-mannitol-3,4-tionocarbonat. Llavors s'hi addiciona, gota a gota amb una xeringa, 300 μ l (1.62 mmol) de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina. S'escalfa a 40 °C i es deixa en agitació durant 24 hores a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina.

Es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja de clorur de metilè/ èter (95:5), obtenint-se per ordre d'elució les següents fraccions:

-109 mg (0.48 mmol) de 1,3-dimetil-2-fenil-2-tiocarbonil-1,3,2-diazafosfolidina com a un sòlid blanc,

-104 mg (0.46 mmol, 85% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com *trans*-3,4-didehidro-3,4-dideoxi-1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden-*D*-treo-hexitol.

Dades espectroscòpiques:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (m, 2H).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 31.9, 32.0, 49.15, 49.24, 127.9, 128.13, 131.3, 131.6, 133.7, 135.5.

IR (film) ν : 3053, 2971, 2921, 2851, 2811, 1417, 1437, 1343, 1255, 1213, 1153, 1104, 1028 cm^{-1} .

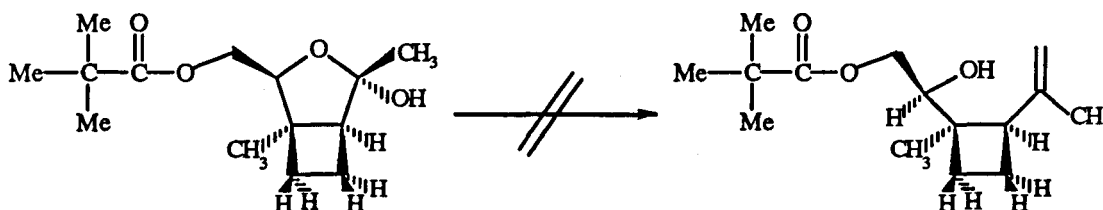
Dades espectroscòpiques:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (s, 3H), 3.55 (dd, J_{gem} : 8.0 Hz, J : 7.3 Hz, 2H, H-1, H-6), 4.09 (dd, J_{gem} : 8.0 Hz, J : 6.6 Hz, 2H, H-1, H-6), 4.5 (m, 2H, H-2, H-5), 5.78 (m, 2H, H-3, H-4).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 25.7, 26.5, 69.2, 75.8, 109.2, 130.7.

IR (KBr) ν : 2988, 2935, 2889, 1363, 1242, 1220, 1155, 1133, 1054 cm^{-1} .

INTENT D'OBTENCIÓ DE (1S,2R,1'S)-(1'-HIDROXI-2'-PIVALOILOXI-ETIL)-2-ISOPROPENIL-1-METIL-CICLOBUTÀ.



Utilitzant iodur de trifenilfosfoni/LDA a temperatura ambient.

En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es prepara una suspensió de 270 mg (0.66 mmol) de iodur de metiltrifenilfosfoni en 4 ml de THF anhidre. Es refreda a 0 °C i gota a gota amb una xeringa, s'hi addicionen 380 µl (0.60 mmol) de BuLi 1.6 M en hexà.

La solució vermellosa de l'ilur es deixa agitant 1 hora a aquesta temperatura. Aleshores s'hi addiciona a 0 °C, gota a gota amb una xeringa, una solució composta per 32 mg (0.125 mmol) de (1S,2R,4S,5R)-2,5-dimetil-4-pivaloioximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol en 1 ml de THF anhidre.

Acabada l'addició la mescla es deixa agitant a temperatura ambient. La reacció es contola per cromatografia de gasos. Després de 4 hores sense observar-se canvis, la reacció s'atura addicionant el cru de reacció a 30 ml d'una solució saturada de NH₄Cl a 0°C. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂ i amb AcOEt. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La cromatografia de columna a pressió a través de silicagel, emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:4) rendeix 26 mg (81%) de producte de partida inalterat.

Utilitzant iodur de trifenilfosfoni/LDA a 60 °C.

En un baló de dues boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es prepara una suspensió de 445 mg (1.10 mmol) de iodur de metiltrifenilfosfoni en 7 ml de THF anhidre. La suspensió

es refreda a 0 °C i, gota a gota amb una xeringa, s'hi addicionen 625 µl (1 mmol) de BuLi 1.6 M en hexà.

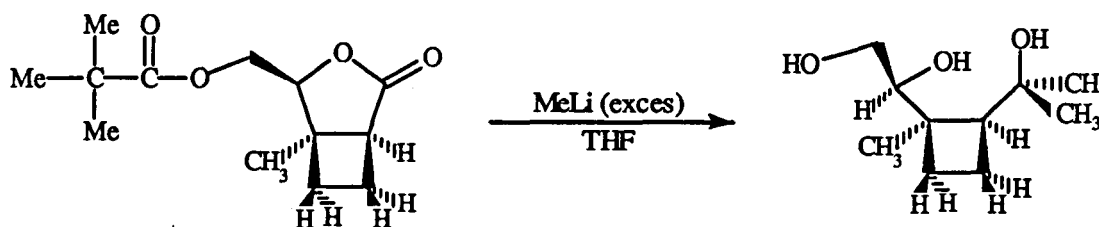
La suspensió vermellova de l'ilur es deixa agitant durant 1 hora. Aleshores s'hi addiciona a 0 °C, gota a gota, una solució composta per 51 mg (0.20 mmol) de (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ol en 1 ml de THF anhidre. Acabada l'addició la mescla s'escalfa a 60 °C i es deixa agitant 3 hores a aquesta temperatura. La reacció s'atura addicionant el cru de reacció a 20 ml d'una solució saturada de NH₄Cl a 0°C. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb (3x15 ml) de clorur de metilè i després amb (3x15 ml) d'acetat d'etil. Es seca la fase orgànica amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un cru que s'analitza per ¹H-RMN, observant-se que està format per una barreja complexa de productes i on no es detecten senyals de protons olefínics.

Utilitzant CH₂Br₂-Zn-TiCl₄.

En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es prepara una suspensió de 79 mg (1.21 mmol) de zinc en pols, 28 µl (0.40 mmol) de CH₂Br₂ en 2 ml de THF anhidre. Llavors s'hi addicionen, gota a gota i amb una xeringa, 291 µl (0.291 mmol) de TiCl₄ 1.0 M en clorur de metilè a 25 °C. La reacció es exotèrmica i la solució es torna de color fosc. Després de 15 minuts s'addiciona, gota a gota, una solució de 69 mg (0.27 mmol) en 500 µl de THF anhidre. La suspensió es deixa agitant durant 20 hores a temperatura ambient.

Passat aquest temps la mescla de reacció es dilueix amb 4 ml d'èter etílic i s'addiciona sobre 8 ml d'àcid clorhídric 1M. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb (4x10 ml) d'èter etílic. La fase orgànica es renta amb (2x5 ml) d'una solució saturada de NaCl, s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un cru que, analitzat per cromatografia de gasos, correspon a una barreja complexa de productes on el producte de partida és present en una proporció del 20%. No s'intenta l'aïllament de productes d'aquesta mescla que presenta un espectre de ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) on no s'observen senyals de protons olefínics.

PREPARACIÓ DE (-)-(1*R*,2*S*,1'*S*)-1-1',2'-DIHIDROXIETIL-1-METIL-2-1''-HIDROXI-1''-METILETILCICLOBUTÀ



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 550 mg (2.30 mmol) de (1*S*,4*S*,5*R*)-5-metil-4-pivaloiloximetil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona en 51 ml de THF anhidre. La solució es refreda a -78 °C en un bany d'acetona i neu carbònica i, gota a gota amb una xeringa, s'addicionen 8.5 ml (13.60 mmol) de MeLi 1.6 M en èter etílic. La mescla es deixa agitant 1 hora a -78 °C i 2 hores a temperatura ambient

Passat aquest temps s'hi addiciona lentament 35 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu primer amb (3x25 ml) de CH₂Cl₂ i després amb (3x25 ml) d'AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques i la resultant es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 413 mg (2.20 mmol, 96% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*R*,2*S*,1'*S*)-1-1',2'-dihidroxietil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà.

Dades físiques i espectroscòpiques :

p.f.: 104-106 °C (acetat d'etil-pentà) sublima
 [α]_D¹⁸: -21.8° (c=1.28, CHCl₃)

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (s, 3H, Me), 1.07 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me), 1.48 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.9 (s, b.a., 1H, OH), 3.42 (dd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{2'b,1}$: 9.5 Hz, 1H, H-2'b), 3.58 (m, b.a., 2H, H-2'a, H-OH), 4.00 (dd, $J_{1',2'a}$: 9.5 Hz, $J_{1',2'b}$: 2.9 Hz, 1H, H-1'), 5.60 (s, b.a., 1H, OH).

^1H -RMN (250 MHz, benzè d_6) δ : 0.9 (s, 6H, 2xMe), 1.05 (s, 3H, Me), 1.40 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 2H), 2.85 (s, b.a., 1H, OH), 3.55 (dd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{2'b,1}$: 10.2 Hz, 1H, H-2'b), 3.65 (dd, J_{gem} : 10.9 Hz, $J_{2'a,1}$: 3.6 Hz, 1H, H-2'a), 4.07 (dd, $J_{1',2'b}$: 10.2 Hz, $J_{1',2'a}$: 3.6 Hz, 1H, H-1').

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 18.7 (CH_2), 25.5 (CH_2), 27.4 (CH_3), 28.7 (CH_3), 29.0 (CH_3), 45.4 (C, C-1), 57.7 (CH, C-2), 62.1 (CH_2 , C-2'), 71.5 (C, C-1''), 73.6 (CH, C-1').

IR (KBr) ν : 3369-3289 (b.a., OH), 2972, 2948, 2890, 2854, 1478, 1380, 1200, 1085, 1056 cm^{-1} .

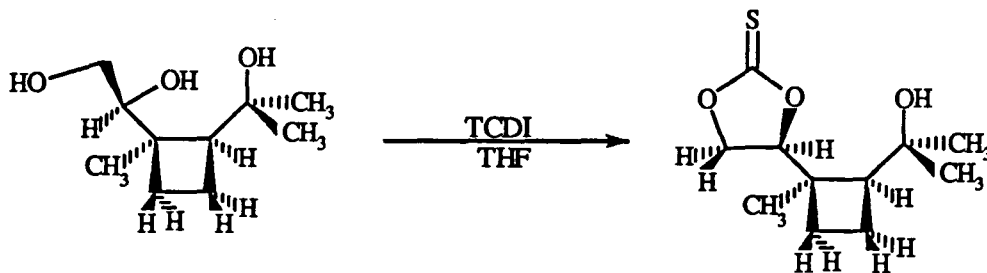
EM m/e (%): 173 (M^+-15 , 1), 157 (3), 155 (6), 139 (28), 110 (32), 99 (13), 95 (77), 82 (18), 81 (51), 69 (100), 59 (36).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$): C: 63.80%, H: 10.71%

Experimental: C: 63.72%, H: 10.77%

PREPARACIÓ DE (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-1'-METIL-2'-(1''-HIDROXI-1''-METILETIL) CICLOBUTIL-1,3-DIOXOLAN-2-TIONA.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat es dissolen 250 mg (1.33 mmol) de (1*R*,2*S*,1'*S*)-1,1',2'-dihidroxiètil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà en 13 ml de THF anhidre. Llavors s'hi addicionen 343 mg (1.73 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazole (90% de puresa) i s'escalfa a 55-60 °C durant 5 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 3/ hexà 1).

Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es cromatografia en columna a pressió sobre gel de sílice emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:2) com a eluent, rendint 257 mg (1.12 mmol, 84% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-1'-metil-2'-(1''-hidroxi-1''-metiletil)ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 107-109 °C (acetat d'etil-pentà)

$[\alpha]_D^{18}$: -56.3° (c=1.54, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.68 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 4.51 (dd, J_{gem} : 9.5 Hz, $J_{5a,4}$: 7.3 Hz, 1H, H-5a), 4.74 (dd, J_{gem} : 9.5 Hz, $J_{5b,4}$: 8.1 Hz, 1H, H-5b), 5.62 (dd, $J_{4,5b}$: 8.1 Hz, $J_{4,5a}$: 7.3 Hz, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 18.0 (CH_2), 21.5 (CH_3), 28.82 (CH_2), 28.86 (CH_3), 29.6 (CH_3), 45.2 (C, C-1'), 54.8 (CH, C-2'), 71.1 (C, C-1''), 71.6 (CH_2 , C-5), 86.3 (CH, C-4), 192.5 (C=S).

IR (KBr) ν : 3447 i 3412 (b.a., OH), 2970, 1378, 1362, 1275, 1208, 1183 cm^{-1} .

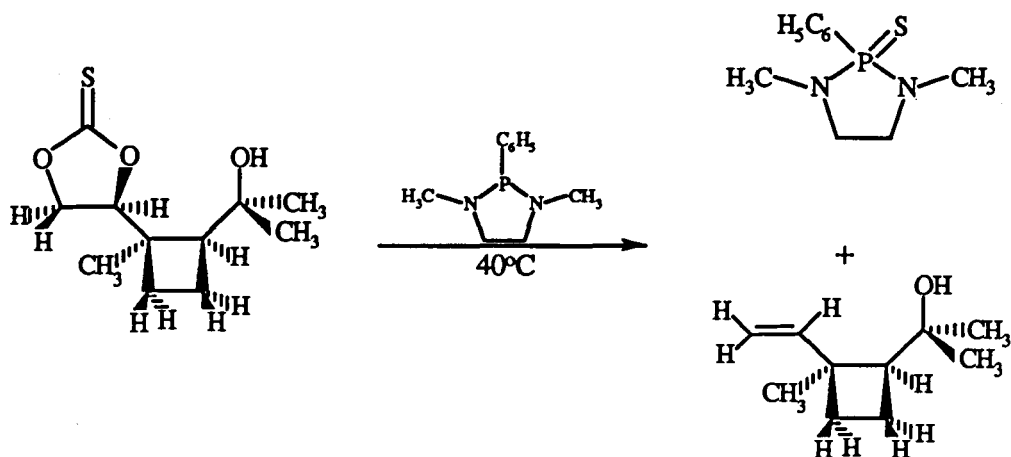
EM m/e (%): 231 ($\text{M}^++1,1$), 230 (M^+ , 5), 169 (1), 155 (10), 140 (9), 139 (91), 121 (13), 111(23), 97 (12), 95 (49), 81 (38), 69 (100), 67 (30), 60 (64), 43 (90).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$): C: 57.38%, H: 7.88%, S: 13.92%

Experimental C: 57.35%, H: 7.89%, S: 13.88%

PREPARACIÓ DE (1*S*,2*S*)-1-ETENIL-2-(1-HIDROXI-1-METILETIL)-1-METILCICLOBUTÀ



Es prepara un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, atmosfera d'argó i refrigerant de reflux. Es flameja el sistema i s'hi introdueixen 167 mg (0.72 mmol) de (4*S*,1'*R*,2'*S*)-4-1'-metil-2'-(1"-hidroxi-1"-metiletíl)ciclobutil-1,3-dioxolan-2-tiona. Llavors s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 416 µl (2.26 mmol) de 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina. S'escalfa a 40 °C i es deixa en agitació durant 24 hores a aquesta temperatura. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (dissolvents) i per cromatografia de gasos.

Es refreda a temperatura ambient i el cru de reacció es cromatografia en columna de gel de sílice, a pressió, emprant una barreja d'èter etílic-pentà (5:95) com a eluent, obtenint-se així per ordre d'elució les següents fraccions:

-86 mg (0.55 mmol, 77% de rendiment) d'un oli volàtil identificat per les seves dades espectroscòpiques i físiques com (1*S*,2*S*)-1-etenil-2-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1-metilciclobutà, en aquest cas el dissolvent s'elimina destil.lant a pressió atmosfèrica,

-128 mg (0.56 mmol) d'un sòlid blanc de 1,3-dimetil-2-fenil-2-tiocarbonil-1,3,2-diazafosfolidina.

Dades físiques i espectroscòpiques:

$[\alpha]_D^{15}$: + 35.24° (c=1.30, CDCl₃)

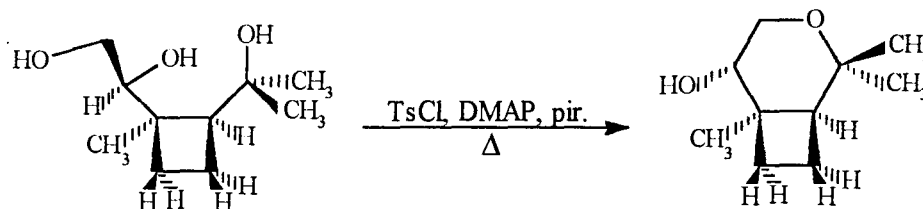
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 0.98 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.6-1.9 (m, 4H), 1.95-2.15 (m, 2H), 5.09 (dd, J_{trans} : 17.5 Hz, J_{gem} : 1.5 Hz, 1H, H-3'), 5.11 (dd, J_{cis} : 11.3 Hz, J_{gem} : 1.5 Hz, 1H, H-2'), 6.37 (dd, J_{trans} : 17.5 Hz, J_{cis} : 11.3 Hz, 1H, H-1').

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 17.32 (CH₂), 27.72 (CH₃), 28.01 (CH₃), 28.22 (CH₃), 30.39 (CH₂), 44.95 (C, C-1), 56.36 (CH, C-2), 72.14 (C-1"), 112.61 (CH₂, H₂C=), 143.67 (CH, HC=).

IR (CDCl₃) ν: 3570, 3080, 2973, 2935, 2859, 1630, 1550, 1462, 1371, 1321, 1234 cm⁻¹.

EM m/e (C₁₀H₁₈O) (%): 139 (M⁺-15, 3), 121 (19), 111 (16), 93 8379, 85 (16), 81 (26), 71 (44), 68 (100), 67 (73), 59 (59).

PREPARACIÓ DE (1*S*,5*S*,6*R*)-5-HIDROXI-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO [4.2.0]OCTÀ.



Es prepara un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent d'argó sec. Es flameja el sistema i s'hi introdueixen 220 mg (1.17 mmol) de (1*R*,2*S*,1'*S*)-1-1',2'-dihydroximetil-1-metil-2-1''-hidroxi-1''-metiletilciclobutà en 6 ml de piridina anhidra. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 268 mg (1.40 mmol) de clorur de tosíl i una quantitat catalítica de DMAP. Llavors la mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 4 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 2/hexà 1), on s'observa la formació inicial de l'alcohol primari tosilat i posteriorment la progressió d'aquest cap al producte ciclat, i per cromatografia de gasos.

La solució es refreda a temperatura ambient, es dilueix amb 20 ml de clorur de metilè i es renta amb (2x10 ml) d'una solució d'àcid clorhídric 10% i amb 10 ml d'una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es cromatografia en columna a pressió sobre gel de sílice emprant una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:3), obtenint-se així 162 mg (0.95 mmol, 82% de rendiment) d'un sòlid identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,5*S*,6*R*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabíciclo [4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 68-70 °C (acetat d'etil-pentà)

$[\alpha]_D^{18}$: + 4.56° (c=1.09, CHCl₃)

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (s, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.42 (d, J: 5.1 Hz, 1H, OH), 1.52-1.74 (m, 3H), 1.82-2.00 (m, 2H), 3.30 (dd, J_{gem} : 11.0 Hz, $J_{4b,5}$: 11.0 Hz, 1H, H-4b), 3.45 (dd, J_{gem} : 11.0 Hz, $J_{4a,5}$: 4.4 Hz, 1H, H-4a), 4.10 (m, $J_{5,4b}$: 11.0 Hz, $J_{5,\text{OH}}$: 5.1 Hz, $J_{5,4a}$: 4.4 Hz, 1H, H-5).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 19.1 (CH_2), 20.8 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.6 (CH_3), 30.7 (CH_2), 41.4 (C, C-7), 50.8 (CH, C-1), 61.4 (CH_2 , C-4), 71.6 (CH, C-5), 71.8 (C, C-2).

IR (film) ν : 3415 (b.a., OH), 2974, 2936, 2908, 2873, 1082, 1050 cm^{-1} .

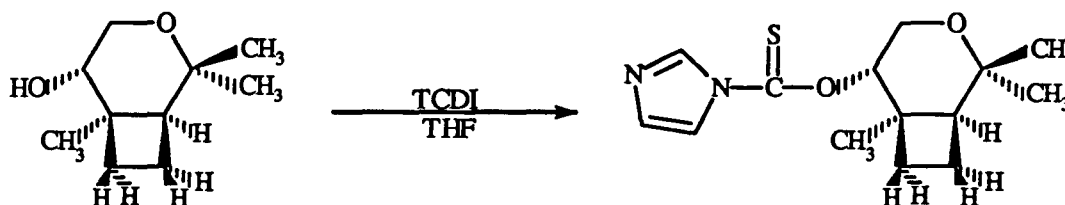
EM m/e: (%) 170 (M^+ , 1), 155 (M^+-15 , 100), 127 (13), 97 (25), 95 (826), 83 (12), 71 (54), 69 (32), 59 (27).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$): C: 70.55%, H: 10.66%

Experimental: C: 70.58%, H: 10.70%

PREPARACIÓ DE (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-TIOCARBONILIMIDAZOL-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, corrent d'argó sec i prèviament flamejat, es dissolen 80 mg (0.47 mmol) de (1*S*,5*S*,6*R*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà en 4 ml de THF anhidre. Aleshores, s'hi addicionen 196 mg (1.22 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazole i la mescla de reacció s'escalfa fins un lleuger reflux (65-70 °C) durant 6 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 3/ hexà 1) i per cromatografia de gasos (desaparició del producte de partida).

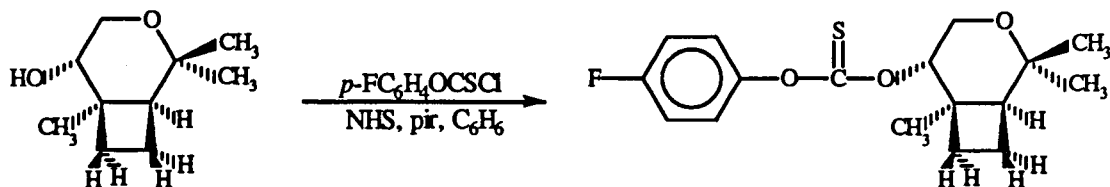
Es refreda a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es cromatografia en columna a través de silicagel, a pressió, fent servir una barreja d'acetat d'etil-hexà (1:1) com a eluent. D'aquesta manera s'obtenen 108 mg (0.38 mmol, 82 % de rendiment) d'un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo [4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

$[\alpha]_D^{17}$: -15.68° (c=1.28, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me), 1.60-1.91 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 3.50 (dd, J_{gem} : 11.0 Hz, $J_{4b,5}$: 10.2 Hz, 1H, H-4b), 3.78 (dd, J_{gem} : 11.0 Hz, $J_{4a,5}$: 5.1 Hz, 1H, H-4a), 5.96 (dd, $J_{5,4b}$: 10.2 Hz, $J_{5,4a}$: 5.1 Hz, 1H, H-5), 7.00 (s, 1H, H-4'), 7.56 (s, 1H, H-5'), 8.30 (s, 1H, H-2').

PREPARACIÓ DE (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-(4-FLUOROFENOXI-TIOCARBONIL)-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, s'hi introdueixen 76 mg (0.45 mmol) de (1*S*,5*S*,6*R*)-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà en 2.0 ml de benzè anhidre, 5 mg (0.11 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida i 113 μ l (1.41 mmol) de piridina anhidra. Llavors s'hi addicionen, gota a gota amb una xeringa, 131 μ l (0.94 mmol) de clorur de 4-fluorotiofenol. La mescla de reacció s'escalfa a 55 °C durant 2 hores. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 2) i per cromatografia de gasos (desaparició del producte de partida).

Es refreda a temperatura ambient i tot el cru de reacció es cromatografia en columna sobre gel de sílice, a pressió, fent servir inicialment hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins arribar a una proporció d'èter-hexà (10:90). S'obtenen així, 130 mg (0.40 mmol, 90% de rendiment) d'un sòlid cristal·lí identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-(4-fluorofenoxi-tiocarbonil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octà.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.f.: 97-99 °C (èter-pentà)
 $[\alpha]_D^{15}$: + 32.0° (c=1.0, CHCl₃)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.03 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 6H, 2xMe), 1.57-1.82 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.92-2.15 (m, 2H), 3.50 (dd, J_{gem} : 11.1 Hz, $J_{4b,5}$: 10.8 Hz, 1H, H-4b), 3.78 (dd, J_{gem} : 11.1 Hz, $J_{4a,5}$: 5.1 Hz, 1H, H-4a), 5.70 (dd, $J_{5,4b}$: 10.8 Hz, $J_{5,4a}$: 5.1 Hz, 1H, H-5), 7.03 (s, 2H), 7 mirar.

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 19.2 (CH_2), 22.3 (CH_3), 24.8 (CH_3), 25.4 (CH_3), 30.8 (CH_2), 41.2 (C, C-6), 51.6 (CH, C-1), 56.9 (CH_2 , C-4), 71.9 (C, C-2), 82.6 (CH, C-5), 117.8 (CH, C-4'), 130.8 (CH, C-5'), 136.7 (CH, C-2'), 183.9 (C=S).

IR (KBr) ν : 2971, 1465, 1387, 1355, 1334, 1314, 1265, 1231, 1183, 1098, 995 cm^{-1} .

EM (ionització química/ NH_3) m/e (%) : 298 (M^{++18} , 2), 281 (M^{++1} , 100), 154 (5), 153 (43), 112 (29), 95 (84).

EM m/e (%): 199 (2), 154 (1), 153 (M^+-127 , 3), 152 (12), 124 (17), 109 (47), 95 (100), 79 (86), 60 (30).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$): C: 59.97%, H: 7.20%, N: 10.00%, S: 11.41%

Experimental: C: 59.97%, H: 7.09%, N: 10.00%, S: 11.12%

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 19.1 (CH_2), 20.04 (CH_3), 24.8 (CH_3), 25.4 (CH_3), 30.9 (CH_2), 41.1 (C, C-6), 51.5 (CH, C-1), 57.1 (CH_2 , C-4), 71.8 (C, C-2), 83.6 (CH, C-5), 116.1 (d, $J_{\text{C-Fortho}}$: 23.2 Hz, 2C, C-3'), 123.3 (d, $J_{\text{C-Fmeta}}$: 8.7 Hz, 2C, C-2'), 149.1 (d, $J_{\text{C-Fpara}}$: 2.8 Hz, 1C, C-1'), 160.5 (d, $J_{\text{C-Fipso}}$: 243.9 Hz, 1C, C-4'), 195.1 (C=S).

IR (film) ν : 3071, 2977, 1504, 1353, 1327, 1287, 1241, 1192, 1133, 1076, 1039 cm^{-1} .

EM (ionització química/ NH_3) m/e (%): 342 ($\text{M}^{++18,16}$), 325 ($\text{M}^{++1,0.3}$), 281 (2), 154 (11), 153 (95), 112 (29), 95 (100).

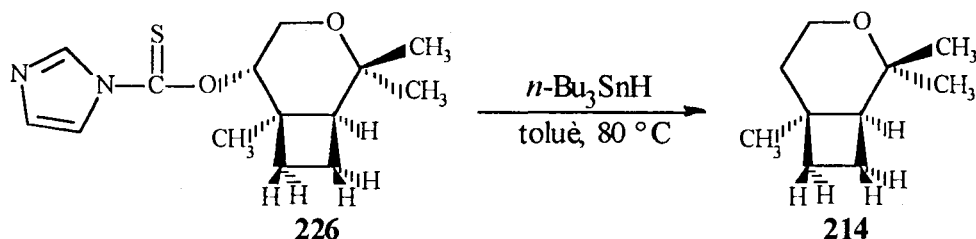
EM m/e (%): 243 (1), 155(1), 153 (4), 137 (2), 95 (100), 83 (21), 79 (55), 69 (38), 43 (31).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{SF}$): C: 62.94%, H: 6.52%, S: 9.88%

Experimental: C: 62.59%, H: 6.26%, S: 9.40%

PREPARACIÓ DE (1*S*,6*S*)-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICICLO[4.2.0]OCTÀ.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, adaptador claisen, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, prèviament flamejat, s'hi introdueixen 528 μl de toluè anhidre i 355 μl (1.32 mmol) d'hidrur de tributilestany. S'escalfa a 80 $^\circ\text{C}$ i s'hi addicionen 10 mg (0.06 mmol) d'azabisobutironitril i, gota a gota i lentament amb una xeringa, una solució de 95 mg (0.33 mmol) de (1*S*,5*S*,6*R*)-5-*O*-tiocarbonilimidazol-2,2,6-trimetil-3-oxabíciclo[4.2.0]octà en 3.7 ml de toluè anhidre. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina (AcOEt 1/ hexà 3), desaparició del producte de partida. Després de l'addició s'observa per aquesta tècnica la quasi total desaparició del producte de partida. Les anàlisi per cromatografia de gasos mostren l'aparició de dos pic nous a t_R : 4.16 i 4.40 minuts en una proporció (94:6). La mescla de reacció es deixa 2 hores a 80 $^\circ\text{C}$.

Es refreda a temperatura ambient i tot el cru de reacció es cromatografia en columna sobre silicagel, a pressió, emprant inicialment pentà com eluent i augmentant gradualment la polaritat amb èter fins èter-pentà (5:95) obtenint-se per ordre d'elució les següents fraccions:

-en la primera fracció s'elueix traces del producte (5*S*)-5-etil-4,5,6-trimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran,

-39 mg (0.25 mmol, 75% de rendiment) d' un oli identificat per les seves dades espectroscòpiques com (1*S*,6*S*)-2,2,6-trimetil-3-oxabíciclo[4.2.0]octà, en aquest cas el dissolvent s'elimina destil.lant a pressió atmosfèrica amb un muntatge de destil.lació en el que hi ha acoblat una columna Vigreux de 5 cm. El producte es purifica microdestil.lant en el forn de boles giratories.

Dades físiques i espectroscòpiques:

p.eb.: 95 $^\circ\text{C}$ (forn/ 45 torr)

$[\alpha]_D^{18}$: 19.41 $^\circ$ (c=0.42, CDCl_3)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20-1.40 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 1.79-1.96 (m, 2H), 3.53 (ddd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{4,5}: 12.2 Hz, J_{4,5}: 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.59 (ddd, J_{gem}: 12.2 Hz, J_{4,5}: 6.1 Hz, J_{4,5}: 1.8 Hz, 1H, H-5)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 18.2 (CH₂), 24.7 (CH₃), 26.2 (CH₃), 27.9 (CH₃), 32.7 (CH₂), 33.9 (CH₂), 35.4 (C, C-6), 47.7 (CH, C-1), 57.7 (CH₂, C-4), 70.7 (C, C-2).

IR (CDCl₃) ν: 2974, 2951, 2867, 1483, 1377, 1366, 1215, 1179, 1088, 1069 cm⁻¹.

EM m/e (%): 154 (M⁺, 1), 139 (M⁺-15, 93), 111 (48), 95 (10), 81 (82), 71 (24), 69 (100), 55 (22), 43 (48), 41 (50).